

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域： 「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」
2. 研究開発課題名： 「サル大脳認知記憶神経回路の電気生理学的研究」
3. 研究開発代表者： 宮下 保司（学校法人順天堂 順天堂大学 医学部）
4. 研究開発の成果

霊長類の認知記憶は思考をはじめとするさまざまな高次精神機能の基礎である。私達はリンゴを見ると、連想によりさまざまな記憶対象、例えば「 $F=ma$ 」というニュートンの数式を思い出すことができる（図 1 A）。どのような脳内機構によりこのような想起が可能になるのだろうか？ 本研究では、大脳側頭葉・前頭葉皮質の微小神経回路を同定して、これらがどのように協調的に組織化されて記憶や想起が可能になるかを明らかにすることをめざした（図 1 B）。

研究期間全体では、次のような成果が得られた。まず大脳における記憶想起の起源となる神経回路の解明に成功した。手がかり図形から連想によって記憶対象図形を想起する課題（対連合記憶課題）をサルに課し、大脳側頭葉神経細胞群の活動を記録した。手がかり図形情報を保持する「手がかり図形保持ニューロン」と、記憶対象図形（対図形）の想起時に活動する「対図形想起ニューロン」を同定してそれらニューロン間の信号伝達を調べた。その結果、対図形想起ニューロンにおいて記憶想起信号が生成されるのに先立って、手がかり図形保持ニューロンから対図形想起ニューロンへと神経信号が伝達されることがわかった（図 2 A）。更に、その信号伝達が引き金となって、次の対想起ニューロンへと信号が伝播していくことが明らかになった（図 2 B）。これは、手がかり図形保持ニューロンからの信号伝達によって対図形想起ニューロンで生成された記憶想起信号が、さらに増幅されていく過程を示している。こうして、記憶想起信号が側頭葉内のセル・アセンブリ（“cell assembly”）間の相互作用によって生み出され、大脳各層にわたる神経回路に伝達されていく様子が明らかになった。この結果は、かつて Donald Hebb が提唱したフェイズ・シーケンス（“Phase sequence”）が脳情報処理の基礎であるとの仮説に直接的証拠を与えるものである（図 2 C）。

では、この記憶想起のもととなる記憶記憶過程はどのような神経回路で実現されるのだろうか？ 従来は、或る脳領域における記憶表象は、その領域において生成されて支配的な神経表象になると考えられてきた。本研究では、新しい仮説として『低次領域で神経表象の「前駆コード」が少数生成され、それが高次領域において「増殖」する』という「前駆コード生成→増殖仮説」を提起した。サル側頭葉において複数ニューロン活動を同時記録し、図形間対連合の神経表象を生成する神経回路を明らかにし、後者の仮説が正しいことを初めて実証した。これらの結果から、霊長類大脳皮質で、記憶の記憶・想起を司る領域間、領域内の信号伝播原理が初めて明らかになった。

本研究は、新しい電気生理学的的方法による神経回路解析の成果と同時に、RNAi と ChR2-assisted search を組み合わせて局所神経回路並びにその可塑的变化を解析する方法等、ウイルスベクターを用いて大脳神経回路を選択的に操作する基盤技術の開発にも成功した。今後はこうした遺伝子導入技術に基づいて霊長類の局所/大域神経回路の因果性解析ならびに行動へのインパクトの研究へと展開することが期待される。

本研究は、新しい電気生理学的的方法による神経回路解析の成果と同時に、RNAi と ChR2-assisted search を組み合わせて局所神経回路並びにその可塑的变化を解析する方法等、ウイルスベクターを用いて大脳神経回路を選択的に操作する基盤技術の開発にも成功した。今後はこうした遺伝子導入技術に基づいて霊長類の局所/大域神経回路の因果性解析ならびに行動へのインパクトの研究へと展開することが期待される。

### 主要な発表論文

- (1) Takeda M, Koyano WK, Hirabayashi T, et al. (2015) Top-down regulation of laminar circuit via inter-area signal for successful object memory recall in monkey temporal cortex. *Neuron* 86: 840-852.
- (2) Hirabayashi T, Takeuchi D, Tamura K, et al. (2013) Microcircuits for hierarchical elaboration of object coding across primate temporal areas. *Science* 341: 191-195.
- (3) Miyamoto K, Osada T, Adachi Y, et al. (2013) Functional differentiation of memory retrieval network in macaque posterior parietal cortex. *Neuron* 77: 787-799.

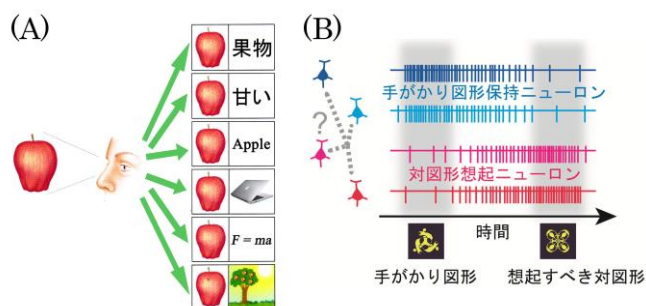


図1：記憶想起の起源は？ (A) 知識は連想記憶から創られる。(B) 大脳記憶ニューロン群はどのような神経回路の動作によって想起を実現するのか？

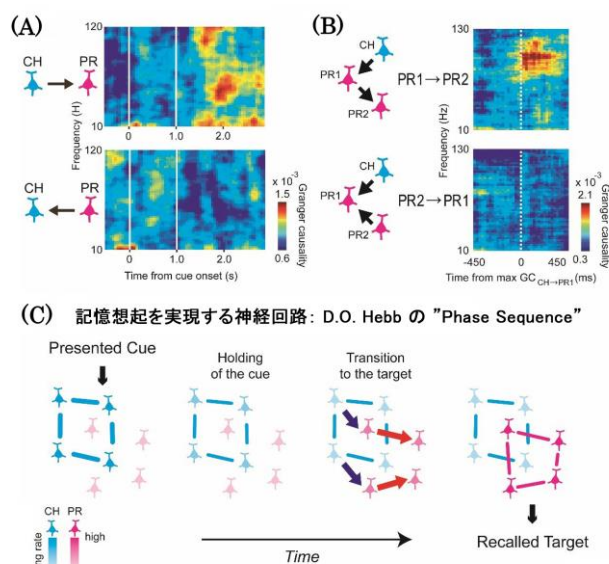


図2：記憶想起を実現する神経回路。(A) 手がかり図形保持ニューロン(CH) から対図形想起ニューロン(PR) へと神経信号が伝達される。(B) 次の対想起ニューロンへと伝播していく。(C) 手がかり信号(Presented Cue)のセル・アセンブリから想起対象(Recalled Target)のセル・アセンブリへの信号の流れが実証され、記憶想起が“Phase Sequence”で実現されることが示された。