平成２５年１月７日
科学技術振興機構（ＪＳＴ）
Tel：03-5214-8404(広報課)
東京大学 大学院医学系研究科
Tel：03-5841-3304(総務係)

記憶を思い出す源となる神経回路を解明

ポイント

- 脳の記憶を思い出すための仕組みは解明されていなかった。
- サルの大脳側頭葉で、記憶を思い出す際に働く信号の生成や伝播を担う神経回路を発見。
- 記憶障害の研究や連想型データベースの検索効率化などへの応用に期待。

ＪＳＴ 課題達成型基礎研究の一環として、東京大学 大学院医学系研究科の宮下 保司教授、平林 敏行　助教らは、サルを被験動物とした実験により、記憶を思い出す時の信号の生成と伝播を担う神経回路を発見しました。

大脳の側頭葉[注1)]は、物体についての記憶を司る脳の領域であり、物事を覚え込んだり、思い出したりする時に活動する神経細胞が多く存在することが知られています。しかし、これらの神経細胞が、どのような神経回路を形成し、連携することによって記憶を思い出す信号を生成しているのかは分かっていませんでした。

本研究グループは、１つの図形（例えば鉛筆）を手がかりにして、事前に対として記憶している別の図形（消しゴム）を連想する作業を遂行中のサルの側頭葉で、複数の神経細胞群の活動を同時に記録しました。その結果、手がかり図形（鉛筆）に応答しその情報を保持するニューロン（手がかり図形保持ニューロン）から、別の図形（消しゴム）を思い出す時に活動するニューロン（対図形想起ニューロン）へと特異的に神経信号が伝達し、それがさらに他の対図形想起ニューロンへと伝播していくことによって、記憶想起信号が生成され、増幅されることが分かりました。これにより、私たち霊長類が物体についての記憶を思い出す際に用いられる側頭葉の神経回路とその動作が初めて明らかになりました。

今回用いた複数の神経細胞群の活動を同時に記録し、解析する手法により、記憶想起信号の起源となる局所神経回路の解明が進むとともに、あるタイプの記憶障害に関与する神経回路についての研究の進展や、連想型データベース[注2)]の高速化・効率化などへのさまざまな応用が期待されます。

本研究成果は、２０１３ 年１月９日（米国東部時間）に米国科学誌「Ｎｅｕｒｏｎ」のオンライン速報版で公開されました。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。
戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（ＣＲＥＳＴ）
研 究 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」
（研究総括：小澤 瀞司　高崎健康福祉大学 健康福祉学部　教授）
研究課題名：「サル大脳認知記憶神経回路の電気生理学的研究」
研究代表者：宮下 保司（東京大学 大学院医学系研究科　教授）
研 究 期 間：平成２３年１０月～平成２８年３月

ＪＳＴはこの領域で、脳神経回路の発生・発達・再生の分子・細胞メカニズムを解明し、さらに個々の脳領域で多様な構成要素により組み立てられた神経回路がどのように動作してそれぞれに特有な機能を発現するのか、それらの局所神経回路の活動の統合により、脳が極めて全体性の高いシステムをどのようにして実現するのかを追求します。またこれらの研究を基盤として、脳神経回路の形成過程と動作を制御する技術の創出を目指します。

上記研究課題では、記憶ニューロン群を生みだす大脳側頭葉・前頭葉皮質の微小神経回路の働きを調べ、これらがどのように協調的に組織化されて記銘や想起という現象が可能になるかを明らかにします。

＜研究の背景と経緯＞

大脳の側頭葉は、物体についての記憶を司る脳の領域であり、これまでに、記憶の定着および思い出し（想起）時に活動する神経細胞が知られていました。しかし、これらの記憶神経細胞がどのように働くのかその仕組みを解明しようとするこれまでの研究アプローチは、物事を記憶する時の個々の神経細胞の活動を測る方法か、または逆に神経細胞の集団を１つの機能単位として、その活動をマクロ的に測定する方法のどちらかであり、個々の神経細胞同士が、互いにどのような回路を形成することによって記憶想起信号を生成しているかについては分かっていませんでした。このように、記憶想起のプロセスを神経回路の動作として理解することは、脳の働き方の原理を理解することであり、脳科学における数十年にわたる課題になっていました。

＜研究の内容＞

本研究では、サルに対連合記憶課題[注3)]（図１）を課し、視覚からの長期的な記憶を想起する時のさまざまな神経細胞の活動を同時に記録・解析しました。対連合記憶課題とは、「鉛筆」と「消しゴム」のように対となる事柄や図形をあらかじめ連想によって記憶し、特定の図形を見た時に、それと対になっている図形を連想によって思い出す課題です。

課題を遂行中のサルの神経細胞群の活動の記録には、多チャンネル電極[注4)]を用いました。これらの神経活動を解析することにより、サルが実際に記憶を想起している時の神経回路の作動を調べることができました。その中で本研究では、提示された特定の手がかり図形に応答し、その情報を保持する「手がかり図形保持ニューロン」と、特定の対図形の想起時に活動する「対図形想起ニューロン」に着目し、想起期間におけるそれらのニューロン間の信号伝達を解析しました（図２）。

解析には、経済学において広く用いられているＧｒａｎｇｅｒ因果性解析[注5)]を用いました。これは、あるニューロンＡの活動が、同時に記録している別のニューロンＢの活動が原因となっていると予測される度合いを計算することによって、ニューロン間の信号伝達の強さを推定する方法です。

解析の結果、手がかり図形を見たサルが対となる図形を想起している時に、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することが分かりました（図３、４）。このことから、このニューロン間信号伝達が原因となって、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ことが示唆されました。

次に、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の信号伝達の前後において､同時に記録されたもう１つの対図形想起ニューロンへの信号伝達を解析したところ、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の信号伝達が引き金となって、その信号がさらに次の対想起ニューロンへと伝播していくことが明らかになりました（図５）。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反映していると考えられます。これらの結果から、霊長類の側頭葉において、記憶の想起を司る神経回路とその動作が初めて明らかになりました（図６）。

＜今後の展開＞

本研究により、私たち霊長類が物体についての記憶を想起する際に用いられる側頭葉の神経回路と、その動作が初めて明らかになりました。これによって、記憶想起の神経メカニズムの理解がより深まるだけでなく、あるタイプの記憶障害の起源についての研究や、連想型データベースの高速化・効率化などさまざまな応用にもつながることが期待されます。

＜参考図＞

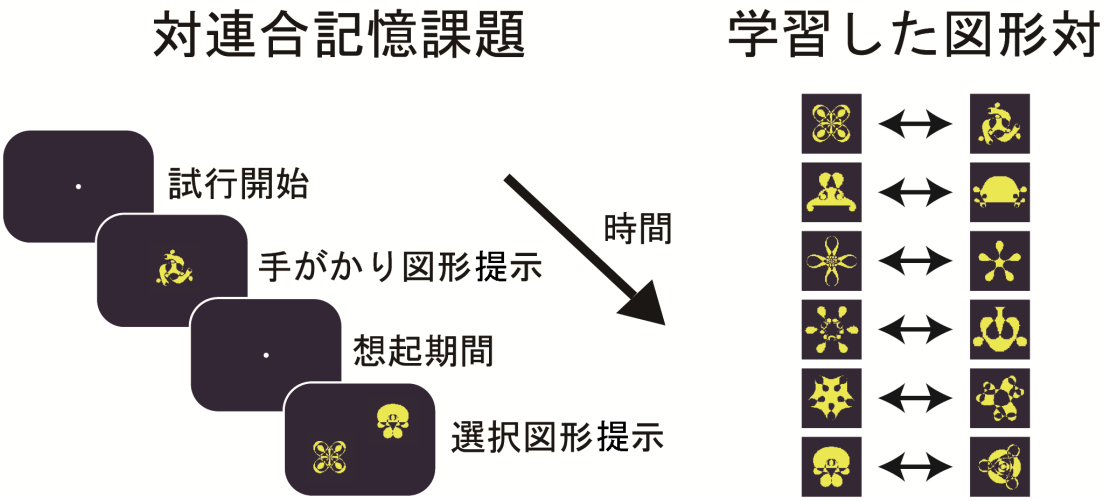

図１　対連合記憶課題

サルがレバーを引くと、モニターに手がかり図形が提示され、想起期間の後、選択図形が提示されます。サルが手がかり図形の対図形（ここでは、左下の選択図形）を正しく選べば正解です。サルは６つの図形対（右）を学習しました。

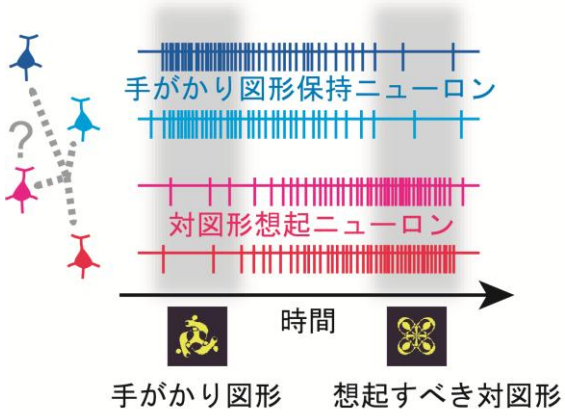

図２　側頭葉の対連合記憶ニューロン

対連合記憶課題を学習したサルの側頭葉から、提示された特定の手がかり図形の情報を保持する手がかり図形保持ニューロンと、特定の対図形を想起する時に活動する対図形想起ニューロンを記録します。本研究では、想起期間におけるこれらのニューロン間の信号伝達を解析しました。

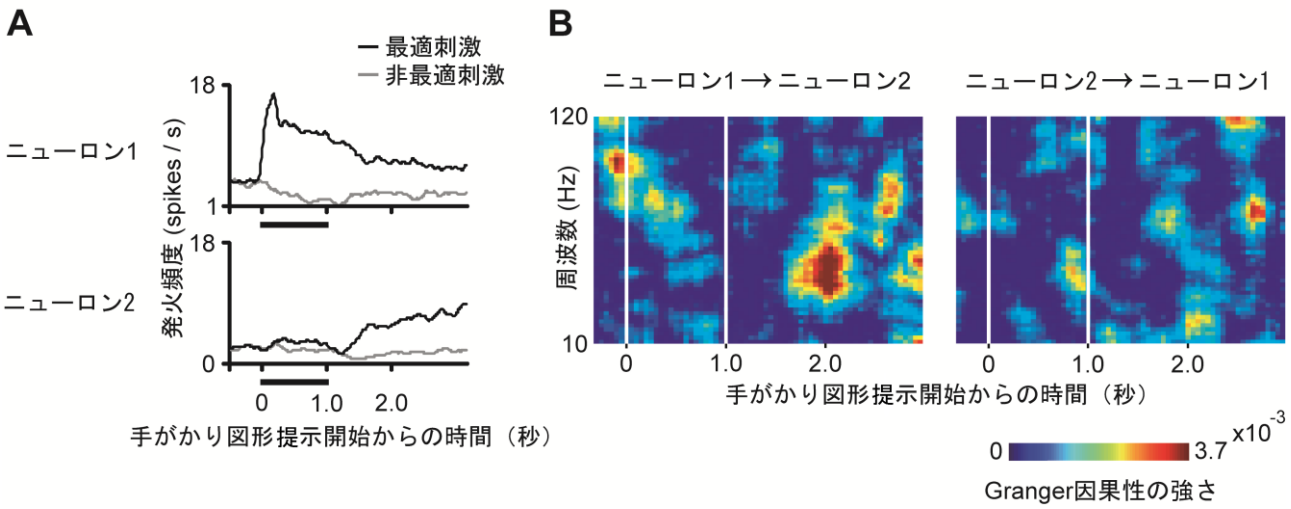

図３　対連合記憶課題を遂行中のサルから同時記録された、手がかり図形保持ニューロン（ニューロン１）と対図形想起ニューロン（ニューロン２）の例

Ａは、各ニューロンが他のニューロンに情報を伝達する（発火）頻度の経時変化を表します。ニューロン１は特定の手がかり図形に応答し、その情報を保持する手がかり図形保持ニューロン、ニューロン２は対図形の想起時に活動する対図形想起ニューロンです。Ｂは、ニューロン１と２の最適刺激を用いた際のＧｒａｎｇｅｒ因果性解析の結果を表します。左は、ニューロン１から２に向かう信号伝達、右はその逆向きの信号伝達の強さの時間変化を、色で表しています（赤い方が強い信号）。縦軸は、Ｇｒａｎｇｅｒ因果性が見られた周波数を表します。白線は、左から、手がかり図形提示開始と終了の時間です。手がかり図形提示終了後の想起期間中に、手がかり図形保持ニューロン（ニューロン１）から対図形想起ニューロン（ニューロン２）へ神経信号が伝達されていることが分かります。

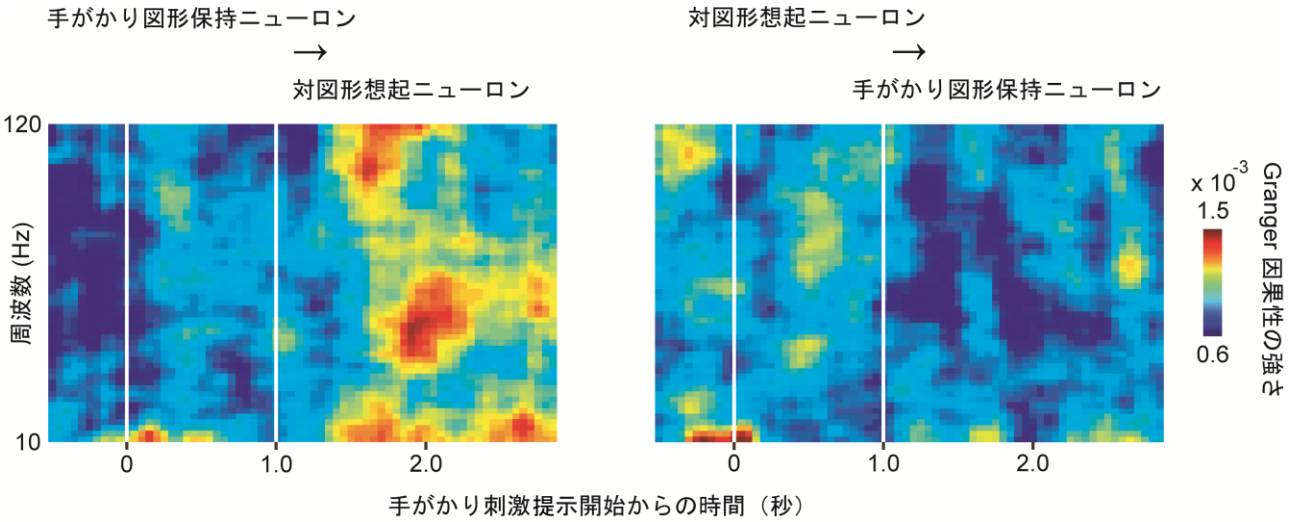

図４　記録された全ての手がかり図形保持ニューロンと対図形想起ニューロンの間の信号伝達

記録されたニューロン群全体についてのＧｒａｎｇｅｒ因果性解析の結果です。ニューロン群全体で、想起期間におい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情報が伝達されることが分かりました。

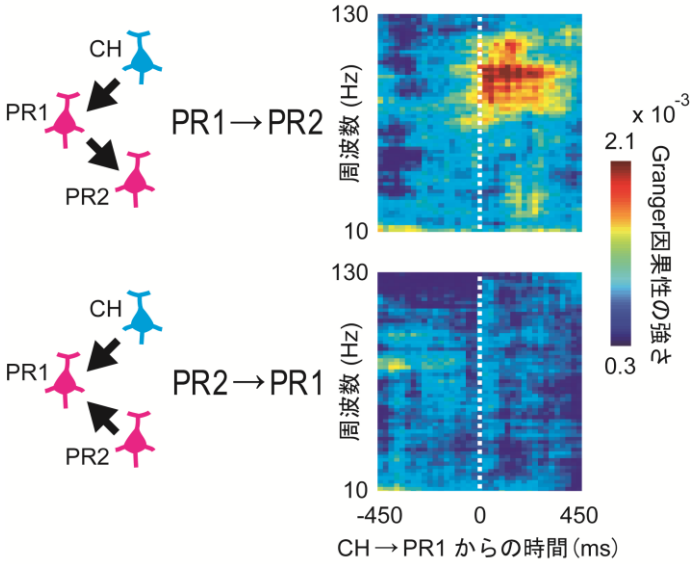

図５　手がかり図形保持ニューロンから対図形想起ニューロンへの信号伝達が引き金となって、さらに次の対図形想起ニューロンへと信号が伝播する

１つの手がかり図形保持ニューロン（ＣＨ）と２つの対図形想起ニューロン（ＰＲ１とＰＲ２）から同時記録を行い、ＣＨからＰＲ１への信号伝達の前後におけるＰＲ１とＰＲ２の間の信号伝達を解析しました。上は、ＣＨからＰＲ１への伝達の前後における、ＰＲ１からＰＲ２への信号伝達を表し、下は、それと同じ時間における、逆向きの信号伝達　（ＰＲ２→ＰＲ１）を表しています。白の点線は、ＣＨからＰＲ１への信号伝達が見られたタイミングを表しています。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の信号伝達（ＣＨ→ＰＲ１）がきっかけとなって、さらに次の対図形想起ニューロンへと信号が伝播していく（ＰＲ１→ＰＲ２）ことが分かりました。

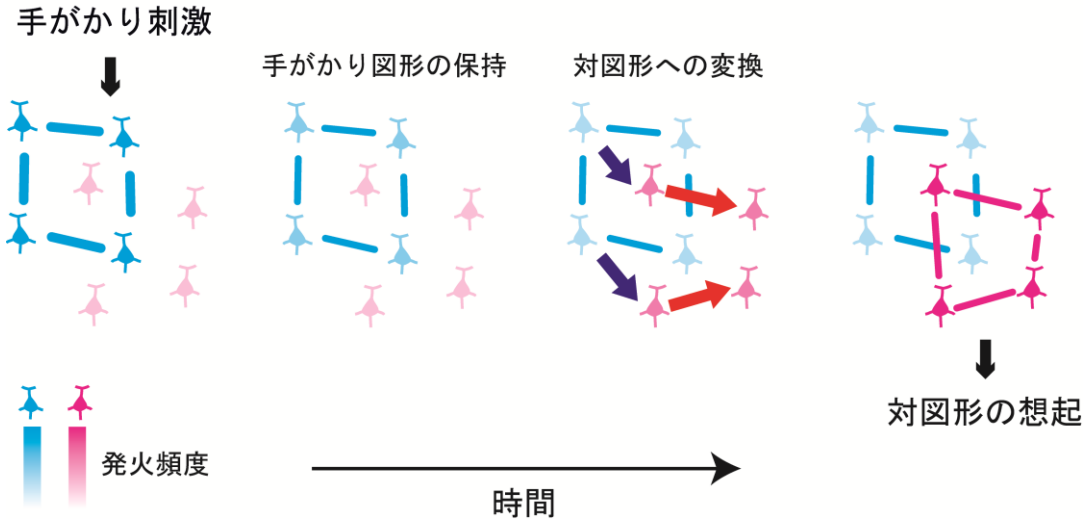

図６　側頭葉における対連合記憶の想起神経回路のモデル

手がかり図形が提示されると、手がかり図形保持ニューロン（水色）が活動し、提示終了後もその情報を保持します。その後、対図形想起ニューロン（ピンク）へと神経信号が伝達し、それがさらに次の対図形想起ニューロンへと伝播します。これにより、対図形想起ニューロンの活動が高まり、神経回路の表す情報が、手がかり図形から対図形へと変換され、対図形の想起に至ると考えられます。

＜用語解説＞

注１）大脳側頭葉

大脳皮質は、大きく前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉に分けられる。そのうち脳の後方側面を覆うのが側頭葉で、視覚や聴覚等の認識や記憶の中枢として知られている。

注２）連想型データベース

連想検索を取り入れているデータベース。連想検索とは、入力した単語または文書などから関連性の強い別の単語を連想して検索結果を探し出す検索技術である。今回発見したような生物が取り入れている情報伝播方式が効率的かつ有用であると提案できる可能性がある。

注３）対連合記憶課題

幾つかの対となる事柄（例えば、鉛筆と消しゴム）をあらかじめ憶えてもらい、対のうちの片方（例えば、鉛筆）を提示して、もう片方（消しゴム）を思い出してもらう記憶課題。側頭葉に損傷を持つ患者は、この課題の成績が著しく低いことが知られている。

注４）多チャンネル電極

複数の電極が集まって１本のシャフトにまとめられたもの。これを用いることによって、多くの神経細胞の活動を同時に記録することができる。

注５）Ｇｒａｎｇｅｒ因果性解析

２つの事象の間の因果性を解析する方法で、主に経済学で用いられる。経時変化する２つの変数ＡとＢ（例えば、円の対米ドル為替レートと日経平均株価）がある時、変数Ａ（例えば、日経平均株価）の現在の値が、Ａ自身の過去の値のみから予測するよりも、Ｂの過去の値（円の対米ドル為替レート）を加味した方がより精度良く予測できる場合、変数Ｂは変数Ａに対してＧｒａｎｇｅｒ因果性がある、と言いＢがＡに対して影響を及ぼしていることが分かる。この解析法は近年、脳科学を含む他の分野への応用が進んでいる。

＜論文タイトル＞

“Functional micro-circuit recruited during retrieval of object association memory in monkey perirhinal cortex”

（サル傍嗅皮質における、物体間連想記憶の想起時に作動する局所神経回路）

＜お問い合わせ先＞

＜研究に関すること＞

宮下 保司（ミヤシタ ヤスシ）

東京大学 大学院医学系研究科　教授

〒113-0033 東京都文京区本郷７－３－１

Tel：03-5841-3459　Fax：03-5841-3325

E-mail：physiol@m.u-tokyo.ac.jp

＜ＪＳＴの事業に関すること＞

石正 茂（イシマサ シゲル）

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

〒102-0076 東京都千代田区五番町７　Ｋ’ｓ五番町

Tel：03-3512-3524　Fax：03-3222-2064

E-mail：crest@jst.go.jp