

1. 研究課題名：大脳認知記憶システムの分散型メカニズムの解明：サル fMRI 法に基づく統合的研究

2. 研究期間：平成 14 年度～平成 18 年度

3. 研究代表者：宮下 保司（東京大学・大学院医学系研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

ヒト高次認知機能のなかでも記憶は、思考・自己意識の基礎をなす重要なサブシステムであり、個人の意識体験の連続性ひいては人格そのものも記憶により支えられている。脳における長期記憶情報が、神経細胞（ニューロン）同士の情報伝達部位であるシナプスの伝達効率変化に物質的基礎をおくことは既に確立されている。しかし、機能的・情動的観点からは、記憶情報を多数のニューロンの多数のシナプス上にもどのように表現し、検索・想起するかのメカニズム解明が重要である。

本研究の目的は、私自身による大脳側頭葉における記憶ニューロン発見を基礎として、異なる機能階層レベルを貫いた統合的研究により大脳認知記憶システムの分散型メカニズムを解明することである。この目的達成には、一方で、fMRI 法を用いて大脳全体にわたる活動の網羅的解析によって分散型システムの全体構造を明らかにすることが必要であり、他方では、ミクロの侵襲的方法を投入してサブシステム内部で生成される情報とその双方向性伝播を解析することが必須である。こうした研究のコアに 4.7 テスラ高磁場磁気共鳴画像装置による覚醒行動サルの fMRI 解析を据えて研究全体を統合的に推進するのが本研究の中心課題である。

この目標達成の為に、(1) サル用高磁場磁気共鳴画像システムの構築、(2) ヒトおよびサル大脳活動比較と領野間ホモロジー、(3) 文脈記憶、出典記憶の記銘と想起を支える前頭葉・側頭葉機能の解析、(4) サル大脳前頭葉・側頭葉活動の侵襲的ミクロ解析、を下位目標として設定した。

(2) 研究成果の概要

本特別推進研究の当初計画は有機的に関連する 4 つの下位目標を有していた。第 1 下位目標は、計画の基礎となる新しい計測法の開拓であった。計画時(平成 14 年)において fMRI 法をサルを被験者として適用する研究はまだ揺籃期にあって、その実現可能性・重要性を疑問視する意見も多数存在した。しかし、5 年を経過した現在においてその重要性は明らかであり、当初計画の 4.7 テスラ磁気共鳴画像システムは現在完全に稼動して全脳をカバーする single-shot EPI 画像を 1.25mm の解像度で撮像可能である。第 2 下位目標ではヒトおよびサルの認知機能を直接的に比較する新しい研究方法を提唱したが、本研究の中で実際に覚醒行動サル標本における fMRI 計測の実用性を世界に先駆けて示した。ヒト下部前頭回とサル弓状溝前壁部の機能的ホモロジーを示した事も重要な貢献であり、Science 誌 (Vol. 295, No5559) の中表紙の図としても掲載され高く評価されている。第 3 下位目標では、注意シフト課題、近時記憶課題、メタ記憶課題を用いて認知機能の各側面について分散型制御システムのマッピング、ことにその前頭葉機構の解明に成功した。第 4 下位目標に関しては、大脳側頭葉内の TE 野から 36 野へ向けて連合記憶がニューロン反応選択性の変化として形成される前向き情報処理及びその形態学的基礎として軸索側枝の刈込み・発芽の重要性を示した。更に前頭葉において作業記憶中に保持された情報をアップデートし運動プログラムに変換するニューロン群を発見した。これらの結果は 4 つの各下位目標と共に全体として分散型記憶システムの全体構造を明らかにするとその当初の目標を十分に達成した成果であると評価している。

5. 審査部会における所見

A+ (期待以上の研究の進展があった)

大脳認知記憶システムの分散型メカニズムの解明を目標に設定した本研究課題は、独創性の高いアプローチにより数多くの新しい知見が見いだされた。研究代表者は、functional MRI を用いた大脳における分散システムの全体構造を網羅的に解析する技術と、微小電極を用いた侵襲的ミクロ解析を包括的かつ相補的に遂行するシステムを世界に先駆けて構築した。この方法論の基盤技術として、覚醒行動サルを対象とした高磁場 (4.7 テスラ) MRI による fMRI 解析システムを構築し、極めて精密な認知領域の新知見を次々に明らかにした。この解析システムを強力に推進することにより、ヒトとサルの大脳活動比較と領野間ホモロジーを解析するという比較機能画像学という新領域を開拓した。この成果により、脳科学の長年の問題点であったヒトと実験動物における研究結果を同じ方法論でマッチングさせる革新的な研究を先導したことは高く評価される。数多くのインパクトの高い成果は脳科学分野はもちろん、理論系・数学系分野にまで波及し、国際的に高い評価を受けている。以上より、本研究課題は期待以上の高いレベルで達成されたと判断した。