

## 論文の内容の要旨

論文題目      Functional differentiation in the monkey brain network for memory encoding and retrieval revealed by functional magnetic resonance imaging

(磁気共鳴機能画像法によるマカクザルの大脳皮質記憶回路における機能分化の解明)

氏名      宮本 健太郎

## 序論

過去に出会った出来事や物, 人などを認識することを記憶の再認と言う。近年のヒトを対象とした脳機能イメージング技術の発達で, 全脳における記憶の想起と記録の神経相関が明らかになってきた。例えば, 再認成功時に, 従来, 記憶への関与が知られてきた海馬を含む内側側頭葉, 前頭葉に加えて, 後部頭頂葉が強く活動することが報告されている(Wagner et al., 2005)。しかし, この後部頭頂葉領域は, ヒトで進化的によく発達した領域で, この働きが言語等の高次認知能力を有するヒトに特有のものなのか, マカクザルに共通の働きを持つ領域が存在するのか分かっていない。一方で, 記憶の記録時には, ヒトの内側側頭葉の中の, 海馬, 嗅周皮質, 海馬傍皮質が関与することが報告されている。しかし, ヒトでは組織構造や軸索結合など解剖学に基づいた領域の分割が確立していないため, 同定された活動領域が, 実験モデル動物としての研究の蓄積のあるサルなどの領域と正確に対応しているか分かっていない。

本研究では, これらの問いに答えるため, サルにヒトと同様の再認記憶課題(図 1A)を訓練し, 4.7T 高磁場磁気共鳴画像装置(MRI)内で課題遂行中の脳活動 (BOLD 信号; fMRI 信号) を記録した。このように, サルに対してヒトと同様の機能的 MRI 法を適用することで, 計測手法の差に依存しない条件下で, サルの記憶処理に関するヒトとの機能的相同領域を同定した。サルでは, 微小電極を用いた電気生理学的手法や、破壊実験、解剖学的実験等による侵襲的手法など, ヒトには適用不可能な方法を用いて, より詳細な研究を行うことが可能である。また, 同定された領域に対して, 薬理学的もしくは遺伝学的方法を適用し, 可逆的に機能損失させることで, これらの領域の活動と行動の因果関係を直接調べることも可能である。サルの機能的 MRI によって得られる成果は, これらの手法をサルに対して適用する際の助けとなるとともに, サルにおいて得られた知見をヒトに応用するための基礎となることが期待される。本研究では, 記憶関連領域を同定するとともに, それらの課題遂行中の活動パターンや機能的結合関係を詳細に検討し, 種間比較を試みた。

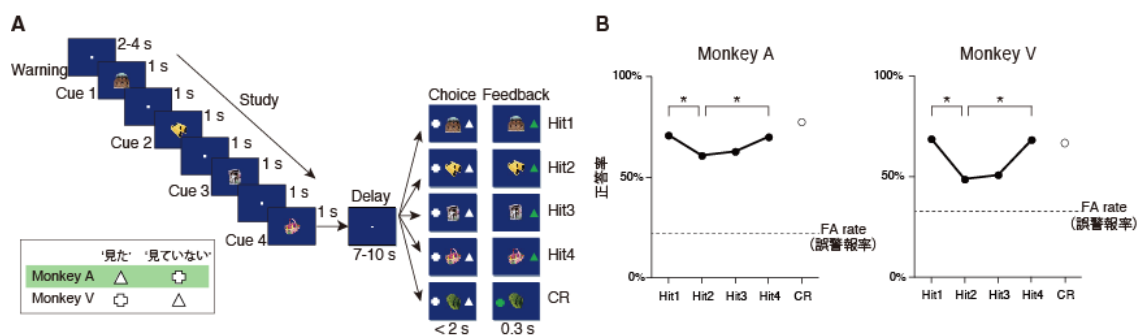


図 1 サル fMRI 実験における再認記憶課題と行動における系列位置効果曲線

## 方法・結果

### 再認記憶課題における初頭効果と新近効果

図 1A のようなピクチャリストを用いた再認記憶課題を行うと、リストの最初（初頭効果; primacy effect）、もしくは最後（新近効果; recency effect）の想起に対する成績はリストの中間よりも高くなることが知られている。本研究でも実際に、2 頭のサルともに、初頭効果、新近効果の両方を有す行動を示した（図 1B, \*: Ryan's correction,  $p < 0.05$ ）。初頭、新近効果は、それぞれ、長期記憶、ワーキングメモリと、異なる記憶システムからの想起を反映していると考えられている (Baddeley and Warrington, 1970)。本研究では、同定された再認記憶に関連する領域に対して、これらのどちらとより相関するかという観点からその機能的分割を試みた。

### 記憶想起に関わる神経回路

記憶想起時の活動を調べるために、ヒトのイメージング研究と同様に、予め記憶した画像のリストの中から正しく記憶を再認した時 (Hit) と正しく棄却できた時 (Correct Rejection; CR) の BOLD 信号を比較した。この 2 条件を比較するパラダイムでは、記憶検索の結果（再認成功または正棄却）以外の条件が一致しているため、再認記憶想起の処理に関わる領域のみを抽出することが可能である。この比較の結果、海馬 (mHC, pHC)、前頭前野 (9/46V, 8B) に加え、後部頭頂葉の 2 つの領域—下頭頂小葉 (PG/PGOp) と頭頂間溝 (PEa/DIP)—などで有意な賦活が見られた（図 2A; FDR corrected,  $p < 0.01$ ）。そこで、海馬と 2 つの後部頭頂活動領域に焦点を絞り、ピクチャリストの各位置の刺激の再認時に活動に差が見られるかどうか検討した。まず、海馬の活動を見ると初頭効果と相関していた。これはヒトの神経心理学研究の知見と一致している (Baddeley and Warrington, 1970)。次に 2 つの後部頭頂領域を見ると、下頭頂小葉と頭頂間溝は、それぞれ、リストの最初（初頭効果）、もしくは最後（新近効果）に呈示された画像の再認に強く関わり、機能的な乖離が見られた（図 2B）。

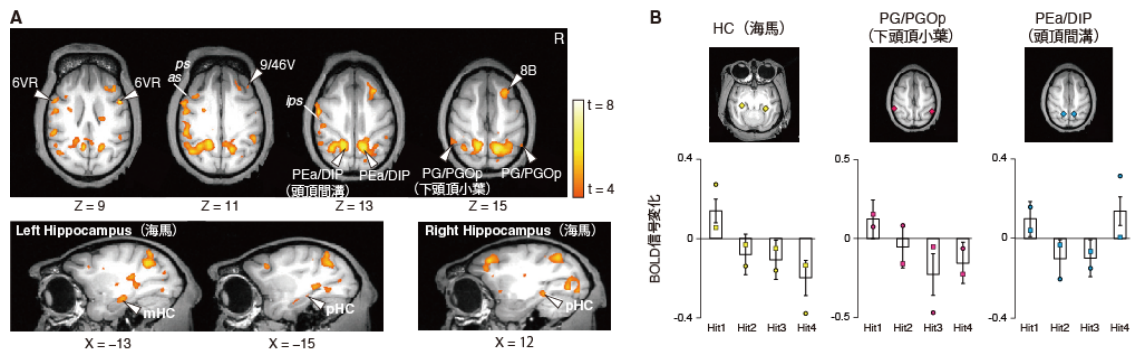


図 2 サルの再認記憶想起関連領域 (Hit vs. Correct Rejection) と系列位置効果

賦活領域の解析で得られた後部頭頂活動領域の機能的乖離に関する知見は、機能的結合の解析においても再現した。海馬と 2 つの後部頭頂領域それぞれの課題遂行中の機能的結合 (psychophysiological interaction [PPI]) を比較した。すると、初頭効果との相関を示す海馬は、リストの最初のピクチャを想起する際に、同じく初頭効果と相関する下頭頂小葉との間の機能的結合を強めた。その一方、新近効果との相関を示す頭頂間溝との間の機能的結合は変化させなかった。次に、全脳で同定された計 47 個の再認記憶想起関連領域において、安静時の自発的活動を記録し、各領域間の安静時における機能的結合 (resting state functional connectivity) を調べ、それをもとにこれら 47 個の領域を 6 個のサブネットワークに分割した。すると、2 つの後部頭頂活動領域はそれぞれ異なるネットワークに属していた。そこで、分けられたサブネットワーク全体の活動と初頭効果・新近効果との関連を検討した。すると海馬と 2 つの後部頭頂領域を含む 3 つのサブネットワークのうち、初頭効果と相関する海馬または下頭頂小葉を含む 2 つのネットワークは初頭効果と相関していた。一方、新近効果と相関する頭頂間溝を含むネットワークは新近効果と相関した活動を示した。このように、領域レベルで見られた機能的乖離が、それぞれの領域を含むサブネットワークのレベルで生じていることが確かめられた。

### 記憶記録に関わる神経回路

記憶記録時の活動を調べるために、ヒトのイメージング研究と同様、後の記憶想起時に正しく再認できた場合 (later Hit) と、再認に失敗した場合 (later Miss) の記録時の活動を比較した。サポートベクターマシンによる復号に基づいたマルチボクセルパターン分析によって、後の再認成功の可否を予測する活動を示す領域、つまり、事後記憶効果 (subsequent memory effect) を示す領域を探索した。すると、内側側頭葉の海馬 (HC)、嗅周皮質 (PRC)、および後部嗅内皮質 (cERC) が同定された (図 3A)。そこで、これらの 3 つの領域に絞って、図 1A のピクチャリストのうち長期記憶が関与すると考えられる最初 (初頭効果) と中間の刺激の記録時の活動から、それぞれ、後の再認記憶想起課題の成績が予測できるか、その予測に乖離が見られるか調べた。すると、海馬と後部嗅内皮質の記憶記録時の活動はリストの最初に呈示された刺激の再認成功を中間の刺激よりも有意に高い成績で予測するのに対し、嗅周皮質の活動はリストの中間の刺激において、最初の

刺激よりも有意に高い成績で再認成功を予測した（図 3B）。これらの結果は、単変量の一般線形モデルを用いた解析でも確かめられた。サル memory 記憶記録に関わる領域は、リストの異なる位置の記憶を担うという点で機能乖離していることが分かった。

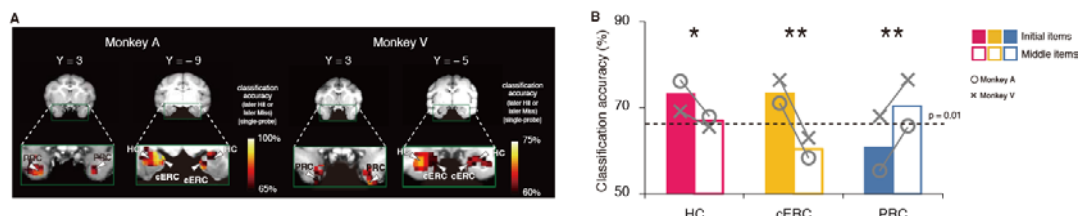


図 3 サルの再認記憶記録関連領域（later Hit vs. later Miss）と系列位置効果

## 考察

本研究により、初めてサルの再認記憶の想起と記録に関わる全脳のネットワークが明らかになった。記憶の想起のネットワークに関しては、特にヒトの角回（angular gyrus;ブロードマン 39 野に相当する部位）は、長期記憶の再認成功、特に回想(recollection)の成功時に強く関わることで繰り返し確かめられてきたが、サルでは解剖学的に相同な部位がなく、サルの後部頭頂葉が同様の機能を担っているかどうか不明であった。本研究でサルの下頭頂小葉(PG/PGOp)に同定された賦活領域は、ピクチャリストの想起における初頭効果と相関し、またその際に海馬との結合を強めるなど、長期記憶に関わることで、デフォルトモード(default mode)ネットワークとして知られている領域を多く含むサブネットワークに含まれることから、再認記憶の処理においてヒトの角回に機能的に対応していることが示唆された。一方で、サルの頭頂間溝(PEa/DIP)に同定された賦活領域は、新近効果と相関し、ワーキングメモリ処理に関わっていた。この領域が、ワーキングメモリの神経相関が微小電極記録など他の手法により確かめられている背側・腹側外側前頭前野と同じサブネットワークに属していることもこの仮説を支持し、ヒトの頭頂間溝に機能的に対応することが示唆された。

記憶の記録のネットワークについて、ヒトのイメージング研究より内側側頭葉の中の、海馬と海馬傍皮質は回想に基づく処理、嗅周皮質は回想に基づかない親和性(familiarity)による処理に関わると考えられている。本研究で、サルでもヒトと同様に海馬と嗅周皮質で事後記憶効果が確かめられ、さらにリスト中の異なる位置の刺激の記録に寄与するという点で機能乖離していた。この結果はヒトとサルの記憶記録関連領域の機能的対応を示唆し、初めて、サルにおいてヒトと機能的に相同な領域の、解剖学に裏付けられた領域分割に基づく詳細なマッピングが達成された。これらに加えて、本研究では、ヒトの報告と異なり、後部傍内皮質に事後記憶効果を示す領域が同定された。本研究は、ヒトにおいて海馬傍皮質が担っていると考えられていた記憶記録に関する処理が、解剖学的により海馬に近い嗅内皮質で起こっている可能性を示唆した。