

医療・健康

なじみ深さや目新しさの印象を支配する神経信号を発見！ ～神経細胞の光操作により、思い込みの脳内メカニズムを解明～

概要

順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センターの宮下保司特任教授(東京大学大学院医学系研究科客員教授)、竹田真己特任准教授、東京大学大学院医学系研究科の田村啓太研究員らによる共同研究グループは、目にした物体が「なじみ深い」か「目新しい」という相反する印象の判断が、大脳・側頭葉の神経細胞が出力する信号の増減によって決まることを、サルを動物モデルとした光遺伝学^{*1}による神経活動操作で突き止めました。この結果は、ヒトが、目に入る情報の価値を経験と嗜好に基づいて主観的に評価して行動するメカニズムの解明に繋がるだけでなく、側頭葉の異常による高次脳機能障害の診断・治療法の確立に貢献すると期待されます。本成果は米国 *Science* 誌8月18日号にて発表されました。

本研究成果のポイント

- ・ ヒトの認知機能を細胞レベルの神経回路に基づいて因果的に調べるために、霊長類に光遺伝学的手法を適用する技術的基盤を確立した。
- ・ 細胞への光照射により大脳・側頭葉の神経活動を増加させると「見慣れている」という判断が増え、これらの細胞の出力する信号が、物体に「なじみ深い」という主観的印象を与えることを明らかにした。
- ・ 光刺激と電気刺激の比較により、側頭葉の神経活動の増減が、「なじみ深い」「目新しい」という、相反する印象を生成していることが示唆された。

背景

我々ヒトは、他人や物体を目にするたびに、友好的か敵対的か、安全か危険か、好きか嫌いか、おいしいかまずいか、あるいは見たことがなく分からないか、といった自分の経験や嗜好に基づく価値判断を繰り返しています(図1左)。こうした主観的価値判断の中でも、なじみ深いか目新しいかという親近性—新奇性の判断は、最も基本的な判断です。過去の研究から、側頭葉の嗅周野^{*2}にこうした親近性—新奇性を反映した神経細胞が存在することが知られていました。しかし、この領野の個々の神経細胞の活動が、どのようにして、親近性—新奇性の判断を引き起こすのか、その直接的な因果モデルはありませんでした。そこで私たち研究グループは、霊長類において神経活動と行動の因果関係を調べるのに適した心理物理学^{*3}的手法と光遺伝学的手法とを組み合わせることで、親近性—新奇性判断を生み出す因果脳モデルの導出を試みました(図1右)。

内容

まず、サルに20-30個の物体を繰り返し提示し、十分に物体を記憶させました。そして、その物体が見慣れたものか見慣れないものかを主観的に判断する課題を遂行させました(図1右)。課題の各試行毎に、提示する物体のもつ客観的な情報量を変えることで、主観的な親近性—新奇性判断の程度を定量化しました。同時に、この課題の遂行中に神経活動の記録を行うことで、物体の記憶と課題の遂行に関与する神経細胞を、嗅周野に多数同定しました。

次に、これらの嗅周野の神経細胞が出力する信号と主観的な親近性—新奇性判断との間の因果モデルを導出するために、光遺伝学的手法による神経活動操作を行いました。具体的には、光に反応して神経活動を活性化させる性質をもつチャンネルロドプシンというタンパク質の遺伝子を、ウイルスの注入によって、嗅周野の出力を担う神経細胞に導入しました(図2左)。そして、光ファイバースコープにより神経細胞に光を照射することで、チャンネルロドプシンを発現した嗅周野の出力を担う神経細胞の活動、すなわち、スパイク発火^{*4}を選択的に増加させました(図2右)。すると、課題遂行中にこの選択的光刺激を行ったサルは記憶した物体を見ても、見たことがない物体を見ても、「見慣れている」と回答するようになりました。この結果から、嗅周野の神経細胞が出力する信号は、「見慣れている」という印象を生成することが明らかになりました(図3)。

さらに私たち研究グループは、嗅周野の刺激による効果が、刺激を受ける神経細胞が物体を記憶しているか否かとどのような関係にあるのかを解析しました。その結果、物体を記憶している細胞群、記憶していない細胞群のどちらかを光刺激しても、サルは同様に「見慣れている」と回答する傾向があることが分かりました。一方、出力の抑制など、出力以外の情報処理機能を担う細胞も含めて網羅的に活性化する電気刺激を行ったところ、物体を記憶している細胞群が刺激された場合には「見慣れている」という回答が増えましたが、物体を記憶していない細胞群が刺激された場合には、光刺激の場合と異なり、「見慣れない」という回答が増えることが分かりました(図4)。

以上の実験結果から、自身の記憶にある物体を目にしたときには、嗅周野の出力を担う細胞のスパイク発火数が増加してある一定の閾値を超えることで「なじみ深い」という印象が生成され、反対に、記憶にない物体を目にしたときには、出力を担う細胞のスパイク発火数が十分増加せずその閾値を下回ることで「目新しい」という印象が生成されるという、主観的な親近性—新奇性判断の脳内情報処理モデルを導きました。

社会的意義および今後の展開

今回私たち研究グループは、物体に関する親近性—新奇性の判断が、嗅周野の神経細胞の活動により決まることを世界で初めて示しました。この成果は、我々ヒトが、目に入る情報の価値を経験と嗜好に基づいて主観的に評価し、適切に、時には不適切に行動するメカニズムの解明につながります。また、こうした行動に問題が現れる高次脳機能疾患に対して、嗅周野の神経細胞を標的とした新しい治療法の開発の手掛かりとなることも期待できます。

今回、ヒトと同じ霊長類のサルにおいて、光遺伝学的手法を用いて神経活動を操作する技術的基盤を確立したことで、神経活動と認知的行動の因果関係を明らかにすることができました。今後、霊長類モデルに対して光遺伝学的手法をさらに応用することで、我々ヒトのさまざまな認知的行動が、細胞レベルあるいは神経回路レベルでどのように情報処理がなされ実現されるのかが明らかになることが期待されます。

主観的な価値評価 = 思い込みの脳内メカニズム



図1： 親近性—新奇性の主観的判断

我々ヒトは、他人や物体を目にするたびに自分の経験や嗜好に基づいて主観的な価値を評価し、行動しています。なじみ深いか目新しいかの判断は、こうした価値判断の中で最も基本的な判断です。例えば、図のような日本近海の魚(タイ、ヒラメ、アジ)と、熱帯の魚を見たときとすると、日本で生活している人にとっては、両群の魚を過去に見た経験や記憶の量が異なり、これらを見たときに受けるなじみ深さ、目新しさという主観的な印象はかなり異なります(左)。本研究では、客観的な情報量が異なる物体の画像を提示し、その物体が見慣れたものか見慣れないものかを主観的に判断する課題を遂行させました(右)。そして、側頭葉嗅周野においてその判断の際に働く神経細胞群を同定し、その活動を操作した時にサルの判断がどのように影響を受けるか定量することで、親近性—新奇性の判断のメカニズムを解析しました。

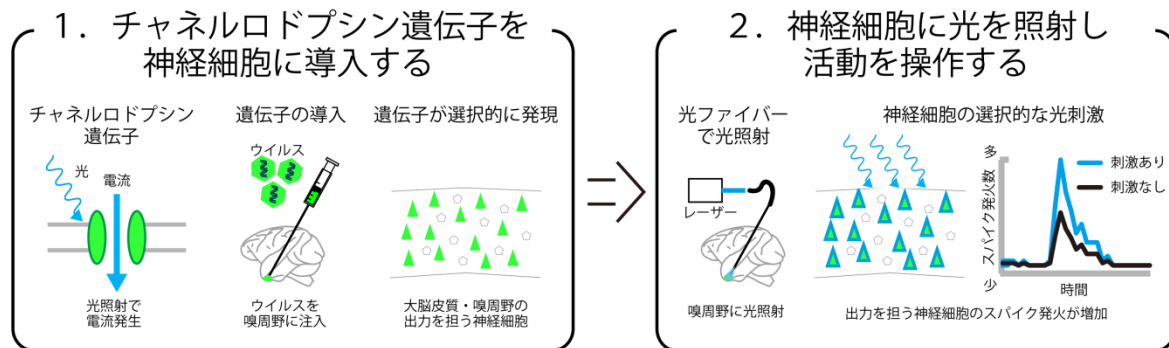
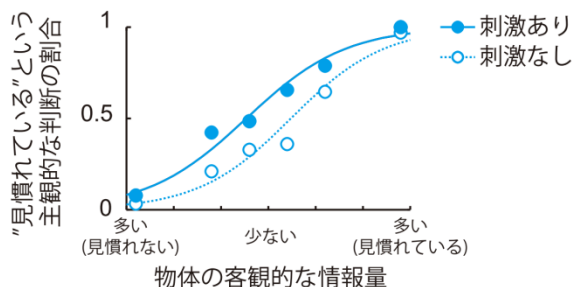


図2： 神経活動の光遺伝学的操作

光に反応して電流を通す性質のチャンネルロドプシンというタンパク質を神経細胞に導入することで、その活動を光の照射により活性化できるようになります。今回私たち研究グループは、サルの脳に効果的に光遺伝学的手法を適用するための技術的基盤を確立しました。チャンネルロドプシンの遺伝子を、ウイルスの注入によって嗅周野の出力を担う神経細胞に導入し、光ファイバースローブを用いて神経細胞に直接光を照射することで、嗅周野のチャンネルロドプシンを発現した出力を担う細胞のスパイク発火活動を、選択的に効率よく増加させることが可能になりました。

光刺激による判断の変化の例



光刺激の効果のまとめ

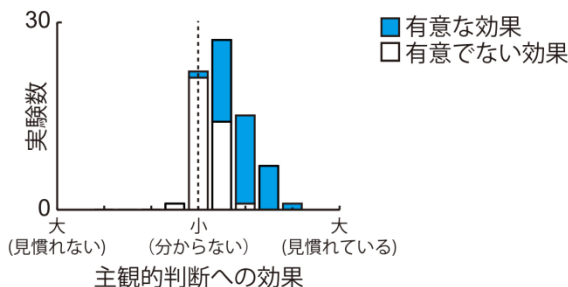
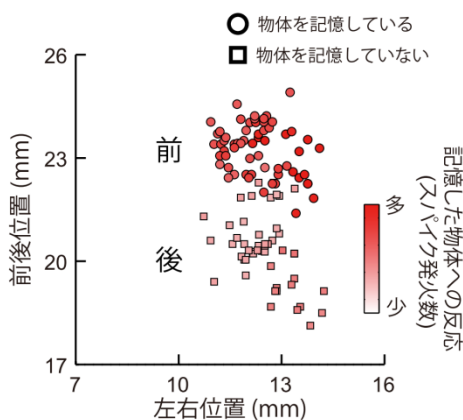


図3: 嗅周野の光刺激による、親近性—新奇性判断の変化

客観的な情報量が様々に異なる物体を提示し、サルが親近性—新奇性を判別している期間に、嗅周野の出力を担う神経細胞を光刺激しました(左)。その結果、実際に提示された物体が見慣れた物体である場合も、見たことがない物体である場合も、どちらの場合においても、光刺激により、「見慣れている」というサルの回答が増加しました。この回答の変化の傾向は、実験全体を通して観察されました(右)。この結果から、嗅周野の神経細胞が出力する信号は、目にした物体に対して「見慣れている」という印象を与えることが明らかになりました。

神経細胞による物体の記憶



刺激を受ける細胞の記憶と、刺激の効果

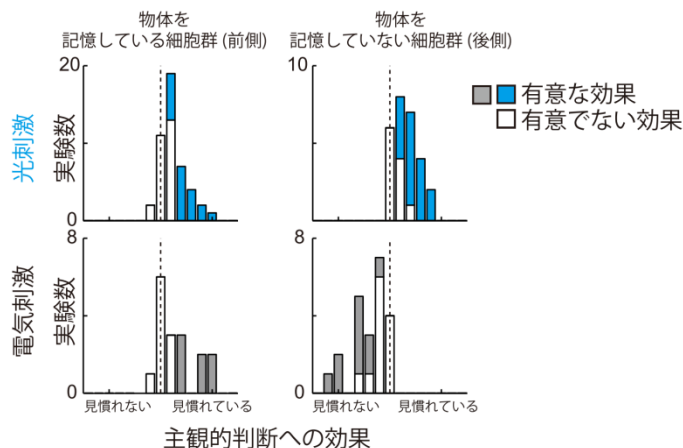


図4: 神経細胞による物体の記憶と、刺激効果の関係

私たち研究グループは課題遂行中に嗅周野の神経活動を記録しました。その結果、嗅周野の前側の細胞は物体を記憶しているのに対し、後側の細胞は物体を記憶していないことを明らかにしました(左)。しかし、出力を担う細胞を選択的に活性化する光刺激は、物体を記憶している細胞群、記憶していない細胞群どちらを刺激した場合も同様に、「見慣れている」という回答を増加させました(右上段)。一方、出力の抑制など、出力以外の情報処理機能を担う細胞も含めて網羅的に活性化する電気刺激によって、物体を記憶していない細胞群を刺激した場合には、光刺激の結果とは逆に、「見慣れない」という回答が増加しました(右下段)。この結果から、嗅周野が物体の情報を処理して出力する信号の増減が、目にした物体が「なじみ深い」か「目新しい」かの相反する印象を生成するという、親近性—新奇性判断の因果脳モデルを導出しました。

用語解説

*1 光遺伝学

近年開発された、神経回路の機能を解析する研究分野。ある種の微生物が持つ、光に反応して電流を流す機能を持ったタンパク質の遺伝子を、動物の神経細胞に導入する。これにより、細胞への光照射によって神経細胞の活動を操作することが可能になる。

*2 嗅周野

側頭葉に位置し、物体の視覚的な記憶の情報処理に関与することが知られている脳領域。

*3 心理物理学

脳の情報処理を定量解析する研究分野。外的な刺激と内的な感覚等の対応関係を測定し、定量化する。

*4 スパイク発火

神経細胞の信号出力の最小単位。電氣的に記録すると、トゲ、つまりスパイク状の波形となることに由来する呼び方。スパイク発火の回数が多いほど、強い信号が出力されることを意味する。

原著論文

論文タイトル: “Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex”

筆者: Keita Tamura, Masaki Takeda, Rieko Setsuie, Tadashi Tsubota, Toshiyuki Hirabayashi, Kentaro Miyamoto, and Yasushi Miyashita

掲載誌: Science (<http://www.sciencemag.org/journals>) 2017年8月18日号

DOI: 10.1126/science.aan4800

なお本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) の研究開発領域「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」(研究開発総括:小澤瀬司 教授)における研究開発課題「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 特任教授)の一環で行われたと共に、JSPS科研費(17H06161、JP24220008 共に研究代表者宮下保司)による支援を受けて行われました。

<研究内容に関するお問い合わせ先>

順天堂大学大学院医学研究科

老人性疾患病態・治療研究センター

認知神経科学

特任教授 宮下 保司 (みやした やすし)

特任准教授 竹田 真己 (たけだ まさき)

TEL:03-5802-1547

E-mail: y-miyashita@juntendo.ac.jp

mtakeda-ns@umin.ac.jp

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

担当:長嶋 文乃 (ながしま あやの)

TEL:03-5802-1006 FAX:03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>