

日本学士院賞 受賞者

宮^{みや}下^{した}保^{やす}司^し



専攻学科目 神経科学・生理学

生年月日 昭和二十四年二月八日

略 歴

昭和四七年 三月

東京大学理学部物理学科卒業

同 四九年 三月

東京大学大学院理学系研究科修士課程修了

同 五六年 七月

医学博士

同 五八年 八月

東京大学医学部講師

平成 元年 四月

東京大学医学部教授

同 八年 四月

岡崎国立共同研究機構生理学研究所教授（併任、平成一四年一〇月まで）

同 八年一二月

東京大学大学院理学系研究科教授（併任、現在に至る）

同 九年 四月

東京大学大学院医学系研究科教授（現在に至る）

医学博士宮下保司氏の「連想記憶ニュー

ロンの発見と大脳認知記憶システムの解

明」に対する授賞審査要旨

宮下保司氏は昭和四九年東京大学医学系研究科博士課程入学以来、東京大学医学系研究科教授並びに東京大学理学系研究科教授（兼任）の任にある現在まで三〇年間、生理学、神経科学、生物物理学の研究、教育に従事してきた。当初は小脳における運動学習の研究をおこなったが、後には大脳における認知記憶メカニズムを電気生理学、実験心理学、生物物理学等の方法を駆使して研究し、細胞レベルから神経回路レベル、個体心理レベルに至る首尾一貫した体系的理解に到達する業績をあげた。

宮下氏はこの過程で、ヒト脳活動の非侵襲計測をおこなう物理的方法として磁気共鳴機能画像法 (fMRI) の確立にも貢献し、更にサルを被験者とした fMRI 法によって、ヒトを被験者とする実験心理学と動物を用いた細胞生理学・分子生物学をブリッジする新しい方法論を開拓した。

東京大学医学系研究科博士課程においては哺乳類小脳による運動

学習メカニズムを明らかにするために前庭動眼反射の適応制御の研究をおこない、小脳学習に必要な誤差情報が脳幹の下オリーブ核由来の登上線維によって運ばれることを下オリーブ核の破壊実験によって示した。その後英国オクスフォード大学では海馬の認知記憶機構研究で業績をあげた。帰国後、独自の研究を開始し、サルの大脳側頭葉内に目で見えた図形を記憶する神経細胞（ニューロン）を発見した。これは認知神経科学におけるブレイクスルーで、その後の認知記憶メカニズム研究への突破口を与えた。記憶には大別して短期記憶と長期記憶があるが、まず視覚短期記憶をコードするニューロンを発見した。これはセレンディピティによる偶然の発見であったが、短期記憶と長期記憶の関係についての理論的仮説に基づいて次に長期記憶をコードするニューロンの発見に到達した。ヒト長期記憶はノイマン型コンピュータとは異なり連想型記憶によって特徴づけられるが、この連想性の細胞レベルの基礎が同時に明らかになったことも画期的であった。これらの発見は、コンピュータに作らせたフラクタル図形を記憶ニューロン解析に用いるという方法的独創にも支えられていた。自然に手にはいる図形には限りがあるが、フラクタル図形なら数学的な性質は同じでパターンとして違う図形が無限に得られて被験者が今まで見たこともない図形をいくらでも作ることができ、しかも二つの一見まったく類似性のないフラクタ

ル図形を組み合わせてその間に連想関係を作らせることも簡単に出来たのである。更に霊長類における記憶記憶過程の細胞分子メカニズムを追及し、この過程が神経栄養因子 (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) という分子によって誘導されること、最終的には神経軸索終末変化という形態学的基础が存在することを明らかにした。

記憶過程は大別して記録、保持、想起に分けられるが、次に想起過程のニューロン過程を明らかにすることも成功した。目の前にない図形を視覚記憶貯蔵庫の中から想像することを被験者（ヒトおよびサル）に要求する対連合記憶課題という方法を開発して記憶想起ニューロンを同定し、記録・保持ニューロンと部分的に重複したセルアセンブリを作る別のニューロン群を形成していることを示したのである。更に、自発的記憶想起過程においては通常の知覚過程とは異なり、想起信号が側頭葉内想起ニューロン間を新皮質側に逆向性に伝播していくことを発見した。

記憶想起過程がどのように意識的に制御されているのか、との問題に対し、「大脳前頭葉からのトップダウン信号によって、側頭葉記憶ニューロンに貯えられた情報の検索・活性化がコントロールされる」との仮説を提起した。この検索信号は、前頭葉がヒト大脳皮質の最高の中枢であるとの考えから「トップダウン信号」と命名さ

れ、通常の知覚認識の信号が後頭葉から側頭葉／頭頂葉さらに前頭葉へと流れることから「ボトムアップ信号」とよばれているのと比較される。そして実際に宮下氏は、ヒトを被験者とした脳活動の非侵襲的計測法およびサルを用いた行動学的方法ならびに電気生理学的方法によって、大脳前頭葉から側頭葉へのトップダウン信号を具体的細胞間信号として同定しその存在を証明することに成功した。

それではこのトップダウン信号を形成する大脳前頭葉内神経過程は如何なるものであろうか。この問いに対し、「大脳前頭葉では側頭葉記憶ニューロン回路の動作状況をモニタして検索結果を評価するプロセスが、側頭葉との相互作用を担っている」との仮説を提唱し、メタ記憶課題をfMRIに導入してこれを支持する結果を得た。メタ記憶とは、「自分の記憶内容について」被験者がもっている認識のことであり、一般に「自己の認識内容について」の認識のことを「メタ認識 (Meta-cognition)」と呼ぶのに対応している。従来は哲学や認識論または心理学が主に取り組んできたヒトの高度な知的能力を自然科学的に解明する突破口を見出したことは重要である。

メタ記憶のように被験者の主観的意識内容を直接解析する研究は、現在のところ上記のようなヒトを被験者としたfMRIによる研究によってのみ可能である。しかし、単なる機能マップの描画を超えて細胞分子レベルの研究と結びつけるためには新しい方法が必要

である。宮下氏は高次認知課題遂行中のサル fMRI 計測によってこれを実現する方法論を開発し、高次認知機能研究を厳密な細胞分子レベル研究と結合する新しい領域を拓き、かつての哲学者達の夢を現代の自然科学的研究によって解く努力を続けている。

以上を要約する。従来、記憶システムの研究はヒトの心理学知見に基づいて展開されており、他方、記憶の基礎となるシナプス可塑性の研究ことに海馬等の長期増強メカニズム研究は我が国および外国に多数の関連研究がある。しかし、この二つのレベルをつなぐニューロンレベル・神経回路レベルの研究は、技術的困難そして問題設定自体の困難さから進展が遅れていた。宮下氏は、第一に記憶ニューロン群を発見し、第二に記憶想起信号として前頭葉からのトッピング信号および内側側頭葉からの逆行性信号の双方を発見し、第三に個体心理学レベルと細胞分子レベル研究を結合する新しい方法を開拓した。その結果視覚イメージを操る大脳認知システムの全体構造の解明に成功した。

その学術的功績は、誠に顕著である。

主要な著書及び論文の目録

原著・総説を含む一四八編の論文の中から論文二五および編者書四を選んで記載した。

〔論文〕

1. Ito, M. and Miyashita, Y.
The effects of chronic destruction of the inferior olive upon visual modification of the horizontal vestibulo-ocular reflex of rabbits.
Proc. Japan Acad. 51, 716-720, 1975.
2. Miyashita, Y. and Chang, H. S.
Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex.
Nature 331, 68-70, 1988.
3. Miyashita, Y.
Neuronal correlate of visual associative long-term memory in the primate temporal cortex.
Nature 335, 817-820, 1988.
4. Sakai, K. and Miyashita, Y.
Neural organization for the long-term memory of paired associates.
Nature 354, 152-155, 1991.
5. Miyashita, Y.
Inferior temporal cortex : where visual perception meets memory.
Annu. Rev. Neurosci. 16, 245-263, 1993.
6. Kasai, H., Li, Yeu Xin and Miyashita, Y.
Subcellular distribution of Ca^{2+} release channels underlying Ca^{2+} waves and oscillations in exocrine pancreas.
Cell 74, 669-677, 1993.
7. Miyashita, Y.
How the brain creates imagery : Projection to primary visual cortex.
Science 268, 1719-1720, 1995.
8. Higuchi, S. and Miyashita, Y.
Formation of mnemonic neuronal responses to visual paired associates in

- inferotemporal cortex is impaired by perirhinal and entorhinal lesions.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 739–743, 1996.
9. Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K. and Miyashita, Y.
 Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting.
Nature neuroscience 1, 80–84, 1998.
 10. Hasegawa, I., Fukushima, T., Ihara, T. and Miyashita, Y.
 Callosal window between prefrontal cortices : cognitive interaction to retrieve long-term memory.
Science 281, 814–818, 1998.
 11. Maeda, H., Ellis-Davies, G. C. R., Ito, K., Miyashita, Y. and Kasai, H.
 Supralinear Ca^{2+} signaling by cooperative and mobile Ca^{2+} buffering in Purkinje neurons.
Neuron 24, 989–1002, 1999.
 12. Tomita, H., Ohbayashi, M., Nakahara, K., Hasegawa, I. and Miyashita, Y.
 Top-down signal originating from the prefrontal cortex for memory retrieval.
Nature 401, 699–703, 1999.
 13. Tokuyama, W., Okuno, H., Hashimoto, T., Li, Y. X. and Miyashita, Y.
 BDNF upregulation during declarative memory formation in monkey inferior temporal cortex.
Nature neuroscience 3, 1134–1142, 2000.
 14. Ebnick, D., Marantz, A., Miyashita, Y., O'Neil W. and Sakai, K.L.
 A synaptic specialization for Broca's area.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6150–6154, 2000.
 15. Naya, Y., Yoshida, M. and Miyashita, Y.
 Backward spreading of memory retrieval signal in the primate temporal cortex.
Science 291, 661–664, 2001.
 16. Matsuzaki, M., Ellis-Davies, G., Nemoto, T., Miyashita, Y., Iino, M. and Kasai, H.
 Dendritic spine geometry is critical for AMPA receptors expression in hippocampal CA1 Pyramidal neurons.
Nature neuroscience 4, 1086–1092, 2001.
 17. Nakahara, K., Hayashi, T., Konishi, S. and Miyashita, Y.
 Functional MRI of macaque monkeys performing a cognitive set-shifting task.
Science 295, 1532–1536, 2002.
 18. Kikyo, H., Ohki, K. and Miyashita, Y.
 Neural correlates for "feeling-of-knowing" : an fMRI parametric analysis.
Neuron 36, 177–186, 2002.
 19. Yoshida, M., Naya, Y. and Miyashita, Y.
 Anatomical organization of forward fiber projections from area TE to perirhinal neurons representing visual long-term memory in monkeys.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 4257–4262, 2003.
 20. Ohbayashi, M., Ohki, K. and Miyashita, Y.
 Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex.
Science 301, 233–236, 2003.
 21. Koyama, M., Hasegawa, I., Osada, T., Adachi, Y., Nakahara, K. and Miyashita, Y.
 Functional magnetic resonance imaging of macaque monkeys performing visually guided saccade tasks : comparison of cortical eye fields with humans.
Neuron 41, 795–807, 2004.

22. Miyashita, Y.

MIT Press, Cambridge, 2000.

Cognitive memory : cellular and network machineries and their top-down control.

Science 306, 435–440, 2004.

23. Konishi, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T. and Miyashita, Y.

Neural mechanism in anterior prefrontal cortex for release from inhibition of prolonged set interference.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 12584–12588, 2005.

24. Takeda, M., Naya, Y., Fujimichi, R., Takeuchi, D. and Miyashita, Y.

Active maintenance of associative mnemonic signal in monkey inferior temporal cortex.

Neuron 48, 839–848, 2005.

25. Matsui, T., Koyano, K. W., Koyama, M., Nakahara, K., Takeda, M., Ohashi, Y., Naya, Y. and Miyashita, Y.

MRI-based localization of electrophysiological recording sites within the cerebral cortex at single-voxel accuracy.

Nature methods 4, 161–168, 2007.

【編 著】

1. 宮下保司「下條信輔編：脳から心へ——高次機能の解明に挑む」。岩波書店、一九九五。

2. Ito, M. and Miyashita, Y. (Editors) : Integrative and molecular approaches to brain function. Elsevier Science, Amsterdam, 1996.

3. Ito, M., Miyashita Y. and Rolls, E. T. (Editors) : Cognition, Computation, & Consciousness. Oxford University Press, New York, 1997.

4. Marantz, A., Miyashita, Y. and O'Neil, W. (Editors) : Image, Language, Brain.