

- 1 . 研究課題名 :
脳機能のダイナミックマップ
- 2 . 研究機関 :
電子技術総合研究所
- 3 . 研究者名と所属 :
飯島敏夫 (電子技術総合研究所超分子部)
- 4 . 研究協力者名と所属 :
高島一郎 (電子技術総合研究所超分子部)
梶原利一 (電子技術総合研究所超分子部)
稲瀬正彦 (電子技術総合研究所超分子部)
広瀬秀顕 (筑波大学医学部大学院)
- 5 . 研究期間 : 1996 年 2000 年

6 . 要約

高次脳機能は脳内の複数の機能単位が協調動作し、一連のシステムとして働くことにより達成されている。従って脳の働きを理解するには時間的、空間的に推移する神経活動の動態(ダイナミクス)を記録し、解析する必要がある。この時間軸を有した描画を脳機能ダイナミックマップと名付けるならば、それはある固定時間の脳活動分布のみを表現した従来型の「スタティック(静的)マップ」とは質的に大きく異なり、脳活動中心の時間的・空間的推移や相互作用、さらには脳内情報表現までも読み取れる可能性のある、極めて有意味な情報ソースとなろう。本研究ではこのダイナミックマップ取得の1つの有力な手段として膜電位感受性色素を用いた脳活動リアルタイムイメージングの可能性をさぐった。

7 . 研究目的

従来、脳機能研究の有力な手段として単一ニューロン活動記録が広く用いられてきた。この方法は個別のニューロン活動をリアルタイムに記録できることを最大の長所としているが、同法により神経活動の動的な空間分布を記録し、解析するのは困難である。一方、PET や機能的 MRI はニューロン活動、すなわち神経興奮や抑制(1次シグナル)、そのものを捉えるものでなく、神経活動に伴う代謝性シグナル(2次シグナル)を計測するものである。従って、その計測結果から脳活動のダイナミクスを求めるには、それなりの拘束条件が必要となる。2次シグナル計測結果を正しく解釈するためにも、その起源たる1次シグナルの動態を理解する必要がある。本研究では膜電位感受性色素を用いたリアルタイムイメージングにより課題遂行中のサル脳で1次シグナルの時間的、空間的变化が如何に捉えられるかを調べた。

8 . 材料と方法

< 材料 >

体重 6-7 Kg のサル (*Macaca fuscata*) を用いた。

< 運動課題 >

下記の運動課題をサルに学習させ、到達運動実行中に 1 次運動野の脳活動を膜電位感受性色素を用いた光学的測定法により記録することを試みた。

運動課題は運動準備期付きのターゲットへのリーチング課題とした。チェアに固定されたサルの眼前のボードには下段中央に 1 つの運動開始ボタン (A) があり、上段中央には課題の開始、および運動の実行指令を与える 1 つのランプ (B) が配置されている。又、その左右にはターゲットとなるランプ付きのボタン (C, D) がそれぞれ 1 つずつ配置されている。サルが ボタン A を押すとランプ B が点灯し、課題が開始される。数秒の遅延期間の後、ランプ / ボタン C または D が点灯し到達運動の目標がサルに指示される。この時点ではサルが手を伸ばして目標のランプ / ボタンを押すことは許されず、0.5 - 1.5 秒後にランプ B が消灯する (GO シグナル) のを確認した後、サルはターゲットのボタンを押す。この課題では目標指示ランプが点灯し、GO シグナルが与えられるまでの 0.5 -1.5 秒間が運動準備期間となっている。

< 神経活動の光学的計測 >

計測の数日前に一次運動野、運動前野をカバーする頭蓋骨を円形に除去し、光学計測用チェンバーを無菌的に装着 (ネンプタール麻酔下)。計測日にはケタラール麻酔下で硬膜を除去、大脳皮質を膜電位感受性色素 RH-795 で約 1 時間染色。染色後 2 時間ほど経過し、覚醒し、運動課題を実行可能な状況で計測を開始した。

9 . 結果

左右のターゲットへの到達運動と、その時の一次運動野の脳神経活動を実時間で光学的に同時記録すると図 1 の結果が得られた。上のパネルは左のターゲット、下のパネルは右のターゲットへの到達運動時のものである。それぞれのパネルの下の数字は Go シグナルが提示されてからの時間である。

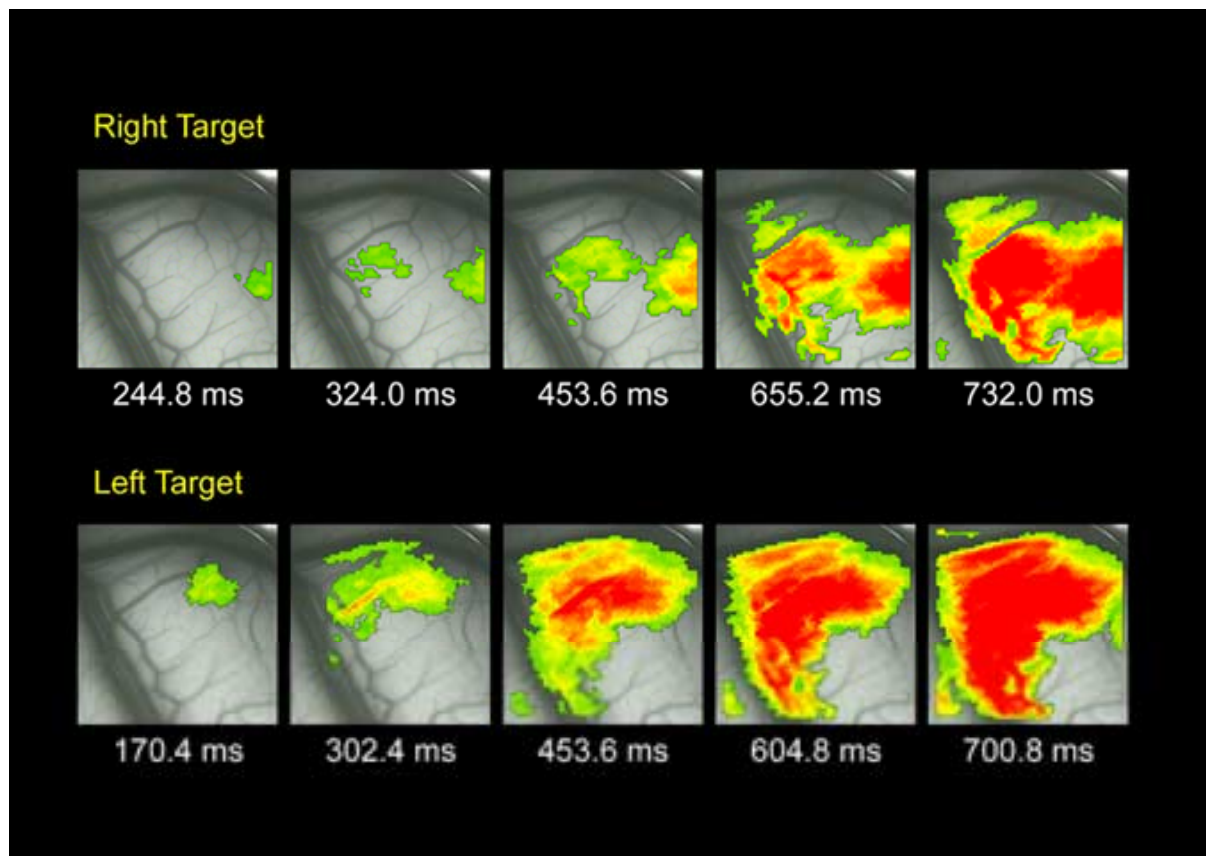
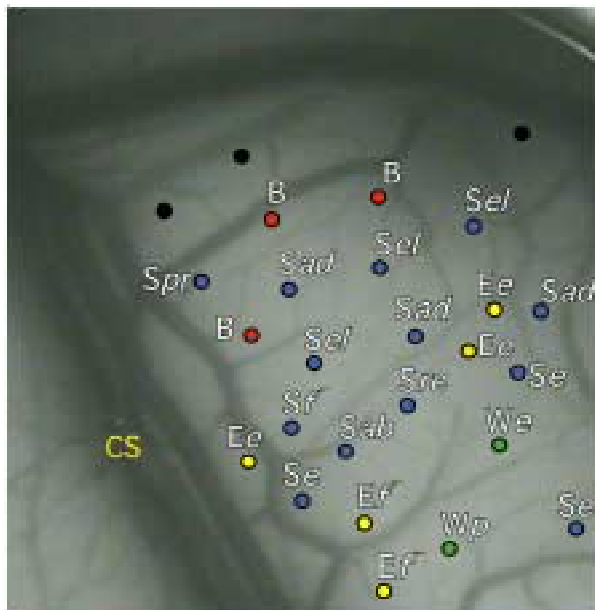


図1 . 右(上)、左(下)ターゲットへの左手の到達運動中に1次運動野の神経活動を超高速イメージングした結果。時間表示はGO シグナル提示後の時間を表す。

このサルターゲットへの到達運動の様子はステレオ動画記録より求めた運動の軌跡から読み取ることが出来る。またこのサルでは種々の筋活動を運動中に計測した。これらの筋活動、運動軌跡の解析結果から、例えば右ターゲットへの到達運動では左ターゲットへの到達運動に比べ大胸筋の活動が著しく、上腕を体に引きつけ、さらに手を伸ばしていることが分かった。この時、運動指令を発する一次運動野の脳活動は図1の下段パネル示したとおりである。神経活動は中心前回、吻側(記録画面の右側)の一部に最初に現れ、その後、中心溝に向かって(記録画面の左方)、さらに中心溝に沿って内外側に広がっていくように見える。

さて到達運動を形成する要素的な運動(たとえば上腕の内転/外転やひじの屈曲など)を指令する神経構造単位が観測域にどのように配置しているかを皮質内微小刺激によって調べた結果が図2である。



- Back (B) ----- 背部

- Shoulder (S) ----- 肩部
 - ab: abduction 外転
 - ad: adduction 内転
 - e : extension 伸展
 - f : flexion 屈曲
 - el: elvation 挙上
 - pr: protraction 前突
 - re: retraction 後退

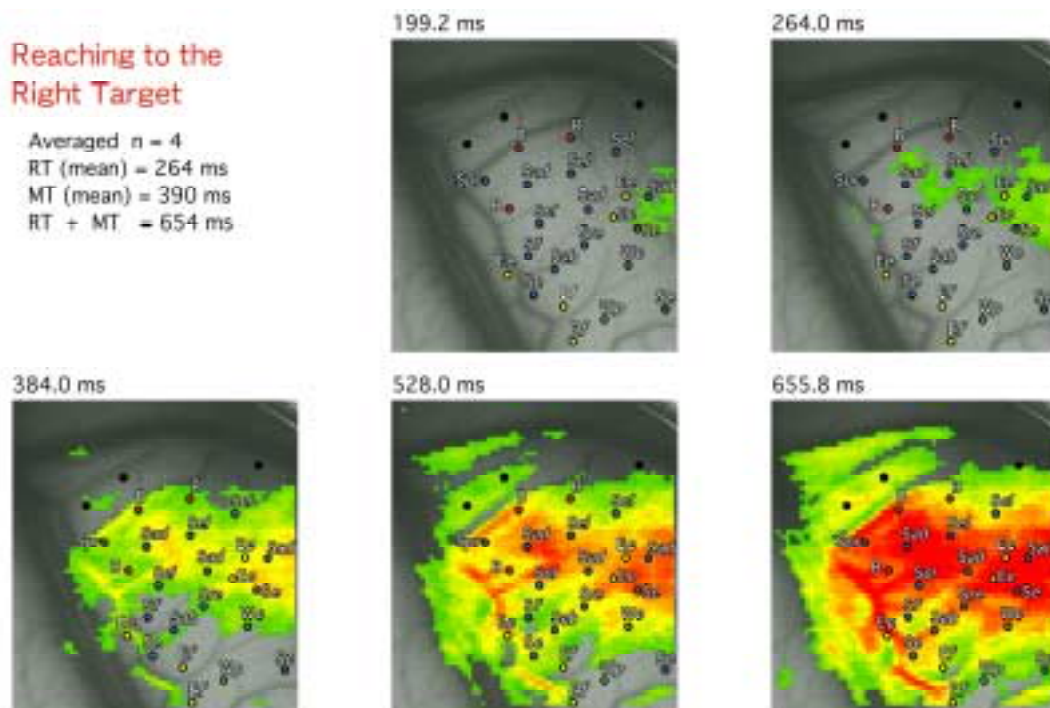
- Elbow (E) ----- 肘部
 - e : extension 伸展
 - f : flexion 屈曲

- Wrist (W) ----- 手根部
 - e : extension 伸展
 - p : pronation 回内

- unknown ----- 不明

図2 . 皮質内微小刺激により求めた1次運動野内の神経機能単位の分布。

この結果と上記の神経活動の時間・空間的推移を比較してみよう(図3)。まず、記録画面右側の一部に現れた脳活動は腕を引きつける(Sad)指令を発する領域であった。その後、次々に活性化した脳領域は肩を引き上げる(Sel)部位、肩を前に出す(Spr)部位、肘を伸展させる部位(Ee)、手首を伸展させる(We)部位などであった。これから到達運動の経過と、光学的計測によって観測された要素運動の指令を送る神経構造単位の順次の活性化は非常に良く一致することがわかる。すなわち、光学的計測により脳が運動指令を発する様子が観測されたと結論されよう。



10. 考察

膜電位感受性色素を用いたリアルタイムオプティカルレコーディング法は時間的及び空間的分解能という点で極めて優れており、この方法を学習課題遂行下のサル
の脳活動計測に実用化できれば脳の高次機能解明のため非常に強力な手段となるものと期待されてきた。しかし同法のアプリケーションにあたっては下記の問題解決が必要であった。

- (1) 記録部位上の頭骸骨および硬膜を除去した後も長期間脳機能を正常に保つこと
- (2) 心拍や呼吸由来、及び生体の自発運動にともなう振動性ノイズの問題
- (3) 電位感受性色素使用にともなう脳のダメージの問題

これらの問題について我々は、(1)についてはチェンバーの工夫と手術操作の改善、(2)はノイズ除去のためのデータ処理(ソフトウェア作成)、動物の固定法の工夫(3)はイメージセンサーの感度を上げることにより、照射光量を最小にし、フリーラジカル酸素の生成を抑えるなどの対処を行い、現在までにかんがりの改善がみられた。その結果、学習課題遂行中の脳活動の時間・空間的推移を実時間でモニターすることが可能となり、それを使って脳の機能的構造の解析が可能となってきた。

11. 今後の展開

このような計測で我々は運動プログラムの実行過程の一端を観ていることになる。運動プログラムの実体がいずれの部位に、どのような形で存在するのか、又、学習によりどのように形成されるのか、さらに他の部位からどのような調節をうけるのかなどの問題が、このような計測を通して明らかにされることが期待される。

13 . 研究業績

13-1 . 原著論文 :

- [1] T. Iijima, M.P. Witter, M. Ichikawa, T. Tominaga, R. Kajiwara and G. Matsumoto; Entorhinal-Hippocampal Interactions Revealed by Real-Time Imaging. *Science* 272, 1069-1232 (1996)
- [2] M. Barish, M. Ichikawa, T. Tominaga, G. Matsumoto and T. Iijima; Enhanced Fast Synaptic Transmission and a Delayed Depolarization Induced by Transient Potassium Current Blockade in Rat Hippocampal Slice as Studied by Optical Recording, *J. Neuroscience* 16, 5672-5687 (1996)
- [3] T. Kondo, T. Tominaga, M. Ichikawa and T. Iijima; Differential alteration of hippocampal synaptic strength induced by pituitary adenylate cyclase activation polypeptide-38 (PACAP-38), *Neuroscience Letters* 221, 189-192 (1997)
- [4] R. Kajiwara, O. Sand, Y. Kidokoro, M.E. Barish and T. Iijima; Functional organization of synaptic transmission in rat adrenal medulla, *Japanese J. of Physiology* 47, 449-464 (1997)
- [5] T. Takahashi, R. Xiao, M. Inase, K. Kansaku and T. Iijima: Spatio-temporal activation pattern of fMRI signal after alternate hand movements revealed by averaged single trial method . *Neuroimage* 7, 937 (1998)
- [6] T. Iijima, I. Takashima, M. Inase, R. Kajiwara, M. Shinoda, T. Takahashi, K. Tsukada, H. Hirose, K. Niisato,; Real-time optical imaging provides "dynamic map of the brain activity.", *The fifth international conference on neural information processing. ICONIP'98*, 329-332 (1998)
- [7] I. Takashima, M. Ichikawa and T. Iijima: High-speed CCD imaging system for monitoring neural activity using a voltage-sensitive dye, *J. Neurosci. Method* 91, 147-159 (1999)
- [8] Marco de Curtis, I. Takashima and T. Iijima: Optical recording of cortical activity after in vitro perfusion of cerebral arteries with a voltage-sensitive dye, *Brain Research* 837, 314-319 (1999)
- [9] Takahashi T., Xiao R., Inase M., Tsukiura T., Iijima T. and Kawano K; Distribution of Activated and Deactivated Areas in the Working Memory Task, *NeuroImage*, Vol.9, No.6, S972 (1999)

- [10] Xiao R., Takahashi T., Inase M., Tsukiura T., Kawano K. and Iijima T; An FMRI Study of Localization of Hippocampal Activations along Its LongAxis in Picture Encoding and Retrieval, *NeuroImage*, Vol.9, No.6, S975 (1999)
- [11] Tsukiura T., Takahashi T., Xiao R., Fujii T., Inase M., Okuda J., Suzuki K., Iijima T. and Yamadori A.; Neuroanatomical Basis of Storage and Manipulation of Verbal Short-Term Memory: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging, *NeuroImage*, Vol.9, No.6, S903 (1999)
- [12] Xiao R., Takahashi T., Inase M., Tsukiura T., Kawano K. and Iijima T; Brain Activations during Encoding Pictures of Different Familiarities, *Neuroimage* Vol.11, No.5, S387 (2000)
- [13] T. Takahashi, R. Xiao, M. Inase, T. Tsukiura, M. Sugiura, K. Kawano and T. Iijima: Demand of monitoring process in working memory task affects the brain activity in the following retrieval task: An fMRI study, *Neuroimage* Vol.11, No.5, S382 (2000)
- [14] M. Sugiura, R. Kawashima, T. Takahashi, R. Xiao, T. Iijima, T. Tsukiura, H. Fukuda: Different response patterns of the human dorsal premotor cortex during sensory triggered movement with different sensory cues, *Neuroimage* Vol.11, No.5, S828 (2000)
- [15] Y. Otsu, E. Maru, H. Ohata, I. Takasima, M. Ichikawa and T. Iijima,: Optical recording study of granule cell activities in the hippocampal dentate gyrus of kinate-treated rats, *J. Neurophysiol.*, 2421-2430 (2000)
- [16] Tsukiura T., Fujii T., Takahashi T, Xiao R., Inase M., Iijima T., Yamadori: Neuroanatomical discrimination between manipulating and storing processes involved in verbal working memory: A functional MRI study., *Cognitive Brain Research*, in press (2000)
- [17] I. Takashima, R. Kajiwara, K. Murano, T. Iijima, Y. Morinaka and H. Komobuchi: High-speed high-resolution epifluorescence imaging system using CCD sensor and digital storage, for neurobiological research, *Proc. of SPIE*, Vol.4183 (2000, in press)
- [18] R. Kajiwara, I. Takashima, K. Murano, Y. Mimura and T. Iijima: High-speed videography system using a pair of imagers for biological applications, *Proc. of SPIE*, Vol.4183 (2000, in press)

13-2 . 総説など :

- [1] 飯島敏夫、市川道教、高島一郎、秋山修二 ; 神経興奮の可視化、日本電子顕微鏡学会第 41 回シンポジウム論文集、49-52 (1996)
- [2] 飯島敏夫 ; 神経の構築と情報表現、脳、心、コンピュータ (日本物理学会編、丸善) 59-75 (1996)

- [3] 松本元、市川道教、飯島敏夫；脳・神経活動の実時間計測、光学 26 巻，461-467 (1997)
- [4] 飯島敏夫、市川道教、高島一郎、秋山修二；海馬-嗅内野系神経回路活動の光学的計測、総合臨床 46、21- 27 (1997)
- [5] 飯島敏夫、市川道教、高島一郎、梶原利一；神経興奮を見る、見る技術(分子・細胞のバイオイメージング)蛋白質 核酸 酵素(別冊)42、1100- 1105(1997)
- [6] 飯島敏夫、稲瀬正彦、高島一郎、梶原利一、秋山修二、高橋俊光、塚田薫、広瀬秀顕、新里和恵；膜電位感受性色素による脳活動リアルタイムイメージング、脳機能のイメージング-基礎から臨床まで、脳の科学(別冊)、星和書店、51-58 (1998)
- [7] 飯島敏夫、高島一郎、稲瀬正彦；光計測法による脳活動ダイナミクスのイメージング、CLINICAL NEUROSCIENCE (中外医学社)、17、734- 735 (1999)
- [8] 飯島敏夫、高橋俊光、肖瑞亭、神作憲司、河野憲二、高島一郎；fMRI の基礎と活用上の注意点、認知神経科学、Vol. 2, No. 2, in press (2000)

13-3 . 国際学会発表：

- [1] Takashima, I. And Iijima, T.: Optical imaging of neuronal activity and coupled metabolic activity in rat barrel cortex. Soc. Neurosci. Abstr. 22: 420.7, pp. 1058 (1996).
- [2] Iijima, T., Takashima, I. And de Curtis, M.: Optical imaging of neuronal activity with voltage-sensitive dyes in the isolated guinea pig brain. Soc. Neurosci. Abstr. 22: 445.13, pp. 1126 (1996).
- [3] Otsu, Y., Iijima, T., Ohata, H., Ichikawa, M. and Maru, E.: Effects of sprouting of mossy fibers on the neuronal activity of dentate granule cells analyzed by optical recordings. Soc. Neurosci. Abstr. 22: 819.2, pp. 2089 (1996).
- [4] R. Kajiwara, O. Sand, Y. Kidokoro, M.E. Barish and T. Iijima: Electrical properties and synaptic currents of rat chromaffin cells in situ, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.22, p.788 (1996)
- [5] Iijima, T., Ichikawa, M., Takashima, T., Inase, M., Kajiwara, R.: Visualization of neuronal activities by a high speed optical system and a voltage-sensitive dye. Proc. 9th International Symposium on Chromaffin Cell Biology (Invited), ES-1, p.p.60 (1997)
- [6] Iijima, T., Inase, M., Li, B. -M., Takashima, I. and Tsukada, K.: Optical recording of neuronal responses to mechanical stimulation of a digit in the somatosensory cortex of the awake monkey. Soc. Neurosci. Abstr. 23: 398.6, pp. 1007 (1997).

- [7] Li, B. -M., Inase, M., Takashima, T. and Iijima, T.: Potentiation of neuronal responses to well-learned cues in the inferior prefrontal cortex during conditional visuomotor learning. Soc. Neurosci. Abstr. 23: 628.6, pp. 1615 (1997).
- [8] Takashima, I., de Curtis, M., Biella, G. and Iijima, T.: Neuronal activity in deep and superficial cortical layers contribute to the voltage-sensitive optical signal in the isolated guinea pig brain. Soc. Neurosci. Abstr. 23: 806.5, pp. 2075 (1997).
- [9] Sato, T., Takashima, I., Tsukada, K., Ichikawa, M. and Iijima, T.: Spatial-temporal patterns of activities of the piriform cortex evoked by olfactory nerve stimulation. Soc. Neurosci. Abstr. 23: 806.6, pp. 2075 (1997).
- [10] Kajiwara, R., Matsukawa, M., Alonso, A. and Iijima, T.: High speed optical imaging of muscarinic induced epileptiform activity in the entorhinal cortex (EC) network. Soc. Neurosci. Abstr. 23: 942.3, pp. 2423 (1997).
- [11] R. Xiao, T. Takahashi, M. Inase, T. Tsukiura and T. Iijima, "An FMRI Observation of Hippocampal Activation during Single and Associative Encoding Tasks.", Soc. Neurosci. Abstr., 24, 680 (1998)
- [12] I. Takashima, M. Shinoda and T. Iijima: Long-term monitoring of neural activity using high-speed optical imaging system equipped with consumer-grade CCD device, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.24, 422.12 (1998)
- [13] T. Sato, I. Takashima, M. Matsukawa, K. Tsukada and T. Iijima: *In vitro* preparation of isolated whole brain with olfactory epithelium for measurement of olfactory cortex activity, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.24, 256.1 (1998)
- [14] M. Inase, T. Iijima, I. Takashima, T. Takahashi, M. Shinoda, H. Hirose, K. Niisato and K. Tsukada : Optical recording of the motor cortical activity during reaching movement in the behaving monkey, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.24, 158.11 (1998)
- [15] R. Kajiwara, M. Matsukawa, I. Takashima and T. Iijima: Electrophysiological properties of layer V/VI neurons of perirhinal cortex near the entorhinal and perirhinal border in the rat brain slices, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.24, 559.6 (1998)
- [16] M. Matsukawa, I. Takashima and T. Iijima : Distinct biogenic amines suppress the propagation of excitation in different regions of the rat entorhinal cortex-hippocampal network, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.24, 758.12 (1998)
- [17] R. Xiao, T. Takahashi, M. Inase, T. Tsukiura and T. Iijima: An FMRI

- Observation of Hippocampal Activation during Single and Associative Encoding Tasks, Soc. Neurosci. Abstr., 24, 680 (1998)
- [18] T. Takahashi, R. Xiao, M. Inase, T. Tsukiura, T. Iijima: Functional Activations of the dorsolateral prefrontal cortex during non-spatial verbal working memory tasks as revealed by fMRI, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.24, p.1896 (1998)
- [19] R.Xiao, T. Takahashi, M. Inase, T. Tsukiura, K. Kawano and Iijima: An fMRI comparison of the brain activation during viewing familiar and novel pictures.,Soc. Neurosci. Abstr, 25, 646 (1999)
- [20] T. Takahashi, R. Xiao, M. Inase, T. Tsukiura, K. Kawano and T. Iijima: An fMRI study of the prefrontal cortex activation during retrieval process of working memory tasks, Soc. Neurosci. Abstr, 25, 1141 (1999)
- [21] Takahashi T., Xiao R., Inase M., Tsukiura T., Iijima T. and Kawano K.: Distribution of Activated and Deactivated Areas in the Working Memory Task., NeuroImage, Vol.9, No.6, S972 (1999)
- [22] Xiao R., Takahashi T., Inase M., Tsukiura T., Kawano K. and Iijima T., " An FMRI Study of Localization of Hippocampal Activations along Its Long Axis in Picture Encoding and Retrieval. ", NeuroImage, Vol.9, No.6, S975 (1999)
- [23] T. Iijima, I. Takashima, R. Kajiwara, M. Inase, H. Hirose and K. Niisato: Real-time optical imaging of the cortical activity in the behaving monkey, Science Frontier Tsukuba 999 (1999)
- [24] T. Sato, I. Takashima, R. Kajiwara, K. Tsukada and T. Iijima: Recordings of odor-induced activities in olfactory cortex in *in vitro* preparation of isolated whole brain with olfactory epithelium, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.25, 154.20 (1999)
- [25] Tsukiura T., Takahashi T., Xiao R., Fujii T., Inase M., Okuda J., SuzukiK., Iijima T. and Yamadori A., " Neuroanatomical Basis of Storage and Manipulation of Verbal Short-Term Memory: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging. ", NeuroImage, Vol.9, No.6, S903 (1999)
- [26] Xiao R., Takahashi T., Inase M., Tsukiura T., Kawano K. and Iijima T., "Brain Activations during Encoding Pictures of Different Familiarities.", Neuroimage Vol.11, No.5, S387 (2000)
- [27] R.Kajiwara, I. Takashima, Y. Mimura and T. Iijima : Amygdala inputs promote propagation of neural activity in the perirhinal cortex to the entorhinal/hippocampal neurocircuit: An optical imaging study, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.26, 644.9 , p p.1726 (2000)
- [28] T. Takahashi, R. Xiao, K. Kawano and T. Iijima : Changes in activation of

lateral prefrontal cortex during paired word association learning task measured by fMRI, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.26, 364.9 , p p.973 (2000)

- [29] R. Xiao, T. Takahashi, T. Tsukiura, M. Sugiura, K. Kawano and T. Iijima: An fMRI study of the brain activation in visual encoding of real and nonsense objects, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.26, 364.8 , p p.972 (2000)
- [30] M. Sugiura, R. Kawashima, T. Takahashi, R. Xiao, T. Tsukiura, H. Fukuda and T. Iijima : Functional roles of the dorsal premotor cortex in sensory-triggered finger movement, Society for Neuroscience Abstracts, Vol.26, 359.7 , p p.958 (2000)
- [31] R. Xiao, T. Takahashi, M. Inase, T. Tsukiura, K. Kawano and T. Iijima : Brain Activations during Encoding Pictures of Different Familiarities, Neuroimage Vol.11, No.5, S387 (2000)
- [32] T. Takahashi, R. Xiao, M. Inase, T. Tsukiura, M. Sugiura, K. Kawano and T. Iijima : Demand of monitoring process in working memory task affects the brain activity in the following retrieval task: An fMRI study, Neuroimage Vol.11, No.5, S382 (2000)
- [33] M. Sugiura, R. Kawashima, T. Takahashi, R. Xiao, T. Iijima, T. Tsukiura, H. Fukuda: Different response patterns of the human dorsal premotor cortex during sensory triggered movement with different sensory cues, Neuroimage Vol.11, No.5, S828 (2000)

13-4 . 国内学会発表 :

- [1] T.Iijima , M.de Curtis , I.Takashima : Analysis of the functional architecture of a hippocampal-entorhinal-associational cortex system with an isolated brain of the guinea-pig using optical imaging methods , Neurosci. Res. Suppl.20 S240 (1996)
- [2] I.Takashima , T.Iijima: Optical imaging of neuronal activity and coupled metabolic activity in rat barrel cortex , Neurosci. Res. Suppl.20 S214 (1996)
- [3] M.Ichikawa , M.P. Witter , R.Kajiwara , G.Matsumoto , T.Iijima: Functional Analysis of the Entorhinal-Hippocampal Circuit with High Speed Optical Imaging. : Neurosci. Res. Suppl.20, S251, (1996)
- [4] R.Kajiwara , O. Sand , Y.Kidokoro , M.E. Barish , T.Iijima: Electrical Properties and Synaptic Currents of Chromaffin Cells Studied in Rat Adrenal Medulla Slices: Neurosci. Res. Suppl.20 S41 (1996)
- [5] I.Takashima , M.de Curtis , T.Iijima : Optical recording of superficial and deep layer responses in the piriform cortex of the in vitro isolated guinea-pig brain: Neurosci. Res. Suppl. 21, S228, (1997)

- [6] T.Iijima , I.Takashima , K.Tsukada , M.de Curtis : Re-activation of the entorhinal cortex by the entorhinal-hippocampal neural connection: *Neurosci. Res. Suppl.* 21, S263, (1997)
- [7] B.M.Li, M.Inase, I.Takashima, T.Iijima : Neuronal activity in the inferior prefrontal cortex of the monkey during conditional visuomotor learning: *Neurosci. Res. Suppl.* 21, S252, (1997)
- [8] T.Sato , I.Takashima , K.Tsukada , T.Iijima : Spatial-temporal patterns of electrical and optical signals in the piriform cortex evoked by olfactory bulb stimulation: *Neurosci. Res. Suppl.* 21, S230, (1997)
- [9] T.Iijima , M.Inase , I.Takashima , B.M.Li , M.Ichikawa : Optical imaging of neural activity in the somatosensory cortex of the awake monkey: *Neurosci. Res. Suppl.* 21, S220, (1997)
- [10] M.Matsukawa , R.Kajiwara , A. Alonso , T.Iijima: Effects of Muscarinic Agonist in the Rat Entorhinal-Hippocampal Slices Revealed by Optical Imaging. : *Neurosci. Res. Suppl.* 21, S262, (1997)
- [11] R.Kajiwara , O. Sand , Y.Kidokoro , M.E. Barish , T.Iijima: Functional Organization of Synaptic Transmission in Rat Adrenal Medulla. : *Neurosci. Res. Suppl.* 21, S72, (1997)
- [12] Inase M., Li, B.-M., Takashima, I. and Iijima, T.: Cue Res`ponses in the Ventrolateral Prefrontal Cortex of the Monkey during Conditional Visuomotor Learning.*The Japanese J. of Physiology*, Vol. 48, Supple.559, S167 (1998)
- [13] Iijima, T., Inase, M., Takashima, I., Shinoda, M., Tsukada, H., Hirose, H., Niisato, K.: Real-time optical monitoring of brain activity of behaving monkey. *Neuroscience Research Suppl.*22, MS12-2, p.p. S50 (1998) (Invited)
- [14] Inase, M., Takashima, I., Shinoda, M., Takahashi, T., Hirose, H., Niisato, K., Tsukada, K., Kobayashi, H., Iijima, T.: Cortical activation during reaching movements in the monkeys as revealed by optical recording, *Neuroscience Research Suppl.*22, 274, P.P. S156 (1998)
- [15] T. Sato, I. Takashima, M. Matukawa, K.Tukada and T. Iijima: Piriform cortex activity evoked by stimulation to olfactory bulb or olfactory epithelium in isolated guinea-pig whole brain., *Neuroscience Research Suppl.*22, 415, p.p.S205 (1998)
- [16] M. Matukawa, I. Takashima and T. Iijima: Biogenic amines suppress the excit ation propagation in different regions of the rat entorhinal-hippocampal network.,*Neuroscience Research Suppl.*22,483, p.p.S230 (1998)
- [17] R. Kajiwara, M. Matukawa, I. Takashima and T. Iijima: Electrical properties of layer V/VI neurons in the rat perirhinal cortex near the border of

- entorhinal and perithinal cortices., Neuroscience Research Suppl.22, 498, p.p.S235 (1998)
- [18] I. Takashima, M. Shinoda and T. Iijima: High-speed ccd imaging system for long-term optical recording of neural activity., Neuroscience Research Suppl.22, 579, p.p.S264 (1998)
- [19] R. Xiao, T. Takahashi, M. Inase, T. Tsukiura, K. Kawano, and T. Iijima: Brain activation during picture-word association encoding-an fMRI study, Neuroscience Research Suppl.22, 583, p.p.S266 (1998)
- [20] T. Tsukiura, T. Takahashi, R. Xiao, J. Okada, T. Fujii, M. Inase, T. Iijima, A. Yamadori: Neuroanatomical basis of manipulation of short-term verbal information; evidence from functional MRI., Neuroscience Research Suppl.22, 584, p.p.S266 (1998)
- [21] T.Takahashi, R.Xiao, M.Inase, T.Tsukiura, K.Kansaku, K.Kawano, T.Iijima: An fMRI study of the dorsolateral prefrontal cortex activation during non-spatial verbal working memory tasks., Neuroscience Research Suppl.22, 585, p.p.S266 (1998)
- [22] K.Kansaku, S.Kitazawa, T.Takahashi, Y.Sugase, M.Inase, T.Iijima, A.Yamaura, K.Kawano: Estimation go cerebral circulation time using fMRI., Neuroscience Research Suppl.22, 855, p.p.S371 (1998)
- [23] M.Inase , I.Takashima , M.Shinoda , T.Takahashi , H.Hirose , K.Niisato , K.Tsukada , H.Kobayashi, T.Iijima : Cortical activation during reaching movements in the monkey as revealed by optical recording , Neurosci. Res. Suppl. 22, S156 (1998)
- [24] Takahashi T., Xiao R., Inase M., Tsukiura T., Kawano K. and Iijima T; Activation of the prefrontal cortex during retrieval process in working memory task: An fMRI study, Neuroscience Research, Sup. 23, S303 (1999)
- [25] Xiao R., Takahashi T., Inase M., Tsukiura T., Kawano K. and Iijima T., " A comparison of brain activations during picture encoding and retrieval by fMRI. " , Neuroscience Research, Sup. 23, S304 (1999)
- [26] Tsukiura T., Takahashi T., Xiao R., Fujii T., Inase M., Okuda J., Iijima T. and Yamadori A., " Different activation pattern of verbal working memory between right and left handers, evidence from functional MRI. " , Neuroscience Research, Sup. 23, S303 (1999)
- [27] M.Inase , H.Hirose , K.Niisato , I.Takashima , R.Kajiwara , M.Shinoda , K.Tsukada , T.Iijima : 「光計測法による運動前野と一次運動野の機能的神経結合の研究」 , Neuroscience Research Suppl.22, I-P-088 (1999)
- [28] T.Sato , I.Takashima , R.Kajiwara , K.Tsukada , T.Iijima : 「ニオイ刺激により誘起される梨状様皮質神経活動計測を可能にする嗅上皮付き単離全脳試料」 ,

Neuroscience Research Suppl.22, I-P-162 (1999)

- [29] R.Kajiwara , I.Takashima , Y.Mimura , T.Iijima : The effect of amygdala stimulation to the neural propagation from the perirhinal cortex to the entorhinal/hippocampal neurocircuit , Neuroscience Research Suppl.23, (2000)
- [30] H.Hirose, I.Takashima , H.Naritsuka , Ishikawa , K.Tsukada , A.Muramatsu , T.Iijima : 「触刺激に対するサル体性感覚野・一次運動野神経活動の光計測」 , Neuroscience Research Suppl.23, (2000)
- [31] T.Iijima , M.Inase , I.Takashima , H.Hirose , R.Kajiwara , T.Takahashi , K.Tsukada , A.Muramatsu , H.Naritsuka , Ishikawa : 「課題遂行中サルの脳活動の光計測」 , Neuroscience Research Suppl.23, (2000)
- [32] T.Sato , I.Takashima , R.Kajiwara , K.Tsukada , Y.Mimura , T.Iijima : 「ニオイ刺激の違いにより生じる嗅上皮付き単離全脳試料における梨状様皮質活動の相違」 , Neuroscience Research Suppl.23, (2000)
- [33] T. Tsukiura, T. Takahashi, R. Xiao, M. Sugiura, T. Fujii, I. Iijima, A. Yamadori, J. Okuda, K. Suzuki : 「機能的MRI からみたエピソード記憶の想起とその固定化に関する神経活動」 , Neuroscience Research Suppl.23, (2000)
- [34] R. Xiao, T. Takahashi, T. Tsukiura, M. Sugiura, K. Kawano, I. Iijima: Brain activations in encoding of pictures with or without meanings as revealed by fMRI, Neuroscience Research Suppl.23, (2000)
- [35] T. Takahashi, R. Xiao, T. Tsukiura, M. Sugiura, K. Kawano, I. Iijima: An fMRI study of changes in activation of lateral prefrontal cortex during paired word association learning task, Neuroscience Research Suppl.23, (2000)

14 . Dynamic map of the brain function

15 . Electrotechnical Laboratory

16 . Toshio Iijima, (Supramolecular Division, Electrotechnical Laboratory)

17 . Ichirou Takashima (Electrotechnical Laboratory)

Riichi Kajiwara (Electrotechnical Laboratory)

Masahiko Inase (Electrotechnical Laboratory)

Hideaki Hirose (University of Tsukuba, School of Medicine)

18 . 1996-2000

19 . Abstract

Higher brain function is achieved by the co-operative actions of multiple functional units in the brain. Therefore, to reveal the information processing in the brain, we should cover, ideally, all the brain regions concerned and record the neuronal dynamics simultaneously. If we employ an appropriate imaging

technique for this and the trial is successful, the product may be called as "a dynamic map" which involves the spatio-temporal informations of fluctuations of neural activity, the interactions between functional units and the representation of information in the brain. The map with a time base is obviously different from the common static map which represents only the localization of functional domain in the brain, and involves fluitful informations about the functional architecture of the brain. The optical imaging of the brain activity with a voltage-sensitive dye may be one of the best method currently available for this purpose. Here we examined the possibility.