

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」  
平成25年度採択研究代表者

H27 年度  
実績報告書

井ノ口 馨

富山大学大学院医学薬学研究部  
教授

細胞集団の活動動態解析と回路モデルに基づいた  
記憶統合プロセスの解明

## § 1. 研究実施体制

### (1)「井ノ口」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者:井ノ口 馨 (富山大学大学院医学薬学研究部、教授)
- ② 研究項目
  - ・ 複数の記憶エピソードに対応したセルアセンブリ動態の解析
  - ・ 複数の記憶エピソードの人為的な統合

### (2)「深井」グループ

- ① 主たる共同研究者:深井 朋樹  
(理化学研究所・脳科学総合研究センター・脳回路機能理論研究チーム、チームリーダー)
- ② 研究項目
  - ・ 記憶学習のセルアセンブリモデルの構築

### (3)「久恒」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:久恒 辰博 (東京大学 大学院新領域創成科学研究科、准教授)
- ② 研究項目
  - ・ 歯状回ニューロン新生を組み込んだ機械学習回路モデルの構築

### (4)「古賀」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者:古賀 浩平 (弘前大学医学研究科、助教)
- ② 研究項目
  - ・ CA3 反回回路の特性

## § 2. 研究実施の概要

### 記憶の連合メカニズム

複数の記憶が関連付けられて新しい意味を持つ連合記憶となる機構を解析した。記憶課題としては、恐怖条件付け課題、行動タグ課題、連合記憶同士の高次連合課題の3課題を用いた。脳内の神経細胞集団の活動を解析した結果、いずれの記憶課題においても、記憶が連合する際にはそれぞれの記憶に対応する神経細胞集団（記憶痕跡細胞）同士に重複が生じ（図）、オーバーラップすることが明らかになった。さらに、光遺伝学を用いた実験から、次の2つのことが明らかとなった。

1) それぞれの記憶に対応する神経細胞集団を人為的に同期活動させることで、独立した2つの記憶が連合した。2) オーバーラップした神経細胞集団の活動のみを抑制すると、記憶の連合は阻害されるが、もともとのそれぞれの記憶は正常なままであった。これらの結果は、記憶が連合（相互作用）する際には、記憶痕跡細胞の同期活動による重複が重要な役割を担っていることを意味しており、記憶が関連付けられる脳内メカニズムが明らかとなった。

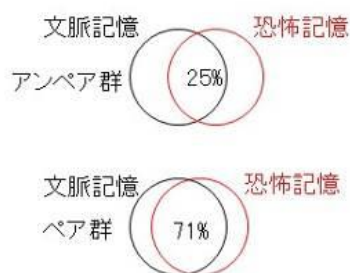


図. 記憶が連合するときの神経細胞集団の活動動態。例として、恐怖条件付け課題の結果を示す。独立した記憶である文脈記憶と恐怖記憶が連合するとき（ペア群）としないとき（アンペア群）の神経細胞集団の重複を示している。

### 回路モデル

海馬歯状回のニューロン新生の回路モデルに新たな結果を加えたモデルを提案した。このモデルを発展させ、ディープラーニングに代わる、海馬由来の多層神経回路の学習アルゴリズムを探求した。海馬神経集団活動のイメージングデータから、機械学習の方法を用いて、くり返し出現するパターンを検出することに成功した。

新生ニューロンの軸索末端の機能を自在に制御できる遺伝子改変マウス（トリプルトランスジェニックマウス）を用いた研究を行った。本組み換えマウスならびにコントロールマウスを各種の連合学習課題（恐怖条件付け学習、物体識別学習、条件付け消去学習）に供した。その結果、組み換えマウスでは、コントロールマウスと比較して、学習の効率が有意に異なっていることが判明した。また、回路モデル構築のために、両マウスの脳活動を、機能MRI法を用いて観測する計測試験を実施した。

### 海馬 CA3 反回回路のシナプス特性

CA3 領域の反回回路とシナプス可塑性が記憶行動にどのような役割を果たすかを明らかにするためには、神経回路が完成した成熟マウスのシナプス特性を解析しなければならない。しかしながら、これまでの先行研究は、CA3 領域の神経細胞が脆弱な為実験が難しく、幼若マウス（2-3 週令）が主に用いられてきた。我々は、脳スライス標本作成時の溶液を2種類調整して、4-5 週令マウスの錐体細胞からパッチクランプ記録を行うことを可能にした。

代表的な原著論文

1. Ohkawa N., Saitoh Y., Suzuki A., Tsujimura S., Murayama E., Kosugi S., Nishizono H., Matsuo M., Takahashi Y., Nagase M., Sugimura Y.K., Watabe A.M., Kato F., and Inokuchi K. Artificial Association of Pre-stored Information to Generate a Qualitatively New Memory. **Cell Reports**, 11, 261-269, 2015. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.03.017
2. Omura Y., Carvalho M., Inokuchi K. and Fukai T. A lognormal recurrent network model for burst generation during hippocampal sharp waves. **J. Neurosci.**, 35(43), 14585-14601, 2015. doi:10.1523/JNEUROSCI.4944-14.2015
3. Nomoto M., Ohkawa N., Nishizono H., Yokose J., Suzuki A., Matsuo M., Tsujimura S., Takahashi Y., Nagase M., Watabe A., Kato F., and Inokuchi K. Cellular tagging as a neural network mechanism for behavioral tagging. **Nature Comm.**, 2016, in press.