

「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

H28 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

- 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
 - ・ 細胞集団としての記憶エンングラムの構築原理

(2)「深井」グループ

- ① 主たる共同研究者: 深井 朋樹 (国立研究開発法人理化学研究所・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
 - ・ (箇条書きで)
 - ・ エピソード記憶形成の回路モデル
 - ・ 海馬セルアセンブリの実験データからの検出
 - ・ 歯状回のニューロン新生の回路モデルと実験的検証

(3)「古賀」グループ

- ①主たる共同研究者: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

(4)「竹川」グループ

① 主たる共同研究者:竹川 高志 (工学院大学情報学部、准教授)

② 研究項目

- 神経細胞の活動動態検出の自動化

§ 2. 研究実施の概要

本研究では主要な目的が二つある。一つ目は、異なる記憶が統合されて関連付けられるメカニズムを、記憶エンングラムの活動動態を基にして回路レベルで明らかにすることである。二つ目は、記憶エンングラムとなる細胞特有の神経活動パターンを抽出し、エンングラムが形成されるメカニズムを明らかにすることである。本年度は以下の成果を得た。

1. 連合記憶同士が関連づけられる高次連合の際に、それぞれの記憶を司る記憶エンングラム集団が重複するが、その役割は記憶の関連づけ(連合)のみに関与し、それぞれの記憶を思い出すためには必要ではないことを明らかにした。同様に、弱い記憶と強い記憶の間に相互作用が生じる行動タグが成立する際にも記憶エンングラム集団の重複が重要であることを示した。これらの成果により、個々の記憶に影響を与えることなく、記憶の不要な結びつきのみを切り離すことも可能になり、PTSDをはじめとする精神疾患の新たな治療法の創出にもつながると期待される。

海馬 CA3 領域の反回回路のシナプス可塑性による記憶の連合メカニズムを回路レベルで解析するために、成熟マウス CA3 領域の錐体細胞からホールセルパッチクランプ記録法の確立を目指している。

2. 昨年度開発した「記憶エンングラム細胞の同定ができるシステム」を利用して、学習時・ノンレム睡眠 (nREM) ・レム睡眠 (REM) ・想起時の神経活動をカルシウム動態を指標として検討し、記憶エンングラムとなる神経細胞特有の集団同期活動パターン(セルアセンブリ)を抽出し、それらの活動動態を解析した。空間学習に伴い同期活動するセルアセンブリを検出するために、得られたカルシウムイメージングデータを非負行列因子分解法 (NMF) を用いて解析し、複数のセルアセンブリと活性化の時間パターンを検出した。NMF で得られたセルアセンブリから統計的に有意なものを選択する方法を確立した。解析結果から、記憶エンングラムが形成するセルアセンブリ活動にも replay 現象や preplay 現象が存在することを認めた。また、セルアセンブリ活動の replay 現象や preplay 現象を取り入れた回路モデルを構築した。

なお、神経活動のカルシウムイメージングデータからの細胞位置と活動を高速に自動検出するシステムの実装を行い、実データにおいて、マニュアルと同等以上の結果を得られることを確認して、上述の実験に適用した。また、結果の確認と修正のための GUI のプロトタイプを作成した。

H28 年度の代表的な論文

1. Jun Yokose, Reiko Okubo-Suzuki, Masanori Nomoto, Noriaki Ohkawa, Hirofumi Nishizono, Akinobu Suzuki, Mina Matsuo, Shuhei Tsujimura, Yukari Takahashi, Masashi Nagase, Ayako M. Watabe, Masakiyo Sasahara, Fusao Kato, & Kaoru Inokuchi
“Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories”

Science, vol. 355, 398-403, 2017

2. Masanori Nomoto, Noriaki Ohkawa, Hirofumi Nishizono, Jun Yokose, Akinobu Suzuki, Mina Matsuo, Shuhei Tsujimura, Yukari Takahashi, Masashi Nagase, Ayako M. Watabe, Fusao Kato, and Kaoru Inokuchi,
“Cellular tagging as a neural network mechanism for behavioural tagging”
Nature Communications, vol. 7, 12319, 2016
3. Naoki Hiratani, Tomoki Fukai.
”Hebbian Wiring Plasticity Generates Efficient 1 Network Structures for Robust Inference with Synaptic Weight Plasticity”
Front. Neural Circuits Vol. 10, No. 41, pp. 1-19, 2016