

「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

H29 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
  - ・記憶統合のセルアセンブリ動態

### (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 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)「古賀」グループ

- ① 主たる共同研究者:古賀 浩平 (兵庫医科大学生理学神経生理部門 講師)
- ② 研究項目
  - ・海馬 CA3 反回回路の電気生理学的解析

### (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

本年度は主要な目的を3つ設定した。1つ目は、記憶のアイデンティティがどのような仕組みで保たれているのかを明らかにすることであり、2つ目は、記憶痕跡(記憶エングラム)がセルアセンブリによりどのように構築されているのかを明らかにすることであり、3つ目はセルアセンブリ形成の回路モデルを提案することである。

### 1. 記憶のアイデンティティ

記憶同士が相互作用するときには、それぞれの記憶に対応する記憶エングラム細胞が共有化され、その結果として元々独立した記憶同士が関連付けられ新しい意味を持つ記憶(知識)が形成される。一方で、それぞれの記憶が相互作用しても、元々の記憶のアイデンティティは保たれているが、どのようなメカニズムによりアイデンティティが保たれているのかは不明のままであった。

異なる音恐怖記憶を用いて、二つの記憶の相互作用には扁桃体に存在する記憶エングラム細胞の共有化が担っていることを示した。一方で、それぞれの記憶のアイデンティティは、聴覚皮質と扁桃体の間に形成されるシナプス特異的な可塑性が担っていることを示した。すなわち、二つの記憶を持つ扁桃体のエングラム細胞(共有化エングラム細胞)上に存在する異なるシナプスが異なる記憶を担っていることが明らかになった。また、この研究の過程で、完全な逆行性健忘は記憶エングラムの消失を伴い記憶そのものが消え去っていることも明らかになった。

### 2. 記憶エングラムの構築

大規模なカルシウムイメージングデータから細胞の位置とスパイク時刻を実用的な速度、かつ、十分な精度で自動抽出するシステムを開発した。このシステムを、超小型内視顕微鏡によるカルシウムイメージング法に適用して、マウス脳海馬の神経細胞集団(セルアセンブリ)の活動データを取得した。数学的解析法を駆使して、以下の特徴を見いだした。エングラム細胞の集団は学習時に繰り返して類似活動を示し、また、それらの活動はその後の睡眠時や記憶の想起時にも繰り返された。一つの記憶に対応する記憶エングラムは、複数のセルアセンブリから形成されていた。それぞれのセルアセンブリは1つの記憶を形成するさまざまな部分情報のうちの1つをコードしており、複数のセルアセンブリが調和して1つの記憶全体を構成していることが示唆された。

### 3. プリプレイ、リプレイによるセルアセンブリ形成の回路モデル

逆行リプレイにより合目的に報酬地点までの経路を学習する CA3 回路モデルを構築した。1次元の経路には逆行性のリプレイ、2次元のオープンフィールドには等方的に拡散するリプレイを導入することで、空間の次元に依らず共通した回路メカニズム空間で、報酬を得るという目的に適った経路の学習が可能であることを示した。このモデルは、CA3 の時間対称なスパイク時間依存のシナプス可塑性(STDP)が時系列を学習する仕組みを初めて明らかにした。また STDP が短期可塑性による修飾を受けるべきこと、また新しい経路を経験済みの経路から構築する仕組みも予言した。また樹状突起が入力の正準相関解析を行う神経細胞モデルを提案し、プリプレイを利用して場所情報を学習するモデルを構築するため。また樹状突起上のヘテロな STDP をモデル化して、樹状

突起の分岐毎に独立なシナプス集団のアセンブリが形成されることを理論的に示した。

H29 年度の代表的な論文

1. Abdou K, Shehata M, Choko K, Nishizono H, Matsuo M, Muramatsu S, and Inokuchi K.  
Synapse-specific Representation of the Identity of Overlapping Memory Engrams. *Science*, in press (2018).
2. Shehata M, Abdou K, Choko K, Matsuo M, Nishizono H, and Inokuchi K.  
Autophagy enhances memory erasure through synaptic destabilization. *J. Neurosci.*, 38, 3809-3822 (2018); DOI:  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3505-17.2018>
3. Hiratani N, and Fukai T. Detailed dendritic excitatory/inhibitory balance through heterosynaptic spike-timing-dependent plasticity. *J Neurosci.*, 37, 12106-12122 (2017).