

領域略称名：記憶ダイナミズム  
領域番号：3505

平成30年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理」

(領域設定期間)

平成25年度～平成29年度

平成30年6月

領域代表者 (東京都医学総合研究所・基盤技術研究センター・センター長・

齊藤 実)

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	16
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	19
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	26
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	30
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	31
11. 総括班評価者による評価	32

**研究組織** (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総	25115001 多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理	平成 25 年度～ 平成 29 年度	齊藤 実	公益財団法人東京都医学総合研究所・ 基盤技術研究センター・センター長	3
A01 計	25115004 哺乳類の脳機能老化メカニズムの解明 を通じた記憶ダイナミズムの理解	平成 25 年度～ 平成 29 年度	久恒 辰博	東京大学・大学院新領域創成科学研究 科・准教授	1
A01 計	25115008 ショウジョウバエの匂い記憶情報処理の 時空間ダイナミズムの解明	平成 25 年度～ 平成 29 年度	多羽田 哲也	東京大学・分子細胞生物学研究所・教 授	5
A01 計	25115010 学習記憶に関わる新規分子の発見と神 経系における動態・機能の解明	平成 25 年度～ 平成 29 年度	飯野 雄一	東京大学・大学院理学系研究科・教授	4
A01 計	25115002 げっ歯類の記憶再固定化システ ムをモデルとした記憶ダイナミズ ムの共通原理の理解	平成 25 年度～ 平成 29 年度	井ノ口 馨	富山大学大学院・医学薬学研究部(医 学)・教授	7
A01 計	25115007 ショウジョウバエ聴覚馴化システ ムをモデルとした記憶ダイナミズ ムの共通原理の解明	平成 25 年度～ 平成 29 年度	上川内 あづさ	名古屋大学大学院・理学研究科・教授	1
A01 計	25115003 記憶情報を担う細胞集団の時空 間的变化の解析	平成 25 年度～ 平成 29 年度	松尾 直毅	大阪大学大学院・医学系研究科・准教 授	1
A01 計	25115009 線虫C. elegansの忘却制御機 構から探る記憶のダイナミズム	平成 25 年度～ 平成 29 年度	石原 健	九州大学大学院・理学研究院・教授	4
A01 計	25115005 ゼブラフィッシュにおける嗅覚記 憶ダイナミズムの分子・細胞・神 経回路メカニズム	平成 25 年度～ 平成 29 年度	吉原 良浩	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・シニア・チームリー ダー	4
A01 計	25115006 記憶情報の変換ダイナミズムを 担うショウジョウバエ神経・分子マ シナリーの解明	平成 25 年度～ 平成 29 年度	齊藤 実	公益財団法人東京都医学総合研究所・ 基盤技術研究センター・センター長	4
統括・支援・計画研究 計 10 件					

A01 公	26115501 記憶の形成と精緻化の神経機構の解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	細川 貴之	東北大学・生命科学研究科・助教	1
A01 公	26115502 睡眠中の新生ニューロンの活性化が記憶に及ぼす機能	平成 26 年度～ 平成 27 年度	坂口 昌徳	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	1
A01 公	26115503 睡眠中の神経回路ダイナミズム	平成 26 年度～ 平成 27 年度	林 悠	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授	3
A01 公	26115504 運動学習における長期記憶機構の研究	平成 26 年度～ 平成 27 年度	中井 淳一	埼玉大学・理工学研究科・教授	1
A01 公	26115505 老化に伴う代謝恒常性の破綻による記憶低下機構の解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	殿城 亜矢子	千葉大学大学院・薬学研究院・助教	1
A01 公	26115506 覚醒睡眠サイクルに基づく匂い学習記憶と嗅覚神経回路の可塑性の解析	平成 26 年度～ 平成 27 年度	山口 正洋	東京大学・大学院医学系研究科・講師	1
A01 公	26115507 Dual FRET技術を用いた長期神経可塑性機構の解読	平成 26 年度～ 平成 27 年度	尾藤 晴彦	東京大学・大学院医学系研究科・教授	1
A01 公	26115508 社会認知を介した意思決定に関わる神経ネットワークの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	竹内 秀明	岡山大学・大学院自然科学研究科・准教授	1
A01 公	26115509 神経ネットワークの内部状態による記憶の形成、想起の制御	平成 26 年度～ 平成 27 年度	野村 洋	東京大学・大学院薬学系研究科・研究員	1
A01 公	26115512 小脳神経回路にコードされる恐怖応答記憶のメカニズムの解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	日比 正彦	名古屋大学・生物機能開発利用研究センター・教授	3
A01 公	26115513 記憶の多様な形成と再形成を実現するセル・アセンブリの解析	平成 26 年度～ 平成 27 年度	櫻井 芳雄	同志社大学大学院・脳科学研究科・教授	1
A01 公	26115514 長期記憶の不安定化を司る分子メカニズムと神経基盤の解明	平成 26 年度～ 平成 27 年度	平野 恭敬	京都大学・メディカルイノベーションセンター・准教授	1
A01 公	26115515 Cellular environment-dependent RNA methy	平成 26 年度～ 平成 27 年度	王 丹	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・助教	1

A01 公	26115516 記憶ダイナミズムをもたらす局所回路形成メカニズムの解析	平成26年度～ 平成27年度	八木 健	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	4
A01 公	26115518 エピソード学習で動的に変化する海馬発火活動とCA1シナプスの多様な可塑性	平成26年度～ 平成27年度	美津島 大	山口大学大学院・医学系研究科・教授	4
A01 公	26115519 記憶ダイナミクスの時空間的解析	平成26年度～ 平成27年度	高橋 琢哉	横浜市立大学・大学院医学研究科生理学・教授	2
A01 公	26115521 運動に関わる局所神経回路の流動性が担う機能	平成26年度～ 平成27年度	木村 梨絵	自然科学研究機構生理学研究所・視覚情報処理研究部門・特任助教	1
A01 公	26115522 学習記憶能力を賦与するホルモンの脳内作用メカニズムの解明	平成26年度～ 平成27年度	本間 光一	帝京大学・薬学部・教授	3
A01 公	26115523 情動記憶ダイナミズムの解明	平成26年度～ 平成27年度	渡部 文子	東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター・教授	1
A01 公	26115524 光で記憶を操作するケミカルプローブの開発	平成26年度～ 平成27年度	古田 寿昭	東邦大学・理学部・教授	1
A01 公	26115525 神経と多臓器間で制御される温度適応メモリーの解析	平成26年度～ 平成27年度	久原 篤	甲南大学・理工学部・教授	1
A01 公	26115526 注意レベルによって制御される聴覚記憶形成のための神経メカニズムの解明	平成26年度～ 平成27年度	杉山 陽子 (矢崎陽子)	沖縄科学技術大学院大学・臨界期の神経メカニズム研究ユニット・准教授	1
A01 公	26115528 報酬に基づく学習記憶ダイナミズムの高次制御機構	平成26年度～ 平成27年度	小川 正晃	生理学研究・所認知行動発達機構研究部門・特任助教	1
A01 公	26115529 幼児性健忘における歯状回成熟度の意義の解明	平成26年度～ 平成27年度	高雄 啓三	富山大学・研究推進総合支援センター・教授	1
A01 公	26115530 海馬における動的な記憶情報表現の可視化とそのメカニズムの解明	平成26年度～ 平成27年度	佐藤 正晃	独立行政法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員	1
A01 公	26115532 活性酸素種が担うマウス運動記憶の分散効果	平成26年度～ 平成27年度	遠藤 昌吾	東京都健康長寿医療センター・研究部長	1

A01 公	16H01261 脳内エピジェネティクス変化による運動 パターン学習と維持メカニズムの解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	和多 和宏	北海道大学・理学研究院・准教授	2
A01 公	16H01264 レム睡眠の操作が可能なマウスを用い た睡眠の質が記憶に及ぼす影響の解 明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	林 悠	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機 構・准教授	1
A01 公	16H01265 記憶システムの恒常性維 持機構の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	殿城 亜矢子	千葉大学大学院・薬学研究院・助教	1
A01 公	16H01266 匂い学習記憶を支える嗅覚系の 多領域ネットワーク機能の解析	平成 28 年度～ 平成 29 年度	山口 正洋	高知大学・医学部・教授	1
A01 公	16H01267 観察と実体験を融合する 神経回路の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	野村 洋	北海道大学・大学院薬学研究院・講師	1
A01 公	16H01268 (廃止) CREB-Arcシグナル活性化に よる長期記憶制御機構の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	尾藤 晴彦	東京大学・大学院医学系研究科・教授	1
A01 公	16H01269 多重解像度カルシウムイメージングデー タの解析手法の確立とその応用	平成 28 年度～ 平成 29 年度	青西 亨	東京工業大学・情報理工学院・准教授	3
A01 公	16H01270 幼児性健忘における歯状 回成熟度の意義の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	高雄 啓三	富山大学・研究推進総合支援センター・ 教授	1
A01 公	16H01271 視床下部神経による積極的記憶 消去のメカニズム解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	山中 章弘	名古屋大学・環境医学研究所・教授	1
A01 公	16H01272 線虫の温度走性を行動モデルと する記憶・学習の制御機構	平成 28 年度～ 平成 29 年度	森 郁恵	名古屋大学・大学院理学研究科・教授	1
A01 公	16H01274 記憶の固定化、および書き換えに寄与 する新規予測誤差神経の探求	平成 28 年度～ 平成 29 年度	平野 恭敬	京都大学・メディカルイノベーションセン ター・准教授	1
A01 公	16H01275 記憶ダイナミズムをもたらす局所 回路形成メカニズムの解析	平成 28 年度～ 平成 29 年度	八木 健	大阪大学・大学院生命機能研究科・教 授	4
A01 公	16H01276 個体記憶が異性の好みを生み 出す神経動作原理の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	竹内 秀明	岡山大学・大学院自然科学研究科・准 教授	1

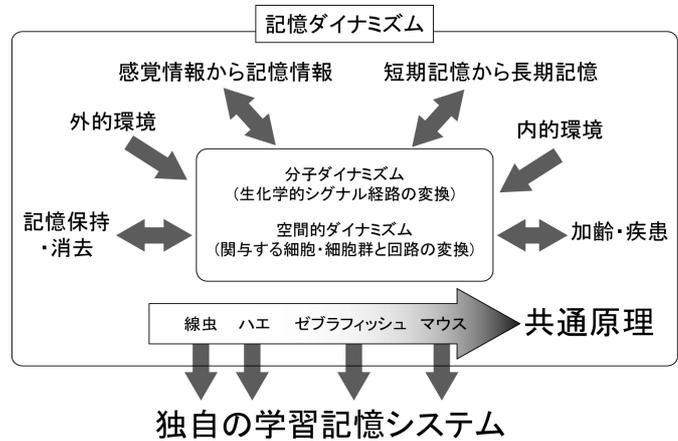
A01 公	16H01277 AMPA型グルタミン酸受容体の糖鎖修飾による新たなシナプス可塑性の動作原理	平成 28 年度～ 平成 29 年度	高宮 考悟	宮崎大学・医学部・教授	1
A01 公	16H01278 学習前の神経回路の操作を可能にする革新的光学技術の開発	平成 28 年度～ 平成 29 年度	竹本 研	横浜市立大学・医学部・助教	1
A01 公	16H01280 生後発達に伴う運動記憶ダイナミズムの解明と制御	平成 28 年度～ 平成 29 年度	掛川 渉	慶應義塾大学・医学部・准教授	5
A01 公	16H01281 連合記憶想起における側頭葉サブ領域間神経回路の研究	平成 28 年度～ 平成 29 年度	竹田 真己	順天堂大学・医学部・特任准教授	3
A01 公	16H01282 記憶を操作するケミカルプローブの開発	平成 28 年度～ 平成 29 年度	古田 寿昭	東邦大学・理学部・教授	1
A01 公	16H01283 記憶の多様な形成と再形成を可能にするセル・アセンブリの動的変容	平成 28 年度～ 平成 29 年度	櫻井 芳雄	同志社大学大学院・脳科学研究科・教授	3
A01 公	16H01284 記憶の成立と移動をにんう小脳神経回路の機能変化	平成 28 年度～ 平成 29 年度	川口 真也	京都大学・産官学連携本部・特定准教授	2
A01 公	16H01287 新規分子活性操作法によるシナプスダイナミズムの意義の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	村越 秀治	生理学研究所・脳機能計測・支援センター・准教授	1
A01 公	16H01288 状況特異的な報酬学習記憶の高次制御機構	平成 28 年度～ 平成 29 年度	小川 正晃	京都大学・大学院医学研究科・講師	1
A01 公	16H01289 空間探索における海馬とワーキングメモリの相互作用の回路モデル	平成 28 年度～ 平成 29 年度	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・シニア・チームリーダー	2
A01 公	16H01290 自己と他者の空間情報記憶	平成 28 年度～ 平成 29 年度	檀上 輝子	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・研究員	1
A01 公	16H01291 Noradrenergic regulation of fear and ext	平成 28 年度～ 平成 29 年度	Joshua Johansen	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・チームリーダー	1
A01 公	16H01292 記憶形成、固定、想起における海馬背側CA1セルアセンブリの長期可視化	平成 28 年度～ 平成 29 年度	林 康紀	京都大学大学院・医学研究科・教授	1

A01 公	16H01293 霊長類の作業記憶を制御する神経回路と神経活動の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	肥後 剛康	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・スタッフ研究員	1
A01 公	16H01279 神経活動の可塑性と記憶におけるレム睡眠の役割	平成 28 年度～ 平成 29 年度	水関 健司	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授	3
公募研究 計 54 件					

## 1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【本研究領域の学術的背景—多様性から明かされる共通原理】我々は各種動物の特徴的な表現型を利用して多くの共通原理を見出してきた。例えば昆虫には自然免疫系しかないといった特徴から、自然免疫系の鍵となる Toll 受容体が Hoffmann によりショウジョウバエから見出され、これを契機に自然免疫系という新しい研究領域が興り、哺乳類も含めた共通原理が確立された（2011 年ノーベル生理学・医学賞）。また Nüsslein-Volhard, Lewis, Wieschaus らによる、昆虫に特徴的な体節構造の遺伝学的解析は、細胞移植などの胚操作から遺伝学へと発生学の革新を起こし、分節遺伝子、ホメオティック遺伝子による形態形成の共通原理が発見された（1995 年ノーベル生理学・医学賞）。



学習記憶も動物ごとに特徴的な表現型を示す。例えば 1) マウスは 1 回の恐怖条件付けで

長期記憶を形成するが、ショウジョウバエで同様の記憶は、通常“間”を空けた繰り返し学習が必要である (Tully et al, *Cell* 1994)。2) 昆虫では細胞外  $Mg^{2+}$ 濃度が約 20 mM と哺乳類の数十倍もあり、NMDA 受容体は哺乳類と異なり  $Mg^{2+}$ 感受性と  $Ca^{2+}$ 透過性に相関が無い。3) 体長が 1 mm 程度で神経細胞が 302 個しかない線虫は、活動電位を発することなく神経伝達を行い、温度走性学習では一つの嗅覚神経細胞を、感覚受容と記憶形成の場としている (Kuhara et al, *Science* 2008)。実際こうした学習記憶システムの特徴により 1) では短期記憶と長期記憶の分離解析が可能となり、2) では  $Mg^{2+}$ ブロックがこれまで考えられていた連合学習ではなく、長期記憶形成に必須の機構であることが示された (Miyashita et al, *Neuron* 2012)。また 3) では観察すべき細胞を絞って感覚情報から記憶情報へ変換されていく過程での生理学・生化学的変化をイメージングなどでリアルタイムに解析できるようになった。こうしたモデル動物の有用性を背景に、本研究領域では下記に示す「記憶ダイナミズム」の共通原理を明らかにしていく。

【本研究領域の目指すもの—新たな研究フォーカス：記憶ダイナミズム】心的外傷後ストレス障害による記憶の消去障害や、記憶情報をコードする特定神経細胞集団の賦活化による記憶の想起などは、形成された記憶が質的・空間的に不動化される記憶の静的な側面を示している。一方で安定とされる長期記憶情報も分子・空間的に留まることのない側面を持つことが各種モデル動物の研究から示唆されている。例えば長期記憶は想起により脆弱化し、その再固定化に新たな遺伝子発現を必要とする。また長期記憶の維持にも持続的な転写が必要であり且つその転写機構は時系列に沿って変換して行くことが示唆されている。さらに近年、学習記憶機構も、加齢だけでなく空腹状態、睡眠の過不足などの生理状態により変化することが分かってきた。こうした記憶情報・記憶機構の変化の表現型「記憶ダイナミズム」の解明が記憶機構の本質の理解に不可欠といえるが、解析は従来困難であった。しかし新学術領域「分子行動学」（平成 20 年度～平成 24 年度実施）でのイメージング技術と行動解析系の進展は学習記憶行動をアウトプットとしたリアルタイム解析を可能とし、記憶ダイナミズムにフォーカスを当てた研究領域確立の機が熟した。本研究領域では各モデル動物の特徴を利用して記憶ダイナミズムの共通原理を世界に先駆けて明らかにする一方で、各モデル動物の学習記憶システムの独自性を見出し、これら成果を世界に向けて発信して研究領域を確立しリードしていく。

【研究期間内の目標】各モデル動物で学習記憶行動を指標に神経生理学、分子生物学、イメージング技術、光操作技術などを融合させ、以下の記憶ダイナミズムを解析し、その共通原理と独自性を明らかにする。

1) 記憶情報の形成過程：感覚情報が統合され“慣れ”や“連合記憶”へと変換される過程を担う回路や分子機構。

2) 記憶情報の質的・空間的变化：例えば脆弱な短期記憶から安定した長期記憶へと変換され、それを能動的に保持する機構、記憶情報が再固定・アップデートされる過程や消失する過程で起こる記憶回路の変換と、それを担う分子・神経機構の動態。

3) 環境・生理状態に応じた学習記憶機構変化：加齢・疾患・空腹・注意など内的・外的要因による変化と、それを担う神経機構やそれを担う分子機構の実体。

【公募要領の対象及び本領域の取り組みと発展が与えるインパクト】本領域は過去の新学術領域「分子行動学」（平成20年度～平成24年度実施）の成果を踏まえ、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスと異なるモデル動物で学習記憶や感覚情報処理の分子・生理機構の解明をリードしてきた研究者が集まり、新しい概念である「記憶ダイナミズム」の共通原理を見出すことを目標としている。多様なモデル動物の示す学習記憶・情報処理システムの特徴を利用した研究推進では、各モデル動物で顕著な業績を挙げている多様な研究者が一つの具体的な共通の目標に向かう。同時に、公募研究では学習記憶に限らず、記憶研究への還元が期待される研究領域や技術開発の研究者を取り込むことで本領域を発展させる。実際新しいイメージングシステムの開発、マウスモデルへのfMRI解析の適用などで理工学系の分担・連携研究者が参画することで研究領域の幅が広がり他の研究領域に与えるインパクトも大きくなるだろう。学習記憶行動は遺伝子・神経細胞・シナプス・神経回路の機能集積により達成される、重要な脳高次機能である。従って本領域の発展により、「記憶ダイナミズム」の包括的理解が進めば、脳科学の重要な研究領域である神経遺伝学、神経生理学、神経回路学の研究水準を向上させることは明白である。

記憶は情動、人格形成、思考・判断といった精神活動の基盤であり、本研究領域からの成果はこれら高次機能の理解に重要な貢献を担う。加齢や認知症による学習記憶障害は生活の質を低下させるが、本領域の発展により学習記憶の本質的理解が進むことは生活の質の向上、疾患の克服に貢献できる。一方、動物が環境に応じて個体保存と系統維持のバランスを巧妙に達成した背景には、各動物が独自に獲得した学習記憶システムの寄与が大きい、従って学習記憶システムの独自性の理解は単に共通原理の同定のみならず、動物の固有進化の謎を解き明かすにも有用な知見を与える。

## 2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本研究領域では 1) 記憶情報の形成過程、2) 記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性と、3) 生理状態・環境変化に応じた記憶機構の変化を担う神経回路と分子機構について、共通原理と独自性を明らかにすることを研究目標として設定している。5 年間で発表した英文論文（査読有）数は合計 350 報にのぼり、Science、Neuron、Nature Neuroscience、Nature Methods、Cell Reports、Nature Communication、Journal of Neuroscience、Development、EMBO Reports、PNAS、Current Biology、PNAS, Plos Genetics、Elife など、多くの一般誌、主要神経科学誌に研究代表者が主体（筆頭著者または責任著者）となって論文が発表される大きな成果を上げることができた。研究項目は特に分けていないが、以下に設定目標毎の達成状況を、計画研究を中心に記す。

1) 記憶情報の形成過程：記憶情報がどのようにして形成されるのか？記憶が生まれる仕組みを理解することを目的とした研究が進められ、以下の成果を得た。

感覚入力が連合される場が記憶形成の場となるが、そこで起きていることを細胞・シナプスで調べるには連合の場と入出力経路が同定・操作可能な線虫、ショウジョウバエでの遺伝学的イメージング解析が極めて有用である。飯野らは食性塩濃度学習により、塩の受容に関わる ASER 神経細胞から介在神経細胞 AIB へのシナプス伝達の可塑的变化がホスホリパーゼ PLC-1 依存性に起こること、さらに ASER で、PLC/DAG/PKC 経路を担う DAG（ジアシルグリセロール）レベルが塩濃度学習により増減することなどを見出した（[Nat Commun 2013](#)）。また飢餓と連合した嫌悪性塩濃度学習では、新規に同定したインスリン受容体アイソフォーム DAF-2c が、飢餓条件下での塩濃度学習過程で、カルシニンホモログ CASY-1 により、ASER の軸索部に運ばれることが、学習の成立を裏打ちするシナプス可塑性の発現に必要なことを示した（[Science 2014](#)）。ショウジョウバエの匂い条件付けでは、条件刺激（CS）となる匂い情報が、触覚葉（AL）という嗅覚 2 次中枢により記憶中枢のキノコ体（MB）に伝達され、そこで無条件刺激（US;報酬または罰情報）と統合され記憶情報が形成される。齊藤と多羽田らは MB と、MB に投射するドーパミン（DA）作動性神経、MB からの入力により条件反応（CR）を制御する遠心性細胞 MBON を含む学習回路を対象に、in vivo、ex vivo イメージング解析を行った。その結果、多羽田らは発生学的に異なる MB 神経細胞、 $\gamma$ CRE-p と  $\gamma$ CRE-n 細胞を同定し、罰学習に必要な  $\gamma$ CRE-p と、報酬学習に必要な  $\gamma$ CRE-n 細胞が相互抑制回路を形成し、この二種の MB 細胞と MBON とで構成される神経回路活性が、報酬または罰条件付けにより可塑的な変化を起こすことで、学習した匂いの Valence をコードすることを見出した（[Cell Rep 2018](#)）。一方、齊藤らは CS と US が同期して入力した MB 細胞で、逆行性シグナルが産生され、神経活動非依存性に DA 放出を誘導する新たな放出機構を見出し、DA による連合学習の強化の実体を示唆した（[J Physiol 2013](#), [eLife 2017](#)）。また上川内らは言語学習の原型ともいえる、求愛歌をハエが学習する仕組みを解剖遺伝学的に解析し、求愛歌に対する配偶行動を制御する神経細胞を同定した（[eLife 2018](#)）。

線虫、ショウジョウバエで記憶が形成される様子をリアルタイムにイメージング解析で捉え、因果関係を明らかにしていく一方で、公募班の佐藤、林（康）、美津島らは哺乳類モデルでも記憶形成過程で神経細胞活動遷移を同一動物で捉えることに成功している。佐藤、林（康）とは仮想直線迷路を顕微鏡下に固定したマウスに学習をさせる系を開発し（[eNeuro 2017](#)）、学習過程で海馬場所細胞の消長を世界に先駆けて捉え、場所細胞の活動が学習した探索行動の神経基盤となっていること、探索する目的地を移動させた再学習に、自閉症に関連したシナプス後部の足場タンパク Shank2 が必要なことを見出した（未発表）。一方、美津島は海馬 CA1 領域でエピソード体験をさせているときや、経験直後に 600~1200 ms 継続する自発的高頻度発火活動（super firings）の頻発と、その数分後から現れる 30~100 ms の短期高頻度発火（ripple）の特徴を捉えた。さらにエピソード曝露 30 分後に急性海馬スライスを作成し、経験したエピソード毎に興奮性・抑制性のシナプスが異なる様式で多様に強化されることを見出した。哺乳類は線虫やショウジョウバエより遙かに高度な次元で感覚入力情報が情報処理されるが、これらの研究から、線虫やショウジョウバエ同様、哺乳類でも学習過程が細胞・シナプスレベルで表象される実体があった。分子レベルでは、公募班の高宮は神経活動依存性に糖鎖修飾されない AMPA 型受容体が脂質ラフトに集積する新たなシナプス可塑性モデルを提唱し、公募班の川口は小型中枢シナプスの直接記録から、 $\text{Ca}^{2+}$ の高緩衝システムとシナプス小胞の開口放出後の高速補充システムにより、シナプス伝達を安定化し可塑的变化を可能にする仕組みを明らかにした（[Cell Rep 2017](#)）。こうした新知見をイメージング解析などに取り込むことで、記憶が形成される過程を一分子レベルまで落とし込んで解析することも将来可能で

あろう。またシナプスレベル、細胞レベルで学習過程を捉えるだけでなく、公募班の和多らは学習の進行に伴う、ヒストン修飾（アセチル化）の変動を、樹状突起スパインの刈り込みと連動してキンカチョウの歌学習から見出している（未発表）。

魚類は線虫、ショウジョウバエといった下位モデル動物と上位哺乳類モデルとの中間に位置するといえる。公募班の日比はゼブラフィッシュで視覚恐怖条件付けに関与する小脳顆粒細胞を同定した（**Sci Rep 2017**）。一方で、吉原らは二次嗅覚神経回路（嗅球から高次嗅覚中枢への軸索投射）を包括的に解析し、匂い情報は嗅球から4つの高次脳領域に伝達され、それぞれの脳領域では、匂い情報が異なる様式で表現されるという匂い記憶の解剖学的基盤を確立した（**Nat Commun 2015**）。

**2）記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性：**ここでは記憶情報の安定化、アップデート、想起・消去といった流動性の特徴とその発生機序を明らかにすることを目的として研究を進めた。

長期記憶情報は学習時に同期して働いた細胞同士の結びつき（セルアセンブリ）としてコードされ、安定化すると考えられる。こうした記憶痕跡細胞の特性について、松尾らは特定の細胞集団に記憶情報が配分されると、これが再学習でも使われ、代替え補償が効かないこと（**Cell Rep 2015**）、時間経過と共に起こる記憶の汎化では、学習により形成された海馬での記憶痕跡細胞の集団活動に、学習した文脈特異性が失われることを見出した（**J Neurosci 2018**）。また公募班のさくらい櫻井と小川は記憶の形成に伴い、海馬から大脳新皮質へと記憶痕跡細胞の形成が移ることを見出し（**Eur J Neurosci 2017**）、記憶情報流動性の基盤となる記憶痕跡細胞の一般的な生理学的特性が次々と明らかになった。一方、井ノ口は記憶同士を関連づけて連合記憶を形成する際、重複した記憶痕跡細胞集団は記憶の関連づけ（連合）のみに関与し、それぞれの記憶想起には必要ではないことを見出した（**Science, 2017**）。加えて公募班の竹田は、サルに手がかりの図形から、特定の図形を想起する課題で、大脳皮質の5層に存在する神経細胞が、手がかりとなる刺激と想起の対象との間の連合記憶を符号化する一方、6層の神経細胞は想起された情報を出力しており、5層から6層へと情報が受けわたされる過程で、想起の対象へと表象が変換されることを示した（**Neuron 2016**）。同様にサルを用いて、公募班の細川は機能的カテゴリ記憶を基にした想起行動では、カテゴリの情報をコードする神経細胞、予測される結果をコードする神経細胞、刺激と結果の関係性（ルール）をコードする神経細胞を前頭連合野で見つけ（**J Neurosci 2016**）、前頭連合野がカテゴリやルールという情報から、結果という将来予測情報をダイナミックに計算していることを見出した（投稿中）。これらの結果は記憶痕跡細胞の特性は一様で無く、異なる機能を担っていることを示唆している。記憶痕跡細胞が形成される過程について、公募班の八木はクラスター型プロトカドヘリンの多様性が神経細胞の集合活動（セルアセンブリ）に関与すること示唆し（**Front Mol Neurosci 2017**）、齊藤らはショウジョウバエでも記憶中枢で記憶痕跡細胞が形成されることを見出し、予定記憶痕跡細胞では、最初期遺伝子 **c-fos** と転写因子 **CREB** 間に転写サイクルが形成され、記憶痕跡が安定化することを明らかにした（投稿中）。これらの結果から、特定の細胞集団への記憶情報の配分が、種を越えて保存された記憶原理であることが明らかになると共に、個々の記憶痕跡細胞の個性や、記憶痕跡細胞の形成機構についての理解が大きく進んだ。

長期記憶情報の動的特性とは何か？公募班の平野らと齊藤は、長期記憶の安定化に形成時とは異なる遺伝子転写機構が必要であり、保持時間経過と共に転写機構も変化することをショウジョウバエで見出した。さらに保持のための転写機構の変化が、記憶情報の消去学習に対する耐性獲得の分子基盤となっていることを明らかにした（**Nat Commun 2016**）。ところで記憶情報の消去学習は再学習でもある。しかし公募班のJohansenらはマウスの恐怖記憶の形成と消去において、扁桃体に投射するノルアドレナリン（NA）神経細胞は、恐怖記憶の形成に関与する一方で、内側前頭前野に投射するNA神経細胞は恐怖記憶の消去に関与すること（**Nat Neurosci 2017**）、さらに単なる消去学習だけでは（記憶痕跡が残るため）恐怖記憶のフラッシュバックが起きてしまうが、消去学習でオートファジー活性の促進ペプチド **tBC** を、タンパク質合成阻害剤とともに脳内に注入すると、記憶痕跡（記憶エングラム）そのものが消失することを井ノ口らは明らかにした（**Science in press**）。これらは消去学習が種を越えて、通常の学習とは異なる、分子・神経機構に依存した状況依存的学習であることを示している。では消去学習によらない自発的な記憶情報の消失（忘却）はどのようにして起こるのか？石原らは線虫を用いて、嗅覚順応の消去を制御する因子として膜タンパク **MACO-1**、受容体チロシンキナーゼ **SCD-2**、シナプス関連タンパク **SNT-3**などを同定するとともに、嗅覚順応の形成メカニズムが異なる神経細胞では、忘却を制御する際に異なるシグナル経路を用いていることを明らかにした（**J Neurosci 2017**）。

睡眠は形成された記憶情報の安定化や消失に大きな影響を与える要因であるが、公募班から多くの優れた成果が得られた。坂口は海馬新生神経細胞が睡眠中に興奮することが、特定の成熟期では記憶固定化に必要であるこ

と、さらに、この特定成熟期に記憶情報の汎化が起きやすいことを明らかにした(Mol Brain 2016)。山口は覚醒時の嗅覚学習によって、その後の睡眠中の嗅皮質における神経細胞の同期的発火活動が促進することを明らかにし、この同期的発火が、睡眠中の嗅覚神経回路の可塑性促進シグナルとして働くというモデルを立てた(未発表)。山中は視床下部のメラニン凝集ホルモン(MCH)神経細胞の軸索が海馬にも密に投射し、MCH神経細胞の活動が睡眠覚醒だけでなく、記憶にも影響を与えることを見出した。MCH神経の活動は主にレム睡眠時に高くなるが、人為的に保持のタイミングでMCH神経細胞を活性化させると認知記憶、文脈恐怖記憶が有意に低下した。水関はレム睡眠が海馬を始め、外側膝状体と一次視覚野で神経細胞の発火頻度の減少と同期性の上昇を引き起こすことを見出した(投稿中)。これらの結果はレム睡眠時のMCH神経活動が、海馬を始めとする多様な脳領域において、神経細胞の発火や同期性を調節することで(不要な)記憶を抑制、または消去することを示唆している。公募班の林(悠)らはレム睡眠を抑制する神経細胞を同定し、薬理遺伝学的方法によりレム睡眠を阻害し、レム睡眠には徐波をノンレム睡眠中に促進する効果があることを見出したが(Science 2015)、こうした睡眠操作技術を利用することで、睡眠が記憶痕跡細胞の形成や保持、それを裏打ちする分子機構をどのように制御しているのか今後明らかになることが期待される。

**3) 生理状態・環境変化に応じた記憶機構の変化：**記憶機構は加齢、睡眠、自発性などの要因により変化し、記憶力を低下させたり亢進させたりする。こうした記憶機構の変化がどのようにして起こるのか?を明らかにすることを目的に研究を進めた。

齊藤らは空腹のショウジョウバエでは、普通の長期記憶学習では利用しない転写因子CRTCが関与する機構により長期記憶の形成が亢進することを見出したが(Science 2013)、公募班の尾藤らはCRTCが海馬依存性の記憶機構には不要だが、扁桃体依存性の記憶機構には必須であることを見出している(Neuron 2014)。扁桃体は情動の処理中枢であるが、ショウジョウバエでCRTCが働くキノコ体は扁桃体、海馬両者との相同性が示唆されている。ショウジョウバエの学習課題は情動性の条件付けであり、空腹により情動の価値が増幅することをCRTCの関与は含意しているのかもしれない。

記憶力の低下(加齢性記憶障害)は学習記憶能力を持つ、恐らく全ての動物でみられる記憶機構の変化である。齊藤と公募班の殿城らは寿命が1-2ヶ月と短いショウジョウバエの特長を利用して、加齢性記憶障害の分子・神経機構を探った。齊藤らは加齢性記憶障害の抑制変異体を用いたプロテオミクス解析から、グリア細胞で代謝を担うピルビン酸カルボキシラーゼ(PC)の発現が、加齢により上昇して記憶障害を起こすことを見出した(Neuron 2014)。殿城らは脳インスリン産生細胞で産生されるインスリン様ペプチドDilp3の産生が加齢により低下することで、脳脂肪細胞のインスリンシグナルが低下し、結果として記憶障害を起こすことを明らかにした(Cell Rep 2017)。一方、久恒らは高齢マウスやアルツハイマー病モデルマウスにおいてアストロサイトやミクログリアにおける炎症性サイトカインの産生上昇を見出し、これがシナプス機能の低下と併せて認知機能障害を引き起こすことを見出している(Sci Rep 2017)。これらの結果は加齢による記憶機構の変化が、種を越えて神経細胞自身でなく、周辺の細胞組織の機能変化に起因することを示唆している。

上川内らの研究から、ショウジョウバエと鳴禽とで、歌学習の神経機構の類似性が細胞レベルで示唆されたが(eLife 2018)、公募班の和多らはキンカチョウで、自発的な発声学習が歌学習機構の活性化に必要であり、発声学習の臨界期を規定していること(未発表)、同じく公募班の杉山(矢崎)は、注意・覚醒といった内的要因に応じて活性化される歌学習の神経機構の存在を示した(Behav Proc 2018)。興味深いことにマウスは自発活動そのものを手掛かりとして、空間学習を達成できることを公募班の野村は示した(PNAS 2015)。また視覚記憶に基づく配偶行動を示すメダカでは、ライバルとなる他の雄により、配偶行動に結びつく視覚学習が阻害される、特徴的な記憶機構の存在が公募班の竹内により見出された。

### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

学習課題遂行中の脳領域の神経活動を俯瞰することができれば、従来にはない新しい知見が得られる。これまでの動物用 MRI 装置では、空間分解能に加え時間分解能が悪いため課題遂行中の fMRI 画像を解析はできなかった。そこで本新学術領域では 14.1T の超伝導磁石を導入することで空間分解能を 100  $\mu\text{m}$  レベルに上げると共に、時間分解能を上げる（1.5 s/frame）小動物用 MRI を共同利用機器として開発し、学習課題遂行中のマウスでの fMRI 画像解析を目指した。しかし超伝導コイルの製造の過程で不具合が発覚し、コイルを巻き直す必要が生じてしまった。このため当初平成 26 年 3 月末までに予定していた超伝導磁石の導入・設置時期が、およそ 9 ヶ月間遅れの平成 26 年 12 月となった。

一方で他の装置の開発は予定通り進んでいたため、工程表を含めて装置開発、解析の担当や連携の見直しを図り、解析対象もオペラント学習に絞り込む計画に変更した。MRI 用非磁性オペラント学習装置の開発を前倒して進め、光刺激（CS）に応じてリッキングを行うことで水報酬（US）を得られるオペラント条件付けを採用し、実際にマウスの行動解析によりパラメーターを検討して適切な条件を決定した。最終的には 14.1T の超伝導磁石の完成とともに小動物用 fMRI 装置が平成 26 年度中に完成し、平成 27 年度からシステムを稼働させて課題遂行中のマウスから fMRI 画像を取得した（[Proc Intl Soc Mag Reson Med 2017](#)）。生じたトラブルに適宜、対処することにより、従来では得られなかったマウスの学習課題中の脳領域の神経活動を俯瞰的に計測する技術を開発することが出来た。

現在学習獲得に伴う各脳領域活動の経時的変化を捉えると共に、これら経時的変化がドーパミン作動性神経によりどのように調整されているのか？を領域内で齊藤（計画研究）、古田ら（公募研究）と共同で薬理遺伝学的手法を導入して解析を進めているところである。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

##### ＜審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況＞

審査結果の所見では「霊長類やマウスの研究が不十分である」との意見、「数理モデルの解析が必要ではないか」とのご意見を頂いた。こうした意見への対応として公募研究ではマウスを用いた研究課題を、計画研究での3課題に加えて13課題採択した。

一方、霊長類での研究者や数理研究者からの応募が思いのほか少なく霊長類を用いた研究課題は1課題にとどまり、数理研究課題の採用は出来なかった。これは霊長類で運動・感覚機能の研究を行うため、学習記憶課題を利用する研究者が多い反面、記憶そのものを研究課題としている研究者が少ないためとも考えられる。これに対する対策として、代表者が組織委員として参加している生理学研究所での研究会「記憶回路研究会」（世話人：喜田聡・東京農大教授）や、主宰するセミナーに霊長類での記憶や記憶関連研究を行っている研究者に講演をお願いした。具体的には記憶回路研究会において、星英司・東京都医学総合研究所・副参事研究員から「行動制御におけるサル前頭葉－大脳基底核連関」、平林敏行・東大助教（現放射線医学総合研究所研究員）から「サル下部側頭葉における物体の表象と記憶想起を司る局所回路の計算原理」について話を伺うと共に、他のモデル動物での記憶研究者との交流を持ってもらった。また東京都医学研セミナーに松本正幸・筑波大教授を招聘し「Distinct representations of cognitive and motivational signals in midbrain dopamine neurons」について話を伺った。こうした結果、中間評価後の公募研究では霊長類での研究者が3名参加し、記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性の解明で大きな成果を挙げた。

所見での指摘にある通り、数理研究者の参入は各モデル動物からの知見の統合的理解、また全脳イメージングなどから得られる複雑・膨大なイメージングデータからの特徴抽出などに必要なスキルである。しかし今回の公募研究では思いのほか応募が少なく、領域の目標に合致したものが無かった。これに対する対策として次回の公募要領では数理モデル、数理解析の研究者からの参加を呼び掛けると共に、公募に先だって数理ワークショップなどを開催し、数理研究者との交流を深めるなどの方策を取った。その結果として中間評価後の公募研究では2名の数理研究者の参加を得られ、ドーパミンシグナル動態の解析とモデリング（青西と齊藤）や、記憶エンングラムの構築原理（井ノ口と深井）など領域内で活発な共同研究が展開されるに到った。

##### ＜中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況＞

中間評価の総括班に対する所見では、「研究目標の円滑な遂行、有機的連携、研究成果の発信を目的として総括班に各委員会を設置し、計画研究の代表者や外部の有識者を配置している点や、ワークショップや班会議の開催を通して研究領域内外の交流を図り、共同研究や若手研究者の育成を促進する体制を整えることは評価できる。一方、総括班経費における備品費の占める割合が高いため、今後どのように研究領域の運営に活用され、具体的な成果に発展するかを明確にすることが望まれる」とのご意見を頂いた。総括班経費では、共通利用機器として東京都医学総合研究所で高速走査二光子レーザー顕微鏡の開発と設置を、東京大学で小動物用fMRIの開発と設置を行った。

高速走査二光子レーザー顕微鏡はショウジョウバエを主たる対象に、100 Hz～500Hzでの画像取り込みが可能であり、早い反応のキネティクス解析が可能である。適宜利用技術講習会を開催することで共同利用を勧め、分担研究者の坂井とは共同研究でex vivoでの高速イメージング解析を行い、記憶中枢キノコ対での新たなシナプス可塑性の発見などで成果を上げている（[J Physiol 2018](#)）。他にも上川内らと求愛行動に関与する、異なる聴覚神経細胞の活動を同時にイメージングする共同研究を行っている。千葉大の殿城は加齢への関与が示唆されているインスリン産生細胞（[Cell Rep 2017](#)）の学習過程での活動を調べ、多羽田の分担研究者江島は食道下神経節を活性化する化合物の

イメージングによる検索を行った。

一方小動物用 fMRI は「**3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況**」に記載した通り、開発に必要な超伝導磁石の導入が遅れたことなどにより、研究の遅れがヒアリングで指摘された。そこで装置開発の連携見直しを図り、研究計画もオペラント学習障害に絞り込む計画に変更して、研究を練り直した。その結果「14.1 テスラ MRI 装置の開発が9ヶ月遅れたものの、平成26年度中に傾斜磁場コイル・RFコイル・シムコイル開発は予定通り準備でき、オペラント学習 fMRI 信号取得装置や周辺環境等の整備も行い、平成26年度内に fMRI 画像取得が可能となっている。全体計画の遅延に伴い、装置開発や解析の担当や連携の見直しを図り、研究計画もオペラント学習障害に絞り込む計画に変更している。装置を動作させ結果が再現性良く得られているとすれば、高度な工学的技術を有する研究体制が整っているものと判断できる。この現在稼働中のシステムに問題がなく、かつ現有の傾斜磁場電源が Tesla 社コイルに適用できれば、平成27年度中にシステムが稼動する可能性は十分あるものと判断できる。全体としては、生じたトラブルやそれに対する対処並びに研究計画の焦点化に関する対応は妥当であると判断し、本計画研究の実施を継続し、従来では得られなかったマウスの学習課題中の脳領域の神経活動の俯瞰的計測を達成することを期待する。また、当該研究課題で開発した装置を積極的に研究領域内で広く活用し、連携を進め、これまでできなかったような新たな記憶研究に発展することも併せて期待する。」との意見を頂いた。

平成27年度にはオペラント課題を遂行したマウス全脳で、fMRI 画像の取得に成功した ([Proc Intl Soc Mag Reson Med 2017](#))。現在、齊藤とはショウジョウバエで見出したドーパミン放出機序の生理学的意義の解明を、公募班の高雄とは fMRI を用いた精神疾患モデルマウスの機能的神経回路連絡の評価も進めている。本設備を利用して共同研究を行っている。

## 5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

(3 ページ以内)

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限る こととします。

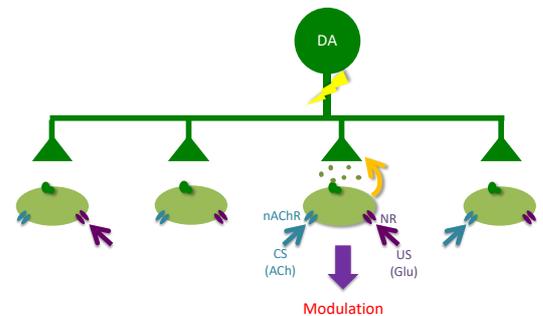
### 計画研究

**記憶痕跡の完全消去 (Science, in press) : 井ノ口**らは、オートファジーが記憶痕跡細胞のシナプス膜上に存在する AMPA 受容体を分解することで、想起に伴う記憶脆弱化を誘導することを明らかにしていた (J Neurosci, 2018)。さらに記憶の想起時に、オートファジー活性の促進ペプチド tBC をタンパク質合成阻害剤とともに脳内に注入すると、完全な逆行性健忘を引き起こしたが、この健忘は記憶痕跡そのものの消失によるものであることを、音恐怖条件付け課題と光遺伝学・光電気生理学を駆使して明らかにした。

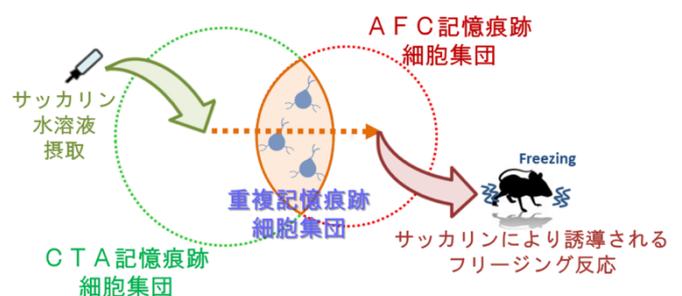
**求愛歌の成熟と認知を制御する神経細胞の同定 (eLife 2018) :** 若いときの聴覚経験はその後聴覚応答の基盤となる。**上川内**らはショウジョウバエで、若い時期に同種の求愛歌を聞くことで、オス、メス共に同種の求愛歌に対して、より選択的に応答行動をとることを発見した。また、この歌学習は、脳内の配偶行動を制御する「pC1 ニューロン」と呼ばれる神経細胞の GABA<sub>A</sub> 受容体を介して確立することが分かった。これらの結果ハエが示す歌学習を制御する神経機構が、鳴禽の持つ歌学習の神経機構と類似していることが示された。

**対立する匂い valance を規定する異なる神経回路の同定 (Cell Rep 2018) :** ショウジョウバエのキノコ体神経細胞は、匂い条件刺激と無条件刺激の同時検出器として働き、匂い報酬記憶及び匂い罰記憶を形成する中枢となっている。**多羽田**らは発生学的に異なるキノコ体神経細胞を分けて  $\gamma$ CRE-p と  $\gamma$ CRE-n と名付け、 $\gamma$ CRE-p からの出力が罰記憶の獲得、固定、想起の全てに必要である一方、報酬記憶には阻害的に働くこと、逆に  $\gamma$ CRE-n は  $\gamma$ CRE-p とは逆に機能し、相互に抑制し合うことを明らかにした。また  $\gamma$ CRE-n と  $\gamma$ CRE-p それぞれの下流で働く出力神経細胞を同定し、報酬または罰条件付けによる、これら出力細胞間のバランスの変化として、学習した匂いの Valence がコードされていることを見出した。

**新たなドーパミン放出機序の発見 (eLife 2017) :** ドーパミン (DA) 神経細胞は広範に軸索終末を投射し、連合学習の強化シグナルとして働いているが、強化のシナプス・細胞レベルでの実体は明らかになっていない。**齊藤**らはショウジョウバエ脳 ex vivo で DA 放出のイメージング解析を行い、DA の放出機序を調べた。その結果、DA 神経は多くの標的細胞を保つ一方で、記憶をコードする予定の記憶中枢神経細胞から放出される逆行性シグナルを受けることで、その細胞に投射する軸索終末から、選択的に DA を放出する新規シナプス伝達機構を持つことを見出し、DA による特定の感覚連合の強化の実体を示した (右図: DA 神経細胞は複数の標的細胞を持つが、CS + US の連合入力を受け逆行性シグナルを遊離する標的細胞に対して選択的に DA を放出する)。



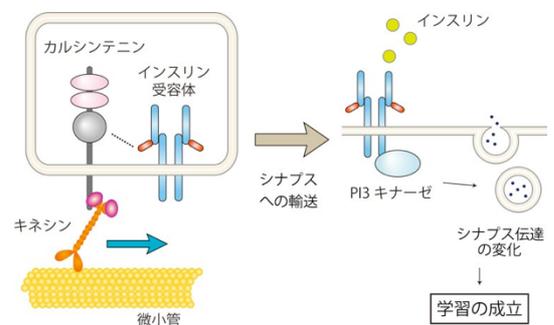
**重複する記憶痕跡細胞の機能解明 (Science 2017) :** 記憶同士が関連づけられ連合記憶を形成する際に、それぞれの記憶を司る扁桃体の記憶痕跡集団が重複するが、その役割は不明だった。**井ノ口**らは重複した記憶痕跡細胞集団は、記憶の関連づけ (連合) のみに関与し、それぞれの記憶を思い出すためには必要ではないことを明らかにした。この成果により、個々の記憶に影響を与えることなく、記憶の不要な結びつきのみを切り離すことも可能になり、精神疾患の新たな治療法の創出にもつながると期待される (右図: サッカリンでの嫌悪性条件付けと、音での恐怖条件付けをした後、サッカリンと音の同時呈示により、二つの記憶が連合し、サッカリンで恐怖条件付けの応答を示す)。



**忘却を担う神経回路の同定 (J Neurosci 2017) :** 石原らは線虫で誘引性匂い物質ジアセチルへの嗅覚順応をモデルに、記憶の能動的な忘却過程のメカニズムを調べ、忘却に参与する膜蛋白質 MACO-1 と受容体チロシンキナーゼ SCD-2 を同定した。また嗅覚神経細胞 AWA 神経の上流にある AWC 神経から、何らかの忘却シグナルが分泌されること、AWA の嗅覚順応に対応した、匂い物質に対する Ca<sup>2+</sup>応答の低下と忘却に伴う Ca<sup>2+</sup>応答の回復を見出した。さらに忘却が抑制された maco-1 変異体、scd-2 変異体では、嗅覚順応に応じた AWA 神経細胞の Ca<sup>2+</sup>応答抑制がなかなか回復しない (忘却の遅延に相関している) ことを明らかにした。

**求愛行動を促進するフェロモン受容体の同定 (Nature Neurosci 2016) :** 嗅覚神経系により動物個体は外界からの匂い分子やフェロモンを受容し、個体の生存、生体の恒常性の維持、種の保存のため、必要な行動や生理的な変化をもたらす。吉原らはゼブラフィッシュを用いて、オスの性行動の発現を制御する嗅覚系について解析した。その結果、メスが排卵の際に放出する性フェロモンであるプロスタグランジン F2 $\alpha$  を特異的に認識する嗅覚受容体を同定し、さらにプロスタグランジン F2 $\alpha$  の刺激により活性化される嗅覚中枢を見出した。またプロスタグランジン F2 $\alpha$  受容体を欠損したゼブラフィッシュの行動学的な解析から、プロスタグランジン F2 $\alpha$  はこの受容体を介してオスの誘引行動および求愛行動を促進することが分かった。以上の結果から、魚類における性フェロモンであるプロスタグランジン F2 $\alpha$  による性行動の発現の分子機構が明らかにされた。

**嫌悪性塩濃度学習を担う新規インスリン受容体 (Science 2014) :** 特定の塩濃度で飢餓を経験した線虫が経験した塩濃度を避けるよう行動する嫌悪性塩濃度学習では、インスリン/PI3K 経路が重要な働きをする。飯野らはこの学習に必要なインスリン受容体の中で、DAF-2c とよぶアイソフォームが特に必須なことを見出した。さらに DAF-2c のイメージング解析から、飢餓条件下での塩濃度学習過程で、DAF-2c が線虫のカルシテニンホモログ CASY-1 により、シナプスの存在する軸索部に運ばれることを示し、学習の成立を裏打ちするシナプス伝達の可塑的变化に重要であることを示唆した。

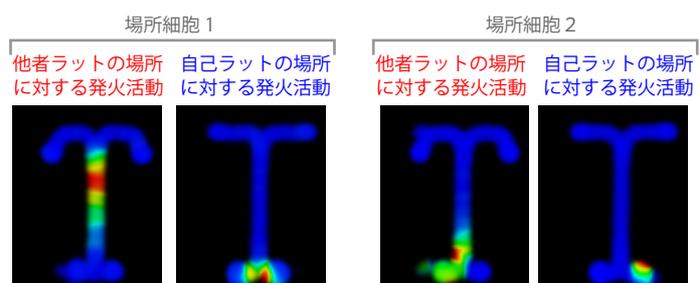


**加齢による記憶障害を引き起こす神経-グリア相互作用の同定 (Neuron 2014) :** 加齢による記憶力の低下は記憶機構のどのような変化によるものか?齊藤らは寿命の短いショウジョウバエを使い、神経細胞ではなく、グリア細胞のミトコンドリアで働く代謝酵素ピルビン酸カルボキシラーゼ (PC) の、加齢による発現上昇が加齢性記憶障害の原因であることを明らかにした。PC はピルビン酸からオキサロ酢酸を合成して TCA 回路に供給するが、加齢が進むと PC の発現が上昇することにより、ピルビン酸の代謝のバランスがくずれることがグリア細胞から放出される NMDA 受容体のアゴニスト D-セリンの合成が低下すること、加齢により記憶力の低下したショウジョウバエに D-セリンを摂食させると記憶力が回復することが分かった。この研究からグリア細胞の活性化により加齢性記憶障害が改善される可能性が示唆された。

## 公募研究

**他者の空間配置を認識する場所細胞の発見 (Science 2018) :** 海馬 CA1 領域には自己の空間配置に対応した神経活動を示す場所細胞がある。壇上らは海馬 CA1 領域の場所細胞は自己の場所のみでなく、他者の場所も同時に表象していることを見出した。他者の場所に対する発火頻度のマップから、他者の場所が網羅的に表現されていること、場所細胞のうち、85%の細胞が他者の場所特異的に発火すること、自己の場所細胞同様、他者の場所細胞にも発火時の「場所受容野内の位置」と「シータ波の位相」に相関があり、場所受容野を進むにつれ位相が早まることが分かった。また記録された場所細胞の発火パターンから、「自己」と「他者」の存在する場所を再構成 (デコーディング) できることも明らかにした。以上の成果から、場所細胞が表象する場所記憶のダイナミズムには、他者が存在する場所をも含んでいることが明らかになった。

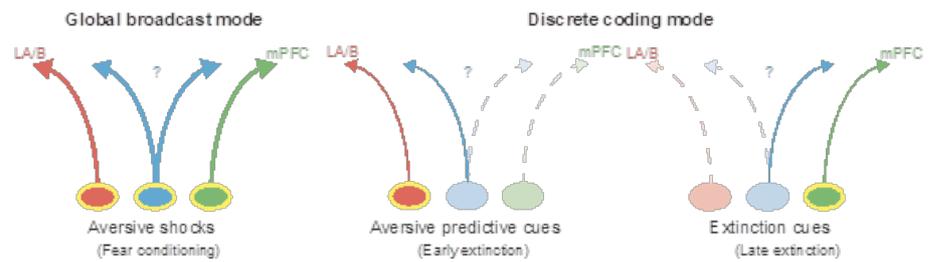
同時場所細胞の活動パターン



1つの場所細胞が、自己の場所と他者の場所の両方に依存して発火活動をしている

**恐怖記憶の形成と消去は異なるノルアドレナリン作動性神経細胞により制御される (Nat Neurosci 2017) :** 青斑

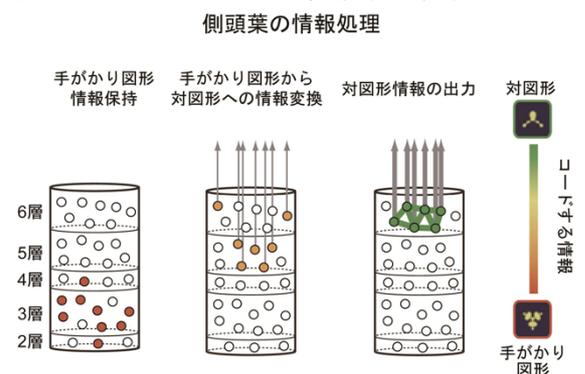
核を起始部に持つノルアドレナリン (NA) 作動性神経は恐怖記憶の形成と消去両方に関与しているが、同じ NA 神経が二役を担うのか (図左)、若しくはそれぞれ異なる NA 神経により制御されているのか? **Johansen**らは扁桃体あるいは内側前頭前野に投射する青斑核の神経細胞に着目し、それぞれ解剖学的に異なるタイプの神経細胞であること、さらに光遺伝学的手法により、扁桃体 (LAB) に投射する神経細胞 (図中) は恐怖記憶の形成に、内側前頭前野 (mPFC) に投射する神経細胞 (図右) は恐怖記憶の消去に関与することを明らかにした。以上のことから、一様の機能をもつと考えられてきた青斑核の NA 神経細胞が、恐怖記憶の形成および消去においては、投射する部位により異なる機能を示すことが明らかにされた。



**レム睡眠の生理的意義の解明 (Science 2015)**：哺乳類はレム睡眠において夢をみるが、その役割や、レム睡眠とノンレム睡眠が切り替わる機構について、良く分かっていない。**林 (悠)**らは、マウスの特定の細胞系譜を遺伝学的に標識し、その神経活動を化学遺伝学的に操作するという新規のアプローチを開発し、レム睡眠からノンレム睡眠への切り替えを担う神経細胞を同定した。これによりレム睡眠の操作法を確立し、レム睡眠には記憶の形成や脳の機能の回復において重要な神経活動とされる除波をノンレム睡眠において誘発する役割を持つことを明らかにし、この作用を介し、レム睡眠が脳の発達や学習に貢献している可能性を示唆した。

**神経活動を可視化する超高感度かつ超高速の赤色 Ca<sup>2+</sup>センサーの開発 (Nature Meth 2015)**：神経活動を計測するため、広く蛍光 Ca<sup>2+</sup>センサーが利用されているが、これまでの実用的な蛍光 Ca<sup>2+</sup>センサーは計測波長域が緑色域に限定されており、他の蛍光センサーとの併用が制限されてきた。**中井と尾藤**らは Ca<sup>2+</sup>との結合領域に新規の配列を用いることで Ca<sup>2+</sup>に対する結合能を上げ、高頻度の神経発火の計測に可能な超高感度かつ超高速の赤色 Ca<sup>2+</sup>センサー“R-CaMP2”を共同で開発した。本発明は「カルシウム指示遺伝子」に関する特許/発明者：尾藤晴彦、井上昌俊、竹内敦也、中井淳一、大倉正道/出願人：科学技術振興機構/出願番号：特願 2014-120828/出願年月日：2014年06月11日、「特定部位のアミノ酸を置換した緑色蛍光蛋白質またはそのホモログを用いたカルシウムセンサー蛋白質」に関する特許/発明者：中井淳一、大倉正道/出願人：埼玉大学/特許番号：特許第 5669080 号/登録年月日：2014年12月26日として特許出願・登録されており、この発明により神経回路ネットワークの動作原理の解明が飛躍的に進むことが期待される。

**記憶想起を担う側頭葉の領域間シグナルによる皮質層間神経回路の活性化 (Neuron 2015)**：大脳の側頭葉には視覚の長期的な記憶にかかわる神経細胞が存在するが、従来の電気生理学的手法は神経活動をひとつずつ計測する手法が一般的であったため、個々の神経細胞の反応特性を調べるのには適する一方、複数の領域にまたがる神経細胞がどのような原理により活性化されるかについて調べることは困難であった。**竹田**らは複数の記録チャンネルをもつ電極を使用することで、サル側頭葉の TE 野において皮質層のあいだのシグナルと、より高次の領域である側頭葉の 36 野からのシグナルを同時に記録した。その結果、視覚の長期的な記憶を想起している際には、TE 野の皮質層間にまたがる神経回路が、36 野からのトップダウンのシグナルにより、活性化されることが重要であることを明らかにした。これにより記憶の想起をささえる神経細胞のネットワークの、動作原理の解明が進むとともに、視覚的な記憶障害にかかわる神経回路の研究が進展すると期待される。



## 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

**原著論文** 紙面の制約から研究代表者・分担者が責任著者、筆頭著者、最終著者となっているものを列記した。

- ▲ Abdou, K., Shehata, M., Choko, K., Nishizono, H., Matsuo, M., Muramatsu, S., and \*Inokuchi, K. (2018). Synapse-specific representation of the identity of overlapping memory engrams. *Science*. In press. 査読有
- Luo, R., Uematsu, A., Weitemier, A., Aquili, L., Koivumaa, J., McHugh, T., and \*Johansen, J.P. (2018). A dopaminergic switch for fear to safety transitions. *Nat. Commun.* In press 査読有
- ▲ Danjo, T., Toyozumi, T., and \*Fujisawa, S. (2018). Spatial representations of self and other in the hippocampus. *Science* 359, 213–218. 査読有
- ▲ Daria Merkurjev, Wan-Ting Hong, Kei Iida, Ikumi Oomoto, Belinda J Goldie, Hitoshi Yamaguti, Takayuki Ohara, Shin-ya Kawaguchi, Tomoo Hirano, Kelsey C Martin, Matteo Pellegrini, \*Dan Ohtan Wang (2018) Synaptic N6-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) epitranscriptome reveals functional partitioning of localized transcripts. *Nature Neuroscience*, in press. 査読有
- ▲ Sato, S., Ueno, K., Saitoe, M., and \*Sakai, T. (2018). Synaptic depression induced by postsynaptic cAMP production in the Drosophila mushroom body calyx. *J. Physiol.* 査読有
- ▲ Alam, J., Kitamura, T., Saitoh, Y., Ohkawa, N., Kondo, T., and \*Inokuchi, K. (2018). Adult Neurogenesis Conserves Hippocampal Learning Capacity. *J. Neurosci.*, 200253. 査読有
- ▲ Shehata, M., Abdou, K., Choko, K., Matsuo, M., Nishizono, H., and \*Inokuchi, K. (2018). Autophagy Enhances Memory Erasure through Synaptic Destabilization. *J. Neurosci.* 38, 3809–3822. 査読有
- ◎▲ \*Sato, M., Kawano, M., Mizuta, K., Islam, T., Lee, M.G., and Hayashi, Y. (2018) Hippocampus-Dependent Goal Localization by Head-Fixed Mice in Virtual Reality. *eNeuro* 4. 査読有
- ▲ Yamazaki, D., Hiroi, M., Abe, T., Shimizu, K., Minami-Ohtsubo, M., Maeyama, Y., Horiuchi, J., and \*Tabata, T. (2018). Two Parallel Pathways Assign Opposing Odor Valences during Drosophila Memory Formation. *Cell Rep.* 22, 2346–2358. 査読有
- ▲ Li, X., Ishimoto, H., and \*Kamikouchi, A. (2018). Auditory experience controls the maturation of song discrimination and sexual response in Drosophila. *Elife* 7. 査読有
- ▲ Yamada, D., Ishimoto, H., Li, X., Kohashi, T., Ishikawa, Y., and \*Kamikouchi, A. (2018). GABAergic Local Interneurons Shape Female Fruit Fly Response to Mating Songs. *J. Neurosci.* 38, 4329–4347. 査読有
- ▲ \*Koide, T., Yabuki, Y., and \*Yoshihara, Y. (2018). Terminal Nerve GnRH3 Neurons Mediate Slow Avoidance of Carbon Dioxide in Larval Zebrafish. *Cell Rep.* 22, 1115–1123. 査読有
- ▲ \*Ueno, K., Suzuki, E., Naganos, S., Ofusa, K., Horiuchi, J., and \*Saitoe, M. (2017). Coincident postsynaptic activity gates presynaptic dopamine release to induce plasticity in Drosophila mushroom bodies. *Elife* 6. 査読有
- ▲ \*Wang, M.-Y., and Takeuchi, H. (2017). Individual recognition and the “face inversion effect” in medaka fish (*Oryzias latipes*). *Elife* 6. 査読有
- ▲ Hiratani, N., and \*Fukai, T. (2017). Detailed Dendritic Excitatory/Inhibitory Balance through Heterosynaptic Spike-Timing-Dependent Plasticity. *J. Neurosci.* 37, 12106–12122. 査読有

16. ▲[\\*Kimura, R.](#), Saiki, A., Fujiwara-Tsukamoto, Y., Sakai, Y., and Isomura, Y. (2017). Large-scale analysis reveals populational contributions of cortical spike rate and synchrony to behavioural functions. *J. Physiol.* 595, 385–413. 査読有
17. ▲Yokose, J., Okubo-Suzuki, R., Nomoto, M., Ohkawa, N., Nishizono, H., Suzuki, A., Matsuo, M., Tsujimura, S., Takahashi, Y., Nagase, M., Watabe, A.M., Sasahara, M., Kato, F., and [\\*Inokuchi, K.](#) (2017). Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories. *Science* 355, 398–403. 査読有
18. ▲Zorrilla de San Martin, J., \*Trigo, F.F., and [\\*Kawaguchi, S.-Y.](#) (2017). Axonal GABAA receptors depolarize presynaptic terminals and facilitate transmitter release in cerebellar Purkinje cells. *J. Physiol.* 595, 7477–7493. 査読有
19. ▲Tanabe, K., Itoh, M., and [\\*Tonoki, A.](#) (2017). Age-Related Changes in Insulin-like Signaling Lead to Intermediate-Term Memory Impairment in Drosophila. *Cell Rep.* 18, 1598–1605. 査読有
20. ▲Kitanishi, T., and [\\*Matsuo, N.](#) (2017). Organization of the Claustrum-to-Entorhinal Cortical Connection in Mice. *J. Neurosci.* 37, 269–280. 査読有
21. ▲Wakisaka, N., [Miyasaka, N.](#), [Koide, T.](#), Masuda, M., Hiraki-Kajiyama, T., and [\\*Yoshihara, Y.](#) (2017). An Adenosine Receptor for Olfaction in Fish. *Curr. Biol.* 27, 1437–1447.e4. 査読有
22. ▲[Murakami, S.](#), Minami-Ohtsubo, M., Nakato, R., Shirahige, K., and [\\*Tabata, T.](#) (2017). Two Components of Aversive Memory in Drosophila, Anesthesia-Sensitive and Anesthesia-Resistant Memory, Require Distinct Domains Within the Rgl1 Small GTPase. *J. Neurosci.* 37, 5496–5510. 査読有
23. ▲Nitta, Y., [Yamazaki, D.](#), Sugie, A., [Hiroi, M.](#), and [\\*Tabata, T.](#) (2017). DISCO Interacting Protein 2 regulates axonal bifurcation and guidance of Drosophila mushroom body neurons. *Dev. Biol.* 421, 233–244. 査読有
24. ▲Takeuchi, M., Yamaguchi, S., Sakakibara, Y., Hayashi, T., Matsuda, K., Hara, Y., Tanegashima, C., [Shimizu, T.](#), Kuraku, S., and [\\*Hibi, M.](#) (2017). Gene expression profiling of granule cells and Purkinje cells in the zebrafish cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 525, 1558–1585. 査読有
25. ▲Kitazono, T., Hara-Kuge, S., Matsuda, O., Inoue, A., [Fujiwara, M.](#), and [\\*Ishihara, T.](#) (2017). Multiple Signaling Pathways Coordinately Regulate Forgetting of Olfactory Adaptation through Control of Sensory Responses in Caenorhabditis elegans. *J. Neurosci.* 37, 10240–10251. 査読有
26. ◎▲Jomura, N., Shintani, T., Sakurai, K., Kaneko, J., [\\*Hisatsune, T.](#) (2017) Mouse BOLD fMRI imaging during operant learning at ultra-high field (14 T). *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 25, 5365. 査読有
27. ▲[Ohno, H.](#), Yoshida, M., Sato, T., Kato, J., Miyazato, M., Kojima, M., \*Ida, T., and [\\*Iino, Y.](#) (2017). Luqin-like RYamide peptides regulate food-evoked responses in C. elegans. *Elife* 6. 査読有
28. ▲[Ohno, H.](#), [Sakai, N.](#), Adachi, T., and [\\*Iino, Y.](#) (2017). Dynamics of Presynaptic Diacylglycerol in a Sensory Neuron Encode Differences between Past and Current Stimulus Intensity. *Cell Rep.* 20, 2294–2303. 査読有
29. ▲Wang, L., Sato, H., Satoh, Y., Tomioka, M., Kunitomo, H., and [\\*Iino, Y.](#) (2017). A Gustatory Neural Circuit of Caenorhabditis elegans Generates Memory-Dependent Behaviors in Na<sup>+</sup> Chemotaxis. *J. Neurosci.* 37, 2097–2111. 査読有
30. ◎▲\*Ishino, S., Takahashi, S., \*Ogawa, M., and [Sakurai, Y.](#) (2017). Hippocampal-prefrontal theta phase synchrony in planning of multi-step actions based on memory retrieval. *Eur. J. Neurosci.* 45, 1313–1324. 査読有
31. ▲[\\*Kawaguchi, S.-Y.](#), and [Sakaba, T.](#) (2017). Fast Ca<sup>2+</sup> Buffer-Dependent Reliable but Plastic Transmission at Small CNS Synapses Revealed by Direct Bouton Recording. *Cell Rep.* 21, 3338–3345. 査読有
32. ▲[\\*Murakoshi, H.](#), Shin, M.E., Parra-Bueno, P., Szatmari, E.M., Shibata, A.C.E., and \*Yasuda, R. (2017). Kinetics of Endogenous CaMKII Required for Synaptic Plasticity Revealed by Optogenetic Kinase Inhibitor. *Neuron* 94, 690. 査読有
33. \*Uematsu, A., Tan, B.Z., Ycu, E.A., Cuevas, J.S., Koivumaa, J., Junyent, F., Kremer, E.J., Witten, I.B., Deisseroth, K., and [\\*Johansen, J.P.](#) (2017). Modular organization of the brainstem noradrenaline system coordinates opposing learning states. *Nat. Neurosci.* 20, 1602–1611. 査読有
34. Ozawa, T., Ycu, E.A., Kumar, A., Yeh, L.-F., Ahmed, T., Koivumaa, J., and [\\*Johansen, J.P.](#) (2017). A feedback neural circuit for calibrating aversive memory strength. *Nat. Neurosci.* 20, 90–97. 査読有

35. ▲ Yabuki, Y., Koide, T., Miyasaka, N., Wakisaka, N., Masuda, M., Ohkura, M., Nakai, J., Tsuge, K., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., and \*Yoshihara, Y. (2016). Olfactory receptor for prostaglandin F2 $\alpha$  mediates male fish courtship behavior. *Nat. Neurosci.* 19, 897–904. 査読有
36. ▲ Hirano, Y., Ihara, K., Masuda, T., Yamamoto, T., Iwata, I., Takahashi, A., Awata, H., Nakamura, N., Takakura, M., Suzuki, Y., Horiuchi, J., Okuno, H., and \*Saitoe, M. (2016). Shifting transcriptional machinery is required for long-term memory maintenance and modification in *Drosophila* mushroom bodies. *Nat. Commun.* 7, 13471. 査読有
37. ▲ Matsuo, E., Seki, H., Asai, T., Morimoto, T., Miyakawa, H., Ito, K., and \*Kamikouchi, A. (2016). Organization of projection neurons and local neurons of the primary auditory center in the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *J. Comp. Neurol.* 524, 1099–1164. 査読有
38. ▲ Yokoi, S., Ansai, S., Kinoshita, M., Naruse, K., Kamei, Y., Young, L.J., Okuyama, T., and \*Takeuchi, H. (2016). Mate-guarding behavior enhances male reproductive success via familiarization with mating partners in medaka fish. *Front. Zool.* 13, 21. 査読有
39. ▲ Nomoto, M., Ohkawa, N., Nishizono, H., Yokose, J., Suzuki, A., Matsuo, M., Tsujimura, S., Takahashi, Y., Nagase, M., Watabe, A.M., Kato, F., and \*Inokuchi, K. (2016). Cellular tagging as a neural network mechanism for behavioural tagging. *Nat. Commun.* 7, 12319. 査読有
40. ▲ Watabe, A.M., Nagase, M., Hagiwara, A., Hida, Y., Tsuji, M., Ochiai, T., Kato, F., and Ohtsuka, T. (2016). SAD-B kinase regulates pre-synaptic vesicular dynamics at hippocampal Schaffer collateral synapses and affects contextual fear memory. *J. Neurochem.* 136, 36–47. 査読有
41. ▲ \*Tomioka, M., Naito, Y., Kuroyanagi, H., and \*Iino, Y. (2016). Splicing factors control *C. elegans* behavioural learning in a single neuron by producing DAF-2c receptor. *Nat. Commun.* 7, 11645. 査読有
42. ▲ Koyano, K.W., \*Takeda, M., Matsui, T., Hirabayashi, T., Ohashi, Y., and \*Miyashita, Y. (2016). Laminar Module Cascade from Layer 5 to 6 Implementing Cue-to-Target Conversion for Object Memory Retrieval in the Primate Temporal Cortex. *Neuron* 92, 518–529. 査読有
43. ▲ Sonoda, S., Ohta, A., Maruo, A., Ujisawa, T., and \*Kuhara, A. (2016). Sperm Affects Head Sensory Neuron in Temperature Tolerance of *Caenorhabditis elegans*. *Cell Rep.* 16, 56–65. 査読有
44. ©▲ Fujinaka, A., Li, R., Hayashi, M., Kumar, D., Changarathil, G., Naito, K., Miki, K., Nishiyama, T., Lazarus, M., Sakurai, T., Kee, N., Nakajima, S., Wang, S.-H., and \*Sakaguchi, M. (2016). Effect of context exposure after fear learning on memory generalization in mice. *Mol. Brain* 9, 2. 査読有
45. ▲ Yanagihara, S., and \*Yazaki-Sugiyama, Y. (2016). Auditory experience-dependent cortical circuit shaping for memory formation in bird song learning. *Nat. Commun.* 7, 11946. 査読有
46. ▲ \*Fujiwara, M., Aoyama, I., Hino, T., Teramoto, T., and Ishihara, T. (2016). Gonadal Maturation Changes Chemotaxis Behavior and Neural Processing in the Olfactory Circuit of *Caenorhabditis elegans*. *Curr. Biol.* 26, 1522–1531. 査読有
47. ▲ Matsuno, M., Horiuchi, J., Yuasa, Y., Ofusa, K., Miyashita, T., Masuda, T., and \*Saitoe, M. (2015). Long-Term Memory Formation in *Drosophila* Requires Training-Dependent Glial Transcription. *J. Neurosci.* 35, 5557–5565. 査読有
48. ©▲ \*Matsuo, N. (2015). Irreplaceability of Neuronal Ensembles after Memory Allocation. *Cell Rep.* 11, 351–7. 査読有
49. ▲ Omura, Y., Carvalho, M.M., \*Inokuchi, K., and \*Fukai, T. (2015). A Lognormal Recurrent Network Model for Burst Generation during Hippocampal Sharp Waves. *J. Neurosci.* 35, 14585–14601. 査読有
50. Tonoki, A., and \*Davis, R.L. (2015). Aging Impairs Protein-Synthesis-Dependent Long-Term Memory in *Drosophila*. *J. Neurosci.* 35, 1173–1180. 査読有
51. Hosokawa, T., Mitsushima, D., Kaneko, R., and \*Hayashi, Y. (2015). Stoichiometry and phosphoisoforms of hippocampal AMPA-type glutamate receptor phosphorylation. *Neuron* 85, 60–67. 査読有
52. ▲ 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. (2015). Artificial association of pre-stored information to generate a qualitatively new memory. *Cell Rep.* 11, 261–9. 査読有

53. ▲Takeuchi, M., Yamaguchi, S., Yonemura, S., Kakiguchi, K., Sato, Y., Higashiyama, T., Shimizu, T., and \*Hibi, M. (2015). Type IV Collagen Controls the Axogenesis of Cerebellar Granule Cells by Regulating Basement Membrane Integrity in Zebrafish. *PLoS Genet.* 11, e1005587. 査読有
54. ▲Murata, K., Kanno, M., Ieki, N., \*Mori, K., and \*Yamaguchi, M. (2015). Mapping of Learned Odor-Induced Motivated Behaviors in the Mouse Olfactory Tubercle. *J. Neurosci.* 35, 10581–10599. 査読有
55. Inoue, M., Takeuchi, A., Horigane, S., Ohkura, M., Gengyo-Ando, K., Fujii, H., Kamijo, S., Takemoto-Kimura, S., Kano, M., \*Nakai, J., \*Kitamura, K., and \*Bito, H. (2015). Rational design of a high-affinity, fast, red calcium indicator R-CaMP2. *Nat. Methods* 12, 64–70. 査読有
56. ▲\*Nomura, H., Hara, K., Abe, R., Hitora-Imamura, N., Nakayama, R., Sasaki, T., Matsuki, N., and Ikegaya, Y. (2015). Memory formation and retrieval of neuronal silencing in the auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 9740–4. 査読有
57. ▲Hitora-Imamura, N., Miura, Y., Teshirogi, C., Ikegaya, Y., Matsuki, N., and \*Nomura, H. (2015). Prefrontal dopamine regulates fear reinstatement through the downregulation of extinction circuits. *Elife* 4. 査読有
58. ▲Nakayama, D., Iwata, H., Teshirogi, C., Ikegaya, Y., Matsuki, N., and \*Nomura, H. (2015). Long-Delayed Expression of the Immediate Early Gene Arc/Arg3.1 Refines Neuronal Circuits to Perpetuate Fear Memory. *J. Neurosci.* 35, 819–830. 査読有
59. ▲Nakayama, D., Baraki, Z., Onoue, K., Ikegaya, Y., Matsuki, N., and \*Nomura, H. (2015). Frontal association cortex is engaged in stimulus integration during associative learning. *Curr. Biol.* 25, 117–23. 査読有
60. Takao, K., Hagihara, H., and \*Miyakawa, T. (2015). Reply to Warren et al. and Shay et al.: Commonalities across species do exist and are potentially important. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, E347-8. 査読有
61. Takao, K., and \*Miyakawa, T. (2015). Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 1167–72. 査読有
62. Nonaka M, Kim R, Fukushima H, Sasaki K, Suzuki K, Okamura M, Ishii Y, Kawashima T, Kamijo S, Takemoto-Kimura S, Okuno H, Kida S, \*Bito H. (2014). Region-specific activation of CRT1-CREB signaling mediates long-term fear memory. *Neuron* 84, 92-106. 査読有
63. ▲Yamazaki, D., Horiuchi, J., Ueno, K., Ueno, T., Saeki, S., Matsuno, M., Naganos, S., Miyashita, T., Hirano, Y., Nishikawa, H., Taoka, M., Yamauchi, Y., Isobe, T., Honda, Y., Kodama, T., Masuda, T., and \*Saitoe, M. (2014). Glial Dysfunction Causes Age-Related Memory Impairment in Drosophila. *Neuron* 84, 753–763. 査読有
64. Toyoda, S., Kawaguchi, M., Kobayashi, T., Tarusawa, E., Toyama, T., Okano, M., Oda, M., Nakauchi, H., Yoshimura, Y., Sanbo, M., Hirabayashi, M., Hirayama, T., Hirabayashi, T., and \*Yagi, T. (2014). Developmental epigenetic modification regulates stochastic expression of clustered protocadherin genes, generating single neuron diversity. *Neuron* 82, 94–108. 査読有
65. ▲Ohno, H., Kato, S., Naito, Y., Kunitomo, H., Tomioaka, M., and \*Iino, Y. (2014). Role of synaptic phosphatidylinositol 3-kinase in a behavioral learning response in *C. elegans*. *Science* 345, 313–7. 査読有
66. ▲Abe, T., Yamazaki, D., Murakami, S., Hiroi, M., Nitta, Y., Maeyama, Y., and \*Tabata, T. (2014). The NAV2 homolog Sickie regulates F-actin-mediated axonal growth in Drosophila mushroom body neurons via the non-canonical Rac-Cofilin pathway. *Development* 141, 4716–4728. 査読有
67. ◎▲Sato, Y., Sato, H., Kunitomo, H., Fei, X., Hashimoto, K., and \*Iino, Y. (2014). Regulation of Experience-Dependent Bidirectional Chemotaxis by a Neural Circuit Switch in *Caenorhabditis elegans*. *J. Neurosci.* 34, 15631–15637. 査読有
68. ◎Watanabe, T., Hoshida, T., Sakyo, J., Kishi, M., Tanabe, S., Matsuura, J., Akiyama, S., Nakata, M., Tanabe, Y., Suzuki, A. Z., Watanabe, S., and \*Furuta, T. (2014). Synthesis of nucleobase-caged peptide nucleic acids having improved photochemical properties. *Org. Biomol. Chem.* 12, 5089–93. 査読有
69. ◎▲Ohta, A., Ujisawa, T., Sonoda, S., and \*Kuhara, A. (2014). Light and pheromone-sensing neurons regulates cold habituation through insulin signalling in *Caenorhabditis elegans*. *Nat. Commun.* 5, 4412. 査読有
70. ◎▲\*Miyasaka, N., Arganda-Carreras, I., Wakisaka, N., Masuda, M., Sumbül, U., Seung, H.S., and \*Yoshihara, Y. (2014). Olfactory projectome in the zebrafish forebrain revealed by genetic single-neuron labelling. *Nat. Commun.* 5, 3639. 査読有

71. Chihara, T., Kitabayashi, A., Morimoto, M., Takeuchi, K., Masuyama, K., Tonoki, A., Davis, R.L., Wang, J.W., and \*Miura, M. (2014). Caspase inhibition in select olfactory neurons restores innate attraction behavior in aged *Drosophila*. *PLoS Genet.* 10, e1004437. 査読有
72. ▲Nonaka, A., Toyoda, T., Miura, Y., Hitora-Imamura, N., Naka, M., Eguchi, M., Yamaguchi, S., Ikegaya, Y., Matsuki, N., and \*Nomura, H. (2014). Synaptic Plasticity Associated with a Memory Engram in the Basolateral Amygdala. *J. Neurosci.* 34, 9305–9309. 査読有

#### 領域ホームページ

<http://memory-dynamism.jp/index.html>

#### 主なシンポジウムとワークショップ

記憶研究の最前線について意見交換を目的に国際ワークショップを班会議と併せて開催した。

日時 2018年3月5日

場所 富山国際会議場

新学術領域合同若手シンポジウム「適応回路シフト」「人工知能と脳科学」「オシロロジー」「記憶ダイナミズム」

日時 2017年12月20日

場所 一橋大学一橋講堂（東京都千代田区）

学習記憶に重要な神経修飾因子の作用機序の理解を目的に国際シンポジウム「Functions and mechanisms of neuromodulation: a synthesis of knowledge from various organisms」を東京都医学総合研究所と共催した。

日時 2017年5月17日

場所 東京都医学総合研究所講堂

新学術領域合同若手シンポジウム「適応回路シフト」「マイクロ精神病態」「記憶ダイナミズム」

日時 2016年12月21日

場所 一橋大学一橋講堂（東京都千代田区）

国内外の先端的な記憶研究の成果を交換する目的で、国際シンポジウム「Memory Dynamism—記憶のメカニズムをさぐる」を開催した。

日時 2015年11月6日

場所 京都大学 芝蘭会館

実験科学と数理科学の成果を統合して学習記憶機構を理解することを目的に数理シンポジウム「記憶のメカニズムを理解する—数理解析からのアプローチ」を開催した。

日時 2015年9月18日

場所 東京大学 中島董一郎記念ホール

包括脳シンポジウムのプラットフォームを利用して、若手研究者の育成を目的に以下の合同若手シンポジウムを開催した。

新学術領域合同若手シンポジウム「マイクロ精神病態」「記憶ダイナミズム」

日時 2014年12月13日

場所 東京ガーデンパレス

**主なアウトリーチ・出張授業・実習活動** すべて記載出来ないのでニュースレターで紹介したものを列記する。

2017年11月18日 上川内あづさ 愛知県立半田高校 中学生、高校生とその保護者を対象に脳研究の最前線について講演。

2015年2月3日 齊藤 実 東京都医学総合研究所 講堂 高校生を対象に遺伝子と記憶について講演

2014年12月10日 多羽田哲也 東京大学分子細胞生物学研究所 高校生に向けて顕微鏡による脳神経活動のイメージングについて講演

2014年6月11日 久恒辰博 東京大学一条ホール 高齢者に向けて脳老化の予防と改善に関する研究の現状について講演。

## 7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

研究項目は一つしか設定していないため、項目間の連携は当たらないが、班会議やワークショップなどを契機に、共同研究に留まらず、技術・試料・情報の提供や研究成果や遂行上の問題点に対する助言など、活発な研究連携があった。動物モデルを越えて行われた共同研究や技術・試料・情報の提供や助言などは、これまでの記憶研究が各モデル動物で、半ば孤立して進められてきたことを鑑みると特筆すべき成果と言える。以下に主な共同研究項目を記す。このうち、網掛けのものは既に論文として発表されたもの。

1. 吉原良浩（計） x 日比正彦（公）ゼブラフィッシュ小脳神経回路についての共同研究
2. 吉原良浩（計） x 中井淳一（公）GCaMP7, 8 を Gal4/UAS システムによって発現するゼブラフィッシュ系統の共同開発、ゼブラフィッシュ嗅覚神経回路の Ca イメージングについての共同研究
3. 吉原良浩（計） x 高雄啓三（公）神経細胞接着分子テレンセファリン、BIG-1、BIG-2 遺伝子欠損マウスの行動学的表現系についての共同研究、各種細胞認識分子遺伝子改変マウスの行動学的表現型解析の共同研究
4. 吉原良浩（計） x Joshua Johansen（公）前障の機能解析についての共同研究
5. 齊藤実（計） x 坂井貴臣（計画分担）活動依存的な神経可塑性分子メカニズムの共同研究
6. 齊藤実（計） x 青西亨（公）ドーパミンシグナル動態の解析とモデリングの共同研究
7. 齊藤実（計） x 久恒辰博（計） x 古田寿昭（公）「タスク fMRI を用いた領域特異的ドーパミンシグナルの認知機能マッピング」に関する共同研究
8. 齊藤実（計） x 渡部文子（公）ドーパミンによる扁桃体シナプス伝達と可塑性の修飾機構
9. 上川内あづさ（計） x 齊藤実（計）求愛行動に関与する神経細胞の機能イメージング
10. 殿城亜矢子（公） x 齊藤実（計）インスリン産生細胞の機能イメージング
11. 井ノ口馨（計） x 深井朋樹（公）記憶エンングラムの構築原理に関する共同研究
12. 坂口昌徳（公） x 林悠（公）新規の睡眠制御部位の機能解析に供する光遺伝学技術
13. 中井淳一（公） x 尾藤晴彦（公）蛍光カルシウムプローブの開発および英文総説の共同執筆
14. 中井淳一（公） x 佐藤正晃（公）蛍光カルシウムプローブによる蛍光イメージングに関する技術協力および英文総説の共同執筆
15. 野村洋（公） x 林悠（公）薬理遺伝学的手法を用いた記憶関連ニューロンの制御
16. 王丹（公） x 坂口昌徳（公）Reactivation of adult-born neurons during sleep in memory consolidation
17. 平野恭敬（公） x 齊藤 実（計）長期記憶の分子機構に関する共同研究と英文総説の共同執筆
18. 王丹（公） x 川口真也（公）RNA メチル化による局所的シナプス制御の共同研究
19. 尾藤晴彦（公） x 木村梨絵（公）大脳皮質の細胞の活動を操作したときの知覚に及ぼす影響に関する共同研究
20. 齊藤実（計） x 古田寿昭（公）可逆的表現型を生み出す薬理遺伝学的手法の共同開発
21. 高雄啓三（公） x 久恒辰博（計）fMRI を用いた精神疾患モデルマウスの機能的神経回路連絡の評価
22. 飯野雄一（計） x 石原健（計）4D イメージングシステムの共同開発と総説の共同執筆
23. 八木健（公） x 井ノ口馨（計）セル・アセンブリについての共同研究
24. 林康紀（公） x 佐藤正晃（公）迷路学習で形成される海馬場所細胞の同定と解析
25. 林康紀（公） x 村越秀治（公）と LTP において一過性のカルシウムシグナルが長期的な生化学的変化となるメカニズムに関する共同研究 (Saneyoshi et al. 改訂中)
26. 本間光一（公） x 佐藤正晃（公）学習における *in vivo* でのニワトリ大脳神経微細構造変化の共同研究
27. 山中章弘（公） x 水関健司（公）レム睡眠の操作による海馬神経細胞活動への影響を調査する共同研究
28. 櫻井芳雄（公） x 小川正晃（公）順序情報の記憶と想起に関わる海馬-前頭前野連関の共同研究
29. 櫻井芳雄（公） x 美津島大（公）記憶情報処理における海馬-前頭前野-扁桃体の相互作用の共同研究
30. 古田寿昭（公） x 齊藤実（計）PLE 作動性各種プローブ分子の設計・合成と機能評価の共同研究
31. 高雄啓三（公） x 山中章弘（公）光遺伝学的手法を用いた記憶研究の共同研究
32. 美津島大（公） x 矢崎(杉山)陽子・柳原 真（公）学習 task 中の *in vivo* スパイク記録と解析法
33. 林康紀（公） x 美津島大（公）リン酸化 AMPA 受容体の解析
34. 本間光一（公） x 和多和宏（公）甲状腺ホルモンと記憶形成に関する共同研究



## 8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

### 領域内共有設備の使用状況について

高速二光子レーザー顕微鏡：ショウジョウバエを主たる対象に、ニコン製の高速多光子共焦点レーザー顕微鏡（A1MP）を東京都医学総合研究所に導入し、光刺激と蛍光イメージングを同時に高速で行うシステムを開発した。A1MPは、レゾナントスキヤナによる高速XY走査が可能である（30～420 Hz）。また、超高感度ディテクタであるGaAsP NDDを備えることで脳深部の微小な光変化を捕捉することができる。しかし光刺激と蛍光イメージングでは波長がオーバーラップするため二つを同時に行うことは困難であった。ニコンとの共同開発によりA1MPのダイクロイックミラーを改良し、488 nmレーザーによる光刺激と960 nm多光子レーザーによる蛍光イメージングを同時に行うことを世界で初めて可能とした。これを利用して、味神経細胞と匂い神経細胞を同時に刺激することで引き起こされる脳の可塑的变化を初めて捉えることに成功し

（Suzuki-Sawano et al., *Sci. Rep.* 2017）、分担研究者の坂井らとショウジョウバエ脳における神経活動が匂い刺激依存的に抑制される可塑的变化を観察することに成功した（Sato et al., 2018 *J. Physiol.*）。さらにこのシステムを用いて上川内らと求愛行動に関与する神経細胞の機能イメージングにより、生理機能解析の共同研究を進めている。また公募班の殿城は加齢性記憶障害への関与が示唆されているインスリン産生細胞（*Cell Rep* 2017）を観察対象に、学習過程での活動を調べた。また、多羽田の分担研究者江島は食道下神経節を活性化する化合物のイメージングによる検索を行った。

小動物用 fMRI: 14.1 テスラの小動物用 fMRI を開発し東京大学に設置した。当初開発に必要な超伝導磁石の作製ミスにより導入が遅れたが、研究計画を練り直して平成 26 年度内に fMRI 画像を取得可能とし、平成 27 年度中にオペラント学習 fMRI システムを稼働させ、従来では得られなかったマウスの学習課題中の脳領域の神経活動を俯瞰的に観察した fMRI 画像を取得した（*Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2017）。28 年度からは未学習のマウス個体がオペラント学習を修得する過程で、神経活動を全脳領域で網羅的に解析すると共に、当該過程で必須の役割を果たすドーパミン作動性神経の領域特異的な役割と齊藤らが見出した新たなドーパミン放出・作用機序を明らかにする目的で、齊藤らとの共同研究を行っている。また公募班の高雄と fMRI を用いた精神疾患モデルマウスの機能的神経回路連絡の評価も進めている。

### 各班員が導入した設備の使用状況について

**多羽田 哲也** 多光子励起レーザー走査型顕微鏡一式（オリンパス FVMPEF-RS-TSP）

齊藤研および殿城と 2 光子顕微鏡を用いた、in vivo でのカルシウムイメージング解析系を構築し、解析を実施した。

・研究費の使用状況（（１），（２），（３）を合わせて３ページ以内）

（１）主要な物品明細（計画研究において購入した主要な物品（設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。）について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。）

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価（円）	金額（円）	設置(使用)研究機関
25	高速多光子共焦点レーザー顕微鏡	(株)ニコンインステック・AIMP-R-FN1-KTN	1	73,993,500	73,993,500	公益財団法人東京都医学総合研究所
	動物用一超高磁場MRI用超電導磁場コイル	ジャパンスーパーコンダクタテクノロジー株式会社製(特注)	1	31,185,000	31,185,000	東京大学
	多光子励起レーザー走査型顕微鏡一式	オリンパス FVMPEF-RS-TSP	1	30,003,750	30,003,750	東京大学
	コイル用クリスタット	特注	1	9,936,000	9,936,000	東京大学
	3波長レーザーコンバイナ	シグマ光機・MPI309-035	1	4,998,000	4,998,000	九州大学
	nVista HD	NV-1000-DAQ	1	4,116,400	4,116,400	京都大学
	凍結切片作成装置	HIM525	1	3,499,650	3,499,650	東京大学
	DNA/RNA分析用マイクロチップ電気泳動装置	島津製作所・MultiNA	1	2,992,500	2,992,500	東京大学
	Stereotaxis装置マウス仕様	Model 962	1	2,352,000	2,352,000	京都大学
26	多光子レーザー顕微鏡 AIMP用高速焦点移動装置 FCS1	(株)ニコンインステック・FCS1	1	16,222,680	16,222,680	公益財団法人東京都医学総合研究所
	共焦点スキャナユニット	CSUW1-T3VerUP-SP1	1	2,975,400	2,975,400	名古屋大学
	CSU用ピエゾシステム	対物型PZ-CSU-0B-3	1	2,770,200	2,770,200	名古屋大学
	卓上遠心機	ベックマンA9576	1	2,494,800	2,494,800	東京大学
27	トラッキンググステージ	ホークビジョン製 ビジュアルサーボ式	1	4,490,640	4,490,640 (2,245,320)	九州大学
	プレハブ飼育室	ユニオン機FP3U-1500-T	1	4,779,540	4,779,540	名古屋大学
	防音ボックス	ソノーラテクノロジー	1	2,316,600	2,316,600	名古屋大学
28	シングルフォカールシステム(合算)	Andor社 Revolution DSD2	1	5,900,000	5,900,000 (2,500,000)	東邦大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平25年度】

・旅費

1. ロサンゼルス研究打合・Cell Symposia SanDiego 参加(航空券・宿泊代) 608,480円 齊藤班
2. (MR I 国際ジョイントシンポジウムに出席のため) ルビアン博士招聘のため 510,933円 久恒班
3. セミナー講師旅費 (ニューヨーク⇄東京の交通費、宿泊費) 170,400円 多羽田班

・人件費・謝金

1. 特命助教3名の雇用 6,944,502円 井ノ口班
2. 連携研究者・小出哲也(研究員)の雇用(6ヶ月) 3,482,460円 吉原班

・その他

1. 第6回分子高次機能研究会(会議室使用料、食事代) 400,000円 総括班
2. マウス輸送費 ¥295,847 松尾班

【平成26年度】

・旅費

1. JFRC Learning and Memory 参加・Rockefeller Univ.研究打合(航空券・宿泊代) 2名 1,270,782円 齊藤班
2. European Chemoreception Research Organization 2014 (フランス、ディジョン)に参加(和光⇄ディジョンの交通費、宿泊費) 653,580円 吉原班
3. 線虫神経関連学会(アメリカ、マディソン)に発表・参加(福岡⇄マディソンの交通費、宿泊費) 2名 502,000円 石原班

・人件費・謝金

1. 特命助教2名の雇用 7,540,448円 井ノ口班
2. 連携研究者・小出哲也(研究員)の雇用(12ヶ月) 7,241,719円 吉原班

・その他

1. 第7回分子高次機能研究会(会議室使用料、食事代) 400,000円 総括班
2. BGI次世代シーケンス解析 332,000円 飯野班
3. BGI次世代シーケンス解析 311,000円 飯野班

【平成27年度】

・旅費

1. Neuroscience2015・シカゴ参加(航空券・宿泊代) 812,286円 齊藤班
2. 北米神経化学会(アメリカ、シカゴ)に参加(富山⇄シカゴの交通費、宿泊費、日当)2名 666,733円 井ノ口班
3. 国際線虫学会(アメリカ、ロサンゼルス)に発表・参加(福岡⇄ロサンゼルスの交通費、宿泊費)3名 553,150円 石原班

・人件費・謝金

1. 非常勤研究補助員の雇用(4名) 9,204,661円 齊藤班
2. 連携研究者・小出哲也(研究員)の雇用(12ヶ月) 7,304,151円 吉原班
3. 研究員の雇用 6,553,000円 飯野班

・その他

1. 変異体のゲノムリシーケンス一式 1,392,535円 石原班
2. 大学内施設利用費(生命科学先端研究支援ユニット) 1,232,237円 井ノ口班

【平成28年度】

・旅費

1. Neuroscience2016・サンフランシスコ参加(航空券・宿泊代) 919,226円 齊藤班
2. 第4回「Imaging Structure and Function in the Zebrafish Brain」会議(ドイツ、ミュンヘン)に参加(和光⇄ミュンヘンの交通費、宿泊費) 601,250円 吉原班
3. The 12th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Association for the study of neurons and diseases (カナダ、バンクーバー)に参加(富山⇄バンクーバーの交通費、宿泊費、日当)1名 566,381円 井ノ口班

・人件費・謝金

- 1.非常勤研究補助員の雇用（4名） 9,550,022円 齊藤班
- 2.研究員の雇用 8,725,000円 飯野班
- 3.技術補佐員の雇用 7,882,549円 上川内班

・その他

- 1.大学内施設利用費（生命科学先端研究支援ユニット） 3,322,125円 井ノ口班
- 2.論文掲載料・リプリント代金 1,327,461円 吉原班

【平成29年度】

・旅費

- 1.The First international symposium on Cortical excitement for pain and emotion（カナダ、トロント）に参加（富山⇔トロントの交通費、宿泊費、日当）1名 1,021,004円 井ノ口班
- 2.The 13th International Conference of Neurons and Brain Diseases, Association for the study of neurons and diseases（イタリア、タオルミーナ）に参加（富山⇔タオルミーナの交通費、宿泊費、日当）1名 1,049,073円 井ノ口班

・人件費・謝金

- 1.非常勤研究補助員の雇用（4名） 11,989,803円 齊藤班
- 2.技術補佐員の雇用 8,090,145円 上川内班
- 3.連携研究者・小出哲也（研究員）の雇用（10ヶ月） 5,961,429円 吉原班

・その他

- 1.大学内施設利用費（生命科学先端研究支援ユニット） 2,438,153円 井ノ口班
- 2.論文掲載料 669,791円 多羽田班

（3）最終年度（平成29年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

**久恒辰博**

平成29年8月までにマウスの行動試験を行い、平成30年3月までにfMRI研究、脳組織化学研究、マウスの行動試験データの解析、研究成果のとりまとめを行う予定であった。しかしながら、平成29年7月に、研究実施場所における大規模な空調工事の影響により、想定以上にマウスの飼育環境が悪化し、fMRI研究、脳組織化学研究に必要な個体数の確保ができず、必要な個体数を確保するために、最終年度の研究費を繰越し、マウスの系統維持、マウスの繁殖を行う必要が生じた。

**多羽田哲也**

平成29年12月、データの収集と数理解析を行った結果、当初の予測に反し、記憶痕跡がかなり微弱なものであった。研究遂行上、明確に記憶痕跡を識別することが不可欠であることから、記憶している個体のみを識別して解析できるよう、実験手法の再検討を行った上で、神経活動の記録による記憶痕跡の同定及びデータの収集と数理解析をやり直す必要が生じた。

**吉原良浩**

ゼブラフィッシュ嗅覚神経回路の活動イメージング、行動学的解析の専門知識を有し、当研究課題にて雇用していた連携研究者（小出哲也）が平成30年2月より革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト事務局に就職することが決定し、当研究に従事できなくなった。同様の知識を持つ新たな人材を確保する必要が生じたために、人件費（平成30年2-3月分）を次年度に繰越し、人材の確保、研究の継続を行った。

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本領域では二つの観点で、学問分野の進展に大きく貢献する成果が得られた。一つは基盤技術開発であり、もう一つは多様なモデル動物を用いた研究から、記憶ダイナミズムと定義した、記憶情報の流動性や特性、記憶機構の変化についての理解が進み、多くの成果が他の学術誌、マスコミで紹介された。

記憶研究に限らず、多くの研究は新たな解析技術の開発・導入により飛躍的な発展を遂げる。本領域では例えば下記に紹介する解析技術が新たに開発・導入された。

学習課題遂行中の脳領域の神経活動を俯瞰するため久恒は新たな小動物用 MRI 装置を開発し、報酬学習中のマウスから fMRI 画像を取得することに成功した (**Proc Intl Soc Mag Reson Med 2017**)。公募班の竹本らはシナプス部位に存在する NMDA 受容体や GluA2/3 受容体、シナプス部位に移行する GluA1 を光学的に急性に不活化する技術を開発し、海馬記憶を消去させた (**Nat Biotech 2017**)。公募班の古田は齊藤と共同して、細胞種特異的に様々な機能を可逆的に操作する、新たな化学遺伝学的技術を開発した (未発表)。公募班の中井と尾藤らはイメージング解析の汎用性を飛躍的に高める、遺伝子コード型赤色蛍光 Ca<sup>2+</sup>プローブの開発に成功した (**Nat Methods 2015**、**特願 2014-120828**)。公募班の青西は広視野蛍光イメージングなどで、効率的に細胞を検出するアルゴリズムを開発した。公募班の村越は高空間・時間分解能を持つ光応答性遺伝子コード型 CaMKII、低分子量 G タンパク質 Rac1 の FRET センサーなどを開発し、CaMKII がシナプス可塑性の誘導に必要であり維持には不要なことを明らかにした (**Neuron 2017**)。公募班の王丹はシナプスで化学修飾された RNA を網羅的に同定する新手法を確立し、化学修飾された RNA とシナプスの構造的・機能的変化との関わりを明らかにする方法論が提出された (**Nat Neurosci 2018**)。

また下記に例としてあげる、記憶ダイナミズムの研究成果が、他の学術誌、マスコミで紹介された。

齊藤らが **J Neurosci** 誌に発表した、「長期記憶に必要なグリアでの遺伝子発現」(**J Neurosci 2015**) が、グリアの新たな役割の発見として、同誌の“*This week in the Journal*”で preview として紹介された。齊藤らは **Neuron** 誌に発表した、「神経-グリア相互作用の低下による加齢性記憶障害の発生機序」(**Neuron 2014**) でも、同誌の preview で紹介され、High lights として **Nature Neurosci** 誌で特集されている。

井ノ口が **Science** 誌に発表した、連合記憶で重複する記憶痕跡細胞の機能解明 (**Science 2017**) が、**New Scientist Magazine**、**Nature** などで紹介され、特集が組まれた。他にも朝日新聞、科学新聞など各種マスコミで「記憶がつながる仕組みの解明」として報道された。また井ノ口が **Nat Commun** 誌に発表した「行動タグを裏付ける神経タグの同定」(**Nat Commun 2016**) は、強烈な体験に伴う、些細な出来事を長く記憶する仕組み」として NHK、日本経済新聞、科学新聞など各種マスコミで報道された。

坂口が **Mol Brain** 誌に発表した「新生神経細胞による記憶の固定化と恐怖記憶の汎化亢進」(**Mol Brain 2016**) が、PTSD の発生メカニズム解明に寄与したことを評価され、筑波大学学長賞を受賞し、朝日新聞にて研究内容が紹介された。

また記憶とは直接関係しないが、久原が **Nat Commun** 誌に発表した「温度検知神経細胞の同定」(**Nat Commun 2014**) では、光やフェロモンを感知する神経細胞が温度も感知し、温度適応を調整することが分かった。これは神経細胞の数が少ない線虫が、多様な感覚情報を処理する、線虫特異的な神経機構なのか？他の動物種でも、このような多能性感覚神経細胞があるのか？進化論の見地からも興味深い。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

### 研究代表者

- 久原篤が甲南大学・理工学部・准教授から教授に昇任
- 渡部文子が東京慈恵会医科大学・総合医科学研究センター神経科学研究部・准教授から教授に昇任
- 掛川渉が慶應義塾大学・医学部生理学（神経生理）教室・講師から准教授に昇任
- 小川正晃が生理学研究所・特任助教から京都大学大学院・医学研究科・助教へ移動（平成28年）、同・講師に昇任（平成29年）
- 川口真也が同志社大学・脳科学研究科・准教授から京都大学・産官学連携本部・特定准教授に移動
- 高雄啓三が生理学研究所・特任准教授から富山大学研究推進総合支援センター・教授に昇任
- 竹内秀明が東京大学大学院・理学系研究科・生物科学・助教から岡山大学大学院・自然科学研究科・准教授に昇任
- 野村洋が東京大学大学院・薬学研究科・助教から北海道大学大学院・薬学研究院・講師へ昇任
- 肥後剛康が理化学研究所・脳科学総合研究センター・認知機能表現研究チーム・研究員から同チーム・スタッフ研究員に職位変更
- 杉山（矢崎）陽子が沖縄科学技術大学院大学・臨界期の神経メカニズム研究ユニット・Assistant Professor から同・Assistant Professor (Tenured) へ職位変更
- 林悠が筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・助教から同・准教授に昇任

### 研究分担者、連携研究者、研究協力者

- 甲南大学・理工学部・大学院生→岡崎統合バイオサイエンスセンター（生理学研究所） 博士研究員
  - 名古屋大学大学院理学研究科・特任助教→名古屋大学大学院理学研究科・特任講師
  - 名古屋大学大学院理学研究科・特任助教→名古屋大学大学院創薬科学研究科・助教
  - 名古屋大学大学院理学研究科・特任助教→名古屋大学大学院理学研究科・講師
  - 京都大学大学院文学研究科・大学院生→University of California Irvine, School of Medicine, Dept. of Anatomy and Neurobiology (Kei Igarashi lab) ポスドク研究員
  - 京都大学大学院文学研究科・大学院生→京都大学医学研究科・神経生物学研究室・ポスドク研究員
  - 京都大学大学院文学研究科・大学院生→理化学研究所脳科学総合研究センター・システム神経生理学研究チーム・ポスドク研究員
  - 京都大学大学院文学研究科・大学院生→東京大学医学系研究科構造生理学部門・ポスドク研究員
  - 東京大学大学院医学系研究科・講師→名古屋大学・環境医学研究所・教授
  - 東京大学大学院医学系研究科・特任研究員→名古屋大学環境医学研究所・助教
  - 東京大学大学院医学系研究科・特任研究員→埼玉医科大学・助教
  - 山口大学大学院医学系研究科・神経生理学講座・助教→同・講師
- ミャンマー人医師→山口大学大学院医学系研究科・神経生理学講座・博士課程入室

## 11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

新学術領域研究「多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理」に対する評価コメント  
(総括班評価者：立命館大学・総合科学技術研究機構・脳科学・三品 昌美)

本新学術領域研究が設定されたことにより、ショウジョウバエ、マウス、線虫、ゼブラフィッシュなどのモデル生物を用いて、記憶の実態と学習の過程が神経細胞やシナプスレベルでの解明が進められた。さらに、ドーパミン、睡眠や加齢などによる記憶・学習の制御が明らかにされ、記憶・学習のダイナミックな側面が示された。これらの成果は7報の Science をはじめとする世界トップレベルの論文として発表され、本新学術領域研究は優れた業績をあげたと高く評価できる。さらに、多様なモデル生物を用いた研究が集約されることにより、学習過程の細胞やシナプスレベルの表象、特定の細胞集団への記憶情報の配分、記憶の消去学習などが種を超えた共通の機構であることが明らかとなった。したがって、本新学術領域研究は当初の目標を十分に達成したものと評価される。

今後の発展として、優れた記憶・学習の実験研究を数理研究者と連携することにより理論モデルを提唱するレベルまで進めることや、ヒトの記憶・学習に関する研究グループとの連携や大きな社会的注目を集めている学習障害、知的障害や認知症の研究グループとの交流など広いスコープの展開を期待したい。

国際シンポジウムの開催や包括脳シンポジウムによる関連新学術領域研究との交流も活発に進められた。先端的な方法論が開発されたことは関連学問分野にも貢献するものと評価できる。さらに、班員や研究分担者が教授、准教授、助教などに昇任するなど人材の育成にも本新学術領域研究は大きな力となったと評価できる。

Charles Yokoyama, Ph.D., Executive Director | Project Professor

International Research Center for Neurointelligence,  
University of Tokyo Institutes for Advanced Studies

May 29, 2018

The Memory Dynamism grant of MEXT has completed its funding cycle. In retrospect the selection of this grant topic and leadership was a good decision. The field of memory research has continued to expand in recent years and shows no sign of slowing, and the research publication output from the group exceeded expectations with many fine papers in highly regarded journals that collectively have made a major contribution to global advances in memory, particularly in the dynamical aspects and at the systems level in diverse model animals. The PI selection was done with attention to diversity in career stage, gender, and internationalization. I attended the annual international symposia and was impressed by the discussion and participation of researchers at different career stages and technical fields. I felt the group's legacy can help to build a foundation for memory research in Japan and abroad. Furthermore, I would support renewal of this topic or a similar one in the next rounds of the funding cycle. Some of my suggestions for improvement are the same as before while others are new. I would have liked to see more incentivized and systematic collaboration within the group to achieve greater output, efficiency in new knowledge generation, and integration with global partners in making new concepts in memory research, which due to trends in pre-publication protocol and data sharing in global research consortia and networks will become more critical in the coming years. Likewise, working together with theoretical researchers to build novel models of memory systems will be useful to drive or harness new AI methods. Finally, building on the success of this group, I would like to see a new effort to link this group's output to human and clinical research. The time is right for this step. In summary, the Memory Dynamism group grant was a undeniable success in my opinion, and an outstanding example of the neuroscience community coming together to generate value in research. I hope new efforts will extend this work.

新学術領域研究「多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理」に対する評価コメント  
(総括班評価者： 森 憲作)

「脳は、経験に基づく記憶により適切に働く」といっても過言ではない。脳のほぼすべての領域において、その機能を理解するためには、領域内の神経回路における学習・記憶の神経メカニズムや分子メカニズムを理解する必要がある。また、記憶の形成や保存や想起には、脳の広範囲の領域間のコミュニケーションによる相互作用も必要である。「記憶のダイナミズムの研究」は、分子レベル、細胞レベル、システムレベルのいずれのレベルの研究においても、脳神経科学の中心課題の研究であり、新学術領域研究にふさわしいものである。本領域研究では、様々なモデル動物の脳神経系を用いて記憶ダイナミクス研究が推進され、「1. 記憶情報の形成過程」、「2. 記憶情報のダイナミクス」、「3. 記憶機構の変化」のいずれの課題においても、また、計画研究からも公募研究からも、すでに数多くの質の高い研究成果が報告され論文発表された。このように、世界の記憶研究に大きな貢献をしつつある本領域研究からの成果は、非常に高く評価ができる。

また、まだ論文発表にまで至らないが、本研究領域からの支援により見出された、記憶ダイナミクスに関する新しい興味ある研究成果を数件、本評価者は聞いている。これらの新しい研究を完成させるのに何らかの形で今後も支援し、「記憶ダイナミズムの共通原理の研究」をこれからもさらに展開されることを期待する。

新学術領域研究「多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理」に対する評価コメント  
(総括班評価者： 遺伝学研究所・所長 桂 勲)

新学術領域研究「記憶ダイナミズム」の評価委員として、5回の班会議のうち4回に参加して発表と討論を聞き、中間評価と事後評価の報告書を読んだ。その結果、本研究を以下のように評価する。

本研究は、新学術領域研究「分子行動学」(平成20～24年度)の成果の上に立って、研究目的を行動一般から記憶ダイナミズムに絞って発展させようとしたものである。その一方で、様々な動物種の長所を使った研究を行い種間の比較から一般原理を求め、記憶とその制御に関する細胞の同定と分子メカニズム解明をきちんと行う、実験法や解析法の専門家との共同研究で新たな展開を目指す、有望な若手を支援する、班員間の連携・協力を緊密に行う等の方針は引き継がれている。

研究領域の設定目標は、ほとんど達成されたと考えられる。研究成果については、1) 記憶情報の形成過程、2) 記憶情報の回路・分子レベルでの動的特性、3) 生理状態・環境変化に応じた記憶機構の変化の3項目すべて、特に「記憶ダイナミズム」の中心となる2)においても、予想外の発展も含めて、十分な成果が得られた。動物種を越えた共通性も、いくつか見つかった。班員間の共同研究は非常に多く、一部は既に成果を出している。技術開発では、小型動物用fMRIの開発、蛍光Ca<sup>2+</sup>センサーの改良、AMPA受容体の光不活性化法などが進み、本研究に使われた。若手育成では、公募採択の若手研究代表者約10人の昇任が示す通り、的確な人材に的確な支援が行われた。中間評価以降、マウスの研究者が多数参入し優れた研究成果を出したが、霊長類の研究と数理的手法の導入は、改善が見られた程度に留まった。

教科書に載ってもおかしくない研究成果がいくつか得られており、当該学問分野・関連分野への学問的貢献は十分に認められる。波及効果については、研究成果の他に、本研究で開発された技術が期待される。また、本研究の支援で有能な若手研究者が育ったことが、今後の我が国の研究に大きな財産となる。

以上、ひとことで言うと、本学術領域研究は、十分な結果を出したと言える。