

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02711

研究課題名(和文) 経験した出来事とその時系列情報を記憶する神経回路基盤

研究課題名(英文) Neuronal circuit mechanisms of memory of temporally organized experiences

研究代表者

藤澤 茂義 (Fujisawa, Shigeyoshi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：20589395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、海馬における時系列記憶形成の神経回路メカニズムの詳細を解明することを目的とした。具体的には、海馬の神経回路でいかに時間経過に対しての順序表現が形成されるかを明らかにする研究を行った。まず行動課題として、動物の意思決定において時間の経過情報を必要とする間隔二等分課題を実行させ、そのときの海馬CA1ニューロンの発火活動を高密度シリコンプローブ電極を用いて計測する実験を行った。この結果、海馬の時間を表現する細胞は必要に応じてその時間表象をフレキシブルに変化できるということを確認した。また、この海馬での時間表現は、動物の計時をもとにした意思決定行動にも強く反映されていることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究では、時間情報をどのように海馬の神経回路が表現しているのかを明らかにした。これらの結果は、相対的表現や位相前進の存在など、空間情報で明らかにされてきた結果と共通する点が多く、海馬は空間と時間を同様の神経回路メカニズムで表現していることを示唆している。海馬は、自分たちが経験した出来事に関する記憶であるエピソードの記憶を形成する中心とも考えられており、エピソード記憶としてある経験の「いつ、どこで、何を」に関する情報をどのように統合しているのかを考える上で、今回の結果は重要だと考えられる。今後、この知見をもとに、エピソード記憶の神経基盤の解明が進展していくと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Hippocampal time cells are known to encode specific moments of temporally organized experiences that may support hippocampal functions for episodic memory. However, little is known about the detailed features of the temporal representation of time cells during changes in temporal structures of episodes. In this research, we investigated CA1 neuronal activity during temporal bisection tasks, in which the sets of time intervals to be discriminated were designed to be extended or contracted across the blocks of trials. We found that CA1 neurons encoded elapsed time during the interval, and the representation was scaled when the set of interval times was varied. In addition, the neuronal activities reflected the rats' decisions on the basis of their time estimation. These findings indicate that scalable features of time cells may support the capability of flexible temporal representation for memory formation.

研究分野：神経生理学

キーワード：海馬 時間

1. 研究開始当初の背景

人間や動物にとって、自分が経験した出来事を記憶することは、日常生活を営む上で非常に重要である。申請者はこれまで、げっ歯類動物であるラットの海馬 CA1 領域において、経験している出来事の情報を変現する「イベント・ニューロン」という神経細胞が存在すること神経生理学実験により発見し、海馬の神経ネットワークにおける出来事とその時系列表現を明らかにしてきた。本研究では、海馬における時系列記憶形成の神経回路メカニズムの詳細を解明することを目的とする研究を行った。

2. 研究の目的

私たちの日常生活はさまざまな時間情報による影響を受けているだけでなく、その時間情報を使って行動を制御している。しかし、視覚、聴覚などの他の感覚とは異なり、時間を知覚するために特化した感覚器は存在せず、そのため、時間を知覚するためにはもっぱら脳内の神経活動による情報処理が必要であるが、これまで、その脳内のメカニズムは明らかになっていなかった。近年、空間の認識の中心であると考えられてきた脳部位である海馬において、数秒の時間に応答して発火する時間細胞という細胞群が発見された。しかし、時間細胞がどのような時間情報に対して応答しているかは明確ではなかった。そこで、本研究ではラットを用いて、時間細胞の特徴を明らかにすることを研究の目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、まず行動課題として、動物の意思決定において時間の経過情報を必要とする間隔二等分課題を行った(図1)。この課題では、ラットを5秒間もしくは10秒間トレッドミル上で走らせ、その走行時間の長さによって報酬の水がもらえる位置が変化するという、走行時間の計測が必要な課題となっている。また、ラットが安定して課題を解けるようになった後、実験途中に走行時間の組み合わせを5秒と10秒(ブロック1)から、10秒と20秒(ブロック2)に変更する操作を導入し、時間知覚の変化について検証できるようにした。

この課題遂行時にシリコンプローブという超小型高密度電極を用いて、ラットの海馬 CA1 領域から神経活動を記録した。このシリコンプローブとは、数十個の個々の神経細胞の活動を精密な時間単位で同時に観察できるデバイスである。

4. 研究成果

時間細胞の神経活動の特徴を調べるために、変更操作の前後で時間細胞の発火活動を比較した。すると、海馬の時間細胞の大多数が、ブロック2では発火活動が生じる時間がブロック1の約2倍の時点となっていることが明らかになった。この結果から、時間細胞は時間計測開始から特定の秒数に応答するといった絶対的な経過時間を表現しているのではなく、計測時間全体における特定の経過時間の割合、つまり相対的な経過時間に応答することが解明された(図1)。さらに、この研究では相対的な経過時間に応答する時間細胞の発火タイミングについて詳細に調べた。海馬では、8Hz ぐらいのリズムの強い脳波が観測されることが知られている。海馬が空間情報を処理しているときは、細胞の発火とシータ波の位相[の関係がラットの移動に合わせて変化する位相前進という現象が知られており、細胞集団として捉えると、シータ波の1周期の中に経路情報が圧縮符号化されることが知られている(シータ・シークエンス)。本研究で計測された時間細胞において、この位相前進、およびシータ・シークエンスの特徴を調べたところ、計測時間の操作後では、操作前に比べ、位相前進の時間当たりの変化量が低下し、シータ・シークエンスにおいても1周期内で符号化している時間範囲が拡大することを発見した。この結果は、時間細胞が発火のタイミングにおいても相対的な時間情報を表現していることを意味している。

最後に、これらの神経活動と個体の行動の間に関係があるのかを明らかにするために、5秒と10秒の弁別時に7.07秒の走行時間であるテスト試行を導入し、そのときの神経活動と個体の行動の関連を調べた。もし、ラットが7.07秒のテスト試行時に計測した時間が10秒に近いと感じたら、10秒試行で報酬がもらえる場所に移動し、5秒に近いと感じたら5秒試行で報酬がもらえる場所に行くと考えられる。このテスト試行において、10秒試行で報酬がもらえる位置に移動した場合と、5秒試行で報酬がもらえる位置に移動した場合において、海馬での神経活動をそれぞれ解析し、ラットが感じている経過時間を推定した。その結果、10秒試行で報酬がもらえる位置に移動した試行は、5秒試行で報酬がもらえる位置に移動した試行に比べ、推定される時間

が後（10 秒に近い）になっていた。この結果は、時間細胞の活動とラットの経過時間に関する判断の間に関連があることを示しており、時間細胞の活動が時間の知覚にとって重要であることを強く示唆している。

以上をまとめると、海馬の神経活動は経過時間を相対的に表現しており、それらの経過時間情報をもとに行動を制御している可能性が明らかになった。さらに、これらの細胞群がこれまで報告されていた空間情報に応答する海馬の細胞群と同じ神経生理学的特徴を持つことも発見した。これらの結果は、海馬の細胞群が空間情報と時間情報を同じメカニズムを用いて表現していることを示唆しており、「いつ、どこで、何を」を統合したエピソード記憶の神経基盤を理解する上で重要だと考えられる。

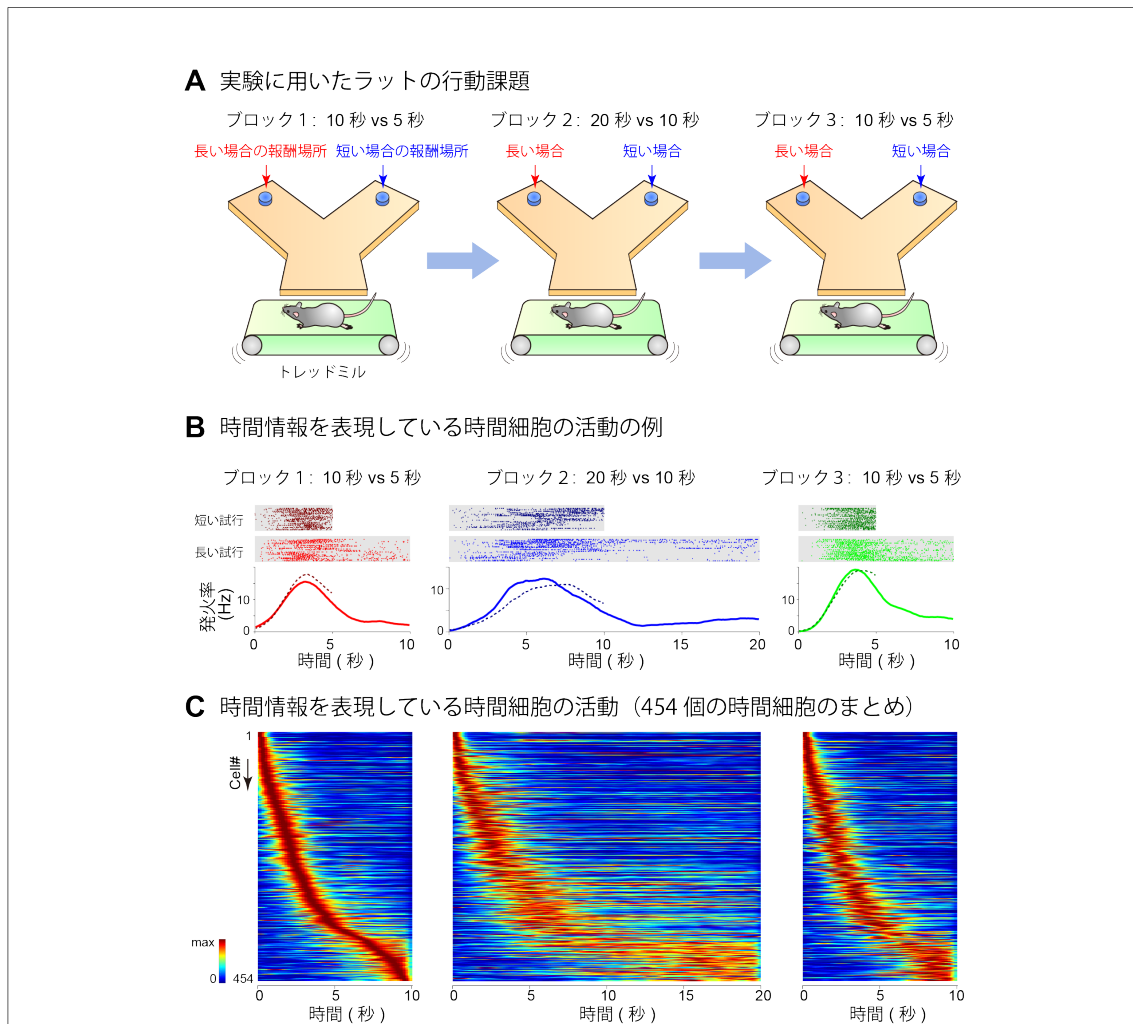


図 1 海馬から記録された時間細胞の相対的な時間表現

(A) 時間の長さの組み合わせが変化する時間弁別課題。ブロック 1 では、走行する時間は、10 秒か 5 秒がランダムに選ばれる。走行後、走行時間が 10 秒であれば左側の通路で、5 秒であれば右側の通路で報酬が与えられる。ブロック 2 では、走行時間は 20 秒か 10 秒がランダムに選ばれる。ブロック 3 では、ブロック 1 と同じく走行時間は 10 秒か 5 秒がランダムに選ばれる。

(B) 海馬から記録した代表的な一つの時間細胞の発火活動。この細胞は、ブロック 1 ではトレッドミルでの走行時間が約 3 秒を経過したあたりで最も強く活動した。ブロック 2 では、走行時間が約 6 秒を経過したあたりで活動が最大となっており、時間情報を表現している時間がブロック 1 の約 2 倍の時点となっていた。ブロック 3 では、ブロック 1 と同様に約 3 秒を経過したあたりで活動が最大となっていた。

(C) 本研究で海馬から記録した全ての時間細胞 (454 個) の発火活動のまとめ。それぞれの横のラインが、一つ一つの細胞の活動を色で表している。全体の傾向として、ブロック 2 では時間情報を表現している時間がブロック 1 の約 2 倍の時点となっていた。

< 文献 >

Shimbo A, Izawa EI, & Fujisawa S (2021) Scalable representation of time in the hippocampus. *Sci. Adv.* 7:eabd7013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimbo Akihiro, Izawa Ei-Ichi, Fujisawa Shigeyoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Scalable representation of time in the hippocampus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd7013
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.abd7013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 新保 彰大、伊澤 栄一、藤澤 茂義
2. 発表標題 海馬時間細胞における相対的時間情報表現
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeyoshi Fujisawa
2. 発表標題 Encoding of spatial information of self and other in the hippocampus
3. 学会等名 Toyama Forum for Academic Summit on "Dynamic Brain" (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeyoshi Fujisawa
2. 発表標題 Hippocampal encoding of spatial information of self and other
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeyoshi Fujisawa
2. 発表標題 Representations of spatial information of self and other in the hippocampus
3. 学会等名 2nd Interdisciplinary Navigation Symposium (iNAV) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤澤 茂義
2. 発表標題 海馬におけるオシレーションと情報処理
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shigeyoshi Fujisawa
2. 発表標題 Neuronal encoding of temporal and spatial information in the hippocampus
3. 学会等名 The 1st Asia-Pacific Computational and Cognitive Neuroscience (AP-CCN) Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------