

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06951

研究課題名(和文) 社会性記憶情報の符号化原理とオフライン調節機構の解明

研究課題名(英文) Social memory representation in the ventral hippocampus

研究代表者

田尾 賢太郎 (Tao, Kentaro)

東京大学・定量生命科学研究所・助教

研究者番号：10708481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、社会性記憶課題を遂行中のマウス腹側海馬CA1野の神経活動を電気生理学的に記録することにより、既知の他個体に応答する神経細胞(社会性記憶細胞)が、課題後の睡眠中に特定の時間的パターンで再活性化されていることを発見した。また自閉症関連遺伝子であるShank3を欠損したマウスにおいて、社会性記憶の障害に対応して、社会性記憶細胞が減少していること、再活性化の時間的パターンの一貫性に乱れが生じていることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果により腹側海馬における社会性情報の符号化原理およびその調節機構が記述されたことで、我々がどのように他者を記憶・認識しているのかを解明するうえで重要な知見が得られるとともに、自閉症スペクトラム障害など社会性記憶の低下が中核症状のひとつである精神疾患の病態生理について多角的な理解が進むことが期待される。

研究成果の概要(英文)：we found that social memory neurons in the CA1 area of the ventral hippocampus, characterized by enhanced activity in response to memorized individuals, were preferentially reactivated during sharp-wave ripples (SPW-Rs). Spike sequences of these social replays reflected the temporal orders of neuronal activities within theta cycles during social experiences. In ASD model Shank3 knockout mice, the proportion of social memory neurons was reduced, and neuronal ensemble spike sequences during SPW-Rs were disrupted, which correlated with impaired discriminatory social behavior. These results suggest that SPW-R-mediated sequential reactivation of neuronal ensembles is a canonical mechanism for coordinating hippocampus-dependent social memories and its disruption underlie the pathophysiology of social memory defects associated with ASD.

研究分野：神経生理学

キーワード：腹側海馬 社会性記憶

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

マウスは見知った(馴化した)他個体を回避し、見知らぬ(新奇の)他個体に接近するという社会新奇性嗜好を示す。この性質を利用した社会認知記憶課題をもちいて、腹側海馬 CA1 領域(vCA1)が社会性記憶を保持しており、既知の他個体と接触したときに特定の神経細胞集団が活動すること(社会性エングラム)が発見されている。しかしながら、このような社会性記憶の情報表現は神経活動マーカーである最初期遺伝子発現およびエンドスコープをもちいたカルシウムイメージングにより観察された現象であり、社会性記憶を保持する vCA1 神経細胞すなわち他者細胞の集団的活動が電気生理学的な速いタイムスケールでどのように組織化されているのか、局所場電位によりどのような調節を受けるのかは明らかになっていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は以下の3点であった。

#### Q1: 他者細胞のセルアセンブリが速いタイムスケールでどのように組織化されているのか

社会認知記憶課題において vCA1 で観察される他者細胞集団の発火活動が速いタイムスケールで再現性のあるシーケンスを形成しているのか、どのような次元の情報が発火活動の時間順序を規定しているのか、多細胞同時電気生理記録をもちいて検証する。

#### Q2: 他者細胞の活動タイミングと海馬局所場電位の位相がどのように関係しているのか

場所細胞と同様に他者細胞でもシータ波に対する位相歳差が観察されるのか、嗅覚入力から惹起するベータ波振動により他者細胞の発火活動がどのように調節されるのかを検証する。

#### Q3: 他者細胞のセルアセンブリが睡眠中および覚醒安静時に圧縮再生されているのか

睡眠中および覚醒安静時に観察される SPW-R において他者細胞のセルアセンブリが圧縮再生されているか観察したうえで、研究計画が順調に推移した場合は、SPW-R を選択的に抑制することで社会的記憶の形成が阻害される可能性を検証する。

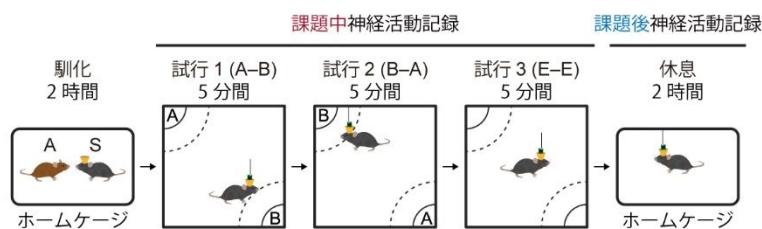
### 3. 研究の方法

#### 手術

3-4 か月齢の C57BL/6 野生型または Shank3-KO マウス頭蓋にイソフルラン麻酔下で頭部固定用のヘッドフレームを取りつけ、回復後にふたたびイソフルラン麻酔下でシリコンプローブ (Neuronexus A4x16-Poly2-5mm-20s-150-160) を慢性的に埋入した。

#### 行動課題

実験環境に馴化させたのち、ホームケージにおいて特定の他個体 (C3H または BALB/c マウス) を記憶させ、馴化および新奇他個体を設置した実験環境を探索させた (下図)。



#### 電気生理記録

行動課題中および課題後の休息中に、シリコンプローブおよび Open Ephys Acquisition Board をもちいて腹側海馬の神経活動を 30kHz/秒のサンプルレートで電気生理学的に記録した。

#### データ解析

取得した行動および電気生理データは Python および MATLAB (Mathworks) をもちいて解析した。

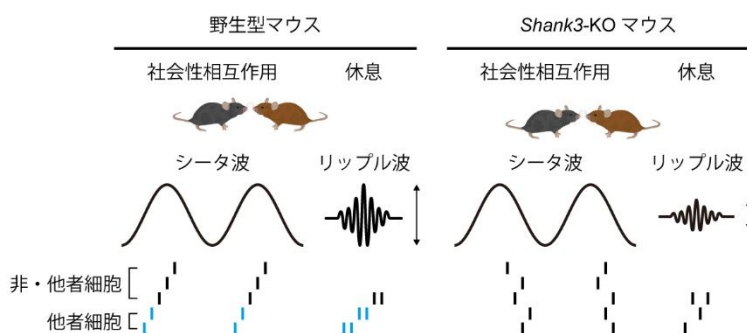
## 4. 研究成果

### (1) 腹側海馬 CA1 野の他者細胞は睡眠中に選択的に再活性化する

マウスが新奇または馴化他個体と相互作用する課題中および課題後の睡眠中において vCA1 の神経活動を記録したところ、約 30% の興奮性神経細胞が馴化他個体に対して選択的に反応することを確認した。このような他者細胞は、被験マウスが刺激マウスと接触可能な距離で相互作用しているときのみならず、離れた位置から刺激マウスの方角を向いているときにも観察された。さらにこれらの他者細胞は、睡眠中などに海馬で観察される特徴的な脳波であるリップル波の発生中に、同期的に活動しており、その活動が覚醒中のシータ波周期における神経発火の時間的パターンを維持していることが判明した。

### (2) *Shank3*-KO マウスの腹側海馬は社会性情報表現に異常をきたしている

自閉症関連遺伝子である *Shank3* を欠損した遺伝子改変マウス (*Shank3*-KO マウス) をもちいて、上記と同様の行動課題および神経活動記録を実施した。*Shank3*-KO マウスは新奇他個体への選好性を示さず、また馴化他個体に反応する神経細胞の割合が少ないことが判明した。さらに、*Shank3*-KO マウスの vCA1 において記録されるリップル波は野生型と比較してパワーが減弱しており、覚醒中のシータ波周期における神経活動と、睡眠中のリップル波発生中に観察される神経活動の時間的パターンが相関しないことを発見した。



### (3) 国内外における位置づけとインパクト

社会性記憶の脳内表現は、近年国内外において盛んに研究が進められている主題のひとつである。このような状況において、マウスの腹側海馬において社会性記憶を表現する神経活動がどのように組織化されているのか、またそのような神経活動が自閉症モデルマウスにおいてどのように異常をきたしているのか解明した今回の研究は、社会性記憶研究のみならず、海馬を含む脳領域の神経生理学という観点でも一定の貢献を生み出したと考えられる。

### (4) 今後の展望

馴化他個体に応答する腹側海馬の神経細胞群が時間的なシーケンスを形成することは判明したものの、そのシーケンスを構成する要素はどのような次元の情報なのか、また異なる他個体に応答する細胞がどのような活動パターンを示すのか、さらにこのような社会性情報が時間や空間などの情報とどのように統合されるのかはいまだ明らかになっていない。以上のような方向性で、社会性情報の符号化原理について今後の研究が展開していくと予想される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akiyuki Watarai, Kentaro Tao, Mu-Yun Wang, Teruhiro Okuyama	4. 巻 68
2. 論文標題 Distinct functions of ventral CA1 and dorsal CA2 in social memory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 29 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.conb.2020.12.008	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 -

1. 著者名 Kentaro Tao, Myung Chung, Akiyuki Watarai, Ziyang Huang, Mu-Yun Wang, Teruhiro Okuyama	4. 巻 -
2. 論文標題 Disrupted social memory ensembles in the ventral hippocampus underlie social amnesia in autism-associated Shank3 mutant mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-021-01430-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田尾 賢太郎, ジョン ミヨン, 黄 子彦, 今中 克俊, 度会 晃行, 王 牧芸, 奥山 輝大
2. 発表標題 腹側海馬における社会性情報表現
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田尾 賢太郎, ジョン ミヨン, 黄 子彦, 度会 晃行, 王 牧芸, 奥山 輝大
2. 発表標題 腹側海馬CA1のリップル波における社会性情報表現
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021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
---------	---------