

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16293

研究課題名（和文）報酬場所記憶に関わる場所細胞の形成メカニズムと機能的役割の解明

研究課題名（英文）Formation mechanism and functional role of place cell ensemble related to reward-associated memory

研究代表者

水田 恒太郎 (Kotaro, Mizuta)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60632891

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：海馬において報酬周辺の場所細胞（報酬場所細胞）は他の場所より数が多く安定した性質を示す。報酬場所細胞の機能的役割と形成機構を明らかにするため、複数の仮想現実直線路課題を探索中のマウスの海馬神経活動を二光子顕微鏡で観察した。報酬の場所を特定できないよう毎回変更すると、報酬場所細胞の過剰表現は観察されなかった。報酬場所で2秒間止まると報酬が得られる遅延課題では報酬場所細胞の一部は静止中に活動した。従って報酬場所細胞は予測した報酬が報酬場所認識に関連した細胞であった。報酬場所の再配置では、新規学習と異なり、既存の認知地図から再編成されることで、報酬場所細胞が迅速に形成されることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

探索経路の記憶には静止時に場所細胞群が高速で発火するreplay現象が関与するが、探索経路で報酬のような重要な目的地が場所細胞やその他の細胞によってどのように表現され記憶されるかわかっていなかった。本研究で明らかになった報酬の周辺の場所細胞や報酬事象を示す細胞の特性、それらの活動およびダイナミクスなどの知見は、行動に関連する海馬の神経回路ダイナミクスやシナプス可塑性、および、アルツハイマー病のような記憶研究に関わる病態モデル、人工知能研究などの多くの研究分野に大きなインパクトをもたらすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Place cells around reward in the hippocampus are more numerous and stable than in other locations, and we named them “reward place cells”. We aimed to elucidate functional role and formation mechanism of reward place cells. For the purpose, we visualized hippocampal neural activity in mice navigating virtual reality linear track tasks using two-photon microscopy. If the reward location could not be identified by changing randomly every trial, over-representation of reward place cells was not observed. Next, mice performed a delayed task in which the reward was given if mouse stay at the reward location for 2 seconds. A subset of reward place cells was active during stopping in the reward location. Thus, reward place cells were either associated with anticipation of reward or with recognition of the reward location. We found that the reward relocations cause the rapid formation of reward place cells by reorganization from existing cognitive maps, unlike novel learning.

研究分野：神経科学

キーワード：報酬 記憶 バーチャルリアリティ 二光子イメージング 場所細胞 海馬

1. 研究開始当初の背景

海馬には、空間のある特定の場所に動物がいる時にのみ特異的に発火する「場所細胞」が存在する。空間探索に伴い、現在位置を個々の場所細胞が表現することで空間認知地図を形成すると考えられてきた。しかし、空間には重要性の軽重があり、重要な場所を場所細胞がどのように表現し、さらに記憶に結びつけているか不明であった。我々は、二光子カルシウムイメージングと仮想現実空間システムを用い、報酬がある場所の周辺の場所細胞は他の場所より数が多く、より安定した性質を示すことを見出し「報酬場所細胞」と名付けた。しかし報酬場所細胞の基本的性質、その意義や形成機構はまだ明らかではない。例えば、その発火は報酬と場所のどちらに依存するのか、報酬がなくなったり、他の位置へ移動したりするとどうなるのか、記憶痕跡との関係はあるか、さらにその形成に報酬系が関与するのかといった多様な疑問が生じる。

2. 研究の目的

本研究では、報酬場所細胞が既存の場所細胞からどのように形成されるか、報酬そのものを認識しているのか、あるいは場所との組み合わせが重要なのか、さらに記憶の痕跡に関連するのか、その形成に報酬系が如何に関係しているかを解明していく。

3. 研究の方法

Thy1 プロモーター制御下で蛍光カルシウムセンサータンパク質 G-CaMP7 を海馬の錐体細胞群に発現する Thy1-G-CaMP7 トランスジェニックマウスの頭部にヘッドプレートを取り付けた。2-3 日後、ヘッドプレートの穴にある頭蓋骨を開口し大脳皮質の一部を除去する事で海馬を露出させた。皮質の除去後の穴に、底部にカバースリップを接着したプラスチック製リングの光学窓を埋め込んだ。手術して1か月ほど回復させた後、マウスを発泡スチロール製の車輪型トレッドミルに乗せ、ヘッドプレートを介して頭位を固定した。マウスがトレッドミル上での歩行をモニタし、作り出した仮想直線路と同期させた。マウスが仮想直線路を探索している間、光学窓を通して二光子顕微鏡下により海馬の神経活動を観察した。

4. 研究成果

令和元年度は、仮想現実直線路に報酬や目印となる緑のゲートを設けマウスに探索させた。その行動中のマウスから二光子顕微鏡により海馬 CA1 の約 1000 個からなる神経細胞の活動を観察した。仮想現実直線路内の報酬の位置が予測できる場合、報酬場所細胞がすぐに形成される一方、単調なパターンで長い壁が続く途中で毎回ランダムな位置に報酬を提示することで報酬場所を特定できなくした場合、報酬場所細胞は見られなかった。つまり、単に報酬場所細胞は報酬に反応するのではなく、報酬場所を特定することで形成されることが示唆された。そして、ランダムで提示される報酬前あるいは後に目印となるゲートを提示した場合は、報酬場所細胞は形成された。以上より、報酬場所細胞は報酬に反応するものではなく、報酬あるいは報酬のある場所の認識に関連する細胞である可能性が高いことがわかった。

① マウスが走行中に報酬地点の周りで特異的に活動する報酬場所細胞が、報酬地点で 2 秒止まった後に、1 秒間隔で 3 回あげたとき、その報酬のタイミングに応じて発火する細胞であるかどうか検討した。報酬場所細胞は反応せず、報酬地点で停まった時に時間特異的に発火する

細胞群が新たに形成された。これは場所細胞とは異なる形質を持ち、報酬の事象に従って時系列に発火する別のセルアセンブリがあることがわかった。つまり、報酬場所細胞は報酬に反応する細胞ではないことが証明された。次に、クラスター解析により報酬場所細胞は別の場所細胞に比べて同じグループの報酬の事象に応答する細胞と何度も同期発火を起こすセルアセンブリを優位に形成することがわかった。これは、報酬場所細胞が報酬事象と情報を統合しエピソード記憶として海馬で保持するのに重要な役割を示す可能性が期待できた。

② 学習とともに不均衡 1 な場所細胞の密度を持つ地図が形成された後、報酬を再配置することで、事前に形成された地図からどのように再編成されるか調べた。新規地図形成とは対照的に、新規報酬場所での形成、前回の報酬地点の場所細胞が新規報酬場所へ移動および新規報酬地点の場所細胞の選択的な安定化が並行して行われることで、強固な地図の再編成が起こることがわかった。従って、海馬の既存の認知地図から複数の変化を同時に起こすことで、場所情報の迅速な更新が可能になることを示している。

今後、同期発火あるいは再編される報酬場所細胞が記憶痕跡細胞かどうかを明らかにしていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Mizuta Kotaro, Saneyoshi Takeo	4. 巻 86
2. 論文標題 Amyloid- β -Dependent Neuronal Circuit Rearrangement in Presymptomatic Alzheimer's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 167 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2019.06.002	査読の有無 無
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 Luchetti Alessandro, Bota Ayaka, Weitemier Adam, Mizuta Kotaro, Sato Masaaki, Islam Tanvir, McHugh Thomas J., Tashiro Ayumu, Hayashi Yasunori	4. 巻 40
2. 論文標題 Two Functionally Distinct Serotonergic Projections into Hippocampus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4936 ~ 4944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2724-19.2020	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 Sato Masaaki, Mizuta Kotaro, Islam Tanvir, Kawano Masako, Sekine Yukiko, Takekawa Takashi, Gomez-Dominguez Daniel, Schmidt Alexander, Wolf Fred, Kim Karam, Yamakawa Hiroshi, Ohkura Masamichi, Lee Min Goo, Fukai Tomoki, Nakai Junichi, Hayashi Yasunori	4. 巻 32
2. 論文標題 Distinct Mechanisms of Over-Representation of Landmarks and Rewards in the Hippocampus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107864 ~ 107864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107864	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 -

1. 著者名 Mizuta Kotaro, Nakai Junichi, Hayashi Yasunori, Sato Masaaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Multiple coordinated cellular dynamics mediate CA1 map plasticity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hippocampus	6. 最初と最後の頁 235 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hipo.23300	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Risa Takamura, Kotaro Mizuta, Yukiko Sekine, Tanvir Islam, Takashi Saito, Takashi Takekawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Takaomi C. Saïdo, Yasunori Hayashi
2. 発表標題 Hippocampal place- and time-encoding cells have different vulnerability in Alzheimer ' s disease model mice.
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 Risa Takamura, Kotaro Mizuta, Yukiko Sekine, Tanvir Islam, Takashi Saito, Takashi Takekawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Toshio Ohshima, Takaomi Saïdo, Yasunori Hayashi
2. 発表標題 Nonspatiotemporal-encoding hyperactivity is elevated in the hippocampal CA1 region of Alzheimer ' s disease model mice.
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 李耀龍、水田恒太郎、林康紀
2. 発表標題 Distinct projection of anterior cingulate cortex layer 2/3 and 5 neurons.
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水田恒太郎、佐藤正晃、関根友紀子、河野真子、イスラムタンビル、李耀龍、竹川高志、大倉正道、中井淳一、林康紀
2. 発表標題 海馬CA1における空間と事象表現の同期活動
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

林康紀研究室ホームページ
<http://glutamate.med.kyoto-u.ac.jp/>

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			
ドイツ	マックスプランク研究所			
スペイン	カハール研究所			