

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21459

研究課題名（和文）海馬における「パートナー記憶」の表象メカニズムの解析

研究課題名（英文）Sexual representation of social memory in the hippocampus

研究代表者

奥山 輝大（Okuyama, Teruhiro）

東京大学・定量生命科学研究所・准教授

研究者番号：80625955

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：社会を形成する動物は、集団内の同種他個体を記憶し（社会性記憶）、それぞれに対して適切な行動を選択する。これまで、オスが他のオス個体を記憶する神経メカニズムを探索し、記憶中枢である海馬の中で、海馬腹側CA1ニューロン（vCA1）が社会性記憶を保持していることを見出してきた。さらに、Ca<sup>2+</sup>イメージングによる神経生理学解析によって、特定の個体についての記憶情報は、複数のvCA1ニューロンの組み合わせで表現されている事を示してきた。本研究課題では、それらのvCA1ニューロン集団が、記憶している個体についての「オスとメス」といった明確に異なるプロパティ情報をどのように表象しているのかを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題では、まずオスがどのような神経回路を用いてメスについての記憶を保持するかを検証するため、超音波発声を基準にした行動アッセイ系を確立した。その結果、同性のオス個体に対する記憶と同様、メス個体の記憶もvCA1ニューロンが貯蔵していることが分かった。さらに、海馬ニューロンがオスとメスをどのように表象し分けしているのかを検証するため、メスの記憶を保持するニューロンのみをChR2を用いて光遺伝学的に人為的な興奮誘導を行なったところ、テストマウスは強い選好性を示し、メス記憶ニューロンが正の情動情報を保持していることが明らかになった。

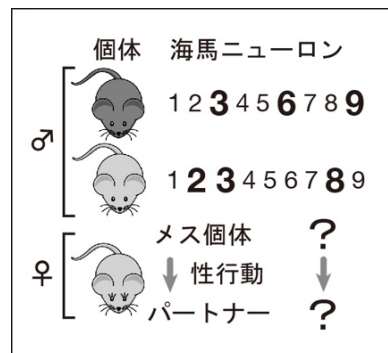
研究成果の概要（英文）：Animals that form a society remember other individuals of the same species in the group (i.e., social memory) and select appropriate social behaviors for each of them. We have explored the neural mechanisms by which male mice remember other male individuals and found that hippocampal ventral CA1 neurons in the hippocampus (vCA1) store social memory. Furthermore, neurophysiological analysis using Ca<sup>2+</sup> imaging has shown that memory information about a specific individual is represented by a vCA1 neuronal ensemble. In this research project, we have clarified how these populations of vCA1 neurons represent specific property information, such as sexual information about the individuals they remember.

研究分野：行動神経科学

キーワード：社会性記憶 海馬腹側CA1 性表象 神経生理学

### 1. 研究開始当初の背景

社会を形成する動物は、集団内の同種他個体を記憶し（社会性記憶）、そのそれぞれに対して適切な行動を選択する。私たちのグループでは、これまで、オスが他のオス個体を記憶する神経メカニズムを探索し、記憶中枢である海馬の中で、腹側 CA1 領域（vCA1）が社会性記憶を保持していることを見出してきた（Okuyama et al., *Science*, 2016）。さらに、Ca<sup>2+</sup>イメージングによる神経生理学解析によって、ある特定の個体についての記憶情報は、複数の vCA1 ニューロンの組み合わせ（ニューロン集団）で表現されている事を示した（右図）。しかしながら、それらの海馬ニューロン集団が、記憶している個体についての「オスとメス」といった明確に異なるプロパティ情報をどのように表象しているのかは、ほとんど明らかになっていなかった。



### 2. 研究の目的

動物が性行動や敵対行動といった社会性行動を出力する上で、相手個体の性の認識は極めて重要な意味を持つ。これまでフェロモン受容やその情報処理に関わる脳領域の機能解析を通じて、「性の認識」についての神経メカニズムが精力的に探索されてきた。一方、私たちヒトは、他者について思考・想像する時に、男性か女性かを含め、様々なプロパティ情報を想起することができる。そこで本研究は、「他者の性情報を思考」する神経メカニズムに焦点を当てた。(1)海馬ニューロンが、オスの場合と同様、メス個体についての記憶も保持していることを行動実験学的に検証すること、さらに、(2)オスとメスをどのように表象し分けているのかを検証することを主な目的とした。

### 3. 研究の方法

メスに対する記憶を定量するための新規行動実験系を立ち上げ、標的神経細胞、あるいは、標的神経回路の活動を、光遺伝学的手法により抑制することで必要性を検証した。さらに、その神経細胞、あるいは、神経回路が当該行動の最中に確かに機能していることを神経生理学的手法により詳細に検証した。

### 4. 研究成果

通常、オスマウスは、良く見知ったオスよりも見知らぬオスに対して積極的に接近するため、その行動様式を定量する事で社会性記憶の有無を調べることができる。一方で、メスに対しては、記憶の有無にかかわらず強い接近行動を示すため、「メスについての記憶を定量する行動実験系が存在しない」という大きな問題点があった。そこで私たちのグループでは、マウスが求愛時に音声コミュニケーションを用いることに着目し、「超音波発声の回数」を指標に、メスについての記憶の定量を行ったところ、オスは見知ったメスよりも見知らぬメスに対して積極的に超音波発声を示すというデータが得られた。

さらに、そのような記憶に依存した超音波発声の減少は、数分で記憶したのちに短いインターバルを挟んでメスと再会する短時間記憶課題と 2 時間で記憶したのちに長いインターバルを挟んで再会する長時間記憶課題の両者において観測されることを見出した。側坐核 (NAc) における CaMK2 陽性細胞 (NAc-CaMK2)、Drd1 陽性細胞 (NAc-Drd1)、および Drd2 陽性細胞 (NAc-Drd2) の活性を抑制するとともに、メスを用いた短時間または長期時間記憶課題を行うことで、NAc-CaMK2 は短時間および長時間記憶課題のいずれにも寄与しておらず、NAc-Drd1 および NAc-Drd2 は長時間記憶課題の記憶に依存した超音波発声の減少に関与することを明らかにした。さらにその長時間記憶課題において NAc-CaMK2、NAc-Drd1 および NAc-Drd2、それらの細胞集団が記憶を形成しているメスと形成していないメスそれぞれに対して、どのような神経活動を示すのかをファイバーフォトメトリー法により観察した。さらに、海馬ニューロンがオスとメスをどのように表象し分けているのかを検証するため、メスの記憶を保持するニューロンのみを ChR2 を用いて光遺伝学的に人為的な興奮誘導を行なったところ、テストマウスは強い選好性を示し、メス記憶ニューロンが正の情動情報を保持していることが明らかになった。

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 0件）

1. 著者名 Watarai Akiyuki, Tao Kentaro, Wang Mu-Yun, Okuyama Teruhiro	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 Chung Myung, Wang Mu Yun, Huang Ziyang, Okuyama Teruhiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Diverse sensory cues for individual recognition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 507 ~ 515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12697	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5件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 自閉症スペクトラムにおける社会性記憶異常の神経メカニズムの解析
3. 学会等名 2020年度 難治疾患共同研究拠点シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 海馬における社会性記憶の表象メカニズム
3. 学会等名 第三回 三融会・武田神経科学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 他者を記憶する海馬の神経メカニズム
3. 学会等名 日本行動神経内分泌研究会(JSBN) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 海馬における社会性記憶の神経メカニズム
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会 (NPBPPP2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 海馬における社会性記憶の表象メカニズム
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会 (招待講演)
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
---------	---------