

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02593

研究課題名（和文）社会性記憶に格納されたオス・メス情報を表象する神経メカニズムの解明

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） 15,730,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトを含めた社会性動物の多くは、他個体を記憶（社会性記憶）し、それぞれの相手に対して適切に振る舞うことで適応的な社会を形成している。記憶している個体についての「オスとメス」という性情報の想起は、配偶行動や攻撃行動といった行動選択において極めて重要な意味を持つ一方、その神経基盤は未だ不明な点が多い。本研究は、社会性記憶を保持する海馬の腹側CA1ニューロンにおいて、「記憶している個体の性情報」がどのように表現されているのかを解析した。光遺伝学的手法による行動神経科学実験と、電気生理学的手法による神経生理学的解析を通じて、性情報という「他者のプロパティ情報」の脳内表象機構の解明を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで「性の認識」の理解を目指して、フェロモンによる感覚入力やその情報処理を司る神経回路の研究が、精力的に進められてきたが、それらの研究の大半は、他者マウスと直接接触した際の神経活動を解析するものであるため、我々が「性を思考」する際の神経メカニズムは不明であった。一方、本研究は「認識」と「思考」を実験的に切り分けるため、海馬の記憶ニューロンそのものを光遺伝学的に刺激することにより、他者マウスが存在しない実験下、すなわち、「認識」を完全に排除した条件下において、行動定量を行い社会性記憶に格納された情報のみを抽出した。

研究成果の概要（英文）：Many social animals, including humans, create adaptive societies by recognizing other individuals (i.e. social memory) and behaving appropriately towards them. The recall of sex-specific information - 'male and female' - about these remembered individuals is critically important for behavioral choices such as mating and aggression. However, the neural mechanisms underlying sexual representation of social memory are largely unknown. Our study analyzed how sex information of remembered individuals is represented in the ventral CA1 neurons in the hippocampus, where social memory engrams are stored. Through experiments utilizing optogenetic techniques in behavioral neuroscience and electrophysiological methods in neurophysiology, we elucidated the mechanisms of neural representation of other's properties, such as sex and strain information.

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ニューロン 性 行動神経科学 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ことで適応的に生活している。例えば、多くの動物種のオス個体は、見知らぬ同性のオス個体に対しては攻撃行動を、一方で、見知った異性のメス個体に対しては配偶行動や協調行動を示す。しかしながら、脳内において、記憶している個体についての「オスとメス」というプロパティ情報が、どのように表象されているのかについては、ほとんど明らかになっていない。

研究代表はこれまでモデル動物としてマウスを用いて、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 ニューロン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、複数の腹側 CA1 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。そこで本研究課題は、(1)この社会性記憶を担う海馬ニューロンが、オスとメスをどのように表象し分けているのかを検証した上で、(2)脳内のどのような神経回路が、そのオス・メスの表象のための情報を与えているのかを検証することとした。

## 2. 研究の目的

上記背景のもと、本研究課題では下記の2項目を達成目標として掲げた。

### ① 「他者の性情報を思考」する神経メカニズムの解明

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。本研究課題は、「他者の性情報を思考」する神経メカニズムという未知な研究フィールドを開拓するだけでなく、将来的には「どのように私たちが、友人の記憶に紐づいた様々なプロパティ情報を想像するか」という、社会性行動を司る神経基盤の根源に迫ることを目的とする。

### ② 記憶ニューロンそのものにアクセスし、社会性記憶の「性情報」の検証

上記①のように、「認識」と「思考」を切り分け、記憶保持ニューロンに格納された情報を検証するためには、記憶保持ニューロンそのものに人為的にアクセスする必要がある。研究代表は、これまで、「特定の社会性記憶ニューロンのみ」を光遺伝学的手法によって刺激する手法によって、記憶した相手マウスの非存在下でも、人為的にその社会性記憶を想起させることに成功してきた。そこで、本研究の予備実験として、社会性記憶の人為的刺激系と場所条件づけテストと組み合わせ、テストマウスが光刺激サイドに入った時にのみ、「あるメス」の記憶を想起させたところ、テストマウスはその光刺激サイドに好んで滞在するようになった (optogenetic conditioned place preference, opto-CPP)。この結果は、メスの記憶を想起することは、オスマウスにとって報酬効果があり、行動変化を誘導できることを示唆している。本研究では、この実験を拡張し、オス・メスの記憶想起がトリガーとなり脳内でどのような情報処理が生じ、その結果、どのようにして行動変化を引き起こすかを検証することを第二の目的とした。

## 3. 研究の方法

上記研究目的を達成するため、本研究課題では下記の2項目の実験課題を遂行した。

### ① メスについての記憶を定量する行動実験系の立ち上げ

これまで精力的に用いられてきた社会性記憶の行動実験は、オスからオスに対しての社会性記憶を、社会性行動中の接近量を指標に定量するものであった。そこでまず、オスからメスに対する社会性行動を調べることができる行動実験系の立ち上げを行なった。

### ② メスについての記憶の貯蔵と行動出力に必要な脳領域の同定

①で立ち上げた行動実験系において記憶想起時に、社会性記憶に関与する脳領域を光遺伝学的手法によって活動阻害することで、メスについての記憶の貯蔵と行動出力に必要な脳領域の同定を行なった。具体的には海馬腹側 CA1 領域の Trpc4 遺伝子発現錐体ニューロン、および、下流の側坐核 (NAc) 領域のドパミン受容体 1 型 (D1R) 発現ニューロン・ドパミン受容体 2 型 (D2R) 発現ニューロン・CaMK2 発現ニューロンを対象とした。

### ③ 海馬腹側 CA1 ニューロンにおける性情報の表象メカニズムの電気生理学的解析

テストマウスに、オス・メス、系統 C (C3H 系統)・系統 B (BALBc) のそれぞれ (合計 4 匹) の記

憶を形成させた後の、海馬腹側 CA1 ニューロンにおける情報表象機構を検証した。

#### ④メスの記憶想起時の報酬効果についての検討

メス記憶を保持するニューロンのみを、エングラム操作手法 (c-fos:tTA/TRE-ChR2-EYFP) を用いて、光遺伝学的手法によって活性化させ、opto-CPP により報酬効果を検討した。

#### 4. 研究成果

オスマウスの性行動の1つである超音波発声に注目し、オスマウスが記憶に依存した社会行動の調節を示す行動実験系の立ち上げに成功、オスマウスが新規なメスに比べ既知のメスに対してより少なく行われることを明らかにした。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。また、海馬における Trpc4 陽性細胞 (vCA1-Trpc4) も同様に、メスに対する社会性記憶依存的に超音波発声の減少に関与することを明らかにした。上記の結果は、海馬腹側 CA1 ニューロンがオス情報だけでなく、メス情報も格納していることを強く示唆している。本研究内容は bioRxiv にて公開し、現在論文査読中である (Watarai and Ishida et al., bioRxiv 2024)。

さらに、シリコンプローブを用いた電気生理学的手法によってオスとメスの情報がどのようにコーディングされているかを解析した。腹側 CA1 ニューロンはニューロン集団で他者についての情報をコーディングしているが、本研究では C3H 系統・BALBc 系統、および、オス・メスの4匹に対しての社会性記憶を形成させた後、それぞれの個体を想起している最中の腹側 CA1 ニューロンの神経表象を調べた。その結果、腹側 CA1 ニューロンの中に「オス」や「メス」といった情報を表象するニューロン (sex cell) や系統を表象するニューロン (strain cell) が存在することを発見した。さらに、性と系統の情報を同時に表象し、高次元情報を保持するニューロン (identity cell) と同時に活動することにより、1つの社会性記憶が形成されるという表象システムの一部を明らかにした。また、これらのニューロン集団が社会性行動中にシータ波をベースにした temporal coding と、神経活動量をベースにした rate coding を組み合わせて情報を表現していることを見出した。特定の情報に対して活動したニューロンを標識できる「エングラム」手法を応用し、メスの情報を保持する sex cell、オスの情報を保持する sex cell をそれぞれ光遺伝学的に活性化させ opto-CPP 実験を行なったところ、前者は報酬効果を持つ一方後者はその効果を持たないことを明らかにした。本研究内容についても bioRxiv にて公開し、現在論文査読中である (Watarai and Tao et al., bioRxiv 2024)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Huang Ziyang, Chung Myung, Tao Kentaro, Watarai Akiyuki, Wang Mu-Yun, Ito Hiroh, Okuyama Teruhiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Ventromedial prefrontal neurons represent self-states shaped by vicarious fear in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-39081-5	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 -
1. 著者名 Tao Kentaro, Chung Myung, Watarai Akiyuki, Huang Ziyang, Wang Mu-Yun, Okuyama Teruhiro	4. 巻 27
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 2095 ~ 2105
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 -
1. 著者名 Watarai Akiyuki, Tao Kentaro, Okuyama Teruhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Sexual representation of social memory in the ventral CA1 neurons	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 bioRxiv	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） 10.1101/2024.04.01.587523	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 Chung Myung, Imanaka Katsutoshi, Huang Ziyang, Watarai Akiyuki, Wang Mu-Yun, Tao Kentaro, Ejima Hiroh, Aida Tomomi, Feng Guoping, Okuyama Teruhiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Conditional knockout of Shank3 in the ventral CA1 by quantitative in vivo genome-editing impairs social memory in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	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） 10.1101/2024.01.22.576000	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 該当する

1. 著者名 Watarai Akiyuki, Ishida Kiyoshi, Okuyama Teruhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 The ventral hippocampus and nucleus accumbens underlie long-term social memory about female conspecifics in male mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/2024.01.08.574751	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 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in the hippocampal ventral CA1 neurons
3. 学会等名 Korean Society for Brain and Neural Sciences (KSBNS 2023) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥山 輝大
2. 発表標題 「死」を認識する神経メカニズム
3. 学会等名 第46回 日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 自閉症モデルShank3変異マウスにおける 社会性記憶表象の障害
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会 / 第65回日本神経化学会大会 / 第32回日本神経回路学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social Memory Engram in the Hippocampus
3. 学会等名 Keystone Symposia: Neurocircuitry of Social Behavior (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 他者を記憶するための海馬の神経メカニズム
3. 学会等名 第48回 日本神経内分泌学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory engram in the hippocampus
3. 学会等名 19th International Conference on Retinal Proteins (ICRP2022) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 他者を記憶するための海馬の神経メカニズム
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in hippocampal ventral CA1 neurons
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023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99回 日本生理学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in the hippocampus
3. 学会等名 East/South East Asia Social Brain Symposium（招待講演）
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			
米国	マサチューセッツ工科大学			