

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 4月 25日現在

機関番号：34310

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650158

研究課題名（和文）海馬場所細胞の細胞体と樹状突起による情報表現と情報変換の解析

研究課題名（英文）Analysis of information representation and transformation by the soma and dendrite of the hippocampal place cells

研究代表者

高橋 晋 (TAKAHASHI SUSUMU)

同志社大学・高等研究教育機構・准教授

研究者番号：20510960

研究成果の概要（和文）：

海馬の錐体細胞はある特定の位置に対応して発火する場所受容野を持つため、場所だけの情報を持つ場所細胞と呼ばれてきた。ところが最近の研究では、道程の違いや課題の違いに合わせて場所受容野が変化することが次々と報告されている。本研究では、異なる道程と課題を巧妙に組み合わせた課題を設定することで、この場所受容野の変化を同一の実験系で計測することに成功した。その結果、場所受容野の位置とその発火頻度の変化が、道程の違いと課題の違いに対して、それぞれ独立に対応することを明らかにした。更に、この場所細胞の集団的活動がエピソードを形成することを発見した。

研究成果の概要（英文）：

Since hippocampal pyramidal neurons discharge specifically at a certain location in the environment, they are termed 'place cell'. However, recent studies indicate that the place field can be changed in relation to where the animal had just been, where it is about to go next and what demand it currently faces. In the present study, conducting a multifaceted experiment in which many hippocampal neurons are simultaneously monitored during repeated exposures to either spatiotemporal or non-spatial contexts in a constant spatial environment, I succeeded to monitor the changes and dynamics of the hippocampal place code. As a result, I found that the location and firing rate within the place field represents the information for journey and task-demand, respectively. Moreover, all of the information can be simultaneously preserved in the hippocampal ensemble activity to form episodes

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：脳神経科学

科研費の分科・細目：生体生命情報学

キーワード：海馬、場所細胞

1. 研究開始当初の背景

単一ニューロン内の細胞体と樹状突起による情報処理を解明する研究は、脳切片標本などを対象とした細胞内記録法、パッチクラ

ンプ法を用いた電気生理実験、あるいは二光子励起顕微鏡を用いた実験が国内外で数多く行われている。一方、動物が課題を遂行している際のニューロン活動を記録・解析する

研究も、北米を中心として国内外で数多く行われている。それら2つの研究を結びつけることが、神経回路網による情報処理様式の解明には不可欠である。しかし、単一ニューロン内の細胞体と樹状突起による情報処理を課題遂行中の動物で調べることは、技術的に不可能とされてきた。本研究は、独自の斬新な実験技術により、行動中の動物の脳内で、細胞体と樹状突起それぞれの情報処理を区別し解析しようとするものである。

2. 研究の目的

本研究は、これまで切片標本の研究や計算論的研究のみが扱ってきた単一ニューロンレベルでの情報処理を、行動中のラット海馬 CA1 野内の場所細胞を対象として解明することを目指す。すなわち、単一ニューロンの樹状突起が受け取った多様な情報がその細胞体で統合され出力される一連の処理を、実際に情報処理をしている脳を用いて明らかにする。

3. 研究の方法

マルチニューロン活動記録法、及びデータ解析法を用い、実際にラットが探索行動をしている際のマルチニューロン活動を記録し解析を進める。具体的方法は下記の通りである。

- (1) 同一の外部環境下で八つのエピソードを体験させるため、視覚弁別課題、遅延の無い交代反応課題、遅延のある交代反応課題という3種類の課題を連続的に遂行させる一連の複合課題を、実験心理学を駆使して独自に立案し、ラットに訓練した。マルチニューロン活動と同時に計測している脳波 (EEG) に鋭波とリップル波を確認することで錐体細胞層を判別した。
- (2) 次に、覚醒脳からニューロン活動を記録するために、12点の計測点を持つ特殊電極 (Dodecatrode) と、3次元造形技術などを融合したマルチニューロン活動記録法を活用することで、課題を学習したラットの海馬 CA1 野から、複数のニューロン活動を数週間という長期に渡って安定的に記録した。
- (3) 計測された複数のニューロン活動は、個々のニューロン活動に分離する必要があるため、情報工学技術を駆使して、未知の信号源を分離する独立成分分析を組み込んだ、従来にない実用的かつ革新的なマルチニューロン活動分離法 (ICSort) をやはり独自に開発し活用することで、総計 1,119 個の錐体細胞の活動を5頭のラットの海馬 CA1 野から検出した。

4. 研究成果

個々の場所細胞が持つ場所受容野は、(1)どこから来て、どこへ行くのかという道程 (「いつ、どこで」) に合わせて、その迷路内での活動位置を変化させ、(2)どの課題を遂行しているか (「どのように」) に合わせて、活動頻度を変化させた (図1)。

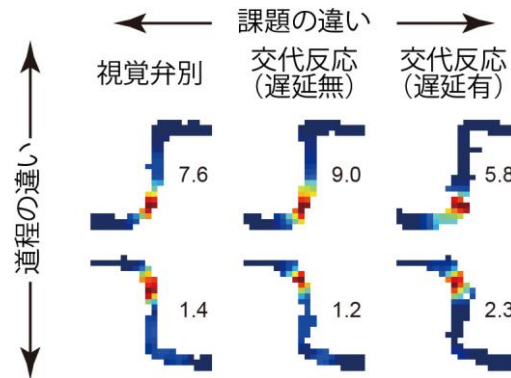


図1. 海馬場所細胞の場所受容野マップ。道程の違い (上段:左上から右上へ向かう、下段:右下から左上へ向かう) と課題の違い (視覚弁別、交代反応 (遅延無)、交代反応 (遅延有)) に合わせて、単一ニューロンが示す場所受容野の位置と発火頻度がそれぞれ独立に変化する。中央右の数字は、Hz 単位の最大発火頻度。

次に、その集団活動を解析した結果、場所細胞集団の活動パターンから八つのエピソードそれぞれを高精度 ($P < 0.001$) に推定できた。更に、その個々のエピソードを表現するニューロン集団の活動内では、道程の違いに関する情報が課題の違いに関する情報よりも上位にあることが判明した。

本研究により、海馬 CA1 野の場所細胞は、道程の違いと課題の違いに合わせてそれぞれ独立な方式で場所受容野を変化させ、その場所細胞集団の活動パターンがエピソードを形成していることが明らかになった。また、ニューロン集団の発火パターンは、「いつ、どこで」に関する情報が、「どのように」に関する情報よりも上位に位置する階層構造 (図2) を持つことを明らかにすることができた。

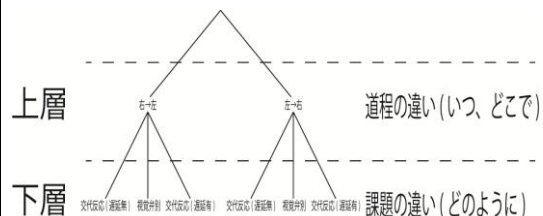


図2. 海馬場所細胞集団がエピソードを表現する活動パターン内では、道程の違いが課題の違いよりも上位に位置する階層構造を持つ。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Takahashi, S. Hierarchical organization of context in the hippocampal episodic code, *eLife*, doi:10.7554/eLife.00321, 2:e00321, 1-17, 2013. 査読有
2. Sakurai, Y., and Takahashi, S. Conditioned enhancement of firing rates and synchrony of hippocampal neurons and firing rates of motor cortical neurons in rats., *European Journal of Neuroscience*, doi:10.1111/ejn.12070, 1-17, 2012. 査読有

[学会発表] (計 14 件)

1. Sakurai, Y. and Takahashi, S., (2012). Dynamic synchrony of firing in the prefrontal cortex in monkeys and rats, International symposium on prefrontal cortex, Kyoto (November 19, 2012).
2. Yamaguchi, K., Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2012). Cerebellar Purkinje-cell spikes interaction during a timing behavior task in the rat, Society for Neuroscience meeting, USA (October 17, 2012).
3. Ishino, S., Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2012). Planning-based behavior and neuronal activity in sequential order information task in rats, Society for Neuroscience meeting, USA, (October 16, 2012).
4. Nakazono, T, Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2012). Multi-neuronal activities in prefrontal cortex and hippocampus during a rule-switching task in rats, Society for Neuroscience meeting, USA, (October 16, 2012).
5. Terada, S., Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2012). Interacted neuronal activities between hippocampus and amygdala modulate discrimination behavior expecting for different probability of reward in the rat, Society for Neuroscience meeting, USA (October 15, 2012).
6. 高橋 晋 (2012). ラット海馬 CA1 野にお

ける目標志向的選択の表現, 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋. (2012 年 9 月 21 日).

7. 山口 健治、高橋 晋、櫻井 芳雄 (2012). ラットのタイミング行動課題中における時間知覚と小脳プルキンエ細胞のスパイク発火, 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋. (2012 年 9 月 20 日).
8. 石野 誠也、高橋 晋、櫻井 芳雄 (2012) ラットは系列順序情報を想起したプランニング行動を示した, 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋. (2012 年 9 月 19 日).
9. 寺田 慧、高橋 晋、櫻井 芳雄 (2012) ラットの異なる報酬予測を担う海馬と扁桃体の相互作用, 第 35 回日本神経科学大会, 名古屋. (2012 年 9 月 18 日).
10. Sakurai Y. and Takahashi, S (2011). Brain Freedom from Body : Neuronal Activity during Goal-Approach by Behavior and Goal-Operation by BMI in the Rat, International Symposium on Adaptive Motion in Animals and Machines, Hyogo (October 11, 2011).
11. 高橋 晋 (2011) 全脳記録法: マルチユニット、局所脳波、皮質脳波の同期記録, 第 34 回日本神経科学大会, 横浜. (2011 年 9 月 17 日).
12. 中園 智晶、高橋 晋、櫻井 芳雄 (2011) 異なる内的認知におけるラット海馬ニューロン活動の解析, 第 34 回日本神経科学大会, 横浜. (2011 年 9 月 17 日).
13. 石野 誠也、高橋 晋、櫻井 芳雄 (2011) 系列行動における反応方略の神経メカニズム, 第 34 回日本神経科学大会, 横浜. (2011 年 9 月 16 日).
14. 櫻井 芳雄、高橋 晋 (2011) ニューラルオペラントはラット海馬ニューロンの発火頻度と同期発火を変化させる, 第 34 回日本神経科学大会, 横浜. (2011 年 9 月 15 日).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 生体装着用電極

発明者: 高橋 晋

権利者: 学校法人京都産業大学

種類: 特許

番号: 特願 2011-098603・特開 2012-228375

出願年月日：平成 23 年 4 月 26 日
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 晋 (TAKAHASHI SUSUMU)
同志社大学・高等研究教育機構・准教授
研究者番号：20510960