

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25830002

研究課題名(和文) 記憶を担うニューロン集団の選択メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms underlying selection of neuronal population for learning and memory

研究代表者

野村 洋(Nomura, Hiroshi)

東京大学・薬学研究科(研究院)・研究員

研究者番号：10549603

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)：記憶は過去の情報を脳に保存するだけでなく、生物個体の未来の行動を制御する重要な機能である。従来の記憶研究から、記憶に関わる脳部位が特定されてきたが、その脳部位における機能的な神経回路や他の脳部位との関係についての知見は不十分だった。本研究では、前頭連合野が記憶に関与する神経回路メカニズムの解明を進めた。最初期遺伝子Arcの発現を解析することで、前頭連合野ニューロンが環境とショックの両方の刺激に応答し、一部のニューロンで両刺激が統合されることを明らかにした。また環境の情報は嗅周皮質から、ショックの情報は島皮質から受け取っていた。前頭連合野における情報の収束が記憶形成に重要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Learning and memory is important function since it regulates animal's future behavior. Previous memory studies identified brain regions involved in learning and memory. However, functional circuits within the regions and their relationship with other brain regions are unclear. This study showed the neuronal circuit mechanisms in the frontal association cortex (FrA) underlying learning and memory. We analyzed expression patterns of Arc, an immediate early gene, and showed that the FrA are activated by context and shock and that a subset of FrA neurons responds to both stimuli. FrA neurons receive context information from the perirhinal cortex and shock information from the insular cortex. This convergent information in the FrA should be important for learning and memory.

研究分野：神経薬理学

キーワード：記憶 神経科学

1. 研究開始当初の背景

記憶は、過去の情報を脳に保存するだけでなく、生物個体の未来の行動を制御する重要な機能である。記憶の障害は認知症や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) となって、社会生活の質を著しく低下させる。そのため、記憶のメカニズムの解明が求められている。従来の記憶研究から、記憶に関わる脳部位が特定されてきた。しかし、その脳部位においてどのようなニューロンが記憶に関与し、他の脳部位とどのような関係にあるかについての知見は不十分だった。

2. 研究の目的

本研究では、前頭連合野が記憶に関与する神経回路メカニズムの解明を目指して研究を行った。前頭連合野は、高次な脳機能に関与する脳領域であり、その異常は認知症に結びつく。しかし前頭連合野内の機能的な神経回路や他の脳領域との関係に関する理解は不十分であった。前頭連合野の抑制は記憶の固定化を阻害し、前頭連合野における樹状突起スパインの再構成は連合記憶の形成と関連する。そのため、前頭連合野は連合学習における重要な神経過程に寄与すると考えられる。そこで本研究では、前頭連合野のニューロン集団が学習におけるどのような刺激で活性化するか、そして他の脳領域との関係を調べた。

3. 研究の方法

(1) 記憶・学習のモデルとしてマウスの文脈的恐怖条件づけを用いた。特に環境への暴露とショックを分離して与えることにより、それぞれに対して反応するニューロン応答を区別して解析することに成功した。

(2) ニューロンの活動は最初期遺伝子 Arc の *in situ* hybridization 法および c-Fos の免疫組織化学染色をもちいて解析した。Arc の *in situ* hybridization 法は、核内の Arc と細胞質の Arc を区別して解析することで、同一個体が複数の課題に取り組んだ時、それぞれの課題で活動したニューロン集団を区別した。

4. 研究成果

(1) 前頭連合野が文脈依存的恐怖条件づけに関与するかを検証するため、NMDA 受容体拮抗薬 APV もしくはタンパク合成阻害薬 anisomycin を条件づけの前もしくは後に前頭連合野に投与した。その結果、すくみ反応は低下した。前頭連合野における NMDA 受容体の活性およびタンパク合成が文脈依存的恐怖条件づけに必要であると考えられる。

(2) 前頭連合野が環境、ショックのどちらに関与するのかが検証した。恐怖条件づけを環境への暴露とショックに分離し、その直後に anisomycin を投与した。その結果、どち

らの後に投与した場合でもすくみ反応時間は低下した。前頭連合野は環境と電気ショックの両方の記憶形成に必要であると考えられる。

(3) 文脈的恐怖条件づけにおいて、環境とショックの情報が前頭連合野ニューロンで収束するかどうかを検証した。環境曝露とショックの提示はどちらも前頭連合野にて Arc 発現を誘導した。さらに、恐怖条件づけを受けたマウスでは、環境曝露による Arc 発現とショックによる Arc 発現が有意に同じ細胞で誘導された。このことは、環境とショックの情報が前頭連合野ニューロンで収束することを示唆している。

(4) 前頭連合野ニューロンがどの領域から恐怖条件づけに関する情報を受け取るのかが検証した。Alexa で標識された Cholera toxin subunit B (CTB) を前頭連合野に投与した。1 週間後に環境曝露もしくはショックを与えた。CTB の逆行性シグナルは嗅周皮質、島皮質で観察された。C-Fos の免疫組織化学染色を用いて、環境曝露、ショックによって活性化するニューロンを特定した。その結果、嗅周皮質 CTB 陽性ニューロンは、環境曝露によって c-Fos 陽性の割合が上昇した。島皮質 CTB 陽性ニューロンは、ショックによって c-Fos 陽性の割合が上昇した。前頭連合野に投射する島皮質ニューロンはショックによって活性化し、前頭皮質に投射する嗅周皮質ニューロンは環境曝露によって活性化することが考えられる。

(5) 前頭連合野がショック関連情報を島皮質から、環境関連情報を嗅周皮質から受け取るかを検証した。嗅周皮質もしくは島皮質を tetrodotoxin によって抑制し、前頭連合野における Arc 発現を調べた。その結果、島皮質の抑制は、ショックに関連した前頭連合野における Arc 発現を抑制した。嗅周皮質の抑制は、環境曝露に関連した前頭連合野における Arc 発現を抑制した。前頭連合野がショック関連情報を島皮質から、環境関連情報を嗅周皮質から受け取ると考えられる。

(6) 一連の結果から、連合学習における前頭連合野での情報の統合メカニズムが明らかとなった。前頭連合野は複雑な認知行動の計画と実行にも関与することから、前頭連合野における記憶痕跡はこうした機能に影響を与える可能性が考えられる。

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 6 件)

Daisuke Nakayama, Hirokazu Iwata, Chie Teshirogi, Yuji Ikegaya, Norio

Matsuki, Hiroshi Nomura, Long-delayed expression of the immediate early gene Arc refines neuronal circuits to perpetuate fear memory. Journal of Neuroscience, 査読有, 2015: 35(2), 819-830.

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2525-14.2015
Daisuke Nakayama, Zohal Baraki, Kousuke Onoue, Yuji Ikegaya, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura, Frontal association cortex is engaged in stimulus integration during associative learning, Current Biology, 査読有, 2015: 25(1), 117-123.

DOI: 10.1016/j.cub.2014.10.078
Ayako Nonaka, Takeshi Toyoda, Yuki Miura, Natsuko Hitora-Imamura, Masamitsu Naka, Megumi Eguchi, Shun Yamaguchi, Yuji Ikegaya, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura, Synaptic plasticity associated with a memory engram in the basolateral amygdala, Journal of Neuroscience, 査読有, 2014: 34(28), 9305-9309.

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4233-13.2014
Kousuke Onoue, Daisuke Nakayama, Yuji Ikegaya, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura, Fear extinction requires Arc/Arg3.1 expression in the basolateral amygdala, Molecular Brain, 査読有, 2014: 7(1), 30.

DOI: 10.1186/1756-6606-7-30
Huilian Shen, Hikaru Igarashi, Natsuko Imamura, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura, N-methyl-D-aspartate receptors and protein synthesis are necessary for reinstatement of conditioned fear, NeuroReport, 査読有, 2013: 24(14), 763-767.

DOI: 10.1097/WNR.0b013e328363b36c
Daisuke Nakayama, Yoshiko Yamasaki, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura, Post-retrieval late process contributes to persistence of reactivated fear memory, Learning & Memory, 査読有, 2013: 20, 307-310.

DOI: 10.1101/Im.029660.112

[学会発表](計 45 件)

Daisuke Nakayama, Yoshiko Yamasaki, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura Late Arc/Arg3.1 synthesis after retrieval is necessary for persistence of contextual fear memory Society for Neuroscience 2013, San Diego (アメリカ), 2013年11月12日

Hiroshi Nomura, Daisuke Nakayama, Zohal Baraki, Ayako Nonaka, Norio Matsuki The frontal association cortex is critical for formation but not retrieval of contextual fear

memory. Society for Neuroscience 2013, San Diego (アメリカ), 2013年11月12日

Emi Tomikawa, Hiroshi Nomura, Norio Matsuki Peripheral stress impairs acquisition of fear memories via vagal afferents. Society for Neuroscience 2013, San Diego (アメリカ), 2013年11月12日

Natsuko Imamura, Yuki Miura, Chie Teshirogi, Huilian Shen, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura Fear extinction and reinstatement are dependent on distinct changes of cellular basis in medial prefrontal cortex Society for Neuroscience 2013, San Diego (アメリカ), 2013年11月12日

Daisuke Nakayama, Yoshiko Yamasaki, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura Late Arc/Arg3.1 synthesis after retrieval is necessary for persistence of contextual fear memory Molecular and cellular cognition society 2013, San Diego (アメリカ), 2013年11月7日

Hiroshi Nomura, Natsuko Imamura, Yuki Miura, Chie Teshirogi, Huilian Shen, Norio Matsuki Fear extinction and reinstatement are dependent on distinct changes of cellular basis in medial prefrontal cortex Molecular and cellular cognition society 2013, San Diego (アメリカ), 2013年11月7日

Hiroshi Nomura, Ayako Nonaka, Takeshi Toyoda, Yuki Miura, Masamitsu Naka, Megumi Eguchi, Shun Yamaguchi, Yuji Ikegaya, Norio Matsuki A fear memory trace is defined by a neuronal activity pattern during learning Gordon Research Conference - Amygdala in Health and Disease, Boston (アメリカ), 2013年7月31日-8月1日

Natsuko Imamura, Yuki Imamura, Chie Teshirogi, Huilian Shen, Norio Matsuki, Hiroshi Nomura Disinhibition of medial prefrontal cortex - amygdala circuit in fear reinstatement. Gordon Research Conference - Amygdala in Health and Disease, Boston (アメリカ), 2013年7月29-30日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 洋 (NOMURA, Hiroshi)
東京大学・大学院薬学系研究科・研究員
研究者番号：10549603

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：