

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16H02840

研究課題名（和文）場所細胞活動の操作によるエピソード記憶の想起メカニズムの解明

研究課題名（英文）Episodic memory retrieval by manipulation of place cell activity

研究代表者

高橋 晋（Takahashi, Susumu）

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：20510960

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,500,000円

研究成果の概要（和文）：行動計画に関わる記憶の想起に海馬のシータ波が深く関与することを解明した。数十ミリ秒内に再活性化されるリプレイ現象を操作するための技術開発においては、電気生理学的記録法と光遺伝学を活用した神経刺激法それぞれにおいて、飛躍的な進展があった。更に、それらの手法をリアルタイムに直結することで、シータ帯域脳波の特定位相に合わせて、パルブアルブミン陽性細胞だけの活動を選択的かつリアルタイムに操作する手法の開発において進展があった。加えて、エピソード記憶の想起メカニズムを調べるためには、動物に対して同一の外部環境下で複数のエピソードを経験させる課題を構築するための再構成可能な迷路を開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、エピソード記憶の脳内神経機構を神経細胞レベルで理解することができれば、認知神経科学の進展に寄与することはもちろんのこと、その波及効果は、アルツハイマー型認知症を含む認知障害の早期発見システムの開発から、最近開発が進んでいるブレイン・マシン・インタフェース（BMI）、すなわち脳の神経活動だけで外部機器を操作するシステムに、将来の行動の意図を解読する機能を付加することも可能となる。

研究成果の概要（英文）：We found that theta waves in the hippocampus are deeply involved in memory retrieval related to action plans. Breakthroughs have been made in the development of techniques to manipulate replay phenomena that are reactivated within tens of milliseconds, both in electrophysiological recording methods and in neural stimulation methods using optogenetics. Furthermore, by directly linking these methods in real time, we are developing methods to selectively and real time manipulate the activity of only parvalbumin-positive cells depending on the specific phase of the theta-band LFP. To investigate the retrieval mechanism of episodic memory, we developed a reconfigurable maze and successfully constructed a task to force animals to experience multiple episodes in the same external environment.

研究分野：認知神経科学

キーワード：場所細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

海馬を損傷した患者は、事実や出来事などの意識的想起を必要とする宣言的記憶において、意味記憶は良好であるが、「いつ、どこで、なにを、どのようにして」という一連の文脈を伴うエピソード記憶に障害を呈する。このため、海馬はエピソード記憶やその想起に深く関与すると考えられている。一方、海馬には、動物が特定の位置を通過するときに高頻度に活動する錐体細胞 場所細胞(Place cell) が発見され、ヒトにおいてもその存在が確認されている。海馬は、エピソード記憶の主要素である位置情報を表現しているだけなのだろうか？ 研究代表者は、ラットに迷路上で3種類の記憶課題を連続的に課し、「いつ、どこで」という時空間的文脈を伴う道程と、「どのようにして」課題を遂行するという課題の違いを調べたところ、場所細胞は、道程の違いに合わせて活動する位置を変化させ、課題の違いに合わせて活動頻度を変化させることを明らかにした【Takahashi, *eLife*, 2013】。

一方、場所細胞は動物が静止している際にも活動している。その際の活動パターンは、走っている場所を確認できるほど正確で、場所細胞が静止に先立つ移動期間に生じた活動と同じシーケンスを、約10倍速の早送りモードで再活性化しているため、「リプレイ」と呼ばれている(Carr et al, *Nature Neurosci.*, 2011)。そこで研究代表者は、上記課題を遂行中のリプレイ現象を検証したところ、場所細胞は、移動中の約10倍速の早送りモードで活動し、道程と課題の違いをそれぞれ活動位置と頻度により表現することを明らかにした【Takahashi, *eLife*, 2015】。すなわち、場所細胞活動のリプレイは、「いつ、どこで、どのようにして」という一連の出来事であるエピソードの記憶を再生している。しかしこの結果は、相関関係を示しているにすぎず、因果関係があるとは断定できない。

そこで本研究では、これまでに研究代表者が築き上げてきた独自技術、すなわちニューロン活動のリアルタイム・フィードバック制御技術、独立成分分析を活用したニューロン活動分離手法、12本一組のマイクロワイヤーから成る特殊電極、3次元プリント技術を活用した特殊装具等【Takahashi et al., *Journal of Neurophysiology*, 2003; *Neuroscience*, 2005; *European Journal of Neuroscience*, 2007; 高橋晋ら, 特開 2006-271876, 特開 2006-296509; 高橋晋, 特許第 5771437 号, 特願 2017-252076】を統合し、更に最近習得した光遺伝学による細胞種特異的な神経刺激法【Mizutani et al., *Brain Structure and Function*, 2017】を融合する。そして、その先端的手法を活用し、脳神経細胞活動をリアルタイムに解読・操作することで、場所細胞活動のリプレイと、そこで表現されるエピソード記憶の内容の因果関係を、従来不可能であった神経細胞レベルの脳活動動態として解明する。

2. 研究の目的

本研究では、動物が道に迷い静止した際に、海馬の場所細胞が移動中の約10倍速の早送りモードで再活性化される「リプレイ」現象に着目し、そのリプレイと、そこで表現されるエピソード記憶の因果関係を解明することを目指す。それは、独自の電気生理学的記録法に光遺伝学を活用した神経刺激法を組み込むことで、エピソード記憶を想起するメカニズムを、従来不可能であった神経細胞レベルで実証することでもある。同時に本研究では、認知神経科学、情報工学、電気生理学、光遺伝学を融合し、神経細胞活動が表現するエピソードの記憶を操作する独創的な技術を開発することから、その波及効果は、認知・記憶・学習に関する新たな認知神経科学的知見の提供から、それを活用した認知障害の治療法の開発にまで及ぶ。

3. 研究の方法

本研究では、(A)課題遂行中のラット/マウスの海馬から複数の場所細胞活動を同時に記録し、場所細胞活動のリプレイを瞬時に検出する。そして、(B)リプレイ中に場所細胞活動が表現するエピソード記憶の再生内容を解読する。更に、(C)場所細胞を興奮あるいは抑制することで、目標となるエピソードを表現するリプレイだけを選択的に操作する。(D)最終的に、リプレイの操作と、それにより誘起される動物行動との因果関係を行動学的に分析し、エピソード記憶の脳内神経機構について考察する。

本研究を実施するためのエピソード記憶情報フィードバック制御技術、すなわち場所細胞活動を大規模に記録し、その活動動態に合わせ、光遺伝学を活用して特定した神経細胞集団を光制御するシステムを確立する。そして、その記憶情報フィードバック制御技術を活用することで、リプレイ、すなわち動物が静止している際に早送りモードで再活性化される場所細胞活動から、エピソード記憶の再生内容を解読し、目標とするエピソードを表現するリ

プレイだけを選択的に操作する。操作したエピソード記憶の再生内容と、その操作後に誘起される動物行動との因果関係を動物行動学的に分析することで、神経細胞活動により処理されているエピソード記憶のメカニズムを総合的に考察する。

4. 研究成果

海馬の場所細胞が再活性化される「リプレイ」現象に着目し、そこで表現されるエピソード記憶の想起過程を解明することを目指した。これまでに、行動計画に関わる記憶の想起に海馬のシータ波が深く関与することを解明するなどの成果【Takahashi, *Advances in neurobiology*, 2018; Ishino, et al., *European Journal of Neuroscience*, 2017; Mochizuki, et al., *Journal of Neuroscience*, 2016; Takahashi, *Clinical Neuroscience*, 2016】を報告することができた。数十ミリ秒内に再活性化されるリプレイ現象を操作するための技術開発においては、電気生理学的記録法と光遺伝学を活用した神経刺激法それぞれにおいても、飛躍的な進展があり、国際学術誌を含む多数の研究成果を報告することができた【Mizutani, et al., *Brain Structure and Function*, 2017; Oh, et al., *Brain Structure and Function*, 2016; Yamada, et al., *Journal of Physiological Sciences*, 2016】。更に、それらの手法をリアルタイムに直結することで、シータ帯域脳波の特定位相に合わせて、パルプアルブミン陽性細胞だけの活動を選択的かつリアルタイムに操作する手法の開発において進展があった【Ide, et al., *International symposium on Systems Science of Bio-navigation*, 2018; 井出薫 et al., 日本神経科学学会, 2018; 高橋晋, 2017】。加えて、エピソード記憶の想起メカニズムを調べるためには、動物に対して同一の外部環境下で複数のエピソードを経験させる課題を構築する必要があるが、そのための再構成可能な迷路を開発することに成功し、特許を出願することもできた【高橋晋, 「小動物実験用迷路組み立てキット」, 特願 2017-252076】。

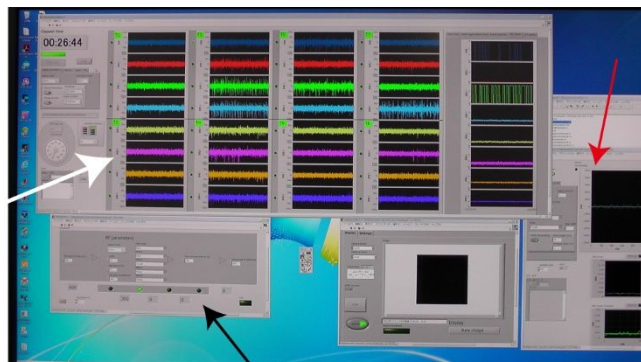


図1. 記憶情報フィードバック刺激システム
本システムは、場所細胞活動や局所脳波を計測する機能（上部、白矢印） 特定の脳波位相に合わせて神経刺激する機能（右、矢印）と、刺激パラメータを最適化するためのスケジューリング機能（左下部、黒矢印）により構成されている。（未発表）

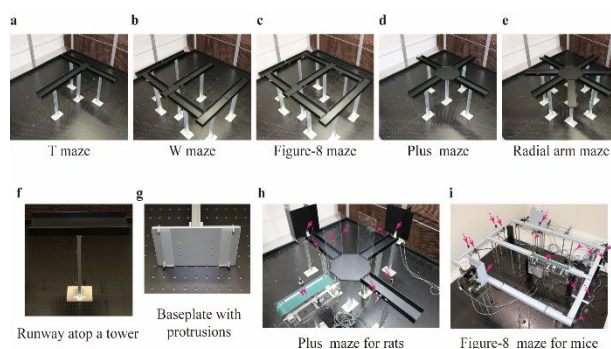


図2. 再構成可能な迷路

a-e, ラット用再構成可能な迷路により構成した多様な形状の迷路. f, 通路. g, 台座. h, トレッドミル, 餌箱などを組み込んだ十字迷路. i, マウス用迷路.

<研究業績>

- Hoshino, S., Takahashi, R., Mieno, K., Tamatsu, Y., Azechi, H., Ide, K., Takahashi, S., "The reconfigurable maze provides flexible, scalable, reproducible and repeatable tests", *iScience*, Volume 23, Issue 1, 2020. DOI:https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.100787.
- Karube, F., Takahashi, S., Kobayashi, K., Fujiyama, F., "Motor cortex can directly drive the globus pallidus neurons in a projection neuron type-dependent manner in the rat", *eLife*, 2019.
- Nakazono, T., Takahashi, S., Sakurai, Y., "Enhanced theta and high-gamma coupling during late stage of rule switching task in rat hippocampus", *Neuroscience*, 412:216-232, 2019.
- Song, K., Takahashi, S., Sakurai, Y., "Reinforcement schedules differentially affect learning in neuronal operant conditioning in rats", *Neuroscience Research*, S0168-0102(19)30138-5. doi: 10.1016/j.neures.2019.04.003. 2019.
- Mizutani, K., Takahashi, S., Okamoto, S., Karube, Y., Fujiyama, F., "Substance P effects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus", *Brain Structure and Function*, 2017.
- Ishino, S., Takahashi, S., Ogawa, M., Sakurai, Y., "Hippocampal-prefrontal theta phase synchrony in planning of multi-step actions based on memory retrieval", *European Journal of Neuroscience*, 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahashi Susumu	4. 巻 21
2. 論文標題 The Hippocampal Ensemble Code for Spatial Navigation and Episodic Memory	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advances in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 49 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/978-3-319-94593-4_3	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 Ishino Seiya, Takahashi Susumu, Ogawa Masaaki, Sakurai Yoshio	4. 巻 45
2. 論文標題 Hippocampal-prefrontal theta phase synchrony in planning of multi-step actions based on memory retrieval	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1313 ~ 1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.13547	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 Mizutani Kazuko, Takahashi Susumu, Okamoto Shinichiro, Karube Fuyuki, Fujiyama Fumino	4. 巻 222
2. 論文標題 Substance P effects exclusively on prototypic neurons in mouse globus pallidus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain structure and function	6. 最初と最後の頁 4089 ~ 4110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-017-1453-8	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 高橋晋, 増田明, 井出薫	4. 巻 71
2. 論文標題 場所記憶の想起によるナビゲーション	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 生物の科学 遺伝	6. 最初と最後の頁 539-544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 高橋晋、井出薫	4. 巻 35
2. 論文標題 脳内ナビゲーション・システム 海馬の場所細胞	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本ロボット学会誌	6. 最初と最後の頁 43-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Oh, Y.M., Karube, Y., Takahashi, S., Kobayashi, K., Takada M., Uchigashima, M., Watanabe, M., Nishizawa, K., Kobayashi, K., Fujiyama, F	4. 巻 222
2. 論文標題 Using a novel PV-Cre rat model to characterize pallidonigral cells and their terminations	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 2359-2378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1007/s00429-016-1346-2	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 Mochizuki, Y., Takahashi, S., Richmond, B.J, Shinomoto, S. 他50名	4. 巻 36
2. 論文標題 Similarity in Neuronal Firing Regimes across Mammalian Species	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5736-5747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016	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 藤山文乃、高橋晋、苅部冬紀	4. 巻 35
2. 論文標題 大脳基底核の機能と構造	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 268-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ishino, S., Takahashi, S., Ogawa, M., Sakurai, Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 Hippocampal-prefrontal theta phase synchrony in planning of multi-step actions based on memory retrieval	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1313-1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1111/ejn.13547	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 高橋晋、井出薫	4. 巻 35
2. 論文標題 脳内ナビゲーション・システム 海馬の場所細胞	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本ロボット学会誌	6. 最初と最後の頁 43-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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24件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 星野 諭、井出 薫、高橋 晋
2. 発表標題 空間ナビゲーションのための再構成迷路システム
3. 学会等名 第62回システム制御情報学会研究発表講演会 (SCI ' 18)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井出 薫、小林 憲太、苅部 冬紀、藤山 文乃、高橋 晋
2. 発表標題 行動中マウスの運動皮質におけるパルプアルブミン発現インターニューロンの発火操作
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野 諭、井出 薫、高橋 晋
2. 発表標題 多種の迷路を構成可能な小動物用の新規迷路システムの開発
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 晋、松本 祥子、井出 薫、依田 憲
2. 発表標題 自由行動中の海鳥脳からの神経活動記録
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 晋
2. 発表標題 空間ナビゲーションに関する海馬の場所細胞研究とその未来
3. 学会等名 第66回日本生態学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akira Masuda, Susumu Takahashi
2. 発表標題 Precisely patterned optogenetic stimulation with mini-LED array and lens optics in rodent visual cortex
3. 学会等名 Brain Stimulation (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野 諭、井出 薫、高橋 晋
2. 発表標題 The reconfigurable maze enables various tests to study neural mechanisms of spatial navigation
3. 学会等名 International Symposium on Systems Science of Bio-Navigation 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井出 薫、小林 憲太、苅部 冬紀、尾原 和也、前川 卓也、藤山 文乃、高橋 晋
2. 発表標題 Optogenetic intervention to parvalbumin-expressing interneurons in the motor cortex of behaving mice
3. 学会等名 International Symposium on Systems Science of Bio-Navigation 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野 諭、井出 薫、高橋 晋
2. 発表標題 Development of the Reconfigurable maze-various shapes of maze in a single environment
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2018 meetings(SfN2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 晋、星野 諭、井出 薫
2. 発表標題 The Next Phase for Tracking and Predicting the Navigational Behavior Using Machine Learning
3. 学会等名 International Workshop on Behavior analysis and Recognition for knowledge Discovery (BiRD 2019) in conjunction with the IEEE International Conference on Pervasive Computing and Communications (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Susumu Takahashi
2. 発表標題 Neural activity in the brain of rats, seabirds and salmonid fish during spatial navigation
3. 学会等名 International Symposium on Systems Science of Bio-Navigation 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi, S.
2. 発表標題 Memory of places in rats
3. 学会等名 IEEE ICMA 2017 Conference, Tutorial Workshops on Systems Science of Bio-navigation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 星野諭、井出薫、高橋晋
2. 発表標題 再構成迷路の開発
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi, S.
2. 発表標題 Place sequence recognition and processing in the hippocampal place cell activity
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会 (幕張)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋晋, 小林 憲太, 苅部 冬紀, 藤山 文乃
2. 発表標題 パーキンソン病モデルマウスの一次運動野における光遺伝学を活用した神経細胞活動の操作
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 呉 胤美, 苅部 冬紀, 高橋晋, 小林 憲太, 高田 昌彦, 小林 和人, 藤山 文乃
2. 発表標題 淡蒼球外節から黒質緻密部ドーパミンニューロンへの抑制性入力を解明する
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高橋 裕美, 廣川 純也, 高橋晋, 櫻井 芳雄
2. 発表標題 報酬確率学習課題中の海馬における神経表象
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 水谷 和子, 苅部 冬紀, 高橋晋, 小林 憲太, 藤山 文乃
2. 発表標題 マウス淡蒼球外節におけるNeurokinin-1受容体陽性細胞の形態学的・電気生理学的性質を解明する
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 町野友理, 高橋晋, 櫻井芳雄
2. 発表標題 ラットの海馬・前頭前野における再学習中の神経機構
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 宋 基燦, 高橋晋, 櫻井芳雄
2. 発表標題 ラット皮質における随意的発火調節のニューロン集団間での転移
3. 学会等名 第39回日本神経科学大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nakazono, T., Takahashi, S., Sakurai, Y.
2. 発表標題 Learning stages in a rule switching task affects theta-gamma couplings in rat hippocampus
3. 学会等名 Society for Neuroscience meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Song, K., Takahashi, S., Sakurai, Y.
2. 発表標題 Volitional modulation of neuronal activities among multiple neuron groups via neuronal operant conditioning
3. 学会等名 Society for Neuroscience meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Machino, Y., Takahashi, S., Sakurai, Y.
2. 発表標題 Hippocampal-prefrontal interaction during original task learning and relearning
3. 学会等名 Society for Neuroscience meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 呉 胤美, 苅部 冬紀, 高橋晋, 小林 憲太, 高田 昌彦, 小林 和人, 藤山 文乃
2. 発表標題 sing a novel PV-cre rat model to characterize pallidonigral cells and terminations
3. 学会等名 第122回 日本解剖学会 総会・全国学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 小動物実験用迷路組立キット	発明者 高橋晋	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-252076	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	藤山 文乃 (Fujiyama Fumino) (20244022)	同志社大学・脳科学研究科・教授 (34310)	
研究分担者	苅部 冬紀 (Karube Fuyuki) (60312279)	同志社大学・研究開発推進機構・准教授 (34310)	