

令和元年6月3日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K13272

研究課題名(和文)海馬記憶痕跡の形成と機能のための電気生理学的メカニズム

研究課題名(英文) Physiology of Hippocampal Memory Engram

研究代表者

田中 和正 (Tanaka, Kazumasa)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・基礎科学特別研究員

研究者番号：10772650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：海馬は日々の経験についての記憶に必須の脳領域である。近年、これらの記憶についての情報を保存する細胞群(memory engram)が海馬内に形成されることが明らかになってきた。しかし、それがどのように形成され、どのように機能しているのかはまだまだ全くの謎のままである。この問題に対して、私達は自由に動き回るマウスの海馬神経細胞一つ一つの活動記録を行った。結果、memory engramが形成される際の特徴的な活動パターンを同定し、さらにこれらの細胞群が保存している情報の種類を同定した。この成果は、脳が記憶を保存し、思い出すメカニズムについての理解を大きく前進させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私達動物の脳がどのように記憶を保存し、そして利用しているのかは現代神経科学の大きな謎である。近年の技術的な進歩により、一つ一つの記憶に関わる神経細胞群がどれなのかを見つけることが可能になった。本研究では、記憶について特に重要な役割を果たしていることが知られる海馬で、こうした神経細胞群が一体どのような情報を保存しているのかを明らかにした。本研究は、脳と記憶のメカニズムについての理解を大きく前進させた。

研究成果の概要(英文)：The hippocampus is essential for episodic memory. Recently, researchers have revealed a subset of hippocampal neurons established during memory formation encodes a specific memory (memory engram). However, it was still unknown how these neurons are modified and how they support memory.

To address this question, we recorded from individual hippocampal neurons while mice are freely moving. We identified a unique pattern of activity in memory engram during memory formation, and also revealed a type of information these specific neurons encode. Our finding has advanced our understanding on memory formation and recall.

研究分野：神経科学

キーワード：海馬 記憶痕跡 場所細胞 最初期遺伝子 文脈記憶

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

脳はどのように日々の経験を記憶として保存しているのでしょうか。また、保存した記憶はどのように思い出されているのでしょうか。日々の出来事についての記憶はエピソード記憶と呼ばれ、海馬に依存することが古くから知られている。

申請者は、最初期遺伝子(IEG)を利用した特殊な遺伝子組換えマウス(例:c-Fos-tTA マウス)を使い、海馬の細胞集団がどのように記憶を担うのかという問題に取り組んできた。例えば申請者は、動物が新しい経験をしている際に、c-Fos を発現した海馬 CA1 細胞群を標識し、記憶テストの最中に標識した細胞群の活動だけを光遺伝学的操作によって抑制することで、記憶の想起(思い出すこと)が阻害されることを示した(Tanaka et al., Neuron 2014)。別の CA1 細胞群の光遺伝学的抑制では記憶想起に影響が無かったことから、このような記憶の想起には、最初の経験時に活性化した CA1 細胞群の活動が必要であることが示された。このように、IEG の発現と記憶想起への必要十分性によって定義される神経細胞群は、記憶痕跡(memory engram)と呼ばれており、近年大きな注目を集めている(Tonegawa et al., Neuron 2015; Shen, PNAS news feature 2016)。

ところが、これらの記憶痕跡研究は上記の問いに答えただけではない。これまでの記憶痕跡研究はどれも、「標識した細胞群の操作の結果を、行動レベルで評価する」という形になっており、記憶痕跡そのものの振る舞いについての知見は皆無である。したがって、1) 神経細胞群がどのように情報を処理することによって記憶痕跡の形成に至るのか、そして 2) 記憶痕跡のどのような活動が保存されている記憶の想起に結びつくのか、といった根本的な問題が未だ解かれずにいる。

こうした問題を解決するため、申請者は自由行動下 c-Fos-tTA マウス海馬からの記憶痕跡細胞のマルチユニット記録に取り組んでいる。標識プローブとして光感受性ナトリウムチャンネルである Channelrhodopsin (ChR2) を用いることで、自由行動下での記録中に、光応答性発火の有無から標識神経細胞と非標識神経細胞とを特定することができた。このアプローチを通して、申請者らはすでに海馬 CA1 における場所細胞と記憶痕跡の関係、さらには IEG の発現を誘導する神経活動についての興味深い知見を複数得ている。今後、1) 海馬が記憶痕跡を残すための in vivo での神経細胞活動パターンおよび 2) 記憶痕跡から記憶情報を引き出すための in vivo での神経細胞活動パターンを明らかにすることで、我々が記憶痕跡と呼んでいるものがこれまでの電気生理学的知見からどのように解釈できるのかという問題に答えを与えることが期待される。そして、将来的には記憶装置としての海馬の基本動作原理解明を目指す。

## 2. 研究の目的

本研究計画は、

- (1) 海馬が記憶痕跡を残すための in vivo での神経細胞活動パターンを同定する
- (2) 記憶痕跡から記憶を想起するための in vivo での神経細胞活動パターンを同定することを目的とする。

生きている動物の脳内で、海馬がどのような活動を通して記憶を残し、どのような活動を通して記憶を引き出しているのかを明らかにすることは、記憶装置としての海馬の動作原理を理解する上で必須である。

## 3. 研究の方法

本研究計画では、文脈記憶の獲得および想起時に、海馬 CA1 の記憶痕跡(図 1)が特異的に示す活動パターンをそれぞれ同定する。

そのための進め方として、

- (0) マルチユニット記録による光遺伝学的同定法を確立する(図 2)
- (1) 海馬が記憶痕跡を残すための in vivo での神経細胞活動パターンを同定する
- (2) 記憶痕跡から記憶情報を引き出すための in vivo での神経細胞活動パターンを同定する

の 3 つのサブテーマに分けて研究期間内に遂行する。

図1. OFF DOX中にc-Fos陽性となるCA1細胞の標識

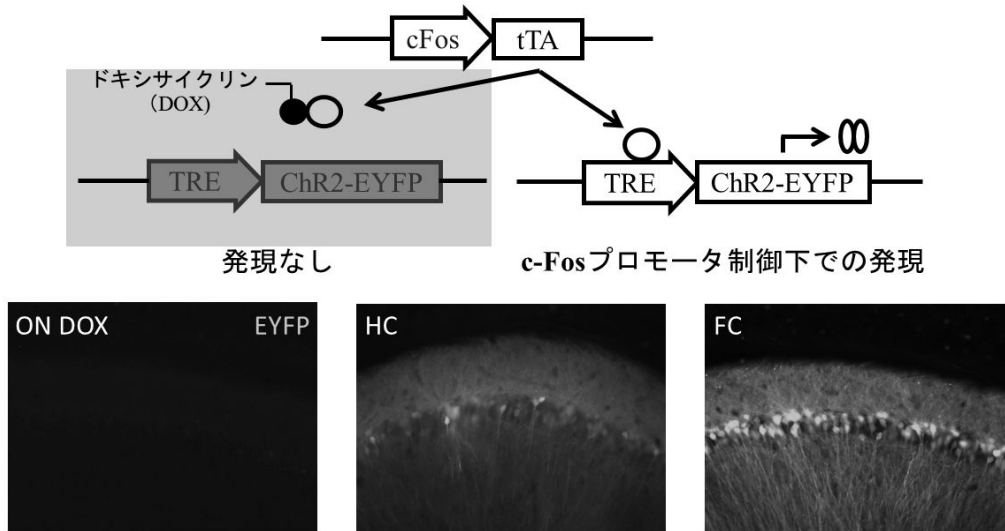
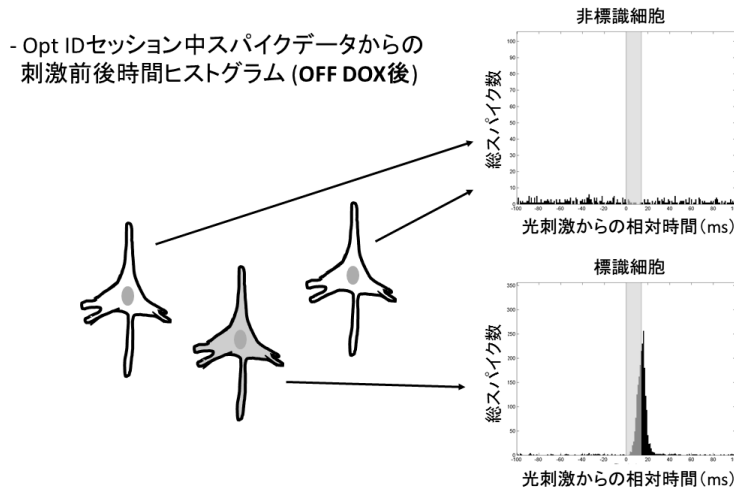
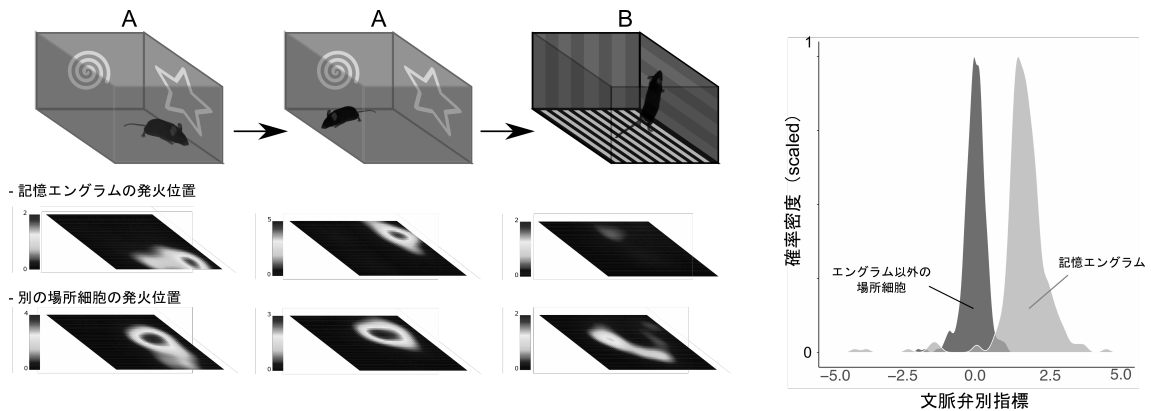


図2. 記憶痕跡細胞の光遺伝学的同定 (Opt ID)



#### 4. 研究成果

自由行動下マウス海馬CA1で形成された memory engram からのテトロード記録を行った。結果、1) これらの細胞群は記憶の記録時にシータ波長で繰り返すバースト活動という特徴的な活動パターンを示すことを明らかにした。さらに、マウスが文脈記憶を想起する際のこれらの細胞の活動を解析したところ、予想とは真逆に、これら細胞群による空間情報表現が極めて不安定かつ動的であることが明らかになった。一方で、これら以外の活動的な細胞群は安定に空間情報を表現していた。しかしながら、memory engram による活動量は安定に文脈のアイデンティティを表現していることがわかった(下図)。以上の結果は、海馬が内包する記憶の痕跡とは、記憶する情報および表現様式の両方において一様ではないことを示している。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

The Hippocampal Engram as a Memory Index  
Tanaka KZ\*, McHugh TJ  
*J Exp Neurosci*. 2018 Dec 2;12:1179069518815942. doi: 10.1177/1179069518815942.  
eCollection 2018.  
[査読なし]

The hippocampal engram maps experience but not place.  
Tanaka KZ\*, He H, Tomar A, Niisato K, Huang AJY, McHugh TJ\*  
*Science*. 2018 Jul 27;361(6400):392-397. doi: 10.1126/science.aat5397.  
[査読あり]

〔学会発表〕(計5件)

The hippocampal engram maps experience but not place.  
Tanaka KZ\*, He H, Tomar A, Niisato K, Huang AJY, McHugh TJ\*  
新学術領域研究「生物移動情報学」領域会議  
2018年

The hippocampal engram maps experience but not place.  
Tanaka KZ\*, He H, Tomar A, Niisato K, Huang AJY, McHugh TJ\*  
第10回光操作研究会・第2回脳情報動態合同国際シンポジウム(国際学会)  
2018年

海馬記憶エンGRAMからの記憶解読  
田中和正  
2018年度生理学研究所研究会「記憶学習の基盤機構と回路研究の新展開へのアプローチ」(招待講演)  
2018年

海馬記憶エンGRAMは皮質記憶表象へのインデックスである  
田中和正  
第27回海馬と高次脳機能学会  
2018年

The hippocampal engram maps experience but not place.  
Tanaka KZ\*, He H, Tomar A, Niisato K, Huang AJY, McHugh TJ\*  
The society for Neuroscience, annual meeting (国際学会)  
2018年

〔図書〕(計1件)

ブレインサイエンスレビュー「海馬記憶エンGRAMは場所ではなく経験を位置づける地図である」  
総ページ数：332  
株式会社クバプロ  
田中和正  
2019年

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。