

令和元年6月7日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19633

研究課題名(和文)記憶固定における海馬から大脳皮質への情報のリレー機構

研究課題名(英文)Relay mechanism of information from hippocampus to cortex in memory consolidation

研究代表者

水田 恒太郎(Mizuta, Kotaro)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60632891

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：記憶は長期保持するために、海馬から皮質へ移行されることを記憶の固定化という。しかし、皮質のどの領域に移行していかかわかっていない。本研究では、抑制性回避学習をマウスに行わせた30分後と35日後で脳スライスを摘出し、パッチクランプ法を適用し、固定化先として有力候補である大脳皮質領域の前帯状皮質(ACC)の2/3層および海馬の興奮性神経細胞の活動を記録した。学習後すぐにはAMPA/NMDA比は変化しなかったが、35日以降ではAMPA電流が大きくなった。一方、海馬では学習後すぐにAMPA電流が大きくなった。従って、記憶の固定化先としてACCに転送されている可能性が高いことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ACCの2/3層の興奮性神経細胞のシナプス可塑性が海馬より遅く起こることがわかった。さらに、興奮性細胞特異的にカルシウム感受性蛍光蛋白質G-CaMP7を発現するマウスのACCの2/3層興奮性神経細胞の活動をカルシウムイメージングにより記録したとき、学習初期で見られなかった場所特異的な活動する細胞が数日後に現れ、安定していくことも明らかにした。従って、空間記憶に關与する固定化にもACCが影響していることがわかり、以上の知見は、記憶の固定化における神経回路ダイナミクスやシナプス可塑性の研究分野に大きなインパクトをもたらす。

研究成果の概要(英文)：In order to investigate when and to which cortex regions memory is transferred from the hippocampus, that is memory consolidation, we carried out patch clamp recording to excitatory neurons in anterior cingulate cortex (ACC) and hippocampus using brain slices isolated 30 minutes or 35 days after inhibitory avoidance (IA) learning. In ACC, AMPA/NMDA ratio of the layer 2/3 pyramidal neurons increased 35 days but not 30 minutes after IA. On the other hand, AMPA current in the hippocampal pyramidal neurons immediately increased 30 minutes after IA. Therefore, it is a high possibility that ACC assumes the major role in memory consolidation.

研究分野：ブレインサイエンスおよびその関連分野

キーワード：記憶 固定化 海馬 カルシウムイメージング 前帯状皮質 パッチクランプ

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

1. 研究開始当初の背景

てんかん治療のため海馬を切除された HM 氏は新しいことを思い出すことは全くできなかったが、少年の頃の事は思い出すことができた。この症例からもわかる通り、記憶の中でも陳述記憶は初め海馬でコードされるが、時間が経つにつれ、海馬以外の脳領域に移行していくと考えられている。これを記憶固定化と呼ぶ。

記憶の固定化の神経回路メカニズムの詳細は不明であるが、一つ、動物が静止状態や睡眠中にあるときに観察される replay 現象が関与すると考えられている。Replay は記憶した事象に対応した神経活動が、時間的に圧縮され再活性化される現象である。この再活性化により、海馬に一旦蓄えられた記憶痕跡が大脳皮質に移行すると考えられてきた。しかし、いつ、皮質のどの領域に移行するのか、そのうちのどのシナプスに移行していくのかは明らかではなかった。これまでの局所場電位を用いた解析では、得られる情報が限られ、全脳的な情報が得られなかった。

2. 研究の目的

本研究では、どの大脳皮質領域のどの細胞種に記憶が固定化されていくかを、シナプスレベルからメゾスケールまで明らかにしていく。

3. 研究の方法

抑制性回避学習をマウスに行わせ、30 分後と 35 日後それぞれ別のマウスから脳スライスを摘出し、パッチクランプ法により前帯状回皮質 (ACC) の 2/3 層領域の興奮性神経細胞の活動を記録した。

次に、学習による大脳皮質神経活動の動態を観察するため、カルシウム感受性蛍光タンパク質 G-CaMP7 を大脳皮質で発現する CaMKII α -tTA x TRE-G-CaMP7 マウス (Sato et al., 2015) を用いた。マウスに超小型顕微鏡をマウントし、壁に模様のある四角い迷路を探索させた。その探索中にマウスの ACC の 2/3 層領域の興奮性神経細胞の活動をカルシウムイメージングにより観察した。

4. 研究成果

学習後すぐに摘出した脳スライスのパッチクランプ法では AMPA/NMDA 比は変化しなかったが、35 日以降では AMPA 電流が大きくなった。一方、海馬では学習後すぐに AMPA 電流が大きくなった。

さらに、ACC におけるカルシウムイメージングでは、学習初期では場所細胞様活動は見られないが、数日後に場所特異的な活動や context 依存的に活動する細胞が現れ、安定していくことがわかった。一方、海馬では、場所細胞はすぐに形成されるがわかった。従って、記憶の固定化先として ACC に転送されている可能性が高いことがわかった。今後、海馬で見られない context 依存的な活動を示す細胞がどこへ output するか明らかにしていく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

Magori N, Fujita T, Mizuta K, Kumamoto E. Inhibition by general anesthetic propofol of compound action potentials in the frog sciatic nerve and its chemical structure. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 392:359-369, 2019 査読有

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00210-018-01596-w> / DOI: 10.1007/s00210-018-01596-w

Suzuki R, Fujita T, Mizuta K, Kumamoto E. Inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs of compound action potentials in frog sciatic nerve fibers. *Biomed Pharmacother* **103**:326-335, 2018
査読有

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218303962> / DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.041

Masaki Sato, Masako Kawano, Kotaro Mizuta, Tanvir Islam, Min Goo Lee, Yasunori Hayashi. Hippocampus-dependent goal localization by head-fixed mice in virtual reality. *eNeuro* 4(3) e0369-16.2017 1-17, 2017 査読有

<https://doi.org/10.1523/ENEURO.0369-16.2017> / DOI: <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0369-16.2017>

Kotaro Mizuta, Tsugumi Fujita, Hiroki Yamagata, Eiichi Kumamoto. Bisphenol A inhibits compound action potentials in the frog sciatic nerve in a manner independent of estrogen receptors. *Biochem Biophys Rep*, (10) 145-151, 2017 査読有

<https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.03.006> / DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.03.006>

〔学会発表〕(計 13 件)

国際学会

Risa Takamura, Kotaro Mizuta, Yukiko Sekine, Tanvir Islam, Takashi Saito, Takashi Takekawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Toshio Ohshima¹, Takaomi Saido³, Yasunori Hayashi. Different breakdown patterns of functional neuronal circuits in Alzheimer's disease model mice

The 14th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases March 26-31, 2019

Masaki Sato, Kotaro Mizuta, Tanvir Islam, Masako Kawano, Takashi Takekawa, Daniel Gomez-Dominguez, Hiroshi Yamakawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Yasunori Hayashi. Cellular mechanisms for the formation and plasticity of hippocampal cognitive maps.

The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov 11-15, 2017 (Washington, DC, USA)

Risa Takamura, Kotaro Mizuta, Yukiko Sekine, Tanvir Islam, Takashi Saito, Takashi Takekawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Takaomi C. Saido, Yasunori Hayashi. Functional breakdown processes of neural circuits in hippocampal CA1 region of Alzheimer's disease model mice

The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov 11-15, 2017 (Washington, DC, USA)

Rika Suzuki, Tsugumi Fujita, Kotaro Mizuta, Nobuya Magori, Chong Wang, Fang Yang, Masaru Ishimatsu, Eiichi Kumamoto. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit compound action potentials in the frog sciatic nerve fibers.

The 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov 11-15, 2017 (Washington, DC, USA)

国内学会

Masahiko Osawa, Kotaro Mizuta, Hiroshi Yamakawa, Yasunori Hayashi and Michita Imai, Development of Biologically Inspired Artificial General Intelligence Navigated by Circuits Associated with Tasks,
日本神経回路学会 第 28 回全国大会 (JNNS2018) (沖縄県、国頭郡), S2-3, pp.13-14, 2018 年 10 月 24-27 日

高村理沙、水田恒太郎、関根友紀子、イスラムタンビル、斉藤貴志、竹川高志、大倉正道、深井朋樹、中井淳一、大島登志男、西道隆臣、林康紀. アルツハイマー病モデルマウス海馬 CA1 領域における神経機能回路の段階的破綻
第 37 回日本認知症学会学術集会、(北海道、札幌市) 2018 年 10 月 12-14 日

Rika Suzuki, Tsugumi Fujita, Kotaro Mizuta, Nobuya Magori, Chong Wang, Fan Yang, Eiichi Kumamoto. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit frog sciatic nerve compound action potentials in a manner dependent on their chemical structures.
第 41 回日本神経科学大会 (兵庫県、神戸市) 2018 年 7 月 26-29 日

鈴木里佳, 藤田亜美, 水田恒太郎, 馬郡信弥, わんちゃん, 楊帆、熊本栄一. Inhibition by NSAIDs having various chemical structures of frog sciatic nerve compound action potentials.
第 95 回日本生理学会 (香川県、高松市) 2018 年 3 月 28-30 日

鈴木里佳, 藤田亜美, 水田恒太郎, 馬郡信弥, 王チヨン, 楊帆, 熊本栄一. 非ステロイド性抗炎症薬による蛙坐骨神経の複合活動電位の抑制とその化学構造
第 68 回西日本生理学会 (福岡県、福岡市) 2017 年 10 月 6-7 日

Kotaro Mizuta, Masaaki Sato, Yukiko Sekine, Masako Kawano, Tanvir Islam, Risa Takamura, Takashi Takekawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Yasunori Hayashi. Reward event representation in hippocampal CA1 cell ensemble.
第 40 回日本神経科学大会 (千葉県、幕張市) 2017 年 7 月 20-23 日

Masaki Sato, Kotaro Mizuta, Tanvir Islam, Masako Kawano, Takashi Takekawa, Daniel Gomez-Dominguez, Hiroshi Yamakawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Yasunori Hayashi. Neuronal dynamics that shape hippocampal cognitive maps.
第 40 回日本神経科学大会 (千葉県、幕張市) 2017 年 7 月 20-23 日

Risa Takamura, Kotaro Mizuta, Yukiko Sekine, Tanvir Islam, Takashi Saito, Takashi Takekawa, Masamichi Ohkura, Tomoki Fukai, Junichi Nakai, Takaomi C. Saido, Yasunori Hayashi. Breakdown processes of functional neural circuits in hippocampal CA1 area of Alzheimer's disease model mice.
第 40 回日本神経科学大会 (千葉県、幕張市) 2017 年 7 月 20-23 日

Rika Suzuki, Tsugumi Fujita, Kotaro Mizuta, Nobuya Magori, Ryo Hirao, Takashi Iwasaki, Chong Wang, Eiichi Kumamoto. Inhibitory actions of non-steroidal anti-inflammatory drugs on compound action potentials in the frog sciatic nerve.

第40回日本神経科学大会（千葉県、幕張市） 2017年7月20-23日

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

取得状況（計0件）

〔その他〕

ホームページ：https://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/research/doctoral_course/r-005/

6. 研究組織

研究代表者が全ての研究を全う

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。