

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02544

研究課題名(和文) 社会性記憶と情動情報の統合を司る神経メカニズムの解明

研究課題名(英文) Neural mechanisms for associating emotion with social memory

研究代表者

奥山 輝大 (Okuyama, Teruhiro)

東京大学・定量生命科学研究所・准教授

研究者番号：80625955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトを含めた社会性動物の多くは、他個体を記憶し、それぞれの相手に対して適切に振る舞うことで適応的な社会を形成しているが、その神経基盤は不明な点が多かった。本研究では、「社会性記憶は海馬腹側CA1領域に保持されている」という申請者自身の発見を足場として、社会性記憶がどのように情動情報と連合し、特定の相手に対しての「好き・嫌い」という感情が生成されるのかを解明した。その結果、社会性記憶を貯蔵する海馬の腹側CA1ニューロンが、情動中枢である扁桃体に対して直接神経投射を伸ばしており、この神経経路を用いて、社会性記憶と正や負の情報情報を連合していることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは、友人のことを記憶し、そのそれぞれの相手に対して、好きや嫌いといった感情を抱く事ができます。私たちの研究グループでは、以前に記憶中枢である「海馬」という脳領域に、「友人のことを記憶する」ための神経細胞が存在することを見出していました。一方で、そのそれぞれの相手に対して、どのようにして好き・嫌いといったプラスやマイナスの感情の情報を組み合わせているのかはわかっていませんでした。本研究では、この海馬という脳領域が、感情を司る「扁桃体」という脳領域との間で、情報をやりとりする事により、好き・嫌いという感情が生まれているということを見出しました。

研究成果の概要(英文)：Many social animals, including humans, can recognize and remember other individuals (i.e. having "social memory") and elicit appropriate social behaviors toward each individual. Although we previously found that social memory is stored in the ventral CA1 neurons in the hippocampus (Science, 2016), how the social memory is associate with emotional valences to generate feelings of "like/dislike" toward specific persons. In this study, our results showed that ventral CA1 neurons storing social memories have a direct neural projection to the amygdala, and these neural circuits were essential to associate social memory with positive and negative valence information.

研究分野：行動神経科学

キーワード：社会性記憶 海馬腹側CA1 光遺伝学 神経生理学 側坐核 扁桃体

1. 研究開始当初の背景

ヒトを含めた社会を形成する動物は、集団内の他個体を記憶（社会性記憶）し、それぞれの相手に対して適切に振る舞うことで適応的な社会を形成している。好感を抱く相手に対しては協調的に振る舞い、敵対する相手に対しては回避行動や攻撃行動を示す。しかしながら、どのようにして特定の個体についての記憶と、「好き」や「嫌い」といった正や負の情動を連合させているのか、また、連合の結果、どのようにして行動出力に至るのかという神経メカニズムについては未知な点が多い。

一方、これまで申請者のグループでは、「社会性記憶が海馬の腹側 CA1 (vCA1) ニューロンに貯蔵されている」ことを見出してきた。vCA1 ニューロンは、ある決まったニューロン集団の組み合わせで、特定の個体についての記憶を保持しており、そのニューロン集団のみを特異的に光遺伝学で興奮誘導することにより、人為的に記憶を想起させることができた。更に、その人為的な記憶想起の最中に、電気刺激による恐怖刺激やコカインによる快感刺激のシグナルを与え、記憶と情動とを人工的に連合させることにより、マウスはその相手に対して忌避行動や接近行動を示すようになった。以上の事実は、vCA1 ニューロンは、社会性記憶を保持しているだけでなく、その記憶と正や負の情動とを連合させることにより、適応的な行動出力に至るための神経基盤を有している事を示唆していた。

また申請者グループでは、この社会性記憶を保持している海馬 vCA1 ニューロン集団が情動中枢である扁桃体基底外側部 (BLA) に直接神経投射している事を見出していた。BLA には恐怖刺激と快感刺激のそれぞれに反応する二種類のニューロン集団が存在しており、更に、その BLA ニューロンは社会性行動を制御する側坐核という神経核に対し直接神経投射している。以上の点を総合し、申請者は「海馬に蓄えられた個体記憶の情報が、情動を司る扁桃体において、正や負の感情と連合する」という仮説を立て、本研究に着手した。

2. 研究の目的

本研究は、光遺伝学的手法と神経生理学的手法により、海馬と扁桃体の一連のニューロン集団の情報リレーに着目し、(1)特定の個体に対して抱く情動がどのような神経メカニズムで記載されているのか、また、(2)どのような神経生理学的なルールで特定の個体への好き・嫌いが表象されているのか、という2点に主眼を置き、「社会性記憶と情動情報の連合を司る神経メカニズム」の解明を目指した。

3. 研究の方法

「好き・嫌い」の情動発現のために、海馬の社会性記憶ニューロンから、恐怖ニューロン・快感ニューロンへの神経興奮の伝達が必須なのかどうかを検証した。具体的には、自然状態で社会性記憶と負の情動とを連合させる「社会性敗北行動アッセイ」と、光遺伝学による人為的な連合により強い行動発現を引き起こせる「メモリーインセプション実験」の両者を用いて、記憶形成時または記憶想起時に、標的細胞または標的神経回路の興奮を阻害し行動変化を評価した。興奮阻害にあたっては、緑レーザーで神経興奮を抑制する光遺伝学タンパク質 eArchT を、Cre 組み換え依存的に発現する AAV を顕微注入して行う。これまで申請者の研究グループでは、扁桃体の恐怖ニューロン・快感ニューロン特異的に発現する遺伝子 Respo2 と Ppp1r1b、および、腹側 CA1 ニューロンに発現する Trpc4 遺伝子を利用し、それぞれのプロモーター下流で Cre を発現するマウス系統を用意することで、細胞種特異的な遺伝学的制御を可能にした。

また、申請者がこれまで行ってきた *in vivo* レベルでの当該ニューロンの神経生理学的特徴を明らかにするため、上記 Cre 発現マウス系統と、Cre 組み換え依存的に Ca²⁺インジケータータンパク GCaMP6f を発現する AAV を用いて、脳内内視鏡により社会性敗北行動アッセイ前後での神経活動パターンを明らかにした。

4. 研究成果

社会性記憶を貯蔵する海馬の腹側 CA1 ニューロンが、情動中枢である扁桃体に対して直接神

経投射を伸ばしており、この神経経路を用いて、社会性記憶と正や負の情報情報を連合していることが明らかになった。また、記憶と情動情報連合の際の、神経生理学的特徴の一端を明らかにした。(現在、論文投稿準備中であるため、データの詳細は割愛)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Watarai Akiyuki, Tao Kentaro, Wang Mu-Yun, Okuyama Teruhiro	4. 巻 68
2. 論文標題 Distinct functions of ventral CA1 and dorsal CA2 in social memory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 29 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.conb.2020.12.008	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 Chung Myung, Wang Mu Yun, Huang Ziyang, Okuyama Teruhiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Diverse sensory cues for individual recognition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 507 ~ 515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12697	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 Saori Yokoi, Kiyoshi Naruse, Yasuhiro Kamei, Satoshi Ansai, Masato Kinoshita, Mari Mito, Shintaro Iwasaki, Shuntaro Inoue, Teruhiro Okuyama, Shinichi Nakagawa, Larry J Young, Hideaki Takeuchi	4. 巻 117
2. 論文標題 Sexually dimorphic role of oxytocin in medaka mate choice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 4802-4808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1921446117	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 該当する

1. 著者名 Akiyuki Watarai, Satoko Tsutaki, Katsuhiko Nishimori, Teruhiro Okuyama, Kazutaka Mogi, Takefumi Kikusui	4. 巻 720
2. 論文標題 The blockade of oxytocin receptors in the paraventricular thalamus reduces maternal crouching behavior over pups in lactating mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience letters	6. 最初と最後の頁 134761 - 134761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.134761	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 Teruhiro Okuyama	4. 巻 129
2. 論文標題 Social memory engram in the hippocampus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.05.007	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 自閉症スペクトラムにおける社会性記憶異常の神経メカニズムの解析
3. 学会等名 2020年度 難治疾患共同研究拠点シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 海馬における社会性記憶の表象メカニズム
3. 学会等名 第三回 三融会・武田神経科学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 他者を記憶する海馬の神経メカニズム
3. 学会等名 日本行動神経内分泌研究会 (JSBN) (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 海馬における社会性記憶の神経メカニズム
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会年会・第42回日本生物学的精神医学会年会・第4回日本精神薬学会総会 (NPBPPP2020) (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 奥山輝大
2. 発表標題 海馬における社会性記憶の表象メカニズム
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in the hippocampus
3. 学会等名 Toyama Forum for Academic Summit on "Dynamic Brain" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 光遺伝学を用いた、海馬における社会性記憶の解析
3. 学会等名 日本動物学会 第90回 大阪大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory representation in the hippocampus
3. 学会等名 光操作研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory engram in the hippocampus
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Asia, Francis Crick Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Social memory engram in the hippocampus
3. 学会等名 第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会 (FAOPS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teruhiro Okuyama
2. 発表標題 Neural mechanisms underlying positive and negative valence of social memory
3. 学会等名 第41回 日本神経科学学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------