

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料
〔令和2（2020）年度 中間評価用〕

平成30年度採択分
令和2年3月31日現在

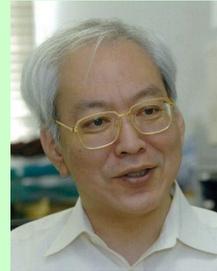
アイドリング状態の脳における情報処理メカニズム

Mechanisms underlying information processing
in idling brain

課題番号：18H05213

井ノ口 馨 (INOKUCHI, KAORU)

富山大学・学術研究部医学系・教授



研究の概要

脳は潜在意識下でも活動(アイドリング状態の脳)しており高次の脳機能を担っていると思われるがその活動には不明な点が多い。本研究では、アイドリング中の神経細胞集団の活動の特徴とそれらの神経活動が担う機能を解析し、潜在意識下の脳活動と顕在意識上の脳活動がどのように相互作用し、かつ機能分担して複雑な脳機能を担っているのかを明らかにする。

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学、アイドリング脳、記憶エングラム、睡眠、リプレイ、潜在意識

1. 研究開始当初の背景

ヒト脳は課題遂行中だけでなく、睡眠中や休息時にも活動を続けておりアイドリング状態であることが明らかにされてきた。マウスやラットなどの実験動物でもfMRIを用いた研究で、前頭前野や海馬などの脳領域で同様の活動が観察されている。この活動時には、脳は課題遂行中と同等のエネルギーを消費している。脳は潜在意識下でも活動(アイドリング状態の脳)しており、今までに蓄積した記憶を呼び出し照合し、情報の統合等を行っていると思われるが、アイドリング脳活動が何を行っているのかについての包括的な理解にはほど遠い。

2. 研究の目的

最先端の神経活動計測・操作テクニックを駆使して、従来アプローチ不可能であった「アイドリング中の脳活動の種々の機能を明らかにし、脳機能に占めるアイドリング活動の位置づけを明確化する」ことを目的とする。具体的には次の二つの学術的「問い」にアプローチする。

- アイドリング中に脳はどのような活動をして情報を処理しているのか？
- アイドリング中の脳活動はどのような機能を持っているのか？

3. 研究の方法

アイドリング脳が果たすであろう様々な機能を解析するために、その解析に適した様々なマウスの学習課題の開発を進める。特にアイドリング中に行っていると思われる

高次の脳機能として、「推論」、「情報の相互作用」、「論理的意思決定」、「共通性抽出」、「スキーマ」などを取り上げ、それぞれの脳機能を独自に判定できる学習課題の開発を進める。確立できた個々の学習課題を用いて、アイドリング脳がそれぞれの機能を果たしているか否かを検討する。さらに、超小型内視顕微鏡を用い、カルシウム動態を指標として、上記課題を遂行前後のアイドリング中の脳神経活動を計測し、得られる大規模データから数理解析によりセルアセンブリ活動の特徴を抽出する。

また、リプレイしたセルアセンブリやプレプレイしたセルアセンブリの活動を、MiLSS/U-FEIS等の先端的技術を用いてアイドリング中に操作し、その後の記憶やセルアセンブリに与える影響を調べる。アイドリング中の各フェーズ間の相違や覚醒時の活動との比較を念頭に置いて解析する。

4. これまでの成果

従来の研究ではパプロフ型条件付けをはじめとする比較的単純な学習課題を用いて、アイドリング脳活動の機能として記憶の固定化などに注目した研究がほとんどであった。アイドリング脳はより複雑な情報処理も行っていると想定されるので、それに適した複数の学習課題を開発した。

推論

コンテキスト(部屋)と報酬(餌)を組み合わせたマウスの「推論課題」を開発した。短期間の集中的な学習により、マウスは正答

率 80%を超えるパフォーマンスを達成した。学習直後の睡眠を剥奪すると、正答率はチャンスレベルに低下したことから、推論には学習後の睡眠が重要であることが示された。睡眠剥奪によるストレスなどの非特異的な影響を除くために、クローズドループ光操作系を用いて学習直後の睡眠時(レムおよびノンレム)に大脳皮質の anterior cingulate cortex (ACC)の神経活動を特異的に抑制すると、正答率はチャンスレベルに低下した。一方で、学習直後のレム睡眠特異的にクローズドループ光操作系で MEC(medial entorhinal cortex)から ACC への投射線維を特異的に活性化すると正答率が有意に上昇したことから、アイドリング脳活動の中でもレム睡眠中の MEC ACC 投射線維の活動が推論に重要であることが明らかになった。これらの結果はレム睡眠中の脳活動が推論という高次の脳機能を担っていることを示している。

潜在意識下の記憶の相互作用(ミュートエングラム)

時間の経過に伴って記憶が消失したあとも記憶痕跡(エングラム)自体は脳内に残っている場合があることを見だし、記憶のミュートエングラムという新しい概念を発見した。ミュートエングラムは、それ自体では記憶を想起させることはできないものの、その後の類似の体験に対して影響を与えることを発見し、記憶としては脳内に残っていないように見えるミュートエングラムが、その後の体験の記憶と相互作用して影響を与えるという現象を見いだした。すなわち、ミュートエングラムは潜在意識下で働いていると想定され、その活動状態や機能を明らかにすることで脳が持つ潜在的な能力を解き明かす糸口になると期待される。

以上の学習課題に加えて、論理的意思決定の行動課題、コンテキストの共通性を抽出する学習課題、スキーマ学習課題を開発した。それぞれ、アイドリング脳活動依存的に共通性の抽出率向上や学習のスピード増加が見られ、アイドリング脳活動の機能解析に適した行動実験系として今後活用していく。

記憶エングラムのプレプレイ

学習経験のないナイーブマウスを用い、学習課題を与える前のアイドリング時の神経活動を計測し、学習時のセルアセンブリ活動と比較した。プレプレイ活動を示したセルアセンブリが優先的に学習後のリプレイや想起時に現れたことから、プレプレイセルアセンブリが記憶エングラムに優先的に取り込まれることが明らかになった。

技術開発

U-FEIS/MISS を用いて脳活動を計測中に、特定のセルアセンブリ活動を検出し、直ちにトリガー信号を出して別のセルアセンブリ特異的に光照射して神経活動を自在に制御できるクローズドループ光操作系を開発し

た。

5. 今後の計画

行動課題「推論」、「情報の相互作用」、「論理的意思決定」、「共通性抽出」、「スキーマ」等を用い、アイドリング脳のどのような神経活動が重要な役割を果たしているのかを明らかにする。それらに關与する脳領域を調べ、光操作系や化学遺伝学により特定のセルアセンブリ活動を操作し行動への影響を調べる。超小型内視顕微鏡を用いた in vivo カルシウムイメージング法で脳内神経活動を詳細に解析し、アイドリング中の神経活動の特徴を明らかにする。以上を通じて、アイドリング脳活動と意識上の脳活動がどのように相互作用し、かつ機能分担して複雑な脳機能を担っているかを明らかにする。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

- Asai H, Ohkawa N, Saitoh Y, Ghandour K, Murayama E, Nishizono H, Matsuo M, Hirayama T, Kaneko R, Muramatsu S, Yagi T and Inokuchi K. (2020) Pcdh8 deficiency affects hippocampal CA1 ensemble activity and contextual fear discrimination. *Molecular Brain*,13: 7, 2020.
- Ghandour K, Ohkawa N, Fung CCA, Asai H, Saitoh Y, Takekawa T, Okubo-Suzuki R, Soya S, Nishizono H, Matsuo M, Osanai M, Sato M, Ohkura M, Nakai J, Hayashi Y, Sakurai T, Kitamura T, Fukai T, and Inokuchi K. (2019) Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nature Communications*,10: 2637, 2019.
- Oishi N, Nomoto M, Ohkawa N, Saitoh Y, Sano Y, Tsujimura S, Nishizono H, Matsuo M, Muramatsu S, and Inokuchi K. (2019) Artificial association of memory events by optogenetic stimulation of hippocampal CA3 cell ensembles. *Molecular Brain*,12: 2, 2019.
- Abdou K, Shehata M, Choko K, Nishizono H, Matsuo M, Muramatsu S, and Inokuchi K. (2018) Synapse-specific representation of the identity of overlapping memory engrams. *Science*, 360, 1227-1231.
- 2019年 高峰記念第一三共賞(記憶の連合とアイデンティティの物理化学的実体とメカニズム)
- 2019年 内藤記念科学振興賞(記憶の連合と保存の物理化学的メカニズム)
- 2019年 紫綬褒章(神経科学功績)

7. ホームページ等

<http://www.med.u-toyama.ac.jp/bmb/index-j.html>