

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14856

研究課題名(和文) 前障の情報統合における脳領域間協調的神経活動の制御

研究課題名(英文) The functional role of the claustrum in information integration

研究代表者

雨宮 誠一郎 (Amemiya, Seiichiro)

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・研究員

研究者番号：20796015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：前障は、脳の広範な領域と神経連絡する特異な解剖学的特徴を持つ脳領域である。その特徴から、前障は高次の情報処理に関係すると考えられているが、前障の機能の実体は明らかとなっていない。本研究では、前障の機能について、前障の神経活動を選択的に実験操作できる遺伝子改変マウスを用いて検討した。本研究によって、前障が異なる刺激や情報を関連付ける連合学習へ関与することが明らかとなった。このことから、前障が情報統合に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前障は、脳の広範な領域と相互的に結合する他の脳領域とは異なる特徴を持つことが知られていた。この特徴から、前障は脳の高次の情報処理を支える重要な機能を担うと考えられてきた。本研究の成果は、全体性の高い情報処理システムである脳の調節機構と情報処理原理の理解を深めるとともに、脳疾患の治療や情報技術開発など現代社会の様々な課題解決と発展に貢献する。

研究成果の概要(英文)：The claustrum is a brain region that has specific anatomical features of wide-spread connections with other brain regions. Because of the anatomical features, the claustrum has been proposed to play a role in higher information processing, however, its function remains poorly understood. In this research, we investigated the function of the claustrum using genetically engineered mice that can selectively manipulate neural activity in the claustrum. We found that the claustrum is involved in associative learning, which is a process to link a stimulus to other information, suggesting that the claustrum plays a role in information integration.

研究分野：神経科学

キーワード：前障 電気生理学

## 1. 研究開始当初の背景

前障は大脳皮質と基底核の間に存在する不規則なシート状の脳部位であり、広範な脳領域と神経連絡するという他の脳領域には見られない解剖学的特徴を持つ。この特異な特徴から、前障は意識の生成など、脳高次機能に重要な役割を担うことが考えられてきた。しかしながら、前障はその位置と形態のために外科的・薬理的な実験操作が困難であり、その機能の解析は進んでいない。研究代表者が所属する研究チームはこれまでに、前障ニューロン特異的に DNA 組換え酵素 Cre を発現するトランスジェニックマウス (Cla-Cre マウス) を樹立した。このマウスを対象に、Cre 依存的に外来遺伝子を発現させることで、前障ニューロンの選択的な可視化や実験操作が可能となった。Cla-Cre マウスによって、これまで難しかった前障の機能の詳細な解析を進めることができる。

前障が脳の広範な領域と神経連絡するという解剖学的特徴から、前障が様々な脳領域で処理された情報の統合に重要な役割を担うことが考えられている。情報統合は、刺激と価値の情報とを関連付けて覚える連合学習に重要な機能である。前障が情報統合に関連するのならば、前障の神経活動は、連合学習および連合学習に関わる海馬など脳領域の神経活動の調節に関与していると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は、前障が連合学習へ関与するの否かを明らかにすることを目的とする。そのために、Cla-Cre マウスを用いて、前障の神経活動を操作し、連合学習および海馬の神経活動へ及ぼす影響を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 前障の連合学習への関与

実験には、前障ニューロン特異的に DNA 組換え酵素 Cre を発現させた Cla-Cre マウスを用いた。前障の連合学習への関与は、T 型迷路を用いた空間的 2 選択肢弁別課題により評価した。この選択課題では T 型迷路の左右の通路に異なる量の報酬を配置し、Cla-Cre マウスに左右通路を自由選択させた。左右に配置する報酬の量はスクロースペレットの数により操作し、一方の通路にはペレット 1 個、もう一方にはペレット 4 個を配置した。まず Cla-Cre マウスに、同一の報酬条件で、報酬量が大い通路の選択が 80% を超えるまで学習させた。その後、左右の通路の報酬量を逆転させ、新しい通路と報酬量の関係を学習させた。課題への前障の関与は、課題中の前障の抑制によって検討した。前障の抑制は DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) 法により実施した。あらかじめウイルスベクターによって、Cla-Cre マウスの前障ニューロンに抑制性の変異型ムスカリン受容体 hm4Di-DREADD を発現させておき、左右の報酬量の逆転学習を行う前に、前障の神経活動を抑制する群のマウスには変異型受容体のリガンドである clozapine-N-oxide (CNO) を腹腔投与し、コントロール群のマウスには saline を腹腔投与した。

### (2) 前障の連合学習関連の海馬神経活動への関与

Cla-Cre マウスに、直線路の両端を交互に訪れることでスクロースペレットが獲得できる課題をトレーニングした。Cla-Cre マウスの海馬の神経活動の記録は、海馬 CA1 領域に慢性的に埋め込んだワイヤー電極により実施した。課題遂行中の前障の神経活動の抑制は、DREADD 法により実施した。Cla-Cre マウスの前障ニューロンに hm4Di-DREADD を発現させておき、マウスが直線路を走行する前に、前障を抑制する条件では CNO を腹腔投与し、コントロール条件では saline を腹腔投与した。記録した海馬神経活動は、パワースペクトル解析により、直線路上の各位置における各周波数帯のパワーを分析した。

## 4. 研究成果

### (1) 前障の連合学習への関与

コントロール群は、報酬量の逆転後に新しい大報酬側を選択する割合が増加し、新しい小報酬側を選択する割合より大きくなった。一方で、CNO 投与群は、報酬量の逆転後の新しい大報酬側の選択の増加が抑制され、新しい大報酬側を選択する割合が新しい小報酬側を選択する割合より大きくなるはならなかった。これらの結果から、前障の抑制が、新しい場所報酬に関連付ける連合学習を阻害したことが示唆される。

### (2) 前障の連合学習関連の海馬神経活動への関与

コントロール条件では、報酬を獲得する直線路両端において、海馬の脳波の高い周波数帯域 (200Hz) のパワーが増加した。一方で、CNO 投与条件では、コントロール条件で観察された直線路両端における高い周波数帯域のパワーの増加が抑制された。先行研究により、海馬の高い周波数帯域は、学習・記憶に関連する脳波であることがわかっている。このことから、前障の抑

制が、連合学習に関わる神経活動を阻害したと考えられる。

以上の研究により、前障の抑制が、場所 報酬の連合学習を必要とする T 型迷路課題の遂行を阻害することが明らかとなった。また、前障の抑制が、報酬獲得時に観察される海馬の脳波の高い周波数帯域のパワーの増加を抑制することも明らかとなった。海馬は、学習・記憶を司る部位として、空間情報をはじめとした感覚情報や記憶情報の統合を行っているとされている。また、海馬の脳波の高い周波数帯域は、連合学習や記憶の固定に関わることで多くの研究により報告されている。以上のことから、前障は様々な情報を関連付けて統合する機能に関わることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|