

記憶の動態を明らかにする Elucidating the Dynamics of Memory

課題番号：19H05646

マックヒュー・トーマス（MCHUGH Thomas）

理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー



研究の概要（4行以内）

本研究計画は、任意の記憶の記録・固定・想起における情報（スパイク）と神経振動それぞれの役割を明らかにするものです。

研究分野：神経科学

キーワード：海馬, 皮質, 記憶, 神経振動

1. 研究開始当初の背景

脳の中では情報は神経細胞のスパイクによって伝達され、このスパイクが時空間的に組織化されることで脳は計算をし、記憶を実現しています。この組織的な活動はリズムカルな神経振動（oscillation）と呼ばれ、脳内で神経細胞同士がコミュニケーションをとるための普遍的なメカニズムです。本研究で私達は、記憶をコントロール・解読した近年の研究をさらに発展させ、海馬と皮質の神経回路において記憶に必要な情報が神経振動によってどのように組織化されるのか、また脳の機能不全や神経疾患によって時空間的に組織化された情報伝達がどのように変化するかを調べます。

2. 研究の目的

光遺伝学と in vivo 電気生理学および計算解析技術を駆使して、以下の普遍的な問いに取り組みます。

- 無数にある神経細胞の中から記憶を保存する神経細胞がどのように選ばれるのか？
- 選ばれた神経細胞はどのように接続し合っているのか？またそれは時間や経験とともにどのように変化するか？
- 記憶の固定や想起に、これらの神経細胞はどう関わるのか？
- 神経細胞の同調的な活動を人工的に起こすことで、加齢や疾患による記憶障害を治療することが出来るか？

3. 研究の方法

私達は近年、専門である電気生理学と記憶エンングラムの標識という最初期遺伝子および光遺伝学を駆使した最新の技術を組み合わせ、任意の記憶の記録に関わった神経細胞を標識、同定、操作しました（図1）。この技術を発展させ、海馬や皮質の複数部位から神経活動を同時記録し、記憶の固定および想起時の脳領域間相互作用を解析します。さらに記憶に関わる神経細胞に見られる生理学的特質を同定することで、光遺伝学的操作無しでも生理学的な活動データのみから記憶の痕跡を同定するアルゴリズムを開発します。この取り組みから、生理学的な性質に基づいて記憶の年齢や質を評価するモデルを生成し（図1）、神経疾患患者の脳において神経活動の時空間的な組織化がどのように記憶能力の改善に繋がるのか、そのメカニズムのより深い理解をもたらすことが期待されます。

How does the dynamics of memory recall evolve with time and experience?

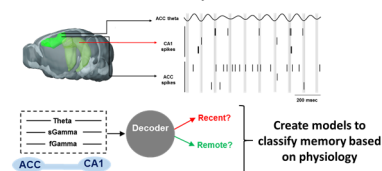


図 1

4. これまでの成果

最近発表された論文で私達は、記憶の想起中のマウスの海馬の CA1 領域と前帯状皮質の活動を、同時に電気生理学的手法で計測しました (Makino et al., 2019)。この実験で、より古い記憶の想起時には海馬と前帯状皮質の活動の同調がより強く、複数の周波数帯で見られることが分かりました。さらにこの同調は、海馬の CA1 領域における離れた神経細胞のカップリング強化にも関係していることが明らかになり、これは前帯状皮質によるスパースコーディングの編成を示唆しています。また、計画にあったように、海馬と前帯状皮質の同調パターンから記憶の年齢を推定するアルゴリズムの開発も成功しました。私達の実験結果は、記憶の固定は前頭前野-海馬間の動的カップリングを変化させ、それが記憶の年齢を示す生理学的な指標となることを示しています。

このプロジェクトは私達のもう一つの研究成果にも大いに貢献しました (Chen et al., 2020)。新奇性検知や記憶銘記に着目したこの研究は、本課題が採択される前に始まっていましたが、その完成には本課題で開発された最初期遺伝子のラベリングや光遺伝学的手法を用いた神経細胞の同定などの技術が活躍したのです。また、私達はこの研究で得られたデータに基づいて、新奇性の信号とそれが記憶痕跡に及ぼす影響を本課題の一部として追加することを決めました。

これら二つの研究成果は、海馬における記憶の動態を研究するグループとして、私達の国際的なリーダー的立ち位置を確立するものです。

5. 今後の計画

私達は Neuropixel 2.0 プローブを使った、神経活動の大規模・高密度計測を利用することを予定しています。

記憶の固定には、記憶に関連する脳の部位同士の同調した記憶痕跡細胞の活動が必要であるとされていますが、この仮説は直接証明されていません。手始めに私達は、記憶の固定に重要であるとされるリプル波活動を CA3 領域で検知し、瞬時に光遺伝学的手法で抑制することの CA1 領域の活動への影響を調べます (図 2)。また、この操作によるマウスの文脈依存性空間弁別課題の成績への影響も確認します。

上記に並行して、CA1 におけるリプル波活動の抑制が、前帯状皮質の活動と文脈依存性空間弁別課題の成績へと与える影響も調べる予定です。私達は前述の成果の通り、前帯状

皮質と CA1 の同調パターンが記憶の年齢によって変わることを明らかにしましたが、それらとリプル波活動との関係性も明らかにしようと考えています。

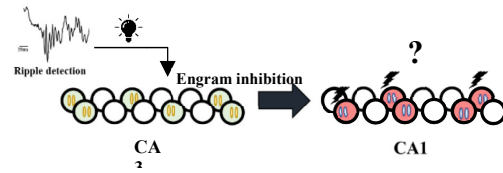


図 2 : リプル波活動中の記憶痕跡細胞の抑制。リプル波活動中に、CA3 の記憶痕跡細胞を抑制することによる CA1 の記憶痕跡細胞の活動への影響を調べます。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

Chen S, He L, Huang AJY, Boehringer R, Robert V, Wintzer ME, Polygalov D, Weitemier AZ, Tao Y, Gu M, Middleton SJ, Namiki K, Hama H, Therreau L, Chevaleyre V, Hioki H, Miyawaki A, Piskorowski RA, McHugh TJ. A hypothalamic novelty signal modulates hippocampal memory, Nature, 586(7828):270-274. (2020)

Goode TD, Tanaka KZ, Sahay A, McHugh TJ. An Integrated Index: Engrams, Place Cells, and Hippocampal Memory. Neuron 107(5):805-820. (2020)

Nakaakira Tsukahara Memorial Award, Brain Science Foundation, 2019

Makino Y, Polygalov D, Bolaños F, Benucci A, McHugh TJ (2019) Physiological Signature of Memory Age in the Prefrontal-Hippocampal Circuit. Cell Reports, 29(12), 3835-3846. Refereed.

7. ホームページ等

<http://cbs.riken.jp/en/faculty/t.mchugh/>