

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03295

研究課題名(和文) 超高速イメージング技術で海馬から皮質への記憶転送を観察する

研究課題名(英文) Ultra-fast observation of cortico-hippocampal functional dynamics

研究代表者

篠原 良章 (Shinohara, Yoshiaki)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：10425423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：海馬脳波活動測定と皮質間カルシウム活動の同時計測については、概ね予定通り行った通りの研究を行えた。幸い、シータ活動時と徐波活動の両方で海馬と皮質間で強い活動相関が観測でき、sharp wave and ripples(SWR)時の皮質活動以外に、シータ活動中の海馬と皮質全体の活動の相関性に関するデータも得られた。また、豊かな環境飼育と隔離環境飼育での海馬-皮質活動の相関については、外部環境からの刺激が少ない隔離環境飼育の方が海馬-皮質活動相関が高くなるという意外な結果となった。この結果について学術誌に報告したが、大量の訂正をリバイズで要求されたため、未だに投稿に向けてデータ解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境依存的な脳機能の修飾は神経科学のみならず、精神医学・神経病理学上も重要な問題であり、豊かな環境飼育がなぜ神経疾患に抵抗性を示すかを解明することは重要である。もともと研究では豊かな環境で脳全般の協調活動が増大するという仮説の下実験を行ったが、それとは正反対の結果を得た。左右海馬では豊かな環境飼育で協調活動が増加するので、環境操作は回路特異的に神経活動を修飾するという結果を示した。

研究成果の概要(英文)：We performed simultaneous measurement of hippocampal EEG activity and neocortical calcium activity with transgenic mice. Fortunately, we were able to observe strong activity correlations between the hippocampus and neocortex in both theta condition and slow wave activities. We compared two groups of animals which were reared in socially isolated condition (ISO) and enriched condition (ENR). In both groups, we found a correlation between hippocampal and cortical activity during theta activity as well as sharp wave and ripples (SWR). The former is a novel finding because it is technically difficult due to requirement of high time resolution. Interestingly, we observed stronger correlation between hippocampal EEG activities and neocortical calcium oscillations in ISO animals than ENR groups. After submission, a lot of analyses were demanded by reviewers. Unfortunately, due to lab move and a lot of educational duties, I still need more time to make this paper published.

研究分野：神経生理学

キーワード：海馬 大脳皮質 脳波 カルシウム活動

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動物は生後の環境によって大きく行動様式を変える。豊かな環境で飼育したマウスやラットは脳機能が向上し、またさまざまな脳の病態に対しても高い抵抗性を示すことが知られている。一方で隔離環境で飼育した動物は鬱や自閉症に似た行動様式を示す。私はラットを豊かな環境で飼育した場合、隔離環境飼育に比して海馬ガンマ波の振幅が上昇することを示した。更にガンマ波は左右で非対称な上昇をすることが分かった。海馬は空間記憶やエピソード記憶を作るためガンマ波の増大は記憶の向上を示唆するが、海馬だけでは脳機能全般の向上や病態に対する抵抗性までは説明できない。そこで、次は豊かな環境が脳の別の部位でもたらす変化に興味を持った。

2. 研究の目的

環境による脳の変化は海馬だけの現象とは考えられず、脳全体に広範な影響があると考えるのが自然である。そこで、海馬と機能的に相関が強いといわれる大脳皮質に注目し、大脳皮質のカルシウム活動が生後環境によって修飾を受ける可能性を考えた。ただ、大脳皮質のみでは何を見て良いのか分からない可能性もある。そこで海馬一皮質同期活動が飼育環境特異的に修飾を受け、さらに動物の行動タスク依存的に海馬一皮質同期活動、あるいは皮質一皮質同期活動が変化するのでないかと考え、その仮説を証明する。

3. 研究の方法

G7NG817 マウスは理研で開発されたマウスであり、アストロサイトと神経細胞にカルシウム感受性蛋白である GCaMP を発現させており、アストロサイト活動及び神経活動を経頭蓋的に観測することが可能である。このマウスの海馬に電極を留置し、マウスの状態をモニターしながらカルシウム活動を計測する。なお、マウスは離乳後隔離環境飼育を行った群 (ISO) と豊かな環境飼育を行った群 (ENR) であり、離乳操作後 4 週間経ってから計測を開始する。その後、まずシータ活動と徐波活動に脳波を大別して皮質との同期活動を計測した。また同時に、マウスが覚醒状態か睡眠状態であるかもモニターした、つまり、計 4 つの状態では海馬一皮質の相関活動を検出した。また、名古屋女子大の瀬戸らと共同で、同じマウスを使い、動物に拘束ストレスを与えた後の脳活動の変化と、その後運動することで脳波が初期状態に戻るかどうかをテストした。

4. 研究成果

海馬は記憶を形成する 部位であるが、徐々に海馬で形成された記憶は大脳皮質に移動していくと考えられており、海馬と皮質の同期活動がそのメカニズムとして提唱されている。海馬脳波活動測定と皮質間カルシウム活動の同時計測については、概ね予定通っていた通りの研究を行えた。つまり、2 つの状態 (シータ活動時と徐波活動) の両方で海馬と皮質間で強い活動相関が観測でき、他の論文でも報告がある sharp wave and ripples (SWR) 時の皮質活動以外に、シータ活動中の海馬と皮質全体の活動の相関性に関するデータも得られた。後者は時間解像度の点で技術的に難しいため、新たな知見が得られたことになる。また、豊かな環境飼育と隔離環境飼育での海馬 皮質活動の相関については、外部環境からの刺激が少ない隔離環境飼育の方が海馬 皮質活動相関が高くなるという意外な結果となった。この結果について学術誌に報告したが、大量の訂正をリバイズで要求されたため、未だに投稿に向けてデータ解析中である。リバイズ、ラボの引っ越しなどに時間がかかってしまったため、動物のタスク特異的な海馬皮質協調活動の研究までは手が届かなかったのは残念であるが、さらに研究を続けることで新たな報告を行いたい。なお、拘束ストレスを与えるマウスにおいては、拘束後にマウスの SWR 振幅が減弱し、運動によって回復することが示された。

海馬は記憶を形成する 部位であるが、徐々に海馬で形成された記憶は大脳皮質に移動していくと考えられており、海馬と皮質の同期活動がそのメカニズムとして提唱されている。海馬脳波活動測定と皮質間カルシウム活動の同時計測については、概ね予定通っていた通りの研究を行えた。幸い、2 つの状態 (シータ活動時と徐波活動) の両方で海馬と皮質間で強い活動相関が観測でき、他の論文でも報告がある sharp wave and ripples (SWR) 時の皮質活動以外に、シータ活動中の海馬と皮質全体の活動の相関性に関するデータも得られた。後者の知見を得るには高い時間解像度技術的に難しいため、新たな知見が得られたことになる。また、豊かな環境飼育と隔離環境飼育での海馬 皮質活動の相関については、外部環境からの刺激が少ない隔離環境飼育の

方が海馬 皮質活動相関が高くなるという意外な結果となった。この結果について学術誌に報告したが、大量の訂正をリバイズで要求されたため、未だに投稿に向けてデータ解析中である。リバイズ、ラボの引っ越しなどに時間がかかってしまったため、動物のタスク特異的な海馬皮質協調活動の研究までは手が届かなかったのは残念であるが、さらに研究を続けることで新たな報告を行いたい。

なお、拘束ストレスを与えるマウスにおいては、拘束後にマウスの SWR 振幅が減弱し、運動によって回復することが示された。

The hippocampus is the brain region where spatial and episodic memories are formed, but memories formed in the hippocampus is believed to gradually transferred to the neocortex, and synchronous activity between the hippocampus and neocortex has been proposed as the underlying mechanism. We performed simultaneous measurement of hippocampal EEG activity and neocortical calcium activity with transgenic mice. Fortunately, we were able to observe strong activity correlations between the hippocampus and neocortex in both theta condition and slow wave activities. We compared two groups of animals which were reared in socially isolated condition (ISO) and enriched condition (ENR). In both groups, we found a correlation between hippocampal and cortical activity during theta activity as well as sharp wave and ripples (SWR). The former is a novel finding because it is technically difficult due to requirement of high time resolution. Interestingly, we observed stronger correlation between hippocampal EEG activities and neocortical calcium oscillations in ISO animals than ENR groups. After submission, a lot of analyses were demanded by reviewers. Unfortunately, due to lab move and a lot of educational duties, I still need more time to make this paper published. We regret that we were not able to reach the task-specific hippocampal cortical cooperative activity, but we hope to report new results as we continue further research.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamazaki Reiji, Osanai Yasuyuki, Kouki Tom, Shinohara Yoshiaki, Huang Jeffrey K., Ohno Nobuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Macroscopic detection of demyelinated lesions in mouse PNS with neutral red dye	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16906-16916
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-96395-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Monai Hiromu, Koketsu Shinnosuke, Shinohara Yoshiaki, Ueki Takatoshi, Kusk Peter, Hauglund Natalie L., Samson Andrew J., Nedergaard Maiken, Hirase Hajime	4. 巻 11
2. 論文標題 Adrenergic inhibition facilitates normalization of extracellular potassium after cortical spreading depolarization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8150-8160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-87609-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Inagaki Takeshi, Fujiwara Ken, Shinohara Yoshiaki, Azuma Morio, Yamazaki Reiji, Mashima Kiyomi, Sakamoto Atsushi, Yashiro Takashi, Ohno Nobuhiko	4. 巻 155
2. 論文標題 Perivascular macrophages produce type I collagen around cerebral small vessels under prolonged hypertension in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 503~512
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00418-020-01948-9	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 Shinohara Yoshiaki, Kohara Keigo	4. 巻 33
2. 論文標題 Projections of hippocampal <sc>CA2</sc> pyramidal neurons: Distinct innervation patterns of <sc>CA2</sc> compared to <sc>CA3</sc> in rodents	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hippocampus	6. 最初と最後の頁 691~699
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hipo.23519	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 Battulga Batpurev, Shiizaki Kazuhiro, Miura Yutaka, Osanai Yasuyuki, Yamazaki Reiji, Shinohara Yoshiaki, Kubota Yoshiyuki, Hara Toru, Kuro-o Makoto, Ohno Nobuhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Correlative light and electron microscopic observation of calcium phosphate particles in a mouse kidney formed under a high-phosphate diet	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 852-860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-28103-3	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 Osanai Yasuyuki, Yamazaki Reiji, Shinohara Yoshiaki, Ohno Nobuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Heterogeneity and regulation of oligodendrocyte morphology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.1030486	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0件

〔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
研究 分 担 者	大野 伸彦	自治医科大学・医学部・教授	
	(Ohno Nobuhiko)		
	(10432155)	(32202)	

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
---------	---------