

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：38005

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02585

研究課題名（和文）記憶エンGRAMによる動的情報表現の意義、一般性およびメカニズム

研究課題名（英文）Dynamic Representation of Memory Engram in the Hippocampus

研究代表者

田中 和正（Tanaka, Kazumasa）

沖縄科学技術大学院大学・記憶研究ユニット・准教授

研究者番号：10772650

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 15,090,000円

研究成果の概要（和文）：近年の研究により、記憶の脳内表象は不安定であり時間とともに変化することが示唆されている。この現象の意義とメカニズムを明らかにするため、1）記憶エンGRAMの活動変化の機能的意義の解明、2）記憶の一貫性を保つ構造的モチーフの同定、そして3）時間経過を経ても安定して維持される新規の coding schemeの同定、を目的として研究を行った。科研費期間中、これらの目的は達成され、査読付き論文3本という形で発表する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海馬における記憶の痕跡の研究は、国際的に数多くの研究室において様々なアプローチを用いて行われている。近年では、記憶の物理的痕跡を宿した神経細胞群として記憶エンGRAMが同定され、それらの活動が記憶に必要な十分であることが示された。記憶エンGRAMから直接活動を記録して、その情報保存の基本ルールを解明する試みは申請者が2018年に初めて行った。ところが、その結果は予想に反するものであり、本来安定であるべき記憶の表象が不安定であることの意義とそのメカニズムは、記憶研究におけるもっとも重要な問題であると考えられる。本研究成果は、その問いに直接答えるという意味において、学術的価値が高いと自負している。

研究成果の概要（英文）：Recent studies suggest that representations of memory are unstable and drift over time. To understand the significance and mechanism of this phenomenon, we aim to 1) elucidate the significance of remapping in the activity of memory engram, 2) identify ultrastructural motifs that achieve consistency of memory, and 3) identify a novel coding scheme that is consistent across time. During the funding period, these three aims were successfully achieved, and we plan to publish three peer-reviewed papers out of this study.

研究分野：神経科学

キーワード：海馬 場所細胞 最初期遺伝子 記憶エンGRAM 文脈記憶

1. 研究開始当初の背景

脳はいかにして情報を保存しているのでしょうか？この根本的問題には二つの意味があり、第一には記憶の物理的痕跡は何かという問い、第二には記憶の物理的痕跡がいかにして神経活動を修飾して情報の保存に至るのか、という問いである。

第一の問いに対しては、LTP に代表されるようなシナプス可塑性が記憶の物理的な素子であると考えられ、その見方を示す実験的証拠も積み上げられてきた (Neves, Cooke & Bliss, 2008)。この見方と合致するように、シナプス可塑性に関与する分子の阻害によって、海馬場所細胞の安定性が損なわれるという知見も報告されている (McHugh et al., 1996; Kentros et al., 1998)。一方で、近年の技術的進歩によって得られた新たな知見はこうした見方と真っ向から対立する。第一に、自由行動下マウスのカルシウムイメージングから、長期的には場所細胞は極めて動的であることが分かってきた (Ziv et al., 2013)。これは、数日あるいは数週間にわたって同じ細胞を記録し続けることが難しいテトロード記録では得られなかった知見である。第二に、記憶エングラムは場所細胞のような活動パターンを再現せずともその場所についての記憶を想起することが可能である (例: Ryan et al., 2015)。一連のエングラム研究では、標識された細胞群を 4 or 20 Hz で発火させることにより、文脈記憶の想起を誘導している。この刺激プロトコルでは、海馬細胞が動物の位置によらず常に一定の発火率で発火しており、場所細胞の発火パターンとは全く異なる。これらの発見は、記憶想起時に再構成される活動パターンとは、一つ一つの神経細胞が示す同一の発火パターンではないことを示唆している。さらに驚くべきことに、海馬記憶エングラムの場所細胞としての活動は極めて不安定であり、同じ環境における場所受容野を動的に変化させていることが分かった (Tanaka* et al., 2018)。では、記憶の想起時に再構成される情報は、一見異なるように見える活動パターンからどのようなアルゴリズムによって同一性が担保され、どのように表現されているのであろうか？この問いに答えるためには、記憶エングラムの活動パターンやその入出力関係を自由行動下マウスで詳細に解析する必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、1) 記憶エングラムによる情報表現が動的であることの意義、2) 発火パターンの動的変化を生み出す構造的メカニズム、3) 動的なふるまいに潜む一貫性を明らかにすることで、神経ネットワークによる情報保存の基本ルールを解明する。

3. 研究の方法

- 1) 記憶エングラムによる情報表現が動的であることの意義
文脈記憶を構成する様々な情報の保存を試験する行動実験を設計し、その際の記憶エングラムの活動を解析する。具体的には、自由行動下の c-Fos-tTA マウスからテトロード記録を行い、同時に記憶エングラムを Channel Rhodopsin (ChR) で標識、記録後に光遺伝学的同定法により同定する。
- 2) 発火パターンの動的変化を生み出す構造的メカニズム
c-Fos-tTA マウスによる記憶エングラムの標識と、ASPaRac1 プローブによる増強スパインの標識とを組み合わせることで、記憶獲得時に増強されたスパイン、すなわち記憶痕跡を標識して、電子顕微鏡観察からその構造的特徴を明らかにする。
- 3) 動的なふるまいに潜む一貫性
c-Fos-tTA マウスによる記憶エングラムの標識とテトロード記録およびカルシウムイメージングの組み合わせから、記憶エングラムの不安定な活動の中に見られる長期的な一貫性を明らかにする。

4. 研究成果

- 1) 記憶エングラムによる情報表現が動的であることの意義
当初の予定通りの実験は完了し、データ解析も順調に進んでいる。マウスが行動実験遂行のために用いる情報の種類によって、記憶エングラムの活動が異なる挙動を示すことが明らかになり、この結果をもとに論文執筆を進めている。2024 年内の論文投稿を予定している。

- 2) 発火パターンの動的変化を生み出す構造的メカニズム
標識スパインの電子顕微鏡イメージングは順調に進んでおり、予定していたデータ取得は間もなく完了する。ボトルネックであるデータ解析、特に電子顕微鏡画像からの神経構造抽出は膨大な時間を要し、作業短縮のため AI を用いた自動抽出(CDeep3M; Haberl et al., 2018)へとアプローチを変えている。抽出が完了したデータから、すでに記憶痕跡として有望な構造モチーフをいくつか同定しており、今後はさらに解析を進めることで、記憶痕跡が機能するための構造的メカニズムの解明を目指す。
- 3) 動的なふるまいに潜む一貫性
一般的な場所細胞とは異なる性質の活動パターンが存在することを明らかにした。この活動パターンは場所細胞の活動とは独立して存在しており、マウスが経験している文脈を神経活動から解読する上で、場所細胞の活動を用いた解読よりも優れていることが分かった。本テーマのデータ取得と解析はほぼ完了し、論文投稿準備中である。

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 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takahashi TM, Hirano A, Kanda T, Saito VM, Ashitomi H, Tanaka KZ, Yokoshiki Y, Masuda K, Yanagisawa M, Vogt KE, Tokuda T, Sakurai T	4. 巻 2(11)
2. 論文標題 Optogenetic induction of hibernation-like state with modified human Opsin4 in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Rep Methods	6. 最初と最後の頁 na
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crmeth.2022.100336	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 -
1. 著者名 Mokhothu Thato Mary, Tanaka Kazumasa Zen	4. 巻 15
2. 論文標題 Characterizing Hippocampal Oscillatory Signatures Underlying Seizures in Temporal Lobe Epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 na
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnbeh.2021.785328	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 -
1. 著者名 Nambu Miyu F., Lin Yu-Ju, Reuschenbach Josefina, Tanaka Kazumasa Z.	4. 巻 75
2. 論文標題 What does engram encode?: Heterogeneous memory engrams for different aspects of experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Opinion in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 102568 ~ 102568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.conb.2022.102568	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 -
1. 著者名 Horii-Hayashi Noriko, Masuda Kazuya, Kato Taika, Kobayashi Kenta, Inutsuka Ayumu, Nambu Miyu F., Tanaka Kazumasa Z., Inoue Koichi, Nishi Mayumi	4. 巻 17
2. 論文標題 Entrance-sealing behavior in the home cage: a defensive response to potential threats linked to the serotonergic system and manifestation of repetitive/stereotypic behavior in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnbeh.2023.1289520	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 -

1. 著者名 Li Haowei, Tamura Risako, Hayashi Daiki, Asai Hirotaka, Koga Junya, Ando Shota, Yokota Sayumi, Kaneko Jun, Sakurai Keisuke, Sumiyoshi Akira, Yamamoto Tadashi, Hikishima Keigo, Tanaka Kazumasa Z., McHugh Thomas J., Hisatsune Tatsuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Silencing dentate newborn neurons alters excitatory/inhibitory balance and impairs behavioral inhibition and flexibility	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adk4741	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Andreoli L, Tomonaga S, Wickens J, Tanaka KZ
2. 発表標題 The more the merrier. Is more than one trial necessary for accurate navigational strategy assessment in a dual-solution plus maze
3. 学会等名 FENS Forum 2022, International Neuroscience Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanaka KZ
2. 発表標題 Dynamic Nature of Memory Representation and the Hippocampal Network
3. 学会等名 Learning and Memory Meeting at NIPS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanaka KZ
2. 発表標題 Contextual representation outside of 'place fields'
3. 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of The Physiological Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tanaka KZ
2. 発表標題 Dynamic Nature of Memory Representation and the Hippocampal Network Revealed by the Hibernation-like State
3. 学会等名 Japanese Society of Sleep Research Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------