

令和 6 年 9 月 17 日現在

機関番号：32651

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18564

研究課題名（和文）無意識の記憶を制御する神経メカニズムの解明

研究課題名（英文）Understanding the neural mechanisms of unconscious memory

研究代表者

渡部 文子（Watabe, Ayako）

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：00334277

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：快・不快といった情動は生存にとって重要であり、情動記憶研究は世界中で活発に進められている。従来の研究では、情動記憶における無条件刺激の経路として大脳皮質による高次処理を介した経路が注目されてきたが、我々は脳幹から扁桃体へのボトムアップ経路が無条件刺激として機能し、人工的な嫌悪記憶を形成することを明らかにした。また、視床から扁桃体経路による記憶制御と抑制性修飾を見出した。さらに、脳幹から視床下部や腹側被蓋野経路でも人工的記憶を形成することを明らかにし、関連する神経修飾因子の特定や、経路・細胞種特異的な機構を発見した。本成果は、神経科学に加え基礎医学や心理学の分野の発展に貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去の経験を記憶しその後の行動を適応的に調節することは動物の生存に重要である。情動制御に重要な扁桃体には脳幹からの直接経路と視床や皮質からの間接経路による入力がある。本研究では、直接経路の人工的操作による記憶が通常の恐怖記憶と異なる性質を見出し、皮質からの信号とは異なる制御を受けられる可能性が示された。また、視床から扁桃体への経路ではポストシナプスの細胞内シグナル系の関与をあきらかにした。さらに、扁桃体以外の皮質下領域への直接経路による人工的な記憶操作にも成功し、記憶の多階層による制御メカニズム解明に貢献した。将来的には、記憶障害やストレス関連障害などの治療法開発に繋がる可能性も考えられる。

研究成果の概要（英文）：Positive and negative affection is important for animal survival, and research on emotions and memory has been actively conducted worldwide. Previous studies have focused on the unconditioned stimulus signals via highly processed thalamic and cerebral pathways. Here, we have found that parabrachial-to-amygdala pathway functions as unconditioned stimulus and forms an artificial aversive memory. We also found that aversive memory formation is mediated via thalamus-to-amygdala pathway, and inhibitory interneuron is involved in its modulation. Moreover, artificial memories were formed by stimulating the pathways from parabrachial to hypothalamus and ventral tegmental area. By electrophysiological and behavioral analyses, we identified neuromodulators involved in the memory formation and discovered pathway- and cell type-specific mechanisms. These findings will contribute to the development of the fields of basic medicine and psychology as well as neuroscience.

研究分野：神経生理学

キーワード：情動 可塑性 脳幹 扁桃体 マウス

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

痛い目にあった場所や環境を記憶することは生存に必須の機能であり、負情動記憶は世界中で研究されてきた。古典的恐怖条件付け課題は、音や場所などの条件刺激と痛みなどの無条件刺激との連合学習課題であり、連合形成の場として扁桃体が広く知られている。従来 of 先行研究では、無条件刺激の経路として、脳幹から視床、大脳皮質を経て扁桃体に入る間接経路が注目されてきたが、我々はこれまで、脳幹から扁桃体中心核への直接経路が無条件刺激として機能し、人工的な恐怖記憶を形成することができることを世界に先駆けて報告してきた (Nagase et al., *Curr Opin Behav Sci*, 2019)。

## 2. 研究の目的

本研究では、直接経路は皮質などの高次処理を経ない経路であり、意識に上らない感覚情報と捉えることが出来るのではないだろうかと考え、その検証として直接経路による無意識の記憶の制御機構に迫り、また、神経回路への介入操作に優れたマウスを用いることで、記憶の制御に関わるシナプス伝達特性やその修飾メカニズムにも迫ることを目的とした。

## 3. 研究の方法

マウス行動実験において、古典的な恐怖条件づけを発展させて、無条件刺激と連合した条件刺激と連合していない条件刺激との弁別を可能とする弁別・汎化課題および消去学習課題を立ち上げることで、無意識の記憶を評価した。さらに、光遺伝学的手法と新たに開発した細胞内シグナル系操作を可能とするオプトツールとを組み合わせることで、恐怖記憶制御における汎化や消去を経路特異的に検討するための行動実験系も検討した。また、急性脳切片における電気生理学的手法と光遺伝学的手法を組み合わせることで、記憶形成に関与する扁桃体や他の皮質下領域でのシナプス伝達特性およびその修飾メカニズムの解析を行った。

## 4. 研究成果

記憶の質的な違いの評価に関して、マウスの行動タスクを複数確立した。古典的な恐怖条件づけ実験系を発展させ、無条件刺激と連合した条件刺激と連合していない条件刺激との弁別を可能とする弁別記憶タスクや、記憶の汎化・消去の評価タスクを立ち上げた。これらの実験系と光遺伝学的手法と組み合わせることで、経路特異的な記憶制御機

構とその質的な相違を見出している（投稿準備中）。また、電気生理学的アプローチにより、恐怖条件づけ前後での扁桃体の興奮性細胞の興奮/抑制バランスの可塑性を調べ、記憶制御における情報伝達の機構をシナプスレベルで明らかにした（Morishima et al., *Front. Cellular Neurosci.*, 2023）。さらに、新たに開発した細胞内シグナル系操作を可能とするオプトツール（opto-PLC 3）を用いることで、恐怖記憶を光で操作することに成功し、扁桃体を介した恐怖記憶のメカニズムを分子・回路・個体レベルで明らかにした（Kim et al., *Cell Chem. Biol.*, 2024）。

さらに皮質下領域の関与として、脳幹の腕傍核から視床下部の傍視床下核（Parasubthalamic nucleus, PSTN）への投射回路について、組織学的・電気生理学的な特徴を解明し、嫌悪記憶や恐怖による摂食抑制における役割を見出した。さらに、Creドライバーマウス等を用いた解析により、PSTNにおける細胞種の絞り込みに成功し、神経修飾因子の1つである下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）発現細胞が機能することを明らかにした。とりわけ、嫌悪記憶の形成には、PACAPシグナル伝達が関与することも発見した（Nagashima et al., *Nat. Commun.*, 2022）。

また、腕傍核から中脳の腹側被蓋野（VTA）への経路についても、行動学的解析を行い、行動タスクに応じて正負の情動シグナルを伝達しうることを発見した。特に、負の情動シグナルは嫌悪記憶の形成に関与することが示唆された。また、VTAの抑制性細胞が、負の情動シグナルを調節していることも発見し、嫌悪記憶の制御に関する回路・個体レベルの知見を見出した（Nagashima et al., *Front. Neural Circuits*, 2023）。

さらに、経験依存的な味覚情動の変容機構について解析し、皮質や扁桃体を含む皮質下領域の知見を得た（Hamada et al., *Mol. Brain*, 2023）。また、分子や神経回路と無意識の記憶との因果関係に迫るため、細胞内シグナル伝達を操作する新規ツール（cAMPシグナル操作ツール（bPAC-Syn1a）やPLCシグナル操作ツール（opto-PLC 3））を開発した。これらのツールにより、記憶形成に関与する回路の特性や細胞内シグナル伝達と記憶制御との因果関係を明らかにした（Nagase et al., *Cell Rep. Meth.*, 2024; Kim et al., *Cell Chem. Biol.*, 2024）。

以上の研究成果により、無意識の記憶に関する神経回路メカニズムとその脳領域固有の制御に関する理解が大きく進展した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kim Yeon-Jeong, Tohyama Suguru, Nagashima Takashi, Nagase Masashi, Hida Yamato, Hamada Shun, Watabe Ayako M., Ohtsuka Toshihisa	4. 巻 -
2. 論文標題 A light-controlled phospholipase C for imaging of lipid dynamics and controlling neural plasticity	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	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） 10.1016/j.chembiol.2024.03.001	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 Nagase Masashi, Nagashima Takashi, Hamada Shun, Morishima Mieko, Tohyama Suguru, Arima-Yoshida Fumiko, Hiyoshi Kanae, Hirano Tomoha, Ohtsuka Toshihisa, Watabe Ayako M.	4. 巻 4
2. 論文標題 All-optical presynaptic plasticity induction by photoactivated adenylyl cyclase targeted to axon terminals	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell Reports Methods	6. 最初と最後の頁 100740 - 100740
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crmeth.2024.100740	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 Morishima Mieko, Matsumura Sohta, Tohyama Suguru, Nagashima Takashi, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Watabe Ayako M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Excitatory subtypes of the lateral amygdala neurons are differentially involved in regulation of synaptic plasticity and excitation/inhibition balance in aversive learning in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular 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/fncel.2023.1292822	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 Nagashima Takashi, Mikami Kaori, Tohyama Suguru, Konno Ayumu, Hirai Hirokazu, Watabe Ayako M.	4. 巻 17
2. 論文標題 State-dependent modulation of positive and negative affective valences by a parabrachial nucleus-to-ventral tegmental area pathway in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	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/fncir.2023.1273322	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 Hamada Shun, Mikami Kaori, Ueda Shuhei, Nagase Masashi, Nagashima Takashi, Yamamoto Mikiyasu, Bito Haruhiko, Takemoto-Kimura Sayaka, Ohtsuka Toshihisa, Watabe Ayako M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Experience-dependent changes in affective valence of taste in male mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-023-01017-x	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 Abe Manabu, Nakatsukasa Ena, Natsume Rie, Hamada Shun, Sakimura Kenji, Watabe Ayako M., Ohtsuka Toshihisa	4. 巻 13
2. 論文標題 A novel technique for large-fragment knock-in animal production without ex vivo handling of zygotes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-29468-1	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 Nagashima Takashi, Tohyama Suguru, Mikami Kaori, Nagase Masashi, Morishima Mieko, Kasai Atsushi, Hashimoto Hitoshi, Watabe Ayako M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates fear-induced suppression of feeding in male mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35634-2	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 Tsunogai Toshiki, Ohashi Toya, Shimada Yohta, Higuchi Takashi, Kimura Ayaka, Watabe Ayako M., Kato Fusao, Ida Hiroyuki, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Hematopoietic stem cell gene therapy ameliorates CNS involvement in murine model of GM1-gangliosidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Methods & Clinical Development	6. 最初と最後の頁 448-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omtm.2022.04.012	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 遠山卓、渡部文子	4. 巻 74
2. 論文標題 特集 シナプス . シナプス可塑性 シナプス可塑性と情動記憶	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 72-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 永瀬将志、渡部文子	4. 巻 73
2. 論文標題 増大特集 革新脳と関連プロジェクトから見えてきた新しい脳科学 . 脳機能マッピングのための新規技術開発 細胞内シグナル伝達系の光操作による革新的シナプス可塑性介入技術の研究開発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 442-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 渡部文子	4. 巻 40
2. 論文標題 柏の豊かな自然に囲まれながら脳とこころの生理学に迫る	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2184-2186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ito Mariko, Nagase Masashi, Tohyama Suguru, Mikami Kaori, Kato Fusao, Watabe Ayako M.	4. 巻 14
2. 論文標題 The parabrachial-to-amygdala pathway provides aversive information to induce avoidance behavior in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00807-5	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 Hamada Shun, Nagase Masashi, Yoshizawa Tomohiko, Hagiwara Akari, Isomura Yoshikazu, Watabe Ayako M., Ohtsuka Toshihisa	4. 巻 4
2. 論文標題 An engineered channelrhodopsin optimized for axon terminal activation and circuit mapping	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-01977-7	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17件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ayako M. Watabe
2. 発表標題 Aversive Memory and Learning Rule Update by the Parabrachial-to-Amygdala Network
3. 学会等名 Gordon Research Conference. Amygdala Function in Emotion, Cognition and Disease. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江崎未来、永瀬将志、斎藤顕宜、渡部文子
2. 発表標題 ドパミンによる扁桃体中心核ニューロンの細胞種および経路特異的な修飾メカニズム
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永瀬将志、永嶋宇、浜田駿、森島美絵子、遠山卓、有馬史子、平野知葉、大塚稔久、渡部文子
2. 発表標題 プレシナプス局在型光活性化アデニル酸シクラーゼによるシナプス増強
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 情動価値の生成と変容を支える神経回路メカニズム
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江崎未来、永瀬将志、斎藤顕宣、渡部文子
2. 発表標題 ドパミンによる扁桃体中心核ニューロンの経路特異的な修飾メカニズム
3. 学会等名 第42回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 味覚情動の生成と変容を担う神経回路メカニズム
3. 学会等名 日本味と匂学会 第57回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takashi Nagashima, Ayako M. Watabe
2. 発表標題 Parabrachial-to-parasubthalamic nucleus pathway mediates aversive learning and feeding behavior
3. 学会等名 生理研研究会 記憶研究会2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ayako M. Watabe
2. 発表標題 Synaptic plasticity of pain pathway in amygdala underlying aversive learning rule update
3. 学会等名 Neuronal Circuits: the tenth Cold Spring Harbor conference (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 永嶋宇、渡部文子
2. 発表標題 恐怖による摂食抑制を担う腕傍核-視床下部経路の制御メカニズム
3. 学会等名 2022年度 生理学研究所研究会 ナノ・メゾスケールから捉えるシナプス制御機構の新展開
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 情動記憶の形成を支える神経回路メカニズム
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永嶋宇、永瀬将志、三上香織、遠山卓、森島美絵子、渡部文子
2. 発表標題 腕傍核-視床下部経路による嫌悪学習と摂食行動の制御
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 ジェンダー平等とダイバーシティ推進への日本神経科学会の取り組みとALBAの紹介
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 情動価値の生成と変容を支える神経回路メカニズム
3. 学会等名 第20回日本生理学会若手の会 サマースクール（ウインタースクール）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 情動価値の獲得と更新を支える動的システムの部分と全体 (Synaptic mechanisms underlying aversive valence modulation and memory update)
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村颯大、森島美絵子、遠山卓、渡部文子
2. 発表標題 Distinct subtypes of the mouse lateral amygdala neurons in the fear memory formation
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部文子
2. 発表標題 感覚情報に伴う情動価値の生成と変容
3. 学会等名 さががけ「生体多感覚システム」公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ayako M. Watabe
2. 発表標題 Synaptic and neural circuitry mechanisms underlying fear induced feeding suppression
3. 学会等名 3rd International Symposium on Brain Information Dynamics 2023（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡部文子	4. 発行年 2023年
2. 出版社 新興医学出版社	5. 総ページ数 280
3. 書名 精神医学領域の論文を読みこなすキーワード100！「扁桃体」	

〔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