	研究代表者	京都大学・医学研究科・教授 林 康紀（はやし やすのり） 研究者番号:90466037
	研究課題 情報	課題番号：22H04981 キーワード：記憶固定化、シナプス可塑性、長期記憶 研究期間：2022年度～2026年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

記憶は一旦形成された後、長期に保存される際に次第に脳の他の部位に移行していく。この過程を「記憶固定化」と呼ぶが、細胞レベルでどのような変化がいつ、どの脳部位で起こっているかは明らかではなかった。記憶の細胞レベルの現象として知られてきたのが、シナプス反応が長期に増強される、長期増強現象(LTP)である。我々は、最近、睡眠中にLTPが起こることが記憶固定化に重要であるということを示した(Goto et al. 現在Science誌にて改訂中)。一方、抽象された空間記憶を担うと考えられる神経細胞も見出し、空間文脈細胞と名付けた。興味深いことに、空間文脈細胞はその性質や成立に記憶固定化との共通点が認められる(Bota, 投稿準備中)。そこで本研究では「空間文脈細胞こそが長期の空間記憶の正体である」との仮説のもと、その形成に睡眠中LTPが如何に関与するか、また記憶での役割は何かについて研究を進めていく。

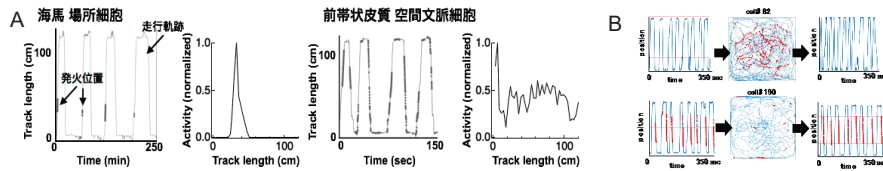


図1. 海馬場所細胞と大脳皮質での空間文脈細胞の形成  
A: 場所細胞（左）は走行路の特定位置で発火するのに対し、前帯状皮質の空間文脈細胞（右）は空間全体で発火する。B: 一方、空間文脈細胞の発火は空間特異的であり、他の場所では発火しない。

本研究では以下の4つのspecific aimを設ける。

SA1 睡眠中場所細胞リプレー活動が収斂した細胞が空間文脈細胞になることの証明

睡眠時の海馬場所細胞のリプレーにより、ACCの細胞との間のシナプスでLTPが起こり、その結果、海馬場所細胞がACCの細胞を発火させやすくなり、空間文脈細胞になるという仮説をたてた。それを証明する第1段階として、睡眠中の神経活動をCa<sup>2+</sup>イメージングにて脳波とともに記録し、海馬にてリプレーが観察される時にACCで活動が観察された細胞が、その後空間文脈細胞になるかを検討する。

SA2 ACC細胞でのLTPの空間文脈細胞形成への必要性の検討

リプレーを電気生理学的に検出すると同時にACCの神経細胞の活動を光遺伝学的に抑制しLTPを阻害することで、空間文脈細胞の形成と記憶想起が抑制されるかを検討する。

SA3 空間文脈細胞の記憶想起への必要性の検討

空間文脈細胞が神経活動依存性に発現する最初期遺伝子産物c-fosを発現することを利用して、空間文脈細胞に抑制性光駆動形ポンプであるArchTを発現する。それにて記憶想起が抑えられるかを検討する。

SA4 空間文脈細胞の記憶想起への十分性の検討

空間文脈細胞が記憶を担うかを確認するため、光遺伝学的に空間文脈細胞のみを再活性化させることで、その空間での記憶行動が誘発されるかどうかを検討する。この目的のためには、“all-optical approach”により空間文脈細胞の検出もそれらの細胞の刺激も光学的に行う。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

海馬の場所細胞、嗅内野の格子細胞から、より高次の階層の場所情報コーディングである空間文脈細胞を突破口として、これまで実態がわかっていなかった記憶の固定化の細胞レベルでの解明を図る。記憶の固定化の実態が明らかになることで、将来的にはより詳細な回路メカニズムが解明可能となると期待される。これにより人類に残された大きな謎である記憶の解明に幅広く貢献するほか、PTSDなどの異常な記憶がつく疾患の理解や治療法への開発にもつながる。