

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「生命動態の理解と制御のための基盤技
術の創出」
研究課題「細胞集団の活動動態解析と回路モデル
に基づいた記憶統合プロセスの解明」

研究終了報告書

研究期間 2013年10月～2019年3月

研究代表者:井ノ口 馨
(富山大学大学院医学薬学研究部(医学)、
教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本研究では主要な目的が二つある。一つ目は、異なる記憶が統合されて関連付けられるメカニズムを、記憶痕跡(エンGRAM)の活動動態を基にして回路レベルで明らかにすることである。二つ目は、記憶エンGRAMとなる細胞特有の神経活動パターンを抽出し、エンGRAMが形成されるメカニズムを明らかにすることである。

井ノログループは、複数の記憶が関連付けられて新しい意味を持つ連合記憶となる機構の解析を行った。マウスの記憶課題として、恐怖条件付け課題、行動タグ課題、連合記憶同士の高次連合課題の3課題を用いた。脳内の神経細胞集団の活動を解析した結果、いずれの記憶課題においても、記憶が連合する際にはそれぞれの記憶に対応する神経細胞集団(記憶痕跡細胞)同士に重複が生じ、オーバーラップすることが明らかになった。

さらに、光遺伝学を用いた実験から、次の2つのことが明らかとなった。1)それぞれの記憶に対応するエンGRAM細胞集団を人為的に同期活動させることで、独立した2つの記憶を連合させ、新たな記憶を作り出すことに成功した。2)オーバーラップしたエンGRAM細胞集団の活動のみを抑制すると、記憶の連合は阻害されるが、もともとのそれぞれの記憶は正常なままであった。

これらの結果は、記憶が連合(相互作用)する際には、記憶エンGRAM細胞の同期活動による重複が重要な役割を担っていることを意味しており、記憶が関連付けられる脳内メカニズムが明らかとなった。これらの成果により、個々の記憶に影響を与えることなく、記憶の不要な結びつきのみを切り離すことも可能になり、PTSDをはじめとする精神疾患の新たな治療法の創出にもつながると期待される。

井ノログループは、さらに、個々の記憶のアイデンティティは、特異的なシナプス可塑性が担っていることを示した。すなわち、2つの記憶を持つエンGRAM細胞上に存在する異なるシナプスが異なる記憶を担っていることを明らかにした

古賀グループは、海馬 CA3 反回路が記憶の連合に果たす役割を明らかにするために、これまで困難であった神経回路が確立した成熟マウス(15 週齢)の海馬 CA3 領域から電気生理学的記録を行う手法を確立した。

エンGRAMが形成されるメカニズムに関しては、井ノログループが「記憶エンGRAM細胞の同定ができるシステム」を開発し、それを利用して、学習時・ノンレム睡眠(nREM)・レム睡眠(REM)・想起時の神経活動をカルシウム動態を指標として検討し、記憶エンGRAMとなる神経細胞特有の集団同期活動パターン(セルアセンブリ)を抽出し、それらの活動動態を解析した。

竹川グループは、カルシウムイメージングからの細胞動態の自動検出システムの構築を行った。スパースモデリングを応用したアルゴリズムの工夫と最新のライブラリを利用した高度な並列化により、記録部位や撮影装置によらず安定して細胞形状とスパイク時系列を高速に得ることに成功した。このシステムをチームの研究基盤として実際に稼働させることで、実験から理論への展開が効率化した。

深井グループは、イメージングデータからセルアセンブリの活動パターンを検出するために、非負行列因子法(NMF)を発展させ、実験データに適用した。

井ノログループは深井グループと共同で、カルシウムイメージングデータから、複数のセルアセンブリと活性化の時間パターンを検出した。数理解析の結果から、一つの記憶に対応する記憶エンGRAMは、複数のセルアセンブリから形成されており、記憶エンGRAMがさまざまなサブアセンブリから形成されていることが明らかになった。また、学習後の睡眠時に記憶を保持するサブアセンブリの選別を行っている可能性が示唆された。

さらに、深井グループは、海馬神経回路が逆行リプレイを通じて合目的に経路を学習するプロセスをモデル化すると共に、単一神経細胞が樹状突起と構造可塑性を用いて、最適ベイズ推定を実行するメカニズムを提案するなどした。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 概要: 記憶は様々な記憶が形成するネットワーク内に蓄えられるが、元々の記憶のアイデンティティは保たれている。異なる音恐怖記憶を用いて、それぞれの記憶のアイデンティティは、聴覚皮質と扁桃体の間に形成されるシナプス特異的な可塑性が担っていることを示した。すなわち、二つの記憶を持つ扁桃体のエンGRAM細胞(共有化エンGRAM細胞)上に存在する異なるシナプスの可塑的な変化が異なる記憶を担っていることが明らかになった。
***Science*, 360, 1227-1231 (2018).**
2. 概要: 記憶同士が関連づけられる際に、それぞれの記憶を司る記憶エンGRAM集団が重複するが、その役割は不明だった。本研究では、重複した記憶エンGRAM細胞集団は記憶の関連づけ(連合)のみに関与し、それぞれの記憶を思い出すためには必要ではないことを明らかにした。この成果により、個々の記憶に影響を与えることなく、記憶の不要な結びつきのみを切り離すことも可能になり、精神疾患の新たな治療法の創出にもつながると期待される。
***Science*, 355: 398-403, 2017.**
3. 概要: マウスを用い、脳に蓄えられている異なる2つの記憶を持つ神経細胞集団を人為的に活動させて、新たな記憶を作り出すことに成功した。場所の経験と恐怖体験をそれぞれ独立した記憶として覚え込ませたあとに、脳内にあるそれぞれの記憶痕跡を光遺伝学的手法で人為的に同期活動させることで、これらの独立した記憶を連合させることができることを示した。それぞれの記憶に対応する記憶痕跡細胞集団が同期活動しオーバーラップすることが記憶の連合のメカニズムであることが明らかになった。また、この人為的な連合記憶は、分子メカニズムが共通であるなど、通常の連合記憶と同様の性質を持っていた。
***Cell Reports*, 11, 261-269 (2015).**

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 海馬の合目的的学習の回路モデル(Haga and Fukai, eLife 2018).
海馬による経路学習は、場所細胞の逆行リプレイを通じて起こると考えられるが、逆行リプレイの頻度は報酬により増大することが知られている。そこで逆行リプレイは報酬に結びつく経路を合目的的に学習するための仕組みであるという仮説に立ち、この回路メカニズムを複数のシナプス可塑性規則に基づいてモデル化した。このモデルは未経験の経路の学習を可能にし、また推論における推移律に似た性質を示す。今後、脳型人工知能の開発などに応用できる可能性がある。
2. TensorFlow を利用した大規模データに対応した細胞動態検出システム Hotaru を実装した。CPU/GPU/TPU など様々な環境で動作し、サンプリングレートや平均的な細胞の大きさなど基本的な設定のみで、細胞の密度や発火率、S/N 比によらずほぼ全自動で細胞の位置および形状とスパイクのタイミングを検出することができる。また、システムに含まれている画像からの細胞形状の抽出アルゴリズムや大規模なスパースモデリング解法ルーチンは様々な応用が可能である。

<代表的な論文>

1. Abdou K, Shehata M, Choko K, Nishizono H, Matsuo M, Muramatsu S, and Inokuchi K. Synapse-specific Representation of the Identity of Overlapping Memory Engrams. ***Science*, 360, 1227-1231 (2018).**

2. Yokose J, Okubo-Suzuki R, Nomoto M, Ohkawa N, Nishizono H, Suzuki A, Matsuo M, Tsujimura S, Takahashi Y, Nagase M, Watabe AM, Sasahara M, Kato F, & Inokuchi K. Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories. *Science*, 355: 398-403, 2017. doi:10.1126/science.aal2690
3. Ghandour, K., Ohkawa, N., Fung, C.C.A., Asai, H., Saitoh, Y., Takekawa, T., Okubo-Suzuki, R., Soya, S., Nishizono, H., Matsuo, M., Osanai, M., Sato, M., Ohkura, M., Nakai, J., Hayashi, Y., Sakurai, T., Kitamura, T., Fukai, T., and Inokuchi, K. Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nature Communications*, in press (2019).

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「井ノ口」グループ

研究代表者:井ノ口 馨 (富山大学大学院医学薬学研究部 教授)

研究項目

- ・記憶統合のセルアセンブリ動態
- ・記憶エングラムの構築原理

② 「深井」グループ

主たる協同研究者:深井 朋樹 (理化学研究所 チームリーダー)

研究項目

- ・セルアセンブリの検出手法の開発
- ・海馬記憶の神経回路モデルの構築

③ 「CA3 反回回路の特性」グループ

主たる共同研究者:古賀 浩平(兵庫医科大学生理学神経生理部門 講師)

- ・幼若から成熟マウスまでの記録法確立
- ・反回回路とシナプス可塑性の記録

④ 「竹川」グループ

研究代表者:竹川 高志(工学院大学情報学部 准教授)

- ・神経細胞の活動動態検出の自動化

⑤ 「久恒」グループ

研究代表者:久恒 辰博(東京大学大学院新領域創成科学研究科 准教授)

- ・歯状回ニューロン新生を組み込んだ機械学習回路モデルの構築

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

富士通やNEC、オムロンなどの企業と連携し、記憶学習モデルを人工知能やロボティクスに応用する可能性を検討してきた。また早稲田大学と連携し、ウェットとドライの脳研究を横断的につなぐ若手人材育成のための研究教育プログラムの設計に参画してきた。本CRESTプロジェクトに参加した大学院生(平谷直輝)には、世界的にも有力なGatsby Computational Ne

uroscience Unit (UCL)の博士研究員になった者もいる。