

## 記憶情報の脳内伝達とその破綻・回復のメカニズム

北西卓磨

東京大学大学院総合文化研究科 先進科学研究機構

### 【研究の背景】

海馬は空間記憶に重要な脳領域である。海馬の内部には、動物のいる場所・移動スピード・道順などの情報を持つ神経細胞が存在し、これらの細胞が空間記憶を支えていると考えられる。これらの神経細胞の活動パターンはこれまで綿密に調べられてきた一方、こうした神経細胞の活動が脳領域をまたいで脳内をどのように駆け巡るかは、ほとんど分かっていない。従来一般的な神経活動の計測法では、活動を計測している神経細胞がどの脳領域に情報を伝達するか分からない。そのため、脳領域をまたいだ情報の伝達を捉えることは難しかった。この技術的制約を乗り越えるため、多点電極による大規模神経活動計測(Kitanishi et al., Neuron, 2015)と光遺伝学(Kitanishi et al., J Neurosci, 2017)を組み合わせることで、ラット脳において 100 個程度の神経細胞の活動を一齐に計測しつつ、さらに、これらの神経細胞の投射先領域を網羅的に同定する実験系を構築した(Kitanishi et al., Science Advances, 2021)。この活動計測法により、自由に行動する動物の脳内において、着目する脳領域から下流の複数の脳領域への情報の流れを実測することが可能となった。

### 【目 的】

本研究の目的は以下の 3 点である。①海馬体と関連脳領域のあいだの空間記憶情報の伝達の実態を明らかにする。②また、当該計測法は、着目脳領域から下流領域群への情報の「分配」を把握するものであるが、これと対になる情報伝達として、情報の「統合」がある。そこで、2 箇所の上流脳領域からのシナプス入力を統合する神経細胞にターゲティングする技術を開発する。③くわえて、個々の神経細胞における情報表現(場所・移動スピード・道順など)のみならず、細胞集団としてどのように空間情報を表現するかを解明する。

### 【方 法】

①自由行動中のげっ歯類の海馬体において大規模な細胞外電気生理計測を適用し、細胞間・脳領域間の情報伝達を計測する。②また、シナプスを順行性に越えるウイルスベクター等を用いることで、2 領域からのシナプス入力を統合する神経細胞への選択的な遺伝子導入を確立する。③くわえて、低次元神経多様体に着目することで、神経細胞集団の情報表現の様態を明らかにする。

### 【結 果】

①については、海馬や関連脳領域において、空間情報がどのように分配・伝達されるかについて検証を進めた。まず、動物が探索行動をおこなう空間について、その視覚環境を瞬時に変更できる複合現実環境を構築した。そして、海馬に多点電極を慢性的に留置することで場所細胞などの活動を計測しつつ、動物をとりまく視覚環境を変更することで、空間情報がどのようなダイナミクスで変化するかを検討を進めた。実験系の構築を完了することができ、現在、生体脳の神経活動の収集を進めている。②については、シナプスを順行性に越えて感染するウイルスベクター AAV1 と、2 種類の組替え酵素による交差発現の技術を組み合わせることで、2 領域からシナプス入力を統合する神経細胞を選択的に標識する手法を開発することに

成功した(Kitanishi et al., *Commun Biol*, 2022)。③については、海馬台の細胞集団レベルでの情報表現の様態を解明した。海馬台の神経細胞集団の活動は、数次元程度の低次元神経多様体により記述され、この神経多様体は、場所・スピード・道順という多様な空間ナビゲーション情報を持つことを明らかにした。さらに、この神経多様体は、動物個体・脳領域・行動課題によらず共通の幾何学構造を持つことを見出した(Nakai, Kitanishi\*, Mizuseki\*, *Sci Adv*, in press)。このような特徴から、海馬台の神経多様体は、ナビゲーション情報を保持する共通かつ効果的な情報担体であると考えられた。これらの研究内容を概説した総説を記した(Mizuseki and Kitanishi, *Curr Opin Neurobiol*, 2022)。

## 【考 察】

以上のように、本研究は、海馬の空間記憶情報の分配・統合・表現について、複数の新たな知見をもたらし、また、新たなウイルスベクター技術を開発した。本研究で培った技術と知見を適用することで、今後、記憶情報の脳内伝達の全体像を明らかにしていきたい。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、げっ歯類の海馬における記憶情報の伝達(分配・統合)や表現の様態を解明し、また、これに関連する技術開発をおこなったものである。したがって、本研究の意義は第一には基礎神経科学におけるものである。一方で、認知症などの記憶疾患は、海馬における記憶情報の伝達の不調であると考えられている。したがって、将来的には、本研究の知見が疾患病態の理解に貢献するものとする。

## 【参考・引用文献】

1. Kitanishi T\*, Ujita S, Fallahnezhad M, Kitanishi N, Ikegaya Y, Tashiro A\*. Novelty-induced phase-locked firing to slow gamma oscillations in the hippocampus: requirement of synaptic plasticity. *Neuron* (2015) 86:1265-1276.
2. Kitanishi T, Matsuo N\*. Organization of the claustrum-to-entorhinal cortical connection in mice. *J Neurosci* (2017) 37:269-280.
3. Kitanishi T\*, Umaba R, Mizuseki K\*. Robust information routing by dorsal subiculum neurons. *Science Adv* (2021) 7:eabf1913.
4. Kitanishi T\*, Tashiro M, Kitanishi N, Mizuseki K\*. Intersectional, anterograde transsynaptic targeting of the neurons receiving monosynaptic inputs from two upstream regions. *Commun Biol* (2022) 5:149.
5. Mizuseki K\*, Kitanishi T\*. Oscillation-coordinated, noise-resistant information distribution via the subiculum. *Curr Opin Neurobiol* (2022) 75:102556.