審 査 の 結 果 の 要 旨

社会的敗北ストレス経験の記憶固定化における腹側海馬の役割

氏 名　　中山　亮太

動物は嫌悪的な出来事を経験すると、その記憶に基づいて忌避行動を起こすようになる。こうした嫌悪的な経験に曝される時間は、覚醒中の数秒～数分の短時間であるにもかかわらず、脳は適切に記憶を形成し、長期的に保持することができる。これを実現するメカニズムとして、「記憶の固定化」が重要であると考えられている。記憶の固定化における神経活動の実態は、経験後の安静時・睡眠時に数時間にわたり反復して生じる神経細胞の再活性化である。同じ神経活動を繰り返し再生することで、記憶形成に必要な神経回路の可塑的変化が起こると考えられる。

記憶の固定化には、海馬が重要な役割を果たすことが知られているが、そのほとんどは背側海馬で明らかとされてきた。しかし、海馬は均質な構造・機能を有しておらず、背側海馬と腹側海馬は異なる特性を示すことが近年知られてきている。例えば背側海馬は時空間的な記憶・学習に重要である一方で、腹側海馬は情動行動や社会性記憶に関与することが示唆されている。腹側海馬は脳深部に存在するため、背側海馬と比較して神経活動を記録することが困難であり、これまで記憶の固定化における役割はほとんど調べられてこなかった。そこで中山は、社会的ストレス記憶の固定化に腹側海馬が関与するか、関与するとすればどのような神経活動が記憶の基盤を担うかを明らかにすることを目的として研究を行った。

中山は、マウスの社会的敗北ストレスモデルを用いて研究を行った。社会的ストレス記憶は、ストレス負荷の翌日に社会的相互作用試験を行い、社会的相互作用量を指標とすることで評価した。ストレスを負荷されたマウスでは忌避行動がみられ、有意な社会的相互作用量の低下が観察された。このことから、社会的敗北ストレス経験によって嫌悪記憶が形成されることが示唆された。

この過程に腹側海馬が関与するか調べるため、ストレス負荷直後に両側の腹側海馬あるいは背側海馬をムシモール投与によって抑制する実験を行った。その結果、腹側海馬の抑制によって社会的相互作用量の有意な改善がみられた。薬物投与による抑制効果はおよそ 6 時間続くことから、抑制性光感受性タンパクを用いることで時間解像度の高い神経活動制御が可能な光遺伝学的実験を行った。ストレス経験直後 2 時間の光照射による腹側海馬の神経活動抑制で、社会的相互作用量が有意に改善した。したがって、社会的ストレス記憶の固定化には、ストレス経験直後 2 時間の腹側海馬の神経活動が必要であることが示唆された。

詳細な神経活動を調べるため、多細胞同時記録法を用いて個々の腹側海馬神経細胞の発火活動を記録・解析した。発火率を指標とし、腹側海馬にストレス経験を保持する神経細胞が存在するか調べた。その結果、約半数の腹側神経細胞がストレス中に発火率を上昇させていることを見出した。この結果から、腹側海馬に社会的ストレスに応答して活動する神経細胞が存在することが示唆された。

次に中山は、記憶の固定化を反映する神経活動として、海馬リップルに着目した。リップルは多くの海馬神経細胞の同期発火を伴って生じる脳波である。腹側海馬リップルの活動動態を解析したところ、レスト（ポスト）の覚醒中に有意にリップル発生頻度が上昇することを見出した。このことから、腹側海馬において、ストレス経験後の覚醒中に記憶の固定化が生じていることが示唆された。

最後に中山は、ストレス経験に応答する腹側海馬神経細胞が、経験後のリップル発生中に活動しているかを検証した。その結果、ストレス中に発火率が上昇する神経細胞ほど、レスト（ポスト）の覚醒中に生じるリップル中により発火しやすくなっていることを発見した。このことから、腹側海馬において、個々の神経細胞レベルで社会的ストレスによる嫌悪記憶の固定化が覚醒中に促進されていることが示唆された。

本論文で中山は、社会的敗北ストレスを用いることによって、社会的ストレスの記憶固定化における腹側海馬の役割を明らかにし、さらにその電気生理学的な活動動態を見出した。腹側海馬は、扁桃体や前頭前皮質といった情動に関わる脳領域と強い投射関係を有していることが知られている。このことから、記憶の固定化時に腹側海馬とこれら情動に関わる脳領域間の神経結合が強まっている可能性がある。本論文は、腹側海馬が社会性情動記憶の固定化に必要であることを示した点、そしてその基盤と考えられる神経活動を初めて記述した点で重要であり、記憶がその後の行動変化を引き起こすメカニズムを明らかにしていく足がかりになることが期待される。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。