

論文題目

海馬ニューロン群の発火パターンと  
内側前頭前皮質ニューロンの膜電位変動の関係

氏名 西村 侑也

【背景・目的】

海馬は、動物の記憶形成や空間情報処理に関わる脳領域である。個々の海馬ニューロンはそれぞれが異なる空間情報を処理し、その情報は下流の様々な脳領域に伝達される。中でも内側前頭前皮質(mPFC; medial prefrontal cortex)は、海馬で生成される情報の貯蔵を担うことが知られている。海馬から mPFC への効率的な情報伝達には、複数の海馬ニューロンが同時に活動すること(同期発火)が必要である。このことから、海馬ニューロン群の同期発火パターンは、mPFC ニューロンが受け取るシナプス入力に反映されると考えられる。この神経メカニズムは、海馬-mPFC 神経回路のみならず、神経回路全般にあてはまる特性であると考えられるが、そのような神経回路とシナプスをつなぐ直接的な証拠を示した研究は存在しない。これは、従来の研究の多くが、ニューロンの発火またはシナプスのみに焦点を当てており、両者の研究が独立して行われてきたためである。そこで本研究では、海馬-mPFC 神経回路をモデルとして、海馬ニューロン群の発火パターンと mPFC ニューロンのシナプス入力を反映した膜電位変動を記録することで、脳領域間の情報伝達を支える神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【結果と考察】

1. 海馬ニューロン群の発火と mPFC ニューロンの膜電位変動の同時記録手法の確立

上述の目的を達成するためには、海馬からは複数のニューロンの発火を記録し、mPFC ニューロンからは膜電位変動を記録する必要がある。従来の研究では、両者の記録は独立して行われてきたが、本研究では、まず二つの異なる電気生理学的手法を組み合わせることを目指した。そこで、複数の電極を搭載する電極セットを独自に設計・作製し、ラットの海馬に埋めることで海馬

ニューロン群の発火パターンを記録した。また、3D プリンタを用いて、動物の頭部を安定して固定する特殊な形状のパーツを独自に開発した。この工夫によって、無麻酔条件下の動物から、パッチクランプ法による mPFC ニューロンの膜電位記録が可能となった。上述の二つの手法を組み合わせることで、無麻酔条件下の動物から、海馬ニューロン群の発火パターンと mPFC ニューロンの膜電位変動の同時記録を実現した。

## 2. 海馬ニューロン群の同期発火は一部の mPFC ニューロンの膜電位変動に反映される

確立した同時記録法で得られたデータから、まず複数の海馬ニューロンの同期発火が mPFC ニューロンの膜電位変動にどのような影響を与えうるかを調べた。ここでは、2 個以上の海馬ニューロンが 100 ミリ秒以内に発火する時間を同期発火イベントと定義し、同期発火前後の mPFC ニューロンの膜電位変動量を調べた。すると、同期発火する海馬ニューロンの数が多くなると、一部の mPFC ニューロンにおいて膜電位変動量が増加する傾向が見られた。一方で、海馬同期発火の大きさに関わらず、膜電位変動量が変わらない mPFC ニューロンも存在した。以上から、複数の海馬ニューロンの同期発火の大きさは、一部の mPFC ニューロンへの情報伝達に影響を与えることが示唆された。海馬同期発火に応答する閾値が mPFC ニューロン間で異なることで、個々の mPFC ニューロンが処理する情報量に差が生じ、神経回路が最適化される可能性が考えられる。

## 3. 海馬ニューロン群の発火パターンから mPFC ニューロンの膜電位変動量を予測できる

上記 2 では、同期発火する海馬ニューロンの数と mPFC ニューロンの膜電位変動量の関係を調べた。しかし、mPFC ニューロンの膜電位変動量は同期発火する海馬ニューロンの組み合わせ(同期発火パターン)によって異なる可能性がある。そこで、線形回帰分析により、海馬ニューロンの同期発火パターンから mPFC ニューロンの膜電位変動量を予測できるかどうか、その可能性を調べた。すると同時記録した 9 個の mPFC ニューロンの記録のうち、5 細胞において統計学的な有意差をもって、膜電位変動量の予測に成功した。このことから、海馬ニューロンの同期発火パターンと mPFC ニューロンの膜電位変動量には関連があることが示唆された。次に、同期発火時の個々の海馬ニューロンの発火が mPFC ニューロンの膜電位をどの程度変化させるか、その度合いである予測係数を算出した。この予測係数が正であれば mPFC ニューロンが興奮性のシナプス入力を受け取ることを、負であれば抑制性のシナプス入力を受け取ることを予測することを意味する。算出の結果、個々の海馬ニューロンが持つ予測係数の大きさや正負は様々であった。この結果から、同期発火する海馬ニューロンの様々な組み合わせによって、mPFC ニューロンが受け取るシナプス入力量が調節される可能性が考えられる。

## 4. 海馬場所細胞の同期発火は mPFC ニューロンの膜電位変動に反映されやすい

海馬には、動物が環境内の特定の位置にいる時に発火率が増加するニューロン（場所細胞）とそうでないニューロン（非場所細胞）が存在し、特に場所細胞が動物の空間情報の処理を担うと考えられている。このような海馬ニューロンの機能的な性質を考慮し、場所細胞もしくは非場所

細胞同士が同期発火した時、mPFCニューロンの膜電位変動様式が異なるかどうか、その可能性を調べた。本研究では、同時記録を行う前に、海馬に電極セットを埋めたラットに環境内を繰り返し探索させる空間課題を行わせていた。これにより、記録した海馬ニューロンが空間情報を持つかどうかを分類した。次に、記録した海馬ニューロンから場所細胞ペアと非場所細胞ペアを作り、それぞれの細胞ペアが同期発火した時のmPFCニューロンの膜電位変動量の分布を比較した。すると、場所細胞ペアが同期発火した時の膜電位変動量の分布は非場所細胞ペアの分布と比較して、より脱分極側に偏っていることが見出された。このことから、空間情報の処理を担う複数の場所細胞の同期発火は、非場所細胞の同期発火に比べてmPFCニューロンの膜電位変動に反映されやすいことが考えられる。これは、海馬がmPFCに伝達する全ての情報は、均一に伝達されるのではなく、一部の情報が選択的に伝達されることを示唆する。

### 【総括】

本研究では、ラットを用いて、複数の海馬ニューロンの発火とmPFCニューロンの膜電位変動を同時記録する手法を確立した。この方法を用いて、海馬ニューロン群の同期発火パターンとmPFCニューロンの膜電位変動量には関連があること、さらに海馬場所細胞の同期発火はmPFCニューロンの膜電位変動に反映されやすいことを見出した。このような、海馬で生成される情報のmPFCへの選択的な伝達は、効率的な記憶の固定化に寄与する可能性が考えられる。本研究は海馬とmPFCの二つの脳領域をモデルとして、神経回路レベルとシナプスレベルをつなぐ情報伝達メカニズムの直接的な証拠の一つを提示したものであり、神経回路全般における領域間情報伝達の特徴性に言及する初めての知見である。

### 《業績リスト》

1. [Nishimura, Y.](#), Abe, R., Sasaki, T., Ikegaya, Y. Homeostatic changes in neuronal network oscillations in response to continuous hypoperfusion in the mouse forebrain. *Neurosci. Res.*, 109:28-34, 2016
2. Shikano, Y., [Nishimura, Y.](#), Okonogi, T., Ikegaya, Y., Sasaki, T. Vagus nerve spiking activity associated with locomotion and cortical arousal states in a freely moving rat. *Eur. J. Neurosci.*, 49:1298-1312, 2019