

## 審査の結果の要旨

### 嫌悪刺激および報酬に対する背側-腹側海馬の活動

氏名 岡田 桜

海馬は、動物が空間の認識や記憶の形成を行うにあたり重要な脳領域である。海馬には、動物がある特定の場所に存在するとき特異的に活動する細胞（場所細胞）が存在することがよく知られているが、近年では、さらに報酬や目的地などに依存した発火活動を示す細胞の存在も報告されている。このような行動時の活動に加えて、動物が行動した後の睡眠時や安静時には、海馬においてリップルと呼ばれる高周波帯の脳波が間欠的に観察される。このリップル発生時には、場所細胞など行動時に活動した細胞が同期的に再活性化され、記憶の固定化に重要な役割を持つことが示されている。

海馬は背腹軸方向に長い形状を持つが、背側と腹側の海馬の神経連絡は解剖学的に異なる。例えば、背側海馬が主に嗅内皮質や海馬台へ投射を持つ一方で、腹側海馬は扁桃体や側坐核などの領域へ投射を持つ。また、2つの領域は機能的にも異なる役割を担うことが示唆されている。薬物処理や破壊実験などから、背側海馬が主に空間や文脈の情報処理に関わる一方で、腹側海馬は主に不安や報酬のような情動発現に関わるということが示唆されている。しかし、具体的な神経活動を調べた先行研究の殆どにおいては、神経活動記録は背側海馬からのみ行われてきている。一方、腹側海馬は脳の深部に存在し、電極や光ファイバーのアクセスの難度が高く、詳細な計測が殆ど行われていない。

そこで岡田は、情動に関わる要素である嫌悪刺激や報酬に対して、腹側海馬の神経細胞がどのように応答するか（情動記憶のコード）、睡眠時や安静時にどのように再活性化されるか（記憶の固定化）、また、そのような神経活動が背側海馬とどのように異なるかを比較することを目的とし研究を行った。

岡田はまず、背側および腹側海馬の2領域からの同時記録系の構築を行った。記録には多数の記録部位が並んでいるシリコンプローブ電極を用いた。そして、これらの電極を保持し、標的脳領域に到達させることができる部品を独自に設計し、3Dプリンタを用いて作成した。これにより、同側の背側及び腹側海馬の神経活動を自由行動下のラットから同時に記録することを可能にした。

続いて岡田は、動物が嫌悪刺激及び報酬を繰り返し経験する行動試験系を構築した。この課題では、正しい経路を選択することで報酬を得ることができる。また、delayゾーン直後の左右いずれかの位置に嫌悪刺激としてエアパフ刺激を提示した。この課題では、エアパフ刺激通過後に報酬を獲得できるという状況を作成することで、エアパフ刺激に対する神経活動を繰り返し記録することを可能にした。課題遂行時に、ラットが各トライアルで正解の経路を選択した割合を比較したところ、エアパフの有無による正解率に有意な差は見られず、正解率は8割程度に保たれた。これにより、嫌悪刺激及び報酬を繰り返し経験する行動試験系を構築できた。

次に岡田は行動試験遂行時の神経活動の解析を行った。まず、個々の神経細胞のエアパフに対する反応性を解析した。エアパフの提示開始タイミング前後の発火率を比較し、エアパフ反応性の細胞を定義した。同様に報酬の提示開始前後の発火率を比較し、報酬反応性の細胞を定義した。さらに、すべての記録細胞のうち各刺激への反応性の細胞の割合を算出し、背側海馬と腹側海馬で比較したところ、有意な差が観察された。このことから、背側海馬では腹側海馬に比べてより

多くの反応性細胞を保持していることが示された。

課題終了後に安静・睡眠時の神経活動について解析を行った。背側及び腹側海馬で観察されるリップルの同期度合いを調べた。すると、背側海馬の電極同士の同期度合いと比較して背側海馬と腹側海馬の間での同期度合いは低かった。このことから、背側及び腹側海馬でのリップルは一部独立に生じており、記憶の固定のプロセスも独立に生じることが示唆された。

記憶の固定時の海馬神経活動についてより詳細に調べるため、リップル時の各細胞の活動について解析を行った。各領域で検出されたリップルのピークタイミング前後の発火を検出し発火率を算出したところ、腹側海馬神経細胞の多くでは、腹側海馬リップル発生時には発火率の上昇が見られた一方で、背側海馬リップル発生時にはこの上昇は観察されなかった。同様に、多くの背側海馬細胞では背側海馬リップル時にのみ発火率の上昇がみられた。このことから、背側及び腹側海馬におけるリップル発生時には異なる細胞集団が活動し、異なる内容の記憶が固定されていることが示唆された。

本論文で岡田は独自に開発した記録手法と行動試験系を用いることで背側及び腹側海馬神経活動を自由行動下の動物から記録し、その比較を行った。そして、背側海馬神経細胞の方が嫌悪刺激や報酬に反応する割合が高いこと、また、記憶の固定時には背側及び腹側海馬は独立に活動していることを明らかにした。本論文はこれまで独立に調べられてきた背側・腹側海馬の神経細胞集団発火活動について、これらの関係性の一端を明らかにした点で重要である。

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。