

論文の内容の要旨

論文題目

海馬神経細胞の報酬時の 同期発火の意義

氏 名 八木 佐一郎

【序論】

海馬はエピソード様記憶の形成に重要な脳領域である。この記憶形成には、動物の行動中における記憶の獲得だけでなく、行動後の休息時における記憶の固定化が必要となる。この時、海馬神経回路において可塑的な変化が起こることが知られている。海馬では場所細胞と呼ばれる、動物が特定の場所にいるときに発火する神経細胞が知られている。場所細胞が発火する場所は場所受容野と呼ばれ、場所細胞は動物が走っている時に発火することが知られている。また、場所細胞の活動は記憶の獲得に関連していると考えられている。さらに、場所細胞は動物が場所受容野の外にいるときでも活動することが知られている。これは、場所細胞の再活性化と呼ばれる。この再活性化は行動後に動物が休息をとっているときにも発生する。よって、場所細胞の再活性化は記憶の固定化に関連すると考えられている。

休息時での再活性化では、走行時に活動した場所細胞が休息時で再活性化されていると考えられており、近年でも走行時に活動した場所細胞が休息時でどのように活動するかを調べる研究がほとんどである。しかし、休息時には多くの細胞が活動しており、走行時に活動する場所細胞の再活性化のみが起こっているのではなく、より多様な活動である可能性がある。

動物の行動中では、報酬を獲得しているときにも、海馬において同期発火が起こることが知られている。この時は海馬の多くの細胞が活動しており、走行時に場所細胞として活動していない細胞も活動する。ここから、報酬時において可塑的な変化が起こり、

休息時では報酬時の活動が再活性化される可能性がある。そこで、本研究では報酬時において海馬の神経回路に変化が生じ、休息時では報酬時の活動が再活性化されると考え、走行時と報酬時の活動と休息時の活動の比較と、報酬時の活動の阻害を行った。

【結果と考察】

1. Uトラック課題中の海馬神経活動の記録

本研究では、ラットの海馬 CA1 野からテトロード電極を用いて神経活動の記録を行った (計 9 ラットから 228 細胞)。本研究では、ラットの走行時、報酬時、休息時の活動を記録するために、U トラック課題を採用し、課題とその前後において記録を行った。U トラック課題では、ラットはトラックの端に置かれる報酬を獲得するために、トラックを往復する。そのため、走行時と報酬時を交互に繰り返すこととなり、両期間での神経活動の記録が可能となる。本研究では、走っているときの場所細胞の活動に着目するために、走行時において特定の場所で活動した細胞を場所細胞として定義した。また、場所細胞として定義されなかった細胞を非場所細胞と定義した。

2. 休息時における場所細胞の発火相関の解析

休息時と課題中の報酬時において、走行時の再活性化が起こっているかどうかを調べるために、走行時で活動していた細胞である場所細胞の活動に着目して解析を行った。場所細胞の再活性化は走行時の場所受容野の順番で起こることが知られている。そこで解析では、2 つの細胞において同時に発火する傾向の指標となる発火相関を計算した。これは、2 つの細胞が同時に発火した回数が多いほど高い値をとる。2 つの場所細胞において、場所受容野が離れているほど、同時に発火する回数は少なくなり、発火相関は低くなると考えられる。よって、走行時の再活性化が起こっている場合、場所受容野と発火相関には負の相関が認められると考えられる。実際に解析を行うと、両者に負の相関は認められるものの相関係数は小さな値となった。この結果は、休息時において走行時の再活性化が起こっていることを示す一方で、休息時の活動は走行時の活動のみでは説明できないほど多様な活動であることが示されている。ここから、休息時では課題中の走行時以外の活動の再活性化も起こっている可能性が考えられる。

3. 走行時、報酬時と休息時における発火相関の比較

休息時の活動では、報酬時の活動の再活性化が起こっている可能性がある。そこで、走行時、報酬時と課題後の休息時において発火相関を計算し、それぞれで比較を行った。走行時では、場所受容野が近い場所細胞のペア間で発火相関が高くなる一方で、場所受容野の離れたペアでは発火相関が低くなる傾向にあった。また、非場所細胞では発火相関は低い傾向が見られた。報酬時では、場所細胞、非場所細胞にかかわらず、いくつかのペアで発火相関が高い傾向が見られた。課題後の休息時でも、報酬時と同様に、多く

の細胞間で発火相関が高くなる傾向が見られた。課題後の休息時で再活性化が起こっている場合、細胞ペアの発火相関は、2つの期間で類似していると考えられる。そこで活動の類似度を定量するために、2つの期間における発火相関の相関係数を計算し、類似度の指標として用いた。神経活動を記録した全ラットで類似度を計算すると、走行時と休息時の類似度よりも報酬時と休息時の類似度の方が有意に高くなった。この結果は、報酬時の活動が課題後の休息時で再活性化されていることを示唆している。

4. 報酬時の活動阻害による、休息時の発火相関の変化に対する影響

発火相関の比較によって、報酬時の活動によって休息時の活動に変化が起こることが示唆された。そこで、報酬時の活動を阻害することにより、活動の変化に対する報酬時の活動の必要性を検証した。ここでは、海馬リップルと共に発生する同期発火に着目した。リップル発生時では海馬で多くの細胞が発火しており、この時に神経回路に可塑的な変化が起こっている可能性がある。そこで、リップル発生中の海馬で神経活動の阻害を行い、休息時の発火相関の変化を調べ、阻害の有無で比較を行った。阻害を行っていないラットでは、多くの細胞ペアで発火相関が上昇する傾向が見られた。しかし、阻害を行ったラットでは、発火相関が変化する細胞ペアが少なかった。発火相関の差を比較すると、阻害を行ったラットにおいて発火相関の差が有意に小さくなった。この結果は、報酬時の同期発火が、休息時の活動の変化に必要であることを示唆している。

【結論】

本研究では新奇環境で課題を行っている、ラットの海馬から神経活動を記録し、以下のことを明らかにした。

1. 走行時の活動のみでは休息時の活動の多様性を説明できない。
2. 報酬時の活動の方が、走行時の活動と比べて、休息時の活動の変化と類似している。
3. 報酬時の活動は、休息時の活動の変化に必要である。

以上の結果は、従来考えられていたような走行時の活動が休息時で再活性化されるのではなく、報酬時の活動の方が強く再活性化されていることを示している。さらに、報酬時の活動が、学習に伴う海馬の神経回路の可塑的变化に必要であることを示唆している。本研究により、走行時の活動よりも報酬時の活動の方が記憶の獲得と固定化に重要である可能性を示しており、今後記憶の研究において報酬時における海馬の活動と機能に着目した研究が進むことが期待される。