

審査の結果の要旨

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

海馬では動物が特定の位置にいるときに発火する場所細胞が存在し、空間地図が形成されている。ある環境を走行した際に活動した場所細胞は、その後の休息時にも繰り返し再活性化され、この活動が海馬神経回路の可塑的変化および記憶の固定に重要であると考えられている。この仮説は、非常に受け入れやすく、膨大な先行研究において最も着目されてきた。すなわち、動物の走行時に活動した場所細胞が、その後の休息時にどのように再活性化されるかという点が、従来の解析の焦点であった。しかし、こうした場所細胞の解析だけでは説明できない休息時の活動が多数存在する。

一方で、動物の行動中には、走行時の場所細胞の活動だけでなく、報酬時においても海馬神経細胞の活動が観察される。この活動には、一部は場所細胞も含まれるが、それ以外にも様々な神経細胞の活動が含まれる。先に述べた、記憶固定に重要な休息時の活動とも関連している可能性があるが、その実態は明らかではない。そこで本論文では、(i) 休息時に発生する神経細胞の再活性化（記憶の固定）が、走行時と報酬時の活動とそれぞれどのように関連するか、さらに(ii) 報酬時の活動が、その後の休息時の活動の変化にどのように影響するか検証した。

本論文では、新奇の部屋において報酬を獲得しながら課題を行っているラットの海馬 CA1 野からマルチユニット記録を行い（9 ラットから計 171 細胞）、先行研究で主張されている走行時の活動について解析を行った。場所細胞は走行時に活動するため、ラットが報酬を求めて同じ経路を往復する課題を選択した。そして、走行時において場所特異的に活動した細胞を場所細胞と定義した。さらに、場所細胞のペアについて、場所受容野の距離を算出した。次に、こうした細胞ペアが休息時にどれほど再活性化するかを調べるために、休息時の発火タイミングの発火相関を算出した。先行研究では、場所受容野が近いほど、その後の休息時において、場所細胞同士が同時に再活性化される確率が高いと考えられてきたため、両者には負の相関が認められると考えられる。しかし実際には、両者には有意な相関が認められるものの、相関係数は非常に低い値となり、休息時の活動を説明するためには場所受容野だけでは不十分であることがわかった。この結果から、休息時における活動は、走行時において活動した場所細胞ペアの再活性化だけではなく、それ以外の要因も含まれる可能性が示唆された。

海馬では、走行時に場所細胞が活動するが、走行していない報酬時でも同様に多くの細胞が活動する。この時期には、特にリップルと呼ばれる脳波を伴った同期発火が顕著に生じる。このような報酬時の活動と、休息時の再活性化パターンは明らかではない。この点を検証するために、走行時、報酬時、休息時それぞれの期間において、各神経細胞ペアの発火相関を算出し、全細胞ペアでの発火相関を示す相関マトリックスを作成した。報酬時と走行時のそれぞれに対して休息時との相関マトリックスの類似度（相関係数）を計算したところ、報酬時の類似度が有意に高い値となった。この結果から、休息時には、走行時に活動した場所細胞の再活性化よりも、報酬時に活動した細胞の再活性化がより顕著に起こっていることが示された。

休息時においては、報酬時に活動した細胞の再活性化がより強いという結果から、報酬時における活動が、行動中に形成された活動を維持するためにより重要である可能性が考えられる。この仮説を検証するために、報酬時の同期発火（リップル）を選択的に阻害する実験系を構築した。海馬への入力線維である腹側交連繊維に刺激電極を挿入し、電気刺激を加えることで、海馬の活動を阻害することができる。そこで報酬時において、海馬の同期発火が生じたタイミングを検出し、その直後に刺激を加えることで、時間選択的に同期発火を阻害した。このようなラットにお

いて、休息時の活動がどのように変化したか調べるために、実験前のコントロール期間の活動との差分を計算した。その結果、報酬時に阻害を行うと、休息時における発火相関の上昇量が有意に減少することがわかった。このことは、報酬時の同期発火が、海馬の活動変化に必要であることを示している。

休息時における神経細胞の再活性化が、記憶の固定化に重要であることは古くから知られてきたが、これまでは場所細胞の活動との比較がほとんどであった。いっぽうで、報酬時に生じる同期発火も記憶に重要な役割をもつことは示唆されつつあったが、休息時の再活性化との関連は不明であった。本論文では、先行研究では見過ごされてきた報酬時と休息時の活動の比較を行い、報酬時に活動した細胞がその後の休息時に再活性化されることを明らかにした。そして、報酬時の同期発火の阻害をすることにより、報酬中の同期発火がその後の活動の変化に寄与することを明らかにした。以上の結果から、神経回路の記憶固定メカニズムが、従来考えられていたほど単純ではなく、様々な行動時の活動を反映した結果であることが示された。

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。