



大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年3月15日
大阪市立大学

記憶で変わる脳内ネットワーク

記憶の獲得後には、記憶を表現する神経活動パターンが
脳領域横断的に同期して生じることを発見

<本研究のポイント>

- ◇1つの記憶にも複数の脳領域が関与しているが、異なる脳領域で並列的に処理されている記憶情報がどのように統合されているのかは不明であった。
- ◇様々な脳領域に存在する記憶を表現する活動パターンは、記憶を獲得する前から存在しているが、記憶の獲得後に脳領域を超えて同期するようになり、その記憶の想起の際に同様の同期活動が生じることを世界で初めて明らかにした
- ◇脳波に一過的に生じるバースト活動が、神経活動パターンの脳領域横断的な同期に重要な役割を担っていることが明らかとなった。
- ◇これらの成果は、バースト活動を介して記憶情報が脳領域横断的に統合されており、この統合様式の変化が記憶の形成と密接に繋がっていることを示唆している。

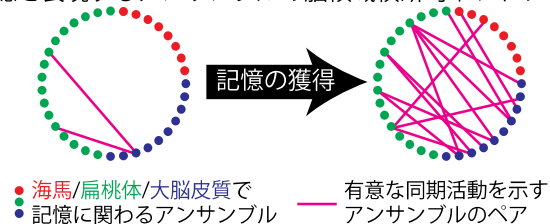
<概要>

大阪市立大学大学院医学研究科神経生理学教室の宮脇 寛行助教、水関 健司教授らの研究グループは、様々な脳領域に存在するアンサンブル（同時に活動し特定の記憶情報を表現する神経細胞集団）が、記憶の獲得後に同期して活動するようになることを世界で初めて明らかにしました。

これまで、ある1つの記憶に対応するアンサンブルが様々な脳領域に存在していることが知られていました。このことは、1つの記憶に関する情報が脳の様々な領域で並列的に処理されていることを意味していますが、これらの脳全体に分散した情報がどのように統合されているのかは不明でした。

そこで本研究では恐怖条件づけ課題（注1）を用い、この記憶に関与することが既に分かっている海馬（注2）、扁桃体（注3）、大脳皮質の前頭前野（注4）の3つの脳領域から同時に多数の神経細胞の活動を記録する多領域同時・大規模電気生理学記録を行いました。その結果、記憶の獲得によって、扁桃体-前頭前野および海馬-前頭前野の間でアンサンブルが同期して活動するようになることを発見しました。これらの同期活動は記憶を想起する際に再び生じていました。さらに、扁桃体や前頭前野のアンサンブルそのものは、記憶の獲得前から存在していることを明らかにしました。

記憶を表現するアンサンブルの脳領域横断的ネットワーク



また本研究では、脳領域横断的な同期活動が 100 ミリ秒程度の一過的な脳波上のバースト活動の際に特に強く生じることも明らかにしました。このようなバースト活動は海馬ではよく知られており、記憶の固定化（注5）に必要なことが知られていましたが、なぜバースト活動が記憶の固定化に関わるのかは不明でした。本研究の結果は、脳波上のバースト活動は記憶情報を表現する細胞集団を脳領域横断的に同期させることで記憶の定着を促進している可能性を示唆しています。

これらは、新たな経験の情報が既に存在している活動パターンに紐付けられることで保持され、それらのパターン同士が一過的なバースト活動を介して脳領域横断的に繋がり合うことで記憶が形成されることを示した世界初の成果です。脳は経験したことを素早く記憶する柔軟性と、記憶したことを長期間保持する安定性の2つの相反する性質を両立させています。本研究の結果は、「記憶の獲得前から存在する局所ネットワーク」と「経験依存的に生じる脳領域横断的なネットワーク」という異なるダイナミクスをもつネットワークを組み合わせることで、脳が柔軟性と安定性を両立させている可能性を示唆しています。これはヒトを含む動物の記憶メカニズムに迫る成果であり、認知症や心的外傷後ストレス障害などの記憶機能関連障害の病態解明に繋がることが期待されます。

本研究成果は 2022 年 3 月 11 日（金）に Nature Communications 誌に掲載されました。

研究者からのコメント

ある経験の記憶を担うアンサンブルがその経験の前から存在しているというのは「これから知ることを既に知っている」というパラドックスに他なりません。このパラドックスに対し、今回の研究で「アンサンブルは経験を通して他のアンサンブルと繋がり合うことで後から意味が決まる」という解決の可能性を示せたのではないかと思います。



■掲載誌情報

雑誌名： Nature Communications

論文名： De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory.

著者： Hiroyuki Miyawaki、Kenji Mizuseki

掲載 URL： <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28929-x>

<研究の背景>

ヒトを含む動物は経験を通して記憶を獲得し、その記憶を想起することで行動を変化させています。脳は様々な領域から構成されており、それぞれの脳領域において記憶の情報は同時に活動する神経細胞の組み合わせ（アンサンブル）として表現されています。近年、ある記憶に対応するアンサンブルは、記憶を獲得する際にも想起する際にも活動することが示されてきました。これは、脳領域の局所ネットワークのレベルでは、記憶情報の表現は記憶の獲得から想起まで変化していないことを意味しています。

一方、記憶情報はまず短期記憶として主に海馬などに貯蔵され、その後の睡眠中などに大脳皮質などに移されることで安定的な長期記憶として固定化されると考えられています。このことは、脳領域間ネットワークのレベルでは記憶情報の表現が変化してゆくことを示して

います。

このように、記憶情報の安定性については、注目する解剖学的なスケールによって異なる結果が得られてきました。この2つの相反する描像を統合するためには、複数の脳領域から多数の神経細胞の活動を同時に記録し、局所ネットワークでのアンサンブル活動と脳領域間ネットワークの活動を同時に解析する必要があります。しかし、そのような記録・解析は技術的に極めて困難であり、アンサンブル活動の領域横断的な相互作用については検証されていませんでした。

<研究の内容>

本研究では恐怖条件づけ課題をモデルとして用い、この課題にかかわる脳領域である扁桃体・海馬・大脳皮質前頭前野それぞれのアンサンブル活動を解析しました。その結果、記憶の獲得・固定化にとまない、脳領域横断的なアンサンブルの同期活動が生じることを明らかにしました。

本研究ではまず、多数の神経細胞の活動を一斉に記録できる大規模電気生理学記録を自由に行動しているラットの扁桃体・海馬・前頭前野の脳領域で同時に展開することで技術的な困難さを克服し、複数の脳領域から多数の神経細胞の活動を長時間連続して記録しました(図1 a, b)。次に、それぞれの脳領域の恐怖条件づけ課題遂行中の神経発火パターンを数理的に解析し、記憶に関わるアンサンブルを同定し、それぞれのアンサンブルの活動強度を推定しました(図1 c)。さらに、異なる脳領域におけるアンサンブル活動の間に存在する時間的な構造を解析することで、脳領域横断的なアンサンブル間の相互作用を評価しました。記憶の獲得後の睡眠では、記憶の獲得前の睡眠に比べてアンサンブル活動の脳領域横断的な同期活動が増強されていることが明らかになりました(図1 d, e)。

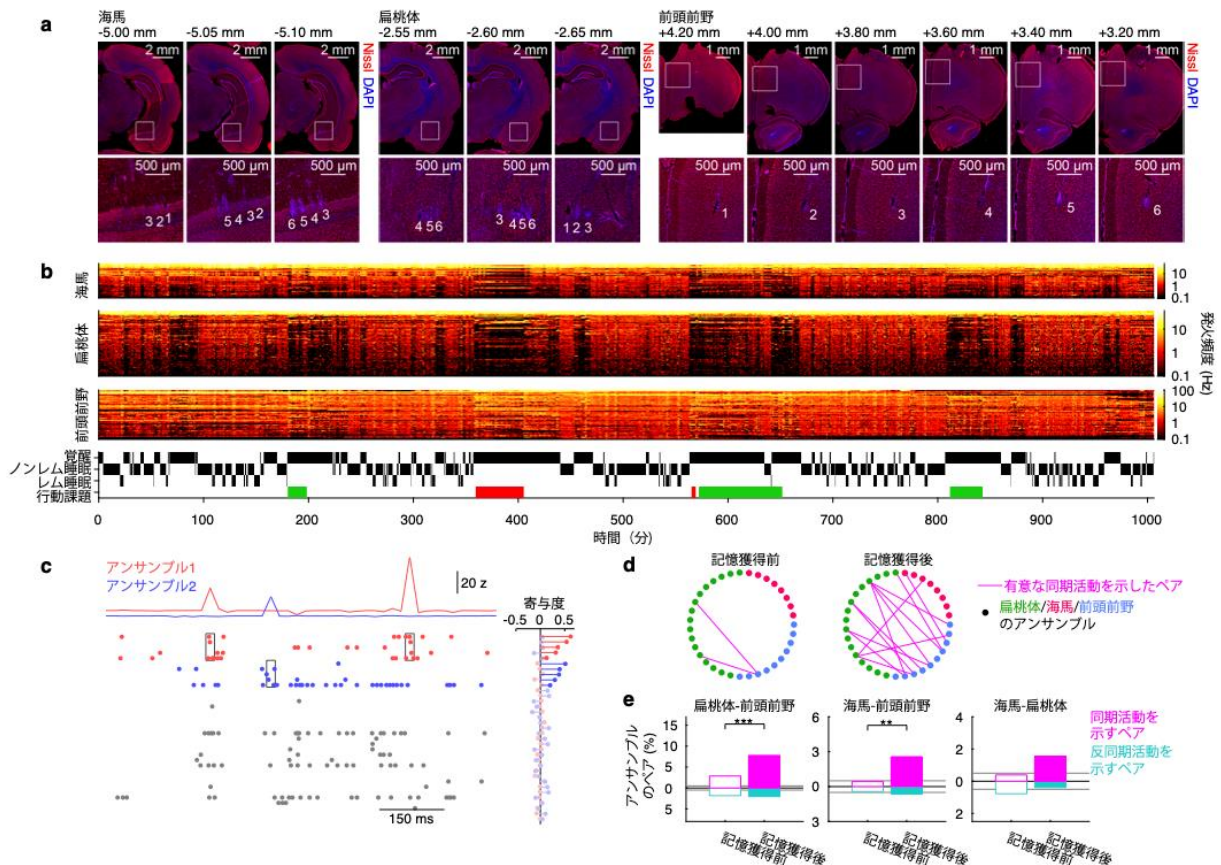


図1 多領域同時・大規模電気生理学記録によるアンサンブル活動の脳領域横断的な相互作用の解析

(a)神経活動の記録部位の例。数字は各領域の電極位置を示しており、各電極は10個の記録点を有しています

す。(b)記録された神経活動の例。上段は同時に記録された個々の神経細胞の発火頻度を色の濃淡で示しています。下段は、ラットの睡眠・覚醒状態の履歴を示しています。(c)恐怖条件づけ課題遂行中の神経活動から推定されたアンサンブルの例。異なる2つのアンサンブルを赤と青で示しました。(d)記憶の獲得前後のノンレム睡眠における脳領域横断的なアンサンブル同期活動の変化の例。(e)領域の組み合わせごとの同期活動を示したアンサンブル・ペアの割合の変化。

扁桃体一前頭前野ならびに海馬一前頭前野では、同期活動を示すアンサンブル・ペアの割合が記憶の獲得前後で有意に増加していました。そこで本研究ではこれらの脳領域ペアに注目し、詳細な解析を行いました。その結果、主に3つ事柄を発見しました。

第一に、扁桃体一前頭前野ならびに海馬一前頭前野のアンサンブル同期活動はともに記憶の獲得によって生じるようになりますが、その時間発展が異なることを発見しました。具体的には、扁桃体一前頭前野の同期活動は記憶獲得時に既に生じているのに対し、海馬一前頭前野の同期活動は記憶獲得時にはごく弱い同期活動しか示しませんでした(図2a)。一方で、記憶獲得後の睡眠では、どちらの領域ペアも入眠直後から有意な同期活動を示しました(図2b)。さらに、有意な同期活動を示すアンサンブルのペアの割合を記憶の獲得時と想起時で比較すると、扁桃体一前頭前野のペアでは記憶獲得後の睡眠を経て減少する傾向が見られるのに対し、海馬一前頭前野のペアでは増加する傾向が見られました(図2c)。これらの結果は、扁桃体一前頭前野のネットワークは経験時に急速に形成されるのに対し、海馬一前頭前野のネットワークは経験後に比較的ゆっくりと発達することを示しています。

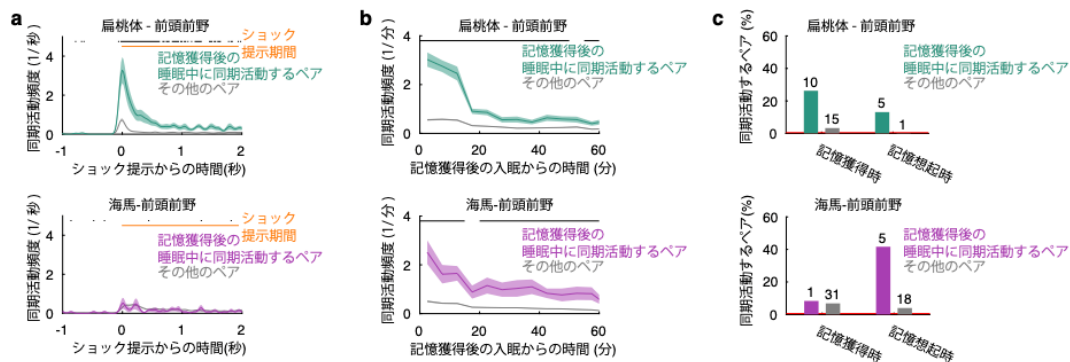


図2 記憶獲得時から想起時の脳領域横断的なアンサンブルの同期活動

(a) 記憶獲得時のアンサンブルのペアの同期活動。扁桃体一前頭前野では強い同期活動が見られるのに対し、海馬一前頭前野ではごく弱い同期活動しか見られませんでした。(b) 記憶獲得後の睡眠中の同期活動。いずれの脳領域ペアにおいても、入眠直後から有意な同期活動が見られました。(c) 記憶の獲得時ならびに想起時に同期活動を示すペアの割合。扁桃体一前頭前野では減少傾向が見られるのに対し、海馬一前頭前野では増加傾向が認められました。

第二に、脳波上に見られる海馬リップル振動、扁桃体高周波振動、前頭前野リップル振動などの一過的なバースト活動の際に脳領域横断的なアンサンブルの同期活動は特に強く生じることを明らかにしました(図3)。この傾向は、記憶獲得後の睡眠中ならびに記憶の想起を行っている間、両方で認められました。先行研究により、脳波上の一過的なバースト活動は睡眠による記憶の固定化や、覚醒時の記憶の想起との関係が指摘されてきました。これらのことから、脳領域横断的なアンサンブルの同期活動が、記憶の固定化や想起に関与している可能性が示唆されます。

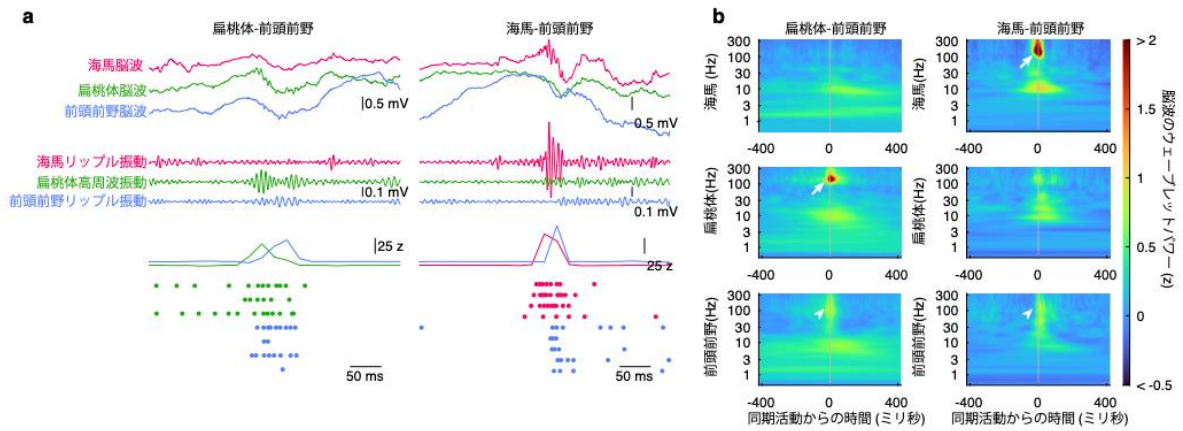


図3 脳領域横断的なアンサンブルの同期活動にともなう脳波パターン

(a) アンサンブルのペアの同期活動の際の脳波の例。上段は脳波の広帯域波形ならびにバースト活動に対応する帯域でフィルターした波形を、中段は同期活動しているアンサンブルの活動強度を、下段はアンサンブルへの寄与度が高い神経細胞の活動タイミングのラスタプロットを示しています。(b) 脳領域横断的なアンサンブルの同期活動が見られた際の脳波のウェーブレットパワーの平均。海馬や扁桃体、前頭前野のバースト活動に対応するピークが確認できます(白色矢印ならびに矢頭)。

第三に、脳領域横断的な同期活動に関与しているアンサンブルそのものは、扁桃体ならびに前頭前野では記憶の獲得前から存在しているのに対し、海馬では経験依存的に現れることを発見しました(図4)。このことと、脳領域横断的なアンサンブルの同期活動は記憶の獲得前には見られないことから、新たな経験の情報が扁桃体や前頭前野に既に存在している活動パターンに紐付けられることで素早く獲得されるのに対し、これらの情報を統合する脳領域横断的なネットワークは経験に依存して比較的ゆっくりと形成されることを示唆しています。

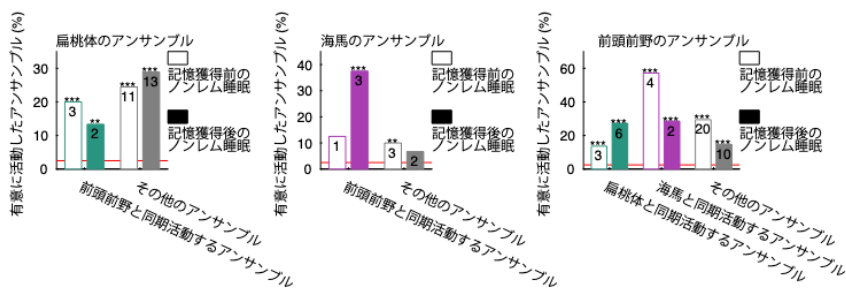


図4 脳領域横断的なアンサンブルの同期活動は脳波上のバースト活動をともなう

各脳領域のアンサンブルのうち、記憶獲得前後のノンレム睡眠中に有意な活動を示すものの割合。扁桃体ならびに前頭前野では、記憶獲得前のノンレム睡眠の際にすでにアンサンブルの活動が見られました。

以上の解析を通し、記憶の獲得・固定化にともない、脳領域横断的なアンサンブルの同期活動が変化してゆくダイナミクスが明らかになりました(図5)。

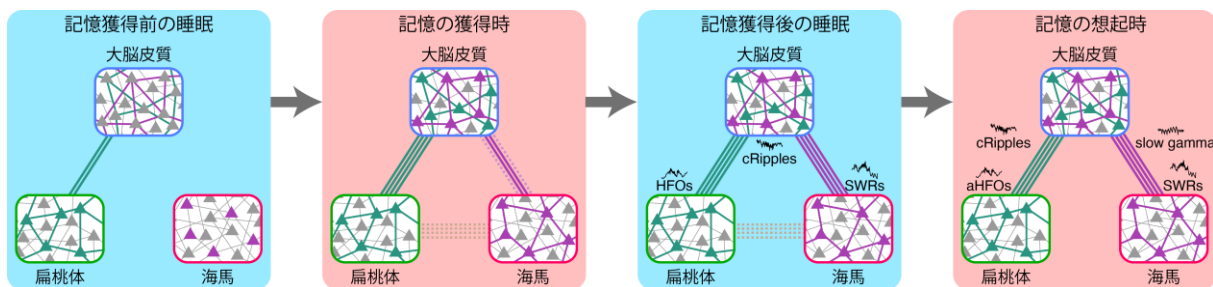


図5 まとめ：記憶の獲得にともなう脳領域横断的なネットワークの変化

本研究の成果から考えられるモデル。新たな経験の情報は、記憶の獲得前に既に存在している活動パターンに紐付けられることで保持され、それらのパターン同士が一過的なバースト活動を介して脳領域横断的に繋がり合うことで記憶が獲得されると考えられます。また、同様の脳領域間の同期したアンサンブル活動によって記憶が想起されると考えられます。

<今後の展開>

今回の研究で用いた恐怖条件づけ課題は、ヒトの心的外傷後ストレス障害の動物モデルです。このことから、今回の成果は心的外傷後ストレス障害に対するより効果的な治療法開発のための基礎となることが期待されます。さらに、恐怖条件づけ課題に限らず他の記憶課題へと研究対象を広げることにより、記憶システム一般の動作原理の解明や、加齢や疾患にともなう記憶機能低下の病態理解へと繋がるのが期待できます。

<資金情報>

本研究は、科学研究費補助金（21H00209、20K06860、20H05477、20H03356、19H05225、19H04986、16H04656、16H01279）、GSK ジャパン、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、東レ科学振興会、上原記念生命科学財団、大阪市立大学戦略的研究の助成対象研究です。

<補足説明>

（注1）恐怖条件づけ課題：中立的な刺激と嫌悪刺激を組み合わせ提示することで両者の関係を記憶する課題。ヒトにおける心的外傷後ストレス障害の動物モデル。

（注2）海馬：大脳の側頭葉内側部に位置し、エピソードの記憶を獲得するのに不可欠な脳領域。

（注3）扁桃体：大脳の側頭葉内側部に位置し、恐怖や不安などの情動を司る脳領域。

（注4）前頭前野：大脳の前頭葉に位置し、意思決定や動機づけをはじめとする様々な高次機能を担う脳領域。

（注5）記憶の固定化：まず不安定な短期記憶として獲得された記憶が、睡眠中などに安定な長期記憶に変換されるプロセスのこと。

【研究内容に関する問合せ先】

大阪市立大学大学院医学研究科神経生理学教室

担当：宮脇 寛行

TEL：06-6645-3717

E-mail：miyawaki.hiroyuki@med.osaka-cu.ac.jp

【ご取材に関する問合せ先】

大阪市立大学 広報課

担当：^{かみしま}上嶋 健太

TEL：06-6605-3411

E-mail：t-koho@ado.osaka-cu.ac.jp