

## 特定の環境を安定的に表象する海馬の神経細胞を発見

認知症などの予防・治療法の開発への貢献にも期待

### ポイント

- ① 様々な出来事が日々起きるにも関わらず、それらが起きた環境（場所）を識別して安定的に記憶できる脳の仕組みは不明であった。
- ② マウスの海馬 CA1 領域の神経細胞の中に、出来事や時間経過に関わらず特定の環境を表象する「環境細胞」が存在することを発見。
- ③ 将来的に認知症などの予防・治療法の開発にも役立つことが期待される。

### 概要

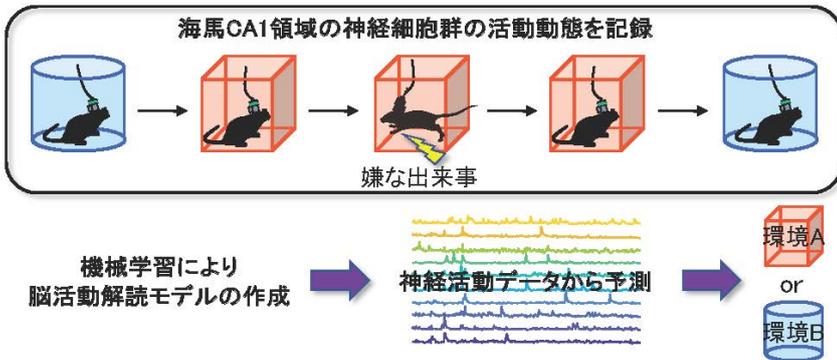
私たちは日常生活において様々な環境（場所）でそれぞれ様々な出来事を経験しますが、それらの出来事が“どこ”で起きたのかを区別して記憶し、思い出すことができます。空間情報や出来事などの記憶の形成と想起には海馬と呼ばれる脳領域が重要な役割を果たすことが知られていますが、特定の環境そのものの情報を持続的に脳内で表象している神経細胞の種類、性質や仕組みの解明が望まれていました。

今回、出来事や時間経過に関わらず特定の環境を識別して記憶する「環境細胞」が海馬に存在することを明らかにしました。

九州大学大学院理学研究院の小林暁吾助教と松尾直毅教授の研究グループは、マウスが2種類の異なる環境で嫌な体験をする前後で、海馬 CA1 領域の約 1500 個の神経細胞の活動状態がどのように変化するかをリアルタイムで記録し、解析を行いました。その結果、僅か数%を占める特定の神経細胞が、顕著な出来事や時間経過に関わらず環境特異的に活動していることを見いだしました。さらに、それら「環境細胞」の活動パターンを AI モデルに学習させることで、マウスがどの環境にいるのかを神経活動データから予測する、脳活動解読にも成功しました。

今回の発見は私たちヒトを含む動物が、日々の生活の中で周囲の環境の違いや変化を認知し、それらの情報を正しく記憶することができる脳の仕組みを理解するための重要な手がかりとなります。また、これらの仕組みを詳細に解明することは、将来的に認知症などの予防・治療法の開発にも役立つことが期待されます。

本研究成果は米国の学術雑誌「Cell Reports」に2023年1月11日（現地時間）に掲載されました。



### 出来事や時間経過に関わらず特定の空間環境を表象する「環境細胞」(左図)

今回の研究で新たに発見されたマウスの海馬の「環境細胞」の神経活動は、マウスがどの環境にいるのかを神経活動データから解読予測できるが、場所細胞や無作為に選択した細胞ではできない。

	環境細胞	場所細胞	無作為細胞
嫌な出来事が起きる前の神経活動データ	予測可	予測可	予測不可
嫌な出来事が起きた後の神経活動データ	予測可	予測不可	予測不可

## 【研究の背景と経緯】

自身が現在いる空間環境（場所）を認識し、そこで生じた出来事と関連して記憶することは、動物が生存する上で不可欠な能力の一つです。哺乳類では特に海馬と呼ばれる脳の領域が、これらの空間情報や出来事などの記憶の形成と想起に中心的な役割を果たすことが知られており、海馬の働きの仕組みを解明するために、世界中で長年にわたり多くの研究が精力的に行われています。

海馬の CA1 領域には「場所細胞（※1）」と呼ばれる神経細胞が存在することが、O'keefe（2014 年ノーベル生理学・医学賞受賞）らによって発見され、外界の認知地図が海馬で表象されると考えられています。しかし、強い感覚刺激や情動刺激を動物に与えたり、内的状態が変化したりすることによって場所細胞の活動は、たとえ同一の環境であっても再配置することが知られています。したがって、場所細胞の存在だけでは、動物が特定の環境を安定的に識別して記憶する仕組みを十分に説明することができませんでした。

## 【研究の内容と成果】

私たちはマウスを 2 つの異なる環境の箱（環境 A と環境 B）に繰り返し入れ、環境 A では嫌な出来事を経験させました。マウスがこれらの課題を行っている際の海馬 CA1 領域の多数の神経細胞の活動動態を長期的に記録するために、重さ約 2g の超小型の内視型蛍光顕微鏡を利用したカルシウムイメージング（※2）を行いました。

得られた約 1500 個の神経細胞のイメージングデータを詳細に解析することによって、同じ環境内においても、嫌な体験をする前後で海馬 CA1 領域の神経細胞の活動状態が全体として大きく変化することを明らかにしました。しかし、嫌な体験の有無や時間経過に関わらず、特定の環境において持続的に活動する特定の神経細胞が数%程度存在することを見だし、これらを「環境細胞」と名付けました。さらに、嫌な出来事が生じる“前”の環境 A と環境 B における「環境細胞」の神経活動データから機械学習アルゴリズムにより作成した脳活動解読モデルを用いて、マウスが環境 A と環境 B のどちらの箱にいるのかを、嫌な出来事が生じた“後”の環境 A と環境 B での神経活動データから解読して予測できるか調べました。その結果、「環境細胞」の脳活動解読モデルは、たとえ嫌な出来事が生じた後の環境でも識別して予測できることが分かりました。一方、海馬 CA1 領域の神経細胞全体や、場所細胞、無作為に選択した神経細胞の活動から作成した脳活動解読モデルでは、いずれも十分に予測することができませんでした。

これらの結果から、出来事や時間経過に関わらず特定の環境で安定的に活動し、環境そのものを表象する「環境細胞」が海馬 CA1 領域に存在することを明らかにしました。

## 【今後の展開】

今回の発見は私たちヒトを含む動物が、どのようにして日々の生活の中で周囲の環境の違いや変化を認知し、それらの情報を正しく記憶することができるのかという脳の基本的な仕組みを理解するための重要な手がかりとなります。海馬には記憶痕跡細胞（※3）の存在も明らかにされており、場所細胞や環境細胞との相違点や類似点を解明することにより、記憶学習を含む認知機構の理解が深まると期待できます。将来的には、これらの仕組みを詳細に解明することは、認知症などの予防・治療法の開発にも役立つことが期待されます。

## 【用語解説】

### （※1）場所細胞

空間の中での動物の特定の位置に反応して発火する細胞。背側海馬の CA1 領域では 30~50% の錐体細胞が場所細胞の特性を持ち、細胞ごとに発火する場所受容野が異なる。

(※2) カルシウムイメージング

一般的に細胞の活性化時には細胞内カルシウムイオン濃度が上昇することから、GCaMPなどのカルシウムセンサー蛍光タンパク質などを用いて細胞内カルシウムイオン濃度の変化を可視化することにより、細胞の活動動態を経時的に計測する研究手法。

(※3) 記憶痕跡細胞

学習時に活動した脳内の一部の神経細胞集団で、特定の記憶の情報を保持して担っていると考えられる。主に *c-fos* などの最初期遺伝子の発現を指標として同定される。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP17J03098, JP20K15932, JP18H02543, JP25115003, JP21H02597)、小林財団、内藤記念科学振興財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Cell Reports

タイトル：Persistent Representation of the Environment in the Hippocampus

著者名：Kyogo S. Kobayashi and Naoki Matsuo

D O I : 10.1016/j.celrep.2022.111989

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院理学研究院 生物科学部門 教授 松尾 直毅 (マツオ ナオキ)

TEL : 092-802-4285 FAX : 092-802-4330

Mail : matsuo.naoki.722@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp