

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 横田 格 殿

## 助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 800 千円
研究代表者 : 野本真順	所属 : 学術研究部医学系 生化学講座
研究題目 : 覚える時・思い出す時の脳内表現の可視化による記憶制御機構の解明	職位 : 助教

## 研究概要

近年、記憶は学習時に活動した特定の神経細胞集団（セルアセンブリ）に蓄えられることが明らかになってきた。また、脳の計算論分野では、海馬 CA1 領域上流の CA3 領域は経験した出来事を CA3 内部で反響させることで情報を蓄え、記憶プロセスに関わることが示唆されている。しかし、記憶の中核である海馬において、セルアセンブリがどのような細胞表現を介して情報を処理しているのか、また、細胞表現を調節する脳回路についても不明なままである。

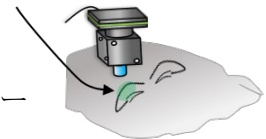
申請者は先行研究において、神経可塑性に重要である NMDA 受容体が CA3 特異的に欠損した変異マウス (CA3-NR1 KO マウス) は光恐怖条件付け課題および音恐怖条件付け課題において想起障害を示すこと、海馬 CA3 の活動抑制は記憶想起を阻害することを発見してきた。これは、過去の知見と申請者の発見を統合すると、CA3-NR1 KO マウスの想起障害表現型を起点とし、脳内表現と記憶パフォーマンスとの間の関連性について、『学習—休息中—想起』フォーカスすることで、「覚える時・思い出す時の脳内表現を理解する」こと示唆している。

本研究では、自由行動下のマウスを対象として、課題実行中、休息状態ならびに想起中を含む各プロセス中におけるニューロン活動を、超小型顕微鏡 nVista を用いたライブカルシウムイメージングにより計測し、得られた大規模データの数理解析によりセルアセンブリ活動の特徴を抽出する。さらに、CA3-NR1 KO マウスの想起障害表現型を起点として、海馬 CA3 が海馬 CA1 における記憶に重要な脳内表現にどのように影響を与えるかについて検討することを目的とする。

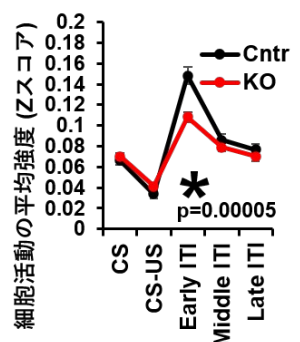
## 成果要約

記憶に重要な脳内表現を探索することを目的として、CA3-NR1 KO マウスの海馬 CA1 あるいは CA3 に、カルシウムインジケータ G-CaMP を発現する AAV ベクターを導入し、マウスを光恐怖条件付け課題に供した際の『学習—休息中—想起』における大規模イメージングを行った (図 A)。記憶テスト時の光提示 (Conditioned stimulus, CS) に反応する細胞群 (CS+ cell) の活動を追跡したところ、テスト時の細胞活動の平均強度は、CA3-NR1 KO 群とコントロール群の間で差異は認められなかった。しかし、興味深いことに学習時の光提示 (CS) およびフットショック (CS-US) 後の 8 秒間 (Early Inter-trial interval, ITI) に CA3-NR1 KO マウスは顕著に小さい細胞活動を示すことが分かった (図 B)。これは、海馬 CA1 における記憶に重要な細胞表現は学習直後に現れること、さらにこの表現は経験を脳内で反響させる CA3 の機能を介していることが示唆されている。現在、光遺伝学的手法を用いて学習直後における CA1 の細胞活動を亢進および阻害した場合の記憶パフォーマンスに対する影響とセルアセンブリレベルでの活動パターンの抽出を試みている。

A 海馬CA1イメージング  
AAV9-CaMKII::G-CaMP7



B CA1 LTM-CS+ cells



<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <p>(ポスター発表)</p> <p>NEURO2019 (第 42 回日本神経科学学会・第 62 回日本神経化学会大会合同大会). 2019 年 7 月 25 日 (木) ~ 28 日 (日), 朱鷺メッセ (新潟). <b>海馬 CA3 反回路は学習後の固定化・想起プロセスに関わる</b></p> <p>(ポスター発表)</p> <p>国際シンポジウム「Toyama Forum for Academic Summit on “Dynamic Brain”」 2019 年 12 月 16~17 日, 富山国際会議場. <b>The role of hippocampal CA3 NMDA receptor in the rapid reverberation after the aversive experience and associative memory</b> <b>海馬 CA3 NMDA 受容体の嫌忌経験後の急速情報反響における役割の解析</b></p>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p>区 分</p> <p>【物品費】</p> <p>HDD とディスプレイケーブル一式 (ポータブルハードディスクドライブ, ハードディスク ケース, DisplayPort - HDMI 変換 ケーブル, HDMI ケーブル)</p> <p>ステンレス角型ハット</p> <p>ピンセット</p> <p>ピンセット</p> <p>ピンセット</p> <p>ピンセット</p> <p>ピンセット</p> <p>ピンセット</p> <p>小型解剖用直剪刀 片鋭片鈍</p> <p>小直剪刀 両鋭</p> <p>先細無鉤ピンセット 直型</p> <p>動脈クレンメ 直型</p> <p>人工合成遺伝子 スタンダード遺伝子</p> <p>*テープ LED ドライバ</p> <p>*ワイヤレスオプトジェネティクスシステム (デュアル LED カニューラ, デュアル LED カニューラ テレオプト受信機)</p> <p>*テレオプト受信機</p> <p>合計</p>	<p>執行額 (円)</p> <p>28,994</p> <p>1,252</p> <p>712</p> <p>10,280</p> <p>14,061</p> <p>4,989</p> <p>8,316</p> <p>8,984</p> <p>10,022</p> <p>5,528</p> <p>12,440</p> <p>62,100</p> <p>38,920</p> <p>543,510</p> <p>49,892</p> <p>800,000 円</p>	<p>備 考</p> <p>*他予算と合算</p> <p>*他予算と合算</p> <p>*他予算と合算</p>