

42. 環境に応じた柔軟な行動変容を実現する脳領域横断的なセルアセンブリ相互作用の解明

大阪公立大学大学院医学研究科 教授 水関 健司

概要

環境適応的な行動変容には、記憶・情動・意思決定・目的指向的行動に関わる複数の脳領域の協調が必要と考えられるが、その実体はなお十分には解明されていない。本研究では、ラットを用いた大規模電気生理学記録により、環境に応じた柔軟な行動変容を支える脳領域横断的なセルアセンブリ相互作用の解明を目指した。

まず、恐怖条件付け学習に伴う記憶の獲得・固定化・想起・消去の過程において、ノンレム睡眠中におけるセルアセンブリの脳領域横断的な同期活動がセルアセンブリの安定化に寄与することを見出した。さらに、危険な場所が日ごとに変化するナビゲーション課題を開発し、課題遂行中およびその前後の睡眠中に複数脳領域から同時記録を行う技術基盤を確立した。以上より、環境変化に応じた柔軟な行動変容を支えるセルアセンブリ相互作用の時空間ダイナミクスを解析する基盤を整備することができた。

解析可能なセルアセンブリ間の相互作用の組合せは記録細胞数の増加に伴い急増するため、記録可能細胞数の拡大は研究推進の鍵となる。本助成により最新型シリコンプローブ電極を導入し、記録可能な神経細胞数を飛躍的に増加させ、脳領域をまたぐ神経活動の相互作用をこれまでにない解像度で解析することが可能となった。

背景および目的

環境の変化に応じて柔軟に行動を変容させる能力は、危険を回避しつつ目的を達成し、円滑な社会生活を営むために不可欠である。こうした環境適応的行動には、記憶・情動・意思決定・目的指向性行動などを担う複数の脳領域が関与すると考えられる。しかし、それらの脳領域がどのように協調し、環境に応じた行動変容を実現しているのかについては、なお不明な点が多い。その主因の一つは、自由行動中の動物において、複数脳領域から同時に大規模な電気生理学記録を安定して行うことが技術的に困難であったことである。

本研究ではこの困難を克服するため、自由行動下ラットの複数脳領域から神経活動を同時記録する技術を高度化した。さらに、恐怖条件付け課題と、危険地点が日ごとに変化する新規ナビゲーション課題を用いることで、行動中だけでなく、記憶更新に重要な睡眠中の神経活動も含めて解析し、環境適応的な行動変容を支える脳領域横断的な神経活動の実体解明を目指した。

方法

私達が開発した多脳領域同時・大規模電気生理学記録法（引用文献1、2）をさらに発展させた。具体的には、シリコンプローブ電極に装着するドライブの小型化、高密度電極の導入、手術時の簡便かつ正確なシリコンプローブ電極挿入法の開発、複数ケーブルの絡まりの軽減、ならびに行動課題中の電気ノイズ低減のための技術開発を行った。その結果、自由行動下ラットの複数脳領域から安定して大規模記録を行う技術を確立した。

本研究では二つの行動課題を用いた。第一に、条件刺激である音と無条件刺激である驚愕刺激を対提示する恐怖条件付け学習課題を用いた。第二に、忌避刺激（エアパフ）を与える場所を日ごとに変化させるナビゲーション

ン課題を開発した。後者では、危険な場所に関する記憶を日々更新し、安全な経路を選択して報酬地点へ到達する行動を評価した。

解析面では、独立成分解析法などを用いて、同期して活動する細胞集団（セルアセンブリ）を同定し、神経細胞発火列およびセルアセンブリ活動に対する相互相関解析により脳領域間相互作用を定量化した。これらの手法を用いて、課題遂行中および記憶更新に重要な睡眠中に記録したデータを統合的に解析した。

結果および考察

恐怖条件付け学習課題では、前頭前野・扁桃体・海馬から神経活動を連続記録し、セルアセンブリの安定性と領域間相互作用を解析した。その結果、前頭前野におけるセルアセンブリは他領域より安定であった。また、恐怖記憶消去後のノンレム睡眠では、領域間で共活性化するセルアセンブリの総数自体は大きく変化しない一方で、領域間セルアセンブリの共活性化パターンは再編成されており、恐怖記憶の消去が領域間ネットワークの微細構造を改変することが示唆された。特に、恐怖記憶消去後のノンレム睡眠中に他領域のセルアセンブリと共活性化していた消去関連セルアセンブリは、その後の保持セッションまで維持される可能性が高かった。さらに、これらのセルアセンブリは高周波ネットワーク振動中に頻繁に活性化された。これらの知見は、睡眠中に広域ネットワークへ組み込まれる局所セルアセンブリが選択的に安定化されることを示唆しており、記憶固定化のシステムレベル機構の理解を前進させる成果である（発表論文1）。

さらに、忌避刺激（エアパフ）を与える場所を毎日変化させることで、危険な場所に関する記憶を更新して安全な経路を選択し、報酬のある場所へ到達するナビゲーション課題を確立した。ラットは実験日ごとに新しい危険位置を学習した後、80%以上の正答率で安全経路を選択した。この課題遂行中および睡眠中にも複数脳領域から大規模記録を実施し、環境変化に応じた柔軟な行動変容を支える脳領域横断的セルアセンブリ相互作用を解析できる実験基盤を確立した。以上より、本研究は、環境の変化に応じた柔軟な行動変容を支える脳領域横断的なセルアセンブリ相互作用の時空間ダイナミクスを解明するための重要な足場を築いた。

適応障害・不安障害・うつ病・心的外傷後ストレス障害などの神経精神疾患には、環境に応じた行動変容の障害が深く関与している。本研究で得られた知見は、これらの疾患の病態生理の理解を深めるとともに、新たな治療戦略の構築にもつながることが期待される。

(完)

発表論文

- 1) Miyawaki H, **Mizuseki K** (2026) Local neuronal ensembles that co-reactivate across regions during sleep are preferentially stabilized. *Journal of Neuroscience* 46(5):e1125252025

引用文献

- 1) Miyawaki H, **Mizuseki K** (2022) De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory. *Nature Communications* 13:1272.
- 2) Kitanishi T, Umaba R, **Mizuseki K** (2021) Robust information routing by dorsal subiculum neurons. *Science Advances* 7(11):eabf1913.