

「友達」を記憶する、海馬の神経活動パターン ～ なぜ自閉症は友達を記憶しづらいのか? ～

1. 発表者：

奥山 輝大（東京大学定量生命科学研究所 行動神経科学研究分野 准教授）
田尾 賢太郎（東京大学定量生命科学研究所 行動神経科学研究分野 助教）

2. 発表のポイント

◆成果

友達について記憶は、記憶を司る海馬という脳領域のニューロンが貯蔵していますが、このニューロンがどのように活動するかは分かっていませんでした。今回、友達のことを思い出すとき、海馬のニューロンは「いつも決まった組み合わせのニューロンの集団」が「決まった順番」で活動していることを見つけました。

◆新規性

さらに、自閉症スペクトラムの関連遺伝子が壊れたマウス（自閉症マウス）について調べたところ、友達を覚えづらいというヒト自閉症患者の症状が再現されただけでなく、前述した「**友達の記憶を表す海馬の神経活動のパターン**」が乱れていることがわかりました。

◆展望

自閉症スペクトラムは罹患率の高さと経済損失の大きさから、その治療法開発が現代社会の直面する喫緊の課題の一つです。今回の発見は、記憶中枢である海馬が、アルツハイマー型認知症などの記憶の病気だけでなく、「**自閉症の原因脳領域の一端である可能性**」を示唆するものであり、病態理解や新規創薬に大きく貢献できることが期待されます。

3. 発表概要：

東京大学定量生命科学研究所の奥山輝大准教授らのグループは、「友達についての記憶」を思い出している時に、記憶を貯蔵する海馬のニューロンがどのように活動をしているのかを、マウスを用いて明らかにしました。起きている時も寝ている時も、友達を思い出す時には、いつも決まった組み合わせのニューロンの集団が、決まった順番で活動していました。さらに友達を覚えづらい自閉症スペクトラムでは、この脳活動のパターンが乱れていることを発見しました。記憶中枢である「海馬」が認知症などの記憶の病気だけでなく、自閉症スペクトラムの原因脳領域の一端である可能性を示唆するものであり、病態理解に大きく貢献できることが期待されます。

本研究成果は、2022年2月4日に英国科学誌「Molecular Psychiatry」のオンライン版に掲載されました。また、本研究はJST「さきがけ（課題番号：JPMJPR1781）」の支援により実施されました。

4. 発表内容：

研究の背景

私たちの日常生活の記憶（エピソード記憶）は、「誰が、いつ、どこで、どうした」という情報で構成されています。その中で「誰」という部分を担う「社会性記憶」は、ヒトを含め、

集団生活を営む多くの社会性動物にとって重要な機能を持つ一方、脳内でどのように情報が表現されているのかは、未だ不明な点が多く残されています。

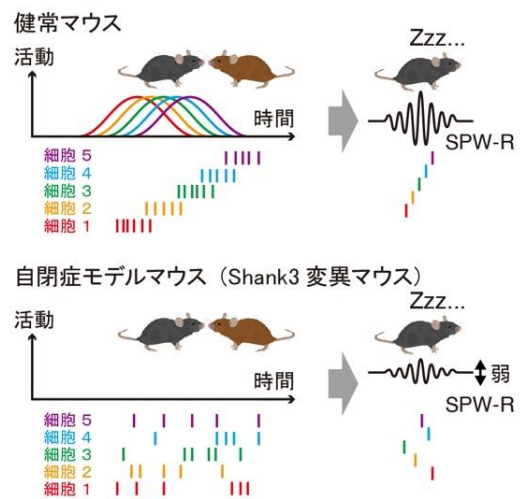
私たちの研究グループはこれまでに、この社会性記憶が記憶中枢の海馬の腹側 CA1 領域（注 1）に貯蔵されていることを見出してきました（Okuyama et al., *Science* 2016）。興味深いことに、右図のように「3, 6, 9 番の海馬ニューロンが A さんの記憶を貯蔵する」といった具合に、異なる神経細胞の組み合わせが、異なる相手の記憶を貯蔵していることがわかっていました。しかしながら、それらの神経細胞の集団がどのようなパターンで活動しているかは不明でした。



また一方で、自閉症スペクトラムの患者さんは、社会コミュニケーションに異常を示すだけでなく、「友達を覚えづらい」という社会性記憶の障害も示すことが分かっていますが、どの脳領域のどのような異常によるものなのかは不明でした。今回私たちは、友達を思い出す際の海馬ニューロンの活動パターンを明らかにし、更に、自閉症のマウス (Shank3 遺伝子変異マウス) では、この活動パターンに異常があることを発見しました。

研究内容

本研究では、高い時間解像度で神経活動を調べられる電気生理学的手法を用いて、それぞれの海馬腹側 CA1 ニューロンの詳細な活動パターンを調べました。具体的には、健常マウスを、見知ったマウスに出会わせて、社会性記憶を思い出させている最中の海馬腹側 CA1 ニューロンの神経活動、及び、その後の睡眠時の神経活動を記録しました。すると、見知ったマウスについての記憶を貯蔵している神経細胞の集団は、細胞 1→2→3→4→5 で活動するといった具合に、いつも決まった組み合わせと決まった順序で活動していることが分かりました（前頁図）。



また、海馬ニューロンは、睡眠時に鋭波リップル (SPW-R)（注 2）という脳波と共に、起きていた時と同じパターン（決まった組み合わせが、決まった順序）で、素早く活動することが分かっています。この「睡眠時に記憶を高速再生する」ことが、記憶の定着に必須だということが、場所についての記憶（空間記憶）の研究から明らかになってきました。今回初めて、「友達の記憶（社会性記憶）」についても、見知った個体と実際に会っている時と同じパターンで、睡眠時に記憶が高速再生されていることを明らかにしました。

さらに、Shank3 遺伝子に変異を持つ自閉症モデルマウスは、自閉症の患者さんと同様、他個体を記憶しづらいという社会性記憶の異常を示します。そこで、海馬腹側 CA1 ニューロンの活動パターンを調べたところ、起きている時も睡眠時においても、「組み合わせ」と「順序」の両方が乱れており、適切な活動パターンで記憶を表現できていない事が分かりました。

今後の見通し

自閉症スペクトラムは罹患率の高さと経済損失の大きさから、その治療法開発は現代社会の直面する喫緊の課題の一つです。今回の発見は、記憶中枢である「海馬」が、アルツハイマー型認知症などの記憶の病だけでなく、自閉症の原因脳領域の一端である可能性を示唆するものであり、新規創薬に大きく貢献できることが期待されます。

謝辞

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 「さきがけ (課題番号: JPMJPR1781)」 の支援により実施されました。

5. 発表雑誌:

雑誌名: 「*Molecular Psychiatry*」 (オンライン版: 2022年2月4日)

論文タイトル: Disrupted social memory ensembles in the ventral hippocampus underlie social amnesia in autism-associated Shank3 mutant mice

著者: Kentaro Tao, Myung Chung, Akiyuki Watarai, Ziyang Huang, Mu-Yun Wang, Teruhiro Okuyama*

DOI 番号: 10.1038/s41380-021-01430-5

論文 URL: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01430-5>

6. 問い合わせ先:

東京大学 定量生命科学研究所 行動神経科学研究分野
准教授 奥山 輝大 (おくやま てるひろ)

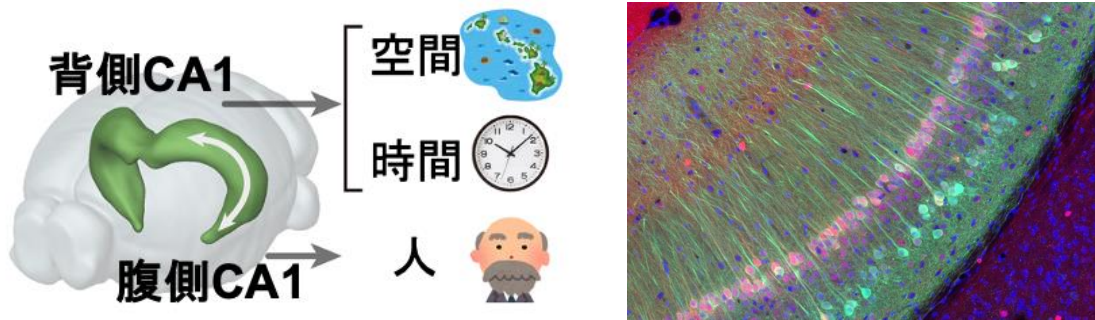
MAIL: okuyama@iqb.u-tokyo.ac.jp

TEL: 03-5841-2297 FAX: 03-5841-0473

7. 用語解説：

注1) 海馬の腹側領域のニューロン

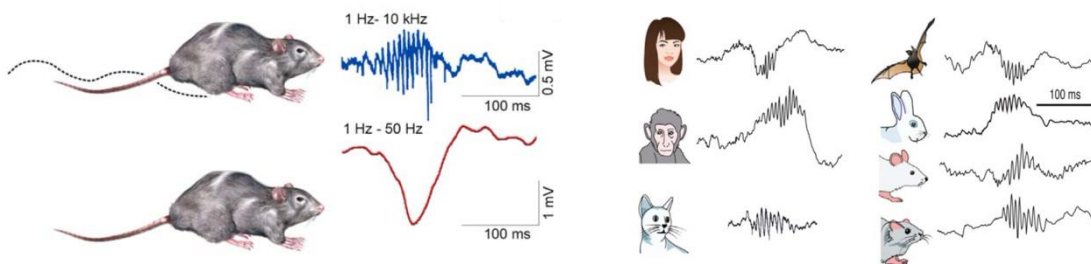
記憶を貯蔵する海馬の中でも、背側領域のニューロン（特に、背側 CA1 ニューロン）は空間や時間の情報を貯蔵していることがわかっており、2014年には背側 CA1 領域にいる「場所細胞」の発見がノーベル生理学・医学賞の対象となりました。私たちの研究室では、海馬の逆側の腹側領域のニューロン（特に、腹側 CA1 ニューロン）が「人（他者）」の情報を貯蔵していることを発見してきました。



マウスの海馬の構造（左）と、他者の記憶を貯蔵する腹側 CA1 ニューロン（右・緑色の細胞）

注2) 鋭波リップル (SPW-R)

海馬では、休んでいる時や睡眠時に鋭波リップル (SPW-R) という脳波が観測されます。これは「鋭波」と呼ばれる大きな振幅の緩やかな脳波と、「リップル」という (110~200Hz 程度) 高周波数の脳波が合成された構造をしていて、ヒトからマウスまで多くの動物で観察されます。鋭波リップル (SPW-R) の観測時に、過去の経験が「再生」されることから、記憶形成過程での中心的な役割を担うと考えられています。



Buzsáki, Hippocampus (2015) より抜粋