

海馬における社会性記憶の神経メカニズム

奥山輝大

Key words : 社会性記憶, エングラム, 海馬, vCA1, dCA2

われわれは、数多くの友人たちと共に、日々の生活のなかで多くの思い出を作って生きていく。しかし、その現象を神経科学的な観点で紐解くと、非常に複雑な情報処理が行われていることに気付くであろう。友人一人ひとりの記憶を混同しないように区別しながら貯蔵し、そのそれぞれの記憶に対し、更に複雑な記憶情報を連結させているのである。本稿では、どのように友人のことを記憶しているのか、すなわち“社会性記憶”の神経メカニズムに着目し、近年の諸研究を俯瞰したい。

I. ヒトにおける社会性記憶

ヒトを含めた社会を形成する動物は、集団内の他個体を記憶し、それぞれの相手に対して適切に振る舞うことで適応的な社会を形成している。例えば、好感を抱く相手に対しては協調的に振る舞い、敵対する相手に対しては回避行動や攻撃行動を示す。このような他個体についての記憶は社会性記憶(social memory)と呼ばれており、エピソード記憶を構成する要素の一つである。これまで場所(where)、物(what)、時間(when)の情報が海馬や嗅内皮質でどのように記載されているかについては精力的に研究が行われてきた一方で、この“誰(who)”という情報に相当する社会性記憶の神経メカニズムは不明な点が非常に多かった。

ヒトやモデル動物を用いた研究により、エピソード

記憶は海馬に貯蔵されていることは一般的によく知られている。著名なH.M.氏をはじめとして、ヒトの海馬損傷患者の臨床事例や、マウスやラットなどの齧歯類を用いた海馬除去実験は、社会性記憶も空間記憶などの他要素と同様に、海馬に貯蔵されることを示唆していた¹⁾。例えばH.M.氏の場合では、海馬損傷前の1920年代から1930年代の友人の顔を記憶できている一方で、損傷後の1950年代に友人の顔についての記憶パフォーマンスが有意に低いことが報告されている¹⁾。また、海馬損傷患者の顔記憶能力を調べた別の研究では、顔を見た直後では記憶が鮮明な一方で、その24時間後にテストすると顔の記憶想起が障害されることがわかっている²⁾。すなわち、海馬はヒトの顔認識そのものには関与しない一方で、その情報の蓄積には必要なのである。実際、ヒトの癲癇患者の内側側頭葉を標的とした電気生理学的実験の結果、海馬や嗅内皮質のなかにはスター・ウォーズの登場人物であるルーク・スカイウォーカーや、バッドウーマンを演じているハル・ベリーを被験者が見ているときに特異的に活動する細胞が存在することがわかっており、それらを総称して女優ジェニファー・アニストンに対応するニューロンもわれわれの脳にあるに違いないということから“ジェニファー・アニストン細胞”と名付けられている^{3,4)}。

Neural mechanisms underlying social memory in the hippocampus

Okuyama Teruhiro : 東京大学 分子細胞生物学研究所, マサチューセッツ工科大学 ビカワー学習・記憶研究所 (43 Vassar St., 46-5261, Cambridge, MA 02139)

0370-9531/02/¥500/ 論文/JCOPY

II. 社会性記憶における海馬機能

他方、齧歯類における社会性記憶研究は、海馬内のより詳細な神経回路の機能を解き明かしつつある。マウスやラットには、未知個体と比較して既知個体との接触時間が短くなる生得的性質があり、接触時間減少の程度を調べることによって、社会性記憶を評価することができる^{5,6)}。行動テストには何種類かの派生型があるが、例えば社会性識別テストでは、テストチャンパーに未知個体と既知個体を同時に配置し、テストマウスがそれぞれの個体に対して接触した時間を計測する。通常、この社会性記憶は空間記憶と比較すると、行動実験による検出の減衰が早く、記憶形成後2-3時間程度隔離することによって記憶した相手を忘れてしまったかのように行動実験での検出限界以下まで減ってしまうが、テスト個体を集団飼育することやアルギニンバソプレシン (AVP) のアゴニストなどを顕微注入することで減衰率が下がることもわかっている^{7,8)}。

海馬における情報処理では、嗅内皮質第二層から歯状回、CA3領域、CA1領域を経由し、嗅内皮質第五層へと戻る三シナプス回路が、主要な空間情報を担う神経経路として精力的に研究されてきた。そのCA1領域とCA3領域に挟まれた小領域CA2が、社会性記憶に関与する領域として、近年注目が集まっている。バソプレシン1b受容体 (Avpr1b) はCA2に非常に強く選択的に発現しているが⁹⁾、Avpr1bのノックアウトマウスは社会性記憶と社会性相互作用への欲求が低下する^{10,11)}。また逆に、AVPを発現する室傍核 (PVN) ニューロンは背側CA2 (dCA2) に神経投射しているが、その投射末端を記憶形成時に光遺伝学的手法を用いて刺激し、AVPの分泌を促すことにより社会性記憶は形成後1週間経過しても減衰せず、社会性記憶が強く形成される¹²⁾。また、薬理学的なdCA2領域の除去は社会性記憶を障害する¹³⁾。CA2の機能修飾の特異性を上げ、より厳密に検証したのはCA2特異的なCreトランスジェニックマウスシステムによる実験である。Amigo2-Creマウス¹⁴⁾とMap3k15-Creマウス¹⁵⁾という2つのトランスジェニックマウスシステムが独立に確立され、CA2領域特

異的な神経投射解析や機能解析が進んだ。dCA2特異的にテタヌス毒素を発現させた機能障害実験の結果、社会性記憶が障害されることが明らかになった¹⁴⁾。多くの研究が多角的に、dCA2の社会性記憶形成への寄与の重要性を示している。

III. 社会性記憶をコードする腹側CA1 (vCA1) ニューロン集団

齧歯類において、海馬の全領域を除去することで、ヒト研究の場合と同様に社会性記憶が障害される⁸⁾。一方、ラットを用いた電気生理学の実験によって、背側CA1 (dCA1) 領域にはそれぞれの個体に対して特異的に反応するニューロンが存在しない、言い換えれば、ジェニファー・アニストン細胞様な機能を持つニューロンが検出されないこともわかっていた¹⁶⁾。以上の点から、筆者らの研究グループではそれらの差分を考え、「社会性記憶がvCA1に貯蔵されているのではないか？」という作業仮説を立てて研究を開始した。

まず、CA1の錐体細胞層に発現する *Trpc4* 遺伝子に着目し、*Trpc4-Cre* トランスジェニックシステムを新規に作製することにより、vCA1領域特異的な機能修飾を行った。Cre組み換え依存的に、光遺伝学タンパク質 eArchT を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) を *Trpc4-Cre* システムの vCA1 に顕微注入し、vCA1の錐体ニューロンを eArchT で標識した。そのうえで、社会性記憶の記憶想起時、あるいは記憶形成時に神経興奮を阻害したところ、いずれの阻害においても記憶想起が障害されることが明らかになった。一方で、dCA1を特異的に機能修飾できる *Wfs1-Cre* システムを用いて、同様に eArchT による dCA1 の興奮阻害実験を行ったが、社会性記憶の想起は正常に行うことができた。以上の点は、vCA1ニューロンが社会性記憶に強く関与するという仮説を強く支持していた。

それでは、社会性記憶はvCA1ニューロンにおいて、どのようにコードされているのであろうか？ また、それぞれの個体に対して特異的に反応するようなジェニファー・アニストン細胞はvCA1領域に存在するのであろうか？ この疑問にアプローチするために、近年開発された微小脳内内視鏡 (マイクロエンドスコープ) を用いて、社会性

行動中の vCA1 ニューロンの神経活動を記録した (図 1)。微小脳内内視鏡とは、2g 程度の非常に軽量の LED 内蔵カメラシステムであり、自由行動下のマウスにおいて Ca^{2+} イメージングを可能にする新規技術である¹⁷⁾。具体的には、先ほどの Trpc4-Cre マウスを用いて vCA1 錐体ニューロンに、あるいは Wfs1-Cre マウスを用いて dCA1 錐体ニューロンに、 Ca^{2+} インジケータタンパク質 GCaMP6f を発現させ、社会性記憶形成前後での各ニューロンの興奮パターンを測定した。すると、ある特定のマウス A に対しての社会性記憶を形成させることにより、テストマウスの vCA1 に存在する 10% 前後の錐体ニューロンは「テストマウスがマウス A に接近したとき」特異的に有意な興奮を示すことがわかってきた。このようなニューロンは、電気生理学的手法を用いた先行研究と同様に、dCA1 領域からは検出されなかった。このような vCA1 ニューロンを“マウス A ニューロン”と定義すると、マウス A ニューロン集団は、テストマウスがマウス A に遭遇したときに有意に再興奮しやすいことも示された。これらの結果は、vCA1 の錐体ニューロンが“細胞集団”として、マウス A についての社会性記憶という情報をコードしていることを示唆する。例えば、仮想的に vCA1 領域が 1 番から 10 番までのニューロンで構成されているとすると、マウス A を思い出しているときには 3 番、6 番、9 番が興奮し、マウス B を思い出しているときには 2 番、3 番、8 番が興奮するといった具合である。

非常に興味深かったのは、マウス A についての記憶形成後 24 時間隔離し、社会性識別テストで検出できなくなったあとに、同様の Ca^{2+} イメージング法でマウス A ニューロンの神経興奮を調

べたところ、マウス A ニューロンは神経興奮の程度が低くなる一方で、いまだマウス A に対する選択的反応性が残っていた点であった。すなわち、これまで社会性記憶は素早く減衰すると考えられてきたが、実際にはそのエンGRAM (記憶痕跡) は記憶が行動レベルで検出できなくなったあとだとしても vCA1 に残存していることを意味する。それでは、このマウス A ニューロンの社会性エンGRAM を活性化することで、マウス A の社会性記憶は想起されるのであろうか？

IV. 社会性記憶エンGRAMの光遺伝学的制御

そこで、次にこのマウス A ニューロン集団のみを特異的に、光遺伝学で人為的に興奮誘導することを試みた (図 2)。具体的には、神経興奮によって発現上昇する初期応答遺伝子 *c-fos* のプロモーターの下流で、光によって神経興奮が誘導できるチャンネルロドプシン 2 (ChR2) を発現誘導する実験系に、誘導時期を絞るための Tet-OFF システムを組み合わせている。その結果、ドキシサイクリン (Dox) 非存在下で、活性化した vCA1 ニューロンに ChR2 が発現し、あとで光刺激依存的に再興奮を誘導することができるという遺伝学的トリックである。この実験系を用いて、マウス A についての社会性記憶を形成する際に活性化した“マウス A ニューロン集団”を再興奮させたところ、記憶形後 24 時間経過し、マウス A についての社会性記憶を忘却したあとであったとしても人工的な想起が可能であるということがわかった。

更に、そのマウス A ニューロン集団を人為的に興奮させながら、電気ショックによる恐怖刺激、

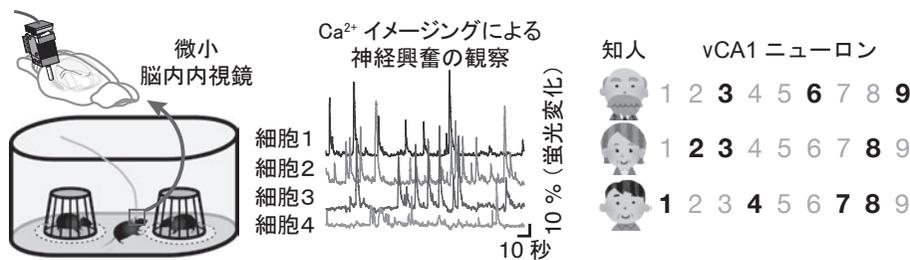


図 1 微小脳内内視鏡を用いた Ca^{2+} イメージング

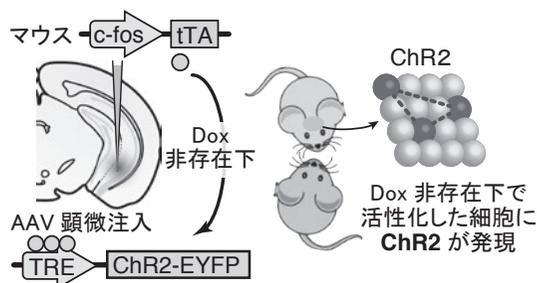


図2 社会性エングラムのChR2による標識

あるいはコカイン注入による快楽刺激を与えると、マウスAニューロンの社会性記憶と負、あるいは正の感情情報が人工的に連合され(過誤記憶の挿入)、テストマウスはマウスAに対して特異的に忌避行動や接近行動を示すようになった。以上の実験結果より、vCA1領域の“ニューロン集団”が、マウスAについての社会性記憶を表現するのに十分な情報を保持していることが示された。

V. vCA1の上流と下流に位置する神経ネットワーク

このように、社会性記憶自体はvCA1ニューロンに貯蔵されていることがわかったが、その上流と下流に位置する神経ネットワークにはいまだ不明な点が多く残されている。空間記憶を担うdCA1ニューロンは主に、海馬支脚、あるいは嗅内皮質第五層を経由して他領域へと情報を伝達する¹⁸⁾一方で、vCA1ニューロンは扁桃体、嗅覚野、内側前頭前野、側坐核など脳の多様な領域へと直接神経投射を伸ばしている¹⁹⁾。また、それぞれの経路ごとに伝達する情報の種類が異なることもわかっている²⁰⁾。筆者らのグループでは、社会性記憶の伝達経路を調べる目的で、vCA1-側坐核、vCA1-嗅覚野、vCA1-扁桃体に着目してそれぞれの神経回路の神経興奮を光遺伝学的に阻害したところ、vCA1-側坐核経路が「親しい個体に対しては、あまり接近しない」という社会性親和行動を制御していることを見いだした²¹⁾。vCA1-側坐核の興奮阻害は、新規・既知空間認識や新規・既知物体認識において、新規性検出、慣化過程のいずれにも影響を与えず、vCA1-側坐核が単なる新規性検出のための神経経路ではなく、社

会的親和性に特化した経路であることが示された。他方、ファイバーフォトメトリーを用いた実験では、ドーパミン作動性ニューロンの腹側被蓋野(VTA)から側坐核への投射が、他個体との相互作用を行う際に強く興奮することを示しており、光遺伝学実験と併せて、この経路が社会的相互作用への欲求を制御していると考えられている²²⁾。以上を総合すると、側坐核が社会性行動制御のための中枢領域の一つである可能性が示唆される。一方で、vCA1の上流に目を向けると、社会性記憶の形成に必須なdCA2との関係性は非常に興味深いブラックボックスである¹⁴⁾。実際、dCA2は海馬軸に沿って腹側へと長い神経投射を伸ばしていることは一細胞トレーシング実験によって報告されており²³⁾、この神経投射が社会性情報を伝達しているのか、はたまた海馬の中のこれら二領域は完全に独立して機能しているのかは、社会性記憶業界では現在、最も過熱したホットスポットとなっている。

おわりに

近年、ある特定の情報を表現するために、ニューロン集団が1つのユニットとして機能するような“ニューラルアンサンブル”の研究が精力的に進められている。本稿では、空間記憶がdCA1のニューラルアンサンブルによってコードされているのと同様に、社会性記憶がvCA1におけるニューラルアンサンブルで記載される神経メカニズムについて解説した。今後、vCA1の社会性ニューラルアンサンブルの神経興奮パターンの詳細を解析することで、更にもどのような情報が隠されているのかの解明が進むことが期待される。

●文献

- 1) Corkin S : *Nat Rev Neurosci.* 3 : 153-160, 2002
- 2) Smith CN, Jenson A, Frascino JC et al : *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111 : 9935-9940, 2014
- 3) Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G et al : *Nature.* 435 : 1102-1107, 2005
- 4) Quiroga RQ : *Nat Rev Neurosci.* 13 : 587-597, 2012
- 5) Winslow JT : *Curr Protoc Neurosci.* Chapter 8 : Unit 8.16, 2003
- 6) Thor DH, Holloway WR : *J Comp Physiol Psychol.* 96 : 1000-1006, 1982

- 7) Dantzer R, Bluthé RM, Koob GF, Le Moal M : *Psychopharmacology (Berl)*. **91** : 363-368, 1987
- 8) Kogan JH, Frankland PW, Silva AJ : *Hippocampus*. **10** : 47-56, 2000
- 9) Young WS, Li J, Wersinger SR, Palkovits M : *Neuroscience*. **143** : 1031-1039, 2006
- 10) Caldwell HK, Wersinger SR, Young WS 3rd : *Prog Brain Res*. **170** : 65-72, 2008
- 11) Wersinger SR, Kelliher KR, Zufall F et al : *Horm Behav*. **46** : 638-645, 2004
- 12) Smith AS, Williams Avram SK, Cymerblit-Sabba A et al : *Mol Psychiatry*. **21** : 1137-1144, 2016
- 13) Stevenson EL, Caldwell HK : *Eur J Neurosci*. **40** : 3294-3301, 2014
- 14) Hitti FL, Siegelbaum SA : *Nature*. **508** : 88-92, 2014
- 15) Kohara K, Pignatelli M, Rivest AJ et al : *Nat Neurosci*. **17** : 269-279, 2014
- 16) von Heimendahl M, Rao RP, Brecht M : *J Neurosci*. **32** : 2129-2141, 2012
- 17) Ziv Y, Burns LD, Cocker ED et al : *Nat Neurosci*. **16** : 264-266, 2013
- 18) Roy DS, Kitamura T, Okuyama T et al : *Cell*. **170** : 1000-1012.e19, 2017
- 19) Arszovszki A, Borhegyi Z, Klausberger T : *Front Neuroanat*. **8** : 53, 2014
- 20) Ciocchi S, Passecker J, Malagon-Vina H et al : *Science*. **348** : 560-563, 2015
- 21) Okuyama T, Kitamura T, Roy DS et al : *Science*. **353** : 1536-1541, 2016
- 22) Gunaydin LA, Grosenick L, Finkelstein JC et al : *Cell*. **157** : 1535-1551, 2014
- 23) Tamamaki N, Abe K, Nojyo Y : *Brain Res*. **452** : 255-272, 1988