

# 海馬体神経回路の動作原理

所属： 大阪市立大学 大学院医学研究科 神経生理学専攻

助成対象者：水関健司

共同研究者：なし

## 概要

ラットの海馬 CA1, CA3 と嗅内皮質第 3 層 (EC3) から神経細胞の発火と電場電位を同時記録し、領域間ならびに細胞間の相互作用を解析した。CA1 は CA3 と EC3 から直接の入力を受ける。T 字迷路で海馬依存性の課題である **delayed alternation task** を行ったところ、CA1 錐体細胞は左右の選択前で前回の試行の記憶を呼び戻す必要のある中央通路では CA3 の低周波数ガンマ波と、左右の選択後は EC3 の中周波数ガンマ波と、それぞれ選択的にロックして活動することが分かった。CA1 錐体細胞の深部細胞は浅部細胞に比べてより強く EC3 の入力の影響を受けることを明らかにした。さらに個々の細胞のスパイク間隔が情報をコードし、文脈依存的・脳状態依存的・脳領域依存的に変化することを見出した。

## abstract

Hippocampal CA1 pyramidal neurons receive direct input from CA3 pyramidal neurons and principal neurons in entorhinal cortex layer 3 (EC3). We recorded simultaneously from CA1, CA3, and EC3 regions in the behaving rats and examined the correlations between spikes and local field potentials. During delayed alternation task, CA1 pyramidal neurons are more strongly locked to slow gamma oscillations in the stem corridor before decision making, while they are more strongly locked to middle gamma oscillations in the outer corridors after decision making. Timing and power of slow gamma and middle gamma oscillations are strongly correlated with CA3 and EC3 principal neurons activity, respectively. The result suggests that during recalling the previous trial CA3-CA1 coupling is dominant, whereas EC3-CA1 coupling is more prominent when the recall is not required.

## 研究内容

### 背景

脳の情報処理は、巨大なネットワークの中でさまざまな解剖学的・時間的スケールにまたがる神経活動によって営まれている。局所回路の中に埋め込まれた様々な細胞種が各々の役割を担いつつシナプス等を介して相互作用し、さらに各脳領域が協調して働くことにより、脳全体として巧妙に機能している。神経回路内で情報が処理・伝達される動作原理を理解するには、神経発火のタイミングを計測できる電気生理学的手法を用いて、脳領域間ならびに個々の神経細胞間の相互作用を行動中の動物を使って調べる必要がある(Mizuseki et al., 2009)。

脳の神経回路は固定されておらず動的であり、行動や学習によって様々な時間スケールで変化する。たとえば、行動・学習過程・脳状態に応じて、一つの脳領域は複数の脳領域から必要な情報を取捨選択し統合しているのではないかと考えられている(Schomburg et al., 2014)。発火の正確なタイミング、様々な周波数のオシレーション、抑制性細胞、神経修飾物質などが神経回路内の相互作用や情報の流れをコントロールしている可能性があるが、実際にどのようなメカニズムが働いて、一つの脳領域が複数の脳領域からの情報を必要に応じて取捨選択し統合するのは不明である。

### 目的

本研究は、解剖学的な入出力や個々の細胞種が比較的良好に分かっている海馬・嗅内皮質の回路で、脳領域間ならびに神経細胞間の相互作用・機能的結合が学習や経験によってどのように変化するかを調べる。そのために、記憶課題中ならびに記憶に重要な睡眠中のラットの海馬・嗅内皮質の両方からシリコンプローブと呼ばれる多点同時記録法を用いて 100 個以上の神経細胞の発火とフィールド電位を同時記録し、領域間ならびに細胞間の相互作用と記憶・行動の相関を解析する。また、それらが学習の過程や睡眠によってどのように変化するかを明らかにする。

### 結果

記憶課題中ならびに記憶固定に重要な睡眠中のラットの海馬 CA1, CA3 と嗅内皮質第 3 層 (EC3) から 100 個以上の神経細胞の発火とフィールド電位を同時記録し、領域間ならび

に細胞間の相互作用と記憶・行動の相関を解析した。CA1領域はCA3領域と嗅内皮質第3層(EC3)から直接の入力を受ける。T字迷路で海馬依存性の課題である *delayed alternation task* を行ったところ、CA1錐体細胞は左右の選択前で前回の試行の記憶を呼び戻す必要のある中央通路ではCA3の低周波数ガンマ波とロックして活動し、左右の選択後はEC3の中周波数ガンマ波とロックして活動することが分かった。さらに、CA1の錐体細胞を、細胞体が細胞層のどこに存在するかで深層と浅層の細胞に分けて解析した(Mizuseki et al., 2011)。REM睡眠時には、海馬CA1の深部錐体細胞は、EC3と同じくシータオシレーションの山で発火し、EC3の中周波数ガンマにロックした。T字迷路の左右選択後にも同じように、CA1の深部細胞はEC3の中周波数ガンマ波にロックし、EC3と同じくシータオシレーションの山で発火することが分かった。このことは、CA1錐体細胞の深部細胞は浅部の細胞に比べてより強くEC3の入力の影響を受けることを示唆している。

また、CA3-CA1とEC3-CA1のカップリングの強度は、経験にも依存することが明らかとなった。具体的には、行動実験の最初の3試行と4回目以降の試行を分けて解析すると、最初の3試行ではEC3-CA1のカップリングが強く、4回目以降にはCA3-CA1のカップリングが強くなることが明らかとなった。このことは、海馬—嗅内皮質の領域間の結合は経験依存的に修飾されることを意味している。

さらに個々の細胞のスパイク間隔が情報をコードし、文脈依存的・脳状態依存的・脳領域依存的に変化することを見出した。特に、場所細胞のスパイク間隔の *coefficient of variation* は *spatial information* と強い関係があることを明らかにした。

今後

今回はEC3は *medial entorhinal cortex* から記録をとった。海馬CA1領域は *medial entorhinal cortex* (MEC)と *lateral entorhinal cortex* (LEC)から投射をうけており、MECからは視覚や空間情報、LECからは嗅覚や非空間情報が海馬へ送られると考えられている。今後は海馬と同時にMECとLECの両方から同時記録を行い、情報や行動の種類によってどのように領域間の相互作用が変化するかを明らかにしたい。

引用文献

- **Mizuseki, K.**, Diba, K., Pastalkova, E., and Buzsaki, G. (2011). Hippocampal CA1 pyramidal

cells form functionally distinct sublayers. *Nat. Neurosci.* 14, 1174-1181.

- **Mizuseki, K.**, Sirota, A., Pastalkova, E., and Buzsáki, G. (2009). Theta oscillations provide temporal windows for local circuit computation in the entorhinal-hippocampal loop. *Neuron* 64, 267-280.
- Schomburg, E.W., Fernández-Ruiz, A., **Mizuseki, K.**, Berényi, A., Anastassiou, C.A., Koch, C., and Buzsáki, G. (2014). Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks. *Neuron* 84, 470-485.

本助成に関わる成果

[論文発表]

Kitanishi, T., Ito, H.T., Hayashi, Y., Shinohara, Y., **Mizuseki, K.**, Hikida, T. (2016). Network mechanisms of hippocampal laterality, place coding, and goal-directed navigation. *J Physiol Sci* (査読有) (in press)

[口頭発表]

- 1) (招待講演) 生理学研究所 国際集会 “Towards elucidation of memory engram”  
「**Information processing in the entorhinal-hippocampal circuit.**」 水関健司 2016年  
12月5日
- 2) (招待講演) 日本麻酔科学会 第62回関西支部学術集会 特別講演「海馬・嗅内皮質  
の情報処理機構」 水関健司 2016年9月3日
- 3) (招待講演) 日本神経科学学会 シンポジウム『ネットワークを基盤とした海馬と海馬  
関連領域のクロストーク』 「Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct  
sublayers」 水関健司 2016年7月20日
- 4) (招待講演) 東京大学医学部 機能生物学セミナー「海馬・嗅内皮質の情報処理機構」  
水関健司 2016年7月11日
- 5) (招待講演) RIKEN Center for Life Science Technologies, RIKEN Molecular Imaging  
Seminar「海馬体神経回路の情報処理機構」 水関健司 2016年6月10日
- 6) (招待講演) Korea Institute of Science and Technology 「Temporal coordination of neuronal

activity in the entorhinal-hippocampal circuit」 水関健司 2016年4月20日

- 7) (招待講演) 日本生理学会 公募シンポジウム『神経回路の階層的情報処理にアプローチする先端的手法』 「海馬体の神経細胞の発火頻度は対数正規分布を示す」 水関健司  
2016年3月24日
- 8) (招待講演) 生理学研究所研究会『大脳皮質の機能原理を探る』 「多点同時記録法を用いた海馬体の神経回路解析」 水関健司 2015年12月3日
- 9) (招待講演) 京都大学大学院医学研究科 「海馬体神経回路の情報処理機構」 水関健司  
2015年11月3日
- 10) (招待講演) 京都大学大学院医学研究科神経科学教育コース 「Temporal coordination of neuronal activity in the entorhinal-hippocampal circuit」 水関健司 2015年10月26日
- 11) (招待講演) 生理学研究所研究会 記憶回路研究会『異なる動物種間での記憶回路制御機構の統合的理解による記憶回路原理の解明』 「多点同時記録法を用いたラット海馬体の神経回路解析」 水関健司 2015年10月8日

[ポスター発表]

なし

[その他]

なし