

作業記憶（ワーキングメモリ）の脳メカニズムを解明
～複数の位置を記憶する空間迷路課題をラットに解かせて検証～

1. 発表者

佐々木 拓哉（東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 助教）

2. 発表のポイント

- ◆複数の作業記憶（ワーキングメモリ）が必要とされる迷路行動課題をラットに解かせて、神経活動を記録した結果、海馬一歯状回が作業記憶に必要な脳領域であることを示しました。
- ◆従来、作業記憶は、前頭皮質や大脳基底核などの脳領域が重要と考えられてきましたが、本研究では、新たに海馬一歯状回の重要性を示唆しました。さらに本研究では、記憶すべき事項に対応した神経細胞の活動が、記憶の更新と共に次々と変動することを発見しました。
- ◆本研究により、作業記憶の実体の一側面が解明されました。この結果は、適切かつ効率的に複数の作業を進めるための脳情報処理メカニズム解明への布石となります。

3. 発表概要

東京大学大学院薬学系研究科の佐々木拓哉助教らの研究グループは、ラットに多数の選択肢があるような迷路課題を解かせ、課題を効率的に解くために必要な作業記憶（ワーキングメモリ）が、海馬の神経活動によって形成されていることを解明しました。

私たちは、現在の作業に必要な情報を一時的に記憶し、その記憶に基づいて一連の作業を効率的に実行することができます。これまで、適切な作業記憶を保持するために、海馬やその近傍の歯状回といった脳領域が、どのような役割を果たすかは解明されていませんでした。

本研究グループは、ラットの脳に多数の電極を埋め込み、報酬を得るために迷路課題を解くラットから脳活動を記録しました。解析の結果、海馬一歯状回の相互作用から生じる神経細胞群の活動が、適切な作業記憶に重要であることを示しました。特筆すべきは、保持する必要がある作業記憶に対応する神経活動は強く保たれており、逆に、不要な記憶に対しては、神経活動が低下するという点です。つまり、海馬の神経回路には、保持すべき記憶に対応した神経細胞が存在し、これらの細胞が必要に応じて、活動レベルを柔軟に変化させることがわかりました。

本研究により、作業記憶における海馬の役割、そしてその神経メカニズムの一端が解明されました。本研究成果は、記憶すべき項目が次々と変化していくような環境において、適切かつ効率的に作業を進めるための脳メカニズムの解明に向けた布石となります。

本研究成果は、日本時間 1 月 16 日（火）午前 1 時（米国東部時間：1 月 15 日（月）午前 11 時）発行の英国科学誌「ネイチャー・ニューロサイエンス」に掲載されます。

4. 発表内容

研究の背景と経緯

動物は、現在の作業に必要な情報を一時的に記憶し、その記憶に基づいて一連の作業を効率的に実行することができます。こうした記憶は、「作業記憶（ワーキングメモリ）」と呼ばれており、その神経メカニズムの解明のために多くの研究が行われてきました。従来、作業記憶には、前頭皮質や大脳基底核などの脳領域が重要と考えられてきました。いっぽう、海馬とその近傍の歯状回といった脳領域は、過去に起こった出来事の長期的な記憶（エピソード記憶）には重要であることが知られていましたが、作業記憶との関連はほとんど明らかではありませんでした。

本研究では、このような現状を踏まえ、まず海馬－歯状回が作業記憶にとって重要な脳領域であるか検証しました。また、どのような神経活動が働いているか解析しました。

研究方法と発見の内容

本研究では、ラットの脳に数十本の金属電極を慢性的に埋め込み、神経細胞の電気活動を記録しました。これらのラットは、8方向に伸びたアームをもつ放射状迷路において、それぞれのアームの端に置かれたチョコレート報酬を得るような行動をとるように訓練されます。最も効率のよい行動は、すべてのアームに1度ずつ入り報酬を得ることです。このような行動をとるためには、ラットは、これまでに訪れたアームとまだ訪れていないアームをすべて記憶しておく必要があります。このような行動課題を、空間作業記憶課題として用いました。

まず、海馬の近傍に位置する歯状回を破壊したラットでは、この課題の成績が有意に低下しました。このことから、歯状回の空間作業記憶への必要性が示唆されました。

次に、このような歯状回破壊ラットにおいて、歯状回からの神経入力を受ける海馬の神経細胞群の活動を解析し、正常ラットとの違いを検証しました。正常ラットでは、各アームにて報酬を得ている時には、神経細胞集団の同期活動が観察されましたが、歯状回破壊ラットではこのような活動は低下していました。この同期活動には、動物が特定の位置にいるときに強く活動する海馬の神経細胞（場所細胞（注1））の発火が含まれており、特に正常ラットでは、これから訪れるべき報酬位置に対応した場所細胞の活動が有意に多く含まれていました。すなわち、将来に必要な情報に対応した神経細胞の活動量が高く保たれていることを意味します。一方、課題を正しく解くことができない歯状回破壊ラットでは、そのような特徴的な活動は観察されませんでした。

以上の結果から、（1）歯状回が海馬神経細胞の同期活動の発生に重要であること、（2）空間作業記憶の保持には、記憶の必要性に応じて、海馬の神経細胞の活動量が適切に制御される必要があること、（3）こうした特徴的な活動には、歯状回が必要であること、が示されました。

今後の展開

本研究から、作業記憶に必要な海馬の神経機構の一端が解明されました。この結果は、適切かつ効率的に複数の作業を進めるための脳情報処理メカニズム解明への布石となります。

今後は、今回解明された神経活動が、前頭皮質など他の脳領域とどのように相互作用するか調べる必要があります。また、今回見出された神経活動の時空間パターンを人為的に操作し、行動

課題成績の変化を調べる必要があります。これらの検証を重ねることで、作業記憶を司る神経活動がより詳細に解明されていくことが期待されます。

<本研究の主な助成事業>

科学研究費補助金

新学術領域『適応回路シフト』 公募研究

目的志向型の適応行動における海馬回路表象の解析

研究代表：佐々木拓哉（東京大学大学院薬学系研究科）

新学術領域『「個性」創発脳』 公募研究

個性を担う精神活動の大規模解析

研究代表：佐々木拓哉（東京大学大学院薬学系研究科）

戦略的創造研究推進事業さきがけ

末梢光変調による精神機能調節の解明

研究代表：佐々木拓哉（東京大学大学院薬学系研究科）

<本研究の共同研究機関>

実験は、カリフォルニア大学サンディエゴ校にて、データ解析・論文執筆は、カリフォルニア大学サンディエゴ校および東京大学大学院薬学系研究科で行われました。

5. 発表雑誌

雑誌 「*Nature Neuroscience*」 (ネイチャー・ニューロサイエンス)

題目 Dentate network activity is necessary for spatial working memory by supporting CA3 sharp-wave ripple generation and prospective firing of CA3 neurons.
(海馬-歯状回ネットワークは空間作業記憶に必要である)

著者 Takuya Sasaki, Veronica C Piatti, Hwaun Ernie, Siavash Ahmadi, Stefan Leutgeb, Jill K Leutgeb

6. 注意事項

日本時間 1月16日(火) 午前1時 (米国東部時間: 1月15日(月) 午前11時) 以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

助教 佐々木 拓哉 (ササキ タクヤ)

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

携帯: 090-1264-8292 Tel: 03-5841-4783 Fax: 03-5841-4786

E-mail: tsasaki@mol.f.u-tokyo.ac.jp

8. 用語解説

注1 「場所細胞」 動物がある特定の場所を通過するときだけに発火する細胞。1971年に O'keefe らによって発見され、2014年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。

9. 添付資料

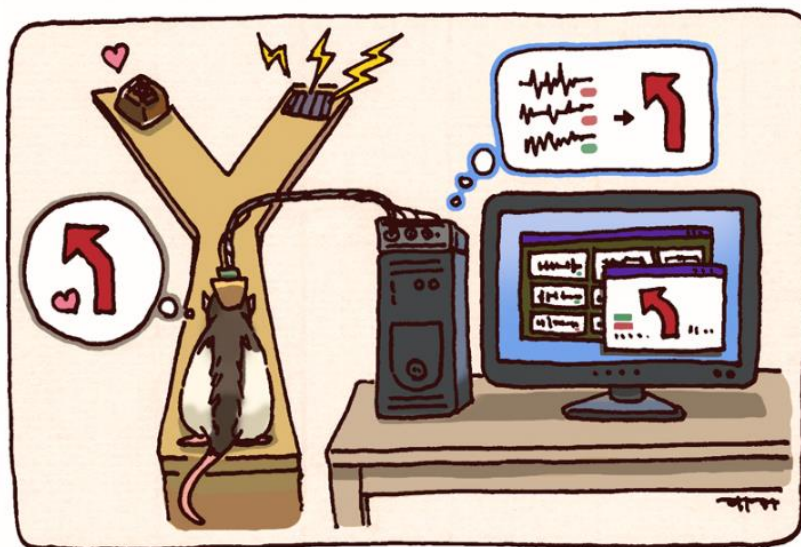


図1 脳に電極を埋め込んだラットに空間迷路を解かせる。ラットは、短期間保持される作業記憶（ワーキングメモリ）を参照して、報酬位置を効率的に訪れる。

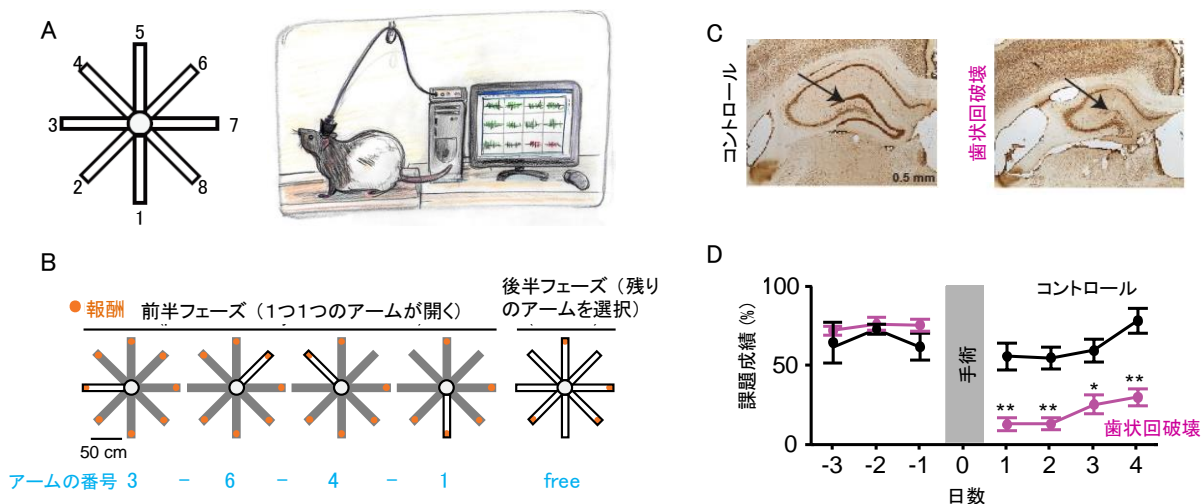


図2 歯状回を破壊すると空間作業記憶課題の成績が低下する

(A) 左は迷路の概略図。各数字はアームの番号を表す。ラットは毎回中央に置かれ、アームの端にある報酬まで走る。右は、脳に電極を埋め込んだラットからの記録の様子。(B) 迷路課題の一例。前半フェーズでは、ランダムに選ばれた1つのアームだけが開かれ、報酬にアクセスできる。これを4回繰り返したのち、後半フェーズでは、残りのアームを自由に選択できる。(C) 海馬歯状回の写真。コントロールと比べて、歯状回を破壊したラットでは、歯状回の神経細胞層が消失している（矢印）。(D) 歯状回を破壊した手術の後には、課題の成績が有意に低下する。

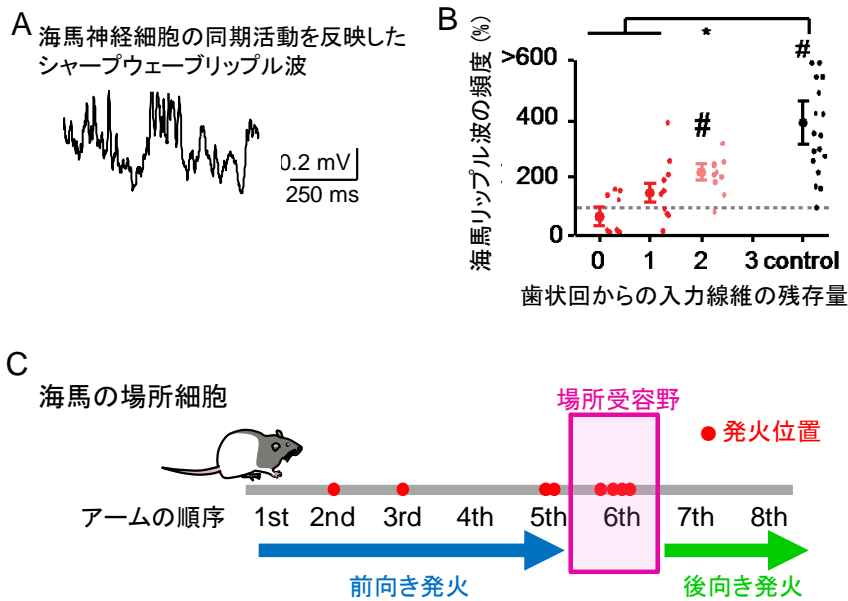


図 3 海馬神経細胞の同期活動は歯状回からの投射入力に依存する。この同期活動には、将来訪れるべき場所に対応した場所細胞の活動が含まれる。

(A) 海馬では多数の神経細胞が同時に活動する同期活動が検出される。これは特徴的な脳波、シャープウェーブリップル波として検出される。(B) 報酬時の海馬シャープウェーブリップル波と歯状回からの入力量の関係。歯状回破壊ラットにおいて、歯状回からの入力線維の残存数が多いほど、シャープウェーブリップル波の数が増大する。(C) 明らかになった海馬場所細胞の発火パターンの概念図。左から右に、8つのアームを辿ると想定し、場所細胞の代表的な発火位置を赤まるで示した。この場所細胞は6番目のアームにおいて場所受容野をもつが、その場所を訪れる前から発火（前向き発火）が検出される。