

第35回 高峰カンファレンス プログラム

平成31年 3月1日(金)
如水会館

日時：平成31年3月1日(金)

13時00分～16時30分

会場：如水会館 2階 スターホール

第35回 高峰カンファレンス プログラム

■ 総合テーマ：

「記憶研究の最前線」

● ご挨拶

● 基調講演 (13:05~13:50)

座長： 京都大学名誉教授 **中西 重忠** 先生

演者： 富山大学大学院 医学薬学研究部 医学部生化学講座 教授 **井ノ口 馨** 先生

「記憶の連合とアイデンティティの物理化学的実体」

(質疑)

コーヒー・ブレイク (10分)

● シンポジウム (14:00~16:00)

座長： 富山大学大学院 医学薬学研究部 医学部生化学講座 教授 **井ノ口 馨** 先生

演者1： 公益財団法人東京都医学総合研究所
学習記憶プロジェクト プロジェクトリーダー
基盤技術研究センター センター長 兼任 **齊藤 実** 先生

「連合強化シグナルとしての新規ドーパミン放出機構」

(質疑)

演者2： 国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター
神経情報・脳計算研究チーム チームリーダー
沖縄科学技術大学院大学 客員教授 **深井 朋樹** 先生

「シナプス可塑性の多様性と経験の学習：事実から理論へ」

(質疑)

演者3： 国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター
触覚覚生理学研究チーム チームリーダー
東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻
神経動態医科学教室 連携教授 **村山 正宜** 先生

「触覚とその記憶の固定化メカニズム」

(質疑)

● 謝辞

いのくち かおる

井ノ口 馨



現職

富山大学大学院 医学薬学研究部 医学部生化学講座 教授

学歴・職歴

- 1979年 3月 名古屋大学農学部農芸化学科卒業
- 1984年 3月 名古屋大学大学院農学研究科博士課程修了(農学博士)
- 1985年 4月 三菱化学生命科学研究所 副主任研究員
- 1991年 1月 米国コロンビア大学医学部博士研究員、
Howard Hughes Medical Institute, Research Associate
- 1993年 1月 ニューヨーク州立精神医学研究所、Research Associate
- 1993年 10月 三菱化学生命科学研究所 主任研究員
- 2001年 4月 横浜国立大学 客員教授(兼務)(2009年9月まで)
- 2004年 4月 三菱化学生命科学研究所 グループディレクター
- 2009年 7月 富山大学大学院 医学薬学研究部(医学)教授
現在に至る

受賞歴

- 2010年 時実賞 「記憶形成の分子機構」
- 2012年 AND Investigator Award 「記憶メカニズムの研究」
- 2013年 文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門) 「記憶が正確に長期間保存される分子細胞メカニズムの研究」
- 2018年 東レ科学技術賞 「記憶の分子機構・回路形成に関する研究」

記憶の連合とアイデンティティの物理化学的実体

富山大学大学院 医学薬学研究部 医学部生化学講座 教授

井ノ口 馨

私たちは脳に蓄えられているさまざまな記憶情報を関連づけていくと同時に、それぞれの記憶が混同しないメカニズムを保ちながら、一つ一つの記憶から知識や概念を形成していく。記憶の相互作用メカニズムの解明は、ヒト精神活動の理解に向けての重要な一歩となる。

私たちはマウスをモデル動物として用いて、複数の記憶が関連付けられて新しい意味を持つ連合記憶となるメカニズムを調べた。記憶エンGRAM（記憶痕跡）細胞を光遺伝学的に自在に制御する技術を用いることで、2つの記憶エンGRAM細胞群が同時に活動し両方の記憶に共有化されることが記憶の連合メカニズムであることを明らかにするとともに、記憶の連合のみに関与し、それぞれの記憶の保存や想起には関与しない細胞集団が存在することを発見した。また、これとは逆に、異なる記憶エンGRAM細胞群を人為的に同期活動させることで、それらの記憶を人為的に連合させ、新しい記憶を作り出すことに成功した。

一方で、記憶同士が関連付けられ連合しても、元々の記憶のアイデンティティは保たれている。私たちは、他の記憶と関連しつつ個々の記憶のアイデンティティが保持されるメカニズムは、シナプス特異的な可塑性が担っていること、すなわち、2つの記憶に共有されているエンGRAM細胞上に存在する異なるシナプスの可塑性が異なる記憶を担っていることを示し、シナプスレベルでの記憶エンGRAMの存在を明らかにした。

以上より、記憶の関連付けは「エンGRAM細胞の共有化」が、記憶のアイデンティティは「シナプス特異的な可塑性」が担っていることが明らかになった。

これらの成果は、心理学的概念であった知識の形成などの精神活動を物理化学的実体に基づいて理解する道を切り拓いたものである。また、記憶の関連付けやアイデンティティに生じた異常は、PTSD、あるいは妄想などの陽性症状を伴う統合失調症などの精神疾患、さらには記憶障害を伴う認知症等の疾患に関わっていることから、本研究は、将来的にはこれら多くの疾患の病態の理解に繋がり、予防・治療法の新たな創出に発展していくことが期待される。

さいとう みのる

齊藤 実



現職

公益財団法人東京都医学総合研究所
学習記憶プロジェクト プロジェクトリーダー
基盤技術研究センター センター長 兼任

学歴・職歴

1987年 3月 大阪大学 基礎工学部合成化学科 卒業
1989年 3月 東京工業大学 大学院総合理工学研究科 修士課程修了
1989年 4月 (株)味の素中央研究所
1994年 3月 東京大学 大学院医学系研究科 博士課程修了 医学博士
1994年 4月 群馬大学 医学部行動生理部門 助手
1997年 7月 米国コールドスプリングハーバー研究所 博士研究員
1999年 2月 群馬大学 医学部行動生理部門 助手
1999年 7月 東京都神経科学総合研究所 分子生理部門 主任研究員
2004年 8月 東京都神経科学総合研究所 神経機能分子治療部門 副参事研究員
2011年 4月 東京都医学総合研究所 学習記憶プロジェクト プロジェクトリーダー・参事研究員
運動感覚システム研究分野 分野長 兼任
2015年 4月 同研究所 学習記憶プロジェクト プロジェクトリーダー
基盤技術研究センター センター長 兼任

受賞歴

2017年 7月 日本神経科学学会 時実利彦記念賞
「ショウジョウバエ微小脳による記憶回路動作機構の分子生理学的解析」
2007年 10月 財団法人 東京都医学研究機構 東京都医学研究機構職員表彰
「加齢による記憶力低下の分子メカニズムの研究」

連合強化シグナルとしての新規ドーパミン放出機構

公益財団法人東京都医学総合研究所 学習記憶プロジェクト プロジェクトリーダー
基盤技術研究センター センター長 兼任

齊藤 実

ショウジョウバエの嫌悪性匂い条件付けでは、哺乳類の海馬・扁桃体に相当するキノコ体 (Mushroom Body, MB) で匂い情報とショック情報が連合して匂い記憶が形成され、匂いに対する忌避性が上昇する。同様に単離培養脳で、匂い情報をキノコ体に伝える触覚葉 (Antennal Lobe, AL) とショック情報を脳に伝える上行体性感覚経路 (Ascending Fibers of Ventral-nerve-cord, AFV) を同期して刺激すると、AL 刺激に対するキノコ体神経細胞の Ca^{2+} 応答が、数時間にわたり上昇する長期亢進 (Long-Term Enhancement, LTE) が観察される。LTE 形成には匂い条件付け同様、ドーパミン (DA) は必須であり、DA 神経細胞が D1 受容体を介して、AFV からキノコ体神経細胞にショック情報を伝達すると考えられている。しかし単離培養脳では AFV を刺激してもキノコ体に投射する DA 神経細胞からの伝達物質放出は見られず、AFV 刺激によるキノコ体の Ca^{2+} 応答は、DA 神経終末からの伝達物質放出を遺伝学的に阻止しても抑制されない。

では DA の放出はどのタイミングで起こり、どのような役割を担うのか？我々は AFV 刺激によるキノコ体神経細胞の Ca^{2+} 応答は NMDA 受容体 (NR) を介して起こること、D1 受容体を薬理的に刺激するだけで、LTE が誘導され、キノコ体への DA の放出は AL と AFV 経路からの同期入力を受けたキノコ体神経細胞により局所的に誘導されることを見出した。

哺乳類同様 DA は連合学習の強化シグナルとして働くと考えられているが、DA 神経細胞は形態学的特徴から、広範に DA を放出する拡散性伝達を行うと考えられており、どのようにして特定の連合を強化するのか？ DA による学習強化の機序については不明な点が多い。上記の結果は D1 受容体の活性化が匂い記憶の基盤となる可塑性発現の決定因子である一方で、同期入力を受けたキノコ体神経細胞が局所的に誘導する新規の DA 放出機構により、連合の強化 (D1 受容体の活性化) が選択的に行われていることを示唆している。

ふかい ともき
深井 朋樹

現職

国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター
神経情報・脳計算研究チーム チームリーダー
沖縄科学技術大学院大学 客員教授



学歴・職歴

1985年 早稲田大学より博士号を取得
1986年 インド・タタ基礎研究所 客員研究員
1987年 群馬女子短期大学 講師
1991年 東海大学工学部 助教授
2001年 玉川大学工学部及び脳科学研究センター 教授
2005年 国立研究開発法人理化学研究所 脳科学総合研究センター(現 脳神経研究センター)
理論神経科学グループ グループディレクター
脳回路機能理論研究チーム(現 神経情報・脳計算研究チーム) チームリーダー
2007年 東京大学大学院新領域創成科学研究科 客員教授
2017年 理研 CBS-オムロン連携研究センター センター長 兼任
2018年 沖縄科学技術大学院大学 客員教授

シナプス可塑性の多様性と経験の学習：事実から理論へ

国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター 神経情報・脳計算研究チーム チームリーダー
沖縄科学技術大学院大学 客員教授

深井 朋樹

2014年に海馬や嗅内野の空間記憶表現の発見に対してノーベル賞が授与されたことは記憶に新しい。このことが端的に示すように、記憶の研究はこの20年間で飛躍的に進み、膨大な実験事実が蓄積されつつある。しかしそれらの事実も計算原理として体系化されない限り、事実の羅列で終わりかねず、波及効果も限られてしまう。理論研究が目指すのは、脳の計算原理やその実装メカニズムを体系的に理解し、それらの知見を人工知能開発等にも利用可能な形に定式化することにある。そのためには限られた実験結果から最大限にメッセージを汲み取り、理論的裏付けを取りながら、大胆な仮説を立てて、脳の機能生成のメカニズムに切り込んでいく必要がある。本講演では記憶の神経回路メカニズムに対する理論的アプローチの例として、記憶の固定化に於いて重要な役割を果たすと考えられる、海馬場所細胞のリプレイ時系列活動のモデル化の試みを紹介したい。とくに逆行性リプレイは記憶の固定化に於いて重要であることが実験的に示唆されているが、学習に於いて具体的に果たす役割はよく解っていない。我々は海馬CA3の短期及び長期シナプス可塑性に関する最近の知見を考慮した神経回路モデルを構築することにより、この問題に回答を与えることを試みた。モデルは、逆行性リプレイにより合目的な経路学習が可能になること、また直接経験していない経路の組み合わせをも学習できてしまうことを示唆した。さらに今後は、海馬と大脳新皮質の相互作用によるエピソード記憶の処理メカニズムの研究が盛んになることが予想される。その際には神経細胞の樹状突起が、領野間で受け渡される情報の学習や流れの制御に於いて果たす役割を、理解する必要がある。そこでそのような問題に対する計算論的アプローチについても少し紹介したい。

むらやま まさのり

村山 正宜

現職

国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター
触知覚生理学研究チーム チームリーダー
東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻
神経動態医科学教室 連携教授



学歴・職歴

2006年 東京薬科大学大学院 生命科学研究科 卒業 博士(生命科学)
2006年 - 2010年 ベルン大学 生理学部 博士研究員
2010年 - 現在 国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター
触知覚生理学研究チーム チームリーダー
2018年 - 現在 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 神経動態医科学教室 連携教授

受賞歴

2010年 日本神経科学学会 奨励賞
2015年 日本運動器疼痛学会 奨励賞
2016年 日本生理学会 奨励賞
2016年 文部科学省 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

触知覚とその記憶の固定化メカニズム

国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター 触知覚生理学研究チーム チームリーダー
東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻 神経動態医科学教室 連携教授

村山 正宜

当研究室は脳内における皮膚感覚の知覚（触知覚）メカニズムに興味を持って神経生理学的な研究を展開しております。生理的条件下における触知覚メカニズムが解明されれば、その知見は急性・慢性疼痛や痒覚、しびれの回路メカニズムの解明に寄与すると信じておりますが、未だ不明な点が数多く残っています。例えば、脳内のどの領域が触知覚に関連するのか、領域間での情報の流れおよびどの神経活動が知覚の内容を表すのか等はまだ解明されていません。近年、我々は触知覚に必須な脳回路の同定に成功しました (Manita et al., *Neuron* 2015)。具体的には、我々はマウスの肢を刺激した時に脳内で起こる神経活動を単一神経細胞レベルから回路レベルまで包括的に測定しました。また、マウスが皮膚感覚の情報を利用して意思決定する課題を行っている最中の行動を解析しました。その結果、皮膚感覚の情報がボトムアップ入力として第一体性感覚野 (S1) から高次運動脳領域 (M2) に送られた後、再びS1へトップダウン入力として自動的にフィードバックされる反響回路を発見しました。さらに、光遺伝学的手法を用いてこのトップダウン入力を選択的に抑制したところ、マウスは皮膚感覚の情報を正確に知覚することができなくなりました。また我々は、この回路が睡眠中にも活性化することを発見しました (Miyamoto et al., *Science* 2016)。ノンレム睡眠（深い眠り）中にこの回路を抑制すると、触知覚記憶の固定化が阻害されました。興味深いことに、S1とM2とを同期的に活性化すると、記憶を保持できる期間が2倍以上延び、逆に非同期的に活性化すると、睡眠を阻害した時と同様に、記憶の固定化が阻害されました。本講演ではこれら知見の概要を紹介するとともに、触知覚の脳内セントラルドグマの解明に向けた取り組みを紹介します。

