

解禁時間（日本時間）

テレビ、ラジオ、WEB：2022年12月20日（火）午後7時
新聞：2022年12月21日（水）付朝刊



Press Release

令和4年12月16日

報道機関 各位

脳海馬は外界からの入力情報を一時的に蓄えて、 リザーバコンピューターのように処理することを発見 —海馬が情報を統合する仕組みの理解と機械学習への応用に一步前進—

■ ポイント

1. 記憶の中核である海馬が情報同士を結びつけるためには、海馬の中で情報を循環させて一時的に情報を蓄えるリカレントループと呼ばれる神経回路が重要であると考えられてきた。しかし、海馬がいつ・どのような神経活動によって情報同士を結びつけているのか、また、実際にリカレントループが情報処理に関与しているのかは不明だった。
2. 海馬のリカレントループは、外界からの感覚情報を海馬の中に一時的に蓄えるリザーバ一活動の生成に必要であること、さらに、リザーバ一活動中の神経細胞の同期活動が異なる感覚情報を統合することを明らかにした。
3. 今回の研究により、海馬のリカレントループを使った情報処理の仕組みが明らかになり、さらに、予測や分類などの知的情報処理に使われるリザーバコンピューターと同じように、海馬は情報を一時的に蓄えて処理することを発見した。今後、脳の性質を持った次世代型リザーバコンピューターやAIの開発に繋がることが期待される。

本研究は、富山大学 学術研究部医学系 生化学講座の野本真順助教らと共同で行ったものです。

本研究成果は英国科学誌「Nature Communications」のオンライン版に

2022年12月20日（火）午後7時（日本時間）

2022年12月20日午前10時（グリニッジ標準時）に公開されます。

つきましては、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

【本発表資料のお問い合わせ先】

井ノ口 馨（イノクチ カオル）

富山大学 卓越教授

アイドリング脳科学研究センター センター長

学術研究部医学系 生化学講座 教授

住所：〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

TEL：076-434-7225 FAX：076-434-5014

E-mail：inokuchi@med.u-toyama.ac.jp

【本発表資料の配信元】富山大学総務部総務課広報・基金室（TEL）076-445-6028（FAX）076-445-6063

■ 概要

富山大学 学術研究部医学系 生化学講座の井ノ口馨卓越教授らは、予測や分類などの知的情報処理に使われるリザバコンピューター^(注1)と同じように、マウスの海馬は情報を一時的に蓄えて処理することを神経細胞レベルで初めて明らかにしました。

我々ヒトを含めた動物は、生存のため、様々な情報を結びつけて記憶しています。例えば、事故や災害などの危険な出来事に遭遇した場合、痛みや恐怖の感覚情報と危険と関連した感覚情報（視覚・聴覚・嗅覚など）との間の関連性を適切に結びつけて記憶し、同様の危険を予測する必要があります。このような感覚情報の結びつけには、記憶や情報統合に重要である海馬の神経回路の一部であり、情報を循環させて一時的に情報を蓄えるリカレントループ^(注2)と呼ばれる神経回路が重要であると考えられてきました。しかし、海馬がいつ・どのような仕組みで情報同士を結びつけているのか、また、実際にリカレントループが情報処理に関与しているのかは不明なままでした。

本研究グループは、光と電気ショックとの間の関連性を学習する光恐怖条件づけ記憶課題^(注3)とリカレントループに機能障害のある変異マウス^(注4)を使い、リカレントループが光恐怖記憶に必要であることを示しました。

海馬では、光と電気ショックの感覚情報は、異なる神経細胞の神経活動を使い、分けて処理されていましたが、その神経活動は刺激が終了しても持続し、リザーバー活動^(注5)として感覚情報を海馬のなかで一時的に蓄えられていました。また、リザーバー活動中の神経細胞同士の同期活動^(注6)が、光と電気ショックの感覚情報が統合された記憶を作っていました。光遺伝学^(注7)を用いて、リザーバー活動が発生するタイミングでリカレントループを含む海馬の神経回路を抑制すると、マウスは光と電気ショックの関連づけができなくなりました。

以上の結果から、海馬は、刺激を受けている間は情報を別々の神経細胞で処理すること、また、感覚刺激が終了した後にリカレントループにより生成されるリザーバー活動を使って情報を一時的に蓄え、リザバコンピューターと同じように、情報を統合した記憶を形成していることが明らかになりました。

今回の研究は、海馬の情報処理の仕組みの理解に繋がるものであり、今後、脳の性質を持った次世代型リザバコンピューターやA Iの開発に繋がることが期待されます。

■ 研究の背景と経緯

我々ヒトを含めた動物は、生存のため様々な情報を結びつけて記憶し、記憶を元に危険を回避したり環境に最適な行動をとったりしています。例えば、事故や災害などの危険な出来事に遭遇した場合、痛みや恐怖の感覚情報と危険と関連する感覚情報（視覚・聴覚・嗅覚など）との間の関連性を適切に結びつけて記憶し、同様の危険を予測する必要があります。

これまで神経科学的なアプローチによって、海馬を取り除いたり、海馬の神経活動を人為

的に抑制したりすると、記憶の定着が阻害されることから、海馬は記憶および情報の統合に重要であることが知られていました。

海馬の情報同士を結びつける機能には、情報を循環させて一時的に情報を蓄えるリカレントループと呼ばれる神経回路が重要であると考えられてきました。しかし、海馬がいつどのような神経活動によって情報同士を結びつけているのか、また、実際にリカレントループが情報処理に関与しているのかという疑問は重要かつ未解決の課題でした。

■研究の内容

本研究グループは、はじめに、海馬のリカレントループが感覚情報同士を結びつけていると仮説を立て、リカレントループに機能障害のある変異マウスと感覚情報同士の結びつきを評価する光恐怖条件づけ記憶課題^(注9)および音恐怖条件づけ記憶課題^(注8)を使って仮説を検証しました。この課題では、マウスは、三角の箱の中で、十数秒間続く光提示または音提示の最後に電気ショックが与えられ、光または音とショックの関係を学習し、光恐怖記憶と音恐怖記憶をそれぞれ形成します(図1 a, b, d)。

翌日、記憶テストとして、マウスをショックとは関連のない四角い箱に入れて、ショックを与えた時と同じ光または音を提示すると、マウスは恐怖を感じた時に示すすくみ反応を示しました。リカレントループが正常に働いている正常マウスは、記憶テスト時の光や音提示により高いすくみ反応を示したのに対し、リカレントループに機能障害のある変異マウスは、正常マウスよりも低いすくみ反応を示しました(図1 c, e)。この結果は、リカレントループの機能が光または音と電気ショックの関連性の学習に重要であること、すなわち海馬が情報の結びつきに重要であることを示しています。

海馬が情報の結びつきに重要であったことから、海馬の神経細胞の活動を計測しました。神経細胞は活動するとカルシウムイオンが細胞内に流入することから、カルシウムイオン濃度の変化に応じて蛍光を発する人工的な蛍光たんぱく質G-CaMP7^(注9)を海馬の神経細胞に導入しました。マウスが光と電気ショックの関連性を学習する光恐怖条件づけ記憶課題を遂行中の海馬の神経活動(G-CaMP7の蛍光)を超小型内視顕微鏡(nVista)^(注10)で測定しました。海馬の神経細胞は、学習時の光提示、電気ショック、記憶テスト時の光提示に反応する3つのカテゴリーに分かれました(図2 a)。

これらの神経細胞の学習中の活動変化を調べると、学習時の光と電気ショックの感覚情報は、分けて処理された後、刺激が終了しても活動が持続するリザーバー活動として海馬のなかで一時的に蓄えられていました。さらに、記憶テスト時の光提示に反応する、記憶想起に関わる神経細胞がこのリザーバー活動中に既に活動していました(図2 b)。

これらの3つのカテゴリーの神経細胞同士が同時に活動する頻度(同期活動の頻度)を測定したところ、正常マウスでは、リザーバー活動中に同期活動が高い頻度で現れ、さらに、この同期活動の頻度と想起テスト時のすくみ反応との間に正の相関性が認められました。一方、リカレントループに機能障害のある変異マウスでは、光と電気ショック体験中の感覚

情報処理は正常マウスと同様であったものの、リザーバー活動中の神経細胞の活動レベルが低下したために、神経細胞の同期活動も低下していました（図2 c, d）。

この結果は、海馬のリカレントループは、刺激中から刺激終了後まで持続する神経活動として、感覚情報を海馬の中に一時的に蓄えるリザーバー活動の生成に必要であること、さらに、リザーバー活動中の神経細胞の同期活動が、感覚情報の統合された記憶の形成に重要であることを示唆しています。

神経細胞の同期活動と感覚情報の結びつけの関係を明らかにするため、リカレントループを含む海馬の神経回路をArchT^{Cre}（註11）で標識し（図3 a, b）、リザーバー活動が発生するタイミングで光遺伝的に抑制しました。また、同じ光照射スケジュールで学習後に抑制したグループを対照群としました（図3 c）。

リザーバー活動中に光照射でリカレントループを含む海馬の神経回路を抑制したところ、対照群と比べて、記憶テスト時の正常マウスと変異マウス両方のすくみ反応が低下しました（図3 d）。一方、電気ショックを受けた箱と電気ショックとの結びつきを評価する記憶テストでは、全てのグループのすくみ反応に差はありませんでした（図3 e）。この結果は、リザーバー活動は、その直前の感覚情報が統合された記憶の形成に重要であることを示唆しています。

以上の結果から、①海馬は、刺激を受けている間は入力情報を別々の神経細胞で処理する一方で、感覚刺激が終了した後では、リカレントループの機能により発生したリザーバー活動を使い外界からの入力情報を一時的に蓄えていること、②リザーバー活動中の神経細胞同士の同期活動を介して、感覚情報が統合された記憶の想起に関わる神経細胞が生成されることが明らかになりました（図4）。この発見は、海馬が外界からの入力情報を一時的に蓄えて、リザバコンピューターと同じような仕組みで、情報を統合した記憶を形成していることを示しています。

本研究は、これまで未解明であった海馬のリカレントループの仮説的機能を実証するだけでなく、さらに、記憶の中核である海馬がリカレントループを使ってどのように感覚情報が統合された記憶を形成するのか、すなわち、海馬の情報処理の仕組みを明らかにしました。

■今後の展開

本研究によって、海馬のリカレントループを使った情報処理の仕組みが明らかになり、今後、直感力・洞察力といった脳的性質を持った次世代型リザバコンピューターやAIの開発に繋がることが期待されます。

【参考図】

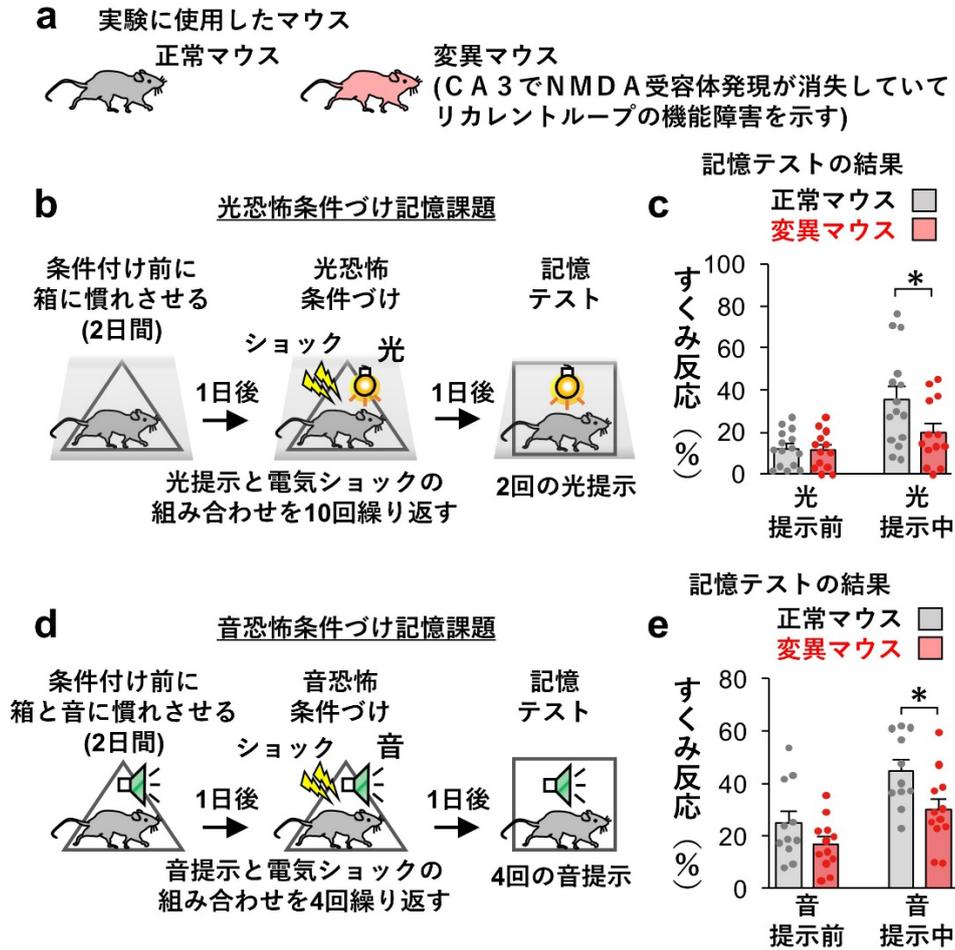


図1 海馬のリカレントループは感覚情報の統合に重要である。

(a) 実験に使用したマウス。

(b) 実験の流れ。マウスが電気ショックを受ける箱と記憶テストをする箱は異なる。

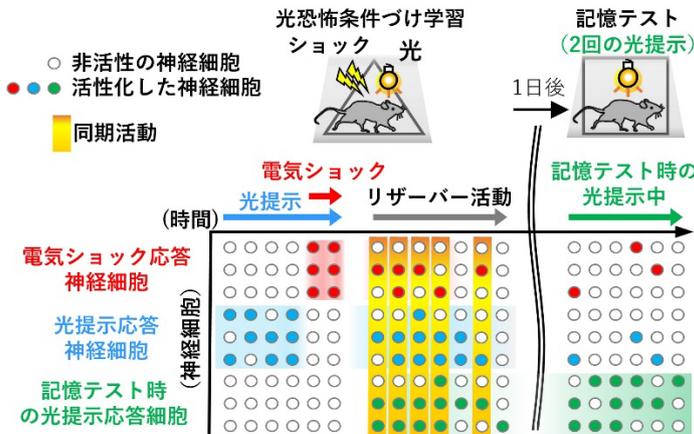
(c) 各群のすくみ反応。光恐怖条件づけ記憶の結果。変異マウスは正常マウスよりも低いすくみ反応を示した。

(d) 実験の流れ。マウスが電気ショックを受ける箱と記憶テストをする箱は異なる。

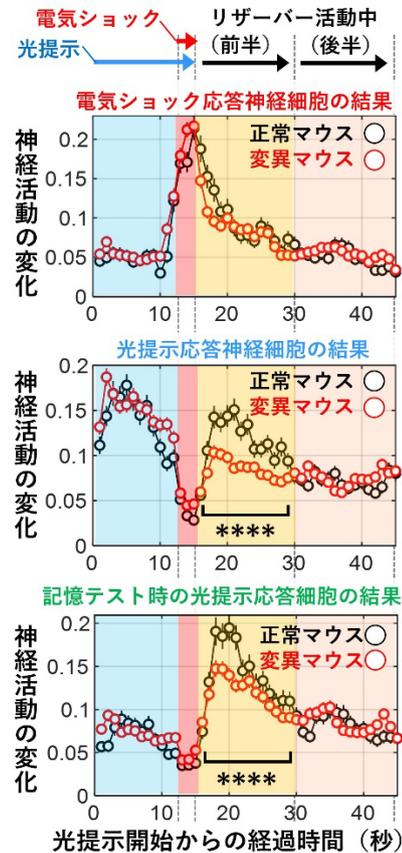
(e) 各群のすくみ反応。音恐怖条件づけ記憶の結果。変異マウスは正常マウスよりも低いすくみ反応を示した。

* : 両グループ間で統計的に有意な差があることを示す。

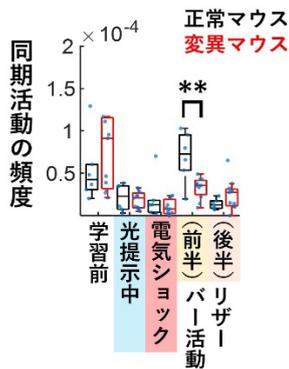
a 海馬の神経細胞の活動変化の模式図



b 神経細胞の経時的活動変化の平均値



c 同期活動の頻度の比較



d リザーバー活動中の同期活動と記憶テスト時のすくみ反応との関係性

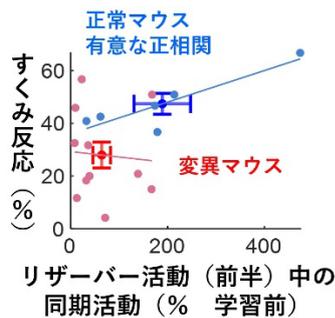


図2 リカレントループにより生成されるリザーバー活動は感覚情報の統合に重要である。リカレントループの機能障害は、リザーバー活動を低下させる。

(a) 実験の流れと光恐怖条件づけ課題遂行中の神経細胞の活動変化の模式図。

(b) 3つのカテゴリーに分かれた神経細胞の神経活動の経時的変化。変異マウスは正常マウスに比べて、学習時と記憶テスト時の光提示応答神経細胞のリザーバー活動が低下していた。

(c) 神経細胞の同期活動の頻度。変異マウスでは、正常マウスに比べて、リザーバー活動中の神経細胞の同期活動が低下していた。

(d) 同期活動とテスト時のフリージングの関係性。正常マウスでは、リザーバー活動中の神経細胞の同期活動はテスト時のフリージングと正の相関性と相関していた。

*, **, **** : 両グループ間で統計的に有意な差があることを示す。

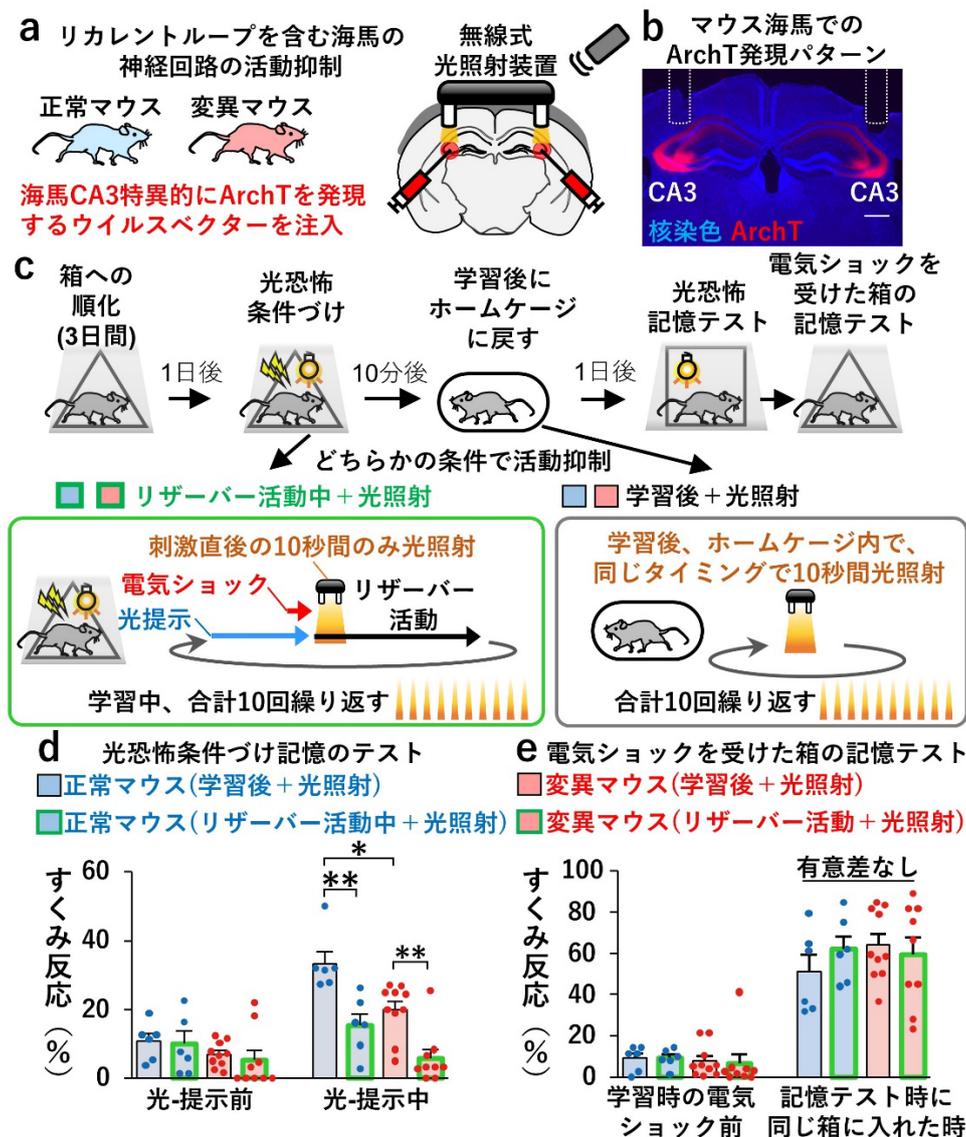


図3 リカレントループを含む海馬の神経回路のリザーバー活動が感覚情報を統合する

(a) 実験に使用したマウス。神経回路の操作のため、ウイルスベクターにより海馬CA3に赤色蛍光たんぱく質が融合したArchTを導入した。光遺伝学的操作のため、無線式光照射装置を海馬に留置した。

(b) 実験後のマウスの脳切片。ArchTが海馬CA3で発現している。

(c) 実験の流れ。リザーバー活動中またはホームケージでリカレントループを含む海馬の神経回路に光照射を行い、神経活動を抑制する。

(d) 各グループの光提示に対するすくみ反応。リザーバー活動中の光照射により、学習後にホームケージで光照射を受けたグループよりもすくみ反応が低下する。

(e) 各グループの電気ショックを受けた箱に対するすくみ反応。光照射による神経活動抑制のタイミングに関わらず、全グループのすくみ反応に差はなかった。

*, ** : 両グループ間で統計的に有意な差があることを示す。

リザーバー活動中の同期活動が、統合された記憶を保持する細胞を生成している

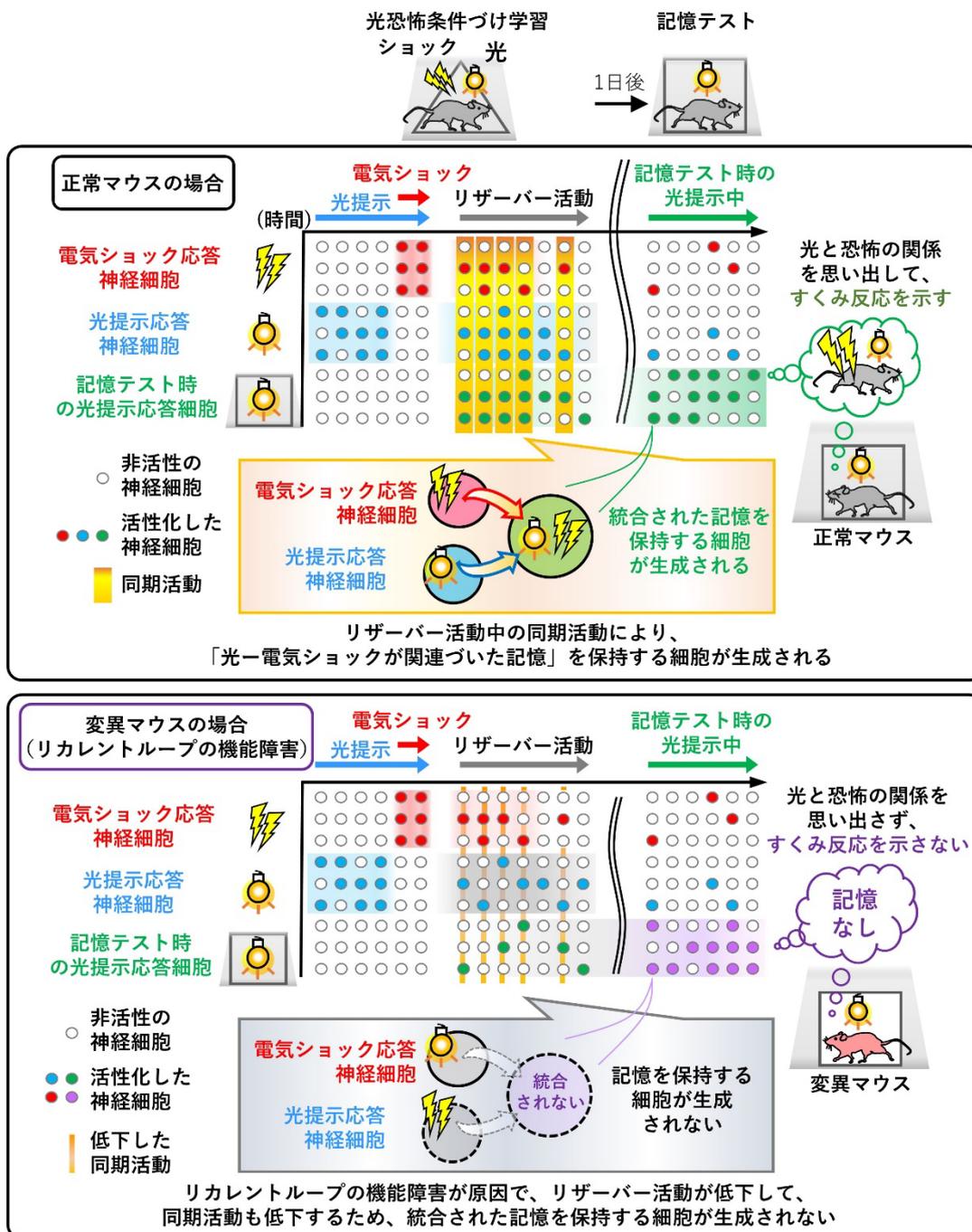


図4 本研究のまとめ

(正常マウスの場合) リカレントループの機能により発生したリザーバー活動中の神経細胞同士の同期活動を介して、感覚情報が統合された記憶を保持し、記憶想起に関わる細胞が生成される。(変異マウスの場合) リカレントループの機能障害は、リザーバー活動と同期活動を低下させるため、統合された記憶を保持する細胞が生成されない。

【用語解説】

注1) リザバコンピューター

情報を一時的に蓄える（リザーブする）ことで、音声データや時系列データを低コストかつ高速に扱うことのできる機械学習法（リザバコンピューティング）を実装したコンピューターのこと。入力層、リザーバー層、出力層で情報処理するよう設計されており、入力層の情報がリザーバー層に伝えられると、リザーバー層のリカレントループ型ニューラル・ネットワーク内で、情報が循環することで保持している情報が高度に処理され、最終的に出力層に伝えられる。

リザバコンピューティングは、深層学習（ディープラーニング）と比べて計算コストが低く、かつ、計算スピードが早いいため、省電力かつリアルタイム処理が求められる予測・分類といった知的情報処理を行う次世代センサー・デバイス開発への応用が期待されている。

注2) リカレントループ

海馬のCA3領域の中で神経細胞同士が互いに接続し合うことで構築された、情報が循環するように作られた反回性（リカレント）神経回路のこと。リカレントループがあることで、脳にインプットされた情報が局所的かつ一時的に保持・循環できるようになるため、様々な情報を統合したり、一部の情報から元情報を復元したりする機能があると考えられている。

注3) 光恐怖条件づけ記憶課題

マウスを足元に電線が敷かれた部屋（小箱チャンバー）に入れ、数分間後に、十数秒間の光提示の最後に数秒間の電気ショックを与える条件づけをおこなう。その後、条件づけされたマウスを電気ショックと関連のない箱に入れた後、光提示を行うとマウスは恐怖反応であるすくみ反応を示すようになる。すくみ反応の時間を計測することで学習を評価する。すくみ反応は、動物が危険を予測する際にとる一種の防御反応である。

注4) リカレントループに機能障害のある変異マウス

遺伝子組換え技術により、脳内の主要な神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体の1つであるNMDA受容体遺伝子を海馬CA3領域の細胞特異的に欠損した変異マウス。リカレントループを形成するシナプス間のNMDA受容体を介したシナプス伝達とシナプス伝達強度の可塑的変化の機能が消失している。これにより、海馬CA3のリカレントループ特異的に機能障害が起きている。

注5) リザーバー活動

動物が感覚刺激を受けたことにより発生する、刺激中から刺激終了後も続く、外界からの入力情報を蓄える（リザーブする）神経細胞の神経活動のこと。刺激終了後でも、脳の神経

回路の中で局所的に感覚情報を保持していると考えられている。

注6) 同期活動

複数の神経細胞が同じタイミングで活動すること。同期して活動する神経細胞群が、同じ情報を符号化していると考えられている。例えば、ある体験をしたときに同期して活動する細胞集団は、その体験の記憶を保持していると考えられている。

注7) 光遺伝学

遺伝子導入によって特定の波長の光を当てると活性が変化する分子を発現させることで、狙った細胞の機能を光で制御する方法。光照射により人為的に標的細胞の神経活動を誘導したり抑制したりすることができる。

注8) 音恐怖条件づけ記憶課題

マウスを足元に電線が敷かれた部屋（小箱チャンバー）に入れ、数分間後に、十数秒間の音提示の最後に数秒間の電気ショックを与える条件づけをおこなう。その後、条件づけされたマウスを電気ショックと関連のない箱に入れた後、音提示を行うとマウスは恐怖反応であるすくみ反応を示すようになる。すくみ反応の時間を計測することで学習を評価する。すくみ反応は、動物が危険を予測する際にとる一種の防御反応である。

注9) 蛍光たんぱく質G-CaMP7

G-CaMPは、GFPの構造の間にカルシウムイオン結合たんぱく質であるカルモジュリンの構造を挟み込んだ緑色蛍光たんぱく質であり、カルシウムイオン濃度に応じカルモジュリン領域の構造が変化することで蛍光強度が変化するカルシウムイオン指示たんぱく質である。G-CaMP7はG-CaMPに点変異を加え、カルシウムイオン応答性や蛍光強度を改善した改良版である。

注10) 超小型蛍光顕微鏡 (nVista)

超小型蛍光顕微鏡 (nVista) は、米国スタンフォード大学のMark Schnitzer 博士らのグループによって開発された。約2グラムの本体に、LED光源、CMOSイメージセンサー、緑色の蛍光に対応するフィルターセットが統合されており、緑色蛍光たんぱく質GFPと似た特性を持つ蛍光シグナルの検出が可能である。本研究では、G-CaMP7の検出に使用した。

注11) ArchT (アーチー: Archaeorhodopsin-T)

プロトンポンプから成る光感受性膜たんぱく質の一種。神経細胞にArchTを発現させた場合、黄緑色光に応じてプロトンポンプが作動し、水素イオンを細胞外にくみ出す。こ

れにより、細胞膜電位は過分極を示すので黄緑色光照射依存的にA r c h Tを発現した標的細胞特異的に神経活動を抑制することができる。

【論文タイトル】

“Hippocampus as a sorter and reverberatory integrator of sensory inputs”

(海馬による感覚入力の分類と反響統合)

DOI : 10.1038/s41467-022-35119-2