

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月12日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]

大学共同利用機関法人自然科学研究機構・生理学
研究所

[職・氏名]

特任准教授・揚妻正和

[課題番号]

JPJSBP1 20199901

1. 事業名 相手国: メキシコ (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 恐怖記憶情報処理機構の解明に向けた新規光学技術と解析手法の共同開発

(英文) Collaborative development of optical and analytical methods to uncover brain
computational mechanism underlying fear memory3. 共同研究全実施期間 平成31年4月1日 ~ 令和4年3月31日 (3年0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

National Autonomous University of Mexico, Assistant Professor (PI),
Luis Alberto Carrillo-Reid

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,524,968 円
内訳	1年度目執行経費	1,624,968 円
	2年度目執行経費	1,900,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	4名
相手国側参加者等	1名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	2	0	1(0)
2年度目	0	0	0(0)
3年度目	0	0	0(0)
4年度目	0	0	0(0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

大脳皮質は脊椎動物の中でも特にヒトで肥大化し、知性や情動を形作る上で重要であると考えられている。中でも前頭前野背外側部は、様々な高次機能を担い、さらにはうつ病や PTSD、統合失調症などの精神疾患との関連も深い。同様の機能を持つと言われるマウスの「内側前頭前野 (mPFC)」もまた、報酬記憶・嫌悪記憶といった様々な情動に関する記憶の管理を担っている。

本課題では、その mPFC 内部神経回路が学習や課題の遂行に貢献する「神経回路動態」を解明することを目標に研究を展開してきた。その目標達成のために、大脳皮質細胞集団からの神経活動記録データの情報論的解析、そしてそこから得られる仮説を実証するための光遺伝学技術による人工的な神経活動操作法、それぞれにおいて非常に優れた技術を開発してきたメキシコ国立自治大学の Luis Carrillo-Reid 博士との国際共同研究を通じて、「情動記憶の情報処理基盤の解明

」という新たな分野の開拓を強力に推進してきた。

その結果、「グラフィカルモデル」を利用した mPFC 神経回路内における機能的結合の視覚化に成功し、恐怖記憶ハブネットワークの形成機序とそれによる情報処理動態を明らかにし、我々の知る限り初めて、「連合記憶」の基となる「連合回路の生成」を捉えることに成功した。そして、この結果を bioRxiv に論文として報告した (2021)。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

これまでの研究により、記憶を生成するメカニズムの基盤として「神経回路再編」があると考えられてきたが、それを示す具体的なデータは限定的であった。今回、代表者がこれまで確立してきた二光子神経活動イメージング技術と、本国際連携により開発したグラフィカルモデルをベースとした新たな解析法を融合することで、mPFC 神経回路内における機能的結合とその学習に伴う変化の視覚化が可能となった。さらに新たなモデルベースの機械学習アルゴリズムも開発したことで、恐怖記憶を織りなす神経回路の同定も可能となり、これらの新技術の開発を通じて、恐怖記憶ハブネットワークの形成とその情報処理動態を明らかにし、そして知る限り初めて連合記憶の基となる「連合回路の生成」を捉えることに成功した。この結果を bioRxiv に報告した (2021)。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

メキシコ国の参加者である Carrillo-Reid 博士は、大脳皮質視覚野における「視覚情報処理」について様々な計算論的手法によりその仕組みを明らかにしてきた第一人者である。この解析技術を応用することで、mPFC 内の神経活動に関するより複雑なデータセットの解読を進め、そこでの情動記憶の形成・読み出しに必要な「要素」の探索(例えばネットワーク同期性、発火細胞数、発火パターン、などを含むさまざまな時空間的な特徴の評価)を実現し、情動記憶を形成・保持するための基盤を同定していくことが本共同研究の一つ目の目標であった。

今回の国際連携を通じて、この目標を実現することができ、そして知る限り初めて連合記憶の基となる「連合回路の生成」を捉えることに成功し、bioRxiv に論文として報告した (2021)。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

上記の一連の研究は、それを通して、「神経細胞集団による高次脳機能情報処理基盤の全容解明」へとつなげることを目指しており、その成果は今後の発展の大いなる礎となることが期待される。そしてそこからさらなる発展として、「脳内情報処理の観点からの精神疾患の治療」といった新たな

な道筋を将来的に提案することを目指しており、今回の共同研究によってその中・長期的目標の第一歩を着実に進めることができたと考えている。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

本研究課題には、申請者の研究室に現所属の大学院生ら、および平成 30 年の 10 月頃より新たに所属した博士研究員など若手研究者が参加することができた。また、現地では、メキシコ自治大の学生ともセミナー等を通じた交流を行うことができた。これら最先端技術の習得と、交流を経験させることで、若手研究者養成という観点での貢献も十分に達成されたと考えている。

また、申請者の以前の留学先で開発された技術である SLM (spatial light modulator) を利用した任意の神経細胞集団の活性化法 (Nikolenko et al. 2007; Packer et al., 2014) を、現所属の研究室にて導入を進めてきた。Carrillo-Reid 博士はこの技術においても視覚情報処理について既に独創的な成果を挙げており (Carrillo-Reid et al., Science, 2016)、本共同研究を通じてこの技術的な発展も促進することを目的としていた。この技術開発において、研究代表者の若手研究者が参加しており、国際的な交流を通じた議論などを通じて一定の成果を上げることができている(投稿準備中)。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

現在、Luis Carrillo-Reid 博士と申請者、およびチリ国の研究者の三名で、Frontiers in Systems Neuroscience の「Reconfiguration of Neuronal Ensembles Throughout Learning」という特集を編集しており、今後出版される予定となっている。こうした国際的に研究分野をリードする協力体制を今後も続けることで、日本とメキシコの協力体制の強化という点にも貢献していことができると考えている。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例: 大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など

現在、Luis Carrillo-Reid 博士と申請者、およびチリ国の研究者の三名で、Frontiers in Systems Neuroscience の「Reconfiguration of Neuronal Ensembles Throughout Learning」という特集を編集しており、今後出版される予定となっている。