HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	記憶に関連する神経集団活動の動態［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	平野, 匡佑
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第15798号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92572
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kyosuke_Hirano_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）　氏 名　平 野 匡 佑

審査担当者
主査　教 授　南　雅 文
副査　教 授　中 川 真 一
副査　准教授　竹 内 雄 一
副査　寄附講座教授　野 村　洋
（名古屋市立大学大学院医学研究科）

学 位 論 文 題 名

記憶に関連する神経集団活動の動態

博士学位論文審査等の結果について（報告）

記憶は神経細胞集団の活動パターンによって脳内で表現される。このことから、記憶の神経メカニズムを理解するため、さらには神経・精神疾患治療薬の作用機序を理解するためには、多数の神経細胞による神経集団活動を 1 細胞の解像度で明らかにする必要がある。本論文は、このような現況において、多数の神経細胞の活動を同時に取得できる Ca^{2+}イメージング法を用いて、記憶想起改善作用を有するヒスタミン H_3 受容体拮抗薬・逆作動薬 Pitolisant が、嗅周皮質の神経集団活動をどのように調節するかを明らかにすること、さらには、複数の脳深部領域から神経集団活動を取得できる Ca^{2+}イメージング法を確立し、学習前後での各脳領域内および脳領域間の神経集団活動の関係性の変化を明らかにすることを目的としたものである。

多数の神経細胞の活動を同時に取得するために、Ca^{2+}イメージング法を用い、記憶想起改善作用を有する Pitolisant 投与前後の嗅周皮質での神経集団活動を記録した。薬物あるいは生理食塩水投与前後の活動変化を比較し、投与後に活動が上昇あるいは低下した神経細胞を Excited あるいは Inhibited と定義し、投与前後の活動に差が見られなかった神経細胞を Stable と定義した。薬物および生理食塩水投与後の Excited、Inhibited、Stable の割合に差はなかった。しかし、投与前後の各神経細胞の活動の変動をスコア化して比較した結果、Pitolisant 投与時は生理食塩水投与時と比較して Exited と Inhibited の活動の変動が大きかった。また、記憶想起には神経細胞の同期的な活動が重要であることから、2 つの神経細胞の活動の類似度を算出できる相互相関関数を用いて同期する神経細胞ペアを同定した。同期した神経細胞ペアの存在割合を比較した結果、Pitolisant 投与後は Excited において同期する神経細胞ペアの割合が大きくなっていた。Pitolisant 投与によって嗅周皮質神経細胞集団の活動が変化するかを明らかにするために、薬物投与前後の神経集団活動を機械学習によって判別した。Pitolisant 投与前後の神経集団活動は生理食塩水投与前後の活動と比較して精度良く判別することができ、Excited および Inhibited の細胞集団が判別に寄与していることが明らかとなった。一連の結果から、Pitolisant は嗅周皮質神経細胞全体の活動パターンを変化させ、一部の神経細胞の活動を上昇または低下させるとともに活動が上昇する神経細胞の同期を促進することが明らかとなり、このようなメカニズムが記憶想起に関連する可能性が示唆された。

記憶の形成や想起には、複数の脳領域での神経集団活動が相互作用しながら関与していると考えられるため、本研究では、２箇所の脳深部領域の神経集団活動を同時に記録する手法を新たに確立した。聴覚情報を処理する内側膝状体と、内側膝状体から投射を受けるとともに情動にも関与することが知られている外側扁桃体の２領域において、音報酬条件づけ前後の神経集団活動を Ca^{2+}イメージング法により計測した。条件刺激として CS1 と CS2 の 2 種類の音をそれぞれ 2 秒間提示し、CS1 提示後に無条件刺激（US1）として 10％スクロース水溶液を提示する音報酬条件づけを行った。学習前後で各脳領域内および脳領域間で活動が強く相関する神経細胞ペアが現れるかどうかを明らかにするために、CS 提示時の活動から各神経細胞ペアの相関係数を算出し、その分布を比較した。その結果、学習前と比較して学習後は、各領域内の神経細胞ペアと領域間の神経細胞ペアそれぞれにおいて CS1 提示時に、より大きな正の相関を示すペア、より大きな負の相関を示すペアが多く存在し、相関係数の分布に差が見られた。CS2 の場合は学習前後において各領域内の神経細胞ペアと領域間の神経細胞ペア、いずれにも相関係数の分布に差は見られなかった。さらに、１）条件づけ前における内側膝状体と外側扁桃体の神経活動は CS1 提示時と CS2 提示時で異なること、２）学習を経ることで CS に対する神経集団活動は内側膝状体で変化すること、３）条件づけ前の各領域内および領域間の全神経細胞ペアの同期活動パターンは、CS1 提示時と CS2 提示時で異なること、４）学習後は各領域内および領域間の全神経細胞ペアの同期活動パターンが変化することが示された。

これを要するに、著者は、脳深部領域、特に、複数領域からの神経集団活動計測のための実験手法を確立し、記憶に関わる神経集団活動の特徴についての新知見を得たものであり、記憶の神経機構の理解に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。