

令和4年度研究助成 成果報告講演(2)

## 多点光刺激による脳情報の 網羅的追跡法の開発と応用



北西 卓磨

きたにし たくま

国立大学法人東京大学大学院総合文化研究科  
准教授  
博士(薬学)

### ご略歴

2004年	東京大学薬学部 卒業
2009年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程 修了 博士(薬学)
2009年 - 2013年	ノルウェー科学技術大学カヴリ研究所 博士研究員
2013年 - 2014年	京都大学生命科学系キャリアパス形成ユニット 日本学術振興会特別研究員SPD
2014年 - 2015年	大阪大学大学院医学系研究科 日本学術振興会特別研究員SPD
2016年 - 2022年	大阪市立大学大学院医学研究科 講師
2022年 - 現在	東京大学大学院総合文化研究科 准教授

## 1. 背景と目的

脳は、多くの脳領域からなり、ひとつの脳領域は多くの神経細胞を含む。こうした多領域にわたる神経細胞の集団同士の間での情報伝達・処理により多彩な脳機能（外界の知覚・認知・価値判断・意思決定・行動など）が実現される。したがって、脳の情報処理を理解するには、脳領域をまたいだ神経活動の流れを知ることが重要である。しかし、細胞体近傍における発火を計測する一般的な神経活動計測法では、活動を計測している神経細胞が他のどの脳領域へと出力するかは分からない。そのため、脳領域間の神経活動の流れを追跡することは難しかった。そこで、申請者らは近年、行動中のラットの脳において100個程度の神経細胞の活動を同時計測し、さらに、多点光刺激によりこれらの細胞の出力先領域を網羅的に同定する手法を構築した。この手法を用いることで、記憶や空間認識に重要な脳領域である海馬体から下流の複数の脳領域群への情報の「分配」を追跡することに成功した (Kitanishi et al., *Science Advances*, 2021)。ところが、脳領域をまたいで情報を「統合」する過程を追跡することはいまだ困難である。また、多くの神経生理学の研究が個々の神経細胞による情報表現に焦点を当ててきた一方で、神経細胞の集団がどのように情報を表現するかは、多くの場合においていまだ不明瞭である。

そこで本研究では、以下の2つの項目に取り組んだ。第一に、げっ歯類の生体脳において、2箇所の上流脳領域から単シナプス入力を受ける神経細胞に、任意の遺伝子を導入するウイルスベクター技術を開発した (Kitanishi et al., *Communications Biology*, 2022)。このような神経細胞は、上流領域がもたらす情報の統合に重要であると予想される。この手法は、これらの神経細胞を選択的に標識・操作し、細胞

の構造や機能を調査することを可能にした。第二に、海馬体からの出力領域として重要な海馬台を対象として、神経細胞の集団としての情報表現の様態を明らかにした (Nakai et al., *Science Advances*, 2024)。海馬台の神経細胞集団は、空間のナビゲーションに関連する多彩な情報（動物のいる場所・速度・道順）を低次元神経多様体として密に符号化することを見出した。この神経多様体は、動物個体をまたいで共通の幾何学構造を持っていたことから、根源的な情報担体として働くことが示唆される。

以上のように、本研究は、海馬台における細胞集団としての情報表現の様態を解明し、さらに、こうした情報の脳領域間の伝達を調べるための遺伝子導入法を開発した。今後は、これらの知見と技術を活用し、海馬を含めた脳の広域ネットワークにおける情報処理の仕組みを明らかにしていきたい。

## 2. 結果と考察

### 1. 上流の2領域から単シナプス入力を受ける神経細胞に遺伝子導入を行う手法の開発

通常、ひとつの脳領域は複数の上流脳領域から入力を受け取る。しかし、これまで、2つの上流領域から単シナプス入力を受ける神経細胞を選択的に標識・操作する方法はなかった。そこで本研究項目では、マウスの脳においてこのような神経細胞を選択的に遺伝子導入を行う方法を、1型アデノ随伴ウイルス (AAV1) の順行性経シナプス感染とINSTRSECTと呼ばれる交差発現法とを組み合わせることにより開発した (Kitanishi et al., *Communications Biology*, 2022)。CreまたはFlpo組換え酵素を発現するAAV1と、CreとFlpoの両方が導入されて初めて遺伝子を発現するAAVを、2つの上流脳領域と下流脳領域に

それぞれ注入することで、2つの上流領域から単シナプス入力を受けるシナプス後細胞を標識した。網膜と一次視覚野から上丘(図1)、また、左右両側の運動野から背側線条体という異なる2つの回路において、この標識を実証した。また、交差発現のためのAAVを、血液脳関門を通過する血清型PHP.eBに変更することで全脳に感染させた。これにより、上流の2領域から単シナプス入力を受ける神経細胞を、脳の全域の中から検出する手法も実装した。このウイルスベクター技術は、脳情報の領域間の統合の仕組みを調べるための、重要な基礎技術になると期待できる。

## 2. 神経細胞集団による空間ナビゲーション情報の符号化様式の解明

一般的な神経生理学の研究では、個々の神経細胞の活動がどのような情報を表現するかを調べる人が多い。しかし、脳の中には膨大な数の神経細胞が存在し、単一細胞の活動に比べ、細胞集団の活

動パターンのほうが頑健に下流の領域へと伝達されやすい。したがって、神経細胞が集団としてどのように活動して情報を表現するかを知ることも重要となる。そこで、本研究項目では、空間ナビゲーション課題を行うラットの海馬と海馬台において、多点電極により同時計測した最大100個程度の神経細胞の集団活動による情報表現を調査した(Nakai et al., *Science Advances*, 2024)。同時計測したすべての神経細胞の活動頻度からなる数十次元のデータを、非線形次元削減により3次元程度に圧縮することで、細胞集団の情報表現を特徴づけた(低次元神経多様体)。その結果、海馬およびその1シナプス下流に位置する海馬台の細胞集団の活動は、動物が空間ナビゲーション行動を行った物理空間と類似した位相幾何学的構造を持つことが分かった(図2)。この構造は個体によらず共通であった。また、この神経多様体は、動物のいる場所・移動スピード・道順の情報を保持することが分かった。さらに、海馬台の神経多様体からは、海馬の神経多様体

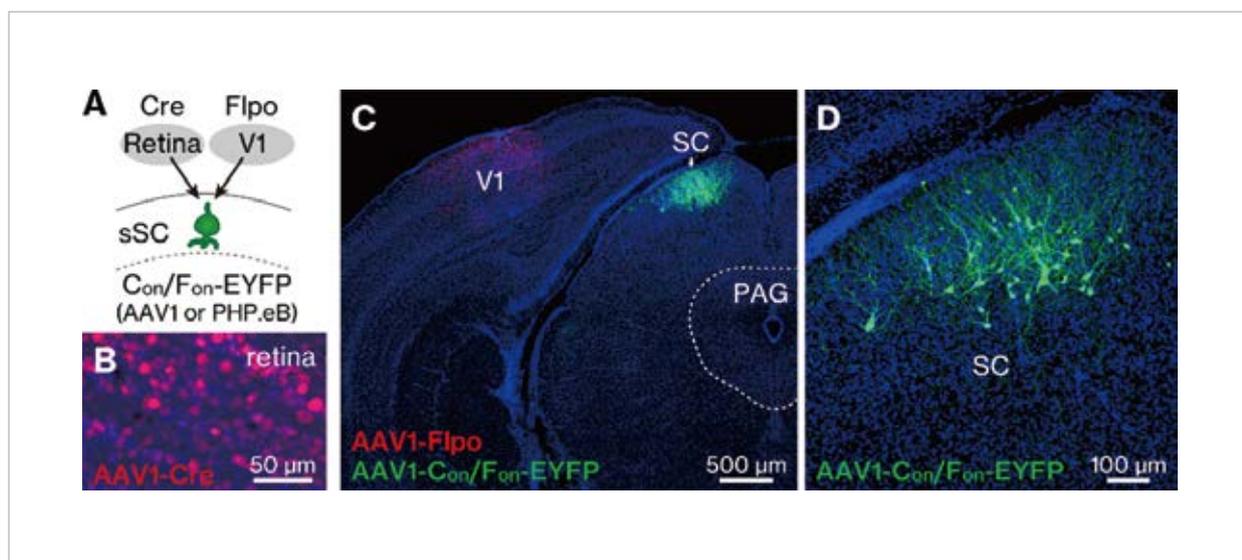


図1: 上流の2領域から単シナプス入力を受ける神経細胞に遺伝子導入を行う手法  
(A) 実験系の模式図。(B-D) 上流である網膜と視覚野V1、および下流である上丘SCにおける遺伝子発現。Kitanishi et al., *Commun Biol*, 2022より。

に比べて、より多くの情報を読み出せること、また睡眠中は、海馬台は覚醒時に獲得した動物にとり重要な情報を再編成することを明らかにした。こうした結果は、海馬と海馬台の神経細胞集団の活動は共に低次元神経多様体を構成して各種の空間ナビゲーション情報を表現すること、また、海馬台は海馬とは異なる様式で神経多様体に情報を符号化す

ることを初めて明らかにしたものである。げっ歯類やヒトの脳において、個々の神経細胞を個体間で対応付けることはできないが、細胞集団が構成する神経多様体の構造は個体間で共通であったことから、神経多様体は個体によらない共通の情報担体であることが示唆される。

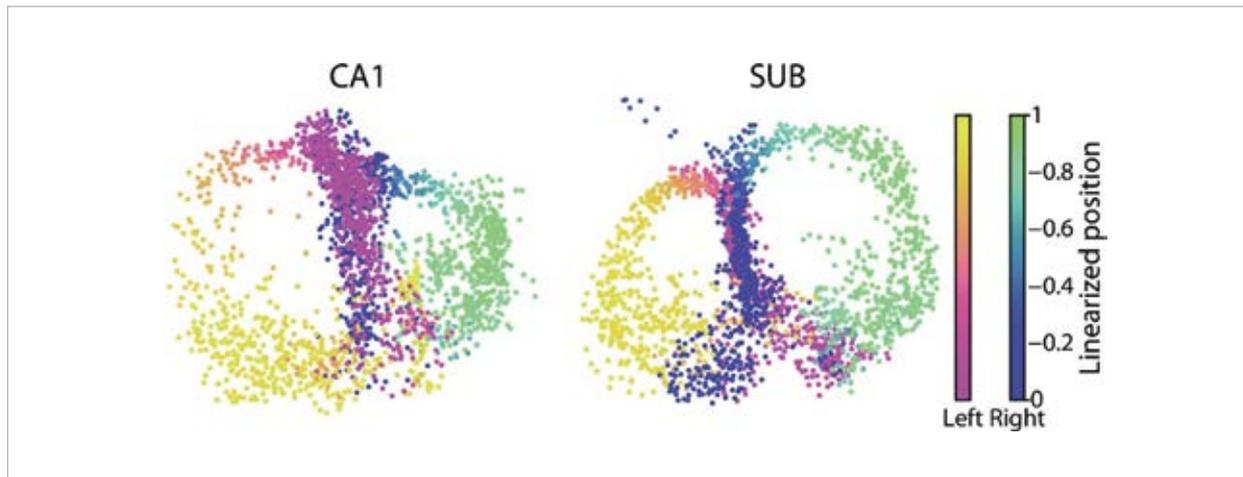


図2: 海馬台の神経細胞集団による情報の符号化

動物が8の字型の迷路を走行する空間ナビゲーション課題を行うと、海馬CA1野(左)と海馬台SUB(右)の神経細胞の集団活動は、いずれも行動課題の構造と類似した8の字型の神経多様体を構成することが分かった。Nakai et al., *Sci Adv*, 2024より。

### 3. 将来の展望

近年、計測技術の進歩により数百個やそれ以上の神経細胞の活動を一齐に計測することが可能になっている。これにより、多細胞・多領域にわたる大量の神経活動データを収集できる。こうした計測技術の進歩と同時に、収集した大規模な細胞集団のデータをどのように数的に取り扱い、また、脳領域をまたいで神経活動が伝搬する情報の流れをどのよ

うに明らかにすれば良いかという新たな課題が顕在化している。本研究における、神経多様体に着目した情報の符号化様式の解明や、複数領域からの入力を統合する神経細胞への遺伝子導入法の開発は、上述の課題に対して一つの方向性を示すものである。こうした知見と技術を駆使し、今後も、海馬体を含めた脳の広域ネットワークの動作原理を探求していきたい。

## 文献 (\*責任著者)

---

Kitanishi\*, Umaba, and Mizuseki\* (2021). "Robust information routing by dorsal subiculum neurons." *Sci Adv* 7(11).

Kitanishi\*, Tashiro, Kitanishi, and Mizuseki\* (2022). "Intersectional, anterograde transsynaptic targeting of neurons receiving monosynaptic inputs from two upstream regions." *Commun Biol* 5(1): 149.

Nakai, Kitanishi\*, and Mizuseki\* (2024). "Distinct manifold encoding of navigational information in the subiculum and hippocampus." *Sci Adv* 10(5): eadi4471.