

## 海馬 CA1 のデンドライトに沿った情報処理メカニズム

### The information processing along the dendrite in hippocampal CA1 neurons

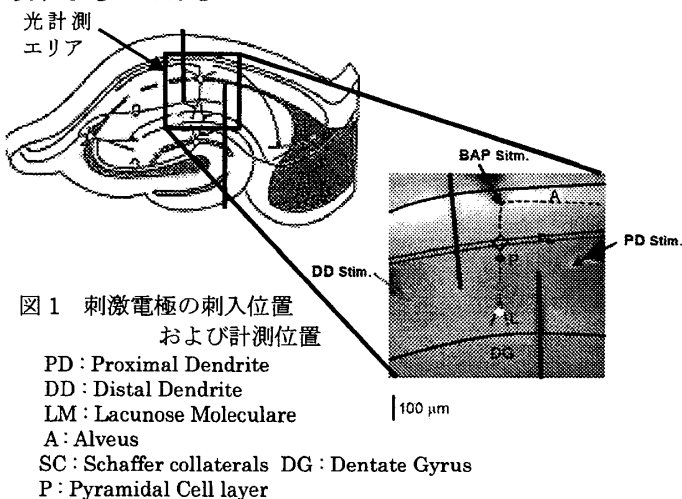
近藤 将史<sup>†</sup>      池田 良輔<sup>†</sup>      福島 康弘<sup>‡</sup>      塚田 稔<sup>‡</sup>      相原 威<sup>†‡</sup>  
 Masashi Kondo    Ryosuke Ikeda    Yasuhiro Hukushima    Minoru Tsukada    Takeshi Aihara

#### 1. はじめに

前シナプス入力をもたらす EPSP (Excitatory Post-synaptic plasticity : 興奮性シナプス後電位) と後シナプスニューロン発火に伴い樹状突起を逆伝播する BPAP (Back-propagating Action Potential : 逆伝播活動電位) のタイミング (時間差  $\Delta t$ ) により, シナプス可塑性の増減が異なる STDP (Spike Timing Dependent Plasticity : スパイクタイミング依存性可塑性) が報告されている[1][2][3].

これまで我々は STDP の特性が PD (Proximal Dendrite : 細胞体近位樹状突起) と DD (Distal Dendrite : 細胞体遠位樹状突起) で異なるということ報告してきた [4][5][6]. 一方, 嗅内野からの海馬 CA1 の DD への直接投射によりデンドライトに誘起されるスパイクが PD の入力により増幅され細胞体を発火させるとの報告もなされている[7]. これらの知見から BPAP が何らかの情報の“キャリア”として機能していると考え, 細胞体から近位/遠位樹状突起部においてどのように記憶情報処理が行われているかを, 膜電位感受性色素を用いた光計測実験によって検討した.

その結果として, PD への入力タイミングにより BPAP は増進/抑制され, DD での情報処理 (STDP) に影響を与えることが明らかになった. これはニューロンの樹状突起における新たな因果的学習則を示唆するものである.



#### 2. 実験方法

##### i. 実験対象

体重 100 g 前後の雄の Whister Rat から海馬を摘出して厚さ 400  $\mu\text{m}$  にスライスし, 200  $\mu\text{M}$  の電位感受性色素 RH-414 を用いて 1 時間染色する. その後 PD と DD の刺激が同じシナプスを刺激しないように(局所刺激できるように)スライスにカットを入れ(垂直のライン), 染色した海馬スライスをチェンバーに固定した. 海馬スライスの概略と刺激位置は図 1 に示した通りである. 電気刺激用電極 (Tg 電極) は, BPAP を誘導するためアルベウス (BPAP stim.) の位置に 1 つ, 残りの 2 つは PD と DD への入力を行うためシェファー側枝に挿入した.

計測には光計測膜電位画像解析装置 (MicAM ULTIMA) を用い, CA1 野のほぼ全体をカバーする領域を 100 $\times$ 100 pixel (10 mm $\times$ 10 mm) で記録した. 光計測システムは時間解像度が 1ms/frame, 10 倍の対物レンズを使用し空間解像度が 1 pixel 当たり 10 $\times$ 10  $\mu\text{m}^2$  である. また, S/N を向上するため応答の 16 回加算平均を行った.

##### ii. 刺激方法

3 つの電気刺激のペアリングタイミングは, 軸索を刺激することにより細胞体を発火させる“BPAP Stim.”を基準とし, PD に EPSP を起こす“PD Stim.”は  $\Delta t = 5, 20 \text{ ms}$  の 2 つのタイミング(刺激時間差)を用いた. DD に EPSP を誘起する“DD Stim.”は 5 ms に固定した(図 2). 入力刺激は, すべてパルス幅 200  $\mu\text{s}$  の単発刺激で, BPAP 刺激は 300  $\mu\text{A}$ , PD 及び DD 刺激は閾値下となるよう 100 -200  $\mu\text{A}$  の刺激強度を使用した.

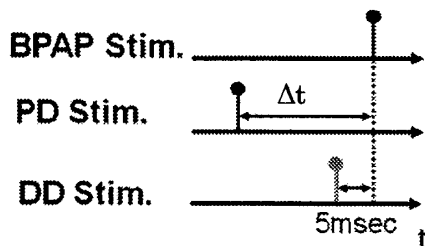


図2 各刺激点の刺激タイミング  
 BPAP Stim.を基準とし, DD Stim.はタイミング 5msec に固定. PD Stim.は 5msec, 20msec の 2 つを用いた.

<sup>†</sup> 玉川大学 工学部 〒194-8160 東京都町田市玉川学園 6-1-1

<sup>‡</sup> 玉川大学 脳科学研究所 同上

DD での STDP が PD 入力によりいかに影響されるか調べるため, はじめに DD 刺激のみによる

EPSPを計測し、BPAP Stim., DD Stim., PD Stim.によるペアリング刺激を行ったのち、再度DDのEPSPを計測した。実験に用いたペアリング刺激パターンは、

- BPAP Stim.+DD Stim.
- BPAP Stim.+PD Stim.( $\Delta t=5\text{msec}$ )+DD Stim.
- BPAP Stim.+PD Stim.( $\Delta t=20\text{msec}$ )+DD Stim.

(ここでの“+”は一緒に刺激を行うことを示す)

の3つで、それぞれ1Hz\*100回の刺激を行い、刺激後STDPが固定されるのを待ち(約30分)、再び各部位のEPSPを計測し、STDP誘発刺激前後での変化率を算出した。

### 3. 結果

結果を図3に示す。

はじめにBPAP Stim.+DD Stim.のSTDP誘発刺激パターンを与えたところ、DDにおいて刺激前と比較して計測されるEPSPの値が大きくなることが確認された。これにより、BPAPとDDのEPSPの間にはHebbの学習則が成り立っていると考えられる。

またBPAP Stim.+PD Stim.( $\Delta t=5\text{msec}$ )+DD Stim.のSTDP誘発刺激を与えると、統制群と比較して有意に高いEPSP増加が見られた。PD入力に加わることでBPAPが増進され、より効果的にSTDPを起こしたものとみられる。

一方でBPAP Stim.+PD Stim.( $\Delta t=20\text{msec}$ )+DD Stim.のSTDP誘起刺激を与えると、DDで計測されるEPSPは刺激前と比較して減少した。

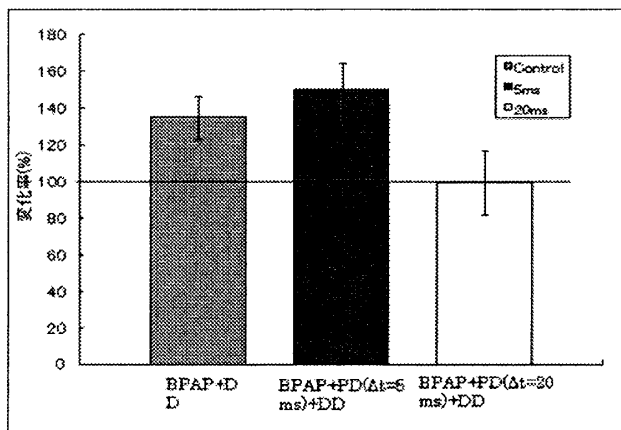


図3 各STDP誘起刺激後のDDにおけるEPSP変化率

### 4. 考察

本研究の結果から、これまでSTDPを誘発できるといわれていた刺激パターンが入力間だけでなくBPAPと入力の間においてもSTDPを形成することが明らかとなった。具体的にはPDにおいてBPAPを増幅するタイミングでEPSPが発生したとき、増幅されたBPAPはDDのシナプスにおいて結合強度を強化する作用があるといえる。逆にBPAPを抑制するタイミングでEPSPが発生した時はBPAPが減少することで結合強度の強化を妨害すると考えられる。

またSTDPはBPAPとEPSPがペアリングする位置において見られることから、デンドライトにおいて場所依存的な情報処理が行われている可能性が示唆される。こういった場所依存的な情報処理が行われているとするなら、神経ネットワークにおいてCA1錐体細胞はPD/DDがお互いに相互作用を及ぼしあうことの結果を統合し、それを出力する機能を持つ役割を担っているといえるだろう。

次にこのような機能のシナプスを持つCA1錐体細胞の持つネットワーク内における役割を考えてみたい。

現在、一般に海馬CA3において記憶の固定化が行われ、固定化された記憶はあるパターンに置きかえられてシャプアー側枝を経て、外部から貫通線維を経た入力トリガとなって想起されると考えられている。しかし本来必要とする量以上の情報を含む情報が入力されたとしたら、想起に必要なトリガのみを抽出するのは非常に困難であるといえよう。仮に余分な情報をフィルタリングすることができたとしても、それが本来のトリガとしての信号までも削ってしまうことは十分考えられる。

脳がそのようなノイズとなるような情報を含んで弱くなった本来のトリガから、先に述べた“Gating”機構を利用してうまく想起を行っているとするれば、今回明らかとなったPDのDDを調節する機能は、“Gating”機構を円滑に調節し、曖昧性の高い情報から効率よく過去の記憶を参照するための中核となっている可能性があるだろう。

つまり今回の知見とJarskyらのいうDDでの“Gating”機構と併せて考えれば、曖昧性の高い情報(本来弱い情報)を過去の記憶と照会して、一致しているか否かを判定している役割を持っていると考えられる。

### 参考文献

- [1] Markram H., et al.: Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic Aps and EPSPs, *Science*, Vol.275, pp.213-215 (1997)
- [2] Magee J. et al.: Synaptically controlled associative signal for hebbian plasticity in hippocampal neurons, *Science*, Vol.275, pp.209-213 (1997)
- [3] Bi G. et al.: Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic type, *The Journal of Neuroscience*, Vol.18, pp.10464-10472 (1998)
- [4] Aihara T. et al.: Spatiotemporal visualization of long-term potentiation and depression in the hippocampal CA1 area, *Hippocampus*, Vol.15, pp.68-78 (2005)
- [5] 相原 威 他: スパイクタイミング依存性可塑性に関する NEURON シミュレータの応用 日本神経回路学会誌 vol.12, No.2(2005)
- [6] Tukada M. et al.: Spatial analysis of spike-timing-dependent LTP and LTD in the CA1 area of hippocampal slices using optical imaging. *Hippocampus*, Vol.15(1), pp.104-109 (2005)
- [7] Jarsky T. et al.: Conditional dendritic spike propagation following distal synaptic activation of hippocampal CA1 pyramidal neurons, *Nature Neuroscience*, Vol.8, pp.1667-1676(2005)