

令和元年6月20日現在

機関番号：32639

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00405

研究課題名(和文) 情報統合におけるアセチルコリン効果による学習メカニズム

研究課題名(英文) The effect of ACh on learning mechanisms when information is integrated

研究代表者

杉崎 えり子 (SUGISAKI, Eriko)

玉川大学・脳科学研究所・研究員

研究者番号：20714059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 歯状回の顆粒細胞は、内側貫通路(MPP)と外側貫通路(LPP)から投射を受けており、各シナプスで見られるスパイクタイミング依存可塑性(STDP)にアセチルコリン(ACh)はどのような効果を及ぼしているか調べた。その結果、MPPおよびLPPによるSTDPはACh受容体の活性化によってBCM曲線に沿って増強するが、そのメカニズムは異なり、MPPではベースライン振幅が重要であることが分かった。これは、注意によってAChが働くと、空間情報(MPP)と非空間情報(LPP)の記憶は異なる仕組みで強化されることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、場所などの空間情報や匂いなどの非空間情報に「注意」が働くと、メカニズムは異なるものの、記憶は強化されることが明らかとなった。この解明は、認知症の一つで脳内のAChレベルの低下によって記憶障害を引き起こされると言われているアルツハイマー病患者に対する、空間情報と非空間情報の学習機能改善につなげられると考える。それにより、社会問題となっているアルツハイマー病患者の日常生活の混乱を低減できることが期待できる。

研究成果の概要(英文)： The effect of acetylcholine (ACh) on spike-timing dependent plasticity (STDP) and its mechanisms via the medial perforant path (MPP) and lateral perforant path (LPP) in dentate gyrus was investigated. As the results, STDPs of MPP and LPP were enhanced following BCM rule if ACh receptors were activated, furthermore, it was clarified that the baseline amplitude was one of the factors for its enhancement on MPP but not on LPP. These findings suggest that learning and memory of spatial and non-spatial information, MPP and LPP respectively, are strengthened if attentional processes (ACh) are paid, but their mechanisms are different.

研究分野：システム神経科学

キーワード：海馬 歯状回 顆粒細胞 空間情報 非空間情報 アセチルコリン



ンシナプスのカルシウム ( $Ca^{2+}$ ) 量に依存し (Nishiyama et al., 2000) その方向 (LTP、LTD) と大きさは BCM 曲線によって決まると言われている (Bienenstock et al., 1982) 。そこで、本実験で得られた MPP と LPP による結果を BCM 曲線上にプロットしたところ (図 3) ACh によって AChR の活性化が強くなるにつれて後ニューロンシナプスの  $Ca^{2+}$  量が増加し、それに伴って STDP が増強したことが分かった。

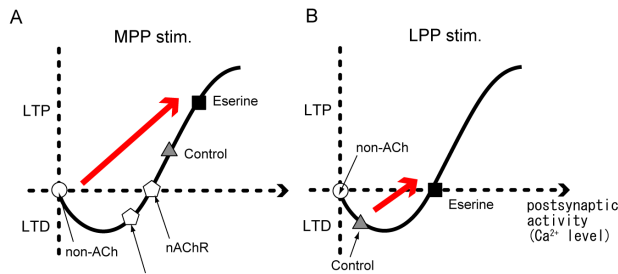


図 3 BCM 曲線

### (2) ベースライン振幅における ACh 効果

ここまでの実験から、ACh が作用すると STDP は増強することが分かったので、次にそのメカニズムについて検討するため、シナプス変化が起こっていると考えられる STDP 誘導刺激中のベースライン振幅に注目した。その結果、MPP による STDP 誘導時は ACh が働くとプラス方向に大きくなり (図 4) 特には, eserine 条件では non-ACh 条件よりも有意に膜電位上昇の傾向がみられた。これらの結果は、刺激中の AChR の活性化によって inward current ( $I_h$ ,  $I_{cat}$ ) は増加し、outward current ( $I_M$ ,  $I_{AHP}$ ,  $I_{leak}$ ) は抑制されたためではないかと考えられる。また、CA1 野においては、前シナプスにある AChR の活性化はグルタミン酸放出の増加を引き起こすことから、DG でも同様な機構が働いて膜電位調節が行われた可能性がある。そして、膜電位の上昇に伴って NMDA 受容体が活性化しやすくなると後シナプスの  $Ca^{2+}$  レベルが上昇し、BCM 曲線に沿って STDP が増強したと考えられる。しかし、LPP での STDP 誘導時は、ACh の有無に関わらずベースライン振幅に変化がなかった。このことは、ACh は LPP においてベースライン振幅への関与が低いことを示唆している。

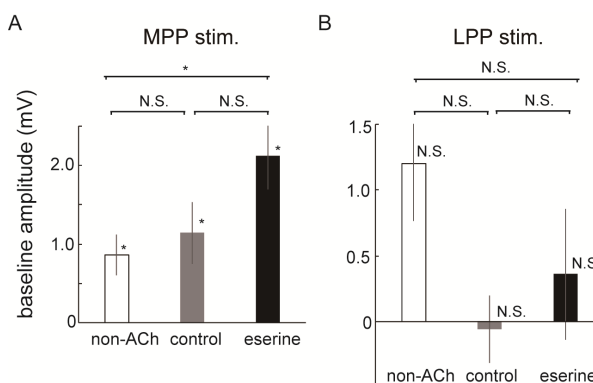


図 4 ベースライン振幅に対する ACh 効果

### (3) MPP の STDP に対する AChR の働き

次に、MPP の STDP 増強における AChR の効果について検証を行ったところ、atropine を投与して nAChR のみが活性化していると STDP は見られなかったが、mecamylamine を投与して mAChR のみの活性化では LTD となった (図 5) 。この結果も BCM 曲線上にプロットしたところ (図 3) mAChR よりも nAChR の活性化が MPP での STDP 増強に有効であることが分かった。

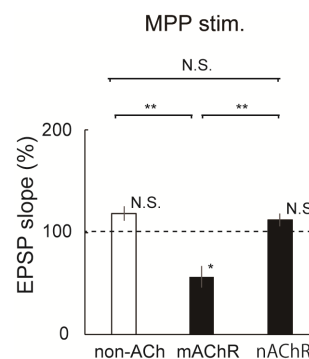


図 5 AChR の作用

以上より、空間情報と非空間情報の情報統合が行われている DG の顆粒細胞に ACh が作用すると、各情報でのシナプス可塑性は強化することを明らかにした。しかし、そのメカニズムは異なり、空間情報においてはベースライン振幅が関与しているが、非空間情報では何か別の要因が働いていることを示唆できた。顆粒細胞は空間情報と非空間情報を統合するという特徴的な細胞で、その情報統合メカニズムの解明は急がれている。本研究で明らかとなった各情報の特性やメカニズムは、その情報統合解明に有益な知見となる。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

杉崎 えり子, 福島 康弘, 相原 威, 集中が記憶に及ぼす影響、玉川大学脳科学研究所紀要、査読有、第 11 号、2018 年、P.29-35、  
< [http://libds.tamagawa.ac.jp/dspace/bitstream/11078/1018/1/21\\_2018\\_29-35.pdf](http://libds.tamagawa.ac.jp/dspace/bitstream/11078/1018/1/21_2018_29-35.pdf) >

[学会発表](計 3 件)

Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Takeshi Aihara. The effect of acetylcholine on spatial and non-spatial information in dentate gyrus. The 11th FENS Forum of Neuroscience (FENS), 2018.

Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Satoshi Fujii, Yoshihiko Yamazaki, Takeshi Aihara. The effect of membrane potential dynamics on acetylcholine related STDP

mechanisms. The 47th Meeting of the European Brain Behaviour Society (EBBS), 2017.

Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Satoshi Fujii, Naoki Nakajima, Takeshi Aihara. Cholinergic modulation on LTD in rat hippocampal network. Society for Neuroscience, 2016

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：相原 威

ローマ字氏名：(AIHARA, takeshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。