

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：32639

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12223

研究課題名(和文) アセチルコリンが海馬CA3学習機能に及ぼす効果

研究課題名(英文) The effect of acetylcholine on learning function in CA3 in the hippocampus

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：記憶を司る海馬のCA3野には、歯状回からの入力を持つthorny細胞と領域内に閉じた接続性を持つathorny細胞がある。どちらの細胞でもスパイク依存可塑性(STDP)は誘導され、アセチルコリン(ACh)の作用が働くとthorny細胞では増強した。一方、athorny細胞では減弱するスパイクタイミングも存在した。これらの結果とすでに知られているathorny細胞の特性から、AChはthorny細胞とathorny細胞を通じて『学習』と『記憶の再生』のスイッチングに関与している可能性が示唆できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、近年発見されたathorny細胞に注目して学習時のCA3ネットワーク変化をSTDPを通して明らかにし、さらに集中・注意が働くとathorny細胞ではthorny細胞のような結合強化が見られないことが分かった。この新しい学習機能を人工知能に実装できると、限られた資源の中で情報処理能力を高める現在よりも効率的な人工知能の構築に寄与できることが期待できる。その結果、今までよりも高速処理が可能で精緻な機器の開発に役立てることができる。と考える。

研究成果の概要(英文)：Two types of pyramidal neurons, thorny and athorny cells, are existed in CA3 area of the hippocampus. Thorny cell has an input from dentate gyrus, while recently discovered athorny cell has an input from and output to thorny cells in the local area. Spike timing-dependent plasticity (STDP) was observed in both cells, and the magnitude of STDP was larger in thorny cell if acetylcholine (ACh) was applied. However, smaller STDP with ACh treatment was observed in athorny cell at a specific spike timing of STDP protocol. These results indicate that ACh is an important neuromodulator controlling thorny and athorny cells to function "learning" and "memory retrieval".

研究分野：神経科学

キーワード：海馬 CA3 アセチルコリン STDP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

海馬は学習や記憶の形成だけでなく記憶の想起にも関与しており、特に CA3 野では、領域内に閉じた回帰回路によって鋭波 (sharp wave) を発生させて記憶形成を推進させている (Buzsaki et al., 1989)。視覚などの感覚情報は歯状回 (DG) を経由して CA3 錐体細胞 (thorny 細胞) に入力され、そこでは記憶の基礎現象であるシナプス可塑性を見ることが出来る (Mellor and Nicoll, 2001)。近年、CA3 錐体細胞との入出力のみで構成される athorny 細胞が見つかった (Hunt et al., 2018)。この細胞に人工的な一定電流を注入するとバースト発火が誘導され、アセチルコリン (ACh) を作用させるとバーストは低減して記憶の再生で必要となる鋭波が消滅する。このことから、athorny 細胞は鋭波を作り出す細胞と考えられているが、詳細はよくわかっていない。

脳では、『注意・集中』が働くと ACh が放出され、これが CA1 錐体細胞で見られるスパイクタイミング依存可塑性 (STDP) に作用すると、ACh 受容体の活性化によって STDP は増強する (Sugisaki et al., 2011; 2016)。ACh は学習に対しては効果的に働く一方、上記でも述べたように、athorny 細胞に作用すると鋭波を消滅させて記憶の再生を減弱させる働きを持っている。このことから、ACh は thorny 細胞と athorny 細胞を通じて『学習』と『記憶の再生』の機能選択に関与している可能性が考えられる。以上により、thorny 細胞と athorny 細胞が学習時の CA3 ネットワークにどのような影響を与えているかを解明することは重要である。

2. 研究の目的

CA3 野には、DG から入力を受けて CA1 野に出力する thorny 細胞や、入出力は thorny 細胞という領域内に閉じた回路を構成する athorny 細胞が存在する。これら細胞は、記憶情報処理において重要な役割を果たしていると考えられる。そこで、本研究では、学習時の thorny 細胞と athorny 細胞のシナプス可塑性に注目し、集中・注意によってその機能はどのように変化するか検証した。CA3 野の記憶情報処理の解明は、限られた資源を有効活用した高い性能を持つ人工知能の開発に応用させることができると考えられる。

3. 研究の方法

ラット (3~4 週齢の Wistar Rat) の海馬スライス (400 μm) を使用し、CA3 の錐体細胞の細胞体にパッチクランプを行った。thorny 細胞と athorny 細胞の判定は、電流を入力して応答波形を観測して行った。苔状線維 (MF) を刺激するため、刺激電極は DG の顆粒細胞の細胞体付近に設置し、CA3 錐体細胞への刺激とペアにして STDP 誘導刺激とした (図 1)。ペア刺激のタイミングのずれはポジティブタイミング ($t=+12\text{ms}$, $+22\text{ms}$) とネガティブタイミング ($t=-15\text{ms}$) を採用した。また、細胞体への刺激を 1 発から 4 発 (間隔は 10ms) に変更して同様な刺激パターンも作成した。STDP の大きさは、STDP 誘導刺激入力前 (10 分) と後 (30 分) の興奮性シナプス後電位 (EPSP) の傾きを比較し、刺激後の EPSP が刺激前の EPSP より大きければ長期増強 (LTP)、小さければ長期抑圧 (LTD) として評価した。ACh を作用させた実験では、ACh の分解を妨げるための eserine を STDP 刺激開始 5 分前から投与し、刺激終了時に停止した。

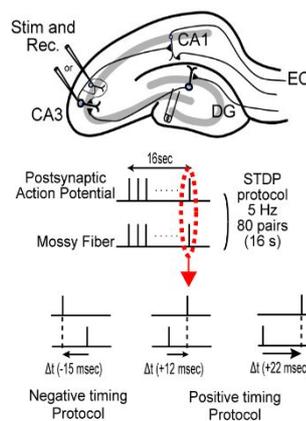


図 1 実験と刺激構成

4. 研究成果

(1) MF の同定

thorny 細胞には MF からの入力の他に回帰入力もあることから、この回帰回路への刺激を防ぐために DG の顆粒細胞近傍で MF のみに刺激した。MF は paired pulse 入力があると 2 発目の応答が増強 (paired pulse facilitation) することが知られており、応答確認してから、実験を開始した (図 2)。

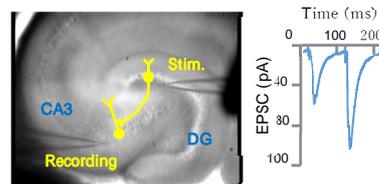


図 2 MF の同定

(2) thorny 細胞と athorny 細胞の特徴

パッチクランプを行った細胞が thorny 細胞であるか athorny 細胞であるかの判別には、過去の研究で報告されている発火パターンの違い (Hunt et al., 2018) に基づいて判断し、実験を開始した (図 3)。

(3) CA3 野での STDP

まず、thorny 細胞に STDP 刺激を入力して膜電位変化を計測したところ、ポジティブタイミン

グの $t=+12\text{ms}$ においては LTP が、 $t=+22\text{ms}$ またはネガティブタイミングの $t=-15\text{ms}$ では LTD が誘導された(図4)。athorny 細胞でも同様な実験を行った。MF への刺激は、thorny 細胞を経由して athorny 細胞に入力されており、 $t=+12$ のタイミングで thorny 細胞に比べて大きな LTP がみられた。これらから、CA1 野で見られる STDP と同様に、DG でもタイミングに依存して STDP の方向 (LTP/LTD) と大きさが決まることが分かった。thorny 細胞と athorny 細胞で STDP の分布は似た傾向が見られた。

次に、細胞体への刺激を 1 発から 4 発のバーストに変更したところ、thorny 細胞の STDP においては LTP 方向にシフトした。一方、athorny 細胞ではそのような変化は見られなかった。これらの結果は、thorny 細胞は刺激の強さによって STDP 強化が起こることを示しており、thorny 細胞と athorny 細胞で細胞特性が異なっていることが分かった。

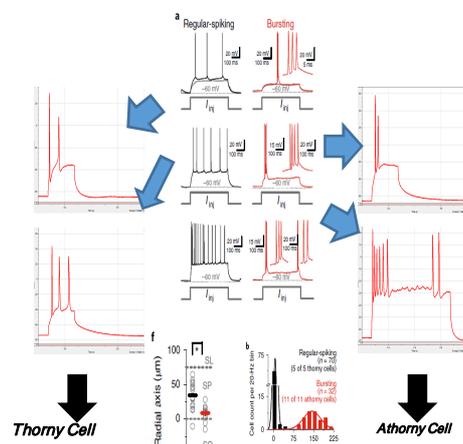


図3 thorny 細胞と athorny 細胞

(4)ACh の効果

ACh を作用させて(3)と同様な実験 (1 発ずつのペア刺激) を実施したところ、thorny 細胞の STDP は athorny 細胞のものに比べてどのタイミングにおいても LTP 方向にシフトしていることが分かった(図5)。つまり、ACh が有効なときは、thorny 細胞のシナプス結合は athorny 細胞のものより強いことを示している。また、それぞれの細胞で ACh のある時とないときとで比べたところ、thorny 細胞ではどのタイミングにおいても STDP は増強するのに対し、athorny 細胞では、ポジティブタイミングの $t=+12\text{ms}$ で減弱することが分かった。これらの結果から、thorny 細胞においては ACh がシナプス結合を強化させる機能を持っているが、athorny 細胞ではそうでないことが明らかとなった。

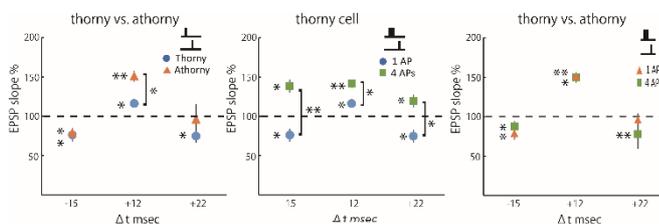


図4 CA3 での STDP

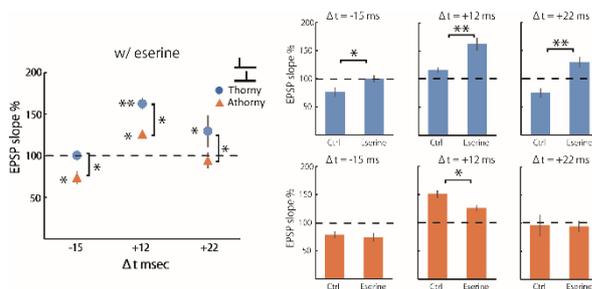


図5 STDP と ACh

CA3 野にある thorny 細胞と athorny 細胞で、細胞の接続形態が大きく異なることは既に分かっていたが、本研究により、学習によって調節されるシナプス結合の特徴にも大きな違いがあることが明らかとなった。Thorny 細胞は、CA1 野の錐体細胞で見られる様な強い刺激や ACh でシナプス結合は増強したが、athorny 細胞はそうではなく、ある特定のタイミングで ACh がシナプス結合を減弱させた。これは、以前の研究で、ACh が作用するとバースト発火がしにくくなることに起因しているのかもしれない。本研究で明らかとなった、CA3 野での学習メカニズムを人工知能に適用できると、より高速処理が可能で精緻な機能を持つ機器の開発に役立てることができると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Yoshikazu Isomura, Takeshi Aihara
2. 発表標題 Acetylcholine effects on spike timing-dependent plasticity in functionally differentiated CA3 pyramidal neurons
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Takeshi Aihara
2. 発表標題 Cholinergic modulation of spatial and non-spatial information in hippocampal dentate gyrus network
3. 学会等名 FENS2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Takeshi Aihara
2. 発表標題 Acetylcholine effects on spatially and non-spatially induced spike timing-dependent plasticity in rat hippocampus
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Takeshi Aihara
2. 発表標題 Acetylcholine effects on STDP induced on spatial and non-spatial information in dentate gyrus
3. 学会等名 ICCN2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima, Takeshi Aihara
2. 発表標題 Influence of acetylcholine on STDP in spatial and non-spatial pathways
3. 学会等名 玉川脳科学ワークショップ2019
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	相原 威 (AIHARA Takeshi) (70192838)	玉川大学・工学部・教授 (32639)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------