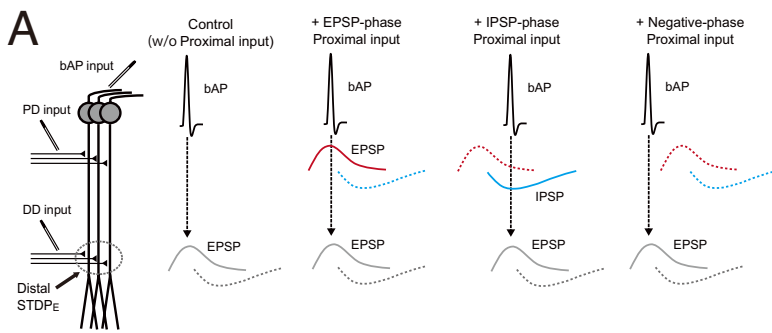


| | |
|------------|------------------------------|
| 氏名（本籍） | こんどう まさし 近藤 将史（長野県） |
| 学位の種類 | 博士（工学） |
| 学位記番号 | 甲 第 142 号 |
| 学位記授与年月日 | 平成 26 年 3 月 16 日 |
| 学位の授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 |
| 研究科・専攻の名称 | 玉川大学大学院脳情報研究科 脳情報専攻博士課程後期 |
| 学位論文題目名 | 海馬 CA1 樹状突起における入力統合機能の解析 |
| 論文審査委員（主査） | 教授 磯村 宜和 |
| （副査） | 教授 小島 比呂志 |
| （副査） | 准教授 鮫島 和行 |

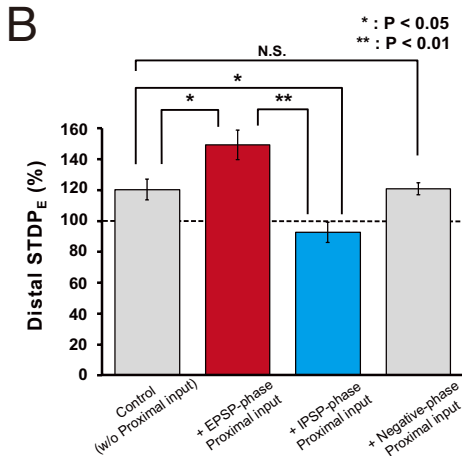
平成 25 年度 学位論文（博士）要旨

玉川大学大学院脳情報研究科

| | |
|--|--------------------------|
| 論文題目 | 海馬 CA1 樹状突起における入力統合機能の解析 |
| 氏名 | 近藤 将史 |
| <p>論文要旨</p> <p>脳はどのように『記憶』を形成しているのだろうか?—これまでの知見では、神経細胞同士をつなぐシナプスの伝達強度に記憶が蓄えられていると考えられてきた。古くは Hebb がその現象を予見し、それから時を経て Bliss と Lomo ら (1974) によって、実際の脳内でシナプス伝達効率が長期的に増大する長期増強 (LTP; long-term potentiation) が報告され、さらに約 10 年の後 Ito ら (1982) によって、逆に伝達効率が減少する長期抑圧 (LTD; long-term depression) が報告された。しかしこれらの現象は、生体内でほぼ見られない特殊な刺激 (高頻度または低頻度刺激) によって誘導されており、やや非現実的であるとの見方もあった。</p> <p>それに対し、Bi と Poo ら (J. Neurosci., 1998) は、シナプス前細胞と後細胞の活動タイミングに依存して、シナプス伝達強度が変化する『スパイクタイミング依存性可塑性 (STDP; Spike Timing-Dependent Plasticity)』を示した。これは刺激パターンが高頻度・低頻度でなくとも誘導され、生体内における、尤もらしい神経活動パターンでもシナプス伝達強度が変化することを示しており、『学習・記憶』の神経基盤として、有力な候補と考えられている。</p> <p>高頻度刺激によって誘導される LTP について、共同性・入力特性・連合性という性質が知られていた。そのうち特に『連合性』に関して、シナプスからシナプスへと可塑性を伝播させる性質として、重要と考えられてきた。具体的にはあるシナプス後細胞に対して、LTP が誘起される入力経路 (刺激強度が強い、あるいは刺激する神経線維の数が多い) と逆に高頻度刺激を用いても LTP が誘導されない入力経路 (刺激強度が弱い、または入力繊維が少ない) のシナプス入力を同時に与えたとき、本来であれば LTP が誘導されないシナプスにおいても、LTP が誘導される現象を LTP の『連合性』という。この性質はこれまでよく調べられてきたが、同様の現象がスパイクタイミング依存性可塑性においても起こるのかはよくわかっていなかった。</p> <p>また STDP はシナプス前細胞と後細胞の発火のみに注目しており、シナプスが主に形成される樹状突起の性質や、樹状突起上に多数存在するシナプス入力及ぼす影響については、あまり議論されてこなかった。事実、樹状突起にも興奮性があり、これが STDP に影響している可能性は十分考えられる。実際の神経細胞にどのように『記憶』が形成されるかを考える上で、樹状突起上の特性を踏まえたうえで、シナプス可塑性を議論する必要がある。</p> | |



そこで本論文では、記憶情報処理に重要な部位とされる海馬 CA1 領域を対象とし、STDP について、(本来であれば、ある EPSP を引き起こすシナプス前細胞と、後細胞の発火タイミングで定義されるが) ふたつの空間的・時間的に独立なシナプス入力



があるとき、それぞれのシナプス入力は他方の STDP に及ぼす影響について議論した。樹状突起における膜電位応答を多点同時に計測する方法はいくつかあるが、本論文では実際の神経細胞の活動と同じ時間スケールで膜電位変化を測定することができ、パッチクランプ法を用いより簡便な膜電位感受性色素 (VSD; voltage-sensitive dye) を用いた光イメージング法を使用した。またお互いのシナプスにおける STDP に影響を与える手段として、シナプス後細胞が発火した際に樹状突起へ伝搬する逆伝搬スパイク (bAP) を考えた。

細胞体からの距離 (近・遠) が異なる 2 点に、それぞれ時間的・空間的に独立なシナプス入力を行うための刺激電極 2 本 (PD 入力・DD 入力) と、シナプス後細胞の発火を誘発するための刺激電極 1 本 (bAP 入力)、合計 3 本の刺激電極を VSD で染色したスライス標本に刺入し、PD 入力・DD 入力と bAP 入力との相対タイミングが異なるペアリング刺激プロトコルを用いて STDP を誘導した (図 A)。このとき、DD 入力と bAP 入力の相対タイミングに関しては、入力部に LTP が誘導されるタイミング (Tsukada et al., 2005) に固定した。

その結果、PD 入力を行わず、DD 入力と bAP 入力のペアリング刺激による STDP 誘導では、Tsukada ら (2005) の報告と同様にシナプス応答は増強された。しかしこれに対して、PD 入力を加えた PD・DD、bAP 入力によるペアリング刺激を行ったところ、シナプス応答は PD 入力のタイミングに依存して変化した (図 B)。この理由は、bAP が樹状突起を伝搬する際、PD 入力によるシナプス電位と重畳するとかんがえられるが、PD 入力と bAP 入力の刺激タイミングによって異なる調節を受け、そのことが DD における STDP の大きさを決定すると考えられる。

これらの結果は、多数のシナプス入力が存在する場合、個々のシナプスにおける STDP は、他のシナプス入力との入力タイミングによって調節されることを示唆するものである。また同時に、これは STDP においても連合性が存在し、それは影響を与えるシナプス入力と bAP のペアリングタイミングによって、増幅・抑圧の双方向的な効果があることは特筆すべき点である。このことは、STDP に関する神経生理学および理論神経科学の知見に対し、新たな展望を与えうるものであり、Hebb 可塑性および STDP を拡張した因果的学習則の存在を示唆すると考えられる。

平成 25 年度 学位論文 (博士) 審査票

| 玉川大学大学院 脳情報研究科 脳情報専攻 博士課程後期 | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------------|---|---|---|---|---|---|----|---|----|-------|---|
| 学籍番号 | 1 | 1 | 2 | 7 | 1 | 5 | 0 | 0 | 3 | 氏名 | 近藤 将史 | |
| 論文題目 | 海馬 C A 1 樹状突起における入力統合機能の解析 | | | | | | | | | | | |
| 指導教員 | 相原 威 | | | | | | | | | | | |
| <p>審査要旨</p> <p>本研究は、記憶情報の処理に重要な海馬 C A 1 領域に注目し、錐体細胞の樹状突起に沿った遠近 2 ヶ所のシナプス入力の間では、スパイクタイミング依存性可塑性(STDP)の連合性が逆伝搬スパイク(bAP)を介してどのように実現されるのかを解明することを目的としたものである。そのために、ラットの海馬スライス標本を作製し、樹状突起の近位部および遠位部付近のシナプス刺激と bAP を誘発する軸索刺激を組み合わせて、膜電位感受性色素(VSD)を用いた光イメージング法によってシナプス応答の変化を計測した。入力条件を時間的・空間的に変化させた各実験データを詳細に解析したところ、個々のシナプスにおける STDP は、他のシナプス入力との入力タイミングによって双方向的に調節されることを示唆する結果が得られた。このことは、STDP の連合性に関して神経生理学および理論神経科学に新たな展望を与えうる新知見であるといえる。</p> <p>本研究が特出している点は、</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 時間的・空間的に解像度が高く定量的な解析に向いている光イメージング法を活かして、記憶の基本原則とされる海馬のシナプス可塑性の仕組みの解明に取り組み、STDP の連合性が実在することを明確に証明したこと。 (2) 特に、シナプス入力のタイミングの違いによって長期増幅(LTP)か長期抑圧(LTD)という双方向的な STDP が誘発されるという所見は興味深く、本研究の価値を高めるものである。 (3) また、各実験項目の目的に応じて、実験群と対照群を慎重に設定し、電気生理学的実験に薬理阻害実験なども適切に組み合わせた実験を企画、実施し、説得力のある結論を導き出したことも優れている。 <p>以上のように、本研究は、ラットの海馬 C A 1 錐体細胞における双方向的なシナプス可塑性(STDP)の連合性を明らかにしたものであり、より生理的な脳内環境における記憶の仕組みを理解することに重要な貢献をした。よって、本研究は博士 (工学) の学位に相応しいと判断し、博士論文として合格とする。</p> | | | | | | | | | | | | |
| 審査委員 | 主査 磯村 宜和 | | | | 印 | | | | | | | |
| | 副査 小島 比呂志 | | | | 印 | | | 副査 | | | | 印 |
| | 副査 鮫島 和行 | | | | 印 | | | 副査 | | | | 印 |