

氏名（本籍）	<small>かみじょう ただのぶ</small> 上條 中庸（長野県）
学位の種類	博士（工学）
学位記番号	甲 第 141 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	海馬歯状回顆粒細胞における樹状突起分岐周辺の入力統合
論文審査委員（主査）	教授 酒井 裕
（副査）	教授 岡田 浩之
（副査）	教授 小島 比呂志

# 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	海馬歯状回顆粒細胞における樹状突起分岐周辺の入力統合
氏名	上條 中庸
論文要旨	<p>神経細胞の樹状突起はこれまで単純に入力を受けて細胞体へ伝えるだけのもととして考えられてきた。しかし、最近の研究から樹状突起のみでも情報処理がされていることがわかってきている。一方、海馬の歯状回顆粒細胞は三シナプス回路の入り口に位置している。顆粒細胞は主にそれぞれの入力層、つまりシナプスの位置によって情報処理は異なっていることが知られている。また、歯状回顆粒細胞は皮質や海馬の錐体細胞とは異なる特性を持っている。また、歯状回ではモダリティーの異なる情報が顆粒細胞の樹状突起の別々の部位に入力される事が解剖学的・機能的にも報告されている。空間情報は嗅内皮質第 2 層の内側部から内側貫通枝を通り顆粒細胞の樹状突起中位部、非空間情報は嗅内皮質第 2 層から外側貫通枝を経由して顆粒細胞の外側部へ投射している(Hargreaves et al. 2005)。そして、顆粒細胞の近位部では顆粒細胞の発火からの情報が苔状繊維を経由して歯状回門の苔状細胞から戻ってくる事が報告されている(Jackson and Scharfman 1996)。本研究は、以上のような知見から歯状回顆粒細胞の樹状突起の分岐点周辺に着目して時空間的に異なる入力がどのように統合されているのかを調べる為に高速アンケーシング刺激を使用し実験を行った。</p> <p>具体的には、高速アンケーシングレーザーを使用し、樹状突起分岐点周辺の 2 つの樹状突起入力による EPSP 加算の線形性について評価するために時空間的に異なる刺激を施した。具体的には、分岐点をまたぐようにして樹状突起に沿った入力と 2 本の分枝への入力を距離とタイミングを変えつつ施し、その時の応答を計測し評価した。また、その時の分子メカニズムを調べるために薬理実験を行った。</p> <p>本研究では 2 種類のペア刺激 Line 刺激（分岐点を跨いだ樹状突起に沿った刺激）と Branch 刺激（2 本の分枝のある 2 点を刺激）を施した。</p> <p>まず初めに、2 入力の同時刺激によって誘起した加算 EPSP における非線形性を評価した。Line 刺激を時間間隔 <math>\tau = 0</math> ms で分岐点から同じ距離（5, 10, 20 <math>\mu\text{m}</math>）へ施した場合、分岐点から先端方向への距離を増やしても入力・出力関係に有意差は見られなかった。これらの結果から遠位樹状突起から細胞体へ沿った方向への閾値下の連続入力によって誘起された加算 EPSP は線形であった。一方で、Branch 刺激を時間間隔 <math>\tau = 0</math> ms で分岐点から同じ距離（5, 10, 20, 30 <math>\mu\text{m}</math>）へ施した場合、5 <math>\mu\text{m}</math> と 10 <math>\mu\text{m}</math> の刺激距離では有意差が見られ、この非線形性は距離を離していくと徐々に小さくなった。これらの結果は分岐点からの分枝 10 <math>\mu\text{m}</math> 以内での入力の EPSP 統合は同時に分岐に入力が入ると増強されることが増強されることが示された。その入力統合は分岐点近傍によって増強された。さらに、細胞体と分岐点間の距離を計測し、非線形性の距離依存性を Branch 刺激で計測した。すると加算 EPSP において優位な非線形性が観察された。細胞体から分岐点までの距離が少なくとも 100 <math>\mu\text{m}</math> 以下では増強された非線形性が確認された。歯状回顆粒細胞における樹状突起分岐点は近位樹状突起と中位樹状突起では広く分布しており、遠位部ではスパースであることが報告されている(Claiborne et al. 1990)。よって、その結果から加算 EPSP ブーストは交差交連入力、そして嗅内皮質から遠位・中位樹状突起への入力などの様々な情報処理を行っている可能性が考えられる。</p> <p>次に、加算 EPSP の線形性または非線形性の時空間依存性を調べるために異なる刺激間隔と異なる距離にペア刺激を施した。Line 刺激をした際に、<math>\tau = 0</math> ms での IN 方向（求心性方向の順序刺激）と OUT 方向（遠心性方向順序刺激）の両方での加算 EPSP の非線形性計測した。<math>\tau = 10</math> ms の Line 刺激の OUT 方向での加算 EPSP は線形下となった。</p>

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	2	氏名	上條 中庸			
論文題目	海馬歯状回顆粒細胞における樹状突起分岐周辺の入力統合													
指導教員	相原 威													
<p>審査要旨</p> <p>この論文は、記憶の形成に関わる海馬において、情報の入り口に当たり、様々な感覚情報を統合する領域である歯状回において、その入力信号を受けている樹状突起での信号の統合様式を調べたものである。樹状突起の分岐で合流する2つの入力分岐からの距離と入力タイミングに応じて各入力の和以上の影響を及ぼす、という非線形効果を発見し、Ca<sup>2+</sup>チャンネルに由来することを示している。歯状回の顆粒細胞では概ね線形和であると結論づけた先行研究が注目していなかった分岐点周りの特性に注目したことにより、これまでの常識を覆す結果を導いており、世界に先駆けた仕事である。この内容は国際学術誌 <i>Cognitive Neurodynamics</i> に受理された。非線形効果は複数の信号を統合し、増幅して伝えるだけでなく、記憶の形成の元と考えられている入力信号の伝達効率の変化にも影響を与えることがわかっており、この成果は、樹状突起の分岐点という特殊な点で特別な入力を統合し、記憶として埋め込む学習原理の可能性を示唆している。神経細胞の形状を利用した新たな計算原理の可能性の一つであり、さらに発展すれば、工学的に有用な計算アルゴリズムにつながる可能性を秘めている。予備的検討会での指摘を受けて、結果の考察や分野全体の中での位置づけに関する自身の考えはかなり向上し、矛盾のないようにまとめている。しかし、まだ独立した研究者として十分なほど、深く広く考えられていないため、今後のさらなる成長が必要である。今後の成長を期待しつつ、現時点で博士(工学)の学位に十分な資格があると、審査委員、全員一致で判断した。</p>														
審査委員	主査	酒井 裕									印			
	副査	岡田 浩之									副査		印	
	副査	小島 比呂志									副査		印	

次に、異なる刺激タイミングの Branch 刺激が施された。上記したように、Branch 刺激の S12 と S21 の measured EPSP 間の有意差があるので S12 と S21 は  $\tau = 5 \text{ ms}$  の入力・出力の増加率によって決定した。この違いは娘樹状突起のサイズの不均等さによる可能性がある(Rall 1962; Kubota et al. 2011)。その結果は 5 と  $10 \mu\text{m}$  の距離での重畳 EPSP において  $\tau = 0 \text{ ms}$  でのみ誘発された。このことは、同時性はいくつかの分枝間で入力統合するために必要とされた。つまり、分枝への入力は同時に分岐樹状突起に届いた場合のみに統合されるのである。

最後に EPSP の非線形加算の分子メカニズムを明らかにするために、2 種類のアンタゴニストを ACSF 中へ加えた。超線形性は主に電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルに依存し、NMDA チャンネルの影響は僅かだった。

結果をまとめると、海馬歯状回の顆粒細胞分岐点周辺では、樹状突起に沿った同時入力は線形に細胞体へ伝わり、分岐から等距離への同時入力は単純加算した値よりも大きく伝わるのがわかった。そして、それは主に電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルの影響であることを確認した。以上のことを踏まえ、考察すると以下のようなになる。

顆粒細胞の樹状突起は海馬錐体細胞の樹状突起とは形態学的も受動的電気特性も異なる(Amaral et al. 2007; Jaffe and Carnevale 1999; London and Häusser 2005; Schmidt-Hieber et al. 2007)。特に、シナプス入力統合から発火をさせにくくするような細胞内での強い電位減衰が存在している(Krueppel et al. 2011)。顆粒細胞からの出力である苔状線維は海馬門から CA3 へ投射している。海馬門内では苔状細胞へのほとんどのシナプス入力は顆粒細胞から受け、苔状細胞の軸索の 90% 以上が内分子層の顆粒細胞へ向かっている(Aradi and Holmes 1999; Buckmaster et al. 1992; Buckmaster et al. 1996)。それ故、歯状回顆粒細胞と歯状回門苔状細胞はポジティブフィードバックの回路を持つような回帰結合があり、「回帰興奮性」の形式として考えられている(Jackson and Scharfman 1996)。さらに、歯状回門苔状細胞は歯状回顆粒細胞の興奮性を制御する可能性があることが報告されている(Jinde et al. 2013)。なので、本研究で見つかった近位樹状突起での非線形性も苔状細胞からのポジティブフィードバックを促進し、顆粒細胞への入力の統合をサポートする可能性がある。

分子層中位への樹状突起の入力は内側嗅内皮質第 2 層を起源とし、MPP を通り入力している(Nishimura-Akiyoshi et al. 2007)。内側嗅内皮質の主な細胞である星状細胞は閾値以下で持続的なリズムカルな電位振動をシータ周期幅で作出す(Alonso and Klink 1993; Tahvildari and Alonso 2005)。よって本研究における中位樹状突起への分岐同時で誘発される入力による非線形性は、強い電位減衰を持つ樹状突起において振動入力の同相を促進していて、同時検出器 (coincident detector) として動いているかもしれない。加えて、空間情報は中位樹状突起へ運ばれている(Fyhn et al. 2004; Hayman and Jeffery 2008)。今回の場合では、分岐点周辺の入力と非線形性は空間情報を高めている可能性が考えられる。一方で、非空間情報は遠位樹状突起に伝わっており(Hargreaves et al. 2005; Yoganarasimha et al. 2011)、ここでの入力と非線形性は非空間情報も増強している可能性がある。

分岐点周辺へのシナプス入力の EPSP 加算和における非線形性は NMDA チャンネルへの入力増強のような直接的で強い影響は持たない(Branco and Häusser 2011)。しかし、我々の非線形性に関する発見は樹状突起での情報統合や符号化に分岐点周辺の増強が重要であることを示唆していると考えられる。我々は、この非線形性がポジティブフィードバックや振動入力の同時検出器としてシナプス入力の統合に関して重要な働きを果たしていると考えている。