

氏名（本籍）	早川 博章（岩手県）
学位の種類	博士（工学）
学位記番号	甲 第 147 号
学位記授与年月日	平成 27 年 3 月 15 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	海馬顆粒細胞の樹状突起に沿った入力情報の統合
論文審査委員（主査）	教授 磯村 宜和
論文審査委員（副査）	教授 小島 比呂志 准教授 鮫島 和行

平成 26 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	海馬顆粒細胞の樹状突起に沿った入力情報の統合
氏名	早川 博章

論文要旨

私達は日常の生活を送る上で、外界から感覚器官を通じ様々な種類の情報を脳内で処理している。動物の基本的な営みである食物の探索行動にフォーカスを当てると、探索行動により食べ物を発見したとき脳内では自分の居場所に関する空間情報と、発見した食べ物の形や匂いなどの特徴を表現する非空間情報の処理が脳内で行われることで、『どこ』に『なに』がという情報を記憶として海馬に保存することができる。このとき食べ物の“場所(自分の場所)”と“特徴”を記憶するためには空間情報と非空間情報の関連付けが行われる必要がある。ではこのような情報統合は何処でどの様に行われているのだろうか。その1つの候補として海馬がある。海馬へ入力する情報の主な投射元は嗅内野であり、空間情報と非空間情報はこの領域でそれぞれ処理されている。特に自分のいる場所に関する空間情報は内側嗅内野(MEC: Medial entorhinal cortex)第2層で Grid cell の周期的な発火活動として表現されており(Hafting, Fyhn, Molden, Moser, & Moser, 2005)、物体の形状や匂いなどの非空間情報は外側嗅内野(LEC: Lateral entorhinal cortex)第2層の細胞の発火活動により表現されている(Igarashi, Lu, Colgin, Moser, & Moser, 2014)。一方で MEC 第2層の細胞より投射されている内側貫通路(MPP: Medial perforant pathway)は歯状回顆粒細胞の樹状突起中位部(MD: Medial dendrite)に、LEC 第2層の細胞より投射している外側貫通路(LPP: Lateral perforant pathway)は樹状突起遠位部(DD: Distal dendrite)にそれぞれ投射されている(Nishimura-Akiyoshi, Niimi, Nakashiba, & Itohara, 2007)。このように嗅内野の異なる情報を担う細胞からの出力が、海馬歯状回顆粒細胞の樹状突起に沿った異なる位置に投射していることが分かっている。したがって、LEC 第2層で処理された非空間情報は歯状回顆粒細胞の DD に入力され、MEC 第2層で処理された空間情報は顆粒細胞の MD にそれぞれ入力されていると考えられる。しかし、このような異なる情報が、顆粒細胞においてどのように処理しているのかについては分かっていなかった。そこで本研究では、顆粒細胞の樹状突起上に沿った異なる位置に入力される情報がどのように処理され統合されているのかを生理実験とモデルシミュレーションにより調べた。

樹状突起における情報処理として、入力される情報が非線形に加算される現象が CA1 などの他の領域で報告されている(Gasparini & Magee, 2006; Kamijo et al., 2014)。しかし歯状回顆粒細胞の

DD と MD に同時に入力される情報は線形加算されているという先行研究があるため、DD と MD に同時入力される情報に特別な加算性は存在しないと考えられる (Krueppel, Remy, & Beck, 2011)。一方で LPP-DD シナプス結合部位と MPP-MD シナプス結合部位では、異なる短期可塑性が生じることが報告されており、LPP-DD シナプスでは短期増強が、MPP-MD シナプスでは短期減衰が生じる (Colino & Malenka, 1993)。また、この短期可塑性は刺激の周波数に依存して変化することから、シナプス結合部位における短期可塑性が空間情報と非空間情報の処理に影響を与えている可能性があると思われる。

本研究では以上の点を踏まえ、ラット海馬スライスを用いた電気生理実験により顆粒細胞の DD と MD における入力周波数依存性と入力回数依存性を、LPP・MPP に対してトレインパルス刺激 (5 発の連続する刺激) を与えることによって調べた。さらに、顆粒細胞モデル (Ferrante, Migliore, & Ascoli, 2009) および短期可塑性モデル (Tsodyks, Pawelzik, & Markram, 1998) を用いて、計測した生理データとのフィッティングを行うことにより、顆粒細胞での短期可塑性 (周波数応答特性) が再現可能なモデルを NEURON シミュレータ (Hines & Carnevale, 1997) 上に構築した。

本実験結果として、

- (1) モデルシミュレーション実験より、歯状回顆粒細胞の LPP-DD シナプスは入力の平均周波数に依存した持続的な応答が可能であり、膜電位の調節機能があることが示唆された。
- (2) MPP-MD シナプス上では、時間パターン (特にバーストパターン) に対する識別機能を有している可能性があることが分かった。
- (3) MPP-MD シナプスにおける時間パターンに対する識別機能は、LPP-DD シナプスへの入力によって膜電位がバイアスされることで、より促進される可能性があることを示した。




本研究では歯状回の短期可塑性を初めて細胞モデルとして構築した。このモデルを使用したシミュレーション実験より MPP-MD シナプスにおける空間情報処理と LPP-DD シナプスにおける非空間情報処理が異なることを示した。さらに空間情報処理に非空間情報がバイアスとして機能することで統合されていると考えられる。これらの成果は情報統合メカニズムにおいて、シナプス結合の性質が重要な役割を持っていることを示した点に重要な意義がある。また歯状回顆粒細胞の樹状突起に沿って入力される情報は他の情報処理を促進している可能性があると考えられる。

研究業績 (原著論文)

Hayakawa H., Samura T., Kamijo CT., Sakai Y., and Aihara T.
Spatial information enhanced by non-spatial information in hippocampal granule cells.
Cognitive Neurodynamics, 9(1), pp. 1 - 12, 2015

Kamijo CT., Hayakawa H., Fukushima Y., Kubota Y., Isomura Y., Tsukada M., and Aihara T.
Input integration around the dendritic branches in hippocampal dentate granule cells.
Cognitive Neurodynamics, 8(4), pp. 267 - 276, 2014

平成26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 2 2 7 1 5 0 0 2 氏名 早川 博章
論文題目	海馬顆粒細胞の樹状突起に沿った入力情報の統合
指導教員	相原 威
<p>審査要旨</p> <p>本研究は、空間情報と非空間情報が入力する海馬歯状回の顆粒細胞の樹状突起において、その中位部と遠位部へのシナプス入力がどのように統合されるのかを、生理学的実験とモデルシミュレーションを組み合わせることを目的としたものである。先行研究により、空間情報は樹状突起中位部のシナプスに入力し、連続入力により短期抑圧が生じること、非空間情報は遠位部のシナプスに入力し、連続入力により短期増強が生じることがすでに報告されている。</p> <p>まず生理学的実験では、ラットの海馬スライス標本をもちいて、歯状回顆粒細胞の樹状突起遠位部と中位部の近傍の電気刺激と細胞外電位記録をおこない、両部位における入力周波数依存性を調べた。次いで、実験データより得られたパラメータを使い、NEURON シミュレータに顆粒細胞モデルと短期可塑性モデルを取り込んだ独自のモデルを構築し、シミュレーションを実施した。</p> <p>一連のモデルシミュレーションの結果、1) 歯状回顆粒細胞の樹状突起遠位部のシナプスには、入力周波数に依存した膜電位の調節機能があること、2) 中位部のシナプスには、時間パターン（特にバースト・パターン）の識別機能があること、3) 中位部シナプスの時間パターンの識別機能は、遠位部シナプスの膜電位の調節機能により促進される可能性があることが見出された。</p> <p>本研究が特出している点は、実験で得られた計測データに基づいて、独自に構築した理論モデルシミュレーションを実施し、理論的に予測される新たな現象とその機能的意義の考証を試みていることである。すなわち、神経生理学および理論神経科学の両面において、神経細胞の樹状突起における情報統合の仕組みを理解するための新たな展望を与える知見を示すことができたといえる。</p> <p>以上のように、本研究は、ラットの海馬歯状回顆粒細胞の樹状突起シナプスの機能的役割を明らかにしたものであり、脳による空間情報と非空間情報の統合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 
	副査 小島 比呂志  副査 印
	副査 鮫島 和行  副査 印