

集中が記憶に及ぼす影響

The contribution of attentional process to the memory.

杉崎 えり子¹⁾, 福島 康弘²⁾, 相原 威¹⁾

Eriko Sugisaki, Yasuhiro Fukushima and Takeshi Aihara

Abstract

The hippocampus located inside the temporal lobe plays an important role in learning and memory, thus, it has been widely experimented by researchers using hippocampal tissues. Especially, the synaptic plasticity, the foundational phenomenon for learning and memory observed at the cell level, is largely investigated and clarified in details. Meanwhile, acetylcholine (ACh) is released from the cholinergic terminals that project from the medial septum to the hippocampus during attentional processes, resulting in the enhancement of synaptic plasticity. In this review, what kinds of ACh effects influence on the spike timing-dependent plasticity (STDP), and which ACh receptors on which neurons highly contribute to the STDP are mainly addressed. In addition, underlying mechanisms of the enhancement of STDP induction in the presence of ACh is discussed as well; the direction of STDP is regulated by muscarinic ACh receptors while the amplitude of that is sensitively fine-tuned by nicotinic ACh receptors. Finally, a new finding of the relationship between ACh and the dynamics of membrane potentials during the synaptic changes led by the STDP-inducing stimuli is introduced as one of the related factors for the enhancement of STDP induction in the presence of ACh.

Keywords: hippocampus, STDP, acetylcholine

1. 記憶と集中

記憶には短時間で忘れてしまう短期記憶と、一度覚えたら何年も覚え続けることが出来る長期記憶があり、その形成メカニズムは異なっている。側頭葉の内側にある海馬は短期記憶と密接な関わりがあり、外部から入力された情報は神経回路ネットワークの中に埋め込まれ一時的に保管される。その後、海馬は保持すべき情報かどうかの選別を行い、保持する必要があるならばその情報は脳皮質へ移行され (Kitamura et al., 2017)、長期記憶として固定される。長い間記憶のメカニズムの解明に貢献してきた H. M. という患者は、20 代のころにてんかん治療のため海馬を含む内側側頭葉の切除を行った。手術後、出来事に関する記憶の獲得や手術前に形成した記憶のうち新しいもの (記憶の固定) は失われたが (Scoville

and Milner, 1957)、古い記憶は保持し続けていた。これらの結果は、内側側頭葉が長期記憶の形成に深く関与していることを示している。つまり、海馬は短期記憶を司りながら記憶の固定化という重要な役割を担っていると言える。一方、ラットの海馬では特定の場所を通過するときだけ活動する場所細胞が見つかっており (O'Keefe and Dostrovsky, 1971)、多数の場所細胞の活動パターンで構成される空間地図が海馬に作り上げられている。この地図により、今どの空間のどの位置にいるのかという空間認知が可能となるため、場所細胞は海馬に依存する空間記憶やエピソード記憶に関与していると考えられている。

ある事柄に対して集中や注意を払うと、我々の脳内にはアセチルコリン (ACh) が放出され (Blokland, 1995)、この ACh は学習や記憶の調整を行っている。また、海馬が関与するような学習や記憶が行われると、

1) 玉川大学脳科学研究所

2) 川崎医療福祉大学

細胞外 ACh レベルの上昇がみられるとの報告もあり (Fadda et al., 2000)、学習・記憶と ACh の関係はとても興味深いものがある。そこで、本総説では、細胞レベルにおいて ACh は記憶に対してどのような効果をもたらすのかを紹介する。

2. シナプスの可塑性とアセチルコリン

記憶とは、神経細胞シナプスの伝達効率が調節されながら神経回路ネットワークの形が変わることで、海馬が関与する記憶においても同様な機構が働いている。この細胞レベルでみられる現象がシナプスの可塑性であり、シナプスの伝達効率が上がることを長期増強 (long-term potentiation, LTP)、逆に下がることを長期抑圧 (long-term depression, LTD) と呼んでいる。どちらの現象も、ラット海馬ネットワークに電気刺激を入力として与えると観測できる。嗅内野から海馬に入る多くの情報は、歯状回、CA3、CA1 の各細胞を順番に経過して嗅内野から他部位に出力される。このとき、CA3 錐体細胞の軸索である Schaffer 側枝に 10Hz ~ 100Hz 程度の高頻度刺激を入力すると、CA1 錐体細胞で LTP がみられ、1Hz・400 発以上の低頻度刺激では LTD がみられる。しかし、LTP を誘導する時によく用いられるテタヌス刺激 (100Hz・100 発) は、てんかん発作時に観測されるような高頻度の細胞発火を引き起こす刺激列のため、得られる応答は正常な脳による反応とは言い難い。一方、タイミングをずらしてシナプス前細胞とシナプス後細胞を発火させ、そのタイミングの取り方次第で LTP も LTD も誘導できるスパイクタイミング依存性可塑性 (spike timing-dependent plasticity, STDP) 誘導刺激は、生体内でもみられるような細胞発火を起こす刺激列である (Magee and Johnston, 1997; Markram et al., 1997)。故に、この刺激は脳内で起こっている自然な応答を観測するのに適していると考えられる。STDP は海馬でもみられ、抑制性細胞応答のない培養系では、シナプス前細胞発火の後にシナプス後細胞発火の逆伝播 (back propagating action potential, BPAP) が起こるポジティブタイミングの刺激列 (図 1) で LTP が、逆のネガティブタイミングの刺激列で LTD が誘導されることが明らかになっている (Bi and Poo, 1998)。このような異なる STDP がみられる要因として、入力される刺激タイミングによってシナプス後細胞の脱分極の状況が変わると、それに伴って NMDA 受容体や L-type カルシウムチャネルからのカルシウムイオン (Ca^{2+}) 流入

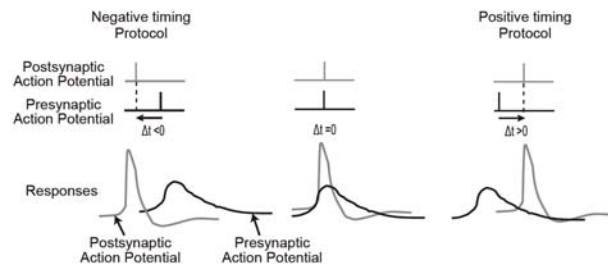


図 1 STDP 誘導刺激のタイミング

量も変動し、シナプス後細胞の Ca^{2+} レベルに違いが生じるためだと考えられている。さらに、抑制性細胞の活動を含む海馬スライスを用いた実験では、ポジティブタイミングであっても LTD となるウィンドウが現れる (Nishiyama et al., 2010) (図 2)。これは、BPAP に続く後過分極 (afterhyperpolarization, AHP) と抑制性細胞からの入力によるシナプス後細胞の GABA_A 受容体応答が加わったことでシナプス後細胞の Ca^{2+} レベルが低下し、LTP ではなく LTD が誘導されたと推測される。また、STDP における可塑的变化の方向と大きさは、Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) 曲線 (Bienenstock et al., 1982) に従いながらシナプス後細胞の Ca^{2+} 増加率が大きければ LTP、小さいと LTD になるとの報告がある (Aihara et al., 2007)。

中隔核より海馬に投射しているコリン作動性ニューロン (Nicoll, 1985) から ACh が放出されると、海馬 CA1 領域の錐体細胞や抑制性細胞に分布しているアセチルコリン受容体 (ムスカリン受容体: muscarinic ACh receptor, mAChR、ニコチン受容体: nicotinic ACh receptor, nAChR) (Levey et al., 1995) は活性化する。

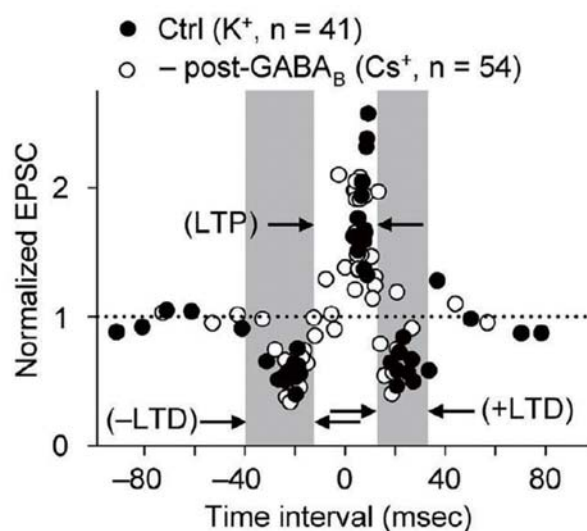


図 2 タイミングの違いによる STDP (Nishiyama et al., 2010 より引用)

海馬スライス上のコリン作動性ニューロンに反復的な電気刺激を加えると ACh が放出されて持続時間の長い興奮性シナプス後電位 (slow EPSP) が観測され、これには mAChR の活性化が起因していることがわかっている。この slow EPSP の発現や錐体細胞にある mAChR の活性化によりシナプスの可塑性は高まり (Shimoshige et al, 1997; Sugisaki et al., 2011)、同様に、nAChR の活性化は EPSP の大きさや LTP 誘導のしやすさを増強する (Radcliffe and Dani, 1998; Ji et al., 2001)。一方、抑制性細胞にある nAChR や mAChR の活性化は細胞自身の興奮を高め (Frazier et al., 1998; Zheng et al, 2011)、さらに、軸索終末の nAChR 活性化は GABA の放出量を増加させる (Radcliffe et al., 1999)。つまり、抑制性細胞にある AChR の活性化は、抑制性細胞が接続する錐体細胞の興奮をより抑えようとする働きを持っている (Ji et al, 2001)。この様に、錐体細胞と抑制性細胞にある AChR の活性化は、細胞の活動だけではなくシナプスの可塑性にも様々な影響を与え、CA1 ネットワークとしての振る舞いを調節している。

3. アセチルコリンが STDP に与える影響

そこで、著者らのグループは、より自然な環境下の CA1 ネットワークで観測されるシナプスの可塑性に、ACh がどのような効果を及ぼしているのか、また、どの細胞のどの AChR がその効果に大きく貢献しているのか検証を行った。

まず、CA1 錐体細胞の STDP に ACh が影響を及ぼすかどうかについて、ポジティブタイミングでの STDP 刺激を用いて検証した。このとき、STDP 誘導刺激のうち EPSP を誘導するための Schaffer 刺激は、CA3 → CA1 に投射するグルタミン酸作動性ニューロンだけではなく、コリン作動性ニューロンも同時に刺激しており、ACh が放出されている (Yamazaki et al., 2005; Sugisaki et al., 2016)。しかし、ACh はコリンエステラーゼによって短時間で分解されてしまうため、通常では効果があまり高くないと考えられる。そこで、エゼリンを投与して ACh の分解を防げると、ACh 濃度は保持され効果は高まる。その結果、STDP 誘導刺激でみられた LTD (EPSP の傾きが 100% 未満) はエゼリン投与で LTP (EPSP の傾きが 100% より大きい) に変化した (図 3)。次に、GABA_A 受容体のブロッカーであるピクロトキシンを同時投与すると LTP の規模が大きくなったことから、この効果には抑制性細胞も関与していることが

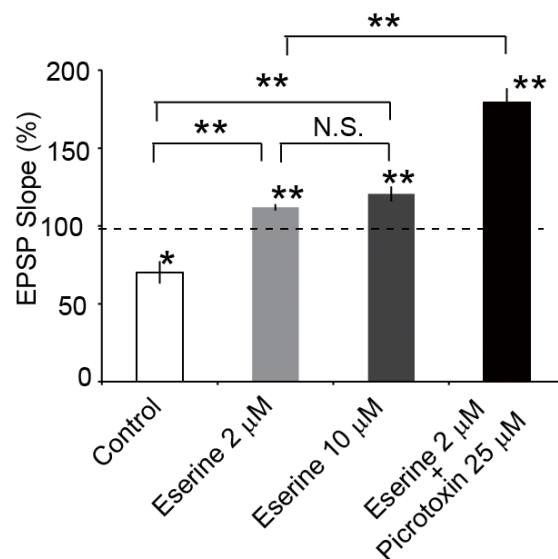


図 3 STDP に対する ACh 効果 (Sugisaki et al., 2016 より引用)

わかった。この ACh による LTP 変化の要因として、

- (1) シナプス前細胞にある nAChR の活性化による EPSP (Radcliffe and Dani, 1998) と、抑制性細胞にある mAChR と nAChR の活性化による IPSC (Frazier et al., 1998; Yamazaki et al., 2005; Zheng et al, 2011) によってシナプス後細胞の活動を抑制する機能が低下すると考えられる。そこにシナプス後細胞の BPAP が加わって、シナプス後細胞で脱分極が生じ、NMDA 受容体からの Ca²⁺ 流入が増加する。
- (2) 錐体細胞にある mAChR が活性化すると、NMDA 受容体応答が大きくなることが知られており (Markram and Segal, 1990; Sugisaki et al., 2011)、さらなる Ca²⁺ 流入が見込まれる。
- (3) 錐体細胞にある nAChR が活性化すると、このチャンネルを通して Ca²⁺ が流入する (Bertrand et al., 1993)。

が挙げられ、その結果、シナプス後細胞の Ca²⁺ レベルの上昇により LTD が LTP に変化したと考えられる。

次に、どの細胞のどの AChR がこの LTP 変化に大きく貢献しているのか検証するために、まず、抑制性細胞応答をブロックして、錐体細胞にある AChR の働きをみた。すると、STDP 誘導刺激によって誘導された LTP は、エゼリン投与下の mAChR と nAChR が活性化する条件で大きく増加し (図 4A)、エゼリンに加え nAChR のブロッカーであるメカミラミンを加えた mAChR のみが活性化する条件では、そこまで大きくならなかった。これは、nAChR のブロックによってその

チャンネルを通過する Ca^{2+} がなくなり、シナプス後細胞の Ca^{2+} レベルの上昇が抑えられたためだと推測できる。この考えに従えば、mAChR のブロッカーであるアトロピンを加えて nAChR のみが活性化した条件においても同様な LTP が観測されると予想されたが、結果は予想と異なり、LTP は消失した。この実験では、Schaffer 側枝への刺激で ACh の放出が起こっているため、エゼリンを投与してない条件においても多少の ACh 作用は働いている。そのため、STDP に対する各 AChR の効果をみるためには、AChR を完全にブロックした条件 (non-ACh) と比較しなければならない。そこで、non-ACh 条件の LTD を基準に取り STDP における可塑的变化の大きさを比較すると、nAChR のみが活性化したときよりも mAChR のみが活性化したとき、更にはどちらの AChR も活性化したときの順序で LTP 方向に変化した。このことから、錐体細胞にある mAChR の活性化は、nAChR よりも STDP における LTP 誘導の増強に貢献していることがわかった。

次に、抑制性細胞にある AChR の効果をみるために、抑制性細胞応答をブロックせず同様な実験を行うと (図 4B)、先ほどの、錐体細胞にある mAChR のみが活性化した際にみられた LTP は、抑制性細胞の mAChR の活性化によって LTD に変わった。しかし、nAChR のみの活性化では STDP における可塑的变化の方向が変わることはなかったことから、抑制性細胞にある mAChR は STDP における可塑的变化の方向を変えることができるほど、大きく STDP に関与していたといえる。

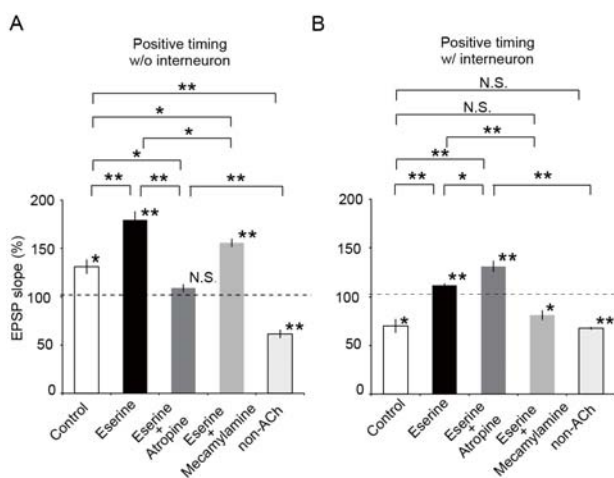


図 4 mAChR と nAChR による STDP への影響 (Sugisaki et al., 2016 より引用)

4. シナプス後細胞のカルシウムレベルと STDP

BCM 曲線は、シナプス後細胞の活動度とシナプスの可塑性の関係を示すもので、シナプス後細胞の活動度を Ca^{2+} レベルとみなすことができる。そこで、抑制性細胞応答が含まれていない上記の実験結果を STDP の大きさに応じてこの曲線上にプロットした (図 5A)。その結果、基準となる AChR をブロックしたとき、nAChR のみを活性化したとき、mAChR のみを活性化したとき、両方とも活性化したとき、の順序でシナプス後細胞の Ca^{2+} 量が多くなることがわかった。つまり、錐体細胞にある mAChR が活性化すると、先ほど述べたメカニズムによって Ca^{2+} が流入し、その量は、nAChR によるものより多いことが BCM 曲線から読み取れる。このことから、錐体細胞の mAChR はシナプス後細胞の Ca^{2+} レベルを大きく上昇させることで STDP における LTP の増強に大きく貢献していることが推測できる。一方、抑制性細胞の応答が含まれると、錐体細胞と抑制性細胞にある AChR の相互作用でシナプス後細胞の Ca^{2+} レベルが決定されるため、BCM 曲線上のプロット順序は先ほどのものと異なる (図 5B)。そして、抑制性細胞にある mAChR の活性化が STDP の方向を LTP から LTD に変化させたのは、抑制性細胞の mAChR がシナプス後細胞の Ca^{2+} レベルを BCM 曲線に沿って大きく低減させたためと考えられる。以上のことから、錐体細胞だけではなく抑制性細胞にある mAChR の活性化は STDP における可塑的な変化の方向を決定する重要な役割を担っており、両細胞にある nAChR の活性化は STDP の大きさを微調整する役目を負っていると考えられる。

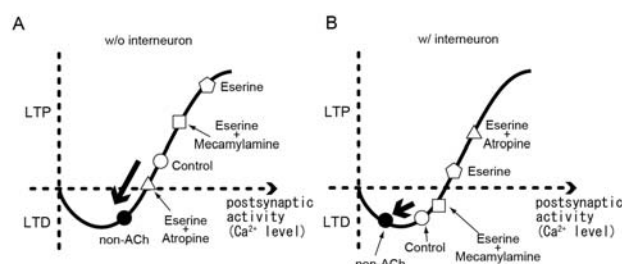


図 5 ACh による STDP と BCM 曲線 (Sugisaki et al., 2016 より引用)

5. アセチルコリンと膜電位の関係

このように、STDP は ACh の作用によって LTP が誘導されやすくなることや、LTP が増強することが明らかとなった。また、そのメカニズムは上記で述べたよ

うに、AChR 活性化に伴うシナプス後細胞の脱分極による Ca^{2+} 流入や、脱分極以外による Ca^{2+} 流入が考えられる。そこで、前者の関与を調べるために、シナプス変化が起こっていると思われる STDP 誘導刺激中のシナプス後細胞の膜電位と ACh の関係の解明に取り組み始めた。

その結果、抑制性細胞応答がない条件では、STDP 誘導刺激中の膜電位は刺激入力前の膜電位に比べ低下するが (non-ACh)、各 AChR が活性化すると膜電位の低下は小さくなった (図6)。つまり、錐体細胞にある AChR が活性化すると膜電位が下がりにくくなるということである。この要因には、

- (1) 錐体細胞の mAChR が活性化すると、内向きカリウム電流である I_h や I_{cat} が増加して (Fisahn et al., 2002; Alger et al., 2014) 膜電位が上昇する。
- (2) 更に、外向きのカリウム電流である I_M や I_{AHP} 、 I_{leak} が抑制されるので (Chen and Johnston, 2004) 膜電位が上昇する。
- (3) シナプス前細胞にある nAChR や mAChR の活性化はシナプス前細胞からのグルタミン酸放出を増加させ (Radcliff and Dani, 1998; Sun and Kapur, 2012)、シナプス後細胞のグルタミン酸受容体 (AMPA 受容体、NMDA 受容体) を動員するので (Duan et al., 2015)、シナプス後細胞の応答は増強する (Giessel and Sabatini, 2010) が挙げられる。

一方、抑制性細胞の応答がある条件では、AChR が活性化してもシナプス後細胞の膜電位は相対的に低下する傾向にある。これは、抑制性細胞の各 AChR が活性化すると細胞自身の興奮が強まることで (Frazier et al., 1998; Zheng et al., 2011) GABA の放出量が増え (Pitler

and Alger, 1992)、その結果、錐体細胞でみられる IPSC が大きくなって (Ji et al., 2001; Yamazaki et al., 2005) 膜電位が低下しやすくなったのではないかと考えられる。

ACh とシナプス後細胞の膜電位の関係については、さらに詳しく検討する余地があるが、ACh によって STDP が増強する要因の一つとして、STDP 誘導刺激中の膜電位変化が関与していることは確かなようだ。

6. 展望

このように、ACh とシナプスの可塑性の関係をみるために、海馬スライス自身が持つ ACh をコントロールしながら脳内で観測される自然な細胞発火パターンに類似した STDP 誘導刺激を使うことは、生理条件に近い環境下の応答を得るのに大切なことである。そして、ACh はシナプスの可塑性を強化し、STDP の方向性や大きさは mAChR と nAChR の活性化バランスによって決まることがわかった。

学習・記憶の過程で集中や注意が働くと、錐体細胞にある mAChR の活性化によってなるべく多くの事柄を獲得しようとする。しかし、我々の脳は有限で全てをネットワークに埋め込むことはできないことから、必要な情報とそうでない情報の切り替えの調節を抑制性細胞の mAChR が行っていると考えることが出来る。つまり、錐体細胞と抑制性細胞にある mAChR の相互作用が学習・記憶の方向、すなわち学習・記憶をする・しないの決定に深く関与していると思われる。そのときに、どのぐらいしっかりと学習・記憶させるかどうかの微調整は nAChR が行い、適切な程度の学習・記憶システムを成立させていると考えられる。

今回は、海馬 CA1 領域のネットワークを中心にみてきたが、CA1 だけが学習を司っているわけではない。海馬の入り口である歯状回の顆粒細胞は、空間情報と非空間情報の情報統合を行い (Hargreaves et al., 2005)、次の細胞に情報を伝搬する重要な領域である。記憶と忘却の強さを調節することが出来る ACh は、その情報統合時に何かしらの影響を与えていることが考えられる。例えばどちらか片方の情報だけを強めたり、弱めたりして、強調したい情報を際立たせながら情報統合するのかもしれない。今後の課題として、歯状回ネットワークにおいて集中や注意がシナプスの可塑性に影響を及ぼしているのか、及ぼしているとき、どのようなメカニズムが働いているのかをみていく必要があると考える。

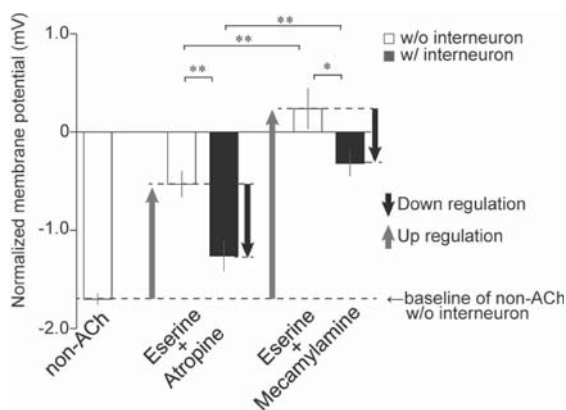


図6 STDP 刺激中の膜電位変化

参考文献：

- Aihara T, Abiru Y, Yamazaki Y, Watanabe H, Fukushima Y, Tsukada M. (2007). The relation between spike-timing dependent plasticity and Ca^{2+} dynamics in the hippocampal CA1 network. *Neuroscience*, 145 (1), 80–7.
- Alger BE, Nagode DA, Tang AH. (2014). Muscarinic cholinergic receptors modulate inhibitory synaptic rhythms in hippocampus and neocortex. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 6, 18.
- Bertrand D, Galzi JL, Devillers-Thiéry A, Bertrand S, Changeux JP. (1993). Mutations at two distinct sites within the channel domain M2 alter calcium permeability of neuronal alpha 7 nicotinic receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90 (15), 6971–5.
- Bi GQ, Poo MM. (1998). Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *The Journal of Neuroscience*, 18 (24), 10464–72.
- Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. (1982). Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *The Journal of Neuroscience*, 2 (1), 32–48.
- Blokland, A. (1995). Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Research Reviews*, 21 (3), 285–300.
- Chen X, Johnston D. (2004). Properties of single voltage-dependent K^+ channels in dendrites of CA1 pyramidal neurones of rat hippocampus. *The Journal of Physiology*, 559 (Pt 1), 187–203.
- Duan JJ, Lozada AF, Gou CY, Xu J, Chen Y, Berg DK. (2015). Nicotine recruits glutamate receptors to postsynaptic sites. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 68, 340–9.
- Fadda F, Cocco S, Stancampiano R. (2000). Hippocampal acetylcholine release correlates with spatial learning performance in freely moving rats. *Neuroreport*, 11 (10), 2265–9.
- Fisahn A, Yamada M, Duttaroy A, Gan JW, Deng CX, McBain CJ, Wess J. (2002). Muscarinic induction of hippocampal gamma oscillations requires coupling of the M1 receptor to two mixed cation currents. *Neuron* 33 (4), 615–24.
- Frazier CJ, Buhler AV, Weiner JL, Dunwiddie TV. (1998). Synaptic potentials mediated via alpha-bungarotoxin-sensitive nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal interneurons. *The Journal of Neuroscience*, 18 (20), 8228–35.
- Giessel AJ, Sabatini BL. (2010). M1 muscarinic receptors boost synaptic potentials and calcium influx in dendritic spines by inhibiting postsynaptic SK channels. *Neuron*, 68 (5), 936–47.
- Hargreaves EL, Rao G, Lee I, Knierim JJ. (2005). Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. *Science*, 308 (5729), 1792–4.
- Ji D, Lape R, Dani JA. (2001). Timing and location of nicotinic activity enhances or depresses hippocampal synaptic plasticity. *Neuron*, 31 (1), 131–41.
- Kitamura T, Ogawa SK, Roy DS, Okuyama T, Morrissey MD, Smith LM, Redondo RL, Tonegawa S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 356 (6333), 73–78.
- Levey AI, Edmunds SM, Koliatsos V, Wiley RG, Heilman CJ. (1995). Expression of m1-m4 muscarinic acetylcholine receptor proteins in rat hippocampus and regulation by cholinergic innervation. *The Journal of Neuroscience*, 15 (5 Pt 2), 4077–92.
- Magee JC, Johnston D. (1997). A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science*, 275 (5297), 209–13.
- Markram H, Segal M. (1990). Acetylcholine potentiates responses to N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 113 (1), 62–5.
- Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275 (5297), 213–5.
- Nicoll RA. (1985). The septo-hippocampal projection:

- a model cholinergic pathway. *Trends in Neurosciences*, 8, 533–536.
- Nishiyama M, Togashi K, Aihara T, Hong K. (2010). GABAergic activities control spike timing- and frequency-dependent long-term depression at hippocampal excitatory synapses. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 2, 22
- O'Keefe J, Dostrovsky J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34 (1), 171–5.
- Pitler TA, Alger BE. (1992). Cholinergic excitation of GABAergic interneurons in the rat hippocampal slice. *The Journal of Physiology*, 450, 127–42.
- Radcliffe KA, Dani JA. (1998). Nicotinic stimulation produces multiple forms of increased glutamatergic synaptic transmission. *The Journal of Neuroscience*, 18 (18), 7075–83.
- Radcliffe KA, Fisher JL, Gray R, Dani JA. (1999). Nicotinic modulation of glutamate and GABA synaptic transmission of hippocampal neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 868, 591–610.
- Scoville WB, Milner B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20 (1), 11–21.
- Shimoshige Y, Maeda T, Kaneko S, Akaike A, Satoh M. (1997). Involvement of M2 receptor in an enhancement of long-term potentiation by carbachol in Schaffer collateral-CA1 synapses of hippocampal slices. *Neuroscience Research*, 27 (2), 175–80.
- Sugisaki E, Fukushima Y, Tsukada M, Aihara T. (2011). Cholinergic modulation on spike timing-dependent plasticity in hippocampal CA1 network. *Neuroscience*, 192, 91–101.
- Sugisaki E, Fukushima Y, Fujii S, Yamazaki Y, Aihara T. (2016). The effect of coactivation of muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors on LTD in the hippocampal CA1 network. *Brain Research*, 1649 (Pt A), 44–52.
- Sun J, Kapur J. (2012). M-type potassium channels modulate Schaffer collateral-CA1 glutamatergic synaptic transmission. *The Journal of Physiology*, 590 (16), 3953–64.
- Yamazaki Y, Jia Y, Hamaue N, Sumikawa K. (2005). Nicotine-induced switch in the nicotinic cholinergic mechanisms of facilitation of long-term potentiation induction. *The European Journal of Neuroscience*, 22 (4), 845–60.
- Zheng F, Seeger T, Nixdorf-Bergweiler BE, Alzheimer C. (2011). Layer-specific processing of excitatory signals in CA1 interneurons depends on postsynaptic M₂ muscarinic receptors. *Neuroscience Letters*, 494 (3), 217–21.