

海馬歯状回における短期抑圧が情報処理に与える影響

Impacts of Short-term Depression on Information Processing
in Hippocampal Dentate Gyrus

早川 博章*, 中島 直樹**, 相原 威*,**

Hirofumi Hayakawa*, Naoki Nakajima and Takeshi Aihara **

*玉川大学工学部情報通信工学科, 194-8610 東京都町田市玉川学園6-1-1

**玉川大学大学院工学研究科, 194-8610 東京都町田市玉川学園6-1-1

*Department of Information & Communication Technology, College of Engineering, Tamagawa University,
6-1-1 Tamagawagakuen Machida-shi Tokyo 194-8610

**Graduate School of Engineering, Tamagawa University,
6-1-1 Tamagawagakuen Machida-shi Tokyo 194-8610

Abstract

The hippocampus organizes sequential memory composed of non-spatial information (such as objects and odors) and spatial information (places). The dentate gyrus (DG) in the hippocampus receives two types of information from the lateral and medial entorhinal cortices. Non-spatial and spatial information is delivered respectively to distal and medial dendrites (DD and MD) of granule cells (GCs) within the molecular layer in the DG. In addition, short-term plasticity (facilitation at DD, depression at MD) has been reported as one of the input characteristics of dendrites in the granule cells. These reports suggest that, different information processing for DD and MD synapses are performed. When the performance of the frequency response characteristic of MD was evaluated by mutual information, MD had selectivity for burst input of θ band. On the other hand, there was suggested the possibility that, frequency selectivity in burst pattern also changes slightly by varying two parameters of a neurotransmission model. It was reported that, the frequency response characteristic is influenced by the neuromodulator, there is a possibility that the selectivity to the burst input in the MD may also be controlled by the neuromodulator.

Keywords: information processing, neuron, model simulation, dentate gyrus

1. はじめに

人は外界における物体の場所情報を記憶することが出来る．一般的にこの記憶は陳述記憶と呼ばれ，海馬依存的な記憶である．近年，人の行動実験において，空間情報を記憶する際，同時に匂

い情報(非空間情報)が存在すると，海馬依存的な再認課題の成績が有意に向上することが報告されている¹⁾．このことから海馬において空間情報と非空間情報の連合処理が行われている可能性がある．解剖学的に海馬に入力される情報の入力

部位である海馬歯状回への入力は2種類あり、嗅内野二層外側からの外側貫通枝LPP(Lateral Perforant Path)による入力と、嗅内野二層内側からの内側貫通枝MPP(Medial Perforant Path)による入力である。またこれら2種類の経路により歯状回に入力される情報は、LPPからの入力は匂いなどの非空間情報であり、MPPからの入力は場所に関係する空間情報であることが示唆されている²⁾。LPPとMPPは海馬歯状回の興奮性細胞である顆粒細胞の樹状突起にシナプス結合をしており、LPPと顆粒細胞樹状突起の遠位部(distal dendrite)のシナプス結合(LPP-DDシナプス)は短期可塑性の一種である短期増強(facilitation)が生じる。一方でMPPと顆粒細胞樹状突起の中位部(Medial dendrite)のシナプス結合(MPP-MDシナプス)は短期抑圧(depression)が生じることが知られている^{3,4,5)}。しかしながら、このような短期可塑性が歯状回顆粒細胞における情報処理に、どのように関わっているのか分かっていなかった。本研究では短期可塑性が歯状回顆粒細胞における情報処理に与える影響について検討した。

2. 歯状回における短期可塑性モデル

我々は過去の研究において、顆粒細胞の樹状突起におけるシナプス伝達に関する短期可塑性モデルの構築を行った⁶⁾。初めに3～4週齢のウィスターラットから摘出した海馬を、厚さ400 μm でカットした海馬急性スライスを使用し、抑制性入力をPicrotoxin(50 μM)により阻害した条件においてトレインパルス刺激による応答を計測した(図1)。

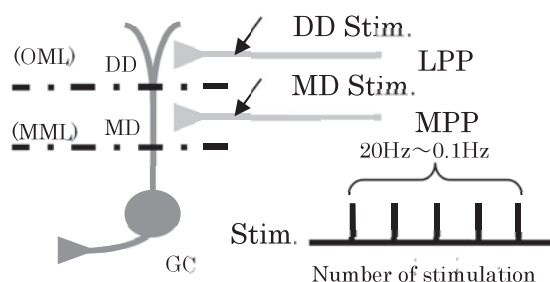


図1. 顆粒細胞への刺激位置

次にLPP, MPPをそれぞれトレインパルス刺激した際の応答変化から短期可塑性モデルのパラメータフィッティングを行った。短期可塑性のシミュレータには神経細胞シミュレータ“NEURON”⁷⁾を使用し、短期可塑性モデルにはTsodyks (1998)らによるダイナミックシナプスモデル⁸⁾を用いた。Tsodyksらのダイナミックシナプスモデルとは、シナプス伝達における神経伝達物質の総量が常に一定であると仮定した上で、神経伝達物質の状態遷移を3つの状態変数と4つの微分方程式で記述したモデルであり、次式で表される。

$$\frac{dR(t)}{dt} = \frac{I(t)}{\tau_{rec}} - u(t)R(t)\delta(t - t_{ap}), \quad \dots(1)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -\frac{E(t)}{\tau_{inact}} + u(t)R(t)\delta(t - t_{ap}), \quad \dots(2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{I(t)}{\tau_{rec}} + \frac{E(t)}{\tau_{inact}}, \quad \dots(3)$$

$$\frac{du(t)}{dt} = -\frac{u(t)}{\tau_{facili}} + Use(1 - u(t))\delta(t - t_{ap}), \quad \dots(4)$$

ここで状態変数 R , E , I はそれぞれ、放出前の神経伝達物質(R)、前シナプスから放出されEPSPを生じさせている状態(E)、不活性化し再利用されるまでの状態(I)を表している。なお $\delta(t - t_{ap})$ は前シナプスの発火を表し、シナプス前細胞に活動電位が到達した場合に1となる(それ以外はゼロ)。また $u(t)$ は(4)式によって定まる0～1の値を取る変数であり、前シナプス内に存在する神経伝達物質の放出割合を定めている(Use は $u(t)$ の増加量を決定する0～1の値を取る定数)。また顆粒細胞モデルとしてFerrant(2009)らによる海馬歯状回顆粒細胞モデル⁹⁾を使用した。なお応答の評価には細胞体における膜電位変化を用いた。これらのモデルを用いて、電気生理実験により計測された結果(Picrotoxinを加えた条件での結果)にモデルフィッティングを行った結果が次の表である(表1)。

表1. 推定したパラメータの値

	MD シナプス	DD シナプス
τ_{rec}	3977 ms	248 ms
τ_{facili}	27 ms	133 ms
τ_{inact}	1 ms	1 ms
Use	0.3	0.2

3. MPP-MDシナプスにおける周波数応答特性と情報処理メカニズムについての検討

3-1. τ_{rec} パラメータによる影響の検討

ダイナミックシナプスモデルにおける τ_{rec} パラメータは不活性化した神経伝達物質が活性化するまでにかかる時間の時定数である。MDシナプスにおいてはこの値がLPP-DDシナプスに比べ非常に大きく、神経伝達物質の枯渇が起こりやすいと考えられる。MPPを経由してMDへ入力される空間情報は周期的なバースト入力であることが報告されている^{10,11)}ことから、ここではバースト入力を再現するために単純マルコフ過程を用いたバースト入力を作成した。この単純マルコフ過程はSインターバル(短いインターバル)とLインターバル(長いインターバル)を生成し、 $S \rightarrow S$ の状態遷移確率 p を変えることによって、バーストパターンを変えることができる(図2)。

$$\begin{matrix} & S & L \\ \begin{matrix} S \\ L \end{matrix} & \begin{bmatrix} P & 1-P \\ 1-P & P \end{bmatrix} \end{matrix}$$

* $P = 0.1-0.9$

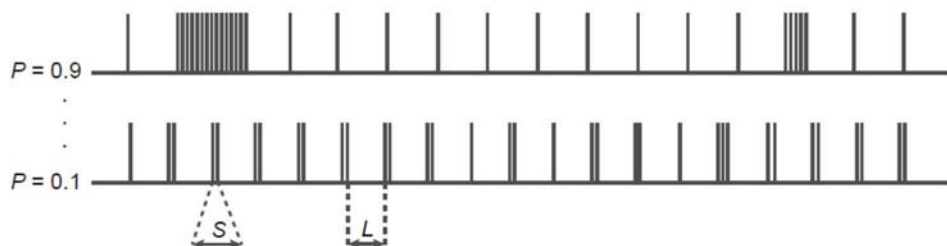


図 2. 単純マルコフ過程により生成されるバースト入力の例

マルコフ過程により生成したバースト入力をデータフィッティングにより作成した顆粒細胞モデルに入力しその応答を調べた。なおMDにおける情報処理の評価として、2発以上の連続する入力をバーストと定義したときのMPP-顆粒細胞間の相互情報量により評価した(bin幅は50 msに設定した)。

3-2. τ_{facili} パラメータによる影響の検討

τ_{facili} パラメータはダイナミックシナプスモデルにおいて一度神経伝達物質の放出が起きたとき、ある時定数においてそれ以降の神経伝達物質の放出が促進されることを表している。MDシナプスにおける τ_{facili} パラメータはDDシナプスに比べ非常に小さい時定数であった。しかし神経伝達物質の枯渇が起きやすいMDシナプスにおいて τ_{facili} パラメータの時定数が神経伝達物質の枯渇を促進する可能性が考えられる。ここでは3-1と同様な方法によって τ_{facili} パラメータが情報処理に及ぼす影響について検討を行った。

4. 結果

推定したパラメータ条件のMDシナプスモデルに対して、単純マルコフ過程により生成したバースト入力を行い、MPP-顆粒細胞間の相互情報量を評価した結果、 $L=500$ msや $L=250$ msの低頻度のバーストパターンではなく、 $L=125$ msや $L=83$ msのときに相互情報量が最大となることが分かった(図3)。また τ_{rec} パラメータと τ_{facili} パラメータを変化させたときの影響は以下の通りである。

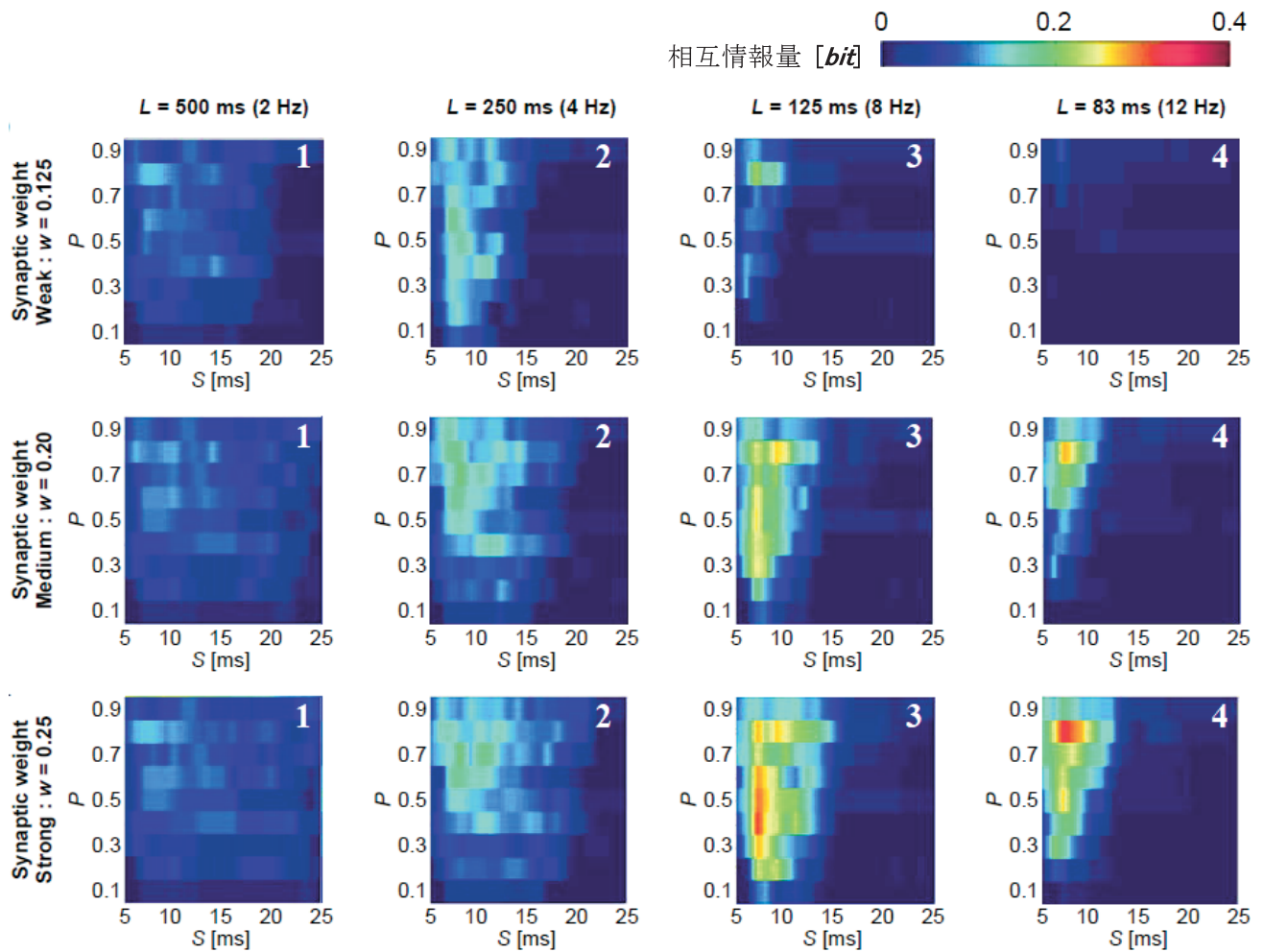


図 3. $\tau_{rec}=3977\text{ms}$, $\tau_{facili}=27\text{ms}$ における MPP-顆粒細胞間の相互情報量

4-1. τ_{rec} パラメータによる影響の検討

τ_{rec} パラメータが MPP-顆粒細胞間の情報処理に及ぼす影響を検討するために、パラメータ推定した τ_{rec} パラメータの値を基準として 3977 ms から 10% ずつ増減したとき (2784 - 5170 ms) のシミュレーションを行い、そのときの相互情報量の変化について解析を行った。その結果、 $\tau_{rec} = 2784 \text{ ms} \cdot 3181 \text{ ms} \cdot 3579 \text{ ms}$ の条件では $L = 83 \text{ ms}$ のとき相互情報量が最大となり、 $\tau_{rec} = 3977 \text{ ms} \cdot 4374 \text{ ms} \cdot 4772 \text{ ms} \cdot 5170 \text{ ms}$ の条件では $L = 83 \text{ ms}$ と $L = 125 \text{ ms}$ でほぼ同じか、僅かに $L = 125 \text{ ms}$ の方が相互情報量の値が大きくなることが分かった (図 4)。

4-2. τ_{facili} パラメータによる影響の検討

τ_{facili} パラメータが MPP-顆粒細胞間の情報処

理に及ぼす影響を検討するために、パラメータ推定した τ_{facili} パラメータの値を基準として $\tau_{facili} = 0 \text{ ms}, 27 \text{ ms}, 54 \text{ ms}, 81 \text{ ms}, 108 \text{ ms}, 135 \text{ ms}$ に変化させたときの相互情報量の変化について解析を行った。その結果、図 5、図 6 のようになった。シナプス結合荷重 (w) によっても大きな違いがみられ、 $w = 0.25$ においては $L = 125, 83 \text{ ms}$ の条件において τ_{facili} パラメータが $0 \text{ ms}, 27 \text{ ms}, 52 \text{ ms}$ のとき相互情報量が最大となることが分かった。一方で $\tau_{facili} = 79 \text{ ms} \sim 135 \text{ ms}$ においては $L = 125 \text{ ms}$ のときのみ相互情報量が最大となることが分かった。 $w = 0.20$ においては $\tau_{facili} = 27 \text{ ms}$ の条件のみ $L = 83 \text{ ms}$ のとき相互情報量が最大となり、 $\tau_{facili} = 27 \text{ ms}$ を除く条件においては $L = 125 \text{ ms}$ のとき相互情報量が最大となることが分かった。

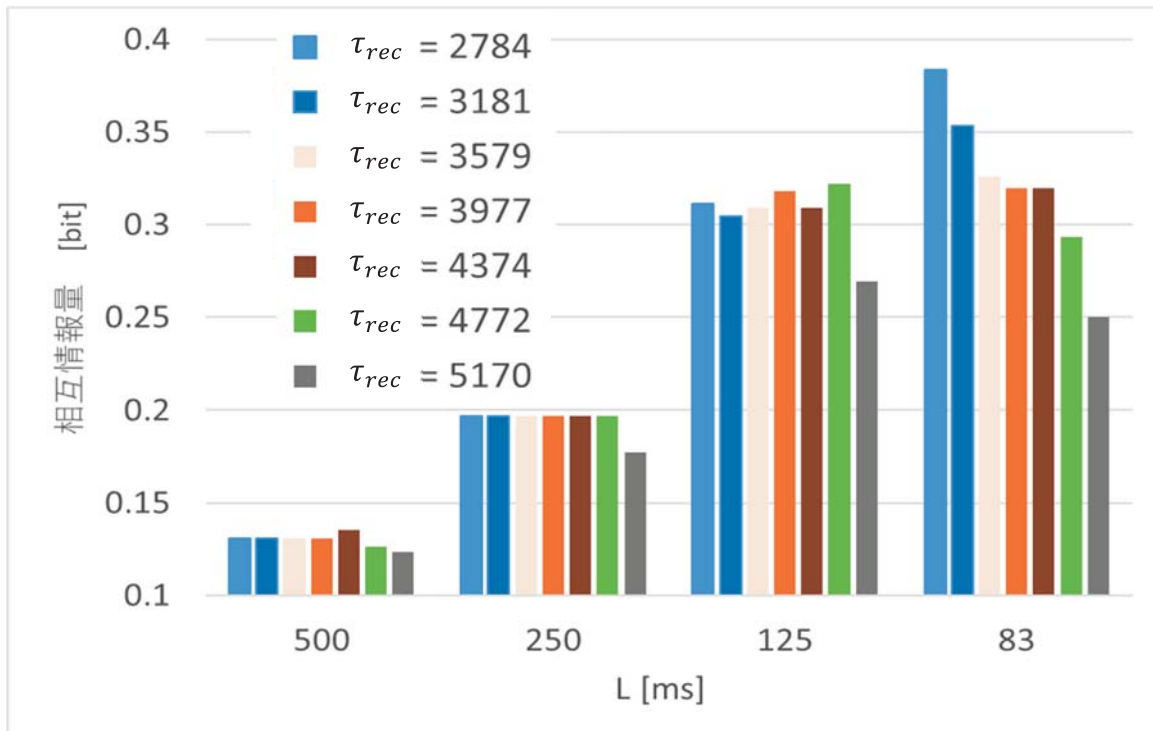


図 4. 各 τ_{rec} における MPP-顆粒細胞間の相互情報量の最大値

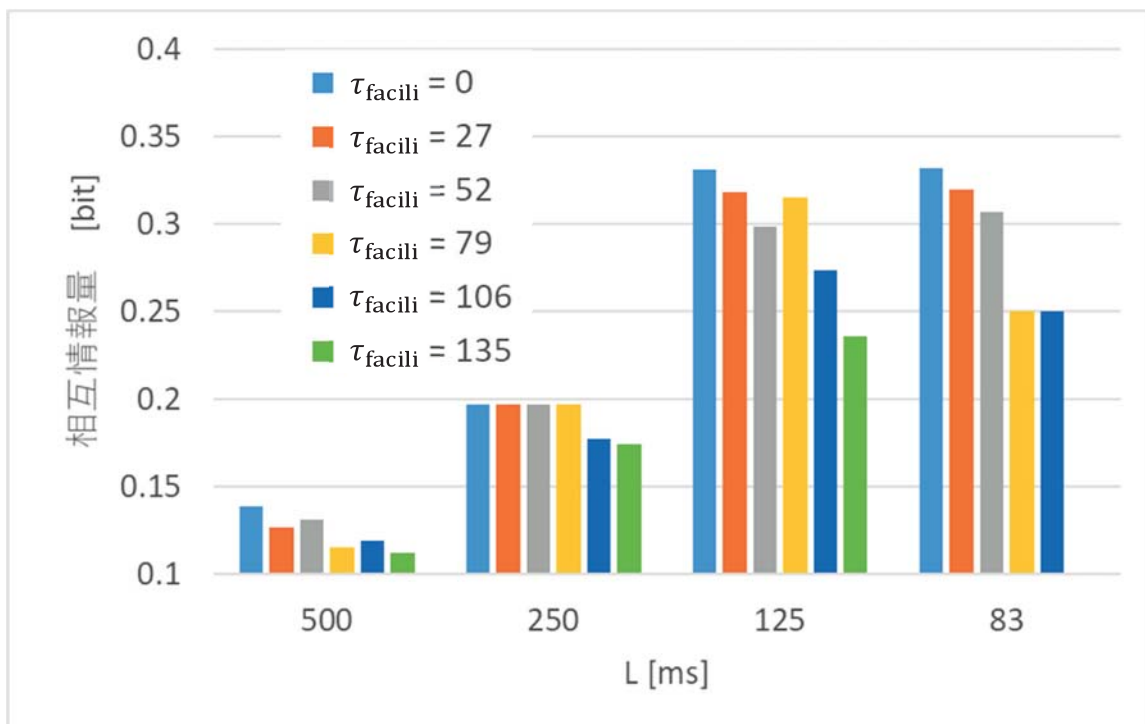


図 5. 各 τ_{facili} における MPP-顆粒細胞間の相互情報量の最大値($w = 0.25$)

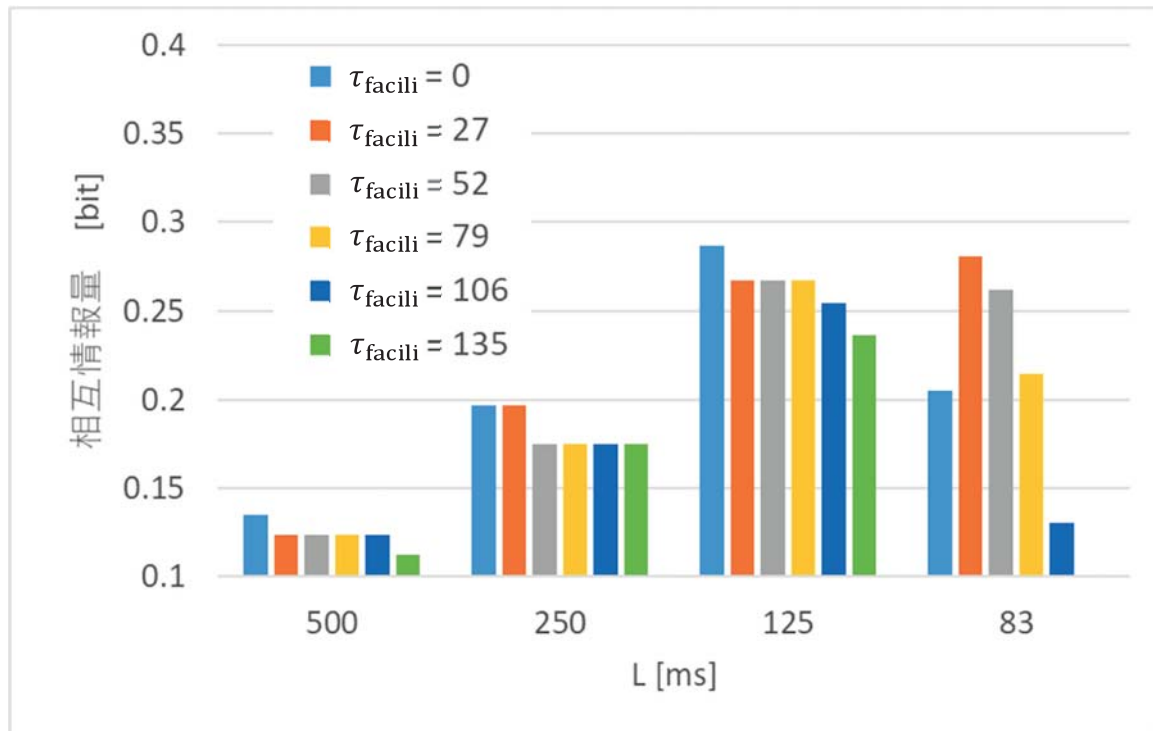


図 6. 各 τ_{facili} における MPP-顆粒細胞間の相互情報量の最大値($w = 0.20$)

5. 考察

ダイナミックシナプスモデルを用いて生理実験をもとに得られた周波数応答特性に一致するパラメータ推定を行った。その結果、LPP-DDシナプスは τ_{facili} パラメータが大きく133 msであった。一方、MPP-MDシナプスでは τ_{rec} の値が大きくなり、 $\tau_{rec} = 3799$ msになることが分かった。MPPからの空間情報を表現したバーストパターンをMDシナプスモデルに入力し、MPP入力と顆粒細胞の発火間の相互情報量を評価したところ、MDシナプスは短期抑圧の性質をもつシナプスであるにも関わらず $L = 125$ msや $L = 83$ msのバースト間隔を持つ入力に相互情報量のピークがあることが分かった。これは嗅内野から入力される空間情報が8~12Hzの θ 周期の入力である^{10,11)}ことから、これらの情報を処理できるようになっている可能性が示唆される結果である。

一方で短期可塑性はアセチルコリンやノルアドレナリンなどの広範囲調節系により影響を受けることが知られていることから、 τ_{rec} パラメー

タと τ_{facili} パラメータを変更したときにMPP-MDシナプス間の情報処理がどのように変化するのか検証を行った。その結果、 τ_{rec} パラメータが今回データフィッティングにより求めた基準から小さくなった場合、 $\tau_{rec} = 2784$ ms ~ 3579 msの条件では $L = 83$ msのとき相互情報量が最大となり、 $\tau_{rec} = 3977$ ms~5170 msの条件では $L = 83$ msと $L = 125$ msでほぼ同じか、僅かに $L = 125$ msの方が相互情報量の値が大きくなることが分かった。これは我々が推定した $\tau_{rec} = 3977$ msは $L = 83$ msのとき情報が顆粒細胞に伝わりやすいことを示唆している。一方で広範囲調節系などの何らかの要因により τ_{rec} パラメータが小さく(枯渇しにくく)なった場合、情報が伝わりやすいバーストパターンは $L = 125$ msにシフトすることを示している。

τ_{facili} パラメータについてパラメータの値を変えながら同様な解析を行った結果、シナプス結合荷重が大きい($w = 0.25$)場合、 $L = 125, 83$ msの条件において τ_{facili} パラメータが0 ms, 27 ms, 52 msのとき相互情報量が最大となることが分かった。一

方で $w = 0.20$ においては我々が推定したMDシナプスのパラメータである $\tau_{facili} = 27 \text{ ms}$ の条件のみ $L = 83 \text{ ms}$ のとき相互情報量が最大となり、それ以外の条件においては $L = 125 \text{ ms}$ のバーストパターンのとき相互情報量が最大となることが分かった。このことから、MDシナプスは $L = 83 \text{ ms}$ のときのバーストパターンについて情報が顆粒細胞に伝わりやすくなっていることが示唆される。

以上の結果から、 τ_{rec} パラメータは我々が求めた基準の状態($\tau_{rec} = 3977 \text{ ms}$, $\tau_{facili} = 27 \text{ ms}$)においては $L = 83 \text{ ms}$ のときのバーストパターンについて情報が顆粒細胞に伝わりやすくなっていると考えられる。一方で、一方で広範囲調節系などの何らかの要因により神経伝達物質の状態遷移における τ_{rec} 時定数が小さく(枯渇しにくく)なった場合、 $L = 125 \text{ ms}$ のバーストパターンが処理されやすくなると考えられる。同様にシナプス結合荷重が十分に大きくない条件で神経伝達物質の状態遷移における τ_{facili} の時定数が 27 ms から遅くまたは早くなれば、それだけでも $L = 125 \text{ ms}$ のバーストパターンが処理されやすくなると考えられる。したがって顆粒細胞のMPP-MDシナプスは $L = 83 \text{ ms}$ のバーストパターンを処理しやすく、神経伝達物質の状態遷移のうち神経伝達物質の再取り込みなどによる再活性化速度の時定数が早くなったり、シナプス前細胞のカルシウム濃度変化による短期促進の効果に関する時定数が影響を受けたりした場合、 $L = 125 \text{ ms}$ のバーストパターン(より間隔の長いバーストパターン)の方が顆粒細胞に情報を伝えやすくなると考えられる。

参考文献

- 1) Rasch, B., et al., Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 151, 426-429 (2007).
- 2) Hafting, T., et al., Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801-806.3 (2005).

- 3) Igarashi, et al., Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature*, 510(7503), 143-147 (2014).
- 4) Nishimura-Akiyoshi, S., et al., Axonal netrin-Gs transneuronally determine lamina-specific subdendritic segments. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(37), 14801-14806 (2007).
- 5) Colino A., et al, Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat Medial and Lateral Perforant Paths In Vitro. *APA*, 93,0022-3077 (1993).
- 6) 早川博章, 中島直樹, 相原威, 微分方程式を用いた周波数応答特性モデルの性能評価、玉川大学工学部紀要, 53, 55-62 (2018).
- 7) Hines, M. L., et al., The NEURON simulation environment. *Neural Comput*, 9(6), 1179-1209. (1997).
- 8) Tsodyks M., et al, neural networks with dynamic synapses. *Neural Computation*, 10,821-835 (1998).
- 9) Ferrante M., et al, Feed-forward inhibition as a buffer of the neuronal input-output relation. *PNAS*, 106,18004-18009 (2009).
- 10) Alonso A., et al., Modulation of the oscillatory and repetitive firing properties of entorhinal cortex layer II neurons. *APA*, 97,0022-3077(1997).
- 11) Deshmukh, S. S., et al., Theta modulation in the medial and the lateral entorhinal cortices. *J Neurophysiol*, 104(2), 994-1006. (2010).

2019年2月28日原稿受付, 2019年3月14日採録決定
Received, February 28, 2019; accepted, March 14, 2019