

平成 26 年度
学位論文（博士）

海馬顆粒細胞の樹状突起に沿った入力情報の統合

玉川大学大学院脳情報研究科

脳情報専攻

学籍番号：122715002

早川 博章

目次

第1章 序章	1
第2章 背景	2
第1節 海馬を中心とした神経回路	2
第2節 情報の伝達.....	4
第3節 空間情報と非空間情報.....	5
第4節 シナプスの可塑性.....	8
第5節 歯状回への投射と組織学的な知見.....	8
第6節 顆粒細胞における短期可塑性.....	10
第7節 神経細胞応答の計測技法.....	11
第3章 研究目的	13
第4章 実験方法	16
第1節 研究の流れ.....	16
第2節 電気生理実験.....	17
1. 海馬急性スライスの作成.....	17
2. 電気生理実験用の実験システム	17
3. 電気生理実験の実験手順.....	18
3-1. 細胞外電位記録.....	19
3-2. 刺激位置の同定.....	19
3-2. 刺激プロトコルと解析方法.....	20
第3節 モデル構築.....	20
1. 細胞モデルとシミュレーション環境の選択.....	20
2. 短期可塑性モデル(ダイナミックシナプスモデル).....	21
第4節 コンピュータシミュレーション実験.....	24
1. ランダム入力.....	24
2. バースト入力.....	25
3. 複雑な時系列をもつ入力.....	26
4. 非空間情報の入力による応答の変化.....	27

第5章 実験結果	28
第1節 DD・MDにおける短期可塑性の性質	28
第2節 短期可塑性を再現したモデル構築	30
第3節 コンピュータシミュレーション結果	32
第6章 考察	39
1. トレインパルス刺激による応答	39
2. モデル構築	39
3. ランダム入力による応答シミュレーション	40
4. バースト入力による応答シミュレーション	40
5. 複雑な時系列を持つ入力による応答シミュレーション	41
6. 非空間情報の入力による応答の変化	41
7. 非空間情報と空間情報の情報処理	42
第7章 結論	43
謝辞	44
参考文献	45
研究実績	48

第1章 序章

人の脳は膨大な数の神経細胞で構成されている。これらの神経細胞は複雑なネットワークを構築することで様々な機能を実現している。今日の出来事や学んだことを記憶できるのも、海馬や大脳皮質連合野などによるネットワークが存在するからである(Stuart & Spruston, 1998)。海馬の機能について調べると、思い出や知識などの記憶の形成に必要不可欠であることが分かる(Scoville & Milner, 1957)。つまり記憶としてネットワークに保存される様々な情報はすべて海馬に入力されていると考えられる(Eichenbaum, 2004; Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, & Tanila, 1999)。ここで海馬の神経細胞について見てみると、情報の入力部位であるシナプスは1つの神経細胞につき数百～数万箇所もあるのに対しその出力は別の神経細胞に出力するかしないかの2通りしかない。このことは海馬に入力された複数の情報は一つの神経細胞で統合され、次の細胞に伝えられていることを意味する。この神経細胞での情報統合に関しては未だに解明されていないことも多い。しかし最後のフロンティアといわれる脳を理解するためには、ネットワークの構成単位である神経細胞が複数の情報をどのようなメカニズムで統合し、実際に利用しているのか明らかにする必要がある。

意味の異なる情報統合によって生じる記憶形成という視点から、匂い情報が人の記憶にどのような影響を与えるのか調査した興味深い研究がある(Rasch, Buchel, Gais, & Born, 2007)。被験者に神経衰弱と睡眠を行なってもらい、その後カードの位置をどれぐらい覚えているかテストを行う。このとき神経衰弱をしているときと睡眠時に花の香を提示した場合には、カードの位置をより多く覚えることが出来る。このことから匂い情報が空間に関する記憶(カードの位置記憶)に対し影響を与えている可能性がある。

本研究では神経細胞の情報統合がどのように行われているのか明らかにするために、海馬の歯状回に着目した。歯状回には場所に関する空間情報と匂いなどの感覚に関する非空間情報がそれぞれ入力していると考えられる。先ほど例に上げた行動実験の結果をふまえると、歯状回に入力するカードの位置のような空間情報に対して、花の香りなどの非空間情報が影響を及ぼしている可能性がある。さらに歯状回が他の研究領域と比べ優れている点は、この空間情報と非空間情報が同じ細胞の別々の部位に入力していることが上げられる(Hafting, Fyhn, Molden, Moser, & Moser, 2005; Igarashi, Lu, Colgin, Moser, & Moser, 2014; Nishimura-Akiyoshi et al., 2007)。この特徴を活かし、歯状回への電気刺激実験とモデルシミュレーション実験から歯状回における空間情報と非空間情報の情報処理および情報統合メカニズムについて検証する。

第2章 背景

第1節 海馬を中心とした神経回路

海馬は側頭葉内側部に位置する大脳辺縁系の一部である。この部位は、そばにある嗅内野を経由して大脳皮質の視覚・聴覚・体性感覚・嗅覚など各種連合野と連絡している(図 2-1-1)。また中隔核や青斑核などからの投射があるため“注意”や“やる気”によっても制御されていると考えられる。

大脳皮質側頭葉の内側部には嗅内野、海馬体(海馬台、CA1、CA3、歯状回)があり、これらは記憶の形成に関与している(Scoville & Milner, 1957)。大脳皮質連合野で分析された種々の情報は嗅内野でまとめられ、貫通線維 (PP : Perforant Path)を通して海馬体に入力される。海馬体に入力された情報は歯状回(DG : Dentate Gyrus)の顆粒細胞の樹状突起に送られる。顆粒細胞の軸索である苔状線維(MF ; Mossy Fiber)はCA3(CA : Cornu Ammonis)野の錐体細胞の樹状突起とシナプス結合(2章2節参照)しており、さらに歯状回顆粒細胞を経由しなかった嗅内野からの貫通線維とも結合している。CA3の出力はシャプファー側枝(SC ; Schaffer Collateral)を通してCA1に入力される。このときCA3の出力の一部は自身の樹状突起と結合しているためフィードバック回路を形成している。CA1ではCA3からの入力の他に、嗅内野から別の経路での入力を受けており、CA1の出力は海馬台を通して嗅内野に戻る。嗅内野では戻ってきた情報を大脳皮質へ投射するという回路になっている(Stuart & Spruston, 1998)(図 2-1-2,図 2-1-3)。

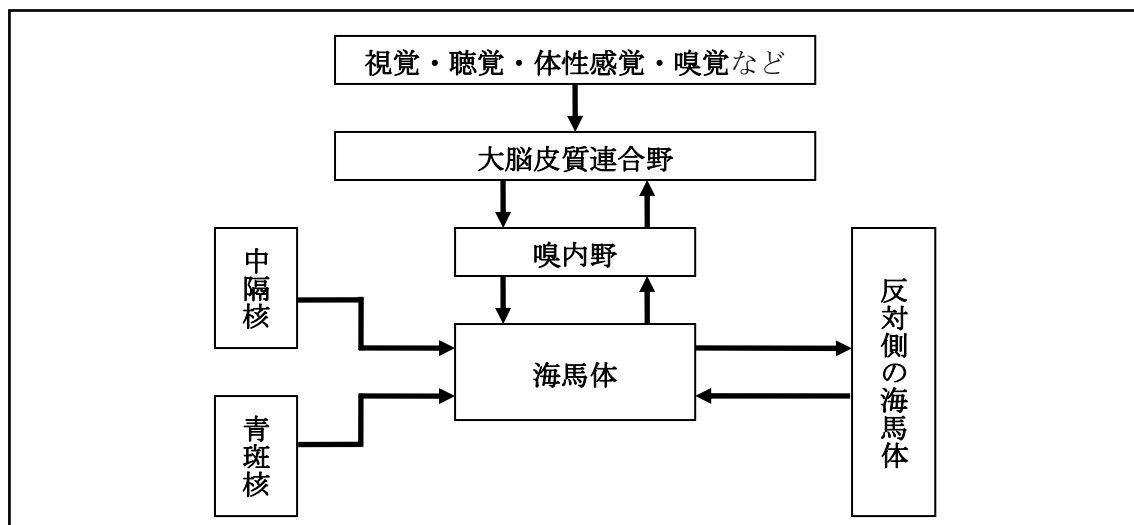


図 2-1-1. 海馬体を中心とした脳の神経回路の模式図

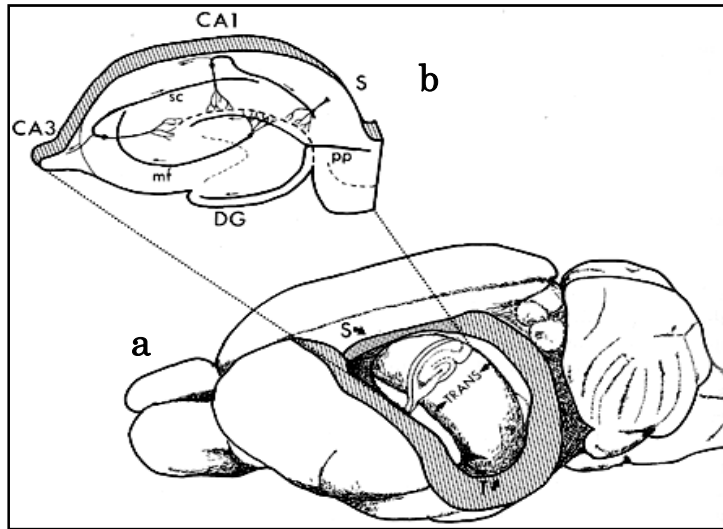


図 2-1-2. ラットの脳及び海馬スライス神経回路の模式図

a) ラットの脳

b) 海馬を長軸方向に対し垂直に切り出したときの海馬スライスとその回路。PP: Perforant Path(貫通線維)、DG: Dentate Gyrus(歯状回)、MF: Mossy Fiber(苔状線維)、CA3-1: Cornu Ammonis(アンモン角)、SC: Schaffer Collateral(シャプアー側枝)、S: Subiculum(海馬台)。

The Synaptic Organization of the Brain, Ed: Gordon M. Shepherd, Oxford University Press (2003)より引用

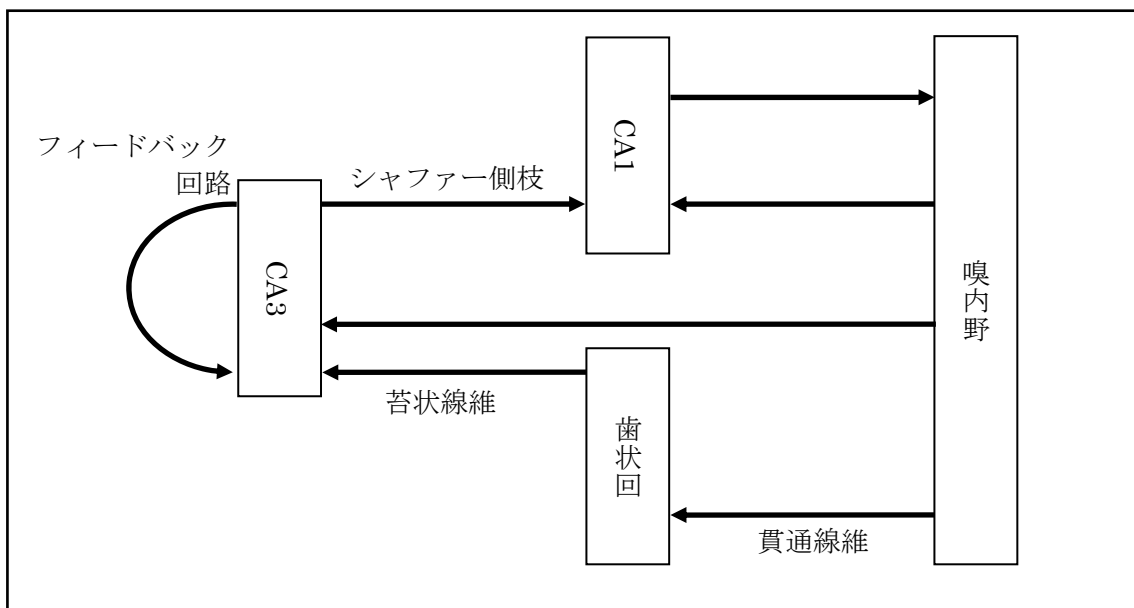


図 2-1-3. 海馬における情報の流れ

第2節 情報の伝達

脳は神経細胞により構成されている。この神経細胞は近くの神経細胞と結合し情報の伝達を行うことができる。脳の大多数の神経細胞は化学シナプスとよばれるタイプで、細胞同士は 20~30nm 程度の間隔で離れている(シナプス間隙)。そのため直接電気的な情報伝達を行うことはできない。ここでは化学シナプスにおける情報伝達の方法について概要を記述する。神経細胞同士で情報の伝達を行う部位は樹状突起の中でも特殊な構造をしており、この結合部位をシナプス結合という(図 2-2-1)。シナプス結合部位において情報を伝える側の神経細胞末端(軸索終末)を前シナプス(pre-synapse)、情報を受取る側(樹状突起や細胞体の一部)を後シナプス(post-synapse)という。細胞体付近で生じた活動電位が前シナプスに到達する(①)と電位依存性カルシウムチャネル(細胞内の電位が上昇することによって開くチャネル)からカルシウムイオン(Ca^{2+})が細胞内に流入する(②)。pre-synapse 内の Ca^{2+} イオンの流入がトリガーとなって神経伝達物質と呼ばれる化学物質をシナプス間隙に放出する(③)。シナプス間隙に放出された神経伝達物質は post-synapse にあるイオンチャネル(受容体)と呼ばれるゲートに結合する。この神経伝達物質の結合がきっかけとなり post-synapse でのイオンの流入または流出が起こる(④)ことで、pre-synapse の活動電位という情報が、post-synapse の膜電位の変化(シナプス後電位)となって伝達される。このとき脱分極性の膜電位変化を興奮性シナプス後電位(EPSP: Excitatory post-synaptic potential)、また過分極性の膜電位変化を抑制性シナプス後電位(IPSP: Inhibitory post-synaptic potential)と呼ぶ(⑤)。

これらの EPSP や IPSP は細胞体において時間的・空間的に加算され、ある閾値を超えた場合その神経細胞は発火し、また他の細胞への情報伝達が行われる。

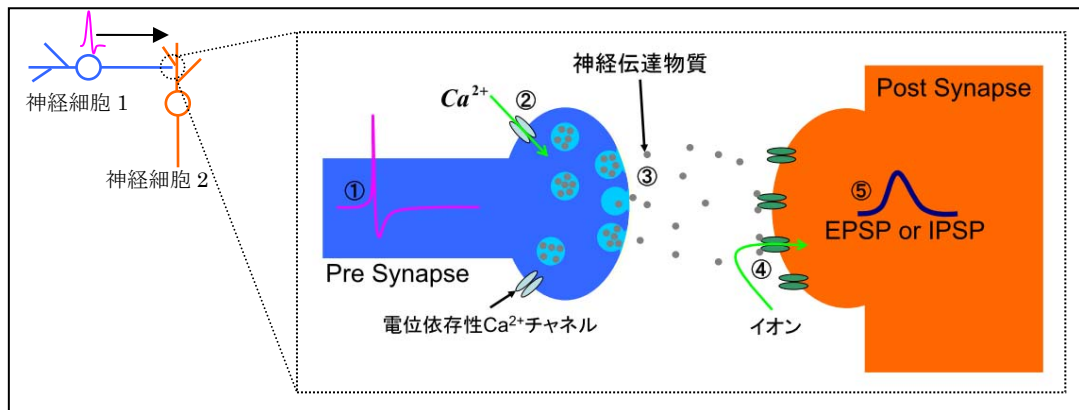


図 2-2-1. シナプス結合部位における情報伝達の模式図

神経細胞 1 から神経細胞 2 へのシナプス伝達を表している。①活動電位。②電位依存性 Ca^{2+} チャンネル。③シナプス小胞からの神経伝達物質の放出。④受容体。⑤シナプス後電位(図では EPSP を示す)。

第 3 節 空間情報と非空間情報

海馬は組織学的に嗅内野から情報を受けている(2 章 1 節参照)。特に海馬歯状回について見ると、内側嗅内野(MEC : Medial entorhinal cortex)の第 2 層と外側嗅内野(LEC : Lateral entorhinal cortex)の第 2 層からそれぞれ投射経路が存在する(Nishimura-Akiyoshi, Niimi, Nakashiba, & Itohara, 2007)(2 章 5 節参照)。また MEC 第 2 層と LEC 第 2 層ではそれぞれ表現する情報が異なることが報告されている。ここでは嗅内野が表現する情報の違いについて説明する。

外界の情報はおおまかに空間情報と非空間情報の 2 種類の情報に区別することができる。ここで定義している空間情報とは外界のランドマークなどを手がかりにした、自分がいる位置を表現する情報のことである。一方で非空間情報とは近くにある物の特徴(匂いや形など)などの感覚情報である。先行研究より MEC 第 2 層は空間情報を表現し、LEC 第 2 層は非空間情報を表現していることが報告されている。以下にそれぞれの情報がどのように表現されているのか記述する。

[空間情報] ・ ・ ・ MEC 第 2 層の細胞集団の発火パターンとして表現され、動物が認知しているフィールド上に格子を書いたとき、その格子の交点上(場所受容野)に移動したとき発火することで、自分が居る位置情報(空間情報)を表現していると考えられている(図 2-3-1)。特にこの空間情報を表現する細胞は Grid cell(格子細胞)と呼ばれている。また Grid cell の発火は周期的であり、6~9 Hz 程度の周期的(θ 周期)な活動を示す(Alonso & Garcia-Austt, 1987; Deshmukh, Yoganarasimha, Voicu, & Knierim, 2010; Hafting, Fyhn, Molden, Moser, & Moser, 2005; Jeewajee, Barry, O'Keefe, & Burgess, 2008; Sullivan, Mizuseki, Sorgi, & Buzsaki, 2014)。

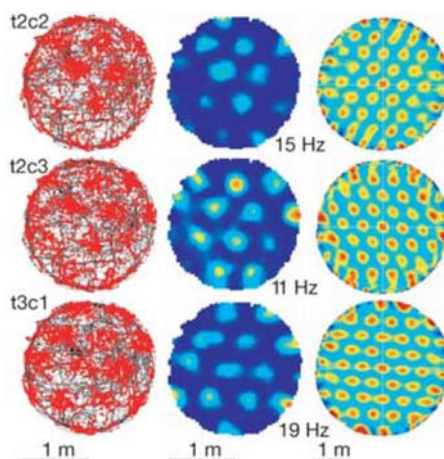


図 2-3-1. Grid cell による空間情報の表現

右) グレーのトレースはラットが移動した軌跡を示している。また赤いドットは細胞の発火を示す。

中) 細胞の発火頻度を示している。カラーマップの赤色はその細胞の発火頻度を示す。

左) 空間的自己相関分析の結果。

※図の横にある番号はラット(t)と細胞(c)を示している。細胞ごとに異なる場所受容野を持っている。

Hafting T., Fyhn M., Molden S., Moser M.B., Moser E.I., “Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex”, Nature, 2005 より引用

[非空間情報] . . . 非空間情報(外界の匂いやオブジェクトの形などの情報)は LEC 第 2 層の細胞が表現すると考えられており (Deshmukh & Knierim, 2011; Xu & Wilson, 2012; Young, Otto, Fox, & Eichenbaum, 1997)、匂いを手がかりとする弁別課題において匂い刺激が提示されると 20Hz 程度の高頻度発火を示すことが報告されている (Igarashi, Lu, Colgin, Moser, & Moser, 2014) (図 2-3-2)。その他にもオブジェクトの有無によって 10Hz 程度の発火応答を示す細胞も報告されている (Tsao, Moser, & Moser, 2013)。これらのことから、LEC 第 2 層の細胞は外界の匂いやオブジェクトの情報など、非空間な性質を持つ情報を表現しているのではないかと考えられている。

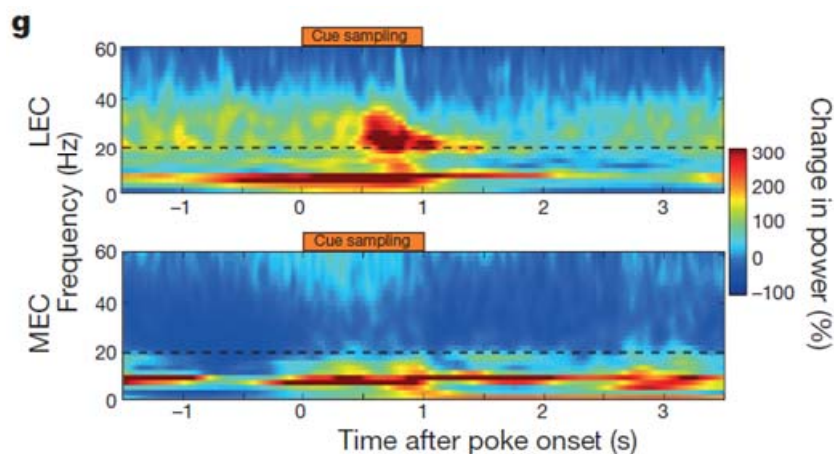


図 2-3-2. LEC における非空間情報の表現

上) ラットに匂いが提示されたときの LEC 第 2 層の発火周波数。Cue sampling のとき弁別課題の手がかりとして香りが提示されている。

下) 上と同様な条件下での MEC 第 2 層の発火周波数。

Igarashi K.M., Lu L., Colgin L.L., Moser M.B., Moser E.I., “Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning.”, Nature, 2014 より引用

第4節 シナプスの可塑性

エピソード記憶の形成には海馬が必要不可欠であることが報告されている。海馬内でのどのような情報処理が行われているのかについては未だに不明な点が多いが、神経細胞レベルでいえばシナプス伝達効率の変化が重要なファクターとなっていると考えられている。シナプス伝達効率の長期的(数十分～)な変化は長期可塑性と呼ばれ、シナプス伝達効率が長期的に増強される場合を長期増強(LTP: Long-term potentiation)、反対に長期間に渡って減衰する場合を長期抑圧(LTD: Long-term depression)という。これらの現象はシナプス結合部位の構造が分子レベルで変化したために生じる現象であることが分かっている。またこのような双方向性の長期的なシナプス伝達効率の変化が海馬における記憶情報処理の基礎となっていると考えられている。

一方で、短期的(数十秒～数分)なシナプス伝達効率の変化についても報告されており、短期的にシナプス伝達効率が促進することを短期増強(STP: Short-term potentiation)、反対に短期的に減衰することを短期抑圧(STD: Short-term depression)という。長期可塑性が分子レベルの構造変化であるのに対し、これらの現象はシナプス結合部位において神経伝達に関わるチャネルの時定数変化や、神経伝達物質の放出量変化が原因であると考えられている。

第5節 歯状回への投射と組織学的な知見

顆粒細胞は嗅内野からの情報を受け CA3 に出力する。この構造を詳しくみると、嗅内野では場所に関する空間情報と匂いに関する非空間情報が別々の部位で処理されている(2章3節参照)。ここで処理された2種類の情報は MEC 第2層と LEC 第2層から、異なる貫通線維(嗅内野のそれぞれの領域から伸びる軸索)を通り歯状回に入力していると考えられる。歯状回の顆粒細胞では、LEC 第2層からの貫通線維である外側貫通路(LPP: Lateral perforant pathway)が DD: Distal Dendrite(分子層の内 OML: Outer molecular layer に位置する樹状突起)に接続している(図 2-5-1)。また MEC 第2層からの貫通線維である内側貫通路(MPP: Medial perforant pathway)が MD: Medial

Dendrite(分子層の内 MML : Middle molecular layer に位置する樹状突起)に接続している(Burwell & Amaral, 1998; Hjorth-Simonsen, 1972; Hjorth-Simonsen & Jeune, 1972; McNaughton, 1980)。これらの投射は貫通線維の投射を制御する膜タンパク質により誘導されており、LPP の軸索終末には netrin-G1 が、MPP の軸索終末には netrin-G2 がそれぞれ発現している。一方で歯状回顆粒細胞樹状突起の Distal Dendrite には NGL1 が、Medial Dendrite には NGL2 が発現している。netrin-G1 と NGL1、netrin-G2 と NGL2 は選択的に結合する性質を持っているため、LPP は Distal Dendrite とシナプス結合(2章2節参照)を形成し、MPP は Medial Dendrite とシナプス結合を形成する(Nishimura-Akiyoshi et al., 2007)。

この2つの経路 LPP と MPP はそれぞれ非空間情報と空間情報を伝達していると考えられている。このことから歯状回の顆粒細胞では匂い情報などの非空間情報が樹上突起の Distal Dendrite に、場所に関する空間情報は Medial Dendrite にそれぞれ入力されていると考えられる。一方で IML ; Inner molecular layer に位置する樹状突起は中隔核からのアセチルコリン性入力や青斑核からのアドレナリン性入力、歯状回周辺に存在する苔状細胞(Mossy Cell)からの興奮性入力を受けている(図 2-5-1)ことが報告されている。

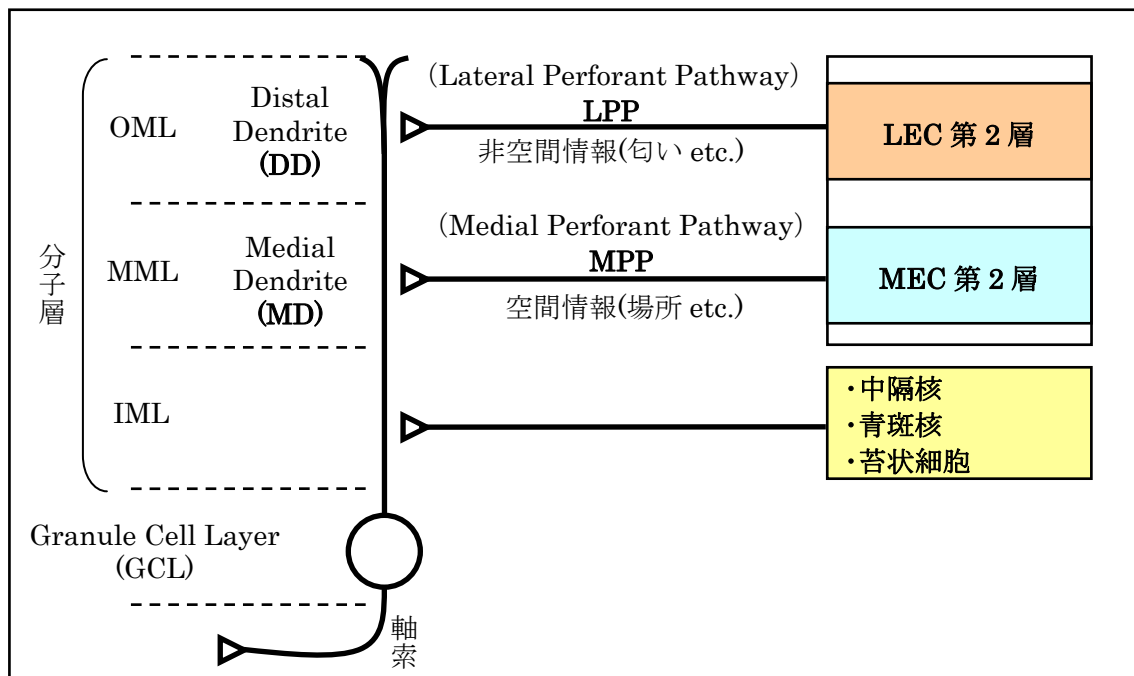


図 2-5-1. 歯状回顆粒細胞への嗅内野からの投射

第6節 顆粒細胞における短期可塑性

LEC 第2層は顆粒細胞の Distal Dendrite へ、MEC 第2層は Medial Dendrite へそれぞれ投射している。この2つの領域から投射している細胞は先に述べたように組織学的に異なる種類の細胞であることがわかっている(2章5節参照)。また McNaughton らの報告によると、投射経路となっている軸索の性質が異なることが報告されている (Colino & Malenka, 1993; McNaughton, 1980)。LPP または MPP に対し Paired Pulse 刺激(2発の連続した刺激)を行い、EPSP の変化を計測すると、LPP を刺激している場合には、1発目の刺激による EPSP に対して2発目の刺激による EPSP が大きくなる Paired pulse facilitation (短期増強)が起こる。一方で MPP を刺激している場合には2発目の刺激による EPSP が小さくなる Paired pulse depression (短期抑圧)が起こる(可塑性については2章4節参照)。図2-6-1は顆粒細胞へ Paired Pulse 刺激を行った際の刺激間隔と短期可塑性の変化についてまとめたものである。これらの応答の違いは投射経路によって異なるため Pre-synapse の性質の違いが原因であると考えられる。

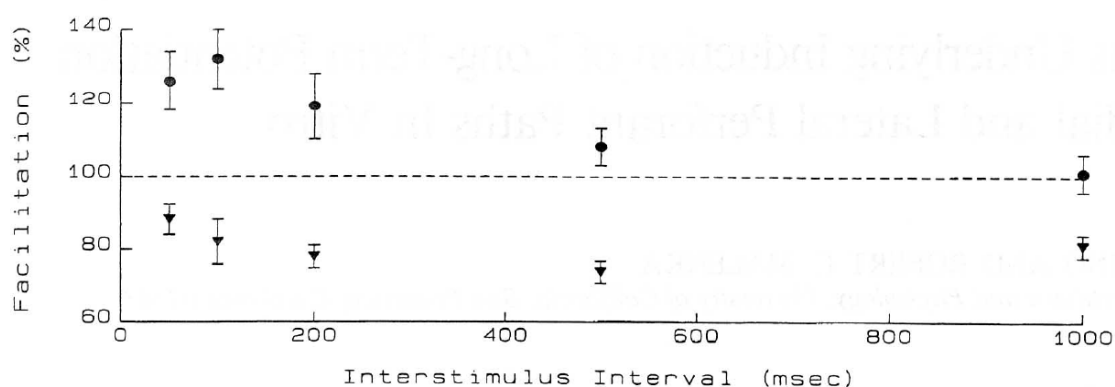


図2-6-1. Paired Pulse 刺激の間隔と EPSP の変化率

この図は LPP、MPP に対する Paired Pulse 刺激の間隔を 50ms から 1000ms まで変えたとき、1発目の EPSP の傾きから2発目の EPSP の傾きがどれだけ変化したかを表している(抑制性入力を阻害した条件のもと行っている)。**●**は LPP を刺激した場合の変化率で 100ms のとき短期増強が最も大きい。**▼**は MPP を刺激した場合の変化率で 500ms のとき短期抑圧が最も大きい。

Colino A., Malenka R. C., "Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat medial and lateral perforant paths in vitro", *Journal of Neurophysiology*, 2011 より引用

第7節 神経細胞応答の計測技法

シナプス入力や細胞の発火などの神経活動は細胞内外に存在する電位差の変動として計測される。細胞内の電位を直接計測するためにはパッチクランプなどの細胞内記録法を用いる。一方で神経活動の電位変化には細胞膜を通過するイオンの移動が伴うため、細胞外でもその電位を記録することが可能である。細胞外で記録される電位には次のような特徴がある。

- a. 細胞外電位は記録電極と遠方にある(チャンバーの端に置かれている)基準電極との電位差である。
- b. 記録される電位は記録電極の周辺で起きた電流(イオンの移動)を反映している。
- c. 電流の発生源から遠くなるにつれて電位が小さくなる。
- d. 記録電極が細胞のきわめて近い位置にある場合、神経細胞の集団的な活動を記録することができる。

これらのことから細胞膜を通過するイオン(電流)を数個の神経細胞の活動として記録できることがわかる。しかしシナプス入力や発火による電流は記録する位置によって異なることに注意しなければならない。記録する細胞にシナプス入力や発火があった場合には、細胞内にイオンが流れ込む(Sink)と変化した膜電位を戻すためにイオンが流れ出る(Source)の2つの変化がある。

樹状突起上で細胞外記録をしている状態で、樹状突起の中間部に興奮性のシナプス入力があった場合を考えると、記録電極とシナプス入力の位置が近いときは細胞に対して内向きの陽イオンの流れ(Sink)が生じるため、この電流を反映した下向きの電位が記録される。特にこの興奮性シナプス後電位(EPSP)に対応する細胞外の電位変化を、興奮性シナプス後場電位(fEPSP: field excitatory postsynaptic potential)という。もし記録電極が細胞体の近くや樹状突起の先端部に置かれている場合には外向きのイオンの流れ(Source)が生じるため、上向きの電位が記録される(図 2-7-1)。なおこのシナプス入力が抑制性である場合にはマイナスの電荷を持つ陰イオンが移動するため、この関係が逆向きとなる。

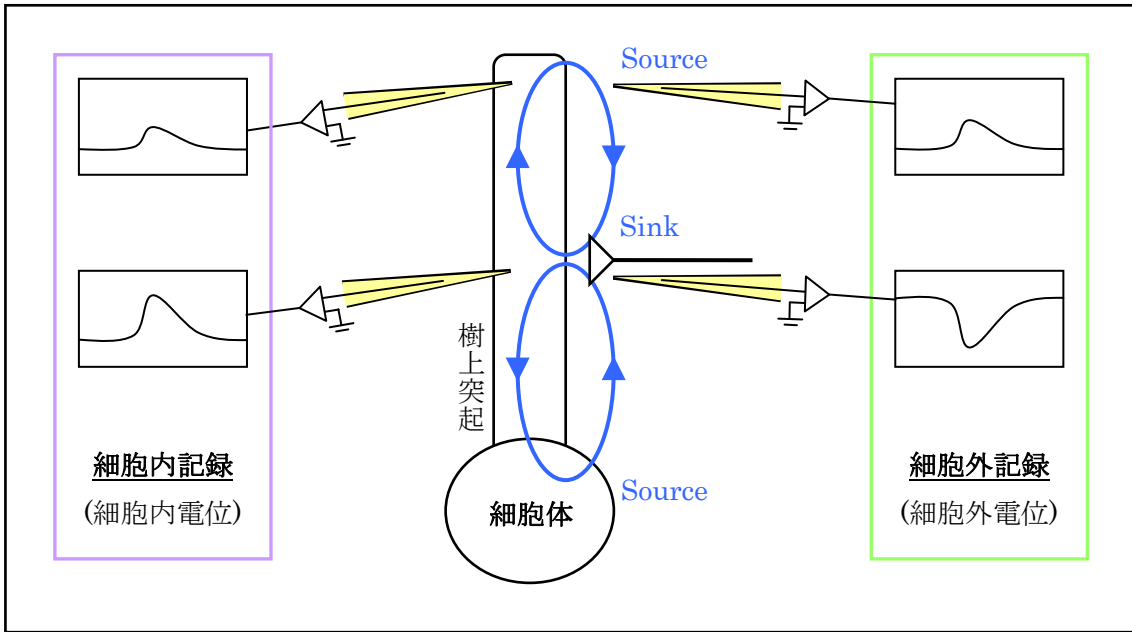


図 2-7-1. 興奮性シナプス入力と細胞内電位・細胞外電位の変化

第3章 研究目的

脳のメカニズムを理解するためには、ネットワークの構成単位である神経細胞について解明しなければならない。海馬はエピソード記憶の形成に重要な役割を持っていることから神経細胞の機能(記憶情報処理)を調べるための研究対象となってきた。一方で、海馬を形成する歯状回もまた記憶の形成にとって重要な部位であることが報告されている。しかしながら歯状回で行われている情報処理および情報統合のメカニズムについては未だに解明されていない。そこで本研究では以下の3つの先行研究に着目した。

先行研究 1. 顆粒細胞に対する嗅内野からの投射と空間情報・非空間情報の入力

歯状回顆粒細胞の樹状突起には嗅内野第2層からLPPとMPPの投射があるが、これらは樹状突起の遠位部(Distal Dendrite)と中位部(Medial Dendrite)に選択的に投射している(2章5節参照)(Nishimura-Akiyoshi et al., 2007)。またこれらの投射元の領域である内側嗅内野の第2層(MEC第2層)と外側嗅内野の第2層(LEC第2層)はそれぞれ自分の位置に関する空間情報と、感覚情報(匂いやオブジェクトの情報等)に関する非空間情報を別々に処理していることが報告されている(2章3節参照)(Hafting et al., 2005; Igarashi et al., 2014)。従って顆粒細胞にはDistal Dendriteに非空間情報が、Medial Dendriteに空間情報がそれぞれ樹状突起に沿って入力されていると考えられる。

先行研究 2. 歯状回における空間情報と非空間情報の関係

嗅内野からの空間情報と非空間情報の投射は歯状回だけでなくCA1やCA3などにも存在する。近年の研究では場所細胞の形成にはMEC第2層からの空間情報入力が必要であると考えられている。一方で、非空間情報の役割については不明な点が多いが、CA1やCA3では非空間情報が錐体細胞の発火率を変化させていることが生理実験より示唆されている(Igarashi et al., 2014; Lu et al., 2013)。またモデル研究より、歯状回においてもCA1やCA3と同様に場所細胞の発火率は非空間情報が影響している可能性が報告されている(Renno-Costa, Lisman, & Verschure, 2010)。従って空間情報は顆粒細胞の場所受容野の形成に関与し、非空間情報はその発火率に影響している可能性がある。

先行研究 3. 顆粒細胞の樹状突起上における入力に加算性

樹状突起には数多くのシナプス結合が存在し、一つ一つのシナプス結合から多くの入力を受けている。入力は EPSP(樹状突起上の一過性の電位変化)として反映され、細胞体に伝わった電位変化が閾値を超えると活動電位を生じる(第 2 章 2 節参照)。樹状突起における EPSP の加算は、海馬 CA1 の主な興奮性細胞である CA1 錐体細胞などでは非線形な加算であることが報告されている(Gasparini & Magee, 2006)。このような樹状突起における非線形な加算性は入力される情報に対する情報処理メカニズムの一つでは無いかと考えられている。しかし歯状回顆粒細胞の樹状突起では LPP 入力と MPP 入力間に非線形な加算性はないことが分かっている(図 3-1-1)(Krueppel, Remy, & Beck, 2011)。

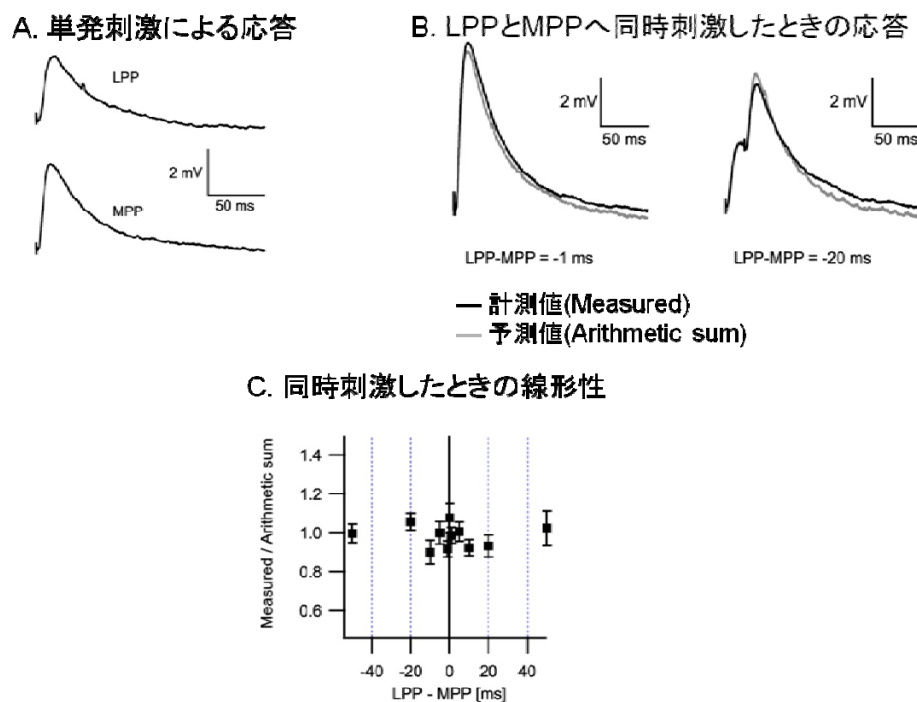


図 3-1-1. LPP と MPP を同時刺激したときの入力の線形性

- A) LPP または MPP を刺激したときに顆粒細胞に生じた EPSP。
- B) LPP と MPP の刺激タイミングを少しずらしたとき顆粒細胞に生じた EPSP。右は 1ms 差、左は 20ms 差。黒いトレースは顆粒細胞から計測した EPSP(計測値)。グレーのトレースは単発刺激を足して作成した波形(予測値)。
- C) LPP と MPP の刺激タイミングを変化させたとき計測された値と予測値との比(振幅)。
- Krueppel R., Remy S., Beck H., "Dendritic integration in hippocampal dentate granule cells", Neuron, 2011 より引用

以上の先行研究を考慮すると、歯状回に入力される空間情報と非空間情報は樹状突起上で線形に加算されていると考えられる。しかし非空間情報の存在により情報処理に影響があることを踏まえると、歯状回上において何らかの情報処理が行われている可能性がある。

そこで本研究では歯状回における情報処理がどのように行われているのか明らかにするために、歯状回顆粒細胞への投射経路である LPP と MPP の性質の違いに着目した。第 2 章 6 節で述べたように LPP と MPP は異なる短期可塑性を持ち、LPP は短期増強を MPP は短期抑圧が生じる。これらの性質の違いが顆粒細胞の活動にどのような影響を与えることで、空間情報処理と非空間情報処理が行われているのか、また空間情報と非空間情報がどのように統合しているのか調べることで、海馬歯状回における空間情報と非空間情報の情報処理様式について明らかにすることが本研究の目的である。

第4章 実験方法

第1節 研究の流れ

本研究では短期可塑性を要因として、歯状回顆粒細胞に入力される情報がどのように修飾され統合されているのか明らかにすることを目的としている。言い換えれば、短期可塑性による入力へのフィルタリング効果を研究対象とし、樹状突起に沿った異なる入力に対する短期可塑性の効果が情報処理に与える影響を明らかにすることである。研究手法として電気生理実験により様々なパターンの入力に対して顆粒細胞の応答を計測すれば、直接的に入力に対する短期可塑性の影響を明らかにすることが可能である。しかし、実際に動物の歯状回に対しトレインパルス刺激のような一定間隔の刺激や、ランダムパルスの刺激、バースト刺激などの様々なパターン入力を行い顆粒細胞の応答を検証することは、刺激パラメータの組み合わせの数を考えても現実的ではない。そこで短期可塑性の性質を再現したモデルを用いて様々なパターンの入力に対する顆粒細胞の応答シミュレーションすることで、歯状回顆粒細胞に入力される情報がどのように修飾され統合されているのかを明らかにする方法を考えた。しかし歯状回の短期可塑性を再現するモデルは存在しないため、本研究では初めにモデル構築を目的とした電気生理実験を行い Distal Dendrite と Medial Dendrite における短期可塑性の性質を計測した。次にデータフィッティングによりモデルを構築することで、歯状回における短期可塑性と顆粒細胞の応答を再現したコンピュータシミュレーションを可能にした。最後に様々な時系列からなる入力を行うことで短期可塑性と顆粒細胞の応答を検証し、空間情報と非空間情報の情報処理様式について検討した(図 4-1-1)。以降の節ではそれぞれの過程での実験方法を示す。

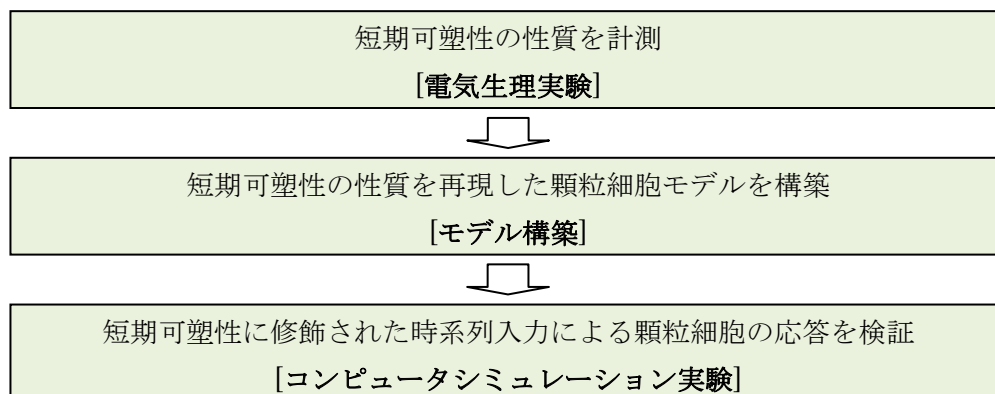


図 4-1-1. 採用した検証の手順

第2節 電気生理実験

本研究の動物実験は玉川大学実験動物委員会の許可もと行われた。

1. 海馬急性スライスの作成

生理実験には3~4週齢のWistar ratから摘出した海馬を、マイクロスライサー(D・S・K社 DTK-1000)を用いて厚さ400 μ mでカットした海馬急性スライスを使用した。海馬急性スライスは酸素と二酸化炭素の混合ガス(O₂:95%、CO₂:5%)でバブリングしながら30°Cに保温したACSF(artificial cerebrospinal fluid / 組成については表4-2-1参照。なおこの後使用しているACSFはすべて同じ組成である。)で一時間以上インキュベーションした後、実験に使用した。

薬品名	分量
<i>NaCl</i>	124.0 mM
<i>KCl</i>	5.0 mM
<i>NaH₂PO₄ · 2H₂O</i>	1.25 mM
<i>MgSO₄ · 7H₂O</i>	2.0 mM
<i>NaHCO₃</i>	22.0 mM
<i>CaCl₂ · 2H₂O</i>	2.5 mM
<i>C₆H₁₂O₆</i>	10.0 mM

表4-2-1. ACSFの組成

2. 電気生理実験用の実験システム

本実験に使用したシステムは顕微鏡(正立顕微鏡:OLYMPUS社 BX51WI)、刺激装置(Stimulator:日本光電社 SEN-7203、ISOLATOR:日本光電社 SS-102J)、記録装置(信号増幅器:AXON CNS社 Axopatch200B、記録ソフト:AXON CNS社 CLAMPEX9)、A/D-D/A変換装置(AXON CNS社 DIGIDATA1322A)から構築した(図4-2-1, 4-2-2)。実験で得られた波形は解析ソフト CLAMPFIT9 (AXON CNS社)を用いて解析を行った。

チャンバーに置かれた記録電極からの波形はアンプ(Axopatch200B)で増幅され、A/D-D/A変換装置(DIGIDATA)を経由し記録PC上で作動している記録用ソフトウェア(CLAMPEX9)で記録される。このときスタート信号をStimulatorからDIGIDATAを経由しPCへ入力することで記録開始信号とした。刺激電極で刺激をする際には、

Stimulator からのスタート信号に同期した刺激信号が ISOLATOR へ出力される。
ISOLATOR は刺激信号を設定された強度に増幅し刺激電極に出力する。

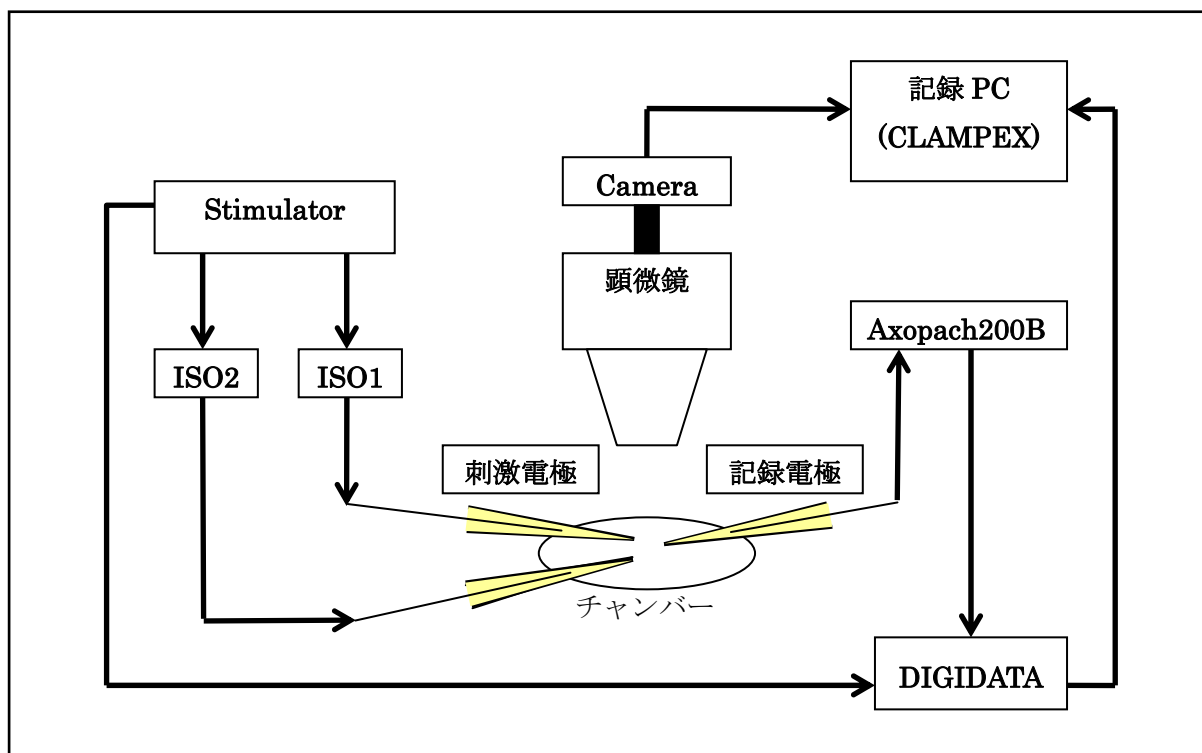


図 4-2-1. 実験装置の接続結線図

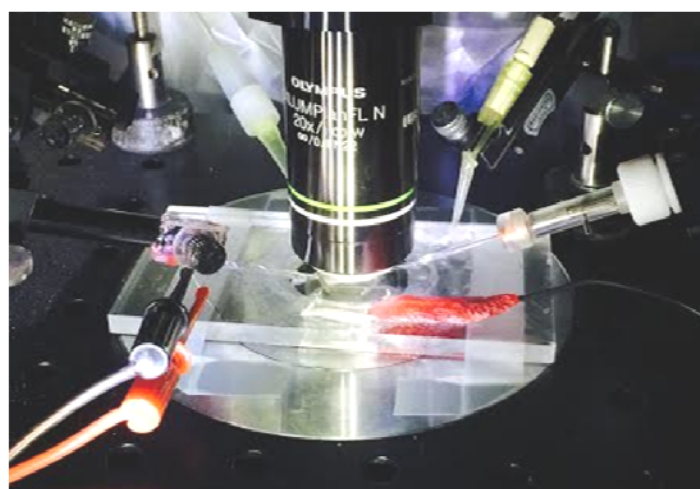


図 4-2-2. 実験装置(チャンバー周辺の拡大写真)

3. 電気生理実験の実験手順

3-1. 細胞外電位記録

本研究の電気生理実験は Distal Dendrite・Medial Dendrite における短期可塑性の性質を調べることを目的としている。Paired Pulse 刺激に対する Distal Dendrite・Medial Dendrite の周波数特性(短期可塑性)は異なることは先行研究より分かっているが、同じ刺激を繰り返した場合の刺激周波数とその刺激回数依存性についての詳細な報告は無い。そこで刺激周波数を変えながら刺激回数を増やした場合、Distal Dendrite・Medial Dendrite でどのような応答を示すのか電気生理実験により調べた。

先行研究より短期可塑性はシナプス結合部位で生じることが分かっているため、細胞外電位記録法(2章7節参照)により LPP シナプス・MPP シナプス近傍における Sink 電流による細胞外の電位変化を計測することで、短期可塑性の性質を知ることができる。詳細な実験方法としては次のようになる。fEPSP の記録には Sutter Instrument 社のプラーで先端抵抗 2 ~ 5M Ω のガラス管を作成し、内液として ACSF を充填したガラス電極を使用した(Colino & Malenka, 1993; McNaughton, 1980)。刺激電極には同じように作成した 2 ~ 5M Ω のガラス管刺激電極を使用した。なお基準電極には塩素と銀線を化学反応させた銀-塩化銀電極(Ag/AgCl 電極)を用いた。

3-2. 刺激位置の同定

嗅内野からの投射経路は歯状回分子層の OML と MML にそれぞれ存在している(2章5節参照)。LPP もしくは MPP を正確に刺激できているか同定する必要がある。そこで刺激位置の同定のために LPP・MPP に対し Paired Pulse 刺激を行い、先行研究(2章6節参照)と照らし合わせ短期可塑性の違い(fEPSP の変化の違い)から刺激位置の同定を行った。

LPP の刺激は歯状回分子層の 2/3 より上部で、CA1 野になるべく近い OML 層に刺激電極と記録電極を挿入しインターバル 200ms の Paired Pulse 刺激を行った。MPP の刺激は歯状回分子層の中間部(MML)に刺激電極と記録電極を挿入しインターバル 200ms の Paired Pulse 刺激を行った。刺激位置に対応した短期可塑性が生じているか調べ、これによって LPP、MPP が刺激出来ていることを確認している。

以降すべての電気生理実験は、最初に Paired Pulse 刺激による刺激位置の同定が行われている。

3-2. 刺激プロトコルと解析方法

Distal Dendrite・Medial Dendriteにおける短期可塑性の性質の違いを調べるために、5発のトレインパルス刺激(5発の一定間隔の刺激)をインターバル 50ms ~ 10s の範囲で変えながら、LPP または MPP に電気刺激した。

電気刺激により歯状回分子層にある抑制性細胞が応答に影響する可能性があるため、抑制性受容体(GABA_A 受容体)のアンタゴニスト(阻害剤)である Picrotoxin (50 μ M)を ACSF に加えた場合と比較した。

実験で得られた波形にはローパスフィルタ(Gaussian 500Hz: CLAMPFIT9 (AXON CNS 社))を適用し、1 発目の刺激による fEPSP の振幅(peak amplitude)を 100%とし、2 発目以降の応答を標準化し比較した。

第 3 節 モデル構築

1. 細胞モデルとシミュレーション環境の選択

電気生理実験により得られた短期可塑性の性質に関するデータを元にモデル構築を行なった。本研究ではシミュレーション環境として汎用性の高い“NEURON” (Ver. 7, Yale University)(Hines & Carnevale, 1997)を採用した。NEURON には豊富なデータベース(Model DB)が用意されているため、先行研究により構築された様々な種類のモデルを利用することができる。

短期可塑性を生じさせる要因としてシナプス前細胞とシナプス後細胞の 2 つの可能性が考えられるが、先行研究より、Distal Dendrite・Medial Dendrite で見られる短期可塑性はシナプス前細胞の性質によるものであることが示唆されている(McNaughton, 1980)。そのためモデル構築は、LPP・MPP の短期可塑性の性質の違いは pre-synapse の性質によるものと仮定し行なった。そこで神経伝達物質の状態遷移モデルである Tsodyks ら(Tsodyks, Pawelzik, & Markram, 1998)の短期可塑性モデルである“ダイナミックシナプスモデル”(4章3節-2参照)と自身の生理実験の結果を元に、LPP・MPP における短期可塑性の性質を再現するモデルの作成を行った。また顆粒細胞自体の細胞モデルには Ferrant(2009)ら(Ferrante, Migliore, & Ascoli, 2009)が作成した顆粒細胞モデルを用いた。このモデルは顆粒細胞の形態データを元に作られたモデルで、樹状突

起として 32 個、細胞体として 4 個、軸索として 1 個のコンパートメントで構成されたマルチコンパートメントモデルであり(図 4-3-1)、顆粒細胞自体がもつ周波数応答特性を再現したモデルである。

シナプス結合はこの顆粒細胞モデルの細胞体より 140–230 μm の位置(Medial Dendrite の範囲)に 500 個ないし 100 個をランダムに配置した。一方で LPP シナプスは細胞体より 270 μm 以上離れた位置に同様な方法で配置した。

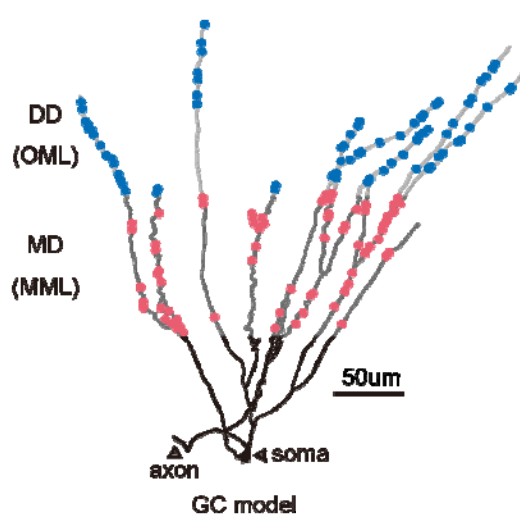


図 4-3-1. 歯状回顆粒細胞モデルの形態

※青丸は LPP-DD のシナプス結合部位、赤丸は MPP-MD のシナプス結合部位を表している。

2. 短期可塑性モデル(ダイナミックシナプスモデル)

シナプス伝達における神経伝達物質の状態遷移は次のようになる。

- ① pre-synapse の active zone にあるシナプス小胞に含まれている状態(回復状態)。
- ② 活動電位が pre-synapse に到達しシナプス間隙に放出され、受容体に結合可能な状態(活性化状態)。
- ③ pre-synapse にある Neuronal Transporter によってシナプス小胞に取り込まれたり、シナプス間隙を拡散したりして受容体に結合不可能である状態(不活性化状態)。

以上のようにシナプス結合部位にある神経伝達物質は放出と回収によって、回復状態・活性化状態・不活性化状態の3つの状態を遷移している(神経伝達の詳細については2章2節参照)。ただし厳密には神経伝達物質はシナプス間隙での加水分解や拡散により失われたり、細胞体で新たに合成され軸索末端に運ばれたりすることで増減を繰り返している。

Tsodyks らのダイナミックシナプスモデルとは、シナプス結合部位における神経伝達物質の総量が常に一定である(増減しない)と仮定した上で、神経伝達物質の状態遷移を3つの確率変数と4つの微分方程式で記述したモデルである(Tsodyks et al., 1998)。

このモデルではシナプスにある神経伝達物質は次の状態の内いずれかに存在し、図4-3-2のように遷移している。

- ① pre-synapse の active zone に結合したシナプス小胞内にある状態。.....Recovered
- ② シナプス間隙に放出され、受容体と結合可能な状態。.....Effective
- ③ 上記の①②以外で、再度放出可能になるのを待っている状態.....Inactive

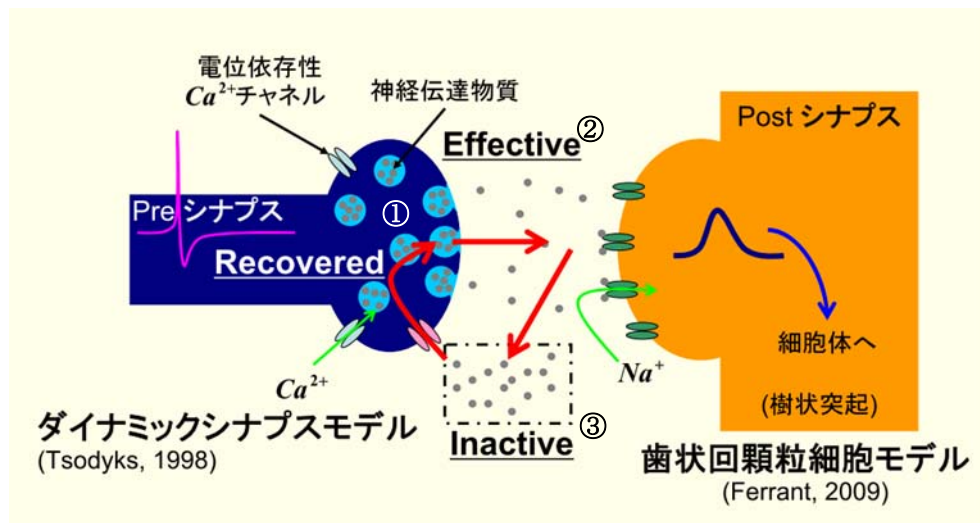


図 4-3-2. シナプス結合部位における神経伝達物質の放出と回収

神経伝達物質が Recovered, Effective, Inactive の状態をとる確率を、それぞれ確立変数 x, y, z を用いて以下の微分方程式で定義されている。なお添字の i はシナプス結合の番号を示している。

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \frac{z_i(t)}{\tau_{rec}} - u_i(t)x_i(t)\delta(t - t_{AP}) \quad (\text{式 4.1})$$

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = -\frac{y_i(t)}{\tau_{in}} + u_i(t)x_i(t)\delta(t - t_{AP}) \quad (\text{式 4.2})$$

$$\frac{dz_i(t)}{dt} = -\frac{z_i(t)}{\tau_{rec}} + \frac{y_i(t)}{\tau_{in}} \quad (\text{式 4.3})$$

ここで $\delta(t - t_{AP})$ はクロネッカーのデルタであり、pre-synapse の発火を表している。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 $u(t)$ は次の(式 4.4)によって定まる 0~1 の値を取る変数であり、pre-synapse 内に存在する神経伝達物質の放出割合を定めている(U は $u(t)$ の増加量を決定する 0~1 の値を取る定数)。

$$\frac{du_i(t)}{dt} = -\frac{u_i(t)}{\tau_{facil}} + U(1.0 - u_i(t))\delta(t - t_{AP}) \quad (\text{式 4.4})$$

式 4.1-4.3 にある τ_{rec} と τ_{in} は神経伝達物質の状態遷移の時定数を表し、 τ_{in} はシナプス間隙に存在する神経伝達物質が不活性化するまでの時定数。 τ_{rec} は不活性化した神経伝達物質が再び pre-synapse に取り込まれ、再放出可能となるまでの時定数。 τ_{facil} は pre-synapse の発火による活性化(神経伝達物質の放出割合の変化)の持続時間ウィンドウを決定する時定数である(図 4-3-3)。

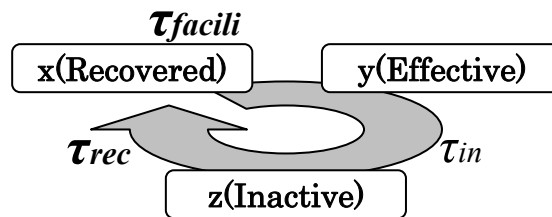


図 4-3-3. 確率変数と時定数の関係

また post-synapse におけるコンダクタンス g_i 変化とチャネルから入力される電流 I_i の値は以下の 2 つの式によって定義されている。

$$\frac{dg_i(t)}{dt} = -\frac{g_i(t)}{\tau_{in}} + w_i u_i(t) x_i(t) \delta(t - t_{AP}) \quad (\text{式 4.5})$$

$$I_i(t) = g_i(t)(V - V_{in}) \quad (\text{式 4.6})$$

ここで w_i はシナプス結合荷重を表している。 V は膜電位、 V_{in} は反転電位を表している。

第4節 コンピュータシミュレーション実験

LPP・MPP へのさまざまな時系列の入力によって顆粒細胞がどのような応答を示すのか調べ、情報処理に対する短期可塑性の影響を明らかにするため、構築したモデルを用いたコンピュータシミュレーションにより入力パターンと顆粒細胞の出力の関係を調べた。用いた入力パターンは以下の4つの条件である。

1. ランダム入力

平均周波数の異なるランダム入力で Distal Dendrite または Medial Dendrite へ入力する情報が短期可塑性の周波数特性と入力の回数依存性によってどのような影響をうけているのかを検証した。Distal Dendrite または Medial Dendrite にポアソン分布に従うランダムな刺激系列を 2 秒間 100 箇所に入力し、その時の細胞体の膜電位変化をシミュレーションした。またランダムな刺激系列については平均周波数を 0.1 Hz、1 Hz、5 Hz、10 Hz、20 Hz に変更して行った(図 4-4-1)。

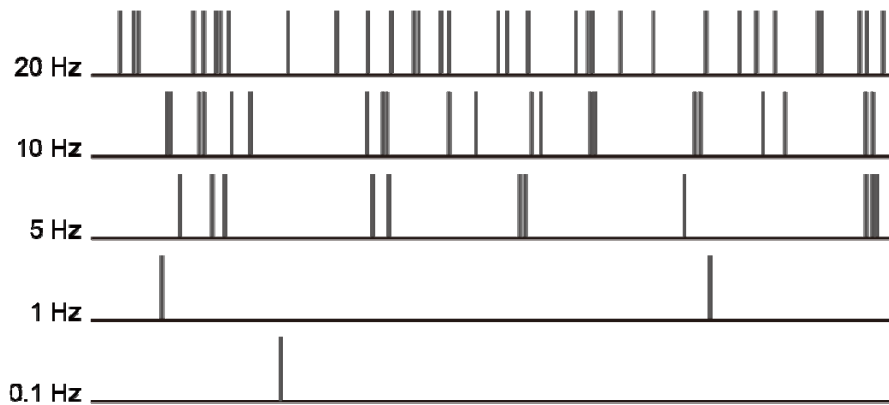


図 4-4-1. ランダム入力の場合

2. バースト入力

MPP-MD シナプスは短期抑圧を生じる性質がある(2章6節参照)。このことから応答の減衰と回復が効果的に繰り返される入力パターンが存在すると考えた。ここではどのような入力がある MPP-MD シナプスにとって効果的な入力であるか調べるために、入力の平均周波数を一定にし、ランダムからバーストに変化する時系列を作成した。この入力により顆粒細胞がランダム入力とバーストのどちらにより応答を示すのか調べた。応答の評価には顆粒細胞モデルの平均発火回数を用いた。また時系列の作成には以下の式を使用している。

$$f = \frac{RD}{L} \quad (\text{式 4.7})$$

f : 入力の全体の平均周波数 [Hz]

R : バースト内の平均周波数 [Hz]

L : バーストの間隔 [ms]

D : バーストしている期間 [ms]

f の値は 5Hz に固定し、 R は 5~45Hz、 L は 500ms~83ms にそれぞれ設定した。なお D の値はパラメータ f 、 R 、 L が定まると自動的に定まる変数である。※式 4.7 を変形すると $D = fL/R$ であり、変数 D は定数 f と変数 R 、 L に依存して定まる。

3. 複雑な時系列をもつ入力

MEC 第 2 層の Grid cell は、その細胞がもつ場所受容野に近づいたとき発火頻度を上昇させる(2 章 3 節参照)。したがって Grid cell の発火はシングルパルスの発火からバースト発火まで時間とともに変化していると考えられる。ここでは単純なバースト入力だけでなく、シングルパルス入力やバースト入力確率的に生じる状況を想定し、様々な入力パターンが含まれる複雑な時系列を持つ入力に対して顆粒細胞がどのような応答を示すのか調べた。使用した入力パターンは単純マルコフ過程により作成した。この単純マルコフ過程は S (Short interval) と L (Long interval) を出力する。 S から S への状態遷移は確率的に決定(S から S への状態遷移確率 P) し、その他の状態遷移確率($1-P$) は S から L への状態遷移確率に従って自動的に定まる(図 4-4-2, 右)。ここでは S を出力した場合のインターバルとして $5\text{ms} \sim 25\text{ms}$ の範囲、 L のインターバルとして 83ms (12Hz) $\sim 500\text{ms}$ (2Hz)、 S から S への状態遷移確率 $P = 0.1 \sim 0.9$ の条件で刺激系列を作成しシミュレーションを行った。また MPP-MD 間のシナプス荷重を 0.125 (Weak weight)、 0.20 (Medium weight)、 0.25 (Strong weight) の 3 つの状態に設定して比較した。また L のインターバルによって顆粒細胞への入力発数が変化するため、入力発数が同じになるようにシミュレーション時間を調節している。ここでは顆粒細胞モデルへの入力と出力の IO 比を求め応答を評価した。

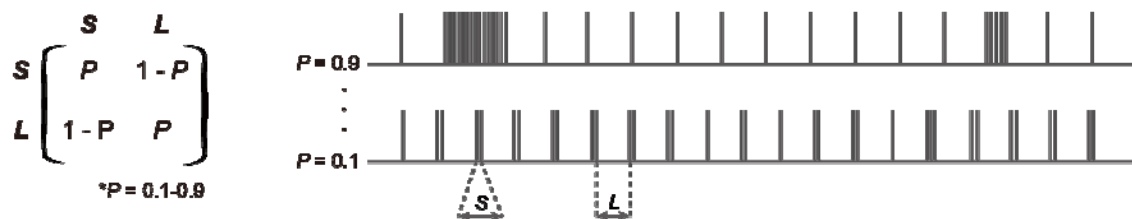


図 4-4-2. マルコフ過程により生成した複雑な時系列をもつ入力パターン

4. 非空間情報の入力による応答の変化

ここでは Distal Dendrite への入力と Medial Dendrite への入力が同時に存在した場合に顆粒細胞の発火応答がどのように変化するか調べた。先行研究より MEC 第 2 層の Grid cell の発火は θ 周期の発火であることが報告されている(2 章 3 節参照)(Alonso & Garcia-Austt, 1987; Deshmukh et al., 2010)。また θ 周期のバーストパターンは海馬で LTP を誘導させる刺激として広く利用されていることから、この実験では Medial Dendrite へ入力パターンとして θ バーストパターンを使用した。この θ バーストパターンではバースト開始から次のバーストまでの間隔を 125ms としバースト内のインターバルを 5~25ms、バースト内の発数を 1~5 までの範囲でシミュレーションを行った。また Distal Dendrite への入力として平均周波数 10Hz、20Hz のランダム入力を同時に行った(図 4-4-3)。ここでは顆粒細胞モデルへの MPP からの入力と顆粒細胞の出力の IO 比を求め応答を評価した。

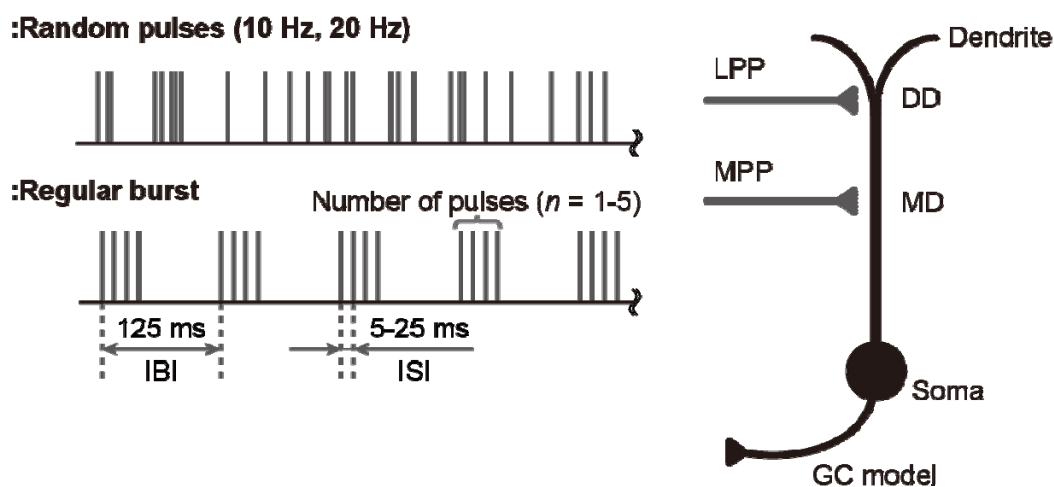


図 4-4-3. シータバースト入力とランダム入力の入力プロトコル

第5章 実験結果

第1節 DD・MDにおける短期可塑性の性質

通常の ACSF 条件(Control 条件)下で Distal Dendrite へ刺激を行った場合、1Hz 以下の刺激では応答に変化は見られず、常に一定の fEPSP を記録した(図 5-1-1.bc)。2Hz ~10Hz では 2 発目の fEPSP の振幅に増加が見られた(図 5-1-1.d-f)。20Hz 以上のインターバルでは 2~5 発目の fEPSP の振幅がすべて減少する傾向が見られた(図 5-1-1.g)。このことから、Distal Dendrite の応答は刺激回数と刺激の周波数に依存しており、10Hz 以下の入力であれば応答は 100%より減衰せず、それ以上の周波数では応答が減衰することがわかった。

Picrotoxin を加えて実験したところ Distal Dendrite へ刺激を行った場合、5Hz 以下の周波数では Control 条件下と同じ応答を示したが、それ以上の周波数では Control に比べ応答が上昇する傾向があることがわかった(図 5-1-1.fg)。なお 20Hz インターバルでの DD 刺激における Control 条件と Picrotoxin 条件の応答に対し t 検定を行なった結果、2 発目: $p < 0.05$ 、3~5 発目: $p < 0.1$ であった。

Medial Dendrite へ刺激を行った場合、0.1Hz 以下の刺激では応答に変化は見られない(図 5-1-1.b)。しかし 1Hz 以上のインターバルでは 2~5 発目の fEPSP がすべて減少する傾向が見られた(図 5-1-1.c-g)。このことから、Medial Dendrite の応答は刺激回数と刺激の周波数に依存しており、1Hz 以上の入力に対し応答が 100%より減衰することがわかった。また Medial Dendrite では Picrotoxin を加えた場合にも同様な応答を示し Control 条件から変化はなかった。

なお先行研究である Paired Pulse 刺激による応答(抑制をブロックした条件下; 2章 6 節参照)と、今回の実験(2 発目の刺激による応答)を比較すると、顆粒細胞の応答は同様な傾向であった。また Distal Dendrite の応答に一部違いが見られるが、Paired Pulse 刺激による応答は、細胞外カルシウム濃度や実験中の ACSF 温度に影響を受けることが先行研究より報告されていることから(McNaughton, 1980; Petersen, et al., 2013)、実験環境の違いが原因であると考えられる。

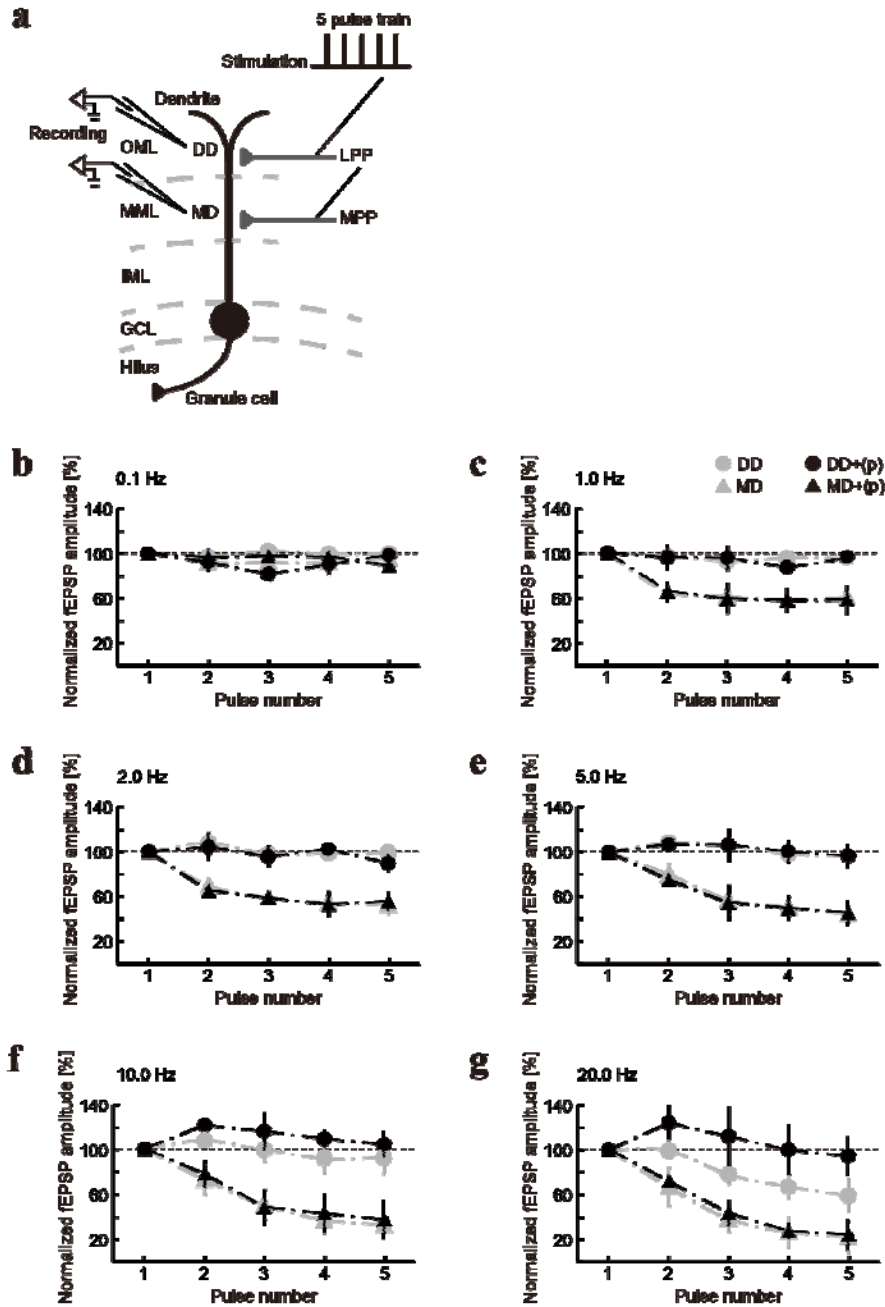


図 5-1-1. DD・MD における周波数特性

a) 刺激のプロトコル。

b-g) 計測した周波数特性と刺激回数依存性。縦軸に刺激の 1 発目による応答を 100%として続く応答変化をプロットしている(横軸は刺激の回数を示す)。●は DD の応答、▲は MD の応答を示し、シンボルの色はグレーが Control 条件、ブラックが抑制性入力を阻害した条件を示している。(Control 条件: n=6, Picrotoxin 条件: n=9)

第2節 短期可塑性を再現したモデル構築

トレインパルス刺激(インターバル 50ms~10s に固定した 5 発の連続する刺激入力)による応答シミュレーションを繰り返し行い、電気生理実験により計測された実験結果(Picrotoxin を加えた条件での結果)と比較しながらデータフィッティングを行った。なおモデルの応答の評価には細胞体における膜電位変化を用いている。電気生理実験により計測されている短期可塑性の違いは、先行研究よりシナプス前細胞の違いによって生じていると考えられるため、短期可塑性モデルのパラメータに対して、実験データとの最小二乗誤差が最小となるパラメータの組み合わせを自作のプログラムにより探索した。

以下の表はデータフィッティングの結果得られたパラメータと、電気生理実験結果との比較を示している(表 5-2-1、図 5-2-1)。各パラメータについては(4章3節参照)

	DD	MD
τ_{rec}	248 ms	3977 ms
τ_{facili}	133 ms	27 ms
τ_{in}	1 ms	1 ms
Use	0.2	0.3

表 5-2-1. 設定したパラメータの値

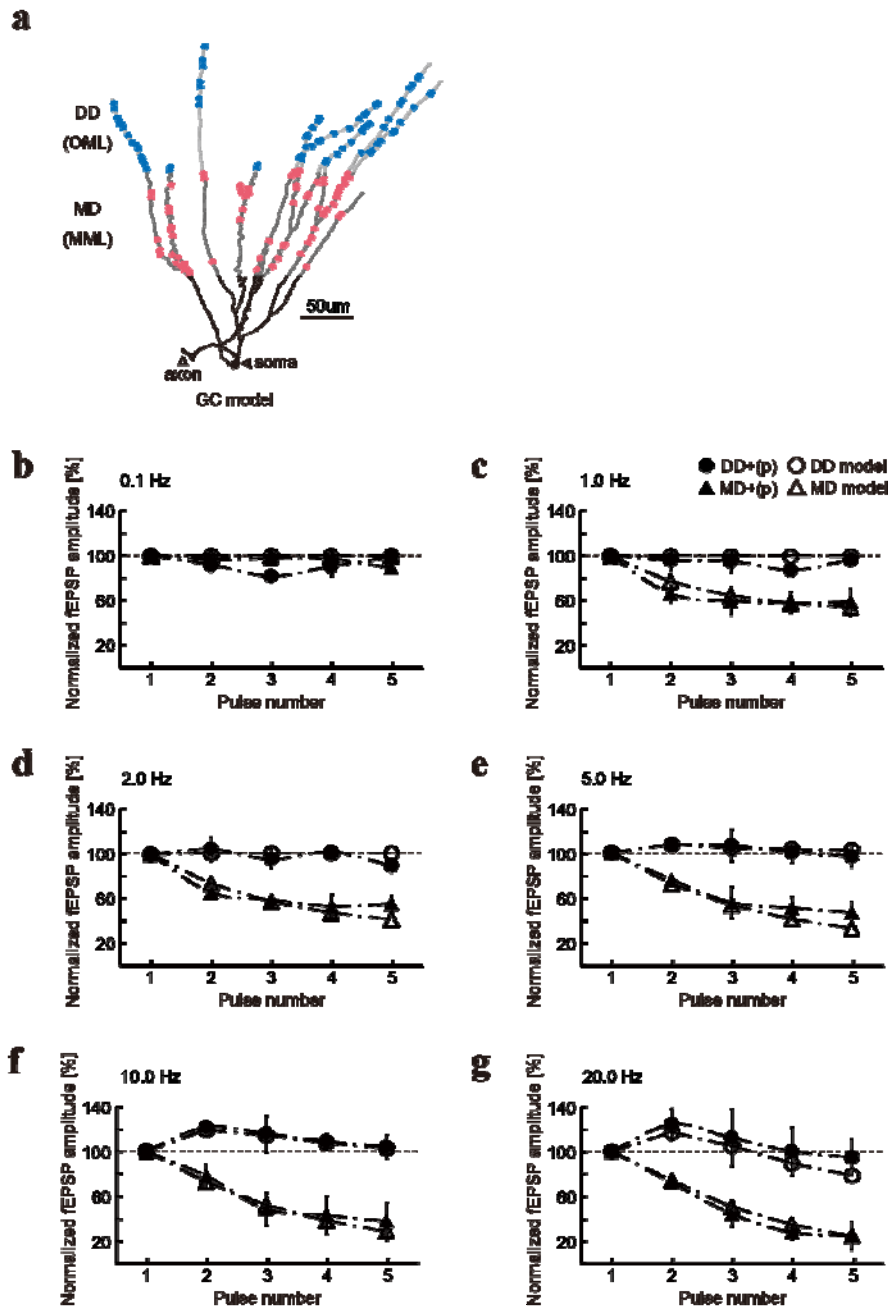


図 5-2-1. DD・MD におけるデータフィッティングの結果

- a) 顆粒細胞モデルの形状と DD、MD のシナプス結合部位を示している。青丸は LPP-DD シナプス、赤丸は MPP-MD シナプスを示す。
- b-g) ●は DD の生理実験結果、▲は MD の生理実験結果。○は DD への入力をシミュレーションした結果、△は MD への入力をシミュレーションした結果を示している。また刺激のインターバルは図 5-1-1 と同様である。

第3節 コンピュータシミュレーション結果

1. ランダム入力による応答シミュレーション

ランダムな入力に対しては Distal Dendrite と Medial Dendrite では異なる応答を示した(図 5-3-1)。Distal Dendrite ではランダム入力の入力平均周波数が上昇するにつれて膜電位の上昇が見られる。一方 Medial Dendrite ではランダム入力の開始 250ms 以内であれば平均周波数に応じた膜電位の上昇が一時的に見られるが、その後応答が減少し 0.1Hz 以外の周波数入力に対しては常に同じレベルの膜電位応答を示した。

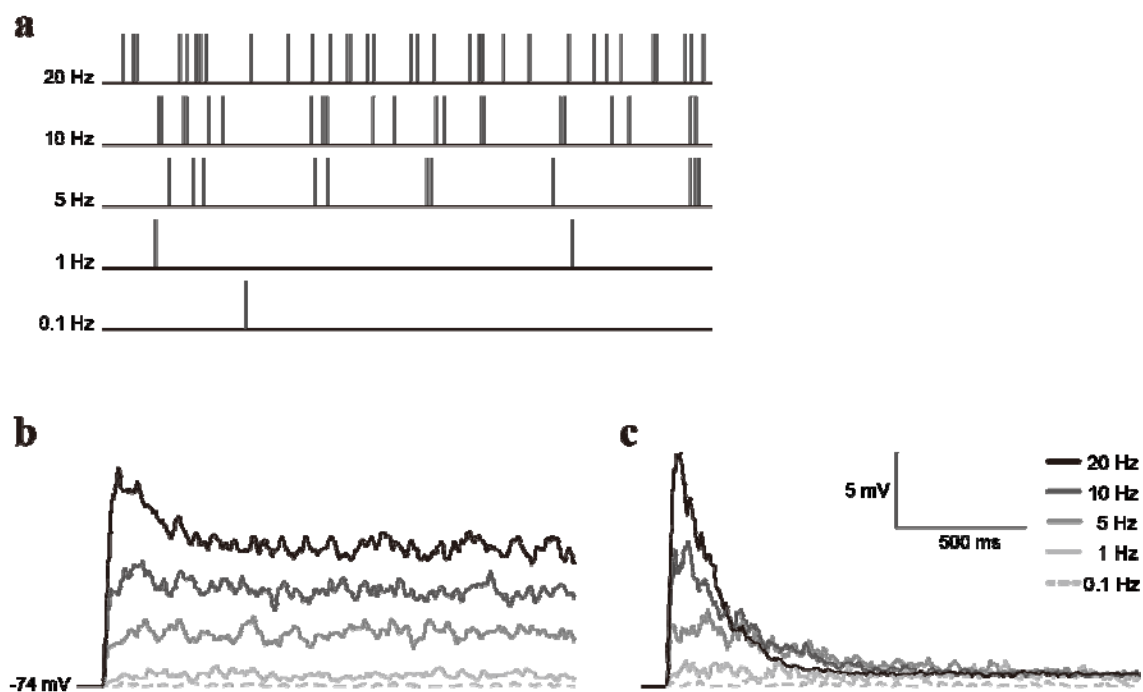


図 5-3-1 ランダム入力による顆粒細胞モデルの応答シミュレーション結果

- a) ランダム入力の例。横軸は 2 秒間を示している。
- b) LPP にランダム入力を行ったときの応答シミュレーション結果。細胞体の膜電位変化を示している。またトレースの色はランダム入力の平均周波数の違いを示している。
- c) MPP にランダム入力を行ったときの応答シミュレーション結果。

2. バースト入力による応答シミュレーション

平均発火頻度 f を 5Hz に固定し、発火パターンをランダムからバーストに変化させた入力を Medial Dendrite に行ったときの顆粒細胞モデルの発火応答をシミュレーションした(図 5-3-2)。 $R = 5$ のとき入力パターンは完全なランダムとなり、 $R = 45$ のとき最もバースト入力となる。また L はバースト入力 that 繰り返される周期を示している。この結果から顆粒細胞を最も活性化させる Medial Dendrite の入力パターンは低頻度に繰り返されるバースト入力であることがわかる。

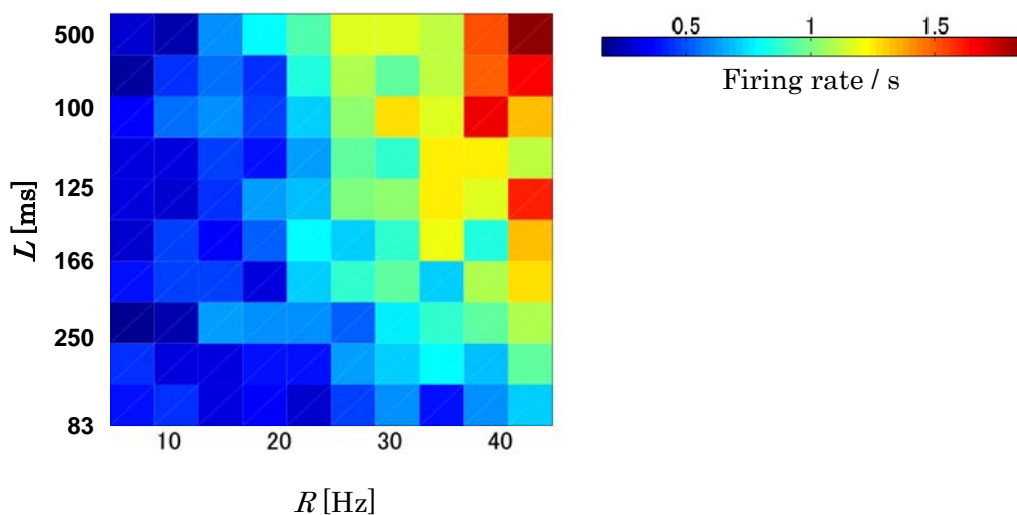


図 5-3-2. ランダム入力からバースト入力に変化させたときの応答シミュレーション

横軸は入力のバースト性を示しており、 R の値が大きいほどバースト入力となる。また縦軸はバーストが繰り返される頻度 L を示している。カラーマップは顆粒細胞の平均発火頻度を示している。

3. 複雑な時系列をもつバースト入力による応答シミュレーション

Medium weight の条件下についてみると、 L のインターバルが 500ms(2Hz) の場合では $S = 7\sim 17$ ms、状態遷移確率 0.2 のとき最も O/I 比が高くなることが分かった(図 5-3-3,c-1)。一方で、 L のインターバルを 125ms(8Hz) にした場合、 $S = 7\sim 10$ ms、状態遷移確率 0.7 のときに最も IO 比が高くなることが分かった(図 5-3-3,c-3)。図の一つ一つのパネルはすべて異なる時系列をもつ入力パターンである。従って特定の入力にのみ応答を示している場合 IO 比が高くなり、かつその面積が最も小さくなる。そのような傾向は L のインターバルが 125ms(8Hz) のときに見られた。

その他の weight についてみると、Medium weight と同様な傾向があり、 L のインターバルが 125ms(8Hz) (図 5-3-3,d-3) や 250ms(4Hz) (図 5-3-3,b-2) のとき IO 比が高くなりかつその面積が最も小さくなる傾向が見られた。

これらのことから Medial Dendrite では L のインターバル、 S のインターバル、状態遷移確率 P の 3 つの条件によって最も Medial Dendrite を活性化させることが出来る入力パターンが存在していることが分かった。

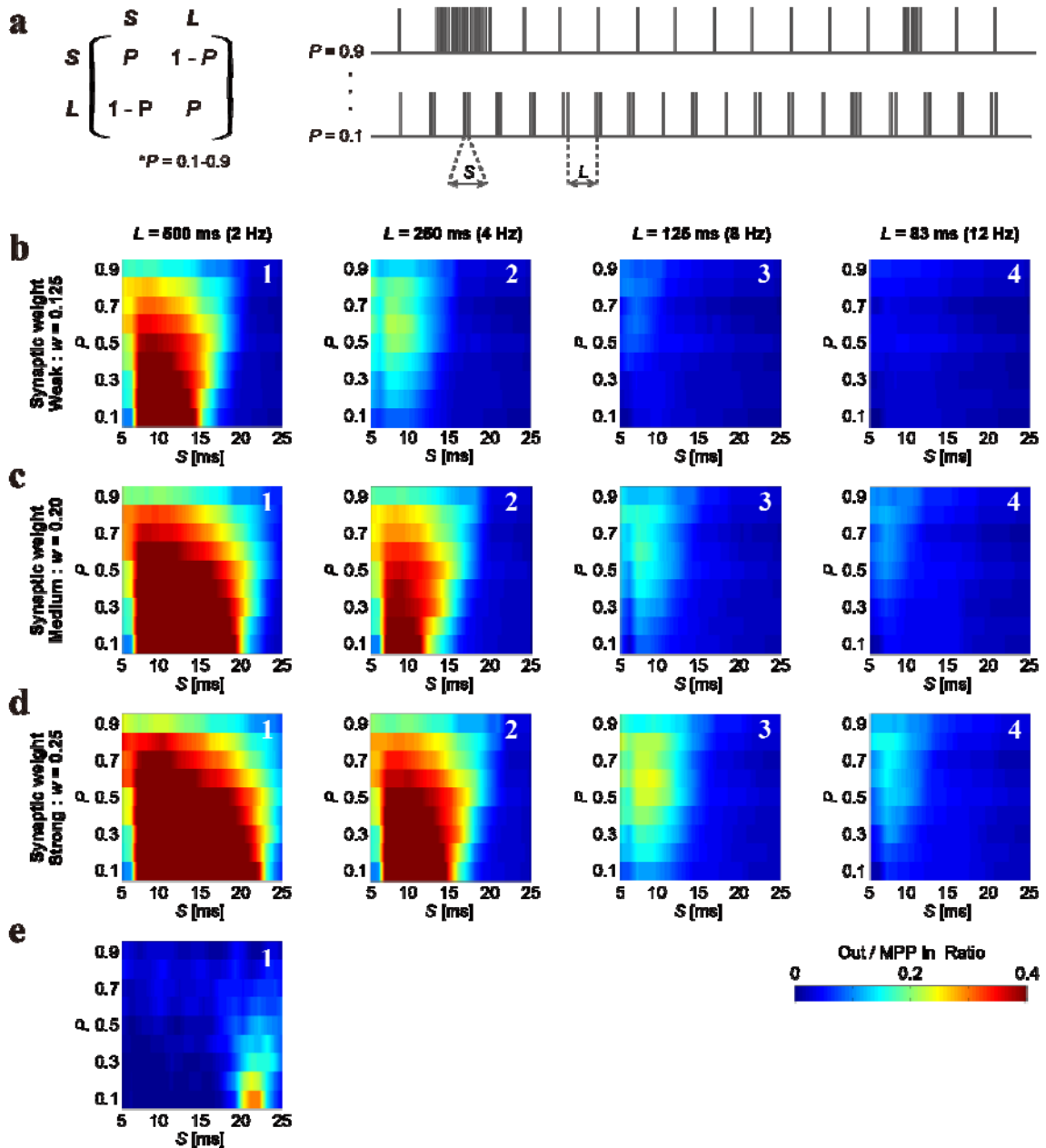


図 5-3-3. 複雑な時系列をもつバースト入力による応答シミュレーション

- a) 一次マルコフ過程とそれにより生成される時系列の例。
- b~d) 顆粒細胞の発火応答。横軸は S インターバルの値、縦軸は一次マルコフ過程の遷移確立 P を示している。 L インターバルはパネルの最上部に示している。またカラーマップは IO 比を示している。
- e) パネル d-1 と c-1 の差分。パネル c-1 と比較してパネル d-1 で応答が増えたのは $S = 20 \cdot P = 0.1$ 周辺のみである。

このシミュレーションで使用している入力の時系列は一次マルコフ過程から生成しているため、バースト入力やシングルパルスなど複数の特徴を含んだ入力である。一方でMPPの出力元であるMEC第2層のGrid cellは場所受容野上にいるときに θ 周期のバースト発火を行っている(2章3節参照)。また単純なバースト入力に対する応答シミュレーションの結果からも、MPP入力にとってバースト入力が必要な情報源となっている可能性がある。そこで図5-3-3のシミュレーション結果を解析することで、バースト入力と顆粒細胞応答間の相互情報量を算出した。その結果どのweightでも $L = 8 \sim 12\text{Hz}$ (θ 周期の入力)のとき相互情報量が最大となることがわかった(図5-3-4)。

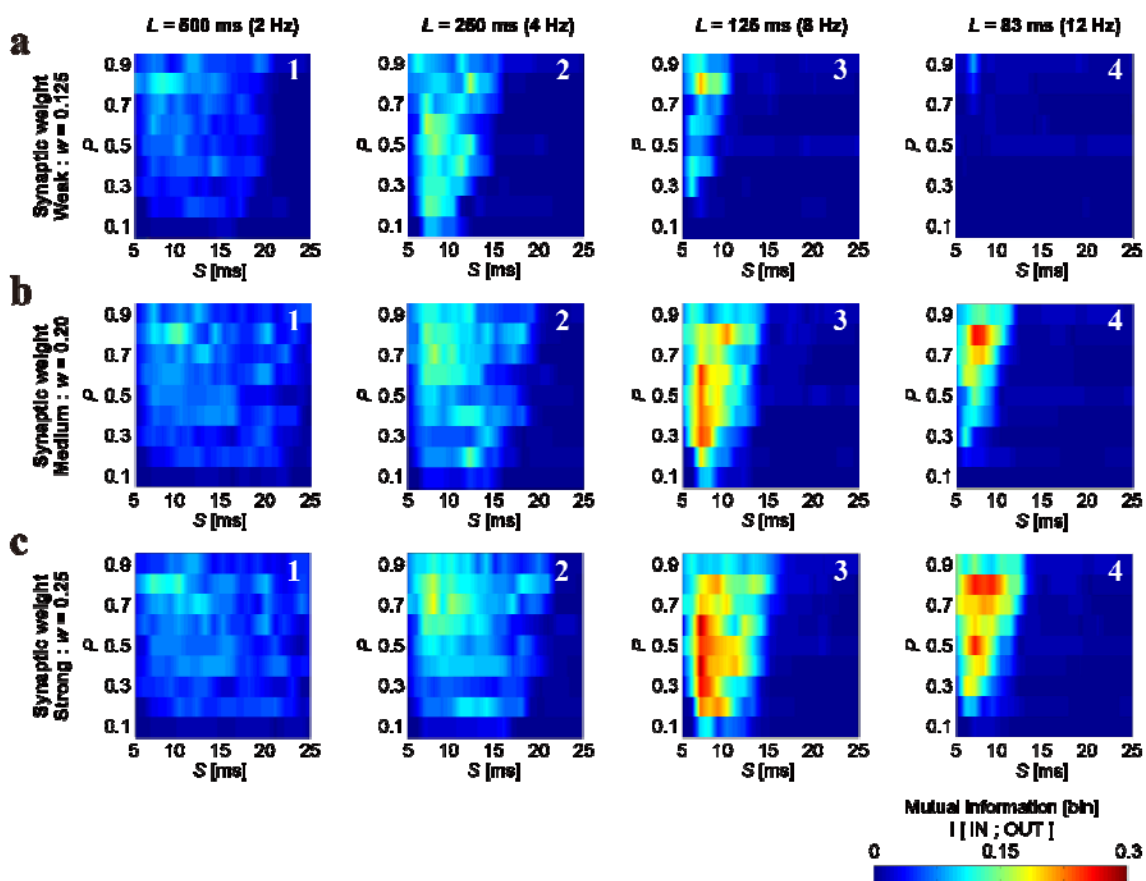


図 5-3-4. 相互情報量による解析結果

a~c) ISI が 25ms 以下となっているときの入力を“バースト”と定義した際のバースト入力と顆粒細胞の出力間の相互情報量。横軸は S インターバルの値、縦軸は一次マルコフ過程の遷移確立 P を示している。 L インターバルはパネルの最上部に示している。またカラーマップは相互情報量[bit]を示している。ビン幅は 50ms に設定している。

4. 非空間情報の入力による応答の変化

これまでのシミュレーション実験の結果からバースト入力がある *Medial Dendrite* への入力として重要な意味を持つことを示した。特に *Grid cell* の発火は θ 周期のバースト発火であることが分かっている(2章3節参照)。ここでは θ 周期のバースト入力による顆粒細胞の応答シミュレーションを行った。また非空間情報としてランダム入力を入力することでどのように顆粒細胞の応答が変化するかを検証した。

図 5-3-5 の右のパネルは θ 周期のバースト入力を行ったときの顆粒細胞モデルの応答を示している。 θ 周期に 3 発のバースト ($ISI=10ms$) 入力があるときに顆粒細胞の発火が多いことがわかる。また *Distal Dendrite* 入力として平均周波数 10Hz、20Hz の入力を行ったときは *Medial Dendrite* へ θ 周期の 3 発バースト ($ISI=10ms$) 入力があるとき顆粒細胞が活性化することがわかった(図 5-3-5, c,d)。

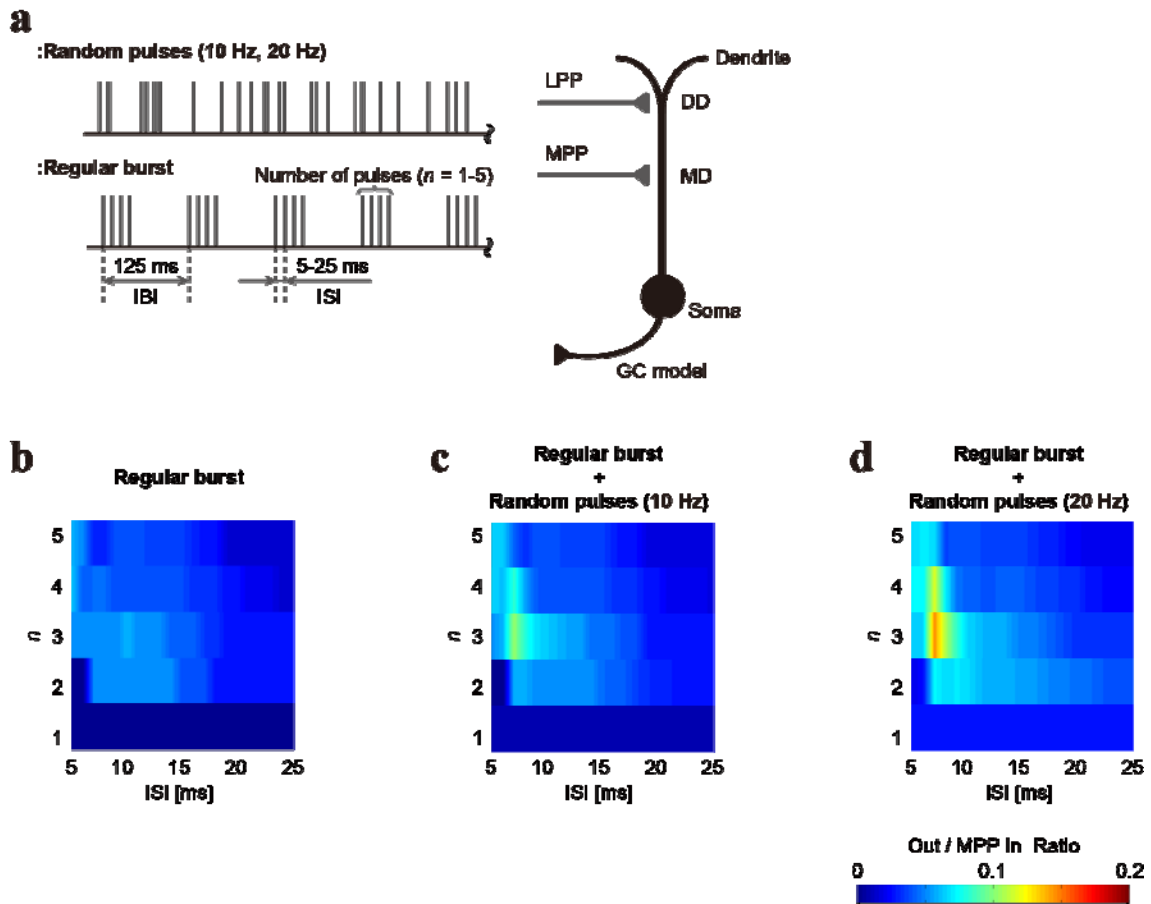


図 5-3-5. θ 周期のバースト入力による顆粒細胞の応答シミュレーション

- a) 入力のプロトコル。
- b) θ バースト入力のみを MD へ入力したときの応答。カラーマップは MD 入力と顆粒細胞の発火間の IO 比を示している。
- c) MD への θ バースト入力と同時に DD へ平均周波数 10Hz のランダム入力をしたときの応答。
- d) c と同様に平均周波数 20Hz のランダム入力をしたときの応答。

第6章 考察

1. トレインパルス刺激による応答

ラットの海馬急性スライスを用いて Distal Dendrite と Medial Dendrite へトレインパルス刺激を行うことで、歯状回顆粒細胞の LPP-DD シナプスと MPP-MD シナプスの刺激インターバルによる周波数応答特性と、刺激回数依存性を計測した。この結果 LPP-DD シナプスと MPP-MD シナプスでは異なる周波数応答特性と刺激回数依存性があることを確認した。抑制性入力を阻害した条件において LPP-DD シナプスではインターバル 50ms の刺激でも 1 発目の刺激による応答と同程度の応答が持続的に見られることから、LPP-DD シナプスは入力周波数による短期可塑性の効果は小さいと考えられる。一方で MPP-MD シナプスではインターバル 1000ms で刺激した場合でも短期可塑性による応答減衰が見られたことから、入力の周波数によって短期抑圧の効果が強く生じていると考えられる。

2. モデル構築

電気生理実験の結果を用いてダイナミックシナプスモデル(Tsodyks et al., 1998)のパラメータを顆粒細胞にデータフィッティングした。その結果、表 5-2-1(5章 2節参照)のように Distal Dendrite と Medial Dendrite では不活性化の時定数 τ_{rec} と神経伝達物質の放出効率に関する時定数 τ_{facili} に違いが見られた。時定数 τ_{rec} は不活性化した神経伝達物質が再放出可能になるまでの時定数であるため、MPP-MD シナプスでは約 4 秒間神経伝達物質を前回放出した影響が残る可能性がある。一方で LPP-DD 側では放出効率に関する時定数 τ_{facili} に MPP-MD シナプスとの違いが見られる。ダイナミックシナプスモデルを作成した Tsodyks らによると、この時定数は pre-synapse 内の Ca^{2+} 濃度上昇などによって神経伝達物質の放出が促進されている期間に関する時定数として定義している。LPP の短期増強がどのようなメカニズムで生じているのかについては詳細が分かっていないが、LPP-DD で見られる短期増強も Tsodyks らの仮定と同様に pre-synapse 内の Ca^{2+} 濃度上昇が関係している可能性がある。

3. ランダム入力による応答シミュレーション

次に構築したモデルを利用して Distal Dendrite と Medial Dendrite にランダム入力を行なったときの顆粒細胞の応答シミュレーションを行なった。その結果 Distal Dendrite への入力では入力周波数に応じて膜電位が上昇していた(図 5-3-1,b)。これは Distal Dendrite 側では短期可塑性による情報処理は余り行われず、Distal Dendrite へ入力された非空間情報をそのまま反映して膜電位の調整を行なっている可能性がある。実際に Distal Dendrite への投射元である LEC 第 2 層の細胞は感覚情報に応じてランダムな発火応答を示す傾向がある(Deshmukh & Knierim, 2011; Xu & Wilson, 2012; Young et al., 1997)ことから、非空間情報は顆粒細胞にとってバイアスとして機能している可能性がある。一方で Medial Dendrite 側では入力周波数に応じた膜電位の調節は見られず、膜電位が一過性に上昇するだけであった(図 5-3-1,c)。このことは MPP-MD シナプスからの入力では膜電位の調整によるバイアスとしての機能は小さいと考えられる。しかし入力の開始時点では膜電位が一過性に上昇することから Medial Dendrite 側では入力のタイミング検出を行なっている可能性がある。先行研究より Medial Dendrite への投射元である MEC 第 2 層の Grid cell は空間情報に応じて周期的な発火を行なっている(Alonso & Garcia-Austt, 1987; Deshmukh et al., 2010; Jeewajee et al., 2008; Sullivan et al., 2014)。したがって Medial Dendrite は周期的に繰り返される入力に対する入力タイミングの検出を行なっている可能性がある。

4. バースト入力による応答シミュレーション

Medial Dendrite での短期可塑性はモデルのパラメータから考察すると神経伝達物質の枯渇が原因であると考えられる。したがって放出可能な神経伝達物質の回復と減少を繰り返すことが、MPP-MD シナプスにとって最も効率的に顆粒細胞を活性化させ、情報を伝達できる方法であると考えた。そこで MPP-MD シナプスにとって最も効率的な入力パターンがどのようなものであるかランダム入力からバースト入力まで入力パターンを変化させて顆粒細胞の応答を検証した。その結果ランダム入力は MPP-MD シナプスにとって最も効率が悪く、低い周期で繰り返す高頻度なバースト入力が顆粒細胞を活性化させるのに最適な入力であることがわかった(図 5-3-2)。MEC 第 2 層の細胞は Grid cell であるため、動物の位置によって定期的に θ 周期の発火を繰り返している

考えられる。したがって Grid cell から MPP-MD シナプスへの入力、顆粒細胞を活性化させるのに適した入力となっているかもしれない。

5. 複雑な時系列を持つ入力による応答シミュレーション

MPP-MD シナプスにとって最適な入力はバースト入力であることは示したが、MPP-MD シナプスへの入力はより複雑な時系列をもつ入力である可能性がある。そこで一次マルコフ過程を利用して作成した複雑な時系列を持つ入力を MPP-MD シナプスに行なったところ、単純なバースト入力を行なったときの結果と同様に低周期で繰り返す高頻度なバースト入力最も顆粒細胞を発火させている(図 5-3-3,b-1,c-1,d-1)。一方で、一つ一つのパネルはバーストのパターンを示していることから、高頻度でかつ最少の面積で発火しているバーストパターンがあることがわかった(図 5-3-3,b-2,c-3,d-3)。これは MPP-MD シナプスには L のインターバル、 S のインターバル、状態遷移確率 P の 3 つの条件によって最も顆粒細胞を活性化させることが出来る入力パターンが存在していることを示唆している。そこで、MEC 第 2 層の細胞は空間情報に応じて周期にバーストすることから、複雑な時系列の入力に含まれるバースト情報が顆粒細胞の出力にどの程度反映されているのか調べるために、マルコフ過程により生成した時系列に含まれるバーストと顆粒細胞の発火との相互情報量を求めた。その結果 L のインターバルが 8~12Hz のときに相互情報量が最大となることが分かった(図 5-3-4,a-3,b-3,c-4)。これは空間情報としての 8Hz 周期付近のバースト入力に、最も情報量がある可能性を示唆している。

6. 非空間情報の入力による応答の変化

最後に θ 周期のバースト入力(空間情報)に対して、非空間情報がどのような影響を持っているのか調べた。その結果、非空間情報の入力がない場合でも、MPP-MD シナプスへの θ 周期のバースト入力にはバース内の発数 n とバースト内 ISI の組み合わせによって、最も顆粒細胞を活性化させる入力パターンが有ることがわかった(図 5-3-5,a)。一方で非空間情報の入力が同時にある場合、最も顆粒細胞を活性化させる θ 周期の入力パ

ターンを変えることなく、顆粒細胞の発火率のみを変更することができることがわかった(図 5-3-5,cd)。これは LPP-DD シナプスへのランダム入力がある MPP-MD シナプスへの θ 周期のバースト入力の情報に対するバイアスとして働いている可能性を示唆している。

7. 非空間情報と空間情報の情報処理

以上の結果から顆粒細胞に入力される空間情報と非空間情報は、それぞれのシナプス結合部位の短期可塑性によって入力パターンが処理されている可能性があることがわかった。また短期減衰は MPP-MD シナプスで強固であるため、Medial Dendrite において入力された空間情報から適切なバーストパターンを区別している可能性がある。一方で非空間情報に対しては短期可塑性の影響が弱く、入力される情報の周波数に応じて顆粒細胞にバイアスをかけている可能性を示した。したがって歯状回顆粒細胞では樹状突起に沿った異なる位置に入力される情報は以上のような仕組みによって処理されている可能性がある。またこのようなメカニズムにより生じる顆粒細胞の活動は θ 周期であり、この情報は CA3 や CA1 に送られる。記憶は CA3 や CA1 において θ 周期の活動に伴って形成されていることが報告されている(Pignatelli, et al., 2012; Wagatsuma and Yamaguchi 2007)ことから、非空間情報により変調された空間情報(変調された θ 周期の情報)は海馬に記憶として保存されていると考えられる。空間情報の海馬依存的宣言記憶は非空間情報によって促進されているという報告があるが(Rasch, Buchel, Gais, & Born, 2007)、歯状回における空間情報と非空間情報の統合はこの細胞レベルのメカニズムを示している可能性がある。

本研究は抑制細胞の働きやその他の影響について考慮していないが、歯状回には数種類の抑制性細胞が存在している(Dyhrfeld-Johnsen, et al., 2007)。今回行なった生理実験の結果(図 5-1-1)からも抑制細胞がバースト入力などの時系列を持つ入力に影響を与えることは十分に考えられる。またノルアドレナリンやドーパミンなどの広範囲調節系が歯状回の短期可塑性に影響を与えることが報告されている(Ito & Schuman, 2012)。したがって歯状回における情報処理を解明するために今後は周辺の細胞からの影響も考慮しなければならないと考えている。

第7章 結論

歯状回に短期可塑性があり、その性質が投射経路によって異なることは古くから知られていた。しかし LPP-DD シナプスと MPP-MD シナプスの刺激周波数依存性と刺激回数依存性をコンピュータモデルとして作成した例はなく、これは本研究による成果の一つである。また異なる情報の統合メカニズムという問題は脳の情報処理を解明する上で重要な問題である。今回、空間情報と非空間情報の統合メカニズムについて研究した結果、空間情報は短期可塑性により処理され、非空間情報は顆粒細胞のバイアスとして働くことを示した。こ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。

以上のことから本研究の結論は、MPP-MD シナプスの短期可塑性がバースト(空間情報)に対する情報処理メカニズムの一部として機能し、非空間情報がバイアスとしての役割を持つことで、空間情報と非空間情報が統合されている可能性を明らかにした。一方で MEC 第2層の Grid cell は歯状回だけでなく CA3 にも投射があることから、歯状回と同様に短期可塑性による情報処理が CA3 でも行われている可能性が考えられる。また短期可塑性は脳の様々な領域で見られる現象であることから、神経細胞の情報処理としての考え方として利用できる可能性もあるのではないだろうか。

謝辞

本研究を進めるにあたり実験方法等、熱心にご指導して下さった相原 威 教授に深く感謝いたします。また博士論文審査において主査を担当していただいた礒村 宜和 教授、副査を担当していただいた小島 比呂志 教授、鮫島 和行 准教授に感謝致します。

本研究について有益なご指摘をしていただいた玉川大学 酒井 裕 先生、山形大学 藤井 聡 先生、九州工業大学 林 初男 先生、ニューヨーク大学 西山 誠 先生、Kyonsoo Hong 先生、理化学研究所 島崎 秀昭 先生に感謝致します。

電気生理実験を行うにあたり実験装置の使用法について多くのアドバイスを下さいました川崎医療福祉大学 福島 康弘 先生、また共に研究室で研究を行った杉崎 えり子 先生、佐村 俊和 先生、上條 中庸 さん、近藤 将史 さんと研究室の皆様へ感謝を送りたいと思います。

なお本研究は玉川大学グローバル COE プログラム、および文部科学省科研費(21120006、23500186)からの援助を受けて行われました。

参考文献

- Alonso, A., & Garcia-Austt, E. (1987). Neuronal sources of theta rhythm in the entorhinal cortex of the rat. II. Phase relations between unit discharges and theta field potentials. *Exp Brain Res*, *67*(3), 502-509.
- Burwell, R. D., & Amaral, D. G. (1998). Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: interconnectivity and connections with the entorhinal cortex. *J Comp Neurol*, *391*(3), 293-321.
- Colino, A., & Malenka, R. C. (1993). Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat medial and lateral perforant paths in vitro. *J Neurophysiol*, *69*(4), 1150-1159.
- Deshmukh, S. S., & Knierim, J. J. (2011). Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex. *Front Behav Neurosci*, *5*, 69.
- Deshmukh, S. S., Yoganarasimha, D., Voicu, H., & Knierim, J. J. (2010). Theta modulation in the medial and the lateral entorhinal cortices. *J Neurophysiol*, *104*(2), 994-1006.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, *44*(1), 109-120.
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, *23*(2), 209-226.
- Ferrante, M., Migliore, M., & Ascoli, G. A. (2009). Feed-forward inhibition as a buffer of the neuronal input-output relation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(42), 18004-18009.
- Gasparini, S., & Magee, J. C. (2006). State-dependent dendritic computation in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *J Neurosci*, *26*(7), 2088-2100.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, *436*(7052), 801-806.
- Hines, M. L., & Carnevale, N. T. (1997). The NEURON simulation environment. *Neural Comput*, *9*(6), 1179-1209.
- Hjorth-Simonsen, A. (1972). Projection of the lateral part of the entorhinal area to the hippocampus and fascia dentata. *J Comp Neurol*, *146*(2), 219-232.
- Hjorth-Simonsen, A., & Jeune, B. (1972). Origin and termination of the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation. *J Comp Neurol*, *144*(2), 215-232.
- Igarashi, K. M., Lu, L., Colgin, L. L., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2014).

- Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature*, *510*(7503), 143-147.
- Ito, H. T., & Schuman, E. M. (2012). Functional division of hippocampal area CA1 via modulatory gating of entorhinal cortical inputs. *Hippocampus*, *22*(2), 372-387.
- Jeewajee, A., Barry, C., O'Keefe, J., & Burgess, N. (2008). Grid cells and theta as oscillatory interference: electrophysiological data from freely moving rats. *Hippocampus*, *18*(12), 1175-1185.
- Dyhrfeld-Johnsen, J., Santhakumar, V., Morgan, R. J., Huerta, R., Tsimring, L., & Soltesz, I. (2007). Topological determinants of epileptogenesis in large-scale structural and functional models of the dentate gyrus derived from experimental data. *J Neurophysiol*, *97*(2), 1566-1587.
- Krueppel, R., Remy, S., & Beck, H. (2011). Dendritic integration in hippocampal dentate granule cells. *Neuron*, *71*(3), 512-528.
- Lu, L., Leutgeb, J. K., Tsao, A., Henriksen, E. J., Leutgeb, S., Barnes, C. A., et al. (2013). Impaired hippocampal rate coding after lesions of the lateral entorhinal cortex. *Nat Neurosci*, *16*(8), 1085-1093.
- McNaughton, B. L. (1980). Evidence for two physiologically distinct perforant pathways to the fascia dentata. *Brain Res*, *199*(1), 1-19.
- Nishimura-Akiyoshi, S., Niimi, K., Nakashiba, T., & Itohara, S. (2007). Axonal netrin-Gs transneuronally determine lamina-specific subdendritic segments. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(37), 14801-14806.
- Petersen, R. P., Moradpour, F., Eadie, B. D., Shin, J. D., Kannangara, T. S., Delaney, K. R., et al. (2013). Electrophysiological identification of medial and lateral perforant path inputs to the dentate gyrus. *Neuroscience*, *252*, 154-168.
- Pignatelli, M., Beyeler, A., & Leinekugel, X. (2012). Neural circuits underlying the generation of theta oscillations. *J Physiol Paris*, *106*(3-4), 81-92.
- Rasch, B., Buchel, C., Gais, S., & Born, J. (2007). Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, *315*(5817), 1426-1429.
- Renno-Costa, C., Lisman, J. E., & Verschure, P. F. (2010). The mechanism of rate remapping in the dentate gyrus. *Neuron*, *68*(6), 1051-1058.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Stuart, G., & Spruston, N. (1998). Determinants of voltage attenuation in neocortical pyramidal neuron dendrites. *J Neurosci*, *18*(10), 3501-3510.
- Sullivan, D., Mizuseki, K., Sorgi, A., & Buzsaki, G. (2014). Comparison of sleep

- spindles and theta oscillations in the hippocampus. *J Neurosci*, 34(2), 662-674.
- Tsao, A., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2013). Traces of experience in the lateral entorhinal cortex. *Curr Biol*, 23(5), 399-405.
- Tsodyks, M., Pawelzik, K., & Markram, H. (1998). Neural networks with dynamic synapses. *Neural Comput*, 10(4), 821-835.
- Wagatsuma, H., & Yamaguchi, Y. (2007). Neural dynamics of the cognitive map in the hippocampus. *Cogn Neurodyn*, 1(2), 119-141
- Xu, W., & Wilson, D. A. (2012). Odor-evoked activity in the mouse lateral entorhinal cortex. *Neuroscience*, 223, 12-20.
- Young, B. J., Otto, T., Fox, G. D., & Eichenbaum, H. (1997). Memory representation within the parahippocampal region. *J Neurosci*, 17(13), 5183-5195.

研究実績

(1) 学術雑誌等に発表した論文、著書

[査読有り]

- 1) Hayakawa H., Samura T., Kamijo C. T., Sakai Y., and Aihara T.
“Spatial information enhanced by non-spatial information in hippocampal granule cells”
Cognitive Neurodynamics, Vol. 9, pp. 1-12, 2015, DOI: 10.1007/s11571-014-9309-x

- 2) Kamijo C.T., Hayakawa H., Fukushima Y., Kubota Y., Isomura Y., Tsukada M., Aihara T.
“Input integration around the dendritic branches in hippocampal dentate granule cells”
Cognitive Neurodynamics, Vol. 8, pp. 267-276, 2014, DOI: 10.1007/s11571-014-9280-6

(2) 国際会議における発表

(○印は発表者)

[ポスター・査読有り]

- 1) ○Hayakawa H., Kamijo C. T., Samura T., and Aihara T.
“Integration of non-spatial information and spatial information in hippocampal granule cells”
Society for Neuroscience2014, 129.01/C44, Washington D.C., USA, (Nov. 2014)

- 2) ○Hayakawa H., Kamijo T., Yamazaki Y., Fujii S., and Aihara T.
“Spatio-temporal interaction of inputs in hippocampal granule cells”
Society for Neuroscience2013, 800.12/D18, San Diego, USA, (Nov. 2013)

- 3) ○Kamijo T., Hayakawa H., Fukushima Y., Kubota Y., Hida E., and Aihara T.
“The analysis of input integration around the dendritic branches in dentate granule cells”
Society for Neuroscience2013, 800.12/F16, San Diego, USA, (Nov. 2013)

- 4) ○Hayakawa H., Kamijo T., Fukushima Y., Hayashi H., Hida E., and Aihara T.
“Spatio-temporal interaction between lateral and medial dendritic inputs in hippocampal granule cell”
Society for Neuroscience2012, 238.13/C62, New Orleans, USA, (Oct. 2012)

- 5) ○Hayakawa H., Kamijo T., Fukushima Y., Kitajima T., and Aihara T.
“Different information processing depending on the dendritic locations in hippocampal granule cell”
Society for Neuroscience2011, 656.14/C26, Washington D.C., USA, (Nov. 2011)

- 6) ○Hayakawa H., Kamijo T., Fukushima Y., and Aihara T.
“Location dependency of information processing in the dendrite of hippocampal granule cells”
IBRO World Congress of Neuroscience, A125, Florence, Italiana, (Jul. 2011)

- 7) ○Kamijo T., Hayakawa H., Fukushima Y., and Aihara T.
“Integration of different inputs in the rat hippocampal dentate gyrus”
IBRO World Congress of Neuroscience, A128, Florence, Italiana, (Jul. 2011)

(3) 国内学会・シンポジウム等における発表

[口頭・査読有り]

- 1) ○早川博章、舟崎寛人、上條中庸、佐村俊和、佐々木寛、相原威
海馬への入力情報の統合処理メカニズム
ライフエンジニアリング部門シンポジウム、石川、2014年9月

- 2) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬歯状回顆粒細胞における非空間情報が空間情報に与える影響の解析
ライフエンジニアリング部門シンポジウム、東京、2013年9月

- 3) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬歯状回顆粒細胞の樹状突起上における空間情報・非空間情報の相互作用
ニューロコンピューティング研究会、NC2012-129、北海道、2013年1月

- 4) ○早川博章、上條中庸、福島康弘、相原威
海馬歯状回顆粒細胞の樹状突起における情報処理の解析
FIT2011 第10回情報科学技術フォーラム、RG-002、北海道、2011年9月

- 5) ○早川博章、上條中庸、福島康弘、相原威
海馬歯状回顆粒細胞の樹状突起における2点間の情報処理の違い
ニューロコンピューティング研究会、NC2011-3、沖縄、2011年6月

[ポスター・査読有り]

- 6) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬歯状回における空間情報処理メカニズム
Neuro2013、P2-1-29、京都、2013年6月

- 7) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬顆粒細胞の樹状突起部位に依存した情報処理
日本神経回路学会 JNNS2012、ID:44、愛知、2012年9月

- 8) ○早川博章、上條中庸、福島康弘、相原威
海馬歯状回の樹状突起における周波数依存的な情報処理
Neuro2011、P2-b08、神奈川、2011年9月

[ポスター・査読なし]

- 9) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬歯状回における空間情報処理の解析
包括脳夏のワークショップ、B16、愛知、2013年8月

- 10) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬歯状回顆粒細胞における入力情報の相互作用
脳と心のメカニズム第13回冬のワークショップ、W20、北海道、2013年1月

- 11) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬歯状回における空間・非空間情報の処理様式の解析
包括脳夏のワークショップ、C41、宮城、2012年7月

- 12) ○早川博章、上條中庸、米山誠、福島康弘、相原威
海馬歯状回の樹状突起における情報処理
電子情報通信学会研究発表会、27番、東京、2011年3月

- 13) ○早川博章、上條中庸、佐村俊和、相原威
海馬歯状回の樹状突起における情報処理
脳と心のメカニズム第11回冬のワークショップ、A18、北海道、2011年1月