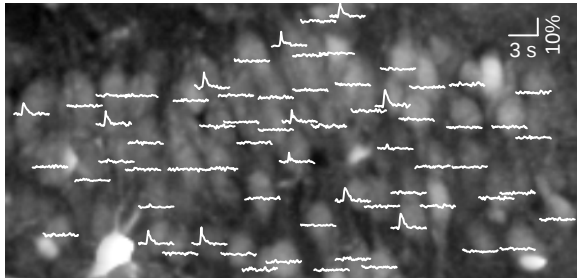


第 3 領域 （公募班員）			
研究課題名	海馬回路機能の入出力相関とシナプス可塑性の大規模イメージング		
研究代表者名	池谷 裕二	E-mail	Ikegaya@mol.f.u-tokyo.ac.jp
所属・職名	東京大学・大学院薬学系研究科・准教授		
研究分担者名			
分担者所属			
研究成果報告書			
脳は入力された情報を処理して出力する演算システムである。複数のニューロンが協調的に作動することによって、システムレベルで複雑な演算を行う。順行性や再帰性の興奮性回路、あるいはフィードバックやフィードフォワード型の抑制性回路など、多彩な微小回路が非線形的処理に関与していると考えられる。本研究では、情報処理を担う並行多シナプス経路を一つの巨大な演算子と捉え、その演算結果を個々のニューロンの発火活動として一斉に捉える実験系をデザインした。 海馬スライス培養標本に適切な切り込みを入れることにより、回路的に独立した2カ所の刺激部位を歯状回に設けた。この2点を刺激したときに惹起されるCA1錐体細胞の発火活動を、多ニューロンカルシウム画像法（multineuron calcium imaging: MCI）を用いてモニターした（図1）。なお、歯状回は皮質から海馬体への入力、CA1野は海馬体から皮質への出力に相当する。 この実験手法は以下の特徴をもつ。①100個を超える多数のニューロンから同時に発火活動を抽出することができる。②単ニューロンの空間解像度をもつ。③発火している細胞の空間位置を直接的に同定できる。χ測定後に免疫組織化学染色を行い、興奮性および抑制性のニューロンを区別することができる。本画像法を用いることで、これまでは困難だった“個性”ある素子から成り立つ回路システムにミクロとマクロの両視点から迫ることができる。 歯状回の2カ所に単独刺激（刺激Aおよび刺激B）、または組み合わせ刺激（刺激AB）を与え、海馬ネットワーク演算の入出力相関を検討した。ニューロンの反応は細胞毎に異なっていた。発火確率を統計学的に評価することで、i）刺激Aに選択的に反応するニューロン、ii）刺激Bに選択的に反応するニューロン、iii）刺激Aにも刺激Bにも反応する理論和（OR）様のニューロン、iv）刺激ABで、刺激Aおよび刺激B単独から想定される確率よりも高い確率で発火する論理積（AND）様のニューロン、v）逆に刺激ABで発火確率が低下する排他的論理和（XOR）様のニューロンなど、多様な演算ユニットが見つかった。 2カ所の歯状回に時間幅をもった刺激を連続で与えることによって、海馬ネットワークに発火タイミング依存性のシナプス可塑性（STDP）を誘導した。シナプス可塑性は記憶・学習の素過程と考えられており、時間的に近接した繰り返し刺激によって空間的に分散されて生じると想定される。可塑性誘導後に再び刺激A、刺激B、刺激ABを与え、演算ユニットが機能的にどのように変化するかを追跡した。 予想されたように可塑性誘導後、演算子は細胞ごとに異なった変化を示したが、その変化は無秩序ではなく、集団傾向としておおそ次の3つの方向性を示した。i）刺激Aか刺激Bのどちらかのみに反応するようになる。ii）刺激Aにも刺激Bにも反応するようになる。iii）刺激ABにのみ反応していたものが、刺激Aあるいは刺激B単独にも反応するようになる。つまり、可塑性誘導によって、入力差をより大きな差分として、あるいは逆に小さな差分として出力する演算ユニットが同時に創出された。このことから、高次な情報処理システムの基礎をなすと考えられる非線形演算機構の可塑的变化が同一回路内で並行的に進行することが明らかとなった。			
			
図1 MCI法で海馬CA1野よりスパイクを可視化した歯状回の刺激によって惹起される発火の空間パターン			