

氏名 乗本 裕明

海馬長期増強 (long-term potentiation, LTP) は記憶の素子である。その一方で、記憶は海馬に長期間保持されない。これは、LTP を消去する自発的なプロセスが海馬内に存在することを示唆している。LTP を消去する機構として、長期抑圧 (long-term depression, LTD) や脱増強 (depotentialiation) といったシナプス抑圧が挙げられるが、これらがどのようにして自発的に誘導されるのか、根源的な問いであるにも関わらず明らかになっていない。乗本は、SW が発生する状態では海馬神経回路にシナプス抑圧が誘導されるという仮説を立て、検証を行った。

#### 海馬における自発的シナプス抑圧の誘導

生体マウスの海馬 CA1 にシリコンプローブを埋め込み、局所場電位を記録した。マウスに新奇環境を探索させ、その前後の徐波睡眠中に発生したリップル波を記録した。頻度及び強度について解析したところ、ともに上昇し、時間とともに元の状態へと戻る傾向にあった。また、この減弱作用は NMDA 受容体阻害薬である MK801 によって阻害されたことから、徐波睡眠時に海馬でシナプス可塑性が生じており、SW の発生に影響を与えていることがわかった。同様の結果が海馬の単離スライス標本からも確認されたことから、SW の発生頻度は、海馬内で自発的に生じる可塑性によって調節されていることが明らかになった。

次に、SW が LTD を誘導する可能性を検証するために *in vivo* SW の Inter-event Interval (IEI) で海馬スライス標本のシャプファー側枝を電気刺激し、興奮性シナプス後場電位 (fEPSP) を記録した。まず、新奇環境探索直後の徐波睡眠中の SW の IEI で 15 分間シナプスを刺激したところ、fEPSP の頻度、強度ともにベースラインよりも大きく低下し、LTD が誘導された。この変化は NMDA 受容体の拮抗薬である D-AP5 により阻害された。同様の検討を、探索させる前に記録した SW の IEI を用いて行ったところ、LTD は誘導されなかった。以上の結果から、新奇環境探索により上方調節を受けた SW の発生タイミングは LTD を誘導するのに十分であることが示唆された。

さらに、SW が LTD を誘導するかどうかを直接的に検証した。先行研究から、LTD が誘導されるとスパインが退縮することが報告されている。そこで、SW を発生する状態においてスパインの体積がどのように変化するかを観察した。新奇環境を探索させた Thy1-GFP マウスからスライス標本を作成し、SW を記録しながら CA1 近位樹状突起を撮影した。退縮するスパイン、増大するスパインの両方がそれぞれ存在したが、平均すると有意な退縮が認められた。また、この現象は D-AP5 の適用によって阻害されたことから、この体積の減少にはシナプス抑圧が関与していることが示唆された。

#### 海馬における自発的シナプス抑圧の役割

シナプス抑圧が誘導されることにより、海馬の情報処理にどのような利点が生まれるのであろうか。海馬の重要な役割の一つに、SW による大脳皮質への情報の転写がある。そこで乗本は、

LTD が誘導されることによって大脳皮質に送る必要のない不要な神経の発火が優先的に抑制される、すなわち「ノイズ除去」が起こるのではないかと仮説を立てた。それを検証するために、SW 中で発火するニューロン集団に着目した。Arc-dVenus マウスを用いて行動時に活動レベルの高かったニューロンを蛍光タンパク質 dVenus でラベルした (dVenus (+) 群)。それらと dVenus (-) ニューロンのうち何%が SW 中で発火するか (参加率) を求め、それが時間とともにどう遷移するかを検証した。dVenus (+) 群の参加率は 0 分、40 分の間で差が認められなかったのに対し、dVenus (-) 群は両タイムポイントの間で有意な低下が確認された。この現象は D-AP5 の適用によりブロックされたことからシナプス可塑性によって誘導されたものであると考えられる。以上の結果から、シナプス抑圧により、行動時に活動しなかったニューロンの SW への参加が優先的に抑制されることが示唆された。

本研究から、SW が発生する状態において海馬にシナプス抑圧が誘導されることが明らかになった。また、この抑圧が誘導される結果、記憶に関連しないニューロンの活動が選択的に抑制されることが示された。このような自発的プロセスにより海馬から大脳皮質へ送られる情報のシグナル-ノイズ比が上昇することで、精度の高い情報処理が実現されていることが示唆された。よって本論文は博士 (薬科学) の学位請求論文として合格と認められる。