

記憶情報の定量と解釈を目指して

山口大学大学院医学系研究科 神経生理学講座

美津島 大

海馬といえば、2014年にノーベル賞が授与された Place cell 発見が有名ですが、海馬ニューロンには自分の位置情報のみならず [1], 1日の時間に関する情報 [2], 自身の情動に関する情報 [3] も入力されています。また、特定のエピソードの記憶と想起の両方の反応するニューロン群も存在します [4]。しかし、脳内でそれぞれの記憶断片がどのように統合され1つのエピソードとなるのか？また、どのように記憶情報が記録されているのか、統合的な記憶のメカニズムはいまだ不明です。

急性ストレスを伴う経験は、海馬内に強いエピソード記憶を形成し、個体は将来遭遇する状況の回避行動に役立っています。私たちは、特定の場所での電気ショックを回避する inhibitory avoidance (IA) task をラットに経験させ、回避学習のシナプス・分子メカニズムを解析してきました (図1)。

私たちはまず、興奮性シナプスに着目し、学習依存的な AMPA 受容体 (GluA1 サブユニット) のシナプス移行を解析しました。遺伝子導入した Herpes virus を使って背側海馬 CA1 に GluA1-GFP を発現させて、非学習群、学習群、ショックのみ群、探索のみ群、それぞれで急性スライスを作成し、パッチクランプ法により GluA1 サブユニットのシナプス移行を CA1 ニューロンで確認しました。すると、学習依存的に GluA1 のシナプス移行が認められ、他群ではほとんど移行しませんでした。さらに、GluA1 のシナプス移行が学習成立に「必要」であること

を証明するため、GluA1 のシナプス移行を阻止するペプチド、GluA1-c-tail やリン酸化領域 Ser⁸¹⁸ と Ser⁸¹⁶ の変異体、MPR-DD を両側の海馬 CA1 ニューロンに広範発現させました。予想どおり、MPR-DD 発現細胞数が多いほど学習成績が顕著に低下しましたので、GluA1 サブユニットを含む AMPA 受容体のシナプス移行が学習に必要であることがわかりました [5]。さらに、GluA1 シナプス移行阻止細胞数と文脈学習成績の間には、強い負の対数関係があることも新たに判明しました。Hartley の情報理論 [6] によると情報量 I は発生確率 P の負の対数と比例するため [$I = -\log_2 P$]、全か無の法則に則って、CA1 ニューロンが経験内容を情報処理していると考えられました (図2)。

山口県はフグの産地として有名で、フグ毒分子である tetrodotoxin (TTX: Na チャネル阻害薬) をスライスパッチクランプ法に利用しますと、AMPA 受容体を介する興奮性シナプスの入力強度のみならず、GABA_A 受容体を介する抑制性シナプスの入力強度を1つひとつの CA1 ニューロンごとに定量的に解析できます。TTX 存在下でスライスパッチクランプ解析し、1シナプス小胞当たりの glutamate の反応 (Y 軸) と1シナプス小胞当たりの GABA の反応 (X 軸) をニューロンごとにプロットしたのが図3です。回避学習は海馬 CA1 ニューロンに対する興奮性シナプスのみならず、抑制性シナプスの可塑性も高めることが新たに判明し、結果的に各 CA1 ニューロンはそれぞれ異なる多様な入力特性を保持する

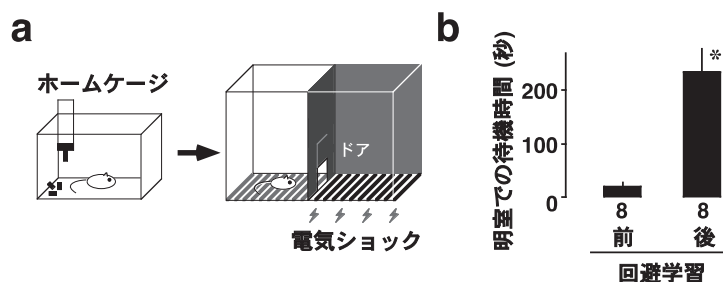


図1 a) 回避学習の模式図 [5]。暗室に入るとドアを閉め、電気ショック (2秒) を負荷した。
b) エピソード経験後は明室での待機時間が有意に延長した。 * $P < 0.01$

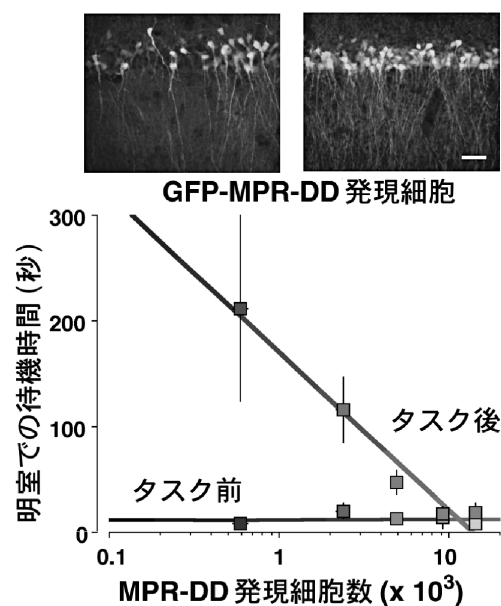


図2 GFP を tag とする MPR-DD 発現細胞 [5] 発現細胞数とタスク前後の明室での待機時間を横軸対数プロットした。

ことがわかりました [7]。

このシナプス多様性は何を意味するのでしょうか？興奮性シナプスと抑制性シナプスが両方強化されたら意味ないのでは？という意見もありましたが、決して同じではなく、興奮と抑制のフェーズを繰り返す活動がみられるのではないかと仮説を立てました。実際、freely moving で CA1 ニューロンの多ニューロン発火活動を記録しながら、情動性の強いエピソードを経験させると、エピソード中や直後に自発性高頻度発火活動（スーパーバースト）が何度も記録され、その数分後から約 50 ms の範囲で同期した「リップル状発火活動」と発火活動が少ない「silent period」が繰り返し発現しました [8]。現在の仮説として、興奮性と抑制性のシナプスが多様に強化されることで、多様なリップル状同期発火活動を発生させて情報処理するというモデルを考えております(図 4)。

さらに、興奮と抑制のシナプス多様化が学習に必要なかどうかを確認する必要があります。これまでの実験で、回避学習後にムスカリン型 M₁ 受容体の阻害薬を海馬 CA1 に局所注入すると、興奮性シナプスの多様化を阻止でき、ニコチン型 α₇ 受容体の阻害薬を海馬 CA1 に局所注入すると抑制性シナプスの多様化を阻止できることがわかりました。これらの薬物は片側の海馬に投与しても学習に影響しないのですが、両側の海馬 CA1 に投与

すると学習が阻止されるため、興奮性シナプスの多様化も抑制性シナプスの多様化もともに学習が必要であると考えられました [7]。

最近はこのシナプス多様性に着目して、エントロピー解析を進めているところです。学習群では非学習状態では確率的に減多に出現し得ない、強力なシナプスを保持するニューロンが散見されるため、各点の出現確率から各ニューロンがもつ情報量（自己エントロピー）を情報理論に基づいて数理解算できることがわかりました。つまり、学習した記録内容まではわからないにしても、拡大した情報量の一部は定量できるのではないかと考えたわけです。実験で記録できたのは約 400,000 個の全 CA1 ニューロンの一部ですが、400,000 個中の 56 個の代表サンプルであると考え、回避学習で拡大した各ニューロンの情報量は最大 $6.76 \times 10^6 \text{ bit}$ に及ぶと推計されました。今後は、従来のシナプス・分子解析に加えて情報理論に基づく数理解析を導入し「CA1 のどの領域で、エピソード何分後に、何 bit の情報が記録されるか」を明らかにしているところです。学習後に拡大する情報量の定量は、記録内容解読の第一歩であると考えております。

脳情報の解読はまだですが、最も解読が進んでいる生体内情報はゲノム DNA でしょう [9]。3 つ組コドンは半世紀前に解明され [10]、現在では特定遺伝子の除去や編集までも可能になってきました。ヒトゲノム DNA の情報は 2004 年に解読されましたが、情報量はどれくらいあるのでしょうか？ATGC4 進法で記録される塩基対が 31 億あり [11]、2 進法では 62 億ビットになります。一見膨大な情報量ですが、1 バイト = 8 bit として計算すると、0.755 ギガバイトになります。2 時間あまりの映画が 4.7 ギガバイトの DVD に記録されているので、動画 + 音声では 30 分程度の情報量に過ぎませんが、われわれの脳はこれを遙かに超える情報量を 1 日に処理しております。養育環境などの個体経験はゲノム DNA のメチル化修飾に影響しますが、DNA 自身の情報は先天的に決まっています変更不可能であり [12]、各個体で異なる領域はほとんどないため、学習・記憶の理解には十分ではないことがわかります。

今後は、学習後に顕著になるシナプスの多様性だけでなく、もっと複雑で動的に変化するリップル波の多様性にも着目して情報量をさらに解析して行く予定です。脳内情報システムの解読はまだ先ですが、1 つでも多く、礎となる発見を積み重ね、一歩でも目標に近づけれ

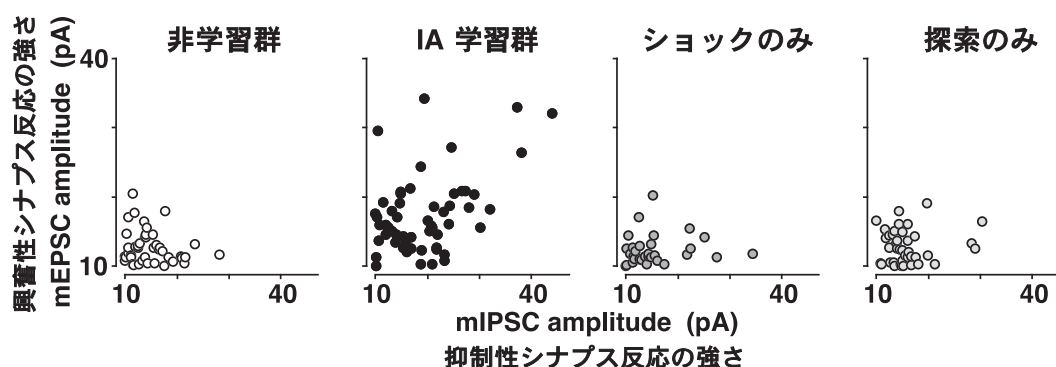


図3 非学習群, IA 学習群, ショックのみ群, 探索のみ群における, 1 シナプス小胞当たりの興奮性シナプス反応 (Y 軸) と抑制性シナプス反応 (X 軸) を1ニューロンごとにプロットした [7].

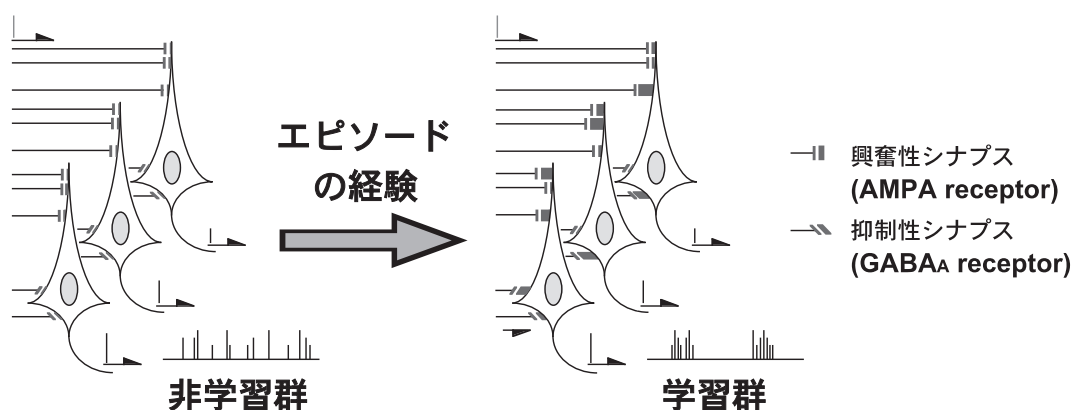


図4 海馬学習メカニズムの仮説. 海馬 CA1 ニューロンのシナプスと発火活動を示す. シナプスの多様化により, 多様なリップル状同期発火活動が形成され, 情報処理が行われる. リップル状同期発火活動はすべて異なる形状を示し, 同一の物は確認されていない.

ば幸いです.

引用文献

1. Wills TJ, Cacucci F, Burgess N, O'Keefe J (2010) Development of the hippocampal cognitive map in preweanling rats. *Science* 328, 1573-1576.
2. Mitsushima D, Takase K, Funabashi T, Kimura F (2009) Gonadal steroids maintain 24-h acetylcholine release in the hippocampus: organizational and activational effects in behaving rats. *J Neurosci* 29, 3808-3815.
3. Chen G, Wang LP, Tsien JZ (2009) Neural population-level memory traces in the mouse hippocampus. *PLoS ONE* 4, e8256.
4. Gelbard-Sagiv H, Mukamel R, Harel M, Malach R, Fried I (2008) Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall. *Science* 322, 96-101.
5. Mitsushima D, Ishihara K, Sano A, Kessels HW, Takahashi T (2011) Contextual learning requires synaptic AMPA receptor delivery in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 12503-12508.
6. Hartley RVL (1928) Transmission of Information. *Bell System Technical Journal* 7, 535-563.
7. Mitsushima D, Sano A, Takahashi T (2013) A cholinergic trigger drives learning-induced plasticity at hippocampal synapses. *Nat Commun* 4, 2760.
8. Ishikawa J, Mitsushima D (2016) Real-time change of neural activity in hippocampal CA1 after the experienced episodes: restraint stress and first encounters with female, male, and object. *Soc Neurosci Abstr*, San Diego, CA.
9. Watson JD, Crick FHC (1953) Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* 171, 964-967.
10. Nirenberg M, Leder P (1964) RNA codewords and protein synthesis. *Science* 145, 1399-1407.
11. International Human Genome Sequencing Consortium (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431, 931-945.
12. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ (2004) Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7, 847-854.