

海馬は記憶学習を担う重要な脳部位であり、海馬内神経回路のシナプス伝達や可塑性については分子レベルでの解明が進んでいる。しかし、海馬機能を明らかにするために重要な海馬全体および他の脳部位を介する神経回路の調節とその調節メカニズムについての解明は非常に遅れている。近年海馬長軸方向における機能の違いが注目され、背側海馬は認知や空間学習により重要であり、腹側海馬は恐怖不安などに関与することが示唆されている。その原因として、背側海馬と腹側海馬が異なる脳部位から調節をうけるためと考えられる。

扁桃体と海馬の間では、相互に嗅内野皮質を介した間接投射と介さない直接投射がある。扁桃体が間接投射を介し、海馬歯状回のシナプス可塑性を双方向に調節していることは、当研究室よりすでに報告しているが、直接投射についてはほとんど知見がない。私は修士課程において、密な投射があると言われている後部扁桃体基底核から腹側海馬 CA1 野への投射経路(以下 BA 経路と略す)の性質及び可塑性を研究し、この直接経路がグルタミン酸作動性神経経路であり、シナプス可塑性がストレスに影響されやすいことを明らかにした。しかし、海馬内の重要な情報伝達経路である Schaffer 側枝-CA1 経路(以下 Sch 経路と略す)との調節関係は知られていない。そこで、*in vivo* での電気生理学及び薬理的な実験手法を用いて、両神経経路の相互調節作用及びそのメカニズムの解明に取り組んだ。

1. 両経路における通常伝達の相互調節

In vivo で両経路の誘発細胞外興奮性シナプス電場電位 (fEPSP) の同時記録方法を確立した後、それぞれの先行刺激による他方の通常伝達への影響について検討した。数十ミリ秒の間隔において、BA 経路を先行刺激すると Sch 経路の通常伝達が抑制されたが、刺激間隔が長くなると、抑制がほとんど消失した。一方、Sch 経路を先行刺激すると、BA 経路の通常伝達が長時間にわたって抑制された。つまり、二つの経路はそれぞれ他方に対する作用が異なっていた。また、Sch 経路先行刺激による BA 経路への伝達抑制は約 400 ミリ秒持続した。一方、BA 経路先行刺激をバースト刺激にすると、Sch 経路の通常伝達が長時間にわたって抑制された。以上のことから、BA 経路と Sch 経路は、入力のタイミングと強さによって、他方への調節が異なり、両経路間におけるシナプス伝達のしやすさに違いがあると考えられた。

2. 両経路における相互調節のメカニズム解析

長時間にわたる抑制のメカニズムを検討した。中枢神経系における抑制性神経は主に GABA 作動性神経である。GABA 受容体には二つのサブタイプがあるが、イオンチャンネル共役型の GABA_A 受容体を介した抑制作用とすると時間経過が速すぎるので、GABA_B 受容体に注目した。また、G タンパク質共役受容体の中で脳内に一番多く存在するカンナビノイド受容体のサブタイプである CB₁ 受容体を介したプレシナプス側からの神経伝達物質放出減少による抑制も

考えられたので、GABA_B 受容体拮抗薬である CGP55845 と CB₁ 受容体拮抗薬である AM251 を用いて検討した。

まず、BA 経路先行バースト刺激による Sch 経路の伝達抑制は、刺激間隔が長いときに GABA_B 受容体拮抗薬で小さくなった。また、CB₁ 受容体拮抗薬によっては、刺激間隔に無関係に抑制が有意に小さくなった。次に、Sch 経路先行刺激による BA 経路の伝達抑制は、刺激間隔が長いときに、GABA_B 受容体拮抗薬で小さくなり、さらに長い刺激間隔ではむしろ上昇に転じた。このとき、二連刺激による伝達促進が大きくなっており、シナプス前作用であることが確認できた。一方、CB₁ 受容体拮抗薬は影響しなかった。

以上の結果をまとめると、BA 経路先行バースト刺激による Sch 経路の伝達抑制には、GABA_B 受容体と CB₁ 受容体を介した二つの抑制系が関与し、Sch 先行刺激による BA 経路の伝達抑制には、GABA_B 受容体を介した抑制系が関与することが示唆された。興奮性神経経路間における相互調節には、抑制性神経の関与が必要だけでなく、神経回路によっては、後シナプス側の興奮により活性化された逆行性メッセンジャーによるフィードバック抑制も必要であることが示唆された。

3. ストレス状態における両経路の相互調節

海馬と扁桃体の機能はストレスにより大きく影響されることが数多く報告されている。ストレス下では、主に視床下部-下垂体-副腎軸が活性化され、副腎からステロイドホルモンの分泌が増加して、海馬や扁桃体にある受容体に作用する。両経路の相互調節に対するストレス状態の影響を検討した。Foot Shock と拘束の二種類のストレスを用いて検討した。Foot Shock ストレスでは BA 経路先行バースト刺激による Sch 経路の伝達抑制に影響が認められなかったのに対して、拘束ストレスでは BA 経路先行バースト刺激による Sch 経路の伝達抑制がさらに増強された。一方、Sch 経路先行刺激による BA 経路の伝達抑制においては、Foot Shock ストレスも拘束ストレスも有意な変化が認められなかった。Foot Shock ストレスと拘束ストレスがともに BA の活動を活性化させるが、両ストレスによる BA 経路伝達の増大に差がなかった。しかし、BA 経路先行刺激による Sch 経路の伝達抑制に差が生じたことから、ストレスの種類によって、両経路伝達の相互調節への影響が異なることが示唆された。

4. BA 刺激による Sch 経路シナプス長期可塑性への調節

シナプス長期可塑性とはシナプス伝達効率の変化が長時間にわたって持続することで、海馬におけるシナプス長期可塑性は記憶学習の素過程として幅広く研究されている。BA 経路の刺激による Sch 経路のシナプス長期可塑性への調節は情動が記憶を調節するメカニズムの究明に非常に重要な意味を持っていると考えられる。まず、BA と Sch にシナプス長期可塑性の一つである長期増強 (LTP) が誘導できる θ バースト刺激を同時に与えて検討した。すると、Sch 経路の LTP 誘導が阻害された。また、BA 経路に単独の長期抑圧 (LTD) が誘導できる刺激を与えた直後と 20 分後にも Sch 経路の LTP 誘導が阻害された。つまり、BA 経路に可塑性が起こるような様々の活動が入ると、Sch 経路のシナプス長期可塑性が抑制されることが示唆された。

本研究は *in vivo* の電気生理学的実験を用いて、BA 経路と Sch 経路間のシナプス伝達およ

び可塑性の相互調節について検討し、以下のことを明らかにした。(1) BA 経路と Sch 経路先行刺激がそれぞれ入力の強さとタイミングに依存して他方の通常伝達を抑制する、(2) その抑制には GABA_B 受容体と CB₁ 受容体が関与するが、その程度は神経経路によって異なる、(3) BA 経路と Sch 経路先行刺激による相互の伝達抑制はストレスによる影響が異なる、(4) BA 経路の様々な活性化によって Sch 経路の長期可塑性が抑制される。

BA のダイナミックな活動により、腹側海馬 CA1 野のシナプス伝達や可塑性が強く抑制されることを明らかにした。情動による記憶への調節メカニズムの究明に大きく貢献する研究であり、博士(薬学)の学位授与に値するものと判定した。