記憶におけるカリウムイオンチャネルの関与

鈴木江津子¹⁾

The involvement of potassium ion channels in memory

ETSUKO SUZUKI¹⁾

Abstract Hippocampal long-term potentiation (LTP), an increase in the efficacy of synaptic transmission, has been considered a powerful candidate for the physiological basis of memory. Although hippocampal LTP has been induced by high frequency electrical stimulation of the presynaptic fiber in most studies, it has been reported that pharmacological blockade of potassium ion channels also induces synaptic plasticity. Furthermore, several studies have recently used a newly developed selective blocker and opener to demonstrate that potassium ion channels play an important role in memory and learning. This article reviews studies that have shown the possible involvement of potassium ion channels in memory function and hippocampal synaptic plasticity.

Key words : potassium ion channels, memory, long-term potentiation, hippocampus

1. 記憶の生理学的基礎に関する従来研究

脳の内側部に位置する海馬 (hippocampus) (Figure 1) が記憶機能に深く関係していることが、

Figure 1. Schema of rat hippocampal slice (cross-section). ○ indicates the cell body of dentate granule cells and △ indicates that of pyramidal neurons.

ラットやサルなどを用いた学習実験や脳損傷患者の症例研究から明らかにされてきた (Alvarez, Zola-Morgan, & Squire, 1994 ; Corkin, 2002 ; Jarrard, 1978)。生理心理学者である Hebb (1949) は記憶の生理学的基盤として、シナプス前細胞がシナプス後細胞を頻繁にまたは持続的に十分活性化させる場合、シナプス部に変化が生じ、その後シナプス後細胞を活性化させる効率が高まるという仮説を提唱した。この Hebb の仮説を支持する神経科学上の現象として、海馬のシナプス伝達効率の長期的な増大である長期増強 (long-term potentiation ; LTP) があげられる。海馬長期増強は、海馬で見られる長期にわたる可塑的变化であり、記憶の生理学的基礎の有力な候補と考えられている (Bliss & Collingridge, 1993)。長期増強は Bliss と Lomo により初めて報告された (Bliss & Lomo, 1973)。彼らは、麻酔下のウサギの海馬歯状回 (海馬の下位領域の1つ) に電極を挿入し、ある種の電気刺激を歯状回への入

1) 上智大学

〒102-8554 東京都千代田区紀尾井町7-1
連絡先: 鈴木江津子
E-mail: esuzuki@sophia.ac.jp

1) Sophia University

Corresponding author: ETSUKO SUZUKI

Published online in J-STAGE: February 10, 2011
doi: 10.2502/janip.61.1.1

Figure 2. An example of long-term potentiation (LTP) at associational/commissural CA3 synapses. Synaptic responses (measured using relative field postsynaptic potential (fEPSP) slope) are plotted against time. Relative amplitudes of fEPSP in the left figure are shown as the mean $\pm$ se. The horizontal dot line indicates the baseline level of fEPSP. The arrow indicates the time at which tetanic stimulation was applied. Inset: typical waveforms of synaptic responses before (top) and after (bottom) LTP induction.

力線維に与えることによって歯状回から記録されるシナプス応答が増大し、その増大が長時間に渡り持続する現象を示した。この現象は、シナプス前部において高頻度の活動が生じることによりシナプス部に変化が起こり、シナプス伝達効率が長期的に増大することから、Hebbの仮説を支持するものと考えられる。それ以後、他の海馬下位領域も含めて、長期増強の誘導・発現¹メカニズムを明らかにするための研究が盛んに行われている。

長期増強を引き起こすための実験手法として多くの研究が用いている手続きは、シナプス前線維に対して高頻度の電気刺激（例えば1秒間に100発の刺激（100 Hz）を1回ないしは数回）を与えるという方法である。長期増強の実験ではまず、シナプス伝達効率を測定するためのテスト刺激としてシナプス前線維に対し矩形波パルスの電気刺激を低頻度（たとえば0.1 Hz）で与えシナプス応答を毎回測定し、

次に高頻度刺激を与え、その後再び通常の低頻度テスト刺激に戻してシナプス応答を測定する。その結果、テスト刺激に対するシナプス応答が高頻度刺激前よりも増大し、それが長期間にわたって続いた場合、長期増強が生じたとみなす（Figure 2）。

海馬の興奮性シナプスにおける主要な神経伝達物質はグルタミン酸であり、その受容体であるグルタミン酸受容体は長期増強の誘導に重要な役割を果たしている。グルタミン酸受容体には、神経伝達物質（グルタミン酸）結合時に受容体を通じてイオンを透過させるイオンチャネル型受容体と、受容体の細胞内部の2次メッセンジャー系を介して生理的变化をもたらす代謝型受容体とがあるが、海馬下位領域であるCA1や歯状回において長期増強誘導に重要な役割を果たしているのは、シナプス後部に存在するイオンチャネル型グルタミン酸受容体であるAMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) 受容体とNMDA (*N*-methyl-D-aspartic acid) 受容体である。通常のテスト刺激を与えている場合、すなわち細胞膜の内部の電位（膜電位）の上昇（脱分極）が比較的小さい場合には、NMDA受容体はマグネシウムイオン

1 本稿における長期増強の誘導とは、 Ca^{2+} が細胞内に流入する段階であり、発現とは Ca^{2+} 流入によって生じた細胞内メカニズムにより、安定したシナプス応答の増強（長期増強）が維持されている段階を指すこととする。

(Mg^{2+}) によってその活性化が阻害されており、テスト刺激に対するシナプス応答はおもに AMPA 受容体を介して生じている。しかし高頻度刺激が与えられている時、グルタミン酸放出量の顕著な増大によってシナプス後部の AMPA 受容体の活性化が著しく増大し、脱分極が十分に大きくなることから、NMDA 受容体の Mg^{2+} 阻害がはずれ活性化が可能となる。NMDA 受容体はカルシウムイオン (Ca^{2+}) 透過性を持つので、高頻度刺激時の NMDA 受容体活性化により Ca^{2+} がシナプス後細胞内に流入する。

(一方、海馬の主細胞 (錐体細胞や顆粒細胞) のシナプス後膜上に存在する AMPA 受容体は Ca^{2+} 透過性をほとんど持たない)。高頻度刺激中にシナプス後部に流入した Ca^{2+} が引き金となってタンパク質リン酸化酵素などが活性化され、結果としてシナプス後膜上の AMPA 受容体の数の増加や、AMPA 受容体のイオン透過性の上昇が生じることにより、高頻度刺激後にテスト刺激に戻した後も、テスト刺激に対するシナプス応答が大きいままで維持される (Figure 3)。

長期増強と記憶機能との関係を明らかにした実験も報告されている。たとえば、高頻度刺激によって CA1 や歯状回で誘導される長期増強に不可欠な NMDA 受容体を薬理的に阻害されたラットは、モリス型水迷路課題においてゴール位置を学習する能力が低下する (Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986)。また、NMDA 受容体を構成するサブユニットの 1 つである NR1 が遺伝子工学的手法により欠損され、NMDA 受容体が正常に機能しないマウスでは、高頻度刺激を与えても海馬 CA1 領域の長期増強が誘導されず、モリス型水迷路課題の成績も悪い (Tsien, Huerta, & Tonegawa, 1996)。一方、NMDA 受容体の別のサブユニットである NR2B を過剰発現させたマウスでは、長期増強の誘導閾値が低く、モリス型水迷路課題において学習速度の向上がみられる (Tang, Shimizu, Dube, Rampon, Kerchner, Zhuo, Liu, & Tsien, 1999)。さらに、高頻度刺激ではなく学習という経験そのものが海馬長期増強をはじめとするシナプス伝達効率の変化を引き起こしうることを示し

Figure 3. Schema of tetanus-induced LTP at the hippocampal CA1 area. Before tetanic stimulation (left), NMDA receptors are blocked by Mg^{2+} . Immediately after the onset of tetanic stimulation (right), Mg^{2+} block is removed and Ca^{2+} influx into the postsynaptic cell occurs. The Ca^{2+} activates some kinases, resulting in the phosphorylation ("P" in the right figure) and insertion of AMPA receptors. "+" means positive effects.

た例もある。この実験では、ラットの海馬 CA1 領域に複数の電極を埋め込んでおき、テスト刺激に対するシナプス応答を回避学習の訓練前後に同時記録したところ、回避学習の訓練という経験によってシナプス応答の長期的増大が誘導された (Whitlock, Heynen, Shuler, & Bear, 2006)。ただし記録電極すべてにおいて長期増強の誘導が見られたわけではなく、長期抑圧 (シナプス応答の大きさが減少した状態が持続する現象) を示したシナプスや、長期増強も長期抑圧も示さなかったシナプスもあり、このシナプス可塑性の多様性の意味については今後の検討課題である。

以上のように、行動実験や電気生理学的な実験によって、海馬の長期増強と学習・記憶との関連が示されてきた。その多くがグルタミン酸受容体の重要性に着目したものであったが、近年、グルタミン酸受容体だけではなく、さまざまな受容体やイオンチャンネルが長期増強の誘導・発現や学習に関与していることが示されており、注目されているものの 1 つにカリウムイオン (K^+) チャンネルが挙げられる。本稿では、 K^+ チャンネルと記憶機能・長期増強との関連について検討したこれまでの諸研究を紹介する。

2. K^+ チャンネルの分類と学習・記憶との関連

K^+ チャンネルとは、 K^+ に対して選択的透過性をもつイオンチャンネルのことである。その特徴や性質に基づいてさまざまな分類が行われているが、チャンネルの開閉機構により分類すると、(1) 膜電位依存性 K^+ チャンネル (膜電位の変化によってチャンネルが開閉される)、(2) リガンド感受性 K^+ チャンネル (特定のタンパク質に選択的に結合する物質、すなわちリガンドが受容体に結合することによって開閉する)、(3) 機械刺激受容性 K^+ チャンネル (膜の伸展などにより開口する) の 3 種類に分けられる。阻害薬などによって K^+ チャンネルの活性化² が阻害されると、それまで細胞内から細胞外へと流出していた K^+ が流出しなくなるため、細胞膜が脱分極する。一方、開口薬などにより K^+ チャンネルが開くと、 K^+ が細胞内から細胞外へと流出するため、細胞膜はよりマイナス側へと傾く (過分極)。

これまでに、海馬長期増強や学習・記憶に対する、さまざまなタイプの K^+ チャンネルの関与が研究されてきた。リガンド感受性 K^+ チャンネルの 1 種であるアデノシン三リン酸 (ATP) 感受性 K^+ チャンネルは、細胞内 ATP 濃度が増大すると閉口し、細胞膜の脱分極を促進させるはたらきをもつ。ラットを用

いた自発的交替行動テストにおいて、このチャンネルの阻害薬である glibenclamide (5-Chloro-N-[2-[4-[[[(Cylcohexylamino)carbonyl]amino]sulphonyl]phenyl]ethyl]-2-methoxybenzamide) 投与により空間記憶の促進が、開口薬の lemakalim (levcromakalim; (3S, 4R)-3, 4-dihydro-3-hydroxy-2, 2-dimethyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran-6-carbonitrile) 投与により空間記憶の阻害が報告されている (Stefani & Gold, 2001)。前述の通り、阻害薬は K^+ チャンネルの活性化を阻害し細胞膜を脱分極させるため、細胞が興奮しやすくなる一方、開口薬は逆に細胞膜を過分極させるため細胞が抑制された状態であると考えられる。つまり、細胞が興奮しやすい状態では空間記憶が促進し、抑制された状態では阻害されるということが示された。また、恐怖条件づけを用い、条件づけ時に ATP 感受性 K^+ チャンネルの開口薬を投与し、文脈テストにおけるフリージング量を比較した研究では、条件づけ時に開口薬 diazoxide (7-Chloro-3-methyl-2H-1, 2, 4-benzothiadiazine 1, 1-dioxide) を投与した群ではテスト時のフリージング量の減少が見られ、開口薬と阻害薬 tolbutamide (1-Butyl-3-(4-methylphenylsulfonyl)urea) を同時に投与した群ではフリージング量の回復が見られた。また、チャンネルを構成するサブユニットである Kir6. 2 を遺伝子工学的手法により欠損させたマウスでは、モリス型水迷路課題において訓練中の逃避までの所要時間が長く、プローブテストにおけるターゲットエリア滞在時間も有意に短かった (Betourne, Bertholet, Labroue, Halley, Sun, Lorsignol, Feng, French, Penicaud, Lassalle, & Frances, 2009)。さらに、海馬長期増強に対する影響として、小さな長期増強を誘導するような弱い高頻度刺激を与える際、このチャンネルの阻害薬である HMR-1372 を投与することにより、誘導される長期増強の程度が (弱い刺激にも関わらず) 増大するという報告もある (Schröder, Hock, Wirth, Englert, & Reymann, 2004)。

ATP 感受性 K^+ チャンネルとは別に、膜電位依存性 K^+ チャンネルの 1 種である M チャンネルについても学習や記憶との関連が報告されている。代謝型アセチルコリン受容体であるムスカリン性アセチルコリン受容体が活性化されると、G タンパク質を介して M チャンネルの抑制が引き起こされる (Brown & Adams, 1980; Higashida, Hoshi, Zhang, Yokoyama, Hashii, Jin, Noda, & Robbins, 2005)。M チャンネルの阻害薬である XE991 (10, 10-bis (4-pyridinylmethyl)-9(10H)-anthracenone) を用いた研究から、M チャンネル阻害が海馬 CA1 領域に

2 チャンネルの活性化とは、チャンネルが開き選択的透過性のあるイオンを通す状態になることをさす。

おける長期増強の誘導閾値を下げることで (Fontán-Lozano, Suárez-Pereira, Delgado-García, & Carrión, 2011; Song, Cui, Zhang, Zhu, Lu, & Chen, 2009), アルツハイマー病モデルマウスや神経変性マウスにおいてMチャンネル阻害薬が物体再認課題の成績の向上をもたらすこと (Fontán-Lozano, Suárez-Pereira, Delgado-García, et al., 2011) がこれまでに報告されている。

また、細胞内の Ca^{2+} 濃度上昇に依存して活性化される Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネルが学習や長期増強に与える影響についても研究が行われている。 Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネルは、チャネルが開いた時に流れる電流量の違いにより、大コンダクタンスチャネル、中コンダクタンスチャネル、小コンダクタンスチャネルの3種類に分類される (コンダクタンスとは電流の通りやすさを示す概念であり、抵抗の逆数をとる)。このうち、主に小コンダクタンスチャネル (SK チャネル) を阻害する薬である apamin (Cys-Asn-Cys-Lys-Ala-Pro-Glu-Thr-Ala-Leu-Cys-Ala-Arg-Arg-Cys-Gln-Gln-His-NH₂[Disulfide Bridges: 1-11, 3-15]) を細胞外投与することにより、濃度依存的に長期増強の程度が促進され (Behnisch & Reymann, 1998), また、マウスに apamin を投与しモリス型水迷路課題の訓練を行った場合には、訓練初期の逃避までの所要時間が短く、訓練試行が少ない場合でもプローブテスト時にもとプラットフォームのあった場所での滞在時間が長い (Stackman, Hammond, Linardatos, Gerlach, Maylie, Adelman, & Tzounopoulos, 2002)。apamin とは逆に、SK チャネルを活性化させる薬物である EBIO (1-ethyl-2-benzimidazolinone) や CyPPA (Cyclohexyl-[2-(3, 5-dimethyl-pyrazol-1-yl)-6-methyl-pyrimidin-4-yl]-amine) をマウスに投与し、物体再認課題の訓練を行った場合、テスト試行において活性薬投与群では新奇物体への選好性が見られなかった (Vick, Guidi, & Stackman, 2010)。

また、様々なタイプの K^+ チャネルを阻害する薬物としてテトラエチルアンモニウム (tetraethylammonium; TEA) が知られている。TEA を学習・記憶の行動実験に用いた研究は少ないが、回避学習を用いた学習課題において、 K^+ チャネルの開口薬投与により罰区画に入るまでの潜時が短くなるが、訓練前に TEA を投与することにより潜時の減少が阻害されることが報告されている (Ghelardini, Galeotti, & Bartolini, 1998)。

このように、 K^+ チャネルが学習・記憶に関わることを支持する研究結果が得られている。さらに、記憶の生理学的基礎と考えられる長期増強において

も K^+ チャネルの関与が示されており、次節で述べる。

3. 薬理的な長期増強誘導法

Aniksztejn と Ben-Ari は、 K^+ チャネルの阻害が誘導刺激となって長期増強が生じうることを初めて報告した (Aniksztejn & Ben-Ari, 1991)。彼らは、 K^+ チャネルの阻害薬である TEA (25 mM) を10分間細胞外投与し、その後通常の細胞外液に戻した後に海馬 CA1 領域のシナプス応答の増大が長期的に生じることを見いだした。

TEA 投与によるシナプス伝達効率増大は、次のようなメカニズムによると考えられる。静止膜状態では他のイオンチャネルに比べて K^+ チャネルの透過性が相対的に高いため、静止膜電位は K^+ チャネルの平衡電位 (約 -90 mV) の影響を強く受けてマイナス数十ミリボルトの値を取っているが、 K^+ チャネルの阻害により膜電位がプラスの方向に変化し、この膜電位の上昇 (脱分極) が TEA 誘導性長期増強の引き金となる。高頻度刺激が誘導する長期増強の誘導時に重要な役割を果たす NMDA 受容体を薬理的に阻害した条件下でもこの TEA 誘導性長期増強は生じることから、このタイプの長期増強は NMDA 受容体の活性化を必要としない。一方、細

Figure 4. Schema of tetraethylammonium-induced LTP at the hippocampal CA1 area. The blockade of K^+ channels by tetraethylammonium causes the influx of Ca^{2+} through voltage-dependent Ca^{2+} channels. “+” means positive effects.

胞膜上に存在し膜電位が上昇することによって活性化される膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを薬理的に阻害すると、TEA による長期増強の誘導が阻害された。このことから、高頻度刺激誘導性の長期増強とは異なり、NMDA 受容体の活性化ではなく膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの活性化を通じた細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が、TEA 誘導性長期増強を引き起こすと考えられる (Figure 4)。

TEA 誘導性長期増強のメカニズムについて、これまでの知見を海馬下位領域ごとに述べる。Aniksztejn & Ben-Ari (1991) 以来、最も精力的に研究されてきたのは CA1 領域である。NMDA 受容体の活性化が、TEA 誘導性長期増強には必要がないことが、続く研究によっても確認された (Huang & Malenka, 1993; Onuma, Lu, Tomizawa, Moriwaki, Tokuda, Hatase, & Matsui, 1998)。一方、さまざまな特性を持つ膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルのうち、TEA 投与による長期増強や長期抑圧の誘導には、L タイプ (Long-lasting, 高閾値型であり一度活性化した後はゆっくりと不活性化する) (Aniksztejn & Ben-Ari, 1991; Huang & Malenka, 1993; Huber, Mauk, & Kelly, 1995) や T タイプ (Transient, 低閾値型であり、活性化後すぐに不活性化する) (Hanse & Gustafsson, 1994; Song, Xie, Wang, & Berger, 2001) の膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルが関与している。これらの Ca^{2+} チャンネルは主にシナプス後部に分布していることから、シナプス後部への Ca^{2+} の流入が重要であることが示唆される。また、グループ I / グループ II 代謝型グルタミン酸受容体の阻害薬である MCPG (α -methyl-4-carboxyphenylglycine) を細胞外投与することにより、濃度依存的に長期増強の減弱や阻害が見られる (Platt, Behnisch, & Reymann, 1995) ことから、CA1 領域におけるこのタイプの長期増強の誘導には、代謝型グルタミン酸受容体も関与していると考えられる。

歯状回の場合、TEA 投与により長期増強が誘導されるという報告 (Coogan, O'Leary, & O'Connor, 1999) がある一方、長期抑圧が誘導された例 (Song, Xie, Wang, et al., 2001) も報告されている。歯状回でも CA1 同様、T タイプの膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルが長期増強の誘導に関与することが示されている (Coogan, O'Leary, & O'Connor, 1999)。さらに、グループ I / グループ II 代謝型グルタミン酸受容体の阻害薬 MCPG 投与によって長期増強の誘導が阻害されることから、代謝型グルタミン酸受容体も関与していると考えられる (Coogan, O'Leary, & O'Connor, 1999)。また、歯状回への入力線維である貫通線維は、外側貫通線維と内側貫通線維と

に区別されるが、入力線維ごとに TEA 投与の効果異なることも示されている (Suzuki & Okada, 2007)。

CA3 領域においても TEA 投与により長期増強が誘導される (Suzuki & Okada, 2007)。ペアパルス刺激法³を用いた研究により、歯状回からの入力線維である苔状線維と CA3 錐体細胞間に形成されるシナプス (苔状線維-CA3 シナプス) での長期増強の発現後にシナプス前部からの伝達物質放出確率が增大していることが示されていることから (Suzuki & Okada, 2009)、長期増強の発現にはシナプス前部が関与していると考えられる。一方で、長期増強の誘導部位はシナプス後部であることが示されている (Suzuki & Okada, 2007, 2009)。すなわち、苔状線維-CA3 シナプスの TEA 誘導性長期増強において T タイプの膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの関与が示されたのである。一般に、T タイプの膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネルは主にシナプス後部に存在しており (Craig, Beattie, Folly, Banerjee, Reeves, Priestley, Carney, Sher, Perez-Reyes, & Volsen, 1999; Huguenard, 1996; Reid, Xu, & Williams, 2008)、神経伝達物質の放出にはあまり関与しない (Fujisawa, Onoue, Abe, & Ito, 1999)。つまり、シナプス前部が長期増強の発現部位であるのとは対称的である。さらに、主にシナプス後部側に発現し細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させる働きを持つグループ I 代謝型グルタミン酸受容体を、選択的阻害薬 MPEP (6-Methyl-2-(phenylethynyl)pyridine) または JNJ 16259685 ((3,4-Dihydro-2H-pyrano [2,3-b]quinolin-7-yl)-(cis-4-methoxycyclohexyl)-methanone) によって阻害した条件下でも、TEA による長期増強の誘導が阻害された (Suzuki & Okada, 2010)。これらのことから、苔状線維-CA3 シナプスにおける TEA 誘導性長期増強の誘導にはシナプス後部での Ca^{2+} 濃度上昇が重要であると考えられる。

このように、海馬 CA1, CA3, 歯状回における TEA 誘導性長期増強の誘導には、いずれの下位領

3 ペアパルス法とは、短時間 (例えば 50 ミリ秒間隔) で連続する電気刺激をシナプス前線維に与え細胞を活性化させ、1 回目の電気刺激によるシナプス応答の大きさに比べ、2 回目の電気刺激によるシナプス応答の大きさがどのように変化するかを観察する方法である。1 回目のシナプス応答に対する 2 回目のシナプス応答の比をペアパルス比とする。短時間で連続する 2 つの電気刺激が与えられた場合、最初の電気刺激に対する神経伝達物質の放出確率の増大は、続く 2 回目の電気刺激に対する神経伝達物質の放出量を相対的に減少させる (ペアパルス比の減少) と考えられる。

域の場合にもTタイプまたはLタイプの膜電位依存性 Ca^{2+} チャネルと、グループI代謝型グルタミン酸受容体が関与していることが明らかになった。一方、TEA 誘導性長期増強に対する調節機構についての知見はまだ乏しいが、抑制性の神経伝達物質とされる γ -アミノ酪酸 (GABA) の影響を調べた研究により、CA1ではGABA 受容体の阻害・非阻害にかかわらずTEA 投与により長期増強が誘導される一方 (Hanse & Gustafsson, 1994 ; Suzuki & Okada, 2007), 歯状回シナプスや苔状線維-CA3シナプスにおいてはGABA 入力の有無によってTEA 投与の結果が異なることが示されている (Suzuki & Okada, 2007)。歯状回の場合、GABA 入力が存在する状況下ではTEA を投与しても長期増強は誘導されないが、GABA 入力が薬理的に阻害された状況下では誘導されうることから、この下位領域におけるシナプス可塑性に対してはGABA 入力が増進性に働いていることがわかる。それとは対照的に、苔状線維-CA3シナプスの場合は、GABA 入力がある場合にTEA 投与により長期増強が誘導され、GABA 入力を薬理的に阻害した状況下では誘導されない。このことから、歯状回とCA3において、GABA 入力の調節作用はそれぞれ抑制性と促進性というように、異なる働きをしている可能性が考えられる。このような、調節物質による可塑性への調節作用が下位領域間において異なることが、学習や記憶における海馬領域間の機能差を生じさせる神経基盤の一つになっているのかもしれない。例えば、GABA の入力レベルが高い場合、歯状回での長期増強は抑制され、CA3での長期増強は促進されるが、GABA 入力弱い場合には逆に歯状回での長期増強が促進され、CA3での長期増強が抑制されるという可能性が考えられる。

4. 今後の展望

これまで、長期増強を誘導する刺激として高頻度刺激が多く使用されてきたが、実際の生体内において、どのような脳活動が長期増強を誘導しうるのかは、未だ明確ではない。さまざまな研究の中でも、シータ波とよばれる規則的な正弦波の発火活動パターンが、海馬長期増強を誘導する内因性のメカニズムとして有力視されている (Lynch, Kessler, Arai, & Larson, 1990)。シータ波の駆動は、中隔やブローカ対角帯からのコリン作動性およびGABA 作動性入力によって行われている (Hasselmo, Hay, Ilyn, & Gorchetchnikov, 2002)。中隔破壊によりシータ波の発生が阻害されたラットでは空間課題の学習が困難であることや (Winson, 1978), ヒトを用いた脳磁図研究においても、スクリーン上に映さ

れた円形のバーチャル水迷路課題を遂行する際に、海馬におけるシータ帯域の活動増加が報告されている (Cornwell, Johnson, Holroyd, Carver, & Grillon, 2008)。前述したように、ムスカリン性アセチルコリン受容体の活性化によりいくつかの K^{+} 電流が阻害される。ムスカリン性アセチルコリン受容体が繰り返し活性化されることにより持続的な K^{+} チャネル阻害状態が生じるとすれば、 K^{+} チャネルの不活性化により膜電位が上昇し、その結果膜電位依存性 Ca^{2+} チャネルが活性化し、長期増強を誘導するのに十分な細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が実際の生体内で生じている可能性がある。これまでの研究から、コリン作動性入力の活性化によって、海馬スライス標本における高頻度刺激誘導性長期増強の程度が増大すること (Shinoe, Matsui, Taketo, & Manabe, 2005), 生体内においても、高頻度刺激前に中隔への刺激を行うと長期増強の誘導閾値が下がることや (Ovsepian, Anwyl, & Rowan, 2004), 中隔への高頻度刺激によって海馬CA1の長期増強が引き起こされること (Fernández de Sevilla, Núñez, Borde, Malinow, & Buño, 2008) がわかっている。さらに、生体内で観察される海馬の場所細胞の発火パターンを利用した研究が近年報告された (Isaac, Buchanan, Muller, & Mellor, 2009)。円形フィールド内の同じ場所において発火活動を示す海馬神経細胞ペア (主にCA1のシナプス前細胞と後細胞) の発火パターンを模した電気刺激を、シナプス前部とシナプス後部の細胞にそれぞれ与えただけでは長期増強は誘導されないが、発火パターンを模した誘導刺激を与えているあいだアセチルコリン受容体の作用薬であるcarbachol ((2-Hydroxyethyl) trimethylammonium chloride carbamate) を投与することにより長期増強が誘導された。これは、アセチルコリン受容体の活性化により K^{+} チャネルが阻害されたため長期増強が誘導されたと考えられる。場所細胞については、これまでにNMDA 受容体依存性長期増強との関連性が研究されている。例えば、NMDA 受容体を、遺伝子工学的手法を用いてCA1領域でのみノックアウトしたマウスは、CA1において長期増強は生じず、またCA1錐体細胞は場所野の活動を示すが場所特異性が弱まる (McHugh, Blum, Tsien, Tonegawa, & Wilson, 1996)。さらに、長期増強の誘導・発現に重要な役割を果たしているCaMKII やCREB といったタンパク質の遺伝子変異マウスでは、NMDA 受容体ノックアウトマウスと同様に場所野の特異性が弱く、馴染みのある環境下での場所野の活動が変化し、安定性が損なわれる (Cho, Giese, Tanila, Silva, & Eichenbaum, 1998)。

さらにアセチルコリンとは別に、ドパミン受容体や GABA 受容体と K⁺チャネルとの関連についても報告がある。例えば、ドパミン受容体のうち D₁受容体の活性化により、Gタンパク質を介して電位依存性 K⁺チャネルの活性化が阻害され、扁桃体細胞の興奮性が高まるという研究や (Kröner, Rosenkranz, Grace, & Barrionuevo, 2005), GABA_B 受容体の活性化により、2箇所イオン透過孔を持つ直列ポアドメイン K⁺チャネルが活性化され、海馬への入力領域である嗅内皮質細胞の活動が抑制されること、GABA_B 受容体を活性化させる baclofen ((RS)-4-Amino-3-(4-chlorophenyl)butanoic acid) を嗅内皮質へ投与することによりモリス型水迷路課題において水面下のプラットフォームの場所を覚えられなくなることが報告されている (Deng, Xiao, Yang, Rojanathammanee, Grisanti, Watt, Geiger, Liu, Porter, & Lei, 2009)。

このように、K⁺チャネルと学習・記憶との関連を示すデータが蓄積しつつある。これまで、グルタミン酸受容体に注目した研究が多く行われてきたが、生体内における長期増強誘導因が明確でない以上、グルタミン酸受容体以外の受容体・イオンチャネルについても今後研究を行う必要があると言える。TEA 誘導性長期増強の研究は、高頻度刺激誘導性長期増強の研究に比べて非常に少なく、誘導メカニズムなど明らかになっていない点も多い。K⁺チャネルを阻害することによって誘導される可塑性についても高頻度刺激誘導性の可塑性と同様に詳細な研究が行われることが望ましい。それにより、学習や記憶における海馬の役割がさらに明らかになるであろう。

引用文献

- Alvarez, P., Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. 1994 The animal model of human amnesia: long-term memory impaired and short-term memory intact. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 5637-5641.
- Aniksztejn, L., & Ben-Ari, Y. 1991 Novel form of long-term potentiation produced by a K⁺ channel blocker in the hippocampus. *Nature*, **349**, 67-69.
- Behnisch, T., & Reymann, K. G. 1998 Inhibition of apamin-sensitive calcium dependent potassium channels facilitate the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus in vitro. *Neuroscience Letters*, **253**, 91-94.
- Betourne, A., Bertholet, A. M., Labroue, E., Halley, H., Sun, H. S., Lorsignol, A., Feng, Z. P., French, R. J., Penicaud, L., Lassalle, J. M., & Frances, B. 2009 Involvement of hippocampal CA3 K(ATP) channels in contextual memory. *Neuropharmacology*, **56**, 615-625.
- Bliss, T. V. P., & Collingridge, G. L. 1993 A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, **361**, 31-39.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. 1973 Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, **232**, 331-356.
- Brown, D. A., & Adams, P. R. 1980 Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K⁺ current in a vertebrate neurone. *Nature*, **283**, 673-676.
- Cho, Y. H., Giese, K. P., Tanila, H., Silva, A. J., & Eichenbaum, H. 1998 Abnormal hippocampal spatial representations in α CaMKII^{T286A} and CREB^Δ mice. *Science*, **279**, 867-869.
- Coogan, A. N., O'Leary, D. M., & O'Connor, J. J. 1999 P42/44 MAP kinase inhibitor PD98059 attenuates multiple forms of synaptic plasticity in rat dentate gyrus in vitro. *Journal of Neurophysiology*, **81**, 103-110.
- Corkin, S. 2002 What's new with the amnesic patient H. M.? *Nature Reviews Neuroscience*, **3**, 153-160.
- Cornwell, B. R., Johnson, L. L., Holroyd, T., Carver, F. W., & Grillon, C. 2008 Human hippocampal and parahippocampal theta during goal-directed spatial navigation predicts performance on a virtual Morris water maze. *Journal of Neuroscience*, **28**, 5983-5990.
- Craig, P. J., Beattie, R. E., Folly, E. A., Banerjee, M. D., Reeves, M. B., Priestley, J. V., Carney, S. L., Sher, E., Perez-Reyes, E., & Volsen, S. G. 1999 Distribution of the voltage-dependent calcium channel α 1G subunit mRNA and protein

- throughout the mature rat brain. *European Journal of Neuroscience*, **11**, 2949-2964.
- Deng, P. Y., Xiao, Z., Yang, C., Rojanathammanee, L., Grisanti, L., Watt, J., Geiger, J. D., Liu, R., Porter, J. E., & Lei, S. 2009 GABA(B) receptor activation inhibits neuronal excitability and spatial learning in the entorhinal cortex by activating TREK-2 K⁺ channels. *Neuron*, **63**, 230-243.
- Fernández de Sevilla, D., Núñez, A., Borde, M., Malinow, R., & Buño, W. 2008 Cholinergic-mediated IP₃-receptor activation induces long-lasting synaptic enhancement in CA1 pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, **28**, 1469-1478.
- Fontán-Lozano, A., Suárez-Pereira, I., Delgado-García, J. M., & Carrión, A. M. 2011 The M-current inhibitor XE991 decreases the stimulation threshold for long-term synaptic plasticity in healthy mice and in models of cognitive disease. *Hippocampus*, **21**, 22-32.
- Fujisawa, K., Onoue, H., Abe, K., & Ito, Y. 1999 Multiple calcium channels regulate neurotransmitter release from vagus nerve terminals in the cat bronchiole. *British Journal of Pharmacology*, **128**, 262-268.
- Ghelardini, C., Galeotti, N., & Bartolini, A. 1998 Effect of potassium channel modulators in mouse forced swimming test. *British Journal of Pharmacology*, **123**, 1079-1084.
- Hanse, E., & Gustafsson, B. 1994 TEA elicits two distinct potentiations of synaptic transmission in the CA1 region of the hippocampal slice. *Journal of Neuroscience*, **14**, 5028-5034.
- Hasselmo, M. E., Hay, J., Ilyn, M., & Gorchetchnikov, A. 2002 Neuromodulation, theta rhythm and rat spatial navigation. *Neural Networks*, **15**, 689-707.
- Hebb, D. O. 1949 The Organization of Behavior, John Wiley & Sons. [ヘップ, D. O. 白井常 (監訳) 1957 行動の機構 岩波書店]
- Higashida, H., Hoshi, N., Zhang, J. S., Yokoyama, S., Hashii, M., Jin, D., Noda, M., & Robbins, J. 2005 Protein kinase C bound with A-kinase anchoring protein is involved in muscarinic receptor-activated modulation of M-type KCNQ potassium channels. *Neuroscience Research*, **51**, 231-234.
- Huang, Y. Y., & Malenka, R. C. 1993 Examination of TEA-induced synaptic enhancement in area CA1 of the hippocampus: the role of voltage-dependent Ca²⁺ channels in the induction of LTP. *Journal of Neuroscience*, **13**, 568-576.
- Huber, K. M., Mauk, M. D., & Kelly, P. T. 1995 Distinct LTP induction mechanisms: contribution of NMDA receptors and voltage-dependent calcium channels. *Journal of Neurophysiology*, **73**, 270-279.
- Huguenard, J. R. 1996 Low-threshold calcium currents in central nervous system neurons. *Annual review of physiology*, **58**, 329-348.
- Isaac, J. T., Buchanan, K. A., Muller, R. U., & Mellor, J. R. 2009 Hippocampal place cell firing patterns can induce long-term synaptic plasticity in vitro. *Journal of Neuroscience*, **29**, 6840-6850.
- Jarrard, L. E. 1978 Selective hippocampal lesions: differential effects on performance by rats of a spatial task with preoperative versus postoperative training. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **92**, 1119-1127.
- Kröner, S., Rosenkranz, J. A., Grace, A. A., & Barrionuevo, G. 2005 Dopamine modulates excitability of basolateral amygdala neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology*, **93**, 1598-1610.
- Lynch, G., Kessler, M., Arai, A., & Larson, J. 1990 The nature and causes of hippocampal long-term potentiation. *Progress in Brain Research*, **83**, 233-250.
- McHugh, T. J., Blum, K. I., Tsien, J. Z., Tonegawa, S., & Wilson, M. A. 1996 Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*, **87**, 1339-1349.
- Morris, R. G. M., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. 1986 Selective impairment of learning and blockade of long-term

- potentiation by an *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, **319**, 774-776.
- Onuma, H., Lu, Y. F., Tomizawa, K., Moriwaki, A., Tokuda, M., Hatase, O., & Matsui, H. 1998 A calcineurin inhibitor, FK506, blocks voltage-gated calcium channel-dependent LTP in the hippocampus. *Neuroscience Research*, **30**, 313-319.
- Ovsepian, S. V., Anwyl, R., & Rowan, M. J. 2004 Endogenous acetylcholine lowers the threshold for long-term potentiation induction in the CA1 area through muscarinic receptor activation: in vivo study. *European Journal of Neuroscience*, **20**, 1267-1275.
- Platt, B., Behnisch, T., & Reymann, K. G. 1995 Metabotropic glutamate receptors are involved in TEA-induced long-term potentiation in area CA1 of the hippocampus. *Neuropharmacology*, **34**, 1339-1341.
- Reid, C. A., Xu, S., & Williams, D. A. 2008 Spontaneous release from mossy fiber terminals inhibits Ni^{2+} -sensitive T-type Ca^{2+} channels of CA3 pyramidal neurons in the rat organotypic hippocampal slice. *Hippocampus*, **18**, 623-630.
- Schröder, U. H., Hock, F. J., Wirth, K., Englert, H. C., & Reymann, K. G. 2004 The ATP-regulated K^+ -channel inhibitor HMR-1372 affects synaptic plasticity in hippocampal slices. *European Journal of Pharmacology*, **502**, 99-104.
- Shinoe, T., Matsui, M., Taketo, M. M., & Manabe, T. 2005 Modulation of synaptic plasticity by physiological activation of M1 muscarinic acetylcholine receptors in the mouse hippocampus. *Journal of Neuroscience*, **25**, 11194-11200.
- Song, D., Xie, X., Wang, Z., & Berger, T. W. 2001 Differential effect of TEA on long-term synaptic modification in hippocampal CA1 and dentate gyrus in vitro. *Neurobiology of Learning and Memory*, **76**, 375-387.
- Song, M. K., Cui, Y. Y., Zhang, W. W., Zhu, L., Lu, Y., & Chen, H. Z. 2009 The facilitating effect of systemic administration of Kv7/M channel blocker XE991 on LTP induction in the hippocampal CA1 area independent of muscarinic activation. *Neuroscience Letters*, **461**, 25-29.
- Stackman, R. W., Hammond, R. S., Linardatos, E., Gerlach, A., Maylie, J., Adelman, J. P., & Tzounopoulos, T. 2002 Small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels modulate synaptic plasticity and memory encoding. *Journal of Neuroscience*, **22**, 10163-10171.
- Stefani, M. R., & Gold, P. E. 2001 Intrahippocampal infusions of k-atp channel modulators influence spontaneous alternation performance: relationships to acetylcholine release in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, **21**, 609-614.
- Suzuki, E., & Okada, T. 2007 Regional differences in GABAergic modulation for TEA-induced synaptic plasticity in rat hippocampal CA1, CA3 and dentate gyrus. *Neuroscience Research*, **59**, 183-190.
- Suzuki, E., & Okada, T. 2009 TEA-induced long-term potentiation at hippocampal mossy fiber-CA3 synapses: Characteristics of its induction and expression. *Brain Research*, **1247**, 21-27.
- Suzuki, E., & Okada, T. 2010 Group I metabotropic glutamate receptors are involved in TEA-induced long-term potentiation at mossy fiber-CA3 synapses in the rat hippocampus. *Brain Research*, **1313**, 45-52.
- Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., Liu, G., & Tsien, J. Z. 1999 Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, **401**, 63-69.
- Tsien, J. Z., Huerta, P. T., & Tonegawa, S. 1996 The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, **87**, 1327-1338.
- Vick, K. A. 4th, Guidi, M., & Stackman, R. W. Jr. 2010 In vivo pharmacological manipulation of small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels influences motor behavior, object memory and fear conditioning. *Neuropharmacology*, **58**, 650-659.

- Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G., & Bear, M. F. 2006 Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, **313**, 1093-1097.
- Winson, J. 1978 Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science*, **201**, 160-163.
(2010. 5. 16 受稿, 2010. 12. 21 受理)