

光変換機構の生物物理学的特性に基づいた錐体光応答モデルに関する研究

情報科学科 國貞 裕映

指導教員：神山 斉己

1 はじめに

脊椎動物における視覚情報処理は、まず網膜が外界からの光刺激を電気信号に変換し、脳へと送り出すことから始まる。視細胞は網膜において外界からの光を電気信号に変換する役割を担っており、入力レベルでの視覚情報処理を解明する上で非常に重要と考えられる。視細胞は、機能の違いによって錐体視細胞、桿体視細胞の2種類に分類され、錐体、桿体は共に、光変換機構として働く外節、膜電位を形成する内節、応答を伝達するシナプスの3つの部位から構成されている。

視細胞外節の光変換機構に関しては、桿体を対象とした実験的解析に基づいて構築された数理モデルが提案され、本研究室においても、桿体光応答モデルの構築、それらを複数結合した桿体ネットワークモデルを用いた研究が進められてきた。一方最近、錐体・桿体光変換機構に関する実験研究の結果、錐体の光変換機構を数理的に記述したモデルも提案されるようになった。錐体と桿体では、光感度や応答ダイナミクスなど、それらの機能を実現する特性にも多くの違いが存在している。

そこで本研究では、光変換機構の生物物理学的特性に基づいた錐体外節モデルと内節イオン電流モデルを統合し、従来モデルに比べ極めて精密な錐体視細胞モデルを構築、光応答シミュレーションによる実験的知見の再現性の評価、応答メカニズムの解析を行った。

2 錐体光応答モデル

本研究では、Korenbrodt[1]の外節モデルにKamiyamaら[2]の桿体モデルの内節部を統合することで、光変換機構の生物物理学的特性を考慮した錐体光応答モデル(図1)を構築した。

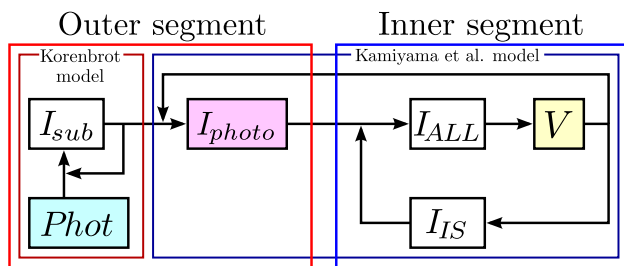


図1 本研究で構築した数理モデルの概略

2.1 外節モデル

本モデル外節部では、図2(a)に示す、視細胞外節に見られる光変換機構の仕組みを詳細に再現しており、光刺激の受容によるcGMP濃度の低下、またそれに依存したcGMPチャンネルの作用(図2(b))によるCa²⁺濃度の低下、光電流の不活性化に関する光応答シミュレーションが可能である。

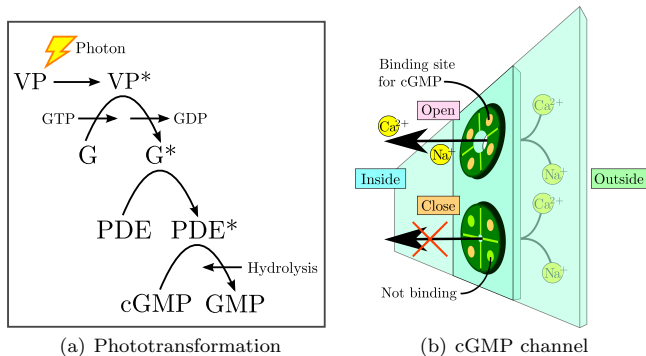


図2 外節モデル概略

2.2 内節モデル

本モデル内節部は、外節からのイオンの流れ(光電流)の変化を入力として、膜電流変化により生じる膜電位変化(図3(a))を

再現することが可能である。また、膜電位の生成において重要な役割を担っているCa²⁺濃度変化(図3(b))についても再現しており、膜電位変化による電位依存性Ca²⁺電流、Ca²⁺濃度に加えCa²⁺活性化型イオン電流変化の相互関係を考慮している。

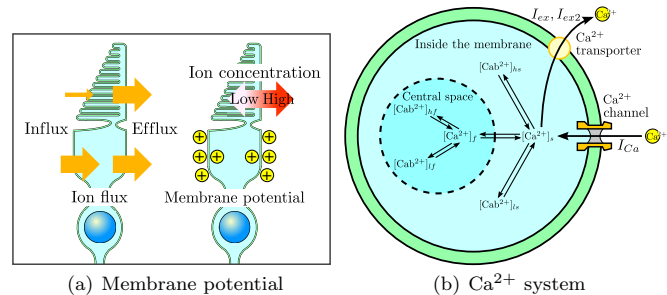


図3 内節モデル概略

3 シミュレーション結果

図4は、0.01[sec]間の光刺激強度40-18000[VP*]を入力とした時の光応答シミュレーション結果である。外節における変化として光刺激の入力に伴うPDEの活性化(a)、cGMP濃度の低下(b)、チャンネル作用によるCa²⁺濃度の低下(c)、光電流の不活性化(d)を、内節における変化として膜電流の変化(e)による膜電位の過分極(f)を確認することができる。また、過分極活性化型非選択性陽イオンチャンネルの活性化に基づいた膜電位の2段階の過分極が再現されている。

膜電位に見られるovershootを生成するメカニズムは十分解明されていなかったが、本シミュレーションにより、cGMP濃度、Ca²⁺流入により生じる光電流の一時的な活性化が寄与していることが示唆された。さらに、膜電位の脱分極に伴う電位依存性Ca²⁺電流の活性化によりその強度が増幅されていることも分かった。

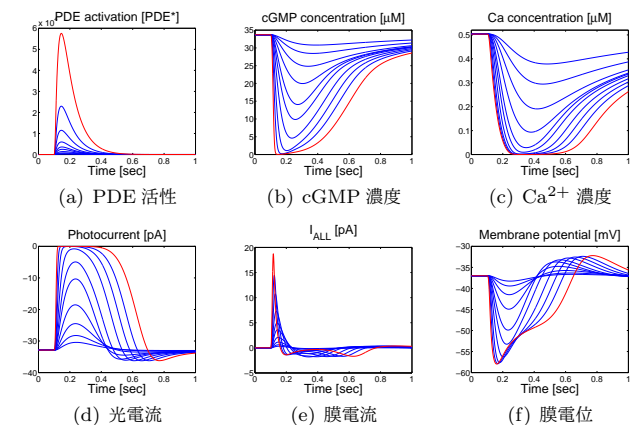


図4 光応答シミュレーション結果

4 まとめ

光変換機構特性を考慮した外節モデルと内節イオン電流モデルを統合することで、生物物理学的特性に基づいた錐体光応答を再現することが可能となった。本モデルによる光応答シミュレーション解析は、視覚初期過程における情報処理メカニズムの解明に有用と考えられる。今後、光への順応、シナプス部へのCl⁻チャンネル局在性等の生理学的、解剖学的特性を導入し、よりリアリスティックなモデルを構築することで錐体の機能、働きを明らかにする。

参考文献

- [1] Korenbrot, J. I. (2011), J. Gen. Physiol., 139, 31-56.
- [2] Kamiyama, Y., Wu, S. M., Usui, S. (2009), Vision Research, 49, 970-978.