

# 外網膜シナプス伝達機構の数理モデルに関する研究

國貞 裕映 指導教員：神山 齊己

## 1 はじめに

網膜は、外界の視覚情報を取り込む脳の出窓と呼ばれ、光に対する順応や空間的な処理などを行っており、入力レベルでの視覚情報処理を解明する上で重要な研究対象となっている。特に、視覚系において重要なメカニズムの一つに、網膜神経節細胞の持つ中心-周辺拮抗型の受容野特性がある (図 1)。受容野中心部と周辺部への光刺激に対し拮抗的なフィルタ特性を持つことで、受けた刺激の輪郭を際立たせるエッジ検出や、像や物体の形を認識するための処理を行っている。1970 年代には既に、網膜神経節細胞の持つ受容野周辺部の形成は水平細胞から錐体への抑制入力に起因することが示唆されているが、水平細胞がどのように関与しているのかについては現在も議論が続いている。中心-周辺拮抗型受容野を実現するメカニズムとして、GABA によるフィードバックがその要因であることを示す多くの実験結果がある。しかしながら、GABA に対して否定的な論文の存在に加え、Verweij らは、水平細胞フィードバックが錐体  $Ca^{2+}$  チャネルの活性化特性をシフトさせると報告した [6]。この  $Ca^{2+}$  チャネルへの修飾メカニズムについても、錐体-水平細胞シナプス間隙の局所的な電位変化による修飾 (ephaptic feedback)、水平細胞の電位変化に伴う pH の変化 (pH-mediated feedback) によるフィードバックが主張されている。

先行研究では、様々な手法、種を対象とした生理実験が行われている。しかし、複雑なフィードバックのメカニズムを生理実験による手法のみで理解するのは極めて困難である。これに対する有力な手段の一つとして、個々のメカニズム、特性を数理モデルとして記述することで、これまでに得られた知見と情報科学を組み合わせた、ニューロインフォマティクスのアプローチが可能であると考えられる。本研究では、現在明らかにされている知見に基づいて錐体-水平細胞間の相互作用の定量化、定式化を行い、一つのモデルへと集約することで、シミュレーションによる水平細胞フィードバックのメカニズムを解析した。

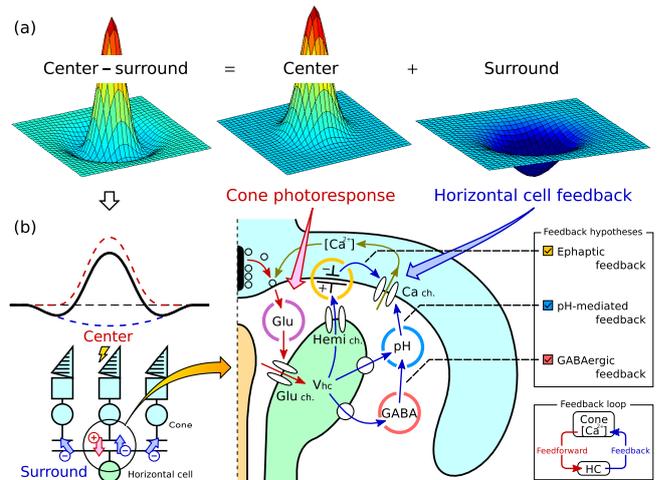


図 1 (a) 中心-周辺拮抗型受容野特性, (b) 現在の知見に基づいた錐体-水平細胞間の応答伝達メカニズムの概略図。

## 2 モデル構築

### 2.1 錐体光応答モデル

本研究では、錐体の外節モデルとして Korenbrot [3] のモデルを、内節モデルとして Kamiyama ら [2] のモデルを用いた。外節には光を電気信号に変換する光変換機構 (図 3) が存在する。視物質 (VP) は光を受容すると活性化状態 (VP\*) になる。VP\* は G タンパク質 (G) を、G\* はホスホジエステラーゼ (PDE) を活性化させる。PDE\* は環状グアノシリン酸 (cGMP) を GMP へと加水分解する。暗順応時において cGMP 感受性チャネルは開いており、連続的に内向きの電流が流れている。光の受容により cGMP 濃度が低下するとチャネルが閉じ電流に変化が生じる。外節モデルはこの一連の機序を微分方程式で表現している。内節・シナプスの細胞膜には数種類のイオンチャネルが存在し、膜電位応答のダイナミクス生成に大きく寄与している。モデルは、実験的解析に基づいたイオン電流成分で記述することによりイオン透過性を表現している。加えて、内節・シナ

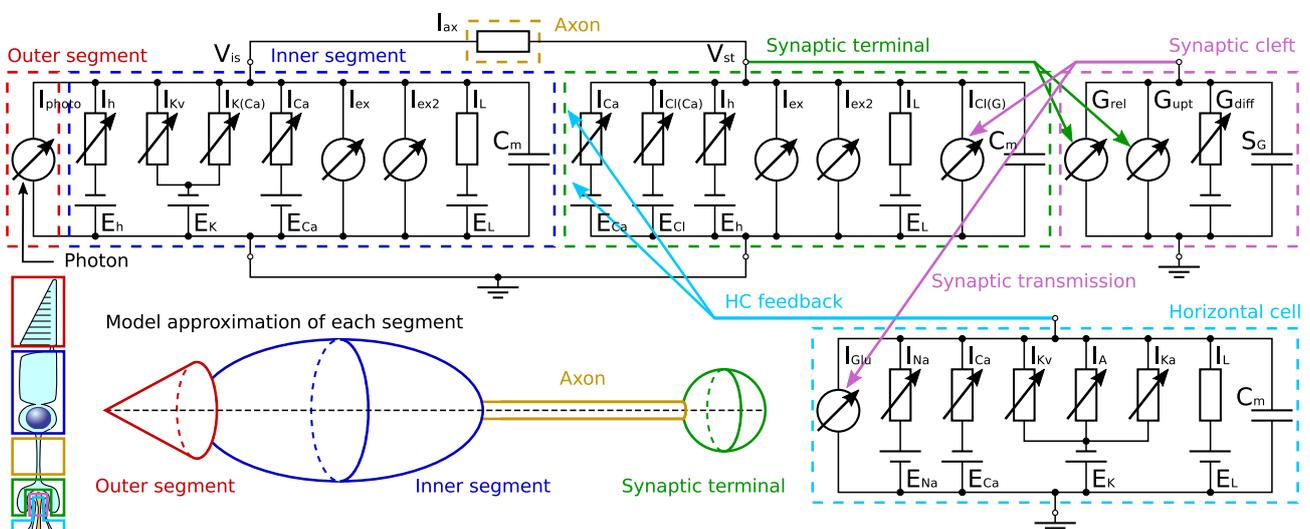


図 2 構築した数理モデルの電氣的等価回路

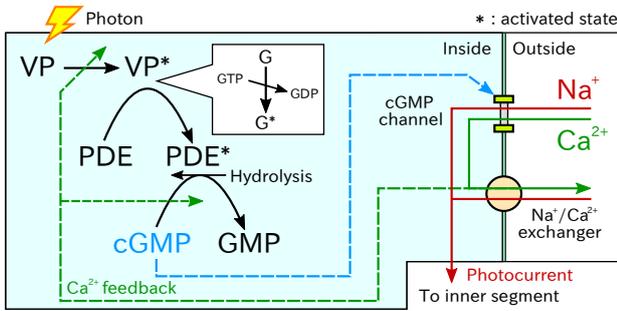


図3 外節光変換機構の機序

プスへのチャネル分布の空間特性、シナプスにおける局所的な膜電位の変化を再現するため、内節モデルを拡張し軸索・シナプスモデルを構築した。内節・シナプスの膜電位応答は、軸索を通じて相互に伝達される。加えて、放出、取込、拡散特性に基づいたシナプス間隙内グルタミン酸濃度の算出 [5] によって、生理学的特性に基づいた水平細胞への応答伝達を可能にした。

## 2.2 水平細胞フィードバックモデル

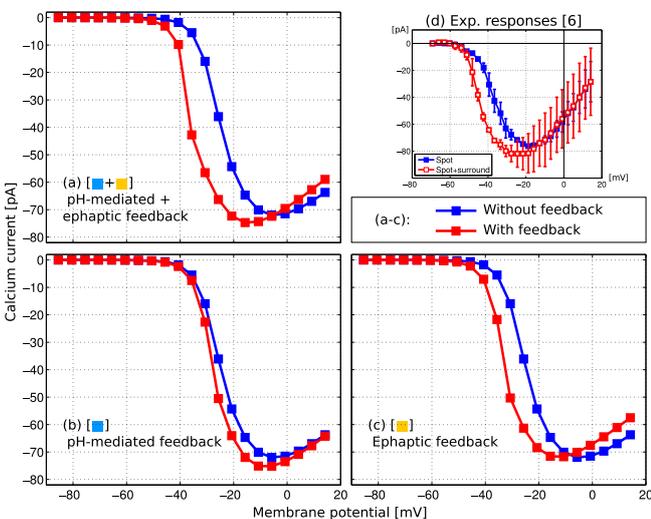
グルタミン酸濃度変化による応答伝達を表現するため、Aoyama ら [1] の水平細胞モデルを利用した。水平細胞からのフィードバックは図 1(b) に基づいてモデル化した。本研究では、外網膜シナプス伝達機構を解明するための第一段階として、水平細胞による 3 種類のフィードバック経路のうち、直接的に錐体  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルに作用すると考えられる ephaptic, pH-mediated feedback をモデルに導入し、その作用を解析した。

## 3 フィードバックメカニズムの解析

Ephaptic, pH-mediated feedback の組み合わせが錐体に及ぼす影響について調べるため、 $\text{Ca}^{2+}$  電流の I-V 特性、光刺激照射に対する膜電位変化についての生理実験をシミュレーションで再現し、応答の比較を行った。

### 3.1 膜電位固定シミュレーション

水平細胞からのフィードバックは、錐体  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの活性化特性をマイナス方向にシフトさせることが報告されている (図 4(d), [6])。Ephaptic, pH-mediated feedback 双方のメカニズムを導入することで、生理実験で得られた応答を再現するこ

図4  $\text{Ca}^{2+}$  電流-膜電位の活性化特性

とができた (図 4(a)). 個々のフィードバックの考慮でも応答に変化は見られるが、単一のメカニズムでは活性化特性のシフトを再現できないことが分かる (図 4(b)(c)).

### 3.2 光刺激照射シミュレーション

Lasansky は、錐体とその周囲、半径  $100[\mu\text{m}]$  に光刺激を加えると過分極性の応答を示すのに対し、水平細胞の受容野に相当する周辺部、半径  $1100[\mu\text{m}]$  も同時刺激すると遅延性の脱分極応答が記録されることを示した (図 5(d-e) 破線, [4]). シミュレーションの結果、単独のフィードバックに対しては抑制作用が弱い (図 5(b-c)), どちらのフィードバックも考慮した場合には抑制性の応答が生じている (図 5(a)). 生理実験結果と比較した場合においても、応答の立ち下がりピーク後に応答が抑制されており、実際の網膜上での応答をモデルで再現できると言える (図 5(d-e)). また、双方のメカニズムを考慮した場合のみ抑制作用が強く働いていることから、それぞれのメカニズムが相互に寄与することで抑制作用が強くなる可能性が示唆された。

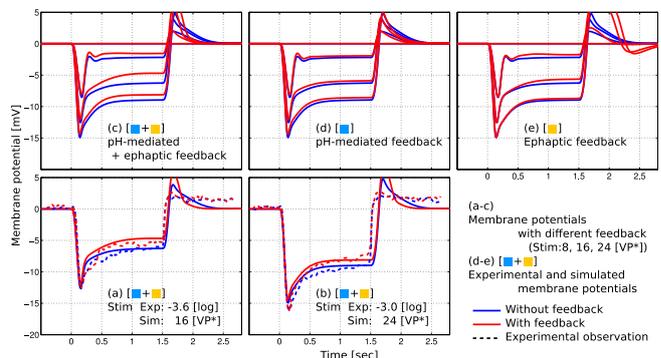


図5 光刺激照射に対する錐体膜電位応答

## 4 おわりに

本研究では錐体-水平細胞間の相互作用を解析するため、光の受容から応答の伝達に至る錐体の機能的メカニズムに基づいたモデルを構築し、錐体-水平細胞間の相互作用が錐体の応答に及ぼす影響を解析した。結果、 $\text{Ca}^{2+}$  チャネルへのフィードバックとして、ephaptic, pH-mediated feedback は共に重要な役割を果たしていることが示唆された。双方のメカニズムの働きによって、錐体  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル活性化特性をシフトさせ、錐体膜電位に遅延性の脱分極応答を引き起こしていると考えられる。加えて、それぞれのメカニズムは単独ではなく、相互に作用することでフィードバック応答を形成している可能性が示唆された。

## 参考文献

- [1] Aoyama T., Kamiyama Y. and Usui S. (2005). Visual Neuroscience **22**:65–78.
- [2] Kamiyama Y., Wu S. M. and Usui S. (2009). Vision Res. **49**:970–978.
- [3] Korenbrot J. I. (2011). modulation of ligand sensitivity in cGMP-gated ion channels”. J. Gen. Physiol. **139**:31–56.
- [4] Lasansky A. (1981). J. Physiol. **310**:205–214.
- [5] Roska B., Gaal L. and Werblin F. S. (1998). American Physiol. Society **80**(4):1951–1960.
- [6] Verweij J., Kamermans M. and Spekreijse H. (1996). Vision Res. **36**(24):3943–3953.