

## 網膜神経節細胞モデルによるスパイク発火特性のシミュレーション解析

牧野 蓮 指導教員：神山 齊己

## 1 はじめに

網膜神経節細胞は、網膜内神経回路でアナログ的に処理された視覚情報を神経スパイク列に変換し、脳へと伝達する役割を担う神経細胞である。網膜内で行われる視覚情報処理のメカニズムを解明するためには、網膜の出力細胞である網膜神経節細胞のスパイク発火特性の解析が重要と考えられる。このような考えのもと、ニューロインフォマティクスの分野において、生理学的知見に基づいた数理モデルによるシミュレーション解析が進められてきている。

これまで報告されている網膜神経節細胞の数理モデルの多くは、スパイク生成において各イオン電流の振る舞いをイオンチャンネル全体の特性を微分方程式で記述した決定論的なモデルである。そのため、生理実験で観測された変動性の光刺激に対してスパイクの発火タイミングの再現性が高まるという特性 [2] を再現することが不可能だった。そこで、網膜神経節細胞で、個々のイオンチャンネルに焦点を当て、開閉の確率論的な振る舞いを記述したモデルが構築され特性の再現が可能になった [3]。また、決定論的な網膜神経節細胞モデルは生理実験データを元により詳細な特性を再現するため、過去のモデルにイオンチャンネルモデルを統合する形で拡張されてきた。スパイク生成に関して、桜木らは 7 つのイオンチャンネルを含む数理モデルでシミュレーション解析を行った [4]。シミュレーション解析では特定のイオンチャンネルの開閉特性を決定論的モデルに置き換え、スパイクの発火タイミングの再現性を確認するシミュレーション解析が行われ、スパイクの発火タイミングに影響を及ぼすイオンチャンネルとしてカリウム電流 (A, Kv チャンネル) の影響が示唆された。

しかし、現在ではより多くのイオンチャンネルを含む RGC(網膜神経節細胞) モデルが構築されている。スパイク発火タイミングの再現にイオンチャンネルの開閉が示唆されているため、より多くのイオンチャンネルを含む RGC モデルでの解析が望まれる。そこで本研究では、RGC の特性を再現するために必要なイオンチャンネルの検討、再現をして、モデルの構築、解析を研究目的とした。

## 2 網膜神経節細胞モデル

これまで構築されてきた RGC モデルの中で多くのイオンチャンネルを含んだモデルを表 1 に示す。この表からこれまで 10 個のイオンチャンネルが RGC モデルに組み込まれたことがわかる。この中で必要なイオンチャンネルの検討を行い、イオンチャンネルモデルの再現を行う。

## 2.1 必要なイオンチャンネルの検討

CaT チャンネルは低電位 (-60 mV 程度) で活性化される電位依存性カルシウムチャンネルである。電位変化に対して一過性の応答を示し、リバウンド発火形成の役割が示唆されている [7]。しかし、van Hook らはネコの RGC には存在しないことやラットの RGC では成長に伴い CaT 電流が確認できないことをまとめた [8]。Keat らの実験ではネコの RGC においてスパイク発火タイミングの再現性が確認されていること、成長の過程に依存する成分の表現方法が数理モデル上で確立されていないことから、RGC モデルに CaT チャンネルを組み込むことは不適切だと考えられる。

NaP チャンネルは低電位で活性化されるナトリウム電流である。電位変化に対して持続性の応答を示し、自発発火形成の役割が示唆されている [1]。しかし、現在では持続性 Na 電流は Na チャンネルの状態の一部であると考えられている [5]。そのため、イオンチャンネルとして組み込むことは不適切だと考えられる。加えて、RGC には NaP 電流を再現する Na チャンネルモデルは構築されていない。チャンネルモデル構築には多くの実験データが必要になることから今回は NaP 電流を再現することはできないと考えた。

以上のことから CaT チャンネルと NaP チャンネルはイオンチャンネルモデルとして組み込むことはできなかった。また、モデル構築には表 1 からイオンチャンネルの数が最も近い van Rossum モデル [6] に h チャンネルを導入することが適切だと考えられる。

## 2.2 イオンチャンネルモデルの再現

RGC モデルの再現には、それを構成するイオンチャンネルモデルの再現が必要となる。しかしながら、論文中に表記ミスと考えられる部分があり、多くの修正を加えた。以下に K, bKCa チャンネルモデルを抜粋して修正の過程を示す。

## 2.2.1 K チャンネル

K チャンネルモデルは図 1 に示すマルコフ遷移図、速度変化は式 (1) を用いた。ただし、単位は  $\text{ms}^{-1}$  である。このモデルを表 2 に示す条件のもとシミュレーションした結果を図 2(a) に示す。横軸は時間変化を表し、縦軸は K チャンネル電流を表す。図 2(a) では 5 ms で電圧クランプを始めたが、1 ms よりも早く定常状態になっていること、定常状態の値に電位依存性が見られないことがわかる。生理学的には ms スケールで変化すること、電位に依存して定常値が変化することが知られている。そのため、速度定数を安定した RGC モデルの 1 つである Fohlmeister モデル [11] と比較した結果、いくつか表記ミスと考えられる部分が見出された。修正箇所を赤字で式 (2) に示す。修正後のモデルで再度シミュレーションした結果を図 2(b) に示す。この結果から修正前と比較して、ゆっくりとした変化と電位依存の異なる

表 1 RGC モデルで考慮されたイオンチャンネル

	$I_{Na}$	$I_{Ca}$	$I_K$	$I_{K,A}$	$I_{sK,Ca}$	$I_{sK,Ca2}$	$I_{bK,Ca}$	$I_{CaT}$	$I_h$	$I_{NaP}$
van Rossum 2003 [6]								×	×	×
Kameneva 2011 [1]						×	×			

× 印：イオン成分が含まれていない。 印無し：イオン成分が含まれる。

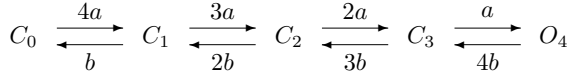
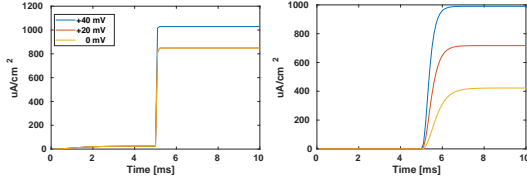


図 1 K チャンネルモデル

表 2 K チャンネルモデルのシミュレーション条件

解法	Euler
刻み幅 [ms]	0.0001
コンダクタンス [mS/cm <sup>2</sup> ]	10
保持電圧 [mV]	-65
クランプ電圧 [mV]	40, 20, 0



(a) 修正前 (式 (1)) (b) 修正後 (式 (2))

図 2 K チャンネルモデルのシミュレーション

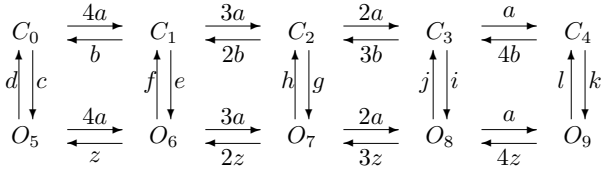


図 3 bKCa チャンネルモデル

る定常値が観測できた．そのため本研究では修正後の式 (2) を用いることにした．

$$a = \frac{-0.621(V+33)}{\exp[-0.1(V+33)]-1}, b = 0.629 \exp\left(\frac{V+43}{80}\right) \quad (1)$$

$$a = \frac{-0.062(V+33)}{\exp[-0.1(V+33)]-1}, b = 0.629 \exp\left(-\frac{V+43}{80}\right) \quad (2)$$

## 2.2.2 bKCa チャンネル

bKCa チャンネルモデルは図 3 に示すマルコフ遷移図，速度定数には式 (3) を用いた．ただし単位は  $s^{-1}$  である．このモデルは図 3 の横方向の遷移に Ca 依存性，縦方向の遷移に電位依存性を持つように構成されている．式 (3) はチャンネルを開から開にする電位依存性を示す式だが， $V = -45$  の前後で値が発散する．連続的な開閉を表す変数としては不適切だと考えられる．

先行研究において Cox らは変数  $u$  を指数関数の積で表現した．一方，van Rossum らは定数と指数関数の商で表現している．Cox らのモデルは値が発散しないため Cox らのモデルを式 (4) に修正した．赤字は修正箇所を示す．修正後の挙動についてチャンネルモデルの開閉を調べるシミュレーションを行った．

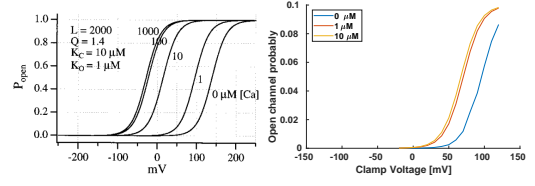
$$u = \frac{0.05}{\exp[-0.05(V+45)]-1} \quad c = 2.39u \quad (3)$$

$$u = 1164 \exp\left(\frac{0.73 \cdot FV}{RT}\right) \quad (F, R, T, V \text{ は定数}) \quad (4)$$

シミュレーション条件は表 3 とした場合の結果を図 4 に示す．チャンネルが開いている割合を電圧ごとにプロットしたものである．図 4(b) は (a) と比較して電圧に依存して開く割合が 10 分

表 3 bKCa チャンネルモデルのシミュレーション条件

保持電位 [mV]	0
電圧クランプ [mV]	-20 から 120 まで 10 刻み
カルシウム濃度 [ $\mu\text{M}$ ]	10, 1, 0



(a) Cox らのモデル [9] (b) 再構成したモデル

図 4 bKCa チャンネルモデルのシミュレーション

の 1 と極端に低いことがわかる．また，細胞内カルシウム濃度を変化させた場合も同様に最大値は 0.1 であった．

開く割合が低いのは図 3 の電位依存性を示す縦の遷移がうまく行えないためである．従って，このシミュレーション結果から，明らかに電位依存性に誤りがあることがわかる．しかし，Cox らのモデルや Horrigan らのモデル [10] と比較しても大きな違いは見られず，修正は不可能であった．また，van Rossum の bKCa チャンネルモデルを用いた場合も同様の結果であった．

bKCa チャンネルがカルシウム依存性と電位依存性を持つことはよく知られており，Cox らのモデルをベースに多くのモデルが構築されている．そのため，私の bKCa チャンネルの解釈に間違いがあると考えられる．

## 3 おわりに

スパイクの発火タイミングを再現する現象の解析には，より多くのイオンチャンネルを含む RGC モデルが必要であった．そこで RGC の特性を再現するためのイオンチャンネルを検討した．van Rossum モデルに h チャンネルを加えたモデルが適切だと考え，van Rossum モデルの追試を試みた．しかし，bKCa チャンネルの再現ができなかった．bKCa チャンネルを構築した Cox らの他にも同様の実験結果を示す文献 [10] があることから，私の bKCa チャンネルについての解釈が間違っていることが原因だと考えた．

従って，本研究の目的であるイオンチャンネルの検討はできたものの，再現，RGC モデルの構築，解析はできなかった．

## 参考文献

- [1] Kameneva, T. et al., J. Comput. Neurosci., 31:547-61, 2011.
- [2] Keat, J. et al., Neuron, 30:803-17, 2001.
- [3] 神山斉己, 白井支朗, 脳の科学, 24:43-51, 2002.
- [4] 桜木雄一郎, 愛知県立大学大学院情報科学研究科修士論文, 2010.
- [5] Kiss, T., Acta Biologica Hungarica, 59:1-12, 2008.
- [6] Mark C.W. van Rossum et al., J. Neurophysiol., 89:2406-19, 2003.
- [7] Mitra, P. and Miller, R., Visual Neuroscience, 24:79-90, 2007.
- [8] Matthew J. Van Hook et al., Progress in Retinal and Eye Research, 72:100760, 2019.
- [9] Cox DH et al., J. Gen. Physiol., 110:257-81, 1997.
- [10] Frank T. Horrigan and Richard W. Aldrich, J. Gen. Physiol., 114:305-36, 1999.
- [11] Fohlmeister, J. F. and Miller, R. F., J. Neurophysiol., 78:1935-47, 1997.