

網膜桿体視細胞—二次ニューロン間の情報伝達特性の解析

杉山 しづか 指導教員：神山 齊己

1 はじめに

本研究の対象である桿体視細胞は、ギャップジャンクションと呼ばれる電氣的結合によりネットワークを形成しており、網膜が光刺激を受容した時、その情報は桿体ネットワーク上を広がる。桿体ネットワーク上を広がった情報は二次ニューロンである双極細胞で集約された後、さらに高次のニューロンへと伝達される。本研究では、「受容した情報を一度桿体ネットワーク上へ広げ、再度二次ニューロンで集約する」という一見非効率に思われるこの情報処理過程について、数理モデルを用いたシミュレーションで解析を行ってきた。

先行研究 [1] において、最新の知見に基づいた桿体視細胞ネットワークの二次元モデルが構築され、桿体ネットワーク特性の解析や、そのメカニズム解明等のシミュレーション解析が可能となった。しかし、先行研究モデルには、二次ニューロンの記述が含まれていないため、桿体ネットワーク上を広がった情報の二次ニューロンでの集約という過程の解析は行えず、桿体ネットワーク構造の特性解析には不十分なモデルであった。

本研究では、桿体ネットワーク構造の特性解析を目的とし、先行研究モデルを用いて、桿体ネットワーク上の情報伝達特性の解析を行った。次に、桿体視細胞ネットワークモデルと双極細胞モデル [2] を統合した桿体ネットワーク—双極細胞結合モデルを構築し、桿体ネットワーク—二次ニューロン間の情報伝達特性の解析を行い、構築モデルの小さな光源刺激に対する桿体ネットワーク特性解析への有効性を確認した。

2 提案モデル

図1は本研究で構築した数理モデルであり、桿体ネットワークモデルと双極細胞モデルから構成される。光刺激を受容した桿体視細胞では膜電位応答が発生し、二次ニューロンへの神経伝達物質であるグルタミン酸の放出量に変化する。双極細胞では、桿体視細胞からのグルタミン酸受容量の変化が入力刺激となり、膜電位応答が発生する。

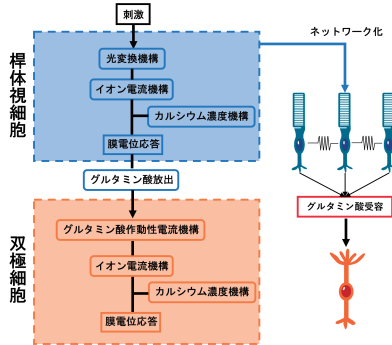


図1: モデル概要図

2.1 桿体ネットワークモデル

本研究では、Yamashita ら [3] が構築した桿体視細胞モデルを、正方形格子型に結合した桿体ネットワークモデルを用いる。桿体の数は 27×27 個、桿体間距離は Salamander に合わせ $14.5 \mu\text{m}$ とした。

光受容時に流れる光電流と、細胞膜上のチャネルをイオンが通過する事により発生する各イオン電流、漏れ電流、膜電位の関係は、図2に示す電気等価回路で表され、次の微分方程式が導出される。

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{ALL} \quad (1)$$

ここで C_m は細胞膜のキャパシタンス、 I_{ALL} は光電流、イオン電流、漏れ電流の合計を表す。

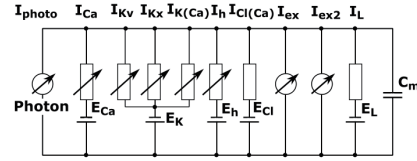


図2: 桿体視細胞電気等価回路

ある桿体で発生した膜電位応答はギャップジャンクションを介して、隣接する4つの桿体へと伝播され、伝播された桿体からもさらに隣接する桿体へと応答は伝播していく。

2.2 桿体視細胞—双極細胞間シナプス間隙

解剖学的知見から双極細胞は桿体ネットワーク中の15個の桿体と接続することとした。双極細胞は接続している桿体からグルタミン酸を受容しており、本モデルでは双極細胞へのグルタミン酸流入量は以下の式によって決定している。

$$Glu_{BC} = \sum_{n=1}^{15} \alpha_n \cdot Glu_n \quad (2)$$

ここで、 Glu_{BC} は双極細胞に流入するグルタミン酸濃度、 Glu_n は桿体 n が放出するグルタミン酸濃度、 α_n は重み付け係数となっており、結合している双極細胞と距離が離れている桿体のグルタミン酸濃度 α_n の値は小さくなる。

2.3 双極細胞モデル

双極細胞モデルは、Ishihara ら [2] が構築したモデルを用いる。桿体視細胞からのグルタミン酸流入により流れるグルタミン酸作動性電流と各イオン電流、漏れ電流、膜電位の関係は、図3に示す電気等価回路で表され、桿体視細胞と同様にキルヒホッフの法則から、微分方程式で記述される。

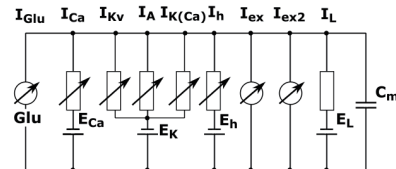


図3: 双極細胞電気等価回路

2.4 モデル評価

Salamander 網膜を用いた Wu [4] の生理実験より、接続している桿体視細胞と双極細胞のそれぞれの膜電位応答振幅の間に、一定区間の線形性が見られることがわかっている。本モデルでも、両細胞の膜電位応答振幅の間に一定区間の線形性がみられ、桿体視細胞—双極細胞間の特性が再現し得ることが確認された。

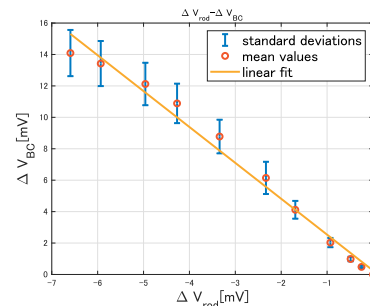


図4: 桿体-双極細胞間、膜電位応答振幅の線形性

3 結果・考察

3.1 桿体周波数特性シミュレーション

桿体ネットワーク上を伝播する膜電位応答は、直接刺激を受けた桿体から離れている桿体ほどピーク到達時刻が早くなることが知られている [5]. 本研究では、桿体ネットワークモデルを用いて、その特性のメカニズムについてシミュレーション解析を行った。図5は刺激を受けた桿体からの距離ごとのピーク到達時刻と周波数特性を示している。上段は通常状態、下段はCaチャンネル、Kxチャンネルの影響を小さくした状態を示している。通常状態では桿体視細胞はバンドパス型の周波数特性がみられ、このバンドパス特性、特にローカット成分がピーク到達時刻の差を生み出していると考えられている。低周波成分の抑制は微分フィルタ作用をもち、隣接する細胞から伝わる信号波形を微分すると考えられる。それが桿体の連続的な接続により、信号が伝播されるごとに低周波成分の抑制が働き、最初に刺激を受けた桿体から離れるほど、信号の伝播は早くなることで、カスケード的なピーク到達時刻の差となって現れていると考えられる。本研究では、桿体に含まれるどのイオンチャンネルがこのローカット特性に関与しているのかを解析した。

図5c, 5dより、Ca, Kx, 二つのチャンネルの影響を小さくした時、カスケード的なピーク到達時刻の差、および、桿体のローカット特性が抑制されていることが確認された。この結果より、桿体ネットワークでみられる特徴的なピーク到達時刻の差は、桿体視細胞のローカット特性によって生み出されており、ローカット特性にはCaチャンネル、Kxチャンネルが関与している可能性があると考えられる。

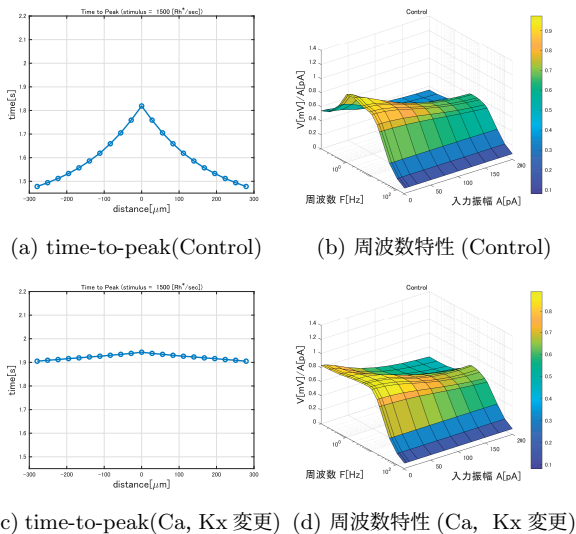


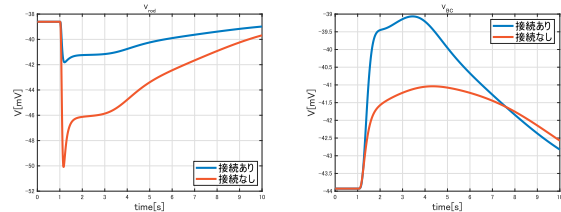
図5: ネットワーク特性とイオンチャンネルの関係

3.2 桿体ネットワークー双極細胞光応答シミュレーション

本研究で構築されたモデルを用いて、桿体ネットワーク上の桿体同士の結合が二次ニューロンへの情報伝達へどのような効果をもたらしているのかを解析するために、桿体ネットワーク上の桿体1個にスポット光刺激を加え、直接刺激を受容する桿体及び、その桿体と接続している双極細胞の膜電位応答を、桿体ネットワーク上の桿体同士の接続の有無で比較を行った。

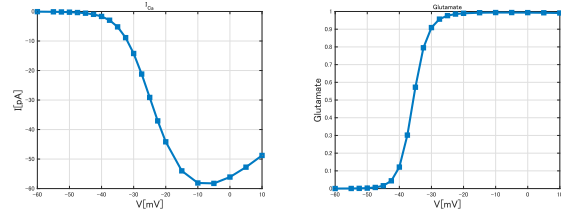
図6は、青線が桿体同士の接続がある場合、赤線が接続が無い場合を示している。接続が無い場合、接続している場合と比較して、桿体の膜電位は大きく応答しているにも関わらず、双極細胞では膜電位応答が小さい。またダイナミクス変化について、接続している場合、桿体の一過性のダイナミクス変化に対応したダイナミクス変化が双極細胞側でも確認できるが、接続していない場合はその対応がみられない。

これらの桿体同士のネットワーク接続の有無による桿体視細胞ー双極細胞間の情報伝達の違いは、桿体視細胞の持つクリッピング特性に起因すると考えられる。桿体視細胞ー双極細胞間の情報伝達は、カルシウムイオン電流によって制御されるグルタミン酸放出によって行われる。図7は桿体の膜電位と、カルシウムイオン電流 (7a), グルタミン酸放出量 (7b) との関係を示している。桿体は光を受容し振幅が大きな過分極を起こすと、カルシウムイオン電流値は0へと近づき、それに伴い、グルタミン酸放出量も0へと近づき、情報がクリッピングされるという特性をもつ。つまり、桿体膜電位が大きな過分極を起こすほどの光刺激は、二次ニューロンへと正しく情報伝達が行われぬ。図6aでは、桿体同士が接続していない場合は、情報のクリッピングが引き起こされる値まで膜電位が過分極しており、双極細胞へと正しい情報伝達が行われなかったと考えられる。しかし、桿体同士が接続している場合は、隣接する桿体へと膜電位を逃がすことで桿体1個辺りの過分極を低減し、双極細胞と結合している複数の桿体で情報を伝えることで、光の強さやダイナミクス含めて情報の損失を最小限にした情報伝達が行われたと考えられる。以上のことから、桿体のネットワーク構造は桿体の膜電位応答のノイズ除去のみならず、二次ニューロンへの情報伝達への効果が本モデルで再現された。



(a) 桿体膜電位 (b) 双極細胞膜電位

図6: 桿体接続の有無による情報伝達比較



(a) カルシウムイオン電流 (b) グルタミン酸放出量

図7: 桿体クリッピング特性

4 まとめ

本研究では、桿体ネットワーク特性に関するシミュレーション解析を行い、応答のピーク到達時刻に関する桿体ネットワーク特性に大きく関与していると考えられるイオンチャンネルが確認された。また、桿体ネットワークー双極細胞結合モデルを構築し、光応答シミュレーションを行い、その結果、桿体同士のネットワーク結合は、桿体視細胞のシナプスにある非線形な情報のクリッピングを抑制し、二次ニューロンへの情報伝達における情報の損失を防ぐ巧妙な情報処理機構であることが示唆された。

参考文献

- [1] 杉山 しづか (2021). 令和2年度年度卒業論文.
- [2] Ishihara A, et al. (1997). 電気情報通信学会論文誌. J80-D-2(12), 3181-3190.
- [3] Yamashita A, et al. (2021). 電気学会論文誌C (電子・情報・システム部門誌). 141(3), 402-407.
- [4] Samuel M. Wu. (1985). Proc Natl Acad Sci USA. 82(11), 3944-3947.
- [5] Detwiler PB, et al. (1978). Nature. 274(5671), 562-5.