

論文の内容の要旨

論文題目 マルチコンパートメントニューロンモデルを用いた
スパイクタイミング依存型シナプス可塑性に関する数値解析

氏名 浦久保 秀俊

1. はじめに

生物の脳は、神経細胞(ニューロン)同士の接続部であるシナプスのシグナル伝達効率を変化させることで、脳の神経回路それ自身を発達させ、また情報を記録することが知られている。このシナプス伝達効率の変化をシナプス可塑性と呼び、古くからプレシナプスニューロンとポストシナプスニューロンの平均発火頻度に依存して発生すると考えられてきた[1].

ところが近年、スパイクタイミング依存型シナプス可塑性(STDP: spike-timing dependent synaptic plasticity)と呼ばれる、プレ、ポストシナプスニューロンの正確な発火タイミングにも依存した、非対称な時間窓をもつシナプス可塑性が報告され、注目を集めている[2]. STDP は神経回路網の形成に大きく関わるため、その生成機構やふるまいを理解しようと多くの生理実験が行われてきた。しかし、観測可能量が制限されていることもあり、STDP のメカニズムを実験のみからとらえることは容易ではない。

そこで本研究では、計算機シミュレーションというアプローチによって、第一に STDP 時間窓の生成機構の解明を試み、第二に STDP が生じるシナプス入力部位の条件を検証した。この目的のために、ポストシナプスニューロンの形状を、複数の Hodgkin-Huxley 型モデルニューロンを電気的につなぎ合わせるマルチコンパートメントモデルによって再現し、シナプス入力部(スパイン)の Ca^{2+} 濃度や膜電位の変化を観測した[3].

2. スパイン内カルシウム濃度に着目した STDP 時間窓の再現

2. 1 Ca^{2+} 濃度が決定するシナプス可塑性

近年発見された STDP は、ポストシナプスニューロン発火時刻 (t_{post}) , およびプレシナプスニューロン発火時刻 (t_{pre}) に依存して、図 1(a)のような特徴的な時間窓をもつ。すなわち、 $t_{\text{post}} - t_{\text{pre}}$ が 0 ~ 20 msec である場合は、シナプス可塑性の一種である長期増強(LTP:

long-term potentiation)が生じ、 $t_{\text{post}} - t_{\text{pre}}$ が $-20 \sim 0$ msec である場合は長期抑圧(LTD: long-term depression)が生じるのだ。このような微妙なタイミングで極性が変化するシナプス可塑性のメカニズムは何であろうか？

これまでのシナプス可塑性に関する研究より、スパイン内の Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$) が強く上昇するときは LTP が発生し、 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ が弱く上昇するときは LTD が発生することがわかっている(図 1(b))[4]。そこでスパイクタイミングに依存した $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ 変化のシナリオがいくつか提案された[5][6]。しかし、これらのシナリオはあくまで仮説であり、実験による完全な検証は困難である。

そこで、本研究ではポストシナプスニューロン上のスパインをモデル化し、計算機シミュレーションによって、生理実験から予想されるシナリオ通りに STDP が再現可能であるか検討した。その結果、 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ のみからでは STDP が再現不可能であることがわかったので、さらに代謝型グルタミン酸受容体(mGluR: metabotropic glutamate receptors)の活性がシナプス可塑性に関わる事実をふまえてモデルの改良を行い、STDP 時間窓を再現した。

2. 2 シミュレーションモデル

本研究では、Migliore らがモデル化した海馬 CA1 錐体ニューロン[7]を基礎に、さらにスパインをモデル化する。モデル化したニューロンおよびスパインには、 Ca^{2+} 上昇のシナリオを再現するための各種の動的イオンチャネル、およびプレシナプスニューロン発火によって活性化する各種の受容体をモデル化した。

2. 3 Ca^{2+} 濃度のみでは再現できない STDP

まずモデル化したポストシナプスニューロンを、プレシナプスニューロン発火に対して一定の遅延 $\Delta t (=t_{\text{post}} - t_{\text{pre}})$ を伴って発火させ、各 Δt について平均 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ を観測した(図 2)。LTP タイミングでは平均 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ の上昇が見られるが、LTD タイミングには何も変化がおこらない。この結果は、これまで提案された Ca^{2+} のシナリオでは、STDP の LTD 部分は再現できないことを意味する。

2. 4 mGluR の効果により再現された STDP

そこで次の可能性として、mGluR 活性の効果を考えた。mGluR はプレシナプスニューロン発火によって活性化し、スパイン内 Ca^{2+} と協調してシナプス可塑性を導く原因となり得る。そこで、ここでは仮に mGluR はプレシナプスニューロンの発火とともに活性化して、その後指数関数的に減衰する Ca^{2+} フィルターの役目を果たすと仮定し、各 Δt におけるフィルターされた $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ のみがシナプス可塑性に関わるとした。

mGluR によりフィルターされた Ca^{2+} は、ポストシナプスニューロン発火により一時的に上昇する $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ を検出し、LTD タイミングにおいて副次的な平均 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ 上昇をつくる (図 3). ここで、この平均 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ 上昇が STDP の LTD 部分を導いていると考え、適切な平均 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{spine}_i}$ -LTP/LTD 変換関数を用いると、実験で報告される STDP とほぼ同様の時間窓を得ることができた.

3. STDP が生じるシナプス入力部位の条件

3. 1 LTP タイミングにおける Ca^{2+} 上昇のシナリオ

STDP において LTP をもたらす Ca^{2+} 上昇は、プレシナプスニューロン発火による興奮性シナプス後電位 (EPSP: excitatory postsynaptic potential) と、ポストシナプスニューロン発火に伴いデンドライトへ逆伝播する活動電位 (AP: action potential) の同期が原因となる. 適度な強度の EPSP と AP の同期は、シナプス入力部位に線形和以上の電位上昇を導くからだ.

しかし、ニューロン中すべてのシナプス入力部位について、同期による線形和以上の電位上昇が生じるとは考えられない. なぜなら、AP 強度は細胞体からの距離に依存して減衰し、さらに EPSP 強度もデンドライト直径の増加にともない減衰するためである. しかし、生理実験において任意のシナプス入力部位に EPSP を発生させ、AP との同期による電位変化を観測することは簡単ではない.

そこで本研究では、モデルニューロン中で EPSP と AP を同期させるシミュレーションを行い、線形和以上の電位上昇をもたらすシナプス入力部位の条件を検証した. 各シナプス入力部位における同期実験より、適度な強度の EPSP と AP の同期のみが、線形和以上の電位上昇を示す. そこで、線形和以上の電位上昇を示すシナプス入力部位をニューロン形状データ中にみると、空間的に限られた領域のシナプス入力部位のみが、LTP をもたらす線形和以上の電位上昇を示すことがわかった.

3. 2 シミュレーションモデル

Pyapali らが公開しているラット海馬 CA1 錐体ニューロン形状のデジタルデータベース[8]より、1つのニューロンを採用し、それを 2493 個のコンパートメントに分割することでニューロンの形状を再現した. これに、生理学的知見に基づいて各種の動的チャネル、受容体をモデル化することで、膜電位のふるまいを再現した.

3. 3 線形和以上の電位上昇を示すシナプスの条件

デンドライト上、ランダムに決定したシナプス入力部位について、EPSP と AP を同期させ

ると、5-30 mV の AP と、6 mV 以上の EPSP を示すシナプス入力部位のみが、同期により線形和以上の電位上昇を示した (図 4). さらに、この線形和以上に電位上昇するシナプス入力部位をニューロン形状データ中に見ると、そのシナプス入力部位は細胞体から 200-500 μm 離れた Apical デンドライト、および細胞体から 200 μm 以上離れた Basal デンドライトに限られた (図 5). この部位のシナプスにおける EPSP と AP の同期刺激が LTP を導くと考えられる.

4. まとめ

本研究では、近年報告された STDP について、その非対称な時間窓の生成機構と、STDP が発生するシナプス入力部位の条件について検証を行った. その結果、非対称な時間窓はポストシナプスパインの Ca^{2+} シナリオのみでは再現できず、新たに mGluR の作用を仮定することにより再現できることがわかった. また、STDP が生じるシナプス入力部位は、空間的に限局されている可能性を示した.

[1] D. O. Hebb: *The Organization of Behavior* (Wiley, New York, 1949)

[2] G. Bi and M. Poo: *J. Neurosci.* 18(1998) P. 10464

[3] M. L. Hines and N. T. Carnevale: *Neural Comput.* 9(1997) P. 1179

[4] S. Yang et al.: *J. Neurophysiol.* 81(1999) P. 781

[5] D. A. Hoffman et al.: *Nature* 387(1997) P. 869

[6] D. J. Linden: *Neuron* 22(1999) P. 661

[7] M. Migliore et al.: *J. Comput. Neurosci.* 7(1999) P. 5

[8] G. K. Pyapali et al.: *J. Comp. Neurol.* 391(1998) P. 335

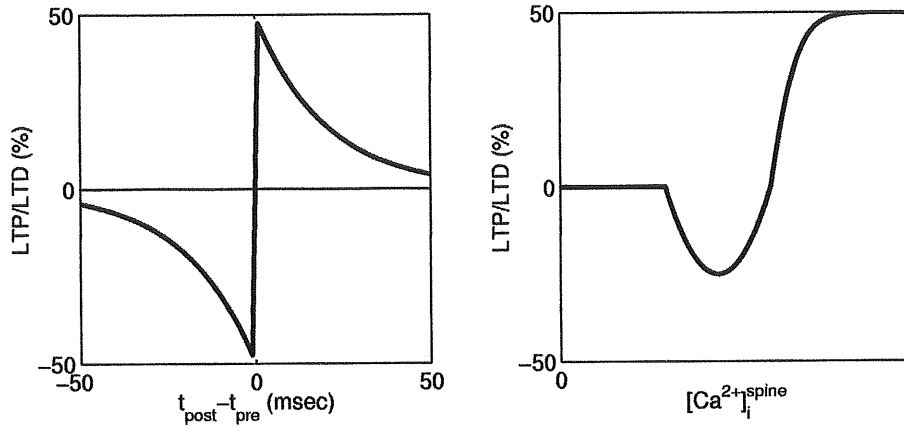


図 1: (a) STDP 時間窓. 横軸は $t_{post} - t_{pre}$, 縦軸は刺激前後のシナプス伝達効率の変化. (b) スパイン内 Ca^{2+} 濃度とシナプス可塑性の関係

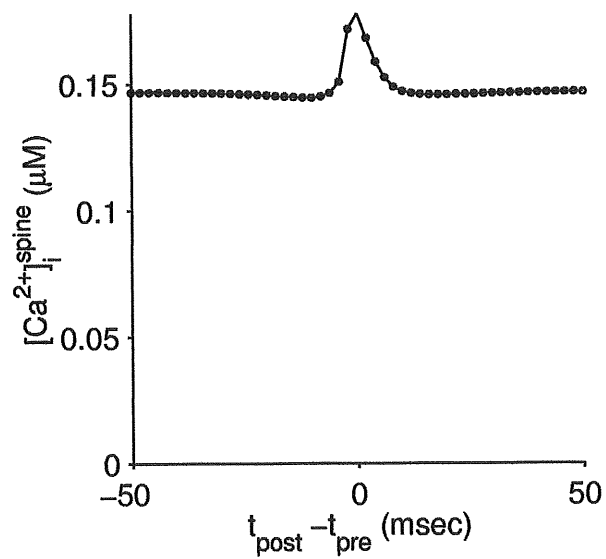


図 2: 各 Δt における平均 $[Ca^{2+}]_i^{spine}$.

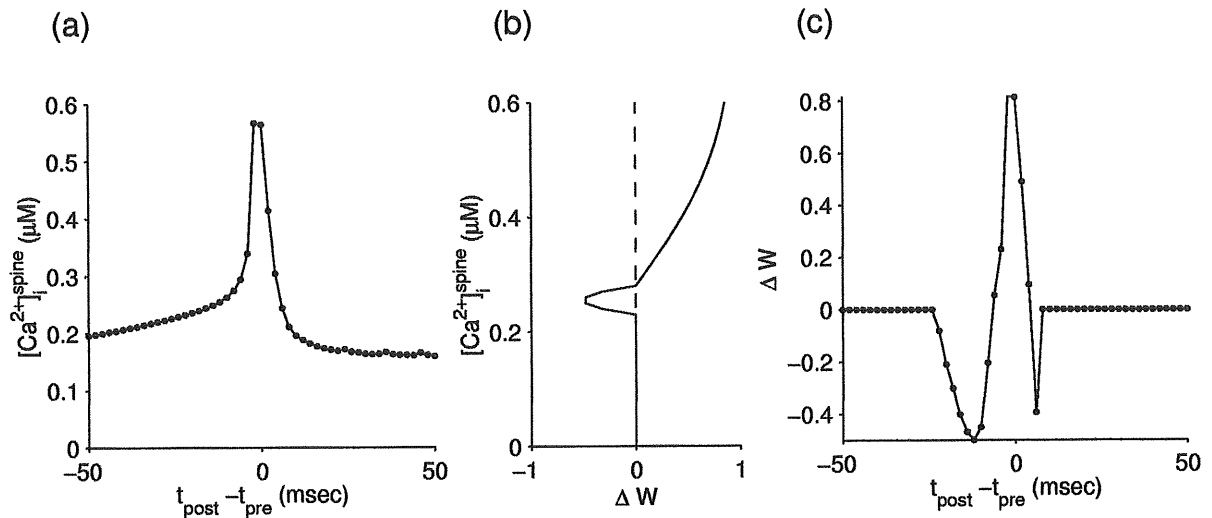


図 3: mGluR 活性でフィルターされた $[Ca^{2+}]_{i}^{spine}$ より再現する STDP 時間窓. (a) mGluR 活性でフィルターされた $[Ca^{2+}]_{i}^{spine}$ の平均. (b) $[Ca^{2+}]_{i}^{spine}$ - LTP/LTD 変換関数. (c) 再現された STDP 時間窓.

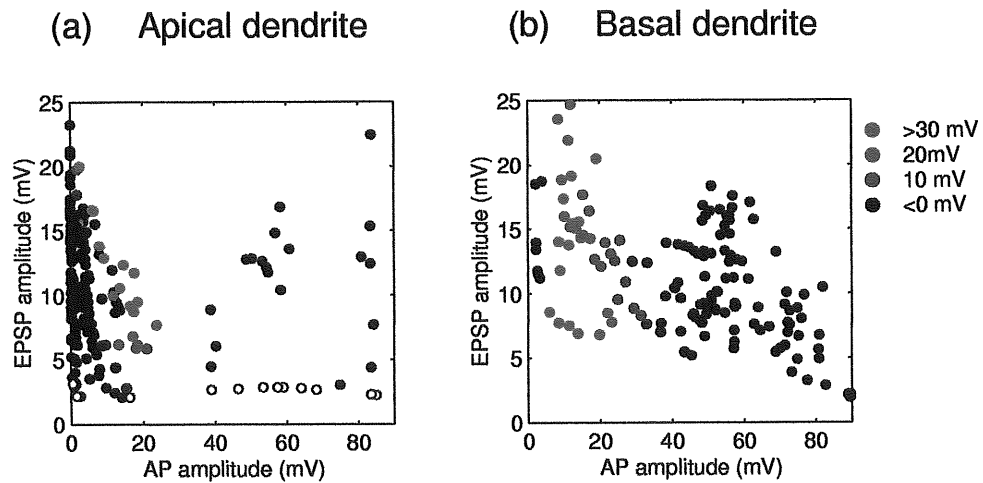


図 4: AP と EPSP を各々独立に与えた時, 各シナプス入力部位が示す最大電位. (a) は Apical デンドライト, (b) は Basal デンドライトである. 各点の色は, EPSP と AP を同期させたときの電位上昇から, EPSP と AP の独立線形和を引いたもの. 白抜き点はデンドライト主軸を示す.

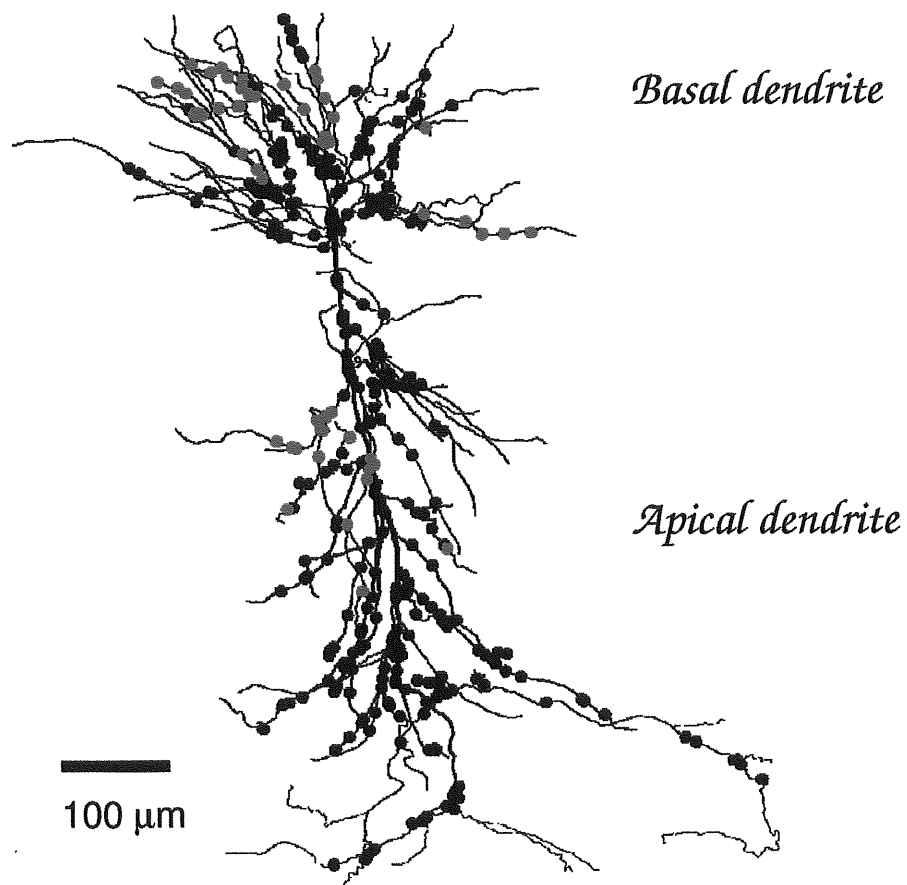


図 5: EPSP と AP の同期が線形和以上の電位上昇を与えるシナプスの位置。黒点は全シナプス入力部位。赤点は EPSP と AP の同期により線形和以上の電位上昇を示すシナプス入力部位。