

論文内容の要旨

論文題目

Computational Neuroscience Approach to Functions of GABA in the Cerebral Cortex

(大脳皮質における GABA の機能に関する理論神経科学的研究)

氏名：森田 賢治

1. はじめに

強い非線形性を有する系はそれ自身極めて非自明な振る舞いを示しうる。その一方で、最小限の非線形性しか持たない要素であっても、多数集まれば全体として新たに非自明な特性が創発されうる。分子・細胞・局所回路・大域的回路という階層性を持つ脳が、そのそれぞれの階層において専門分業化の利と多数の利をいかに使い分け計算力を引き出しているかは依然として大部分が未知である。その解明を究極の目標として私は、「要素の持つ複雑さを一段階増やすと、系全体にはどのような質的变化が起こるか」を調べる研究、すなわち要素についての新たな実験的知見を元に、それが持ちうる意義を予測するような理論研究を志した。具体的には、大脳皮質における GABA (抑制性神経伝達物質) 作動性神経細胞の作用に関連して、単一のシナプスについての新たな知見から神経細胞の入出力関係についての新規な予測を、また、神経細胞の局所的結合様式から神経細胞集団の挙動についての新たな仮説を導いた。

2. GABA 性入力が神経細胞の入出力関係に与える効果について

2.1 背景と目的

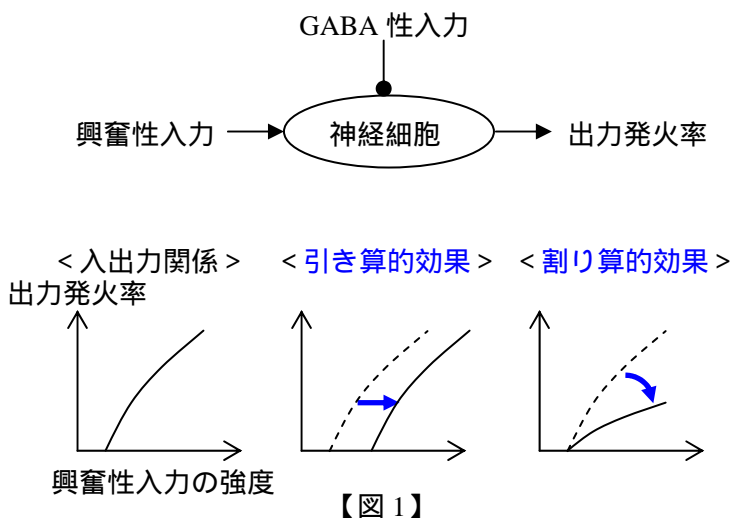
これまで大脳皮質錐体細胞において GABA によって開くイオンチャネルの平衡電位は静止膜電位とほぼ等しいとされ、それ故 GABA 性入力は膜電位を引き下げるよりもむしろ、膜の電導性を高めて他の興奮性入力による膜電位の上昇を防ぐ効果を持つと考えられてきた。そしてその仮定の下、GABA 性入力が神経細胞の入出力関係(興奮性入力の強度と出力発火率の関係)に及ぼす効果について多くの研究がなされてきた(図1)。しかし最近、新しく開発された厳密な測定法によって、GABA 性チャネルの平衡電位は静止電位より 10mV

程度高いことが報告された (Gulledge & Stuart 2003)。これが正しければ、GABA 性入力が入出力関係に与える効果も、従来の説とは異なることが期待される。そこで、二次元の神経細胞モデルを用いて、平衡電位が静止電位よりも高い様な GABA 性入力(これを以後「脱分極性 GABA 入力」と呼び、平衡電位が静止電位と等しい GABA 性入力を「脱分極性でない GABA 入力」と呼ぶことにする)が入出力関係に与える効果について調べた。

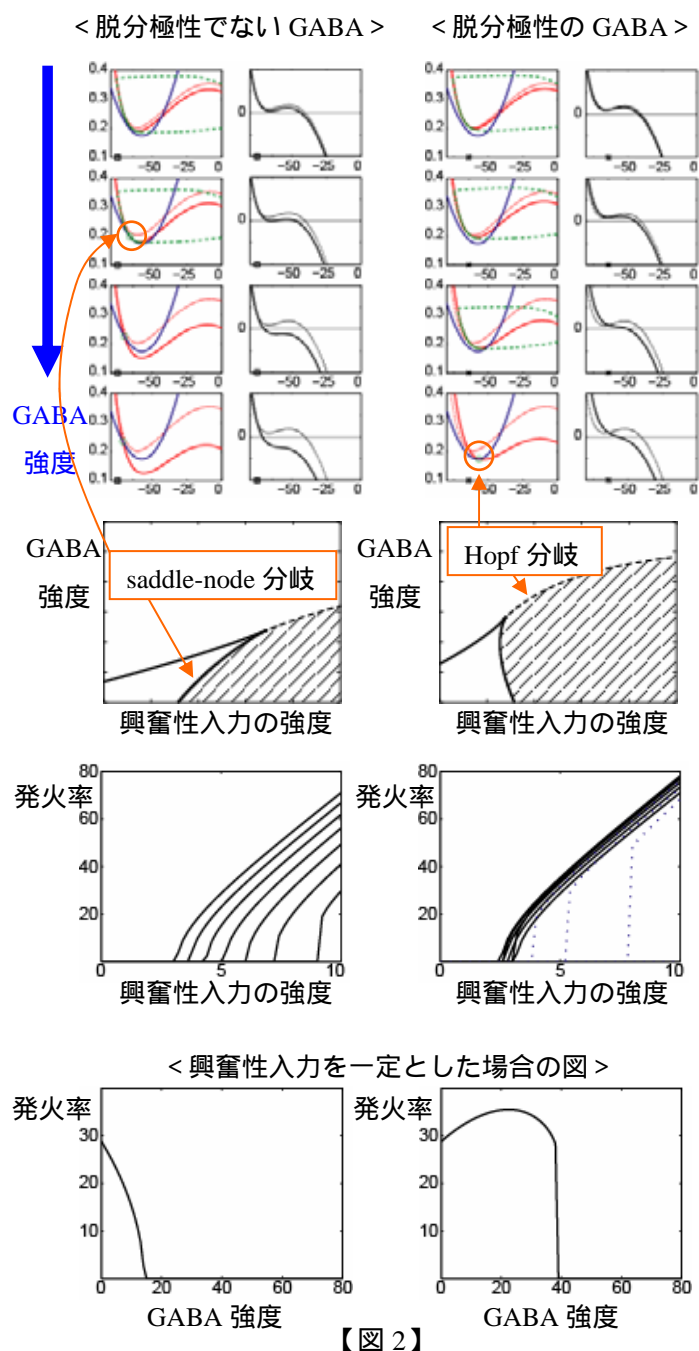
2.2 結果と考察

GABA 性チャネルの平衡電位が静止電位より高いことの帰結として、脱分極性 GABA シナプス入力は他の興奮性シナプス入力とのタイミングによっては、発火を抑制のみならず促進もすることが実験で詳細に調べられている (前出文献)。そこでまず、二次元モデルを用いてこうした脱分極性 GABA シナプス入力の抑制性および促進性の働きを再現できることを示し、このモデルを用いることの妥当性を確認した。またその境界が分岐の集積として特徴付けられることを示した。

脱分極性 GABA 入力が入出力関係に与える効果に関して、まず最初に入力が時間変化しない場合(これを tonic な入力と呼ぶ)について調べた。このとき系は、興奮性入力の強さと GABA 性入力の強さの二つをパラメータとする二次元自律力学系であるので、その相平面および分岐構造を調べた。発火状態にあるパラメータから、脱分極性でない GABA 入力を増やしていくと、安定な周期軌道を挟んで二つの nullcline の幅が次第に縮まり、やがて saddle-node 分岐が起こるのに対して、脱分極性の GABA 入力を増やしていった場合には、周期軌道を挟む部分での nullcline 間の幅の減少は起こらず、周期軌道の中心にある不安定平衡点がある所で安定化する (Hopf 分岐が起こる) ことが分かった (図 2: 一・二段目)。これよりまず、脱分極性でない GABA 入力を増やすと発火率が連続的に減少して非発火状態に達することが予測されるが、これは「tonic な GABA 性入力は入出力関係に対して引き算的な効果を持つ」という既知の結果 (Holt & Koch 1997) と一致する (図 2: 三・四段目左)。一方、脱分極性の GABA 入力については、これを増や

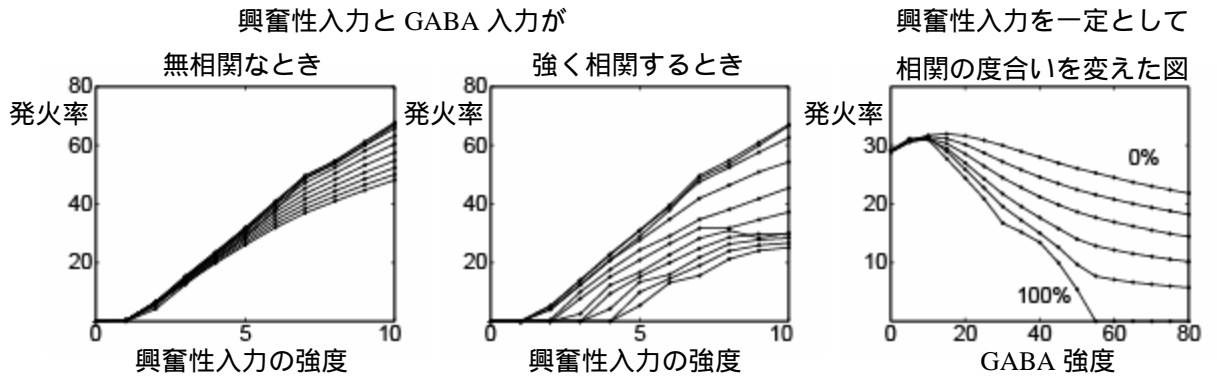


【図 1】



【図 2】

していった場合、しばらく発火率は大きくは変化せず、ある量で突如発火が止む、という質的に異なる効果を持つことが新たに予測された(図2:三・四段目右)。



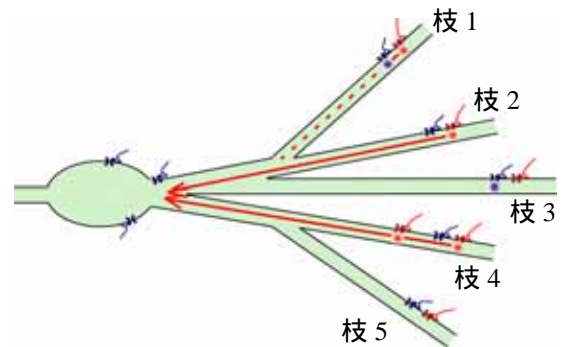
【図3】

実際の神経細胞は数千個のシナプス入力を受ける。もし各シナプスへの入力独立ならば、その和は時間的にほぼ一定であることが期待され、上述の議論が当てはまる。しかし活動時の動物の脳からの記録では、各シナプスへの入力はしばしば強い相関を持ち、それ故その和は時間的に大きく揺らぐという報告もある。そのように入力が必要な揺らぎを伴う場合については、脱分極性でないGABA入力は、tonicな場合と異なり、割り算的な効果を持つことが示されている(Mitchell & Silver 2003)。この結果は私の用いたモデルでも再現された。さらに、脱分極性のGABA入力がどのような効果を持つかを調べたところ、それが興奮性入力と時間的に無相関な場合には、ごく限られた抑制効果しか与えず、興奮性入力と時間的に正の強い相関を持つ場合に初めて、効果的な抑制を与えることが新たに予測された(図3)。

3. 樹状突起に特異的に投射するGABA作動性神経細胞のネットワークにおける機能について

3.1 背景と目的

第2章では、GABA性入力が時間的に相関のある興奮性入力に対してのみ効果的な抑制を行う可能性を論じた。一方GABA性入力が、空間的に近接した、すなわち樹状突起上の同じ枝に入る興奮性入力に対してのみ効果を有する可能性については以前から指摘されている(Koch et al. 1983)(図4)。しかしそのネットワークレベルでの意義についての研究はほとんど存在しなかった。近年、GABA作動性細胞は、発火特性の異なる二つのクラス(FS細胞とnon-FS細胞)に大別され、それぞれ錐体細胞の異なる場所、すなわちFS細胞は細胞体近くに、non-FS細胞は樹状突起遠隔部にシナプスを作る傾向があることが分かった。さらに、FS細胞は長距離の皮質内結合を作るのに対してnon-FS細胞は主に皮質カラム内の短い結合を作るというマクロな結合様式の差も見られ、それぞれ異なった機能を持つ可能性が示唆されている。そこで皮質カラムの局所回路のモデルとして、興奮性細胞集団がnon-FS細胞を介して相互に抑制をしあうような系を考え、その動特性を解析し持ちうる機能を考察した。



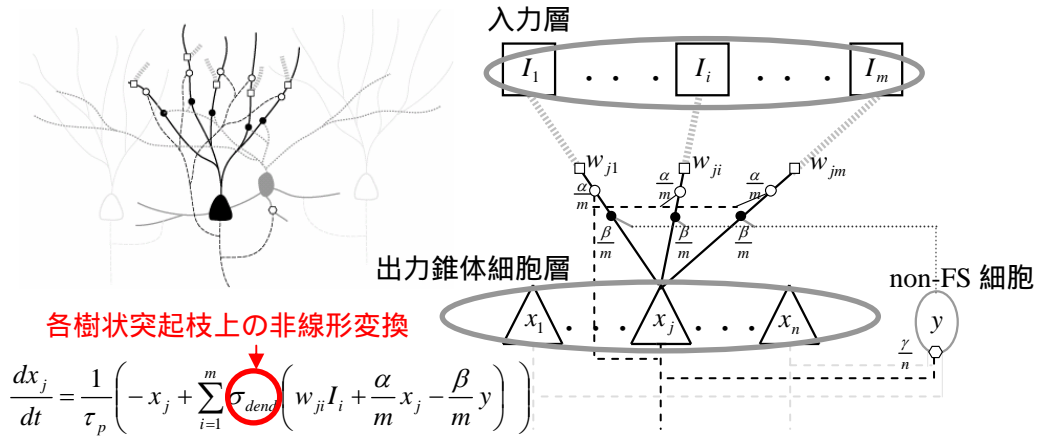
枝1へのGABA性入力は同じ枝への興奮性入力のみを効果的に抑制する

【図4】

3.2 結果と考察

入力層、出力層の二層と、non-FS細胞から成る神経回路モデルを考える(図5)。入力層から出力層への結合重みはランダムとし、出力細胞のself-excitationおよびnon-FS細胞への興奮性入力は均一な強さとした。さら

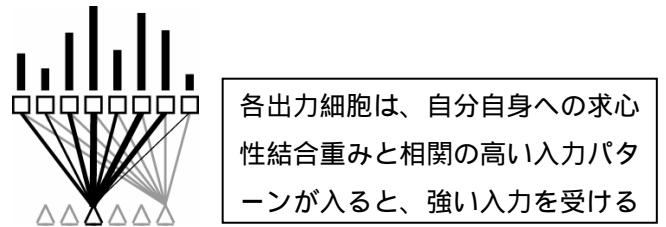
に、non-FS 細胞は出力細胞の各樹状突起（入力層から出力層への結合の一つ一つ）に均一な強さの抑制を与えるものとし、出力細胞を表す式において入力の樹状突起の各枝ごとの和にそれぞれ非線形変換（閾値演算および飽和）を課すことによってこれを表現した（図 5 中の式）。この点が、



【図 5】

入力を線型加算した後に唯一度の非線形変換を課す従来の神経細胞の発火率モデルと異なる所である。

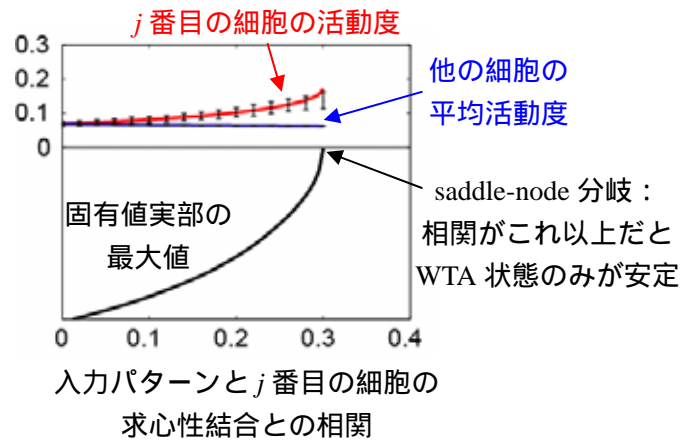
入力層への入力パターンがいずれかの出力細胞の求心性結合の重みベクトルと相関を持つ場合には、その細胞が他に比べて大きな興奮性入力を受け取ることになる（図 6）一方、入力パターンがどの細胞の求心性結合とも相関を持たなければ、全ての細胞への入力はほとんど同じになることが期待される。ここで、相互抑制が樹状突起ではなく各細胞体に直接作用する場合には、self-excitation の強度が一定以上の場合、入力持続下で必ず平衡点に収束すること、及び、局所安定な平衡点は、どれか一つのみが正の活動度を持ち残りは皆 0 という所謂 Winner-take-all (WTA) 状態のみであることがよく知られている。



【図 6】

これに対して、上述のモデルを、各細胞の持つ樹状突起の枝の本数を無限とする極限をとって解析したところ、入力持続下で、入力パターンがいずれかの細胞の求心性結合と高い相関を持つ場合には WTA 状態のみが安定な平衡点となるのに対して、入力パターンがどの細胞の求心性結合とも低い相関しか持たない場合には、WTA 状態の他に、全ての細胞が 0 でない低い活動度を持つ安定な平衡状態が存在することが明らかとなった（図 7）。従ってこのモデルに一過的な入力が入った場合には、それが「既知」すなわちいずれかの細胞の求心性結合と相関のある場合に限って、その細胞の持続的な活動が引き起こされることになり、従来提案されているものとは異なる構造および原理を持つ短期記憶のモデルだと考えることができる。

j 番目の細胞と相関のある入力パターンを与えた場合の、平衡状態での出力細胞の活動度（実線は樹状突起の本数を無限とする極限での解析結果；エラーバーはシミュレーション結果）



【図 7】

4. おわりに

脳も進化の産物であることを考えると、その持つ性質は、たとえ一見奇妙であったとしても、何か合理的な意味を持つ可能性は低くない。本研究では、そうした合理的意味の一例を提示した。特に第二章の予測は現在の技術でも検証可能であり、是非それを実現したいと考えている。