

氏 名 さくらい いちろう
 授 与 学 位 櫻 井 伊知郎 博士 (工学)
 学位授与年月日 平成26年3月26日
 学位授与の根拠法規 学位規則第4条第1項
 研究科, 専攻の名称 東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 電子工学専攻
 学 位 論 文 題 目 視覚野神経回路におけるシナプス組織化に関する研究
 指 導 教 員 東北大学教授 庭野 道夫
 論 文 審 査 委 員 主査 東北大学教授 佐藤 茂雄 東北大学教授 中島 康治
 東北大学准教授 木村 康男 准教授 久保田 繁 (山形大学)

論文内容要旨

第1章 序論

哺乳類において、一次視覚野の細胞応答や神経回路が生後の時間経過や人工的な操作で変化することが知られている (図1)。生まれた直後はほとんどの細胞が両目に対し等しく反応するが、生後2週間程度で片目に対して選択的に反応する細胞が出現する (図1A)。また、片目を数週間以上閉塞することで (単眼遮蔽)、一次視覚野の細胞応答を変化させられることも知られている。生後2週間で単眼遮蔽を行うとふさいだ目に応答する細胞が減少するが (図1B)、生後8週間後で単眼遮蔽を行っても変化が起こらない (図1C)。生後2週間までを臨界期前、生後2週間から8週間を臨界期中、生後8週間以後を臨界期の終了と呼んでいる。

生後一次視覚野で見られる変化は細胞応答の変化だけではない。抑制性細胞の突起伸長やシナプスコンダクタンスや発火率の増加など、抑制性神経細胞の発達が起こることも知られている。

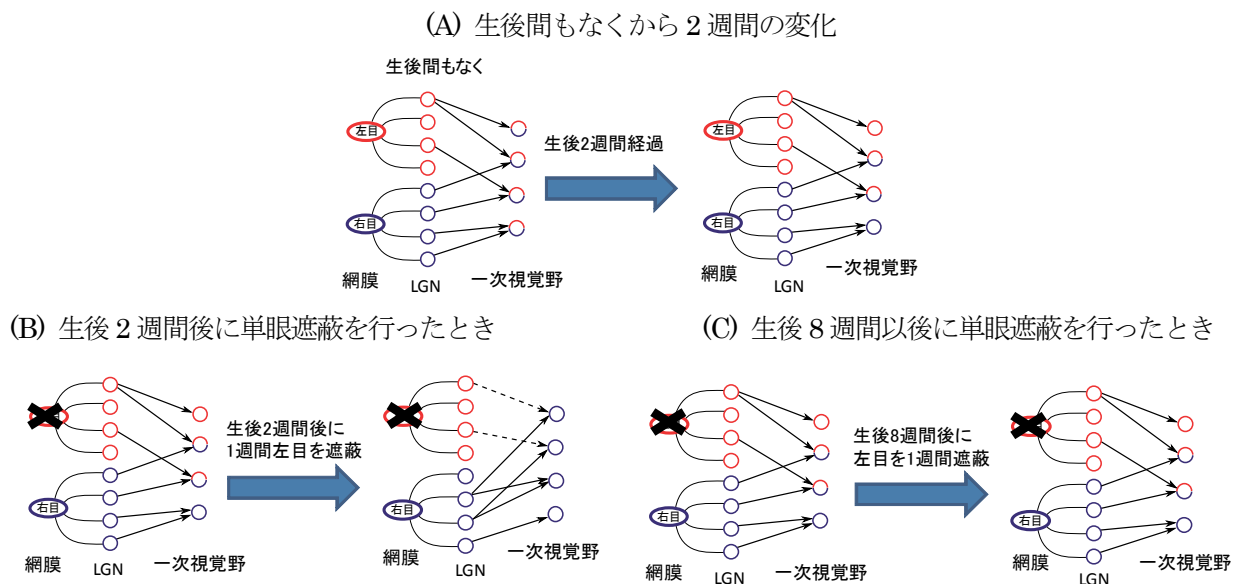


図1 一次視覚野の細胞応答の変化

これまでの生物研究、理論研究で臨界期の開始や終了のメカニズムの探求が行われてきた。臨界期の開始における片目へ選択的に反応する細胞の出現については、神経細胞間の結合変化の規則の一つであるスパイクタイミ

ング依存可塑性 (spike-timing-dependent plasticity : STDP) がメカニズムになりうるということが理論的に示された。しかし、臨界期の終了メカニズムはいまだ不明であり、臨界期の開始や終了と抑制性神経細胞とのかかわりが説明されたこともない。本研究の目的は、数理モデルにより臨界期の開始から終了による一次視覚野の細胞応答の変化と抑制性神経細胞の発達を結び付け、臨界期の開始と終了を両方とも説明することである。

第2章 研究手法

図2に本研究で使用するモデルを示す。このモデルには左右の目の網膜の細胞が1個ずつ存在し、両者はそれぞれ500個のLGNの細胞に結合している。LGNの細胞は1個の視覚野の細胞に結合している。以後、LGNの細胞を興奮性細胞、視覚野の細胞を出力細胞と呼ぶ。LGNと視覚野の細胞の結合強度はSTDPに従った変化する。STDPの概要を図3に示す。興奮性細胞と出力細胞の間の結合強度は両細胞の発火タイミングに依存し、興奮性細胞が出力細胞より先に発火したとき結合強度は増加、反対に出力細胞が興奮性細胞より先に発火したとき結合強度は減少する。結合強度の変化の大きさは発火時間差が大きいほど小さく、発火時間差が小さいほど大きくなる。

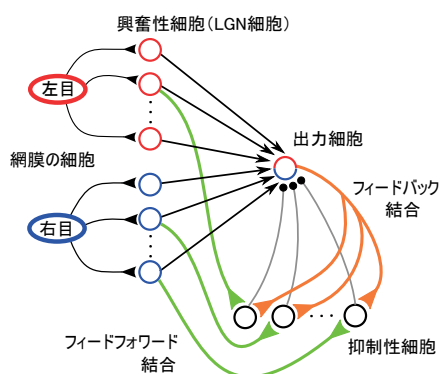


図2 本研究で使用するモデル

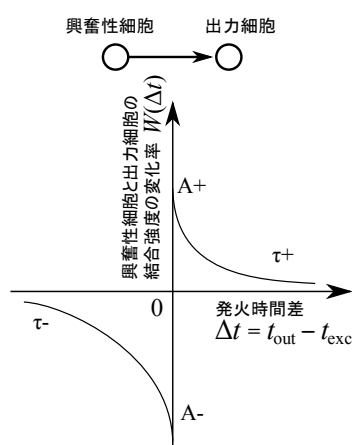


図3 STDP 概要

本研究で使用するモデルは一次視覚野の抑制性細胞も含んでいる。この抑制性細胞は出力細胞へ結合しており、また興奮性細胞あるいは出力細胞から入力を受ける。前者の結合は図2において緑色で示しており、フィードフォワード結合と呼ぶ。後者の結合は図2において黄色で示しており、フィードバック結合と呼ぶ。フィードフォワード、フィードバックを導入した妥当性は、両結合は生物実験によっ

て存在が確認されており、また生後臨界期の開始前から終了にかけて成長することが知られていることである。

フィードフォワード結合を設けることで、抑制性細胞は興奮性細胞の発火にやや遅れて同期発火するようになる。またフィードバック結合の導入により、抑制性細胞が出力細胞の発火にやや遅れて同期発火するようになる。2群の興奮性細胞群は網膜の細胞の発火により、独立したタイミングで同期発火する。

先行研究のモデルでは興奮性細胞だけを同期発火させていたが、本研究のモデルではフィードフォワード、フィードバック結合の導入によって抑制性細胞も同期発火することができるようになる点が先行研究より拡張した点である。両結合の結合強度をそれぞれ Fwd、Bck と呼ぶ。これらの値が大きいほど抑制性細胞の同期発火率が大きくなる。また興奮性細胞の同期発火強度を Rs と呼び、この値が大きいほど興奮性細胞の同期発火率が高くなる。

本研究ではシナプス競合に注目している。右目由来の興奮性細胞群から出力細胞への結合強度の平均値と、左目由来の興奮性細胞群から出力細胞への結合強度の平均値を求め、両者の大小比を large-small (LS) 比と定義する。LS 比が1であればシナプス競合なし、1より十分大きければシナプス競合ありと見なす。

第3章 シミュレーション結果

第3章ではシミュレーション結果である。まず、フィードフォワード結合とフィードバック結合がシナプス結合強度のダイナミクスへ及ぼす影響を調べた。その結果を図4に示す。Fwd が大きくなるほどシナプス競合が強くなり (図4A)、反対に Bck が大きくなるとシナプス競合が弱くなる (図4B) ことが分かる。この結果から、フ

フィードフォワード結合が発達することで出力細胞の反応が片目に対して選択的になり、臨界期の開始を促すと言える。フィードバック結合は臨界期に依存せず出力細胞が両目に反応するのに必要な結合であると言える。

次に、単眼遮蔽に対するフィードフォワード結合の影響を調べた。それぞれの Fwd の値における単眼遮蔽中のシナプス結合強度ダイナミクスを図5に示す。

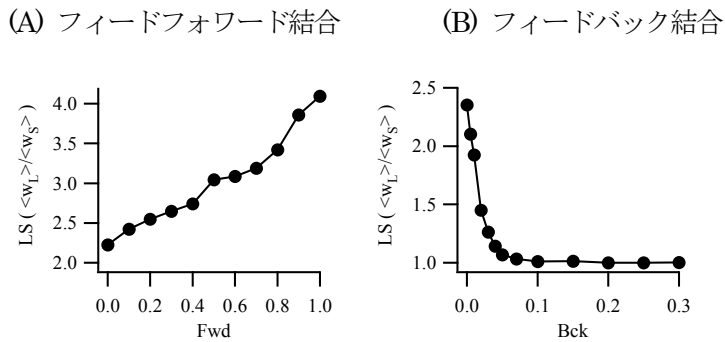


図4 フィードフォワード、フィードバック結合の影響

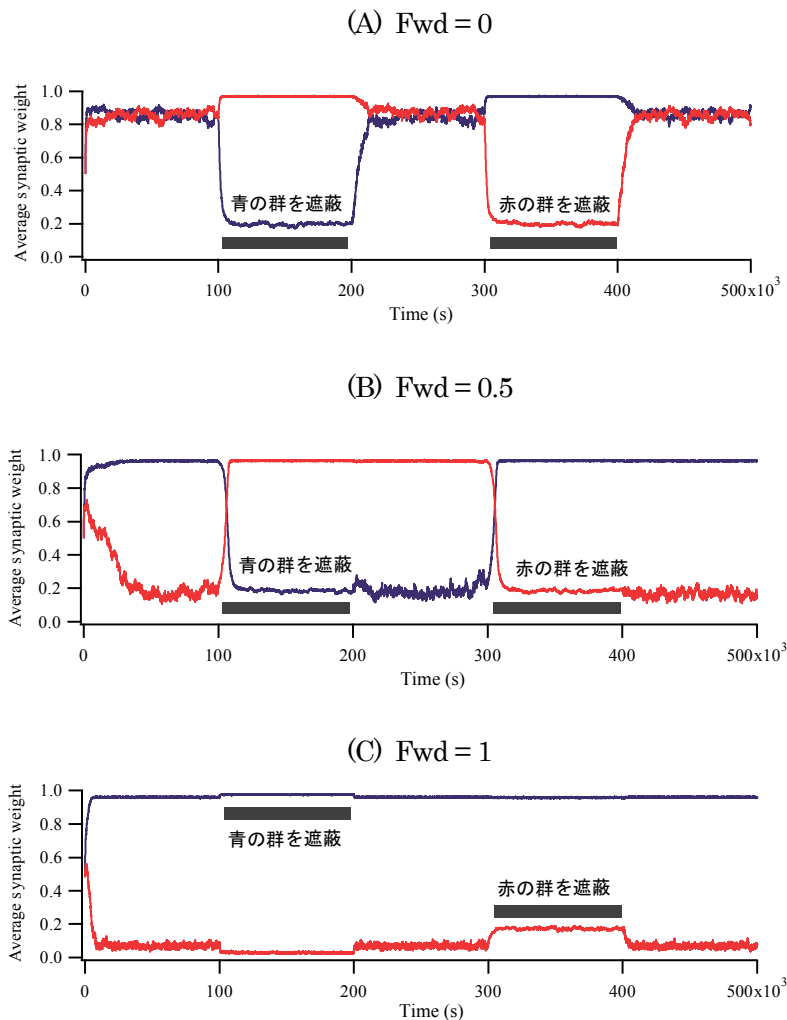


図5 単眼遮蔽における2群のシナプス結合強度の挙動

遮蔽を開始した 100 ks から 2 ks 経過する間に、2つのシナプス群の結合強度の増減の符号が正になるか負になるかを発火統計から調べた。発火統計は1つの興奮性細胞群と出力細胞の発火時間差の頻度を計算することで得ら

500 ks のシミュレーションのうち、単眼遮蔽は 100 ks~200 ks、300 ks~400 ks の2回行った。100 ks においては青で示した結合強度が大きな群を遮蔽し、300 ks では反対側の群を遮蔽した。

生体を用いた単眼遮蔽は数多く行われており、遮蔽した目の LGN の細胞の同期発火強度が弱くなる（発火タイミングがよりランダムになる）ことが分かっているため、本モデルでは遮蔽している目の興奮性細胞群の R_s の値を減少させることが生体での単眼遮蔽に対応すると仮定した。なお、図5のダイナミクスは全て遮蔽率が 100% ($R_s=0$) である。

Fwd = 0 では片目を遮蔽しない限りシナプス競合が起こらない (図5A)。Fwd = 0.5 では片目を遮蔽していないときでもシナプス競合が起こるが、時刻 100 ks もしくは時刻 300 ks においてもう片方の目を遮蔽したとき、2群の結合強度の大小関係の反転が起こる (図5B)。Fwd = 1 ではシナプス競合が常に起こっているが、遮蔽により2群の結合強度の大小関係は変化しなかった (図5C)。

以上の単眼遮蔽の結果から、Fwd = 0、0.5、1 の結合強度のダイナミクスは、各々臨界期前、臨界期中、臨界期終了の状態に対応すると推測でき、臨界期の開始と終了がフィードフォワード結合の強度 Fwd によって制御されることが示された。最後に、Fwd = 0.5 と 1 で単眼遮蔽を開始した直後のダイナミクスが異なる原因を調べた。単眼

れる。発火統計と図3に示した STDP 曲線の積の積分から結合強度の増減を求めた。Fwd = 0.5 と 1 における発火統計を図6に示す。

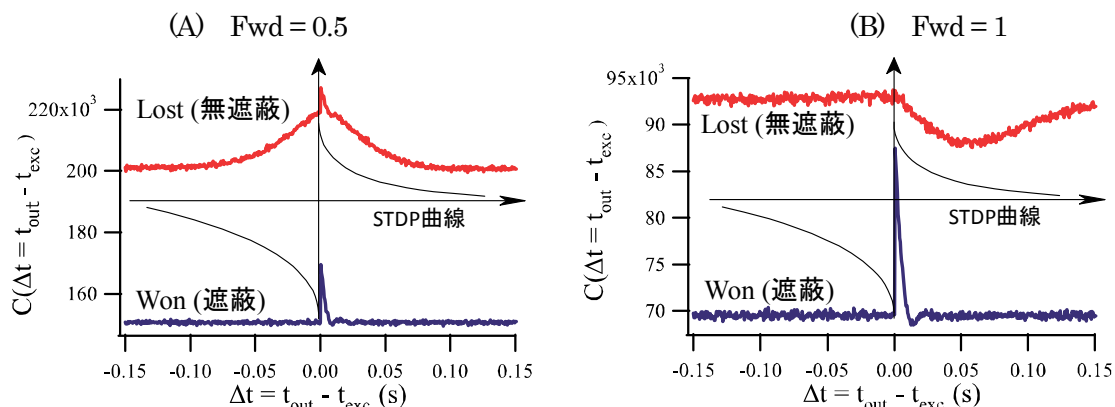


図6 単眼遮蔽中の発火統計

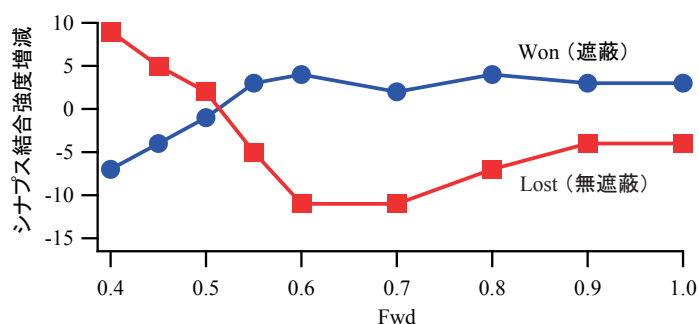


図7 各 Fwd の値における 2 群の結合強度群の増減

図6の横軸は出力細胞と興奮性細胞の発火時間差、縦軸は発火時間差の出現頻度を表している。青で示した遮蔽した群の発火統計は Fwd の値によりピークの高さが変化するだけだが、赤で示した遮蔽していない群の発火統計は Fwd によって大きく異なる。Fwd = 0.5 では $\Delta t = 0$ に対してほぼ左右対称だが、Fwd = 1 では非対称であり、 Δt が 0.05 s 前後のとき頻度が下がっている。これはフィードフォワード結合が大きいために興奮性細胞

の発火後の出力細胞の発火が抑制されていることを示している。本研究では図6の Fwd = 0.5、1 だけでなく他の Fwd の値における発火統計も得て、それらから単眼遮蔽を開始した直後における 2 群の結合強度群それぞれの増減を求めた。Fwd と結合強度の増減の関係を図7に示すが、Fwd < 0.5 の範囲では赤で示した遮蔽していない群の増減が青で示した遮蔽した群の増減より大きく、なおかつ前者の符号は正、後者の符号は負である。これは結合強度の大小関係が逆転しつつある状態を表している。一方 Fwd > 0.5 の範囲では遮蔽していない群の増減より遮蔽した群の増減が大きい。これは結合強度の大小関係が単眼遮蔽によって変化しないことを示している。図6の傾向は図5の結果と合致している。以上より、フィードフォワード結合の大きさの違いによる単眼遮蔽による結合強度のダイナミクスの違いが発火統計から説明することができた。

第4章 総括

本研究ではフィードフォワード、フィードバック結合を含んだ視覚系神経回路のモデルを構築し、臨界期の開始と終了がどちらもフィードフォワード結合の発達によりもたらされることを示した。フィードバック結合は臨界期の開始や終了に関わらない細胞に関連があることを示した。単眼遮蔽のシミュレーションによりフィードフォワード結合が大きくなるほど結合強度の大小関係の逆転が起こらなくなることとその原因を発火統計から示し、臨界期の終了の原因がフィードフォワード結合の発達によることを示した。

これらの成果は一次視覚野のみならず神経回路の発達の研究を考える上で有用な考えとなり、神経科学の発展に大いに寄与するものと期待される。

論文審査結果の要旨

哺乳類の一次視覚野には両目に反応する細胞と片目に選択的に反応する細胞が存在することが知られている。生後間もなくでは前者しか存在しないが、臨界期と呼ばれる生後2週間前後に片目の遮蔽（単眼遮蔽）を行うと一次視覚野の細胞の多くが遮蔽されていない目だけに反応するようになる。さらに臨界期を過ぎた生後8週間以上経過した時期では右目と左目に反応する細胞に分かれ、上記単眼遮蔽の反応が現れないことが実験的に知られていた。臨界期前後でのこのような細胞応答の変化、すなわちシナプスの組織化は、強いシナプス結合と弱いシナプス結合が競合する、いわゆるシナプス競合に関連していると考えられてきたが、その詳細なメカニズムについては未解明であった。そこで本研究では、臨界期に見られる抑制性神経細胞の発達に注目し、抑制性神経細胞がシナプス競合を制御すること、また臨界期の開始と終了が抑制性神経細胞の発達によって引き起こされていることをシミュレーションにより明らかにした。本論文はその研究成果を取り纏めたもので、全編4章より成る。

第1章は序論であり、本研究の目的と位置付けについて述べている。

第2章では先行研究のモデルと本研究のモデルの特徴について述べ、両者を比較している。先行研究のモデルでは Spike-Timing-Dependent Plasticity (STDP) という学習則に従う興奮性細胞と出力細胞間の結合のみを考慮しているのに対して、本研究では興奮性細胞から抑制性細胞への結合（フィードフォワード結合）と、出力細胞から抑制性神経細胞への結合（フィードバック結合）を追加したことについて言及している。また、それらの神経細胞結合の数理的表現、モデルの動作について述べている。さらに、本研究で注目するシナプス競合や神経細胞間の発火相関関数について述べている。

第3章では、まず先行研究のモデルのシナプス競合の挙動を示し、シナプス競合が起こる原因について相関関数を用いて説明している。次にフィードフォワード結合、フィードバック結合がそれぞれシナプス競合を促進、抑制することを示し、相関関数からそれらの結合がシナプス競合を制御するメカニズムについて述べている。これらの結果からフィードフォワード結合の発達が臨界期の開始に関わることを明らかにした。この知見は一次視覚野のみならず神経回路が成熟する発達メカニズムを説明する上で有用な知見である。さらに、単眼遮蔽のシミュレーション結果を示している。フィードフォワード結合が大きいほど単眼遮蔽を行ったときに STDP に従う神経細胞間結合強度の変化が起こらなくなることと、その原因が抑制性細胞による出力細胞の発火の抑制の大きさの違いにあることを示している。これらの結果から、フィードフォワード結合の発達が臨界期の終了を引き起こしていることを明らかにした。この知見は、神経回路の発達のメカニズムだけでなく神経回路の入力変動に対する安定化の原因を説明する上でも極めて有用な知見である。

第4章は総括であり、本論文全体をまとめている。

以上要するに本論文は、学習則 STDP と抑制性神経細胞の発達により視覚野における臨界期の開始と終了の両方を統一的に説明することを示したものである。この成果は今後の脳の情報処理機構の解明において極めて有用であり、神経回路工学、脳型集積回路工学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。