

氏 名 (本 籍)	片 山 統 裕 (宮 城 県)
学 位 の 種 類	博 士 (情 報 科 学)
学 位 記 番 号	情 博 第 22 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 3 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 , 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 情 報 科 学 研 究 科 (博 士 課 程) シ ス テ ム 情 報 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	イオンチャンネルダイナミクスを考慮したニューロンモデルに関する基礎的研究
論 文 審 査 委 員	(主 査) 東北大学教授 山本 光璋 東北大学教授 澤田 康次 東北大学教授 矢野 雅文 東北大学助教授 中尾 光之 (工学研究科)

論 文 内 容 要 旨

第 1 章 序 論

ニューロンは電氣的・化学的シグナルによって他のニューロンと連絡し、神経情報の処理・調節を行っている。そのニューロンの応答特性やシナプス伝達特性は細胞体や樹状突起に存在する各種イオンチャンネルのダイナミクスとその生理学的修飾特性によって決定されている。本研究ではこのことに着目し、イオンチャンネルの動特性を陽に採り入れたニューロンモデルの時空間ダイナミクスを数値シミュレーションすることによって、イオンチャンネルのダイナミクスがニューロンの情報処理においてどのような機能的意義を持っているかを明らかにすること、ニューロダイナミクスの特性に基づいた新しいニューロンモデルを提案すること、および神経生理学的実験により、イオンチャンネルの生理学的修飾特性を明らかにすることを目的として行われた。本論文は、その研究成果をまとめたもので、全編6章よりなる。

第 2 章 ニューロンの電気生理学的性質とイオンチャンネル

本章では研究の背景として、ニューロンの応答特性と形式ニューロンモデル、膜の等価電気回路モデルについてまとめた。また、ケーブル理論に基づき、膜電位ダイナミクスの速さが膜電位応答の空間的スケールを規定していることについて述べた。さらに、膜電位ダイナミクスやシナプス伝達を担っているイオンチャンネルをその開閉機構により分類すると共に、その挙動を記述するチャンネルキネティクスモデルについて説明した。

第 3 章 Ca^{2+} チャンネルの遅いダイナミクスを考慮したニューロンモデル

本章では、生理学的知見に基づいて記述された Ca^{2+} チャンネルの遅いダイナミクスを導入した樹状突起のコンパートメントモデルを構築した。樹状突起の時空間ダイナミクスを計算機シミュレーションにより解析した結果、樹状突起の太さによって Ca^{2+} スパイクの空間的な協同性が制御されていることが明らかになった。このことより太さの異なる樹状突起の基部と末端部では異なった神経情報処理ならびにシナプス強度の空間構築がなされている可能性が示唆される。

次に、樹状突起と類似した形式で記述された細胞体モデルを構築し、ニューロンの幾何学的構造を考慮して樹状突起モデルと結合することによって、海馬 CA3 錐体ニューロンのコンパートメントモデルを構築した。電気生理学的、解剖学的な知見に基づいた刺激を CA3 ニューロンモデルに与え、その応答膜電位ダイナミクスを数値シミュレーション

した。その結果、バスケット介在ニューロンによる細胞体への抑制性入力弱いときは、樹状突起の分枝が強く相互作用することによってニューロン全体の Ca^{2+} 系を活性化し、空間的に一様なバースト発火活動を呈することを明らかにした。一方、強抑制時には分枝間の相互作用が弱められ、 Ca^{2+} スパイクが樹状突起の各分枝に局在化することを示した。以上の結果から、樹状突起基部への抑制性シナプス入力は、単にニューロンの発火頻度を修飾してこれを低くしているのではなく、樹状突起の分枝間の相互作用を制御する機能を果たしている可能性が示唆される（図1）。

第4章 Ca^{2+} チャネルの速いダイナミクスを考慮したニューロンモデル

本章では、樹状突起が膜電位依存性 Ca^{2+} チャネル等の活性による速いダイナミクスを呈する海馬 CA1 錐体ニューロンのコンパートメントモデルを構築し、能動的な樹状突起における興奮性および抑制性シナプス入力間の時空間的相互作用の特性を調べた（図2）。さらに、それを受動的な樹状突起におけるシナプス間相互作用と比較した。ただしここにある相互作用とは、種々の樹状突起領域に印加された1組の興奮性および抑制性シナプス入力がどのような割合で軸索小丘での活動電位の発生に貢献しているかを示すものである。

その結果、能動性樹状突起においてシナプス間相互作用が局所的であること、さらにシナプスの「棲み分け」によって規定された階層性を有すること、そしてこの特性がシナプス入力タイミングがわずかにずれても（5 ms程度）ほとんど変化しないことが明らかになった（図3 C, D）。これより能動的な樹状突起を有するニューロンでは、「シナプスの棲み分け」を利用した神経情報統合が行われている可能性が示唆される。また受動性樹状突起においてはシナプス入力間の相互作用が入力タイミングに強い感受性を有していること（図3 A, B）から、樹状突起の能動性は脳内のゆらぎに対するニューロン応答の頑強性をもたらしていると考えられる。

これらの結果に基づき、能動的な樹状突起を有するニューロンモデルの入力特性を定量的に近似する形式ニューロンモデルを構築した（図4）。この形式ニューロンモデルは多層神経回路網と相似な見通しのよい構造をしており、大規模なネットワークモデルの構築に適するものである。また、このモデルは生物学的に知られている樹状突起の能動的な性質とシナプスの棲み分けの機能適意義を理解する上でも有用であると考えられる。

第5章 イオンチャネルの神経生理学適特性

本章では、ニューロンの応答特性の決定に重要な役割を果たしている抑制性シナプス伝達の薬理学適な修飾特性を調べるために、 GABA_A 受容体 Cl^- チャネルのペニシリンによる修飾特性を膜電位クランプ法、外液瞬時交換法および吸引電極-細胞内灌流法を組み合わせることによって実験的に調べた。

その結果、 GABA の投与によって Cl^- チャネルが活性化している状態でペニシリンを投与すると2種類の抑制モード、すなわちペニシリン投与直後に一過性の強い抑制（tonic 抑制）が生じた後に若干回復し、弱い持続性の抑制（phasic 抑制）が生じること、さらにペニシリンの除去後に一過性のリバウンド応答が生じることを明らかにした（3相性修飾特性）。この現象の GABA 濃度依存性（図5）およびペニシリン濃度依存性（図6）を調べた結果、リバウンド応答の大きさと GABA_A 受容体 Cl^- チャネルの脱感作量との間に強い相関があることを見出した。また phasic 抑制が tonic 抑制とは異なったペニシリン濃度依存性を有することが明らかになった。

さらに、これらの実験結果に基づき、ペニシリンの3相性修飾特性を説明する GABA_A 受容体 Cl^- チャネルのキネティックモデルを提案し、そのメカニズムを推定した。

第6章 結 論

本研究では、樹状突起上に電位依存性イオンチャネルを持つニューロンの応答が抑制性シナプス入力によって制御されていることを数値シミュレーションによって明らかにすると共に、抑制性伝達を担うイオンチャネルの生理学的修飾メカニズムとチャネルキネティクスの微細な構造を神経生理学実験によって明らかにした。さらに、形式ニューロンモデルを構築し、能動性樹状突起の機能的意義解明への新しい枠組を提案した。

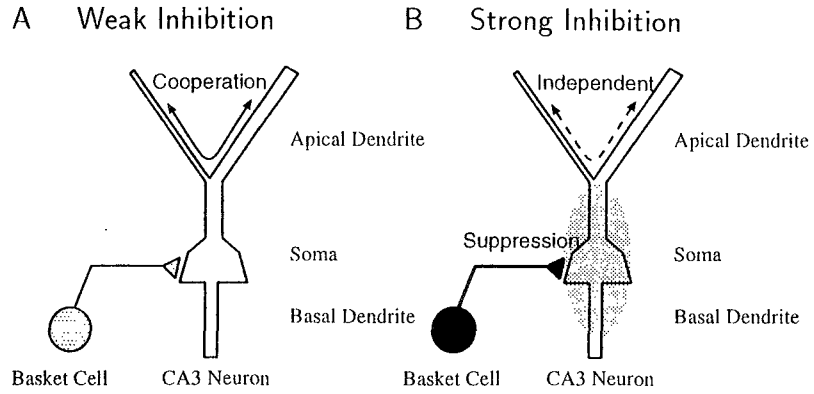


図 1 : 抑制性シナプス入力による樹状突起分枝間の相互作用の制御機構

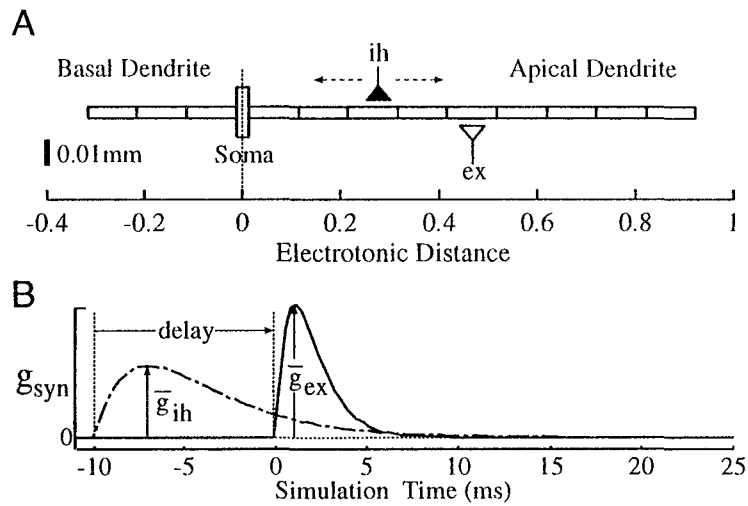


図 2 : (A) シナプス入力の空間的配置。(B) シナプスコンダクタンスの時間的变化。

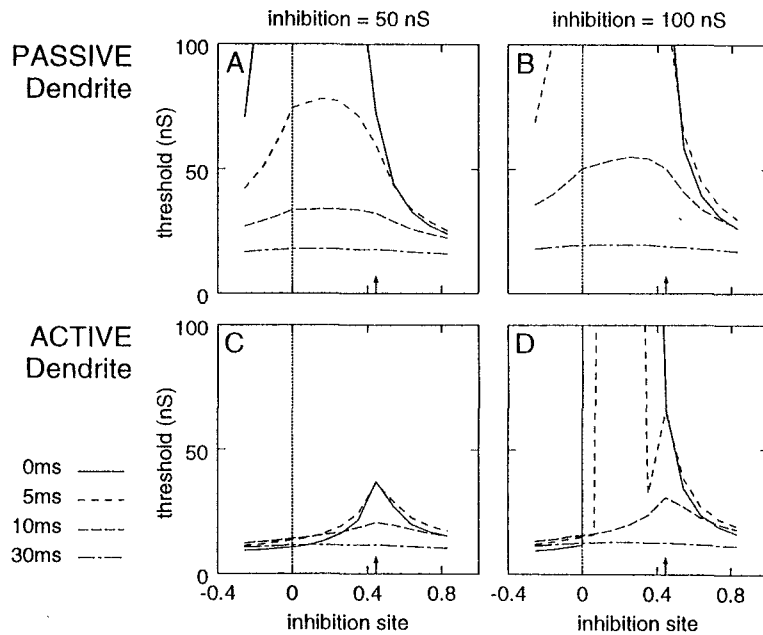


図 3 : 興奮性および抑制性シナプス入力間の相互作用およびその入力タイミング依存性。↑ : 興奮性シナプス入力位置, 横軸 : 抑制性シナプス入力位置, 縦軸 : 抑制効果

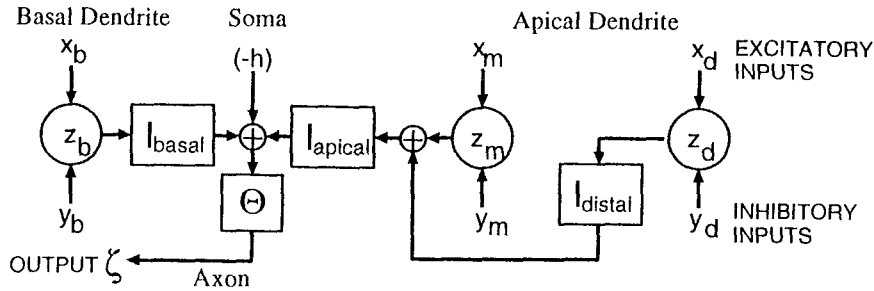


図4：能動的な樹状突起を有するニューロンモデルの入出力特性を近似する形式ニューロンモデルの内部構造

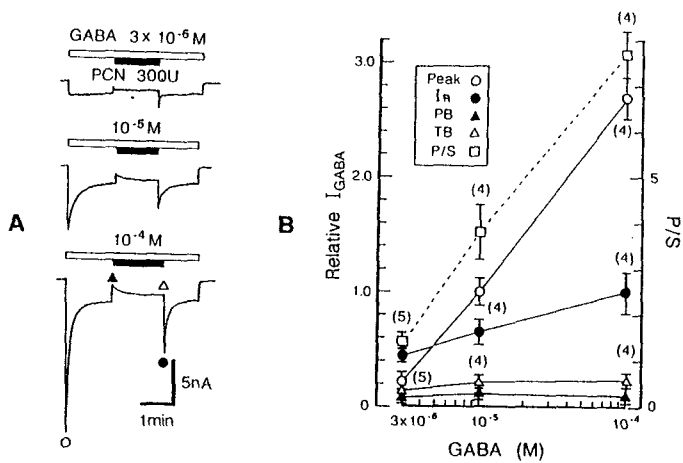


図5：ペニシリンによる3相性作用のGABA濃度依存性。(A) 電流波形の上に示した白および黒の横棒はそれぞれGABAおよびペニシリンの投与期間を表す。GABA濃度は上から $10^{-5}M$ 、 $3 \times 10^{-6}M$ および $10^{-4}M$ 。ペニシリン濃度は300U。(B) phasic抑制時(▲)、tonic抑制時(△)の I_{GABA} および I_R (●)のGABA濃度依存性。脱感作率P/Sは I_{GABA} のピーク電流振幅(P)と定常電流振幅(S)の比。

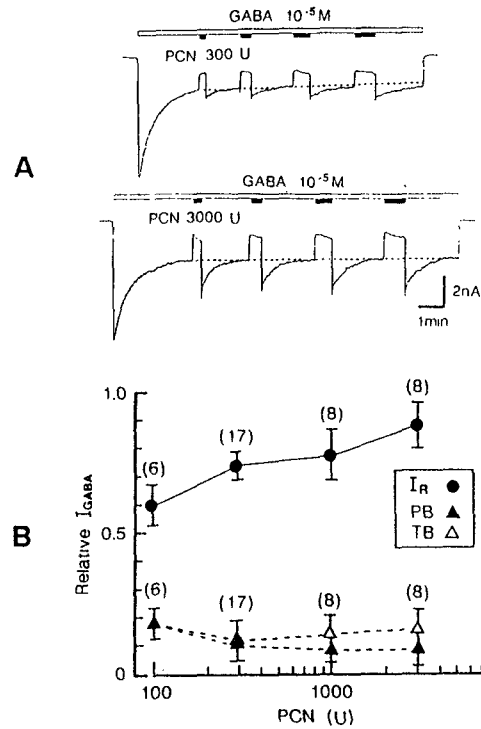


図6： I_{GABA} に対するペニシリン作用のペニシリン濃度依存性。(A) I_{GABA} ($10^{-5}M$)に対するペニシリン300U(上のトレース)および3000U(下のトレース)による抑制およびリバウンドの電流波形(B) phasic抑制時の I_{GABA} (▲)および I_R の振幅(いずれも相対値)のペニシリン濃度依存性

審 査 結 果 の 要 旨

細胞体や樹状突起に存在する各種イオンチャネルのダイナミクスとその生理学的修飾特性がニューロンの応答特性を決定していることが明らかになってきた。著者はこのことに着目し、数値シミュレーションを通してイオンチャネルダイナミクスの機能的意義を明らかにし、新しいニューロンモデルを提案するとともに、神経生理学的実験により新しい事実を発見した。本論文は、その研究成果をまとめたもので、全編6章よりなる。

第1章は序論である。第2章では、イオンチャネルをその開閉機構により分類し、その挙動を記述する数学モデルについて説明している。また、シナプス伝達ならびにその修飾機構、およびニューロンの時空間応答特性についての知見をまとめている。

第3章では、電位依存性 Ca^{2+} チャネルを考慮した海馬 CA3 ニューロンモデルを構築し、樹状突起上で発生する Ca^{2+} 活動電位の時空間的ダイナミクスを解析している。これにより、樹状突起の太さが Ca^{2+} 活動電位の空間的協同性を支配していること、並びに樹状突起間の相互作用が細胞体や分岐部への抑制性シナプス入力によって制御されることを明らかにしている。これは新しい研究成果である。

第4章では、電位依存性 Na^+ チャネルを樹状突起に導入した海馬 CA1 ニューロンモデルを構築し、シナプス入力抑制性入力により局所的制御を受けながら階層的に統合されること、ニューロン応答がシナプス入力のタイミングゆらぎに対して頑強な性質を有することを明らかにしている。これは新しい知見である。さらに、このような入出力特性を有し、大規模なニューラルネットワークの構成にも適した形式ニューロンモデルを提案している。

第5章では、抑制性シナプス伝達を担う GABA_A 受容体 Cl^- チャネルの生理学的修飾特性を明らかにするために行ったペニシリンによるチャネル閉塞実験について述べている。これにより、ペニシリンによるチャネル閉塞には2種類のモードがあること、リバウンド応答が存在すること、チャネル開放から脱感作による閉塞までに中間状態が存在していることを発見している。ニューロンモデルにおける抑制性シナプスの機能的重要性に鑑み、抑制性チャネルがこのような修飾特性を有していることを生理学的実験により明らかにしたことは高く評価できる。

第6章は結論である。

以上要するに本論文は、樹状突起上に電位依存性イオンチャネルを持つニューロンの応答が抑制性シナプス入力によって制御されていることを数値シミュレーションによって明らかにすると共に、抑制性伝達を担うイオンチャネルの生理学的修飾メカニズムを実験によって明らかにしている。また、形式ニューロンモデルの提案により、能動的樹状突起の機能的意義解明への新しい枠組を与えており、生体情報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（情報科学）の学位論文として合格と認める。