

海馬 CA1 回路網の情報処理における抑制性細胞の役割

The role of Inhibitory Neurons for the Information Processing in hippocampal CA1 Area

吉田典弘[†]、奥石健一^{††}、紫雲 大輔^{††}、相原威^{††}

Norihiro Yoshida, Kenichi Koshiishi, Daisuke Shiun, Takeshi Aihara

1. はじめに

本実験では、デンドライト (樹状突起) の PD (Proximal Dendrite) と DD (Distal Dendrite) の相互作用における抑制性細胞の影響に着目し、海馬 CA1 野における入力情報のコーディングの解明を目標とした。そこで海馬 CA1 野錐体細胞の形状と電気生理特性に出来るだけ忠実なモデルを用いることにより、デンドライト上の情報処理についてシミュレーション実験による考察を試みた。PD へのシナプス入力に BPAP (Back Propagation Action Potential) を媒介として DD の情報処理に与える影響について抑制性シナプス入力を含んだ場合のモデルを用いることにより、抑制性入力の影響を考慮し「NEURON」[1]を用いてシミュレーションを行った。

2. 実験方法

実際の海馬 CA1 野の神経回路網には、抑制性ニューロンが存在する。そこでシミュレーションに抑制性入力を加味し、BPAP とシナプス入力を PD でペアリングさせたときの入力タイミング (時間差 τ) の違いによる重畳電位の違いを調べた。すなわち BPAP がいかに PD でのシナプス入力のタイミング (抑制性入力の大きさ) により影響を受けるかの検討を行った。次に BPAP と DD におけるシナプス入力による EPSP との重畳電位が PD 入力によりどのような影響を受けるかを調べた。そして、DD における情報処理にいかにより抑制入力の影響があるかを考察した。

具体的に、まず細胞体へパッチクランプを模した電流刺激を与え、細胞体を発火させる。そしてデンドライトを伝播する BPAP の膜電位応答を求めた。次に BPAP に対し、PD (細胞体より $100 \mu\text{m}$) の部位へ EPSP および IPSP を誘発するシナプス入力を与え、BPAP とペアリングをさせ、その先へ伝播していく膜電位応答を観測した。このとき EPSP を誘発するシナプス入力を与え、フィードフォワード IPSP を起こす抑制性の細胞を考慮し、EPSP の後 4ms 遅れて IPSP が入力されるようにシナプス入力を行った。

抑制性の影響を見るために EPSP の立ち上がりに対する

BPAP のタイミングを $\tau=5, 10, 20\text{ms}$ として、ペアリングさせた。また抑制性入力の大きさに対する影響を見るため、IPSP のピーク電位を 0, 5, 10mV と変化させ、シミュレーションを行った。EPSP のピーク電位は 10mV とした。

次に、PD (細胞体より $100 \mu\text{m}$) において与えた興奮性および抑制性シナプス入力、DD の情報処理に与える影響を、DD における重畳電位を調べることにより考察した。

3. 実験結果

結果を図 1 に示す。A、B、C はそれぞれ $\tau=5, 10, 20\text{ms}$ の結果である。細胞体にパッチクランプを模した電流刺激を与え、細胞体が発火し、デンドライトを伝播する BPAP を Δ で示す。また PD (細胞体から $100 \mu\text{m}$) において EPSP を誘発するシナプス入力を与え、BPAP と EPSP のみ (IPSP は 0 mV) をペアリングさせた結果を \blacktriangle で示す。A の $\tau=5\text{ms}$ で電位は最も増加し、B の $\tau=10\text{ms}$ では、EPSP が下がっているところでのペアリングになるので、増幅は見られるが、 $\tau=5\text{ms}$ ほどは増幅していない。C の $\tau=20\text{ms}$ になると、EPSP の影響はなく増加は見られない。一方、抑制性入力を入れた場合、IPSP の大きさが EPSP の $1/2$ のときは、 $\tau=5\text{ms}$ から $\tau=20\text{ms}$ へ増加するに従って、BPAP の減衰が増加し、DD へ伝播される。そして、さらに IPSP を EPSP と同電位まで大きくすると、減衰はさらに増加して伝播され、 τ の依存性が顕著に現れた。これらの結果より、抑制性細胞による入力の影響はタイミングに依存して、BPAP の伝播を抑圧し、それ以降のデンドライトでの情報処理に影響を与えることが分かった。

さらに、PD (細胞体より $100 \mu\text{m}$) において、与えた興奮性および抑制性シナプス入力、DD の情報処理に与える影響を調べた。その結果、PD におけるシナプス入力のタイミングあるいは強度に依存して BPAP を増幅あるいは抑圧させ、DD での情報処理に影響を与えていることがわかった。

† 相模女子大学短期大学部

†† 玉川大学工学部

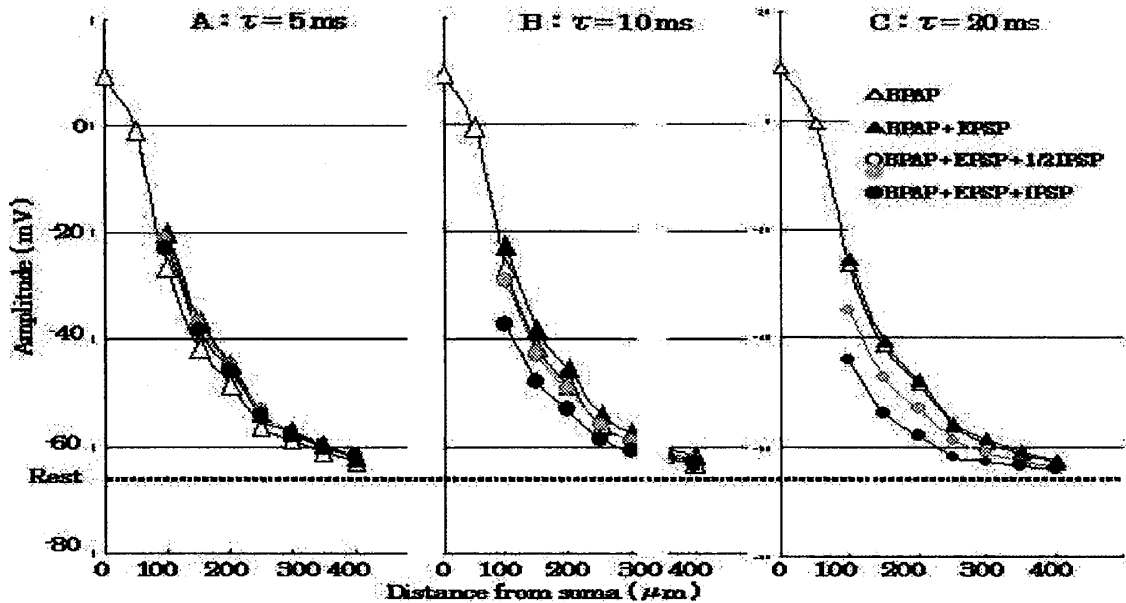


図1 抑制性ニューロンを含む神経回路網によるシミュレーション結果

4. 考察

神経細胞のデンドライトに沿った情報処理において、PDへのシナプス入力がいかにBPAPを変化させ、それがDDへ伝播し、DDでのシナプス応答と作用して、どのように情報処理に影響を与えるかを、「NEURON」シミュレータを用いて調べた。

実験の結果からPDでのシナプス入力とBPAPをペアリングさせると、本来デンドライトを逆伝播するBPAPよりも高い電位がDDに伝わっていくことが分かった。さらにPDでの入力後、DDでシナプス入力を行い、EPSPとペアリングさせるとさらに高い重畳電位が得られることも確認できた。このことはPDでのシナプス入力が増幅を行い、DDにおけるBPAPの増幅機構を行うことを示し、シナプス入力以降の部位におけるSTDPを増幅する可能性を示唆しており、学習・記憶の情報処理に重要な役割を果たすと考えられる。

またこの実験の結果から、PDへのシナプス入力のタイミングに依存して、抑制性入力の影響により、本来のBPAPよりも減衰されてDDに伝わっていくことが分かった。この結果より、抑制性細胞による影響は、タイミングに依存して、BPAPの伝播を抑圧し、それ以降のデンドライトでの情報処理に影響を与えることが分かった。

さらに次の実験では、PDにおけるEPSPおよびIPSPの強度とペアリングのタイミングを変え、実験を行った結果、やはりペアリングのタイミングおよび入力の強度に依

存した、電位の増幅および抑圧が観測された。またIPSPが20 mVで入力されると、LTDのタイミングである $\tau = 20$ msでペアリングされたときに、静止膜電位以下まで電位が引き下げられることが分かったが、これは実際の生理現象としてはあまり現実的ではないと思われるレベルではある。

次に、PDで様々な変調を行った後、DDにおいても入力の強度およびペアリングタイミングを変えてシナプス入力を与え、BPAPとEPSPをペアリングさせた実験を行った結果、PDでの入力強度やペアリングタイミングに依存して、DDでのBPAPの増幅が行われていることが分かった。さらに、PDにおいて抑制がかかっているほうが、DDにおいて電位の増幅率が高いという結果も得られたので、これにはさらなる検討が必要である。

参考文献

- [1] <http://www.neuron.yale.edu>
- [2] T.Aihara, M.Uchida, Y.Uchikune, D.Shiun, Y.Fukushima, M.Tsukada: The characteristics of information processing in the proximal and the distal dendrite in the hippocampal CA1 network, Proc.of 35th Annual Meeting, Society for Neuroscience 384.14 (2005.10)