

G-013

網膜 ON 型双極細胞の光応答レンジに関するイオン電流モデルによる解析

Analysis of dynamic range of light response in retinal ON-type bipolar cells by the ionic current model

石原 彰人* 神山 齊己† 臼井 支朗‡
Akito Ishihara Yoshimi Kamiyama Shiro Usui

1. まえがき

双極細胞は、網膜において光信号を電気信号へと変換する視細胞からの入力を受け取り、神経節細胞へ情報を送る役割を担う重要なニューロンである。これまで双極細胞は、一般的なニューロンが入力刺激に対して神経スパイクを発生するのは異なり、光刺激に対して緩電位変化を示し、その振幅で情報をコーディングすると考えられてきた。ところが、この双極細胞においてスパイク状の電位変化が示されること[1]や、光に対してスパイクが発生すること[2]などが報告された。これらは、双極細胞が単純に視細胞からの情報を収斂して、神経節細胞へと情報を伝達するだけでなく、そこを通過する情報に対して修飾的に作用する可能性を示している。

さて、光情報に対する動的な細胞膜特性の影響を解析する方法として、我々は、その膜に内在するイオン機構に基づいた数理モデル、イオン電流モデルの構築と、それを用いたシミュレーション解析を進めてきた[3-5]。その結果、双極細胞は、細胞膜コンダクタンスの値によって、スパイク発生モードと緩電位モードの2種類のモードを持つことが明らかになった[5]。

本研究は、こうした双極細胞が内在する細胞膜特性と光応答の応答レンジ(ダイナミックレンジ)の関係について双極細胞のイオン電流モデル[4-5]を用いて解析した。

2. ON 型杆体双極細胞

双極細胞は、その受容野中心領域へ光を照射したときの応答極性や、主に結合している視細胞の種類からサブタイプに分類される。すなわち、受容野中心領域への光に対して、プラス方向に膜電位変化を示すものを ON 型、逆にマイナス方向に電位変化を示すものを OFF 型という。また、杆体(視細胞)と主に結合しているものを杆体型、錐体(視細胞)と主に結合するものを錐体型と呼ぶ。したがって、ON 型/OFF 型および杆体型/錐体型の組み合わせで、双極細胞は計4種類のサブタイプに分けられる。本研究では、このうち、最も形態的に大きく、生理的な知見が多い ON 型杆体双極細胞(以下 ON-RBC)について解析した。ON-RBC は、網膜全面に均一の光(全面光)を照射したとき、約 $0.01 \sim 3 \text{ lm/m}^2$ の範囲の光に対して応答する[6,7]。このダイナミックレンジは、ドーナツ状の周辺刺激によって変化し、周辺光が明るくなると、より明るいレンジに全体的にシフトする[8]。このような ON-RBC の応答特性は、背景光や

周辺光に対して順応し、応答レンジを調節していると考えられている。

3. ON-RBC 層光応答の再構成

3.1 ON-RBC のイオン電流モデル

ON-RBC の細胞膜には、3種類の膜電位依存性イオンチャンネルと2種類の細胞内外 Ca^{2+} に依存したイオンチャンネルが存在する。また、 Ca^{2+} 依存性チャンネルや、 Ca^{2+} 濃度を制御する細胞膜機構は、ほとんどがそのシナプス終末に局在する。こうしたイオンチャンネルの特性を考慮し、我々は ON-RBC のイオン電流モデルを構築してきた[3-5]。これは、ON-RBC を細胞体とシナプス終末の2つの領域に分割することで、不均一なチャンネル分布を表現したモデルである。また、シナプス終末の Ca^{2+} 濃度変化を表現するため Ca^{2+} 機構モデルを導入している[4,5]。本研究では、このイオン電流モデルを単純化した図1Aのモデルを用いてシミュレーション実験を行った。これは、 Ca^{2+} に依存しないコンダクタンスについては、時間的な変化は少ないと仮定し、1種類のコンダクタンスで表わしたモデルである。

3.2 ON-RBC 層のネットワークモデル

ON-RBC からなる層の空間的な応答特性を解析するために、図1Bに示すネットワークモデルを構築した。今回は簡単のため杆体と ON-RBC の結合は線形、すなわち、杆体出力の定数倍が ON-RBC へ入力されると仮定した。ただし、

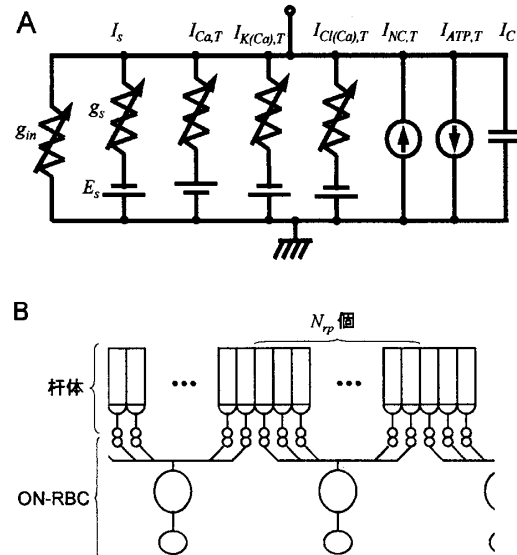


図1 ON-RBC層のネットワークモデル

A: 単純化した ON-RBC イオン電流モデル, B: 杆体-ON-RBC の神経回路モデル. 杆体は直径 $2\mu\text{m}$ とし、1個の ON-RBC は、 N_{rp} 個の杆体と結合する。

* 中京大学 生命システム工学部

† 愛知県立大学 情報科学部

‡ 理化学研究所 脳科学総合研究センター

杆体のシナプスの性質上、暗時で出力は最大であり、明調時飽和しているとき出力は0であるとした。

各 ON-RBC は、 N_{tp} 個の杆体と結合している。また隣り合った ON-RBC 同士は、電気シナプス R_G で結合している。ON-RBC が結合する杆体の個数など形態的なパラメータは、過去の知見[6,8]から妥当な値を選択した。また、杆体と ON-RBC の結合係数 a_{RBC} や、電気シナプス R_G の値は、ON-RBC の空間応答プロファイルの計測結果[9,10]からパラメータを推定した。

4. 結果

4.1 ON-RBC モデルのダイナミックレンジ

ON-RBC には杆体からの入力による膜コンダクタンス変化のほかに、ON-RBC 同士の電気シナプスによる結合や、アマクリン細胞からのフィードバックによる膜コンダクタンス変化の影響を受ける。最初に、単純化した ON-RBC モデル (図 1A) を用いて、それら外部からのシナプス入力による影響を解析した。全てのシナプス入力による膜コンダクタンス変化を総合して g_s という一つのコンダクタンス成分で表わし、 g_m をパルス状に変えたときの膜電位変化の最大値を求めた (図 2)。その結果 g_s が小さいとき (図 2 $g_s = 0.7$ [nS] のとき) は、 g_m の変化量が小さくとも膜電位は敏感に反応し、その応答は約 0.05 nS で飽和する。一方で、 g_s を大きくしていくと、 g_m の変化量に対して徐々に膜電位が応答し (図 2 $g_s = 4.0$ [nS] のとき)、飽和レベルに到達する g_m も大きくなる。この結果は、 g_s が小さいほど Ca スパイクを発生しやすくなる、ON-RBC のスパイク発生モードにおけるシナプス入力 g_s 依存性を反映している。また同時に g_s が小さいときは、ON-RBC のダイナミックレンジは狭く、 g_s が大きくなるほど、ダイナミックレンジは広がることが予想される。

4.2 杆体-ON-RBC モデルによる空間応答

次に、ON-RBC 単体のこうした特性が、網膜神経回路の中で機能している状態でどのように応答するのかを、杆体と ON-RBC だけからなる単純な構造のネットワークモデル (図 1B) を用いて解析した。図 3 は、幅 $50\mu\text{m}$ のスリット状の光をネットワーク中心部に照射したときの、光直下の ON-RBC の応答特性である。スリット光の強度を変化させて光応答をシミュレーションし、そのときの振幅と光強度の関係をプロットした。背景光なしのとき、ダイナミックレンジは、過去の知見[6,7]と同様の結果が得られた (図 3 実線)。また、背景光下ではダイナミックレンジはより明るい方向へややシフトし、さらにシナプス入力によるコンダクタンス g_s を大きくすることで、そのシフト量は増加した (図 3 破線)。

5. むすび

本研究では、ON-RBC のダイナミックレンジに関して、イオン機構に基づいたモデルを用いて解析した。その結果、ダイナミックレンジは、シナプス入力によって変化することが示された。また、ネットワークモデルを用いて網膜神経回路の中でどの程度機能しているのか調べた結果、背景光などの光刺激条件にも依存してダイナミックレンジが変化することが示唆された。このことは ON-RBC の応答特性が、側方性の抑制入力のみならず、それ自身の動的な膜特

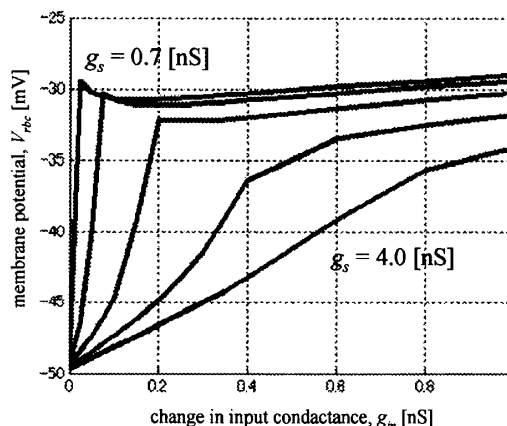


図 2 シナプス入力コンダクタンス変化 g_m に対する ON-RBC 膜電位応答の最大値。それぞれ、 g_s が 0.7, 1.2, 2.0, 3.0, 4.0 [nS] のときの結果。

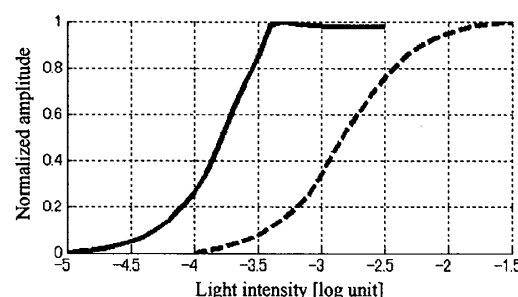


図 3 $50\mu\text{m}$ のスリット光に対する ON-RBC の応答。実線: 背景光なし、 $g_s = 0.8$ のときのダイナミックレンジ。応答は最大値で正規化した。破線: $-4\log$ unit の背景光下で $g_s = 2.0$ に増加したときの結果。より明るい光に対して応答する。

性で形成されている可能性を示唆するものである。今後は、各パラメータの評価などより詳細な解析を進めていく予定である。

参考文献

- [1] Zenisek, D., Matthews, G., 14, 69-75 (1998)
- [2] Protti, DA., Flores-Herr, N., Gersdorff, H., Neuron, 25, 215-227 (2000).
- [3] 石原 彰人, 神山 齊己, 白井 支朗, J80-D-II(12), 3181-3190 (1997)
- [4] 石原 彰人, 神山 齊己, 白井 支朗, 電子情報通信学会論文誌, J83-D-II(2), 723-731 (2000).
- [5] Ishihara, A., Kamiyama, Y., Usui, S., In the Neural Basis of Early Vision, 11, Springer-Verlag, Tokyo, 113-116 (2003).
- [6] Saito, T., Kondo, H., Toyoda, J., J. Gen. Physiol., 73, 73-90 (1979).
- [7] Werblin, FS., In Vertebrate Photoreception, 63, Academic Press, London (1977).
- [8] Ishida, AT., Stell, WK., Lightfoot, DO., J. Comp. Neurol., 191, 315-335 (1980).
- [9] Shigemastu, Y., Yamada, M., Neurosci. Res., Suppl. 8, S60-S80 (1988).
- [10] Poznanski, RR., Umino, O., Prog. Neurobiol., 53, 272-291 (1997).