

網膜桿体視細胞ネットワークの2次元モデル
 A mathematical model of retinal rod photoreceptor network

宮本 侑典 神山 斉己
 Yusuke Miyamoto Yoshimi Kamiyama

愛知県立大学大学院情報科学研究科

1 はじめに

桿体視細胞はギャップジャンクションによって電氣的に結合したネットワーク構造をしている。こうした構造は、視覚情報処理におけるSN比の向上や2次ニューロンへの効率的な信号伝達を担う役割をもつと考えられている。しかし、光-電気信号変換機構、イオン電流機構、細胞内カルシウム機構など、桿体視細胞の情報処理に関わる機構は、動的かつ非線形的で複雑な特性を備えており、これらが組み合わされて実現される桿体視細胞ネットワークの働きを理解することは非常に困難である。本研究では、桿体視細胞に関する神経生理学的な知見に基づいた、リアリスティックな2次元モデルを構築し、桿体での視覚情報処理に関するシミュレーションによって、桿体視細胞の様々な光応答を作り出すメカニズムを解析する。

2 網膜桿体ネットワークのモデル化

単一桿体における細胞膜の電氣的特性は、5つのイオン電流成分 ($I_h, I_{Kv}, I_{Ca}, I_{K(Ca)}, I_{Cl(Ca)}$) と、光-電気信号変換機構 (I_{photo})、細胞内カルシウムシステムからなるパラレルコンダクタンス型の電氣的等価モデルとして図1のようにモデル化した。[4]。

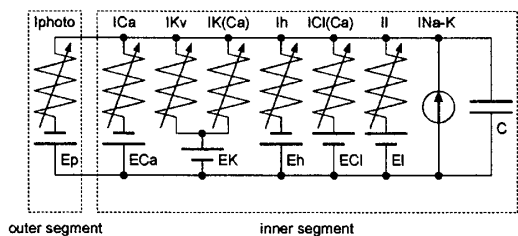


図1 網膜桿体視細胞のパラレルコンダクタンスモデル

各イオン電流は、細胞膜の容量成分 (C)、細胞膜を通過するイオンの透過率に相当するコンダクタンス成分 (g_{ion})、そのイオンの反転電位 (E_{ion}) からなる。膜電位 (V) は、各イオンに関するチャネルコンダクタンスと電氣的駆動力の関係から、次のように記述される。

$$C \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \sum_{ion} I_{ion} = I_{ext} - \sum_{ion} g_{ion}(V - E_{ion}) \quad (1)$$

ここで、 I_{ext} は、刺激電流などの外部的要因によって生じる電流を表している。各チャネルコンダクタンス (g_{ion}) の時間依存性と膜電位依存性は、Hodgkin-Huxley 型のモデル記述に基づき、活性化と不活性化の独立した過程に分離できると仮定する。たとえば、本モデルのカリウムコンダクタンス (g_{Kv}) の場合、次

のように記述される。

$$g_{Kv} = \bar{g}_{Kv} \cdot m^3 \cdot h \quad (2)$$

ここで、 \bar{g}_{Kv} は、最大コンダクタンスを表している。また、 m と h は、各チャネルが活性化、不活性化となる確率を表す、0 から 1 までの値をとる連続的な変数であり、次の常微分方程式で記述される。

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(V) \cdot (1 - x) - \beta_x(V) \cdot x \quad (x = m, h) \quad (3)$$

ここで、 α_x, β_x はそれぞれ速度定数を表している。

図2は、網膜の視細胞層を二重染色することで可視化したものである[5]。灰色の部分は錐体 (C)、黒い部分は桿体 (R) であり、主に桿体間に存在する白い部分は、ギャップジャンクションを構成する管状の膜貫通蛋白質 (Cx35/36) である。隣り合った桿体同士は、Cx35/36 によってギャップジャンクションを形成している。図2より、1つの桿体は大体4つの桿体とネットワークを構成しているのがわかる。そこで、本研究では図3のような正方格子結合型の桿体ネットワークモデルを構築した。細胞間のギャップジャンクションはコンダクタンス (G_{gap}) で表現した。実際には桿体と錐体の間でも一部でギャップジャンクションが形成されているが、そのコンダクタンスは桿体同士のものに比べ非常に小さく、ほとんど影響は無いと考えられるため[1]、本モデルでは考慮していない。桿体の数は、 51×51 とした。Copenhagen ら[2]の結果に従い、桿体間の距離を $28[\mu m]$ とすると、モデルのサイズは $1400 \times 1400[\mu m^2]$ に相当する。

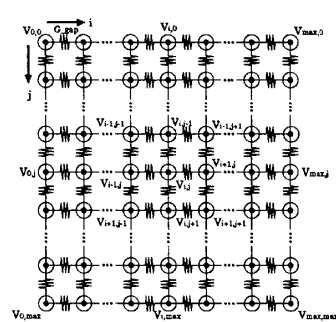
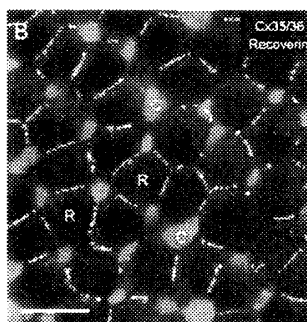


図2 視細胞ネットワーク [5]

図3 桿体ネットワークモデル

図3の、各接点にキルヒホッフの法則を適用することによって、各桿体の電位変化は、流れ込む電流と、コンダクタンスとの関係から、次のような微分方程式として記述される。

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = \{(V_{i-1,j} - V_{i,j}) + (V_{i+1,j} - V_{i,j}) + (V_{i,j-1} - V_{i,j}) + (V_{i,j+1} - V_{i,j})\} \cdot G_{gap} - I_{all} \quad (4)$$

$$I_{all} = I_{ex} + I_{ex2} + I_{photo} + I_{Kv} + I_{Cl(Ca)} + I_l + I_{Ca} + I_{K(Ca)} + I_{Na-K} + I_h \quad (5)$$

導出した微分方程式を数値的に解くプログラムを作成し、桿体ネットワークモデルのシミュレーションを行った。

シミュレーションは、CPU: Intel Pentium D(3.2GHz)×2, メモリサイズ: 2GB を搭載した, Dell 製 Power Edge 850 上で行った。コンパートメント数を 51×51 とし、シミュレーション時間を 10[sec] とした場合、実時間で約 72 時間を要した。

3 シミュレーション結果

構築したモデルを用いて、網膜にスポット光を照射したときの応答をシミュレートした。図4は、強度 $J_{hv}=5, 20[\text{Rh}^*/\text{sec}]$, スポット半径 50, 500[μm] の光刺激を、時刻 1.0[sec] において、幅 0.02[sec] 間照射したときの、各桿体の電位変化を刺激の中心からの距離毎にそれぞれ記録したものである。縦軸が電位 [mV], 横軸が時刻 [sec] を表している。 G_{gap} は、Detwiler ら [3] の生理実験結果に合わせ、10.0[nS] とした。

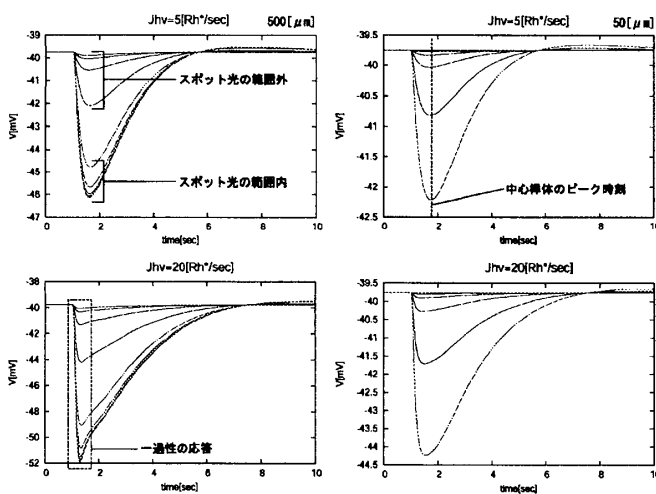


図4 各桿体の電位変化 (左:半径 500[μm], 右:半径 50[μm])

図4より、直接スポット光があたっていない桿体でも応答していることがわかる。強度 $J_{hv}=5[\text{Rh}^*/\text{sec}]$ の光刺激に対する応答 (上段) について、大きなスポット光に対する応答振幅は、小さなスポット光による応答振幅の約 2.5 倍になっていることがわかる。このとき、光刺激を与える面積による応答ダイナミクスの大きな違いはみられない。

光刺激強度を大きくすると (下段)、小さなスポット光によって生じる応答は、振幅こそ大きくなるものの、応答のダイナミクスはほとんど変化していない。一方、大きなスポット光によって生じる応答は、急峻な傾きをもつ過性の応答を示した。このように、刺激面積によって波形のダイナミクスが異なる特性は、Attwell ら [1] による生理実験の結果と一致する。

図5は、光刺激強度 $J_{hv}=5[\text{Rh}^*/\text{sec}]$ として、大小それぞれのスポット光を照射した際の、応答ピーク到達時刻付近の様子を記録したものである。図5より、光刺激強度が同じであるとき、小さなスポット光に対する応答は、大きなスポット光による応答よりもピーク到達時刻が遅く、応答の時間幅も長い。こうした特性は、Detwiler ら [3] による生理実験の結果と一致する。

スポット光に対する応答振幅の大きさと中心からの距離との関係について、スポット中心から離れるに従い、振幅は徐々に小さくなっている。特に、スポット光が直接当たっている範囲

と当たっていない範囲との差は大きくなっている。

図6は、応答ピーク到達時刻をスポット光の中心にある桿体からの距離毎に記録したものである。縦軸がピーク到達時刻、横軸がスポット光の中心にある桿体からの距離を表している。図6より、スポット光の中心から離れている桿体ほど、応答のピーク到達時刻が早くなっていることがわかる。このようなハイパスフィルタ型の特徴は、Detwiler ら [3] による生理実験の結果と一致する。

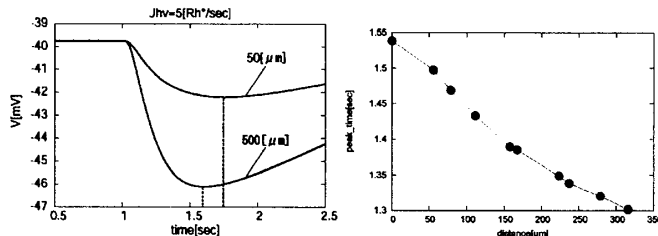


図5 スポット面積によるピーク到達時刻の変化

図6 中心からの距離によるピーク到達時刻の推移

4 まとめと考察

本研究では、神経生理学的な知見に基づき、主要なイオンチャネル、光変換機構、細胞内カルシウム機構を組み込んだリアリスティックな桿体ネットワークの2次元モデルを構築し、光応答のシミュレーションを行った。シミュレーションの結果、光刺激を与えた場所から離れた桿体ほど、より早く応答のピークに到達することがわかった。また、スポット光の半径を変化させたところ、大きなスポット光に対する応答は、小さなスポット光に対する応答よりも大きくなった。さらに、大きなスポット光に対する応答は、光刺激強度によって応答波形のダイナミクスが変化した。こうした現象は、実験的にも報告されている桿体ネットワーク特有のものである。このことから、本研究で構築したモデルは、桿体視細胞ネットワークの生理学的特性を備えているといえる。従って、今後、各イオンチャネルやカルシウムシステム、光変換機構などに関するパラメータを変更したシミュレーションを行い、各モデルパラメータが応答に与える影響を詳細に解析することで、桿体の情報処理に関わる具体的なメカニズムの解明を進める予定である。

謝辞 本研究の一部は科研費 (17500195) によるものである。

参考文献

- [1] Attwell, D., Wilson, M. and Wu, S. M. (1984), "A quantitative analysis of interactions between photoreceptors in the salamander (ambystoma) retina", *J. Physiol.*, 352, 703-737.
- [2] Copenhagen, D. R. and Owen, W. G. (1980), "Current-voltage relations in the rod photoreceptor network of the turtle retina", *J. Physiol.*, 308, 159-184.
- [3] Detwiler, P. B., Hodgkin, A. L. and McNaughton, P. A. (1980), "Temporal and spatial characteristics of the voltage response of rods in the retina of the snapping turtle", *J. Physiol.*, 300, 213-250.
- [4] Kamiyama, Y., Ishihara, A., Aoyama, T. and Usui, S. (2005) "Simulation analyses of retinal cell responses", *Modeling in the Neurosciences* (Edited by Reeke, G.N., Poznanski, R.R., Lindsay, K.A., Rosenberg, J.R. and Sporns, O.), 313-338, Taylor & Francis.
- [5] Zhang, J. and Wu, S. M. (2004), "Connexin35/36 gap junction proteins are expressed in photoreceptors of the tiger salamander retina", *J. Comp. Neurol.*, 470 1-12.