

G-012

網膜神経節細胞におけるイオンチャネルの確率論的特性とスパイク発火特性

Ion Channel Stochasticity and Spike Firing Characteristics of Retinal Ganglion Cells

松井 遼

神山 齊己

Ryo Matsui

Yoshimi Kamiyama

愛知県立大学大学院情報科学研究科

1 はじめに

網膜神経節細胞は、網膜内の神経細胞によってアナログ的な緩電位として処理された情報を、インパルス列に符号化し、脳に伝達する出力細胞である。神経節細胞については生理実験データに基づいたモデル化が行われているが、従来モデル [1, 4] は、スパイク発火パターンに重要な影響を与えるイオンチャネルの確率的な開閉特性を導入していない、一部のイオン電流成分が含まれていない等の問題点がある。本研究では、イオンチャネルの確率論的特性を考慮した新しい網膜神経節細胞のイオン電流モデルを構築し、シミュレーションによってイオンチャネルの振る舞い、神経インパルスの発火パターンを解析する。

2 網膜神経節細胞のモデル化

従来の網膜神経節細胞のイオン電流モデル [1] は、Na, Ca(T), Ca(L), K_V, A, K_{Ca}, h, 漏れ電流の8つのイオン電流成分で構成された平行コンダクタンスモデル (図1) として表現され、膜電流固定シミュレーションにおいて、注入電流の増加に伴うスパイク間隔の短縮、インパルス列が緩電位に重畳したようなスパイク波形などの生理実験データの特徴を再現している [1]。各イオンチャネルの膜電位、時間特性は活性化変数 m , n と不活性化変数 h で記述される。従来モデルでは、活性化、不活性化変数は常微分方程式で記述され、チャネルのコンダクタンスは式 (1) によって求められる。 \bar{g}_{ion} は最大コンダクタンスである。

$$g_{ion}(V, t) = \bar{g}_{ion} \cdot m^3(V, t) \cdot h(V, t) \quad (1)$$

このように、イオンチャネル全体の動作をマクロに捉え、常微分方程式として記述したモデルを、決定論的モデルという。

本研究では、細胞膜上のイオンチャネル個々の活動をマイクロに捉え、マルコフ過程 (図2) で表現した確率論的モデル [6] を構築した。式 (1) の場合を例に取る。単一チャネルそれぞれに m_0, m_1, m_2, m_3 の4状態, h_0, h_1 の2状態の組合せから8状態を考える。チャネルが開いた状態はこの中の1状態 $[m_3h_1]$ だけであり、開状態の総数と単一チャネルコンダクタンスとの積で、全体のコンダクタンスを算出する。状態間の遷移速度を表す膜電位依存性の速度定数 $\alpha_x, \beta_x (x = m, h)$ を用いて、各状態間の遷移確率、状態継続時間を算出し、一様乱数によって状態を遷移させる。

3 シミュレーション結果

構築モデルを用いて、膜電位を固定した場合のイオンチャネルの応答、定電流、ノイズ刺激を注入した場合の神経インパルスの発火パターンを解析した。

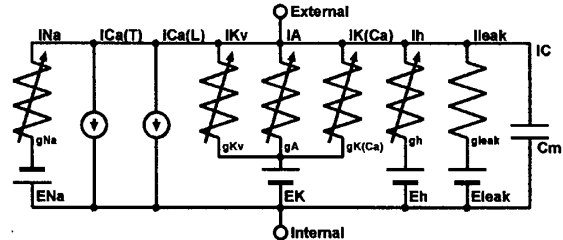


図1 網膜神経節細胞の平行コンダクタンスモデル

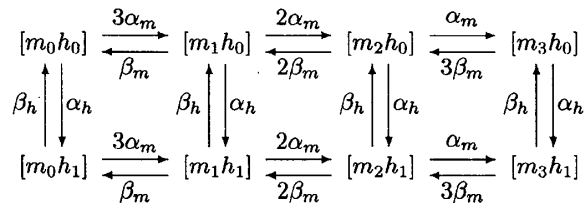
図2 Markov 遷移図 (Na, K_V, A channel の場合)

図3は膜電位を -65 [mV] から 20 [mV] に変化させたときの Ca(T), K_V チャネルの 1 [cm²] あたりのイオン電流の振る舞いである。上段は固定電位である。細胞の表面積が小さい場合には、単一チャネルの動作を記録するパッチクランプ法で得られるような「全か無か」の電流変化になる。表面積を大きくする、すなわちイオンチャネルの数を増やすと、チャネルの活動をマクロに捉えた従来の決定論的モデルの動作に近づくことがわかる。また、決定論的モデルと確率論的モデルでは、コンダクタンス変化の立ち上がり時定数などに違いがあることもわかる。

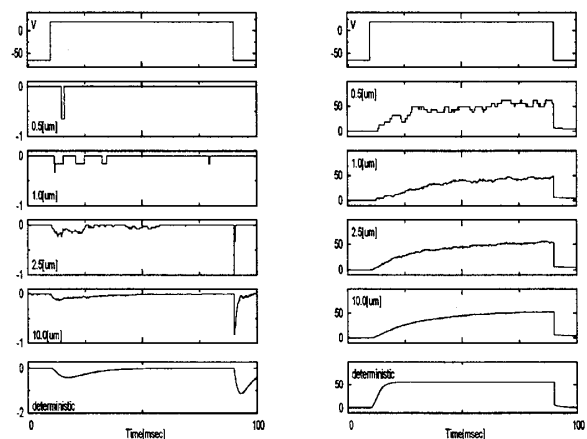


図3 膜電位固定シミュレーション

左: Ca(T) チャネル, 右: K_V チャネル

図4は確率論的モデルに定電流 (左), ノイズ刺激 (右) を加えた際の膜電位応答である。確率論的モデルはシミュレーション毎に異なった出力をするため、膜応答波形をみただけではスパイク発火タイミングを捉えにくい。そこで、発火タイミングの特性を解析するため、定電流、ノイズ刺激それぞれ 20 回シ

ミュレーションし、発火時刻をラスタプロットした。図4は膜電位応答とラスタプロットが一組になっており、上から刺激電流、膜電位、ラスタプロットとなる。ラスタプロットは、縦一直線に点が並んでいれば、スパイク発火タイミングが安定していることを意味している。定電流注入時の波形は、シミュレーション毎に大きく異なり、スパイク発火タイミングが安定していない。ノイズ刺激注入時は、スパイク発火タイミングが安定していることがわかる。これは、動的な入力に対してスパイク発火タイミングが安定するという実験的な特性 [2] と一致する。

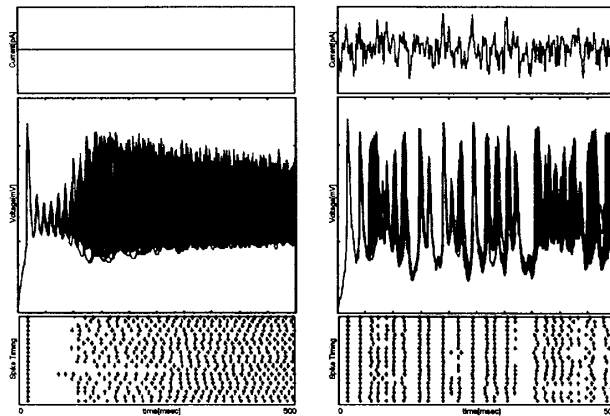


図4 刺激電流入力時の膜電位応答

左：定電流注入 (60[pA])、右：ノイズ注入 (標準偏差 50)

イオンチャネルの確率論的特性がスパイク発火タイミングに影響を及ぼしていることから、その詳細な特性を明らかにするため、どの種類のイオンチャネルが発火タイミングに影響しているかを解析する。そこで、イオンチャネルそれぞれの種類に対し、チャネル密度を100分の1、単一チャネルコンダクタンスを100倍とした電流注入シミュレーションを行った。チャネル数を減らすことは確率的な挙動を強調し、特定のチャネルのスパイクタイミングへの影響を調べることになる。入力電流にはガウシアンノイズを連続したパルス波に変換したのを用い、シミュレーションを20回行った。図5はパルスが入力された際に生じたスパイクの発火タイミングのバラツキを表している。図4右下のようなラスタプロットの中で、縦に揃ったスパイク群において一番初めに発火した時刻を基準に、スパイク発火の時間差を求めたものである。ヒストグラムの分布が幅広い場合は、スパイクタイミングが安定していないことを意味している [5]。シミュレーションの結果、スパイクを直接的に生成する内向き電流のナトリウムチャネル密度を操作したときよりも、外向き電流の遅延整流性カリウムチャネル、一過性カリウムチャネルを操作したときの方が、スパイク発火タイミングにバラツキが生じた。

4 まとめと考察

本研究では、イオンチャネルの確率論的特性に基づいた網膜神経節細胞モデルを構築し、イオンチャネルの活動、確率論的な動作がスパイク生成に及ぼす影響を解析した。

膜電位固定シミュレーションでは、イオンチャネル個々のランダムな動作、細胞膜全体での連続的なコンダクタンス変化を

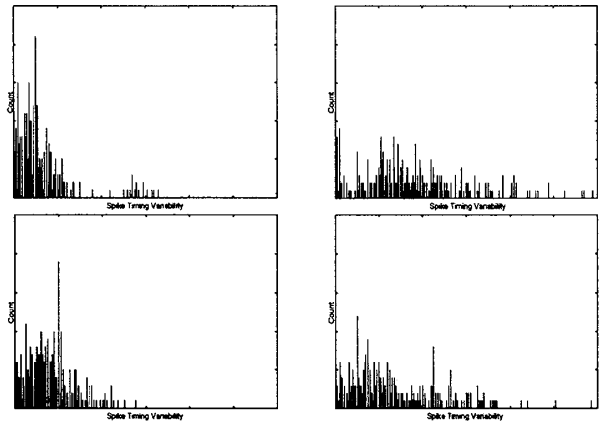


図5 スパイクタイミングのバラツキ

左上:Control, 右上:Kvチャネル操作時,
左下:Naチャネル操作時, 右下:Aチャネル操作時

再現した。

ノイズ電流刺激注入シミュレーションにおいては、一定の入力に対してはスパイク発火タイミングが安定せず、動的な入力に対して安定するという生理実験データの特徴を再現した。この結果は、イオンチャネルの確率論的な動作が網膜神経節細胞のスパイク発火タイミングの安定に大きく影響を及ぼしていることを示唆している。

また、特定の電流成分のチャネル密度を減らし確率論的な特性を強めてスパイク発火タイミングを観測したところ、スパイクを生成する内向き電流のナトリウム電流チャネルを操作したときよりも、スパイクを抑制する外向き電流である遅延整流性カリウム電流チャネル、一過性カリウム電流チャネルのチャネル密度を操作した場合にスパイク発火タイミングにバラツキが見られた。このことから、外向き電流チャネルの動作が、スパイク発火タイミングに大きく影響していると考えられる。

今後の課題として、決定論的モデルから確率論的モデルへ拡張した際に生じるコンダクタンス変化の時定数への影響を与える原因を究明すること、神経節細胞への入力細胞である双極細胞やアマクリン細胞のシナプス放出パターン [3] を再現し、スパイク発火パターンへの影響を解析すること、確率共鳴との関連を解析することが挙げられる。

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] 井脇, 青山, 石原, 神山, 白井 (1999), “網膜神経節細胞のイオン電流モデル”, 信学技報, NC99-77, 117-124
- [2] Keat, J., Reinagle, P., Clay, R. and Meister, M. (2001), “Predicting every spike: A model for the responses of visual neurons”, *Neuron*, Vol.30, 803-817
- [3] van Rossum, M.C.W., O’Brein, B.J. and Smith, R.G. (2003), “Effects of noise on the spike timing precision of retinal ganglion cells”, *J. Neurophysiol.*, Vol.89, 2406-2419
- [4] Fohlmeister, J.F. and Miller, R.F. (1997), “Impulse encoding mechanisms of ganglion cells in the tiger salamander retina”, *J. Neurophysiol.*, Vol.78, 1935-1947
- [5] Uzzell, V.J. and Chichilnisky, E.J. (2004), “Precision of spike trains primate retinal ganglion cells”, *J. Neurophysiol.*, Vol.92, 780-789
- [6] Clay, J.R. and DeFelice, L.J. (1983), “Relationship between membrane excitability and single channel open-close kinetics” *Biophys. J.*, Vol.42, 151-157