

博士論文

前頭前野の神経細胞が示す持続的発火活動に関する研究

五十嵐 康伸

2006 年 11 月 2 日

奈良先端科学技術大学院大学
情報科学研究科 情報生命科学専攻

本論文は奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科に
博士(理学) 授与の要件として提出した博士論文である。

五十嵐 康伸

審査委員：

石井 信 教授	(主指導教員)
湊 小太郎 教授	(副指導教員)
作村 諭一 助教授	(副指導教員)
柴田 智広 助教授	(副指導教員)

前頭前野の神経細胞が示す持続的発火活動に関する研究*

五十嵐 康伸

内容梗概

サルを用いた遅延反応課題の実験研究により、大脳皮質の神経細胞が示す持続的発火活動は脳内における情報保持過程の現れであると示唆されてきた。これまでの理論研究により、大脳皮質の神経回路における再帰的興奮と再帰的抑制の釣り合いが発火活動の持続には重要であるとわかってきた。再帰的興奮と再帰的抑制の釣り合いを取る神経機構を調べるのが、本研究の目的である。釣り合い機構の候補はシナプス可塑性である。シナプス可塑性は、短期シナプス抑制、短期シナプス増強、長期シナプス抑制、長期シナプス増強の4種類に分けられる。本研究では特に、興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制に着目する。

始めに、釣り合い機構として興奮性神経細胞の短期シナプス抑制をシミュレーション実験で検証した。シミュレーション実験では、神経回路のモデルを構築し、その力学をシミュレーションで調べた。長い減衰時定数を持った $GABA_B$ 電流を含んだ神経回路モデルが持続的発火活動を示すには、短期シナプス抑制が必要であった。また、短期シナプス抑制の程度に対して持続的発火活動の発火頻度はベル型の依存性を示した。持続的発火活動を示す最適な短期シナプス抑制値が存在し、短期シナプス抑制が強すぎても、弱すぎても、神経回路モデルは発火活動を持続できないことを意味している。持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の影響を調べるために相平面解析を行い、再帰的興奮結合と再帰的抑制結合におけるヌルクラインを求めた。また固有値解析の基づき、平衡点(ヌルクラインの交

*奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科 情報生命科学専攻 博士論文, NAIST-IS-DD0361002, 2006年11月2日.

点)の吸引力を定量的に評価した。これらの解析により、短期シナプス抑制は再帰的興奮結合と再帰的抑制結合のヌルクラインを変えることで、平衡点の位置(持続的発火活動の発火頻度)と吸引力を変化させていることがわかった。これらの結果は、持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の機能が、再帰的興奮と再帰的抑制の釣り合いを取ることでであると示唆している。

次に神経回路のモデルを単純化し、興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制の影響について理論的に解析した。その結果、興奮性神経細胞集団と抑制性細胞集団の自己結合の弱く、相互結合が強い条件下において、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が平衡点を安定化し、かつ吸引力を強化する影響を持つことを発見した。この発見は、シミュレーション実験の結果を支持するものである。また、抑制性神経細胞に短期シナプス抑制を入れた場合においても、興奮性と抑制性の神経細胞に短期シナプス増強を入れた場合においても、上記の結果は維持されることもわかった。

最後に、神経回路における結合強度分布の非一様性を電気生理学実験で検証した。電気生理研究では、ラットの大脳皮質神経細胞からなる培養神経回路がテスト刺激に対して生成するスパイク数が、テタヌス刺激によりどう変化するかを調べた。実験結果から、テタヌス刺激が誘導した長期シナプス抑制と長期シナプス増強は神経回路における結合強度分布の非一様性を強化することがわかった。

キーワード

情報保持、神経細胞、スパイク、持続的発火活動、釣り合い機構、シナプス可塑性

Study on sustained neural activity in the prefrontal cortex*

Yasunobu Igarashi

Abstract

Recent experimental researches indicate that sustained neural activity in the cerebral cortex is a process of memory retention by using delayed response task of a monkey. Previous theoretical studies suggest that a balance between recurrent excitation and inhibition in the cortical network is important for sustaining the activity. Therefore, this study aims to investigate a neural balancing mechanism. Candidates of the neural balancing mechanism are synaptic plasticity mechanisms which are short-term depression (STD), short-term facilitation (STF), long-term depression (LTD), and long-term potentiation (LTP). Especially, I focus on STD of excitatory neurons.

First, I verify STD of excitatory neurons as the neural balancing mechanism through a simulation study. I constitute a biophysically realistic network model and examine network dynamics by using a simulation. Simulation results show that STD enables the network to sustain its activity despite the presence of long-term inhibition by GABA_B current. I find that the sustained firing rates have a bell-shaped dependence on the degree of STD. It indicates that there is an optimal degree of STD for achieving sustained activity and that both excessive and insufficient STD induce termination of the sustained activity of the model network. To investigate the effect of STD for the sustained activity, I use a phase-plane analysis that derives the nullclines in recurrent excitatory and inhibitory connections, and then quantitatively estimates the attracting level of the

*Doctoral Dissertation, Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, NAIST-IS-DD0361002, November 2, 2006.

equilibrium points (crossing point of nullclines) based on the eigenvalue analysis. It has become clear that STD not only changed positions (sustained firing rates) but also strengthened attracting powers of the sustained activity points by altering nullclines of recurrent excitatory and inhibitory connections. These results suggest that the function of STD for sustained neural activity is the balancing mechanism between recurrent excitation and inhibition.

Second, I simplify the network model to analyze the effects of STD excitatory neurons theoretically. I find a condition where STD of excitatory neurons stabilize equilibrium points and strengthen attracting powers of equilibrium points, which corresponds to sustained neural activities. These findings support results obtained by using simulation studies. These results are valid even if the network model includes STD mechanism of inhibitory neurons and STF mechanisms of excitatory and inhibitory neurons.

Third, I electrophysiologically examine nonuniformity of a connective distribution in the neural network in vitro. Spikes are recorded in a cultured neural network on an electrode array substrate with which I electrically stimulate cultured neurons and measure local field potential. I observe that LTD and LTP, which is induced by tetanic stimulus, enhance nonuniformity of the connective distribution.

Keywords:

Memory retention, Neuron, Spike, Sustained activity, Balancing mechanism, Synaptic plasticity

目次

第1章	序論	1
1.	研究の背景	1
1.1	神経細胞の情報表現手段:スパイク	1
1.2	情報保持機能を実現する神経回路機構における問題	2
1.3	神経細胞が持つスパイクの生成機構:細胞膜、ポンプ、チャネル	3
1.4	神経細胞同士の結合部位:シナプス	4
第2章	持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の機能に関するシミュレーション研究	11
1.	序論	11
1.1	研究の背景	11
2.	モデル	13
2.1	神経回路モデル	13
2.2	神経細胞モデル	14
2.3	遅延反応課題のモデル	18
3.	結果	19
3.1	持続的発火活動と短期シナプス抑制の関係	19
3.2	持続的発火活動の相平面解析	21
3.3	持続的発火活動の平衡点解析	23
3.4	持続的発火活動と細胞総数の関係	24
3.5	持続的発火活動と $GABA_B$ 電流の関係	26
3.6	持続的発火活動と結合強度の関係	26
3.7	持続的発火活動を示す PFC 細胞群の選択	27

4.	議論	28
4.1	持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の影響	28
4.2	持続的発火活動に対するドーパミン濃度の影響	29
4.3	持続的発火活動に対する細胞総数の影響	30
4.4	持続的発火活動を示す PFC 細胞群の選択に対する短期シナプス抑制と細胞総数の影響	31
4.5	持続的発火活動に対するドーパミン濃度の揺らぎの影響	31
4.6	持続的発火活動に対する $GABA_B$ 電流の影響	32
4.7	今後の課題	32
5.	結論	34
第 3 章	持続的発火活動に対する短期シナプス可塑性の機能に関する理論研究	49
1.	序論	49
1.1	研究の背景	49
2.	モデル	50
2.1	神経回路モデルと神経細胞モデル	50
3.	解析	51
3.1	平衡点の安定性に対する短期シナプス抑制の影響	51
3.2	平衡点の吸引力に対する短期シナプス抑制の影響	54
3.3	短期シナプス抑制に対する短期シナプス増強の影響	57
4.	議論	58
4.1	先行研究との比較	58
4.2	短期シナプス抑制の影響	59
4.3	短期シナプス抑制の影響経路	60
4.4	今後の課題	60
5.	結論	61
第 4 章	細胞群内の結合強度分布に対する長期シナプス可塑性の機能に関する電気生理実験研究	64

1.	序論	64
1.1	研究の背景	64
2.	材料	65
2.1	培養神経回路	65
2.2	電極アレイ基板	65
3.	刺激手法と測定手法	66
3.1	テスト刺激実験	66
3.2	測定データ	67
3.3	テタヌス刺激実験	67
4.	解析	68
4.1	スパイク検出	68
5.	結果	69
5.1	スパイク数とテタヌス刺激によるその変化	69
6.	議論	71
6.1	今後の課題	72
7.	結論	72
第 5 章 結論		84
謝辞		85
付録		88
A.	安定点 ID ⁺ の吸引力を示す指標	88
参考文献		90
業績リスト		98

目 次

1.1	遅延反応課題の模式図	6
1.2	シナプス可塑性の模式図	7
1.3	神経細胞の構造	8
1.4	神経細胞が持つ細胞膜機構、ポンプ機構、チャネル機構	9
1.5	神経細胞が持つシナプス機構	10
2.1	神経回路モデルとシミュレーションの模式図	35
2.2	神経細胞モデルと短期シナプス抑制の模式図	37
2.3	遅延反応課題における PFC 細胞の発火活動	38
2.4	刺激期間の時間幅と刺激頻度に対する持続的発火頻度の依存性	39
2.5	E_{PFC} 細胞に発生したレセプタ電流	40
2.6	発火頻度 f_E と f_I に対するヌルラインと平衡点の求め方	41
2.7	発火頻度 f_E と f_I に対する相平面解析結果	42
2.8	短期シナプス抑制に対する持続的発火頻度の依存性	43
2.9	細胞総数に対する持続的発火頻度の依存性	44
2.10	GABA _B 電流を無くした場合の細胞総数に対する持続的発火頻度の 依存性	45
2.11	結合強度に対する持続的発火頻度の依存性	46
2.12	相互抑制する PFC 細胞群が示す持続的発火活動	47
2.13	第 2 章で用いた式の全体像	48
3.1	理論研究で用いる神経回路モデルの模式図	63
4.1	電極アレイ基板と培養神経回路の写真	75
4.2	実験の流れ	75

4.3	テスト刺激と解析対象となるデータ区間	76
4.4	テタヌス刺激の構成	76
4.5	測定データの例 1	77
4.6	測定データの例 2	78
4.7	スパイク数ベクトルの測定電極和の分布	79
4.8	data1 のスパイク数ベクトル	80
4.9	data2 のスパイク数ベクトル	80
4.10	data3 のスパイク数ベクトル	81
4.11	data4 のスパイク数ベクトル	81
4.12	スパイク数ベクトルの変化	82
4.13	スパイククラスタリングの結果	83

表 目 次

2.1	神経細胞モデルのパラメータ	36
3.1	平衡点の安定性と吸引力の指標である μ と D に対する τ_E の影響 .	62
3.2	平衡点の安定性と吸引力の指標である μ と D に対する τ_I の影響 .	62
3.3	平衡点の吸引力指標 D の要素に対する τ_E の影響	62
3.4	平衡点の吸引力指標 D の要素に対する τ_I の影響	62
4.1	培養液の構成	73
4.2	測定液の構成	73
4.3	テタヌス刺激を行なった刺激電極	74
4.4	スパイク総数とテタヌス刺激によるその変化	74

第1章 序論

1. 研究の背景

1.1 神経細胞の情報表現手段:スパイク

本論文では、神経細胞が生成する電気信号(スパイク)に着目して、脳の最も基本的な情報処理機能である情報保持機能と、それを実現する神経回路機構について研究する。つまり、直接見ることが出来ない情報処理機能と直接見ることが出来る神経回路機構を論理的に結びつける媒体としてスパイクを用いる。スパイクとは、神経回路の主要な素子である神経細胞が生成する電気信号のことである。神経細胞に電極を刺して細胞内外の電位差を測定し、電位差の時間経過をオシロスコープで観測すると、電位差が時々棘状に変化することが確認できる。この棘形状からこの種の電位変化はスパイクと呼ばれ、神経細胞の情報表現手段の1つだと考えられている。そして、脳内の情報処理機能とスパイクによる神経細胞の情報表現、またその情報表現を実現する神経回路機構の関係を明らかにすることは、脳神経科学の大きな目標の一つになっている。それらの研究は、主に2つの方策で研究が進められている。1つ目の方策は、推定される脳内の情報保持内容と強い相関を持ったスパイク時系列を探すことである。2つ目の目の方策は、それらのスパイク時系列を人為的に操作し、脳内の情報保持内容がどのように変化するかを調べることである。本研究では、これらの方策により行われた先行研究に基づいて、脳の情報保持機能とそれを実現する神経回路機構について調べた結果を報告し、議論する。

1.2 情報保持機能を実現する神経回路機構における問題

脳の最も基本的な情報処理機能は情報の保持機能(記憶機能)である。記憶機能は長期記憶機能、短期記憶機能、作業記憶(ワーキングメモリ)機能の3つに大きく分けられる。本研究では、注意機能や意識機能との関わりが深いワーキングメモリ機能に注目する。ワーキングメモリ機能に対応する情報保持機能を実現する神経回路機構を調べるための実験課題に遅延反応課題がある。遅延反応課題の代表例は、記憶誘導性の眼球運動課題である(図 1.1)。サルを用いた記憶誘導性の眼球運動課題では、刺激期間に提示された視覚情報を、次の遅延期間に記憶(保持)させ続け、記憶に基づいた眼球運動を遅延期間後に行わせる。この遅延期間の間、スパイク生成(発火)活動を持続する神経細胞が、前頭前野を中心とした大脳皮質に存在する[36, 17, 18, 19, 52]。薬物で遅延期間の持続的発火活動を変化させると、記憶誘導性の眼球運動を部分的に操作することができる[5, 29, 50, 49, 48, 63, 69]。

これらの実験研究から持続的発火活動は情報保持機能の現れだと考えられ、持続的発火活動を実現する神経機構を明らかにするための実験研究、理論研究が数多く行われてきた[14, 23, 47, 65]。これまでの理論研究により、興奮性神経細胞同士の再帰的興奮結合によって起こる神経回路の双安定性は、持続的発火活動に対応する平衡点を神経回路に形成できることがわかっており、双安定性を実現する再帰的興奮結合こそが持続的発火活動の実現機構だと提案されている[4, 15, 64]。実験研究においても、前頭前野の興奮性神経細胞を含んだ再帰的興奮結合が報告されている[26, 35, 37]。しかしながら、大脳皮質には抑制性神経細胞も存在する。そのため実際の興奮性神経細胞は、興奮性神経細胞同士の再帰的興奮結合と抑制性神経細胞を介した再帰的抑制結合、両方の影響を同時に受けていると考えられる。再帰的抑制結合は神経回路の双安定性を壊す特性を持っている。よって、前頭前野の神経細胞が持続的発火活動を実現するには、再帰的興奮結合強度と再帰的抑制結合強度の釣り合い機能を持つ神経機構(釣り合い機構)が存在しているはずである。しかし、その釣り合い機構は殆どわかっておらず、未だ多くの謎(問題)がある。そこで本研究では、結合強度の調節機能を持つシナプス可塑性が、釣り合い機能を持つのではと考え、その可能性を検証する。シナプス可塑性には、大きく4つの種類が存在する: 短期シナプス抑制 (Short-term depression: STD)、短期シナ

プス増強 (Short-term facilitation: STF)、長期シナプス抑制 (Long-term depression: LTD)、長期シナプス増強 (Long-term facilitation: LTF) のことである (図 1.2)。本研究では、特に発火活動が強くなる従って結合強度を弱くする調節機能を持つ、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制に着目する。そして、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が釣り合い機能を持つかを検証する。神経回路の平衡点 (持続的発火活動状態) が持つ安定性と吸引力に対する影響を指標として、釣り合い機能の検証を行う。第 2 章ではシミュレーション実験を通じて、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が釣り合い機能を持つかを検証する。第 3 章では、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が釣り合い機能を持つ条件を、理論解析により明確化する。またモデルが短期シナプス増強を含む場合にも短期シナプス抑制が釣り合い機能を持つかを検証する。第 2 章の一部のシミュレーションでは、同じ細胞群に含まれている細胞の結合強度分布は全て同じ (一様) と仮定していた。しかし、同じ細胞群の細胞が異なる (非一様) 結合強度分布を持っている可能性も否定できない。そこで、第 4 章では同じ細胞群の細胞が、異なる (非一様) 結合強度分布を持つかを電気生理学実験で検証する。

1.3 神経細胞が持つスパイクの生成機構:細胞膜、ポンプ、チャネル

本論が始まる前に、神経細胞が持つスパイクの生成機構について概説する。神経細胞には様々な種類があるが、それらは全て 3 つの構造を持っている (図 1.3)。3 つの構造とは (1) 樹状突起、(2) 細胞体、(3) 軸索のことである。それぞれの構造は (1) 他の神経細胞からスパイク入力を受け、(2) スパイク入力を加算し、(3) 軸索末端に存在するシナプスを通じて他の神経細胞にスパイクを出力する、という機能を持っている。その中で、特に細胞体を包む細胞膜と、細胞膜に埋め込まれているポンプとチャネルが、神経細胞のスパイク生成に重要な機構である。神経細胞は種類が異なっても、細胞膜、ポンプ、チャネルの機構と機能はよく似ている。細胞膜は細胞内外のイオンを通過させない機能を持つ。その一方、ポンプとチャネルは細胞内外にあるイオンを通過させる機能を持つ。細胞膜に埋め込まれている主なポンプとチャネルは以下の 3 つである。(1) Na^+/K^+ 交換ポンプ、(2) Na^+ チャネル、(3) Na^+ チャネル。 Na^+ と K^+ はそれぞれ、ナトリウムイオンとカリウ

ムイオンを示す。 Na^+/K^+ 交換ポンプはアデノシン三リン酸を用いて、能動的に、細胞内外のイオンを交換する(図 1.4A)。1 回のイオン交換で、細胞内の Na^+ を 3 つ細胞外に排出し、細胞外の K^+ を 2 つ細胞内に取り込む。このイオン交換により、細胞内外のイオン濃度に勾配を生成する機能を実現する。細胞内外のイオン濃度の差に起因する細胞内外の電位差を膜電位と表現する。より正確には、細胞外電位を基準とした細胞内電位を膜電位とする。ポンプはイオン交換により、膜電位を 0[mV] より下降させる。一方、イオンチャネルは膜電位が上がると開きやすくなる特性を有している。イオンチャネルが開くと、イオンチャネルは消極的に、細胞内外にあるイオンを通す。消極的とは、細胞内外のイオン濃度勾配とそれに起因する電気エネルギー勾配に沿って、それぞれの勾配を消す方向にイオンが拡散することを意味する。他細胞からの刺激入力により膜電位が上昇すると始めに Na^+ チャネルが開き、次に K^+ チャネルが開く(図 1.4B)。通常 Na^+ チャネルが開くと、 Na^+ が細胞内に流入する。 Na^+ の電荷は正なので、 Na^+ が細胞内に流入すると膜電位は上昇する。その結果、 Na^+ の流入はさらに強められ、さらに膜電位は上昇を続ける。 Na^+ チャネルが重畳的に開いた後に、 K^+ チャネルが開く。通常 K^+ チャネルが開くと、 K^+ が細胞外に流出する。 K^+ の電荷は正なので、 K^+ が細胞外に流出すると膜電位は下降する。これら、他細胞からの入力刺激が引きこした膜電位上昇に起因する Na^+ チャネルと K^+ チャネルの相互作用により、膜電位に時間幅約 1[ms]、電位幅約 100[mV] の棘状変化、スパイクが生成される。単位時間当たりのスパイク生成頻度を、発火頻度と表現する。本研究において、発火頻度は神経回路の状態を評価する重要な指標である。

1.4 神経細胞同士の結合部位:シナプス

スパイクは細胞体で発生し、軸索の末端まで伝播する。軸索末端は別の神経細胞の樹状突起と結合している。この結合部位をシナプスと表現する。軸索側の神経細胞をシナプス前細胞、樹状突起側の神経細胞をシナプス後細胞と表現する(図 1.3)。シナプスは大きく 2 種類に分けられる(図 1.5A と B)。1 つ目のシナプスは化学シナプスである。化学シナプスでは、シナプス前細胞とシナプス後細胞間の距離が離れており、伝達物質と呼ばれる化学物質を介してシナプス後細胞に影響を

与える。シナプス前細胞からシナプス後細胞への伝達物質放出は、シナプス前細胞に発生したスパイクが引き起こす。2つ目のシナプスは電気シナプスである。電気シナプスでは、シナプス前細胞とシナプス後細胞の細胞膜が接触し、つながっている。電気シナプスを持つシナプス前細胞とシナプス後細胞は、細胞内のイオンを用いて相互作用する。本研究では、1つ目の化学シナプスに注目する。化学シナプスにおいて、興奮性神経細胞はシナプス後細胞に対して伝達物質、グルタミン酸を放出する [34]。グルタミン酸は、シナプス後細胞の AMPA 受容体 (レセプタ) と NMDA レセプタを開かせる (図 1.5C)。AMPA レセプタと NMDA レセプタが開くと、開口し消極的に細胞内外にあるイオンを通し、一般にシナプス後細胞の膜電位を上昇させる。シナプス前細胞が抑制性神経細胞の場合、放出する伝達物質は γ -アミノ酪酸 (GABA) である (図 1.5D)。GABA は、シナプス後細胞の GABA_A レセプタと GABA_B レセプタを開き、一般にシナプス後細胞の膜電位を下降させる。今後、伝達物質がシナプス後細胞のレセプタを開くことを刺激すると表現する。また伝達物質を放出したシナプス前細胞が興奮性の場合シナプス後細胞を活性する、抑制性の場合シナプス後細胞を抑制する、とも表現する。

シナプス結合強度の調節機能を持つのがシナプス可塑性である。シナプスの結合強度を決定する要因は様々ある。例えば、結合の有無、シナプス前細胞に含まれる伝達物質の量や特性、シナプス後細胞に含まれるレセプタの量や特性などが挙げられる。これらの要因を制御することで、シナプス可塑性はシナプス結合強度を調節する。シナプス可塑性の内、短期シナプス抑制と短期シナプス増強をまとめて短期シナプス可塑性、長期シナプス抑制と長期シナプス増強をまとめて長期シナプス可塑性と表現する (図 1.2)。短期は、シナプス前細胞の発火活動中のみ起こる結合強度の変化を意味する。一方、長期は、シナプス前細胞の発火終了後にも残る結合強度の変化を意味する。抑制は結合強度が弱化する変化を、増強は結合強度が強化する変化を意味する。

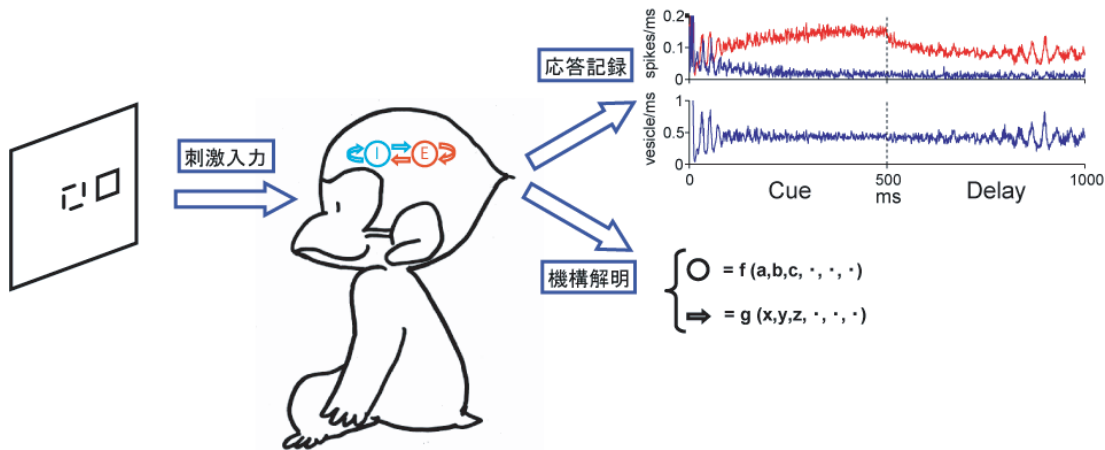


図 1.1 遅延反応課題の模式図。この例では、刺激期間に提示される、画面の中心に対して右側に配置された四角形が、右という情報を表象している。サルは、四角形が消えた後の遅延期間に右という情報を記憶(保持)し続け、遅延期間後に右に眼球を動かすことで報酬がもらえる。視覚情報は脳にとっての入力刺激となる。神経細胞の応答を記録すると、遅延期間に持続的な発火活動を示す神経細胞を前頭前野にみつけることができる。持続的発火活動の実現機構を明らかにすることが、本研究の目的である。サルの脳内の丸は神経細胞を、矢印は細胞間の結合を表わしており、神経細胞とその間の結合の特性を数学で書き下し理解することが神経回路の機構解明だと言える。丸の中のIとEはそれぞれ、抑制性と興奮性を表わしている。応答記録図については図 2.3A を参照。

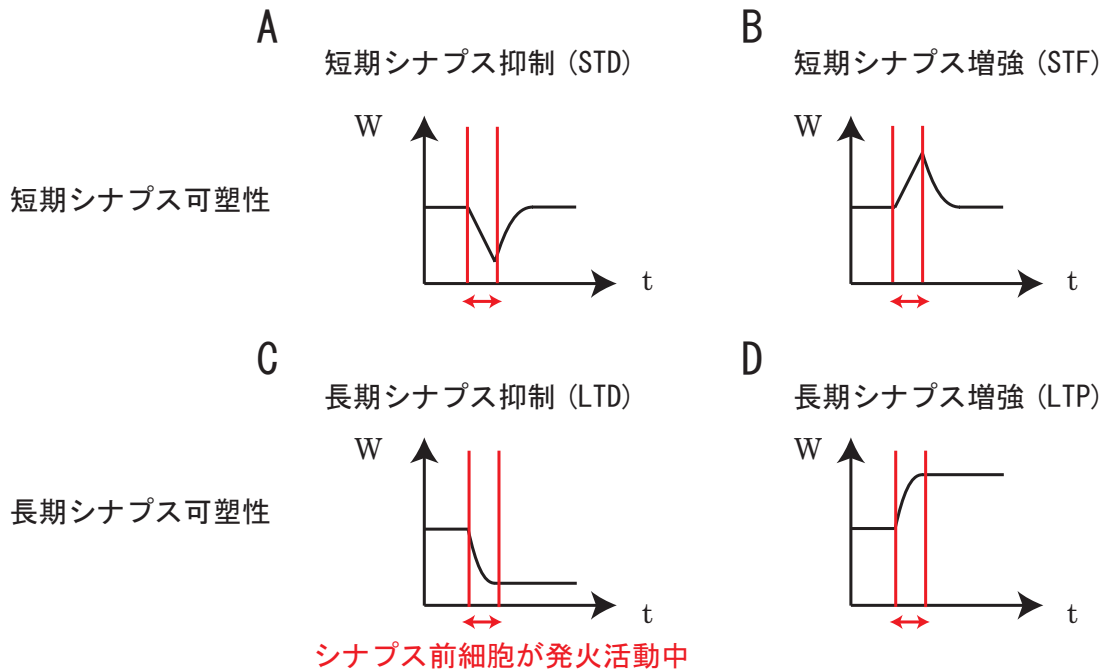


図 1.2 シナプス可塑性の模式図。シナプス可塑性には、(A) 短期シナプス抑制 (Short-term depression: STD)、(B) 短期シナプス増強 (Short-term facilitation: STF)、(C) 長期シナプス抑制 (Long-term depression: LTD)、(D) 長期シナプス増強 (Long-term facilitation: LTF) の 4 種類が存在する。短期シナプス抑制と短期シナプス増強は短期シナプス可塑性、長期シナプス抑制と長期シナプス増強は長期シナプス可塑性とまとめられる。短期とはシナプス前細胞の発火活動中にのみ起こる結合強度変化を、長期とはシナプス前細胞の発火終了後にもにも残る結合強度変化を意味する。抑制とは結合強度の弱化を、増強とは結合強度の強化を意味する。横軸は時間を、縦軸は結合強度を示す。

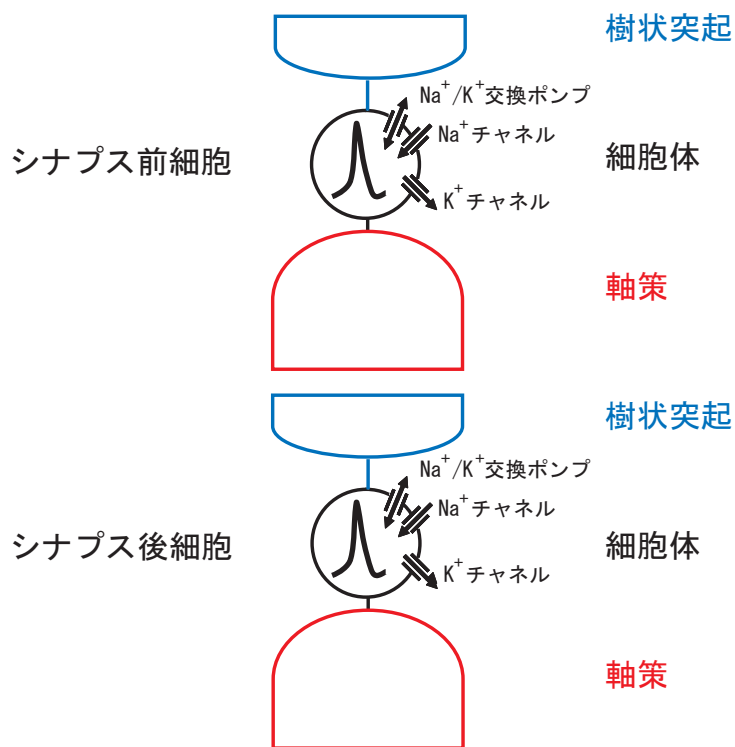


図 1.3 神経細胞の構造。神経細胞の主な構造は樹状突起、細胞体、軸索である。それぞれの構造の機能は、別の神経細胞からスパイク入力を受け、スパイク入力を加算することで/新たなスパイクを生成し、別の神経細胞にスパイクを出力することである。細胞体の細胞膜と細胞膜に存在する Na⁺/K⁺ 交換ポンプ、Na⁺ チャネル、K⁺ チャネルがスパイクの生成機構である。

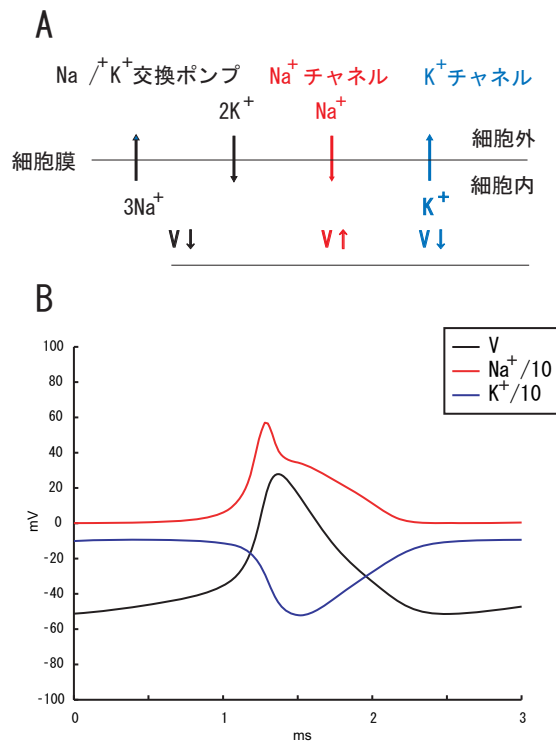


図 1.4 (A) 神経細胞が持つ細胞膜機構、ポンプ機構、チャネル機構。細胞膜は細胞内外のイオンを通過させない。細胞体の細胞膜には Na⁺/K⁺ 交換ポンプ、Na⁺ チャネル、K⁺ チャネルが埋め込まれている。Na⁺/K⁺ 交換ポンプは、ATP を用いて能動的に、細胞内の Na⁺ を 3 つ細胞外に排出すると同時に、細胞外の K⁺ を 2 つ細胞内に取り込む。このイオン交換が、膜電位を 0[mV] より下降させる。Na⁺ チャネルは Na⁺ を細胞内に流入することで膜電位を上昇させ、K⁺ チャネルは K⁺ を細胞外に流出することで膜電位を下降させる。(B) Na⁺ と K⁺ が形成する電位変化と神経細胞の膜電位のシミュレーション結果。膜電位とは、細胞外電位を基準とした細胞内電位として定義される。一定電流を入力し膜電位(黒線)の上昇させると、始めに Na⁺ が形成する電位(赤線)が上昇し、次に K⁺ が形成する電位(青線)が下降することで、電位約 100[mV]、時間幅約 1[ms] の棘状膜電位変化、通称スパイクが生成される。神経細胞のモデルは、2.2 節で定義されたものを用いた。Na⁺ と K⁺ が形成する電位値は 1/10 倍した。

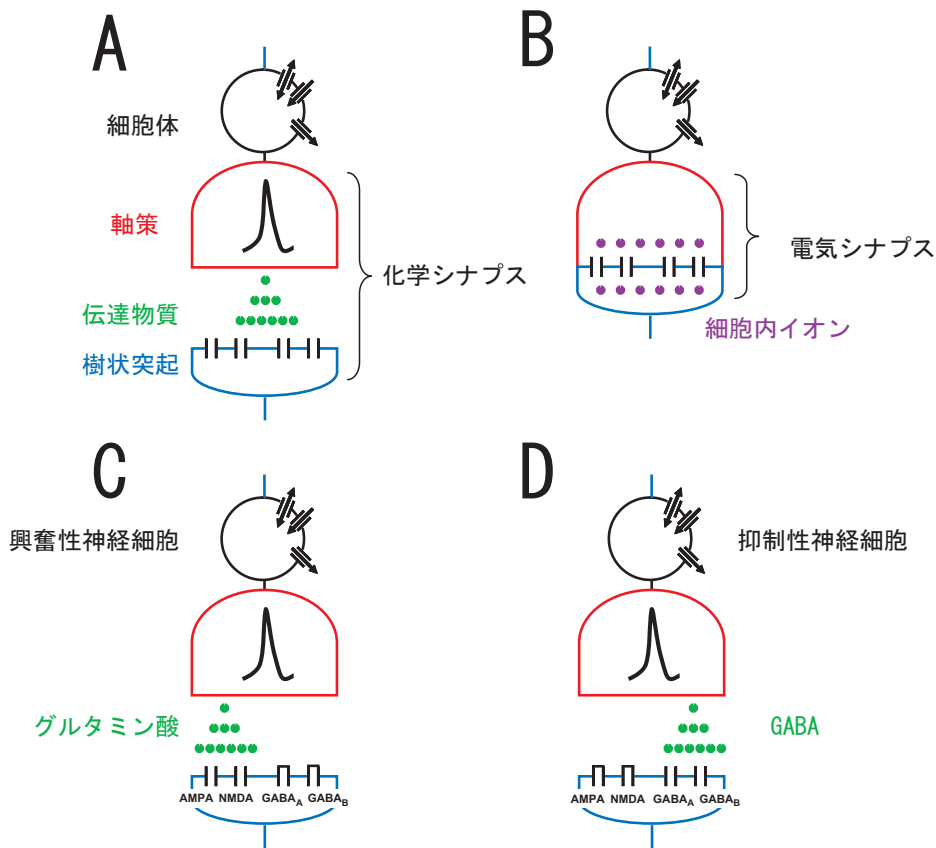


図 1.5 神経細胞が持つシナプス機構。(A) 化学シナプスでは、シナプス前細胞とシナプス後細胞間の距離が離れており、伝達物質と呼ばれる化学物質を介してシナプス後細胞に影響を与える。シナプス前細胞で発生したスパイクが伝達物質の放出を引き起こす。(B) 電気シナプスでは、シナプス前細胞とシナプス後細胞の細胞膜が接触してつながっている。電気シナプスを持つシナプス前細胞とシナプス後細胞は、細胞内のイオンを用いて相互作用する (C) 興奮性神経細胞が放出する伝達物質 (グルタミン酸) は、シナプス後細胞の AMPA レセプタと NMDA レセプタを開き、膜電位を上昇させる。(D) 抑制性神経細胞が放出する伝達物質 (GABA) は、シナプス後細胞の GABA_A レセプタと GABA_B レセプタを開き、膜電位を下降させる。

第2章 持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の機能に関するシミュレーション研究

1. 序論

1.1 研究の背景

本章では、前頭前野の神経回路において興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が釣り合い機能を持ち、神経回路に持続的発火活動に対応する平衡点を形成できるかを、シミュレーションで検証する。

Wang は、興奮性の NMDA 電流の減衰時定数 (80 ms) は抑制性の GABA_A 電流の減衰時定数 (10 ms) よりも長いので、NMDA 電流があれば再帰的抑制よりも再帰的興奮の方が多くなると主張している。この主張が正しければ、持続的発火活動の実現に必要な釣り合い機能を NMDA 電流が持つことができるので、それ以上の研究は必要なくなる。しかしながら、前頭前野の神経細胞には抑制性の GABA_B 電流が存在し、その減衰時定数 (100 ms 以上) は NMDA 電流のそれよりも長いために、Wang の主張は必ずしも正しくない [13, 32, 43, 54, 58]。いくつかのシミュレーション研究は、長期シナプス可塑性が持続的発火活動を示すように神経回路の結合を自己組織化する可能性を主張している [1, 4, 33, 41]。しかし、それらのシミュレーションで用いられたモデルには GABA_B 電流が含まれておらず、長期シナプス可塑性が釣り合い機能を持つかの検証は不十分である。

短期シナプス抑制は、前頭前野の神経細胞が一般的に持っている特性である。短期シナプス抑制の影響の代表例は、シナプス前細胞の発火活動中に起こる結合

強度の弱化である [21, 53]。短期シナプス抑制が結合強度に及ぼす影響は非常に大きい [2, 60, 59]、持続的発火活動に対する機能は殆ど知られていない。Wang は、シミュレーション研究により、前頭前野の興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制が再帰的興奮の程度を調節する機能を持つと主張している [64]。しかし、彼のモデルには抑制性神経細胞が含まれておらず、再帰的興奮と再帰的抑制の釣り合いに対する機能は未だ明らかになっていない。本章では、再帰的興奮と再帰的抑制の釣り合いと持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の影響を、シミュレーションで調べる。

本章の構成を説明する。2.1 節では、遅延反応課題に関わる後部頭頂野と前頭前野の神経回路をモデル化した。2.2 節では、短期シナプス抑制、Hodgkin-Huxley 型イオンチャネル、AMPA レセプタ、NMDA レセプタ、GABA_A レセプタ、GABA_B レセプタを含んだ神経細胞のモデル化を行った。2.3 節では遅延反応課題のモデル化した。3.1 節ではモデルのシミュレーションを行い、GABA_B 電流を含んだ神経回路モデルに持続的発火活動を実現するには、短期シナプス抑制が必要であることを示した。3.2 節では、神経回路モデルに相平面解析を行なった。この解析により、短期シナプス抑制は再帰的興奮と再帰的抑制の両方に影響し、釣り合いを取ることで持続的発火活動を実現していたことがわかった。3.3 節では固有値解析に基づいて、持続的発火活動に対応する平衡点の吸引力を定量的に評価した。この評価により、短期シナプス抑制は持続的発火活動の発火頻度に対応する平衡点の位置のみならず、平衡点の吸引力にも影響していたことがわかった。また、短期シナプス抑制の程度 (シナプス小胞の回復時定数) に対して持続的発火活動の発火頻度がベル型の依存性を持っていることを示した。このことは、適度な短期シナプス抑制がある場合にのみ、持続的発火活動が実現することを意味する。3.4 節では、持続的発火活動を示す神経細胞群における、短期シナプス抑制と細胞総数の関係について解析した。3.5 節では、GABA_B 電流を含んだ神経回路モデルと、含まない神経回路モデルのシミュレーション結果を比較した。この比較により、GABA_B 電流は発火活動を停止させる重要な要素であったことが確認できた。3.6 節では再帰的興奮性結合と再帰的抑制性結合の結合強度を独立に変化させて、持続的発火活動に対する、各結合の影響の違いを調べた。3.7 節では、相互抑制す

る複数の神経細胞群が示す持続的発火活動に対する短期シナプス抑制と細胞総数の影響を調べた。神経細胞群同士の相互抑制により、持続的発火活動 (情報保持) を示す神経細胞群が 1 つだけ選ばれる過程を、情報選択と本研究では定義した。どの神経細胞群が持続的発火活動を示すか (情報選択結果) は、短期シナプス抑制の程度と細胞総数に依存していた。4 節で以上の結果を議論した。本章で用いた式の全体像は、図 2.13 にまとめた。

2. モデル

2.1 神経回路モデル

神経回路モデルは神経細胞集団のモデルと、集団間の結合モデルからなる。初めに、神経細胞集団のモデルについて述べる。モデル化した神経細胞集団は 3 つある。前頭前野 (Prefrontal cortex: PFC) の興奮性神経 (E_{PFC}) 細胞集団、PFC の抑制性神経 (I_{PFC}) 細胞集団、後部頭頂野 (Posterior parietal cortex: PPC) の興奮性神経 (E_{PPC}) 細胞集団である (図 2.1A)。 E_{PFC} 細胞集団と I_{PFC} 細胞集団は対になっており、1 対で PFC 第三層にみられる神経細胞群 (PFC 細胞群) に対応する。PFC 細胞群は、持続的発火活動の機能単位だと考えられている [11, 12, 23, 51, 46, 47]。PFC 細胞群の形状を半径 0.2~0.3 (mm) の球形 [35, 37]、細胞密度を約 40,000 (neuron/m³) [3, 45]、と仮定し、PFC 細胞群に含まれる細胞総数を約 1,000~4,000 と計算した。 E_{PFC} 細胞と I_{PFC} 細胞の比は約 4:1 と仮定し [3]、 E_{PFC} 細胞と I_{PPC} 細胞の数は、それぞれ、 $N_E=1,200$ と $N_I=300$ にした。これらの仮定は全て、実験報告に基づいている。 E_{PPC} 細胞の数は人為的に $N_0=100$ とした。人為的に決めた理由は、 E_{PPC} 細胞から PFC 細胞群への結合に関する実験報告が少なかったためである。 E_{PPC} 細胞が、持続的発火活動に与える影響は少ないためでもある (3.1 節を参照)。また、PPC の抑制性神経細胞もモデルから省いた。なぜなら PPC の抑制性神経細胞の軸策は短いために、PFC 細胞に結合を作れないからである [3]。

次に、神経細胞集団間の結合モデルについて述べる。 E_{PPC} 細胞集団は E_{PFC} 細胞集団に結合を作っているが、 I_{PFC} 細胞集団には結合を作っていない。 E_{PFC} 細胞集団は E_{PFC} 細胞集団自身と、 I_{PFC} 細胞集団に結合を作っている。 I_{PFC} 細胞集

図は E_{PFC} 細胞集団に結合を作っているが、 I_{PFC} 細胞集団自身には結合を作っていない。その理由は、 I_{PFC} 細胞同士は主に、電流を直接交換するギャップ結合を作っており、本研究で注目する伝達物質を介した結合とは異なるからである [34]。結合をつくりうる集団対において、集団内の各細胞が実際に結合を作るかどうかは、確率的に決定した。結合確率 (p) は 0.1 とした [3]。 E_{PPC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合は、遅延反応課題の視覚情報が PFC に伝達される最後の伝達経路に対応している [16, 47, 71]。伝達経路の全体像は、網膜から外側膝状体、外側膝状体から視覚野、視覚野から PPC、PPC から PFC 細胞群である。シナプス前細胞が興奮性神経細胞の場合、興奮性神経細胞はシナプス後細胞に対して伝達物質、グルタミン酸を放出する [34]。グルタミン酸は、シナプス後細胞の AMPA 受容体 (レセプタ) と NMDA レセプタを開く。シナプス前細胞が抑制性神経細胞の場合、放出する伝達物質は γ -アミノ酪酸 (GABA) である。GABA は、シナプス後細胞の $GABA_A$ レセプタと $GABA_B$ レセプタを開く。

2.2 神経細胞モデル

膜電位

神経細胞モデルの膜電位、 $V(t)$ (mV) は、Hodgkin-Huxley モデルと同様に、コンダクタンスベースで定式化した [10, 28]。

$$C \frac{dV(t)}{dt} = - \sum_x I_x(t) \quad (2.1)$$

ここで、 C ($= 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$) は膜のキャパシタンス値を、添字 x は電流の種類を、 $I_x(t)$ ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$) は電流値を示している (図 2.2A)。モデル化した電流は、早い Na^+ 電流 $I_{Na}(t) = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V(t) - E_{Na})$ 、遅延整流性 K^+ 電流 $I_K(t) = \bar{g}_K \cdot n^4 \cdot (V(t) - E_K)$ 、早い不活性化を示す電位依存性 K^+ 電流 $I_A(t) = \bar{g}_A \cdot a^3 \cdot b \cdot (V(t) - E_A)$ 、漏洩電流 $I_L(t) = \bar{g}_L \cdot (V(t) - E_L)$ 、とシナプス電流 $I_S(t)$ である。各々の電流において、 $\bar{g}_x$ (nS) は最大コンダクタンス値を、 E_x (mV) は逆転電位を示す。変数 m 、 n 、 a は活性化因子、変数 n 、 b は抑制化因子であり、それらの時間微分値は次に示す一連の式

で定義される。

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m} \quad (2.2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (2.3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad (2.4)$$

$$\frac{da}{dt} = \frac{a_\infty - a}{\tau_a} \quad (2.5)$$

$$\frac{db}{dt} = \frac{b_\infty - b}{\tau_b} \quad (2.6)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 29.7)}{1 - \exp[-(V + 29.7)/10]} \quad (2.7)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(-\frac{V + 54.7}{18}\right) \quad (2.8)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(-\frac{V + 48}{20}\right) \quad (2.9)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp[-(V + 18)/10]} \quad (2.10)$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 45.7)}{1 - \exp[-(V + 45.7)/10]} \quad (2.11)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(-\frac{V + 55.7}{80}\right) \quad (2.12)$$

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} \quad (2.13)$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h} \quad (2.14)$$

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \quad (2.15)$$

$$\tau_m = \frac{1}{3.8 \cdot (\alpha_m + \beta_m)} \quad (2.16)$$

$$\tau_h = \frac{1}{3.8 \cdot (\alpha_h + \beta_h)} \quad (2.17)$$

$$\tau_n = \frac{2}{3.8 \cdot (\alpha_n + \beta_n)} \quad (2.18)$$

$$a_{\infty} = \left\{ 0.761 \cdot \frac{\exp[(V + 94.22)/31.84]}{1 + \exp[(V + 1.17)/28.93]} \right\}^{1/3} \quad (2.19)$$

$$\tau_a = 0.3632 + \frac{1.158}{1 + \exp[(V + 55.96)/20.12]} \quad (2.20)$$

$$b_{\infty} = \left\{ \frac{1}{1 + \exp[(V + 53.3)/14.54]} \right\}^4 \quad (2.21)$$

$$\tau_b = 1.24 + \frac{2.678}{1 + \exp[(V + 50)/16.027]} \quad (2.22)$$

シナプス電流

シナプス電流 $I_S(t)$ はレセプタ電流の総和である。

$$I_S(t) = \frac{1}{A} \sum_y \bar{g}_y \cdot R_y(t) \cdot (V(t) - E_y) \quad (2.23)$$

ここで添字 y はレセプタの種類 (AMPA, NMDA, GABA_A, or GABA_B) を、 $\bar{g}_y$ (nS) は各レセプタ電流の最大コンダクタンス値を、 E_y (mV) は各レセプタ電流の逆転電位を示す。 A (cm²) は細胞の表面積を示す。細胞を半径 15 μ m の球と仮定して、表面積を計算した [34]。変数 $R_y(t)$ は、開いているレセプタ数を、全レセプタ数で規格化した値を示している。 $R_y(t)$ は、次のように定式化できる。

$$R_y(t) = R_{y,decay}(t) - R_{y,rise}(t) \quad (2.24)$$

$$\frac{dR_{y,decay}(t)}{dt} = -\frac{R_{y,decay}(t)}{\tau_{y,decay}} + \sum_j w_j \cdot U \cdot D_j(t) \cdot \sum_k \delta(t - t_j^k - 1.0) \quad (2.25)$$

$$\frac{dR_{y,rise}(t)}{dt} = -\frac{R_{y,rise}(t)}{\tau_{y,rise}} + \sum_j w_j \cdot U \cdot D_j(t) \cdot \sum_k \delta(t - t_j^k - 1.0) \quad (2.26)$$

ここで、 $R_{y,decay}(t)$ は時定数 $\tau_{y,decay}$ (ms) を持ったレセプタの開過程を、 $R_{y,rise}(t)$ は時定数を $\tau_{y,rise}$ (ms) を持ったレセプタの閉過程を意味している。式 (2.25) と式 (2.26) におけるレセプタの開過程と閉過程は、式 (2.24) によって統合される。時刻 t_j^k は全神経細胞集団 (E_{PFC} , I_{PFC} , or E_{PPC}) のうち、 j 番目の細胞が k 番目のスパイクを生成した時刻を示す。スパイクを生成した時刻は、膜電位が -20 mV に達した時刻とした。今後、スパイクを生成することを発火すると表現する。シナプス前細胞の膜に付着しているシナプス小胞数を、全シナプス小胞数で割った規格化値を、

変数 $D_j(t)$ とする。シナプス前細胞が発火すると、 $D_j(t)$ のうち割合 U のシナプス小胞が開口放出される。 U の値には様々な実験報告があるが、それらの報告に共通した範囲 ($U = 0.65 \sim 0.86$) から、 $U = 0.8$ とした [2, 40, 60]。シナプス小胞には伝達物質が含まれている。式 (2.25) と式 (2.26) の右辺最終項にある 1.0 ms は、シナプス前細胞が開口放出した伝達物質がシナプス後細胞のレセプタに届くまでのシナプス遅延時間を示す [3]。結合強度 w_j は次元の無い変数である。 j 番目のシナプス前細胞から特定のシナプス後細胞へ結合があれば、 w_j は 1 に、無ければ 0 になる。

神経細胞モデルのパラメータは表 2.1 にまとめた。しかし、 E_{PFC} 細胞同士の結合における、AMPA 電流と NMDA 電流のコンダクタンス値だけは 2 倍にして用いた。この 2 倍は、長期シナプス増強を意味している。近くにいる (≤ 0.3 mm) E_{PFC} 細胞同士は常に似た刺激を受けており、その間の結合には長期シナプス増強が起こっていると考えられているからである [11, 12, 39, 61, 66]。

短期シナプス抑制

膜に付着したシナプス小胞値 $D_j(t)$ はシナプス前細胞の発火の度に減少する。本章では、 $D_j(t)$ の減少をシナプス抑制と定義する。減少した $D_j(t)$ は時間の経過とともに指数関数的に 1.0 に回復する (図 2.2)。1.0 に戻る過程で、シナプス小胞は細胞内への取り込み過程と、伝達物質の充填過程を通る。この 2 つの過程を経過する時定数を回復時定数 τ_{rec} (ms) とする。 $D_j(t)$ の時間微分値は次のように定式化できる [2]。

$$\frac{dD_j(t)}{dt} = \frac{1 - D_j(t)}{\tau_{rec}} - U \cdot D_j(t) \cdot \sum_k \delta(t - t_j^k) \quad (2.27)$$

本章では τ_{rec} を変化させて、短期シナプス抑制と持続発火活動の関係を調べる。短期シナプス抑制が起こる結合は、 E_{PFC} 細胞からの結合だけとした (図 2.1A)。 E_{PPC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合と、 I_{PPC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合においては、膜に付着しているシナプス小胞値 $D_j(t)$ は減少せずに、 $D_j(t) = 1$ に固定した。持続的発火活動に与える影響の少なさから、 E_{PPC} 細胞からの結合に短期シナプス抑制機構を入れるのは省いた (3.1 節を参照)。また、モデルの簡単化のために、 I_{PFC}

細胞からの結合にも短期シナプス抑制を入れなかった。 j 番目の E_{PFC} 細胞の発火頻度 ($f_j(t)$ spikes/ms) を、一定値 (f_j^{st} spikes/ms) に固定した平衡状態での $D_j(t)$ は、式 (2.27) に基づいて次のように計算できる [40]。

$$D_j^{st} = \frac{1 - \exp(-1/(f_j^{st} \cdot \tau_{rec}))}{1 - (1 - U) \cdot \exp(-1/(f_j^{st} \cdot \tau_{rec}))} \quad (2.28)$$

持続的発火活動時を除いた、 E_{PFC} 細胞の発火頻度の実験報告値 ($f_j^{st} = 0.003$ spikes/ms) を用いて計算した D_j^{st} を、 $D_j(t)$ の初期値とした [4, 14]。その他のパラメータは表 2.1 にまとめた。

開口放出されたシナプス小胞

j 番目の E_{PFC} 細胞が、1 回の発火時に開口放出するシナプス小胞値は、式 (2.27) より $UD_j(t)$ になる。よって、1 つの E_{PFC} 細胞が頻度 $f_j(t)$ で発火したときに開口放出するシナプス小胞値は $f_j(t)UD_j(t)$ と計算できる。それゆえ、1 つの E_{PFC} 細胞を刺激する、 E_{PFC} 細胞由来の開口放出されたシナプス小胞の平均値は $X_{post}(t) = \sum_{j \in E_{PFC}} w_j f_j(t) UD_j(t)$ となり、その値の E_{PFC} 細胞集団での平均値 $X(t)$ は次のようになる。

$$X(t) = \langle X_{post}(t) \rangle_{E_{PFC}} \quad (2.29)$$

2.3 遅延反応課題のモデル

遅延反応課題における刺激期間と遅延期間の時間幅は、各々、 T_{cue} と T_{delay} にした (図 2.1B)。刺激期間に、人為的に E_{PFC} 細胞を発火させた。発火時刻はポワソン過程に従って決めた。 E_{PFC} 細胞の発火頻度は全て $f_0=0.1$ (spikes/ms) とした。 E_{PFC} 細胞からの刺激により、PFC 細胞は活性化し始める。 E_{PFC} 細胞集団と I_{PFC} 細胞集団の集団平均発火頻度 ($f_E(t)$ と $f_I(t)$) は次のように定式化できる。

$$f_E(t) = \langle f_j(t) \rangle_{E_{PFC}} \quad (2.30)$$

$$f_I(t) = \langle f_j(t) \rangle_{I_{PFC}} \quad (2.31)$$

ここで t は時刻を示す。記号 $\langle \cdot \rangle_{E_{PFC}}$ と記号 $\langle \cdot \rangle_{I_{PFC}}$ は各々、 E_{PFC} 細胞集団と I_{PFC} 細胞集団での集団平均化を意味する。神経回路モデルが持続的発火活動を示したと判断する基準を、遅延期間の 900~1000 ms における $f_E(t)$ の時間平均値、持続的発火頻度 $\bar{f}_E$ が正の値をとることとした。

3. 結果

3.1 持続的発火活動と短期シナプス抑制の関係

短期シナプス抑制の回復時定数 τ_{rec} を変化させると、神経回路モデルは遅延期間に 4 種類の活動様式を示した (図 2.3)。1 番目に、 τ_{rec} を早い値 (100 ms) に設定した場合、神経回路モデルは持続的発火活動を示さなかった (図 2.3A)。遅延期間の最後には E_{PFC} 細胞と I_{PFC} 細胞は共に発火していなかった。その一方、刺激期間には、 E_{PFC} 細胞と I_{PFC} 細胞は発火しており、その発火頻度は振動していた。この振動は、 E_{PPC} 細胞から E_{PFC} 細胞への刺激と、 I_{PFC} 細胞から E_{PFC} 細胞への刺激によって引き起こされいるようだ。遅延期間には、 E_{PFC} の発火活動は消えた。この消滅は、 E_{PPC} 細胞からの刺激が無くなったことと、 I_{PFC} 細胞からの再帰的抑制によって起こったと考えられる。 E_{PFC} 細胞を刺激したシナプス小胞値 $X(t)$ も、刺激期間には振動していた。

2 番目に、 τ_{rec} を中程度 (160 ms) の値にした場合、神経回路モデルは持続的発火活動を示した (図 2.3B)。遅延期間では、 E_{PFC} 細胞と I_{PFC} 細胞が共に発火していた。先ほどの場合 (図 2.3A) と比較して、 $f_E(t)$ と $X(t)$ が示す振動の振幅は小さくなった。刺激期間の $f_E(t)$ と比べて、遅延期間の $f_E(t)$ は低くなっていた。両期間での $X(t)$ の差は小さく、 $X(t)$ は常に約 0.5 近くにあった。これらのことは、シナプス小胞の回復時定数を遅くすることにより、持続的発火活動が実現できたことを示唆する。

持続的発火活動の有無と発火頻度が、刺激期間のパラメータにどれくらい依存するかを調べた (図 2.4)。刺激期間の時間幅と刺激頻度を変えて、900~1000 ms の間で時間平均した E_{PFC} 細胞の持続的発火頻度 $\bar{f}_E$ に注目した。初めに、刺激期間の時間幅を固定し ($T_{cue} = 500$ ms)、 E_{PPC} 細胞の発火頻度を変化させた ($f_0 =$

0.01 – 0.12 spikes/ms)。 f_0 が 0.02 spikes/ms 以上の場合に、持続的発火活動は起こった。持続的発火頻度 (0.0798 ± 0.0011 spikes/ms) は、図 2.3B の持続的発火頻度 (0.0794 spikes/ms) とほぼ一致した。次に、 E_{PFC} 細胞の発火頻度を固定し ($f_0 = 0.1$ spikes/ms)、刺激期間の時間幅を変えた ($T_{cue} = 100 \sim 1,000$ ms)。 T_{cue} を 200 ms 以上にすると、持続的発火活動が確認された。持続的発火頻度は 0.0793 ± 0.0008 spikes/ms であり、図 2.3B のそれとほぼ一致した。これら 2 種類のシミュレーションにおいて起こった持続的発火活動は、遅延期間の時間幅を長くしても ($T_{delay} = 2,000$ ms) 継続した。このことは、 E_{PFC} 細胞と I_{PFC} 細胞の発火頻度 ($f_I(t)$ 、 $f_E(t)$) が、神経回路モデル作る平衡点に引き込まれていることを示唆する (3.2 節を参照)。

τ_{rec} を変化させるシミュレーションに戻る。3 番目に、 τ_{rec} を遅い値 (220 ms) にした (図 2.3C)。この場合も、神経回路モデルは持続的発火活動を示した。しかし、図 2.3B と異なる点があった。遅延期間の最後の時間に、 E_{PFC} 細胞は発火活動をしていたが、 I_{PFC} 細胞は発火していなかった。刺激期間の中盤から、 I_{PFC} 細胞は発火しなくなっていた。その理由は、 E_{PFC} の発火頻度が高まるに従って $X(t)$ が減り (約 0.4)、 I_{PFC} を発火させるには不十分になったからだと考えられる。

4 番目に、 τ_{rec} をとても遅い値 (260 ms) にした (図 2.3D)。この場合、神経回路モデルは持続的発火活動を示さなくなった。その理由は、膜に付着したシナプス小胞 $X(t)$ が枯渇したからだと考えられる。刺激期間に注目すると、 $\tau_{rec} = 220$ のときよりも $\tau_{rec} = 260$ のときの方が、 $X(t)$ は小さくなっていた。

4 種類のシナプス電流 ($GABA_B$ 、 $GABA_A$ 、AMPA、NMDA) が、図 2.3 の発火活動にどのように関わっていたのかを調べた。 E_{PFC} 細胞に入るシナプス電流の E_{PFC} 集団平均値を図 2.5 にまとめた。遅延期間に注目すると、 τ_{rec} を様々な値に変えた場合にも共通する特徴が 2 つ確認できた。1 つ目の特徴は、 $GABA_B$ 電流の絶対値は、 $GABA_A$ 流の絶対値以上になっていたことである。2 つ目の特徴は、NMDA 電流の絶対値が、AMPA 電流の絶対値以上になっていたことである。 τ_{rec} が早い (100 ms) 場合、遅延期間において発火頻度が低下するに従って、4 種類のシナプス電流の絶対値は 0 に低下していった。 $GABA_B$ 電流と NMDA 電流の低下速度は、それぞれ、 $GABA_A$ 電流と AMPA 電流のそれよりも遅かった。その理由は、 $GABA_B$ 電流と NMDA 電流の減衰時定数が、それぞれ、 $GABA_A$ 電流と AMPA

電流の減衰時定数よりも長いからであると考えられる。このことは、 $\tau_{rec}=100$ ms のシミュレーションにおいて、 $GABA_A$ 電流が消えた後も $GABA_B$ 電流は残っており、主要な抑制性電流として E_{PFC} 細胞の発火活動を低下させ、持続的発火活動を止める機能を持っていた可能性を示唆している。この可能性の検証は、3.5 節で行う。

3.2 持続的発火活動の相平面解析

図 2.3 で見られた、神経回路モデルの発火活動に対する短期シナプス抑制の影響を定量的に解析する。しかし、神経回路モデルの全ての変数を解析することは、容易でない。なぜなら、神経回路モデルに含まれている変数は非常に多く、各変数が非線形関数で定義されているからである。それゆえ、 E_{PFC} 細胞の集団平均発火頻度 ($f_E(t)$) と I_{PFC} 細胞の集団平均発火頻度 ($f_I(t)$) という主な 2 変数に注目した解析を行った。特に 2 変数間の、平衡状態における入出力関数 (ヌルクライン) を計算した [14, 64]。例えば、強制的に E_{PFC} 細胞の発火頻度 ($f_E(t)$) を固定すると、それに応答した I_{PFC} 細胞の発火頻度 ($f_I(t)$) の平衡値を計算できる。 E_{PFC} 細胞、 I_{PFC} 細胞の発火頻度の平衡値を、それぞれ $\bar{f}_E$ 、 $\bar{f}_I$ と書くことにする。

次に挙げる 3 つの平衡状態で、入力値 (固定された神経細胞の発火頻度) と出力値 (応答した神経細胞の発火頻度) を調べた。平衡状態 1: 入力値として $\bar{f}_E$ を様々な値に固定し、出力値である $\bar{f}_I$ を調べる (図 2.6A)。平衡状態 2: E_{PPC} 細胞からの刺激がある状況 (刺激期間) で、入力値の $\bar{f}_I$ を様々な値に固定し、出力値の $\bar{f}_E$ を調べる (図 2.6B)。平衡状態 3: E_{PPC} 細胞からの刺激が終わった状況 (遅延期間) で、入力値の $\bar{f}_I$ を様々な値に固定し、出力値の $\bar{f}_E$ を調べる (図 2.6C)。これら 3 平衡状態で計算したヌルクラインは、次のように定式化できる。

$$\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E) \quad (\bar{f}_E \text{ を固定}) \quad (2.32)$$

$$\bar{f}_E = \beta_1(\bar{f}_I) \quad (\bar{f}_I \text{ を固定、} E_{PPC} \text{ 刺激有}) \quad (2.33)$$

$$\bar{f}_E = \beta_2(\bar{f}_I) \quad (\bar{f}_I \text{ を固定、} E_{PPC} \text{ 刺激無}) \quad (2.34)$$

刺激期間と遅延期間のそれぞれ最後の 100 ms に、発火頻度は平衡値に達したとみなした。よって、 $\alpha(\bar{f}_E)$ と $\beta_1(\bar{f}_I)$ の計算には 400~500 ms で時間平均した発火頻

度を、 $\beta_2(\bar{f}_I)$ の計算には 900~1,000 ms の間で時間平均した発火頻度を用いた。

上記の関数は $\bar{f}_I - \bar{f}_E$ 平面上に、まとめることができる (図 2.6D)。 $\alpha(\bar{f}_E)$ と $\beta_1(\bar{f}_I)$ のヌルクラインでは、各々の入力値に対して出力値は唯一つづつ求めることができた。その一方、ヌルクライン $\beta_2(\bar{f}_I)$ では、入力値が小さい場合に、1 つの入力値に対して 2 つの出力値 (零と正の値) が求まることがあった。つまり、ヌルクラインが二又に分岐 (バイファケーション) していた。このバイファケーションは、図 2.3 で見られた遅延期間における発火活動の双安定性 (発火活動を持続するか、全く発火しなくなる) を示唆する。

ヌルクラインは神経回路モデルの平衡状態を指し示すので、ヌルクラインの交点は神経回路モデルの平衡点に対応する (図 2.6D)。ヌルクラインの交点は 3 つ存在した。刺激期間における ($\alpha(\bar{f}_E)$ と $\beta_1(\bar{f}_I)$) の交点を平衡点 IC、遅延期間において持続的発火活動を伴う ($\alpha(\bar{f}_E)$ と $\beta_2(\bar{f}_I)$) の交点を平衡点 ID⁺、遅延期間において持続的発火活動を伴わない ($\alpha(\bar{f}_E)$ と $\beta_2(\bar{f}_I)$) の交点を平衡点 ID⁻、と書くことにする。平衡点 ID⁻ は原点 (0, 0) に対応する。これら 3 平衡点の関係を図 2.6D にまとめた。

これらヌルクラインの上に、図 2.3 で得られた神経回路モデルの状態点 ($f_I(t)$, $f_E(t)$) を重ねて描いた (図 2.7)。 $\tau_{rec}=100$ ms の場合、刺激期間における状態点は平衡点 IC の周りを時計回りに回っていた (図 2.7A)。この回転運動は、 $f_I(t)$ と $f_E(t)$ の振動に対応している。遅延期間に、状態点は平衡点 ID⁻ に引き込まれていった。平衡点 ID⁻ は持続的発火活動が起こらない状態を意味する。この場合、状態点は持続的発火活動を伴う平衡点 ID⁺ に引き込まれなかった。このことは、平衡点 ID⁻ よりも、平衡点 ID⁺ の吸引力が弱かったことを示唆する。平衡点の吸引力に関する解析は、3.3 節で行う。

$\tau_{rec} = 160$ ms の場合、刺激期間の状態点は平衡点 IC に、遅延期間の状態点は平衡点 ID⁺ に引き込まれた (図 2.7B)。平衡点 ID⁺ の f_I 座標と f_E 座標は共に正の値を取っていた。よって平衡点 ID⁺ は、 E_{PFC} 細胞と I_{PFC} 細胞が共に発火する持続的発火活動を意味する。 $\tau_{rec} = 100$ ms の場合 (図 2.7A) と比べて、平衡点を中心とした状態点の広がり、刺激と遅延の両期間において狭くなっていた ($f_I(t)$ 軸の縮尺が異なることに注意)。このことは、 $\tau_{rec} = 100$ ms の場合と比べて、平

平衡点 ID^+ の吸引力が強くなったことを示唆する。言い換えれば、短期シナプス抑制の回復時定数 τ_{rec} を増やすことによって、平衡点 ID^+ の吸引力は増強したことを示唆する。実際、より遅い回復時定数 ($\tau_{rec} = 220$ と 260 ms) を用いた場合、平衡点を中心とした状態点の広がりはいずれもより狭いものになった (各々、図 2.7C と D)。また、状態点の分布はヌルクラインに沿っていった。 $\tau_{rec} = 220$ ms では、ヌルクライン $\alpha(\bar{f}_E)$ が f_E 軸と一致していた。平衡点 ID^+ の f_I 座標は 0 だが、 f_E 座標は正の値になっていた。よって平衡点 ID^+ は、 I_{PFC} 細胞は発火しないが、 E_{PFC} 細胞は発火する持続的発火活動を意味する。さらに $\tau_{rec} = 260$ ms では、ヌルクライン $\beta_2(\bar{f}_I)$ が 1 本になり、 f_I 軸と一致していた。平衡点 ID^+ は平衡点 ID^- と共に原点 $(0, 0)$ に一致していた。このことは I_{PFC} 細胞も E_{PFC} 細胞も共に発火せず、持続的発火活動が存在しないことを意味する。実際遅延期間の後半に、 E_{PFC} 細胞は発火しなくなっていた (図 2.3D)。これらの結果から、短期シナプス抑制の回復時定数 τ_{rec} の増加とともに、平衡点 ID^+ の吸引力が増えていることが予見される。次節では、 τ_{rec} が平衡点 ID^+ の吸引力に与える影響を解析する。この解析は、早い回復時定数 ($\tau_{rec} = 100$ ms) を持った神経回路モデルの状態点はなぜ平衡点 ID^+ に引き込まれずに、平衡点 ID^- に引き込まれたか (図 2.7A) を明らかにする。

3.3 持続的発火活動の平衡点解析

$\bar{f}_I - \bar{f}_E$ 平面における固有値解析に基づいて平衡点 ID^+ の吸引力を示す指標 R を定義した (付録を参照)。 R は、平衡点 ID^+ (f_I^+, f_E^+) において、ヌルクライン $\alpha(\bar{f}_E)$ の微分値とヌルクライン $\beta_2(\bar{f}_I)$ の微分値をを掛けた値である。

$$R = - \left(\frac{d\alpha(\bar{f}_E)}{d\bar{f}_E} \Big|_{\bar{f}_E=f_E^+} \right) \cdot \left(\frac{d\beta_2(\bar{f}_I)}{d\bar{f}_I} \Big|_{\bar{f}_I=f_I^+} \right) \quad (2.35)$$

R は非負の値をとる。なぜなら、回復時定数 τ_{rec} の増加に対して、関数 $\alpha(\bar{f}_E)$ が一定値 ($= 0$) をとるか単調増加し、関数 $\beta_2(\bar{f}_I)$ が一定値 ($= 0$) をとるか単調減少するからである。これらの特性は、図 2.6D と図 2.7 から確認できる。 R を用いて、図 2.7A で見られた活動状態の振動特性を評価することができる。なぜなら、 R が減少すると、振動の半径が単位時間あたりに縮まる速度が速くなるからであ

る(付録を参照)。つまり R の減少に従い、状態点が平衡点 ID^+ に引き込まれる速度が速くなり、平衡点 ID^+ の吸引力は強くなると言える。逆に、 R が増加すると、状態点が平衡点 ID^+ に引き込まれる速度は遅くなり、平衡点 ID^+ の吸引力は弱くなると言える。

R を用いて、神経回路モデルの発火活動に対する短期シナプス抑制の影響を再解析する。初めに τ_{rec} と R の関係を調べるため、様々な τ_{rec} に対する R を調べた(2.8A)。 τ_{rec} の増加とともに、 R は小さくなっていた。次に、遅延期間 900~1000 ms の持続的発火頻度 ($\bar{f}_I, \bar{f}_E$) と、平衡点 ID^+ の座標 (f_I^+, f_E^+) を調べた(図 2.8B)。 τ_{rec} が早く ($\tau_{rec} \leq 140$) て R が大きく ($R > 5$) なっていた範囲では、持続的発火頻度 ($\bar{f}_I, \bar{f}_E$) が平衡点 ID^+ (f_I^+, f_E^+) から離れていた。その一方、 τ_{rec} が遅く ($\tau_{rec} \geq 160$) て R は小さく ($R < 5$) になっていた範囲では、持続的発火頻度 ($\bar{f}_I, \bar{f}_E$) は平衡点 ID^+ (f_I^+, f_E^+) と一致していた。これらの結果は、 τ_{rec} の増加が、平衡点 ID^+ の吸引力が増すという予見の裏づけになる。また、 τ_{rec} が早いとき(図 2.7A)には、平衡点 ID^+ は存在するがその吸引力が弱いので、平衡点 ID^+ が状態点を引き込むのが困難になり、状態点は 1 つの平衡点 ID^- に引き込まれていたことが理解できる。 τ_{rec} が遅いときには、平衡点 ID^+ の吸引力が強いので、平衡点 ID^+ は容易に状態点を引き込むことができたことも理解できる。また、図 2.8B において、発火頻度 $\bar{f}_I$ と $\bar{f}_E$ は回復時定数 τ_{rec} に対してベル型の依存性を示していた。このベル型依存性は、持続的発火活動を実現するための適切な τ_{rec} 範囲が存在することを示唆している。

3.4 持続的発火活動と細胞総数の関係

神経回路モデルに含まれる τ_{rec} 以外のパラメータが、ベル型の持続的発火頻度分布に与える影響を調べた。特に、PFC 細胞群の細胞総数 ($N_E + N_I$) は持続的発火頻度に強く影響していると考えられる。なぜなら、PFC の細胞総数が増加すると、PFC 細胞間の結合数も増加するからである。回復時定数 τ_{rec} と共に、細胞総数 ($N_E + N_I$) を変えた場合に、遅延期間における E_{PFC} 細胞の持続的発火頻度 ($\bar{f}_E$) がどう変わるかを図 2.9A にまとめた。 E_{PFC} 細胞数と I_{PFC} 細胞数の比率 ($N_E/N_I = 4$) と、結合確率 ($p = 0.1$) は変えなかった。この図では、細胞総数の増加に従って、

ベル型発火頻度分布の中心値はより遅い τ_{rec} の方へ移った。また、ベル型発火頻度分布の幅はより広く、つまり神経回路モデルが持続的発火活動を示すことのできる τ_{rec} の範囲は広がった。1つの E_{PFC} 細胞を刺激するシナプス小胞の時間平均値 $\bar{X} = \langle X(t) \rangle_t$ を図 2.9B に描くと、 $\bar{X}$ の分布は図 2.9A における $\bar{f}_E$ と似た扇形の分布をしていた。持続的発火活動を示した $\bar{X}$ の範囲は $\bar{X} = 0.3 - 0.5$ であった。変数 $\bar{X}$ には I_{PFC} 細胞の活動に関する情報は含まれていない。しかし、遅延期間における I_{PFC} 細胞の発火頻度 $f_i(t)$ が低い場合には、変数 $\bar{X}$ は神経回路モデルの状態を解析するのに有用であると考えられる。

$\bar{X}$ に注目した理論解析を行い、細胞総数の増加に従って起こる、ベル型発火頻度分布の中心値の移動と幅の広がりについて調べた。平衡状態の解析においては、膜に付着したシナプス小胞を一定値 $D_j(t) = D_j^{st}$ (式 (2.28)) に、発火頻度を一定値 f_j^{st} に置くことができる。これらの値を用いて、開口放出されたシナプス小胞値を式 (2.29) を次のように変形した。

$$\begin{aligned} X^{st} &= \left\langle \sum_{j \in E_{PFC}} p f_j^{st} U D_j^{st} \right\rangle_{E_{PFC}} \\ &= \sum_{j \in E_{PFC}} p f_j^{st} U \cdot \frac{1 - \exp(-1/(f_j^{st} \tau_{rec}))}{1 - (1 - U) \exp(-1/(f_j^{st} \tau_{rec}))} \end{aligned} \quad (2.36)$$

2 行目への式変形では、全てのシナプス前細胞が同じ値のシナプス小胞を開口放出すると仮定し、平均化処理 $\langle \cdot \rangle_{E_{PFC}}$ を消した。平衡状態において開口放出されたシナプス小胞値 X^{st} は、次のように近似した。

$$\begin{aligned} X^{st} &\approx \sum_{j \in E_{PFC}} \frac{p f_j^{st} U}{f_j^{st} U \tau_{rec} + (1 - U)} \\ &= \sum_{j \in E_{PFC}} \frac{p}{\tau_{rec} + (1 - U)/(f_j^{st} U)} \approx \frac{p N_E}{\tau_{rec}} \end{aligned} \quad (2.37)$$

第一近似では $f_j^{st} \tau_{rec} \gg 1$ を、第二近似では $\tau_{rec} \gg (1 - U)/(f_j^{st} U)$ を仮定した [60]。

X^{st} の分布を図 2.9C に描いた。式 (2.37) に基づき、 X^{st} の分布特性の解析を行った。もし X^{st} を一定値に固定した場合、式 (2.37) から τ_{rec} は N_E に比例する。この特性は、 N_E が増加した場合、 τ_{rec} を遅くすることによって、持続的発火活動を示すのに適切な範囲に X^{st} を維持することができることを示唆している。そしてこ

れは、細胞総数の増加に従って起こるベル型発火頻度分布の中心値移動 (図 2.9A と B) の説明になっている。細胞数 N_E を固定した場合、式 (2.37) では、 X^{st} と τ_{rec} の関係が反比例になる。 N_E は反比例係数になっているので、 N_E が多くなるつれて、 τ_{rec} の変化に対する X^{st} の感度は減少する。よって N_E の増加に従い、持続的発火活動を実現するのに適切な X^{st} を維持できる τ_{rec} の範囲は広がる。この特性は、ベル型発火頻度分布の幅の広がり (図 2.9A と B) を説明できている。式 (2.37) からは、結合確率 p の増減と細胞数 N_E の増減は同じ影響を持っていることも予見できる。これらの結果は、持続的発火活動を示す PFC 細胞群の細胞総数や結合確率と短期シナプス抑制の回復時定数 τ_{rec} の間に、強い関係があることを示唆している。また、これらのシミュレーションで持続的発火活動を示した τ_{rec} は、先行研究により報告されている範囲 (100~800 ms) に収まっていた [2, 40, 60].

3.5 持続的発火活動と $GABA_B$ 電流の関係

図 2.3 と図 2.8 から I_{PFC} 細胞からの再帰的抑制が E_{PFC} 細胞の発火活動を停止して、図 2.9A でみられるベル型の発火頻度分布の左裾を形成していると考えられる。この発火活動の停止に、 $GABA_B$ 電流がどれくらい貢献しているかを調べるためにするために、神経回路モデルから $GABA_B$ 電流を無くして、シミュレーションを行った (図 2.10)。 $GABA_B$ 電流を無くすことにより、2 つの変化が起こった。第 1 の変化は、細胞総数の多少に関わらずベル型発火頻度分布の左端の τ_{rec} が早い値の方向に広がった (図 2.10A)。第 2 の変化は、図 2.10B の左上に見られるように、 I_{PFC} 細胞の持続的発火頻度 $\bar{f}_I$ が E_{PFC} 細胞の持続的発火頻度 $\bar{f}_E$ より高まっても、再帰的抑制が発火活動を停止できなくなった。 $GABA_B$ 電流を無くしたことによって起こったこれら 2 つの変化は、発火活動を停止させるのに $GABA_B$ 電流の貢献が大きかったことを示す。

3.6 持続的発火活動と結合強度の関係

これまでの研究では、結合強度 (w_j) を 1 (結合有) か 0 (結合無) に固定してきた。ベル型発火頻度分布のパラメータ依存性についてさらに調べるために、結合強度

がベル型発火頻度分布に与える影響について調べた。結合が存在するときの w_j を 0.5~1.5 の範囲で変化させた。下記 3 つの結合に対して独立に、 w_j を変化させた。 E_{PFC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合 (図 2.11A)、 E_{PFC} 細胞から I_{PFC} 細胞への結合 (図 2.11B)、 I_{PFC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合 (図 2.11C)。 E_{PFC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合は、 E_{PFC} 細胞にとって再帰的興奮結合に相当し、その結合強度を増強すると、ベル型発火頻度分布を実現する τ_{rec} の範囲が広がった (図 2.11A)。その一方、 E_{PFC} 細胞にとって再帰的抑制結合に対応する、 E_{PFC} 細胞から I_{PFC} 細胞への結合 (図 2.11B) と I_{PFC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合 (図 2.11C) の、結合強度を増強すると、 τ_{rec} の範囲は狭まった。結合強度の変化が、ベル型の発火頻度分布に起こした 2 種類の変化には、決定的な違いがあった。再帰的興奮結合の結合強度を変化させた場合は、ベル型の発火頻度分布の左端と右端両方の τ_{rec} が変化していた (図 2.11A)。その一方、再帰的抑制結合の結合強度を変化させると、ベル型の発火頻度分布の左端の τ_{rec} のみが変化していた (図 2.11B と C)。この違いは、3.2 節の相平面解析と 3.3 節の平衡点解析の結果を用いて説明できる。つまり、過大な再帰的興奮と再帰的抑制はベル型の発火頻度分布の左端において発火活動の停止を、過少な再帰的興奮は右端において停止を引き起こすので、上記の違いが生じたのである。

3.7 持続的発火活動を示す PFC 細胞群の選択

これまでは情報保持機能の神経機構を明らかにするために、1 対の E_{PFC} 細胞集団と I_{PFC} 細胞集団から成る PFC 細胞群が示す持続的発火活動と短期シナプス抑制の関係について調べてきた。次に、情報選択機能の神経機構について調べる。PPC 細胞から共通した刺激を受けたときに、複数の PFC 細胞群が抑制しあい、持続的発火活動を示す PFC 細胞群が 1 つだけが選ばれる過程を、情報選択だと本章では定義した。情報選択機能を実現する神経機構を調べるために、新しい神経回路モデルを作った (図 2.12A)。2 つの PFC 細胞群 (2 対の E_{PFC} 細胞集団と I_{PFC} 細胞集団) と、1 つの PPC 興奮性神経 (E_{PPC}) 細胞集団が神経細胞モデルには含まれている。2 つの PFC 細胞群の間には、それぞれの抑制性細胞集団からそれぞれの興奮性細胞集団への結合がある。この抑制性結合は $GABA_A$ レセプタと $GABA_B$

レセプタを開く。結合確率は $p = 0.1$ にした。PFC 細胞群の細胞総数 ($N_E + N_I$) と、 E_{PFC} の回復時定数 τ_{rec} を除いた、その他全てのパラメータは、2.1 節と 2.2 節で定義した値を用いた。初めに、細胞総数は同じ (共に、 $N_E=1,200$ 、 $N_I=300$) だが、異なる τ_{rec} (各々、 $\tau_{rec}=160$ と 170) を持った 2 つの PFC 細胞群のシミュレーションを行い、発火頻度の時間経過を調べた (図 2.12B)。このシミュレーションでは、細胞総数が多い PFC 細胞群が少ない PFC 細胞群の発火活動を停止していた。次に、 τ_{rec} は同じ ($\tau_{rec}=160$) だが、異なる細胞総数 (各々、 $N_E=1,200$ 、 $N_I=300$ と $N_E=1,160$ 、 $N_I=290$) を持った 2 つの PFC 細胞群のシミュレーションを行った (図 2.12B)。このシミュレーションでは、早い τ_{rec} を持った PFC 細胞群が、遅い τ_{rec} を持った PFC 細胞群の発火活動を停止していた。これらの結果は、2 つの PFC 細胞群の持続的発火活動が互いに抑制している場合どちらの PFC 細胞群が勝者として持続的発火活動を続けるか、つまり情報選択結果は短期シナプス抑制の回復時定数と細胞総数に依存していることを示している。

4. 議論

4.1 持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の影響

持続的発火頻度を変化させる影響を短期シナプス抑制が持っている可能性は、Wang によるシミュレーション研究で報告されていた [64]。しかし、Wang の神経回路モデルには抑制性神経細胞が含まれていなかった。そのため、本研究は抑制性神経細胞集団を含んだ神経回路モデルを構築することにより、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制の回復時定数 τ_{rec} とその持続的発火頻度の間にベル型の依存関係があることを、初めて示した。(図 2.3 と 2.8B) また、持続的発火活動を示す平衡点の吸引力を定量的に評価し、持続的発火頻度のみならず、持続的発火活動を示しうる平衡点の吸引力にも短期シナプス抑制が影響していたことを明らかにした (図 2.8)。PFC 神経回路モデルにおける吸引力の定量的評価はこれまで行われておらず、全く新しい取り組みであった。一方、 E_{PPC} 細胞が E_{PFC} 細胞のみならず、 I_{PFC} 細胞をも刺激していた場合にも、ベル型の依存関係が維持されるかは明らかではない。 E_{PPC} 細胞が I_{PFC} 細胞も刺激する神経回路モデルを作りシミュ

レーションを行うと、 E_{PFC} 細胞から I_{PFC} 細胞への刺激が 0.01 spikes/ms 以下の場合には、ベル型の依存関係を得ることができた (data not shown)。これらのベル型依存性は、興奮性神経細胞の持続的発火活動実現には適度な短期シナプス抑制が必要なことを示唆している。遅延反応課題における、ベル型の依存性は実験研究で検証することができる。興奮性神経細胞の τ_{rec} を変化させたときに起こる神経細胞の発火頻度変化を測定すればよい。 τ_{rec} は、シナプス小胞の細胞内への取り込み過程と伝達物質の充填過程によって決まるので、これらの過程に影響を与える薬物を投与することによって、 τ_{rec} を変化させることができる。例えば、興奮性神経細胞の伝達物質はグルタミン酸であるので、細胞内におけるグルタミン酸濃度や、シナプス小胞のグルタミン酸充填に関連する分子濃度を变化させる薬剤によって、 τ_{rec} は変化させうる [56]。

4.2 持続的発火活動に対するドーパミン濃度の影響

持続的発火頻度と PFC のドーパミン濃度の間にもベル型の依存関係があることが実験研究によりわかっている [6, 25, 55, 69]。また、人間やサルワーキングメモリ機能の能力とドーパミン濃度の間にもベル型の依存関係があると報告されている。機能遅延反応課題で必要だった情報保持機能や情報選択機能も、ワーキングメモリ機能に含まれる。これらの報告は、持続的発火活動の実現やワーキングメモリ機能の発揮には、最適なドーパミン濃度値が存在することを示唆している。また、ドーパミン濃度が異常になるとワーキングメモリ機能に関わる様々な精神疾患が起こる。例えば、ドーパミン濃度が低く過ぎると鬱病になり、高過ぎると統合失調病になる。よって、生物学と同様に医学的な観点からも、ドーパミン濃度とワーキングメモリ機能、そしてドーパミン濃度と持続的発火活動をつなぐ神経機構を明らかにする必要がある。ドーパミンの分子機構と持続的発火活動機構に結びつけるために、ドーパミンが PFC 細胞に与える影響を多くの研究者が調べてきた。電気生理学的手法を用いた実験研究によって、ドーパミンがシナプス後細胞の NMDA 電流を増強することが報告されている [53]。また、ドーパミンがシナプス前細胞のグルタミン酸放出を減少することも報告されている [21, 53]。このグルタミン酸放出の減少は、本章で取り扱ってきた興奮性神経細胞の短期シ

ナプス抑制と関係が深い。なぜなら、興奮性神経細胞における短期シナプス抑制の実現機構は、グルタミン酸放出機構そのものだからである。Wang グループは、シミュレーションを用いて、ドーパミン濃度に対する持続的発火頻度のベル型の依存性は、ドーパミン依存的な NMDA 電流増強により実現されていると提案した [7]。その一方、本研究のシミュレーション結果は、ドーパミン依存的なグルタミン酸の放出量減少と関連が深い短期シナプス抑制によっても、ベル型依存性は実現できることを示した。Wang グループと本研究の結果は似たように見えるが、大きな違いが 1 つある。その違いは、刺激期間終了後に発火活動が停止するときの、発火頻度の低下速度である。本研究のシミュレーション結果からは、ドーパミン濃度が低い (τ_{rec} が早い) ときの発火頻度低下速度と比べて (図 2.3A)、高い (τ_{rec} が遅い) ときの低下速度は遅いと予見できる (図 2.3D)。しかしながら、Wang グループの結果では、ドーパミン濃度が高いときの方が低下速度は速くなっている。ドーパミン濃度に対する持続的発火頻度のベル型依存性の実現機構として、NMDA 電流とグルタミン酸放出量、どちらに対するドーパミン修飾がより顕著に関わっているのかは、様々なドーパミン濃度における発火頻度の低下速度を実験研究で測定し比較することにより明らかになるだろう。

4.3 持続的発火活動に対する細胞総数の影響

PFC 細胞群の細胞総数は、持続的発火活動に影響を与える重要な要素であるに違い無い。細胞総数が 2 倍になった場合を考える。その場合に、神経細胞が以前と同様の発火活動を行うためには、例えば結合強度を 2 分の 1 にしなければならない。しかしながら、持続的発火活動の細胞総数依存性を詳細に調べた研究はこれまで無かった。本章では図 2.9 のシミュレーション結果に基づき、実験研究で報告されている τ_{rec} の範囲内 (100~1,000 ms) で、持続的発火活動を実現するのに必要な PFC 細胞群の細胞総数の最小値を初めて計算した。PFC 細胞群に含まれている興奮性神経細胞の τ_{rec} が全て同じだと仮定すると、 τ_{rec} が最小値 (100 ms) を取る場合には少なくとも 1,000 細胞が、 τ_{rec} が最大値 (1,000 ms) を取る場合は少なくとも約 8,000 細胞以上が必要であった。PFC 細胞群の細胞数は約 1,000~4,000 と推定されるので、本シミュレーション結果からの推測は尤もらしいと考えられ

る。このことは、実際の脳内でも短期シナプス抑制により持続的発火活動が実現している可能性を示唆している。

式 (2.37) で示した τ_{rec} と PFC 細胞群の細胞総数の線形関係は細胞内染色手法と電気生理学的手法を用いた実験研究で検証できる [35, 37, 45, 70]。本章ではこれまで、開口放出割合 U の値を固定していたが、上記の検証では U の違いも考慮にいれなければならない。 U の値には、細胞内カルシウムイオン濃度に対応する [60]。

4.4 持続的発火活動を示す PFC 細胞群の選択に対する短期シナプス抑制と細胞総数の影響

相互抑制する 2 つの PFC 細胞群に関するシミュレーションにおいて、どちらの PFC 細胞群が持続的発火活動を示すか (勝者)、示さないか (敗者) は τ_{rec} と細胞総数の違いに依存していた (図 2.12)。このようなパラメータ依存性を用いて、複数の PFC 細胞群毎に発火活動の持続しやすさ (情報の優越) を決めることができる。パラメータの違いは、持続的発火活動を示す PFC 細胞群をどれにするか (情報選択) だけでなく、どのような順序で PFC 細胞群が持続的発火活動を示していくか (情報の順序) をも決められるかもしれない。

4.5 持続的発火活動に対するドーパミン濃度の揺らぎの影響

中脳のドーパミン細胞は発火に伴い、ドーパミンを PFC に放出し、PFC のドーパミン濃度を調節する [8, 22, 24, 68]。ドーパミン細胞の発火様式には、継続的発火と一過的発火の 2 種類がある。ドーパミン細胞の継続的発火によって決まる PFC のドーパミン濃度の平衡値は、これまでに述べたように、PFC 細胞の持続的発火頻度をベル型に変化させることができる。しかし、ドーパミン細胞の一過性発火が引き起こすドーパミン濃度の揺らぎが、持続的発火活動に引き起こす影響に関してはこれまで殆ど無かった。調べられていなかった。図 2.9 は、細胞総数が多くなるに従い、持続的発火活動を実現できる τ_{rec} の範囲が広がったことを

示していた。この広がり、細胞総数が少ないPFC細胞群と比べて、細胞総数が多いPFC細胞群の持続的発火活動は τ_{rec} の揺らぎに対してより頑健になることを意味している。つまり、異なる細胞総数を持った細胞群が複数存在しているPFCのドーパミン濃度を、ドーパミン細胞の一過性発火でゆらがせることにより、細胞総数が多い細胞群の発火活動は持続させ、少ない細胞群の発火活動を停止することができる。このように、ドーパミン濃度のゆらぎに対する持続的発火活動の頑健さの違いを用いて、ドーパミンの一過性放出は情報選択という機能を持つことができる。

4.6 持続的発火活動に対する $GABA_B$ 電流の影響

$GABA_A$ レセプタの作動薬 (例えば、ムシモール) や阻害薬 (例えば、ピククリン) を用いて、PFC細胞の持続的発火活動に対する $GABA_A$ 電流の影響を調べた実験研究は数多くある [29, 50, 47]。しかし、 $GABA_B$ の影響を調べた研究は殆ど無かった。本章のシミュレーション結果 (図 2.9A と図 2.10) は $GABA_B$ コンダクタンス値と減衰時定数が実験研究で観測された最小値であったとしても (表 2.1)、 $GABA_B$ 電流は発火活動の停止に関わる重要な要素であることを示唆している。さらに、抑制性の刺激が繰り返えられることで、シナプス後細胞の $GABA_B$ コンダクタンス値は増えることが知られている [13]。よって、 $GABA_A$ 電流と同様に $GABA_B$ 電流も発火活動の停止する機能を持っているに違いないと考えられる。 $GABA_B$ 電流の持続的発火活動に対する影響は、 $GABA_B$ レセプタの作動薬 (例えば、バクロフェン) や阻害剤 (例えば、ファクロフェン) を用いた実験研究で検証することができる。

4.7 今後の課題

本章で用いたモデルには改善すべき問題が3つある。1つ目は細胞群内の問題であり、2つ目は細胞群間の問題であり、3つ目は領野間の問題である。

細胞群内問題として以下の問題が挙げられる。問題 1-1: モデルの時間発展方程式から神経回路の安定性と吸引力を完全には数式化できなかった。問題 1-2: I_{PFC}

の再帰的結合と、 I_{PFC} の短期シナプス抑制 [20, 27, 62] がモデルから除かれていた。問題 1-3: 短期シナプス抑制と同じく短期シナプス可塑性に属する短期シナプス増強がモデルに含まれていなかった。よって次の第 3 章では、神経細胞モデルの単純化することにより問題 1-1~3 を解決し、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が釣り合い機能を持つ条件を理論的に明らかにする。問題 1-4: 同一細胞群内の細胞が持つ結合強度 (w_j) 分布を異なる (非一様) と仮定してよいかわからない。結合強度分布に非一様性が生まれる原因は大きく 2 つに分けられる。1 番目の原因は後天的な電気生理学的原因であり、2 番目の原因は先天的な遺伝学的原因である。そこで第 4 章では、同一細胞群内の細胞が持つ結合強度分布を非一様と仮定してもよいかを、電位生理実験により検証する。

細胞群間の問題としては以下の問題が挙げられる。問題 2: 細胞群間の結合強度分布を 1 例しか扱っていなかった (図 2.12)。本章において抑制性細胞の機能は持続的発火頻度の減少と発火活動の停止だけであったが、細胞群間の結合強度分布を詳細に考慮することで、神経細胞の応答関数を形作るための側抑制 [9, 67] や、持続的発火活動を示す細胞群の切り替え [7, 41, 57, 66] の機能を担うこともできる。側抑制や切り替えに対する短期シナプス抑制の機能を調べることも非常に興味深い課題である。

領野間の問題としては、以下の問題が挙げられる。問題 3: 遅延期間における E_{PPC} 細胞からの刺激は E_{PFC} 細胞のみに入り、 I_{PFC} 細胞には入っていなかった。この問題を解決するためには、 E_{PPC} 細胞からの PFC 細胞への結合強度分布を実験研究で詳細に調べる必要があるが、そのことは技術的制約により非常に困難だと考えられる。本章では発火活動の双安定性しか取り扱わなかったが、細胞群間の結合強度分布が明らかになれば、発火活動の多安定性を実現する神経回路モデルの議論が容易になり、多安定性に対する短期シナプス抑制の機能も調べられるとだろう [65, 38]。また、本章のシミュレーション結果では常に、刺激期間における PFC 細胞の発火頻度は遅延期間における発火頻度よりも高かったが (図 2.3)、細胞群間の結合強度分布が明らかになることで、その逆の場合の結果もシミュレーションで再現できると考えられる。そのシミュレーション結果を解析することで、持続的発火活動に対する新たな短期シナプス抑制の機能を探求することができる

だろう [18, 52]。

5. 結論

前頭前野の興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制は再帰的興奮と再帰的抑制の両方に影響し、釣り合いを取ることで持続的発火活動を実現する機能、つまりは釣り合い機能を持つ。しかし、まだ検証すべき問題は残っている。その内、細胞群内の問題を第3章と第4章で検証する。

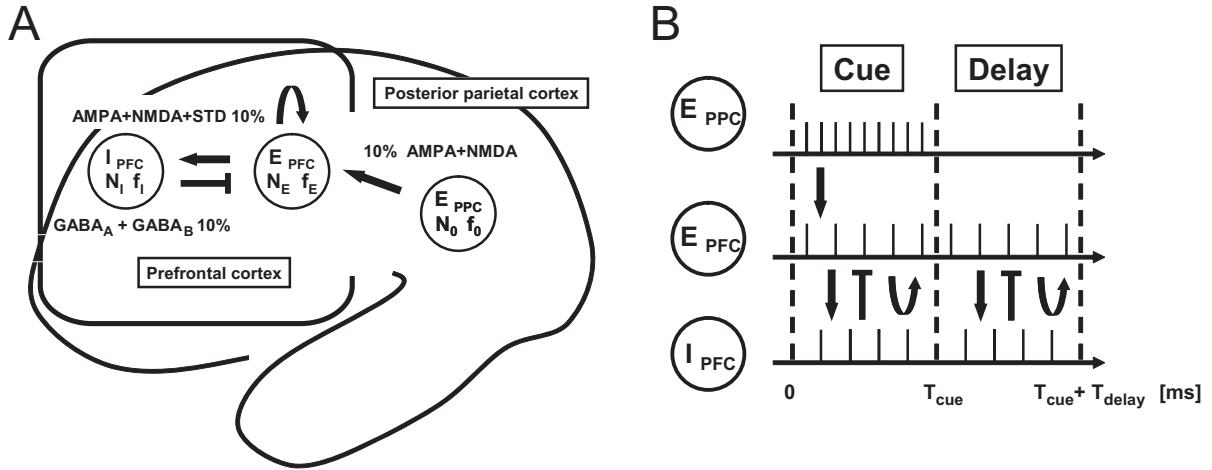


図 2.1 神経回路モデルとシミュレーションの模式図。(A) PFC の興奮性神経細胞集団 (E_{PFC}) と抑制性神経細胞集団 (I_{PFC})、PPC の興奮性細胞集団 (E_{PPC})、以上 3 つの細胞集団が神経回路モデルに含まれている。各集団に含まれる細胞数は N_i ($i = E, I, 0$)、集団平均発火頻度は f_i ($i = E, I, 0$) である。 E_{PPC} 細胞は E_{PFC} 細胞を活性し (AMPA 電流、NMDA 電流)、 E_{PFC} 細胞は E_{PFC} 細胞自身と I_{PFC} 細胞を活性する (AMPA 電流、NMDA 電流、短期シナプス抑制)。 E_{PFC} 細胞は、 I_{PFC} 細胞によって抑制される ($GABA_A$ 電流、 $GABA_B$ 電流)。シナプス前細胞 (E_{PFC} 、 I_{PFC} 、 E_{PPC}) からシナプス後細胞 (E_{PFC} 、 I_{PFC}) への結合確率は $p = 0.1$ である。(B) 刺激 (cue) 期間と遅延 (delay) 期間に起こるスパイク時系列の模式図。矢印が意味する活性と抑制は、A と同じである。

reversal potential	(mV)	conductance	(nS/cm ²)
E_{Na}	55	$\bar{g}_{Na}$	120
E_K	-72	$\bar{g}_K$	20
E_L	-17	$\bar{g}_L$	0.3
E_A	-75	$\bar{g}_A$	47.7
E_{AMPA}	0	$\bar{g}_{AMPA}$	1.0
E_{NMDA}	0	$\bar{g}_n$	0.6
E_{GABA_A}	-70	$\bar{g}_{GABA_A}$	1.2
E_{GABA_B}	-95	$\bar{g}_{GABA_B}$	0.1

time const.	(ms)	time const.	(ms)
$\tau_{AMPA\ decay}$	2	$\tau_{AMPA\ rise}$	0.19
$\tau_{NMDA\ decay}$	80	$\tau_{NMDA\ rise}$	0.67
$\tau_{GABA_A\ decay}$	10	$\tau_{GABA_A\ rise}$	0.27
$\tau_{GABA_B\ decay}$	100	$\tau_{GABA_B\ rise}$	2.70

表 2.1 神経細胞モデルのパラメータ。NMDA レセプタのコンダクタンス値は次のようにモデル化した。 $\bar{g}_{NMDA} = \bar{g}_n / \{1 + 0.33 \cdot ([Mg^{2+}]) \cdot e^{-0.06 \cdot V}\}$ (nS) ($[Mg^{2+}] = 1$ mM) [34]。 E_{PFC} 細胞間の結合においては、 $\bar{g}_{AMPA}$ と $\bar{g}_{NMDA}$ を 2 倍にして用いた。これは長期シナプス増強の影響を考慮するためである。抑制性の刺激が繰り返えされると、GABAB_B レセプタのコンダクタンス値は増えると知られているが [13, 42]、本章では、単一刺激によって測定された最小の GABAB_B コンダクタンス値を用いた。GABAB_B レセプタの減衰時定数も実験で報告された最小値を用いた [13, 43]。各シナプス電流が最大値に達する時間 (ms) は、0.49 (AMPA)、 3.21 (NMDA)、 0.97 (GABA_A)、 10.03 (GABA_B) であった。その他のパラメータも全て、生理学実験で報告された範囲にあった [10, 34]。

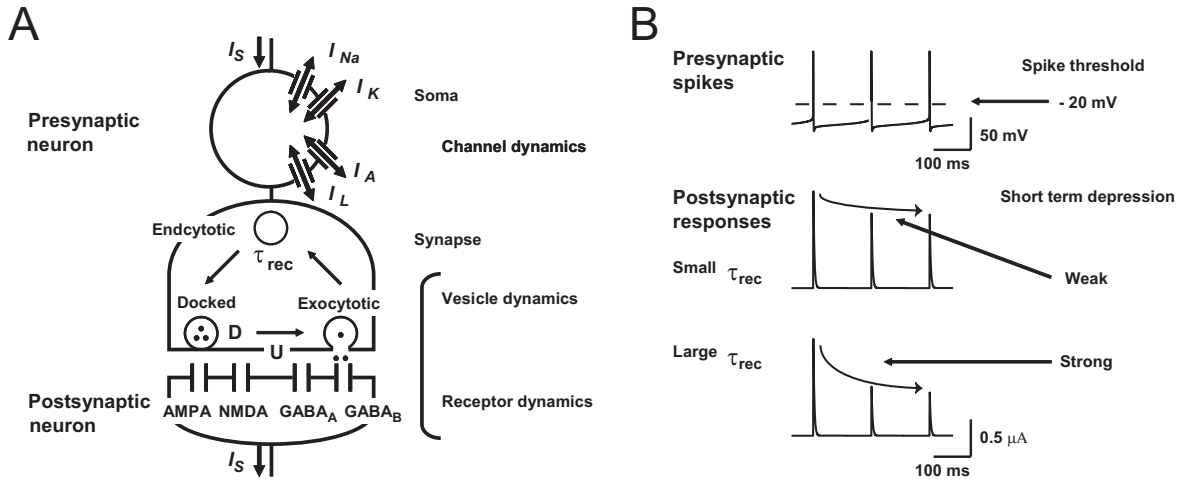


図 2.2 神経細胞モデルと短期シナプス抑制の模式図。(A) 神経細胞モデルは 4 種類のチャネルを含んでいる。それぞれのチャネル電流は、早い Na⁺ 電流 (I_{Na})、遅延整流性 K⁺ 電流 (I_K)、早い不活性化を示す電位依存性 K⁺ 電流 (I_A)、漏洩電流 (I_L) である。シナプス後細胞の膜には、4 種類のレセプタ (AMPA、NMDA、GABA_A、GABA_B) がある。これら 4 種のレセプタ電流の総和が、シナプス電流 (I_S) になる。これらチャネルとレセプタによって発生する電流のダイナミクスはコンダクタンススペースモデルを用いて定式化した。シナプス前細胞でスパイクが起こったら、膜に付着しているシナプス小胞 (D) の内、割合 U のシナプス小胞が開口放出される。回復時定数 τ_{rec} を持った細胞内への取り込み過程と伝達物質の充填過程を経て、 D は 1 に回復する。(B) 短期シナプス抑制の影響。1 段目は、シナプス前細胞に人為的に電流 (8.4 μA) を入力したときの、シナプス前細胞の膜電位を表している。3 つの連続したスパイクが生成されている。2 段目と 3 段目はそれぞれ、 $\tau_{rec}=100$ と 260 ms の場合の、シナプス後細胞の応答 ($-I_{AMPA}$) を示している。シナプス後細胞の膜電位は -65 mV に固定していた。シナプス前細胞からの連続したスパイク入力に対して、シナプス後細胞に生じる電流は徐々に減少した。電流の減少は、短期シナプス抑制により起こっている。 τ_{rec} を遅くすると、電流の減少はより顕著になった。

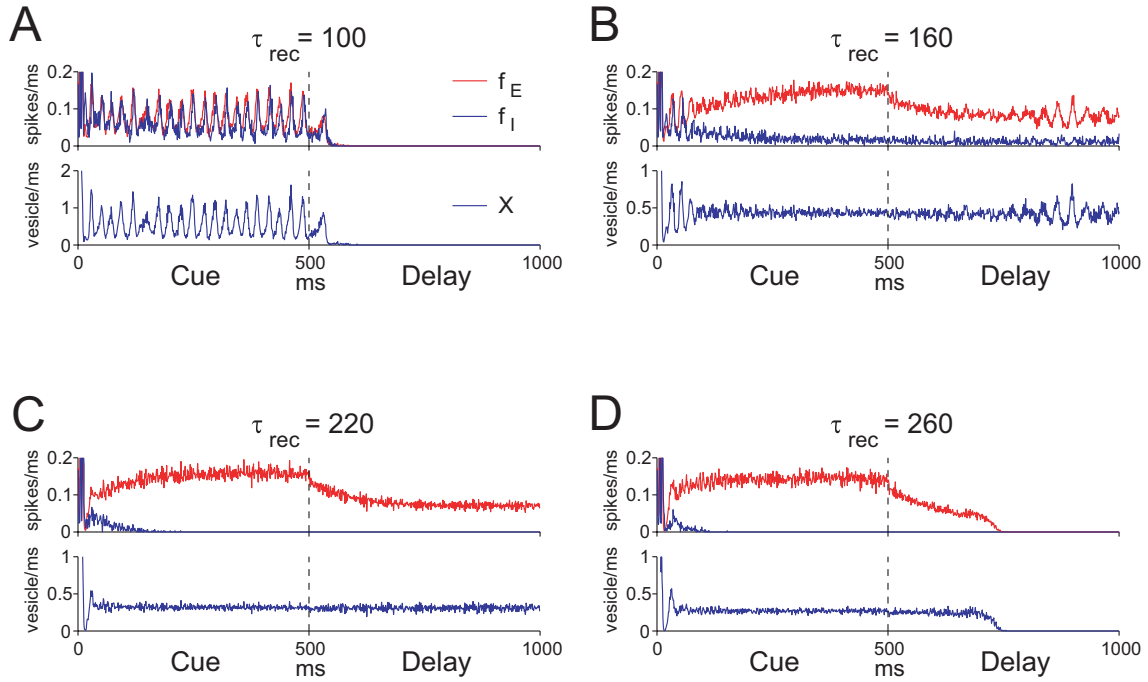


図 2.3 遅延反応課題における PFC 細胞の発火活動。 E_{PFC} 細胞の τ_{rec} はそれぞれ、**A**: 100 ms、**B**: 160 ms、**C**: 220 ms、**D**: 260 ms) であった。各図において、1 段目は E_{PFC} 細胞の発火頻度 (f_E 、赤) と I_{PFC} 細胞の発火頻度 (f_I 、青) を、2 段目は E_{PFC} 細胞が再帰的に刺激されたシナプス小胞値 (X) を示している。持続的発火活動は **B** と **C** の遅延期間に起こっている。

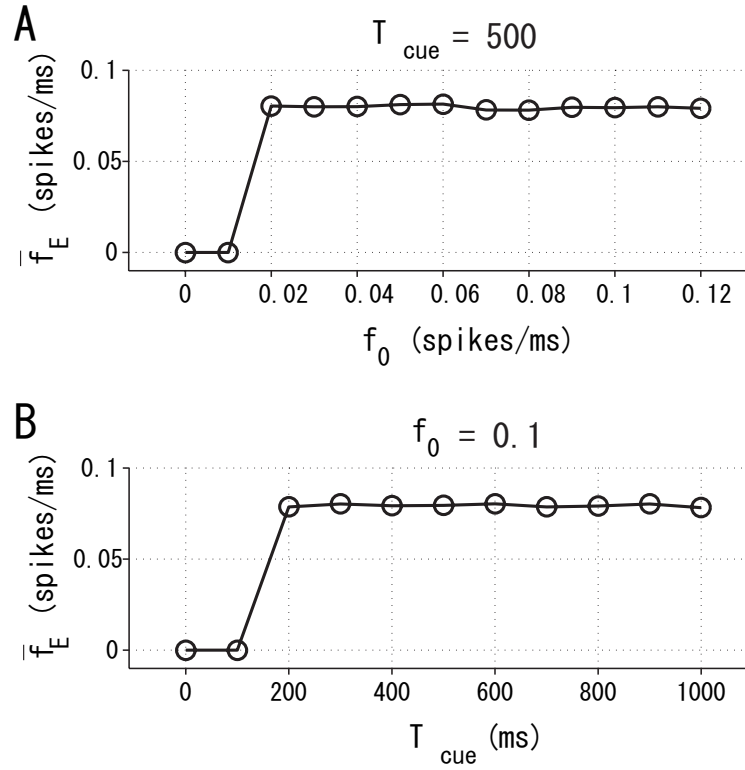


図 2.4 刺激期間の時間幅と刺激頻度に対する持続的発火頻度の依存性。円は、900 ~ 1000 ms の間で時間平均した E_{PFC} 細胞の発火頻度、持続的発火頻度 $\bar{f}_E$ を表している。(A) $T_{cue} = 500$ ms は固定し、 E_{PFC} 細胞の発火頻度 (f_0) を様々な値に変えた。(B) $f_0 = 0.1$ spikes/ms は固定し、刺激期間の時間幅 (T_{cue}) を変えた。 $f_0 (> 0.1)$ と $T_{cue} (> 200)$ の場合に持続的発火活動は起こった。一度持続的発火活動が起こると、その持続的発火頻度は f_0 、 T_{cue} に依存していなかった。

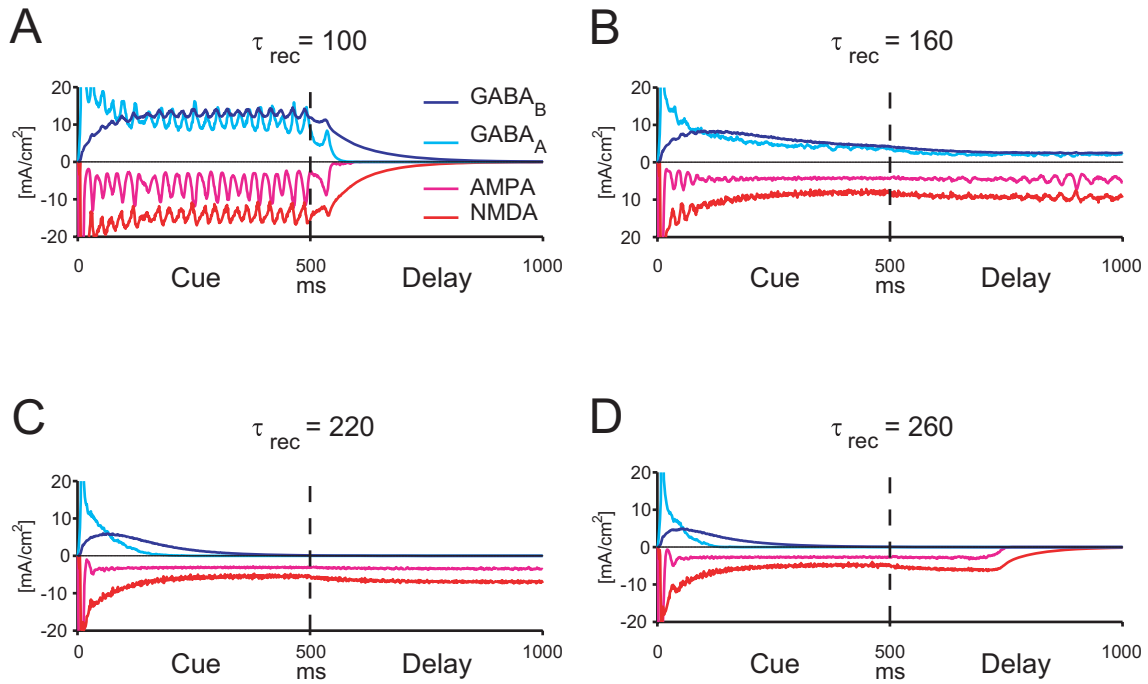


図 2.5 E_{PFC} 細胞に発生したレセプタ電流の集団平均値。(τ_{rec} = **A**: 100 ms、**B**: 160 ms、**C**: 220 ms、**D**: 260 ms)。レセプタ電流のデータは、図 2.3 と同じシミュレーション結果から得た。各線は、GABA_B(青色)、GABA_A(水色)、AMPA(紫色)、NMDA 電流 (赤色) を示している。

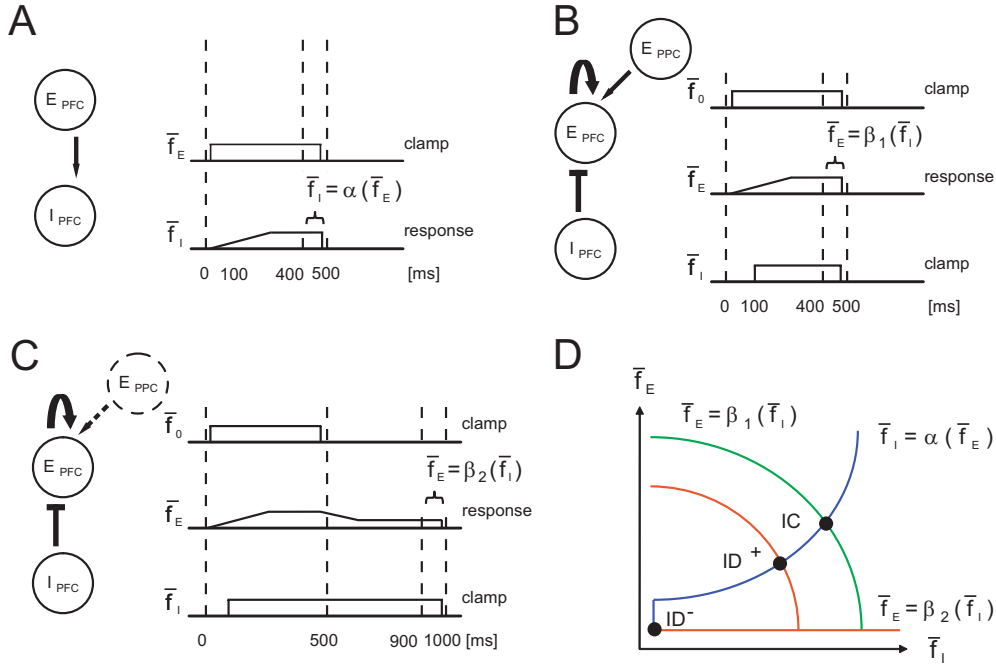


図 2.6 発火頻度 f_E と f_I に対するヌルクラインと平衡点の求め方。(A) 入力値として $\bar{f}_E$ を固定して、刺激期間 (400-500 ms) のシミュレーションを行い、平衡状態における出力値 $\bar{f}_I$ を求める。 $\bar{f}_I$ は、刺激期間におけるヌルクライン $\alpha(\bar{f}_E)$ を表している。(B) 入力値 $\bar{f}_I$ を固定して、刺激期間 (400-500 ms) のシミュレーションを行い、平衡状態の出力値 $\bar{f}_E$ を求める。 $\bar{f}_E$ は、刺激期間におけるヌルクライン $\beta_1(\bar{f}_I)$ を表している。刺激期間において、 E_{PPC} 細胞は $f_E=0.1$ spikes/ms で確率的に発火している。(C) 入力値 $\bar{f}_I$ を固定した遅延期間 (900-1,000 ms) のシミュレーションにより、平衡状態の出力値 $\bar{f}_E$ を求める。 $\bar{f}_E$ は、遅延期間のヌルクライン $\beta_2(\bar{f}_I)$ を表している。(D) 3 つのヌルクライン、 $\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E)$ 、 $\bar{f}_E = \beta_1(\bar{f}_I)$ 、 $\bar{f}_E = \beta_2(\bar{f}_I)$ の模式図。ヌルクライン $\beta_2(\bar{f}_I)$ は二又に分岐 (バイファケーション) していた。ヌルクラインの交点は、神経回路モデルの状態点 ($f_I(t)$ 、 $f_E(t)$) に対する平衡点になっている。 $\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E)$ と $\bar{f}_E = \beta_1(\bar{f}_I)$ の交点は、刺激期間の平衡点 (IC) を表す。 $\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E)$ とより高い $\bar{f}_E = \beta_2(\bar{f}_I)$ の交点は、持続的発火活動を伴った、遅延期間の平衡点 (ID^+) を表す。 $\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E)$ とより低い $\bar{f}_E = \beta_2(\bar{f}_I)$ の交点は、持続的発火活動を伴わない、遅延期間の平衡点 (ID^-) を表す。平衡点 ID^+ と平衡点 ID^- は、遅延期間の双平衡点になっている。

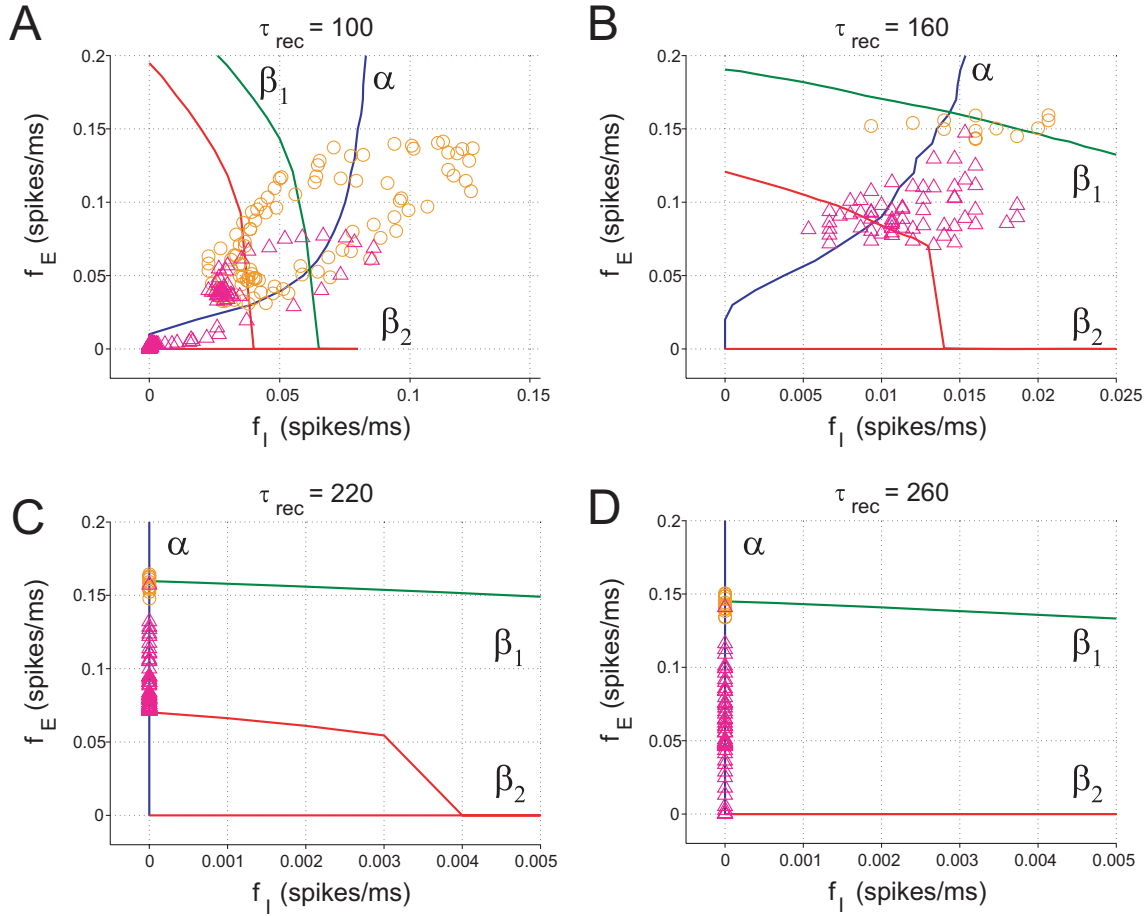


図 2.7 発火頻度 f_E と f_I に対する相平面解析結果。各図には、3 種類のヌルクライン $\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E)$ (青線)、 $\bar{f}_E = \beta_1(\bar{f}_I)$ (緑線)、 $\bar{f}_E = \beta_2(\bar{f}_I)$ (赤線) が描かれている。橙色の丸は 401~500ms の発火頻度 ($f_I(t)$, $f_E(t)$) を、紫の三角は 501~800ms の発火頻度を示している。これらの発火頻度は、図 2.3 の発火頻度を、5 ms の時間窓で平滑化処理することにより得た。

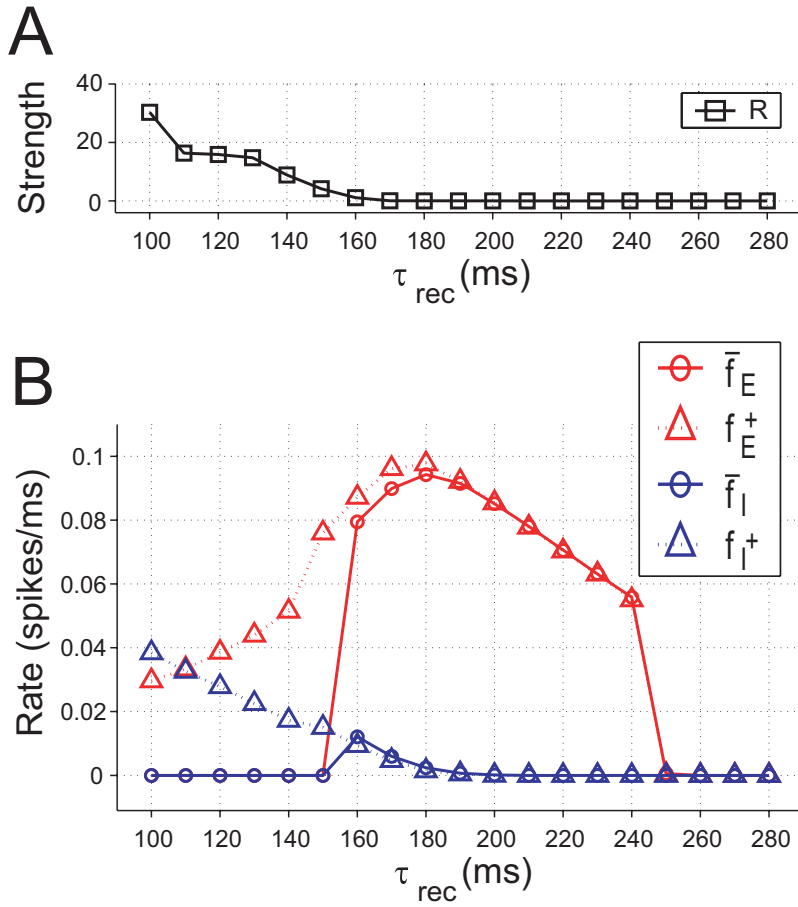


図 2.8 短期シナプス抑制に対する持続的発火頻度の依存性。(A) 平衡点 ID^+ の吸引力の指標 (R) は固有値解析に基づき計算した (付録を参照)。 R が大きいほど、平衡点 ID^+ の吸引力は弱い。(B) 持続的発火頻度 ($\bar{f}_E$, $\bar{f}_I$) は図 2.3 と同様のシミュレーション結果から求めた。平衡点 ID^+ の発火頻度 (f_E^+ , f_I^+) は、図 2.7 におけるヌルクラインの交点として求めた。 τ_{rec} が比較的早い範囲では、平衡点 ID^+ の吸引力が弱い (A において R が大きい) ために、持続的発火頻度 (実線) と平衡点 ID^+ の発火頻度 (点線) は一致していない。

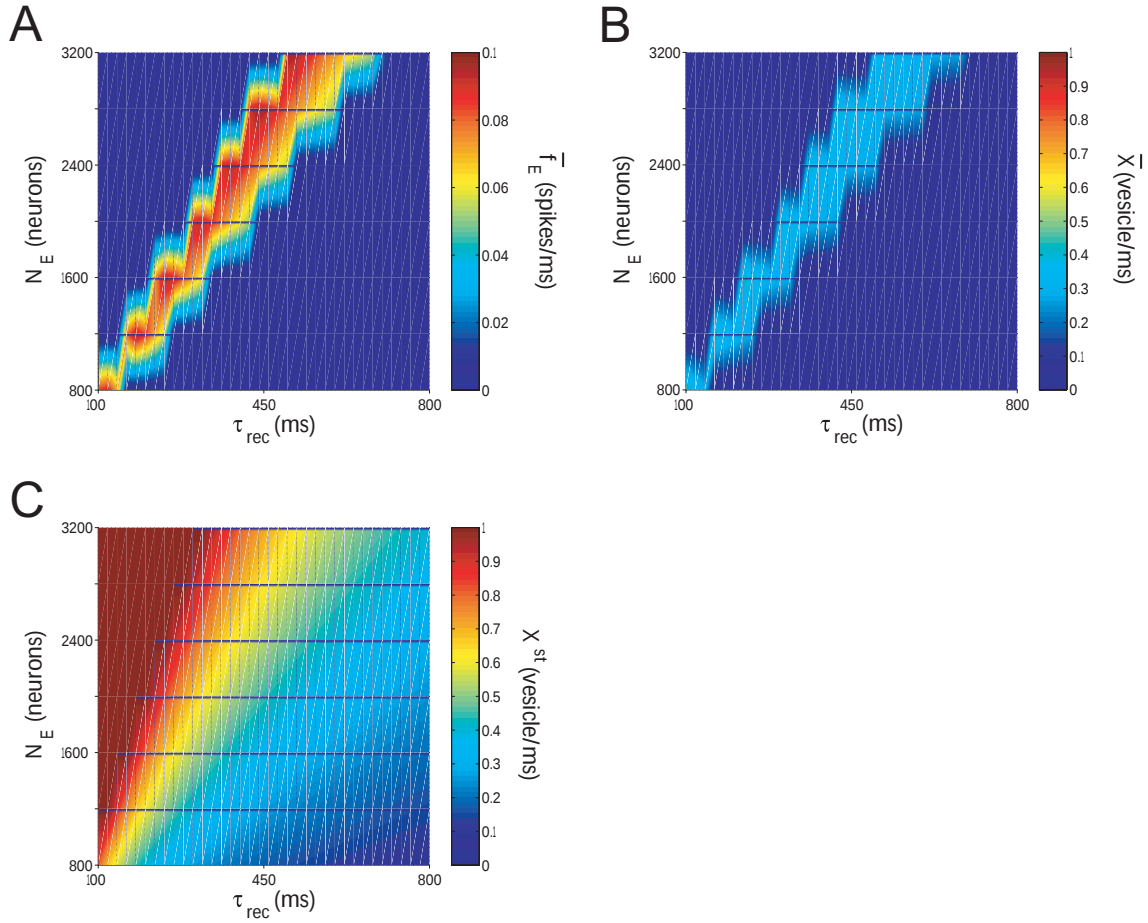


図 2.9 細胞総数に対する持続的発火頻度の依存性。図 (A) は 900~1000 ms で時間平均した E_{PFC} 細胞の持続的発火頻度 ($\bar{f}_E$) を、図 (B) は E_{PFC} 細胞が再帰的に刺激されたシナプス小胞を 900~1000 ms で時間平均した値 ($\bar{X}$) を示している。図 (C) は神経回路モデルが持続的発火活動を示したときに、 E_{PFC} 細胞を刺激するシナプス小胞の平衡値を理論的に近似した値を示している。

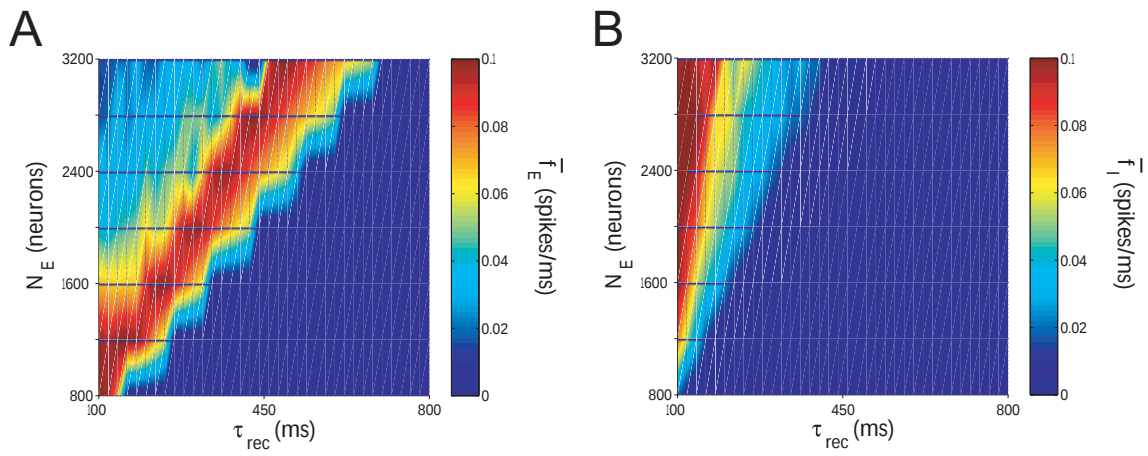


図 2.10 $GABA_B$ 電流を無くした場合の細胞総数に対する持続的発火頻度の依存性。各図は、900~1,000 ms において時間平均した (A) E_{PFC} 細胞の持続的発火頻度 ($\bar{f}_E$) と、(B) I_{PFC} 細胞の持続的発火頻度 ($\bar{f}_I$) を示している。

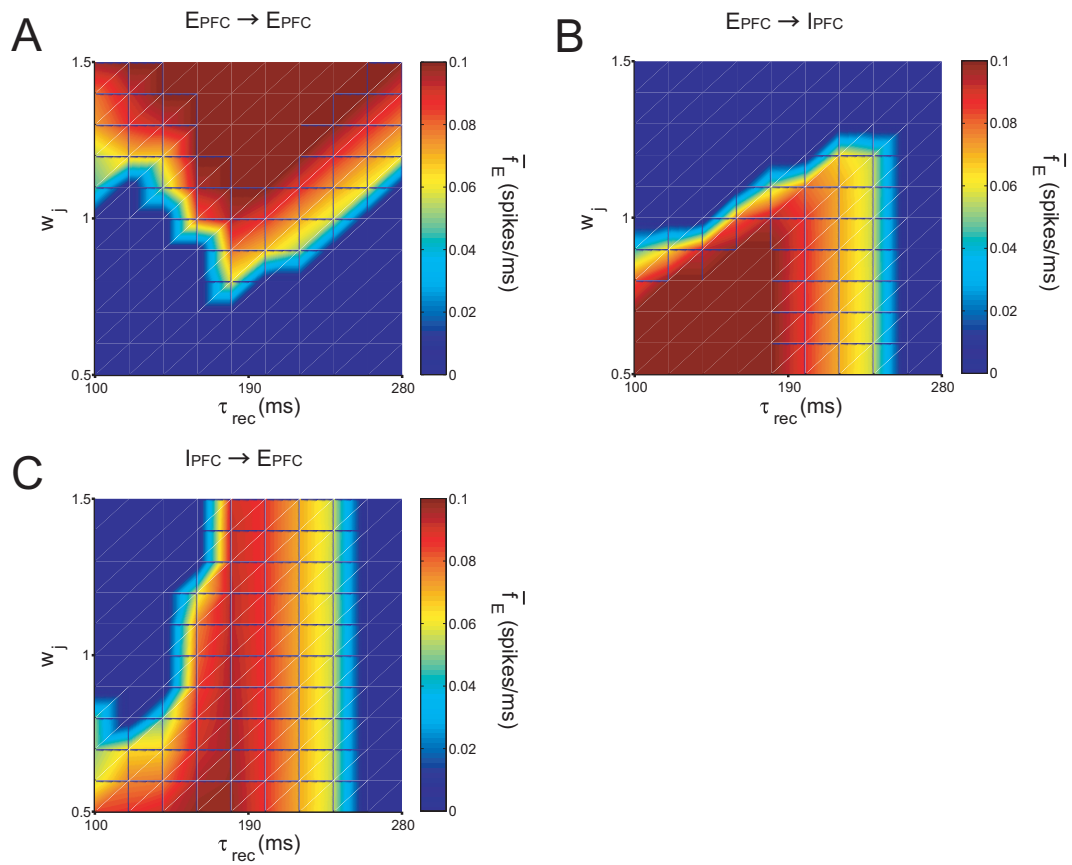


図 2.11 結合強度に対する持続的発火頻度の依存性。各図はそれぞれ、(A) E_{PFC} 細胞から E_{PFC} 細胞への結合、(B) E_{PFC} 細胞から I_{PFC} 細胞への結合、(C) I_{PFC} 細胞から I_{PFC} 細胞への結合における強度を変えたときの持続的発火頻度を示している。

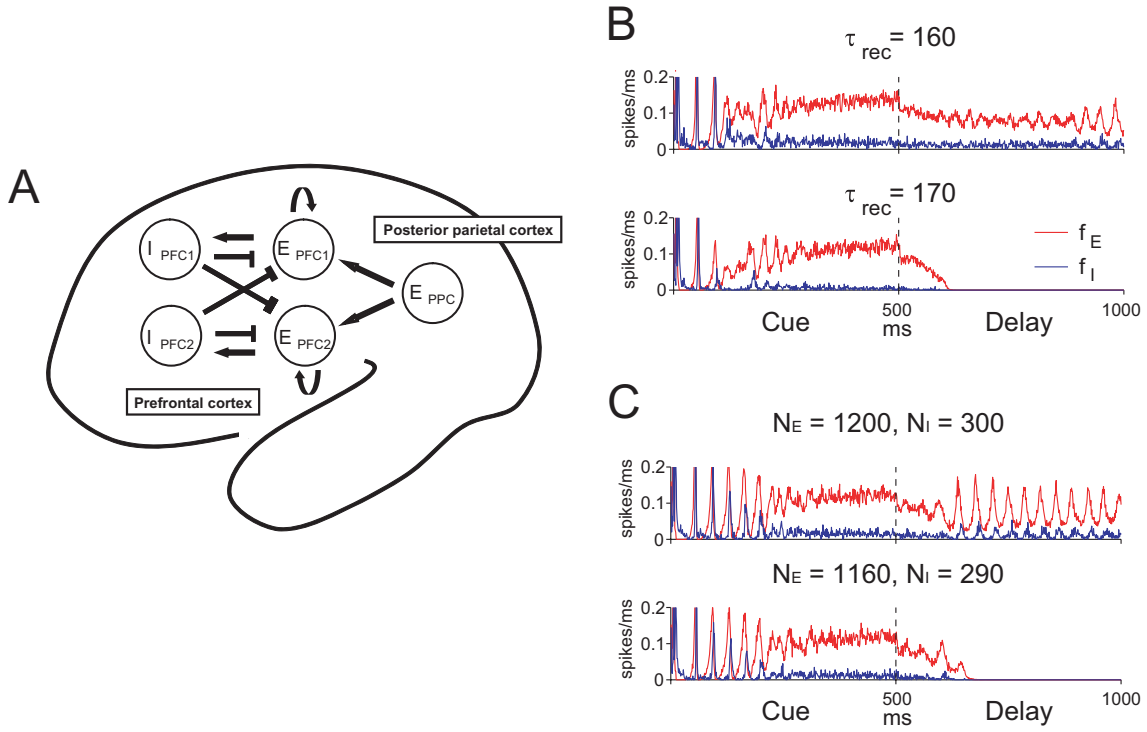


図 2.12 相互抑制する PFC 細胞群が示す持続的発火活動。(A) 相互抑制する 2 つの PFC 細胞群を含んだ神経回路モデルの模式図。(B) 細胞総数は同じ ($N_E=1,200$ 、 $N_I=300$) だが異なる回復時定数を持った (上段 $\tau_{rec}=160$ 、下段 170) 2 つの PFC 細胞群における、 E_{PFC} 細胞の発火頻度 (f_E 、赤) と I_{PFC} 細胞の発火頻度 (f_I 、青)。(C) 細胞総数は異なる (上段 $N_E=1,200$ 、 $N_I=300$ 、下段 $N_E=1,160$ 、 $N_I=290$) が同じ回復時定数 ($\tau_{rec}=160$) を持った 2 つの PFC 細胞群の発火頻度 (f_E 、赤、 f_I 、青)。

シミュレーションで求まる値についての式

膜に付着したシナプス小胞値

$$\frac{dD_j(t)}{dt} = \frac{1-D_j(t)}{\tau_{rec}} - U \cdot D_j(t) \cdot \sum_k \delta(t - t_j^k) \quad (2.27)$$



開いているレセプタ数 (値)

$$R_y(t) = R_{y,decay}(t) - R_{y,rise}(t) \quad (2.24)$$

$$\frac{dR_{y,decay}(t)}{dt} = -\frac{R_{y,decay}(t)}{\tau_{y,decay}} + \sum_j w_j \cdot U \cdot D_j(t) \cdot \sum_k \delta(t - t_j^k - 1.0) \quad (2.25)$$

$$\frac{dR_{y,rise}(t)}{dt} = -\frac{R_{y,rise}(t)}{\tau_{y,rise}} + \sum_j w_j \cdot U \cdot D_j(t) \cdot \sum_k \delta(t - t_j^k - 1.0) \quad (2.26)$$



シナプス電流値

$$I_S(t) = \frac{1}{A} \sum_y \bar{g}_y \cdot R_y(t) \cdot (V(t) - E_y) \quad (2.23)$$



膜電位値

$$C \frac{dV(t)}{dt} = - \sum_x I_x(t) \quad (2.1)$$



集団平均発火頻度 (値)

$$f_E(t) = \langle f_j(t) \rangle_{E_{PFC}} \quad (2.30)$$

$$f_I(t) = \langle f_j(t) \rangle_{I_{PFC}} \quad (2.31)$$



開口放出されたシナプス小胞の集団平均値

$$X(t) = \langle X_{post}(t) \rangle_{E_{PFC}} \quad (2.29)$$



ヌルクラインにおける発火頻度 (値)

$$\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E) \quad (\bar{f}_E \text{ を固定}) \quad (2.32)$$

$$\bar{f}_E = \beta_1(\bar{f}_I) \quad (\bar{f}_I \text{ を固定、} E_{PFC} \text{ 刺激有}) \quad (2.33)$$

$$\bar{f}_E = \beta_2(\bar{f}_I) \quad (\bar{f}_I \text{ を固定、} E_{PFC} \text{ 刺激無}) \quad (2.34)$$



吸引力の指標値

$$R = - \left(\frac{d\alpha(\bar{f}_E)}{d\bar{f}_E} \Big|_{\bar{f}_E = \bar{f}_E^+} \right) \cdot \left(\frac{d\beta_2(\bar{f}_I)}{d\bar{f}_I} \Big|_{\bar{f}_I = \bar{f}_I^+} \right) \quad (2.35)$$

理論的に求まる値についての式

平衡状態の膜に付着したシナプス小胞値

$$D_j^{st} = \frac{1 - \exp(-1/(f_j^{st} \tau_{rec}))}{1 - (1-U) \cdot \exp(-1/(f_j^{st} \tau_{rec}))} \quad (2.28)$$



平衡状態の開口放出されたシナプス小胞値

$$X^{st} = \left\langle \sum_{j \in E_{PFC}} p f_j^{st} U D_j^{st} \right\rangle_{E_{PFC}} \\ = \sum_{j \in E_{PFC}} p f_j^{st} U \cdot \frac{1 - \exp(-1/(f_j^{st} \tau_{rec}))}{1 - (1-U) \exp(-1/(f_j^{st} \tau_{rec}))} \quad (2.36)$$



平衡状態の開口放出されたシナプス小胞値の近似値

$$X^{st} \approx \sum_{j \in E_{PFC}} \frac{p f_j^{st} U}{f_j^{st} U \tau_{rec} + (1-U)} \\ = \sum_{j \in E_{PFC}} \frac{p}{\tau_{rec} + (1-U)/(f_j^{st} U)} \approx \frac{p N_E}{\tau_{rec}} \quad (2.37)$$

図 2.13 第 2 章で用いた式の全体像。式は 2 種類に分けられる：シミュレーションで求まる値についての式と、理論的に求まる値についての式。

第3章 持続的発火活動に対する短期シナプス可塑性の機能に関する理論研究

1. 序論

1.1 研究の背景

本章では、神経細胞モデルの簡単化することにより、前章で今後の課題として残した問題 1-1~3 を解決する。具体的には、 I_{PFC} の再帰的結合 I_{PFC} の短期シナプス抑制、短期シナプス増強を含んだモデルにおいて、モデルの時間発展方程式から神経回路の安定性と吸引力を完全に数式化する。そして、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が釣り合い機能を持つ条件を、理論的に解析する。

前章での結果と議論を踏まえると、神経回路に持続的発火活動が起こるために神経回路の平衡点が満たすべき十分条件は、以下に挙げる 3 つだと考えられる。(十分条件 1) 平衡点の位置は原点ではない: 神経回路の発火頻度は 0 でない。(十分条件 2) 平衡点は安定である: 神経回路の発火頻度は平衡点に収束し、平衡点から発散しない。(十分条件 3) 平衡点の吸引力が強い: 神経回路の発火頻度が平衡点に収束する速度は早い。これまでの理論研究により、(十分条件 1) を満たすための様々神経機構が明らかになっているが、(十分条件 2) と (十分条件 3) を満たすための神経機構は殆ど明らかになっていない。本章では、(十分条件 2) と (十分条件 3) に対する短期シナプス抑制の影響を理論的に解析するために、前章で構築した神経細胞モデルの簡単化した (2.1 節)。その結果、興奮性神経細胞集団と抑制性細胞集団の自己結合の弱く、相互結合が強い神経回路においては、興奮性

神経細胞の短期シナプス抑制は平衡点を安定化し、かつ吸引力を強化する影響を持つことが明らかになった (3.1 節と 3.2 節)。また、モデルが短期シナプス増強を含む場合にも、上記の結果が維持されることを明らかにした (3.3 節)。

2. モデル

2.1 神経回路モデルと神経細胞モデル

興奮性神経細胞で構成される神経細胞集団を P_E 、抑制性神経細胞で構成される神経細胞集団を P_I と表現する (図 3.1)。細胞が持つ特性 (変数、定数) は、各細胞集団内で一様とする。各細胞集団内における神経細胞の膜電位を $V_j (j = E, I)$ と表現する。 V_j の時間発展方程式を次のように定義する。

$$\frac{dV_E}{dt} = -\frac{1}{\tau} V_E + W_{EE} T_E(V_E) - W_{EI} T_I(V_I) + S_E \quad (3.1)$$

$$\frac{dV_I}{dt} = -\frac{1}{\tau} V_I + W_{IE} T_E(V_E) - W_{II} T_I(V_I) + S_I \quad (3.2)$$

τ は V_j の減衰時定数である。 τ は正の値を取る。 $W_{jk} (j = E, I, k = E, I)$ は、 P_j 内の神経細胞に対して P_j 内の神経細胞が作っている結合の結合強度を集団加算した値である。結合強度は全て正の値を取る。よって、 W_{jk} も正の値を取る。 $S_j (j = E, I)$ は、 P_j 以外の細胞集団から P_j に入る入力値である。 $T_j(V_j) (j = E, I)$ は、膜電位が V_j の場合に、神経細胞が放出する伝達物質量である。 T_j を次のように定義する [2, 39]。

$$T_j(V_j) = \frac{F_j(V_j)U_j}{F_j(V_j)U_j\tau_j + (1 - U_j)} \quad (3.3)$$

$F_j(V_j)$ は、膜電位が V_j の場合における、神経細胞の発火頻度である。 $F_j(V_j)$ は正の値を取り、 V_j の単調増加関数とする。 U_j は、1 回の発火において放出する伝達物質の量を、神経細胞が持つ伝達物質全体で割った規格化値 ($0 < U_j < 1$) である。 τ_j は伝達物質の回復時定数である。 τ_j は正の値を取る。 τ_j による $T_j(V_j)$ の微分値は次のようになる。

$$\frac{dT_j(V_j)}{d\tau_j} = -\frac{F_j(V_j)^2 U_j^2}{\left[F_j(V_j)U_j\tau_j + (1 - U_j)\right]^2} \quad (3.4)$$

U_j は0より大きく1より小さい値を取るなので、式3.4の符号は負になる。よって、 $T_j(V_j)$ は τ_j の単調減少関数である。 V_j による $T_j(V_j)$ の微分値は次のようになる。

$$\frac{dT_j(V_j)}{dV_j} = \frac{dT_j(V_j)}{dF_j(V_j)} \frac{dF_j(V_j)}{dV_j} = \frac{U_j(1-U_j)}{[F_j(V_j)U_j\tau_j + (1-U_j)]^2} \frac{dF_j(V_j)}{dV_j} \quad (3.5)$$

τ_j による $\frac{dT_j(V_j)}{dV_j}$ の微分値は次のようになる。

$$d \frac{dT_j(V_j)}{dV_j} / d\tau_j = -2 \frac{F_j(V_j)U_j^2(1-U_j)}{[F_j(V_j)U_j\tau_j + (1-U_j)]^3} \frac{dF_j(V_j)}{dV_j} \quad (3.6)$$

$F_j(V_j)$ は正の値を取り、 U_j は0より大きく1より小さい値を取るなので、式3.6の符号は負になる。よって、 $\frac{dT_j(V_j)}{dV_j}$ は τ_j の単調減少関数である。本章では、 τ_j の増加に伴う、 $T_j(V_j)$ と $\frac{dT_j(V_j)}{dV_j}$ の減少を短期シナプス抑制だと考える。

3. 解析

3.1 平衡点の安定性に対する短期シナプス抑制の影響

τ_j の増加に伴い、神経回路が持つ平衡点の安定性がどのように変化するかを調べる。 V_j の組 (V_E, V_I) を神経回路が持つ状態点と考える。式3.1と式3.2を共に0にする状態点は神経回路の平衡点の位置 (V_E^*, V_I^*) に対応する。平衡点 (V_E^*, V_I^*) の時間発展方程式は次のようになる。

$$\frac{dV_E^*}{dt} = -\frac{1}{\tau} V_E^* + W_{EE} T_E(V_E^*) - W_{EI} T_I(V_I^*) + S_E = 0 \quad (3.7)$$

$$\frac{dV_I^*}{dt} = -\frac{1}{\tau} V_I^* + W_{IE} T_E(V_E^*) - W_{II} T_I(V_I^*) + S_I = 0 \quad (3.8)$$

平衡点の位置 (V_E^*, V_I^*) は式3.7と式3.8の右辺にある変数全てに依存している。右辺にある変数の内で、 τ_j を内部変数に持つ変数は $T_j(V_j)$ だけである。よって、 τ_j の増加に伴う平衡点 (V_E^*, V_I^*) の変化は、 $T_j(V_j)$ の変化を介して起こるとわかる。平衡点 (V_E^*, V_I^*) に摂動項 $(\Delta V_E, \Delta V_I)$ を加えた点を摂動点 $(V_E^* + \Delta V_E, V_I^* + \Delta V_I)$ と表現する。 V_E^* と ΔV_E 、 V_I^* と ΔV_I はそれぞれ、独立である。摂動点 $(V_E^* + \Delta V_E, V_I^* + \Delta V_I)$

の時間発展方程式は次のようになる。

$$\begin{aligned} \frac{d(V_E^* + \Delta V_E)}{dt} = & -\frac{1}{\tau}(V_E^* + \Delta V_E) + W_{EE}T_E(V_E^* + \Delta V_E) - W_{EI}T_I(V_I^* + \Delta V_I) \\ & + S_E \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{d(V_I^* + \Delta V_I)}{dt} = & -\frac{1}{\tau}(V_I^* + \Delta V_I) + W_{IE}T_E(V_E^* + \Delta V_E) - W_{II}T_I(V_I^* + \Delta V_I) \\ & + S_I \end{aligned} \quad (3.10)$$

式 3.9 と式 3.10 の右辺をテーラー展開して、摂動点 $(V_E^* + \Delta V_E, V_I^* + \Delta V_I)$ の時間発展を近似する。

$$\begin{aligned} \frac{d(V_E^* + \Delta V_E)}{dt} = & -\frac{1}{\tau}(V_E^* + \Delta V_E) \\ & + W_{EE} \left[T_E(V_E^*) + \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \Delta V_E + \frac{d^2T_E(V_E)^*}{dV_E^2} \Delta V_E^2 + \dots \right] \\ & - W_{EI} \left[T_I(V_I^*) + \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \Delta V_I + \frac{d^2T_I(V_I)^*}{dV_I^2} \Delta V_I^2 + \dots \right] \\ & + S_E \end{aligned} \quad (3.11)$$

$$\begin{aligned} \frac{d(V_I^* + \Delta V_I)}{dt} = & -\frac{1}{\tau}(V_I^* + \Delta V_I) \\ & + W_{IE} \left[T_E(V_E^*) + \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \Delta V_E + \frac{d^2T_E(V_E)^*}{dV_E^2} \Delta V_E^2 + \dots \right] \\ & - W_{II} \left[T_I(V_I^*) + \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \Delta V_I + \frac{d^2T_I(V_I)^*}{dV_I^2} \Delta V_I^2 + \dots \right] \\ & + S_I \end{aligned} \quad (3.12)$$

右辺の各微分項の右肩にある * は、 $|_{V_j=V_j^*}$ を略したものである。式 3.11 に式 3.7 を、式 3.12 に式 3.8 を代入する。

$$\begin{aligned} \frac{d\Delta V_E}{dt} = & -\frac{1}{\tau}\Delta V_E \\ & + W_{EE} \left[\frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \Delta V_E + \frac{d^2T_E(V_E)^*}{dV_E^2} \Delta V_E^2 + \dots \right] \\ & - W_{EI} \left[\frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \Delta V_I + \frac{d^2T_I(V_I)^*}{dV_I^2} \Delta V_I^2 + \dots \right] \\ \frac{d\Delta V_I}{dt} = & -\frac{1}{\tau}\Delta V_I \end{aligned} \quad (3.13)$$

$$\begin{aligned}
& + W_{IE} \left[\frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \Delta V_E + \frac{d^2 T_E(V_E)^*}{dV_E^2} \Delta V_E^2 + \dots \right] \\
& - W_{II} \left[\frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \Delta V_I + \frac{d^2 T_I(V_I)^*}{dV_I^2} \Delta V_I^2 + \dots \right]
\end{aligned} \quad (3.14)$$

ΔV_j の時間発展は式 3.13 と式 3.14 の右辺にある変数全てに依存している。右辺にある変数の内で、 τ_j を内部変数に持つ変数は V_j による $T_j(V_j)$ の 1 回以上の微分値だけである。よって τ_j の増加に伴う ΔV_j 時間発展の変化は、 V_j による $T_j(V_j)$ の 1 回以上の微分値の変化を介して起こることがわかる。 V_j による $T_j(V_j)$ の 2 回以上の微分値の項を無視して、摂動項 ($\Delta V_E, \Delta V_I$) の時間発展を近似する。

$$\frac{d\Delta V_E}{dt} = -\frac{1}{\tau} \Delta V_E + W_{EE} \left[\frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \Delta V_E \right] - W_{EI} \left[\frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \Delta V_I \right] \quad (3.15)$$

$$\frac{d\Delta V_I}{dt} = -\frac{1}{\tau} \Delta V_I + W_{IE} \left[\frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \Delta V_E \right] - W_{II} \left[\frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \Delta V_I \right] \quad (3.16)$$

式 3.15 と式 3.16 を行列表現する。

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \Delta V_E \\ \Delta V_I \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{1}{\tau} + W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} & -W_{EI} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \\ W_{IE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} & -\frac{1}{\tau} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta V_E \\ \Delta V_I \end{pmatrix} \quad (3.17)$$

係数行列の固有値を $\lambda_{\pm}$ と表現する。

$$\begin{aligned}
\lambda_{\pm} &= \left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} - \frac{2}{\tau} \right] \\
&\pm \sqrt{\left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right]^2 - 4W_{EI}W_{IE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}}
\end{aligned} \quad (3.18)$$

相互結合の強度 W_{EI} と W_{IE} の積が条件 1 を満たす場合、式 3.18 の右辺第二項の平方根の中身の符号は負になる。そして、摂動項 ($\Delta V_E, \Delta V_I$) は時間の発展に伴い振動する。

条件 1 :

$$W_{EI}W_{IE} > \frac{W_{th}}{2} \left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right] \quad (3.19)$$

$$W_{th} = \left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right] / \left[2 \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right] \quad (3.20)$$

今後は条件 1 の元で解析する。式 3.18 の実部を μ 、虚部を $i\omega$ と表現する。

$$\lambda_{\pm} = \mu \pm i\omega \quad (3.21)$$

$$\mu = \left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} - \frac{2}{\tau} \right] \quad (3.22)$$

$$\omega = \sqrt{-\left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right]^2 + 4W_{EI}W_{IE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}} \quad (3.23)$$

固有値の実部 μ は平衡点の安定性に対応する。 μ の値が小さいほど平衡点の安定性は高く、 μ の値が大きいほど平衡点の安定性は低いと言える。式 3.22 の右辺において、 W_{jk} の符号は正なので、 μ は $\frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E}$ の単調増加関数であり、 $\frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}$ の単調減少関数である。式 3.5 から $\frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ は τ_j の単調減少関数である。よって、 μ は τ_E の単調減少関数であり、 τ_I の単調増加関数であることがわかる (表 3.1 と表 3.2)。つまり、 τ_E の増加に伴い μ は小さくなり平衡点の安定性は高くなる。また、 τ_I の増加に伴い μ は大きくなり平衡点の安定性は低くなる。

3.2 平衡点の吸引力に対する短期シナプス抑制の影響

本節では、短期シナプス抑制の指標である τ_j の増加に伴い、神経回路が持つ平衡点の吸引力がどのように変化するかを調べる。摂動項 $(\Delta V_E, \Delta V_I)$ に $\lambda_{\pm}$ の固有行列をかけた、摂動項の一般解 $\Delta V_{\pm}$ は次のように定式化できる。

$$\Delta V_{\pm} = \Delta V_0 \exp(\lambda_{\pm} t) = \Delta V_0 \exp(\mu t) [\cos(\omega t) \pm i \sin(\omega t)] \quad (3.24)$$

ここで、 ΔV_0 は、 $\Delta V_{\pm}$ の初期値である。 $\Delta V_{\pm}$ の振動周期は $T = 2\pi/\omega$ になる。 $\Delta V_{\pm}$ の単位時間当たりの減衰率 D は次のようになる。

$$D = \frac{1}{T} \frac{\Delta V_{\pm}|_{t=T}}{\Delta V_{\pm}|_{t=0}} = \frac{1}{T} \exp^{\mu T} = \frac{\omega}{2\pi} \exp^{\frac{2\pi\mu}{\omega}} \quad (3.25)$$

減衰率 D は、平衡点の吸引力に対応する。 D の値が小さいほど平衡点の吸引力は強く、 D の値が大きいほど平衡点の吸引力は弱いと言える。 τ_j による D の微分値

の符号を調べることで、 D に対する τ_j の影響を調べることが出来る。 τ_j による D の微分値は次のようになる。

$$\begin{aligned} \frac{dD}{d\tau_j} &= \left[dD / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j} \right] \left[d \frac{dT_j(V_j)}{dV_j} / d\tau_j^* \right] = \\ &= \frac{1}{2\pi} \left[d\omega / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j} \exp \frac{2\pi\mu}{\omega} + \omega de \frac{2\pi\mu}{\omega} / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j} \right] \left[d \frac{dT_j(V_j)}{dV_j} / d\tau_j^* \right] \quad (3.26) \end{aligned}$$

式 3.26 の右辺の符号が正 (負) になる条件を求めると、その条件は煩雑な形になり、条件の解釈は難しい。そこで、式 3.26 の右辺が正 (負) になる条件を部分的に導く。式 3.26 の右辺第一項 $\frac{1}{2\pi}$ の符号は正である。式 3.6 より、右辺第三項 $\left[d \frac{dT_j(V_j)}{dV_j} / d\tau_j^* \right]$ の符号も正である。 $\exp \frac{2\pi\mu}{\omega}$ と ω との符号は共に正なので、 $d\omega / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ と $de \frac{2\pi\mu}{\omega} / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ が共に正 (負) の値を取る場合、 τ_i による D の微分値は必ず正 (負) の値を取る。よって、 $d\omega / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ と $de \frac{2\pi\mu}{\omega} / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ が共に正の値を取る条件を求める。求められた条件の対偶の条件においては、 $d\omega / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ と $de \frac{2\pi\mu}{\omega} / d \frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ が共に負の値を取るようになる。初めに、 $\frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ による ω の微分値の符号を調べる。

$$\begin{aligned} d\omega / d \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} &= \frac{1}{\omega} \left\{ -W_{EE} \left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right] \right. \\ &\quad \left. + 2W_{EI}W_{IE} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right\} \quad (3.27) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} d\omega / d \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} &= \frac{1}{\omega} \left\{ -W_{II} \left[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \right] \right. \\ &\quad \left. + 2W_{EI}W_{IE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \right\} \quad (3.28) \end{aligned}$$

$\frac{1}{\omega}$ の符号は正なので、相互結合の強度 W_{EI} と W_{IE} の積が条件 2 と 3 を満たす場合、式 3.27 と式 3.28 の符号は正になる (表 3.3 と表 3.4)。

条件 2 :

$$W_{EI}W_{IE} > W_{th}W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \quad (3.29)$$

条件 3 :

$$W_{EI}W_{IE} > W_{th}W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \quad (3.30)$$

次に、 $\frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E}$ による $\exp \frac{2\pi\mu}{\omega}$ の微分値の符号を調べる。

$$de \frac{2\pi\mu}{\omega} / d \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} = \frac{2\pi e \frac{2\pi\mu}{\omega}}{\omega} \{ W_{EE} - \frac{[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} - \frac{2}{\tau}] \{-W_{EE} [W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}] + 2W_{EI}W_{IE} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}\}}{[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}]^2 + 4W_{EI}W_{IE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}} \} \quad (3.31)$$

相互結合の強度 W_{EI} と W_{IE} の積が条件 4 を満たす場合、式 3.31 の符号は正になる (表 3.3)。

条件 4 :

$$W_{EI}W_{IE} > W_{th}W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \frac{2W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} + \frac{2}{\tau}}{W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} + \frac{2}{\tau}} \quad (3.32)$$

次に、 $\exp \frac{2\pi\mu}{\omega}$ を、 $\frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}$ について微分する。

$$de \frac{2\pi\mu}{\omega} / d \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} = \frac{2\pi e \frac{2\pi\mu}{\omega}}{\omega} \{ -W_{II} - \frac{[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} - \frac{2}{\tau}] \{-W_{II} [W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}] + 2W_{EI}W_{IE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E}\}}{[W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}]^2 + 4W_{EI}W_{IE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I}} \} \quad (3.33)$$

相互結合の強度 W_{EI} と W_{IE} の積が条件 5 と 6 もしくは 7 と 8 を満たす場合、式 3.33 の符号は正になる (表 3.4)。

条件 5 :

$$-W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} + \frac{2}{\tau} > 0 \quad (3.34)$$

条件 6 :

$$W_{EI}W_{IE} > W_{th}W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \frac{-2W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + \frac{2}{\tau}}{-W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} + \frac{2}{\tau}} \quad (3.35)$$

条件 7 :

$$-W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} + \frac{2}{\tau} < 0 \quad (3.36)$$

条件 8 :

$$W_{EI}W_{IE} < W_{th}W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} \frac{-2W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} + \frac{2}{\tau}}{-W_{EE} \frac{dT_E(V_E)^*}{dV_E} - W_{II} \frac{dT_I(V_I)^*}{dV_I} + \frac{2}{\tau}} \quad (3.37)$$

$\frac{dT_j(V_j)^*}{dV_j}$ が τ_j の単調減少関数であることを用いて、以上の結果をまとめる。(表 3.3) 初めに、 τ_E の影響についてまとめる。条件 1 かつ 2 かつ 4 (条件 1 かつ 2 の対偶 $\bar{2}$ かつ 4 の対偶 $\bar{4}$) が成り立つ場合、 D は τ_E の単調減少 (増加) 関数である。 τ_E の増加に伴い減衰率 D は小さく (大きく)、つまり平衡点の吸引力は強く (弱く) なることがわかる。 μ が負の値を取っている場合には状態点が平衡点に収束する速度は速く (遅く) なり、 μ が正の値を取っている場合には状態点が平衡点から発散する速度は遅く (速く) なる。次に、 τ_I の影響についてまとめる。条件 1 かつ 3 かつ 5 かつ 6、もしくは条件 1 かつ 3 かつ 7 かつ 8 (条件 1 かつ $\bar{3}$ かつ $\bar{5}$ かつ $\bar{6}$ 、もしくは条件 1 かつ $\bar{3}$ かつ $\bar{7}$ かつ $\bar{8}$) が成り立つ場合、 D は τ_I の単調減少 (増加) 関数である (表 3.2)。 τ_I の増加に伴い減衰率 D は小さく、つまり平衡点の吸引力は強く (弱く) なることがわかる。 μ が負の値を取っている場合には状態点が平衡点に収束する速度は速く (遅く) なり、 μ が正の値を取っている場合には状態点が平衡点から発散する速度は遅く (速く) なる。

3.3 短期シナプス抑制に対する短期シナプス増強の影響

本章のモデルはこれまで短期シナプス増強を含んでいなかった。短期シナプス増強を本章のモデルに導入する方法の 1 つは、式 3.3 の右辺の変数 U_j を、次のように置き換えることである [40]。

$$U_j = U_{j,facil}(V_j) = \frac{F_j(V_j)U_{j,facil}\tau_{j,facil}}{F_j(V_j)U_{j,facil}\tau_{j,facil} + (1 - U_{j,facil})} \quad (3.38)$$

$U_{j,facil}$ ($0 < U_{j,facil} < 1$) と $\tau_{j,facil}$ ($0 < \tau_{j,facil}$) は、増強の程度とその時定数を示す。式 3.38 を式 3.4 と式 3.6 に代入しても、 τ_j の増加に伴う $T_j(V_j)$ と $\frac{dT_j(V_j)}{dV_j}$ の減少特性は変わらない。よって、モデルが短期シナプス増強を含んだ場合にも、短期シナプス抑制に関する本章の結果は維持される。

4. 議論

本章では神経細胞モデルの簡単化を行い、前章で今後の課題とした問題 1-1~3 を解決した。具体的には、神経回路が持つ平衡点の位置、安定性、吸引力に対する短期シナプス抑制の影響を理論的に調べた。神経回路に含まれる神経細胞の集団平均膜電位の組 (V_E, V_I) を神経回路の状態点とした。時間による状態点の微分値が 0 になる状態点を、平衡点の位置とした (式 3.7 と式 3.8)。平衡点に加えた摂動項の時間発展方程式が作る係数行列の固有値の実部を平衡点の安定性とした (式 3.22)。固有ベクトル空間における摂動項の減衰率を平衡点の吸引力とした (式 3.25)。

4.1 先行研究との比較

前章と本章の比較は、前章の議論と本章の導入で行った。本節では、前章を含んだ先行研究と本章を比較し、両者の違いを明確にする。平衡点の位置に対する短期シナプス抑制の影響を調べた研究はこれまでも存在したが [64, 30]、平衡点の安定性に対する短期シナプス抑制の影響を調べた研究は本研究が初めてである。これまで調べることができなかった理由として、(問題 A) 神経回路の状態点の時間発展方程式からは直接計算できない、経験論的に近似した変数が安定性の定義式に含まれていたことが挙げられる [64, 30]：近似した変数とは、式 5.2 で初出した C と D のことである。また、我々のグループは平衡点の吸引力を始めて定義し、それに対する短期シナプス抑制の影響を初めて調べていたが [30]、その解析結果には以下の 3 つの問題があった。(問題 B) 吸引力が持つ内部変数の一部だけしか計算できず、内部変数全てを視野に入れた議論を出来なかった：一部の内部変数とは、式 5.2 で初出した A と B のことである。(問題 C) 興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制が吸引力を強化できることは示唆したが、強化できる条件を明確化に出来ていなかった：本章では、吸引力を強くする条件 1 と 4 を明確化した。(問題 D) 抑制性神経細胞が持つ短期シナプス抑制の影響は調べられていなかった：本章では抑制性神経細胞が持つ短期シナプス抑制が吸引力を強化する条件も明確化した (条件 1 と 5 と 6 と 7 と 8)。平衡点の安定性と吸引力の解析と

いう目的に対して、神経細胞モデルが複雑すぎるのが、上記4問題の原因である。神経回路のモデルが複雑になった主な理由は、電気生理学の実験結果とのすり合わせに重点を置いたためであった: 神経細胞モデルとして Hodgkin-Huxley 型モデルを用いていた。本章では、重点を電気生理学の実験結果とのすり合わせではなく、平衡点の安定性と吸引力の解析に置いて神経細胞モデルを構築した: 神経細胞の発火頻度を膜電位の単調増加関数と単純化した。この単純化によって、(問題 A~D) を解決し、神経回路が持つ安定性、吸引力に対する短期シナプス抑制の影響を初めて明らかにした。また平衡点の位置、安定性、吸引力に対する短期シナプス抑制の影響経路を始めて明らかにした。

4.2 短期シナプス抑制の影響

式 3.22 と式 3.5 から、条件 1 が成り立つ場合は、興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制の回復時定数 τ_E を増加すると μ は小さくなり、平衡点の安定性は高くなることがわかった (表 3.1)。つまり、興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制は平衡点を安定化すると言える。また、抑制性神経細胞が持つ短期シナプス抑制の回復時定数 τ_I を増加すると μ は大きくなり、平衡点の安定性は低くなることがわかった (表 3.2)。つまり、抑制性神経細胞が持つ短期シナプス抑制は平衡点を脱安定化すると言える。

式 3.26 と式 3.27 と式 3.31 から、条件 1 かつ 2 かつ 4 (条件 1 かつ $\bar{2}$ かつ $\bar{4}$) が成り立つ場合は、興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制の回復時定数 τ_E を増加すると D は小さく (大きく) なり、平衡点の吸引力は強く (弱く) なることがわかった (表 3.1)。つまり、興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制は平衡点の吸引力を強化 (弱化) すると言える。そして式 3.26 と式 3.28 と式 3.33 から、条件 1 かつ 3 かつ 5 かつ 6 もしくは条件 1 かつ 3 かつ 7 かつ 8 (条件 1 かつ $\bar{3}$ かつ $\bar{5}$ かつ $\bar{6}$ もしくは条件 1 かつ $\bar{3}$ かつ $\bar{7}$ かつ $\bar{8}$) が成り立つ場合は、抑制性神経細胞が持つ短期シナプス抑制の回復時定数 τ_I を増加すると D は小さく (大きく) なり、平衡点の吸引力は強く (弱く) なることがわかった (表 3.2)。つまり、抑制性神経細胞が持つ短期シナプス抑制は平衡点の吸引力を強化 (弱化) すると言える。

条件 1 かつ 2 かつ 4、と条件 1 かつ 3 かつ 5 かつ 6 は共に、自己結合の強度

(W_{EE}, W_{II}) が小さく、相互結合の強度 (W_{EI}, W_{IE}) が大きい条件と言い換えられる。つまり、自己結合の強度 (W_{EE}, W_{II}) が小さく相互結合の強度 (W_{EI}, W_{IE}) が大きい神経回路において、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制は平衡点の安定化し吸引力の強化する影響を持ち、抑制性神経細胞の短期シナプス抑制は平衡点の不安定化する一方、吸引力の強化する影響を持っていることがわかった。

4.3 短期シナプス抑制の影響経路

平衡点の位置 (V_E^*, V_I^*) が依存する変数の内、短期シナプス抑制の回復時定数 τ_j を内部変数に持つ変数は、伝達物質の放出量 $T_j(V_j)$ のみであった(式 3.7 と式 3.8)。このことは、短期シナプス抑制の回復時定数 τ_j が、 $T_j(V_j)$ の変化を介して、平衡点 (V_E^*, V_I^*) に影響していることを示唆する。安定性 μ と吸引力 D が依存する変数の内、短期シナプス抑制の回復時定数 τ_j を内部変数に持つ変数は、 V_j による $T_j(V_j)$ の 1 回微分値だけであった(式 3.22 と式 3.23 と式 3.25)。このことは、短期シナプス抑制の回復時定数 τ_j が、 V_j による $T_j(V_j)$ の 1 回微分値の変化を介して、安定性 μ と吸引力 D に影響していることを示唆する。

安定性 μ と吸引力 D の定式化の中心にある摂動項 ΔV_j の時間発展は、 V_j による $T_j(V_j)$ の 2 回以上の微分値にも依存している(式 3.13 と式 3.14)。よって、安定性 μ と吸引力 D に対する短期シナプス抑制の影響経路には V_j による $T_j(V_j)$ の 2 回以上の微分値も存在する。しかし、 ΔV_j が十分に小さいとき、 V_j による $T_j(V_j)$ の 2 回以上の微分値の影響は無視できる。

平衡点の位置 (V_E^*, V_I^*) は S_j に依存していたが(式 3.7 と式 3.8)、安定性 μ と吸引力 D が S_j は依存していなかった(式 3.22 と式 3.25)。このことは閉じた神経回路の平衡点の位置 (V_E^*, V_I^*) は神経回路外部からの入力値に依存するが、安定性 μ と吸引力 D は依存しないことを示唆する。

4.4 今後の課題

本章では、短期シナプス増強を含んだモデルにおいても、上記の結果が維持されることを示した。しかし、本章で行った短期シナプス増強の導入法では、平衡

点の安定性と吸引力に対する短期シナプス増強自体に影響を調べるは困難である。別の導入法を検討するか、前章で用いたような部分的な影響を明らかにする方法の検討し、平衡点の安定性と吸引力に対する短期シナプス増強自体の影響を明らかにすることは、今後の課題である。

また、本章で用いた平衡点解析は、平衡点周りにある神経回路の状態点に対してのみ有効な解析方法である。ワーキング機能の情報選択機能等に対応する平衡点間移動を理論的に議論するための解析方法の開発も今後の課題である。この課題は、次のようにも言い換えられる：本章では、平衡点近傍の局所空間において神経回路が持つ力学を線形近似した理論解析を行ったが、ワーキング機能に対する短期シナプス抑制機構の機能を完全に理解するためには、平衡点から離れた大域空間においても神経回路が持つ力学を非線形のまま解析できる理論の構築が今後の課題である。

5. 結論

興奮性神経細胞の短期シナプス抑制が釣り合い機能を持つ条件は、興奮性神経細胞集団と抑制性細胞集団の自己結合の弱く、相互結合が強いことである。この条件下で、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制は持続的発火活動に対応する平衡点を安定化し、吸引力を強化する。モデルが短期シナプス増強を含んだ場合でも、上記の結論は維持される。

	$\frac{d\mu^*}{d\tau_E}$	$\frac{dD^*}{d\tau_E}$	
条件	1	1+2+4	1+ $\bar{2}$ + $\bar{4}$
符号	—	—	+

表 3.1 平衡点の安定性と吸引力の指標である μ と D に対する τ_E の影響

	$\frac{d\mu^*}{d\tau_I}$	$\frac{dD^*}{d\tau_I}$			
条件	1	1+3+5+6	1+3+7+8	1+ $\bar{3}$ + $\bar{5}$ + $\bar{6}$	1+ $\bar{3}$ + $\bar{7}$ + $\bar{8}$
符号	+	—	—	+	+

表 3.2 平衡点の安定性と吸引力の指標である μ と D に対する τ_I の影響

	$\frac{d\omega^*}{d\tau_E}$		$d \exp \frac{2\pi\mu}{\omega} / d\tau_E^*$	
条件	1+2	1+ $\bar{2}$	1+4	1+ $\bar{4}$
符号	—	+	—	+

表 3.3 平衡点の吸引力指標 D の要素に対する τ_E の影響

	$\frac{d\omega^*}{d\tau_I}$		$d \exp \frac{2\pi\mu}{\omega} / d\tau_I^*$			
条件	1+3	1+ $\bar{3}$	1+5+6	1+7+8	1+ $\bar{5}$ + $\bar{6}$	1+ $\bar{7}$ + $\bar{8}$
符号	—	+	—	—	+	+

表 3.4 平衡点の吸引力指標 D の要素に対する τ_I の影響

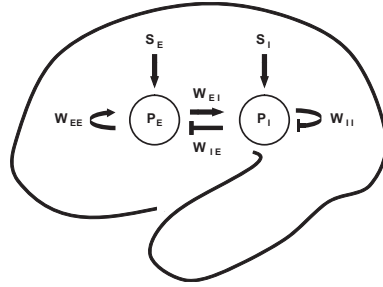


図 3.1 理論研究で用いる神経回路モデルの模式図。興奮性神経細胞集団 (P_E) と抑制性神経細胞集団 (P_I)、以上 2 つの細胞集団が神経回路モデルに含まれている。 $W_{jk}(j = E, I, k = E, I)$ は、 P_j 内の神経細胞に対して P_j 内の神経細胞が作っている結合の結合強度を集団加算した値である。 $S_j(j = E, I)$ は、 P_j 以外の細胞集団から P_j に入る入力値である。

第4章 細胞群内の結合強度分布に対する長期シナプス可塑性の機能に関する電気生理実験研究

1. 序論

1.1 研究の背景

本章では、第2章で今後の課題として残されていた細胞群内の問題(問題1-4)を電気生理学実験で調べる。具体的には、長期シナプス可塑性(長期シナプス抑制と長期シナプス増強)により、細胞が持つ結合強度分布の非一様性が強化されるかを検証する。2細胞間結合強度に対する長期シナプス可塑性の影響は良く調べられているが、神経回路全体の結合強度分布に対する影響は複雑すぎて殆どわかっていない。よって上記の問題は、電気生理実験で調べる必要がある。実験では、ラットの大脳皮質にある神経細胞を用いて培養神経回路を作成した(2節)。培養神経回路の結合強度分布は一様(ランダム)だと考えられる。培養神経回路には興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の両方が含まれている。よって、第2章の定義では細胞群に相当する。大脳皮質の神経細胞間に長期シナプス可塑性を起こすことが知られているテタヌス刺激を培養神経回路に与え、結合強度分布の変化を調べる(3節)。実験結果からテタヌス刺激が誘導した長期シナプス可塑性は、培養神経回路における結合強度分布の非一様性を強化することがわかった(4節)。

2. 材料

2.1 培養神経回路

受精後 17-18 日の Wistar rat の胎児から前頭前野を含んだ大脳皮質全体を取り出し、0.02 % パパイン酵素、ピペット、振盪機を用いて神経細胞一つ一つに単離した。シャーレの底にラミニンとポリ-D-リジンで表面をコーティングした電極アレイ基板を置いた。そのシャーレにダルベッコ変法イーグル培地を流し込み、電極アレイ基板の上に単離された細胞をまいた。ダルベッコ変法イーグル培地は培養液を含んでいる。培養液の構成は表 4.1 にまとめた。この培養液には別のシャーレ内で培養したグリア細胞を 1 日間入れ、条件培地とした。条件培地とは、培養細胞自身(ここでは、グリア細胞)に改良させた培地のことである。グリア細胞は神経細胞ではない。グリア細胞は神経細胞の周りに存在し、神経細胞に栄養分を補給する機能を持つ細胞である。ダルベッコ変法イーグル培地と神経細胞を含んだシャーレの内部を培養液で満たし、シャーレごと培養器に入れた。培養は約 100 日間行った。培養中は、シャーレ内の培養液の半分を 1 週間に 2 回の割合で交換した。培養器の内部は酸素 90%、二酸化炭素 10%、温度 37°C に保った。培養日数の経過とともに、単離された神経細胞は軸索と樹状突起を伸ばし、培養神経回路を形成した。

刺激及び測定実験は、シャーレを培養器から取り出し、室温にて実験を行なった。測定開始前に培養液を灌流により測定液に変えた。測定液の構成を表 4.2 にまとめた。測定液の酸性度は pH 7.2 にした。実験中も測定液を 10-20[milli liter/hour]で灌流し続けた。

2.2 電極アレイ基板

実験に用いた電極アレイ基板には、64 個の電極が埋め込まれていた。これらの電極を用いて培養神経回路内の神経細胞を細胞外から刺激し、細胞外の電位を測定することができる。電極が用いられた機能を明確にするために、刺激に用いられた時の電極を刺激電極、測定に用いられた時の電極を測定電極と表現する。

電極は格子上に配列されており、格子の外周は 1.29×1.29 [mm] の正方形であった (図 4.1)。電極 1 つの大きさは一辺 30 [μm] の正方形であり、電極同士は 150 [μm] 離れていた。電極からは約 10 [μm] まで離れた細胞外電位が測定できる。細胞体の半径は約 10 [μm] であるが、軸索と樹状突起は複数の電極間をまたがっている可能性があるため、1 つの電極に 1 つの細胞が対応している訳ではなく、電極と細胞は多対多の関係にある。

3. 刺激手法と測定手法

実験に用いる刺激は「テスト刺激」と「テタヌス刺激」からなる。テスト刺激は一過性の刺激であり、テタヌス刺激は連続した刺激である。実験は、培養神経回路にテスト刺激を与えそれに対する応答を測定するテスト刺激実験と、培養神経回路に長期シナプス可塑性を誘導するテタヌス刺激を与えるテタヌス刺激実験からなる (図 4.2)。この 2 種類の実験は、テスト刺激実験、テタヌス刺激実験、テスト刺激実験の順序で行う。1 回目のテスト刺激実験をステージ 1、2 回目のテスト刺激実験をステージ 2 と表現する。各実験の詳細は後述する。培養神経回路は、培養開始から 100、116、117、119 日目の 4 検体を用いた。検体を各々、data1、data2、data3、data4 と表現する (表 4.3)。

3.1 テスト刺激実験

テスト刺激実験では培養神経回路に対して、1 刺激電極ずつ 3 [s] 間隔で逐次的に計 5 回のテスト刺激を与えた。テスト刺激を 1 回与えるごとに、64 個の記録電極での同時測定を行った。テスト刺激は矩形波状の電圧変化である (図 4.3)。具体的には、始めに -1.5 [V] の電圧降下が 0.1 [ms] 間続き、その後 $+1.5$ [V] の電圧上昇が 0.1 [ms] 間続く。負の電位変化の後に正の電位変化を行なうことで、刺激後の測定液に電位変化が残らないように設計した。電圧変化の大きさは、電極に近い神経細胞のみがスパイクを発生させる程度の大きさである。

3.2 測定データ

テスト刺激実験時に、測定電極で測定した細胞外電位を測定データとした。テスト刺激そのものを測定せず、テスト刺激に引き起こされた神経細胞の電位変化のみを測定するために、テスト刺激の開始とともに 1.2[ms] の間、アンプを電氣的に切断した。アンプが再び接続された後の測定データを解析対象とした (図 4.3)。接続されているアンプは細胞外電位を 2 万倍に増幅するように設定した。増幅された電位値はサンプリング周波数 25[kHz]、量子化ビット数 16[bit]=2[byte] で A/D 変換され、512[MB] のメモリを介してハードディスクに保存された。全測定電極での測定データを 327.64[ms] 間分保存すると、データ容量は約 1[MB] になった。測定データの例として、data1 検体の D0 電極にテスト刺激を入れた場合の測定データを図 4.5 と図 4.6 にまとめた。

3.3 テタヌス刺激実験

テタヌス刺激実験に先立つテスト刺激実験 (ステージ 1) において培養神経回路全体に最も多くスパイクを発生させる刺激電極を目視で見つけ、その刺激電極にテタヌス刺激を加えた。目視には、テスト刺激後の測定データを約 3[s] 分を用いた。テタヌス刺激の構成を図 4.4 にまとめた。テタヌス刺激は連続したテスト刺激である。具体的には、40[ms] 間隔計 10 発のテスト刺激を、5[s] 間隔で計 10 回繰り返す。その後 60[s] 間空けてもう一度、40[ms] 間隔計 10 発のテスト刺激を、5[s] 間隔で計 10 回繰り返す。実際にテタヌス刺激を行った刺激電極は、data1 から data4 において、それぞれ、D0、B1、A1、D0 であった。テタヌス刺激を行なった電極を表 4.3 にまとめた。

4. 解析

4.1 スパイク検出

測定データからスパイクを検出するためには、スパイクを定義する必要がある。スパイクを定義するために、以下に記述する 3 つの閾値を設けた。3 つの閾値全てが満たされた測定データをスパイクとみなした。閾値の設定にはトレードオフがあり、緩く設定するとノイズ、すなわちスパイクでない電位変化が多く含まれる。厳しく設定するとスパイクを取りこぼしてしまふ。本研究では、スパイクを多少取りこぼしても、極力ノイズを除去するために、閾値を厳しく設定した。電極アレイ基板は細胞外電位を測定しているために、測定データの符号は細胞内電位と符号が逆になる。

電位の傾き

初めに、測定データの中から連続した測定時間において電位変化の符号が $[- - - + + +]$ になっているデータ領域を探した。その領域内で電位形状は凹となっている。凹の形の最下点、すなわち傾きが負から正へと転じる点はスパイクのピーク位置、に近いと考えられる。この領域の測定データをスパイク候補とした。7 つの測定時間における測定データを用い、その間にある 6 つの差分値により検出するので、1 つのスパイクを構成する最小の時間幅を $0.24[\text{ms}]$ と仮定したことになる。

電位の高さ

次に、電位の傾きをもちいて検出したスパイク候補の中から電位変化の振幅が小さいスパイク候補を除いた。測定データを $20[\text{ms}]$ 間隔で区切り、それぞれの区間において電位の平均値と標準偏差を求めた。最小の標準偏差を持つ区間にはスパイクが存在しないと考えられる。この最小標準偏差を用いて、大きな電位変化をスパイクと見なした。具体的には、各区間の平均値から全区間の最小標準偏差の 5 倍を引いた値 (区間の平均値 - 最小標準偏差 $\times 5$) より小さい (振幅が大きい) ピーク値を持つスパイク候補のみを残した。区間幅を $20[\text{ms}]$ より小さくすると、測定機械自体が発する電位雑音の周期 $50[\text{Hz}]$ に対応できず、神経活動に起因す

る平均値を求めることが困難になる。区間を 20[ms] の倍の 40[ms] を選ぶと全ての区間にスパイクが存在し、適切な最小標準偏差を求めることができない場合があった。これらの理由から区間幅は 20[ms] とした。

電位の半値幅

最後に、残ったスパイク候補から、スパイクピーク値に対する半値幅が 0.4[ms] 未満になっているものを残した。これは明らかにスパイクとは異なる大きな周期を持つ揺らぎを除くためである。これらの閾値は、検出したスパイク形状からみて妥当な値だと考えられる (図 4.13 参照)。

5. 結果

5.1 スパイク数とテタヌス刺激によるその変化

テスト刺激実験結果の解析のために、以下のベクトル値とスカラー値を用意する。

スパイク数ベクトル:

$$\mathbf{X}(s, n) = \left\{ \sum_{m=1}^5 S(r=1, s, m, n), \sum_{m=1}^5 S(r=2, s, m, n), \dots, \sum_{m=1}^5 S(r=64, s, m, n) \right\} \\ (s = 1, \dots, 64; n = 1, \dots, 2) \quad (4.1)$$

スパイク数ベクトルの測定電極和:

$$\mathbf{Y}(s, n) = \sum_{r=1}^{64} \sum_{m=1}^5 S(r, s, m, n) \\ (s = 1, \dots, 64; n = 1, \dots, 2) \quad (4.2)$$

スパイク総数:

$$\mathbf{Z}(n) = \sum_{s=1}^{64} \sum_{r=1}^{64} \sum_{m=1}^5 S(r, s, m, n) \\ (n = 1, \dots, 2) \quad (4.3)$$

r は測定電極 (Recording electrode)、 s は刺激電極 (Stimulus electrode)、 m はその刺激電極への何回めの刺激か (Repeating number)、 n はステージの番号 (Stage number)。 $S(r, s, m, n)$ は、ステージ n において刺激電極 s への m 回目のテスト刺激に対して、測定電極 r で検出したスパイク数を示す。 $X(s, n)$ は 64 次元ベクトルであり、 $Y(s, n)$ と $Z(m)$ はスカラー値である。

スパイク総数についてまとめたものが表 4.4 である。これは、テスト刺激実験の各ステージにおいて、全刺激電極からの刺激に対して全測定電極で検出されたスパイク数の総数と、ステージ間での変化になっている。ステージ間の変化はテタヌス刺激の影響と考えられる。4 検体全てにおいて、テタヌス刺激によりスパイク数が増えていることが分かる。どの刺激電極にテスト刺激を入れた場合にも、スパイク数は増えていたのだろうか。

刺激電極による違いを調べるために、スパイク数ベクトルの測定電極和の分布を調べた (図 4.7)。これらの図では、概してステージ 1 に比べてステージ 2 の分布では、スパイク数が多い右側に分布が広がっていることがわかる。

この理由が確かを検証するために、スパイク数ベクトルを調べた。図 4.8 は、data1(培養日数 100 日)のステージ 1 とステージ 2 におけるスパイク数ベクトルを示したものである。同様に図 4.9 は data2、図 4.10 は data3、図 4.11 は data4 について示す。どのステージ、どの刺激電極に対してもスパイクが検出されない測定電極の近傍には神経細胞がないと考えられる。これらの図において、ステージ 1 とステージ 2 を見比べると、個々の刺激電極に対するスパイク数ベクトルが大きく変わっていることが分かる。スパイク数ベクトルの要素が無から有限、有限から無になっているものもある。これらの結果は、ステージ間のテタヌス刺激によって、神経回路に長期シナプス可塑性が生じたことを示唆している。長期シナプス可塑性によって生じた変化を詳細に調べるために、2 ステージ間でのスパイク数ベクトルの変化を調べた (図 4.12)。刺激電極を固定して図を見てみると (図を横のラインで見ると)、全ての測定電極において、スパイク数は増えるか減るかのどちらかに揃っていることが分かる。測定電極を固定して見ると (図を縦のラインで見ると)、刺激電極によって増減が混在している。これらの結果は、テタヌス刺激によって起こる長期シナプス可塑性は、培養神経回路の全刺激電極でスパイク

数を増やしているのではなく、特定の刺激電極では増やし、特定の刺激電極では減らしていることを示唆してる。

6. 議論

本章では、細胞群内の結合強度分布を非一様とする仮定が正しいかを電気生理学実験で検証した。刺激と測定が可能な電極を有した電極アレイ基板上でラット大脳皮質神経細胞を培養し、培養神経回路を形成した。その後、培養神経回路にテタヌス刺激を与え、その前後でテスト刺激に対する培養回路の反応測定と解析を行った。テタヌス刺激により、スパイク総数は増える傾向にあった(表 4.4)。またテタヌス刺激により、スパイク数ベクトルの測定電極和の分布は末広がりの分布になることが分かった(図 4.7)。この広がり理由を詳細に解析するために、2 ステージ間でのスパイク数ベクトルの変化を調べた(図 4.12)。テスト刺激電極を固定して各測定電極で検出されたスパイク数を見てみると、テタヌス刺激の前後で、検出されるスパイク数は増加するか減少するかのどちらかに揃っていることがわかった。一方、測定電極を固定して見ると、スパイク数の増減は混在していた。これらの結果は、長期シナプス可塑性が、細胞群内の結合強度分布が持つ非一様性を強化することを示している。シナプス前細胞を興奮性神経細胞と仮定してスパイク数の増減を解釈すると、テタヌス刺激が神経回路に誘導した長期シナプス可塑性には長期シナプス抑制と長期シナプス増強の両方が存在し、そのどちらが起こるかは刺激電極上の興奮性神経細胞の差異に依存して決まると理解できる。また、シナプス前細胞に興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の両方を仮定すると、テタヌス刺激が神経回路に誘導した長期シナプス可塑性は全て長期シナプス増強であり、スパイク数の増減は刺激電極上の神経細胞が興奮性か抑制性かによって決まるとも理解できる。テタヌス刺激が神経回路の結合強度分布に与える影響をより詳細に明確化するためには、刺激及び記録している神経細胞が興奮性か抑制性かを識別する必要がある。

6.1 今後の課題

本章の結果は先行研究と矛盾しないが、まだ先行研究の追試の段階で終わっている [31]。本章の材料は前頭前野を含んだ大脳皮質全体の神経細胞だったが、第2章の(問題 1-4)を解決するためには、前頭前野の第三層にある神経細胞群一つを材料とするのが理想である。しかし現実には、一つの細胞群だけを取り出すことは非常に困難である。よって、今後の実験では前頭前野のみを材料とすることが好ましい。また、細胞集団を特定するには、記録している神経細胞が興奮性か抑制性かを識別する必要があるが、これも技術的に非常に困難であるために今後の課題としたい。そのためには、電極上に重なりあった複数の神経細胞を分類(クラスタリング)する統計的処理が必要である [44]。本研究でも神経細胞のクラスタリングを試みたが検討が不十分であるため今後の課題とし、クラスタリングの手法と結果の一端を以下に紹介する。神経細胞の特徴量にはスパイク形状を用いた。その理由は、神経細胞の膜特性や全体形状が変わればスパイク形状が異なるからである。また、測定電極との距離が離れるに従い測定されるスパイクピーク値は小さく測定されることから、異なる神経細胞が同様の形状のスパイクを生成してもスパイク生成位置が重なりあっていない限り、スパイク形状は異なることも理由の一つである。測定電極ごとにステージ 1、2 で検出されたスパイクを重ね合わせ、スパイクピーク値、半値幅を用いて教師なしクラスタリング、特に k-means クラスタリングを行なった。同じデータについてクラスタリングを 10 回行ない、クラスタ内分散の総和が最小のものを最終的なクラスタリング結果とした。クラスタが比較的綺麗に分かれた結果を図 4.13 に例示する。この様な特徴抽出法を用いたスパイククラスタリングが、神経細胞個々の解析を行なうためには必要であると考えられる。

7. 結論

テタヌス刺激が誘導した長期シナプス可塑性は、細胞群(大脳皮質の培養神経回路)の結合強度分布が持つ非一様性を強化する。よって、同一細胞群内の細胞が持つ結合強度分布は異なる。

構成要素	購入元
5% ウシ胎児血清	Hy-clone
5% 熱処理された非働化ウマ血清	Gibco
2.5 μ g / L インシュリン	Sigma
5-40 [Unit / milli litter] ペニシリンとストレプトマイシン	Sigma

表 4.1 培養液の構成

構成要素	比率 [milli Mole/liter]
NaCl	148.0
KCl	2.8
CaCl ₂	2.0
MgCl ₂	1.0
HEPES	10.0
Glucose	10.0

表 4.2 測定液の構成

検体	培養日数	テタヌス刺激電極
data 1	100	D0
data 2	116	B1
data 3	117	A1
data 4	119	D0

表 4.3 テタヌス刺激を行なった刺激電極。テタヌス刺激実験に先立つテスト刺激実験(ステージ1)において培養神経回路全体に最も多くスパイクを発生させる刺激電極を目視で見つけ、その刺激電極にテタヌス刺激を加えた。目視には、テスト刺激後の測定データを約 3[s] 分を用いた。

検体	培養日数	ステージ 1	ステージ 2	スパイク数変化
data 1	100	9891	11930	+2039
data 2	116	3163	4356	+1193
data 3	117	1344	2253	+909
data 4	119	4007	6498	+2491

表 4.4 スパイク総数とテタヌス刺激によるその変化。テスト刺激実験の各ステージにおいて、全刺激電極からの刺激に対して全測定電極で検出されたスパイク数の総数と、ステージ間での差分をまとめている。ステージ1と2の間でテタヌス刺激が行なわれており、スパイク数変化はテタヌス刺激の影響だと考えられる。

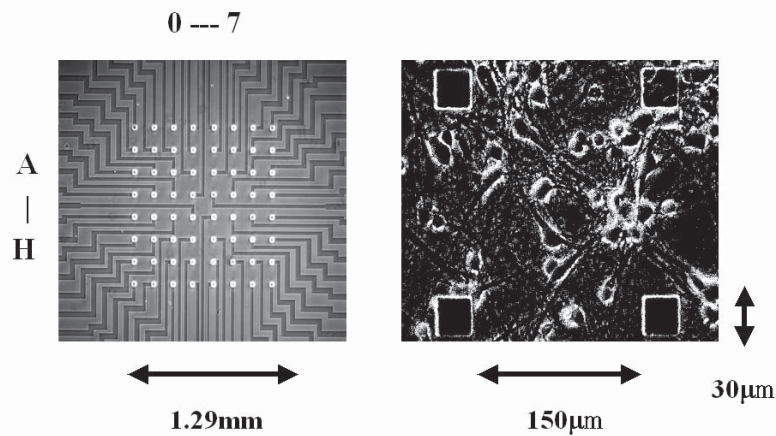
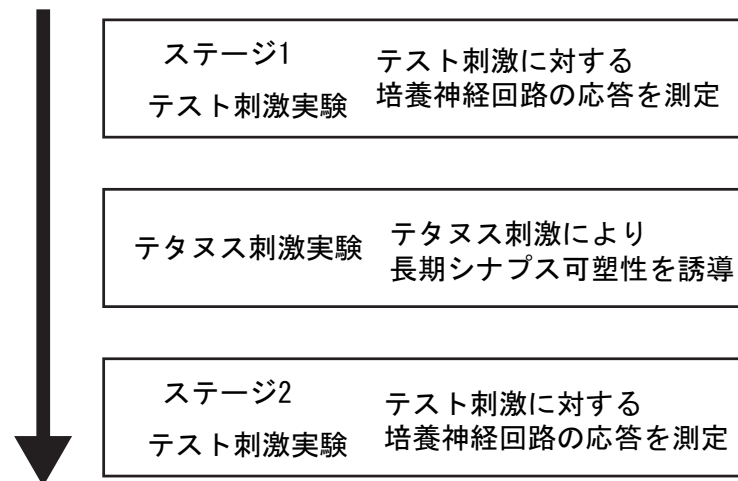


図 4.1 (左) 電極アレイ基板の写真。電極アレイ基板には 64 個の電極が埋め込まれている。個々の電極は刺激と測定、両方の用途で用いることができる。A から H、0 から 7 の組合による番号が各電極に割り当てられている。(右) 電極アレイ基板上に培養された神経回路網の写真。電極の間に見える丸い形状が神経細胞の細胞体である。



実験の流れ

図 4.2 実験の流れ。培養神経回路にテスト刺激を与えそれに対する応答を測定するテスト刺激実験と、長期シナプス可塑性を誘導するテタヌス刺激を与えるテタヌス刺激実験、2 種類の実験を行う。この 2 種類の実験は、テスト刺激実験、テタヌス刺激実験、テスト刺激実験の順序で行う。1 回目のテスト刺激実験をステージ 1、2 回目のテスト刺激実験をステージ 2 と呼ぶ。

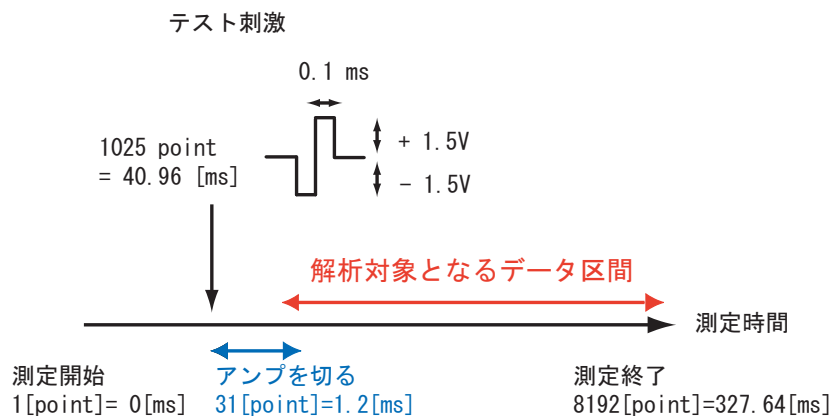


図 4.3 テスト刺激と解析対象となるデータ区間。テスト刺激は矩形波状の電圧変化であり、0.1[ms]間の $-1.5[V]$ 電圧降下とそれに続く、0.1[ms]間の $+1.5[V]$ 電圧上昇からなる。テスト刺激そのものを測定しないために、テスト刺激の開始とともに 1.2[ms]の間アンプを電氣的に切断した。アンプが再び接続された後の測定データを解析対象とした。

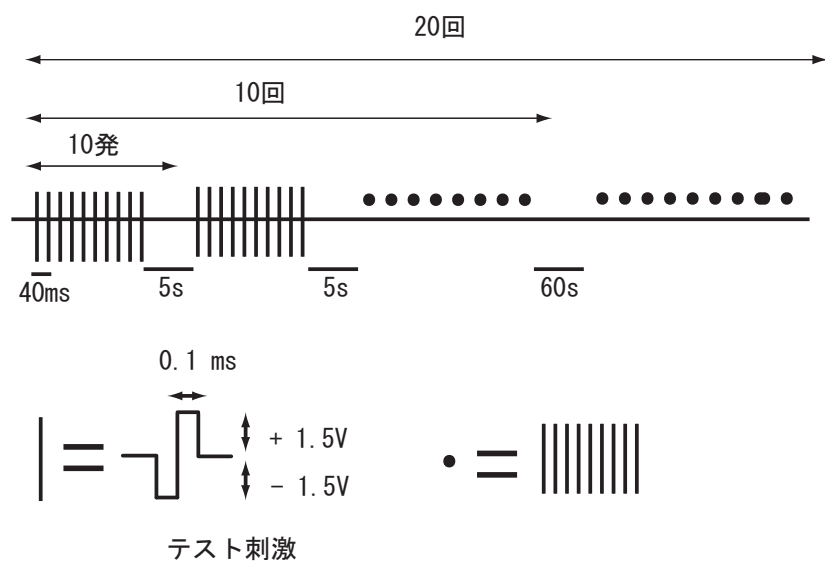


図 4.4 テタヌス刺激の構成。テスト刺激を 40[ms] 毎に計 10 発加える。この 10 発を 5[s] 毎に 10 回繰り返す。その後 60[s] 空けてもう一度、同様のことを繰り返す。

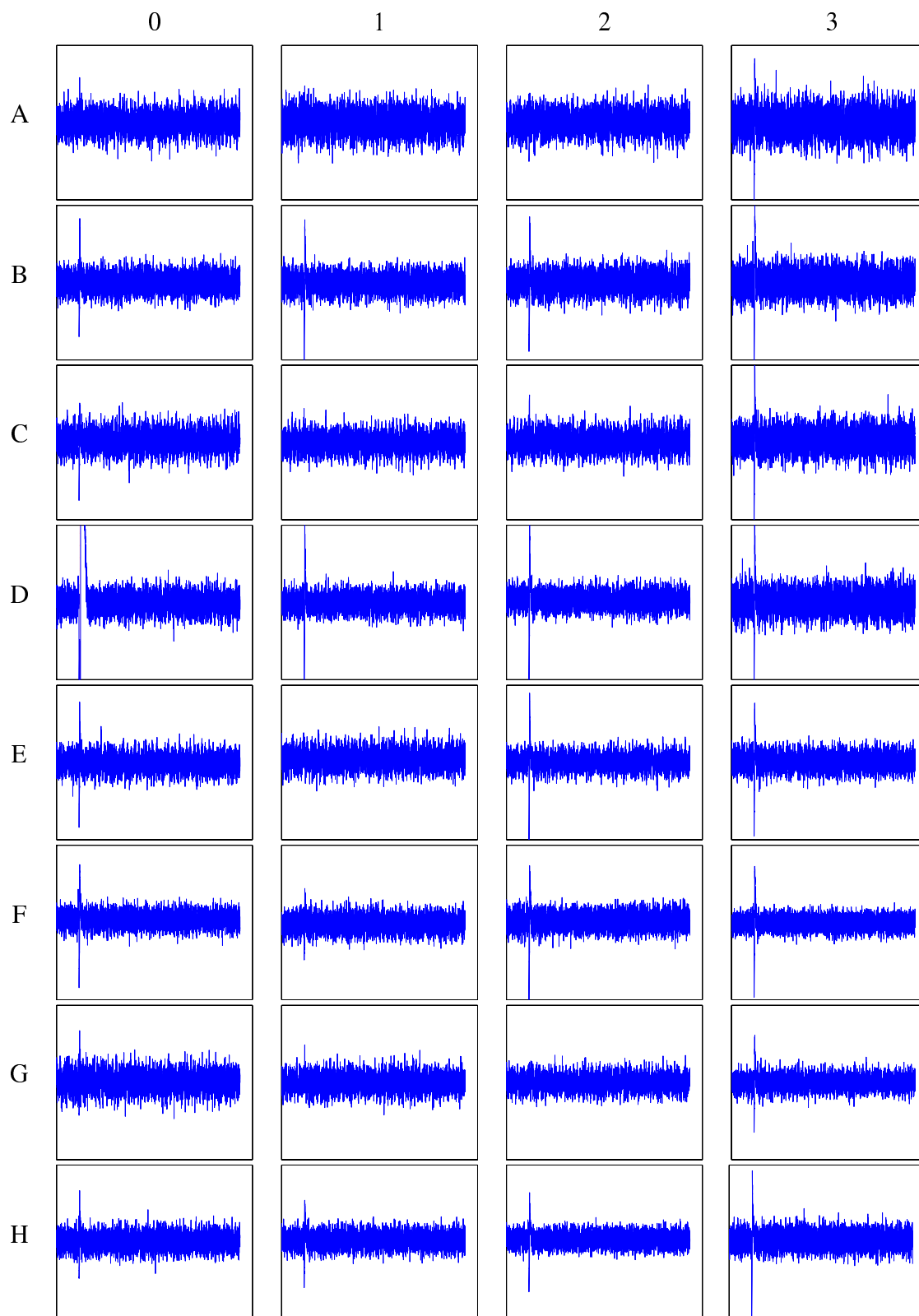


図 4.5 測定データの配列は、測定電極の配列と同じである (図 4.1 左を参照)。D0 電極にテスト刺激を加えており、赤線はテスト刺激開始時間を指す。横軸は時間軸であり左端は 0[ms] に、右端は 0.35[ms] に対応している。縦軸は電位軸であり下端は -0.1[mV] に、上端は 1[mV] に対応している。

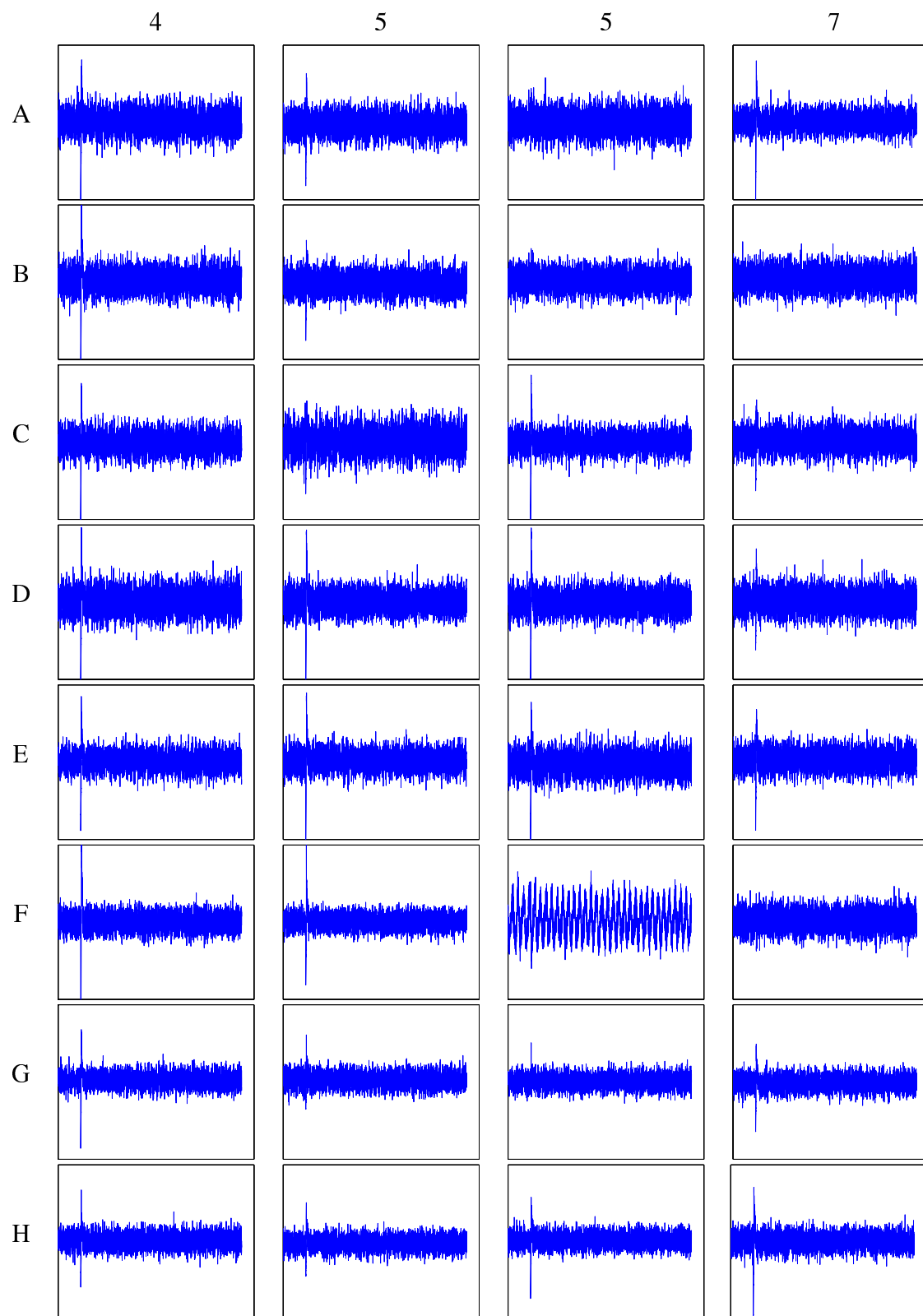


図 4.6 前図の続き。

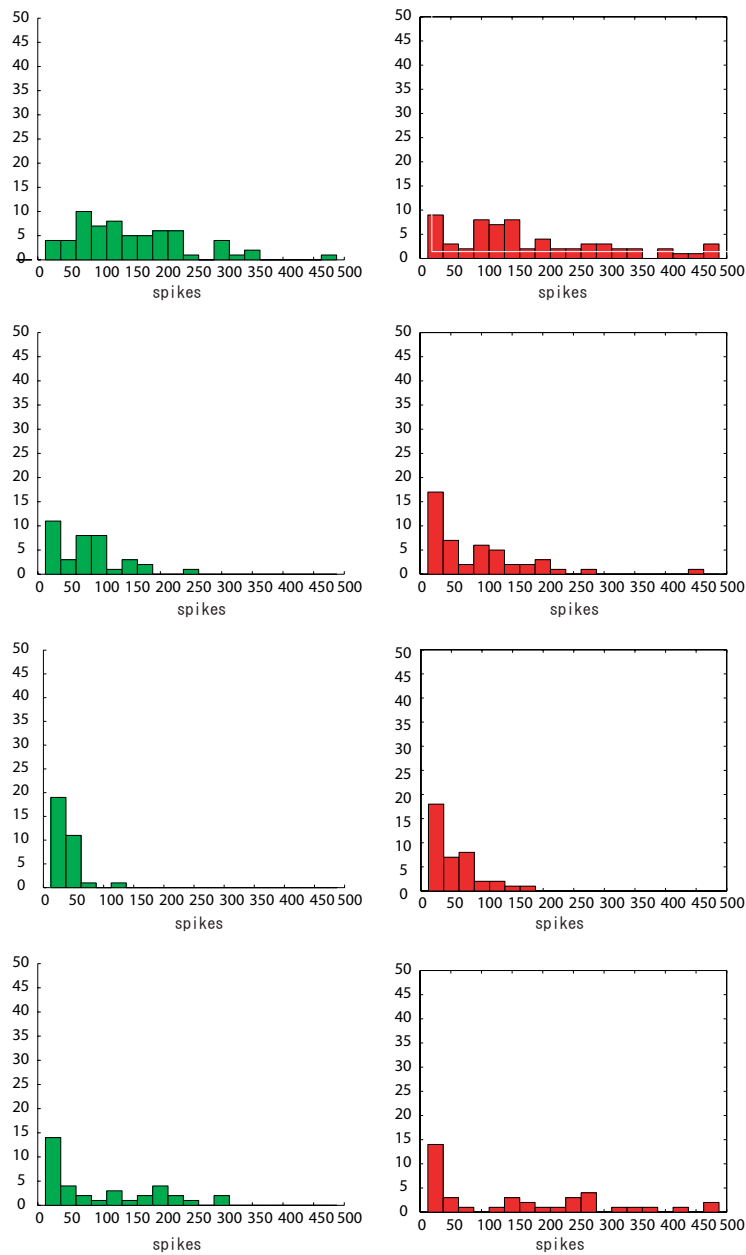


図 4.7 スパイク数ベクトルの測定電極和の分布。上段より data1 ~ 4、左列よりステージ 1 ~ 2 を示す。

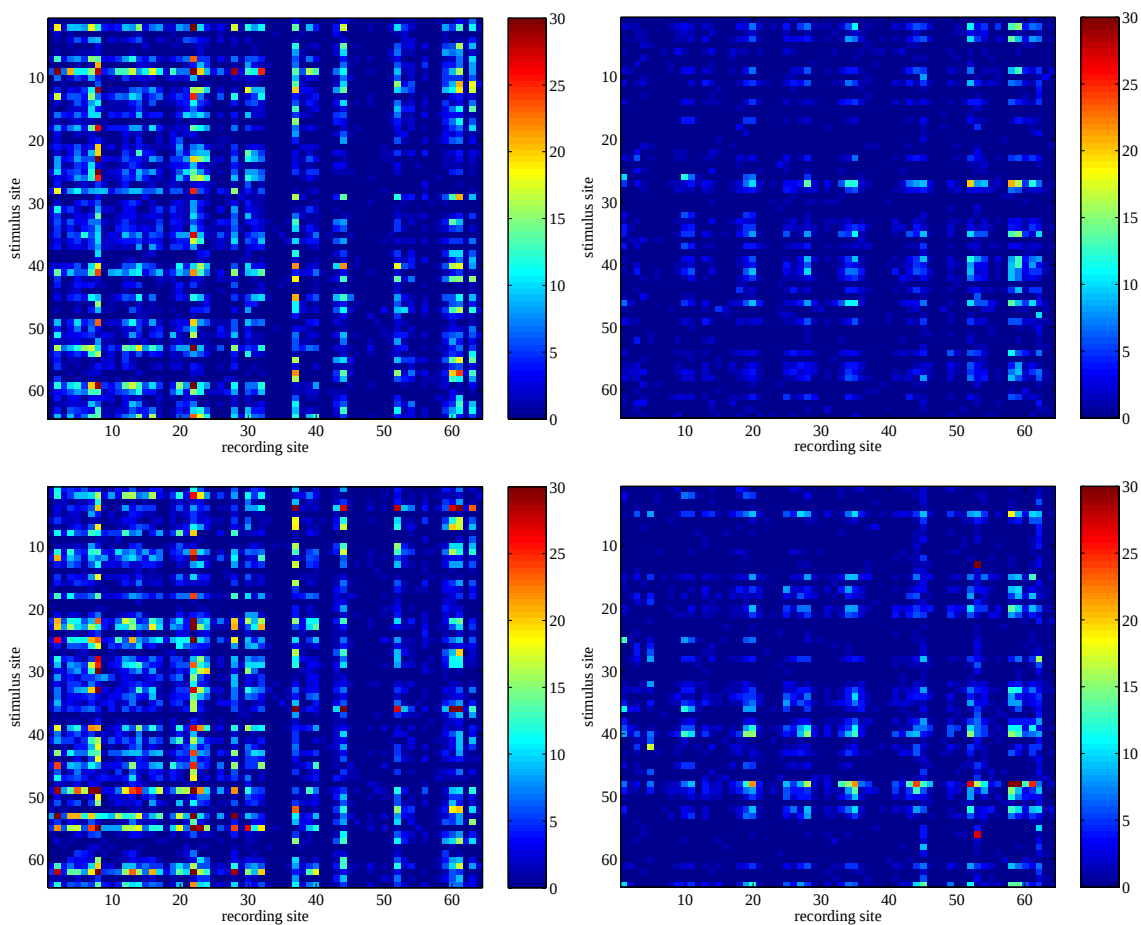


図 4.8 data1 のスパイク数ベクトル。各刺 図 4.9 data2 のスパイク数ベクトル。図の
 激電極にテスト刺激を入れたときに各測定 説明は図 4.8 と同じ。

電極で検出されたスパイク数を、全刺激に
 わたって和を取った値が擬似カラーで示さ
 れている。上段から ステージ 1 と 2 を示
 す。縦軸は刺激電極の番号、横軸は測定電
 極の番号を示す。

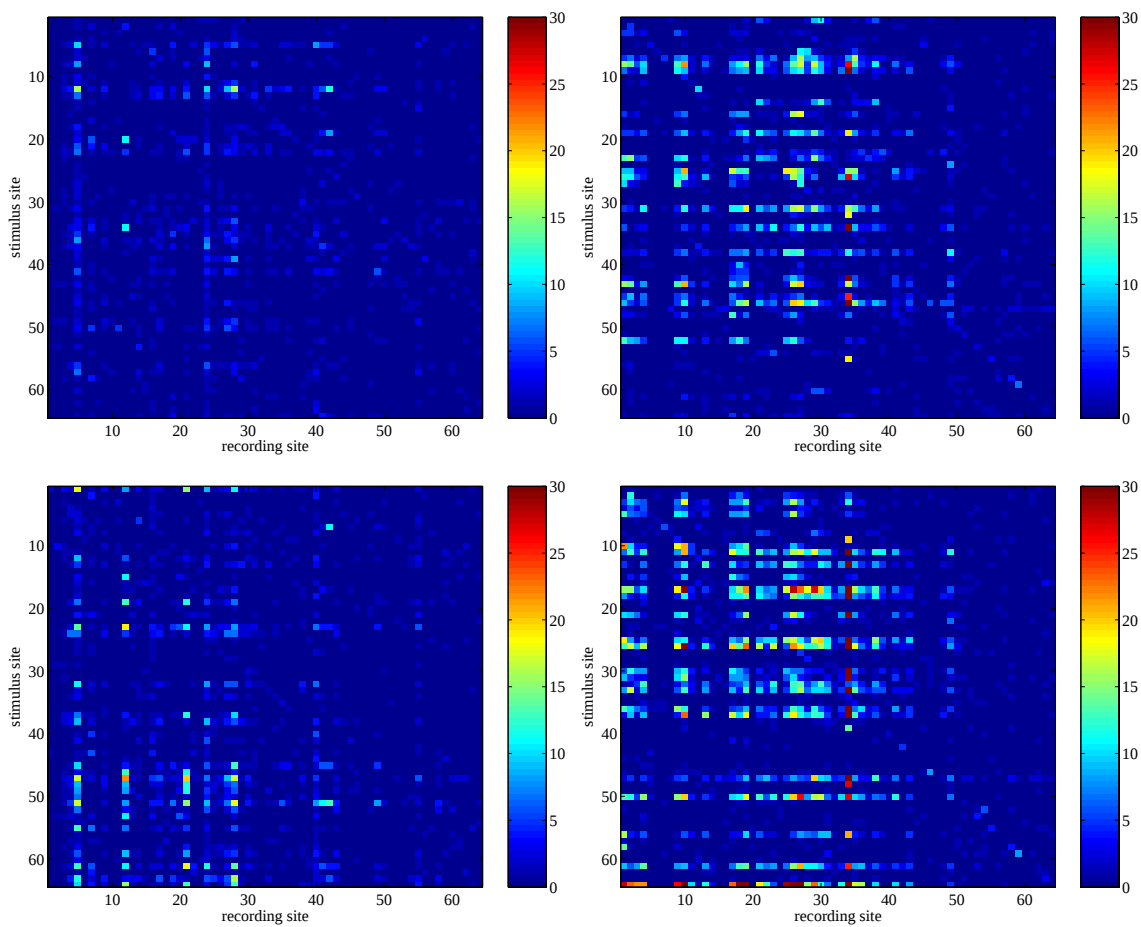


図 4.10 data3 のスパイク数ベクトル。図 4.11 data4 のスパイク数ベクトル。図 4.12 の説明は図 4.8 と同じ。図 4.13 の説明は図 4.8 と同じ。

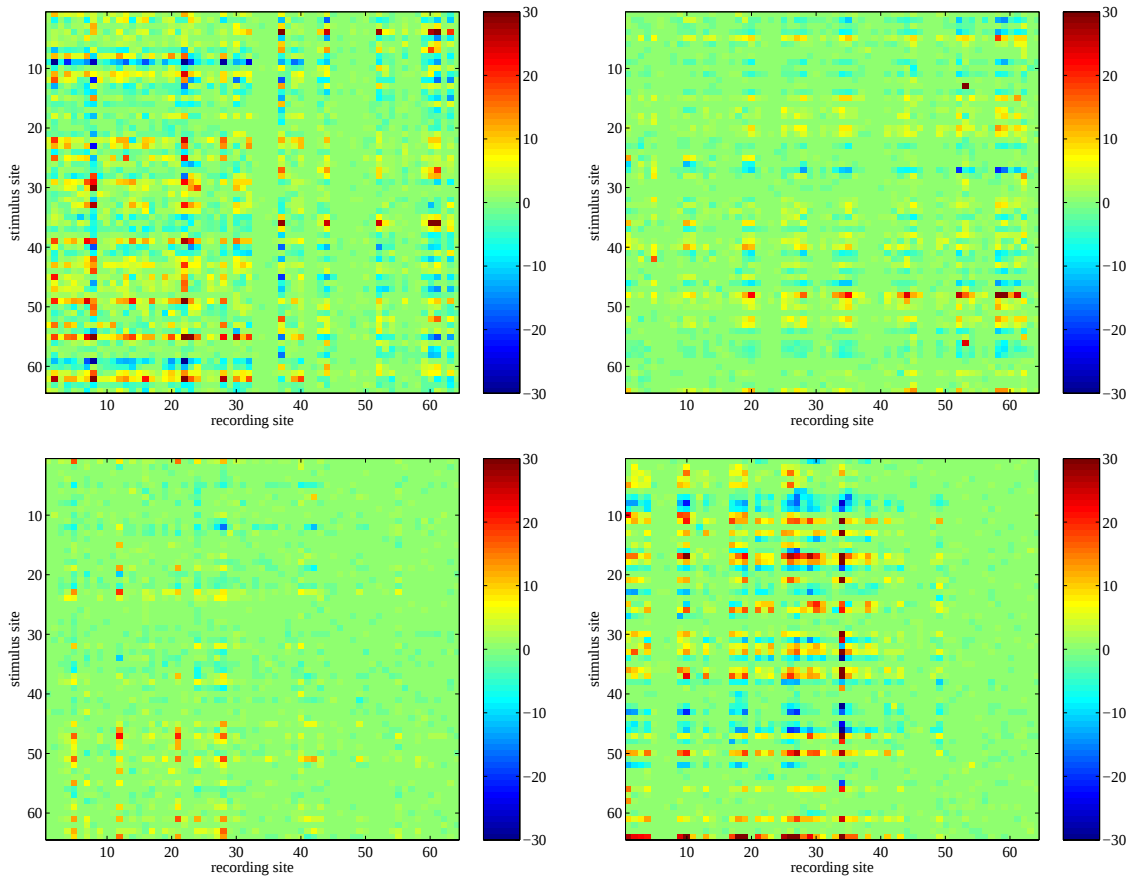


図 4.12 スパイク数ベクトルの変化。ステージ間 2 の刺激総和スパイク数ベクトルからステージ 1 の刺激総和スパイク数ベクトルを引いた値が擬似カラーで示されている。縦軸は刺激電極の番号、横軸は測定電極の番号を示す。(左上)data1、(右上)data2、(左下)data3、(右下)data4。

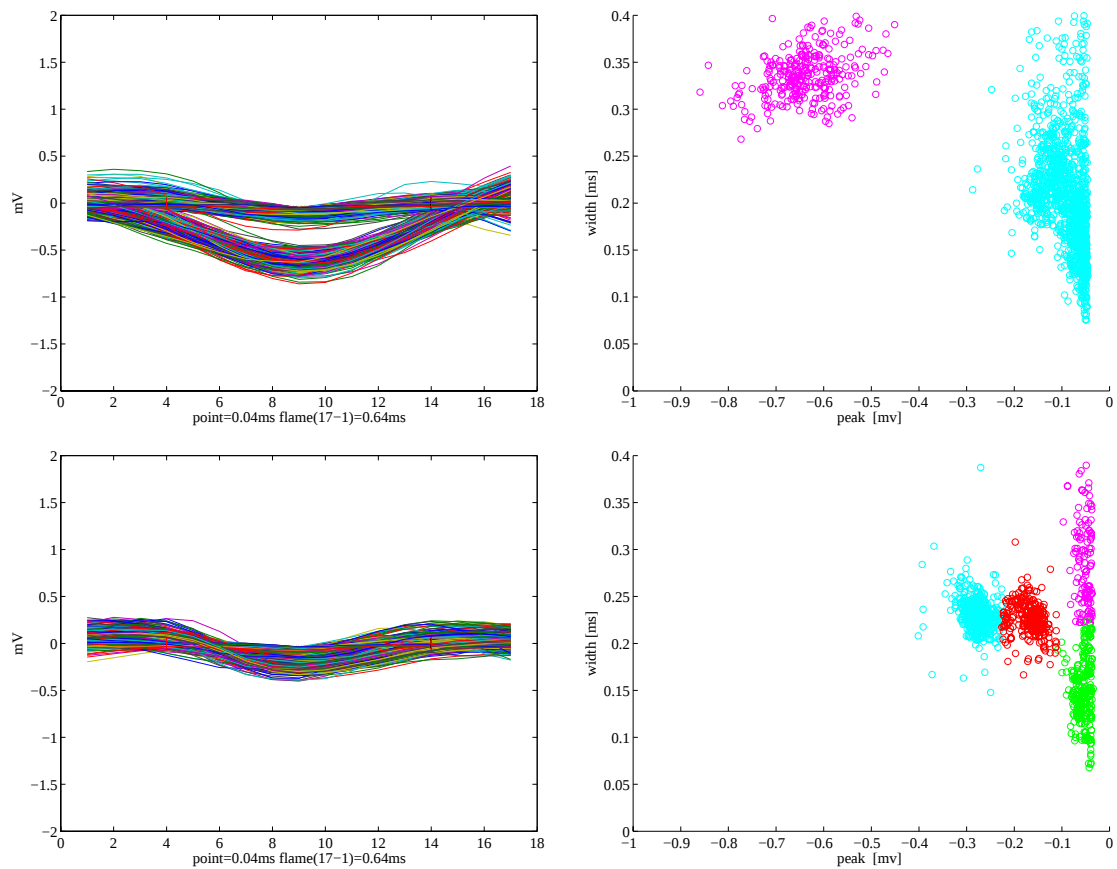


図 4.13 スパイククラスタリングの結果。左列:1つの測定電極上で検出されたスパイク形状をステージ 1、2 通じて重ね合わせたもの、右列:検出されたスパイク形状のスパイクピーク値と半値幅の特徴量として k-mean クラスタリングした結果。上段のクラスタは 2、下段のクラスタは 4 とした。色はそれぞれのクラスタを示す。data1 を用いて、電極は上段から E5 と B4。

第5章 結論

第2章のシミュレーション研究による予見と第3章の理論解析により、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制は、再帰的興奮と再帰的抑制両方の影響を調節することで、持続的発火活動に相当する神経回路の平衡点を安定化し、吸引力を強化する機能を持つことがわかった。つまり、興奮性神経細胞の短期シナプス抑制は、持続的発火活動に必要な釣り合い機能を持つと言える。よって、前頭前野の興奮性神経細胞が持つ短期シナプス抑制は、ワーキングメモリ機能の情報保持機能に対応する持続的発火活動に必要な機構であると結論づけられる。スパイク生成に必要な興奮性伝達物質を減少させる短期シナプス抑制が、神経回路における持続的発火活動には必要だという結論は、逆説的で興味深い。抑制性神経細胞が短期シナプス抑制を持つ場合でも、興奮性と抑制性細胞が短期シナプス増強を持つ場合でも、上記の結論は維持される。以上の結論が成り立つ一般的な条件は、興奮性神経細胞集団と抑制性細胞集団の自己結合の弱く、相互結合が強いことである。第2章と第3章では、同一細胞群内の神経細胞が持つ結合強度分布の非一様性は議論できなかった。大脳皮質の神経細胞を用いた第4章の電気生理研究では、長期シナプス可塑性が、細胞群内の結合強度分布が持つ非一様性を強化することがわかった。電気生理学のみならず遺伝学も含めた知見に基いた細胞集団内、細胞群内、細胞群間、領野間の結合強度分布が持つ非一様性の解明と、その非一様性を持つ機能解明は興味深い今後の課題である。

謝辞

始めに、博士論文を書く機会を与え事務手続きを行って下さった方々、博士論文の研究と一緒に育てて下さった方々、博士論文の審査を行って下さった方々、皆様全員に心から感謝いたします。博士論文を書き上げるは大変でしたが、これまでの研究のみならず人生をまとめるつもりで、誇らしく書き続けることができました。ありがとうございます。

物理学で新しい哲学を作ろうと入学した筑波大学自然学類で、研究対象としての神経回路を教えて下さったのは、原子核理論研究室の香村俊武博士でした。香村博士の指導により行った初めて研究は、脳が示す記憶状態が神経回路の平衡点に対応すると仮定し、平衡点の特性を解析的に調べることでした。この研究方針は本論文の研究方針と一致しており、香村博士には神経科学の根幹となる研究方針を教えて頂いたと、現在になって気づくことができました。

より生物学的知見に基づいた神経科学研究を行うために飛び込んだ奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 論理生命学研究室で、研究を指導して下さったのは石井信博士と作村勇一博士でした。思慮不足で自分勝手な私を研究室に在籍させて下さった5年間は、心配事の多い日々だっただろうと推測します。それにも関わらず、君は研究者になれると励まして下さった石井博士、一緒に学術論文を書き続けて下さった作村博士には頭が上がりません。また修士論文と博士論文の審査をして頂いた湊小太郎博士から教えて頂きました Ice Braking という言葉を、研究室内で体現し続けて下さったのは柴田智広博士でした。

論理生命学研究室で神経科学研究がしやすかったのは、先輩である雨森賢一博士、櫛谷大修士、窪島智子修士が先陣を切ってくれていたお陰です。雨森博士は前頭前野の神経細胞が示す持続的発火活動についての実験研究を行われており、雨森博士の布石無しに本研究、特に第2章の研究が開始することは有り得ませんで

した。樗谷修士は、バイオサイエンス研究科 細胞構造学研究室との合同勉強会を主催して下さり、知識を得る機会を多く与えてくれました。窪島修士は Hodgkin-Huxley 型ニューロンのシミュレーション研究をなさっており、そのシミュレーション結果を拝見させて頂くことは神経科学研究の良い導入でありました。土居智和博士、塚田祐基修士、本田直樹修士は良き同輩、後輩であると共に、良き戦友でありました。本研究室でシグナル伝達研究を始めて行われたのは、土居博士でした。土居博士からは、標準的な生物学のみならず、物理学的観点から見た生物学の基本を学ばせて頂きました。また、非線形力学を線形化しなくては解析できない現代物理学に対する不満を共に議論することで、非線形力学を非線形のまま取り扱える新しい物理学を作らなければならないという問題を、将来に向けて具体化できました。本研究室でシステムバイオロジーという言葉は初めて発し、細胞走性を初めて研究対象にしたのは塚田修士でした。塚田修士には、これだけは誰にも負けないという武器を持たなければ研究者として生きていけないという現実を教えて頂きました。本田修士は、細胞内の分子拡散に端を発し、分子数の揺らぎに起因する非線形かつ非平衡現象を解析する物理学の構築を、本研究室で初めて取り組み始めました。本田修士の発言は、常に現代科学の最先端に向かって突き進む研究者の発言であり、現代科学の常識を教えて頂きました。

研究室外においては、(当時)NTT 物性科学基礎研究所の神保泰彦博士と(当時)筑波大学の向井嘉崇修士に、第4章の電気生理実験を指導して頂きました。Dnepropetrovsk State University の Serge Korogod 博士と Andrey Samarin 博士には、第2章の Hodgkin-Huxley 型ニューロンがスパイクを生成する機構を理解させて頂きました。ATR の銅谷賢治博士が主催して下さった神経情報科学サマースクールでは多様な知識を得るのみならず、多様な研究者と知り合うことができました。特に、(当時)理研の岡田真人博士との出会いは有意義であり、岡田博士との議論無しに、第2章と第3章における吸引力と安定性の指標作成の取り組みが開始することはありませんでした。また博士後期課程においては文部省 COE から助成を受けることができました。この助成によって、経済的負担が軽減したのみならず、自尊心を持って研究を続けることができました。

ここに全ての方のお名前を挙げることはできませんが、論理生命学研究室の皆

様と共有できた時間は非常に楽しく非常に良い大学院時代でありました。皆様と議論することで、論理とは何かを学ぶことができました。研究室外の友人、特に筑波大学における学園祭、演劇、DJ等のイベント活動を通じて作られた友人には、直接的間接的に研究生生活を支えて頂きました。またこれだけ長い期間、学問の世界に居ることを許し、支援してくださった家族、五十嵐治郎、信子、富夫、栄子、祐之、文子、有紀、楽人、神楽、木部一司、チヨコ、白井邦明に感謝致します。特に祖母である五十嵐信子には、算盤教育を通じて数学能力の基礎を作って頂いたことを、ここに感謝致します。

付録

A. 安定点 ID^+ の吸引力を示す指標

安定点 ID^+ の吸引力を定量的に評価するために、神経回路モデルのヌルクラインの線形近似と、固有値解析を行った。初めに座標を平行変換し、変数 $(\bar{f}_I, \bar{f}_E)$ を変数 $(\bar{F}_I, \bar{F}_E)$ に置き換えた。

$$\begin{pmatrix} \bar{F}_I \\ \bar{F}_E \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{f}_I - f_I^+ \\ \bar{f}_E - f_E^+ \end{pmatrix} \quad (5.1)$$

この平行変換により、安定点 ID^+ の座標は、 $\bar{F}_I$ - $\bar{F}_E$ 平面の原点となった。次に (f_I^+, f_E^+) の近傍でヌルクライン $\bar{f}_I = \alpha(\bar{f}_E)$ と、 $\bar{f}_E = \beta_2(\bar{f}_I)$ を線形近似した。線形近似したヌルクラインを、それぞれ、 $\bar{F}_I = A\bar{F}_E$ ($A \geq 0$)、 $\bar{F}_E = B\bar{F}_I$ ($B \leq 0$)、とする。経験論的に、 $\bar{F}_I$ の時間微分値は、 $\bar{F}_I$ とヌルクライン $\bar{F}_I = A\bar{F}_E$ の距離に比例するように近似することができる [64]。また、 $\bar{F}_E$ の時間微分値も同様に、ヌルクライン $\bar{F}_E = B\bar{F}_I$ との距離に比例するよう近似できる。

$$\begin{pmatrix} d\bar{F}_I/dt \\ d\bar{F}_E/dt \end{pmatrix} \approx \begin{pmatrix} C(A\bar{F}_E - \bar{F}_I) \\ D(B\bar{F}_I - \bar{F}_E) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -C & AC \\ BD & -D \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \bar{F}_I \\ \bar{F}_E \end{pmatrix} \quad (5.2)$$

ここで、定数 C と D は共に正の値である。この行列の固有値 ($\lambda_{\pm}$) は特性方程式を用いて次のように計算できる。

$$\begin{aligned} \lambda_{\pm} &= -\frac{C+D}{2} \pm \frac{\sqrt{(C-D)^2 + 4ABCD}}{2} \\ &= -k_1 \pm \sqrt{k_2 - k_3 R} \end{aligned} \quad (5.3)$$

ここで用いた変数の符号は $k_1 = (C+D)/2 > 0$ 、 $k_2 = (C-D)^2/4 > 0$ 、 $k_3 = CD > 0$ 、 $R = -AB > 0$ となっている。 $R \leq k_2/k_3$ の場合、 $k_2 - k_3 R$ は非負の値を取り、固有

値は2つとも負の実数となる。この場合、安定点 ID^+ は神経回路モデルの状態点 $(f_I(t), f_E(t))$ を引き込むことができる。 $R > k_2/k_3$ の場合は、 $k_2 - k_3R$ が負の値となり、固有値は2つとも、実部は負の複素数となる。このとき、安定点 ID^+ は神経回路モデルの状態点を引き込むことができるが、相平面における状態点の軌跡は安定点 ID^+ の周りを回転する。この回転運動は図 2.7A でみられる状態点の振動運動に対応しており、図 2.7A の神経回路モデルでは固有値が複素数になっていると予想できる。実際図 2.8A において、比較的早い τ_{rec} を持つ神経回路モデルは、比較的大きな R を示していることから、固有値が複素数であると考えられる。 $k_2 - k_3R$ の符号が負の場合、複素数の固有値は $\lambda_{\pm} = -k_1 \pm i\sqrt{k_3R - k_2}$ と記述できる。 i は虚数単位である。この場合、振動周期は $T = 2\pi / \sqrt{k_3R - k_2}$ となる。

状態点の一般解は次のように定式化できる。

$$\bar{F}_{\pm}(t) = \bar{F}_0 \cdot \exp(\lambda_{\pm}t) = \bar{F}_0 \cdot \exp(-k_1t) \cdot \exp(\pm it \sqrt{k_3R - k_2}) \quad (5.4)$$

ここで、 $\bar{F}_0$ は任意の定数である。振動振幅の単位時間当たりの減衰率は次の式で定義できる。

$$\begin{aligned} \frac{1}{T} \frac{\bar{F}_{\pm}(T)}{\bar{F}_{\pm}(0)} &= \frac{1}{T} \exp(-k_1T) \\ &= \frac{\sqrt{k_3R - k_2}}{2\pi} \exp\left(\frac{-2\pi k_1}{\sqrt{k_3R - k_2}}\right) \end{aligned} \quad (5.5)$$

単位時間当たりの減衰率は R の単調増加関数になっている。よって R の増加に従い、振動の振幅減衰率も増加する。 τ_{rec} 毎の R は次の式で計算できる。

$$\begin{aligned} R &= -AB = -\left(\frac{dA\bar{F}_E}{d\bar{F}_E}\bigg|_{\bar{F}_E=0}\right) \cdot \left(\frac{dB\bar{F}_I}{d\bar{F}_I}\bigg|_{\bar{F}_I=0}\right) \\ &= -\left(\frac{d\alpha(\bar{f}_E)}{d\bar{f}_E}\bigg|_{\bar{f}_E=f_E^*}\right) \cdot \left(\frac{d\beta_2(\bar{f}_I)}{d\bar{f}_I}\bigg|_{\bar{f}_I=f_I^*}\right) \end{aligned} \quad (5.6)$$

参考文献

- [1] L. F. Abbott and S. B. Nelson. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat. Neurosci.*, 3:1178 – 1183, 2000.
- [2] L. F. Abbott, J. A. Varela, K. Sen, and S. B. Nelson. Synaptic depression and cortical gain control. *Science*, 275:220 – 224, 1997.
- [3] M. Abeles. Corticonics: Neural circuits of the cerebral cortex. *Cambridge Univ. Pr., Cambridge, NY.*, 1991.
- [4] D. J. Amit and N. Brunel. Model of global spontaneous activity and local structured activity during delay periods in the cerebral cortex. *Cereb. Cortex*, 7:237 – 252, 1997.
- [5] A. F. T. Arnsten, J. X. Cai, B. L. Murphy, and P. S. Goldman-Rakic. Dopamine d1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology*, 116:143 – 151, 1994.
- [6] A.F.T. Arnsten. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends. Cogn. Sci.*, 11:436 – 447, 1998.
- [7] N. Brunel and X. J. Wang. Effects of neuromodulation in a cortical network model of object working memory dominated by recurrent inhibition. *J. Comput. Neurosci.*, 11:63 – 85, 2001.
- [8] J.D. Cohen and Brown J. W. Braver, T. S. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 12:223 – 229, 2002.

- [9] A. Compte, N. Brunel, P. S. Goldman-Rakic, and X. J. Wang. Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model. *Cereb. Cortex*, 10:910 – 923, 2000.
- [10] J. A. Connor, D. Walter, and R. McKown. Neural repetitive firing: modifications of the hodgkin-huxley axon suggested by experimental results from crustacean axons. *Biophys. J.*, 18:81 – 102, 1977.
- [11] C. Constantinidis, M. N. Franowicz, and P. S. Goldman-Rakic. Coding specificity in cortical microcircuits: a multiple-electrode analysis of primate prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 21:3646 – 3655, 2001.
- [12] C. Constantinidis and P. S. Goldman-Rakic. Correlated discharges among putative pyramidal neurons and interneurons in the primate prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 88:3487 – 3497, 2002.
- [13] A. Destexhe, Z. F. Mainen, and T. J. Sejnowski. Kinetic models of synaptic transmission. in: Koch, c. and segev, i., eds. methods in neuronal modeling: From ions to networks (2nd ed.). *Mit. Pr., Cambridge, MA.*, pages 1 – 25, 1998.
- [14] D. Durstewitz and J. K. Seamans. The computational role of dopamine d1 receptors in working memory. *Neural Netw.*, 15:561 – 572, 2002.
- [15] D. Durstewitz, J. K. Seamans, and T. J. Sejnowski. Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 83:1733 – 1750, 2000.
- [16] D. J. Felleman and D. C. Van Essen. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex*, 1:1 – 47, 1991.
- [17] S. Funahashi, C. J. Bruce, and P. S. Goldman-Rakic. Mnemonic coding of visual space in the monkey’s dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 61:331 – 349, 1989.

- [18] S. Funahashi, M. V. Chafee, and P. S. Goldman-Rakic. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365:753 – 756, 1993.
- [19] J. M. Fuster and G. E. Alexander. Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 173:652 – 654, 1971.
- [20] M. Galarreta and S. Hestrin. Frequency-dependent synaptic depression and the balance of excitation and inhibition in the neocortex. *Nat. Neurosci.*, 1:587 – 594, 1998.
- [21] W. J. Gao, L. S. Krimer, and P. S. Goldman-Rakic. Presynaptic regulation of recurrent excitation by d1 receptors in prefrontal circuits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 98:295 – 300, 2001.
- [22] P. Gaspar, I. Stepienewska, and J. H. Kaas. Topography and collateralization of the dopaminergic projections to motor and lateral prefrontal cortex in owl monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 325:1 – 21, 1992.
- [23] P. S. Goldman-Rakic. Cellular basis of working memory. *Neuron*, 14:477 – 485, 1995.
- [24] P. S. Goldman-Rakic, M. S. Lidow, and D. W. Gallager. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 10:2125 – 2138, 1990.
- [25] P. S. Goldman-Rakic, E. C. III Muly, and G. V. Williams. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res. Rev.*, 31:295 – 301, 2000.
- [26] G. Gonzalez-Burgos, G. Barrionuevo, and D. A. Lewis. Horizontal synaptic connections in monkey prefrontal cortex: an in vitro electrophysiological study. *Cereb. Cortex.*, 10:82 – 92, 2000.

- [27] A. Gupta, Y. Wang, and H. Markram. Organizing principles for a diversity of gabaergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science*, 287:273 – 278, 2000.
- [28] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117:500 – 544, 1952.
- [29] M. Iba and T. Sawaguchi. Involvement of the dorsolateral prefrontal cortex of monkeys in visuospatial target selection. *J. Neurophysiol.*, 89:587 – 599, 2003.
- [30] Y. Igarashi, Y. Sakumura, and S. Ishii. The role of short-term depression in sustained neural activity in the prefrontal cortex: A simulation study. *Neural Networks*, 2006.
- [31] Y. Jimbo, T. Tateno, and Robinson H. P. Simultaneous induction of pathway-specific potentiation and depression in networks of cortical neurons. *Biophysical Journal*, 76:670 – 678, 1999.
- [32] G. Karlsson and H. R. Olpe. Late inhibitory postsynaptic potentials in rat prefrontal cortex may be mediated by gabab receptors. *Experientia.*, 45:157 – 158, 1989.
- [33] K. Kitano, H. Cateau, and T. Fukai. Self-organization of memory activity through spike-timing-dependent plasticity. *Neuroreport*, 13:795 – 798, 2002.
- [34] C. Koch. Biophysics of computation: Information processing in single neurons. *Oxford Univ. Pr., New York, Oxford*, 1999.
- [35] M. F. Kritzer and P. S. Goldman-Rakic. Intrinsic circuit organization of the major layers and sublayers of the dorsolateral prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 359:131 – 143, 1995.
- [36] K. Kubota and H. Niki. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J. Neurophysiol.*, 34:337 – 347, 1971.

- [37] J. B. Levitt, D. A. Lewis, T. Yoshioka, and J. S. Lund. Topography of pyramidal neuron intrinsic connections in macaque monkey prefrontal cortex (areas 9 and 46). *J. Comp. Neurol.*, 338:360 – 376, 1993.
- [38] C. K. Machens, R. Romo, and C. D. Brody. Flexible control of mutual inhibition: a neural model of two-interval discrimination. *Science*, 307:1121 – 1124, 2005.
- [39] H. Markram, J. Lubke, M. Frotscher, and B. Sakmann. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic eps and epsps. *Science*, 275:213 – 215, 1997.
- [40] H. Markram, Y. Wang, and M. Tsodyks. Differential signaling via the same axon of neocortical pyramidal neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 95:5323 – 5328, 1998.
- [41] G. Mongillo, D. J. Amit, and N. Brunel. Retrospective and prospective persistent activity induced by hebbian learning in a recurrent cortical network. *Eur. J. Neurosci.*, 18:2011 – 2024, 2003.
- [42] T. S. Otis, D. Y. Koninck, and I. Mody. Whole-cell recordings of evoked and spontaneous gaba(b) responses in hippocampal slices. *Pharmacology Communications*, 2:75 – 83, 1992.
- [43] T. S. Otis, D. Y. Koninck, and I. Mody. Characterization of synaptically elicited gabab responses using patch-clamp recordings in rat hippocampal slices. *J. Physiol.*, 463:391 – 407, 1993.
- [44] David G.Stork Richard O.Duda, Peter E.Hart. パターン識別 新技術コミュニケーションズ. pages 534 – 536, 2001.
- [45] M. A. Rodriguez, C. Pesold, W. S. Liu, V. Kriho, A. Guidotti, G. D. Pappas, and E. Costa. Colocalization of integrin receptors and reelin in dendritic spine postsynaptic densities of adult nonhuman primate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 97:3550 – 3555, 2000.

- [46] T. Sawaguchi. Modular activation and suppression of neocortical activity in the monkey revealed by optical imaging. *Neuroreport*, 6:185 – 189, 1994.
- [47] T. Sawaguchi. Functional modular organization of the primate prefrontal cortex for representing working memory process. *Cogn. Brain Res.*, 5:157 – 163, 1996.
- [48] T. Sawaguchi. The role of d1-dopamine receptors in working memory-guided movements mediated by frontal cortical areas. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 7:9 – 19, 2000.
- [49] T. Sawaguchi and P. S. Goldman-Rakic. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science*, 251:947 – 950, 1991.
- [50] T. Sawaguchi, M. Matsumura, and K. Kubota. Delayed response deficits produced by local injection of bicuculline into the dorsolateral prefrontal cortex in japanese macaque monkeys. *Exp. Brain Res.*, 75:457 – 469, 1989.
- [51] T. Sawaguchi, M. Matsumura, and K. Kubota. Catecholaminergic effects on neuronal activity related to a delayed response task in monkey prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 63:1385 – 1400, 1990.
- [52] T. Sawaguchi and I. Yamane. Properties of delay-period neuronal activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex during a spatial delayed matching-to-sample task. *J. Neurophysiol.*, 82:2070 – 2080, 1999.
- [53] J. K. Seamans, D. Durstewitz, B. Christie, T. J. Sejnowski, and C.F. Stevens. Dopamine d1/d5 receptor modulation of excitatory synaptic inputs to layer v prefrontal cortex neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 98:301 – 306, 2001.
- [54] J. K. Seamans, N. Gorelova, D. Durstewitz, and C. R. Yang. Bidirectional dopamine modulation of gabaergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J. Neurosci.*, 21:3628 – 3638, 2001.
- [55] J. K. Seamans and C. R. Yang. The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog. Neurobiol.*, 74:1 – 58, 2004.

- [56] T. C. Sudhof. The synaptic vesicle cycle. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27:509 – 547, 2004.
- [57] S. Tanaka. Dopamine controls fundamental cognitive operations of multi-target spatial working memory. *Neural Netw.*, 15:573 – 582, 2002.
- [58] J. Tegner, A. Compte, and X. J. Wang. The dynamical stability of reverberatory neural circuits. *Biol. Cybern.*, 87:471 – 481, 2002.
- [59] M. Tsodyks, A. Uziel, and H. Markram. Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses. *J. Neurosci.*, 20:RC50, 2000.
- [60] M. V. Tsodyks and H. Markram. The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 94:719 – 723, 1997.
- [61] T. Tsumoto. Long-term potentiation and long-term depression in the neocortex. *Prog. Neurobiol.*, 39:209 – 228, 1992.
- [62] J. A. Varela, S. Song, G. G. Turrigiano, and S. B. Nelson. Differential depression at excitatory and inhibitory synapses in visual cortex. *J. Neurosci.*, 19:4293 – 4304, 1999.
- [63] M. Wang, S. Vijayraghavan, and P. S. Goldman-Rakic. Selective d2 receptor actions on the functional circuitry of working memory. *Science*, 303:853 – 856, 2004.
- [64] X. J. Wang. Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of nmda receptors to working memory. *J. Neurosci.*, 19:9587 – 9603, 1999.
- [65] X. J. Wang. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends. Neurosci.*, 24:455 – 463, 2001.
- [66] X. J. Wang. Probabilistic decision making by slow reverberation in cortical circuits. *Neuron*, 36:955 – 968, 2002.

- [67] X. J. Wang, J. Tegner, C. Constantinidis, and P. S. Goldman-Rakic. Division of labor among distinct subtypes of inhibitory neurons in a cortical microcircuit of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 101:1368 – 1373, 2004.
- [68] M. Watanabe, T. Kodama, and K. Hikosaka. Increase of extracellular dopamine in primate prefrontal cortex during a working memory task. *J. Neurophysiol.*, 78:2795 – 2798., 1997.
- [69] G. V. Williams and P. S. Goldman-Rakic. Modulation of memory fields by dopamine d1 receptors in prefrontal cortex. *Nature*, 376:572 – 575, 1995.
- [70] R. W. Williams and P. Rakic. Three-dimensional counting: an accurate and direct method to estimate numbers of cells in sectioned material. *J. Comp. Neurol.*, 278:344 – 352, 1988.
- [71] F. A. Wilson, S. P. Scalaidhe, and P. S. Goldman-Rakic. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, 260:1955 – 1958, 1993.

業績リスト

学術論文

1. **Y. Igarashi**, Y. Sakumura, and S. Ishii: "The role of short-term depression in sustained neural activity in the prefrontal cortex: A simulation study", *Neural Networks*, No. 19, pp. 1137–1152, 2006

国際学会

1. **Y. Igarashi**, Y. Sakumura, and S. Ishii: "Short-term depression stabilizes sustained neural activities in the prefrontal cortex: a computational study", *Society for neuroscience 35th Annual Meeting*, No. 41. p. 17, 2005.
2. **Y. Igarashi**, Y. Sakumura, and S. Ishii: "The role of short term depression for sustained neural activities in the prefrontal cortex: a simulation study", *2004 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications*, pp. 509–512, 2004.
3. A. V. Samarin, **Y. Igarashi**, I. B. Kuragina, and S.M.Korogod: "Activity synchronization in neural networks developing on planar substrates", *9th International Conference on Neural Information Processing*, pp. 116–119, 2002

国内学会

1. 五十嵐 康伸, 作村 勇一, 石井 信: ”前頭前野の持続的発火活動に対する短期シナプス抑制の影響”, 日本神経回路学会第 15 回全国大会, pp. 46–47, 2005
2. 五十嵐 康伸, 作村 勇一, 石井 信: ”前頭前野の持続的発火活動における減衰シナプスの役割に関するシミュレーション解析”, 日本神経回路学会第 14 回全国大会, pp. 112–113, 2004
3. 五十嵐 康伸, 作村 勇一, 石井 信: ”テタヌス刺激による大脳皮質培養神経回路の符号化能力の向上”, 日本神経回路学会第 13 回全国大会, pp. 58–59, 2003
4. 五十嵐 康伸, 神保泰彦, 作村 勇一, 石井 信: ”大脳皮質培養神経回路網における情報符号の刺激依存性”, 電子情報通信学会技術研究報告, pp. 25–30, 2003
5. 五十嵐 康伸, A.V.Samarin, S.M.Korogod, 作村 勇一, 石井 信: ”The model of developing network on the planar substrate”, 日本神経回路学会第 12 回全国大会, p.64, 2002

その他の関連業績

1. A. V. Samarin, Y. Igarashi, I. B. Kuragina, and S. M. Korogod: ”A model of developing planar network of cortical neurons for studies of effects of pharmacologically modeified synaptic connectivity on cell rhythmogenesis”, *Summer Workshop: Pharmacology of synaptic transmission in nervous system*, pp. 232–234, 2002