

論文内容の要旨

博士論文題目 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

氏名 五十嵐 康伸

(論文内容の要旨)

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ことが、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。また固有値解析に基づき、平衡点(ヌルクラインの交点)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ありと示唆している。

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。

(論文審査結果の要旨)

ヒトやサルなどの高等生物が作業を行う際、作業の文脈情報に基づいた一時的な記憶、いわゆるワーキングメモリが用いられている。ワーキングメモリは、生理実験においては神経群の持続的な活性状態として観察され、作業に関する刺激が終了した状態においても神経の活動が持続されることが分かっている。記憶に関するこのような一時的な保持機能は、脳の様々な高次機能において重要であることが知られている。

また、神経群の活動を左右するのは、神経間の相互結合、つまり興奮性と抑制性のシナプスである。シナプス結合の種類には、効果の種類としての区別(興奮性と抑制性)と、時間的な区別(短期的と長期的)が存在し、中でも短期的なシナプス抑制の機能的な役割についてはあまり解明されていない。

本論文の目的は、(1) 大脳皮質の神経回路を模したモデルを構築し、神経活性の持続性を実現するメカニズムを力学的観点により解釈を行うこと、(2) 短期シナプス抑制の神経活性維持における役割について理論的な意味付けを行うことである。本論文の成果は以下のように要約される。

1. 短期シナプス抑制のメカニズム、つまりグルタミン酸放出が連続的に行われ、放出可能なグルタミン酸が枯渇することにより、過剰な情報伝達を行わないことが神経回路全体の安定性を増強させるということを示した。前頭前野におけるドーパミンの役割は、機能的には一時記憶の能力と関係し、分子レベルではシナプスの短期抑制からの回復速度に関係することが知られており、ドーパミンを介して分子と機能を結び付けた仮説の提唱を行った。
2. 相互結合する構成要素が活性維持を示すメカニズムとして、ポジティブフィードバックループが考えられる。実際、過去の関連研究においては、興奮性の神経回路モデルのポジティブフィードバックによる神経活性維持が示されている。しかし実際の神経回路においては、神経群の暴発を防ぐために多くの抑制性神経が存在し、神経活性維持のための興奮性と抑制性の効果のバランスが難しい問題となる。本論文は、短期シナプス抑制がそのバランス機構を実現していること、つまり各シナプス結合が伝達効率を自律的に調整することにより、神経回路全体の安定的な活性維持を実現している可能性を示した。
3. 上記の局所自己調節機能を包含するモデル神経回路を線形力学系として近似し、神経群が安定した活性維持を実現できるメカニズムを、興奮性と抑制性の活性度からなる相平面によって固有値解析を行った。この解析において、安定点への引き込み具合を示すパラメータ(吸引力)を提案し、シナプスの短期抑制からの回復時定数が大きいほど、安定点への吸引力が大きいことを示した。

以上の成果はモデル研究から得られたものであるが、短期シナプス抑制という分子レベルの自己抑制機能が神経回路全体の活性化エネルギーを自律的に調節するメカニズムの可能性を示している。これは、脳科学に限らず生物科学全般に通じる研究として意義は大きい。よって博士(理学)の学位論文として価値のあるものと認める。