

シグナル伝達ネットワークの安定性と可塑性の解析

●黒田 真也¹⁾ ◇川人 光男²⁾

1) 東京大学大学院、理学系研究科、生物化学 2) ATR 脳情報研究所

<研究の目的と進め方>

シグナル伝達ネットワークは「安定性」や「可塑性」といったシステムとしての特性により、異なる生命現象を共通のネットワークを用いて動的に制御していると考えられる。しかし、その分子基盤は不明である。本研究では大脳皮質のスパイクタイミング依存性シナプス可塑性(STDP: spike-timing dependent plasticity)に現象にフォーカスして、モデルを実験と比較しながら解析によりシグナル伝達ネットワークの「安定性」や「可塑性」といったシステムとしての特性を明らかにする。

<2008 年度の研究の当初計画>

我々の脳における記憶や学習は、シナプス伝達効率の活動依存的変化、すなわちシナプス可塑性により、神経ネットワークが可塑的に変化することで達成される。特にプレ・ポストシナプスニューロンの発火タイミングの違いに依存するスパイクタイミング依存シナプス可塑性は、神経ネットワークの発達に関与することが明らかとなっており、大きな注目を集めている。我々は一連のシナプス可塑性シグナル伝達機構を数理モデル化し、STDP の生成メカニズムを理解することを試みた。その結果、STDP を再現するためには NMDA 受容体に新規のアロステリック効果が必要であることを論理的に見出し、同時にあらゆるタイミングの発火により生じる STDP を再現する詳細な STDP モデルを作成することに成功した。

本年度は、作成した STDP モデルをアフリカツメガエルの視覚系神経ネットワークに適用し、STDP による視覚システムの機能獲得の解明を試みる。アフリカツメガエルの視覚系神経ネットワークにおいて、視覚刺激は網膜から視蓋へと伝わる。視蓋ニューロンは、特定方向に動く視覚刺激を検知して受け取るシナプス入力が増大する「方向選択性」を持つことが知られているが、これは生得的な能力ではなく、視覚刺激に基づいて STDP が生じ、神経ネットワークが可塑的に変化した結果であることが分かって

いる。しかし、神経ネットワークがどのように変化し、方向選択性が獲得されるのかは明らかでない。そこで、我々はアフリカツメガエルの視覚系神経ネットワークをコンピュータ内に再構築し、STDP によって視蓋ニューロン方向選択性が獲得されるプロセスの解明を試みる。

また、STDP を再現するために必要な、NMDA 受容体のアロステリック効果の直説的、実験的な検証を試みる。

<2008 年度の成果>

まず、前年度までに作成された詳細な STDP モデルを縮約し、本質を抽出した単純 STDP モデルを開発することに成功した。この単純 STDP モデルは文字通り単純で計算コストが低いため、多数のシナプスが各々独立に STDP を生ずる神経ネットワーク中における STDP をシミュレーションすることができる。

続いて、単純 STDP モデルを利用して、新たに視覚系神経ネットワークのモデルを開発し、方向選択性の獲得プロセスを明らかにすることを試みた。アフリカツメガエルのオタマジャクシに特定方向 (Training 方向) に移動するバーを繰り返し提示すると (図 1 a, 2a)、その後、Training 方向に動く視覚刺激に対して視蓋ニューロンへの入力が増大する (方向選択性、図 2b)。このとき、刺激を受け取る網膜のニューロン (網膜神経節細胞、図 1 b, c) は、局所範囲内で光の明暗と動く方向を検知して発火する。網膜神経節細胞の発火は、2つの経路を通して視蓋ニューロンへ入力する。一つは STDP の生ずる興奮性シナプスを介する直接経路、もう一つは介在ニューロンを経由し、抑制性シナプスを介して視蓋ニューロンへ入力する間接経路である (図 1a)。さらに、視蓋ニューロン同士はお互いに興奮性の相互結合をもつ (図 1a)。このように複雑なアフリカツメガエルの視覚系を、(1) 光刺激に対する網膜神経節細胞の発火の確率モデル (図 1 b, c)、(2) 介在ニューロンと視蓋ニューロンの Hodgkin-Huxley 様モデル (図 1 d, e)、(3) 単純 STDP モデルの3つを組み合わせることで、コンピュータ内に仮想視覚系神経ネットワークとして再現した。

作成した視覚系神経ネットワークモデルに Training 方向に移動するバーを繰り返し提示すると、実験同様、Training 方向に動く視覚刺激に対して視蓋ニューロンへの入力が増大する「方向選択性」の獲得を再現することができた。図 2b, c に示すように、実験・モデル共に Training 方向に対するシナプス入力量は増えるが、それ以外の方向へ動く視覚刺激を提示した時に入力量が変化することはない。モデルにおいて可塑的な変化を与えるものは網膜神経節細胞-視蓋ニューロン間の STDP のみであるため、この方向選択性は STDP により獲得されたものである。

ところで、この方向選択性はどのようなプロセスにより獲得されたのであろうか？直感的にもっともありえそうな説明は、Training 方向特異的に反応する網膜神経節細胞から視蓋ニューロンへのシナプスが STDP により強化され、網膜神経節細胞から視蓋ニューロンへの入力量が増えることである。しかし、神経節

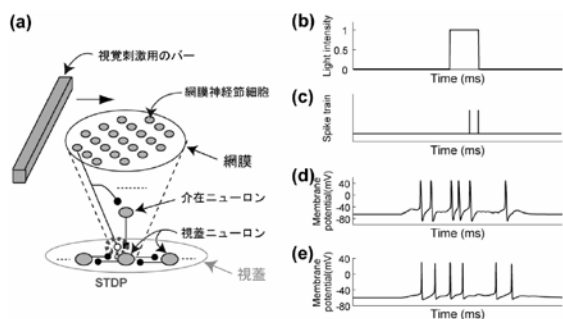


図1 アフリカツメガエルの仮想視覚系神経ネットワークの開発。(a) モデルの概要。(b-e) 光のバーを一方方向に一回動かしした際の各ニューロンの応答。(a)中の矢印で示した網膜神経節細胞が(b)受容する光の強度変化と、(c) スパイクを発生する時刻。(d) 介在ニューロンの膜電位の時間変化。(e) 視蓋ニューロンの膜電位の時間変化。STDP は赤点線内のシナプスで生じる。

細胞からの入力十分に増えておらず、またこのシナリオは薬理阻害による実験と矛盾が生じる。モデルの詳細な検討の結果、次のようなプロセスで方向選択性が獲得されることが明らかとなった。

1. 網膜神経節細胞からの興奮性入力は、STDP により一回のバー刺激において最初に入力を与えるシナプス群が増強し、遅れて入力を与えるシナプス群が減弱する。つまり、興奮性入力のタイミングが早くなる。
2. 介在ニューロンを介する抑制性入力に可塑性は生じない。
3. 結果として生じる興奮性入力と抑制性入力のタイミングのズレにより、バー刺激中、視蓋ニューロンは早期に発火し、視蓋ニューロン同士の発火タイミングは同期する。
4. 多数の視蓋ニューロンが早いタイミングで同期発火すると、相互結合により、同期バースト発火が起きる。
5. 他の視蓋ニューロンから観測視蓋ニューロンへのシナプス入力が増加する。

すなわち、方向選択性の獲得は、網膜からのシナプス入力が増大するためではなく、視蓋ニューロン同士の同期発火に伴う、側方からのシナプス入力量の増大によって達成されるのである。このシナリオに沿うことで、他のあらゆる実験と矛盾することなく、アフリカツメガエルの視覚系神経ネットワークにおける方向選択性の獲得を説明できることが明らかとなった。

一方、NMDA 受容体のアロステリック効果の実験的検証は、ラットの視覚野の II/III 層ニューロンを対象に、検証のための実験系を立ち上げつつある。すでに、電気生理実験の基礎的なセットアップを終えており、現在、pneumatic picopump を用いて、プレ発火に相当する刺激をタイミング依存的に NMDA 受容体を与えるシステムを構築中である。

<国内外での成果の位置づけ>

STDP はその計算論的重要性からモデル神経ネットワークに適用した研究が多数ある。しかし、その多くは抽象的な神経ネットワークを対象としたものであり、具体的な生体現象との対応づけが難しい。アフリカツメガエルの視覚系は、STDP が脳の機能獲得に必要であることが実験的に明らかになっている数少ない例の一つであり、しかも神経ネットワークの構造がある程度分かっ

ている。この系に集中して機能獲得のプロセスを明らかにすることで、実験に還元可能な強力な予測をすることができると共に、他の生物も含んだ一般的な視覚系の情報処理システムに示唆を与えることができる。このインパクトは大きい。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

STDP による視覚系神経ネットワークの機能獲得の解明については、大きな困難はない。

現在、NMDA 受容体のアロステリック効果の実験的検証のために、系を立ち上げている。電気生理実験のノウハウが少ないため、若干時間がかかっているが、本質的な困難はない。近いうちに安定した実験が可能になる。

<今後の課題>

視覚系神経ネットワークモデルを用いた解析により、矛盾無く実験結果を説明することができた。しかし、このモデルが再現した実験データは少なく、モデルの信頼性が高いとは呼べない。実験では、提示するバーの動く速度を変化させた場合の学習効率が調べられており、これらの実験データをモデルへの外挿刺激として用いることで、モデルの一般化を試みる。

一方、詳細 STDP モデルにおいては、シナプス可塑性に関わるシグナル伝達機構を数理モデル化した。すなわち、シグナル伝達分子同士の相互作用についての文献を元に、シグナル伝達を数式で書き下した。しかし、モデルシナプスと現実の生体シナプスの挙動を完全に一致させることは不可能であり、何がどこまで正しいかを明らかにすることは簡単ではない。

このようなモデルと現実のギャップを埋める一つの方法は、実際に試験管中に精製したシグナル伝達分子を用意して反応させ、モデルと生体シナプスの両方から比較を行うこと、すなわち、再構成系による実験を行うことである。現在、そのさきがけとしてシグナル伝達分子 calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), calmodulin, protein phosphatase 1 (PP1), Ca^{2+} 間の相互作用のダイナミクスに注目して「安定性」に関する実験を行っている。

STDP モデルにおいて、長期増強 (LTP) は上記のシグナル伝達分子のダイナミクスが作りだす、双安定性 (bistability) により達成された。しかし、CaMKII を始めとしたシグナル伝達分子が、実際に bistability を示すことは実証されていない。そこで、まず bistability の実験的な実証を試みている。シナプス可塑性においてもっとも重要な分子メモリとしての機能が、どのように達成されるかを再構成系により明らかにすることも、今後の重要な課題となる。

<成果公表リスト>

1) 論文

1.0804021633

Urakubo, H., Honda, M., Froemke, R.C. and Kuroda, S.: Requirement of an Allosteric Kinetics of NMDA Receptors for Spike Timing-Dependent Plasticity, The Journal of Neuroscience, 28 (13), 3310-3323 (2008).

2) データベース

1.0806151330

STDP の電気生理・生化学モデル公開ホームページ
<http://www.kurodalab.org/info/STDP/index.html>

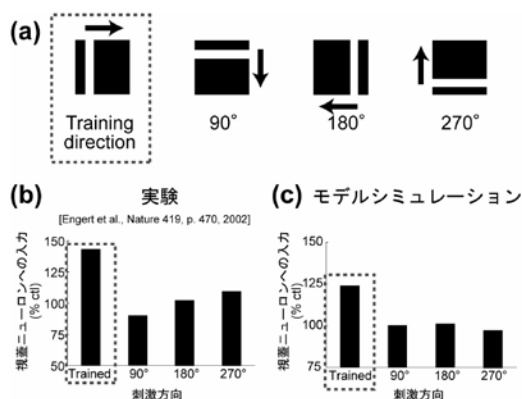


図2 仮想視覚系神経ネットワークにおける方向選択性の獲得。(a) 提示する視覚刺激。一定方向に動く光のバーを1秒ごとに60回提示して Training を行い (赤点線内)、その後、各方向に動く光のバーを提示した時の、視蓋ニューロンへの入力を観測した。(b) 実験結果 (Engert et al., Nature 419, p470, 2002) と、(c) モデルシミュレーションの結果。いずれも Training を行った方向 (Training 方向) の視覚刺激を提示した場合のみ、視蓋ニューロンへの入力量の増加が観測された (赤点線内)。