トピックス

海馬CA3培養スライスの自発的な神経発火を再現する神経回路の推定

佐村俊和 山口大学大学院創成科学研究科
池谷裕二 東京大学大学院薬学系研究科
佐藤能臣 東北大学大学院情報科学研究科

1. はじめに

脳は神経細胞のネットワークであり、様々な種類の神経細胞が互いに結合し、電気的活動を送り合うことで情報処理を行っている (図 1a)。興奮性細胞と抑制性細胞が相互に結合し、興奮性細胞から他の細胞への結合は相手の神経活動を起こすように働くのに対し、抑制性細胞からの結合は相手の神経細胞の活動を抑制する働きがある。その際、結合毎に異なる伝達効率 (結合強度) で活動が送られるため、結合強度に応じて結合先への影響が異なる。

また、脳は領域毎に異なる構造と機能的な役割を持っている。本稿で着目する海馬は、DG, CA3, CA1 の領域からなり、それらは順につながっている (図 1b)。CA3 では多くの神経細胞同士が結合し、再帰的な構造を持ち (図 1a)、空間的な情報のパターン補完 (自己連想記憶) を担う¹⁾と考えられている。

一方、異なる構造や役割を担っている領域に共通する構造や現象も見つかっている。皮質や海馬では、興奮性細胞から延びる結合の強度が対数正規分布^{2), 3)}に従うことが知られている。また、それらの領域では、べき則に従う同期的な神経活動^{4), 5)}を生ずることが報告され、同期的な神経活動の大きさの分布が、雪崩の大きさと同様に、べき則に従うことから神経雪崩と呼ばれている。そのような状態では、入力と回路出力間の相互情報量が最大化される状態⁶⁾であることが示されるなど、情報の保持や伝送といった情報処理能力の向上に寄与することが報告されている。そのため、担う情報処理は違えども、脳の様々な領域には、共通してその処理能力の向上につながる神経活動を生じる神経回路を備えていると考えられる。

共通して備えている回路構造として挙げられるのが

図 1
(a) 神経細胞間の接続の模式図 (矢印の太さで結合強度を表現) と (b) 海馬 3 領域間の回路構造。

対数正規分布に従う結合強度である。しかし、実験的に結合強度などの回路構造の操作は難しく、対数正規分布に従う結合強度と処理能力の向上につながる神経活動との関わりは明らかでない。そこで、本稿では計算機シミュレーションを用い、べき則に従う神経活動を生み出す神経回路を推定し、対数正規分布に従う結合強度との関係を示す我々の研究⁷⁾を紹介する。

2. 計算機シミュレーションによる神経活動の再現

海馬 CA3 の神経細胞同士を結ぶ結合の強度は対数正規分布に従い³⁾、その回路内では、自発的にべき則に従う同期的な神経活動を生じている⁵⁾。そこで、fMCI 法⁸⁾によって計測された海馬 CA3 培養スライス標本上の自発神経活動の再現を試みた。fMCI 法は、数百の神経細胞の活動タイミングを同時に検出する手法である。そのため、集団的特性であるべき則に従う同期発火性の分布だけでなく、個々の神経細胞の特性として、発火周波数の分布の再現も指標とし、海馬

Neural Circuits for Reproducing Spontaneous Activity in Hippocampal CA3 Slice Culture

Toshikazu SAMURA¹, Yuji IKEGAYA² and Yasuomi D. SATO³

¹Yamaguchi University

²The University of Tokyo

³Tohoku University

CA3 培養スライス標本上の神経活動を再現するネットワークモデルの構築を試みた。培養スライス標本上のべき則に従う神経活動では、少数の神経細胞が同時に活動することが多いが、確率は低いものの多数の神経細胞が同時に活動する場合がある。そして、常に同じ割合の細胞が同時に発火する訳ではなく、多様な大きさの同期的な神経活動が見られる。また、発火周波数については、多くの神経細胞は 0.5 Hz 未満の低頻度の発火だが、一部の発火は 1 Hz を越える高頻度の発火が見られる。

我々は、神経細胞モデルを利用し、興奮性細胞と抑制性細胞を模し、それらの解剖学的知見を考慮したネットワークモデルを構築した。興奮性細胞の 10 分の 1 を抑制性細胞とし、抑制性細胞は多くの興奮性細胞と接続するハブのような構造としている。また、興奮性細胞からの興奮性の結合と抑制性細胞からの抑制性の結合の結合強度は対数正規分布に従い決定され、強い結合が少なからず存在する (図 1a)。シミュレーションにおいては、抑制性細胞への入力、出力側の結合強度をそれぞれ操作し、海馬 CA3 の神経活動から得られる 2 つの分布の指標を再現する条件を求めた。

3. | べき則に従う神経活動を生み出す神経回路

抑制性細胞の入力、出力側に、対数正規分布に従う強い結合が存在する条件下で、個々の細胞が異なる発火周波数を持つ場合に、2 つの指標が同時に再現された。つまり、個々の神経細胞の特性と集団的な特性が共に再現されたことを意味している。また、正規分布に従う結合強度とすると、2 つの指標を同時に再現することができないことが明らかとなった。

図 2 に、構築したネットワークモデルに生じた神経活動を示す。全体的にまばらな神経活動であるが、時々、多くの細胞が同時に活動する (図 2a 点線枠)。興奮性細胞からの強い結合は接続先の細胞に活動を生じやすいため、興奮性細胞間は神経活動を増幅させるように働く。我々の明らかにした抑制性細胞への入力、出力の結合強度が強い条件では、抑制性細胞も同時に駆動させやすく、抑制性細胞に高頻度な活動を生じることができる。さらに、その活動は、ハブ状の抑制性細胞からの強い結合を通じて、多数の興奮性細胞の活動を強く抑制することにつながる。その際、対数正規分布に従う結合強度の強弱は、多様な大きさの抑制を生じることになり、様々な大きさの同期的な神経活動が生じ、べき則に従う神経活動 (図 2a) が再現されることが考えられる。また、多くの神経細胞は低頻度の発火だが、一部は高頻度の発火となり、発火周波数

図 2
海馬 CA3 を模すネットワークモデルに再現された各時刻における興奮性細胞と抑制性細胞の神経活動。(a) べき則が再現された場合。(b) べき則が再現されなかった場合。

の分布も再現されている。

一方、抑制性細胞への入力、出力の結合強度が弱い条件では、抑制性細胞が活動しにくく、興奮性細胞の活動を抑制できない (図 2b)。そのため、全ての細胞が同時に発火する過度な活動が頻繁に生じてしまい、多様な大きさの同期が再現されない。また、どの細胞も同程度の発火周波数となり、発火周波数においても再現がされていない。

このように、我々の明らかにした条件下では、興奮と抑制が釣り合うことによって、興奮性細胞間の増幅作用によって生じる過度の神経活動が抑えられ、べき則に従う同期的な神経活動が再現されている。

4. | おわりに

海馬 CA3 の自発神経活動から得られる 2 つの指標を再現する条件を求めた結果、抑制性細胞の対数正規分布に従う入力、出力の結合とハブ状の出力構造による抑制的な回路構造によって、神経回路の処理能力の向上につながる神経活動が再現された。本研究で明らかとした回路構造が、情報の保持や伝送を最適化し、空間的な情報の記憶形成といった海馬における情報処理能力の向上に寄与しているかもしれない。また、別のシミュレーションにおいては、海馬の情報処理において重要なシータリズムに関係する神経活動の伝播に関して、抑制性細胞の活動タイミングや結合の空間的広がり的重要性を示唆している⁹⁾。そのため、脳の情報処理を考える上で、抑制性細胞の活動や回路構造 (強度、密度、範囲など) に着目し、その機能的役割を明らかにすることが、今後、ますます重要になると考える。

文 献

- 1) Nakazawa, K. *et al.* (2002) *Science* **297**, 211-218. DOI: 10.1126/science.1071795.
- 2) Song, S. *et al.* (2005) *PLoS Biol.* **3**, e68. DOI: 10.1371/journal.pbio.0030068.
- 3) Ikegaya, Y. *et al.* (2012) *Cereb. Cortex* **23**, 293-304. DOI: 10.1093/cercor/bhs006.
- 4) Beggs, J. M., Plenz, D. (2003) *J. Neurosci.* **23**, 11167-11177.
- 5) Takahashi, N. *et al.* (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 10244-10249. DOI: 10.1073/pnas.0914594107.
- 6) Shew, W. L. *et al.* (2011) *J. Neurosci.* **31**, 55-63. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4637-10.2011.
- 7) Samura, T. *et al.* (2015) *Cogn. Neurodyn.* **9**, 265-277. DOI: 10.1007/s11571-015-9329-1.
- 8) Namiki, S. *et al.* (2009) *Nature Precedings* 2009.2893.1.
- 9) Samura, T., Hayashi, H. (2012) *Neural Netw.* **33**, 236-246. DOI: 10.1016/j.neunet.2012.05.010.

佐村俊和

佐村俊和 (さむら としかず)

山口大学大学院創成科学研究科助教
研究内容: 神経回路シミュレーションおよび脳計測データ解析

連絡先: 〒 755-8611 山口県宇部市常盤台 2-16-1

E-mail: samura@yamaguchi-u.ac.jp

URL: <http://www.ncc.csse.yamaguchi-u.ac.jp/>

池谷裕二

池谷裕二 (いけがや ゆうじ)

東京大学大学院薬学系研究科教授

研究内容: 光生理学, 神経薬理学

連絡先: 〒 113-003 東京都文京区本郷 7-3-1

E-mail: yuji@ikegaya.jp

URL: <http://yakusaku.jp/>

佐藤能臣

佐藤能臣 (さとう やすおみ)

東北大学大学院情報科学研究科研究特任助教

連絡先: 〒 980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3-09

E-mail: sato@vision.is.tohoku.ac.jp