

平成 22年 5月 21日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19700281
 研究課題名（和文）リハビリテーションにおける神経回路再生プロセスに関する理論的研究
 研究課題名（英文）Theoretical study on the regeneration of neuronal circuits during rehabilitation

研究代表者

久保田 繁（KUBOTA SHIGERU）
 山形大学・大学院医学系研究科・准教授
 研究者番号：60396588

研究成果の概要（和文）：神経損傷後のリハビリテーション治療のさらなる向上のためには、神経回路の再生過程で起こる、シナプス組織化の機構を解明することが重要である。そこで、神経損傷等によって誘発される、NMDA 受容体サブユニット発現や GABA 抑制の変化が回路組織化に及ぼす影響について、皮質錐体細胞モデルを構築して解析を行った。その結果、これらの分子機構の協調が、シナプスの長期増強/減弱バランス、ヘッブ性、競合といった機能的特性を調節することで、回路の可塑的变化を制御し得ることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：For the improvement of the outcome of rehabilitation after nerve injury, it is important to understand the mechanism underlying the organization of synaptic circuits. Therefore, this study has analyzed by developing a cortical pyramidal neuron model the influences of NMDA receptor (NMDAR) subunit expression and GABA inhibition, which are modulated through the nerve injury, on the organization process. The results have shown that the coordinated action of the NMDAR and GABA functions can regulate the fundamental properties of organization such as the balance between long-term potentiation and depression, the Hebbian effects, and the synaptic competition.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	0	1,100,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	300,000	2,400,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：可塑性、シナプス競合、NMDA 受容体、GABA、STDP

1. 研究開始当初の背景

脊髄損傷等のリハビリテーション医療のさらなる向上のためには、神経系の一部が損傷した後、中枢神経系で起こる、長期的なシナプス組織化のメカニズムを解明すること

が重要である。

近年の研究によって、神経損傷等によって末梢から中枢へ向かう求心性入力遮断された場合、神経活動レベルの低下が、興奮性神経伝達物質受容体である NMDA 受容体のサ

ブユニットや、抑制性神経伝達を担う GABA に関連した遺伝子発現を変化させることが明らかとなった。神経伝達に関連したこれらの遺伝子発現の変化は、神経細胞が受けるシナプス電流や可塑性の調節を通じて、回路再生プロセスに影響を与えると考えられる。

そこで、本研究では、NMDA 受容体サブユニット発現や GABA 抑制の影響を考慮した、皮質錐体細胞モデルを構築することで、これらの分子機構の協調的作用が、組織化過程を制御する機構について解析した。

2. 研究の目的

神経活動が引き起こす回路の機能的組織化は、シナプス結合が神経活動によって調節される神経可塑性の現象に依っている。可塑性に関する生理学実験により、大脳皮質のシナプスでは、数 10ms 程度の精密な発火タイミングに依存した結合強度変化が起きることが判明している。この発火タイミング依存シナプス可塑性(STDP)では、シナプス前神経細胞が発火した後に後神経細胞が発火すると、シナプスの長期増強(LTP)が起きるのに対し、シナプス後神経細胞の活動後に前神経細胞が活動するとシナプスの長期減弱(LTD)が誘導される。

最近の研究により、皮質 STDP における LTP と LTD の誘導は、異なるシグナル伝達経路を利用していることが報告されている。特に、LTP はシナプス後神経細胞の NMDA 受容体に依存するが、LTD はこの NMDA 受容体の活性を必要としないことが示されている。このことは、NMDA 受容体の活性レベルが、シナプス組織化に強い影響を持つ LTP/LTD 比を調節することを意味している点で重要である。そこで、研究代表者は、主に下記の 2 点に焦点を当てて、研究を遂行した。

- (1) LTP/LTD 比が NMDA 受容体活性を通じて動的に調節される機構をモデル化することで、皮質 STDP における LTP/LTD バランスが、NMDA 受容体、GABA の作用により保持/制御される機構を明らかにする。
- (2) (1)のモデルを応用することで、STDP におけるヘップ性、シナプス競合といった、組織化過程を方向づける特性が調節される仕組みを解析する。

3. 研究の方法

- (1) LTP/LTD バランスの保持/制御機構の解析

NMDA 受容体チャンネルは、NR1 と NR2(NR2A-D)のサブユニットから構成されており、チャンネルに含まれる NR2 サブユニットの種類によって、受容体電流の特性が決定される。特に、皮質を含む前脳では、NR2A と NR2B が、NR2 サブユニットの主要な構成要素であり、NR2A/B の発現比が受容体特性の決定に大きな影響を持つ。生理学実験により、

NR2A を含む NMDA 受容体は、細胞内カルシウムに依存して脱感作を起こすのに対し、NR2B を含む NMDA 受容体は、この脱感作を起こさないことが示されている。従って、神経活動の増加に伴う、細胞内カルシウム濃度上昇が引き起こす NMDA 受容体の脱感作は、NR2A/B 比の増加と共に強くなると考えられる。

そこで、神経活動とサブユニット発現に依存した NMDA 受容体活性の変化が引き起こす、STDP の LTP/LTD 比の動的調節機構のモデルを提案した(図 1)(Kubota et al. Neural Networks 2009)。この神経活動依存フィードバック(ADFB)メカニズムを用いて、興奮性シナプスと抑制性シナプスからのランダム入力が、神経活動を引き起こす系をシミュレートした(図 2)。興奮性シナプス強度が STDP によって時間変化する場合に、NMDA 受容体発現と GABA 抑制が、LTP/LTD バランスに与える影響を解析した。

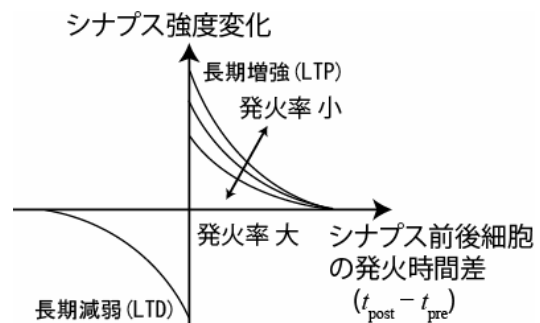


図 1 神経発火率に依存した STDP モデル

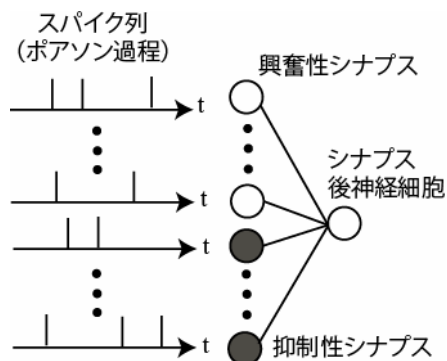


図 2 ランダム入力を受ける皮質細胞モデル

- (2) ヘップ性、シナプス競合の調節機構の解析

(1)のモデルにおいて、興奮性入力を 2 つのグループに分けて、部分的な時間相関を導入した系の解析を行った。興奮性入力の時間的相関は、

2 つの入力グループの内、一方は時間的相関を有するスパイク列により、もう一方は、無相関なスパイク列により活性化される場合、

2 つの入力グループの双方が、(互いに独

立した) 時間的相関を有するスパイク列により活性化される場合、の2ケースを想定した。

4. 研究成果

皮質神経細胞がランダム入力を受ける場合に、興奮性シナプスの STDP 学習の平衡状態における、LTP/LTD 比の時間変化及び平均値を解析した。その結果、

- (1) NR2A/B 比が十分大きい場合には、LTP、LTD 間に動的なバランスが形成されて、LTP/LTD 比の時間平均が 1 よりわずかに小さい状態に保持されること(図3)
 - (2) NR2A/B 比のさらなる増加は、LTP/LTD 比を徐々に低下させるのに対し、GABA 抑制レベルの増加は LTP/LTD 比を逆に上昇させること(図4)、
- が示された (Kubota et al. Neural Networks 2009)。

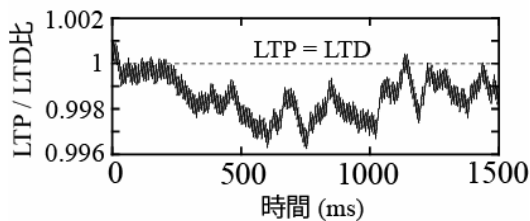


図3 LTP/LTD 比の時間変化

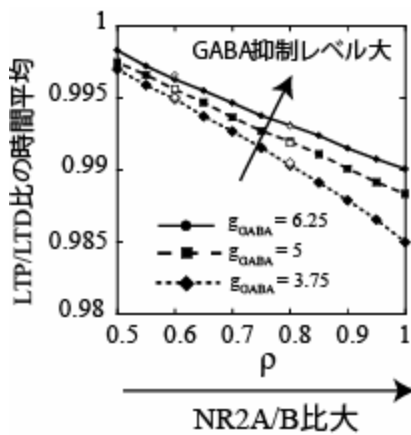


図4 NMDA 受容体と GABA による LTP/LTD バランスの制御

STDP 学習では、LTP/LTD 比が 1 より大きい場合、全てのシナプスが強化されるのに対し、LTP/LTD 比が 1 よりある程度(数%)小さい場合、全てのシナプスが減弱される。従って、STDP がシナプスの組織化に有効に作用するには、LTP/LTD 比の微妙な調整が不可欠である。上記(1)の結果は、この問題の解決のために、ADFB による学習則のメタ的な制御が有効であることを示唆している。また、上記(2)の結果は、LTP/LTD バランスが、NMDA 受容体と GABA 抑制という 2 つのシナプス機構によ

って精密に調節できることを示している。

興奮性入力が相関を持つグループと、相関を持たないグループから構成される場合の解析では、入力相関の時間長が短い場合には、相関のある入力が増強されるヘップ性が現れるのに対し、入力相関の時間長が十分長くなると、相関の無い入力が増強される反ヘップ性が現れることが示された。さらに、入力相関の時間長が中間的な範囲では、NMDA 受容体サブユニット発現と、GABA 抑制レベルによって、ヘップ性/反ヘップ性間の転換が可能であることが明らかとなった(図5)(Kubota et al. Neural Networks 2009)。このことは、これらの分子機構によって、STDP が入力相関情報を、回路に反映する際の方向性を制御できることを意味している。

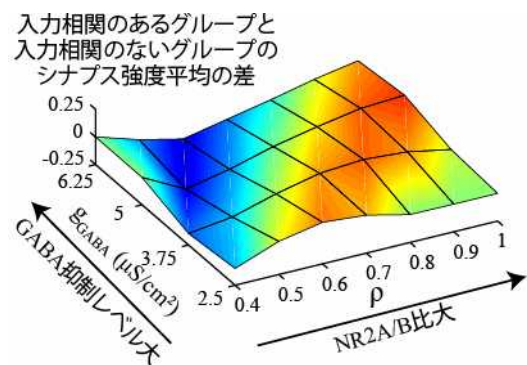


図5 NMDA 受容体発現と GABA によるヘップ性/反ヘップ性の転換

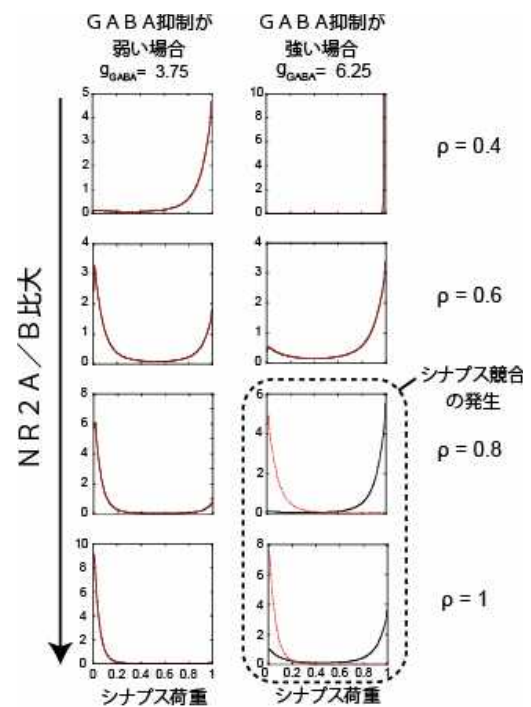


図6 NMDA 受容体、GABA 抑制による各グループのシナプス荷重分布の調節

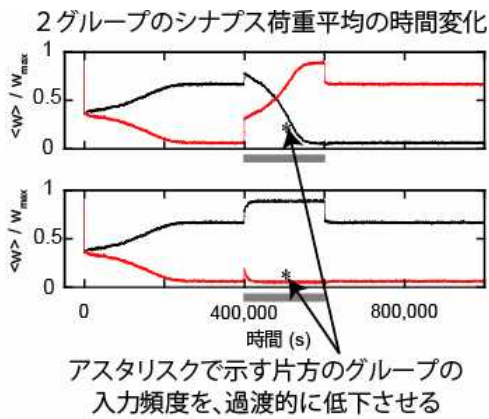


図7 シナプス競合による感覚経験依存的な可塑性の誘導

さらに、興奮性入力が入力相関を有する2つのグループから構成される場合には、(3)NR2A/B比又はGABA抑制レベルが小さい場合には、シナプス競合が機能しないため、入力相関の情報をシナプス荷重分布に反映できない、(4)NR2A/B比とGABA抑制レベルの双方が大きくなることで、入力相関に基づくシナプス競合が誘導されるため、相関情報がシナプス強度分布に反映される、ことが判明した(図6)(Kubota and Kitajima, J Comput Neurosci, 2010)。さらに、(4)のように、シナプス競合の存在下でのみ、過去の入力履歴に関する情報を、シナプス回路に反映できることが示された(図7)。この結果は、NMDA受容体とGABAの相乗効果が、感覚経験依存的な可塑性の誘導に貢献することを示唆している。

本研究の結果は、神経損傷によって誘発される、NMDA受容体サブユニット発現やGABA抑制レベルの変化が、STDPのLTP/LTDバランス、ヘップ性、シナプス競合といった機能的特性を制御できることを示しており、これらの効果を通じて、回路再生プロセスにおけるシナプスの組織化が調整されていることが示唆される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

S. Kubota, J. Rubin, T. Kitajima, and T. Nakamura, A variety of competitive properties arises from STDP incorporating metaplastic regulation, Artificial Life and Robotics, 2010, accepted, 査読有.

S. Kubota and T. Kitajima, Possible role of cooperative action of NMDA receptor and

GABA function in developmental plasticity, Journal of Computational Neuroscience, 28:347-359, 2010, 査読有.

S. Kubota, J. Rubin, and T. Kitajima, Modulation of LTP/LTD balance in STDP by an activity-dependent feedback mechanism, Neural Networks, 22:527-535, 2009, 査読有.

S. Kubota, K. Hamaguchi, and K. Aihara, Local excitation solutions in one-dimensional neural fields by external input stimuli. Neural Computing and Applications, 18: 591-602, 2009, 査読有.

S. Kubota and T. Kitajima, A model for synaptic development regulated by NMDA receptor subunit expression, Journal of Computational Neuroscience, 24: 1-20, 2008, 査読有.

[学会発表](計18件)

久保田 繁, J. Rubin, STDP学習におけるヘップ則 - 反ヘップ則間のスイッチングについて, 平成21年度第6回情報処理学会東北支部研究会, 山形大学, 米沢, 2010年3月5日.

佐々木寛之, 久保田 繁, 中村孝夫, 皮質神経興奮の不規則性に関する理論研究, 平成21年度第6回情報処理学会東北支部研究会, 山形大学, 米沢, 2010年3月5日.

T. Kitajima and S. Kubota, Role of NaP-channel in subthreshold resonance oscillation, Program of Neuroscience 2009, Chicago, 19 Oct, 2009.

S. Kubota, J. Rubin, and T. Kitajima, Cortical GABA inhibition and activity- and subunit-dependent desensitization of NMDA receptors precisely regulate the LTP/LTD ratio in STDP, 脳と心のメカニズム第10回夏のワークショップ, 北海道厚生年金会館, 札幌, 2009年8月9日.

S. Kubota and J. Rubin, A model for burst firing activity induced by cortical inputs in the subthalamic nucleus neuron, 脳と心のメカニズム第10回夏のワークショップ, 北海道厚生年金会館, 札幌, 2009年8月9日.

S. Kubota and T. Kitajima, How balance between LTP and LTD can be controlled in spike-timing-dependent learning rule, In Proceedings of International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN2009), p. 1674-1679, Atlanta, USA, 16 Jun 2009.

松原貴行, 久保田 繁, 北嶋龍雄, 発達に伴う神経発火パターンの変化に関する数値計算モデル」平成20年度第6回情報処理学

会東北支部研究会,山形大学, 米沢, 2009 年 3 月 9 日.

阿部亮太, 久保田 繁, 北嶋龍雄, 発達期の活動電位波形の変化がシナプス可塑性に及ぼす影響について, 平成 20 年度第 6 回情報処理学会東北支部研究会, 山形大学, 米沢, 2009 年 3 月 9 日.

S. Kubota and T. Kitajima, Synaptic cooperation and competition in STDP learning rule. In Koeppen et al. (eds.) Advances in Neuro-Information Processing part I, Springer LNCS 5506, p. 310-317, 2009 (ICONIP, Auckland, 25 Nov, 2008).

久保田 繁, 北嶋 龍雄, シナプス受容体の遺伝子発現が臨界期を制御するメカニズムに関する理論モデル, 第 51 回自動制御連合講演会, 山形大学, 米沢, 2008 年 11 月 22 日.

久保田 繁, 北嶋 龍雄, NMDA 受容体発現及び GABA 抑制の臨界期における役割について, 第 31 回日本神経科学大会, 東京国際フォーラム, 東京, 2008 年 7 月 9 日.

久保田 繁, 北嶋 龍雄, GABA 抑制と NMDA 受容体サブユニット発現が神経回路形成に及ぼす影響に関する理論的考察, 第 9 回山形ニューロサイエンス研究会, 山形大学, 山形, 2008 年 6 月 21 日.

S. Kubota and T. Kitajima, A model for biophysical mechanisms underlying competition among synapses. In Robert Trappl (ed.) Cybernetics and Systems vol.2, p.433-438, 2008 (EMCSR, Vienna, 27 Mar, 2008).

久保田 繁, 北嶋 龍雄, 発達期のシナプス受容体の遺伝子発現がシナプス回路の組織化に及ぼす影響に関する理論解析, 平成 19 年度 情報処理学会東北支部研究会, 山形大学, 米沢, 2008 年 3 月 11 日.

唐澤 美幸, 久保田 繁, 北嶋 龍雄, 老化に伴うシナプス受容体の遺伝子発現とワーキングメモリー能力の関係に関する数値計算モデル, 平成 19 年度 情報処理学会東北支部研究会, 山形大学, 米沢, 2008 年 3 月 11 日.

S. Kubota and T. Kitajima, Modeling study of the synaptic competition induced by NMDA receptor-mediated regulation of spike-timing-dependent plasticity, In Proceedings of the thirteenth International Symposium on Artificial Life and Robotics (AROB 13th 08), p.654-657, B-Con Plaza, Beppu, Oita, 1 Feb, 2008.

久保田 繁, 北嶋 龍雄, 発達期のシナプス回路形成に関する計算論的モデル, 脳と心のメカニズム 第 8 回夏のワークショップ, 北海道厚生年金会館, 札幌, 2007 年 8 月 23 日.

久保田 繁, 北嶋 龍雄, スパイクタイミ

ング依存可塑性により誘発されるシナプス間の競合に関するモデル, 山形ニューロサイエンス研究会,山形大学, 山形, 2007 年 6 月 23 日.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

久保田 繁(KUBOTA SHIGERU)

山形大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：60396588