

平成21年3月31日現在

研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19700310  
 研究課題名（和文）大脳皮質の持続的神経活動における異なる種類の抑制性神経細胞の機能分担に関する研究  
 研究課題名（英文）Functional roles of different types of inhibitory interneurons in the short-term memory-associated cortical persistent activity  
 研究代表者  
 森田 賢治 (MORITA KENJI)  
 独立行政法人理化学研究所・甘利研究ユニット・基礎科学特別研究員  
 研究者番号：60446531

研究成果の概要：短期記憶・作業記憶の神経基盤と考えられる大脳皮質の持続的神経活動の神経回路メカニズム、特に抑制性細胞の多様性や樹状突起の空間的非一様性等の効果を数理モデルを用いて研究した。そして、興奮性錐体細胞の樹状突起分枝に投射する抑制性細胞の作用、及びそれに伴う樹状突起分枝上の非線形な入力加算が、記憶対象と関係の無い非特異的な入力を受けた場合に不適切な応答が起こらないことを保証する働きをしている可能性などを示した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,500,000	150,000	1,650,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：大脳皮質、短期記憶、持続的活動、抑制性神経細胞、樹状突起、数理モデル

## 1. 研究開始当初の背景

一過的な刺激の identity・特徴・位置等についての短期記憶・ワーキングメモリの神経基盤は、刺激選択性を持つ神経細胞の持続的活動であると考えられる (Funahashi et al. 1989 J Neurophysiol)。こうした持続的活動のメカニズムを明らかにするため、刺激選択性の近い細胞同士は興奮性、遠い細胞同士は抑制性に相互作用するという構造 (Amari 1977 Biol Cybern) を基本としつつ、実験と出来る限り定量的な対応が付けられるよう

な詳細な神経細胞・神経回路モデルを用いた理論研究が進められてきた。その結果、細胞の受ける再帰性入力がある場合 (preferred stimulus が提示された場合以外) には抑制性優勢であること (つまり自発発火は入力の揺らぎによって起こること)、再帰入力の興奮性シナプスにおいては時定数の長い NMDA 型受容体の影響が強いことなど、いくつかの条件 (一部は実験結果に裏づけされ、また一部は後に実験で検証された) のもとで、興奮性及び抑制性の二種類の細胞集団の相互作用による神経回路モデルによって、実際に観

察されるような低い発火頻度の持続的活動をある程度再現できるようになってきた (Amit & Brunel 1997 Cereb Cortex; Durstewitz et al. 2000 Nat Neurosci)。しかし、依然としてモデルでは説明できない実験事実や、実験的に検証されていないモデル上の仮定も多く残されていた。

一方その間、分子生物学、解剖学、in vitroの生理学の発展によって、大脳皮質の神経細胞、特に抑制性細胞の著しい多様性が明らかとなってきた (Kawaguchi & Kubota 1997 Cereb Cortex)。異なる種類の抑制性細胞は、それぞれ固有の機能を担うことが期待されるが、それが具体的に調べられた例は今なお少ない。持続的神経活動に関して、抑制性細胞の多様性の意味を検討した先駆的研究として Wang と Goldman-Rakic らは、三種類の抑制性細胞を含む空間ワーキングメモリーの神経回路モデルを提案・解析した (Wang et al. 2004 PNAS)。彼らは、細胞体に投射する抑制性細胞が (従来のモデル同様) 大域的に再帰的抑制を与えるのに対して、他の二種類の抑制性細胞は直列的に働いて、提示された刺激に選択性を持つ錐体細胞の樹状突起を局所的に脱抑制し、この後者の経路がメモリーの安定性に寄与しうることを示した。一方、筆者らは、より抽象度の高いモデルではあるが、刺激の identity に関する短期記憶の神経回路を模したものと考えられるモデルにおいて、再帰性抑制入力、細胞体近くに投射する抑制性細胞を介して作用する場合と、樹状突起遠位部に投射する抑制性細胞を介して作用する場合をそれぞれ解析し、前者と比べて後者は、刺激の歪みに対するメモリーの信頼性が高いことなどを示した (Morita et al. 2007 Neural Computation)。

そこで、Wang らの結果も踏まえつつ、筆者らの上述の抽象度の高いモデルによる研究を具体化・発展させ、ワーキングメモリーにおける抑制性細胞種の機能分担のさらなる理解を目指す研究を着想するに至った。

## 2. 研究の目的

上述のように、本研究の目的は、ワーキングメモリーの神経基盤と考えられる持続的神経活動において、種類の異なる抑制性神経細胞がそれぞれどのような役割を果たしていると考えられるかについて、理解・洞察を得ることであった。具体的には、特に、従来のモデルでは、活動が安定に持続するために、個々の細胞自身もしくは局所回路が双安定性を有する (Koulakov et al. 2002 Nat

Neurosci)、あるいは、細胞間の不均一性の影響を打ち消すようなある種の調節機構が働く (homeostatic plasticity による発火頻度の normalization : Renart et al. 2003 Neuron) などの条件が必要であったが、それらの実験的根拠・検証は未だ得られていない。そこで、これらも踏まえ、複数の抑制性細胞をモデルに取り入れることで、安定な活動が実現されるかを明らかにすることを目的とした。また、得られた理論仮説を検証するための実験を提案することを目指した。

さらに広い意味では、これを通じて、生理学・解剖学・分子生物学の発展で得られてきた豊富な知見・理解を、具体的な脳機能と結びつけるという神経科学の大きな課題に対して、数理モデルを用いた理論的アプローチで迫る方法論を開拓し、発展させることを目指した。

## 3. 研究の方法

抑制性神経細胞の種類、投射様式・回路構成については今なお未知の部分も多いが、本研究では、以下のような細胞種、及び回路構成を仮定して神経回路の数理モデルを構築した。

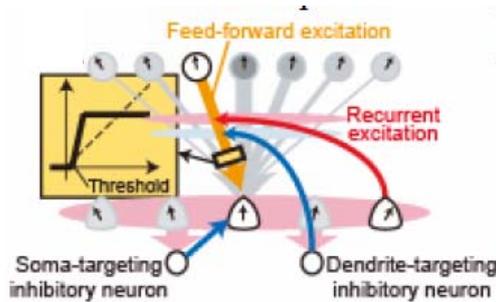
(1) 錐体細胞から興奮性入力を受け、錐体細胞の細胞体近くに抑制性入力を返す細胞 : 生理学的には fast spiking 細胞、タンパク質マーカータンパク質では parvalbumin 発現細胞、解剖学・形態学的には large basket 細胞の内に、このような細胞が含まれると仮定した。これはこれまで考えられてきたほとんど全てのワーキングメモリーのモデルにおいて想定されているものである。

(2) 錐体細胞から興奮性入力を受け、錐体細胞の細胞体から離れた樹状突起に抑制性入力を与える細胞 : fast spiking 細胞以外の細胞 (non-FS 細胞) の内に、このような細胞が含まれると仮定した。上述の筆者自身の持続的神経活動を模した抽象度の高いモデル (Morita et al. 2007, Neural Computation) で考えられたものと同様の回路である。

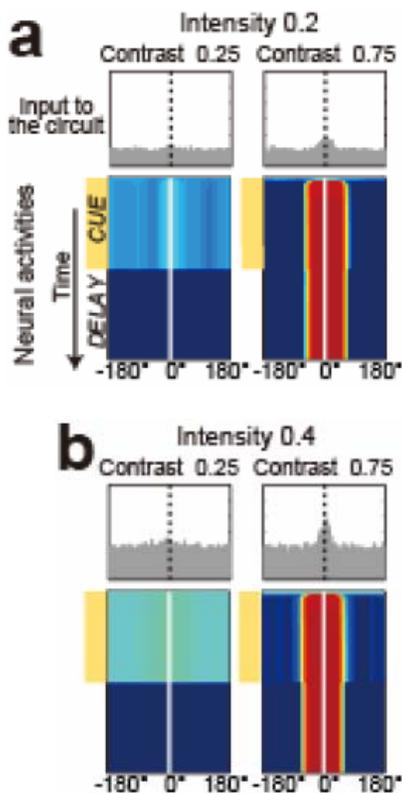
構築したモデルに対して、コンピュータを用いた数値実験 (シミュレーション) を行って、結果を解析した。

#### 4. 研究成果

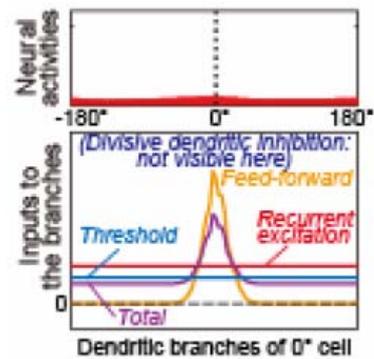
空間位置の短期記憶を司る神経回路に関して、これまでの実験結果に基づいて提案されている回路構成を元として、興奮性錐体細胞の細胞体近くおよび樹状突起遠隔部に主に投射する異なる種類の抑制性細胞、さらに錐体細胞の樹状突起の空間的非一様性やその上での局所的相互作用を考慮した数理モデル（下図参照）を構築し、数値実験によって解析を行った。



その結果、樹状突起分枝一つ一つで非線形な入力加算が起こることで錐体細胞全体としての入出力関係の形が変わり、それによって、記憶対象と関係の薄い非特異的な入力（signal-to-background contrast の低い入力）を受けた場合（下図 a, b の左側）に、神経回路が低い活動度のまま安定に留まること（図中の淡い青色が弱い活動を示す）が保証される可能性を示した。



さらに、樹状突起分枝上において各種の興奮性・抑制性入力（下図参照）が局所的に相互作用し、結果として多くの枝では正味の入力が弱くなること（下図で多くの分枝において total input=紫線が threshold=水色線よりも下に位置していることに現れている）によって、そうした自発発火状態の安定性が非特異的な入力の強度に抛らずに（左下図 a：低い強度、b：高い強度）保たれるための機構として働いている可能性を示唆した。



本研究は、海外も含め他に類似した研究の無い独自性の高いものであり、本研究成果の内容に関して海外から招待講演に呼ばれる（"Working Memory Circuit with Nested Spatial Maps." The Swartz Initiative in Theoretical Neuroscience at Yale, Yale University, March 6, 2008, New Haven, USA）などの評価を得ている。また、本研究で得られた理論的予測の一部、具体的には、樹状突起上で興奮性入力と抑制性入力局所的に打ち消しあうことによって、細胞全体としての活動度が弱く抑えられる可能性などは、最近発展の著しい光学・イメージングなどの実験手法を用いることによって、現段階でも既に検証していくことが可能であると考えられ、実際に、実験研究者との議論を開始している。これらによって、本研究の成果が、将来的には、短期記憶・ワーキングメモリの細胞・回路レベルでのメカニズム、さらにそれが障がいされることによる影響の理解へとつながることが期待される。

#### 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 2 件）

- ① 森田 賢治 Computational implications of cooperative plasticity induction at nearby dendritic sites. *Science Signaling* 2(52):pe2 (2009). 査読有り

② 森田 賢治 Possible role of dendritic compartmentalization in the spatial working memory circuit. *The Journal of Neuroscience* 28(30):7699-7724 (2008). 査読有り

[学会発表] (計3件)

① 森田 賢治、Effects of dendritic compartmentalization on the property of spatial working memory、Computational and Systems Neuroscience 2008 (Cosyne) 2008年3月1日、Salt Lake City, Utah, USA

② 森田 賢治、甘利 俊一、A field equation model of the neuronal network dynamics incorporating two stages of nonlinear input integrations in individual neurons、Society for Neuroscience (Annual Meeting 2007)、2007年11月6日、San Diego, California, USA

③ 森田 賢治、岡田 真人、合原 一幸、単一神経細胞の樹状突起の有する潜在的計算能力は、高次機能にどのように関わり得るか：短期記憶のネットワークモデルを例とした理論的検討、第30回日本神経科学大会 2007年9月10日、横浜市

[図書] (計1件)

① 森田 賢治 Nova Science Publishers, Progress in Neurocomputing Research (2008), pp. 115-140.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森田 賢治 (MORITA KENJI)

独立行政法人理化学研究所・甘利研究ユニット・基礎科学特別研究員

研究者番号：60446531