

平成23年 5月 1日現在

機関番号： 82401

研究種目： 基盤研究(B)

研究期間： 2007～2010

課題番号： 19300116

研究課題名(和文)

バースト発火による複数の量の符号化

研究課題名(英文) Burst temporal coding in the retina

研究代表者

細谷 俊彦 (HOSOYA TOSHIHIKO)

独立行政法人理化学研究所・局所神経回路研究チーム・チームリーダー

研究者番号： 70272466

研究成果の概要(和文)：

網膜の出力細胞である網膜神経節細胞は、数十～数百ミリ秒程度の画像入力に応答して活動電位を発生(発火)する。この発火には数ミリ秒程度のランダムでない時間パターンがあることが観察されている。そこでこのような数ミリ秒程度の時間パターンが情報伝達に果たす役割を解析した。また 網膜内 ON-経路と OFF-経路で非対称な情報処理の細胞機構や神経細胞維持の分子機構の解析も行った。

研究成果の概要(英文)：

Output neurons of the retina (retinal ganglion cells) generate action potentials in response to tens to hundreds of milliseconds of visual input. These action potentials have non-random temporal patterns at the scale of milliseconds. The roles of the temporal patterns in information transmission were analyzed. Molecular mechanisms of information processing in the On- and Off-pathways and maintenance of retinal neurons were also investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2007年度 | 5,200,000  | 1,560,000 | 6,760,000  |
| 2008年度 | 1,000,000  | 300,000   | 1,300,000  |
| 2009年度 | 5,100,000  | 1,530,000 | 6,630,000  |
| 2010年度 | 1,000,000  | 300,000   | 1,300,000  |
| 年度     |            |           |            |
| 総計     | 12,300,000 | 3,690,000 | 15,990,000 |

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：網膜・神経発火・時間コーディング

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 網膜発火の時間パターン

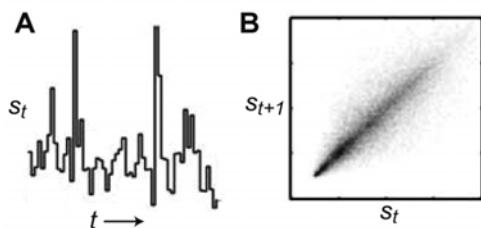
網膜の出力細胞である網膜神経節細胞は、画像入力の数十ミリ秒～数百ミリ秒程度の時間スケールの変化に反応して活動電位を発生(発火)する。ところがその発火には数ミリ秒程度のランダムでない時間パターンがあることが観察されている。

時間パターンの一つは、バースト発火内の発火パターンである。自然な画像入力の下で網膜神経節細胞はバースト発火を起こす。申請者の予備の結果により、バースト内の神経発火の間隔が入力に応じて変化する可能性が示唆されていた。時間パターンの第2は、同期発火である。バースト発火を含む網膜神経節細胞のスパイクは、異なる網膜神経節細胞の間で同期する傾向がある。以上のような神経発火の時間パターンの情報処理における機能は不明な点が多い。

### (2) 自然画像入力下での解析

網膜神経発火の解析においては、しばしば人工的で単純な光入力が刺激として用いられてきた。近年、このような人工的な入力は自然な画像入力とさまざまな統計的な特徴が異なっており、網膜にも異なった応答を引き起こすことがわかってきた。そこで自然画像入力下での網膜応答を調べる必要がある。

網膜の応答特性を調べるには、受容野の時間・空間的な特性を推定する必要がある。この目的のために神経発火と入力画像の相関を用いる手法が用いられている。この手法は、入力画像が時間・空間的に無相関でかつ明度分布が平均値に対し対称である場合に受容



(図1)(A) 自然画像の明度パターン。横軸は時間、縦軸は明度。明度は30 Hzで変化している。(B) 自然画像の統計的性質。横軸はある時刻の明度、縦軸はその1フレーム後の明度を示す。色の濃さは頻度を表す。斜めの分布は明度に時間相関があることを示している。左下に偏った分布は非対称性を示している。

野をよく推定することが保証されている。しかし自然画像はこれらの条件を満たさないことがわかっている。すなわち、自然画像は一般に時間・空間的に強い相関をもち、また明度分布は強く非対称である(図1)。このため、従来手法を単純に用いて推定された受容野は強いバイアスをもったものになる。この問題を回避するため、入力の時間・空間的な相関の影響を除く手法が提案されている。

一方、明度の非対称な分布に由来する受容野推定のバイアスについては修正できる方法がなかった。そこで非対称な分布をもつ画像入力の下で網膜の応答特性を解析する手法が必要とされていた。

### (3) ON-経路・OFF-経路の非対称性

網膜神経回路には光の増加に反応するON-経路と減少に反応するOFF-経路が存在する。これらの経路での神経機構の大部分は同じであると考えられていたが、最近になって2つの経路で異なった発現を示す情報伝達系分子が見いだされ、非対称な神経機構の存在が示唆された。

### (4) 網膜神経細胞維持の分子機構

網膜神経細胞の維持にはさまざまな分子機構が関与しており、その破綻は網膜変性をもたらすが、分子機構の実態には不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

### (1) 網膜発火の時間パターン

網膜神経発火の持つ数ミリ秒程度の時間パターンが情報伝達に果たす役割を検討する。

### (2) 自然画像入力下での解析

自然画像を入力とした場合の応答から網膜の応答特性を解析する統計的手法を開発する。

### (3) ON-経路・OFF-経路の非対称性

ON-経路とOFF-経路の間で非対称的な分子細胞生物学的機構の解析を行う。

### (4) 網膜神経細胞維持の分子機構

網膜神経細胞の維持に必要であると考えられる分子の機能解析を行う。

### 3. 研究の方法

#### (1) 網膜発火の時間パターン

サンショウウオおよびマウスからとりだした網膜をもちいた。スライドガラス上に作成された多重電極上に網膜をおき、神経節細胞の活動電位を記録できるようにした。還流によって酸素とグルコースを供給した。コンピュータディスプレイ上に表示した刺激画像を顕微鏡によって縮小し網膜上に投影した。網膜神経節細胞の電気信号を多重電極を用いて細胞外記録によって取得した。得られた信号はアンプによって増幅した後アナログ信号として記録し、オフライン解析によって活動電位の同定と個々の神経細胞の分離を行った。活動電位の時間パターンや画像入力への相関などをオフラインでのコンピュータ処理によって解析した。

バースト発火の解析では、30 Hz でランダムに明度が変化する3分間の光刺激を作製し、これを数十回繰り返し投影した。得られた発火パターンは再現性の高いバースト発火で構成されていた。標準的なアルゴリズムによってバーストを同定し、バースト内の発火の時間間隔を決定した。さらに、特定の光入力パターンに応じて生じたバースト発火に含まれる発火の時間間隔を調べた。この時間間隔が光入力に関する情報を含むか否かを調べるため、同一刺激によって生じたバースト発火では時間間隔が似ており、異なる刺激によって生じたバーストでは異なっているかを調べた。結果の統計的有意性は、時間間隔をランダムシャッフルすることによって行った。

同期発火の解析では、同時に取得した複数の細胞の発火をもちいた。特定の刺激の下でのこれらの細胞の発火の同時確率分布を解析し、脳がこれらの発火から刺激を最適推定する場合を検討した。

#### (2) 自然画像入力下での解析

上記手法を用い、光入力に自然画像を用いた。自然画像の時間・空間的な相関を計算し、これを用いた受容野の修正を行った。また自然画像の明度分布の非対称性を測定した。次にこの非対称性を考慮に入れた受容野修正法を設計し、計算モデルで有効性をテストした。さらに実際の網膜神経活動から得られた結果に対して修正法を適用した。

#### (3) ON-経路・OFF-経路の非対称性

上記手法を用い、還流液への薬剤投与によって薬理学実験を行なった。

#### (4) 網膜神経細胞維持の分子機構

生体ゼブラフィッシュの眼球に電極を当てることにより、網膜神経細胞の集合電位の測定を行なった。

### 4. 研究成果

#### (1) 網膜発火の時間パターン

バースト内の神経発火の間隔が入力に応じて数ミリ秒の時間スケールで変化し、入力の情報を符号化していることを示した。さらに、バーストが3発の発火を含む場合は、2つの時間間隔が入力情報の2つの特徴を符号化していることがわかった。この正確な発火パターンは、外側膝状体の正確な発火パターンを引き起こし、情報が脳につたえられることも示せた。

神経節細胞の同期発火を考慮して脳が複号する場合と、同期発火を考慮せず複号する場合での情報伝達効率の差を解析する共同研究に参加した。その結果、両者の場合での情報伝達効率の差は小さいことがしめされ、同期発火の統計的性質を用いなくても、大部分の情報を脳は得ることが示唆された。

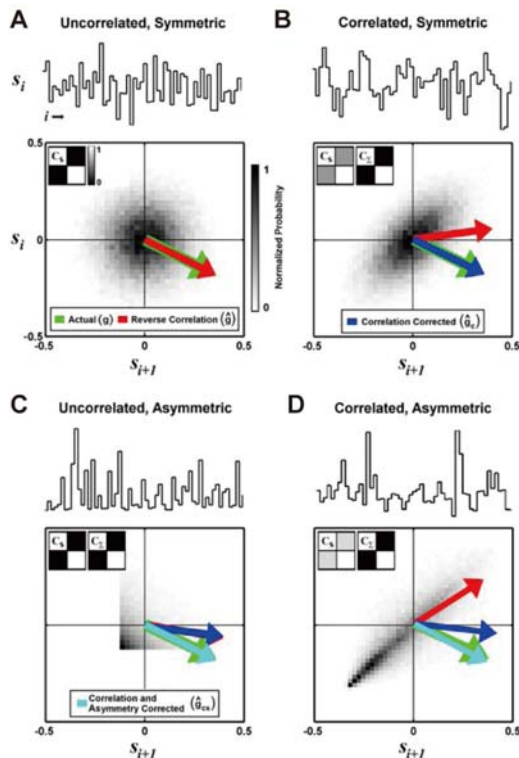
#### (2) 自然画像入力下での解析

自然画像にたいする応答から網膜の線形応答特性を解析する統計的手法を開発した(図2)。自然画像では、明度の分布が平均値に対し非対称で、高い明度の方向へ広く分布する傾向がある。このような非対称な明度分布の下では、従来よく用いられてきた受容野推定方法は大きなバイアスを生じることを確認した。

さらに、このバイアスは、従来画像入力の相関による影響を除去するために用いられてきた手法では解消できないことを示した。

このバイアスを取り除くため、明度分布の値を用いて受容野の推定結果を校正する手法を開発した。この手法の有効性を確認するため、自然画像入力から推定された受容野を用いて網膜の神経活動を予測し、実際の網膜応答と比較した。

その結果、提案手法によって推定された受容野は従来手法によって推定された受容野よりも正確に網膜神経活動を予測できることが示され、提案手法の有効性が示された。



(図2) 受容野推定補正法の数値実験。時間方向2点の受容野を仮定している。緑:実際の受容野。赤:単純な相関によって推定された受容野。青:入力との相関に関して補正した受容野。水色:入力分布の非対称性に関して補正した受容野。刺激の時間パターンと統計的性質を表すパネルを図1と同様に示した。(A) 無相関・対称な画像入力。(B) 相関を持つが対称な画像入力。(C) 無相関・非対称な画像入力。(D)相関があり非対称な画像入力。各パネルで赤い矢印と一致しているのがよく推定された受容野。

### (3) ON-経路・OFF-経路の非対称性

ATP 情報伝達系が ON-経路と OFF-経路に非対称な影響を与えることが明らかとなり、これらの経路の非対称な情報処理に関与している可能性が示唆された。

### (4) 網膜神経細胞維持の分子機構

網膜視細胞維持に関与する遺伝子に突然変異が起きたゼブラフィッシュの網膜応答の解析を共同研究によって行った。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

①“Mismatched decoding in the brain” M. Oizumi, T. Ishii, K. ISHIBASHI, T. Hosoya and M. Okada. The Journal of Neuroscience, 30 (13), 4815-4826, 2010. 査読有。

②“Mutation of cGMP phosphodiesterase 6  $\alpha$ -subunit gene causes progressive degeneration of cone photoreceptors in zebrafish” Y. Nishiwaki, A. Komori, H. Sagara, E. Suzuki, T. Manabe, T. Hosoya, Y. Nojima, H. Wada, H. Tanaka, H. Okamoto and I. Masai. Mechanisms of Development, 125, 932-946, 2008. 査読有。

③“Estimating receptive fields from responses to natural stimuli with asymmetric intensity distributions” Lesica Nicholas, T. Ishii, Stanley Garrett and T. Hosoya. PLoS One, 3(8), e3060-1-e3060-10, 2008. 査読有。

④“Pathway-dependent modulation by P2X-purinoreceptors in the mouse retina” M. Kaneda, T. Ishii and T. Hosoya. European Journal of Neuroscience, 28(1), 128-136, 2008. 査読有。

[学会発表] (計12件)

①“Novel visual functions of the retina” T. Hosoya. International Symposium Topical problems of Biophotonics-2009. Nizhny Novgorod, Russia, 2009/7/23.

②“How far the decoding process in the brain can be simplified?” M. Oizumi, T. Ishii, K. Ishibashi, T. Hosoya and M. Okada. 6th Meeting Computational and Systems Neuroscience (COSYNE 2009) Salt Lake City, USA, 2009/2/26-3/1

③“A general framework for investigating how far the decoding process in the brain can be simplified” M. Oizumi, T. Ishii, K. Ishibashi, T. Hosoya and M. Okada. Neural Information Processing Systems Conference (NIPS 2008). Vancouver Canada, 2008/12/8-12/10.

④“脳内情報の符合化はどれだけ簡略化され得るのか?” 大泉 匡史, 石井 俊行, 石橋 和也, 細谷 俊彦, 岡田 真人 [日本神経回路学会第18回全国大会 (JNNS2008)] つくば, 日本, 2008/9/24-9/26

⑤“Transmission of burst patterns at the retinogeniculate synapses” 真鍋 友則, 石井 俊行, 細谷 俊彦 Meeting of the Japanese Society for Neuroscience 東京, 日本, 2008/7/9-7/11

⑥“Mutation of cGMP phosphodiesterase 6  $\alpha$ -subunit gene causes progressive

degeneration of cone photoreceptors in zebrafish" Y. Nishiwaki, A. Komori, H. Sagara, E. Suzuki, T. Hosoya, H. Okamoto and I. Masai. 8th International Meeting on Zebrafish Development and Genetics] Madison, USA, 2008/6/25-6/29.

⑦"Retinal spike bursts encode multiple quantities in a time-compressive manner"  
細谷 俊彦 平成19年度生理学研究所研究会  
「理論と実験の融合による神経回路機能の統合的理解」岡崎, 日本, 2007/11/29-11/30

⑧"網膜遺伝病のモデルとなるゼブラフィッシュ視細胞変性突然変異体の解析" 西脇 優子, 小森 敦子, 相良 洋, 鈴木 えみ子, 真鍋 智則, 細谷 俊彦, 野島 康弘, 和田 浩則, 田中 英臣, 岡本 仁, 政井 一郎 [科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 研究領域 生物の発生・分化・再生] 第6回公開シンポジウム 東京, 日本, 2007/11/20

⑨"Burst ISI coding is conserved across species" T. Ishii, T. Manabe and T. Hosoya 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2007) San Diego, USA, 2007/11/3-11/6

⑩"A new approach to estimating receptive fields from response to natural stimuli" Lesica Nicolas, 細谷 俊彦 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007) 横浜, 日本, 2007/9/10-9/12

⑪ "Precisely timed inhibition can modulate the internal structure of bursts in salamander retina" Jin Xin, 細谷 俊彦 第30回日本神経科学大会・第50回日本神経化学学会大会・第17回日本神経回路学会大会 (Neuro2007) 横浜, 日本, 2007/9/10-9/12

⑫"Burst ISI coding is conserved across species" T. Ishii and T. Hosoya Neuro2007 Satellite Symposium: The 2nd MCCS-Asia Symposium`Unraveling Higher Brain functions:Recent Progress with Animal Models II" Yokohama, Japan, 2007/9/8-9/10

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

細谷 俊彦 (HOSOYA TOSHIHIKO)  
独立行政法人理化学研究所・局所神経回路研究チーム・チームリーダー  
70272466