

平成22年6月4日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20700277

研究課題名（和文）単一神経細胞におけるマルチユニット演算素子の検証

研究課題名（英文）Multi-unit operation in the single neuron

研究代表者

渡辺 秀典（WATANABE HIDENORI）

生理学研究所・発達生理学研究室・特別協力研究員

研究者番号：00407686

研究成果の概要（和文）：ラット海馬急性スライス標本におけるCA1錐体細胞樹状突起にWhole-cell Patch clampによるnoise電流刺激を適用して膜電位応答を計測した。周波数応答解析の結果、樹状突起はローパスフィルタの特性を持った。またその電気抵抗については不均一な分布を示し、樹状突起の中間シャフト部において最も高い値となった。樹状突起は入力信号を構成する周波数、その信号の樹状突起上の入力部位に依存した入力信号に対する応答の修飾を示唆する。

研究成果の概要（英文）：Noise current stimulations were applied to rat hippocampal CA1 pyramidal cell dendrite in the acute and measured a membrane potential by Whole-cell Patch clamp. As a result of frequency response analysis, the dendrites had the characteristic of the low pass filter. In addition, heterogeneous distributions of the electrical impedance were shown on the dendrites, and there were the highest value in the intermediate segment of the dendrite. My results suggest that apical dendrites of hippocampal CA1 pyramidal cells integrate synaptic inputs, according to the frequency components of the input signal, along the dendritic segments receiving the inputs.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：生体情報

1. 研究開始当初の背景

神経細胞は一般に脳における計算の単位素子と考えられてきた。しかし昨今、神経細胞において外部信号入力器官である樹状突起の局所部位において、演算形式に差がある可能性が示唆されている。つまり、樹状突起への信号入力部位とその入力信号の時系列パターンに応じて、細胞はさまざまな情報処理の形式をとり得る。特に樹状突起上のシナプス部位において入力線維源が表現されている海馬 CA1 錐体細胞については、入力の時間加算様式について樹状突起上の部位依存性が報告されている。つまり海馬を構成する神経細胞ネットワークの活動は CA1 錐体細胞の樹状突起の局所部位に表現され、演算されている可能性がある。またスパイク振幅やスパイク幅は、そのスパイクを受ける神経細胞の活動を制御する現象が報告され始めており、スパイク波形の有する時間情報、即ちミリ秒オーダーのコーディングの可能性が注目され始めている。これらの背景から、ポストシナプスの局所樹状突起における時間情報処理、特にミリ秒オーダーの樹状突起の演算能力について、詳細な研究が期待されている。樹状突起の情報処理形式の解明について、ここ 10 年間に於いて精力的に研究されており、すでに計算機実験や電気生理実験による多くの先駆的な発見がある。神経細胞の時間情報処理の解明についても例外ではなく、シナプス入力の時間加算性を明らかにするために、周期的なバースト刺激に対する応答が解析されている。その結果、神経細胞の持つ多くの基本的性質が明らかにされた。その一方、生体で発生するシナプス入力の全ての時系列パターンについて、その効果を調べることは不可能である。またポストシナプス膜の持つ受動的応答特性について、入力の時間構造だけに着目した場合、ZAP current の適用による周波数応答解析は成功を収めた。しかしながら確率的なイオンチャネルの挙動、発生確率が時間発展するシナプス入力等、ポストシナプスへの生理学的な入力信号応答との対応については ZAP current による解析は疑問が残る。

2. 研究の目的

生体において確率的な入力を受けるポストシナプスに対して ZAP current より生理的な刺激パターンとして White noise 刺激を適用して神経細胞樹状突起の時間情報処理機構の解明を目的とする。海馬 CA1 錐体細胞において樹状突起上のチャンネル分布は非一様であることが立証されており、樹状突起上のチ

ヤネル分布の非一様性が入力の情報処理に影響を及ぼすと予想される。そこで本研究では「樹状突起の形状/局所部位に応じて、入力の時間情報処理様式は異なり、神経細胞への入力部位に依存して時間情報は処理される」という仮説の検証を電気生理実験によって試みる。

3. 研究の方法

計測対象をラット海馬急性スライス標本における CA1 錐体細胞樹状突起とし、細胞内記録法を行う。計測対象からの外部ノイズの混入が比較的低い良質のデータの長期計測を比較的容易とする Patch clamp 法を採択する。可能な限り神経細胞の受動的性質のみを明らかにするために主な神経伝達物質による活性を細胞外溶液への拮抗薬 (Picrotoxin, CGP55845, CNQX, AP5) 投与にて抑制する。刺激はパッチ電極を通じて樹状突起へ入力され、間隔及び強度がランダムとなる White noise 電流を用いる。刺激強度については、刺激パターンの分散を 1 に規格化 (root-mean-square) し、この規格化刺激パターンに 10-70 [pA] の電流強度を設定する。解析においては入力電流と記録された細胞膜電位から周波数応答特性を算出する。

4. 研究成果

(1) まず noise 刺激に対する樹状突起部位間の電位応答振幅を比較し、樹状突起の中間シヤフト部において最大となった (図 1)。本研究ではこの結果から樹状突起を 3 つの部位に区分した。

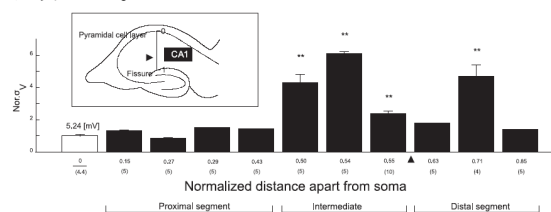


図 1: 樹状突起の応答の不均一分布
noise 刺激に対して fluctuation する膜電位について応答の振幅の指標として fluctuation の分散を用いた。

(2) 入力電流と記録された細胞膜電位から膜電気抵抗を算出し、noise 刺激に対する樹状突起部位間の信号感受性を周波数応答解析によって明らかにした (図 2)。解析では生体に深く関与する特定の周波数帯域における Impedance 曲線の平均値を、樹状突起部位間で比較した。その結果、細胞体と樹上状突起はローパスフィルタの特性を持つ。フィルタ

の通過周波数帯域は一様ではなく、細胞体に近位の樹状突起においてはローパスフィルタの特性が強い。樹状突起のインピーダンスについて不均一な分布を示し、先端樹状突起の中間シャフト部において最も高い値となった。

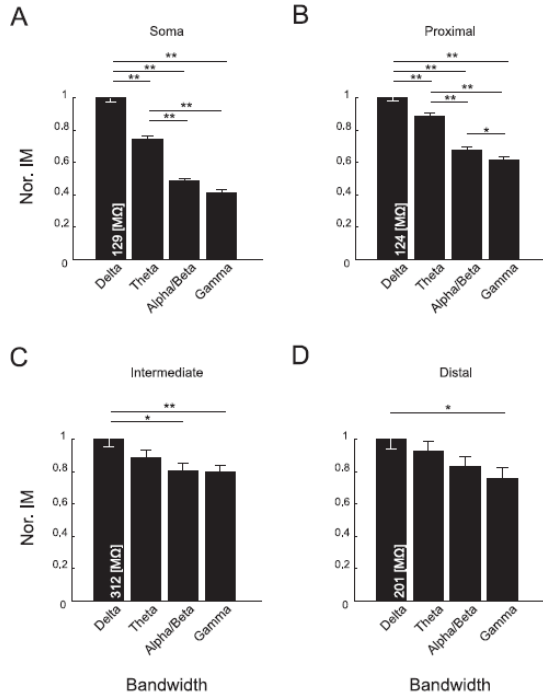


図2：錐体細胞の入力信号感受性

各パネルはCA1錐体細胞の各部位について解析を示す。各部位において周波数特性を解析するためにもっとも低周波数帯域(Delta周波数帯域)における電気抵抗について規格化した。電気抵抗実値は各パネルのDelta周波数帯域バー内に記す。

(3) 上記で明らかになった樹状突起の入力信号感受性が膜電位変化によって変化するかを調査した。DC電流の注入によって適当な膜電位に維持した後にnoise電流刺激を注入した。noise電流刺激についてはその周波数構成について生体に関与の深い4つの周波数帯域について4種類のパターンを用意した。即ち、刺激の有する周波数構成について0からデルタ周波数帯域(cutoff周波数2[Hz]; 図3赤色データ)まで、0からシータ周波数帯域(cutoff周波数8[Hz]; 図3マゼンダ色データ)まで、0からベータ周波数帯域(cutoff周波数16[Hz]; 図3青色データ)まで、0からガンマ周波数帯域(cutoff周波数53[Hz]; 図3黒色データ)までの信号を豊富に含む4つのnoise電流刺激パターンを樹状突起の各部位に与え、電位応答を比較した(図3)。その結果、樹状突起のローパスフィルタ特性は脱分極によってより顕著なることを明らかにした。

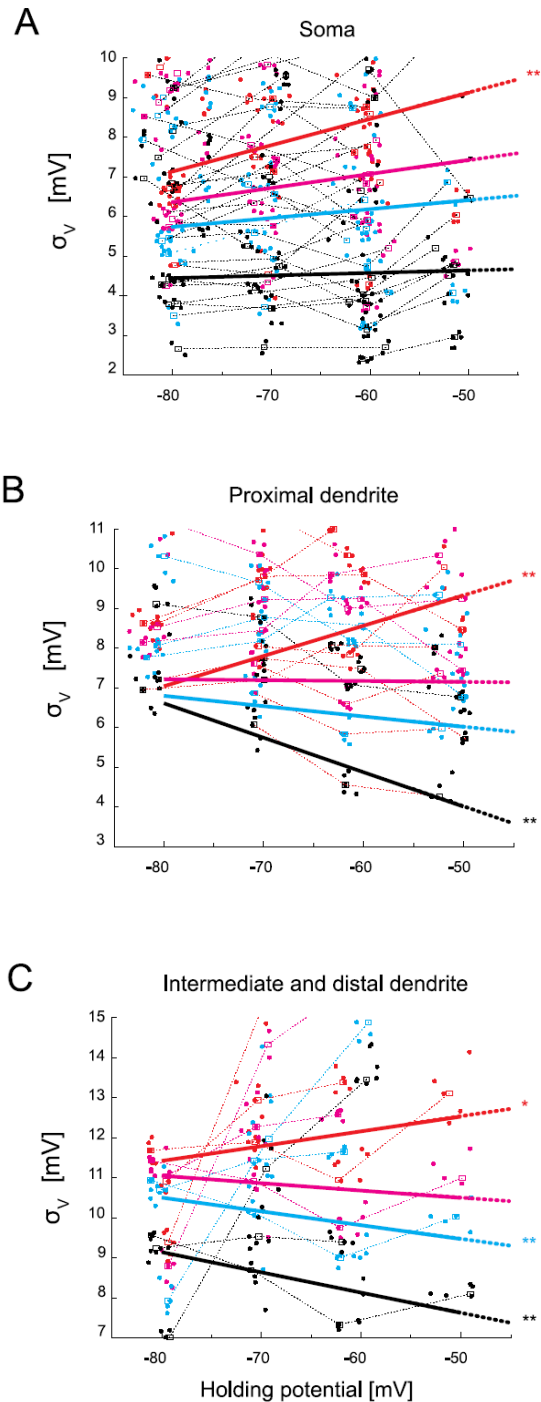


図3：noise電流刺激応答の電位依存性

各パネルはCA1錐体細胞の各部位について解析を示す。尚、前結果から周波数応答特性について、樹状突起の近位部についてはローパスフィルタの特性が強く、一方樹状突起の中遠位部については比較的ブロードバンドな応答特性を示すことから、近位部と中遠位部に大別して解析した。各カラードットは刺激パターン刺激パターンに対する応答振幅である。各刺激について線形回帰直線を示す。

以上の結果から細胞体樹状突起はシナプス入力に対して入力信号を細胞体に伝達するための単なる受容器官ではなく、入力信号を構成する周波数、その信号の樹状突起上の入力部位と入力タイミングにおける膜電位に応じたダイナミックな入力信号に対する応答の修飾を明らかにした。錐体細胞は先端樹状突起上におけるシナプス入力の時間加算様式について静的な線形加算ではなく動的な加算を経て神経細胞は発火に至る可能性を本研究は示唆する。また本結果で用いた noise 刺激について、noise 用いた樹状突起の情報処理機構の解明は他に類がなく、今後の研究の進展により多大な成果が期待される。尚、本結果はすでにまとめられ、国外学術論文誌に投稿審査中である。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 秀典 (WATANABE HIDENORI)

生理学研究所・発達生理学研究室・特別協力研究員

研究者番号：00407686