

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24700312

研究課題名(和文)異なる神経集団間の機能的結合の制御に関する細胞・回路機構：振動的神経活動の役割

研究課題名(英文) Cellular and circuit mechanisms of functional connections between neural populations: possible roles of oscillatory neural activity

研究代表者

森田 賢治 (Morita, Kenji)

東京大学・教育学研究科(研究院)・講師

研究者番号：60446531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：神経伝達への振動的神経活動の関与を数理モデルを用いて検討した。具体的には、皮質脊髄シナプスに関して文献上のデータに基づいて短期可塑性のモデルのパラメータ推定を行った上で、皮質(視覚野)細胞モデルのシミュレーション結果から得られた発火時系列を用いて伝達度合いを解析し、皮質細胞の先端樹状突起に加わる抑制性入力(周波数帯で集団的に振動している場合に、それ以外の周波数帯で振動するか非周期的な場合に比べて、前細胞の一発火当たりの伝達(シナプス後電位)の平均が小さくなる可能性などを示した。

研究成果の概要(英文)：Possible effects of oscillatory neural activity on the neural transmission have been examined using mathematical models. Specifically, estimation of parameters of a model of short-term synaptic plasticity has been done for corticospinal synapses based on the data in the literature, and synaptic transmission was examined by using spike timings obtained from simulation results of a model of cortical (visual cortex) cell. It was found that average transmission (post-synaptic potential) per pre-synaptic spike can become small when apical tuft dendrites of pre-synaptic cortical cell receive inhibitory inputs that oscillate as a population at the beta frequency compared with the cases where inhibitory inputs oscillate at different frequencies or do not periodically oscillate.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：大脳皮質 振動 短期可塑性

### 1. 研究開始当初の背景

大脳皮質錐体細胞の数理モデルにおいて、樹状突起遠位部に、集団として振動する入力に加えられた場合、いわゆる共振と考えられる現象が起こることが、筆者を含めた共同研究により見出された。具体的には、興奮性入力と抑制性入力の両方が加えられた際に、抑制性入力に律動の帯域付近で集団として振動する場合に、錐体細胞の発火率に関して、抑制性入力による抑制効果があまり効かなくなり、抑制性入力以外の周波数で振動する場合や非同期的な場合と比べて相対的に発火率が増大するという現象が見出された。さらに、錐体細胞の発火パターンに関しては、そのように律動の帯域付近で振動する抑制性入力を与えられた場合に、バースト発火が大きく減少し、入力と同程度の周波数で単発性の活動電位を発生するパターンに変化することが見出された。

### 2. 研究の目的

本研究は、上記のように見出された共振のメカニズム・性状の詳細な検討を行い、振動的現象が神経細胞間・集団間の情報伝達に及ぼす影響・機能的意義を探索することを目的とした。

より具体的には、共振のメカニズム・性状に関しては、これまでの共振についての研究で多く示唆されてきた膜電位の過分極に伴って陽イオンを透過させるチャンネルを通じた電流 (h 電流) の関与などの生理機構およびその背景にある数理機構の解明を目指した。

また、神経細胞間の情報伝達に関しては、振動的神経活動が、シナプス前細胞の発火の周波数や時間パターンに応じてシナプス後細胞で生じる応答 (シナプス後電位) の大きさが変わるとい現象 (シナプス短期可塑性) と相まっていかなる影響を及ぼし得るかについて明らかにすることに焦点を当てた。

### 3. 研究の方法

大脳皮質錐体細胞の数理モデルとして、Mainen と Sejnowski による視覚野五層の神経細胞のモデル (Mainen & Sejnowski, 1996, Nature 382:363、データベース Model DB (<https://senselab.med.yale.edu/modeldb/showModel.cshhtml?model=2488>) から取得できる) にチャンネル等の改変を加えたモデル (<https://senselab.med.yale.edu/modeldb/showModel.cshhtml?model=150538>) を用いた。NEURON のバージョンは、version 7.0 を用いた。

また、シナプス短期可塑性の数理モデルとして、二変数 (発火に伴うカルシウムの蓄積による伝達物質放出確率上昇等を想定した促進を記述する変数と、伝達物質の放出に伴う減少を想定した減弱を記述する変数) の微分方程式で表されたモデル (Tsodyks & H. Markram, 1997, Proc Natl Acad Sci U S A

94:719 および Mongillo et al., 2008, Science 319:1543 によるもの) を用いた。パラメータ推定およびシミュレーションには MATLAB を用いた。

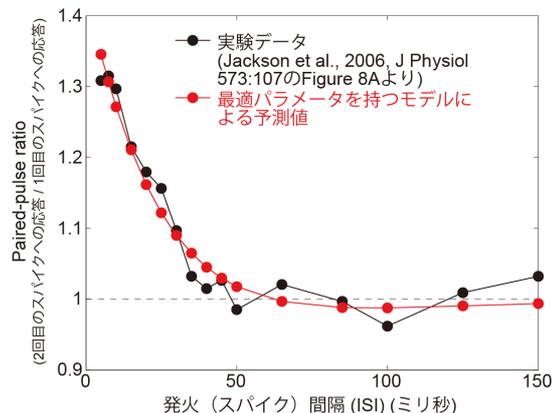
### 4. 研究成果

共振のメカニズム・性状の詳細に関わるものとして、神経細胞において共振現象は膜電位の過分極に伴って陽イオンを透過させるチャンネルを通じた電流 (h 電流) の作用等によって引き起こされることが指摘されており、モデル研究においても h 電流をブロックすると共振が見られなくなることから h 電流の関与を示唆するものがあった。

そこで、h 電流の時定数を様々に変化させた条件での結果を解析・検討したところ、元来の時定数の場合に共振が最も顕著に現れること、また共振の周波数が h 電流の時定数に依存して変わることが見出され、h 電流が大きく関与することが確認された。以上のほか、NMDA/Ca 電流の関与や、時間変化する入力を与えた場合の結果等についての検討の結果、共振現象のメカニズム・性状についての理解が大きく進展し、情報伝達に及ぼす影響・意義を探索するための基盤的知見が得られた。

次に、シナプス前側の細胞から後側の細胞に活動がいかに伝わるかを考えた。その上では、シナプス短期可塑性、すなわち、シナプス前細胞が複数回発火した場合に、シナプス後細胞において生じるシナプス後電位が、回数を重ねるにつれて促進または減弱するという性質が大きく関わる。

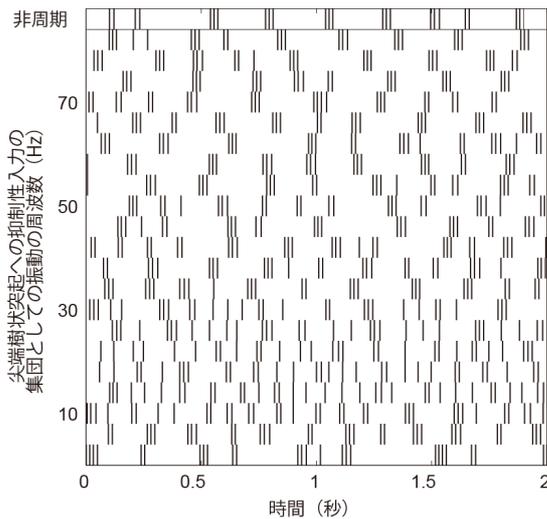
大脳皮質から脊髄への活動伝播について調べるため、他研究者による過去の研究 (Jackson et al., 2006, J Physiol 573:107) で報告されていた生理学実験結果 (論文の図から取得したもの) に基づいて、シナプス短期可塑性の数理モデル (Tsodyks & H. Markram, 1997, Proc Natl Acad Sci U S A 94:719 および Mongillo et al., 2008, Science 319:1543 によるもの) のパラメータ推定を行った (図 1)。



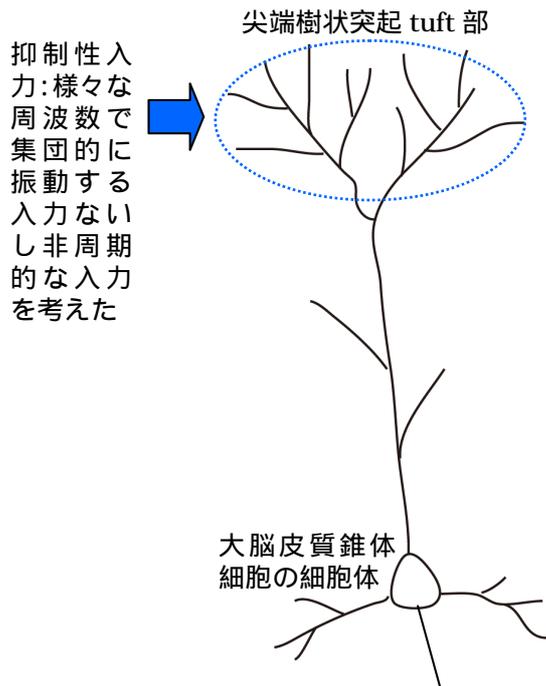
< 図 1 >

(学会発表 の講演概要論文の図を改変)

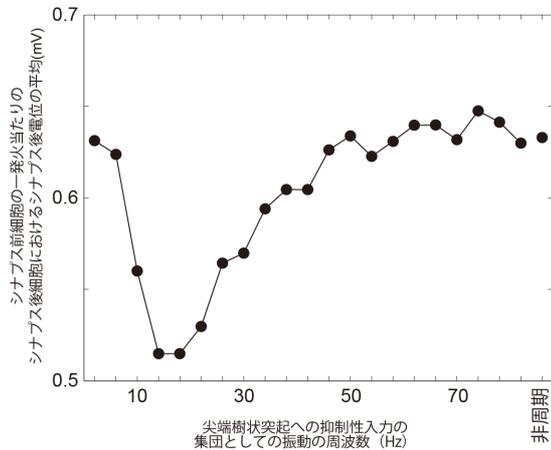
そして、大脳皮質錐体細胞の詳細なモデル（ただし運動野ではなく視覚野の細胞に基づいたもの）のシミュレーション結果から得られた活動電位発生の時系列（図 2）を用いてモデル解析を行い、脊髄のシナプス後細胞側に起こる応答が、シナプス前細胞（皮質細胞）の発火の時間パターン（を規定する前細胞への入力）によっていかに変わり得るかを調べた。



< 図 2 >  
（学会発表 の講演概要論文の図を改変）



< 図 3 >



< 図 4 >  
（学会発表 の講演概要論文の図を改変）

その結果、シナプス前細胞（皮質細胞）の先端樹状突起に加わる抑制性入力（周波数帯で集団的に振動している場合（図 3 参照））には、抑制性入力（それ以外の周波数帯で振動する場合および非周期的な場合）に比べて、前細胞の活動電位一つあたりのシナプス後電位の平均が小さくなること（図 4）などが示唆された。

この結果は、以下のようにして定性的に理解しうる。シナプス前細胞（皮質細胞）の先端樹状突起に加わる抑制性入力（周波数帯で集団的に振動している場合、（前述のように）バースト発火が大きく減少する（図 2 にも表れている）。バースト発火は短い間隔での発火であるが、皮質脊髄シナプスの短期可塑性は、図 1 から読み取れるようにシナプス前細胞が短い間隔で発火した場合に伝達効率が高くなるという特徴を持っていると考えられるため、そうしたバースト発火の減少が、伝達の度合の低下につながると考えられる。

本研究ではさらに、上記のような細胞レベルで起こり得る現象が、運動開始に際して大脳皮質と筋肉における coherent な律動が減弱するという既知の知見といかに関わっているかなどを、大脳皮質細胞への入力の様態（特に上記シミュレーションで想定したような集団的に振動するような入力としてどのようなものが考えられるかなど）の考察も含めて検討した。また、大脳皮質・大脳基底核の回路・結合についての最新の知見を整理し、周期的な振動のみならず、カオス的な遍歴の機能的意義などについても考察を行った。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Xiumin Li, Kenji Morita, Hugh P. C.

Robinson, & Michael Small.  
Control of layer 5 pyramidal cell spiking by  
oscillatory inhibition in the distal apical  
dendrites: a computational modelling  
study.  
Journal of Neurophysiology 109(11)  
2739-2756 (2013).  
doi: 10.1152/jn.00397.2012  
<http://jn.physiology.org/content/109/11/2739.long>

〔学会発表〕(計 3 件)

Xiumin Li, Kenji Morita, Hugh P. C.  
Robinson, & Michael Small.  
Background mechanisms for the  
suppression of beta rhythm during  
movement: a modeling approach.  
計測自動制御学会ライフエンジニアリング  
部門シンポジウム 2013 (LE2013) 慶應義塾  
大学 日吉キャンパス 2013 年 9 月 14 日

森田 賢治

Possible Functional Role of Cortical Beta  
Rhythm: a Modeling Approach ( 大脳皮質  
の 律動の機能的役割 : モデリングによるア  
プローチ )  
神経オシレーションカンファレンス 2014,  
岡崎カンファレンスセンター, 2014 年 7 月 17  
日

森田 賢治

Effects of dopamine depletion on cognitive  
functions: predictions from hypothesized  
neural circuit mechanisms of  
reinforcement learning.  
SICE ライフエンジニアリング部門統合情報  
生物工学研究会「パーキンソン病の理解と治  
療をめぐる最近の話題」, 大阪大学中之島セ  
ンター, 2016 年 3 月 25 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

大脳皮質神経細胞モデルのデータベースへ  
のアップロード  
Xiumin Li, Kenji Morita, Hugh P. C.  
Robinson, & Michael Small.  
L5 pyr. cell spiking control by oscillatory  
inhibition in distal apical dendrites.  
<https://senselab.med.yale.edu/modeldb/showModel.cshtml?model=150538>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森田 賢治 (MORITA, Kenji)

東京大学・大学院教育学研究科・講師  
研究者番号 : 6 0 4 4 6 5 3 1

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし