

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：33908

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25330353

研究課題名(和文)コントラスト利得制御に関わる網膜神経機構の研究

研究課題名(英文)Study on mechanisms of contrast gain control in retinal neural circuits

研究代表者

石原 彰人 (Ishihara, Akito)

中京大学・工学部・教授

研究者番号：80387620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：通常、明るさ順応やコントラスト順応という言葉で表すコントラスト利得制御は、網膜において絶えず変化する網膜上の明るさ変動を滞りなく脳・中枢神経系へと情報を伝送するための重要な視覚情報前処理機能の1つである。本研究では、網膜内でそれを実現する最初の神経回路である錐体-双極細胞について、過去の生理実験結果に基づいたイオン機構に基づく数理モデルを構築した。また、それをを用いたシミュレーション解析より、錐体の光変換機構や、錐体からの情報伝達を受けるオフ型双極細胞のグルタミン酸レセプタには、コントラスト利得制御に関わる機構が内在することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The contrast gain control which is expressed by a word as light and contrast adaptation is one of the important visual information processing to smoothly transmit information of fluctuation of the brightness on a retina to central nerves systems. In this research, mathematical models from cones to bipolar cells which are the first neural circuit for the contrast gain control were constructed by ionic mechanisms based on physiological evidences. The results that analyzed by using the models suggest that neural mechanisms existing in photo-transduction of the cone photoreceptors and glutamate receptors of the off type bipolar cells will participate in contrast gain control.

研究分野：神経情報処理

キーワード：網膜オフ型双極細胞 順応 数理モデル 光応答シミュレーション グルタミン酸レセプタ 錐体視細胞

1. 研究開始当初の背景

視覚系において網膜上に投影される風景の明るさは、日向や影になっている領域など部分や場所によって照度レベルで 10^4 オーダもの明るさの差がある。網膜は、順応によってそれを高々 10^2 オーダの範囲に符号化し、視覚中枢に網膜投影像の情報を送る。この順応は、時間的に明るさが変動する光の平均輝度と、変動成分であるコントラストに対してそれぞれ生じる。このようなコントラスト利得制御は、眼球運動によって絶えず変化する局所領域の明るさに対応し、感度不足や応答の飽和を避けるための網膜の重要な視覚情報前処理機能である。

明調時、網膜のコントラスト利得制御機能は、光受容器である錐体視細胞だけでなく網膜内の神経回路にて生じることが電気生理実験によって明らかになっている(文献①②など)。とくに、錐体-双極細胞からなる網膜の最初のシナプス(図1)がコントラスト利得制御に関わっていることは、電気生理実験から示されている(文献③など)。こうした双極細胞でみられるコントラスト利得制御に関わる応答が、錐体や双極細胞そのものの膜特性に由来するのか、あるいは、シナプス伝達に関わる細胞メカニズムに由来するのかなどは不明である。こうした点は、複数のシステムの相互作用が存在する生理条件下で電気生理実験のみによるアプローチで明らかすることは困難であり、数理モデルによるアプローチが有効と考える。

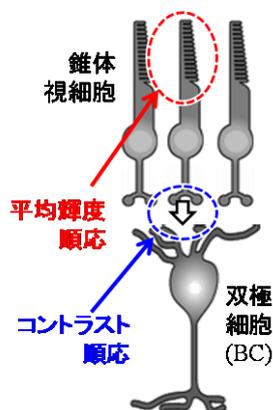


図1 錐体-双極細胞神経回路

2. 研究の目的

本研究では、網膜の重要な視覚情報前処理機能の1つであるコントラスト利得制御について、神経回路にてどのように実現されているのかを明らかにすることを目的とする。特に、網膜の最初の神経回路である視細胞、水平細胞、双極細胞からなる網膜外網状層におけるコントラスト利得制御メカニズムについて解明を目指す。本研究では、網膜の生理学的な知見を基にした詳細な網膜神経回路モデルを構築し、それを用いたシミュレーション解析から、時間的なコントラスト利得制御機能に関する網膜内神経メカニズムを明らかにすることを目的とする。この過程において構築していく、網膜神経回路に関する様々な数理モデルは、対象とするコントラスト利得制御機能のみならず、創薬や再生医療など今後発展していくことが予想される分野において、シミュレーションによる予測などを助けるツールとして役立つことが期待できる。

3. 研究の方法

双極細胞は、光の明暗に対する応答極性からオフ型、オン型のサブタイプに分類される。これは、視細胞から放出される伝達物質であるグルタミン酸を受容するレセプタが異なることに由来する。したがって、オフ型双極細胞の光応答は、その主経路として、錐体の光感受性膜電位応答→錐体シナプスからの伝達物質放出→双極細胞シナプスでの伝達物質の受容→双極細胞細胞膜の膜電位応答、という複数のサブシステムを経るプロセスからなる。そこで、こうしたサブシステムそれぞれについて、コントラスト利得制御に関わる解析を進めるとともに、錐体-オフ型双極細胞の神経回路について解析した。

本研究では、こうした解析を既存の数理モデルや、研究代表者が提案してきた数理モデルを拡張し新たな神経細胞モデルを用いて実施した。以下に、その方法を述べる。

(1) オフ型双極細胞のグルタミン酸レセプタは AMPA 型のサブユニットを有している。研究代表者らは下等脊椎動物網膜双極細胞の

グルタミン酸電流モデルを過去に提案してきた（文献⑤）。これは、ベースとなる下等脊椎動物のオフ型双極細胞が、グルタミン酸に対して持続的に応答することから、開閉を示す2種類の状態しかない比較的単純な構造のモデルで記述されている。

一方で、哺乳類や霊長類の網膜双極細胞にみられるオフ型双極細胞のグルタミン酸応答は、徐々に応答電流の不活性化が生じることが特徴である（文献④）。そこで、中枢のニューロンモデルのものを参考に、不活性化のプロセスを実現する脱感作のメカニズムまで含めた、新たなオフ型双極細胞グルタミン酸レセプタモデルを構築した。これは、レセプタの開閉状態を6個の状態で記述している。モデルパラメータは、網膜での電気生理実験をもとに推定した。

さらに、このモデルを図2に示す簡単な構造の錐体-双極細胞ネットワークに組み込み、光応答形成において、この脱感作の仕組みがどの程度寄与しているか解析した。

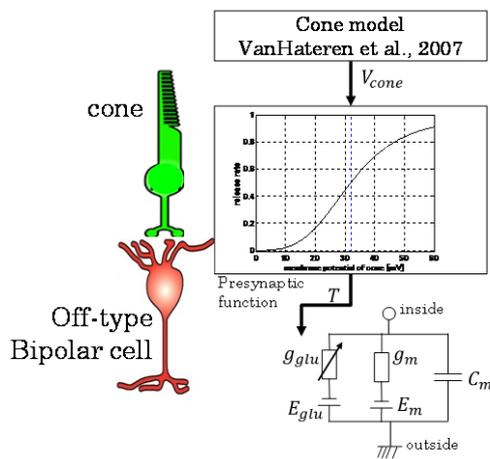


図2 錐体-双極細胞光応答モデル
(文献⑥より一部改変)

(2) 網膜神経回路の順応特性を解析していくためには、その入り口であり光受容器である視細胞の光受容機構について、それに関連した機能を明らかにすることが必要である。錐体の光感受性電流は、細胞内 Ca^{2+} 濃度を介して修飾を受け、平均的な輝度に対する順応するメカニズムが明らかになっている（文献⑦など）。一方で、時間的なコントラストに関連したメカニズムは分からない部分も多い。

(1)でも使用した van Hateren らの錐体視細胞モデル（文献⑧）は、光の受容による視物質の変化から錐体細胞膜の cGMP 作動性チャネルの開閉までの細胞内情報処理機構を、霊長類などの生理実験データを基に推定したモデルである。そこで、このモデルを用いた光応答シミュレーションから以下の点について解析した。

- ① コントラスト順応を検出する手法として、正弦波や正規乱数状に時間的な明るさが変化する刺激が妥当か。
- ② 錐体の順応応答が、細胞内情報処理機構の何に強く影響を受けているか。

(3) 既存の双極細胞のモデルに、(1)で構築したグルタミン酸レセプタモデルを統合し、錐体-オフ型双極細胞のネットワークモデルを構築した（図2）。

これを使用し、正弦波状に明るさが変動する光刺激に対する双極細胞応答をシミュレーションし、順応に関わる神経メカニズムについて解析した。

4. 研究成果

(1) 哺乳類、霊長類のオフ型双極細胞に見られる AMPA 型グルタミン酸レセプタについて、生理学的知見に基づいたモデルを新たに構築した。これは過去に研究代表者らの研究グループで提案したモデル（文献④）のように2種類でチャネルの状態を表現するのではなく、AMPA 型レセプタ応答の特徴の1つである脱感作状態をも含む形で記述したモデルである。

これを用いることで、錐体視細胞から放出される伝達物質の濃度変化に対するレセプタによる時間的な応答特性を、より生理的に近い条件でシミュレーション解析することが可能になった。

これらのモデルを用いてステップ状に明るさが変化する光刺激に対する錐体-双極細胞モデル応答をシミュレーションした。その結果、脱感作を含むレセプタモデルによる応答特性は、

- ① 明るい光に対する応答の飽和の抑制

② 応答のオフフェーズの速度上昇(図 3B)

③ 暗い光に対してはオフフェーズの速度低下(図 3A)

が見られた。こうした特性の形成にグルタミン酸レセプタの脱感作のメカニズムが関与していることを示唆している。

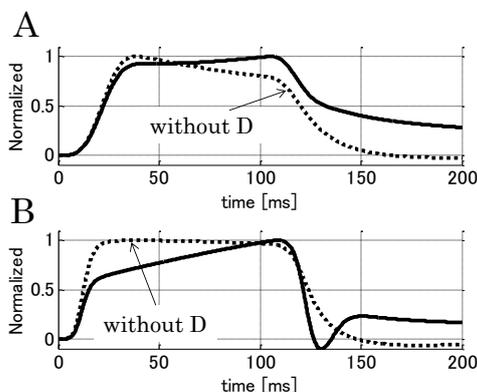


図 3 双極細胞の光応答シミュレーション結果例

(文献⑥より一部改変)

100ms の暗い光(A, 500 td)と明るい光(B, 5000 td)に対する光応答。実線は脱感作状態を含むレセプタモデルでのシミュレーション結果、点線は脱感作状態がないモデルでの結果

(2) van Haterren モデルに対して正弦波状に明るさを変化させた刺激に対する応答シミュレーションから、順応に関わる神経メカニズムについて解析した。

正弦波振幅を大きくしたとき、あるいは逆に小さくしたときに見られる振幅変動には、一過性成分や遅れて生じる振幅の低下、または上昇が見られる。これらは、正弦波振幅変化後に生じる順応性の応答である。

ただし、こうした応答についてモデルを用いて詳細に解析したところ、平均輝度順応に見られる応答特性と一致した。また、簡単な膜モデルを用いたシミュレーションでも同様の結果が示唆された。以上の結果から、正弦波入力は平均輝度順応応答とその周波数特性を評価するために使用できるが、コントラスト変化に対する解析には不適切であることが明らかになった。

次に、正規分布にしたがったランダムパターンで明るさが増える刺激について、コントラスト順応解析への有効性を評価した。

その結果ランダム光刺激の標準偏差を増やしたとき、錐体膜電位応答の標準偏差が

<500ms で、徐々に増加する応答がみられた。これは、刺激のコントラスト変化が起きたとき、サブ s でコントラストに対して感度を上げる順応性の応答と考えられる。

両生類の錐体視細胞の電気生理実験では、錐体には、こうした応答は報告されていない(文献③など)ことから、当初起きないものと予想していた。ところが、モデルシミュレーションから錐体のみでもコントラストに対する順応性応答が生じることが示唆された。

これは、van Haterren らのモデル自身の限界も考えられるが、一方で、霊長類網膜のデータをもとに構築されていることから、霊長類あるいは哺乳類の網膜では錐体にもその機能が備わっている可能性もまた考えられる。

最後に、コントラスト変化にみられる応答が、錐体のどのメカニズムに強く影響を受けるのかモデルパラメータを変更しながら解析した。その結果 Ca 濃度調節に関わるシステムのパラメータよりも、cGMP 濃度を制御するモデルパラメータに対する応答変化が顕著であった。平均輝度変化に対する順応は、細胞内 Ca 濃度変化をフィードバックとして実現されていると言われている。本研究の結果は、コントラスト順応においては、cGMP の生成速度や分解速度などが強く関わっていることを示唆している。

(3) 錐体-オフ型双極細胞のネットワークモデルを用いて正弦状に明るさが増える刺激に対する応答シミュレーションから、順応メカニズムについて解析した。

その結果、特に 25、50Hz の周波数において、正弦波振幅の変化時に 100ms 以下で双極細胞応答振幅が変動するシミュレーション結果が得られた。前述のように、このような応答特性は平均輝度に対する順応に由来する。また、その順応性の応答は、脱感作を含む AMPA 型グルタミン酸レセプタモデルのパラメータによって大きく変化した。

以上の結果は、双極細胞の膜電位応答に対しても、平均輝度に対する順応性の応答は、グルタミン酸レセプタの特性に影響を受けることを示唆している。

(4) 未解決の課題

錐体-オフ型双極細胞のコントラスト利得制御に関わる神経メカニズムについて、細胞メカニズムを基に記述した数理モデルを用いたアプローチより解明を進めている。現状、以下の不明点について明らかにすべく研究を進めている。

① (3)にて述べたようにコントラストに対する順応特性を解析するためには、正規分布状に明るさが変動するランダム刺激を用いることが妥当である。このような光刺激に対する応答シミュレーションからオフ型双極細胞光応答のコントラストに対する順応特性の解析をさらに進める。

② 錐体-双極細胞シナプス間の重要なサブシステムに情報伝達物質の放出機構がある。今回の研究では、そのプロセスは、図2に示したように単純化した関数で記述した。近年、錐体シナプスには水平細胞からのフィードバックの影響などもより詳細な知見が報告されており(文献⑨など)、それらのシステムの影響を含めた解析が必要である。

<引用文献>

① Demb, J.B., Functional circuitry of visual adaptation in the retina, *J. Physiol.*, Vol.586, pp.44377-4384, 2008.

② Rieke, F., Rudd, M.E., The challenges natural images pose for visual adaptation, *Neuron*, Vol.64, pp.605-616, 2009.

③ Rieke, F., Temporal contrast adaptation in salamander bipolar cells, *J. Neurosci.*, Vol.21, pp.9445-9454, 2001.

④ Ishihara, A., Kamiyama, Y., Usui, S., The role of ionic currents in shaping light responses of retinal bipolar cells, In: Kaneko, A.(ed.) *The Neural Basis of Early Vision*, Vol.11, Springer-Verlag, Tokyo, pp.113-116, 2003.

⑤ DeVries, S., Li, W., Saszik, S., Parallel processing in two transmitter microenvironments at the cone photoreceptor synapse, *Neuron*, Vol.50, pp.735-7488, 2006.

⑥ 石原 彰人, 山中 大輔, 網膜 OFF 型双極細胞の光応答における AMPA 型レセプタの寄与, 電子情報通信学会技術研究報告, NC,

ニューロコンピューティング, Vol.113, pp.27-30, 2014 (学会発表①)

⑦ Nakatani, K., Yau, K.W., Calcium and light adaptation in retinal rods and cones, *Nature*, Vol.334, pp.69-71, 1988.

⑧ van Hateren, J., Snippe, H., Simulating human cone from mid-mesopic up to high-photopic luminance, *J. Vision*, Vol.7, pp.1-11, 2007.

⑨ Warren, T.J., van Hook, M.J., Tranchina, D., Thoreson, W.B., Kinetics of inhibitory feedback from horizontal cell to photoreceptors: Implications for an ephaptic mechanism, *J. Neurosci.*, Vol.36, pp.10075-10088, 2016.

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 2 件)

① 石原 彰人, 山中 大輔, 網膜 OFF 型双極細胞の光応答における AMPA 型レセプタの寄与, 電気情報通信学会ニューロコンピューティング研究会, 2014 年 3 月 17 日～18 日, 東京都玉川市

② 稲垣 圭一郎, 観音 隆幸, 神山 斉己, 石原 彰人, 臼井 支朗, 微小眼球運動を伴う網膜視細胞層応答の情報量評価, 電子情報通信学会ヒューマン情報処理学会, 2014 年 9 月 24 日～25 日, 奈良県奈良市

[図書] (計 1 件)

① 石原 彰人, 神山 斉己, 臼井 支朗, ニューロンとシナプスの数理モデル, 人工知能学大辞典 (人工知能学会編), 4 章 1 節 4 ページ, 共立出版, 2017, 1632.

[その他]

ホームページ等

<http://www.nelab.sist.chukyo-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原 彰人 (Akito Ishihara)

中京大学・工学部・教授

研究者番号: 80387620