

大脳皮質の持続的神経活動の時間構造の解明に向けた実験・モデルの融合 A hybrid approach to the temporal structure of cortical sustained neural activity

森田賢治(PY)¹⁾, Rita Kalra²⁾, 合原一幸^{3,4)}, Hugh P. C. Robinson²⁾

Kenji Morita(PY), Rita Kalra, Kazuyuki Aihara, and Hugh P. C. Robinson

¹⁾理化学研究所 脳科学総合研究センター

²⁾ケンブリッジ大学 Department of Physiology, Development, and Neuroscience

³⁾東京大学 生産技術研究所

²⁾JST ERATO合原複雑数理モデルプロジェクト

morita@brain.riken.jp

Abstract — Neocortical self-sustained neuronal activity, putative neural correlate of short-term memory, is considered to be maintained predominantly by recurrent synaptic inputs in the local circuit. Recent studies revealed that the sustained activity is often accompanied with local field potential oscillations, which modulate spike timings of individual neurons. We propose an approach using conductance injection (dynamic clamp) method to explore cellular mechanisms underlying such a temporal structure.

Keywords — Conductance injection, Dynamic clamp, Local field potential, γ oscillations, Recurrent inputs

1 背景

麻酔下の動物の大脳皮質や、薬剤処理下の大脳皮質スライスにおいて、感覚刺激や外部刺激無しに、細胞集団の膜電位が脱分極状態 (UP state) と過分極状態 (DOWN state) を繰り返す現象が知られている。興奮性錐体細胞が数Hz~30Hz程度で活動電位を発生する脱分極状態は、動物が覚醒行動中の神経活動、たとえば短期記憶を要する課題を遂行中の持続的な活動などを模すものとも考えられ、その生成・維持の原理が研究されてきた。そして、シナプス伝達を阻害する実験の結果などから、脱分極状態は主として、局所神経回路における細胞間相互の興奮性・抑制性シナプス入力によって保たれていることが示唆された[1]。

さらに最近、脱分極状態中の個々の神経細胞の活動電位の発生と、局所場電位 (local field potential; LFP) を同時に計測する実験が行われ、脱分極状態中の局所場電位変動は40~60Hz程度 (γ 周波数帯) の成分を多く持つこと、および、興奮性錐体細胞と推定されるregular spiking細胞 (RS細胞) と、抑制性細胞の主要な種類の一つである (数の上で最多とも考えられている) fast spiking細胞 (FS細胞) が、そのようなLFPの γ 振動に照らして、異なる位相選択性を持って活動電位を発生していることが明らかとなった[2]。

2 アプローチの概要

上述のように、脱分極状態が、細胞間の相互興奮・抑制によって生成・維持されているとすると、興奮性RS細胞は、他のRS細胞および抑制性FS細胞が活動電位

を発生した結果としてシナプス入力を受け、その結果自らも活動電位を発生して他の細胞に作用を及ぼすと考えられる。従って、もしこれら2種以外の細胞種 (主に考えられるのはfast spiking以外の抑制性細胞) や回路外からの入力の影響が大きくないと仮定すれば、上述のRS・FS細胞の活動電位発生 (発火) のLFP振動に対する位相選択性は、両細胞集団の相互作用系の定常状態における値だと見なすことができる。そこで原理的には、それらを相互作用のパラメータ、すなわち前側の細胞の軸索および後側の細胞の樹状突起を伝播する際の時間遅れや、シナプス伝達の確率的挙動などの推定に利用できると期待される。

そこで我々は、報告されたRS・FS細胞の発火の位相選択性[2]を基にして、既知の興奮性・抑制性シナプス入力のコンダクタンス時間変化波形を用いて、単一のRS細胞が受け取ると期待される興奮性・抑制性シナプス入力の総和を計算機上で再構成し、それをconductance injection法[3, 4] (ダイナミック・クランプ法とも呼ばれる[5]) によって大脳皮質スライス上の実際のRS錐体細胞に入力する方法を考えた。すなわち、時間遅れや確率性に関して様々な条件の下で再構成を行い、実際のRS細胞の発火応答が、期待される位相選択性を示すための条件を探索した (図1) [6]。

3 結果と考察

実験の結果、期待されるRS細胞の発火の位相選択性を得るためには、他のRS細胞集団からの興奮性入力は、伝達過程でかなりの程度の確率的揺らぎないし広範に分布した時間遅れを受け、細胞体に達した段階では顕著な位相選択性は示さないこと、一方FS細胞集団からの抑制性入力は、伝達過程で確率的揺らぎや時間遅れを余り受けずに細胞体においても顕著な位相選択性を示すことが必要であった (図2)。すなわち、興奮性RS細胞の発火の位相選択性は、主として抑制性FS細胞集団からの振動成分を伴う入力によって形成され、RS細胞間の相互興奮は (その終端では) LFP振動への顕著な同調を示さない可能性が示された。この結果の示唆する興奮性シナプス相互作用の性質として、一つには、発火タイミングの微細な時間構造に符号化

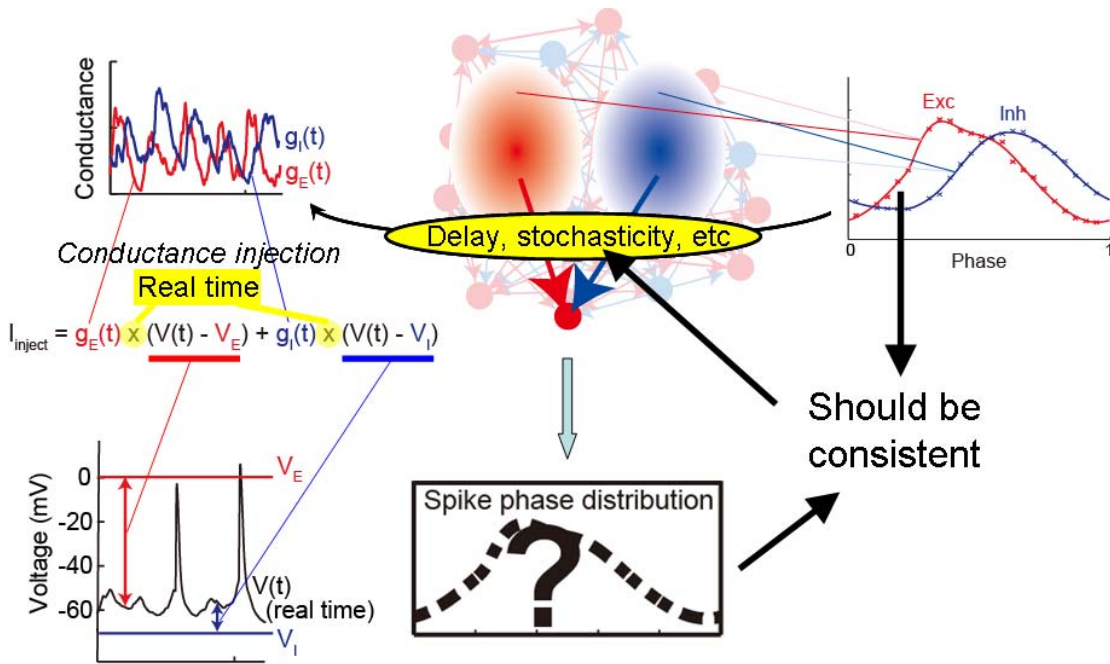


図1 Conductance injection法を用いた実験法の概要

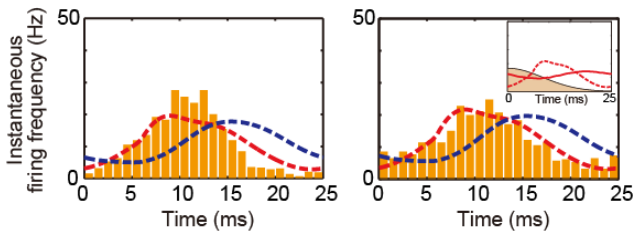


図2 抑制性シナプス入力に報告されたFS細胞のLFP振動に同調した位相選択性を持つ一方、興奮性入力は選択性を持たない(左図)か、又は広範な時間遅れ(右図inset茶色部)を持つ(右図)場合に、実際のRS錐体細胞の発火応答の位相選択性(ヒストグラム)は、期待される位相選択性(赤点線)と合致した。

された情報を損なわずに伝える可能性、もう一つには、同期を抑制することで発火率に符号化された情報の伝達特性を高める可能性という、二通りが考えられる。今回の実験で元にしたHasenstaubらによる細胞の発火タイミングの位相選択性のデータ[2]は、細胞の集団平均と、多周期の平均を混合したものであったが、これらがどういう関係にあるかは神経情報符合化の様式を考える上で重要である[7]。そこで、将来的には、これら二種の平均を別々に扱った位相選択性のデータを元に、本研究と同様の再構成法を適用することで、持続的神経活動の時間構造、およびその中の情報処理の実体の解明に役立つ知見が得られることが期待される。また、FS細胞以外の抑制性神経細胞の影響も考慮すること、そして、今回行った興奮性RS細胞に加えて、抑制性細胞についても同様の再構成法を適用していくことも有効であると考えられる。

参考文献

[1] Y. Shu, A. Hasenstaub, D. A. McCormick (2003) Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature*, **423**, 288–293.
 [2] A. Hasenstaub, Y. Shu, B. Haider, U. Kraushaar, A. Duque, D. A. McCormick (2005) Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron*, **47**, 423–435.
 [3] H. P. C. Robinson (1991) Kinetics of synaptic conductances in mammalian central neurons. *Neuroscience Research Supplements*, **16**, VI.
 [4] H. P. C. Robinson and N. Kawai (1993) “Injection of digitally synthesized synaptic conductance transients to measure the integrative properties of neurons.” *Journal of Neuroscience Methods*, **49**, 157–165.
 [5] A. A. Sharp, M. B. O’Neil, L. F. Abbott, E. Marder (1993) Dynamic clamp: computer-generated conductances in real neurons. *Journal of Neurophysiology*, **69**, 992–995.
 [6] K. Morita, R. Kalra, K. Aihara and H. P. C. Robinson (2008) “Recurrent synaptic input and the timing of gamma-frequency-modulated firing of pyramidal cells during neocortical “UP” states.” *The Journal of Neuroscience*, **28**, 1871–1881.
 [7] N. Masuda, K. Aihara (2003) Ergodicity of spike trains: when does trial averaging make sense? *Neural Computation* **15**, 1341–1372.