

網膜外網状層神経回路の生理工学的研究

平成2年度

工学博士

神山 齊己

豊橋技術科学大学

網膜外網状層神経回路の生理工学的研究

①

網膜外網状層神経回路の 生理工学的研究

神山齊己
豊橋技術科学大学

網膜外網状層神経回路の生理工学的研究

論文要旨

脳・神経系における優れた情報処理機構の解明を目指す神経生理学の進歩は、脳・神経系の素子レベルの詳細な構造と機能を明らかにしつつある。しかしながら、脳・神経系は、並列性、階層・分散構造、動的非線形性などを本質的性質とする超複雑なシステムであり、素子レベルの特性からシステムレベルの機能メカニズムを解明するためには、新しい方法論が必要と考えられる。本論文はこうした要請の下、神経生理学的な知見と工学の諸理論・手法を融合した生理学に基づき、網膜外網状層神経回路における視覚情報処理を論じたものである。

外界の形、色、動きなどに関わる画像情報を実時間並列的に受容、抽出、処理する網膜神経回路のなかでも、外網状層に位置する水平細胞は、色、空間に関する視覚情報の基本的処理を担う細胞として位置づけられる。

従来、神経生理学的な研究では、組織状態の網膜細胞の光応答の記録や形態観察により、網膜神経回路の解析が行われてきた。一方、最近では、単離細胞レベルのイオン電流の解析により、素子レベルの特性から応答発現機構の検討が行われるようになった。しかし、そうした分析的手法のみでは、回路網に組み込まれた条件下での細胞の動作、個々のイオン電流の役割などを明らかにすることは不可能であった。

本論文では、神経生理学的な研究により明らかにされた水平細胞のイオン電流特性、錐体—水平細胞間のシナプス伝達機構、外網状層の回路構成などの知見に基づく水平細胞層モデルを構成し、その計算機シミュレーションにより外網状層における視覚情報処理機構の解析を行った。こうした手法により、個々の素子レベルの特性と回路レベルの機能との関連づけがはじめて可能となった。水平細胞は、刺激条件変化に対し、動的に著しい非線形な光応答を示すことが知られていたが、L型水平細胞の光応答データの解析することにより、水平細胞層には側方への応答伝達を加速化するメカニズムが存在すること、そうした動的な光応答は、視細胞へのフィードバックに起因することが明らかにされた。この結果は、水平細胞から視細胞へのフィードバックが反対色信号への変換のみならず光応答を動的に修飾するメカニズムとして機能することを示すものである。さらに、神経生理学的な知見を忠実に反映したモデルを工学的な視点から逆モデルとして捉えることにより、実験的に記録される光応答からその際流れるイオン電流を解析する手法を提案した。提案手法によりR/G型水平細胞の光応答を解析し、生理実験ではその役割が明確でなかった水平細胞のカルシウム電流に初めて機能的意義づけを与えた。

本論文で提案した、分析的手法により得られるミクロな知見を数理的に統合し、システムレベルの機能メカニズムを解明する生理工学的な手法は、今後、神経システム解析の必須の技術として発展するものと考えられる。

Physiological Engineering Study on Neural Networks in the Retinal Outer Plexiform Layer

ABSTRACT

Understanding the brain is a great challenge for many scientific disciplines. The brain is a highly organized, complex system that consists of a parallel structure with several levels of hierarchy. Recent progress in neurophysiology has revealed the structure and function of the brain at the molecular and cellular levels, providing a basis for understanding the complicated neural system. However, we still cannot explain how the brain conveys and/or processes meaningful information, because the neural system has characteristics of a nonlinear, nonstationary, parallel, analog and dynamic mass with numerous feedback loops. There is a huge gap between understanding the microscopic structures of the brain and understanding its integrating functions.

Since the existing research tools are still insufficient to attack these hypercomplex systems, we must establish a new methodology utilizing recently advanced engineering science. The aim of this thesis is to establish a "physiological engineering" approach for facilitating the understanding of functions in the nervous system, and to elucidate the mechanisms of visual information processing in the retinal outer plexiform layer based on this methodology. This approach realizes the merging of modern electrophysiology, engineering theories and computer technology.

In the vertebrate retina, the outer plexiform layer which consists of synaptic connections among photoreceptors, horizontal cells and bipolar cells, plays a fundamental role in color- and spatial-information processings. That is, trichromatic cone signals are converted into color opponent signals in the horizontal cell layer by a subtype specific connections with feedback contacts from horizontal cells to cones. Gap junctional connections between horizontal cells cause direct electrical signal spread to the neighboring cells. The lateral spread results in formation of a wide receptive field in the horizontal cell and contributes to an antagonistic receptive field of bipolar cells. Thus, the elucidation of these color- and spatial-information-processing mechanisms provides not only new in-

sights into neurophysiology, but also a basic architecture with which to realize intelligent color image processing devices.

In this thesis, in order to elucidate the mechanism of visual information processing in the outer plexiform layer, a systematic simulation study has been conducted on the basis of relevant physiological evidence. The horizontal cell is the second-order neuron in the retina and responds nonlinearly with graded potential to light stimuli. In previous studies, the graded potential of the cell was analyzed mainly in terms of the peak amplitude. The peak amplitude measurement, however, is not enough to characterize nonlinear behaviors in the response dynamics. To overcome such traditional difficulties, reconstruction of a neural circuit based on experimental evidence provides a substantial new methodology. Recent progress in retinal physiology has revealed the detailed microscopic characteristics of retinal neurons in terms of ionic currents, neurotransmitter and wiring of the network. Since the ionic-current mechanism is fundamental for the response waveform formation of neurons, the simulation study based on these characteristics makes it possible to analyze the nonlinear response properties and provides key insights for elucidating the underlying mechanisms.

The L-type horizontal cell which responds with hyperpolarization to all visible light, shows several nonlinear characteristics to a variety of stimulus conditions such as a stimulus displacement. The experimental results show that the peak latency of response decreases with the displacement of the light stimulus. This observation suggests that the horizontal cell layer has an acceleration mechanism. The present computer simulation reproduced this characteristics, and suggested that the feedback from the horizontal cell to the cone plays an important role not only in generating the color opponent signal, but also in modulation of the dynamics in light response of the horizontal cell.

Since the feasible physiological evidence is taken into account for the horizontal cell layer model, an advanced analytical method using the model can be developed. That is, a method for calculating the individual ionic currents from experimentally recorded voltage responses is proposed. By applying this method to the hyperpolarizing and depolarizing

light responses of a retinal R/G-type horizontal cell, it was found that the calcium current is activated mainly during the depolarization and that it modulates the response dynamics nonlinearly. The predicted effects of the calcium current were also confirmed by using the model in simulating the response of the horizontal cell layer. This result demonstrates that the calcium current acts as a mechanism for controlling the sensitivity of the depolarizing response, although the functional role of the current in the horizontal cell has not yet been explicated.

Although there has been an explosion of discoveries over the last several decades concerning the microscopic features of the nervous system, we have not yet integrated this evidence into the macroscopic behavior of the system. This thesis will establish a bridge between neurophysiology and engineering, and will be a milestone for understanding the information-processing mechanisms in the brain.

関連研究業績目録

• 著書

1. 臼井支朗, 神山齊己, “バイオコンピューティング研究戦略” (神沼二真, 甘利俊一, 相澤益男, 三輪錠司編), 第1章 第5節 モデルの具体的実現, 302-308, サイエンスフォーラム (1990)

• 学術論文

1. 神山齊己, 臼井支朗, 榊原学, “網膜 L 型水平細胞の時空間特性—イオン電流モデルによるシミュレーション解析—”, 電子情報通信学会論文誌 D-II, Vol.J-73-D-II, No.3, 427-436(1990)
2. 神山齊己, 石井宏幸, 臼井支朗, “イオン電流モデルによる網膜 R/G 型水平細胞応答のダイナミックス解析”, 電子情報通信学会論文誌 D-II (印刷中, 1991)
3. Usui, S., Ishii, H. and Kamiyama, Y., “An analysis of retinal L-type horizontal cell responses by the ionic current model”, *Neuroscience Research* (印刷中, 1991)

• 国際会議

1. Usui, S., Kamiyama, Y. and Sakakibara, M., “Physiological engineering model of the retinal horizontal cell layer”, *IEEE, International Conference on Neural Networks 1988*, San Diego, Vol.II, 87-94(1988)
2. Usui, S., Ikeno, H., Kamiyama, Y. and Sakakibara, M., “A spatio-temporal model of the retinal horizontal cell layer”, *IEEE, Engineering in Medicine and Biology Society*, Vol.10, 1490-1491(1988)
3. Usui, S. and Kamiyama, Y. and Sakakibara, M., “Physiological engineering model of the retinal horizontal cell layer”, *The International Society for Optical Engineering (SPIE)*, Vol.1192, 548-559(1989)
4. Kamiyama, Y., Ishii, H. and Usui, S., “Physiological engineering model of the retinal outer plexiform layer”, *Proceedings of International Conference on Fuzzy Logic and Neural Networks IIZUKA '90*, Vol.1, 447-450(1990)

• 解説論文

1. 臼井支朗, 池野英利, 神山齊己, “イオン電流機構に基づく神経細胞ネットワークシミュレーション”, 病態生理, Vol.8, No.4, 337-342 (1989)
2. 臼井支朗, 神山齊己, “神経情報科学の新しい動向”, 月刊 MEDIC, 第1巻, 第3号, 58-62 (1989)

• シンポジウム講演

1. 臼井支朗, 神山齊己, 榊原学, “網膜水平細胞応答の時空間シミュレーション解析”, 第2回生体・生理工学シンポジウム, 2A3-6, 193-196 (1987)
2. 神山齊己, 臼井支朗, 榊原学, “網膜外網状層の時空間モデル”, 第3回生体・生理工学シンポジウム, 2B2-5, 313-316 (1988)
3. 臼井支朗, 白川正輝, 神山齊己, 外山淳治, “イオン電流モデルによる心筋興奮伝導のシミュレーション”, 日本心電図学会誌, Vol.10, No.2, 131-136 (1990)

4. 石井宏幸, 神山齊己, 河合房夫, 臼井支朗, “イオン電流モデルによる網膜水平細胞のダイナミクス解析”, 第5回生体・生理工学シンポジウム, 1A1-4, 17-20 (1990)

• 学会研究会

1. 神山齊己, 臼井支朗, 大塚輝彌, “シミュレーションによる網膜色対立信号生成機構の検討”, テレビジョン学会技術報告, 11, 16, 25-30 (1987)
2. 安西昭之, 神山齊己, 臼井支朗, 三宅誠, “汎用神経回路シミュレータ”, 電子情報通信学会技術報告, MBE87-158, 423-430 (1988)
3. 神山齊己, 豊本英文, 臼井支朗, 三宅誠, “イオン電流モデルによる網膜水平細胞層の空間特性解析”, テレビジョン学会技術報告, Vol.13, No.20, 1-6 (1989)
4. 白川正輝, 神山齊己, 臼井支朗, 外山淳治, “イオン電流モデルによる心筋興奮伝導のシミュレーション解析”, 電子情報通信学会技術報告, MBE89-92, 33-40 (1989)
5. 臼井支朗, 神山齊己, 石井宏幸, “網膜の情報処理モデル”, 電子情報通信学会技術報告, CAS90-88, 33-40 (1990)
6. 石井宏幸, 神山齊己, 河合房夫, 臼井支朗, “イオン電流モデルによる網膜水平細胞の動的応答解析”, 電子情報通信学会技術報告, MBE90-89, 65-72 (1990)

• 学会発表

1. 神山齊己, 臼井支朗, 大塚輝彌, “網膜水平細胞の色対立信号生成メカニズム”, 昭61電気関係学会東海支部連合大会, 489 (1986)
2. 臼井支朗, 池野英利, 神山齊己, 上村千幸, “神経生理システムシミュレータの開発”, 昭61電気関係学会東海支部連合大会, 512 (1986)
3. Usui, S., Kamiyama, Y. and Ohtsuka, T., “Simulation study of color signal processing in the cone-horizontal cell circuitry of the vertebrate retina”, 日本生理誌, 49, 8-9, 420 (1987)
4. 臼井支朗, 神山齊己, 安西昭之, “神経回路シミュレータの開発”, 昭62電子情報通信学会総合全国大会, 1532 (1987)
5. 臼井支朗, 神山齊己, 安西昭之, “神経回路シミュレータの開発 II”, 昭62電気関係学会東海支部連合大会, 478 (1987)
6. 臼井支朗, 榊原学, 神山齊己, “神経システム解析支援環境”, 日本生理誌, 49, 10, 644 (1987)
7. 神山齊己, 臼井支朗, “網膜水平細胞層の時空間メカニズム”, 応用物理学会光学懇話会視覚研究グループ, 昭63夏期視覚研究会プログラム・抄録集, 12 (1988)
8. Usui, S. and Kamiyama, Y., “Peak amplitude does not fully describe the spatiotemporal properties of the retinal horizontal cell layer”, *Neuroscience Research*, Supplement, 7, S206 (1988)
9. 神山齊己, 臼井支朗, 榊原学, “網膜 R/G 型水平細胞の時空間機構”, 昭63電子情報通信学会秋季全国大会, D-1-2 (1988)
10. 臼井支朗, 神山齊己 “網膜外網状層の生理工学モデル”, 第12回神経科学学術集会予稿集, F25 (1988)
11. 神山齊己, 石井宏幸, 榊原学, 臼井支朗, “網膜 R/G 型水平細胞の光応答とカルシウム電流”, 電子情報通信学会春季全国大会, D-9 (1989)

12. Kamiyama, Y., Sakakibara, M. and Usui, S., "Simulation of spatio-temporal properties in the retinal horizontal cell layer", *The Japanese Journal of Physiology*, Vol.39, Supplement, S154, 412 (1989)
13. 石井宏幸, 神山齊己, 臼井支朗, "網膜 L 型水平細胞刺激強度特性のシミュレーション解析", 平 1 電気関係学会東海支部連合大会, 544 (1989)
14. 白川正輝, 神山齊己, 臼井支朗, 外山淳治, "イオン電流モデルによる心筋興奮伝導のシミュレーション解析", 平 1 電気関係学会東海支部連合大会, 556 (1989)
15. 白川正輝, 臼井支朗, 神山齊己, 外山淳治, "イオン電流モデルを用いた心筋興奮伝導のシミュレーション解析", 平成 1 日本 ME 学会東海支部総会・学術集会, 10 (1989)
16. 神山齊己, 石井宏幸, 臼井支朗, "イオン電流モデルによる網膜水平細胞応答の逆ダイナミックス解析法", 平 2 神経回路学会全国大会, P2-4 (1990)

目次

1 序論	1
1.1 研究の背景と目的	1
1.2 本論文の構成	3
2 網膜神経回路の構造と機能	8
2.1 はじめに	8
2.2 網膜神経回路の構造	8
2.3 網膜細胞の光応答	10
2.4 網膜外網状層における情報処理	12
2.5 網膜神経回路モデル	17
3 水平細胞の光応答	21
3.1 電気生理実験	21
3.2 L型水平細胞光応答の特徴	23
3.2.1 光刺激波長特性	23
3.2.2 光刺激面積特性	26
3.2.3 光刺激強度特性	26
3.2.4 光刺激位置特性	26
4 イオン電流機構に基づく神経細胞のモデル化	32
4.1 はじめに	32
4.2 イオン電流と細胞モデル	33
4.3 膜電位固定実験	34
4.4 イオンコンダクタンスの記述	34

4.5	細胞モデル	40
5	水平細胞のイオン電流モデル	42
5.1	はじめに	42
5.2	単離水平細胞のイオン電流	42
5.3	単離水平細胞に対するグルタミン酸の効果	44
5.4	軸索終末の膜特性	46
5.5	単離水平細胞のイオン電流モデル	48
5.5.1	I_{Ca} のモデル	48
5.5.2	I_A のモデル	50
5.5.3	I_{Ka} のモデル	50
5.5.4	I_{Kv} のモデル	53
5.5.5	I_{glu} のモデル	53
5.5.6	I_l のモデル	56
5.6	単離水平細胞モデルの特性	56
5.6.1	膜電位固定実験	56
5.6.2	膜電流固定実験	56
6	L型水平細胞の時空間特性	62
6.1	はじめに	62
6.2	L型水平細胞の光応答特性	63
6.3	網膜L型水平細胞層の再構成	65
6.3.1	L型水平細胞の光応答モデル	65
6.3.2	L型水平細胞層モデル	68
6.4	計算機シミュレーション	69
6.4.1	モデル応答特性	69
6.4.2	従来モデルに基づいた光応答特性	73
6.5	考察	74
6.6	まとめ	74

7 R/G型水平細胞応答のダイナミクス解析	78
7.1 はじめに	78
7.2 イオン電流モデルによる応答ダイナミクス解析法	79
7.2.1 水平細胞のイオン電流モデル	79
7.2.2 モデルによるイオン電流解析法	79
7.3 R/G型水平細胞の光応答とイオン電流	83
7.3.1 R/G型水平細胞の光応答特性	83
7.3.2 光応答時のイオン電流解析	83
7.3.3 水平細胞層モデル	86
7.3.4 光応答シミュレーション	88
7.4 まとめ	89
8 本研究の成果と今後の課題	96
8.1 はじめに	96
8.2 イオン電流モデルによる応答ダイナミクス解析とその意味づけ	96
8.3 イオン電流モデルによる応答逆ダイナミクスの解析	98
8.4 網膜神経回路モデルの応用	100
9 結論	104
謝辞	108
参考文献	109

第 1 章

序論

1.1 研究の背景と目的

今世紀の科学技術は、広大なマクロコスモスへの飛翔、ミクロコスモスともいえる生物の神秘的な姿の描写に代表される人類の果敢な未知への探求を絶えず支え、多くの貢献を果たしてきた。こうした科学技術の対象として、生物の脳・神経系における外界の記憶、認知、学習、運動の制御や行動の発現などの優れた情報処理機構を解明し、その原理を未来の人類に還元していくことは、21 世紀を目前にした最大の課題といえる。

従来、脳・神経系の研究は、神経生理学、解剖学、認知心理学などの神経科学分野で主に進められてきたテーマである。工学においては、生体工学、生物工学、あるいは、バイオニクスなどとして地道な研究が続けられてきた。1980 年代以降活発化しているニューラルネットワークに関する研究は、脳・神経系の機能に焦点をあてたものである。それは、生物や人間が普段何気なくやっている図形や音声情報の抽出、認識などは現在のデジタルコンピュータでは及びのつかない素晴らしい機能であり、その真髄を明らかにし、新しい応用への展開を目指すものである。そこに用いられている神経細胞モデルは、生きた神経細胞の姿を極端に単純化したものであるが、そうした細胞モデルを多数並列に接続しネットワークを構成した場合、組合せ問題の高速求解や学習による機能獲得などに優れた能力を発揮することが示され、従来の理論・技術体系を超えた新しい情報処理パラダイムとして大きな期待が寄せられている。

脳・神経系を分析的手法により追求する神経科学の進展は、分子レベルから高次中枢機能に至る詳細な構造と機能を明らかにし、そこで実現される情報処理の基本戦略が理

解し得るようになってきた。特に、近年、従来の電気生理学や解剖学的な手法に加え、神経細胞の単離・培養技術、分子生物学的手法が導入され、分子レベルから細胞レベルに至る詳細な構造と機能が明らかにされようとしている。その結果、遺伝情報、イオンチャネル、細胞内セカンドメッセンジャーなど、神経系における刺激の受容、変換、伝達の分子機構に関する知見が蓄積され、神経系の情報伝達・処理の基本が分子レベルで理解し得るようになってきた。また、こうしたミクロな要素論的解析から脳機能を理解すると共に、運動、感覚、学習、記憶、あるいは、認識、認知、思考といった脳の高次機能を現象論的にマクロに定式化し、機能と関連する脳の部位を同定し、その情報処理メカニズムを明らかにする努力も続けられている。こうした研究を進めるため、形態学的、電気生理学的な神経回路網の解析技術、色素を用いた光化学的計測、PET、MRI、SQUIDなどの脳活動の並列計測法とその可視化といった最新の電子工学技術に支えられた実験技術が開発・駆使され、脳の大きな機能地図が明らかにされ、その局所神経回路網の解析へと進んでいる。こうした実験を主体とした分析的手法により、脳・神経系を要素レベルの情報処理機構を中心に詳細な解明を進めていくことも重要な課題である。しかし、140億にも及ぶとされる神経細胞から構成される脳の本質を解明するには限界、多くの障壁があると考えられる。特に、脳・神経系の超並列性、階層・分散構造、動的非線形性、非定常性をはじめとするシステムの本質的性質に関しては、その計測法、分析・解析法、数学的理論などほとんど確立されていないのが現状である。従って、こうした超複雑な神経システムを総合的に解明するためには、システム論的なネットワークレベルのアプローチにより研究を推進するための方法論、新しい学問体系が必要と考えられる。

さて、脳・神経系は、イオン電流機構を基本とする素子から構成される非線形適応アナログ並列回路網と捉えることができる。すなわち、脳・神経系における情報の受容、処理、伝達は個々の神経細胞に存在するイオン電流機構により実現され、いわゆる神経インパルスは複数のイオン機構の特異性により生成され、アナログ量として伝送される。また、神経細胞の応答速度は高々数ミリ秒と、半導体デバイスと比べると極めて遅いが、こうした素子としての動作速度、情報表現の精度を回路網の超並列性により補い、高度な実時間情報処理が実現されているものと考えられる。さらに、記憶や学習に関わるシナプスの可塑性は、シナプス結合の分子レベルでの特性変化、それによるイオン機構の修飾によるものと考えられる。こうした超並列回路網で実現される情報処理機構の解明の一

つのアプローチとしては、工学の諸理論・手法と現在得られている神経生理学的知見を総動員し、実験データを多角的・定量的に解析すると共に、モデリング・シミュレーションを通して生理学的知見の確認・検証を進め、その機能的意義、本質的メカニズムを明らかにしていくことが重要と考えられる。こうしたアプローチにより、超複雑な回路網でいかなる情報がどのように表現され、処理されているのか、その基本原理をモデルを通して理解・解明し、複雑なシステムの解析に明確な見通しを得ることが可能になる。さらに、一度、等価なモデルが完成すれば、生きた状態では、困難あるいは不可能な条件下でのシミュレーション実験が可能となり、新しい生理実験計画、細胞レベルの特性変化とシステム機能との関連、薬物の神経機能への作用、高次中枢メカニズムの要素・機能レベルでの解明など、多くの新しい展開も期待される。また、こうした研究を通して確立されるモデル化、シミュレーション技術は、培養神経細胞による人工神経系設計の基本技術として発展するものと考えられる。

本研究は、こうした背景の下に進められた。その目的は、新しい神経システム解析の方法論として『生理工学的アプローチ』を確立し、それに基づき網膜外網状層神経回路における視覚情報処理機構を解明することにある。なお、図 1.1 は、こうした生理工学の概念を示したものである。

1.2 本論文の構成

図 1.2 は、本論文における各事項の関連と流れを示したものである。網膜神経回路は、外界の形や色、動きに関わる視覚情報を実時間並列的に受容、抽出、処理する 2 次元多層神経回路である。網膜は、脳の一部が特殊化した器官であり、神経生理の基本メカニズムをほとんど備えると共に、光という制御しやすい物理刺激に反応すること、網膜だけを取り出し加工・処理しやすいなど、実験的にも優れた材料として膨大な研究の歴史と知見の蓄積があり、神経システム研究の宝庫と考えることができる。特に近年の網膜内細胞の単離・培養技術の発展は、網膜内細胞のイオン電流特性や伝達物質が細胞に及ぼす影響を詳細に明らかにし、そうした知見を基にシステムとして網膜神経回路を再構成することが可能となった。本研究では、こうした網膜神経回路のなかでも、視細胞に次ぐ 2 次ニューロンである水平細胞を主な対象に光応答実験、イオン電流機構に基づく水平細胞のモデル化、そのネットワークモデルへの展開を通し、その情報処理機構の解明を進めた。

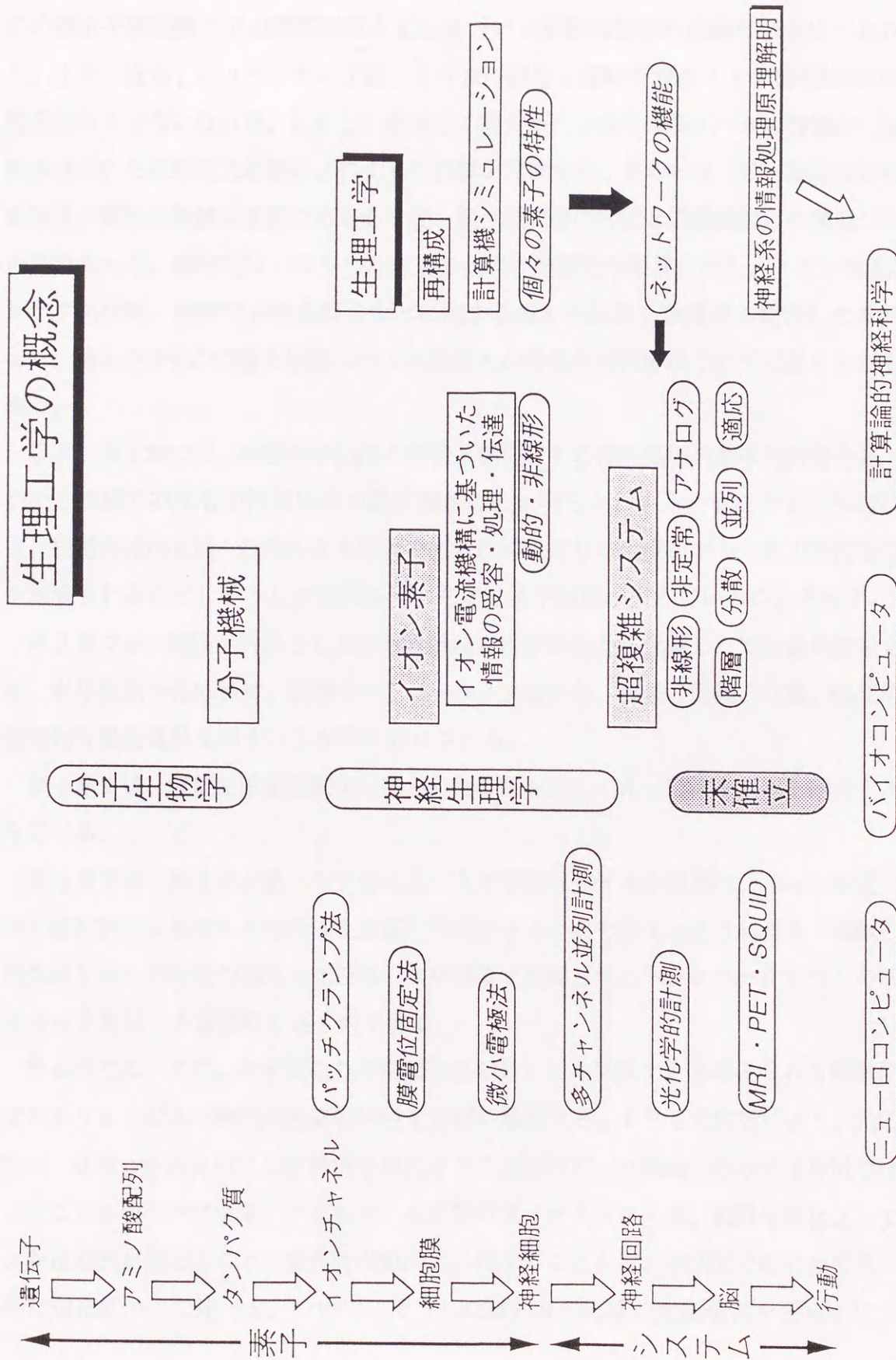


図 1.1 生理工学の概念

すなわち、従来、網膜生理の研究においては、組織網膜を用いた細胞内記録による光応答の解析や顕微鏡下での形態観察などに基づいた網膜神経回路の解析が主に行われてきた。また、近年、パッチクランプ法により水平細胞や双極細胞のイオン電流特性が抽出、測定されるようになった。しかし、そうして明らかにされた細胞レベルの特性が、回路に組み込まれた状態で光応答にどのような影響を及ぼすか、あるいは、単一細胞のどのような特性が網膜の機能に重要であるかなど、個々の細胞の特性と網膜機能との関連づけは不可能であった。本研究は、こうした従来の生理学的研究の限界に対し、イオン電流特性、シナプス伝達、細胞間の結合様式などに関する個々の知見を数理的に統合したモデルにより、個々の素子の特性と回路レベルの機能との関連の解析をはじめて可能にしたものである。

以下、第2章では、網膜神経回路の構造と機能、その情報処理の基本的特徴を述べ、なかでも網膜外網状層が情報処理の鍵を握ることを明らかにする。すなわち、外網状層では、視覚情報の処理・伝達の基本形式である反対色信号の生成、中心一周辺拮抗型受容野が形成されること、そうした情報処理の基本を水平細胞が担っていることを示す。

第3章では、網膜を対象とした生理実験法、水平細胞から記録した光応答の特徴を述べる。水平細胞の光応答は、刺激のパラメータ、すなわち、波長、面積、位置、強度により特徴的な動的变化を示すことが明らかにされる。

第4章では、膜電位固定実験から得られた特性を基にイオン電流モデルを構築する手法を述べる。

第5章では、第4章で述べた手法に基づき水平細胞モデルを構築し、イオン電流モデルが生理実験により得られた特性を忠実に再現できることを示す。こうした単一細胞モデルの生理レベルの特性の忠実な記述は、次章以降で展開されるネットワークレベルの解析の正当性を裏付ける基礎になるものである。

第6章では、まず、水平細胞の時空間特性を最もよく反映すると考えられる刺激位置変化に対するL型水平細胞の光応答特性を詳細に解析する。そうした解析により、光応答特性は、従来、生理実験により計測されてきた“応答のピーク振幅”のみでは特徴づけられないことを明らかにする。すなわち、光応答のダイナミックスは、刺激位置によってピーク到達時刻が異なること、受容野が動的に変化することなど、本研究ではじめて見いだされた知見について述べる。ついで、そうした動的な光応答の生成機構を明らかにするた

め、水平細胞のイオン電流モデルを基に、細胞間結合に関する形態学的知見、シナプス伝達に関する薬理学的知見を基に実際の網膜サイズに相当するL型水平細胞層モデルを構成し、計算機シミュレーションにより時空間特性を解析する。その結果、モデル応答と生理実験データが一致すること、水平細胞から視細胞へのフィードバックが光応答の動的特徴を修飾していることを明らかにする。さらに、実験的には測定困難な軸索電流をモデルを用いて算出することにより、細胞体層と軸索終末層が動的に干渉することを考察する。

第7章では、第6章で得たネットワークレベルのモデルの正当性、生理学的知見との対応を基礎に、モデルを通して実験データを解析する新しい手法を提案する。すなわち、イオン電流モデルを用い、実験的に記録した膜電位応答からその際流れるイオン電流を算出する手法を確立し、それに基づきR/G型水平細胞の光応答を解析する。その結果、R/G型水平細胞の脱分極応答では、カルシウム電流が特徴的に活性化し、それにより、光応答のダイナミクスが著しく修飾されることを明らかにする。従来、イオン電流モデルに関する生理学的研究は、モデルにより実験的に得られた特性を再現し、その比較・検討により応答メカニズムを解析することが主な目的であった。ここで示す成果は、そうしたボトムアップ的なアプローチに対して、再構成したモデルを通してシステム解析を進める新しい研究方法論として位置づけられ、神経回路網の新しい解析技術として今後、発展するものと考えられる。

第8章では、本研究で得られた知見を基に、水平細胞のイオン電流の機能的意義を論ずる。また、第7章で述べたイオン電流解析法をさらに発展させ、イオン電流モデルを逆モデルとして捉えることにより、光応答からそれを生成する伝達物質入力、ギャップジャンクションの特性等を推定できることを明らかにする。さらに、構成された網膜神経回路モデルの工学的応用の可能性とその将来を論じる。

第9章では、本研究の総括を行い、結語とする。

水平細胞の時空間色覚情報処理機構

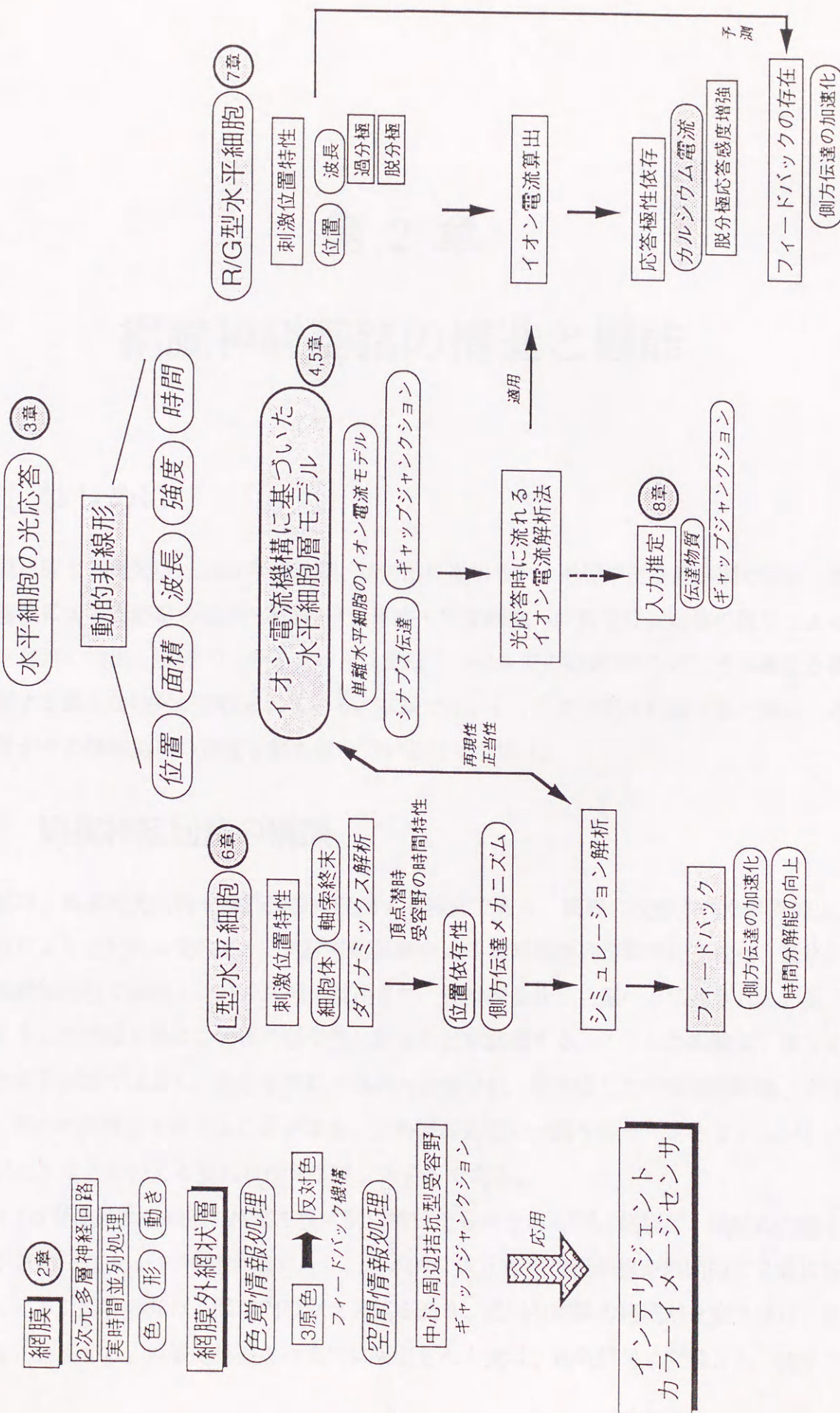


図 1.2 本論文における各事項の関連と流れ

第 2 章

網膜神経回路の構造と機能

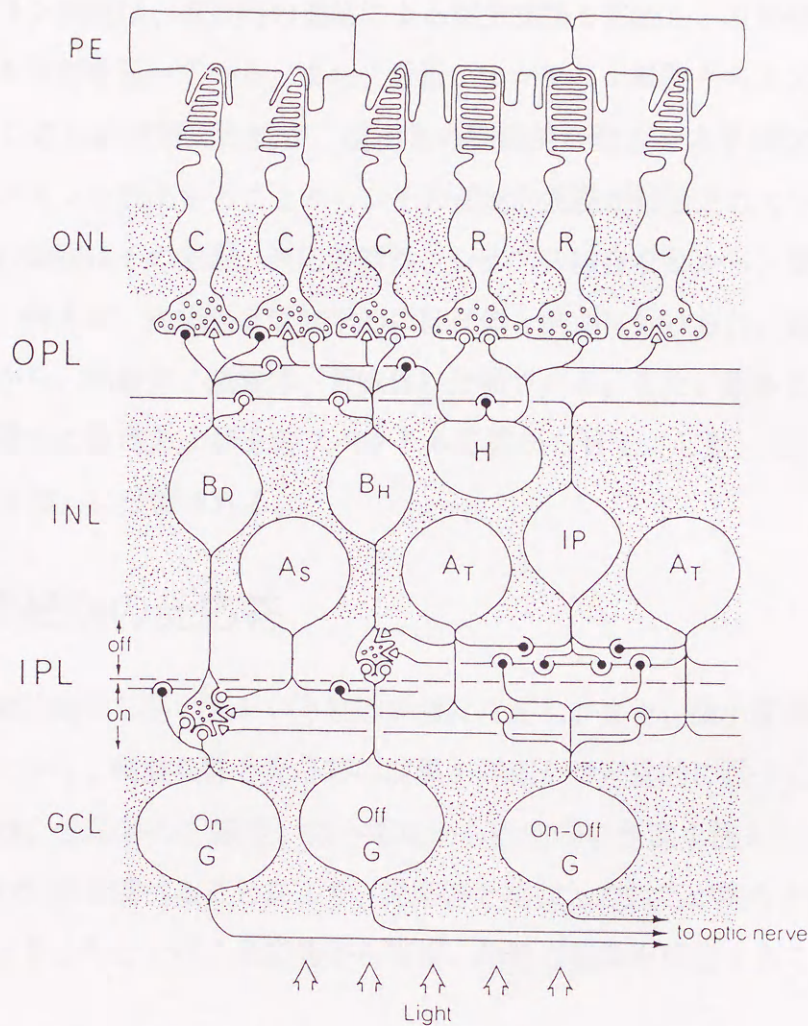
2.1 はじめに

網膜に関する研究は、1950 年代以降、精力的に進められ、形態学的な回路網の解析、微小電極法による光応答の記録・解析^[180]、単離・培養細胞への膜電位固定法の適用によるイオン電流の抽出・解析^[77]、分子レベル、遺伝子レベルでの研究^[132]など、その構造と機能に関する膨大な知見が蓄積されている。本章では、そうした知見を概説すると共に、外網状層がその情報処理の重要な鍵を握っていることを示す。

2.2 網膜神経回路の構造

網膜は、外界の光情報を神経情報に変換する器官である。網膜に投影された外界像は、視細胞により並列的に受容され、網膜神経回路による実時間並列情報処理を受け、最終的には神経節細胞で神経インパルス列に変換され、視神経を介し、脳へと伝達される。脳では、そうした情報を基に、物体の形や色、動きなどを認識する。こうした網膜は、単なる光変換素子回路ではなく、発生学的にも脳の一部が分化・特殊化した中枢神経組織、すなわち、脳の出先器官と考えることができ、知的情報処理の一翼を担うインテリジェントイメージセンサともいえる優れた情報処理システムである。

図 2.1 は脊椎動物の網膜の構造を模式的に描いたものである^[33]。網膜は、眼球の内面を覆う厚さ約 200 μm の神経組織であり、基本的には 6 種の神経細胞が規則的に 3 層に配列している。外界の光は、眼球内のガラス体を通り、透明な網膜の細胞層を突き抜け、視細胞層に到達する。視細胞外節の視物質に吸収された光は、電気信号に変換され、化学シ

図 2.1 網膜神経回路の模式図^[33]

R : 杆体 (Rod)、C : 錐体 (Cone)、H : 水平細胞 (Horizontal cell)、 B_D : ON 型双極細胞 (Depolarizing bipolar cell)、 B_H : OFF 型双極細胞 (Hyperpolarizing bipolar cell)、IP : 網状層間細胞 (Interplexiform cell)、 A_S : Sustained 型アマクリン細胞 (Sustained amacrine cell)、 A_T : Transient 型アマクリン細胞 (Transient amacrine cell)、G : 神経節細胞 (Ganglion cell). ○印は、興奮性シナプス、●印は、抑制性シナプス、△印は、双方向性シナプスを表している. ON 型と OFF 型では、内網状層において、シナプス結合の位置が異なっている.

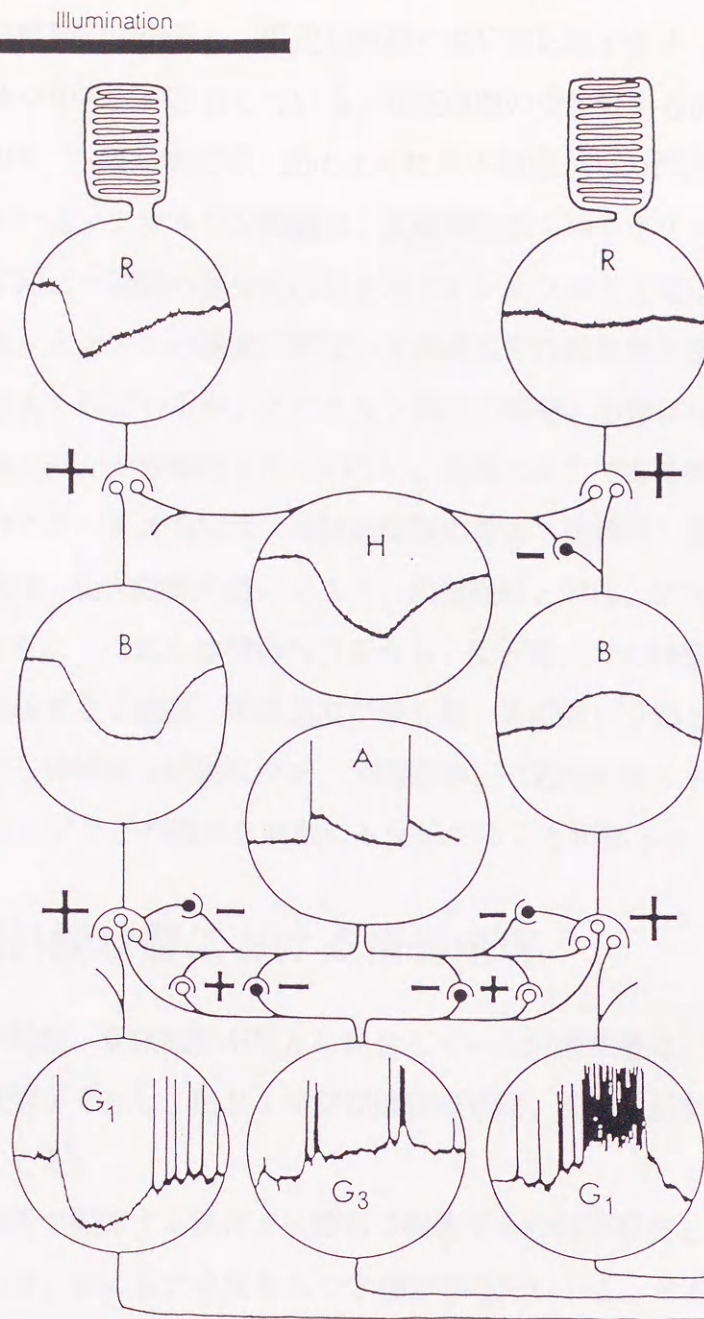
ナプスを介し、双極細胞と水平細胞に伝達される。双極細胞は神経節細胞とシナプス結合し、神経節細胞の軸索が視神経として中枢に連絡している。こうした視細胞から双極細胞を介し神経節細胞に至る情報の伝達経路は縦方向の直接経路と考えることができる。水平細胞とアマクリン細胞は、横方向の連絡による側方経路を形成し、直接経路を通る情報を修飾・制御する役割を担っている。また、最近、アマクリン細胞から入力を受け、その出力を外網状層に送る網状層間細胞が、視細胞の物理的な動きや水平細胞間結合の制御に関与するドーパミンを放出することから、その機能的意義が注目されている^[32, 37, 157]。なお、それぞれの細胞はその形態、光応答特性、シナプス結合などから、複数のサブタイプに分類される。例えば、視細胞は形態学的には杆体と錐体に分けられ、錐体はそのスペクトル応答特性から、赤錐体、緑錐体、青錐体に分類される。また、錐体と主に結合する水平細胞は、網膜内の位置およびそのスペクトル応答からH1（L型）、H2（R/G型）、H3（Y/RB型）に分類される。

2.3 網膜細胞の光応答

網膜は、比較的制御し易い光という物理刺激に反応し、また、微小電極による細胞内記録が可能なことから、刺激条件と光応答の関係を詳細かつ定量的に調べることが可能である。歴史的には、光応答の記録後、微小電極から細胞内に色素を注入し（細胞内染色）、顕微鏡下でその形態を調べることにより、光応答と細胞との対応が明らかにされた^[68]。そうした知見により、今日では、光応答から直接、細胞の種類を同定することが可能となっている。

光応答の性質を理解する重要な概念としては、“受容野”があり、これはその細胞の電位応答に影響を与える網膜上の部位と定義される。図2.2は網膜細胞の光刺激に対する電位応答を示したものである^[33]。

外界からの光信号は、視細胞外節により吸収され、視細胞は、過分極性の緩電位変化を発生する。視細胞の電位変化は、化学シナプスを介し、水平細胞および双極細胞へ伝達される。水平細胞も緩電位変化を示す。さらに、水平細胞どうしは、ギャップジャンクションにより電氣的に結合しており、そのため、光受容野はその樹状突起の広がりよりはるかに大きく、光照射範囲外の細胞においても電位変化が記録される。双極細胞も緩電位応答を示すが、その応答極性は、受容野の中心部と周辺部への光照射に対し拮抗的である。す

図 2.2 網膜内各神経細胞の応答波形^[33]

R: 視細胞、H: 水平細胞、B: OFF型双極細胞、A: アマクリン細胞、 G_1 : OFF型神経節細胞、 G_3 : ON-OFF型神経節細胞. OFF経路の光応答とその受容野形成を模式的に描いてある. 光刺激中心部では、視細胞の過分極信号が直接OFF型双極細胞に伝えられ、OFF型神経節細胞に過分極応答を引き起こす. 一方、周辺部では、OFF型双極細胞は水平細胞を介して脱分極信号を受け、その結果、OFF型神経節細胞は脱分極応答を示す. ON-OFF型神経節細胞は、双極細胞からは興奮性入力を、アマクリン細胞からは興奮性および抑制性入力を受ける. アマクリン細胞は双極細胞に抑制的にシナプス結合している. +、○印は、興奮性シナプス、-、●印は、抑制性シナプスを示す.

なわち、中心部照射で過分極し、周辺部照射で脱分極応答するオフ中心型と、その逆の応答様式を示すオン中心型が存在している。双極細胞の受容野中心部は、その樹状突起の広がりに近いが^[159]、周辺部は広く、図のように水平細胞からの抑制性入力により生成されると考えられている。アマクリン細胞は、双極細胞からのシナプス入力を受け、光照射の開始および終了時に一過性の脱分極応答を示すオンオフ型や定常応答するオン型、オフ型が知られている。オンオフの過渡応答は、方向選択性の神経節細胞の応答をよりシャープにするものと考えられているが、アマクリン細胞の機能、形態は極めて多様であり、サブタイプとの関連は未だ十分解明されていない。網膜の出力である神経節細胞は、活動電位を発生し、そのインパルス系列は、神経節細胞の軸索（視神経）を伝導し、中枢へ送られる。神経節細胞は、発火様式の違いにより、双極細胞と同様、オン中心型とオフ中心型に分類できる。さらに、これらは機能的側面から、受容野内での興奮と抑制の空間加算が線形なX細胞、非線形なY細胞、伝導速度が最も遅いW細胞に分類される^[34, 38, 156]。X細胞は、光照射に対し持続的な活動電位を、Y細胞は、一過性に発生する。W細胞は、方位選択性や尖ったエッジなどの複雑な刺激にも反応することが知られている。

2.4 網膜外網状層における情報処理

視細胞、水平細胞、双極細胞が相互に結合している外網状層は、視細胞－双極細胞の直接経路に水平細胞が介在し、色および空間情報の処理、伝達の基本を形成する重要な神経回路を構成している。

視細胞には明所で機能する錐体と、暗所で機能する杆体が存在している。錐体は色感受性を有し、赤、緑、青に最大感度をもつ3種が存在^[194, 195]し、それぞれ赤錐体、緑錐体、青錐体と呼ばれる。しかし、これらの錐体を受容する3原色信号は独立ではなく、水平細胞とのシナプス結合によって色覚発現に必要な反対色過程へと変換される。水平細胞には、全波長にわたって過分極応答を示すL型 (Luminosity type) と波長によって脱分極または過分極応答を示すC型 (Chromatisity type) が存在する。こうした水平細胞の反対色信号の発生メカニズムは、図 2.3^[44, 78, 177]に示される視細胞とのフィードバックを含む選択的なシナプス結合に由来すると考えられている。これは一般にフィードバック仮説と呼ばれ、電気生理学的、形態学的知見を基に提案され、最近では、単離した視細胞の水平細胞からの伝達物質に対する感受性測定からも支持されている^[75, 185]。

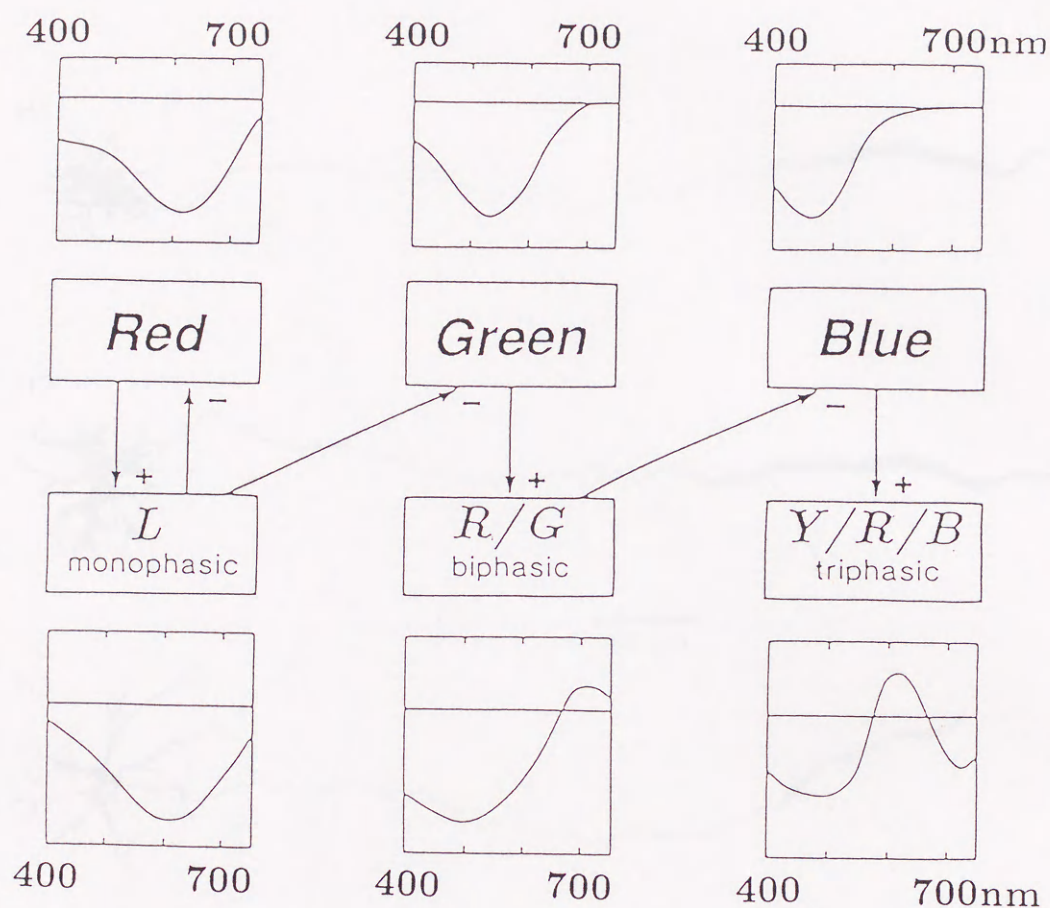


図 2.3 網膜外網状層の色情報処理メカニズム[44, 78, 177]

視細胞にはスペクトル感度の異なる3種の錐体、赤錐体 (Red)、緑錐体 (Green)、青錐体 (Blue) が存在する。水平細胞には、全波長にわたって過分極応答を示すL型、波長によって応答極性が変化するC型 (R/G、Y/R/B) が存在する。錐体-水平細胞間には、フィードバック結合を含む選択的なシナプス結合が形成されており、これにより錐体レベルの3原色信号は水平細胞において反対色信号に変換される。+印は興奮性シナプス、-印は抑制性シナプスを表す。

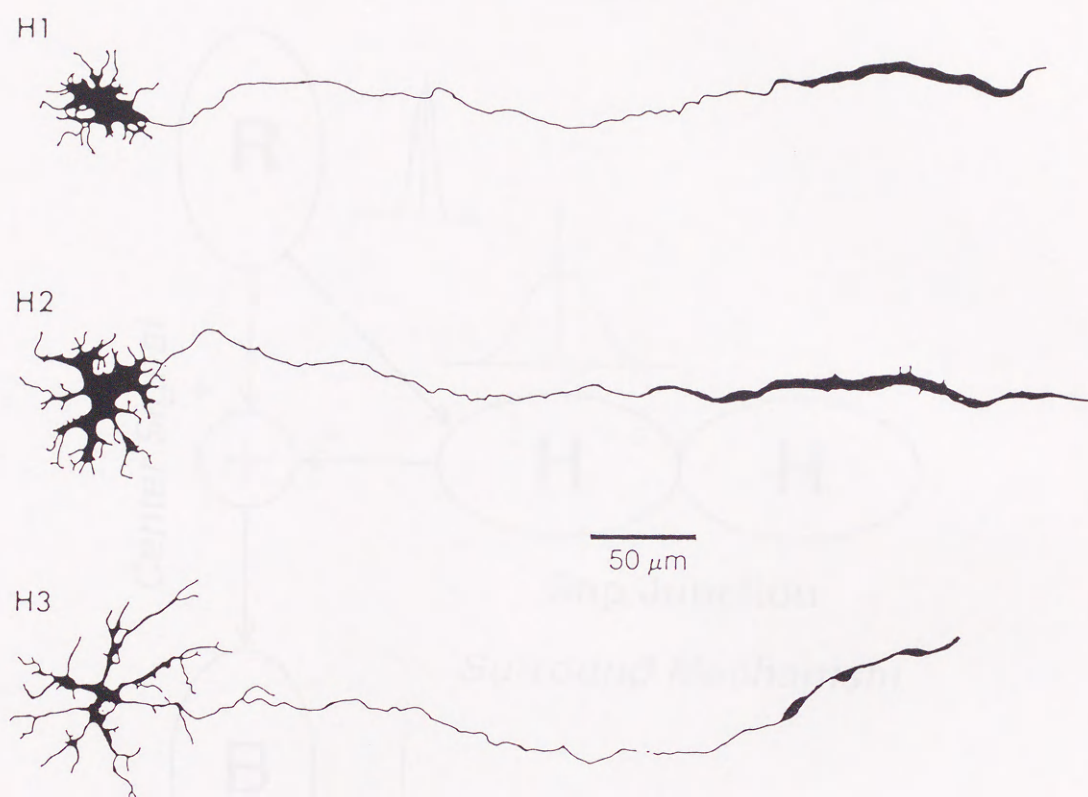
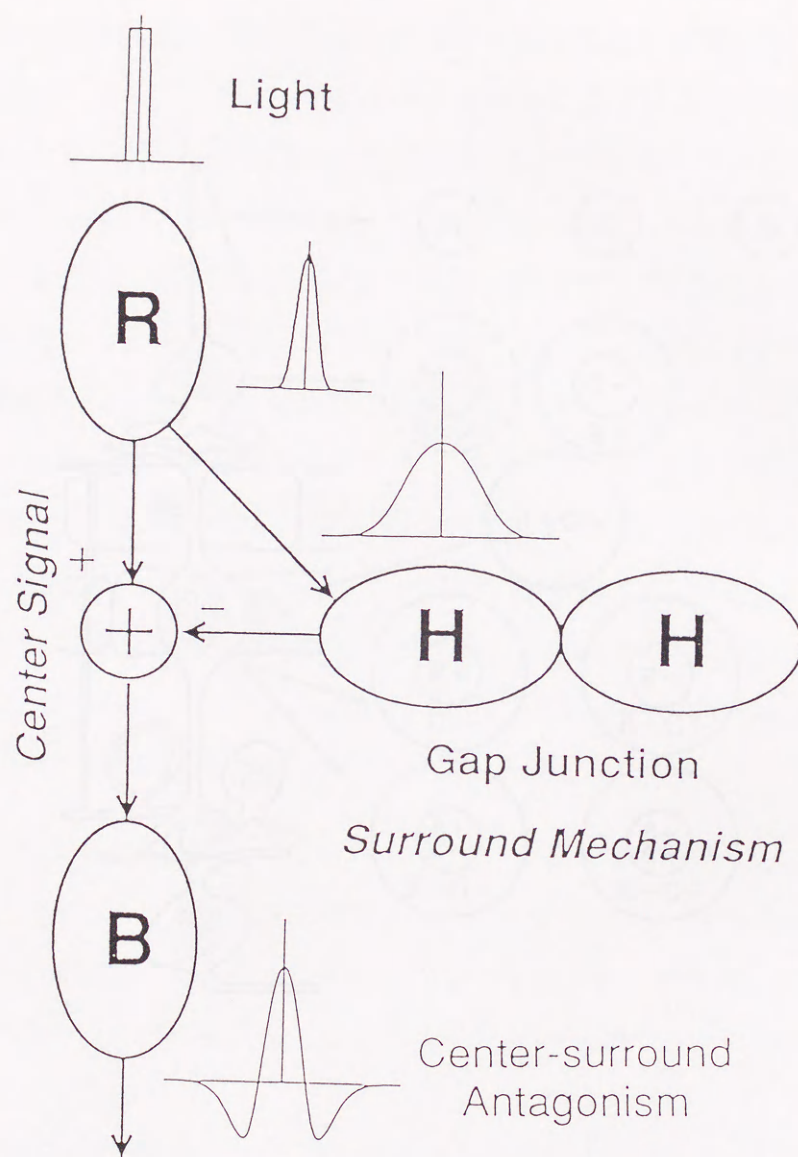


図 2.4 網膜水平細胞の形態^[178]

ゴルジ法により染色されたキンギョ網膜の3種の錐体水平細胞。軸索終末は視細胞と結合しない。形態学的に分類されたH1、H2、H3は、それぞれ図2.3のL、R/G、Y/R/Bに対応する。

図 2.5 網膜外網状層の空間情報処理メカニズム^[205]

R : 視細胞、H : 水平細胞、B : 双極細胞。各々の細胞の受容野を模式的に描いてある。水平細胞 (H) どうしはギャップジャンクションにより電氣的に結合し、広い光受容野を形成する。視細胞-双極細胞間の信号伝達の主経路に水平細胞が抑制的に結合することにより、双極細胞ではバンドパス型の空間フィルタ特性が形成される。

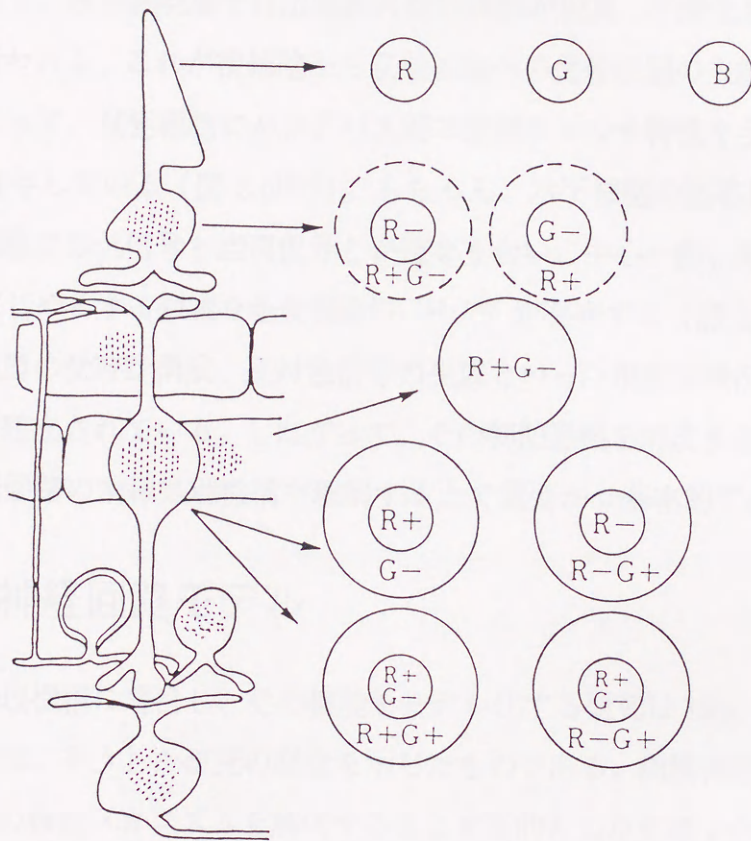


図 2.6 錐体、水平細胞、双極細胞の色受容野構成^[205]

3 種類の錐体、水平細胞から入力を受ける双極細胞では、色信号と空間信号が重なり合い、複雑な色受容野が形成される。

さらに、水平細胞は同じタイプの細胞が同一層に位置し、細胞どうしはギャップジャンクションにより電氣的に結合している^[69, 72]。そのため、1つの水平細胞の受容野はその樹状突起の広がりよりはるかに大きい。また、各々の水平細胞は、形態学的には、図2.4に示すように、細胞体とその軸索末端が形成する軸索終末から構成され、軸索終末どうしも内網状層付近において、ギャップジャンクションにより電氣的に結合している^[178]。こうした構造により、水平細胞層では広範囲の空間情報が加算・平滑化され、平均光強度の算出・調整が行われる。これが視細胞から双極細胞への信号伝達の主経路へ側抑制的に結合することによって、双極細胞にバンドパス型の空間フィルタ特性を与え、空間コントラストの向上に寄与している（図2.5^[205]）。もちろん、水平細胞の応答は反対色型であり、従って、双極細胞では色信号と空間信号とが重なり合い、中心一赤、周辺一緑といった空間反対色型をはじめとする複雑な色受容野^[71, 115, 160]が存在する（図2.6^[205]）。すなわち、中心一周辺拮抗型の受容野構成、反対色信号の生成といった視覚情報伝達の基本形式は外網状層において確立されている。したがって、その初期過程を形成する水平細胞の時空間機構は網膜神経回路の情報処理機構を理解する上で重要かつ基本的である。

2.5 網膜神経回路モデル

網膜の情報処理機構に着目し、その機能をモデル化する研究は1950年代頃より開始された^[163]。表2.1は、そうした研究の歴史を示したものである。網膜神経回路モデルは、その動作から網膜の機能メカニズムを解明することを目的とした生理レベルのモデルと、網膜機能のハードウェア実現を目指した工学的モデルに大別できる。本節では、そうしたモデル研究の歴史を概観する。

脊椎動物網膜に光刺激として入力された光量子は視細胞外節にある視物質により吸収され、一連の生化学反応の後、外節のNaチャネルの透過性変化を起こし、視細胞の電位応答が発生する^[49]。Baylorら^[10]は、視物質が光を吸収してからいくつかの中間生成物を経て、細胞内伝達物質が生成され、それがイオンチャネルの開閉を制御すると仮定した非線形連立方程式で記述されるモデルを提案し、モデルの光応答が生理実験データとよく一致することを示した。当時、モデルで仮定された中間生成物やその反応機構の実際の過程との関連は明らかではなかったが、最近の視細胞興奮機構の分子レベルでの解析の進展に伴い、そうした知見を取り入れたモデルも提案されてきている^[59]。

さて、神経節細胞には、特定の方向に動く刺激にのみ強く応答する方向選択性の細胞が見いだされている^[5]。Poggio、Koch^[153]はこうした神経節細胞の樹状突起の形態、細胞膜のイオン電流特性を含めたモデル化を図り、方向選択性応答がサイレント抑制と名付けられた樹状突起上での興奮性信号と抑制性信号との拮抗作用によって起こり得ることを示した。また、最近、Werblin ら^[225]は、彼らのアマクリン細胞に関する生理学的研究を基に、Barlow-Levick の方向選択性モデル^[5]の概念を適用し、生理レベルでの動き検出メカニズムの解析を行っている。

Teeters^[190]は抵抗、コンデンサを基本とした神経細胞モデルに、樹状突起の形態的広がり考慮した網膜モデルを構成し、スーパーコンピュータを用いて、frog と toad の神経節細胞の応答特性の違いを解析し、現在、細胞膜の時定数変化や電圧依存型のコンダクタンス特性を含めたモデル化に着手している。また、Siminoff^[172]は伝達関数記述によるモデル化を進めている。

カエルの中脳視蓋には動いている黒い凸体にのみ反応する bug detector と命名された神経細胞群が見つかっている^[102]。これらの検出器には、エッジコントラスト検出器、凸部検出器、コントラスト変化検出器、暗転検出器があり、これらと同様な機能をもつハードウェア回路が実現された。Hersher ら^[51]は、受光面、輪郭検出器、凸体検出器、アマクリン細胞層、コントラスト変化検出層、暗転検出器、出力表示層からなる7層並列回路を構成した。例えば、第2層の輪郭検出器内では、4個組からなる両極細胞が4入力多数決素子につながり、水平、垂直、斜め等の各方向を検出することができる。また、Sutro^[179]は光受容器として応答速度の異なる2つのビジコンカメラを用い、この出力をシフトレジスタに接続したモデルを提案している。両極細胞層にはS、Tの2種類があり、Sは高速ビジコン出力から空間コントラスト検出を行い、Tは2種のビジコン出力の差から輝度の時間的变化を検出する。これらによって、神経節細胞層では4種の異なる機能が実現されている。

安田ら^[244]は受光部、処理部、反応部からなる703チャンネルの網膜電子回路モデルを製作した。この回路の特徴は、興奮性効果と抑制性効果に距離に伴う減衰と遅延特性を与えるため、相互結合型抵抗回路網を導入することで、素子間の結合を大幅に削減したところにある。また、回路応答と心理現象との対応づけも行われた。

Eckmiller^[35]は、視細胞と双極細胞を各115個、水平細胞、アマクリン細胞、神経節細

胞を各25個、層状に配置した電子回路モデルを構成し、中心一周辺拮抗型受容野構成や動く光刺激に対する神経節細胞の応答パターンが生理実験データと良い一致を見ることが確認した。また、最近、Meadら^[106, 107]は網膜外網状層の機能をモデル化したアナログCMOS電子網膜チップを試作した。視細胞にはフォトトランジスタ、水平細胞層には2次元抵抗回路網を用い、フォトトランジスタ出力と、抵抗回路網で空間平滑された信号との差分によって、画像の時間的、空間的变化の検出、すなわち双極細胞の機能を実現している。

以上述べたように、網膜神経回路モデルの研究は、網膜生理の歴史の発展と共に進められてきた。しかし、こうしたモデル研究の多くは、生理学者、工学者、それぞれ個別に進められてきた感がある。そのため、各々の領域で見いだされた知見を統合し、より優れたモデルをつくりだし、それを有効に活用した実績は少ないように思われる。しかし、序論でも述べたように、神経システムを解明し、その原理を工学的に応用していくためには、システム論的な研究が必要不可欠であり、モデルを積極的に導入し、神経生理学的知見をシステム論的な視点から捉えることが重要である。こうした意味で、今後は、実験データの再現や特定の機能の模倣のみならず、モデルを用いた生理実験データの解析や新しい知見の予測がモデル研究の主流になっていくものと考えられる。

表 2.1 網膜神経回路モデル研究の歴史

			文献番号
1956	Schade	網膜の電子回路モデル	[163]
1963	Herscher & Kolly	カエル網膜の機能モデル (bug detector)	[50]
1964	Barlow, Hill & Levick	神経節細胞の動き検出モデル	[5]
1965	Rodieck	神経節細胞の受容野モデル	[156]
1966	Sutro	ビジコンカメラを用いた 網膜電子回路モデル	[179]
1967	Naka & Rushton	水平細胞層の連続体モデル (S-space)	[130]
1971	安田, 福島他	3層 (受光、反応、処理) 電子回路モデル (心理現象との対応)	[244]
1974	Baylor, Hodgkin & Lamb	反応中間生成物を仮定した錐体モデル	[10]
1975	Eckmiller	網膜の層状構造を反映した電子回路モデル	[35]
1976	Lamb	水平細胞空間電位分布の関数モデル	[88]
1978	Detwiler, Hodgkin & McNaughton	電氣的結合を考慮した 杆体ネットワークモデル	[25]
1983	Usui, Mitarai & Sakakibara	非線形 gap junction を仮定した 水平細胞層の reduction モデル	[203]
1985	Siminoff	水平細胞応答の伝達関数モデル	[172]
1986	Yagi	細胞体、軸索終末を考慮した 水平細胞層の離散抵抗回路モデル	[231]
1987	市川	分子レベルの知見を導入した 視細胞興奮機構モデル	[59]
	Poggio & Kock	イオン電流レベルの動き検出モデル (silent inhibition)	[153]
1988	Mead & Mahowald	網膜外網状層のアナログ CMOS 電子回路チップ	[107]
	Teeters	樹状突起の形態を考慮した カエル網膜の抵抗回路モデル	[190]
	臼井, 池野	単離水平細胞のイオン電流モデル	[213]
1989	Eeckman et al.	動き検出の大規模網膜モデル	[36]
	Kamermans, Dijk & Spekreijse	シナプス膜を含めた 抵抗回路網による水平細胞層モデル	[66]
	Lankheet et al.	神経節細胞のスパイク生成 機構モデルとその逆モデル	[90, 91]
	Werblin et al.	網膜内網状層における動き検出の生理モデル	[225]
	Winslow	単離水平細胞のイオン電流モデル	[226]
	Winslow et al.	樹状突起上の信号伝達を考慮した 水平細胞の空間特性モデル	[227]
1990	神山, 榊原, 臼井	イオン電流機構に基づいた 網膜水平細胞層モデル	[67]
	Lankheet et al.	ネコ水平細胞層の空間特性モデル	[92]

第 3 章

水平細胞の光応答

3.1 電気生理実験

水平細胞の光応答は、網膜への光照射に対する膜電位変化であり、これはガラス微小電極を細胞内に刺入することにより測定される。網膜は光という制御しやすい物理刺激に反応し、また、網膜組織だけを生かした状態で取り出し加工しやすいことなどから、光・色刺激、電流注入などを組み合わせた種々の実験が行われている。

網膜の実験は、人工呼吸下、血流を保った *in vivo* の状態、眼球を摘出した *in vitro* の状態で行う場合がある。*in vitro* では、眼球からレンズ、硝子体液を除いた眼杯標本 (eye cup)、および、網膜をはがした遊離網膜標本 (isolated retina) がある。*in vivo* の状態は、最も生理的な実験条件と考えられ、摘出網膜とは異なり、視物質が再生するため、特に、順応現象を解析する上で最適な標本である^[238, 239]。一方、遊離網膜の場合、人工液で灌流しながら、細胞内記録をすることができるため、薬物等を混入することにより、人為的に組織の状態を制御できることから、シナプス伝達のメカニズムなどを解析することが可能である^[70]。

こうした網膜標本を実験に供する際の困難の一つとしては、直視下で実験をすることができないことがある。したがって、通常の細胞内記録は、網膜にガラス微小電極を刺入して偶然に得られた細胞から記録をとることになる。しかし、今日では、電極先端の位置、光応答の形状から、ほぼ細胞の種類を同定することが可能である。なお、最近では、比較的細胞が大きな動物の遊離網膜からスライス標本を作成し、赤外線顕微鏡を用い、直視下でパッチ電極法を適用する手法も活用されている^[230]。

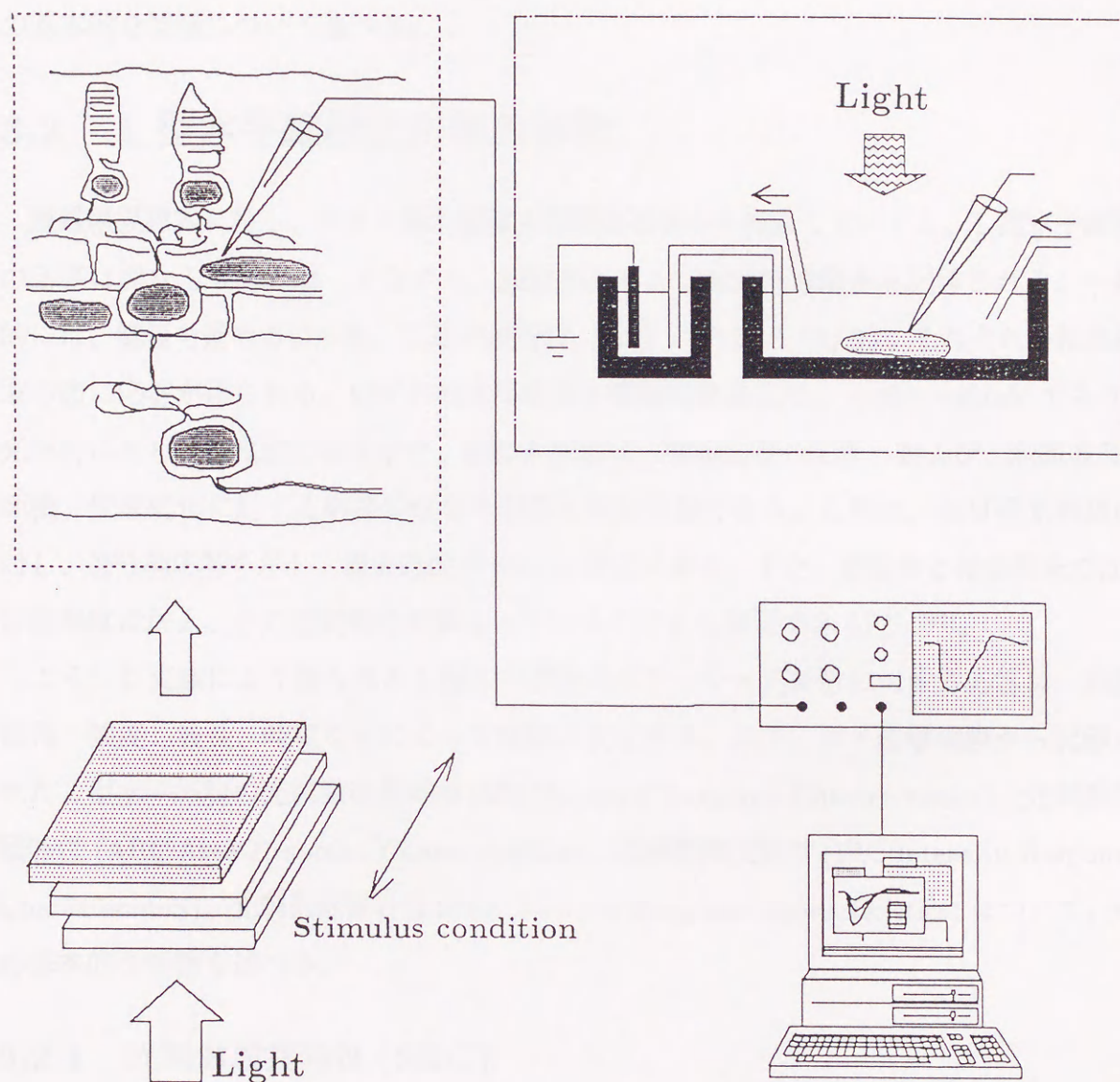


図 3.1 網膜光応答実験の模式図

遊離網膜標本を実験用チェンバーにセットし、ガラス微小電極を網膜内細胞に刺入する。光刺激の位置、強度、波長、面積等を変化させ、応答を記録、解析する。

図 3.1は、遊離網膜に対する実験状態を模式的に描いたものである。実験は、このように光刺激の位置、面積、強度、波長、時間幅などを種々組合せ、制御し実施する。以下、こうして得られたコイ遊離網膜水平細胞の光応答のなかでも最も基本的なL型の光応答の基本的な特徴について述べる。

3.2 L型水平細胞光応答の特徴

遊離網膜標本に対し、ガラス微小電極を視細胞層側から刺入していくと、L型水平細胞の応答は異なる2つの層、すなわち、細胞体層および軸索終末層から記録される。一般的には、電極を進めるにつれ、L型の細胞体、C型(R/G、Y/R/B)、それぞれの軸索終末の順に応答が得られる。いずれの水平細胞も暗時の膜電位は、 $-20 \sim -40\text{mV}$ であり、光照射に対し、緩電位応答を示す。細胞の種類は、電極先端の位置、および、刺激波長、面積、位置変化に対する応答特性から容易に同定可能である。L型は、全可視光刺激に対し、過分極応答を示し、最大感度が600nm付近にある。また、細胞体と軸索終末では、記録部位に加え、その空間特性が異なっていることから判別できる^[191, 231]。

こうした実験により得られるL型水平細胞のフラッシュ光刺激に対する応答は、刺激面積、強度、波長、時間などによって複雑に変化する。以下、コイ遊離網膜から記録されたL型水平細胞の光刺激波長特性(SRC:Spectral Response Characteristics)、光刺激面積特性(ARC:Area Response Characteristics)、光刺激強度特性(IRC:Intensity Response Characteristics)、光刺激位置特性(PRC:Position Response Characteristics)について、その基本的な特徴を述べる。

3.2.1 光刺激波長特性(SRC)

図 3.2は異なる直径のスポットで、刺激波長を400 nm～720 nmまで20 nm毎に変化させた場合の応答の重ね書きである。刺激波長によって応答振幅だけでなく、応答時間幅、ピーク時刻といった動特性も著しく変化している。図 3.3は、異なる光強度で各波長に対する応答をずらして描いたものである。光強度 $\log I = -2$ (-2 LU) の応答では600 nm付近に Quick Return^[39, 40, 86, 161, 162]と呼ばれる脱分極過程での応答のくぼみが見られるが、これは光強度の増大と共に短波長側に移行し、また、短波長側では応答振幅の増大の仕方が大きいことがわかる。

Area effect (Spectral)

L-Type #957 -2.0LU T100

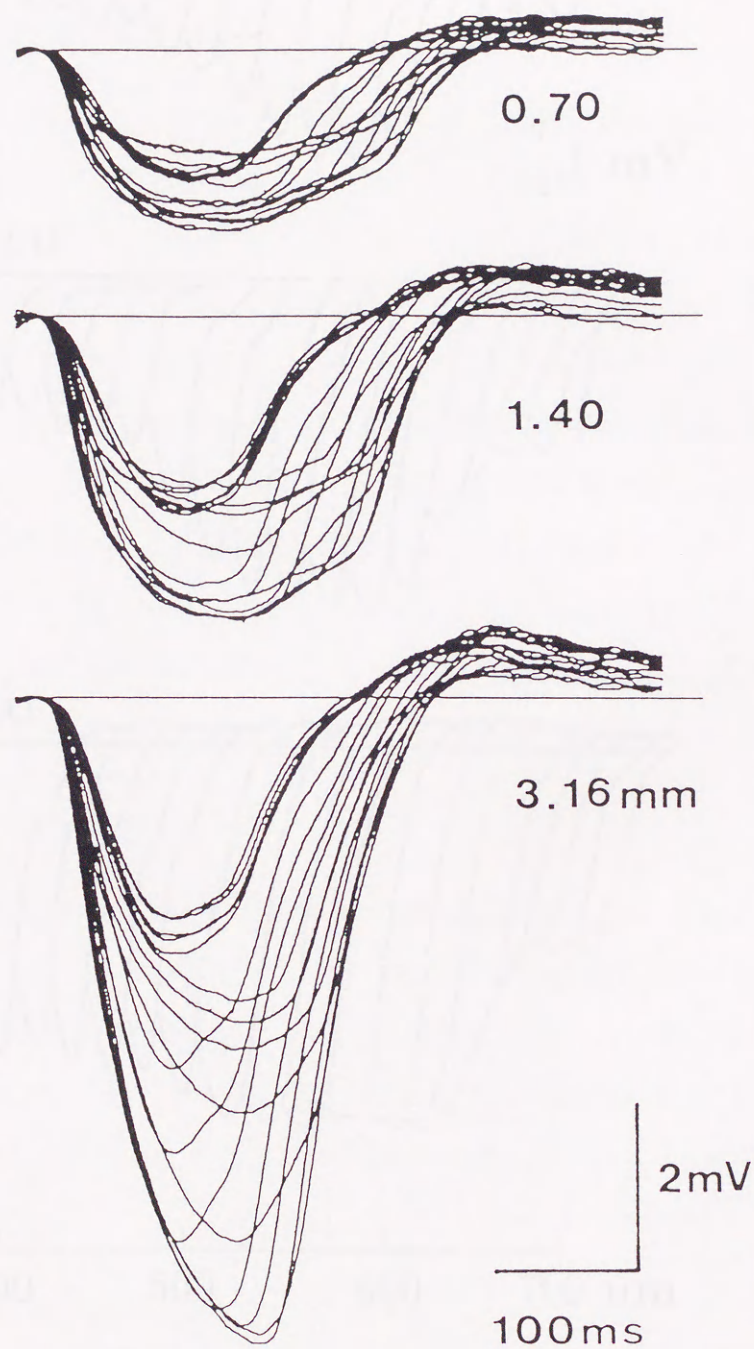


図 3.2 異なる刺激面積でのL型水平細胞のスペクトル応答特性^[162]
 直径の異なるスポット光(0.7、1.4、3.16 mm)を用い、400 nm から 20 nm 間隔で 720 nm
 まで刺激波長を変化させ、スポット中心に位置するL型水平細胞から記録した光応答の重
 ね書き。刺激強度: -2 LU、刺激時間: 100 msec.

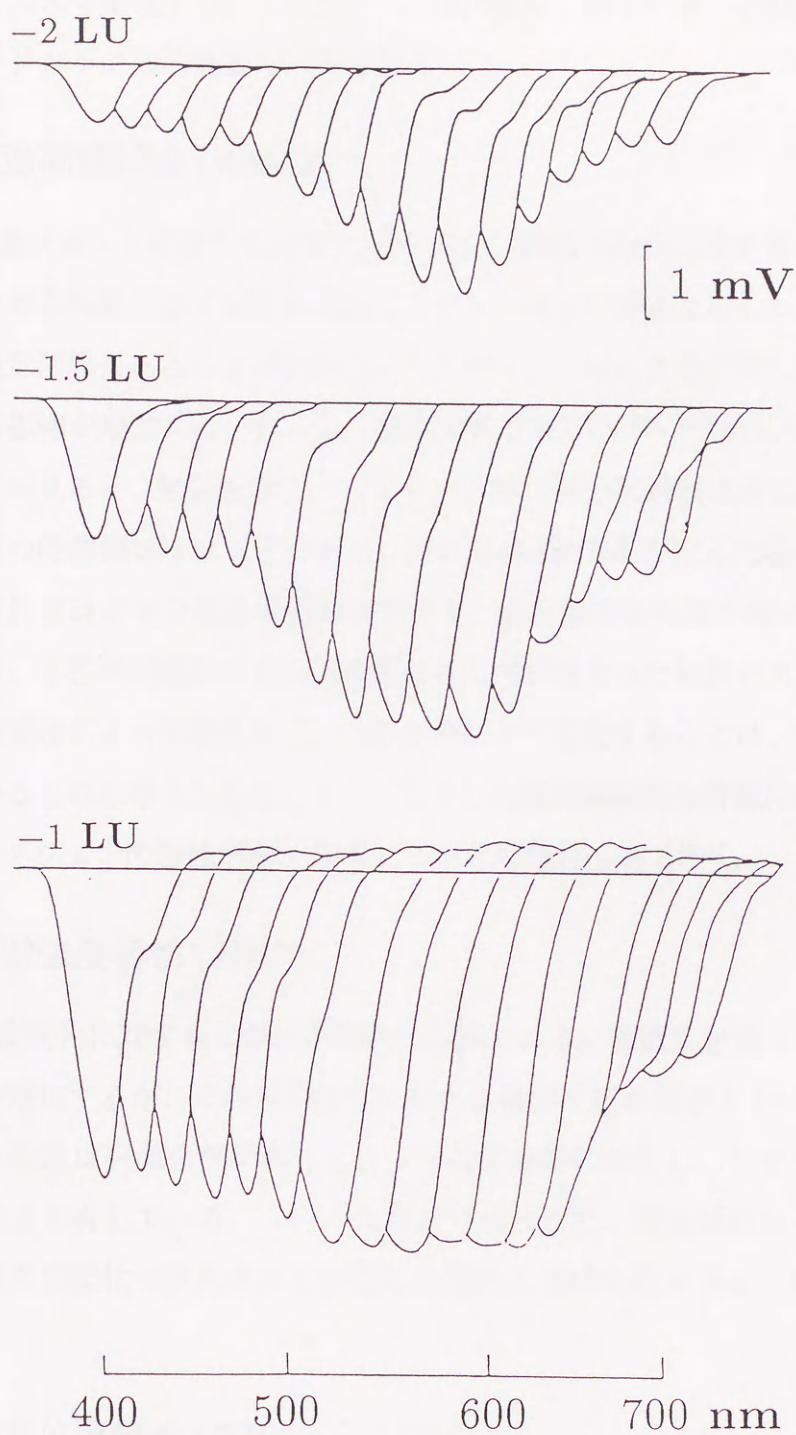


図 3.3 異なる光強度でのL型水平細胞のスペクトル応答特性^[162]
異なる光強度(-2、-1.5、-1 LU)で、20 nm 間隔で400 nm から720 nm まで刺激波長を変化させ、記録したL型水平細胞の光応答をずらして描いてある。刺激スポット径: 3.16 mm、刺激時間: 20 msec.

一般にL型水平細胞は赤錐体から主入力を受けると考えられているが、その動特性は刺激波長によって大きく変化する。したがって、他の錐体、あるいは、C型水平細胞から赤錐体へのフィードバックの可能性が示唆される。

3.2.2 光刺激面積特性 (ARC)

図3.4は、刺激スポット径変化に対する光中心のL型水平細胞応答を重ね書きしたものである。グラフは各時刻における応答振幅とスポット径との関係を示したもので、ピーク付近ではほぼ線形関係にあることがわかる。したがって、ピーク値に関しては、刺激面積増大と共に応答振幅が増加するいわゆる『空間加算効果』^[88, 103, 130]が見られる。しかし、応答波形を詳細に見ると、刺激面積によらずピーク後の脱分極過程は同じ経過を示し、また、過分極応答の時間幅はほぼ一定である。図3.5は刺激波長を変えた場合の刺激面積効果であり、短波長側ほどオフ応答の開始が早まり、過分極応答時間が短い。

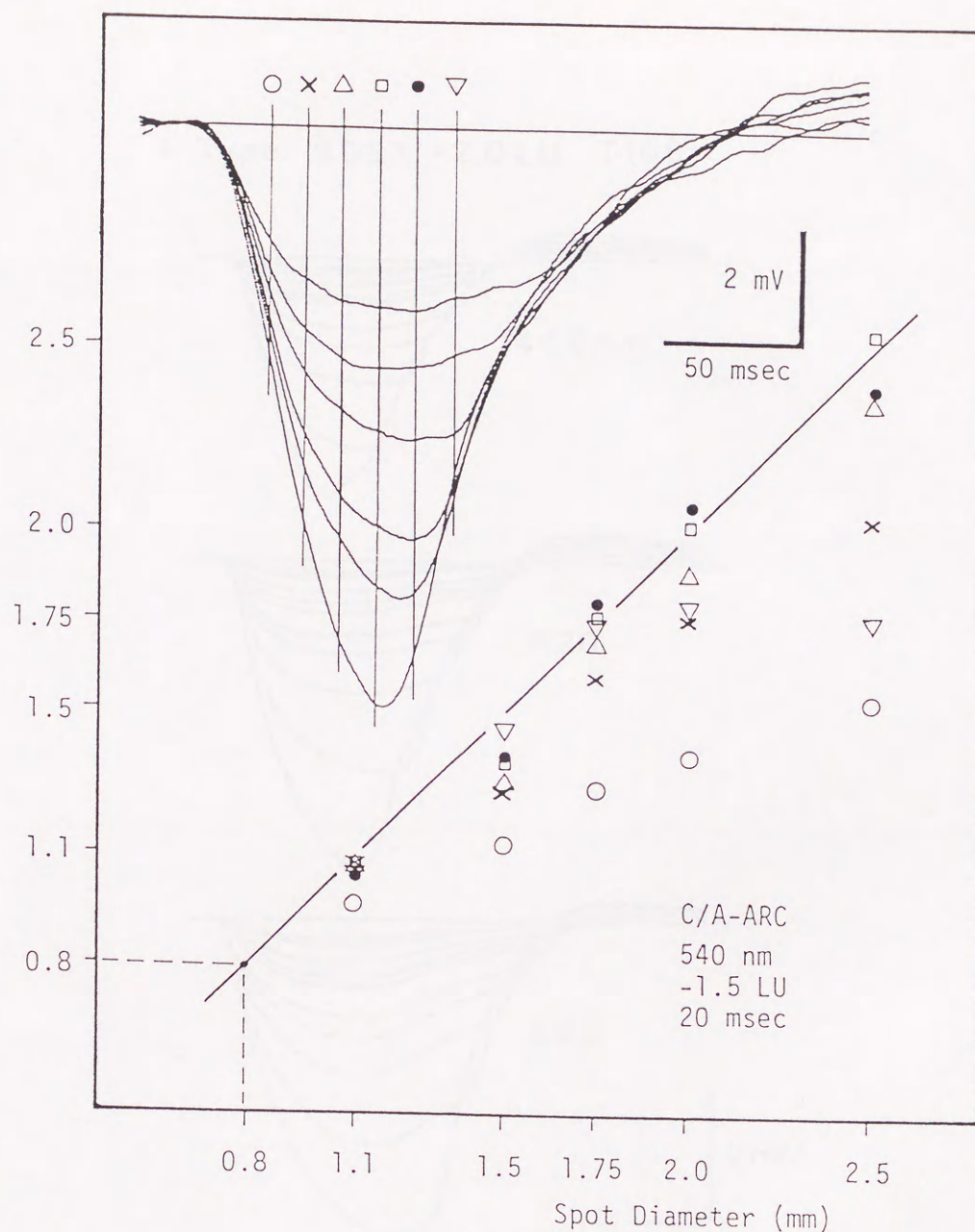
この実験では、応答が記録される水平細胞は常に光が当たった状態にあることから、応答時間幅が刺激面積によって変化せず、刺激波長により変化することは、視細胞からの入力を反映しているものと考えられる。また、こうした動的非線形な特徴には隣接細胞とのギャップジャンクションの特性が深く関与している可能性もある^[203]。

3.2.3 光刺激強度特性 (IRC)

図3.6は光強度変化に対するL型水平細胞の応答である。刺激光が強くなるにつれ、応答時間と振幅が増加するが、その時間特性にはある電位で折れ曲がるという特徴がある。この折れ曲がり現象は刺激面積の増大によって過分極側に移行し、しかもその電位は一定でなくある傾きを有している。この折れ曲がり点はまた、短波長になるほど過分極側となり、光刺激面積変化で折れ曲がりが生じる電位とほぼ一致することが示されている^[162, 203]。

3.2.4 光刺激位置特性 (PRC)

図3.7は、スリット状の光刺激を用い、刺激位置を変化させたときのL型水平細胞の細胞体(SOMA)と軸索終末(Axon Terminal)から得られた電位応答である。細胞体、軸索終末いずれも、光刺激を受けない場合でも電位変化を示し、刺激位置からの距離増大と共にピーク振幅が減少するが、応答時間にほとんど変化はみられない。また、細胞体と軸索

図 3.4 L型水平細胞の刺激面積特性^[203]

刺激スポット径を 0.8 mm から 2.5 mm まで変化させ記録したスポット中心の L 型水平細胞の応答特性. 刺激波長: 540 nm、刺激強度: -1.5 LU、刺激時間: 20 msec. 各時刻において最小スポットとの応答振幅の比をスポット径の関数としてプロットしてある. 応答ピーク付近では、スポット径に対し応答振幅はほぼ線形関係にあることがわかる.

L-Type #957 -2.0 LU T100

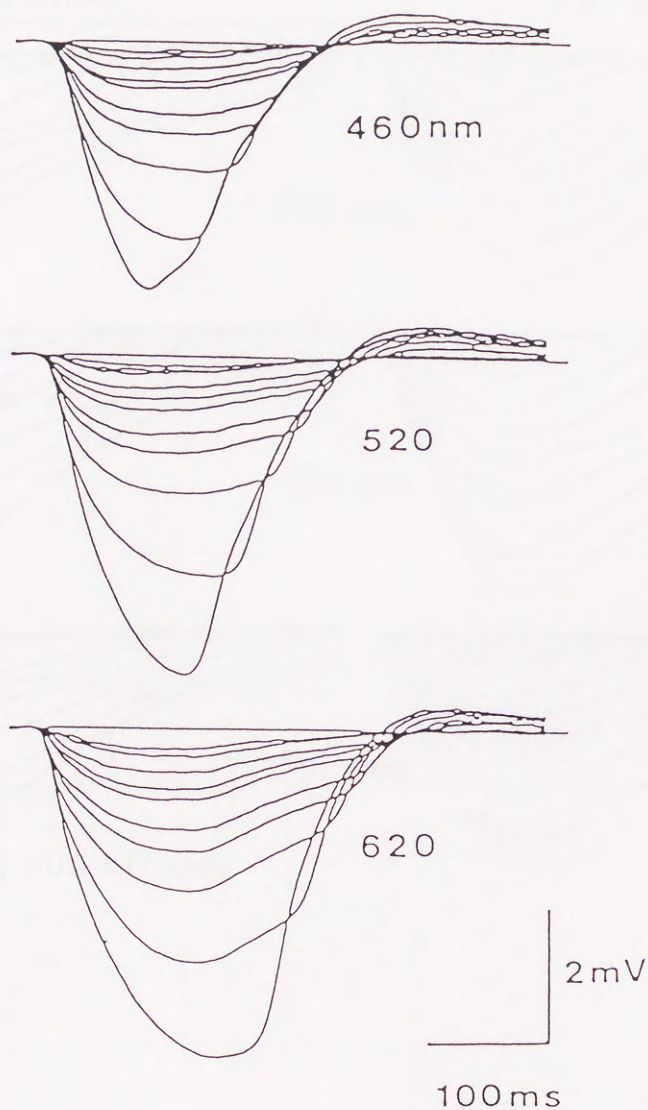
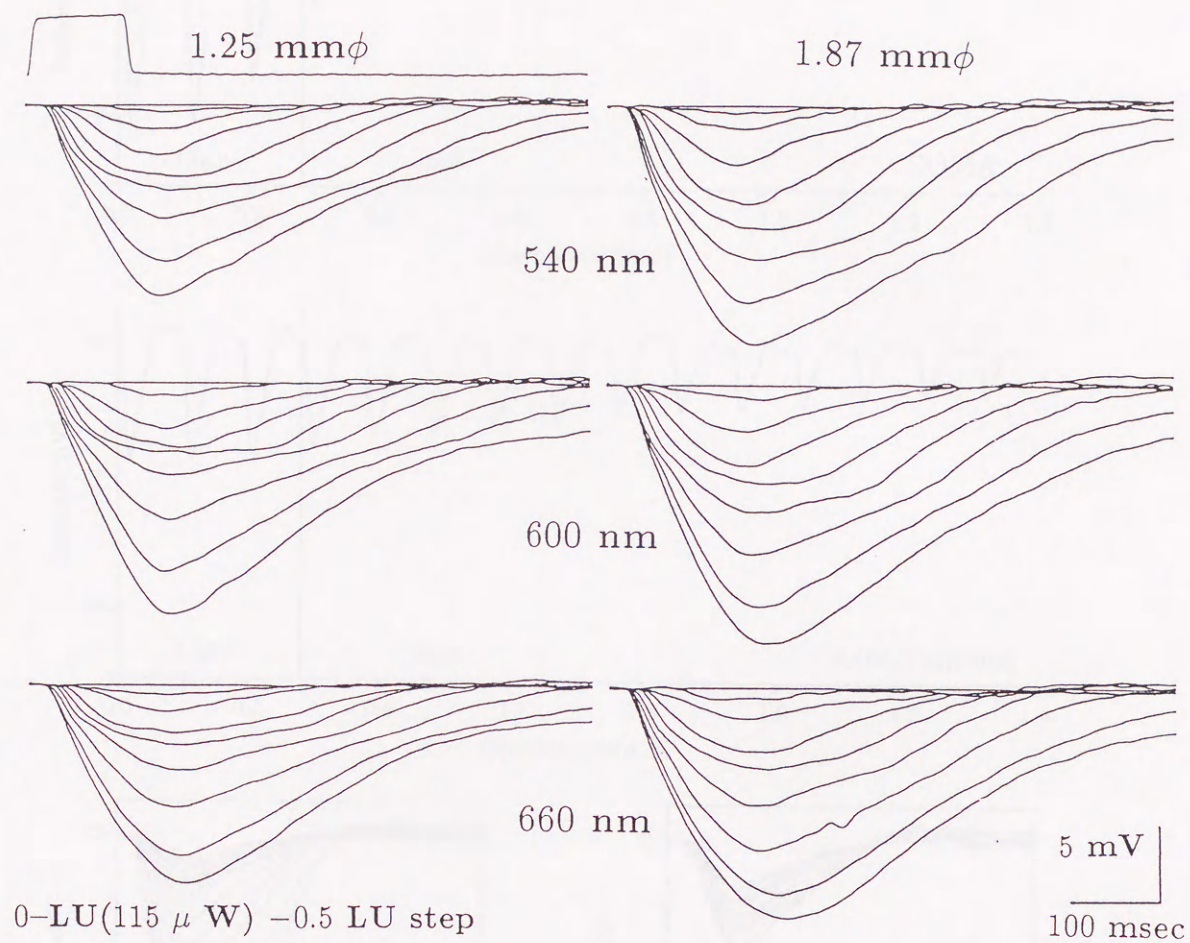


図 3.5 異なる刺激波長でのL型水平細胞の刺激面積効果^[204]
異なる刺激波長(460、520、620 nm)でスポット径を0.08から3.16 mmまで変化させ記録したL型水平細胞応答の重ね書き．刺激強度: -2 LU、刺激時間: 100 msec.

図 3.6 L型水平細胞の刺激強度特性^[203]

異なるスポット径(1.25、1.87 mm)、異なる刺激波長(540、600、660 nm)で、刺激強度を0.5 LUずつ変化させ記録したL型水平細胞応答の重ね書き、刺激時間: 100 msec.

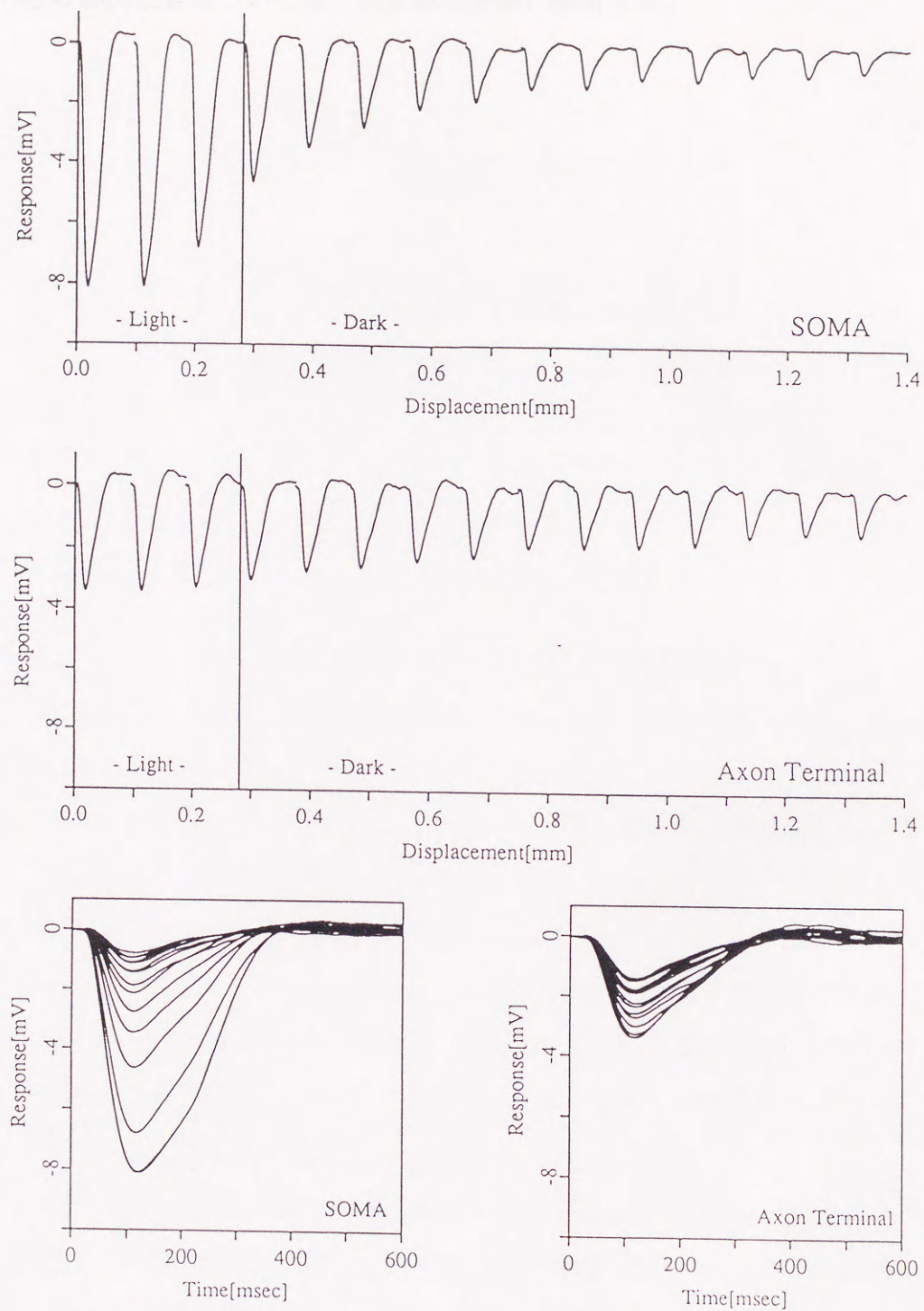


図 3.7 L型水平細胞の刺激位置特性

スリット状 (0.3×4.0 mm) の光刺激の位置を $100 \mu\text{m}$ ずつずらしながら記録したL型水平細胞の細胞体 (SOMA)、軸索終末 (Axon Terminal) の応答を示してある. 刺激波長: 620 nm 、刺激時間: 10 msec .

終末ではその空間特性が異なることが報告されている[122, 191, 231]。なお、刺激位置変化時の光応答の動的性質については、第6章で詳細に解析する。

第 4 章

イオン電流機構に基づく 神経細胞のモデル化

4.1 はじめに

モデリング、シミュレーションをその礎となす構成的研究においては、モデル構築にあたって、生理学的知見をどこまで詳細に取り入れるかが大きな問題である。今日の生理学の進歩は、1 個の細胞においてすら化学物質を取り込み、それを分解、合成する立派な分子機械であり、マイクロプロセッサにも相当する高度な情報処理を実現していることを明らかにした。こうした細胞に関する詳細な知見を可能な限り取り入れ、モデルを真の細胞の姿に近づけることは理想的かつ有意義であることは明らかであるが、多くの変数や要素が加えられる結果、モデル構築が中心となり、並列階層構造を特徴とする神経システムの真の理解という目標から外れる危険性をはらんでいる。神経回路網の再構成において、どこまで詳細にモデル化し、どんな大胆な仮定を導入するか、研究者の洞察力が最も要求されると共に、モデル研究の醍醐味でもある。

さて、細胞電位応答は、細胞活動の主要な指標であり、Hodgkin-Huxley^[54, 55, 56, 57, 58]による神経興奮機構の解明とその定式化、チャネル仮説の提案と後のイオンチャネルの実証により、その重要性が認識された^[53, 24]。また、最近では、学習に伴い、選択的にある種のイオン電流成分が変化することも示唆されている^[61]。すなわち、神経回路を構成する機能素子としての神経細胞における情報の受容、伝達、処理の基本は、そのイオン電流機構にあるといえる。膜電位固定実験は、今日の電気生理学の常套手段であり、多種の細胞について、イオン電流の測定が行われるようになった。こうしたイオン電流機構は、各イ

オンコンダクタンスの時間・電位依存特性の変化を活性化と不活性化の過程に分離し、膜電位固定実験データからモデルパラメータを推定することにより定式化できる[24, 53, 58]。そうした各イオン電流モデルから、細胞応答は非線形連立微分方程式として表現され、数値計算によりシミュレーションすることができる。以下、本章では生理実験により得られるイオン電流特性を数式記述へ展開する手法を述べる[217]。

4.2 イオン電流と細胞モデル

細胞膜は、単にその内液と外液を仕切るだけでなく、積極的に物質透過の制御を行う化学的、電氣的な機能膜である。細胞膜上には、選択的にイオンが出入りするチャネルが分布しており、神経系における情報の伝達・処理は、イオンチャネルの特異性によって行われる。細胞内外には、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、塩素イオンなどが存在し、細胞内電位、すなわち膜電位は、細胞内外のこれらイオンの濃度勾配と膜の選択的なイオン透過性により発生する。

膜が1種類のイオンのみを通す場合、イオンの移動により生じる電位差による力と、濃度差による力とが平衡したところで、正味のイオンの移動がなくなる。この時の電位差は平衡電位と呼ばれ、次のネルンストの式 (Nernst Equation) により与えられる。

$$E_j = \frac{R \cdot T}{z_j \cdot F} \cdot \ln \frac{[j]_o}{[j]_i} \quad (4.1)$$

ここで、 E_j はイオン j の平衡電位、 $[j]_i$ 、 $[j]_o$ はそれぞれ細胞内外のイオン活動度 (濃度)、 z_j はイオン価数、 R は気体定数、 T は絶対温度、 F はファラデー定数である。この式は、平衡電位の大きさが、イオン濃度と温度のみに依存して決まり、膜のイオン透過性とは無関係であることを意味している。イオン j により運ばれる電流は、膜電位と平衡電位との差 (駆動力) とイオンの透過性により次のように表せる。

$$I_j = g_j(V - E_j) \quad (4.2)$$

ここで、 g_j はイオン j の透過性を示す膜イオンコンダクタンスであり、一般には時間および電圧に依存した特性をもつ。このように、イオン電流をイオンチャネルの種類毎に1つのコンダクタンスとその平衡電位で表し、さらに電界中に絶縁性の細胞膜が存在することから、そのキャパシタンスを考慮することにより、細胞モデルは図 4.1 の電氣的等価回

路で表される。なお、静止状態にある神経細胞では、イオン透過性はほぼ一定に保たれ、膜電位もほぼ一定の値をとる。これは静止膜電位 (resting potential) と呼ばれ、通常は数十 mV の負電位をもつ。他の細胞からのシナプス入力、膜の化学的变化、あるいは、細胞内への強制的な電流注入などにより、膜のイオン透過性が変化し、イオンの流入、流出が起こる。これは、膜電位変化として観測される。

4.3 膜電位固定実験

膜電位固定は、一般的には、図 4.2 に示すように細胞内電位を電位測定用電極を通じて測定し、これと固定電位 (指令電位) V_C (Clamp potential) の差を増幅器により増幅及び電圧-電流変換し、電流注入用電極を通して細胞内に電流を流すことにより行われる [174]。

膜電位固定実験は、通常、膜電位を保持電位 (Holding potential) から固定電位にステップ状に変化させた時に生ずる電流変化を測定するものである。すなわち、図 4.1 の等価回路から細胞膜を内から外に流れる全電流は、次式で与えられる。

$$\begin{aligned} I &= C \frac{dV}{dt} + \sum_j I_j \\ &= C \frac{dV}{dt} + \sum_j g_j \cdot (V - E_j) \end{aligned} \quad (4.3)$$

ここで、 I_j は各イオン電流成分を表し、右辺第一項はキャパシタンスに流れる電流、第二項は細胞膜を流れるイオン電流の総和である。膜電位固定下では $dV/dt = 0$ となり、駆動力 ($V - E_j$) が一定・既知であることから、記録される電流から g_j の挙動を知ることができる。複数のイオン種が存在する場合、膜を流れる全電流は、時間及び膜電位依存特性が異なる様々なイオン電流が動的に加算された結果として観測される。そのためこうした実験では、特定のイオンチャネルの働きだけを阻害する薬物を細胞外液に付加したり、外液中のイオン濃度を変化させる等の薬理学的手法により特定のイオン電流成分のみを抽出・測定する。

4.4 イオンコンダクタンスの記述

イオンコンダクタンスの時間・電位依存特性のモデル記述法としては、Hodgkin と Huxley^[58]によるものが一般的であり、ここではその定式化に沿って述べる。すなわち、各

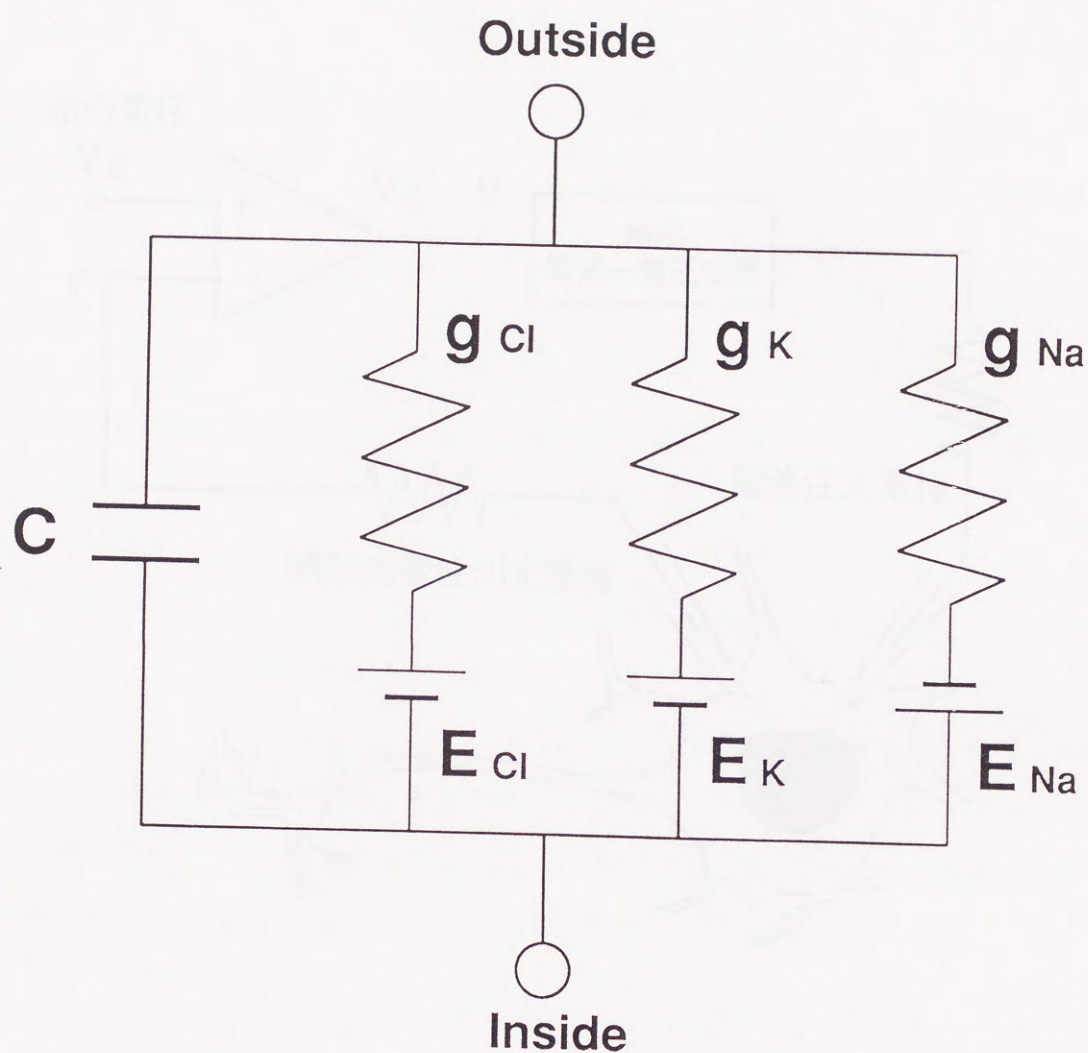


図 4.1 神経細胞の等価回路モデル

g_{Na} : ナトリウムイオンコンダクタンス、 g_K : カリウムイオンコンダクタンス、 g_{Cl} : 塩素イオンコンダクタンス、 E_{Na} : ナトリウムイオン平衡電位、 E_K : カリウムイオン平衡電位、 E_{Cl} : 塩素イオン平衡電位、 C : 容量成分。各イオンチャネルをコンダクタンスと平衡電位により表現し、これらを並列に接続することにより細胞膜の等価回路モデルが構成される。

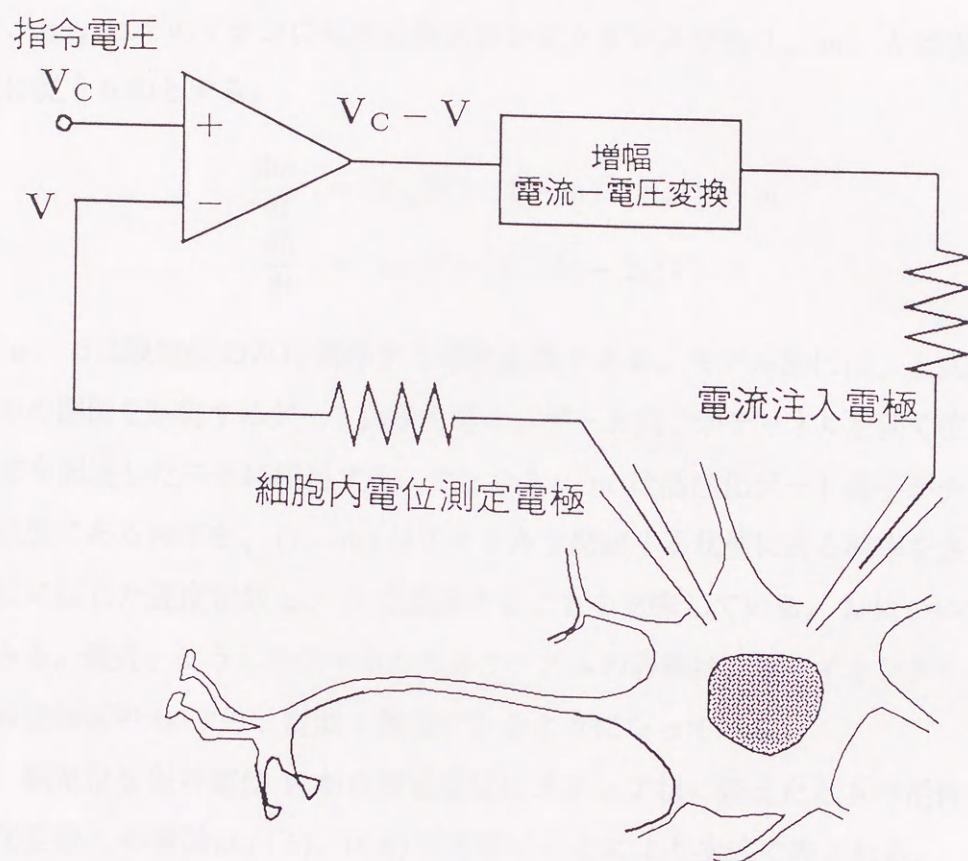


図 4.2 膜電位固定実験の模式図^[174, 217]

2本のガラス微小電極の一方で膜電位 V を実測し、他方で電流を注入する。膜電位を一定にするための注入電流は、膜電位 V と指令電位 V_C との差に基づいて変化する。外部から補償される注入電流は、細胞膜を流れる電流と等しく、これが記録される。

イオンコンダクタンスの特性変化が活性化と不活性化の独立な過程に分離されると仮定し、膜電位固定実験データからそれぞれのパラメータを記述する。

まず、コンダクタンスが図4.3のように活性化変数 m 、不活性化変数 h のべき乗積により記述されると仮定する。

$$g = g_{max} \cdot m^M \cdot h^H \quad (4.4)$$

ここで、 g_{max} はそのイオンに対する最大コンダクタンスであり、 m 、 h は次の1次微分方程式に従うものとする。

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V) \cdot (1 - m) - \beta_m(V) \cdot m \quad (4.5)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V) \cdot (1 - h) - \beta_h(V) \cdot h \quad (4.6)$$

ここで α 、 β は膜電位のみに依存する速度定数である。モデル的には、上式は、イオンチャネルの開閉を制御するゲート因子を考え、ゲート因子がチャネルを開く位置にある状態の確率を記述したことに相当する。すなわち、 m は活性化ゲート因子がチャネルを開放する状態にある確率を、 $(1 - m)$ はチャネルを閉鎖する状態にある確率を表し、状態間を膜電位に応じた速度定数 α 、 β で遷移することを意味している。 h についても同様に解釈できる。最近、こうしたチャネルのメカニズムの詳細は、単一イオンチャネル記録や膜電流雑音解析^[214]により、計測・推定できるようになっている。

さて、膜電位を保持電位 V_r から固定電位にステップ状に変えたときの活性化変数 m 、不活性化変数 h の挙動は (4.5)、(4.6) 式を解くことにより次式で表される。

$$m = m_{\infty}(V) - [m_{\infty}(V) - m_r] \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_m(V)}\right) \quad (4.7)$$

$$h = h_{\infty}(V) - [h_{\infty}(V) - h_r] \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_h(V)}\right) \quad (4.8)$$

ただし、

$$m_{\infty}(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \quad (4.9)$$

$$m_r = \frac{\alpha_m(V_r)}{\alpha_m(V_r) + \beta_m(V_r)} \quad (4.10)$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)} \quad (4.11)$$

$$h_{\infty}(V) = \frac{\alpha_h(V)}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad (4.12)$$

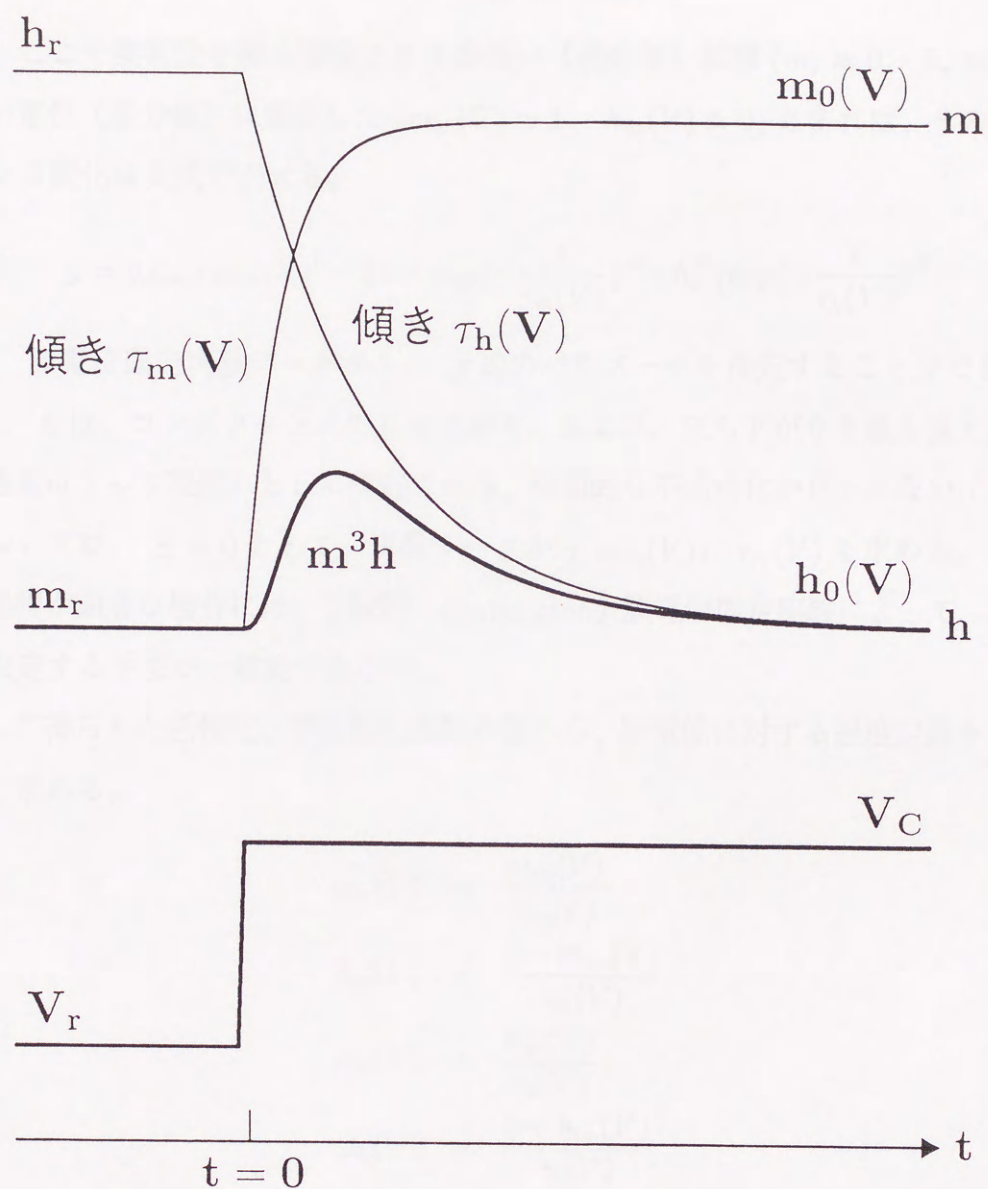


図 4.3 コンダクタンスの活性化・不活性化過程^[58, 217]

膜の脱分極により、活性化変数 m 、不活性化変数 h が時間的に変化する。 m は短い時定数で指数関数的に増大する。 h はゆっくりした時定数で指数関数的に減少する。ここに示す m^3h は、Hodgkin-Huxley モデルのナトリウムコンダクタンスの時間変化に相当する。

$$h_r = \frac{\alpha_h(V_r)}{\alpha_h(V_r) + \beta_h(V_r)} \quad (4.13)$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h(V) + \beta_h(V)} \quad (4.14)$$

とする。ここで膜電位を静止電位より十分低い（過分極）状態（ $m_r \approx 0$ 、 $h_r \approx 1$ ）から、十分高い電位（脱分極）に固定した（ $m_\infty(V) \approx 1$ 、 $h_\infty(V) \approx 0$ ）とすれば、その時のコンダクタンス変化は次式で表せる。

$$g = g_{max} \cdot m_\infty(V)^M \cdot \{1 - \exp(-\frac{t}{\tau_m(V)})\}^M \cdot h_r^H \{ \exp(-\frac{t}{\tau_h(V)}) \}^H \quad (4.15)$$

従って、膜電位固定実験データから、上式のパラメータを決定することができる。なお、 M 、 H は、コンダクタンスの立ち上がり、および、立ち下がりをもっとよく近似する数値（通常は1～5程度）として決定される。時間的な不活性化が見られないイオン電流成分については、 $H = 0$ として、実験データから $m_\infty(V)$ 、 $\tau_m(V)$ を求める。一方、不活性化過程が顕著な場合には、2段階（double step）膜電位固定実験によって、各変数の特性を決定する手法が一般的である^[53]。

こうして得られた活性化、不活性化変数の値から、膜電位に対する速度定数を次式の関係により求める。

$$\alpha_m(V) = \frac{m_\infty(V)}{\tau_m(V)} \quad (4.16)$$

$$\beta_m(V) = \frac{1 - m_\infty(V)}{\tau_m(V)} \quad (4.17)$$

$$\alpha_h(V) = \frac{h_\infty(V)}{\tau_h(V)} \quad (4.18)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1 - h_\infty(V)}{\tau_h(V)} \quad (4.19)$$

通常、これらの特性は表4.1のような関数系を用いてモデル記述される^[95]。

化学シナプスによる細胞間の信号伝達もコンダクタンス記述にシナプス前細胞の応答及び伝達物質の放出による活性化・不活性化の過程を記述する変数を導入することにより、同様な記述が可能である。最近、注目されている細胞内カルシウム濃度変化及びそれに伴うイオン透過性変化についても、カルシウム濃度変化の過程とそれによるコンダクタンス変化を表す変数により記述される。

4.5 細胞モデル

膜電位応答は、(4.3) 式より、膜を通過する電流の積分として表される。

$$V = \frac{1}{C} \int \{I - \sum_j I_j\} \cdot dt + V_r \quad (4.20)$$

ただし、 V_r は静止膜電位である。

こうして記述される細胞応答は、一般に非線形関数を含む複雑な微分方程式であり、解析的に解くことは不可能であるため、計算機を用いた数値解法に頼らざるを得ない。特にこうした非線形な微分方程式では、計算刻み幅の設定や精度・計算効率などに関する問題点が指摘されており、被積分関数の形状に応じて刻み幅を調節する可変刻み型の数値積分法が必要不可欠である^[215]。

さて、膜電位固定実験は、(4.3) 式において $dV/dt = 0$ という条件を加えることであり、この場合はイオン電流の総和が膜を通過する電流であることから、数式記述したイオン電流の総和と実験によって観測される膜電流との比較によりモデルの妥当性・誤差等の検討が可能である。また、膜電位固定実験で得られる電流について、測定系を含めたモデル化により増幅器のゲインや電極コンダクタンス等の測定系パラメータが観測電流値に及ぼす影響を検討することも可能である。

表 4.1 速度定数 α 、 β の記述に用いられる関数^[217]
 V は膜電位を表し、 A 、 B 、 C は定数である

単調減少指数関数	$\frac{C \cdot (V - A)}{1 - \exp(-\frac{V-A}{B})}$
単調増加指数関数	$C \cdot \exp(-\frac{V - A}{B})$
飽和型単調増加関数 (1)	$\frac{C \cdot (V - A)}{1 + \exp(-\frac{V-A}{B})}$
飽和型単調増加関数 (2)	$\frac{C \cdot \exp(-\frac{V-A}{B})}{1 + \exp(-\frac{V-A}{B})}$

第 5 章

水平細胞のイオン電流モデル

5.1 はじめに

個々の細胞レベルでどのようなメカニズムに基づき情報を処理しているかを明らかにすることは神経回路の機能メカニズム解明の必要条件である。水平細胞は視細胞と網状層間細胞から入力を受け、視細胞へフィードバックすると共に、水平細胞どうしのギャップジャンクションによる電氣的な結合によって相互に干渉している。そのため、シナプス伝達機構や細胞膜の電氣的特性を解析することは著しく困難である。しかし、細胞の単離・培養技術の発達^[184]は、細胞自身のもつ性質やふるまいを研究することを可能にした。Kaneko ら^[77] は単離した視細胞、水平細胞、双極細胞を用い、それらのシナプス伝達機構の解析、イオン電流の抽出を行った。こうした知見は網膜神経回路をシステムとして再構成していく上で多くの示唆を与える。前章で述べたように、細胞のイオン電流特性は、膜電位固定実験データを基に Hodgkin-Huxley 型の数理モデル^[58]により記述することが可能である。そうしたモデル化は、心筋細胞やシナプス終末など、多くの対象に適用されている^[24, 58, 95, 217, 237]。本章では、単離水平細胞で見いだされたイオン電流^[181, 182, 183]を基に再構成された単離水平細胞のイオン電流モデル^[60, 213]について述べる。

5.2 単離水平細胞のイオン電流

Tachibana^[181, 182, 183]はキンギョ網膜水平細胞の単離・培養後、膜電位固定実験を行い、水平細胞のイオン電流の測定を行った。図 5.1（上段）は、膜電位を固定した状態での電流応答であり、固定電圧によって電流の大きさ、その時間特性は大きく変化している。

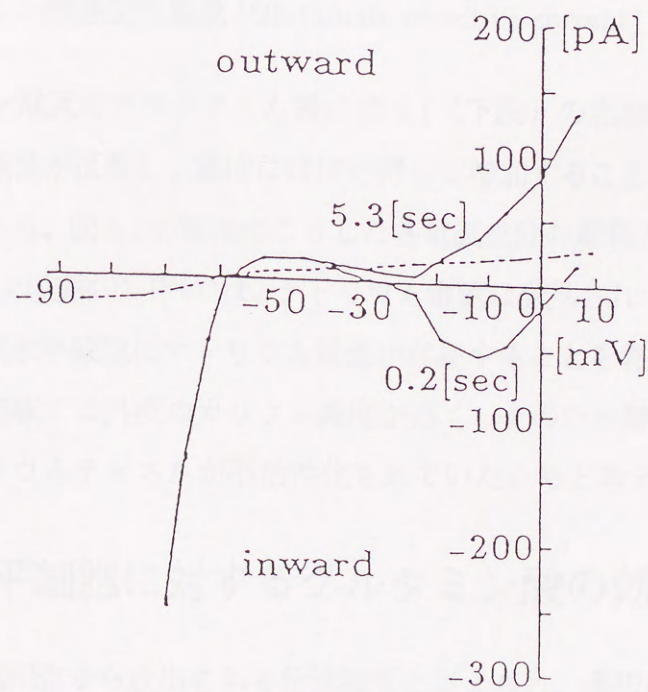
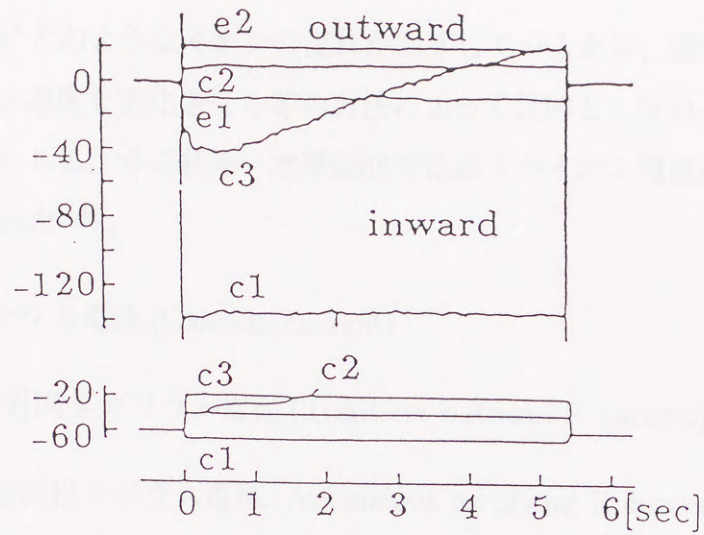


図 5.1 キンギョ網膜水平細胞のイオン電流特性^[182]
 上段: 膜電流波形、下段: 電流-電圧特性

図 5.1 (下段) は、固定電圧印加後 0.2 秒および 5.3 秒における電流－電圧特性であり、約 -60mV より過分極では著しい内向きの整流特性を持ち、脱分極側では時変特性が見られる。

こうした電流にどのようなイオンの流れが関与しているかは、細胞に薬物を作用させたり、外液のイオン濃度を変化させる等の方法によって目的としないイオン電流をブロックすることで調べられる。その結果、水平細胞では以下のイオン電流が分離・抽出され、その特性が測定された^[182]。

1. I_{Ca} : カルシウム電流 (Calcium current)
2. I_A : 一過性外向きカリウム電流 (Transient outward K current)
3. I_{Ka} : 異常整流性カリウム電流 (Anomalous rectifying K current)
4. I_{Kv} : 遅延整流性カリウム電流 (Delayed rectifying K current)
5. I_{glu} : グルタミン酸感受性電流 (Glutamate sensitive current)

また、全てのイオン電流をブロックした後に図 5.1 (下段) の点線の成分が残った。これは静止電位付近で極性が反転し、電位にほぼ比例して増加することから漏れ電流成分 I_l と考えられた。すなわち、図 5.1 の電流はこうした各電流成分の総和とみなすことができる。

なお、Tachibana の実験^[181, 182]では、ナトリウム電流は発見されていないが、Shingai ら^[171]は catfish の単離水平細胞にナトリウム電流が存在することを報告している。その結果の違いは、前者の実験では外液のカリウム濃度が高く、そのため静止膜電位が約 -60mV と低くなり、ナトリウムチャネルが不活性化されていたためと考えられる。

5.3 単離水平細胞に対するグルタミン酸の効果

L-glutamate は視細胞から放出される伝達物質と考えられ、選択的に視細胞に取り込まれ、視細胞を高濃度の K^+ 環境においたときに放出されることが知られている。単離水平細胞に対しても外液に L-glutamate を加えることでイオン電流に対する効果が調べられた^[74, 186]。こうした伝達物質がイオン電流に及ぼす影響の解析は、視細胞入力を含めた水平細胞層のネットワークモデルを構成するために、必要不可欠な知見である。

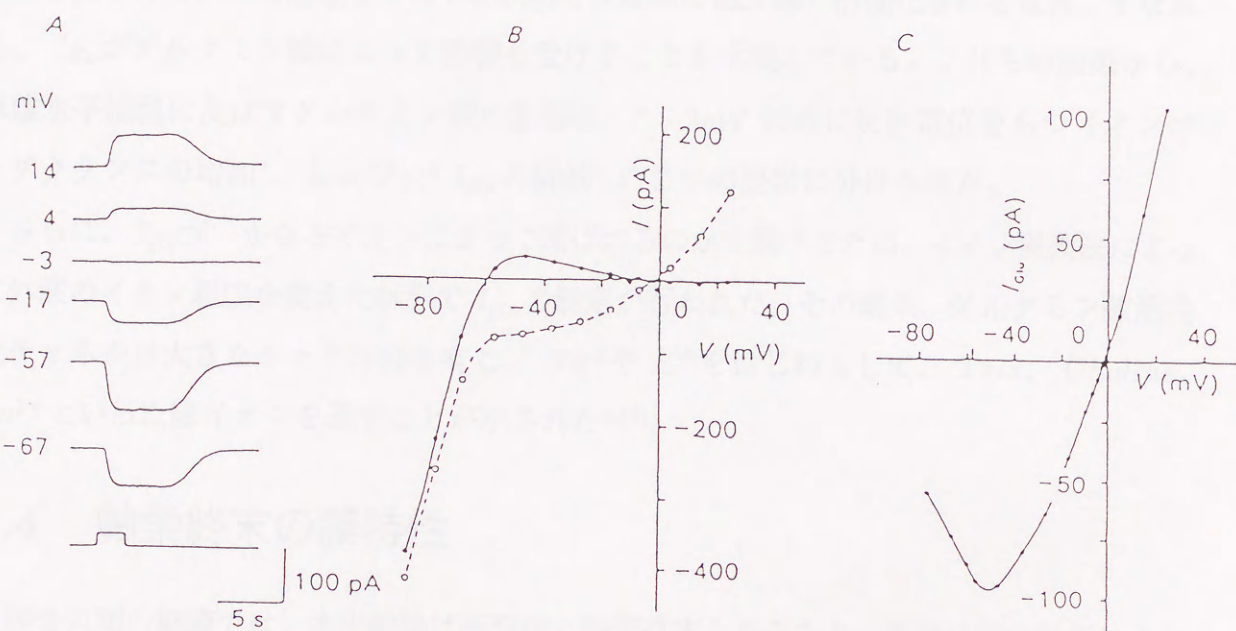


図 5.2 グルタミン酸感受性電流の電流-電圧特性^[186]

A: 膜電位固定状態で 100 μ M のグルタミン酸投与により生じた電流変化. B: グルタミン酸投与による電流-電圧特性の変化 (実線: グルタミン酸なし、破線: 100 μ M のグルタミン酸存在下). C: グルタミン酸による変化分の電流-電圧特性 (B の 2 つの特性の差分に相当する).

膜電位を静止電位状態に固定して L-glutamate を投与すると、内向き電流が生じる。静止膜電位から脱分極させるにつれ、この内向き電流は減少し、0mV 付近で極性が反転し、外向きに流れるようになる (図 5.2A、B)。内向きの I_{glu} は静止電位付近で最大となり、それより過分極側では減少する (図 5.2C)。

電圧依存型電流の中で、 I_{Ka} は膜の過分極で活性化され、 I_A 、 I_{Kv} 、および、 I_{Ca} は膜の脱分極で活性化する。これらのイオン電流をブロックすると、 $I_{glu} - V$ 特性は単調となる。したがって、対照溶液中での V 字状の特性は膜の過分極で活性化される電流、すなわち、 I_{Ka} がグルタミン酸によって影響を受けることを示唆している。これらの結果から、単離水平細胞に及ぼすグルタミン酸の影響は、“-3mV 付近に反転電位をもつイオンコンダクタンスの増加”、および、“ I_{Ka} の抑制” の 2 つの要素に分けられた。

さらに、 I_{glu} がいかなるイオンによって運ばれるのかを調べるため、イオン置換法によって外液のイオン組成を変えた状態で I_{glu} の測定が行われた。その結果、グルタミン酸活性化チャネルは大きなチャネル径を有し、 Na^+ や K^+ をはじめとして、*Tris*、*Choline*、 Ca^{2+} といった陽イオンを通すことが示された^[186]。

5.4 軸索終末の膜特性

硬骨魚類の網膜では、水平細胞は細胞体と軸索終末とからなり、両者は細い軸索により結合している。最近、Yagi ら^[232] はキンギョ網膜から単離した軸索終末にパッチ電極法を適用し、その特性を測定した。ここでは、その結果得られた知見を簡単にまとめる。

図 5.3 は -50 mV の保持電位から様々な電位に膜電位固定したときの膜電流である。-30 mV、0 mV の電位固定では、定常的な外向き電流が流れ、-70 mV では内向き電流が流れ、いずれの場合にも時間依存性の電流は認められない。さらに、細胞体と軸索終末の電流-電圧特性を比較した場合、軸索終末では電流は極めて小さく、細胞体の 1/20 程度である。また、カルシウム電流やカリウム電流を阻害する *Co*、*Cs*、*TEA* を投与しても -50 mV より脱分極側で電流-電圧特性にほとんど変化は見られない^[232]。したがって、軸索終末には I_{Ca} 、 I_A 、 I_{Kv} がほとんど存在しないことが示唆される。一方、*Cs* 投与によって、-50 mV より過分極側の内向き整流特性は阻害され、これは外液のカリウム濃度により変化することから、 I_{Ka} の存在が示された^[232]。表 5.1 に細胞体と軸索終末の膜特性の比較を示す。

5.5 単層水平細胞のイオン電流モデル

5.5.1 I_{Ca} のモデル

I_{Ca} は、細胞体と軸索終末の両方で活性化し、+10 mV で最大、それより超電位領域で減少する。また、電位が-40 mV 以下になると、細胞体の I_{Ca} は、軸索終末の I_{Ca} の電流によって時間的に不連続化する。これは、細胞体の I_{Ca} と軸索終末の I_{Ca} が、2つの電位の差によって生じることを示した。すなわち、細胞体に向かっていくにつれて小さくなる電流 (decreasing current) がある。これは、細胞体と軸索終末の電位差によって生じる電流である。

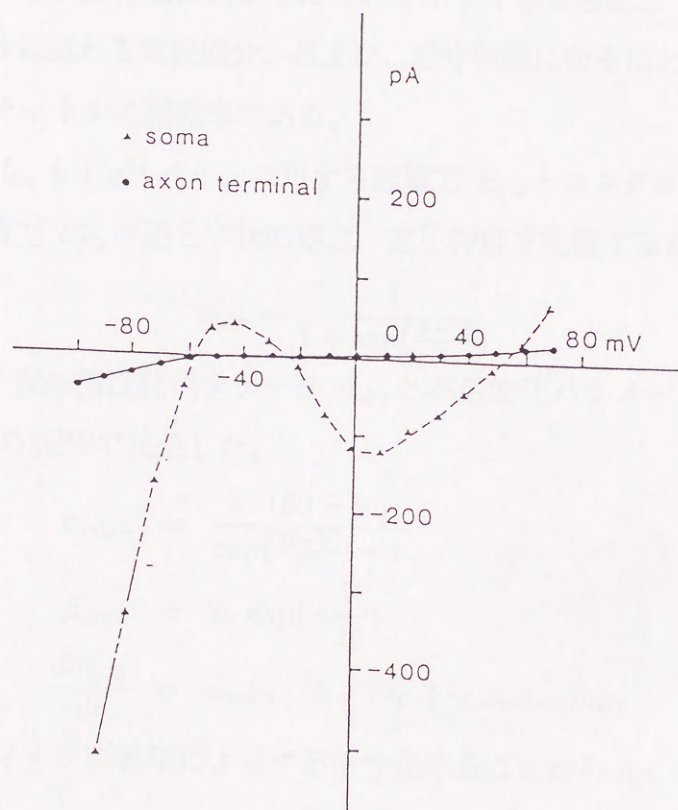


図 5.3 細胞体と軸索終末の電流-電圧特性^[232]

5.5 単離水平細胞のイオン電流モデル

5.5.1 I_{Ca} のモデル

I_{Ca} は -40 mV 以上の脱分極で活性化し、 $+10$ mV で最大、それより脱分極側で減少するベル型の電流-電圧特性を示し、細胞内 Ca^{2+} イオンの蓄積によって時間的に不活性化する。Llinás ら^[95]は、 I_{Ca} のベル型の電流-電圧特性が2つの成分の積で表現できることを示した。すなわち、脱分極に向かうにつれて小さくなる起電力 (driving force) に相当するチャンネル当りに流れる電流成分、および、過分極側になるほど小さくなるコンダクタンスに相当するチャンネルの開確率である。

単離水平細胞の I_{Ca} も Ca^{2+} イオンに対する起電力 E_{Ca} とコンダクタンス g_{Ca} との積の形で表現した。起電力 E_{Ca} は逆S字状の電流-電圧特性を記述するため、次式を用いた。

$$E_{Ca} = \frac{1}{1 + \exp(\frac{V-30}{8})} \quad (5.1)$$

g_{Ca} はその動特性を含め活性化パラメータ m_{Ca} と不活性化パラメータ h_{Ca} を用いて次のHodgkin-Huxley 型の式^[58]で記述した。

$$\alpha_{mCa} = \frac{5 \cdot (80 - V)}{\exp(\frac{80-V}{28}) - 1} \quad (5.2)$$

$$\beta_{mCa} = 2 \cdot \exp(-\frac{V}{15}) \quad (5.3)$$

$$\frac{dm_{Ca}}{dt} = \alpha_{mCa} \cdot (1 - m_{Ca}) - \beta_{mCa} \cdot m_{Ca} \quad (5.4)$$

また、 I_{Ca} は Ca^{2+} イオンの蓄積によって不活性化することから h_{Ca} を

$$h_{Ca} = \frac{S_0 - S_{Ca}}{S_0} \quad (5.5)$$

$$\frac{dS_{Ca}}{dt} = \tau_{SCa} \cdot (I_{Ca} - S_{Ca}) \quad (5.6)$$

と表現した。すなわち、細胞内に流れ込むカルシウム電流がやや遅れて Ca^{2+} イオン濃度を1次遅れ系を通して働くと考えた。したがって、

$$g_{Ca} = h_{Ca} \cdot m_{Ca}^4 \cdot \overline{g_{Ca}}, \quad \overline{g_{Ca}} = 150(nS) \quad (5.7)$$

$$I_{Ca} = -E_{Ca} \cdot g_{Ca} \quad (5.8)$$

と記述される。式 (5.8) の負符号は電流が内向きであることを表し、 m_{Ca} の乗数はモデルの膜電位固定時の電流の立ち上がり特性と電位依存特性が生理実験データをほぼ近似できる4乗とした。

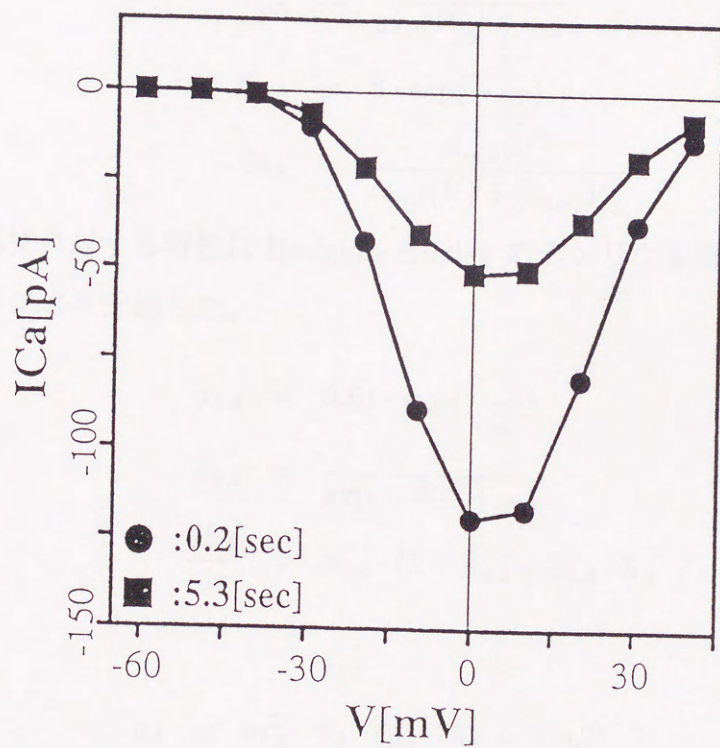
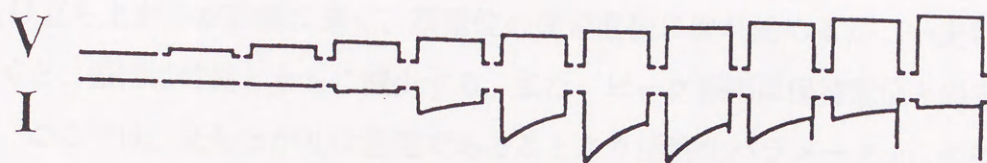


図 5.4 I_{Ca} モデルのシミュレーション結果^[60, 213]

図5.4は、膜電位固定のシミュレーション実験を示したものである。保持電圧 -60 mV から $-50 \sim +70\text{ mV}$ に固定電圧を変化させており、 Ca^{2+} イオン蓄積による I_{Ca} の不活性化現象が再現されている。

5.5.2 I_A のモデル

I_A は立ち上がりが非常に速く、膜電位の固定直後に流れ始めるが、一定電圧に固定しておくと、振幅は時間とともに減少する。また、ピーク振幅は保持電位と固定電圧に依存する。ここでは、立ち上がりは急速であることより活性化パラメータ m_A の動特性は省略し、その定常特性のみを次式で与えた。

$$\alpha_{m_A} = \frac{40 \cdot (80 - V)}{\exp(\frac{80-V}{15}) - 1} \quad (5.9)$$

$$\beta_{m_A} = 8 \cdot \exp(-\frac{V}{20}) \quad (5.10)$$

$$m_A = \frac{\alpha_{m_A}(V)}{\alpha_{m_A}(V) + \beta_{m_A}(V)} \quad (5.11)$$

また、保持電位に対する特性は Hodgkin-Huxley のナトリウム電流の記述と同様に次の h_A パラメータにより記述した。

$$\alpha_{h_A} = 0.01 \cdot \exp(-\frac{V}{20}) \quad (5.12)$$

$$\beta_{h_A} = \frac{2}{\exp(-\frac{30+V}{8}) + 1} \quad (5.13)$$

$$\frac{dh_A}{dt} = \alpha_{h_A} \cdot (1 - h_A) - \beta_{h_A} \cdot h_A \quad (5.14)$$

これより、

$$g_A = m_A^3 \cdot h_A \cdot \overline{g_A}, \quad \overline{g_A} = 3(\text{nS}) \quad (5.15)$$

$$I_A = g_A \cdot (V - E_K), \quad E_K = -60(\text{mV}) \quad (5.16)$$

図5.5（上段）は、一定の保持電圧から膜電位固定したときの電流を表しており、図5.5（下段）は、その電流－電圧特性である。

5.5.3 I_{K_A} のモデル

I_{K_A} は -60 mV より過分極側では大きな内向き電流、 -60 mV より脱分極ではわずかな外向き電流が生じる。また、立ち上がりは速く、時間的な不活性化も見られない。そこ

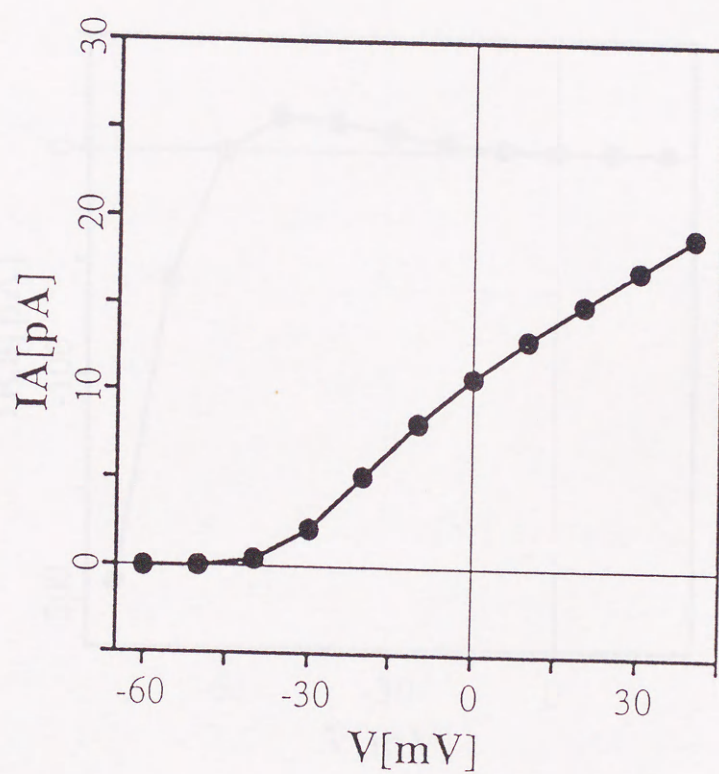
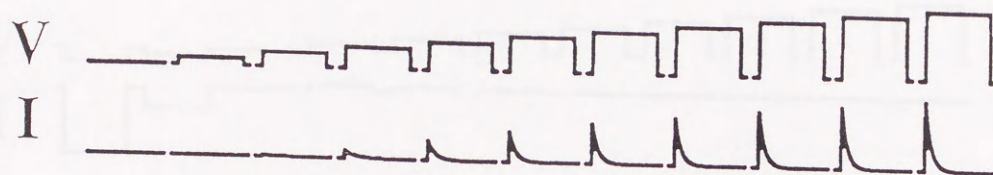


図 5.5 I_A モデルのシミュレーション結果^[60, 213]

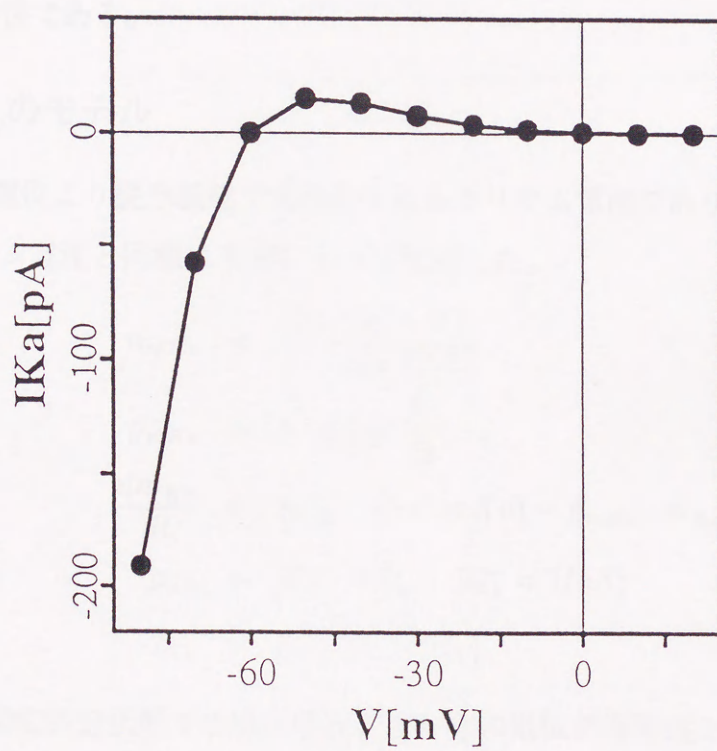
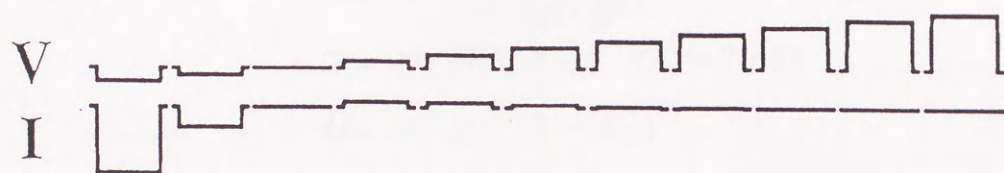


図 5.6 I_{Ka} モデルのシミュレーション結果

で、動特性は省略し、次式で定式化した。すなわち、

$$g_{Ka} = \frac{I}{V - E_K} \quad (5.17)$$

から、 g_{Ka} の電圧特性を求め、それより

$$m_{Ka} = \frac{1}{1 + \exp(\frac{V+30}{15})} \quad (5.18)$$

$$g_{Ka} = \overline{g_{Ka}} \cdot m_{Ka}^4, \quad \overline{g_{Ka}} = 7(nS) \quad (5.19)$$

$$I_{Ka} = g_{Ka} \cdot (V - E_K) \quad (5.20)$$

とした。

図5.6（上段）は、膜電位固定のシミュレーション結果であり、下段はそれより求めた電流－電圧特性である。

5.5.4 I_{Kv} のモデル

I_{Kv} は静止電位より脱分極側で活性化されるカリウム電流であり、Hodgkin-Huxley モデルのカリウム電流と同様に次式によって記述した。

$$\alpha_{mKv} = \frac{20 \cdot (80 - V)}{1 - \exp(\frac{80-V}{18})} \quad (5.21)$$

$$\beta_{mKv} = 5 \cdot \exp(-\frac{V}{18}) \quad (5.22)$$

$$\frac{dm_{Kv}}{dt} = \alpha_{mKv} \cdot (1 - m_{Kv}) - \beta_{mKv} \cdot m_{Kv} \quad (5.23)$$

$$g_{Kv} = \overline{g_{Kv}} \cdot m_{Kv}^4, \quad \overline{g_{Kv}} = 1(nS) \quad (5.24)$$

$$I_{Kv} = g_{Kv} \cdot (V - E_K) \quad (5.25)$$

図5.7に、膜電位固定状態での電流特性およびその電位依存特性を示す。

5.5.5 I_{glu} のモデル

視細胞から放出される伝達物質と考えられるグルタミン酸は単離水平細胞の I_{Ka} を抑制し、数種の陽イオンに運ばれるイオン電流を活性化する。 I_{glu} の電流－電圧特性は Cs で I_{Ka} をブロックした状態で、グルタミン酸作用前と作用後の電流－電圧特性の差として求められている。ここでは、その電位依存特性を次のように与えた。

$$I_{glu} = \overline{I_{glu}} \frac{\exp(\frac{V+3}{125}) - 1}{\exp(\frac{3-V}{125}) + 1}, \quad \overline{I_{glu}} = 300(pA) \quad (5.26)$$

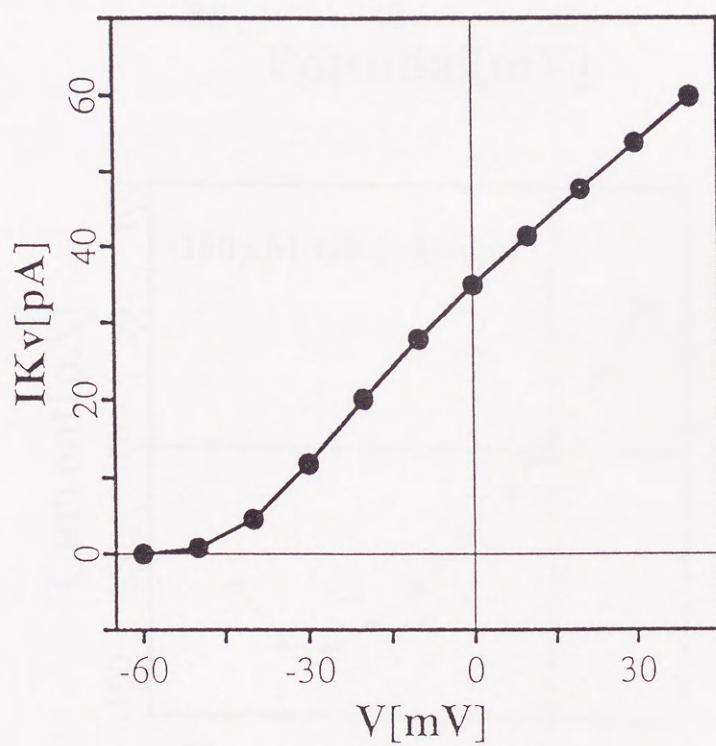
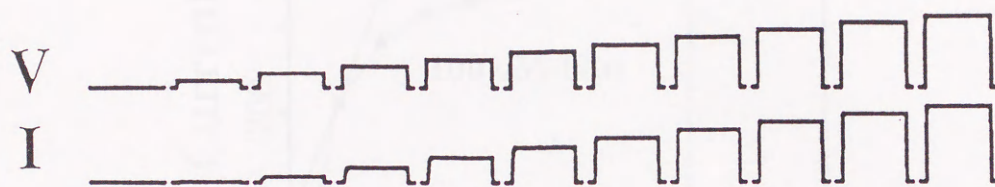


図 5.7 I_{Kv} モデルのシミュレーション結果^[60, 213]

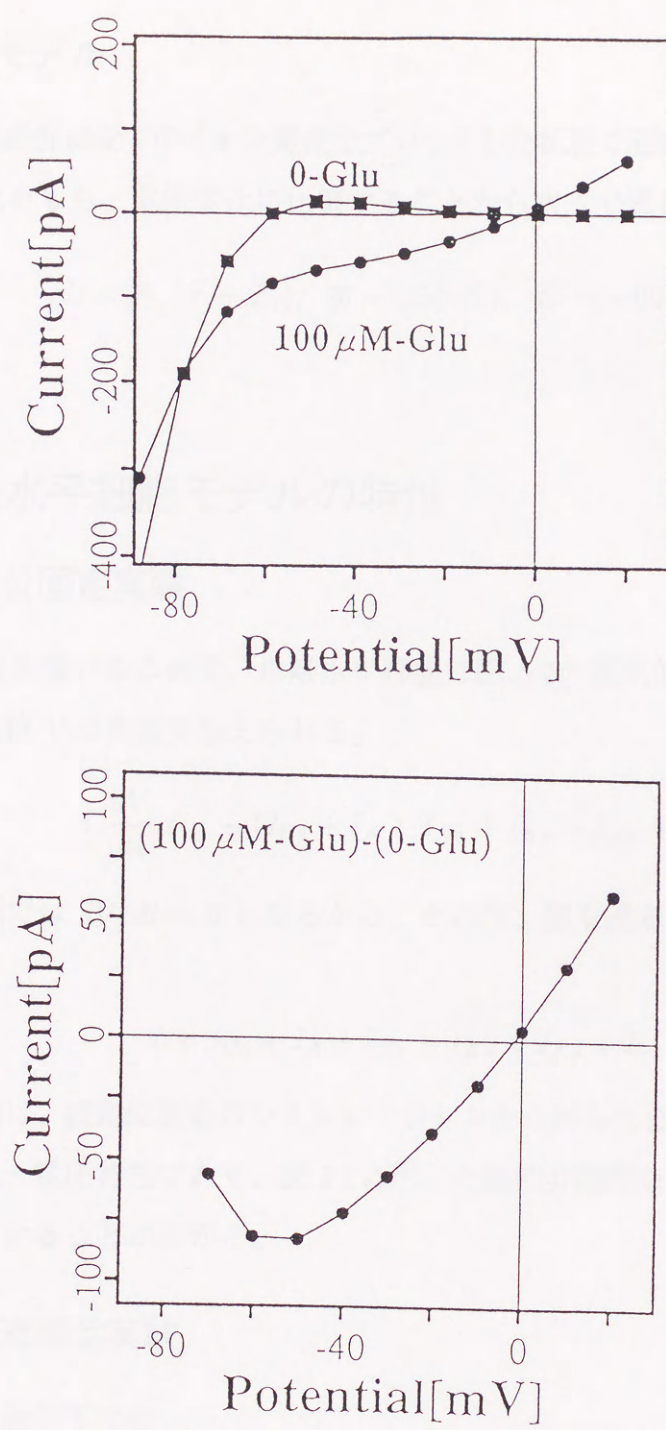
図 5.8 I_{glu} モデルのシミュレーション結果

図 5.8はその電流－電圧特性である。

5.5.6 I_l のモデル

膜の漏れ電流成分は全てのイオン電流をブロックした状態で測定されている。これは -60 mV に反転電位をもち、電位変化に比例することから次式で表した。

$$I_l = \bar{g}_l \cdot (V - E_l), \quad \bar{g}_l = 0.5(nS), \quad E_l = -60(mV) \quad (5.27)$$

5.6 単離水平細胞モデルの特性

5.6.1 膜電位固定実験

各イオン電流を用いることで、単離水平細胞は図 5.9の電氣的等価回路で表現できる。これより、膜電位 V は次式で与えられる。

$$C \frac{dV}{dt} = I - (I_{Ca} + I_A + I_{Ka} + I_{Kv} + I_{glu} + I_l) \quad (5.28)$$

膜電位固定状態では $dV/dt = 0$ となるから、その時、膜を通る全電流はイオン電流の総和として

$$I = I_{Ca} + I_A + I_{Ka} + I_{Kv} + I_{glu} + I_l \quad (5.29)$$

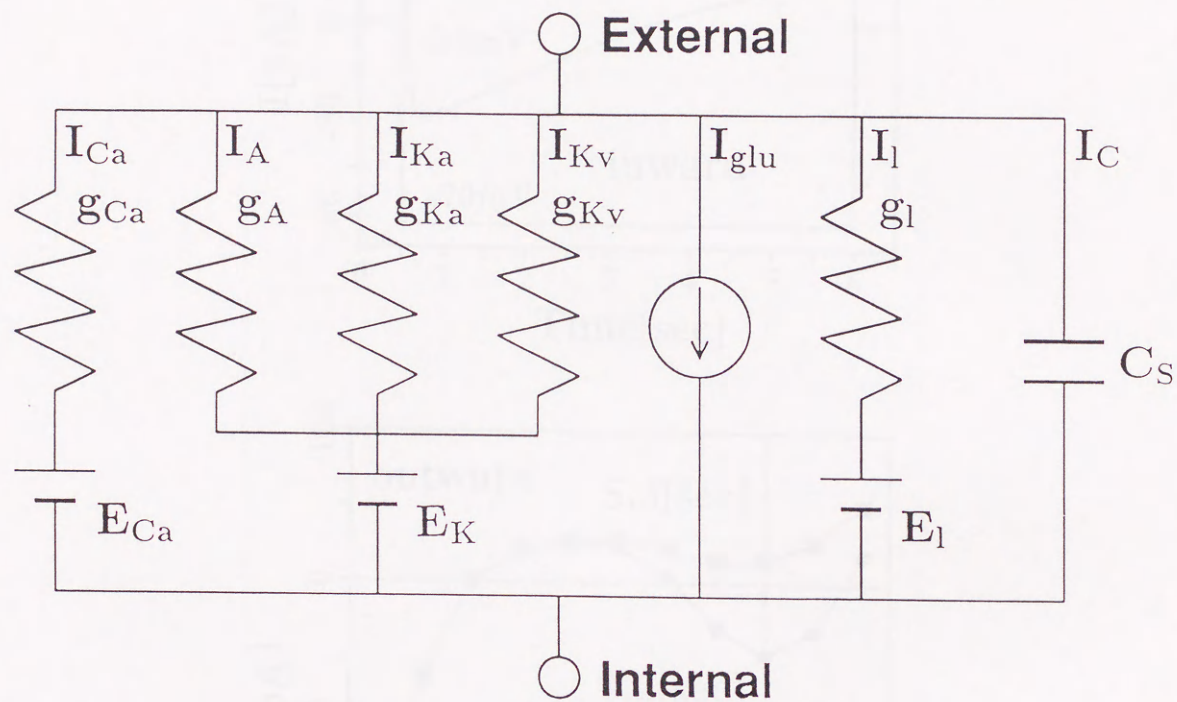
となる。図 5.10は、膜電位固定のシミュレーションから得られた電流応答、および、それから求めた電流－電圧特性であり、図 5.1に示した動的非線形な水平細胞のイオン電流特性が再現されていることがわかる。

5.6.2 膜電流固定実験

膜電流固定の条件下では

$$V = \frac{1}{C} \int \{I - (I_{Ca} + I_A + I_{Ka} + I_{Kv} + I_{glu} + I_l)\} dt + V_0 \quad (5.30)$$

と変形することにより、膜電位 V が求められる。膜容量 C はシミュレーションの結果得られた応答が生理実験データの時間幅および振幅特性を最も良く近似する $C = 12.5$ pF と決定した。単離水平細胞に電流固定を行ったときには、カルシウムスパイクと呼ばれる

図 5.9 単離水平細胞の等価回路モデル^[60, 213]

I_{Ca} : カルシウム電流 (Calcium current)、 I_A : 一過性外向きカリウム電流 (Transient outward potassium current)、 I_{Ka} : 異常整流性カリウム電流 (Anomalous rectifying potassium current)、 I_{Kv} : 遅延整流性カリウム電流 (Delayed rectifying potassium current)、 I_{glu} : グルタミン酸感受性電流 (Glutamate sensitive current)、 I_l : 漏れ電流 (Leakage current)、 I_C : 容量性電流 (Capacitive current)。

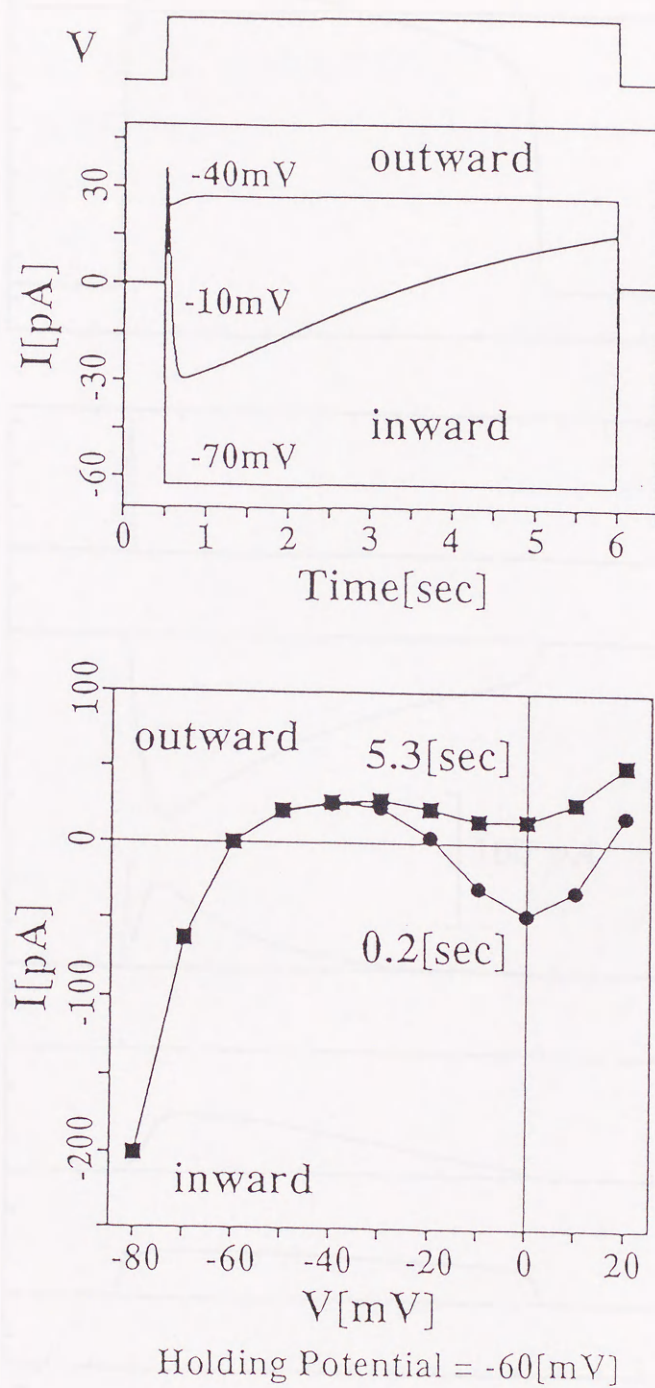


図 5.10 膜電位固定シミュレーション結果^[60, 213]
 上段:膜電流波形、下段:電流-電圧特性

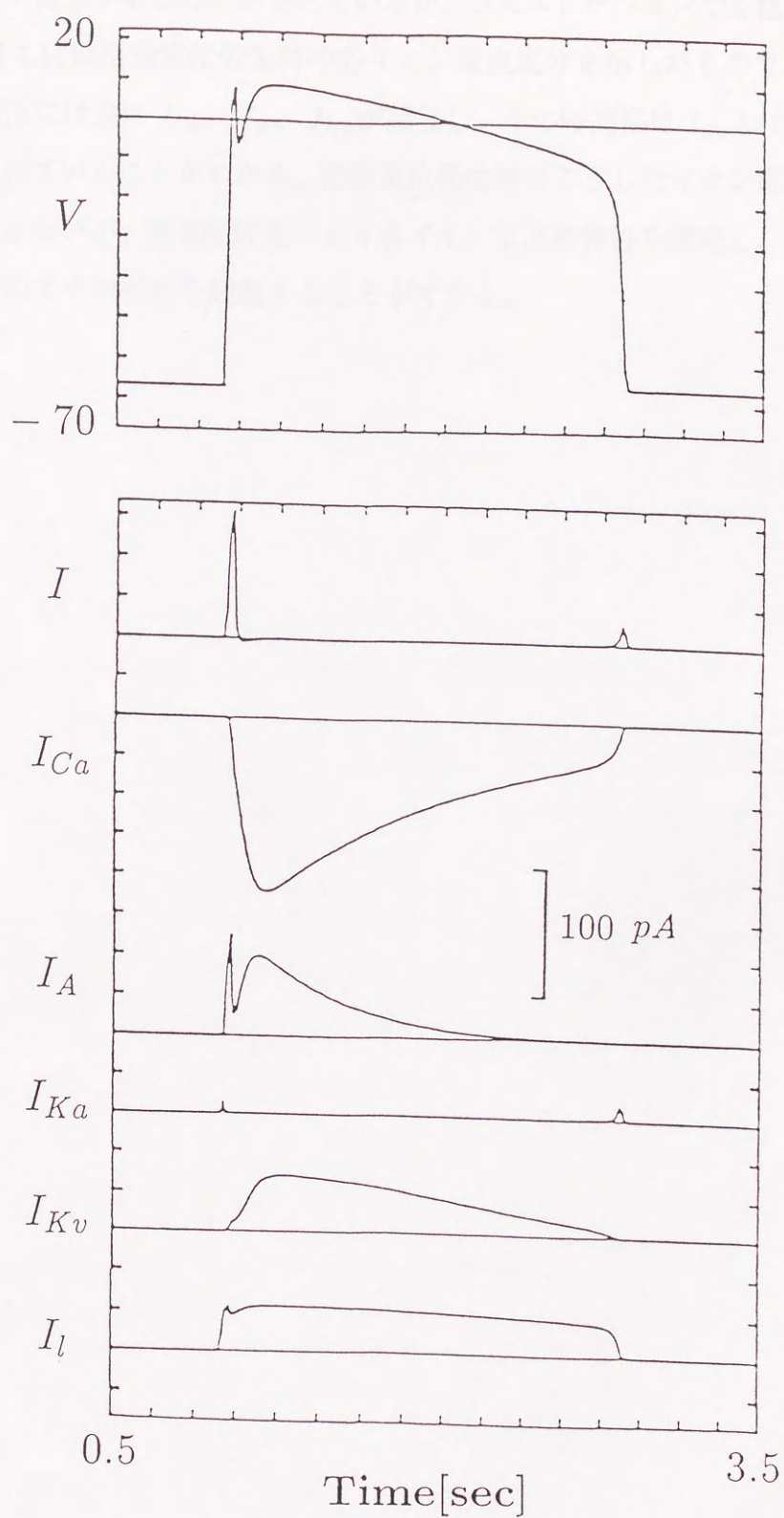


図 5.11 活動電位発生時の各イオン電流^[60, 213]

活動電位が発生することが示されているが、シミュレーションでも活動電位発生が確認された。図 5.11 は活動電位発生時の各イオン電流成分を示したものである。これより、この活動電位には主に I_{Ca} 、 I_A 、 I_{Kv} が関与し、その時間幅は I_{Ca} と I_{Kv} の減少特性によって決定されていることがわかる。活動電位発生時のこうしたイオン電流成分は生理実験では抽出できないが、膜電位固定により各イオン電流の特性を測定し、モデル化することによりはじめてその挙動を観測することができる。

表 5.1 細胞体と軸索終末の膜特性の比較^[232]

	SOMA	AXON TERMINAL
Channel Density	High	Low
I_{Kv}	+	undetectable
I_A	+	undetectable
I_{Ka}	$250\mu S/cm^2$	$15\mu S/cm^2$
I_{Ca}	+	undetectable
Capacitance	$1.5\mu F/cm^2$	$1.3\mu F/cm^2$

第 6 章

L 型水平細胞の時空間特性

6.1 はじめに

水平細胞には、光刺激の全波長にわたって過分極応答を示す L 型と波長によって応答極性の異なる C 型が存在する。これらの水平細胞は、視細胞とのシナプス結合によって視細胞レベルの 3 原色信号を反対色信号へ変換している。また、同種の水平細胞はギャップジャンクションに由来する電氣的結合により広い光受容野を形成し、主経路へ側抑制的に結合することによって双極細胞にバンドパス型の空間フィルタ特性を与え、空間コントラストの向上に寄与している。反対色過程への変換は、L 型から錐体視細胞へのフィードバックを基本メカニズムとする選択的なシナプス結合回路にあるものと考えられている。したがって、L 型水平細胞の時空間機構は網膜神経回路の情報処理機構を理解する上で重要かつ基本的であると考えられる。

従来、水平細胞層を一様な平板抵抗体とみなした連続線形モデル^[103]や細胞体層と軸索終末層との干渉を考慮した離散抵抗回路モデル^[231]が提案され、その空間特性を定量的に記述・解析する試みがなされてきた。その結果、他の細胞とは結合しない軸索終末が、細胞体の光受容野を広げる働きを持つなど、存在意義が注目されていた軸索終末の役割が次第に明らかにされるに至っている^[231]。また、最近では、電気生理学的な手法により得られた膜容量、膜インピーダンスを基にした細胞体と軸索終末との信号伝達特性解析^[233]、あるいは、膜容量、膜抵抗、シナプス膜抵抗を含めた細胞モデルを用い、小規模な水平細胞層モデル^[66]を構成し、その応答メカニズムを探る試みも行われている。

一方、近年、前章で述べたように、網膜内細胞の単離・培養技術によって、イオン電流特性や伝達物質が細胞に及ぼす影響などが次第に明らかにされてきた^[77]。細胞膜のイオ

ン電流機構は、神経細胞における情報の受容、伝達、処理の基本であり、そうした特性を含めたモデル化を行うことにより、光応答の動的特性や細胞間の干渉様式などの生理メカニズムを解明することが可能となる。本章では、水平細胞のイオン電流モデルを用い、細胞間結合に関する形態学的知見や、シナプス伝達に関する薬理学的知見を基に、L型水平細胞層を再構成し、計算機シミュレーションにより、その時空間特性を解析する^[67]。

6.2 L型水平細胞の光応答特性

水平細胞の光応答は、ガラス微小電極を細胞内に刺入することにより測定される。光応答の基本的な性質を調べる実験としては、フラッシュ光の刺激位置、面積、強度、波長、時間などを変化させる手法が一般的である。ここでは、水平細胞層の空間特性を最もよく反映すると考えられる、刺激位置変化に対するL型水平細胞の光応答を解析する。

図 6.1A、B は、コイ遊離網膜をスリット状 (0.3 mm × 4.0 mm) のフラッシュ光 (波長 620 nm) で 10 msec 刺激した場合の細胞体と軸索終末からの応答電位である。スリットを電極位置から 1.4 mm 離れた部位まで、0.1 mm ずつずらしながら測定した応答を示してある。細胞体、軸索終末いずれも刺激位置から遠ざかるにつれ、電位変化が小さくなる。同図 C はピーク振幅の空間特性である。細胞体は光刺激の中心付近で大きい振幅を示し、刺激が偏位するに従い急激に減衰する。一方、軸索終末は刺激中心付近でも応答振幅は細胞体より小さいが、側方刺激になってもあまり減衰せず、刺激位置から十分に離れた所では細胞体より応答が大きい。従来、こうした応答ピーク振幅特性に着目したモデル解析がなされ、軸索終末が細胞体の受容野を広げることなどが示された^[231]。水平細胞層の大まかな機能は、そうした定常特性の解析によって、ある程度理解し得るが、実時間並列アナログ処理の本質的メカニズムを解明するためには、応答波形やその時間変化など動的特性を含めた詳細な解析が必要である。

図 6.1 D、E は、刺激位置変化に対するダイナミクス変化を見るため、細胞体 (A)、軸索終末 (B) の応答をそれぞれ規格化したものである。細胞体では、ピーク付近まで各応答は同じ時間経過を示すが、その後の脱分極過程では側方ほど早い時間変化を示している。一方、軸索終末も多少そうした傾向は見られるが、その応答波形は位置によらずほとんど相似的である。図 6.1F は、刺激中心位置の応答ピークを基準に測った各刺激位置に対する頂点潜時特性である。軸索終末では位置によらず頂点潜時はほぼ一定であるが、細

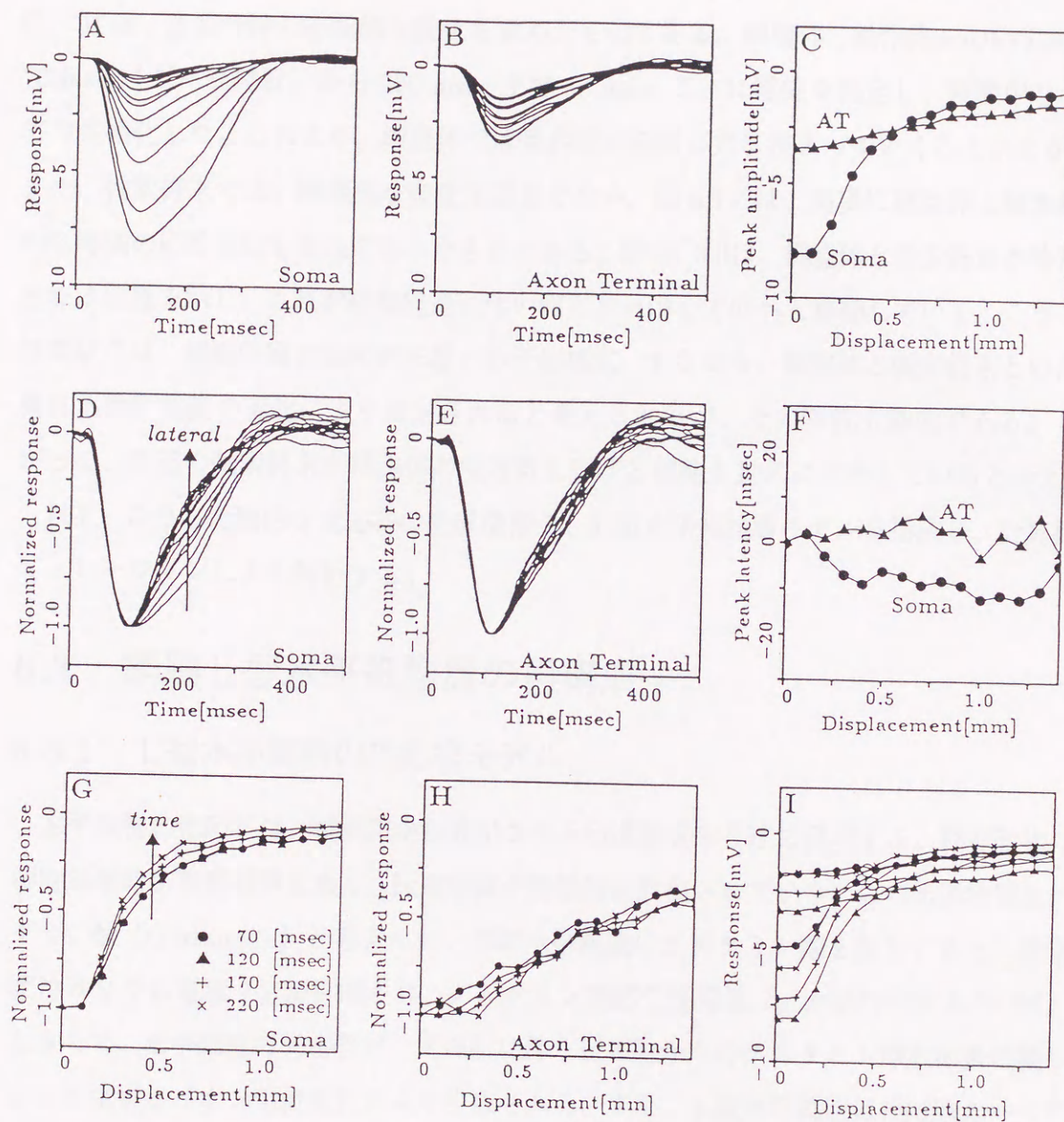


図 6.1 L型水平細胞の刺激位置に対する応答特性^[67]

A: 細胞体応答、B: 軸索終末応答、C: ピーク振幅特性、D: 規格化した細胞体応答、E: 規格化した軸索終末応答、F: 頂点潜時特性、G: 細胞体の空間電位分布時間特性、H: 軸索終末の空間電位分布時間特性、I: 細胞体と軸索終末の空間電位分布。

胞体では側方になるほど頂点潜時が早まっていることがわかる。このことは、従来のピーク振幅に基づく空間特性の記述が不十分なことを意味する。すなわち、位置によって時刻の異なるピーク振幅ではなく、時間特性を含めた空間特性の解析が必要である。図 6.1 G、H は、空間特性の時間的な変化を求めたものである。細胞体、軸索終末のいずれも、70 msec（ピーク付近）から 220 msec まで 50 msec ごとに電位を測定し、刺激中心の応答で規格化した。これより、細胞体では受容野が時間と共に狭まっていくことがわかる。また、軸索終末では、時間的な変化は顕著でない。図 6.1 I は、同様に細胞体と軸索終末の各時刻の応答電位を重ねて示したものである。図中○印は、細胞体と軸索終末が等電位となる位置を示し、これが時間経過に伴い側方から中心方向へと移動している。こうした等電位点は、細胞体層と軸索終末層との干渉様式、すなわち、細胞体と軸索終末との間に流れる軸索電流の変化により決定されると考えられるが、その特性も動的である。したがって、前述の軸索終末が細胞体の受容野を広げる機能も動的に作用しているといえる。

以下、こうした動的な光応答の生成機構を、L型水平細胞層モデルを構成し、計算機シミュレーションにより解析する。

6.3 網膜 L 型水平細胞層の再構成

6.3.1 L 型水平細胞の光応答モデル

水平細胞の光応答は、視細胞から放出される伝達物質をうけて発現する。脊椎動物の視細胞は暗時に興奮状態にあり、伝達物質が持続的に放出されている。この伝達物質はグルタミン酸（Glutamate）と考えられ、単離水平細胞にグルタミン酸を投与すると、異常整流性カリウム電流 I_{Kd} が抑制され、グルタミン酸感受性電流 I_{glu} が活性化する[74, 186]。したがって、水平細胞の光応答は、光照射に伴う視細胞からのグルタミン酸放出量の減少によって生ずるイオン電流変化により生成される。また、L型水平細胞は視細胞の一つである赤錐体から主入力を受け一方、赤、緑錐体に伝達物質、 γ -アミノ酪酸（GABA）を介して情報をフィードバックすると考えられている[1]。これは、単離した錐体への GABA 投与により、錐体に塩素イオンによる電流変化、すなわち抑制効果の生じることにより実験的に示されている[75, 185]。ここでは、水平細胞のイオン電流モデルにこうした一連の過程を含めてモデル化を行った。

視細胞応答に関しては、Baylor ら[10]によるカメ錐体モデルがあるが、その応答が伝達

物質の放出とどのように関わるかはわかっていない。ここでは、主たる目的が水平細胞層の解析にあることから、視細胞応答 $\gamma(t)$ は光入力 $L(t)$ に対し、3次の線形系に従い変化するものと仮定し、伝達物質放出量 $Glu(t)$ は視細胞応答 $\gamma(t)$ に対し逆S字型特性をもつとした。また、水平細胞からのフィードバック量 $GABA(t)$ を $\gamma(t)$ に重み α を付け加算することにより抑制作用を表現した。

$$\left(\frac{d}{dt} + \tau_r\right)^3 \gamma(t) = \tau_r^3 \cdot L(t) \quad (6.1)$$

$$Glu(t) = \frac{1}{1 + \exp\{\gamma(t) + \alpha \cdot GABA(t) - 1\}} \quad (6.2)$$

すなわち、 $Glu(t)$ は0～1の間で変化する、 $\gamma(t)$ が増加すると0に近づく特性をもつ。なお、モデル上では、暗時の静止状態からの変化分を考え、 $\gamma(t) = 0$ 、 $GABA(t) = 0$ とすると、 $Glu(t) = 0.73$ となる。これは、暗時に視細胞から伝達物質が持続的に放出されていることに対応する。単離水平細胞のイオン電流モデルでは、 I_{Ka} 、 I_{glu} の膜電位依存特性のみが記述されたが、ここでは、光応答時の動特性を与えるため、 $Glu(t)$ によりグルタミン酸による I_{Ka} の抑制作用、 I_{glu} の活性化を次式で記述した。

$$I_{glu}(V, t) = \frac{Glu(t)}{G_1} I_{glu}(V) \quad (6.3)$$

$$I_{Ka}(V, t) = \frac{G_2}{Glu(t)} I_{Ka}(V) \quad (6.4)$$

ここで、 $G_1 (= 0.73)$ 、 $G_2 (= 0.365)$ は Glu の作用の程度を表すスケールファクタであり、暗時に伝達物質 Glu が放出されている状態では、 $I_{glu}(V, t) \approx I_{glu}(V)$ 、 $I_{Ka}(V, t) \approx 0.5 \cdot I_{Ka}(V)$ であると仮定することにより求めた。したがって、他のイオン電流成分を含めて、水平細胞の電位応答 V_S は次式で記述される。

$$V_S = \frac{1}{C} \int \{I - (I_{Ca} + I_A + I_{Ka} + I_{glu} + I_l)\} dt + V_0 \quad (6.5)$$

ここで、 V_0 は静止膜電位である。また、フィードバック量 $GABA(t)$ は水平細胞の膜電位の1次遅れ出力として次式で記述した。

$$\frac{d}{dt} GABA(t) = \tau_{fb} \{(V_S - V_0) - GABA(t)\} \quad (6.6)$$

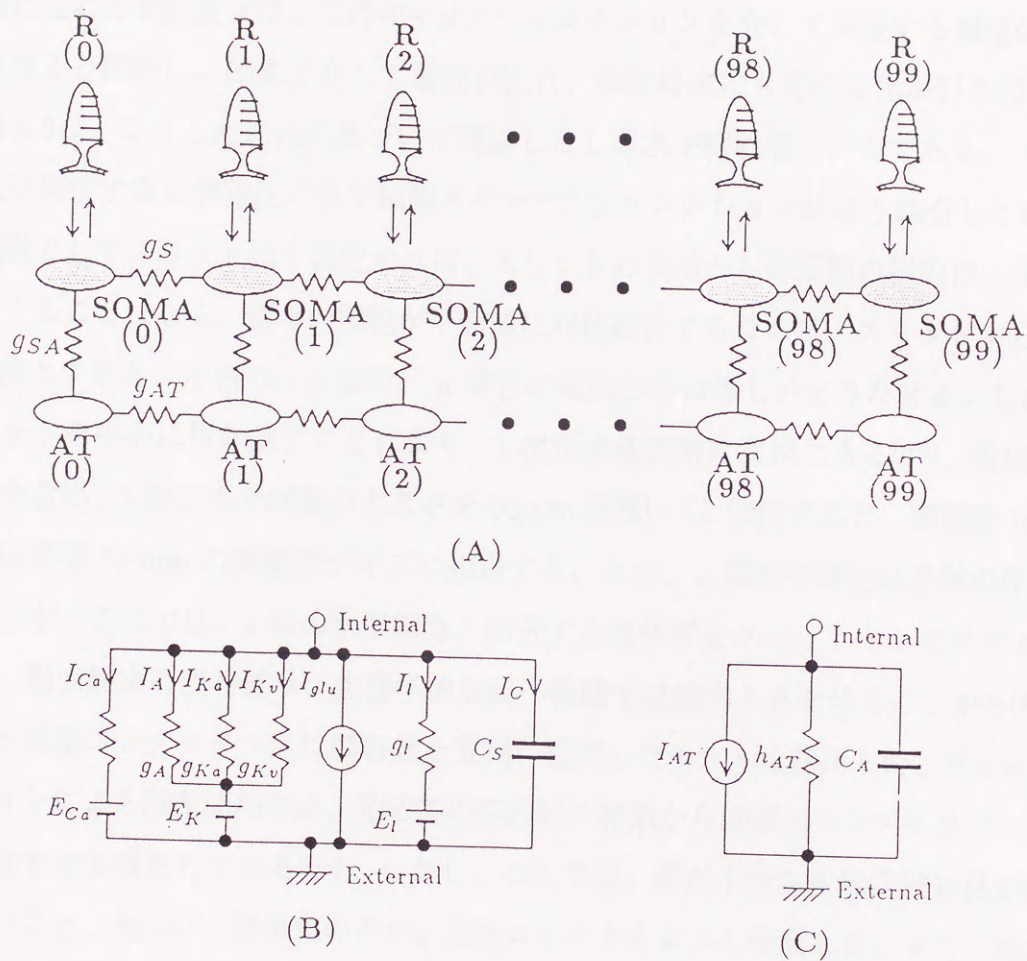


図 6.2 網膜 L 型水平細胞層モデル^[67]

A: L 型水平細胞層モデル、B: 細胞体の等価回路、C: 軸索終末の等価回路。細胞数 100 個のモデルは、直径 10mm の実網膜サイズに対応する。

6.3.2 L型水平細胞層モデル

L型水平細胞は、形態学的には細胞体 (Soma) とその軸索末端が形成する軸索終末 (AT:Axon Terminal) から構成されている。最近では、ギャップジャンクションは細胞体だけでなく軸索および軸索終末との間にも豊富に存在することが報告されている^[84]。細胞体に生じた電位変化は、このギャップジャンクションを介して隣接する細胞体へ直接伝搬されると同時に、軸索を介して電流が流れ、軸索終末にも電位変化が引き起こされる。

図6.2は、こうした知見に基づいて構成したL型水平細胞層モデルである。1個の水平細胞は隣接する6個程度の水平細胞とギャップジャンクションにより結合しているが^[72]、光刺激としてスリット光を仮定すれば、スリットの長軸から等距離の細胞は、全て同じ応答をすることになる。個々の細胞が平面的に対称結合するならば、スリット中心の細胞を0番目とすると、左右の $-n$ 番目、 n 番目の細胞応答は等しいとみなせる。したがって、スリットを中心に折り返すことにより、1次元等価回路に変換できる^[203]。樹状突起の広がりを含め、1個の水平細胞の大きさを $50\mu\text{m}$ 程度^[178]と仮定すると、細胞数100個のモデルは直径10mmの実網膜サイズに相当する。なお、L型水平細胞は多数の赤錐体と結合するが、ここでは、1個の水平細胞と結合する錐体群をユニットとしてモデル化した。また、軸索終末の膜特性は、生理学的な動作範囲では線形とみなせることから^[232]、定電流源と線形コンダクタンスに膜容量を並列に接続したモデルを採用した。ギャップジャンクションによる細胞間結合は、光応答の非線形な特徴から非線形コンダクタンス特性をもつ可能性が示唆されている^[203]。しかし、ここでは、未だ十分な生理学的知見が得られていないこと、および、簡単化のため、線形コンダクタンスと仮定した。また、軸索も線形コンダクタンスで記述した。

こうした等価回路において、細胞体、軸索終末の電位応答 V_S 、 V_A はそれぞれ、次式で記述される。

$$C_S \frac{dV_{S_n}}{dt} = \begin{cases} 2g_S(V_{S_{n+1}} - V_{S_n}) + g_{SA}(V_{ATn} - V_{S_n}) - I_{all} & (n = 0) \\ g_S(V_{S_{n-1}} - V_{S_n}) + g_S(V_{S_{n+1}} - V_{S_n}) + g_{SA}(V_{ATn} - V_{S_n}) - I_{all} & (0 < n < 99) \\ g_S(V_{S_{n-1}} - V_{S_n}) + g_{SA}(V_{ATn} - V_{S_n}) - I_{all} & (n = 99) \end{cases} \quad (6.7)$$

ここで、 I_{all} はイオン電流の総和である。

$$C_{AT} \frac{dV_{ATn}}{dt} = \begin{cases} 2g_{AT}(V_{ATn+1} - V_{ATn}) + g_{SA}(V_{Sn} - V_{ATn}) \\ \quad - I_{AT} - h_{AT}V_{ATn} & (n = 0) \\ g_{AT}(V_{ATn-1} - V_{ATn}) + g_{AT}(V_{ATn+1} - V_{ATn}) \\ \quad + g_{SA}(V_{Sn} - V_{ATn}) - I_{AT} - h_{AT}V_{ATn} & (0 < n < 99) \\ g_{AT}(V_{ATn-1} - V_{ATn}) + g_{SA}(V_{Sn} - V_{ATn}) \\ \quad - I_{AT} - h_{AT}V_{ATn} & (n = 99) \end{cases} \quad (6.8)$$

次節では、こうした微分方程式を数値積分することにより水平細胞の光応答を求め、シミュレーション解析を行う。

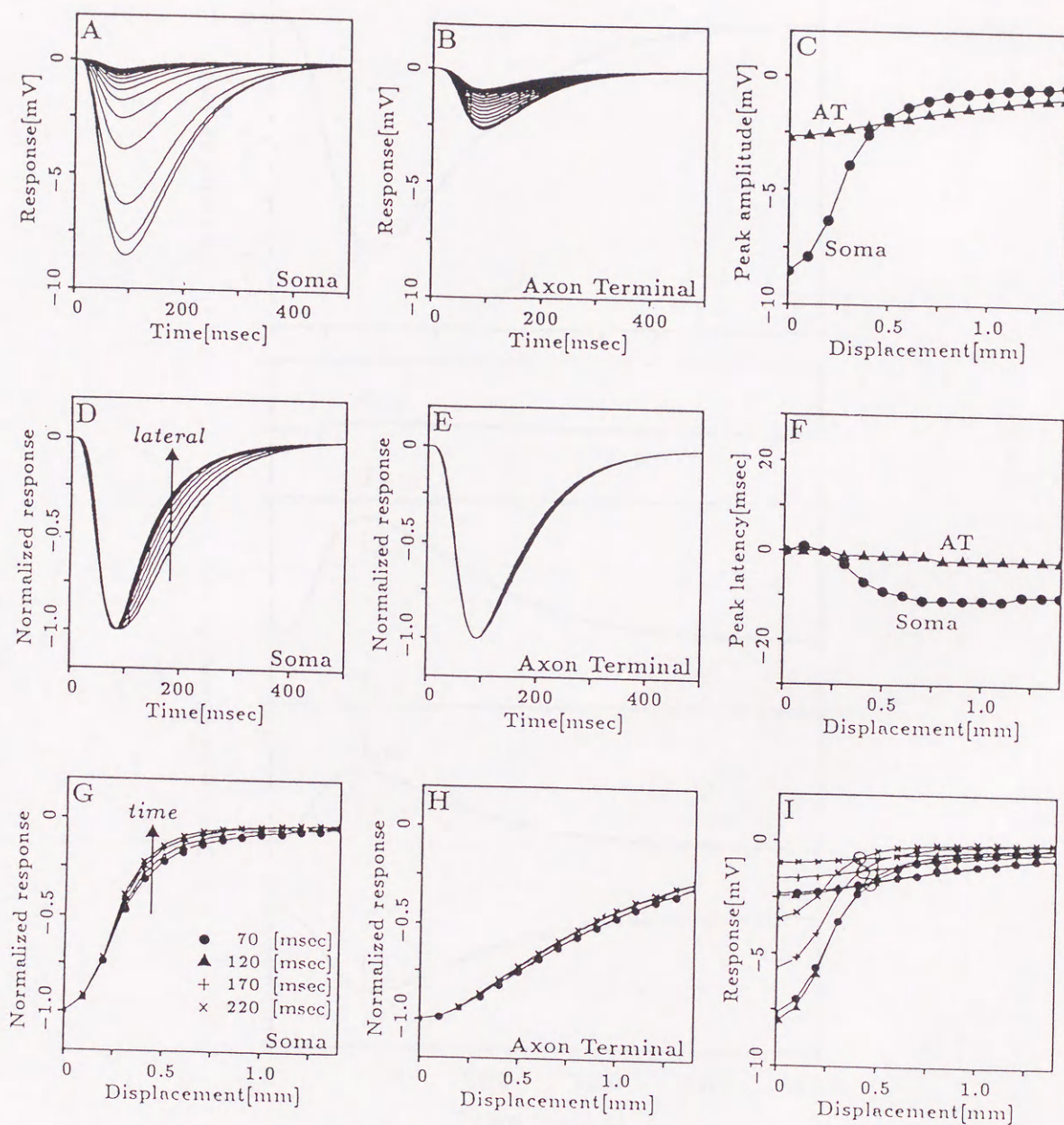
6.4 計算機シミュレーション

6.4.1 モデル応答特性

モデル上で刺激位置特性のシミュレーションを行った。スリットによるフラッシュ光に対応させ、 $n = 0$ から $n = 3$ までの錐体ユニット $R(n)$ に 10 msec のパルス刺激を加えた。これは、0.35 mm 幅のスリットに対応する。生理実験では、0.3 mm 幅のスリットを用いているが、シミュレーションにおいては錐体群を便宜的ユニットとしてモデル化したことを考慮すれば、生理実験との対応は十分であると考えられる。

さて、Yagi^[231]の定常解析によれば、細胞体間のコンダクタンス g_S と軸索終末間のコンダクタンス g_{AT} の比はほぼ 1 : 10 と推測されている。そこで、ギャップジャンクションのコンダクタンスの値はその比を参考に、シミュレーション時の空間電位分布から、 $g_S = 42$ [nS]、 $g_{AT} = 420$ [nS] と決定した。その他のパラメータは光応答実験データとの比較・対照により試行錯誤的に決定した。表 6.1 にモデルのパラメータを示す。図 6.3 はシミュレーション結果である。6.2 節に述べた細胞体、軸索終末の光応答、頂点潜時特性、規格化応答、空間電位分布の時間的変化の特徴は全て再現されている。

図 6.4 は、光応答に伴う各イオン電流の変化を求めたものである。これより、L型水平細胞の光応答時には、主に異常整流性カリウム電流 (I_{Ka})、グルタミン酸感受性電流 (I_{glu}) が活性化していることがわかる。これらの電流は、静止膜電位より過分極側では電位変化に対してほぼ線形的に変化し、時間依存特性もほとんど認められない。したがって、L型水平細胞の光応答の動的特性は、視細胞からの入力特性によりほぼ決まると考えられる。

図 6.3 モデル応答^[67]

A: 細胞体応答、B: 軸索終末応答、C: ピーク振幅特性、D: 規格化した細胞体応答、E: 規格化した軸索終末応答、F: 頂点潜時特性、G: 細胞体の空間電位分布時間特性、H: 軸索終末の空間電位分布時間特性、I: 細胞体と軸索終末の空間電位分布。

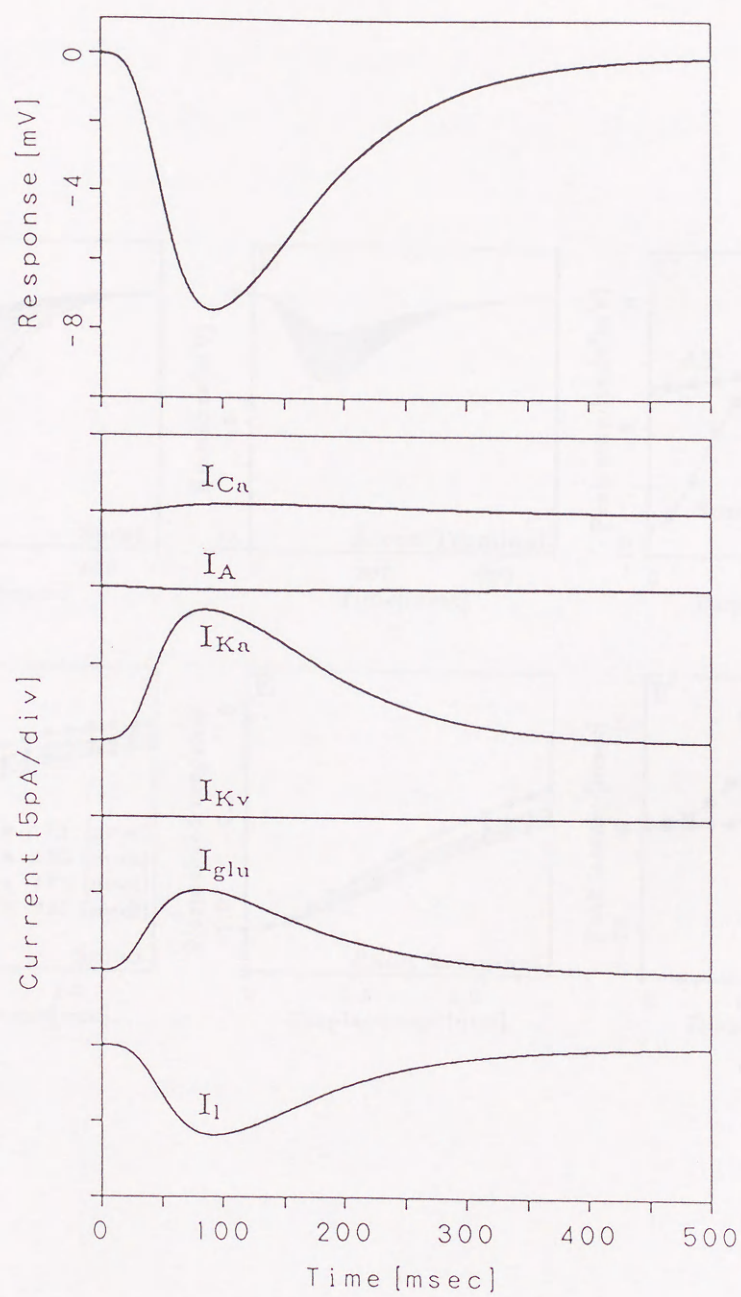


図 6.4 光応答に伴う各イオン電流変化^[67]

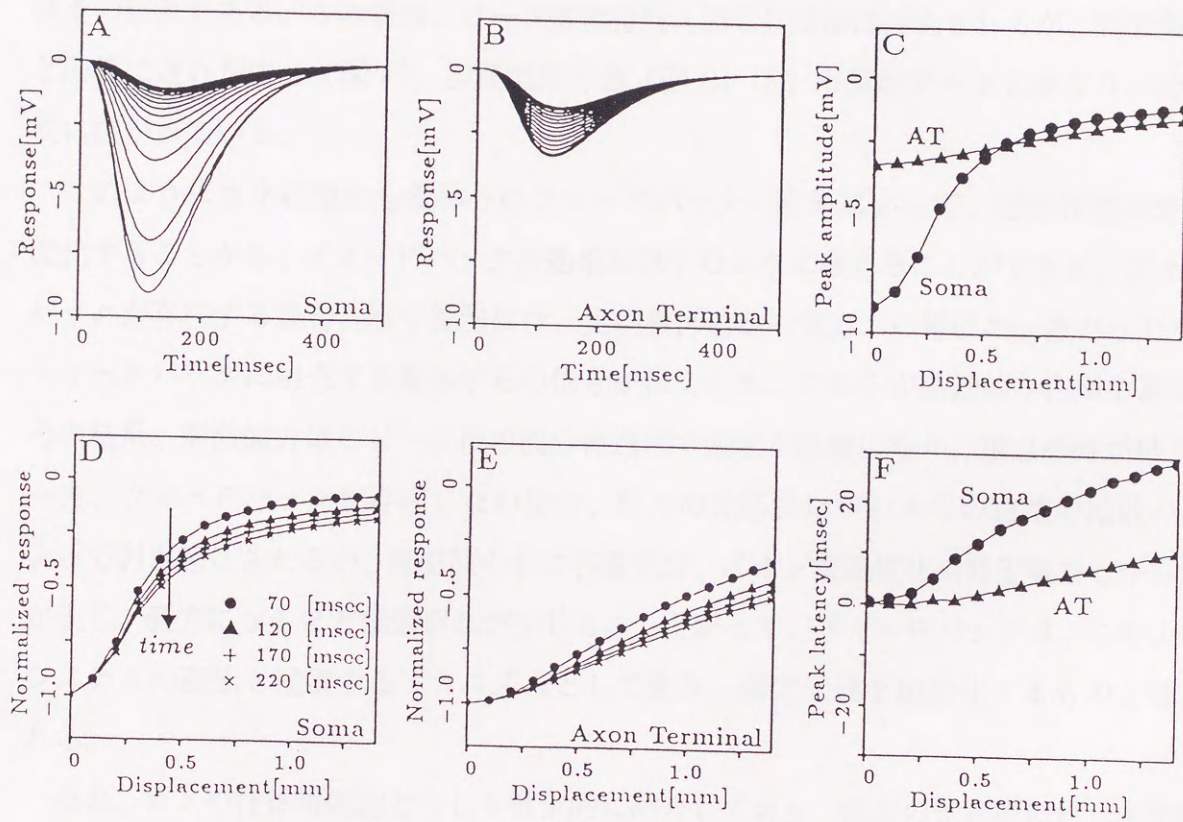


図 6.5 フィードバック結合なしのモデル応答^[67]

A: 細胞体応答、B: 軸索終末応答、C: 細胞体の空間電位分布時間特性、D: 軸索終末の空間電位分布時間特性、E: 頂点潜時特性、F: 頂点潜時特性。

6.4.2 従来モデルに基づいた光応答特性

従来モデル^[103, 88, 231]に基づけば、刺激位置特性は光刺激中心の細胞体から側方への電位の拡散として考えられてきた。すなわち、モデル解析では刺激部位への電流注入による水平細胞層での電位分布とピーク振幅特性との対応が注目されていた。したがって、視細胞へのフィードバックの影響は考慮されていない。そこで、錐体ユニットへのフィードバック結合を取り除き ($\alpha = 0$)、従来モデルに対応したシミュレーションを行った。図 6.5 はその結果である。この場合、ピーク振幅特性 (図 C) はほぼ再現されるが、刺激側方ほど応答に遅れが生じ (図 F)、空間電位分布 (図 D、E) も実験データと異なり、時間と共に広がっている。

このように水平細胞から錐体へのフィードバックの有無によって、応答特性が著明に変化することから、フィードバックの効果は以下のように考えることができる。フィードバックが存在する場合、水平細胞には、光刺激付近から側方への電位の拡散だけでなく、フィードバックに由来する錐体からの信号が伝えられ、これらが差動的な作用を及ぼす。その結果、刺激側方ほどピーク後の脱分極過程で減衰が急峻になり、頂点潜時が早まる。一方、フィードバックが存在しない場合、側方の光応答は中心からの電位の拡散のみによって引き起こされるが、細胞膜のもつ容量成分、イオン電流変化の時定数などから遅延が生じ、側方になるほど伝達遅れが生じる。したがって、フィードバックは、このようなシステムの遅延を補償するメカニズムとして働き、側方伝達を加速化するものと考えられる。

なお、カメの杆体視細胞どうしも電氣的に結合しており、側方の光刺激に対し水平細胞と同様、頂点潜時が早まる特性を示すことが知られている。Detwiler ら^[25, 26]は、そうした頂点潜時が早まる特性を杆体の細胞膜にインダクタンスが存在すると仮定することにより説明している。しかし、水平細胞の場合、細胞膜にインダクタンスのように振る舞う成分が存在するとは考え難い。イオン電流が光応答に及ぼす影響に関しては、第7章においても検討するが、L型水平細胞の場合、図 6.4 に示したように、イオン電流の活性に最も影響を与えるのは入力信号であり、入力信号がフィードバックによる影響を受けたためダイナミクス変化が生じたものと考えられる。また、こうしたフィードバックによる時間特性の改善作用は、水平細胞が関与する双極細胞の受容野周辺へも影響を与えるものと考えられる。すなわち、フィードバック作用は、双極細胞の受容野を動的に変化させ、外界

像に対する時間分解能を向上させるメカニズムとして機能している可能性が考えられる。

6.5 考察

さて、こうした数理モデルにおいては、生理実験では直接測定が困難な特性も観測できる。図 6.6A は、各水平細胞の細胞体と軸索終末との間を流れる電流（軸索電流）を、先に述べたモデル応答から求めたものである。刺激中心から 1.4 mm 離れた位置までの電流を 0.1 mm 間隔で示してある。刺激中心付近では、軸索終末から細胞体へ電流が流れ、刺激位置から遠ざかるにつれ、電流は減少している。刺激位置から 0.5mm 以上離れた部位では、電流が細胞体から軸索終末へ流れている。一方、同図 B は、実験データから求めた（刺激位置から 0.1 mm ごとに 1.4 mm 離れた位置まで）細胞体と軸索終末との電位差である。水平細胞層がモデルで仮定した構造、特性をもつとすれば、これを電流変化と考えることができる。細胞体と軸索終末との電位が逆転する付近（図中矢印）では、応答初期には軸索終末から細胞体へ、後半には細胞体から軸索終末へと電流の方向が逆転している。したがって、図 6.1I、図 6.3I に示した細胞体と軸索終末の等電位点の時間変化は、こうした電流の動的特性に起因するものと考えられる。つまり、応答後半では細胞体から軸索終末へと電流が流れるため、細胞体の応答はより減衰するが、軸索終末では減衰が抑えられた結果、等電位点が刺激中心方向に移動すると考えられる。

6.6 まとめ

本章では、網膜L型水平細胞層の光応答特性の解析から、従来の定常特性解析のみでは十分に記述、解釈しえない多くの動的特性があることを示した。こうした時空間特性の生成メカニズムを明らかにするため、イオン電流機構に基づいて記述された水平細胞モデルを基に、L型水平細胞層を再構成し、光応答のシミュレーション解析を行った。その結果、構成したモデルによって光応答の基本的性質が再現されることを確認すると共に、光応答の動的特徴が水平細胞から視細胞へのフィードバックにより修飾されることを示した。フィードバックは3原色過程から反対色過程への基本的な変換機構と考えられており、ここで構成したモデルはC型水平細胞の時空間機構解析の基本となる。また、イオン電流レベルでの水平細胞層のモデル化により、刺激強度や刺激面積変化に対する光応答の非線形特性や、ドーパミン効果などの生理メカニズムを明らかにすることができると考

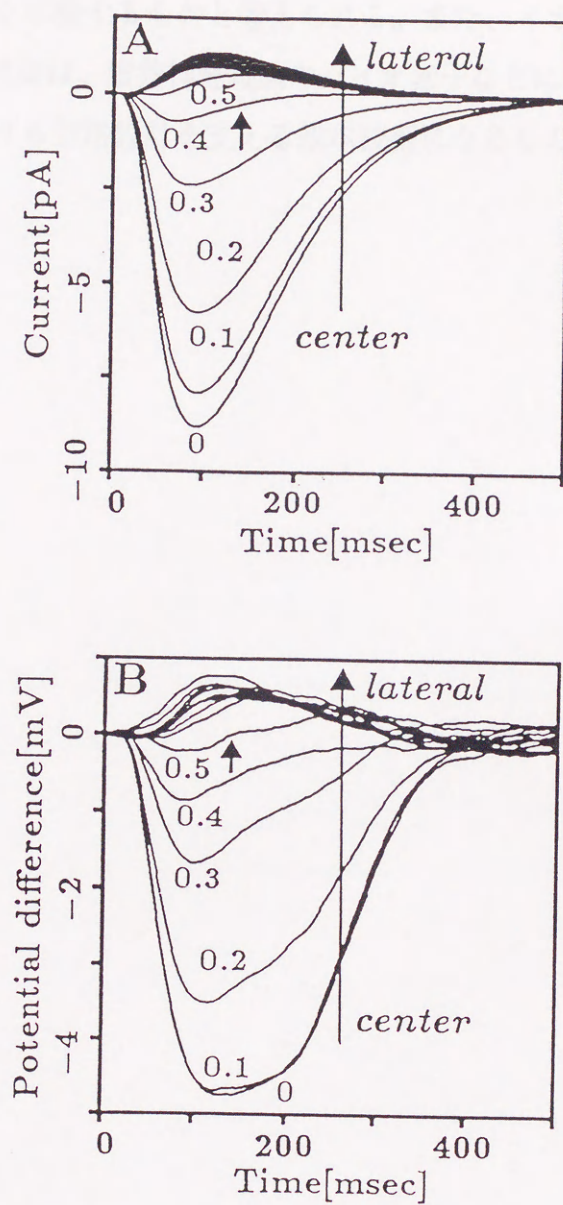


図 6.6 軸索電流の空間依存性^[67]

えられる。さらに、こうしたモデルを集積回路技術によりデバイス化^[106, 107]することにより、実時間並列処理を行うアナログカラーイメージセンサを実現することも可能となろう。本章の結果は、そうした新しい画像処理デバイスの開発にあたって、素子、回路の備えるべき基本特性を示唆するものと考えられる。また、イオン電流レベルのモデリング、シミュレーション技法は、培養神経細胞やバイオ素子などによる人工神経系、バイオコンピュータ実現における回路設計を支える基本技術になるものと考ええる。

第 7 章

R/G 型水平細胞応答の
ダイナミクス解析

7.1 はじめに

表 6.1 モデルパラメータ^[67]

$\tau_r [\text{sec}^{-1}]$	17.5	$I_{AT} [\text{pA}]$	6.48
$\tau_{fb} [\text{sec}^{-1}]$	25.0	$h_{AT} [\text{nS}]$	0.17
α	0.2	$g_S [\text{nS}]$	42.0
$V_0 [\text{mV}]$	-38.08	$g_{SA} [\text{nS}]$	1.5
$C_S [\text{pF}]$	12.5	$g_{AT} [\text{nS}]$	420.0
$C_A [\text{pF}]$	6.25		

第 7 章

R / G 型水平細胞応答の ダイナミックス解析

7.1 はじめに

前章では、神経回路を構成する素子レベルでの情報処理の基本機構であるイオン電流特性を数理モデル化した水平細胞モデルを基に、そのシナプス機構や回路網構成に関する生理レベルの知見を忠実に反映した L 型水平細胞層モデルを構成し、その時空間シミュレーション解析を進めた。その結果、個々のミクロな知見を統合して再構成したモデルにより、光応答の特性を生理学的な知見と矛盾なく記述できることを確認・検証した。また、最近では、組織網膜でも水平細胞の電流－電圧特性、視細胞入力の変位などが、単離細胞で得られた測定値と一致することが示されている^[120, 126]。これは、単離水平細胞で測定されたイオン電流特性に基づく水平細胞層モデルの正当性を裏付けるものと考えられる。L 型水平細胞は、外網状層神経回路の初段に位置する細胞であり、その基本メカニズムの解明により、L 型の信号を受け生成される C 型の反対色信号や双極細胞の色・空間受容野の解析が可能である。本章では、C 型のなかでも R / G 型水平細胞について、素子レベルの特性であるイオン電流機構がその光応答特性に及ぼす影響を中心にその応答メカニズムの解析を行う。水平細胞のイオン電流特性は、R / G 型水平細胞が応答するレンジで著しい動的非線形性を示し、そうした素子レベルの特性と機能との関連を明らかにすることは、ハードウェア構造のなかにそのソフトウェアが埋め込まれた神経回路における情報処理原理を解明、応用する上で重要と考えられる。

以下、イオン電流モデルを用い、実験的に得られた細胞の膜電位応答より、その際流れ

るイオン電流を算出する手法を提案する。次に、提案した手法に基づき網膜R/G型水平細胞の光応答時に流れるイオン電流を解析し、カルシウム電流が脱分極応答を大きく修飾していることを示す。さらに、光応答の計算機シミュレーションにより、イオン電流の解析から得られた知見の正当性を確認し、カルシウム電流が光応答において果たす役割を明らかにすると共に、イオン電流モデルによる神経回路解析法の利点、特徴を論ずる。

7.2 イオン電流モデルによる応答 ダイナミクス解析法

7.2.1 水平細胞のイオン電流モデル

膜電位固定実験により単離水平細胞では、カルシウム電流 (I_{Ca})、3種のカリウム電流 (I_A 、 I_{Kv} 、 I_{Ka})、および、視細胞の伝達物質と考えられるグルタミン酸により活性化されるグルタミン酸感受性電流 (I_{glu}) が分離、抽出され、その特性が測定された^[182]。第5章では、そうした各イオン電流の電位・時間依存性を Hodgkin-Huxley 型の数式で記述することにより単離水平細胞のイオン電流モデルを構成した。各イオンコンダクタンスの電位・時間依存性は、活性化パラメータ m と不活性化パラメータ h の積で記述し、コンダクタンスとイオンに対する駆動力との積によりイオン電流を表現した。膜電位固定時に立ち上がりが非常に速い電流 (I_A 、 I_{Ka} 、 I_{glu}) についてはダイナミクスは省略し、 m にその定常特性のみを与えた。また、不活性化の見られない電流では、 h を省略した。さらに、グルタミン酸による I_{glu} 、 I_{Ka} の活性化、不活性化の作用を記述することにより、視細胞からの伝達物質放出量変化に伴う光応答の過程をモデル化した (第5章、第6章参照)。各イオン電流のコンダクタンスや速度定数 (α 、 β) などのパラメータは、第5章で述べたように、膜電位固定時の電流波形、電流-電圧特性などをイオン電流ごとにフィットさせることにより決定できる。

7.2.2 モデルによるイオン電流解析法

さて、先に述べた水平細胞のイオン電流モデルは、電氣的等価回路として、図 7.1(a) のように表現される。視細胞から放出されるグルタミン酸の濃度変化やギャップジャンクションを介した隣接細胞からの電流流入などに由来する水平細胞の膜電位変化は、モデルから導出される微分方程式を数値積分することにより算出可能である。図 7.1(b) は、グ

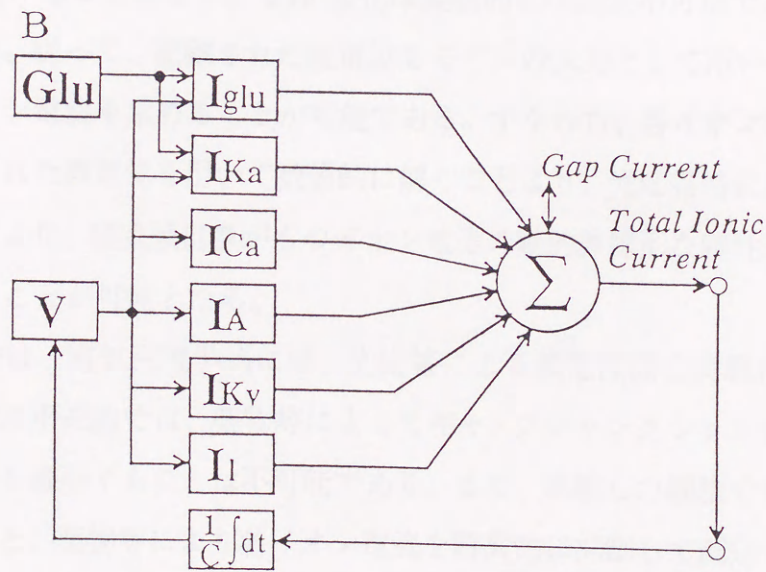
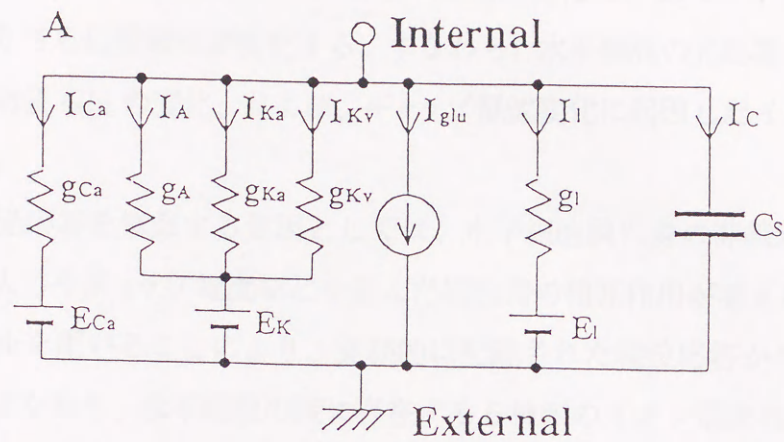


図 7.1 水平細胞のイオン電流モデル
A:等価回路、B:膜電位導出手順.

グルタミン酸濃度変化、隣接細胞からの電流（ギャップ電流）流入、および各イオン電流から膜電位が決定される計算手順を模式的に示したものである。視細胞からの入力 Glu （グルタミン酸濃度）の変化は、 I_{glu} 、 I_{Ka} に变化を及ぼし、その結果、膜を流れる全イオン電流が変化し、膜電位変化が生じる。生じた膜電位変化は、他のイオン電流に影響を与え、それによりさらに膜電位が変化する。すなわち、水平細胞の光応答は、こうした入力としての伝達物質 Glu の変化、および、ギャップ電流変化に起因したイオン電流変化により生成される。

水平細胞の光応答を修飾する要因としては、水平細胞膜自身の非線形動的特性、および、シナプス入力やギャップ電流などを含んだ細胞間の相互作用が考えられるが、前者の影響は、モデルを用いることにより、実験的に記録された電位応答から直接解析することができる。すなわち、水平細胞の膜に存在する6種類のイオン電流のうち、 I_{Ca} 、 I_A 、 I_{Kv} 、 I_l は図7.1(b)から明らかなように、膜電位変化のみによって決定され、 Glu 変化の影響を直接受けることはない。 Glu 変化は実験的には測定不可能であるが、膜電位は測定可能である。従って、記録された膜電位をモデルの入力として用いることにより、その時流れるイオン電流を求めることが可能である。すなわち、各イオン電流に関する微分方程式を記録された膜電位を用いて数値的に解くことより、光応答時に流れる電流を算出できる。これにより、細胞膜自身がつイオン電流の動的な非線形特性が光応答に与える影響を解析することが可能となる。

こうした手法は、電気生理学的には、光応答による膜電位固定実験に相当する。しかし、組織状態の水平細胞では、薬物等によってギャップジャンクションを切断することなく膜電位固定法を適用することは不可能であり、また、単離した細胞でも光応答時の膜電位に固定すること、薬物等により各イオン電流を特異的に抑制して測定すること、さらに容量性成分をすること、ならびにその解析を行うことは實際上ほとんど不可能な実験と考えられる。従って、こうした解析は、イオン電流モデルを用いることによって初めて可能になるものといえる。

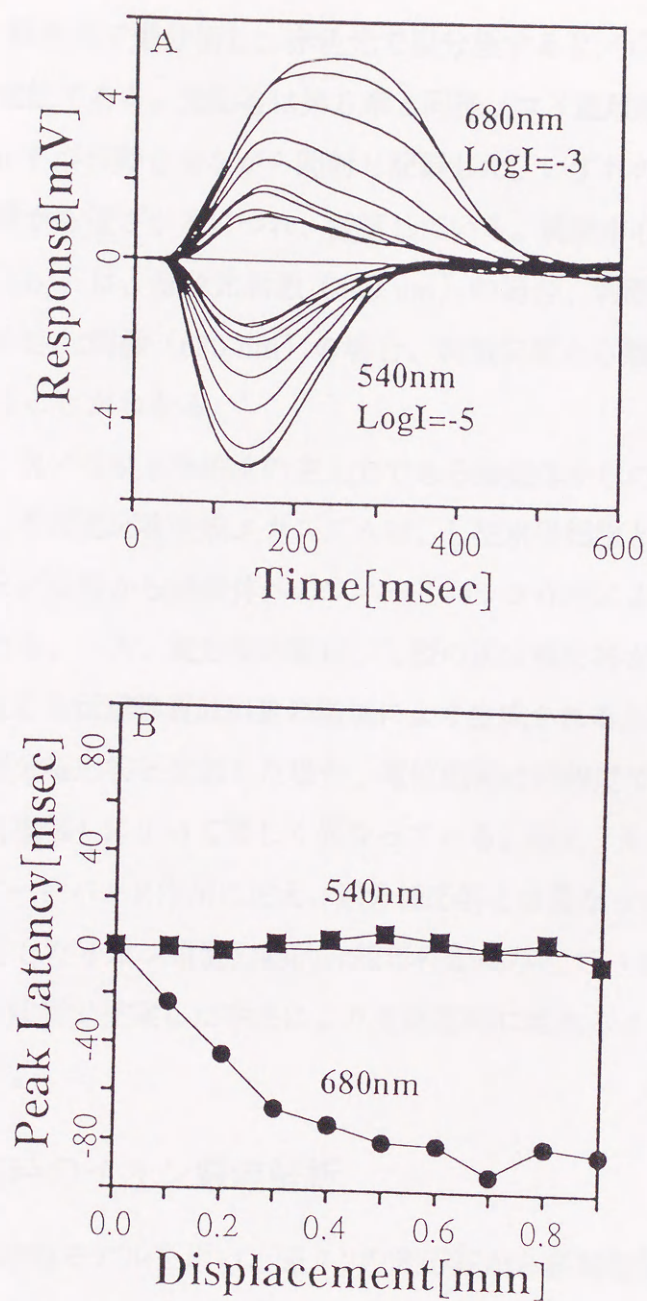


図 7.2 R/G型水平細胞の刺激位置変化に対する応答特性
A:光応答の重ね書き、B:頂点潜時特性.

7.3 R/G型水平細胞の光応答とイオン電流

7.3.1 R/G型水平細胞の光応答特性

図 7.2(a) は、緑色光で過分極し、赤色光で脱分極する R/G型水平細胞の刺激位置変化に対する応答電位である。光応答は第6章と同様、コイ遊離網膜にスリット状のフラッシュ光を $100\mu\text{m}$ ずつ移動させながら照射し記録した。いずれの刺激波長においても、応答振幅は刺激位置から遠ざかるにつれ、減衰している。刺激中心を基準に測定した応答の頂点潜時（図 7.2(b)）は、緑色光刺激（540 nm）の場合、刺激位置に関わらずほぼ一定である。一方、赤色光刺激（680 nm）の場合、刺激位置から離れるに従い著しく頂点潜時が減少していることがわかる。

過分極応答は、R/G型水平細胞の主入力である緑錐体からの伝達物質の減少により生じると考えられ、その光応答生成メカニズムは、L型水平細胞と同様に考えることができる。すなわち、R/G型から緑錐体へのフィードバック作用により、頂点潜時がほぼ一定になると考えられる。一方、脱分極応答は、L型の過分極応答が緑錐体へフィードバックされ、その結果生じる伝達物質放出量の増加により生成されると考えられる。図 7.2(a) の脱分極応答は、過分極応答と比較した場合、電位振幅は同程度であるが、そのダイナミクスは刺激位置（振幅）によって著しく異なっている。特に、その著しく減少する頂点潜時特性には、フィードバック作用に加え、過分極応答とは異なったメカニズム、すなわち、脱分極電位に依存したイオン電流の動的非線形性が関与しているものと考えられる。

そこで、以下、前節で提案した手法により光応答時に流れるイオン電流を解析し、そのメカニズムを探る。

7.3.2 光応答時のイオン電流解析

図 7.3は、水平細胞モデルを用い、図 7.2の光応答から各刺激位置についてその時流れる各イオン電流を算出した結果である。これより、 I_A は、光応答時にはほとんど流れないことがわかる。また、 I_{Kv} 、 I_l は、過分極、脱分極いずれの応答においても、図 7.1の光応答電位レンジ内では、光応答と相似的な変化を示しており、膜電位変化に対し、受動的に流れる電流といえる。一方、 I_{Ca} は、過分極応答に対しては変化が小さいが、脱分極応答に対しては大きな変化を示している。 I_{Ca} は、図 7.4(a) に示すように、暗時の水平細胞の膜電位（ $-40 \sim -20\text{ mV}$ ）より脱分極側で活性化し、さらに、その時定数が膜電位上

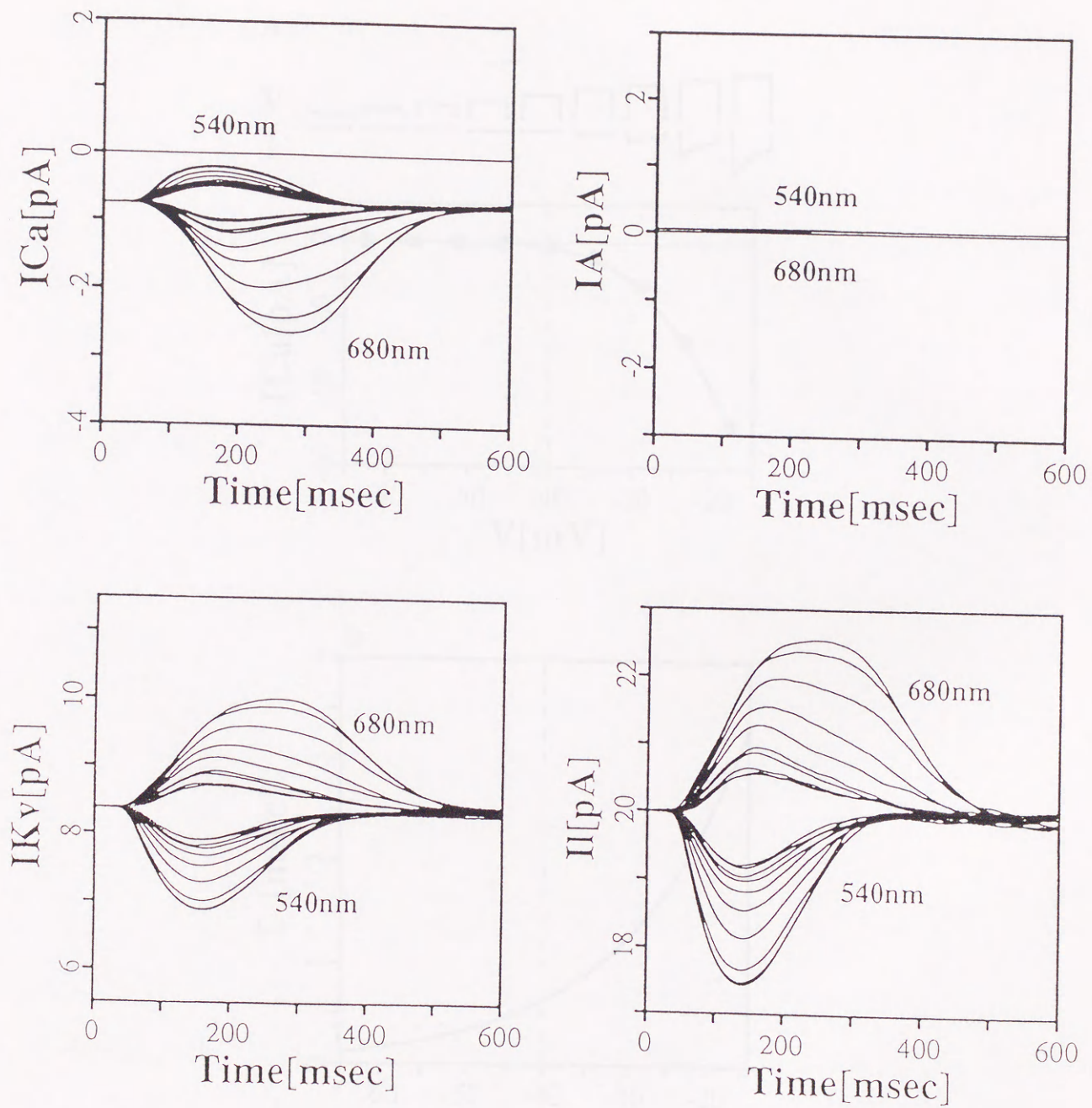


図 7.3 光応答時のイオン電流変化

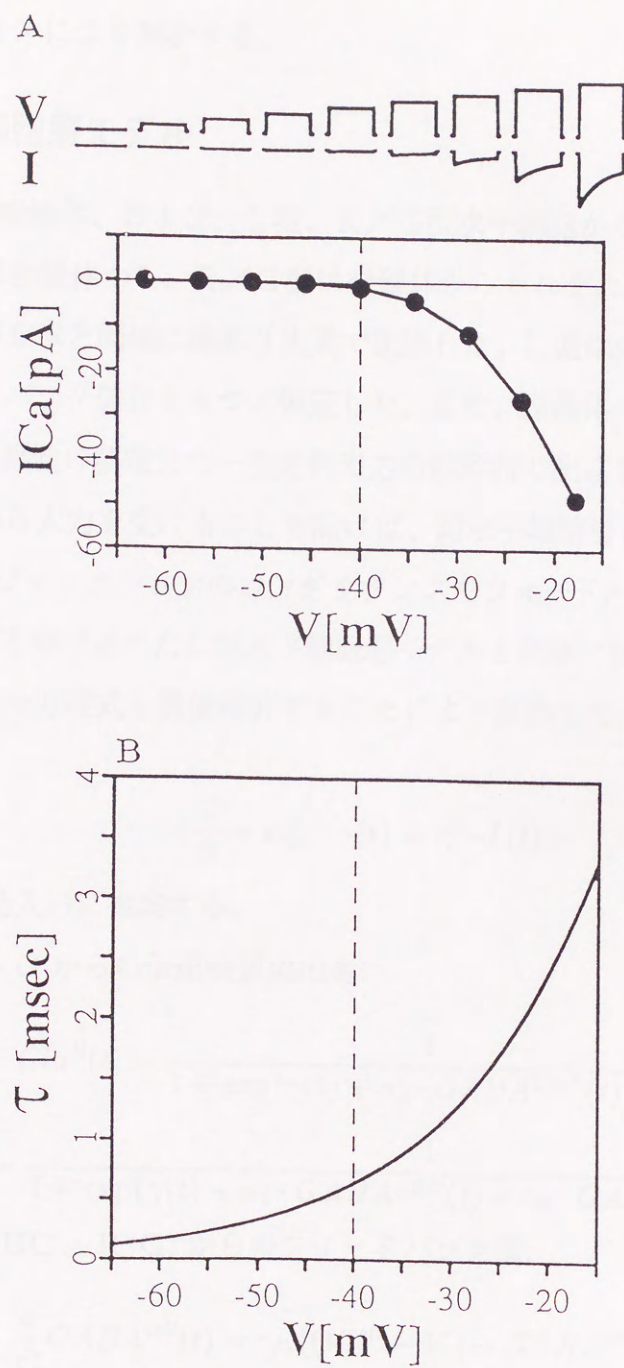


図 7.4 カルシウム電流の特性

A: カルシウム電流の電流-電圧特性、B: カルシウム電流活性化時定数の膜電位依存性.

昇に伴い増大する著しい動的非線形特性を示す。このことから、R/G型水平細胞の光応答の動的性質は、 I_{Ca} に起因するものと考えられる。以下では、イオン電流機構に基づいて再構成した水平細胞層モデルを用い、カルシウム電流が光応答に及ぼす影響を、計算機シミュレーションにより解析する。

7.3.3 水平細胞層モデル

図7.5は、赤、緑錐体、および、L型、R/G型水平細胞から構成した水平細胞層モデルである。L型は赤錐体から、R/G型は緑錐体からそれぞれ主入力を受けるものとし、各錐体の応答は第6章と同様に線形3次系で記述した。L型は赤、緑錐体に、R/G型は緑錐体にフィードバック結合をもつと仮定した。また、緑錐体へのフィードバックは、L型、R/G型水平細胞の膜電位の一次遅れ出力の線形和で記述した。本モデルは、緑錐体がL型水平細胞から入力を受けることを除けば、両水平細胞層は全く同一な構造である。従って、ギャップジャンクションのコンダクタンスやフィードバックの時定数などのモデルパラメータは第6章で述べたL型水平細胞層モデルと同様に決定された。なお、モデル応答は、以下の微分方程式を数値積分することにより算出した。

視細胞応答 $\gamma(t)$:

$$\left(\frac{d}{dt} + \tau_r\right)^3 \cdot \gamma(t) = \tau_r^3 \cdot L(t) \quad (7.1)$$

ここで、 $L(t)$ は光入力に相当する。

赤錐体 R、緑錐体 G からの伝達物質放出量:

$$Glu^R(t) = \frac{1}{1 + \exp\{\gamma(t) + \alpha_1 \cdot GABA^{LHC}(t) - 1\}} \quad (7.2)$$

$$Glu^G(t) = \frac{1}{1 + \exp\{\gamma(t) + \alpha_2 \cdot GABA^{LHC}(t) + \alpha_3 \cdot GABA^{R/G}(t) - 1\}} \quad (7.3)$$

水平細胞 (cell: LHC、R/G) からのフィードバック量:

$$\frac{d}{dt} GABA^{cell}(t) = \tau_{fb} \{(V_S^{cell} - V_0) - GABA^{cell}(t)\} \quad (7.4)$$

ここで、 V_0 は暗時の膜電位を表す。

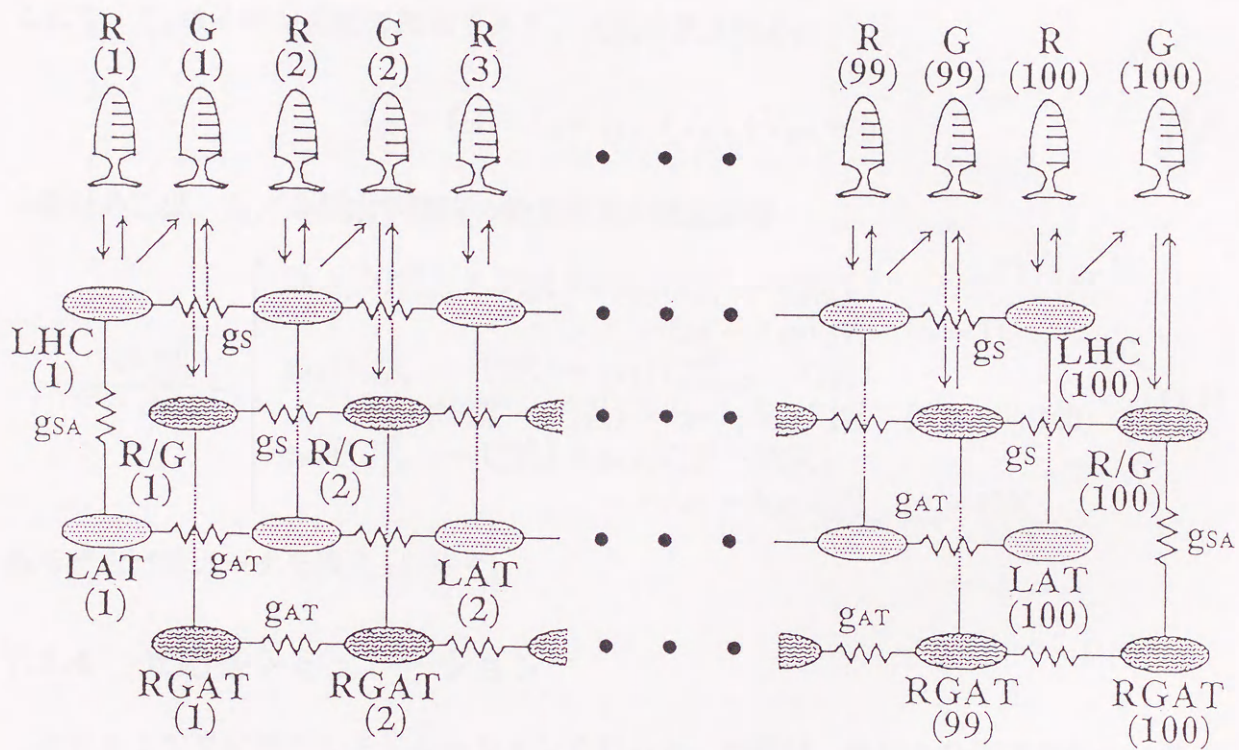


図 7.5 水平細胞層モデル

R: 赤錐体 (Red cone)、G: 緑錐体 (Green cone)、LHC: L型水平細胞 (L-type horizontal cell)、R/G: R/G型水平細胞 (R/G-type horizontal cell)、 AT_{LHC} : LHCの軸索終末 (Axon terminal of the LHC)、 $AT_{R/G}$: R/Gの軸索終末 (Axon terminal of the R/G)、 g_s : 細胞体間のギャップコンダクタンス (Gap junctional conductance between LHCs and R/Gs)、 g_{sA} : 軸索コンダクタンス (Axonal conductance)、 g_{AT} : 軸索終末間のコンダクタンス (Gap junctional conductance between axon terminals).

n 番目の L 型、R/G 型水平細胞の細胞体の電位応答:

$$C_S \frac{dV_{S_n}^{cell}}{dt} = \begin{cases} 2g_S(V_{S_{n+1}}^{cell} - V_{S_n}^{cell}) + g_{SA}(V_{AT_n}^{cell} - V_{S_n}^{cell}) - I_{all} & (n = 1) \\ g_S(V_{S_{n-1}}^{cell} - V_{S_n}^{cell}) + g_S(V_{S_{n+1}}^{cell} - V_{S_n}^{cell}) + g_{SA}(V_{AT_n}^{cell} - V_{S_n}^{cell}) - I_{all} & (1 < n < 100) \\ g_S(V_{S_{n-1}}^{cell} - V_{S_n}^{cell}) + g_{SA}(V_{AT_n}^{cell} - V_{S_n}^{cell}) - I_{all} & (n = 100) \end{cases} \quad (7.5)$$

ここで、 I_{all} はイオン電流の総和であり、次式で表される。

$$I_{all} = I_{Ca} + I_A + I_{Ka} + I_{Kv} + I_{glu} + I_l \quad (7.6)$$

n 番目の L 型、R/G 型水平細胞の軸索終末の電位応答:

$$C_{AT} \frac{dV_{AT_n}^{cell}}{dt} = \begin{cases} 2g_{AT}(V_{AT_{n+1}}^{cell} - V_{AT_n}^{cell}) + g_{SA}(V_{S_n}^{cell} - V_{AT_n}^{cell}) - I_{AT} - h_{AT}V_{AT_n}^{cell} & (n = 1) \\ g_{AT}(V_{AT_{n-1}}^{cell} - V_{AT_n}^{cell}) + g_{AT}(V_{AT_{n+1}}^{cell} - V_{AT_n}^{cell}) + g_{SA}(V_{S_n}^{cell} - V_{AT_n}^{cell}) - I_{AT} - h_{AT}V_{AT_n}^{cell} & (1 < n < 100) \\ g_{AT}(V_{AT_{n-1}}^{cell} - V_{AT_n}^{cell}) + g_{SA}(V_{S_n}^{cell} - V_{AT_n}^{cell}) - I_{AT} - h_{AT}V_{AT_n}^{cell} & (n = 100) \end{cases} \quad (7.7)$$

各モデルパラメータを表 7.1 に示す。

7.3.4 光応答シミュレーション

モデル上で光応答のシミュレーションを行った。刺激は、錐体の分光感度特性に基づき^[73]、赤色光 (680 nm) 刺激時には赤錐体のみに、緑色光 (540 nm) 刺激時にはおよそ $=1:2$ の割合で赤、緑錐体にフラッシュ光に相当するパルスを入力した。入力パルスは、フラッシュ光と同じ 20 msec 幅とし、パルス高は、モデル応答が実験データとほぼ同じ振幅を示す値とした。図 7.6 はシミュレーション結果であり、先に述べた生理実験データの特徴がほぼ再現されている。図 7.7 は、モデル応答から R/G 型水平細胞の脱分極応答時のカルシウム電流の時空間的経過を求めたものである。これより、脱分極電位が大きい刺激中心付近ほど、カルシウム電流は大きく流れ、カルシウム電流活性の時間幅も脱分極電位が大きいほど長くなっていることが確認できる。また、図 7.8 に示すように、R/G 型水平細胞から緑錐体へのフィードバック結合を切断した場合には、L 型水平細胞の場合と同様、側方の刺激に対して頂点潜時が遅れることがわかる。さらに、7.3.2 で得た考察に基づき、カルシウム電流の活性化を除去、すなわち、暗時の電流値に固定したシミュ

レーションを行った。図 7.9はその結果であり、図 7.6と比較すると、過分極応答はほとんど変化しないが、脱分極応答に見られた頂点潜時の著しい変化はなくなり、過分極応答とはほぼ同じ特性となっている。さらに、カルシウム電流が活性化している場合、応答振幅が大きくなっていること、および、刺激中心付近の細胞の脱分極応答の頂点潜時が長くなっていることがわかる。脱分極応答はグルタミン酸放出量の増加によるグルタミン酸感受性電流 I_{glu} の活性化により生成されるが、 I_{glu} の反転電位は 0 mV 付近^[126, 186]にあるため、静止状態より脱分極するに従い流れにくくなる性質を備えている。従って、カルシウム電流は I_{glu} のこうした性質を膜自身の非線形特性により補い、脱分極応答の感度を高めているといえる。さらに、刺激中心の応答と比較した場合、カルシウム電流の活性化により 120 msec 程度頂点潜時が遅れていことがわかる。7.3.2に述べたように、カルシウム電流は脱分極応答時に大きく活性化し、その特性は、脱分極による活性化、活性化による脱分極と正帰還的に働き、脱分極電位をより増大させると共に、電位増大に伴い電流変化の時定数が大きくなるため、頂点潜時に遅れを生じさせるものといえる。さらに、カルシウム電流が活性化しない場合には、他のイオン電流は、膜電位変化に対し、ほぼ線形に流れるため、ダイナミクスを修飾する主な要因は、R/G型水平細胞から緑錐体へのフィードバック効果によるものと考えられる。すなわち、R/G型水平細胞の脱分極応答では、フィードバック作用による側方伝達の加速化とカルシウム電流による刺激中心部での応答の遅延という2種類のダイナミクスを修飾する要因が働いているといえる。こうした動的性質を修飾するメカニズムにより、R/G型水平細胞層は、光刺激側方ほど応答潜時が早まるハイパスフィルタ型の特性を示すことになる。その結果、水平細胞の受容野は動的に変化し、水平細胞の応答が伝えられる双極細胞においてもハイパスフィルタ特性が実現され、時々刻々動的に変化する外界像に対する応答特性の改善が図られるものと考えられる。

7.4 まとめ

本章では、水平細胞のイオン電流モデルにより、光応答時に流れるイオン電流を解析する手法を提案し、それに基づき R/G型水平細胞の光応答を解析した。R/G型水平細胞は、脱分極応答と過分極応答では異なるダイナミクス変化を示すが、イオン電流の解析の結果、脱分極応答はカルシウム電流の活性化により著しく修飾されることが明らかにさ

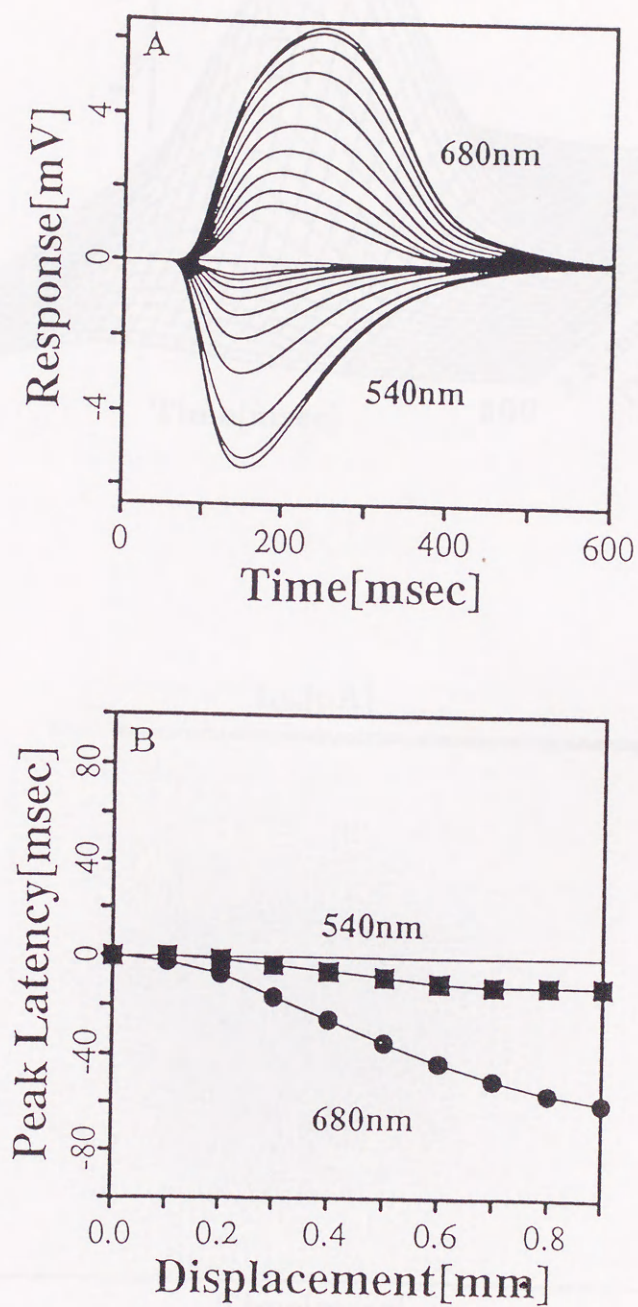


図 7.6 モデル応答

A: 応答波形の重ね書き、B: 頂点潜時特性.

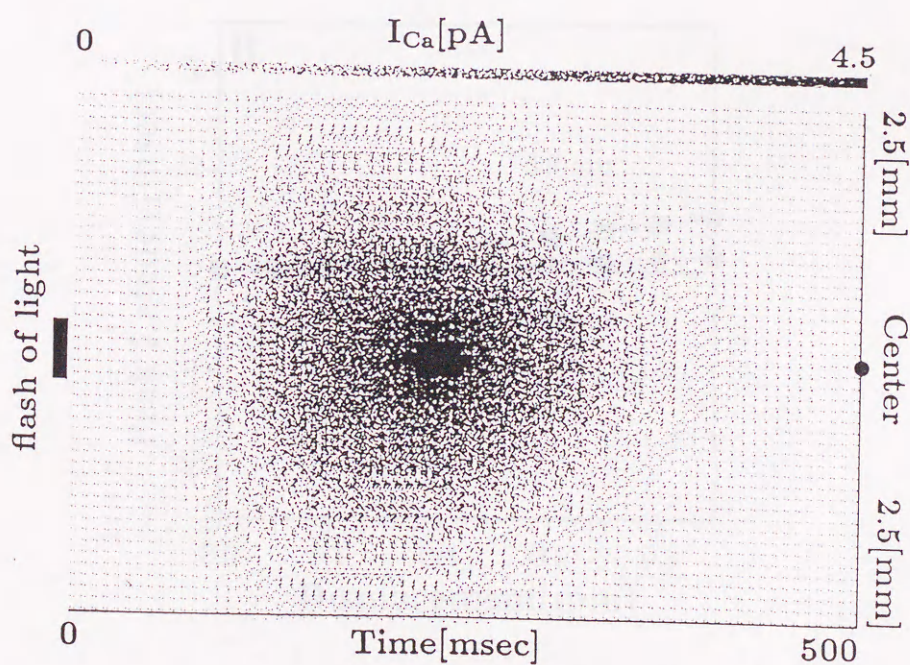
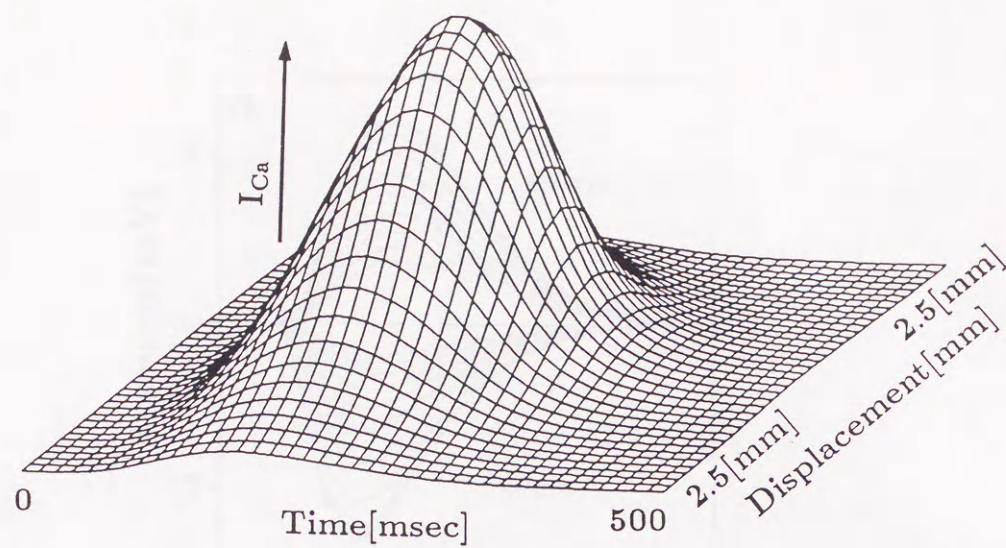


図 7.7 脱分極応答時のカルシウム電流の時空間変化
光応答時のカルシウム電流の時空間的経過を3次的に表示した(上段). 濃淡表示(下段)の等高線より、刺激中心付近でカルシウム電流活性の時間が長くなっていることがわかる.

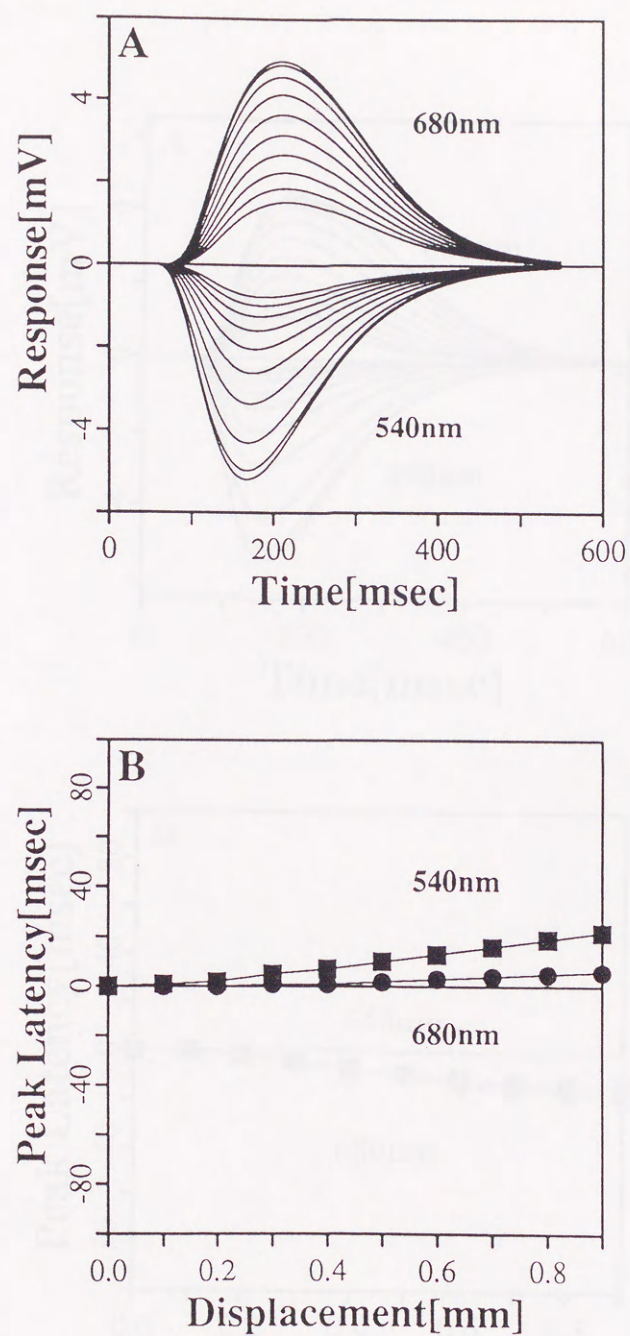


図 7.8 フィードバック結合なしのモデル応答
A: 応答波形の重ね書き、B: 頂点潜時特性.

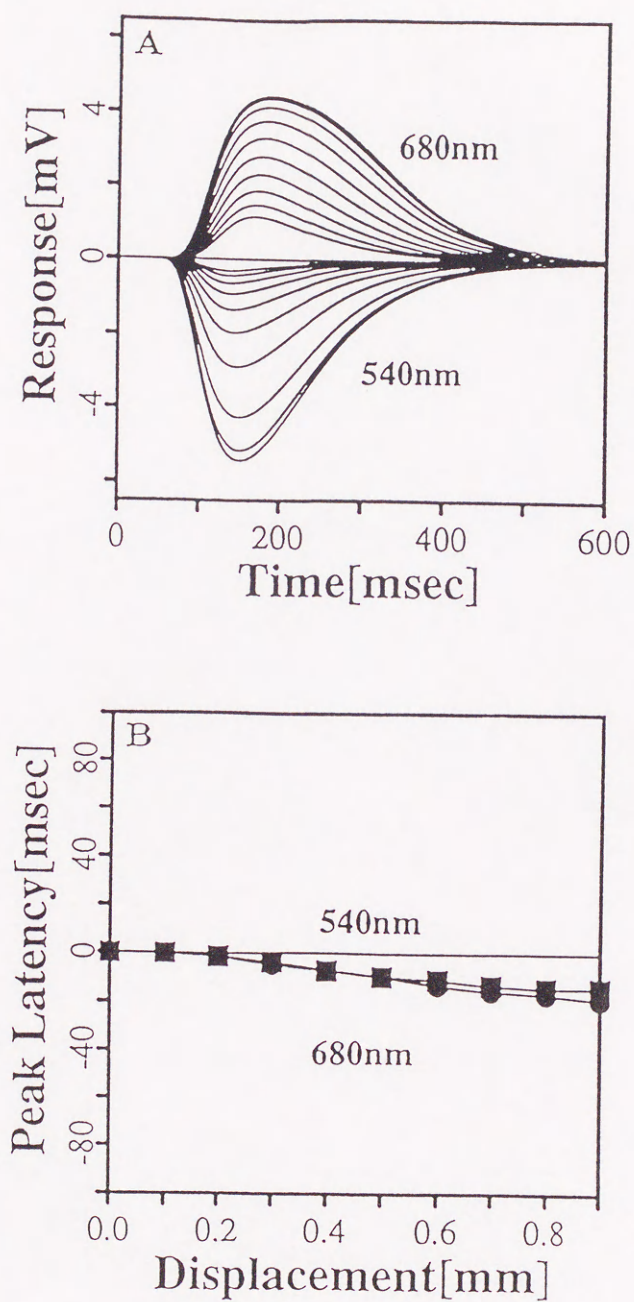


図 7.9 カルシウム電流成分を除去したモデル応答
A: 応答波形の重ね書き、B: 頂点潜時特性.

れた。また、再構成した水平細胞層モデルのシミュレーション解析により、提案した手法による知見の正当性を確認すると共に、R/G型水平細胞から緑錐体へのフィードバックが存在する可能性を示唆した。

第8章

本研究の成果と今後の課題

8.1 はじめに

表 7.1 水平細胞層モデルのパラメータ

$\tau_r[\text{sec}^{-1}]$	17.5	$\tau_{fb}[\text{sec}^{-1}]$	25.0
α_1	0.1	α_2	0.17
α_3	0.1	$g_S[\text{nS}]$	42.0
$g_{SA}[\text{nS}]$	1.5	$g_{AT}[\text{nS}]$	420
$C_S[\text{pF}]$	12.5	$C_{AT}[\text{pF}]$	6.25
$I_{AT}[\text{pA}]$	6.48	$h_{AT}[\text{nS}]$	0.17

8.2 イオン電流モデルによる応答ダイナミクス解析と
その意味づけ

第 8 章

本研究の成果と今後の課題

8.1 はじめに

本研究では、イオン電流機構に基づく素子により構成される動的並列システムとして網膜神経回路を捉え、素子レベルの特性からシステムとしての機能が発現されるメカニズムの解明を進めてきた。すなわち、現在までに得られている生理学的な知見を基に、水平細胞層モデルを構成し、イオン電流やシナプス伝達など、単一細胞の特性と組織状態で機能している水平細胞の応答特性との関連の解析を進めてきた。前章までに述べた結果は、本研究の一貫したアプローチであるミクロな知見を基に網膜神経回路をシステムとして統合し、マクロな視点から解析を進めるアプローチの有効性を示すものであり、従来の分析的な研究手法では解明が困難であった素子レベルの特性がシステム機能に及ぼす影響、具体的作用メカニズム、その機能的意義づけをはじめて可能にしたものである。本章では、本研究の成果から導かれる今後の研究の発展と課題について述べる。

8.2 イオン電流モデルによる応答ダイナミックス解析とその意味づけ

本論文では、構成した水平細胞層モデルが神経生理メカニズムを忠実に反映したものであり、光応答特性を生理学的な知見と矛盾なく再現できるなど、モデルの正当性を基礎に、水平細胞のイオン電流モデルにより、光応答時に流れるイオン電流を解析する手法を提案した。提案手法に基づいた光応答の解析により、水平細胞の脱分極応答がカルシウム電流の活性化により修飾されることを明らかにした。さらに、再構成した水平細胞層

モデルのシミュレーション解析により、提案した手法により得られた知見の正当性を確認した。

水平細胞の伝達物質である GABA の放出は、通常のシナプスとは異なり、カルシウムイオンによる制御を受けないことが示されており^[168]、カルシウム電流の役割は明確ではなかった。第7章で示した結果は、カルシウム電流が、グルタミン酸感受性電流が脱分極応答に従い流れにくくなる性質を補償し、水平細胞の脱分極応答の感度を上昇させることを示唆するものであり、その存在にはじめて機能的意義づけを与えたものである。さらに、こうした脱分極応答の増強、すなわち、赤色光感度の上昇は、R/G型水平細胞が形成すると考えられる、二重反対色型受容野をもつ双極細胞^[71]における色コントラスト抽出の感度を上げるメカニズムとして働くものと考えられる。双極細胞における色、空間対立型の受容野は、色の恒常性を説明するレチネックス理論^[79, 89]を実現する神経機構とも考えられており、今後、本研究で構成したモデルを双極細胞を含め、発展させることにより、これまで提案されている色覚情報処理に関わる理論の具体的な生理メカニズムとの対応も明らかにできると考えられる。

一方、刺激位置が離れるに従い頂点潜時が減少する現象は、杆体視細胞ネットワークでも見られ^[25, 26]、そうしたハイパスフィルタ型の特性は、従来、細胞膜にインダクタンスのように働く膜電位依存コンダクタンスが存在すると仮定することにより等価回路的に説明されてきた。しかし、実際の神経細胞組織にそうした仮定を導入することは非現実的であり、問題とされてきた。本研究の結果は、水平細胞においてハイパスフィルタ型の応答が生じるメカニズムが、視細胞へのフィードバック、および、イオン電流の特性であることを具体的に明らかにしたものであり、杆体視細胞においても同様な解析手法を適用することにより、生理学的にも十分な裏付けの得られるメカニズムを明らかにできるものと考えられる。さらに、本研究では、実験的に得られた光応答からその時流れるイオン電流を算出する手法を提案した。こうした手法を発展させることにより、次節で述べるように視細胞からの伝達物質やギャップ電流など、水平細胞への入力推定も可能になると考えられる。

最近、細胞内カルシウムイオン濃度や膜電位応答などの光化学的計測が著しく進歩しており、神経回路網の活動状態の並列的測定が可能となりつつある。第7章で示した図7.7は応答に伴う細胞内カルシウムイオン濃度変化と考えることができ、そうした測定技術によ

り直接観測できる可能性もある。しかし、細胞内のイオン濃度変化と細胞応答を直接関連づけることは困難であり、その機能的意義を明らかにするためには、モデルとの融合による解析が必要不可欠と考えられる。

電気生理学の常套手段として膜電位固定法は種々の細胞に適用され、測定されたイオン電流特性のモデル化も数多くなされている。従来の膜電位固定実験を基礎とした研究の主たる目的は、モデルにより実験的に得られた特性を再現し、その比較・検討により細胞の応答メカニズムを解明することにあると考えられる。本研究では、従来のボトムアップ的なアプローチに対し、再構成したモデルを用いて実験データを解析する新しい手法を提案した。こうしたモデルを通してシステム解析を進める手法は、既存の解析理論・手法のみではそのメカニズムを十分に解明することが困難な神経システムの解析に有効と考えられ、神経回路網の新しい解析技術として発展するものと考えられる。

8.3 イオン電流モデルによる応答 逆ダイナミックスの解析

水平細胞のイオン電流モデルは、光刺激による視細胞からの伝達物質放出量の変化に始まる光応答の一連の過程に関する生理学的な知見を忠実に記述したものである。さらに、水平細胞層モデルにおける光応答特性の再現は、本研究で構成したモデルの正当性を裏付けるものである。

さて、図 8.1 は水平細胞モデルにおける入力としてのグルタミン酸濃度変化、および、ギャップ電流変化から膜電位が決定される手順を模式的に示したものである。光応答時には、 Glu 変化による I_{glu} 、 I_{Ka} の変化が起こり、その結果、イオン電流の総和が変化し、膜電位変化が生じる。生じた膜電位変化は、他のイオン電流にも影響を与える。光応答は、こうした図中実線経路に従い生成されるものと考えられる。一方、逆に実験的に得られた膜電位変化からそれに必要な入力としての Glu 変化を決定することが可能であろうか。任意の膜電位が与えられた場合、その微分波形は、その時流れるイオン電流の総和に等しいと考えられる。従って、図中波線経路のように膜電位から算出したイオン電流の総和と推定電流が等しくなるような Glu 変化を求めれば、その膜電位変化の要因となったシナプス入力を推定することが可能と考えられる。

こうした手法は、いわゆる“逆ダイナミックス”解析と位置づけられ、これにより、光

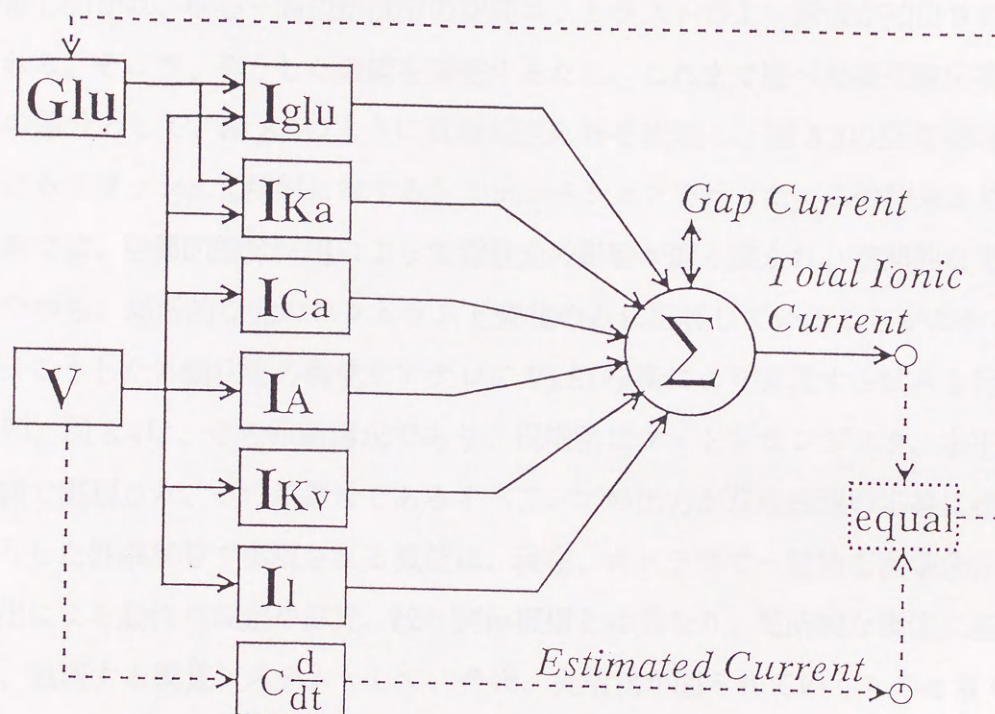


図 8.1 膜電位導出手順の模式図

刺激パラメータ変化時の水平細胞応答の特徴的な非線形ダイナミックスを解析することが可能になると考えられる。さらに、複数の錐体入力の変調や、ギャップ電流の動的特性の解析など、モデルを通してそうしたメカニズムを詳細に解明できるものと考えられる。

8.4 網膜神経回路モデルの応用

第2章で述べたように、双極細胞では視細胞信号から水平細胞により算出された平均光強度が差し引かれ、中心-周辺拮抗型の空間コントラストのよい画像が抽出されるものと考えられる。そこで、そうした機能を確認するため、これまで述べた視細胞応答と水平細胞応答の差分として、図8.2のように双極細胞応答を表現し、図8.3の空間明暗パターン上におけるフラッシュ光照射に対するシミュレーションを行った。この結果より、双極細胞レベルでは、空間的微分作用によって背景光の影響が取り除かれ、空間的な光強度の違い、すなわち、局所的な光のコントラスト変化のみに応答していることがわかる。

最近、こうした外網状層の機能をアナログVLSI技術により実現する試みも行われている^[106, 107]。図8.4は、その回路構成であり、視細胞はフォトトランジスタ、水平細胞は抵抗回路網で実現され、その差信号であるオペアンプの出力が双極細胞の応答に相当している。こうした外網状層で実現される機能は、現在、カメラ等で一般的な画像全体の平均光強度算出による動作点設定や露光、絞り調節機構とは異なり、局所的な画像に基づき情報を抽出、処理する視覚システムとして、今後、実用化が図られていくものと考えられる。さらに、外網状層における反対色信号への変換や反対色受容野などの色覚処理を含めた機能メカニズムの解明は、人間の知覚に即したインテリジェントなカラーイメージセンサの開発も可能にするものと考えられる。

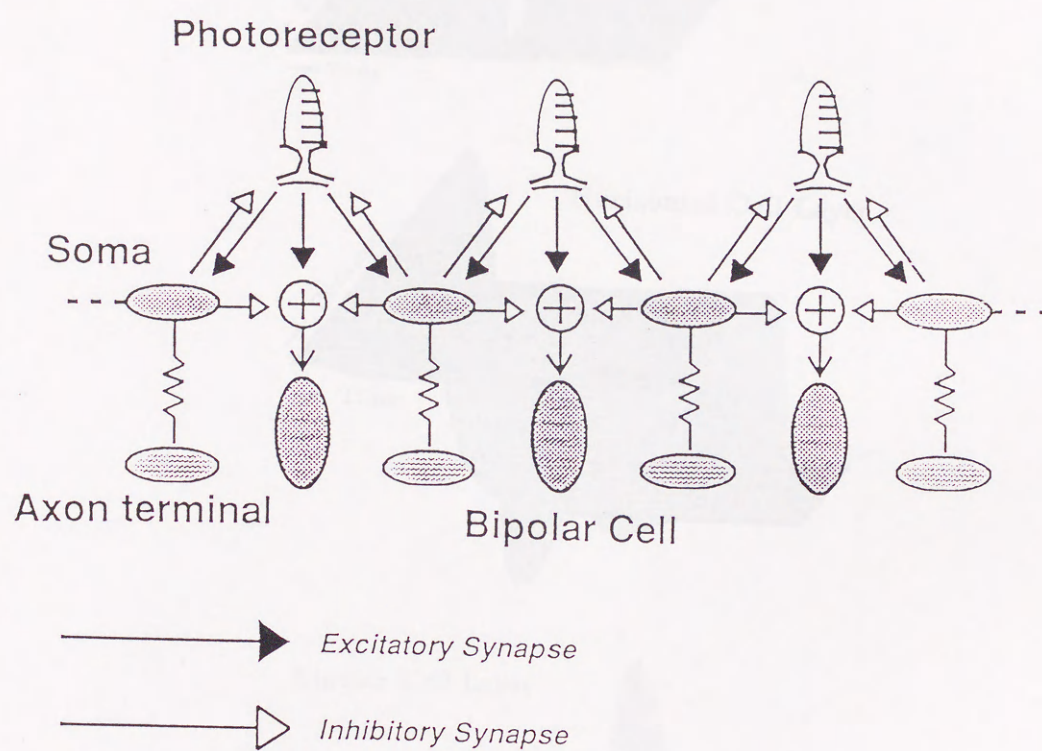


図 8.2 網膜外網状層モデル

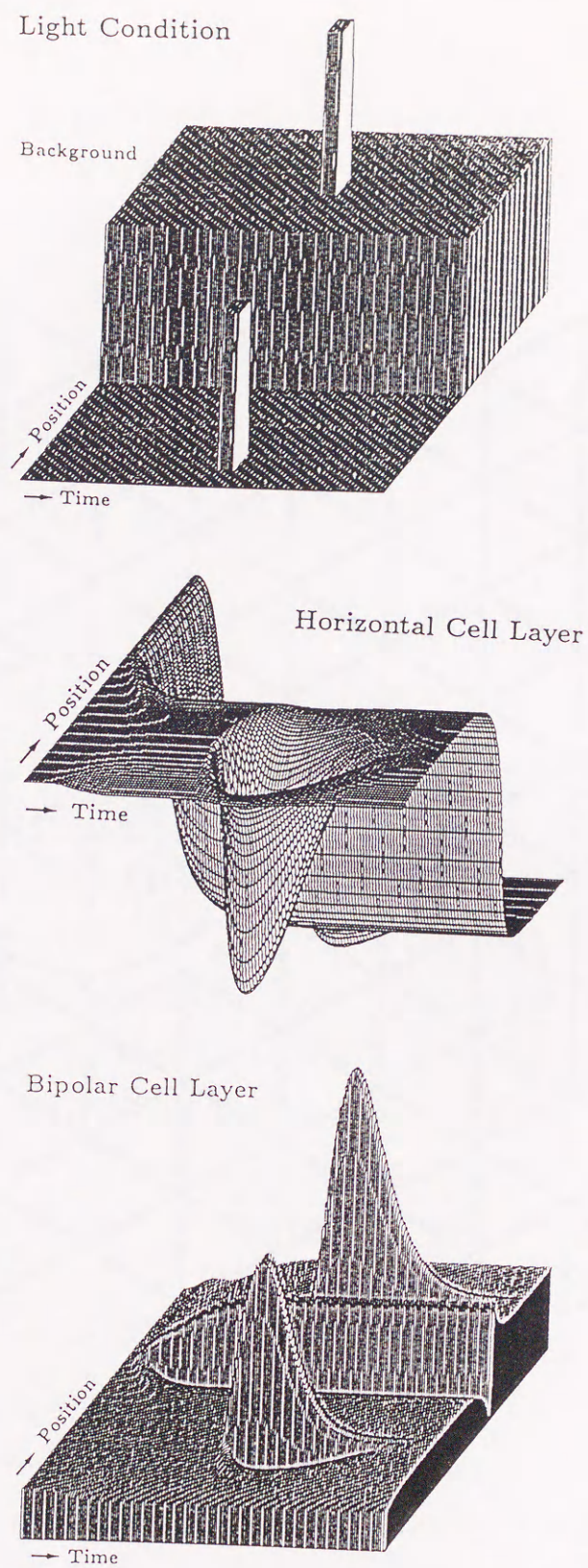


図 8.3 空間明暗パターンに対する外網状層の応答特性

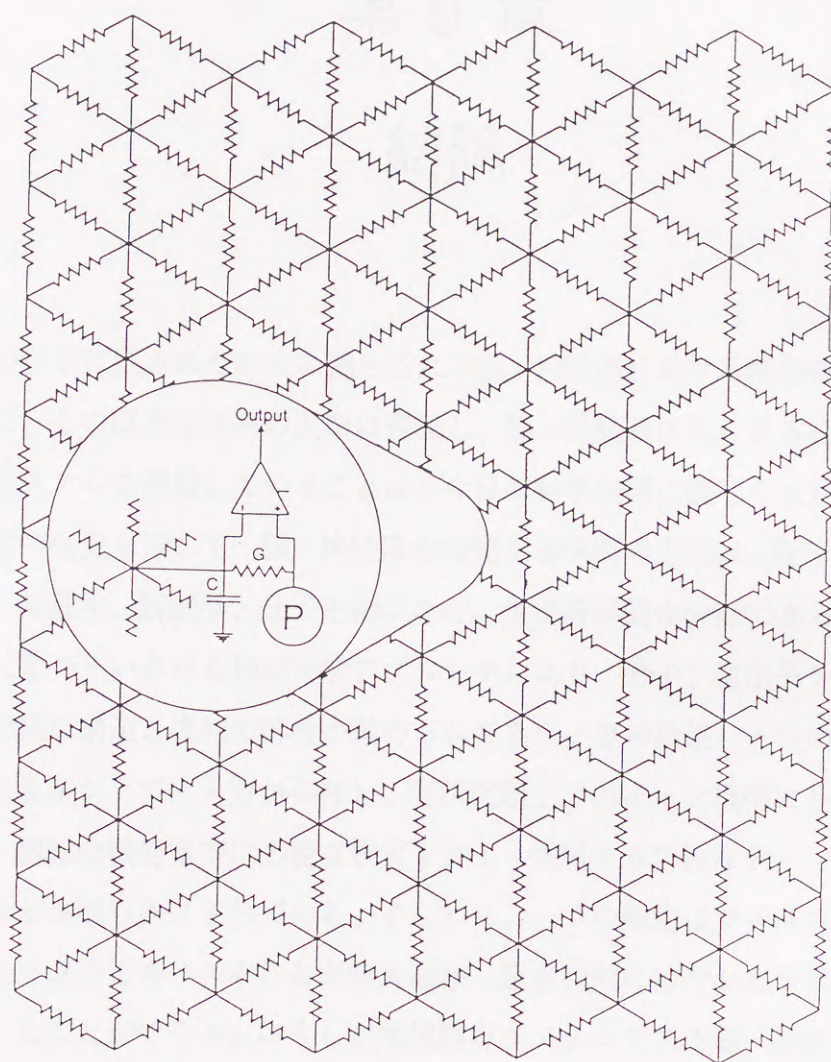


図 8.4 アナログ VLSI による網膜外網状層モデル [106]

第 9 章

結論

20 世紀の科学に残された最大の謎とされる脳・神経系における情報処理の原理を解明するとともに、その原理を未来の人類に還元し、脳・神経系に見られる柔軟な情報処理機能を有するシステムを開発していくことは、今日の科学技術に課せられた最大の使命といえる。科学の歴史を通して、脳・神経系を研究する学問の主流は、医学をはじめとする神経生理学、薬理学、解剖学、分子生物学など、生物科学的な分野であった。そうした学問の方法論に基づくいわゆる神経科学アプローチにより、分子、遺伝子レベルから細胞レベルに至る詳細な構造と機能の解析が進められてきた。その結果、一つの細胞においてすら、数千にも及ぶシナプス入力が存在し、樹状突起上でのイオン機構に基づいた演算が行われること、細胞の機能維持に必要な物質を加工・処理する巧妙な分子メカニズムを備えていることなどが明らかにされている。すなわち、一つの細胞はマイクロプロセッサにも匹敵する複雑な素子であり、それらが膨大な数、超並列的に結合したシステムが脳・神経系の姿と考えることができる。こうした超複雑なシステムである脳・神経系において発現する機能、とりわけその情報処理機能を、素子レベルの研究からのみ理解・解明することは不可能といえる。さらに、脳・神経系の本質的な性質と考えられる並列性、非線形性、非定常性などを扱う理論や手法も、今の所、確立されておらず、システムレベルの解析を進める新しい手法、理論の確立が熱望されていることが現在の状況である。

本研究は、こうした動向のなか、現時点で考えられるアプローチとして、これまで明らかにされてきた生理学的な知見を基に、システムとして神経回路を再構成し、モデルを通して、実験データを多角的・定量的に解析するとともに、シミュレーション解析によりネットワークレベルでの機能に本質的な性質、その発現機構をどこまで解明できるかを論じた

ものである。

網膜神経回路は、比較的实验が容易な中枢神経系の一部であり、過去数10年にわたる生理学的な研究による知見の蓄積とその応用として視覚モデルの開発など、構成的な研究を適用する格好の対象である。網膜は、外界の形、色、動きなどに関わる視覚情報を実時間並列的に抽出、処理する2次元多層神経回路であり、なかでも、外網状層が反対色信号生成や中心-周辺拮抗型受容野構成など視覚神経系における情報処理の基本を形成していることを第2章において述べた。さらに、こうした外網状層における情報処理の初期過程を水平細胞が担っていることを示した。

微小電極法による細胞内電位の記録、応答の解析は、従来より数多くなされてきた。水平細胞の光応答は、光刺激のパラメータ変化により著しく動的な非線形に変化することを第3章で示した。光応答特性の記述、解析は、記録された膜電位変化の最大振幅に基づく手法が一般的であった。しかし、外界の時々刻々変化する情報に実時間で反応する網膜細胞の特性をそうしたピーク値のみによって記述することは、動的システムを静的線形なシステムとして捉えることであり、不十分な解析と言わざるを得ない。第4章では、動的システムとして解析を進めるために必要となる神経細胞のイオン電流特性のモデル化について述べ、第5章において、水平細胞のイオン電流モデルを構成した。第6章で示したL型水平細胞の刺激位置変化時の光応答特性のL型水平細胞層モデルによるシミュレーション解析により得られた結果は、従来注目されてきたピーク振幅特性が、本研究で明らかにした動的な特性の一部の記述に相当することを示すとともに、動的な特性を含め解析を行うことにより、生理実験により発見されたフィードバック結合に機能的意義づけを与えた。

さらに、こうしたモデルが光応答特性を忠実に再現し得ることは、モデルの正当性を裏付けるものであり、こうしたモデルが確立すれば、モデルにより実験的に得られる電位変化を生成するメカニズムを探ることが可能となる。すなわち、第7章では、光応答時のイオン電流算出手法を提案した。こうした手法をR/G型水平細胞に適用し、カルシウム電流の機能的意義をはじめて明らかにしたことは、本研究の重要な成果の一つである。神経細胞のイオン電流は、本質的に非線形、動的な特性をもち、そのため、そのふるまいを明確に把握するには、計算機シミュレーションに頼らざるを得ない。本研究で示したモデルにより実験的に得られた応答電位とイオン電流との関係を明らかにする手法は、イオン電流モデルを用いた新しいデータ解析法として位置づけられる。さらに、こうした手法の

発展により、今後、シナプス入力や隣接細胞からの流入ギャップ電流の解析など、実験的には測定困難な入力変化が推定できる可能性を第8章で論じた。

網膜は典型的な神経システムとして多くの生理学者、工学者の興味を集め、今日まで膨大な研究成果が蓄積されてきた。しかし、我々は網膜でどのような情報がどのように処理されるかに関して未だ十分な解答を与えることができない。従来、網膜のなかでも比較的単純と考えられてきた水平細胞でさえ、動的、非線形な特性をもち、その機能は単純なメカニズムでは説明できないことを示した。一方、そうした動的、非線形な応答発現に関与する細胞レベルでのイオン電流特性が単離・培養細胞に対する膜電位固定法の適用により明らかにされた。しかし、細胞が相互に結合し、回路を構成した状態で、個々の細胞の特性が光応答及ぼす影響、あるいは、特定イオンチャネルをブロックした場合、どのような回路レベルの特性変化が生じるかなどを、分析を中心とする生理学的な研究手法により解明することは、実験的にはもちろん、論理的な考察も不可能であった。こうした従来手法の限界に対し、生理学的な知見を忠実に反映したモデルに基づくシミュレーション解析は、個々の細胞の具体的特性と回路レベルの応答特性、機能との明確な関連づけをはじめて可能にした。こうして本研究で確立された生理工学的な研究手法は、分析的手法により得られたミクロな知見を数理的に統合したモデルを通し、マクロな視点からシステム機能解明を進めるものである。特に、ハードウェア構造のなかにソフトウェアを埋め込んだ脳・神経システムの情報処理メカニズム解明には、こうしたアプローチが今後必要不可欠になるものと考えられる。

すなわち、脳は何百万年にもわたる進化の賜として、特定の処理を素晴らしく巧みに実時間で実行する情報処理システムとして生物学的に存在している。一方、人類は論理型の情報処理装置としてデジタル計算機を開発した。デジタル計算機は汎用的であり、論理のはっきりした直列型のアルゴリズムに関しては、プログラミングによって確実に意に沿った動作をさせることができる。これに対し、脳は、ソフトウェアをそのハードウェア構造に埋め込み、高度に並列化し、さらに、環境との相互作用を通して自らを変えていく能力をもった柔軟性に富んだシステムである。そのハードウェア構造に関しては、神経科学研究の進展により、ミクロな分子機構から大まかな構造と機能に至る知見が蓄積されてきた。そのソフトウェア機能に関しても、最近、計算論的神経科学をはじめ、ニューラルネットワーク研究が刺激を与えつつあるが、実在する神経系との対応、神経系の真のメ

カニズムとの関連は未だ十分ではない。時代を画するような新しいモデル、概念の出現には、鋭い洞察力に基づいた発想が必要と考えられる。神経科学による分析的ミクロな研究とマクロなシステム的手法を融合する生理工学的研究手法により、生物の本質的メカニズムをどこまで解明できるか、さらには、脳研究の究極的な目標ともいえる人間の心の問題をどこまで語れるか、はるかなる大きなチャレンジである。本研究がその礎になるものと信じる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、研究への情熱とともに終始懇切なる御指導を賜った豊橋技術科学大学情報工学系臼井支朗教授に深く感謝いたします。

電気生理学、網膜生理学に関して生理学研究所金子章道教授から御指導賜ったことは、筆者にとって望外の喜びである。ここに、感謝いたします。

本研究を進めることができたのは、御手洗玄洋教授（現 中京大学）、臼井支朗教授、榊原学助教授、八木哲也助教授（現 九州工業大学）をはじめとする当時の名古屋大学環境医学研究所の諸先生方の貴重な実験データに負うところが大きい。ここに、感謝の意を表します。

本論文をまとめるにあたり、有益な御討論、御助言を頂いた豊橋技術科学大学知識情報工学系吉田辰夫教授、情報工学系榊原学助教授に対し、感謝いたします。

学部、大学院を通して御指導、御教授賜った楠菊信副学長、秋丸春夫教授、阿部健一教授、宮崎保光教授に対し、厚くお礼申しあげます。

大塚輝彌助教授をはじめ、生理学研究所神経情報部門の方々には、生理実験に関する数々の貴重な助言を頂いた。また、電子総合研究所山田雅弘主任研究員には、生理実験に関するノウハウの数々を御教示頂いた。ここに、感謝いたします。

本論文は、豊橋技術科学大学情報工学系生体情報工学研究室における歴代の研究成果をその礎とするものである。卒業、修士研究として本研究の基礎を築きあげてこられた、故猿山秀一氏、熊谷文治氏（現 東芝）、江角浩二氏（現 三国工業）、金森卓郎氏（現 三菱電気）、池野英利氏（現 舞鶴工業高等専門学校）、宮地寿人氏（現 NTT）に謹んで感謝の意を表します。

戸田尚宏助手をはじめ、生体情報工学研究室の諸氏には、日頃から研究生活全般にわたり、惜しみない御支援、御協力を頂き、心より感謝いたします。

ここに、以上の方々に、深く感謝いたします。

参考文献

- [1] Ayoub, G.S. and Lam, D.M.K., "The release of γ -aminobutyric acid from horizontal cells of the goldfish (*Carassius auratus*) retina", J.Physiol., 355, 191-214 (1984)
- [2] Baldrige, W.H., Ball, A.K. and Miller, R.G., "Gap junction particle density of horizontal cells in goldfish retinas lesioned with 6-OHDA", J.Comp.Neurol., 287, 238-246 (1989)
- [3] Ballard, B.H. and Brown, C.M., "コンピュータビジョン (福村晃夫他訳)", 日本コンピュータ協会 (1987)
- [4] Barlow, H.B., "Summation and inhibition in the frog's retina", J. Physiol., 119, 69-88 (1953)
- [5] Barlow, H.B., Hill, R.M. and Levick W.R., "Retinal ganglion cells responding selectively to direction and speed of image motion in the rabbit", J. Physiol., 173, 377-407 (1964)
- [6] Barlow, H.B., "What causes trichromacy? A theoretical analysis using comb-filtered spectra", Vision Res., 22, 635-643 (1982)
- [7] Baylor, D.A. and Fuortes, M.G.F., "Electrical responses of single cones in the retina of the turtle", J.Physiol., 207, 77-92 (1970)
- [8] Baylor, D.A., Fuortes, M.G.F. and O'Bryan, P.M., "Receptive fields of cones in the retina of the turtle", J. Physiol., 214, 265-294 (1971)
- [9] Baylor, D.A. and Hodgkin, A.L., "Detection and resolution of visual stimuli by turtle photoreceptor", J.Physiol., 234, 163-198 (1973)

- [10] Baylor, D.A., Hodgkin, A.L. and Lamb, T.D., "Reconstruction of the electrical responses of turtle cones to flashes and steps of light", *J.Physiol.*, 242, 759-791 (1974)
- [11] Baylor, D.A. and Fetiplace, R., "Transmission from photoreceptors to ganglion cells in turtle retina", *J. Physiol.*, 271, 391-424 (1977)
- [12] Baylor, D.A. and Fetiplace, R., "Kinetics to synaptic transfer from receptors to ganglion cells in turtle retina", *J. Physiol.*, 271, 425-448 (1977)
- [13] Baylor, D.A., Lamb, T.D. and Yau, K.-W., "The membrane current of single rod outer segment", *J. Physiol.*, 288, 589-611 (1979)
- [14] Baylor, D.A., Lamb, T.D. and Yau, K.-W., "Responses of retinal rods to single photons", *J. Physiol.*, 288, 613-634 (1979)
- [15] Belgum, J.H., Dvorak, D.R., McReynolds, J.S. and Miyachi, E.-I., "Push-pull effect of surround illumination on excitatory and inhibitory inputs to mudpuppy retinal ganglion cells", *J.Physiol.*, 388, 233-243 (1987)
- [16] Bennett, M.V.L. and Spray, D.C., "Gap junctions", Cold Spring Harbor Laboratory (1985)
- [17] Bilotta, J. and Abramov, I., "Spatial properties of goldfish ganglion cells", *J.Gen.Physiol.*, 93, 1147-1169 (1989)
- [18] Brink, P.R. and Fan, S., "Patch clamp recording from membranes which contain gap junction channels", *Biophys.J.*, 56, 579-593 (1989)
- [19] van Buskirk, R. and Dowling, J.E., "Isolated horizontal cells from carp retina demonstrate dopamine-dependent accumulation of cyclic AMP", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 7825-7829 (1981)
- [20] Byzov, A.L. and Trifonov, Y.A., "Ionic mechanisms underlying the nonlinearity of horizontal cell membrane", *Vision Res.*, 21, 1573-1578 (1981)
- [21] Cleland, B.G., Dubin, M.W. and Levick, W.R., "Sustained and transient neurones in the cat's retina and lateral geniculate nucleus", *J. Physiol.*, 217, 473-496 (1971)

- [22] Cleland, B.G., Levick, W.R. and Wässle, H., "Physiological identification of a morphological class of cat retinal ganglion cells", *J. Physiol.*, 248, 151-171 (1975)
- [23] Cohen, J.L., "The action of γ -aminobutyric acid on the horizontal cells of the skate retina", *Brain Res.*, 455, 366-369 (1988)
- [24] Cronin, J., "Mathematical aspects of Hodgkin-Huxley neural theory", Cambridge Univ. Press (1987)
- [25] Detwiler, P.B., Hodgkin, A.L. and McNaughton, P.A., "A surprising property of electrical spread in the network of rods in the turtle's retina", *Nature*, 274, 562-565 (1978)
- [26] Detwiler, P.B., Hodgkin, A.L. and McNaughton, P.A., "Temporal and spatial characteristics of the voltage response of rods in the retina of the snapping turtle", *J. Physiol.*, 300, 213-250 (1980)
- [27] Devries, S.H. and Schwartz, E.A., "Modulation of an electrical synapse between solitary pairs of catfish horizontal cells by dopamine and second messengers", *J. Physiol.*, 414, 351-375 (1989)
- [28] Djamgoz, M.A., "Electrophysiological characterization of the spectral sensitivities of horizontal cells in cyprinid fish retina", *Vision Res.*, 24, 1677-1687 (1984)
- [29] Djamgoz, M.A. and Laming, P.J., "Micro-electrode measurements and functional aspects of chloride activity in cyprined fish retina: Extracellular activity and intracellular activities of L- and C-type horizontal cells", *Vision Res.*, 27, 1481-1489 (1987)
- [30] Dowling, J.E. and Boycott, B.B., "Organization of the primate retina: electron microscopy", *Proc. R. Soc. Lond. B*, 166, 80-111 (1966)
- [31] Dowling, J.E. and Werblin F.S., "Organization of retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus* I. Synaptic structure", *J. Neurophysiol.*, 32, 315-338 (1969)
- [32] Dowling, J.E., "Dopamine: a retinal neuromodulator?", *Tins*, 236-240 (1986)
- [33] Dowling, J.E., "The retina", Belknap, Harvard (1987)

- [34] Dreher, B., Fukada, Y. and Rodieck, R.W., "Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculated nucleus of old-world primates", *J. Physiol.*, 258, 433-452 (1976)
- [35] Eckmiller, R., "Electronic simulation of the vertebrate retina", *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.*, BME-22, 4, 305-311 (1975)
- [36] Eeckman, F.H., Colvin, M.E. and Axelrod, T.S., "A retina-like model for motion detection", *IEEE IJCNN*, II, 247-249 (1989)
- [37] Ehinger, B., "Functional role of dopamine in the retina", *Progress in retinal research*, Chapter 8, 213-232, Pergamon Press (1986)
- [38] Enroth-Cugell, C. and Robson, J.G., "The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat", *J. Physiol.*, 187, 517-552 (1966)
- [39] 江角浩二, 金森卓郎, "鯉網膜L型水平細胞の動的応答様式", 豊橋技術科学大学, 情報工学系, 卒業論文 (1982)
- [40] 江角浩二, "網膜L型水平細胞の時空間メカニズム", 豊橋技術科学大学, 情報工学系, 修士論文 (1984)
- [41] Famiglietti, Jr., Kaneko, A. and Tachibana, M., "Neuronal architecture of on and off pathways to ganglion cells in carp retina", *Science*, 198, 1267-1269 (1977)
- [42] Fukurotani, K. and Hara, K.-I., "A dynamic model of the receptive field of horizontal cells for monochromatic lights", *Biol. Cybernetics*, 21, 221-226 (1976)
- [43] Fuortes, M.G.F., Schwartz, E.A. and Simon, E.J., "Colour-dependence of cone responses in the turtle retina", *J. Physiol.*, 234, 199-216 (1973)
- [44] Fuortes, M.G.F. and Simon, E.J., "Interaction leading to horizontal cell responses in the turtle retina", *J. Physiol.*, 240, 177-198 (1974)
- [45] 後藤昌義, "心臓の生理" 南江堂 (1984)
- [46] Gottesman, J. and Burkhardt, D.A., "Response properties of C-type horizontal cells in the retina of the bowfin", *Vision Res.*, 27, 2, 179-189 (1987)
- [47] Gouras, P., "Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells", *J. Physiol.*, 199, 533-547 (1968)

- [48] Granda, A.M. and Fulbrook, J.E., "Classification of turtle retinal ganglion cells", *J. Neurophysiol.*, 62, 723-737 (1989)
- [49] Hagins, W.A., Penn R.D. and Yoshikami, S., "Dark current and photocurrent in retinal rods", *Biophysical J.*, 10, 5, 380-412 (1970)
- [50] Hare, W.A. and Owen, W.G., "Spatial organization of the bipolar cells's receptive field in the retina of the tiger salamander", *J. Physiol.*, 421, 223-245 (1990)
- [51] Herscher, M.B. and Kolly, T.P., "Functional electronic model of the frog retina", *IEEE Trans. Mil. Electron.*, MIL-7, 2/3, 98-103 (1963)
- [52] Hidaka, S., Shingai, R., Dowling, J.E. and Naka, K-I., "Junctions form between catfish horizontal cells in culture", *Brain Res.*, 498, 53-63 (1989)
- [53] Hille, B., "Ionic channels of excitable membranes", Sinauer (1984)
- [54] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. and Katz, B., "Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of LOLIGO", *J. Physiol.*, 116, 424-448 (1952)
- [55] Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F., "Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of LOLIGO", *J. Physiol.*, 116, 449-472 (1952)
- [56] Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F., "The components of membrane conductance in the giant axon of LOLIGO", *J. Physiol.*, 116, 473-496 (1952)
- [57] Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F., "The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of LOLIGO", *J. Physiol.*, 116, 497-506 (1952)
- [58] Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F., "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *J. Physiol.*, 117, 500-544 (1952)
- [59] 市川一寿, "杆体外節における光情報伝送機構の理論モデル", *生体の科学*, 38, 4, 276-283 (1987)
- [60] 池野英利, "膜イオン電流とギャップ特性に基づく網膜水平細胞の時空間モデル", 豊橋技術科学大学, 情報工学系, 修士論文 (1985)

- [61] 池野英利, 榊原学, 臼井支朗, “イオン電流モデルによるウミウシB型視細胞学習メカニズム”, 信学技報, MBE87-112, 79-84 (1988)
- [62] Ishida, A.T., Kaneko, A. and Tachibana, M., “Responses of solitary retinal horizontal cells from *Carassius auratus* to L-glutamate and related amino acids”, J. Physiol., 348, 255-270 (1984)
- [63] Jacobs, G.H., “Cones and opponency”, Vision Res., 26, 1533-1541 (1986)
- [64] Kaas, J.H., “Why does the brain have so many visual areas?”, J. Cognitive Neuroscience, 1, 121-135 (1989)
- [65] Kamermans, M., van Dijk, B.W. and Spekrijse, H., “Lateral feedback from monophasic horizontal cells to cones in carp retina I. Experiment”, J. Gen. Physiol., 93, 681-694 (1989)
- [66] Kamermans, M., van Dijk, B.W. and Spekrijse, H., “Lateral feedback from monophasic horizontal cells to cones in carp retina II. A quantitative model”, J. Gen. Physiol., 93, 695-714 (1989)
- [67] 神山齊己, 榊原学, 臼井支朗, “網膜L型水平細胞の時空間特性—イオン電流モデルによるシミュレーション解析—”, 信学論 DII, J73-D-II, 3, 427-436 (1990)
- [68] Kaneko, A., “Physiological and morphological identification of horizontal, bipolar and amacrine cells in goldfish retina”, J. Physiol., 207, 623-633 (1970)
- [69] Kaneko, A., “Electrical connexions between horizontal cells in the dogfish retina”, J. Physiol., 213, 95-105 (1971)
- [70] Kaneko, A. and Shimazaki, H., “Effects of external ions on the synaptic transmission from photoreceptors to horizontal cells in the carp retina”, J. Physiol., 252, 509-522 (1975)
- [71] Kaneko, A. and Tachibana, M., “Retinal bipolar cells with double color-opponent receptive fields”, Nature, 239, 220-221 (1981)
- [72] Kaneko, A. and Stuart, A.E., “Coupling between horizontal cells in the carp retina revealed by diffusion of Lucifer yellow”, Neurosci. Lett., 47, 1-7 (1984)

- [73] Kaneko, A. and Tachibana, M., "Electrophysiological measurements of the spectral sensitivity of three types of cones in the carp retina", *Jpn. J. Physiol.*, 35, 355-365 (1985)
- [74] Kaneko, A. and Tachibana, M., "Effects of L-glutamate on the anomalous rectifier potassium current in horizontal cells of *Carassius auratus* retina", *J. Physiol.*, 358, 169-182 (1985)
- [75] Kaneko, A. and Tachibana, M., "Effects of γ -aminobutyric acid on isolated cone photo-receptors of the turtle retina", *J. Physiol.*, 373, 443-461 (1986)
- [76] Kaneko, A. and Tachibana, M., "Blocking effects of cobalt and related ions on the γ -aminobutyric acid-induced current in turtle retinal cones", *J. Physiol.*, 373, 463-479 (1986)
- [77] Kaneko A. and Tachibana, M., "Membrane properties of solitary retinal cells", *Progress in retinal research*, Chapter 5, 125-146, Pergamon Press (1986)
- [78] Kaneko, A., "The functional role of retinal horizontal cells", *Jpn. J. Physiol.*, 37, 341-358 (1987)
- [79] 金子章道, "色覚", 新生理科学体系 9, 感覚の生理学, 田崎京二・小川哲朗編, 264-277, 医学書院 (1989)
- [80] Kaplan, E. and Sharpley, R.M., "X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys", *J. Physiol.*, 330, 125-143 (1982)
- [81] Kato, S., "C-type horizontal cell responses to annular stimuli", *Exp. Eye Res.*, 28, 627-639 (1979)
- [82] Knapp, A.G. and Dowling, J.E., "Dopamine enhances excitatory amino acid-gated conductances in cultured retinal horizontal cells", *Nature*, 325, 437-439 (1987)
- [83] Koch, C., Marroquin, J. and Yuille, A., "Analog "neuronal" networks in early vision", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 4263-4267 (1986)
- [84] Kouyama, N. and Watanabe, K., "Gap-junctional contacts of luminosity-type horizontal cells in the carp retina: a novel pathway of signal conduction from the cell body to the axon terminal", *J. Comp. Neurol.*, 249, 404-410 (1986)

- [85] Kuffler, S.W., "Discharge patterns and functional organization of mammalian retina", *J. Neurophysiol.*, 16, 37-68 (1953)
- [86] 熊谷文治, "網膜内細胞の色覚情報処理機構", 豊橋技術科学大学, 情報工学系, 卒業論文 (1981)
- [87] Lam, D. M.-K. and Ayoub, G.S., "Biochemical and biophysical studies of isolated horizontal cells from the teleost retina", *Vision Res.*, 23, 4, 433-444 (1983)
- [88] Lamb, T.D., "Spatial properties of horizontal cell response in the turtle retina", *J. Physiol.*, 263, 239-255 (1976)
- [89] Land, E.H., "Recent advances in retinex theory and some implications for cortical computations: color vision and the nature image", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 5163-5169 (1983)
- [90] Lankheet, M.J.M., Molenaar, J. and van de Grind, W.A., "The spike generating mechanism of cat ganglion cells", *Vision Res.*, 29, 5, 505-517 (1989)
- [91] Lankheet, M.J.M., Molenaar, J. and van de Grind, W.A., "Frequency transfer properties of the spike generating mechanism of cat retinal ganglion cells", *Vision Res.*, 29, 12, 1649-1661 (1989)
- [92] Lankheet, M.J.M., Frens, M.A. and van de Grinde, W.A., "Spatial properties of horizontal cell responses in the cat retina", *Vision Res.*, 30, 9, 1257-1275 (1990)
- [93] Lasater, E.M. and Dowling, J.E., "Dopamine decreases conductance of the electrical junctions between cultured retinal horizontal cells", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 3025-3029 (1985)
- [94] Lasater, E.M., "Retinal horizontal cell gap junctional conductance is modulated by dopamine through a cyclic AMP-dependent protein kinase", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 7319-7323 (1987)
- [95] Llinás, R., Steinberg, I.Z. and Walton, K., "Relationship between presynaptic calcium current and postsynaptic potential in squid giant synapse", *Biophysical J.*, 33, 323-352 (1981)
- [96] Lipetz, L.E. and Kaneko, A., "Receptive field properties of the photopic luminosity horizontal cell of carp retina", *Vision Res.*, 24, 1947-1950 (1984)

- [97] Livingstone, M. and Hubel, D., "Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception", *Science*, 240, 740-749 (1988)
- [98] Lukasiewicz, P.D. and Werblin, F.S., "The spatial distribution of excitatory and inhibitory inputs to ganglion cell dendrites in the tiger salamander retina", *J. Neuroscience*, 10, 210-221 (1990)
- [99] Maguire, G., Maple, B., Lukasiewicz, P. and Werblin, F., " γ -Aminobutyric acid type B receptor modulation of L-type calcium channel current at bipolar cell terminals in the retina of the tiger salamander", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 10144-10147 (1989)
- [100] Malchow, R.P., Qian, H., Ripps, H. and Dowling, J., "Structure and functional properties of two types of horizontal cell in the skate retina", *J. Gen. Physiol.*, 95, 177-198 (1990)
- [101] 松本元, "神経興奮の現象と実体 (上)" 丸善 (1981)
- [102] Maturana, H.R., Lettvin, J.Y., McCulloch, W.S. and Pitts, W.H., "Anatomy and physiology of vision in the frog (*Rana pipiens*)", *J. Gen. Physiol.*, 43, 129-175 (1960)
- [103] Marmarelis, P.Z. and Naka, K.-I., "Spatial distribution of potential in a flat cell", *Biophysical J.*, 12, 1515-1532 (1976)
- [104] Marr, D., "ビジョン—視覚の計算理論と脳内表現— (乾敏郎, 安藤広志訳)", 産業図書 (1987)
- [105] McMahon, D.G., Knapp, A.G. and Dowling, J.E., "Horizontal cell gap junctions: Single-channel conductance and modulation by dopamine", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 7639-7643 (1989)
- [106] Mead, C., "Analog VLSI and neural systems", Addison Wesley (1989)
- [107] Mead, C. and Mahowald, M., "A silicon model of early visual processing", *Neural Networks*, 1, 91-97 (1988)
- [108] 御手洗玄洋, "S 電位—その origin と色光感曲線—", *生体の科学*, 15, 6, 38-46 (1964)
- [109] 御手洗玄洋, "視覚路の色覚情報伝達", *テレビジョン*, 23, 10, 765-774 (1969)

- [110] 御手洗玄洋, “網膜 S 電位の chromatic type(C-type) に於ける桿体の関与性について”, 日本眼科学会雑誌, 76, 9, 860-867 (1972)
- [111] 御手洗玄洋, “脊椎動物網膜の情報処理機構”, 神経研究の進歩, 16, 4, 575-585 (1972)
- [112] Mitarai, G., Asano, T. and Miyake, Y., “Identification of five types of S-potential and their corresponding generating sites in the horizontal cells of the carp retina”, Jpn. J. Ophthalmology, 18, 161-176 (1974)
- [113] 御手洗玄洋, “色覚の神経機構”, テレビジョン, 29, 12, 968-977 (1975)
- [114] 御手洗玄洋, “色覚の発生機序”, 臨床眼科, 31, 9, 1123-1133 (1977)
- [115] Mitarai, G., Goto, T. and Takagi, S., “Receptive field arrangement of color-opponent bipolar and amacrine cells in the carp retina”, Sensory porcesses, 2, 375-382 (1978)
- [116] 御手洗玄洋, “色覚”, Potomedicine and photobiology, 1, 109-124 (1979)
- [117] Mitarai, G., Usui, S. and Takabayashi, A., “Particular type of chromatic responses and arrangement of all the horizontal cell types in the mugil retina”, Biomedical Res., 3, 137-142 (1982)
- [118] 御手洗玄洋, “網膜の色覚生理—その神経機構—”, 眼科 Mook, 16, 37-50 (1982)
- [119] 御手洗玄洋, 臼井支朗, 榊原学, 八木哲也, “鯉網膜 L 型水平細胞の時空間メカニズムとその性質”, 環研年報, 34, 47-49 (1983)
- [120] Miyachi, E.-I. and Murakami, M., “Decoupling of horizontal cellls in carp and turtle retinae by intracellular injection of cyclic AMP”, J. Physiol., 419, 213-224 (1989)
- [121] 宮地寿人, 臼井支朗, “細胞間結合と網膜水平細胞層”, 信学技報, MBE85-84, 65-72 (1985)
- [122] 宮地寿人, “網膜水平細胞の時空間機構”, 豊橋技術科学大学, 情報工学系, 修士論文 (1986)
- [123] Murakami, M., Ohtsu, K. and Ohtsuka, T., “Effects of chemicals on receptors and horizontal cells in the retina”, J. Physiol., 227, 899-913 (1972)
- [124] Murakami, M., Shimoda, Y., Nakatani, K., Miyachi, E.-I. and Watanabe, S.-I., “GABA-mediated negative feedback from horizontal cells to cones in carp retina”, Jpn. J. Physiol., 32, 911-926 (1982)

- [125] Murakami, M., Shimoda, Y., Nakatani, K., Miyachi, E.-I. and Watanabe, S.-I., "GABA-mediated negative feedback and color opponency in carp retina", *Jpn. J. Physiol.*, 32, 927-935 (1982)
- [126] Murakami, M. and Takahashi, K.-I., "Calcium action potential and its use for measurement of reversal potentials of horizontal cell responses in carp retina", *J. Physiol.*, 386, 165-180 (1987)
- [127] Naka, K.-I. and Rushton, W.A.H., "S-potentials from colour units in the retina of fish (Cyprinidae)", *J. Physiol.*, 185, 536-555 (1966)
- [128] Naka, K.-I. and Rushton, W.A.H., "An attempt to analyse colour reception by electrophysiology", *J. Physiol.*, 185, 556-586 (1966)
- [129] Naka, K.-I. and Rushton, W.A.H., "S-potentials from luminosity units in the retina of fish (Cyprinidae)", *J. Physiol.*, 185, 587-599 (1966)
- [130] Naka, K.-I. and Rushton, W.A.H., "The generation and spread of S-potential in the fish (Cyprinidae)", *J. Physiol.*, 192, 437-461 (1967)
- [131] Naka, K.-I., "Factors influencing the time course of S-potentials resulting from brief flashes", *J. Physiol.*, 200, 373-385 (1969)
- [132] Nathans, J., et al., "Molecular genetics of human blue cone monochromacy", *Science*, 245, 831-838 (1989)
- [133] Nelson, R., Famiglietti, E.V. Jr. and Kolb, H., "Intracellular staining reveals different levels of stratification for on- and off-center ganglion cells in cat retina", *J. Neurophysiol.*, 41, 2, 472-483 (1978)
- [134] Neumeyer, C. and Arnold, K., "Tetrachromatic color vision in the goldfish becomes trichromatic under white adaptation light of moderate intensity", *Vision Res.*, 29, 1719-1727 (1989)
- [135] Normann, R.A. and Pochobradský, J., "Oscillations in rod and horizontal cell membrane potential: evidence for feedback to rods in the vertebrate retina", *J. Physiol.*, 261, 15-29 (1976)

- [136] Normann, R.A. and Perlman, I., "Background and bleaching adaptation in luminosity type horizontal cells in the isolated turtle retina", *J. Physiol.*, 421, 321-341 (1990)
- [137] Nunn, B.J. and Baylor, D.A., "Visual transduction in retinal rods of the monkey *Macaca fascicularis*", *Nature*, 299, 726-728 (1982)
- [138] O'Bryan, P.M., "Properties of the depolarizing synaptic potential evoked by peripheral illumination in cones of the turtle retina", *J. Physiol.*, 235, 207-223 (1973)
- [139] O'Dell, T.J. and Christensen, B.N., "Horizontal cells isolated from catfish retina contain two types of excitatory amino acid receptors", *J. Neurophysiol.*, 61, 1097-1109 (1989)
- [140] Ohtsuka, T., "Relation of spectral types to oil droplets in cones of turtle retina", *Science*, 229, 874-877 (1985)
- [141] Ohtsuka, T., "Spectral sensitivities of seven morphological types of photoreceptors in the retina of the turtle, *Geoclemys reevesii*", *J. Comp. Neurol.*, 237, 145-154 (1985)
- [142] Ohtsuka, T. and Kouyama, N., "Physiological and morphological studies of cone-horizontal cell connections in the turtle retina", *Neuroscience Res., Suppl.*, 69-84 (1986)
- [143] Ohtsuka, T. and Kouyama, N., "Electron microscopic study of synaptic contacts between photoreceptors and HRP-filled horizontal cells in the turtle retina", *J. Comp. Neurol.*, 250, 141-156 (1986)
- [144] Orlov, O.Yu. and Maksimova, E.M., "S-potential sources as excitation pools", *Vision Res.*, 5, 573-582 (1965)
- [145] Perlman, I. and Normann, R.A., "Short-wavelength input to luminosity-type horizontal cells in the turtle retina", *Vision Res.*, 19, 903-906 (1979)
- [146] Perlman, I., Normann, A., Itzhaki, A. and Daly, S.J., "Chromatic and spatial information processing by red cones and L-type horizontal cells in the turtle retina", *Vision Res.*, 25, 543-549 (1985)

- [147] Piccolino, M. and Gerschenfeld, H.M., "Characteristics and ionic processes involved in feedback spikes of turtle cones", *Proc. R. Soc. Lond. B*, 206, 439-463 (1980)
- [148] Piccolino, M., Neyton, J. and Gerschenfeld, H., "Center-surround antagonistic organization in small-field luminosity horizontal cells of turtle retina", *J. Neurophysiol.*, 45, 363-375 (1981)
- [149] Piccolino, M. and Neyton, J., "The feedback effect from luminosity horizontal cells to cones in the turtle retina: A key to understanding the response properties of the horizontal cells", *The S-potential*, 161-179, Alan R. Liss, Inc. New York (1982)
- [150] Piccolino, M., Neyton, J. and Gerschenfeld, H.M., "Decrease of gap junction permeability induced by dopamine and cyclic adenosine 3':5'-monophosphate in horizontal cells of turtle retina", *J. Neuroscience*, 4, 2477-2488 (1984)
- [151] Piccolino, M., Witkovsky, P. and Trimarchi, C., "Dopaminergic mechanisms underlying the reduction of electrical coupling between horizontal cells of the turtle retina induced by d-amphetamine, bucuculline, and veratridine", *J. Neuroscience*, 7, 2273-2284 (1987)
- [152] Poggio, T., Torre, V. and Koch, C., "Computational vision and regularization theory", *Nature*, 317, 314-319 (1985)
- [153] Poggio, T. and Koch, C., "Synapses that compute motion", *Scientific American*, 255, 5, 46-52 (1987)
- [154] Richards, W., "Why rods and cones?", *Biol. Cybernetics*, 33, 125-135 (1979)
- [155] Richter, A. and Simon, E.J., "Electrical responses of double cones in the turtle retina", *J. Physiol.*, 242, 673-683 (1974)
- [156] Rodieck, D.W., "Quantitative analysis of cat retinal ganglion cell response to visual stimuli", *Vision Res.*, 5, 583-601 (1965)
- [157] Rogawski, M.A., "New directions in neuro-transmitter action: dopamine provides some important clues", *TINS*, 10, 5, 200-205 (1987)
- [158] Rueckl, J.G., Cave, K.R. and Kosslyn, S.M., "Why are 'what' and 'where' processed by separate cortical visual systems? A computational investigation", *J. Cognitive Neuroscience*, 1, 171-186 (1989)

- [159] Saito, T. and Kujiraoka, T., "Physiological and morphological identification of two types of on-center bipolar cells in the carp retina", *J. Comp. Neurol.*, 205, 161-170 (1982)
- [160] Sakakibara, M. and Mitarai, G., "Chromatic properties of bipolar cells in the carp retina", *Color research and application*, 7, 2, 178-181 (1982)
- [161] 猿山秀一, "視覚系のシミュレーションモデル — L型水平細胞 —", 豊橋技術科学大学, 情報工学系, 卒業論文 (1981)
- [162] 猿山秀一, "網膜水平細胞の時空間メカニズムに関する研究", 豊橋技術科学大学, 情報工学系, 修士論文 (1983)
- [163] Schade, O.H. Sr., "Optical and photoelectric analog of the eye", *J. Opt. Soc. Am.*, 46, 721-739 (1956)
- [164] Schiller, P.H., "Central connections of the retinal ON and OFF pathways", *Nature*, 297, 580-583 (1982)
- [165] Schiller, P.H., "The central visual system", *Vision Res.*, 26, 1351-1386 (1986)
- [166] Schiller, P.H., Sandell, J.H. and Maunsell, J.H.R., "Functions of the ON and OFF channels of the visual system", *Nature*, 322, 824-825 (1986)
- [167] Schnapf, J.L., Kraft, T.W. and Baylor, D.A., "Spectral sensitivity of human cone photoreceptors", *Nature*, 325, 439-441 (1987)
- [168] Schwartz, E.A., "Calcium-independent release of GABA from isolated horizontal cells of the toad retina", *J. Physiol.*, 323, 211-227 (1982)
- [169] Shiells, R.A., Falk, G. and Naghshineh, S., "Action of glutamate and aspartate analogues on rod horizontal and bipolar cells", *Nature*, 294, 592-594 (1981)
- [170] Shigematsu, Y. and Yamada, M., "Effects of dopamine on spatial properties of horizontal cell responses in the carp retina", *Neurosci. Res.*, Supplement 8, 69-80 (1988)
- [171] Shingai, R. and Christensen, B.N., "Sodium and calcium currents measurement in isolated catfish horizontal cells under voltage clamp", *Neuroscience*, 10, 3, 893-897 (1983)

- [172] Siminoff, R., "Dynamics of the cone-horizontal circuit in the turtle retina", *Biol. Cybernetics*, 52, 1-14 (1985)
- [173] Skrzypek, J. and Werblin, F., "Lateral interactions in absence of feedback to cones", *J. Neurophysiol.*, 49, 4, 1007-1016 (1983)
- [174] Smith, T.G.Jr, Lecar, H. and Redman, S.J., "Voltage and patch clamping with microelectrodes", *Am. Physiol. Soc.* (1985)
- [175] Spekreijse, H. and Norton, A.L., "The dynamic characteristics of color-coded S-potentials", *J. Gen. Physiol.*, 56, 1-15 (1970)
- [176] Spekreijse, H., Wagner, H.G. and Wolbarsht, M.L., "Spectral and spatial coding of ganglion cell responses in goldfish retina", *J. Neurophysiol.*, 35, 73-86 (1972)
- [177] Stell, W.K. and Lightfoot, D.O., "Color-specific interconnections of cones and horizontal cells in the retina of the goldfish", *J. Comp. Neurol.*, 159, 473-502 (1975)
- [178] Stell, W.K., "Horizontal cell axons and axon terminals in goldfish retina", *J. Comp. Neurol.*, 159, 503-519 (1975)
- [179] Sutro, L.L., "Advanced sensor and control system studies", MIT Instrumental Lab., R-519 (1966)
- [180] Svatetichin, G., "The cone action potential", *Acta Physiol. Scand.*, 29, Suppl., 106, 565-600 (1953)
- [181] Tachibana, M., "Membrane properties of solitary horizontal cells isolated from goldfish retina", *J. Physiol.*, 321, 141-161 (1981)
- [182] Tachibana, M., "Ionic currents of solitary horizontal cells isolated from goldfish retina", *J. Physiol.*, 345, 329-351 (1983)
- [183] Tachibana, M., "Solitary horizontal cells in culture—I. Their electrical properties", *Vision Res.*, 23, 11, 1209-1216 (1983)
- [184] 立花政夫, "成熟脊椎動物からの網膜神経細胞の単離と培養", *生体の科学*, 34, 5, 405-411 (1983)

- [185] Tachibana, M. and Kaneko, A., " γ -Aminobutyric acid acts at axon terminals of turtle photoreceptors: Difference in sensitivity among cell types", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 7961-7964 (1984)
- [186] Tachibana, M., "Permeability changes induced by L-glutamate in solitary retinal horizontal cells isolated from *Carassius auratus*", *J. Physiol.*, 358, 153-167 (1985)
- [187] Takahashi, K.-I. and Murakami, M., "Calcium action potential in ON-OFF transient amacrine cell of the carp retina", *Brain Res.*, 456, 29-37 (1988)
- [188] Tasaki, I. and Singer, I., "Some problems involved in electric measurements of biological systems", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 148, 36-53 (1968)
- [189] Tauchi, M., Yang, X.-L. and Kaneko, A., "Depolarizing responses of L-type external horizontal cells in the goldfish retina under intense chromatic background", *Vision Res.*, 24, 867-870 (1984)
- [190] Teeters, J.L., "Retinal research via supercomputer", *IEEE ICNN* (San Diego), (1988)
- [191] Teranishi, T., "Lateral spread of light-induced response at the cell body and axon terminal levels of external horizontal cells in the carp retina", *Jpn. J. Physiol.*, 33, 417-428 (1983)
- [192] Teranishi, T., Kato, S. and Negishi, K., "Lateral spread of S-potential components in the carp retina", *Exp. Eye Res.*, 34, 389-399 (1982)
- [193] Teranishi, T., Negishi, K. and Kato, S., "Dopamine modulates S-potential amplitude and dye-coupling between external horizontal cells in carp retina", *Nature*, 301, 243-246 (1983)
- [194] Tomita, T., "Electrophysiological study of the mechanisms subserving color coding in the fish retina", *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, 30, 559-566 (1965)
- [195] Tomita, T., Kaneko, A., Murakami, M. and Pauter, E.L., "Spectral response curves of single cones in the carp", *Vision Res.*, 7, 519-531 (1967)
- [196] Tornqvist, K., Yang, X.-L. and Dowling, J.E., "Modulation of cone horizontal cell activity in the teleost fish retina. III. Effects of prolonged darkness and dopamine on electrical coupling between horizontal cells", *J. Neuroscience*, 8, 2279-2288 (1988)

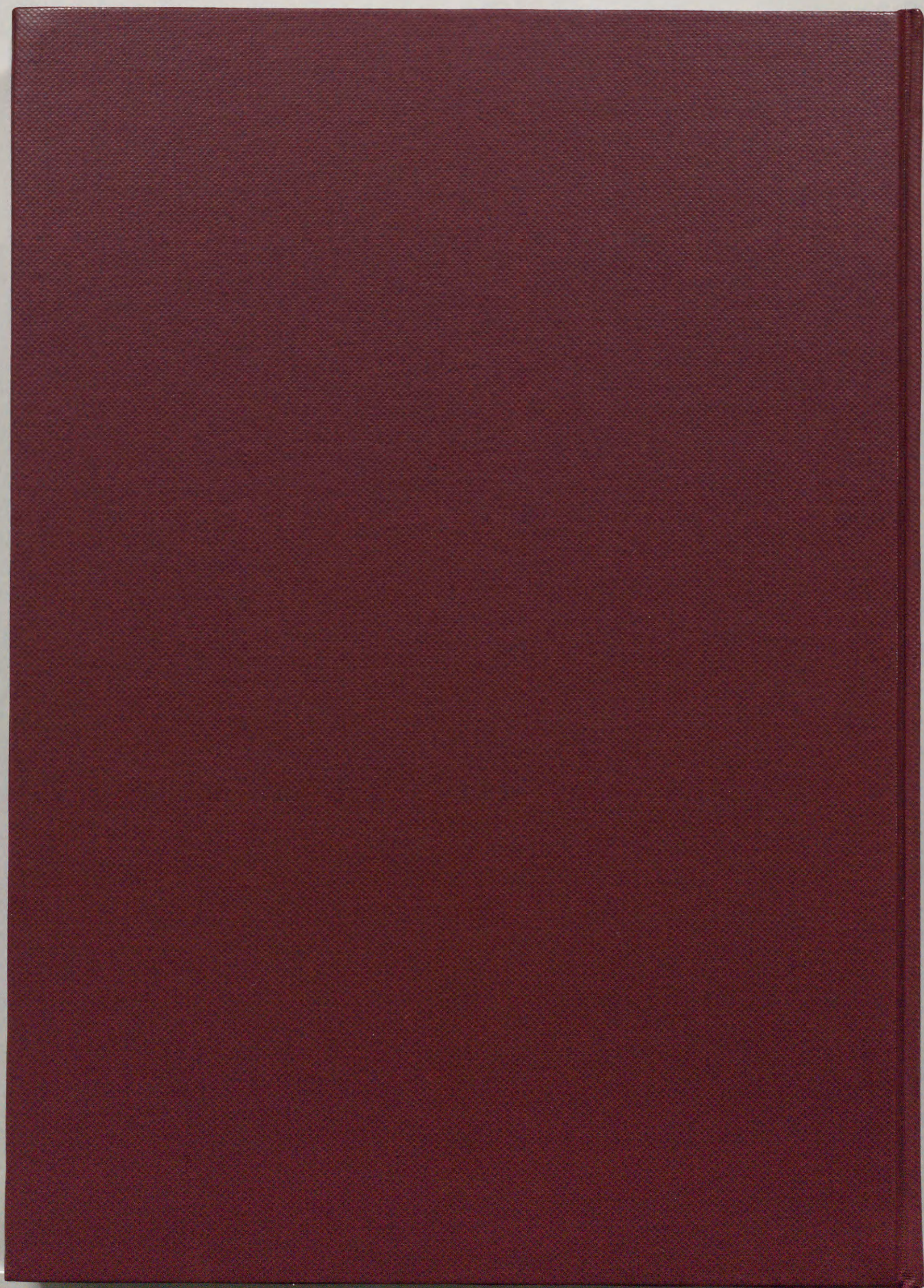
- [197] Toyoda, J., Kujiraoka, T. and Fujimoto, M., "The role of L-type horizontal cells in the opponent-color process", *Color research and application*, 7, 152-154 (1982)
- [198] Toyoda, J.-I. and Fujimoto, M., "Analysis of neural mechanisms mediating the effect of horizontal cell polarization", *Vision Res.*, 23, 1143-1150 (1983)
- [199] Tranchina, D., Gordon, J., Shapley, R. and Toyoda, J.-I., "Linear information processing in the retina: A study of horizontal cell responses", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 6540-6542 (1981)
- [200] Tsukamoto, Y., Yamada M. and Kaneko, A., "Morphological and physiological studies of rod-driven horizontal cells with special reference to the question of whether they have axons and axon terminals", *J. Comp. Neurol.*, 255, 305-316 (1987)
- [201] Umino, O., Watanabe, K. and Hashimono, Y., "Neural mechanisms of chromatic adaptation in L-type cone horizontal cells of the carp retina", *Jpn. J. Physiol.*, 39, 725-742 (1989)
- [202] Usui, S., Mitarai, G., Sakakibara, M. and Takabayashi, A., "Analysis of dynamics and nonlinearity in the response of retinal neurons", *U.S.-Japan Joint Seminar*, 163-169 (1979)
- [203] Usui, S., Mitarai, G., Sakakibara, M., "Discrete nonlinear reduction model for horizontal cell response in the carp retina", *Vision Res.*, 23, 4, 413-420 (1983)
- [204] 臼井支朗, 猿山秀一, 八木哲也, 榊原学, 御手洗玄洋, "網膜L型水平細胞の非線形時空間メカニズム", *信学技報*, MBE82-80, 21-26 (1983)
- [205] 臼井支朗, 猿山秀一, 御手洗玄洋, 榊原学, 八木哲也, "脊椎動物網膜の視覚センサ機能と構造", *バイオメカニズム*, 7, 41-49 (1984)
- [206] 臼井支朗, 江角浩二, 八木哲也, 御手洗玄洋, "網膜L型水平細胞層の構造と空間特性", *信学技報*, MBE83-102, 97-102 (1984)
- [207] 臼井支朗, 江角浩二, 池野英利, "網膜生理から見た人工網膜の基本構造", *電子情報通信学会総全大*, 2767, 148-2 (1984)
- [208] 臼井支朗, 池野英利, 御手洗玄洋, "鯉網膜外網状層の時空間機構と人工網膜", *第23回日本ME学会大会*, 6-1-7, 502-503 (1984)

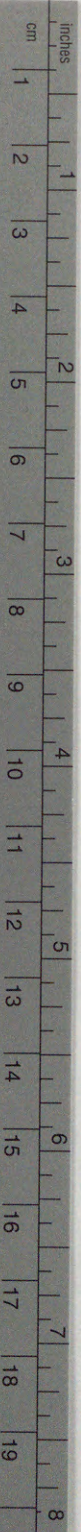
- [209] 臼井支朗, 池野英利, 宮地寿人, 村瀬一之, “網膜水平細胞層の再構成”, 信学技報, MBE84-86, 23-31 (1985)
- [210] 臼井支朗, 宮地寿人, “シミュレーションによる網膜水平細胞層の時空間特性”, 昭60年度電子通信学会情報・システム部門全国大会, S7-3 (1985)
- [211] 臼井支朗, “細胞膜生理と神経回路”, 計測と制御, 25, 2, 113-118 (1986)
- [212] Usui, S., Kamiyama, Y. and Sakakibara, M., “Physiological engineering model of the retinal horizontal cell layer”, ICNN (San Diego), 87-93 (1988)
- [213] 臼井支朗, 池野英利, “膜イオン電流に基づく単離網膜水平細胞応答の再構成”, 電気学会論文誌, 108-C, 478-484 (1988)
- [214] 臼井支朗, 森徹, 村瀬一之, “最尤推定法による膜電流雑音解析”, 電気学会論文誌, 108-C, 949-956 (1988)
- [215] 臼井支朗, 白川正輝, 中内茂樹, “シミュレーションにおける数値積分法の問題点と評価”, 信学技報, MBE88-83, 17-24 (1988)
- [216] Usui, S., Kamiyama, Y. and Sakakibara, M., “Physiological engineering model of the retinal horizontal cell layer”, SPIE, 1192, 548-559 (1989)
- [217] 臼井支朗, 池野英利, 神山斉己, “イオン電流機構に基づく神経細胞ネットワークシミュレーション”, 病態生理, 8, 4, 337-342 (1989)
- [218] 臼井支朗, “ニューロコンピューティングへの期待” 信学論 DII, J73-D-II, 8, 1148-1149 (1990)
- [219] Wässle, H., Peichl, L. and Boycott, B.B. F.R.S., “Morphology and topography of on- and off-alpha cells in the cat retina”, Proc. R. Soc. Lond. B, 212, 157-175 (1981)
- [220] Wässle, H., Boycott, B.B. F.R.S. and Illing, R.-B., “Morphology and mosaic of on- and off-beta cells in the cat retina and some functional considerations”, Proc. R. Soc. Lond. B, 212, 177-195 (1981)
- [221] Watanabe, M. and Rodieck R.W., “Parasol and midget ganglion cells of the primate retina”, J. Comp. Neurol., 289, 434-454 (1989)
- [222] Weiler, R. and Wagner, H.-J., “Light-dependent change of cone-horizontal cell interaction in carp retina”, Brain Res., 298, 1-9 (1984)

- [223] Werblin, F.S. and Dowling, J.E., "Organization of the retina of the mudpuppy, *Necturus maculosus*. II. Intracellular recording", J. Neurophysiol., 32, 339-355 (1969)
- [224] Werblin, F.S., "Anomalous rectification in horizontal cells", J. Physiol., 244, 639-657 (1975)
- [225] Werblin, F.S., Maguire, G., Lukasiewicz, P., Eliasof, S. and Wu, S.M., "Neural interactions mediating the detection of motion in the retina of the tiger salamander", Visual Neurophysiol., 62, 3, 738-749 (1989)
- [226] Winslow, R.L., "Bifurcation analysis of nonlinear retinal horizontal cell models I. Properties of isolated cells", J. Neurophysiol., 62, 738-749 (1989)
- [227] Winslow, R.L., Miller, R.F. and Ogden, T.E., "Functional role of spines in the retinal horizontal cell network", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 387-391 (1989)
- [228] Witkovsky, P., Stone, S. and Besharse, C., "The effects of dopamine and related ligands on photoreceptor to horizontal cell transfer in XENOPUS retina", Biomedical Res., 9, 93-107 (1988)
- [229] Wu, S. M., "Changes in response waveform of retinal horizontal cells during dark and light adaptation", Vision Res., 27, 2, 143-150 (1987)
- [230] Wu, S. M., "Synaptic connections between neurons in living slices of the larval tiger salamander retina", J. Neuroscience Methods, 20, 139-149 (1987)
- [231] Yagi, T., "Interaction between the soma and the axon terminal of retinal horizontal cells in *Cyprinus carpio*", J. Physiol., 375, 121-135 (1986)
- [232] Yagi, T. and Kaneko, A., "The axon terminal of goldfish retinal horizontal cells: a low membrane conduction measured in solitary preparations and its implication to the signal conduction from soma", J. Neurophysiol., 59, 2, 482-494 (1988)
- [233] Yagi, T., "Dynamics of signal conduction from soma to axon terminal of the teleost retinal horizontal cell: In vivo, in vitro and model studies", Vision Res., 29, 375-384 (1989)
- [234] Yamada, M. and Tauchi, M., "Oscillatory photoresponses of rods in the light-adapted bullfrog retina", Biomedical Res., 3, 143-147 (1982)

- [235] Yamada, M., Shigematsu, Y. and Fuwa, M., "Latency of horizontal cell response in the carp retina", *Vision Res.*, 25, 767-774 (1985)
- [236] Yamada, M. and Yasui, S., "Measurement of DC and AC spectral sensitivities of retinal horizontal cells by "voltage clamp by light"", *J. Neurosci. Methods*, 24, 65-72 (1988)
- [237] Yanagihara, K., Noma, A. and Irisawa, H., "Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments", *Jpn. J. Physiol.*, 30, 841-857 (1980)
- [238] Yang, X.-L., Tauchi, M. and Kaneko, A., "Quantitative analysis of photoreceptor inputs to external horizontal cells in the goldfish retina", *Jpn. J. Physiol.*, 32, 399-420 (1982)
- [239] Yang, X.-L., Tauchi, M. and Kaneko, A., "Convergence of signals from red-sensitive and green-sensitive cones onto L-type external horizontal cell of the goldfish retina", *Vision Res.*, 23, 371-380 (1983)
- [240] Yang, X.-L., Tornqvist, K. and Dowling, J.E., "Modulation of cone horizontal cell activity in the teleost fish retina. I. Effect of prolonged darkness and background illumination on light responsiveness", *J. Neuroscience*, 8, 2259-2268 (1988)
- [241] Yang, X.-L., Tornqvist, K. and Dowling, J.E., "Modulation of cone horizontal cell activity in the teleost fish retina. II. Role of interplexiform cells and dopamine in regulating light responsiveness", *J. Neuroscience*, 8, 2269-2278 (1988)
- [242] Yang, X.-L. and Wu, S.M., "Modulation of rod-cone coupling by light", *Science*, 244, 352-354 (1989)
- [243] Yang, X.-L. and Wu, S.M., "Effects of prolonged light exposure, GABA, and glycine on horizontal cell responses in tiger salamander retina", *J. Neurophysiol.*, 61, 1025-1035 (1989)
- [244] 安田稔, 山口幸也, 福島邦彦, 長田昌次郎, "視覚系受容野の電子回路モデル", *信学論 C*, 54, 6, 514-521 (1971)
- [245] Yasui, S. and Yamada, M., "H1 horizontal cells of carp retina have different postsynaptic mechanisms to mediate short- versus long-wavelength visual signals", *Exp. Brain Res.*, 74, 256-262 (1989)

- [246] Yau, K.-W. and Baylor, D.A., "Cyclic GMP-activated conductance of retinal photoreceptor cells", *Ann. Rev. Neurosci.*, 12, 289-327 (1989)
- [247] Yazulla, S., "Cone input to horizontal cells in the turtle retina", *Vision Res.*, 16, 727-735 (1976)
- [248] Yazulla, S., "Stimulation of GABA release from retinal horizontal cells by potassium and acidic amino acid agonists", *Brain Res.*, 275, 61-74 (1983)





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

