

初期視覚における
網膜の情報処理に関する研究

目次

1	序論	155
2	網膜の視覚機能	160
3	視細胞・水平細胞の神経回路網	168
3.1	まえがき	168
3.2	神経回路網の定式化	169
3.3	視細胞・水平細胞の神経回路網と等価回路モデル	176
3.4	生理学実験との比較	183
3.5	ドーパミンの効果	186
3.6	考察	189
3.7	むすび	192
	付録 3.A	194
	付録 3.B	195
4	双極細胞の情報処理	197
4.1	まえがき	197
4.2	外網膜神経回路と標準正則化問題	198
4.3	双極細胞のモデルと機能	202
4.4	順応による変化	208
4.5	考察	213
4.6	むすび	215
5	双極細胞の六角格子モデル	217
5.1	まえがき	217
5.2	双極細胞の六角配列モデル	218
5.3	シミュレーション	223
5.4	むすび	225
	付録 5.A	225
6	結論	229

第1章

序論

生物の神経系を一つの情報処理システムとしてみると、電子計算機を始めとする現在の情報処理装置ではとても実現できないような高度の情報処理能力を多数備えていることが分かる。例えば、視覚というものは、それを使っている我々にとっては単純で、何らの努力を必要としないもののように思える。我々は多くの対象の形、構造、空間配置を非常にすばやく、普通非常に正確に知覚することができる。しかし、環境内にすでに存在している光から画像を作り出し、さらにその画像を解釈できる機械を製作するのは、非常に困難なことである。従来の画像処理の方法は、画像情報を直列逐次的にデジタル処理するというものである。即ち従来の方法は、元来並列に配列された画素の集合である画像を一画素ごとに取りだし、CPUが演算しているのである。当然のことながらこの方法は、計算時間および計算に必要なメモリ容量の過多を招く。従って、現状の方法では実時間での画像処理が要求されるロボットビジョン等の応用に限界が見えている。

一方、生体において網膜は、時間・空間に係わる外界の複雑な色彩画像情報を並列に受容し、瞬時に中枢での視覚発現に必要な情報を実時間並列アナログ処理によって抽出し、視中枢へと送り出しているのである。

このような仕事を生物の神経系はいとも容易に行なっているのであるから、生物の神経系の情報処理のメカニズムを調べて、新しい情報処理システムの設計原理を得ようとするのは、ごく自然のことである。従って、神経系の持つこのような情報処理能力がいったいどのようなメカニズムに起因しているかを知ることは、生理学の研究者だけでなく工学者にとっても大きな関心事となりつつある。

第1章 序論

視覚神経系における情報処理のメカニズムを解明しようとして行なわれている生理学の主流は電気生理学である。つまり、コイ、カメ、ネコ、サル等の実験動物の網膜や大脳に直径 $1\mu\text{m}$ 以下というような細い電極を差し込んで、その時電極の先端にたまたま触れた単一のニューロンが、種々の視覚刺激に対してどのように反応するかを電気信号として観測するのである。ところでヒトの網膜および大脳にはそれぞれ1億個、100億個以上のニューロンがあるとされており、これらが複雑に影響しあって反応し、複雑な高度の並列回路を形成しているのであるから、この並列回路の中の一つのニューロンの反応だけを観測して、神経系の一つのまとまったシステムとしての働きや、その全体の構造を推定するのは決して容易なことではない。

そこで、神経系の働きを単純化あるいは抽象化したモデルを組み立てて、そのモデルをもとに神経系の働きを調べようとする試みがなされるようになってきた。モデルは、うまく利用すれば、神経系のメカニズムを解明し理解するための一つの有力な手段になる。また、それはそのまま神経系の長所を取り入れた新しい情報処理システム的设计原理の開発にもつながる。つまり神経回路モデルの研究は、生理学等の成果を工学的応用に結び付けるためのもっとも直接的な手段である。

モデルとしては、神経系の反応状態を数学的に記述した数学モデル、電子計算機でモデルの反応をシミュレートする電子計算機モデル、電子回路(ハードウェア)で組み立てた電子回路モデル、あるいは、ある種の化学反応が神経回路の反応に類似した性質を示すことに注目した化学モデルなど種々のものが考えられている。

モデルを組み立てる時には通常、神経系の持っているすべての性質をそのまま模倣するのではなく、神経系の示す特定の機能に注目し、その機能に対して本質的な働きをしていると考えられる性質だけを選びだし抽象化してモデルに取り入れることになる。従って、例えば同じ網膜のモデルを作る場合にも、その中で何が本質的であると考ええるかによって種々の異なったモデルが出来上がる。使用目的によっては、必ずしもすべての点で神経系に忠実なモデルが最も優れているとは言い切れない。むしろ枝葉末節に至るような現象を取り除いて本質的な機能を浮き出させるのがモデルの重要な役割の一つであると考えられる。

従って、モデルの導入は神経系の働きを単に解明し理解するのに役立つのみでなく、工学者が神経系の優れた性質を情報処理装置の設計に取り入れようとする場合

第1章 序論

にもモデルの果たす役割は少なくない。

本論文では、視覚神経系に関して特に網膜の視細胞、水平細胞および双極細胞のなす神経回路について、等価電気回路による数学モデルを導入し、過去の生理学の研究成果と照らし合わせ、そのメカニズムを情報処理という観点から考察する。

脊椎動物の網膜は、多種の神経細胞が層状に配列する二次元多層神経回路網であり、単に外界を二次元画面へと投影しているのではなく、投影された像から色、形状などの情報を抽出する時空間フィルタとして働いている。

生理学的、形態学的研究から、網膜では同種の細胞どうしが互いに電気シナプスで結合し、層状構造を成していることが分かっている。この構造を生理学ではシンシチウムと呼ぶ。例えば、視細胞どうし、水平細胞どうし、アマクリン細胞どうしなどは各々シンシチウムを形成する^{[1],[2],[3],[4],[5]}。視覚情報は、これらの複数のシンシチウム間のフィードバックを含む複雑な相互干渉により処理されている。また、網膜の神経組織からタンパク質分解酵素を使って単一の細胞を分離し培養する技術が開発され、個々の細胞の膜特性を計測することが可能になったため、網膜の構成ニューロンの電氣的、化学的特性がかなり明らかになった。先にも述べたように、これらの成果から網膜の情報処理機構を解明するためには、個々の構成ニューロンの電氣的、化学的特性から実際の網膜の構造までを反映し、回路網の時空間特性を的確に記述する数学モデルを構成することが必要である。

従来、視細胞シンシチウムや水平細胞シンシチウムを例に、シンシチウムを抵抗平板として扱う連続的なモデルや、個々の細胞の離散性を反映した離散的なモデルが提唱され、時空間特性の解析が行われてきた^{[2],[4],[6],[7],[8]}。しかしながらこれらの解析は視細胞シンシチウムのみ、または水平細胞シンシチウムのみといった単一シンシチウムの解析にとどまり、シンシチウム間の相互作用については考慮されなかった。一方、Krausz and Naka^[9]あるいはYagi^[10]によってシンシチウム間の相互作用を考慮したモデルが提唱されたが、空間特性のみの記述にとどまり、時空間特性には言及していない。これに対し、本論文ではシンシチウム間の相互作用を考慮し、回路網の時空間特性を的確に記述する数学モデルを提唱する。

近年、網膜の機能をアナログ CMOS 集積回路、即ちビジョンチップとして実現し、人工網膜を開発するという画期的な試みが始まった^{[11],[12],[13],[14]}。ビジョンチップ

第1章 序論

は画像入力センサを持ち、エッジ検出等の初期視覚アルゴリズムの超並列処理を行なう画像処理用アナログ CMOS VLSI である。なかでも双極細胞に見られる中心一周辺拮抗型受容野を実現するチップは、本研究で示す外網膜の構造を取り入れたものも含め^[15]、既にいくつかのタイプのものがインプレメントされている。このようなチップのうち、Mead らが試作したものは、世界初の人工網膜として最も有名である^{[11],[12]}。

ビジョンチップを用いた画像処理システムは光入力画像をレンズでビジョンチップ上の光センサアレーに集光し、その入力信号に対し抵抗回路網等で初期視覚アルゴリズムを高速にアナログ並列処理する。その出力を A-D 変換し汎用デジタル画像処理プロセッサで認識その他の処理を行なう。ビジョンチップは CCD カメラのように画像入力を行なうだけでなく、網膜と同様に画像の前処理を超高速に行ない、後段のプロセッサの負荷を軽減する。このような生体の視覚システムに対応したビジョンチップは、従来のデジタル画像処理に比べ、次のような特徴がある。例えば入力画像に大きな画素数のコンボリュージョンを施す場合、逐次計算方式のデジタルシステムでこれを実行すると極めて計算量が多くなる。一方、並列抵抗回路でコンボリュージョンをとることは圧倒的に単純である。計算は並列抵抗回路網の物理現象が行なうのである。より具体的には、入力は各ノードに加えられる電圧または電流であり、和 (addition) はキルヒホッフ電流則が行ない、計算の実行はダイナミックスが遂行し、出力はダイナミカルシステムの電圧分布として与えられるのである。直観的にいうと、あるノードに入力された電圧または電流の影響は“瞬間的に”他のすべてのノードに伝えられ計算が終了するのである。従って、ロボットビジョン等の実時間での視覚情報処理を目指したとき、直列演算型のデジタル画像処理には限界があることを考慮すれば、生体の並列視覚情報処理を模倣したビジョンチップ等のアナログデバイスの開発は今後きわめて重要な意味をもつ。

本研究で用いるモデルは、離散的な等価電気回路網に基づくモデルであり、個々の細胞の離散性を反映しており、生理学実験との対応が容易というだけでなく、アナログ VLSI 等の設計といった工学的応用への発展性も高い。また、本研究で用いられたモデルは、脊椎動物網膜の神経回路の構造を忠実に反映しており、網膜の初期視覚を理解する上でも有用である。

第1章 序論

本研究は、脊椎動物網膜の初期視覚の情報処理メカニズムを明らかにすると共に、生理学等の成果をアナログ VLSI 等によるインテリジェント・イメージセンサといった工学的応用に結び付けることを目指す。

本論文の構成は以下のとおりである。

第1章では、本研究の背景と目的を述べた。

第2章では、3章以降のための予備知識として、網膜の構造について概観する。

第3章では、下等な脊椎動物の網膜における視細胞シンシチウムと水平細胞シンシチウム間の相互作用を記述するための離散的な等価電気回路モデルを、過去の生理学的実験データに基づき提唱する。モデルから得られた解析解から、二層シンシチウム神経回路の並列信号処理特性を、化学シナプス重み係数および結合抵抗等の微視的なレベルから解析する。また、解を用いてこれらのパラメータの生理学的にもっともらしい値を推定する。さらに、水平細胞から視細胞への負帰還の機能、およびドーパミンによる水平細胞間の結合抵抗増加の機能を明らかにする。

第4章では、脊椎動物視覚系経路において中心-周辺拮抗型の受容野を示す網膜双極細胞を取りあげる。3章で構築した視細胞と水平細胞のモデル構成法を双極細胞にまで発展させ、等価電気回路網モデルを構成する。さらにこの等価電気回路網モデルと初期視覚の標準正則化問題の視点から、双極細胞の機能を明らかにする。

第5章では、3章、4章において一次元モデルで論じた網膜神経回路網を、二次元六角格子配列を持った並列抵抗回路網に拡張する。六角配列は実際の網膜の細胞配列に多く見られ、空間的なサンプリングを上げる、像の回転によるゆがみをできるだけ回避するなどの点において有効である。モデルを用いて、双極細胞の二次元受容野を解析的手法により計算する方法について述べる。さらに求めた受容野により二次元画像を処理し、一次元モデルで論じた双極細胞の機能が、二次元画像の処理においてどの程度有効かを検討する。

第6章では、全章に関するまとめ、および今後の研究課題について述べる。

第2章

網膜の視覚機能

網膜 (retina) は眼球の内面をおおう厚さ約 0.1 ~ 0.5 mm の薄い神経組織である。図 2.1 は、顕微鏡による観測をもとにして描いた Dowling と Boycott による霊長類網膜の模式図である^[16]。図は下側が眼球の内側にあたり、外界より眼球の光学系 (水晶体) を通って網膜に入射してきた光は、図の下方から上方に向かって進入し、視細胞 (photoreceptor) を刺激する。つまり、光学情報を神経情報に変換する視細胞が網膜の一番奥深いところに配置されているので、角膜や水晶体などの眼球結像系を経て入射してきた光は、血管や多数のニューロンなどの網膜組織を貫いて、眼球の外側に近いところでやっと視細胞に受容されるのである。このような構造は脊椎動物の網膜に共通であるが、このような構造にいったいどのような利点があるのかは良く分かっていない。そして、光は視細胞外節部にある視物質により吸収され、一連の化学反応を経て視細胞に電流変化を引き起こし光応答を誘発する。この光情報は網膜神経回路網により処理され、網膜の出力である (神経節細胞の軸策、即ち) 視神経により脳へと送られる。

網膜の中には、情報処理に寄与していると考えられる細胞として、視細胞のほかに、水平細胞 (horizontal cell)、双極細胞 (bipolar cell)、アマクリン細胞 (amacrine cell; 無軸索細胞)、神経節細胞 (ganglion cell) などがある。これらが図に示すように層状に配列されていて、互いに複雑なシナプス結合をしている。

網膜内の情報伝達経路に注目してみると、2群の細胞から構成されている。第1群は視細胞 → 双極細胞 → 神経節細胞という縦の情報伝達経路で、受容した光の信号を神経節細胞へ運ぶ直接的、かつ最短のルートを形成する細胞群である。一方、

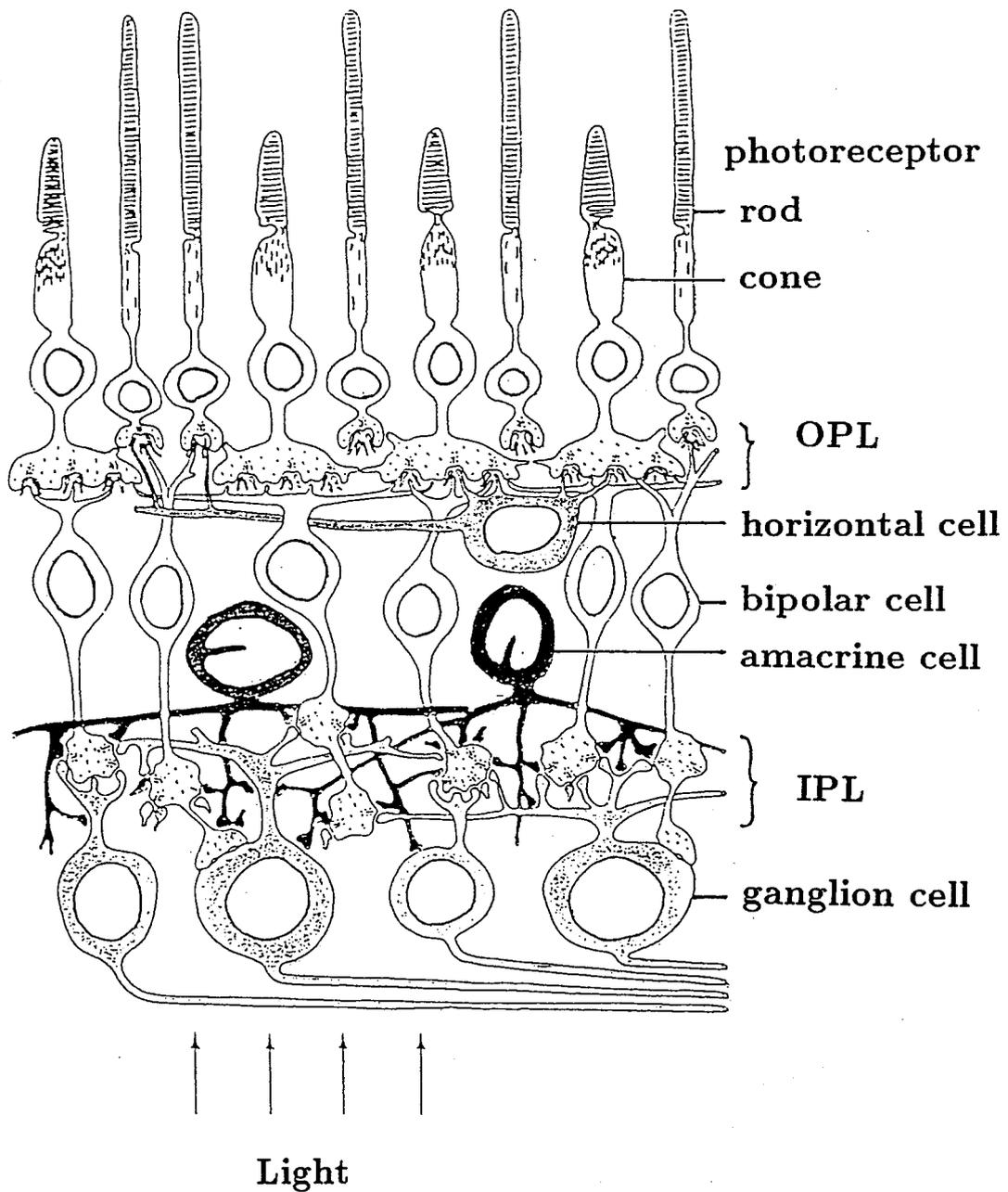


図 2.1 霊長類の網膜組織の模式図 (Dowling & Boycott^[16])

Fig. 2.1 A schematic diagram of organization of the primate retina .

第2章 網膜の視覚機能

第2群の細胞はこれら縦の神経連鎖を側方へ連絡する経路であり、これには網膜の表面に平行に突起を伸ばしている水平細胞やアマクリン細胞が属している。網膜からの最終出力は、神経節細胞の軸索を通して送り出されるが、神経節細胞の数はヒトの場合約 10^6 個といわれ、視細胞の数の100分の1以下である。つまり、網膜は視細胞の出力を単にそのまま送り出すのではなく、既にかんりの情報処理を行なっていて、その結果を外部に送り出していることがわかる。

神経細胞間の情報交換は化学物質をメッセンジャーとする化学シナプス、およびギャップジャンクションといわれる直接的電気結合による電気シナプスを介して行われる。特に網膜では、この電気シナプスは網膜面に沿った側方の情報伝導経路として重要な役割を担っている。また、このように電気シナプスにより連結された神経回路網をシンシチウムと呼ぶ。

脊椎動物網膜ではこのようなシンシチウム構造はいたるところに見られ、視覚情報はそれら異なるシンシチウム間の化学シナプスを介した相互干渉により処理されることが多い。例えば、視細胞には杆体および錐体と呼ばれる2種類の細胞が存在するが、ある種の動物ではそれらが各々シンシチウムを形成し、かつ両者は電氣的に干渉しあっていることが解っている。さらに顕著な例は、2次ニューロンである水平細胞に見ることができる。色覚を有する動物にはその刺激光の色応答特性に従って5種類の水平細胞のサブタイプが存在すると言われている。これらサブタイプはそれぞれシンシチウムを構成し、かつ視細胞を介して干渉しあい、情報の時空間処理を行っている。

以下に、個々の細胞について生理学的知見を簡単に紹介する。

視細胞 (photoreceptor)

視細胞には杆体 (rod) と錐体 (cone) とがある。杆体は暗いところで物を見るのに働く。錐体は杆体に比べて感度が低く、明るいときに働く。ヒトやサルなどの霊長類、あるいはコイ、金魚などの網膜には光スペクトルに対する分光感度の異なった3種類の錐体がある。つまり、赤色光に最大感度を持つもの (red cone)、緑色光に最大感度を持つもの (green cone)、および青色光に最大感度を持つもの (blue cone)

第2章 網膜の視覚機能

がある。色覚における三原色仮説を生理学レベルで証明する重要な事実である。錐体は網膜の中心部に密集し、杆体は周辺部に多く、その数はヒトの場合それぞれ 6.5×10^6 個、 1.1×10^8 個程度あると推定されている。

視細胞は光刺激の受容細胞であり、空間分解能を高く保つ上から考えても、おそらく互いに独立であろうと初期には考えられていた。しかし、細胞が網膜上のある領域に与えられた光刺激に反応した時、その領域を **受容野** と呼ぶが、視細胞の受容野は視細胞一個に比べて大きいのである。個々の視細胞どうしは以下に述べる二つのメカニズムによって相互に影響しあい、必ずしも独立でないことが明らかになった。第一の相互作用は、視細胞間の直接的な電気連絡によるもので、これは生理学的観察によって確認されただけでなく、視細胞間には電氣的結合を示す部位に特徴的な構造が発見され、形態学的にも指示されている。第二は、カメの錐体で見い出された現象で、光照射によって生じた錐体の活動が水平細胞に伝えられ、それが水平細胞から隣接している錐体にフィードバックすることによる影響である。このフィードバック作用によって、視細胞にはわずかな周辺効果が生じる。従って、一様な光は視細胞に活動を減少させるように働く。

水平細胞 (horizontal cell)

水平細胞は、広い範囲に存在する視細胞からシナプス入力を受けているので、その受容野は双極細胞や神経節細胞の受容野よりもはるかに大きい。その上、隣接した水平細胞間には電氣的結合が存在し、またその結合は視細胞に比べはるかに強く、水平細胞の受容野はさらに大きくなる。

水平細胞には、杆体から入力を受けるもの、錐体から入力を受けるもの、錐体、杆体の双方から入力を受けるものなどがある。また、異なる波長感度を持ったいくつかのサブタイプも存在し、色覚発現にも重要な役割を果たしていると考えられる。

双極細胞 (bipolar cell)

双極細胞の受容野は、同心円状に配列した拮抗する中心部と周辺部に分けられる。即ち、双極細胞では細胞の直上に照らされた光に対する応答と、直上を除いてその周辺部に照射された光に対する応答の符合が反対となる。従って、双極細胞を興奮

第2章 網膜の視覚機能

させるのに受容野全体を一様に照らすのは、あまり有効な刺激ではない。このような受容野は、中心-周辺拮抗型と呼ばれる。また、双極細胞の受容野に関し、オン中心型とオフ中心型と呼ばれる二つのサブタイプが存在する。受容野中心部の照射に対して脱分極性(プラス)の応答を示し、周辺部照射に対して過分極性(マイナス)の応答を示すものをオン中心型という。これとは反対に、中心部照射で過分極、周辺部照射で脱分極を示すものをオフ中心型という。なぜ二つのミラーイメージのようなサブタイプが存在するかはよく分かっていない。

双極細胞の受容野は視細胞からの収れんの範囲が狭いため、一般に神経節細胞の受容野よりも小さい。双極細胞受容野中心部の大きさは、その双極細胞の樹状突起の広がりにはほぼ一致する。このことから受容野中心部を照射した際の応答は、視細胞と双極細胞との直接のシナプス結合によって惹起されるものと考えられる。一方、受容野周辺部の大きさは単一の双極細胞の樹状突起の広がり範囲をこえるものであり、形態学的な対応だけからでも、視細胞と双極細胞間の直接のシナプス結合以外の神経連絡によって形成されることが推測され、これには水平細胞が重要な役割を演じていると考えられる。簡単にいえば双極細胞の受容野中心部へは、視細胞から直接の入力が入っており、周辺部へは水平細胞を介する入力が入っているだろうと考えられる。双極細胞は主に、中心部と周辺部との明るさの差を検知して次の細胞に伝え、対比のメカニズムに寄与している。

アマクリン細胞 (amacrine cell)

双極細胞、アマクリン細胞および神経節細胞は内網状層 (IPL ; Inner Plexiform Layer) において化学シナプスを介して複雑に結合し合う。内網状層の情報処理は生体の種により多少異なり、生体の棲む環境に対する機能の適応が見られる。

アマクリン細胞は直接視細胞からの入力を受けるのではなく、双極細胞や他のアマクリン細胞を介して入力を受けている。一方、アマクリン細胞は神経節細胞へ信号を送り出すだけでなく、双極細胞にフィードバックしていることが知られている。さらに、アマクリン細胞は光刺激が与えられた時、あるいは光刺激が切られた時に一過性に応答するという特徴がある。この応答特性は刺激光が細胞の受容野に入った時、あるいは受容野から出ていく時をとらえることができるので、視野の中で動

第2章 網膜の視覚機能

いている刺激をとらえると考えられる。アマクリン細胞は、速度検出以外でも何らかの重要な役割をしている可能性もある。

また、このアマクリン細胞と同じ層に位置する細胞で、インタプレキシフォルム細胞 (IP cell) と呼ばれる細胞がある (図 2.1 には示されていない)。この細胞は内網状層で処理された信号を外網状層 (OPL ; Outer Plexiform Layer) にフィードバックする細胞で、最近では網膜の六番目の細胞として分類されることもある。

神経節細胞 (ganglion cell)

脊椎動物の網膜細胞は一般のニューロンに見られるような典型的なインパルスは、神経節細胞とアマクリン細胞だけにしか見られない。このようなスパイク放電を有する神経節細胞活動は、細い先端部を残して絶縁した金属針電極を細胞に近づけて細胞の外から記録することができる (細胞外記録 : extracellular recording)。しかし、これら以外の網膜細胞は活動電位を発生せず、緩電位 (graded response ; 反応強度に応じたアナログ的な電位変化) のみしか示さないので、細胞内記録法 (intracellular recording)、即ち、ガラス毛細管電極を細胞内に刺入して細胞内外の電位差を記録する方法を用いないと記録できない。

神経節細胞は、網膜の出力細胞で、その神経繊維 (軸索) は高次中枢 (脳) へと投射される。神経節細胞は、第一次感覚受容器 (視細胞) の受けとった信号を、そのまま中枢へ伝えるのではない。神経節細胞の応答は全体の明るさが変わっても変化しないから、神経節細胞には明るさの絶対値に関する情報を伝えるものではないといえる。神経節細胞は、受容野の中心部と周辺部の明るさを比較してその差を測定しているといえる。神経節細胞は同時対比、即ち、明暗の境界を検出するが、全体の明るさが徐々に変化することには感受性が低い。神経節細胞は網膜上に存在するコントラストを鋭敏に検出する。

結論として、4 (or IP cell を含めると 5) 種類の細胞がすべて関与して神経節細胞の活動を作り上げているといえる。網膜の外網状層においては、視細胞と水平細胞とが相互に作用を及ぼし合い、さらにこれらの細胞が双極細胞に働きかけている

第2章 網膜の視覚機能

のである。これらの3種類の細胞の相互作用の結果は、次のレベルのアマクリン細胞と共に、網膜の最終出力である神経節細胞で発生する信号を決定している。

このように網膜の内網状層および外網状層においては、外界に関する膨大な量の情報を分析し、生体に必要な情報を抽出しているのである。例えば、視細胞から集まった情報を取捨選択することによって、全体の明るさに関する情報を無視し、形状視にとって重要な情報を選び出すことが、既に網膜の段階で始められている。

以上のように、網膜を構成する各細胞についてさまざまなことが分かってきている。しかしながら、網膜内神経回路の詳細な点に関しては未知の部分が残っているし、また、網膜の機構に関しても理解は十分とはいえない。

以上のような知見から、次章以降のモデリングに用いる知見のみを抜粋し、まとめとする。

- 1) 隣接する視細胞どうしはギャップジャンクションと呼ばれる電気シナプスにより結合している^{[1],[2],[3]}。従って、光応答は光を吸収した視細胞のみならず近隣の視細胞にも伝導する。
- 2) 隣接する水平細胞どうしはギャップジャンクション(電気シナプス)により電氣的に結合している^{[4],[5]}。また、結合は視細胞に比べはるかに強い。従って、水平細胞では網膜面に沿った方向に信号は広く側方伝導する^{[4],[7],[10]}。
- 3) 視細胞と水平細胞は相互に化学シナプスにより結合しており、水平細胞は視細胞から興奮性化学シナプス入力を受ける^{[17],[18]}。また逆に、視細胞は水平細胞から抑制性化学シナプス入力を受ける^{[1],[19]}。
- 4) 双極細胞は視細胞と水平細胞から符合の異なる化学シナプスを受けており、両細胞応答の差分をとる^[20]。
- 5) 水平細胞間の電気シナプス抵抗は、IP細胞から放出されるドーパミン(DA)と呼ばれる生理活性物質により高められる^[21]。

用語の説明

脱分極, 過分極

ニューロン (neuron ; 神経細胞, 混同の恐れのない場合には単純に細胞 (cell) と呼ぶこともある) は細胞膜に包まれていて, 細胞膜の内側は通常は外部よりも約 70 mV 負の静止電位 (resting potential ; 静止膜電位ともいう) に保たれている. 膜電位の値が 0 に近づく方向への変化を脱分極 (depolarization) という. これに対して静止時の値をこえてさらに負になることを過分極 (hyperpolarization) という.

膜電位がある臨界値, 即ち, いき値 (threshold) まで脱分極するとインパルス (impulse ; 活動電位 (action potential)) が発生する. インパルスのピークでは細胞内は細胞外に対して正の電位となる.

第3章

視細胞・水平細胞の神経回路網^[22]

3.1 まえがき

外界より眼球の光学系を通して網膜に入った光は、視細胞外節部にある視物質により吸収され、一連の化学反応を経て視細胞に電流変化を引き起こし光応答を惹起する。この光情報は網膜神経回路網により並列に処理され、網膜の出力である神経節細胞の軸策、即ち視神経により脳へと送られる。神経細胞間の情報交換は、化学物質をメッセンジャーとする化学シナプスおよびギャップジャンクションといわれる直接的結合による電気シナプスを介して行われる。

下等な脊椎動物網膜の末梢に位置する視細胞および水平細胞は、活動電位ではなく緩電位により光応答する。これらの細胞は相互干渉する化学シナプスにより連結されている。このような相互干渉の典型的な例は、赤錐体視細胞 (red cone) と水平細胞 (H1 horizontal cell) からなるネットワークに見られる。前章に示したように、視細胞には光に対する感度が非常に高い杆体 (rod) とよばれる細胞と、比較的感度が低い錐体 (cone) と呼ばれるものがあり、それぞれ並列した独立な視覚情報処理チャネルを形成している。ここで扱う神経回路は、錐体経路のチャネルであり、以下、特にことわりのない限り視細胞とは錐体を指し、水平細胞は錐体入力型の細胞を指すことにする。

視細胞および水平細胞に関して以下のような知見が得られている。視細胞は水平細胞に対し符号を保存した興奮性のシナプス入力を送る^{[17],[18]}。一方、水平細胞は視細胞に符号反転した抑制性の化学シナプスを送る^{[1],[19]}。これらの化学シナプスは主として近接し合った細胞間の局所的な信号伝達を担う。一方、電気シナプスは網膜

面に沿った広範囲にわたる信号伝導経路として重要な役割を担っている。例えば水平細胞は網膜面に沿って二次元的に配列され、かつ近隣の細胞どうしギャップジャンクションといわれる直接的結合による電気シナプスによって結合し合い、いわゆるシンシチウムとよばれる構造をつくる^{[4],[5]}。電位信号は水平細胞シンシチウムに沿って、二次元的に張られたケーブルを伝わるようにして遠くまで伝播する^{[4],[7],[10]}。同様に下等な脊椎動物網膜の視細胞どうしも電氣的に結合し、シンシチウム構造をもち、視細胞の形態学的な大きさよりも大きな受容野を持つことがわかっている^{[1],[2],[3]}。

以上のような網膜神経回路網の構造を考慮すれば、網膜での視覚情報は複数のシンシチウムが局所的な化学シナプスで相互干渉することにより処理される、と考えることができる。従って複数シンシチウム神経回路を伝播する信号の時空間特性を、モデルにより数学的に記述し、その挙動をシステム論的に解析することは、網膜に於ける並列視覚情報処理を解明する上で極めて重要である。

単一シンシチウムにおける信号の時空間分布に関しては、網膜神経回路の視細胞や水平細胞を例に、シンシチウムを抵抗平板として扱う連続的なモデルや、離散的な数学モデルによる記述が報告されている^{[2],[4],[6],[7],[8]}。なかでも離散的等価電気回路網に基づくモデルは個々の細胞の離散性を反映しており^{[2],[8]}、生理学実験との対応も容易でかつ工学的応用への発展性も高い^[12]。これに対し化学シナプスにより相互干渉する二層シンシチウム神経回路網を数学的に記述し、信号の時空間特性を単一細胞特性のレベルから直観的に理解できるような離散モデルはない。本章では、化学シナプスにより相互干渉する二層シンシチウムを離散的等価電気回路モデルにより記述し、その並列信号伝達の時空間特性について、細胞膜特性、シナプス重み等の微視的なレベルと関連させ解析を加える。

3.2 神経回路網の定式化

3.2.1 単一シンシチウムの等価回路モデル^[23]

図 3.1 に電気シナプスにより連結された神経回路網、即ちシンシチウムの等価電気回路を示す。これは杆体 (rod) の応答を解析するために、既に提唱されているモデルである^[6]。網膜に沿って二次元的に配列された神経細胞が互いに電氣的に結

合しあい、網膜に並列に入力した光情報の側方の連絡をとる。各神経細胞はその膜インピーダンス $Z_m(s)$ により表すことができる。ただし s は周波数 f の関数で、 $s = 2\pi f j$ ($j = \sqrt{-1}$) である。細胞同士を電氣的に結ぶギャップジャンクションは純抵抗 R_s により表し、本研究においては定数と仮定する。

細胞は二次元的に配列されているが(紙面に対し垂直方向にも配列がある)、簡単のため解析にはモデルを図 3.1 のように一次元配列で考える。網膜が細長いスリット光や縞模様等の一方向に等しい形状をした図形で刺激された場合、応答電位の分布は図形の長軸に沿った方向には等電位となり、近似的に一次元モデルを用いることができる¹⁷⁾。

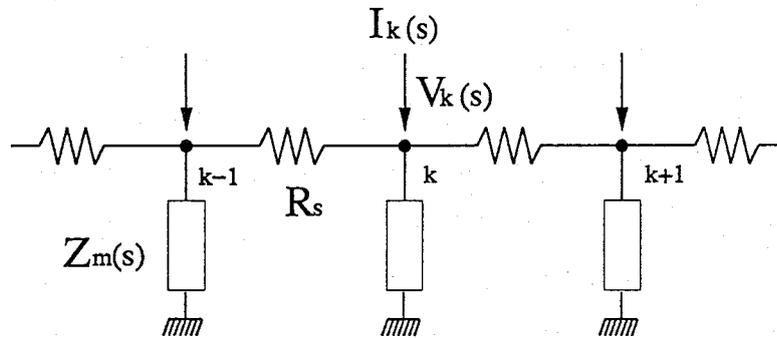


図 3.1 単一シンシチウムの一次元等価電気回路モデル

Fig. 3.1 One - dimensional equivalent electrical circuit model of a single layer syncytium.

Each neuron is represented by the membrane impedance $Z_m(s)$. $R_s(s)$ represents the resistance of electrical synapse connecting neighbouring neurons. $I_k(s)$ is the current induced in k th cell of the syncytium by an illumination.

Torre and Owen (1983) はこの一層のシンシチウムにおける応答電位をチェビシェフの多項式を用いて近似的に求めている¹⁶⁾。ここでは、電位応答の時空間特性が直観的に理解し易い解析解を求める他の手法を提唱する。

神経回路網の光応答は次のようにして解析解として得られる。まず細胞が $2n + 1$ 個あるとして $-n$ から $+n$ まで番号付けする。これらの細胞の電位は以下の連立方

程式で表される。

$$(c(s) + 1)V_{-n}(s) + V_{-n+1}(s) = -R_s I_{-n}(s), \quad (3.1)$$

$$V_{k-1}(s) + c(s)V_k(s) + V_{k+1}(s) = -R_s I_k(s) \quad (k = -n + 1, \dots, 0, \dots, n - 1), \quad (3.2)$$

$$V_{n-1}(s) + (c(s) + 1)V_n(s) = -R_s I_n(s). \quad (3.3)$$

ここで $I_k(s)$, $V_k(s)$ はそれぞれ、周波数領域における k 番目の細胞に注入された電流および電位応答である。 $c(s)$ は膜インピーダンスと結合抵抗の関数であり次式で表される。

$$c(s) = -(2 + \frac{R_s}{Z_m(s)}).$$

今、中心の 0 番目の細胞にのみ光が照射され、その光電流 $I_0(s)$ が生じ、0 番目以外の細胞の光誘発電流 $I_k(s) (k \neq 0)$ は 0 であるとする。このとき $V_k(s) = V_{-k}(s)$ の関係があり、式 (3.1), (3.2) および (3.3) は次式で表される。

$$Cv = -R_s I_0(s)e. \quad (3.4)$$

ここで

$$v = \begin{pmatrix} V_0(s) \\ V_1(s) \\ \vdots \\ V_n(s) \end{pmatrix}, \quad e = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c & 2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 1 & c & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & c & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & 1 & c & 1 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & c+1 \end{pmatrix}.$$

である。

今、細胞の数 n が十分に大きく、光を照射された細胞から十分に離れた細胞では電位応答が 0 になるとする。このとき k 番目の細胞の電位応答は次式によって与えられる (付録 3.A)。

$$V_k(s) = R_s \frac{I_0(s)}{\sqrt{c^2(s) - 4}} \rho(s)^k, \quad (3.5)$$

ここで

$$\rho(s) = \frac{-c(s) - \sqrt{c(s)^2 - 4}}{2}.$$

式(3.5)から、一層シンシチウムにおける電位応答の時空間特性を直観的に理解できる。 s を $2\pi fj$ と置き換えた時、電位応答の任意の周波数成分の空間分布は、 $\rho(2\pi fj)$ で表されることがわかる。 $\rho(s)$ は減衰定数(空間定数)であるといえ、電位分布は減衰定数のべき乗で減衰していくことを示している。

回路網の電位分布は光誘発電流に対し線形であるから、任意の光刺激パターンにより誘発される電流分布 $I_l(s)(l = -n, \dots, 0, \dots, n)$ に対する応答は、式(3.5)とのコンボリューションにより次式で表される。

$$V_k(s) = \frac{R_s}{\sqrt{c^2(s) - 4}} \sum_{l=-\infty}^{\infty} \rho(s)^{|k-l|} I_l(s).$$

さらに、細胞の時間領域での光応答電位は、上式をFFTにより時間領域に変換することにより簡単に求めることができる。

3.2.2 二層シンシチウムの等価回路モデル^[23]

一層のシンシチウムに対して解析解を求めた手法は、二層のシンシチウムが局所的な化学シナプスにより相互干渉する神経回路に対して拡張することができる。そのような神経回路の構造の例は、視細胞(red cone)と水平細胞(H1 horizontal cell)からなる神経回路に見られる。

二層のシンシチウムからなる神経回路網(図3.2(A))を等価電気回路により表したのが図3.2(B)である。一層目は膜インピーダンス $Z_{m1}(s)$ 、二層目は膜インピーダンス $Z_{m2}(s)$ により表わす。近隣の細胞をつなぐ結合抵抗を一層目、二層目それぞれ R_{s1} 、 R_{s2} により表す。一層目から二層目へのシナプス重み(シナプス入力の強さ)を $t_1(s)$ で表す。また、二層目の各細胞は一層目の細胞へ帰還信号を返す。この帰還シナプス重みを $t_2(s)$ で表す。シナプスによる伝達は化学反応過程であるから、 $t_1(s)$ および $t_2(s)$ は周波数の関数である。これらのシナプス重みは次式で定義される。

$$t_1(s) = \frac{I_{k2}(s)}{V_{k1}(s)}, \quad t_2(s) = \frac{I_{k1}(s)}{V_{k2}(s)}.$$

ここで $V_{k1}(s)$ は一層目第 k 番の細胞の電位であり、 $I_{k2}(s)$ は一層目のシナプス前細胞が放出する伝達物質により二層目の細胞に惹起されるシナプス後電流である。

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

$V_{k2}(s)$ は二層目第 k 番の細胞の電位であり, $I_{k1}(s)$ は二層目の細胞から帰還シナプスによって一層目に惹起されるシナプス後電流である.

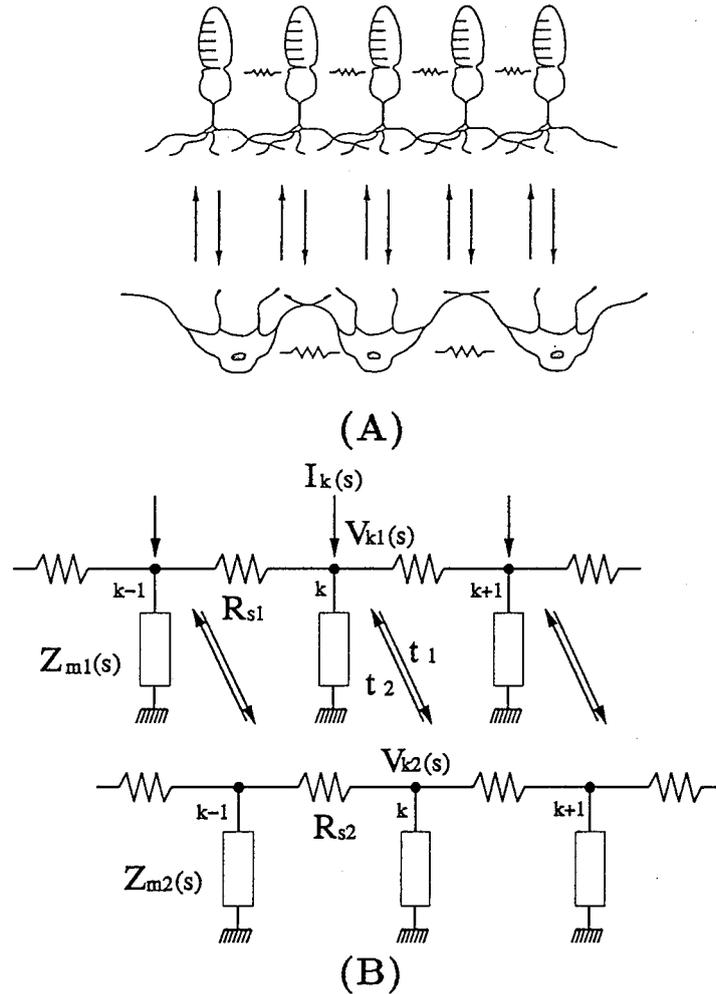


図 3.2 二層シンシチウムモデル

Fig. 3.2 A double layer syncytium model.

(A) Schematic diagram of a double layer syncytium. Neurons of the layer are connected by the electrical synapse to constitute a neural syncytium. Neurons of the second layer constitute another syncytium. These two syncytia are interacting each other by chemical synapses (arrows).

(B) Each neuron of the first layer is represented by the impedance $Z_{m1}(s)$ and that of the second layer by the impedance $Z_{m2}(s)$. The coupling resistance connecting neighbouring cells of the first layer is represented by R_{s1} and that of the second layer by R_{s2} . t_1 is the strength of the chemical synapse from the neuron of the first layer to that of the second layer. The strength of feedback synapse from the second layer neuron to the first layer neuron is represented by t_2 .

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

神経回路網の光応答は次のようにして解析解として得られる。まず一層目、二層目の細胞が各々 $2n+1$ 個ずつあるとして $-n$ から $+n$ まで $-n, \dots, 0, \dots, n$ と番号付けする。一層目の中心の細胞のみに光が照射され、その光電流 $I_0(s)$ が生じたとする。このとき一層シンシチウムの解析と同様に、対称性から $0, \dots, n$ の番号の細胞について考えれば十分である。そこで一層目、二層目の電位の空間分布をベクトル $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2$

$$\mathbf{v}_1 = \begin{pmatrix} V_{01}(s) \\ V_{11}(s) \\ \vdots \\ V_{n1}(s) \end{pmatrix}, \mathbf{v}_2 = \begin{pmatrix} V_{02}(s) \\ V_{12}(s) \\ \vdots \\ V_{n2}(s) \end{pmatrix}.$$

で表す。ここで、 $V_{k1}(s), V_{k2}(s)$ ($k=0, \dots, n$) は周波数領域における一層目、二層目の k 番目の細胞の電位応答である。このときキルヒホッフの法則を各ノードに適用すると、次の連立行列方程式を得る。

$$\mathbf{C}_1 \mathbf{v}_1 + t_2(s) R_{s1} \mathbf{v}_2 = -R_{s1} I_0(s) \mathbf{e}, \quad (3.6)$$

$$t_1(s) R_{s2} \mathbf{v}_1 + \mathbf{C}_2 \mathbf{v}_2 = 0. \quad (3.7)$$

ここで \mathbf{e} は単位ベクトルであり、 \mathbf{C}_1 および \mathbf{C}_2 は次式で表される。

$$\mathbf{C}_1 = \begin{pmatrix} c_1 & 2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 1 & c_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & c_1 & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & 1 & c_1 & 1 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & c_1 + 1 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{C}_2 = \begin{pmatrix} c_2 & 2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 1 & c_2 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & c_2 & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & 1 & c_2 & 1 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & c_2 + 1 \end{pmatrix}.$$

$$c_1 = -\left(2 + \frac{R_{s1}}{Z_{m1}(s)}\right), \quad c_2 = -\left(2 + \frac{R_{s2}}{Z_{m2}(s)}\right).$$

さらに、式(3.6)と(3.7)から

$$(\mathbf{C}_2 \mathbf{C}_1 - t_1 t_2 R_{s1} R_{s2} \mathbf{E}) \mathbf{v}_1 = -R_{s1} I_0 \mathbf{C}_2 \mathbf{e}, \quad (3.8)$$

$$(\mathbf{C}_1 \mathbf{C}_2 - t_1 t_2 R_{s1} R_{s2} \mathbf{E}) \mathbf{v}_2 = t_1 R_{s2} R_{s1} I_0 \mathbf{e}. \quad (3.9)$$

が得られる。ここで、 \mathbf{E} は単位行列である。いま、細胞の数 n は十分に大きいとすると、 k 番目の細胞の電位は次式で表される(付録 3.B)。

$$V_{k1}(s) = A_1(s) \rho_1(s)^k + A_2(s) \rho_2(s)^k, \quad (3.10)$$

$$V_{k2}(s) = B_1(s) \rho_1(s)^k + B_2(s) \rho_2(s)^k. \quad (3.11)$$

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

ここで, $\rho_1(s)$ および $\rho_2(s)$ は

$$\rho_1(s) = -\alpha(s) - \sqrt{\alpha(s)^2 - 1}, \quad (3.12)$$

$$\rho_2(s) = -\beta(s) - \sqrt{\beta(s)^2 - 1}. \quad (3.13)$$

であり, $\alpha(s)$, $\beta(s)$ は次の二次方程式の解である.

$$x^2 - \frac{c_1 + c_2}{2}x + \frac{c_1c_2 - t_1R_{s1}t_2R_{s2}}{4} = 0 \quad (3.14)$$

よって

$$\alpha(s) = \frac{c_1(s) + c_2(s)}{4} + \frac{1}{4}\sqrt{(c_1(s) - c_2(s))^2 + 4t_1(s)t_2(s)R_{s1}R_{s2}}, \quad (3.15)$$

$$\beta(s) = \frac{c_1(s) + c_2(s)}{4} - \frac{1}{4}\sqrt{(c_1(s) - c_2(s))^2 + 4t_1(s)t_2(s)R_{s1}R_{s2}}. \quad (3.16)$$

である. $A_1(s)$, $A_2(s)$, $B_1(s)$ および $B_2(s)$ は周波数の関数であり, 0, 1, 2 番目の細胞における差分方程式を境界条件として求められる (付録 3.B).

式(3.10) および (3.11) は, 光刺激に対する電位応答の任意の周波数成分が, $\rho_1(s)$ および $\rho_2(s)$ という二つの減衰定数により記述されることを示している. Torre らは一層のシンシチウムにおける電位応答を同じく周波数領域において求めている^[8]. しかしながらその解はチェビシエフ多項式を用いた近似解であり, 非常に複雑であるため回路網の挙動を回路パラメータと関連させて直観的に解釈できない. 今回の解析は二層のシンシチウム間の相互作用をも考慮したもので, 求めた解は厳密解であり, かつ回路網の挙動がパラメータとの関連で直観的に理解しやすい.

任意の光刺激パターンにより一層目に注入される電流分布 $I_l(s)$ ($l = -n, \dots, 0, \dots, n$) に対する一層目, 二層目の応答 $V_{k1}(s)$, $V_{k2}(s)$ は, 式(3.10), (3.11) とのコンボリューションにより

$$V_{k1}(s) = A_1(s) \sum_{l=-\infty}^{\infty} \rho_1(s)^{|k-l|} I_l(s) + A_2(s) \sum_{l=-\infty}^{\infty} \rho_2(s)^{|k-l|} I_l(s), \quad (3.17)$$

$$V_{k2}(s) = B_1(s) \sum_{l=-\infty}^{\infty} \rho_1(s)^{|k-l|} I_l(s) + B_2(s) \sum_{l=-\infty}^{\infty} \rho_2(s)^{|k-l|} I_l(s). \quad (3.18)$$

と表される. 各細胞の時間領域での光応答電位は上式を FFT により時間領域に変換することにより簡単に求めることができる.

3.3 視細胞・水平細胞の神経回路網と等価回路モデル

3.3.1 神経回路網と等価回路モデルの対応

視細胞 (red cone) と水平細胞 (H1 horizontal cell) は局所的な化学シナプスにより相互干渉する神経回路として知られている。

下等な脊椎動物における過去の生理学および形態学的研究から、以下のことがわかっている。

- 1) 視細胞は近隣の視細胞と電氣的に弱く結合している^{[1],[3]}。従って光応答は光を吸収した視細胞のみならず、近隣の視細胞にも伝導する。
- 2) 水平細胞も近隣の細胞どうしギャップジャンクションにより結合し、かつ結合は視細胞に比べはるかに強く、網膜の広い範囲にわたって光刺激の平均をとる^{[4],[5]}。
- 3) 視細胞は水平細胞に対し(符号を保存した)興奮性の信号を送る^{[17],[18]}。
- 4) 一方、水平細胞は視細胞に(符号を反転した)抑制性の信号、即ち負帰還を返す^{[1],[19]}。

そこで、次の <1>、~ <3> の仮定を設ける。

- <1> 視細胞および水平細胞の細胞膜が線形の等価電気回路で表される。
- <2> 視細胞と水平細胞間のシナプス伝達重みは、low-pass の RC フィルターなどの線形フィルターで表される。
- <3> 近隣の細胞どうしを結合しているギャップジャンクションが、純抵抗として振舞う。

と仮定すると、視細胞と水平細胞からなる神経回路は前節で示した二層シンシチウムの回路に当てはまる。即ち、図 3.2(B) の一層目は視細胞シンシチウムに相当し、二層目が水平細胞シンシチウムに相当する。しかし、実際には水平細胞は視細胞より大きく、複数の視細胞が一個の水平細胞に入力しており、両者の対応は一對一ではない^[24]。従って、モデルの水平細胞の膜抵抗およびギャップジャンクションの抵抗は、単一の水平細胞を仮想的に視細胞の大きさに分割したものに对应する。

また、細胞膜には時間及び電位依存性の様々な非線形膜電流が存在することが最近の生理学的実験によって示されている^{[25],[26]}。しかしながら視細胞、水平細胞などは生理学的条件下では光刺激に対し緩電位により応答し、スパイク状の活動電位を出さず、特に入力する光の強度が生理学的な範囲にあるときは、網膜細胞の膜特性は適当なインピーダンスにより近似的に表現できることが示されている^[27]。従って、上記の仮定を設けた時、図 3.2(B) のような線形電気回路網は日常的环境での網膜神経回路の特性を十分に近似していると考えてよい。

3.3.2 空間応答を用いた生理学的な回路パラメータの推定

前 3.2.2 節で得られた解析解を用いて、まず最初に定常状態における電位応答の空間特性について考察する。ステップ状の薄暗い光によって網膜が照らされた場合、視細胞および水平細胞は過分極応答し、かつ十分な時間の後、膜電位は定常なレベルに達する。応答の定常状態における空間分布を計算するために、視細胞および水平細胞の膜インピーダンスがそれぞれ純抵抗 R_{mc} , R_{mh} で表されるとする。従って、ネットワークの減衰定数は c_1 , c_2 を次式で定義したときの式 (3.12), (3.13) で与えられる。

$$c_1 = -(2 + \frac{R_{s1}}{R_{mc}}), \quad c_2 = -(2 + \frac{R_{s2}}{R_{mh}}).$$

ここで、 R_{s1} および R_{s2} は、それぞれ視細胞間、水平細胞間の結合抵抗である。

最近になって網膜の神経組織からタンパク質分解酵素を使って、単一の細胞を分離し培養する技術が開発され、個々の細胞の膜特性を計測することが可能になった。そこでまず、 R_{mc} , R_{mh} , R_{s1} および R_{s2} の値を過去の生理学実験から類推する。

単一の細胞を用いて、電圧固定 (voltage clamp) *条件の下で、膜特性が視細胞^{[28],[29]} および水平細胞^{[25], [26],[30]} について計測されている。暗所静止電位近くでは、杆体視細胞^[28] および水平細胞^[31] における入力抵抗 (input resistance) は $G\Omega$ のオーダーに見積もられる。これらの観測結果から、視細胞および水平細胞に対する定常状態の膜抵抗は大雑把に $1 G\Omega$ 程度と見積もれる。

*電圧固定 (voltage clamp)

膜電位を急速に希望する値に変化させ、その電位を一定に保つ方法で、この間に膜を横切る電流を測定する。Cole と Marmont により開発された。

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

本来、微小電極による入力抵抗の測定は、細胞がシンシチウムを形作っている場合は膜抵抗を測るものではなく、結合抵抗を測るものである^{[7], [32]}。コイの網膜では水平細胞の入力抵抗は $1M\Omega$ のオーダーである^[33]。また、コイの網膜の水平細胞は周辺の6個の細胞と結合している^[34]から、二つの隣あった細胞をつなぐ一つの結合抵抗は、入力抵抗の6倍ほど大きいと考えられる。これらの観測結果から、水平細胞の結合抵抗は大雑把に $10M\Omega$ 程度と見積もられる。ここでもし細胞間隔を視細胞間が $10\mu m$ 、水平細胞間が $100\mu m$ と仮定すると、モデルの水平細胞の結合抵抗 R_{s2} は、 $1M\Omega$ となる。さらに我々は、視細胞の結合抵抗 R_{s1} を $30M\Omega$ と仮定した。 R_{s1} をこの値に選ぶと、スリット光に対する視細胞応答の空間分布は、半減距離 (a half-decay distance) が約 $30\mu m$ となり、これは先の生理学実験^[3] と一致する (後に図示する)。

$t_1(s)$ および $t_2(s)$ は定常応答を計算する際には、定数として扱う。シナプス重み t_1 は全面照射における視細胞と水平細胞の応答振幅を比較することによって導き出される。網膜全体が一様な定常光で照らされている時、側方への電流の流れは無視できるので、水平細胞の応答振幅は次式で表される。

$$V_h = t_1 V_c R_{mh}.$$

ここで V_h および V_c はそれぞれ水平細胞および視細胞の応答である。カメの網膜においては、応答振幅の大きさは視細胞と水平細胞においてほぼ等しい^[35]。もし、単純に $V_c : V_h = 1 : 1$ と仮定すれば、 t_1 は $1/R_{mh}$ 、つまり $1nS$ と見積もることができる。

t_1 とは違い、帰還シナプスの重み t_2 を実験結果から直接決定するのは困難である。そこで、帰還の大きさがどれだけ視細胞および水平細胞の空間応答に影響するかを調べ、生理学的にもっともらしい値の範囲を類推する。このために、複素平面上での減衰定数の軌跡を解析することが有効となる。図 3.3 は t_2 の値を変化させたときの減衰定数 ρ_1 および ρ_2 の軌跡を複素平面上に図示したものである。 c_1 および c_2 は実数であるが、 ρ_1 および ρ_2 は実数および複素数両方の値をとる。 t_2 は負帰還 (negative feedback) であるから、負の値をとる。図 3.3 に示すように、 t_2 の値が $-7.0nS < t_2 < 0$ のとき、減衰定数は実数となる。この範囲においては、スリット光に対する定常応答の振幅は、光刺激を受けた細胞からの距離につれて単調に減少

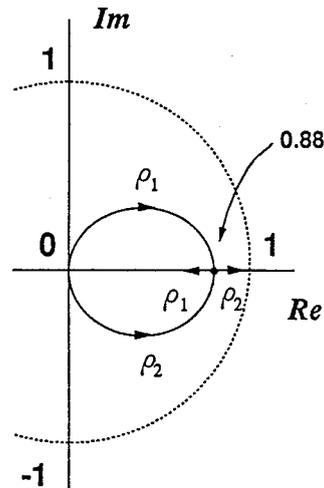


図 3.3 複素平面での減衰定数の軌跡

Fig. 3.3 Trajectory of decay constant on the complex plane.

Decay constants were calculated from (3.12) and (3.13) in the text. When t_2 is changed from $-\infty$ to 0, ρ_1 and ρ_2 move to directions indicated by arrows. Other network parameters are; $R_{mc} = R_{mh} = 1G\Omega$, $R_{s1} = 30M\Omega$, $R_{s2} = 1M\Omega$, $t_1 = 1nS$.

する。 $t_2 \approx -7.0nS$ の時, ρ_1 および ρ_2 は同じ値 (≈ 0.88) をとる。 t_2 が 0 に近づくにつれて, 即ち負帰還が弱くなるにつれ, ρ_1 は 0.84 に, ρ_2 は 0.97 に近づく。

図 3.4 はスリット光に対する視細胞および水平細胞応答の空間分布を示したものである。この図においては, t_2 は $-1.0nS$ (実線) と 0 (点線) にとってある。視細胞応答の振幅は, スリットの端から約 $30\mu m$ の所で最大値の $1/2$ に減衰している (図 3.4 実線)。これは過去の生理学実験^[3] に程良く合っている。この図の実線 ($t_2 = -1nS$) と点線 ($t_2 = 0$) を比較すると, 視細胞応答の周辺受容野は水平細胞からの負帰還のためであることがわかる。しかしながら, この周辺受容野は双極細胞ほどはっきりしたものではない^[36]。双極細胞においては, 周辺受容野は中心受容野と拮抗しており, 全面照射に対してほとんど応答を示さない。そこで視細胞応答の周辺野を際立たせようとさらに負帰還の強さを増していくと, 視細胞応答は空間的な振動を示してしまう (図には示していない)。しかし, このような振動は細胞内記録には決して見られないものである (3.6 考察で後述)。

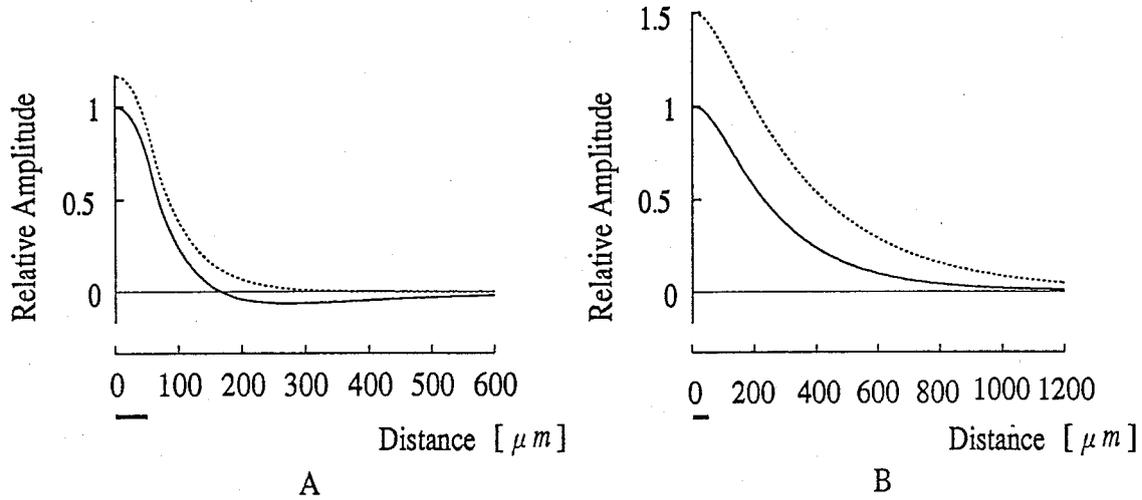


図 3.4 モデルから計算された視細胞および水平細胞の空間分布

Fig. 3.4 Spatial profile of red cone and horizontal cell responses calculated from the model.

A : Spatial distribution of the red cone voltage.

B : Spatial distribution of the H1 horizontal cell voltage.

The response amplitude is plotted as a function of the distance from the cell center. The amplitude is normalized by that obtained in the cell center. The cell spacing of red cone is taken to be $10\mu m$. Response amplitudes are normalized by the amplitude at $0\mu m$. The slit of light is assumed to induce a constant current I_0 in red cones locating between $-50\mu m$ and $50\mu m$. The horizontal bars below the abscissa indicate the illuminated region. Parameters of the model are: $R_{mc} = R_{mh} = 1G\Omega$, $R_{s1} = 30M\Omega$, $R_{s2} = 1M\Omega$, $t_1 = 1nS$ and $t_2 = -1nS$. Dotted lines are calculated with $t_2 = 0$, which corresponds to the absence of negative feedback.

モデルから計算された水平細胞の半減距離は約 $200\mu m$ であり (図 3.4 B 実線), これもまた過去の生理学実験^{[7],[10]} に良く合っている。もし負帰還をなくす ($t_2 = 0$) と, 視細胞の周辺野はなくなり, かつ応答振幅は増加する (図 3.4 A 点線)。帰還をなくすことによる応答振幅の増加は, 水平細胞応答においてさらに顕著になる (図 3.4 B 点線)。帰還の無い時, $0\mu m$ における水平細胞応答の振幅は, 約 1.5 倍大きい。半減距離に関しては約 $90\mu m$ 長くなる。このように, 帰還は水平細胞応答に大きく影響する。

t_2 が $-\infty < t_2 < -7.0nS$ の範囲の時, ρ_1 および ρ_2 は共役複素数 ($\rho_1 = \rho_2^*$) となる。この範囲では, モデルから計算される視細胞および水平細胞の定常応答の振

幅は、空間的に振動しながら減衰することになる。実際このような空間的な振動は、視細胞および水平細胞のどちらでも観測されていない。従って、このような範囲にあるネットワークパラメーターは、生理学的な応答を説明するには適当でないといえる。

3.3.3 時間応答を用いた生理学的な回路パラメーターの推定

前 3.3.2 節で推定したネットワークパラメーターを用いたモデルから、視細胞および水平細胞応答の時間特性を計算する。時間応答の波形を計算するために、細胞膜は一個の抵抗と一個のコンデンサーの組合せで表せると仮定した(図 3.5 A)。この時、視細胞および水平細胞の膜インピーダンスはそれぞれ次式で表される。

$$Z_{m1} = \frac{R_{mc}}{1 + R_{mc}C_{mc}s}, \quad Z_{m2} = \frac{R_{mh}}{1 + R_{mh}C_{mh}s}, \quad (s = 2\pi f j).$$

また、シナプス伝達の時間特性をも考慮に入れ、シナプス重みは一次の low-pass フィルターで表している^[37]。即ち、

$$t_i(s) = \frac{\kappa_i}{1 + \tau_i s}, \quad (i = 1, 2).$$

である。ここで、 κ_i はゲインであり、 τ_i は時定数である。 τ_1 は過去の研究^[35] から 16msec とした。 τ_2 も簡単のため 16msec とした。また、モデルの視細胞に入力する電流として、網膜をフラッシュ光で刺激した時の、視細胞に生じる光誘発電流の実験式^[38] を用いる。即ち、

$$I_k(t) = \exp(-\phi t)(1 - \exp(-\phi t))^{m-1}. \quad (3.19)$$

である。ここに ϕ , m は定数であり、視細胞の順応状態により異なる値をとる。式 (3.19) で表される光誘発電流は、周波数領域にラプラス変換すると次式で表される。

$$I_k(s) = \frac{(m-1)!\phi^{m-1}}{(s+\phi)(s+2\phi)(s+3\phi)\cdots(s+m\phi)}. \quad (3.20)$$

ネットワークの電位の時間応答は、上式 (3.20) の光誘発電流を視細胞に入力した時の細胞の電位変化を式 (3.17), (3.18) から周波数領域で求め、FFT により時間領域に変換して得られる。

図 3.5 は、網膜全体に照射されたフラッシュ光に対する視細胞 (B) および水平細胞 (C) の応答を、モデルにより計算した結果である。図において縦軸は応答振幅、横軸は時間である。この計算に用いた光誘発電流の波形が D に示してある。B に示すように、recovery phase における視細胞の応答波形 (実線) は、光誘発電流 (D) よりも早くなっている。また、モデルから計算された水平細胞の応答は、視細胞よりも遅くなっている。これは視細胞から水平細胞に伝達される信号が、水平細胞の膜容量の影響を受けるためである。これに対して、実際の細胞の細胞内記録は、視細胞応答よりも水平細胞応答におけるピーク時間の方が短くなっている^{[35],[39]}。このようなモデルと実際の細胞の食い違いを説明するには、モデルには組み込まれていない何か特異なメカニズムが必要であろう。

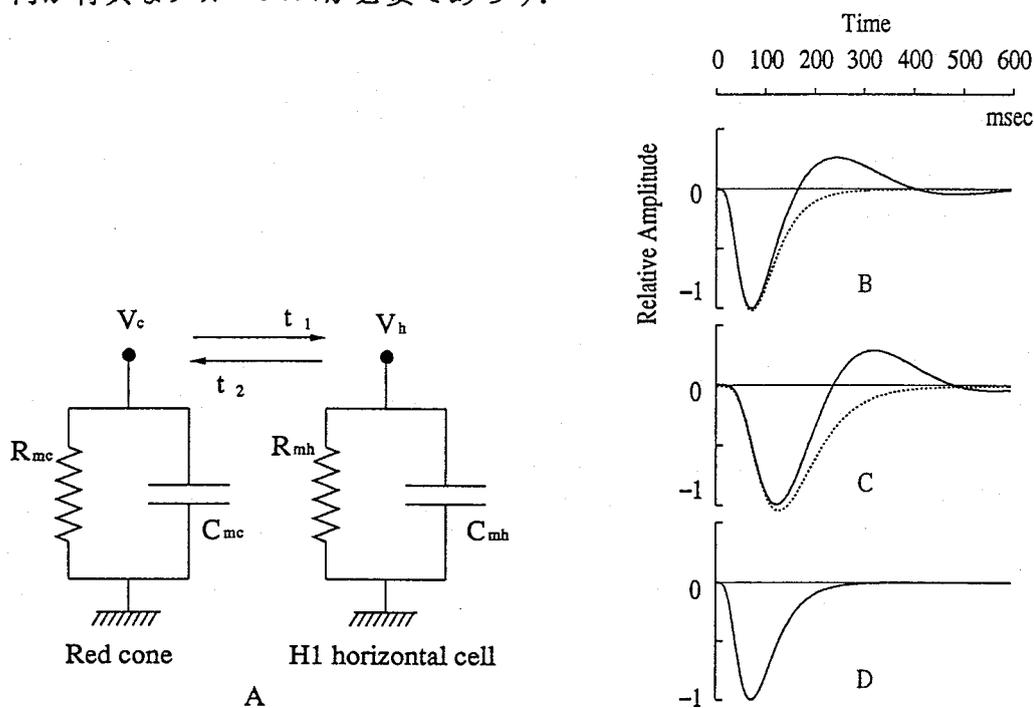


図 3.5 全面照射光に対する応答

Fig. 3.5 Dynamical properties of the response to a diffuse light.

Response waveforms were calculated from the model shown in A. The current expressed by (3.19) is assumed to be induced in the red cone. The cell membrane is expressed by a combination of a resistance and a capacitor. The capacitance is taken to be 50pF for the red cone and for the H1 horizontal cell compartment. B : The response waveform of red cone. C : The response waveform of H1 horizontal cell. D : The time course of light-induced current. A solid lines and dotted lines correspond to $t_2 = -1\text{nS}$ and $t_2 = 0$, respectively. Other parameters are the same as Fig. 3.4.

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

水平細胞から視細胞への負帰還の影響を解析するために、 $t_2 = 0$ ($\kappa_2 = 0$) の時の応答を計算した (図 3.5 点線). $t_2 = 0$ の時, falling phase (the initial phase of response) の波形は, 視細胞および水平細胞両方において, 負帰還がある (t_2 のゲイン $\kappa_2 = -1nS$) として計算した時と似ている. しかし, 負帰還が無いとした時は, 応答波形は recovery phase において顕著に遅くなってくる. 以上のことから, 負帰還は応答振幅に影響を与えることなく, 刺激の終了の検知の改善に重要な役割を担っているといえる.

以上の空間応答および時間応答の考察から生理学的にみて, 帰還シナプスの重み t_2 のゲインを $-1nS$ と見積もる. 以上, 推定したパラメータを表 3.1 に示す.

表 3.1 等価電気回路網のパラメータ

Table 3.1 Network parameters of the equivalent circuit model.

R_{mc}, R_{mh}	1 $G\Omega$
R_{s1}	30 $M\Omega$
R_{s2}	1 $M\Omega$
t_1	κ_1 : 1 nS , τ_1 : 16msec
t_2	κ_2 : -1 nS , τ_2 : 16msec

3.4 生理学実験との比較

上記の考察により決定されたパラメータからモデルを用いて応答の時空間特性を計算し, 過去のスリット光を用いた細胞内応答の生理学実験の結果と比較検討する. スリット光に対する視細胞応答の時間特性が, 図 3.6 (実線) に示されている. これは中心の 0 番の細胞のみがスリット光によりフラッシュ刺激されていることを仮定している. A, B および C は, 細胞の番号がそれぞれ 0, 3 および 20 の所から計算された応答である. この細胞の位置というのは, 視細胞間の間隔を $10\mu m$ とした時, スリット光からの距離が $0\mu m$, $30\mu m$ および $200\mu m$ に相当する. スリットからの距離が増すに従って, 視細胞の応答振幅は減少し, さらに水平細胞からの負帰還のために脱分極してくる (C 実線).

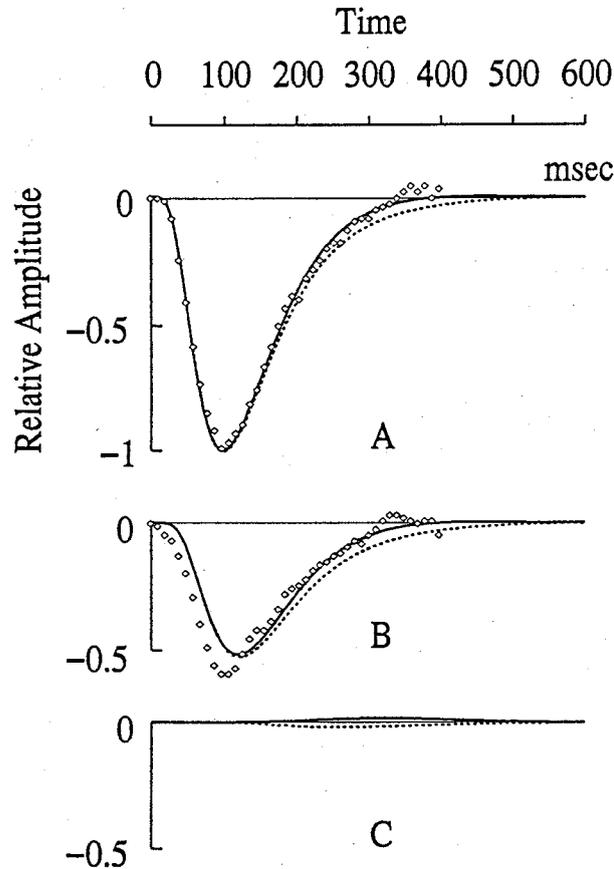


図 3.6 スリット光に対する視細胞の時間応答

Fig. 3.6 Dynamical properties of the red cone response to the slit of light.

The current expressed by (3.19) is assumed to be induced in the red cone at the center. ϕ and m are 25 sec^{-1} and 6. The voltage responses were calculated from the cell at $0\mu\text{m}$, $30\mu\text{m}$ and $200\mu\text{m}$ and are shown in A, B and C. Solid lines and dotted lines correspond to $t_2 = -1nS$ and $t_2 = 0$, respectively. C_{mc} and C_{mh} are $100pF$ and R_{s2} is $1M\Omega$. Other parameters are the same as Fig. 3.4. The intracellular responses (\diamond) are replotted from Detwiler and Hodgkin (1979) [3]. The replotted responses in B and C correspond to $-13\mu\text{m}$ and $-25\mu\text{m}$ of the text-Fig. 10 of their paper.

また、負帰還がない場合の応答波形が点線で示してある。負帰還が無い時、視細胞の応答波形はわずかに遅くなっている。図には比較のために、Detwiler and Hodgkin (1979) [3] の得た細胞内応答が示してある (\diamond)。モデルから計算された応答は、実験データと程良く合っていると見える。

図 3.7 は、スリット光のフラッシュ刺激による水平細胞応答の時間特性を示した

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

ものである。帰還があるとした時を実線で、無いとした時を点線で示してある。帰還が無い影響が、視細胞応答よりもはるかに顕著に水平細胞応答では見られる。帰還が無い時、応答の recovery phase が、より遅くなっている。スリット光からの距離が増すにつれて、膜容量に起因する応答の遅れが現れる。しかしながら、過去の研究 (Yagi, 1986) ^[10] から得られた細胞内記録 (\diamond) には、このような特性は観測されない。細胞内記録による応答のピークは、スリット光からの距離によっては変化しない。このようなことから、水平細胞シンシチウムにはモデルには組み込まれていない信号の側方伝達における別の効果が存在するといえる。

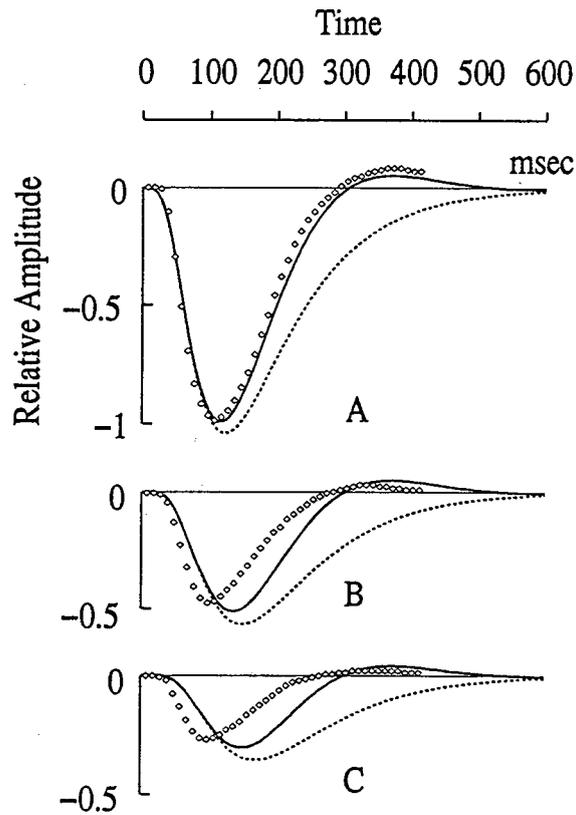


図 3.7 スリット光に対する水平細胞の時間応答

Fig. 3.7 Dynamical properties of the H1 horizontal cell response to the slit of light.

The current expressed by (3.19) is assumed to be induced in the red cone between $-150\mu\text{m}$ and $150\mu\text{m}$. The voltage responses are calculated from the cell at $0\mu\text{m}$, $270\mu\text{m}$ and $400\mu\text{m}$ and are shown in A, B and C. Solid lines and dotted lines correspond to $t_2 = -1nS$ and $t_2 = 0$, respectively. C_{mc} and C_{mh} are $70pF$ and R_{s2} is $1M\Omega$. Other parameters are the same as Fig. 3.4. The intracellular responses (\diamond) are replotted from Yagi (1986) ^[10]. The replotted responses in A, B and C correspond to $0\mu\text{m}$, $200\mu\text{m}$ and $400\mu\text{m}$ from the center in the Fig. 1 of Yagi.

3.5 ドーパミンの効果

水平細胞間の電氣的結合が、生理活性物質ドーパミン(以下 DA とする)によって制御されているということを指し示すさまざまな報告がある^{[21],[40]}。 DA は水平細胞の受容野を変化させ、その応答振幅は小さなスポット光に対しては大きくなり、逆に環状光に対しては小さくなる。このような受容野の変化は、水平細胞間をつなぐギャップジャンクションの抵抗が増加するためと考えられる。そこで、水平細胞間の結合抵抗増加の効果を、視細胞および水平細胞応答について調べる(図 3.8)。

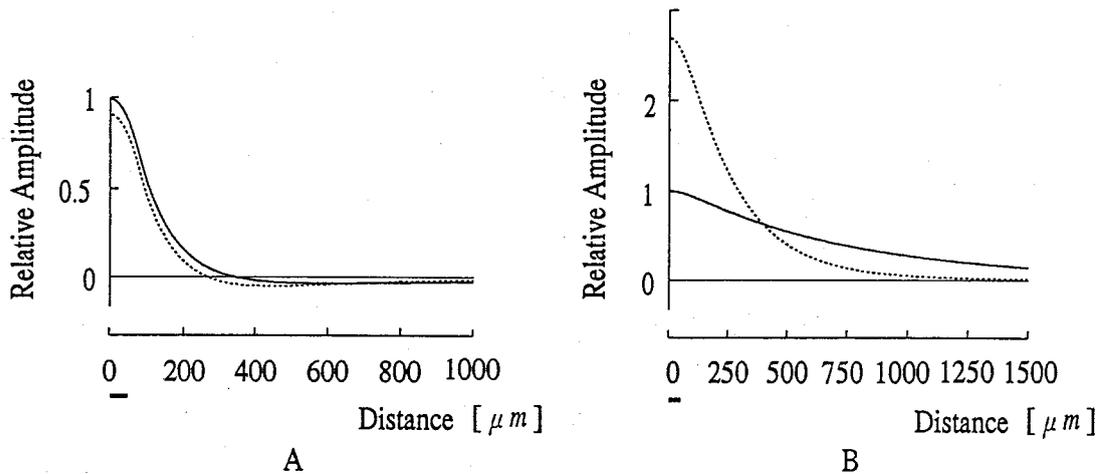


図 3.8 水平細胞間の結合抵抗変化の空間特性に及ぼす効果

Fig. 3.8 Effect of horizontal cell coupling resistance change on spatial properties.

The amplitudes of steady state response to the slit of light are plotted as a function of the distance. The amplitude is normalized by that obtained in the cell center. Horizontal bars under the abscissa show the width of illuminated region. Solid lines and dotted lines are spatial profiles calculated with $R_{s2} = 0.1 M\Omega$ and $R_{s2} = 1 M\Omega$, respectively. A : Red cone response. B : H1 horizontal cell response.

水平細胞間の結合抵抗を増加させると、視細胞および水平細胞両方において受容野の大きさは縮小する。図において実線は、水平細胞間の結合抵抗 $R_{s2} = 0.1 M\Omega$ として計算したスリット光に対する定常応答の空間分布である。また、点線は $R_{s2} = 1.0 M\Omega$ とした時の応答である。図 3.8 B は水平細胞の応答を示している。この図において、結合抵抗が大きくなった時(点線)は、水平細胞の応答振幅は光刺激を受けている付近では顕著に大きくなり、逆に離れた所では小さくなっている。このことは過去の生理学実験^[21]と一致している。水平細胞に比べ視細胞応答は、水平細胞間の結

合抵抗が大きくなった時，光刺激を受けている付近でわずかに応答振幅が小さくなる (A)．言い替えば，水平細胞間の結合抵抗の増加によって視細胞応答のゲインはわずかに小さくなる．これらのことは過去の生理学実験^[41]と共に，DAによる水平細胞結合抵抗制御が，暗順応から明順応にネットワークの応答特性を調節する巧妙な神経順応のメカニズムであることを示すものである (後述)．

水平細胞間の結合抵抗変化が，スリット光のフラッシュ刺激に対する視細胞応答の時間特性に及ぼす効果を計算し，図示したのが図 3.9 である．計算された応答 A，B および C はそれぞれ，細胞の番号 0，6 および 25 である．水平細胞間の結合抵抗は， $1 M\Omega$ (点線) から $5 M\Omega$ (実線) に増えている．結合抵抗を増すと，応答は小さなリバウンドの脱分極部を持ち，わずかに早くなってくる．この効果は図 3.6 で示した帰還の効果と似ている．

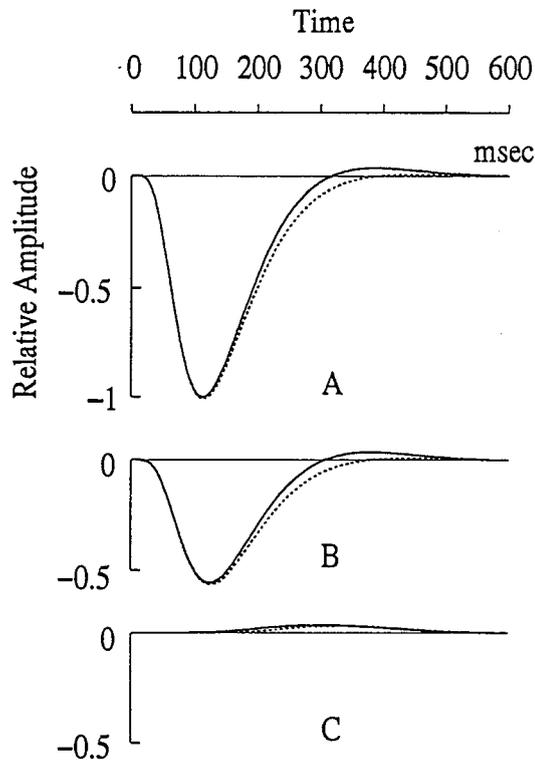


図 3.9 水平細胞間の結合抵抗変化が視細胞時間特性に及ぼす効果
 Fig. 3.9 Effect of horizontal cell coupling resistance change on dynamic properties of cone response.

Dynamical properties of the red cone response to the slit of light are calculated from the model. The current (3.19) is assumed to be induced in the red cone between $-50\mu m$ and $50\mu m$. α and m are $25sec^{-1}$ and 6, respectively. The voltage responses were calculated from the cell at $0\mu m$, $60\mu m$ and $250\mu m$ and are shown in A, B and C. Solid lines and dotted lines correspond to $R_{s2} = 5M\Omega$ and $R_{s2} = 1M\Omega$, respectively. C_{mc} and C_{mh} are $100pF$.

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

一方、水平細胞応答において、この結合抵抗の増加は、視細胞応答とは異なった効果をもたらしている (図 3.10)。結合抵抗を増すと水平細胞応答の振幅は、中心の細胞において大きくなる。しかしながら、応答のピーク時間はわずかに長くなってくるのが図 3.10 B からはっきりと分かる。

これまでこのような応答波形に及ぼす DA の効果はシステマティックに研究されておらず、今後細胞内記録により明らかにされることが期待される。

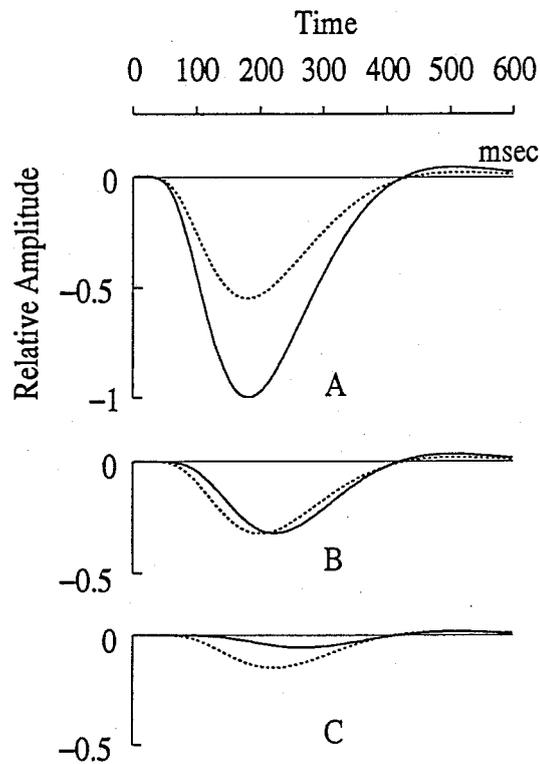


図 3.10 水平細胞間の結合抵抗変化が視細胞時間特性に及ぼす効果
 Fig. 3.10 Effect of horizontal cell coupling resistance change on dynamic properties of horizontal cell response.

Dynamical properties of the horizontal cell response to the slit of light. The current (3.19) is assumed to be induced in the red cone between $-50\mu\text{m}$ and $50\mu\text{m}$. The voltage responses were calculated from the cell at $0\mu\text{m}$, $200\mu\text{m}$ and $400\mu\text{m}$ and are shown in A, B and C. Solid lines and dotted lines correspond to $R_{s2} = 5M\Omega$ and $R_{s2} = 1M\Omega$, respectively. Parameters are the same as in Fig. 3.9.

3.6 考察

過去の生理学および形態学的研究により、下等な脊椎動物網膜における視覚情報処理過程は、シンシチウムが局所的化学シナプスを介して相互干渉することによって成されていることが明らかになってきた。また、ホ乳類の網膜における電気生理学的研究が、下等な脊椎動物網膜における研究ほど広範囲に渡っていないにもかかわらず、形態学的な研究によってマカク (macaque) †の視細胞間にも電気的なシナプスが存在することが明らかになっている^{[42],[43],[44]}。このように、複数シンシチウムが相互干渉する神経回路の時空間特性を明らかにすることは重要なことであるといえる。これまでに、視細胞と水平細胞シンシチウムが相互干渉する神経回路が、連続的なモデルを用いた解析解によって記述されている^{[9],[45]}。本研究においては、実際の網膜回路が離散的な要素から成り立っていることから、離散モデルを提唱している。離散モデルは、空間分解能を決定する重要なパラメータである細胞の大きさや細胞間隔に関連させて、応答の電気的特性を研究する際に有効となる。

全面照射に対する視細胞および水平細胞応答の振幅と時間経過は薄暗い光の時、刺激の強さに対して線形であることが分かっている^{[38],[39]}。そのため、このモデルにおいて個々の細胞は、簡単な RC 回路から成っているとしている。今回、このような線形のモデルを選ぶことにより、ネットワーク応答の時空間特性を解析解で記述することができた。この解析解から、回路の生理学的パラメータに関連して、応答特性のより直観的な見通しが得られる。即ちこのモデルは、視細胞および水平細胞応答の時空間特性が二つの減衰定数によって記述されることを示した。また、この減衰定数は生理学的パラメータ (式 (3.12), (3.13), (3.15) and (3.16)) によって表されており、空間特性に及ぼす生理学的パラメータ変化の影響が、複素平面上にプロットされた減衰定数の軌跡によって概観できる (図 3.3)。

一方、視細胞および水平細胞からなる二層シンシチウムについて、離散モデルを用いた計算機によるシミュレーション解析がなされている^{[37],[46]}。これらのモデルは、我々のモデルよりもさらに正確で細かなネットワークの記述を含んでおり、応答の非線形な特性に良く適合する^{[46],[47]}。非線形特性は我々のモデルを用いては考察する

†マカク (macaque)
アジア・東インド産のサル

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

ことはできない。しかしながら、これらの非線形モデルにおいては、ネットワークの空間および時間のコーディングは、単に数値的にしか求まらない。故に、これら線形・非線形の二種類のモデルを結び付けることは、視細胞および水平細胞の機能のさらなる理解のために必要であろうと思われる。

過去の研究^{[9],[37]}から、負帰還は応答の時空間特性に大きな影響を与えることが指摘されている(図 3.6, 3.7)。負帰還は視細胞および水平細胞の応答の recovery phase を早くしている。しかしながら、注目すべき点は、負帰還はフラッシュ光に対する応答のピーク振幅には影響を与えないということである。応答のゲインは負帰還によって抑制されず、このことは瞬時の刺激の検知を低下させないことを示している。

また、視細胞は水平細胞からの負帰還によって周辺野を表すことが知られている^[4]。この帰還の経路が、双極細胞および高次の細胞の中心-周辺拮抗型受容野を形成する、ということが推定されている^{[1],[48],[49]}。しかしながら、今回提唱するモデルから予測すると、負帰還が視細胞に双極細胞ほどのはっきりした周辺受容野を作り出すとは考えにくい。つまり、周辺受容野は負帰還の強さを増すことによっては、促進できない。もし負帰還の強さを増すと、視細胞応答の時間経過が、図 3.11 に示すような振動を表してしまう。しかし、そのような振動的な応答は、細胞内記録には観測されていない。あるいは、何か振動を抑制する非線形なメカニズムが存在するのかもしれない。また、双極細胞の周辺受容野を形作る別の可能性として、水平細胞から双極細胞へのフィードフォワードシナプスがある。次章ではこちらの考えを基に、双極細胞のモデルを組み立てている。即ち、水平細胞からの周辺信号が、水平細胞から双極細胞への符合反転性の直接シナプスにより伝達されるとしている。

我々のモデルの解析解から次のことも分かる。視細胞から水平細胞へのシナプス重み (t_1) を増加させることは、減衰定数に関して、負帰還の強さ (t_2) を増加することとおなじ効果を持っている。このことは式 (3.15) および (3.16) から導き出すことができる。即ち、減衰定数の中で t_1 および t_2 は、積の形 $t_1 \times t_2$ で現れる。このように、視細胞から水平細胞へのシナプス重みを増加させることも、応答の時間経過を早めたり、振動をさらに引き起こしたりすることになる。

水平細胞における DA の効果が、網膜が全体的に輝度レベルの高い環境に置か

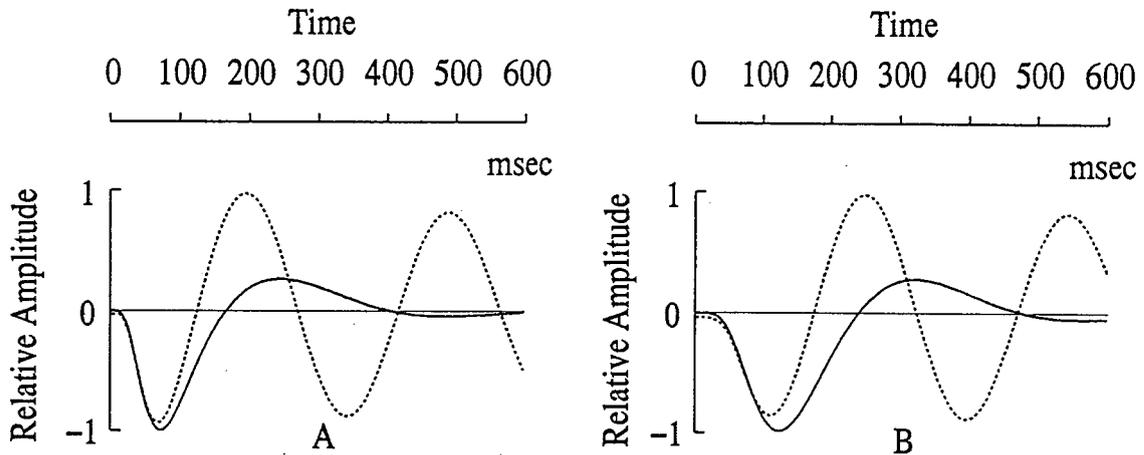


図 3.11 負帰還を増した場合の時間応答の振動の様子

Fig. 3.11 Oscillation of the response caused by an increase of the negative feedback strength.

Responses to a diffuse flash were calculated from the model shown in Fig. 3.5 A.

Solid lines show the response calculated with $t_2 = -1nS$ and dotted lines with $t_2 = -5nS$.

A : Response of red cone. B : Response of H1 horizontal cell.

れた明順応の状態と関連づけられている^[41]。これは、水平細胞間の結合抵抗の増加が、どのように明順応のメカニズムと結び付いているかを示したものである。DAのもっともありそうな機能としては、明暗順応の状態によって変化する入力画像の信号対雑音比 (S/N) によって、その受容野を調節することであると考えられる。実際の網膜は、さまざまな雑音の影響を受ける。即ち、光信号に内在する光量子雑音、視細胞における光電流変換にともなう雑音や神経回路網に内在するシナプス雑音など、である。これらの雑音の信号に対する相対的な大きさは、光信号の大きい明順応状態の時、小さいと考えられる。それゆえ、明順応状態において受容野の大きさは、空間分解能を上げるために小さくなる。また、入力画像の平均輝度が低くなると、雑音の相対的な大きさは大きくなる。このような場合、受容野の大きさは、雑音の平均をとるために大きくなる^[2]。

また我々のモデルでも、スリット光に対する応答の時間経過が、水平細胞間の結合抵抗の増加と結びつけられ、応答のリバウンドが見られることを予測している。ハエの視覚系において、フラッシュ光に対する large monopolar cell の応答は、刺激の信号対雑音比が増加するにつれて、より顕著なリバウンドの脱分極を示す。それ

は predictive coding のために必要とされている^[50]。以上のことを統合すると、DA を神経適応メカニズムに関連づけることは、正当なことであると考えられる。

視細胞は双極細胞に直接のシナプス結合をしており、双極細胞の中心野を構成していると考えられている。従って、視細胞受容野の大きさが直接、双極細胞の空間分解能に影響を及ぼす。それではなぜ、視細胞シンシチウムではなく、水平細胞シンシチウムにおいて結合抵抗を調節するのか、という疑問が生じる。結合抵抗の変化は、受容野の大きさと応答ゲインを同時に調節することになる。もし仮に視細胞シンシチウムにおいて結合抵抗を増加させると、近隣の細胞に広がる電流は減少し、膜電流が増加する。従って、光照射を受けている細胞では、応答振幅は増加することになる。しかしながら明順応状態においては、一般に光強度の空間コントラストは高く、十分なダイナミックレンジを得るためには、視細胞応答のゲインは低いことが期待される。従って、明順応状態における視細胞応答に対するこれらの要求、つまり、小さな受容野で、かつ低い応答ゲインという要求は、視細胞の結合抵抗ではなく、水平細胞の結合抵抗を増加させることによって同時に達成することができると考えられる。

3.7 むすび

過去の膨大な生理学的研究により網膜神経回路の結線様式や細胞の膜特性等が明らかになってきた。この進展は網膜神経回路について分子レベルでの理解を促進する。しかしながらこの生理学的知見を、網膜の回路網としての挙動に結びつける数学的モデルなくして、網膜の情報処理メカニズムおよび計算原理を明らかにすることはできない。実験上の制約のため見落とされた重要な因子がモデルにより発見されること、あるいは実験では計測困難なパラメータ値を予測することも可能となる。本章では視細胞・水平細胞ネットワークの時空間特性を、生理学実験から得られた断片的知識を統合したモデルによりシステム論的に解析した。モデルは実測が困難なさまざまな生理学的パラメータの値を予測し網膜の情報処理様式の解明に有用なデータを供給することが確認された。

視細胞、水平細胞により処理された情報は双極細胞へと送られる。双極細胞は網膜初期視覚を理解する上で重要な細胞であるが、安定な細胞内記録を得ることがき

第3章 視細胞・水平細胞の神経回路網

わめて困難であるためモデルによる解析が有効となる。次章では、本モデルを双極細胞へと拡張し、網膜初期視覚の特性を解明する。

付録 3.A

< 式 (3.5) の導出 >

式 (3.4) の解が

$$V_k(s) = A(s)\rho(s)^k, \quad (k = 2, \dots, n-1), \quad (3.21)$$

のような形式に表されると仮定すれば、式 (3.4) の k 番目の行から $\rho(s)$ は次の方程式を満たさなければならない。

$$\rho(s)^2 + c\rho(s) + 1 = 0.$$

この解は

$$\rho_1(s) = \frac{-c(s) - \sqrt{c(s)^2 - 4}}{2},$$

$$\rho_2(s) = \frac{-c(s) + \sqrt{c(s)^2 - 4}}{2}.$$

である。 $V_k(s)$ の一般解は、これら二つの解の線形和として次のように表される。

$$V_k(s) = A_1(s)\rho_1(s)^k + A_2(s)\rho_2(s)^k.$$

ここで、 $A_1(s)$ および $A_2(s)$ は周波数の関数であり、境界条件から求めることができる。もし細胞の数 n が十分に大きいとすると、 $|\rho_2| \geq 1$ であるから $A_2(s)$ は 0 をとり、

$$V_k(s) = A_1(s)\rho_1(s)^k.$$

となる。この解と式 (3.4) の第一行目から、 $A_1(s)$ は次式のように得られる。

$$A_1(s) = R_s \frac{I_0(s)}{\sqrt{c^2(s) - 4}}.$$

付録 3.B

< 式 (3.10), (3.11) の導出 >

解が, 式 (3.21) と同じ形式であると仮定する. 式 (3.8) および (3.9) の k 番目の行から, 次のような $\rho(s)$ についての方程式を得る.

$$\rho^4 + (c_1 + c_2)\rho^3 + (c_1c_2 + 2 - t_1t_2Z_{m1}Z_{m2})\rho^2 + (c_1 + c_2)\rho + 1 = 0. \quad (3.22)$$

式 (3.22) において ρ_1 を根とすると対称形であるから $1/\rho_1$ もまた同じ式を満たすので根となる. ゆえに $(\rho^2 + 2\alpha\rho + 1)$ の因子を持ち, 式 (3.22) は次式のように書き換えられる.

$$(\rho^2 + 2\alpha\rho + 1)(\rho^2 + 2\beta\rho + 1) = 0. \quad (3.23)$$

式 (3.22) と (3.23) から, 次の関係が得られ

$$\begin{aligned} \alpha + \beta &= \frac{c_1 + c_2}{2}, \\ \alpha\beta &= \frac{c_1c_2 - t_1t_2R_{s1}R_{s2}}{4}, \end{aligned}$$

この関係から式 (3.14) が得られる. また, 式 (3.23) の解は

$$\begin{aligned} \rho_1 &= -\alpha - \sqrt{\alpha^2 - 1}, & \rho_2 &= -\beta - \sqrt{\beta^2 - 1}, \\ \rho_3 &= -\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 1}, & \rho_4 &= -\beta + \sqrt{\beta^2 - 1}. \end{aligned}$$

のように得られる. この解のうち ρ_1 と ρ_2 が, $n \rightarrow \infty$ とした境界条件を満たす. 従って, V_{k1} および V_{k2} は次式のように表される.

$$\begin{aligned} V_{k1}(s) &= A_1(s)\rho_1(s)^k + A_2(s)\rho_2(s)^k, \\ V_{k2}(s) &= B_1(s)\rho_1(s)^k + B_2(s)\rho_2(s)^k. \end{aligned}$$

ここで $A_1(s)$, $A_2(s)$, $B_1(s)$ および $B_2(s)$ は, $k=0$ と $k=1$ における境界条件, 即ち式 (3.8) と (3.9) の第一および第二行目から計算される. この境界条件を解くと

$$\begin{aligned} A_1(s) &= \frac{(P_2 - c_2Q_2)R_{s1}I_0}{Q_2P_1 - Q_1P_2}, & A_2(s) &= \frac{(P_1 - c_2Q_1)R_{s1}I_0}{Q_1P_2 - Q_2P_1}, \\ B_1(s) &= \frac{t_1R_{s2}R_{s1}Q_2I_0}{Q_2P_1 - Q_1P_2}, & B_2(s) &= \frac{t_1R_{s2}R_{s1}Q_1I_0}{Q_1P_2 - Q_2P_1}. \end{aligned}$$

が得られる。ここで

$$P_1(s) = (c_1c_2 + 2 - t_1t_2R_{s1}R_{s2}) + 2(c_1 + c_2)\rho_1 + 2\rho_1^2,$$

$$P_2(s) = (c_1c_2 + 2 - t_1t_2R_{s1}R_{s2}) + 2(c_1 + c_2)\rho_2 + 2\rho_2^2,$$

$$Q_1(s) = (c_1 + c_2) + (c_1c_2 + 3 - t_1t_2R_{s1}R_{s2})\rho_1 + (c_1 + c_2)\rho_1^2 + \rho_1^3,$$

$$Q_2(s) = (c_1 + c_2) + (c_1c_2 + 3 - t_1t_2R_{s1}R_{s2})\rho_2 + (c_1 + c_2)\rho_2^2 + \rho_2^3.$$

である。