

視覚系における情報伝達 網膜神経節細胞における同期的・周期的発火

立花 政夫・石金 浩史

東京大学 大学院人文社会系研究科 心理学研究室

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

1. はじめに

視覚系情報処理における比較的初期のレベル(網膜・外側膝状体・第一次視覚野など)では、それぞれの領域で網膜部位局在(retinotopy)が保持されている。また、色・動き・奥行き・形といった視覚属性は、それぞれが脳皮質の異なる領域で主に処理されている。しかし、各領域内の異なる部位で処理された情報がいかにしてゲシュタルト的に統合されるのか、また、異なる領域で処理された情報が特定の対象としてどの様に統合されるのか、という問題(統合問題)は未だ解決されていない。近年、同一の領域内、あるいは、異なる領域に存在する複数の神経細胞からスパイク発火を記録して時間的相関を調べたところ、受容野が互いに重なり合っていないにも関わらず、スパイク発火が同期したり周期的に生じたりすることが見いだされた¹⁻⁴⁾。このような同期的発火(synchronization)や周期的発火(oscillation)が統合問題を解く鍵になるのではないかと期待されるようになった⁵⁾が、時間的相関を持ったスパイク発火の発生機序や機能的意義については不明な点が多く残されている。

私たちは、カエルの眼球から剥離した網膜に平面状のマルチ電極を適用して、複数の神経節細胞(網膜の出力を担う神経細胞)から光刺激に対するスパイク発火を記録し、これらの神経細胞の受容野の位置や形状を同定すると共に、スパイク発火に時間的な相関があ

るか否かを検討している⁶⁾。その概略を以下に述べる。

2. 方法

暗順応させたカエルの眼球から網膜を剥離し、マルチ電極上に置いた。マルチ電極は、半導体の微細加工技術を利用して作成したものであり、石英平板上に50 μm 角の電極が8行8列(64本:250 μm の電極中心間距離)配置されている⁷⁾。光刺激としては、CRTモニターに表示した光パターンを光学系で網膜に投影したり、フリッカーのない発光ダイオードで網膜を全面照射した。マルチ電極で導出された神経節細胞のスパイク発火は32チャンネル交流増幅器を介してDATレコーダに記録した後、コンピュータを使ってオフラインで解析した。記録されたスパイクはテンプレートマッチング法で単一の神経節細胞由来のものだけを選択し、その時系列を求めた。スパイク列に対して、逆相関法⁸⁾を適用して受容野の位置や大きさを決定したり、相関解析法⁹⁾を適用してスパイク発火の時間的特性を検討した。

3. 結果

3.1 ディミング検出器の受容野

カエル網膜には少なくとも4種類の神経節細胞が存在する¹⁰⁾。空間的に一様な光刺激の強度を次第に弱めていくと、オフ持続型神経節細胞(ディミング検出器)のみが持続的に

スパイクを発生する。他の神経節細胞は、この刺激に対して一過性に応答するか、全く応答しない。このディミング検出器にランダムピクセルパターン刺激（ 20×20 のピクセルがランダムに明か暗となるパターンが毎秒 60 枚提示される）を提示し、発生したスパイク発火とパターン刺激との逆相関を求めて時空間受容野を算出した。受容野は直径約 $500 \mu\text{m}$ で、受容野外に比べて受容野内が暗くなると約 200 ms 後にスパイクが発生する確率が高くなった。受容野の大きさは逆相関法で求めても、暗スポット光で求めても同様であった。但し、逆相関法を用いた場合、ランダムピクセルパターン刺激を約 10 分間提示することによって、1 枚の網膜片あたり 5～15 個のディミング検出器の受容野を求めることができるという利点がある。

3.2 自己相関

網膜を正弦波状に時間変調（周波数 0.25 Hz）した全面照射光で刺激すると、ディミング検出器は輝度が減少する位相でスパイクを発生した。スパイク発火の時間的特性を調べるために自己相関関数を算出したところ、約 30 Hz の周期的な発火パターンを示すことが明らかとなった。網膜を発光ダイオードで刺激した場合も同様な発火パターンが生じたので、この様な発火パターンは CRT 画面のちらつき（リフレッシュレート 60 Hz）によって生じたものではない。また、周期的スパイク発火が光刺激に依存しているか否かを検討するために、原スパイク列と刺激 1 周期分ずらしたスパイク列との相関を求めたところ、周期的な発火パターンは消失した。したがって、周期的な発火パターンは、網膜の神経回路網の働きで生じていることが明らかになった。この様な周期的発火をディミング検出器に生じさせるためには、受容野外の広い領域をも含めて刺激することが必須であった。この結果は、広域的な神経回路網の活動が周期的発火の生成に必要であることを示唆している。

3.3 相互相関

時間変調した全面照射光刺激を与え、2 個のディミング検出器から記録されたスパイク列について相互相関関数を算出した。5 ms 以内にスパイク発火する頻度（同期的発火）は、ディミング検出器間の距離が近い（受容野が互いに重なり合っている）ペアの方が遠いペアに比べてやや高かったが、細胞間距離が約 2 mm のペアでも明らかに同期的発火が観察された。また、相互相関関数でも約 30 Hz の周期的発火パターンが見いだされ、この周期的発火の強度は細胞間距離が離れてもほとんど変化しなかった。一方の細胞のスパイク列を光刺激 1 周期分ずらしておいて、他方の細胞のスパイク列との相互相関関数を計算したところ、同期的発火や周期的発火のパターンは見られなくなった。したがって、同期的・周期的発火パターンは、神経回路網の働きによるものであることが判った。

網膜における抑制性シナプス伝達は、その多くが GABA 作動性である。そこで、GABA 受容体の阻害剤を投与した条件下で光刺激を与えてスパイク発火を記録し、相互相関関数を求めたところ、周期的発火パターンは認められなかった。一方、同期的発火は残存していたが、細胞間距離が離れるに従って急速にその強度が減衰した。

近接したディミング検出器ペアの重なり合った受容野を覆うようなスポット光で照明し、その強度を時間変調した場合、相互相関関数には弱い同期的発火パターンが観察されたが、周期的発火パターンは見られなかった。ところが、同一ペアを時間変調した全面照射光で刺激すると、周期的発火を伴う強い同期的発火が生じた。

一方、離れたディミング検出器ペアのそれぞれの受容野を同位相で時間変調した別々のスポット光で刺激した場合、同期的発火も周期的発火も認められなかった。しかし、同一ペアを時間変調した全面照射光で刺激すると、周期的発火を伴う強い同期的発火が生じた。

4. 結論

カエル網膜のディミング検出器は、受容野よりも遙かに広い領域が刺激されると、細胞間距離が2 mm 離れていても、約30 Hzの周期的発火を伴う同期的発火を発生することが明らかになった。このような同期的・周期的発火は、GABA受容体の活性化と広域的な神経回路の活動を必要としている。一方、細胞間距離が近い場合、スポット光で局所的に光刺激すると同期的発火が生じた。この同期的発火は、GABA受容体の活性化を必要とせず、局所回路の活動に依存している。広域的な光刺激を与えた場合に周期的発火が生じるが、これは同期的発火に対して促進的に働くことが示唆された。

5. おわりに

同期的発火が距離の離れているディミング検出器間で生じるためには、時間遅れの少ない共通入力を受け取っていることが必要である。このような入力としては、スパイクを発生するアマクリン細胞からの入力^{11,12)}、電気シナプスで結合されたアマクリン細胞からの入力やディミング検出器同士の電気的結合¹³⁻¹⁵⁾などが考えられる。また、周期的発火が生じる機構としては、フィードバック回路¹⁶⁾や発振細胞¹⁷⁾が考えられる。網膜における同期的・周期的スパイク発火の発生機構は今後解明しなければならない問題である。

大きな一塊りの影がカエルの網膜に投影された場合、多数のディミング検出器に同期的・周期的発火が生じる。一方、多くの離散した小さな影が投影された場合、個々のディミング検出器が発火しても、同期して発火することはないだろう。視覚中枢においてディミング検出器からの同期的発火を検出する細胞が存在するとすれば、一つの大きな物体と多数の小さな物体とを区別することができるであろう。ディミング検出器は逃避行動に関連していると考えられている¹⁸⁾。ディミング検出器における同期的・周期的スパイク発火

が視覚中枢でどのように利用されているのか、また、いかなる行動に結びついているのか、これからの検討課題である。視覚系における統合問題と網膜で見いだされた同期的・周期的スパイク発火現象との関連性については、データの積み重ねと慎重な検討が必要である。

文 献

- 1) D. Y. Ts'o, C. D. Gilbert and T. N. Wiesel: Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. *Journal of Neuroscience*, 6, 1160-1170, 1986.
- 2) R. Eckhorn, R. Bauer, W. Jordan, M. Brosch, W. Kruse, M. Munk and H. J. Reitboeck: Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? *Biological Cybernetics*, 60, 120-130, 1988.
- 3) C. M. Gray and W. Singer: Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 86, 1698-1702, 1989.
- 4) A. K. Engel, P. König, C. M. Gray and W. Singer: Stimulus-dependent neuronal oscillations in cat visual cortex: inter-columnar interaction as determined by cross-correlation analysis. *European Journal of Neuroscience*, 2, 588-606, 1990.
- 5) W. Singer and C. M. Gray: Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 555-586, 1995.
- 6) H. Ishikane, A. Kawana and M. Tachibana: Short- and long range synchronous activities in dimming detectors of the frog retina. *Visual Neuroscience*, in press.
- 7) Y. Jimbo and A. Kawana: Electrical stimulation of cultured neural cells by planar electrode array. *Proceedings of the 12th Annual International Conference of the IEEE, Engineering in Medicine and Biology Society*, 12, 1741-1742, 1990.
- 8) J. P. Jones and L. A. Palmer: The two-dimensional spatial structure of simple receptive fields in cat striate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 58, 1187-1211, 1987.
- 9) D. H. Perkel, G. L. Gerstein and G. P. Moore: Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains. *Biophysical Journal*, 7,

- 419-440, 1967.
- 10) J. Y. Lettvin, H. R. Maturana, W. S. McCulloch and W. H. Pitts: What the frog's eye tells the frog's brain. *Proceedings of the IRE*, 47, 1940-1951, 1959.
 - 11) P. B. Cook and F. S. Werblin: Spike initiation and propagation in wide field transient amacrine cells of the salamander retina. *Journal of Neuroscience*, 14, 3852-3861, 1994.
 - 12) P. B. Cook, P. D. Lukasiewicz and J. S. McReynolds: Action potentials are required for the lateral transmission of glycinergic transient inhibition in the amphibian retina. *Journal of Neuroscience*, 18, 2301-2308, 1998.
 - 13) H. M. Sakai and K.-I. Naka: Dissection of the neuron network in the catfish inner retina. IV. Bidirectional interactions between amacrine and ganglion cells. *Journal of Neurophysiology*, 63, 105-119, 1990.
 - 14) D. M. Dacey and S. Brace: A coupled network for parasol but not midget ganglion cells in the primate retina. *Visual Neuroscience*, 9, 279-290, 1992.
 - 15) D. I. Vaney: Patterns of neuronal coupling in the retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, 13, 301-355, 1994.
 - 16) L. Wachtmeister and J. E. Dowling: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 17, 1176-1188, 1978.
 - 17) C. M. Gray and D. A. McCormick: Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science*, 274, 109-113, 1996.
 - 18) H. R. Maturana, J. Y. Lettvin, W. S. McCulloch and W. H. Pitts: Anatomy and physiology of vision in the frog (*Rana pipiens*). *Journal of General Physiology*, 43, 129-175, 1960.