

単一神経細胞の電気生理及びモデル (Ver. 1)

高木博 (信州大学医学部神経可塑性分野)

1. はじめに

神経細胞の樹状突起は従来一部の特別な細胞 (例えば小脳プルキンエ細胞) を除きいわゆるケーブル方程式に従う「パッシブ(passive)」なものであると考えられていた。ところが最近になってむしろパッシブなものも希であり、大部分の神経細胞の樹状突起は高密度の電位依存性イオンチャネルを含むケーブル方程式に従わぬ「アクティブ(active)」なものであることが報告された。例えば記憶の座として知られる海馬の神経細胞や大脳皮質の錐体細胞の樹状突起もアクティブであることが最近の報告で明らかにされた。この結果は次のような重要な可能性を示唆している。

1 : 海馬や大脳皮質でみられる長期増強現象 (LTP) などのシナプス可塑性の原因を単なる「シナプス説」だけで説明するには必要十分ではない。

2 : シナプス入力とそれに呼応する出力である活動電位発生は時間的に一方向性の現象としてモデル化されてきたが、アクティブエンドライトを考える事により時間的に双方向的な理解を通してそのモデル化をしていく必要がある。

この問題の解決のために私どもがとっている戦略は下記の3つの手法による統合的な神経機能理解である :

- (1) 理論的手法 (コンパートメントモデルに基づくシミュレーション)
- (2) 電気生理学法 (多点同時記録法)
- (3) 画像生理学法 (高速 Ca イメージング法)

本講義ではこれまでのこの分野の歴史と最近得られた知見について概説させて頂く。

2. 樹状突起でのシナプス信号統合機構と活動電位発生機構

(2 - 1) 樹状突起でのシナプス信号統合機構 (海馬 CA1 錐体細胞の場合)

海馬 CA1 領域の錐体細胞には A 型 K チャネルと D 型 K チャネルが高密度に存在することが報告されている。A 型 K チャネルについては最近シナプス信号の統合機構に関与していることが実験的に証明された。しかしながら D 型 K チャネルの機能に関しては、未だに不明の点が多い。我々はこの問題を解決すべく、海馬 CA1 領域の錐体細胞の樹状突起を単一のコンパートメントモデルに見立て、樹状突起でのシナプス統合機構における D 型 K チャネルの役割を理論的に検討した。その結果、単一コンパートメントの一端に発生したシナプス電位はその伝搬に際し、A 型及び D 型両 K チャネ

ルにより減衰を受けることが分かった（図 1）。更には、単一のシナプス電位の場合は A 型に比べて D 型が減衰に関与が大きく、連続したシナプス入力場合は、単一入力の時とは逆に二つ目のシナプス電位は D 型に比べて A 型が減衰に大きく関与していることも判った¹⁾。これらの結果は A 型、D 型 K チャンネルは海馬 CA1 領域錐体細胞の樹状突起部でのシナプス電位の減衰に関与しており、更には互いに相補的に機能していることを示唆している。これらの知見は K チャンネルの調節により樹状突起のケーブル特性が変化し、神経回路レベルの機能変化が出現しうる事を示唆するものである。

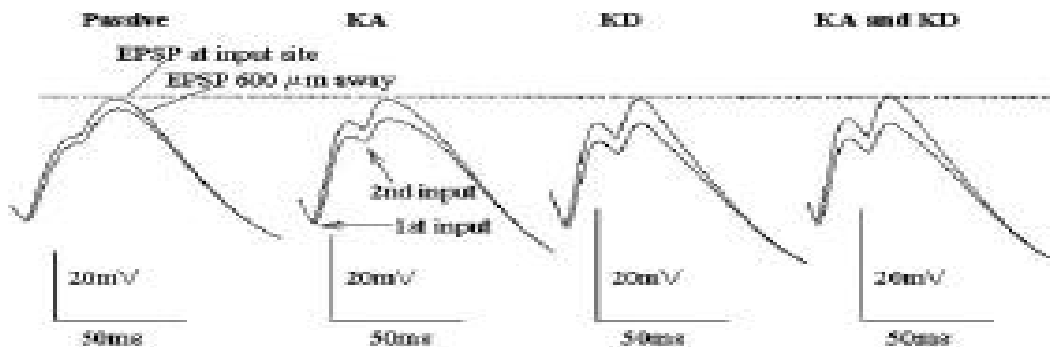


図 1：K チャンネルによる EPSP の減衰

刺激間隔 20msec で与えられたシナプス入力の場合最初のシナプス入力は KD チャンネルにそれに続くシナプス入力は KA チャンネルより主にして 減衰を受ける。文献 1) より引用

(2 - 2) 樹状突起上での活動電位発生機構 (小脳プルキンエ細胞の場合)

小脳のプルキンエ細胞の樹状突起は既に 1960 年代頃より R. Llinas により詳しく解析が進められアクティブなものである事が知られていた。すなわちプルキンエ細胞の細胞体では Na による活動電位が、樹状突起部位では Ca による活動電位が発生している。樹状突起上でこのような Ca 活動電位発生の主役をなすチャンネルとしては高閾値活性化型 P 型 Ca チャンネルが考えられてきた。ところが一方でプルキンエ細胞よりのホールセル記録から P 型チャンネルの他に低閾値活性化型の T 型 Ca チャンネルも存在する事が報告されている。画像生理学的方法を用いた研究からこの T 型 Ca チャンネルは P 型 Ca チャンネルによる Ca 活動電位の閾値を決めている事が判明した (図 2)。言い換えれば低閾値で活性化する T 型 Ca チャンネルは高閾値で活性化する P 型 Ca チャンネルによる Ca 活動電位のブースティングに関与することを見出した²⁾。海馬の錐体細胞の樹状突起でも同様の結果が報告されている。以上の結果はこれまであまり重要視されていなかった樹状突起における低閾値活性化型 T 型 Ca チャンネルの新規の機能を示唆するものといえる。

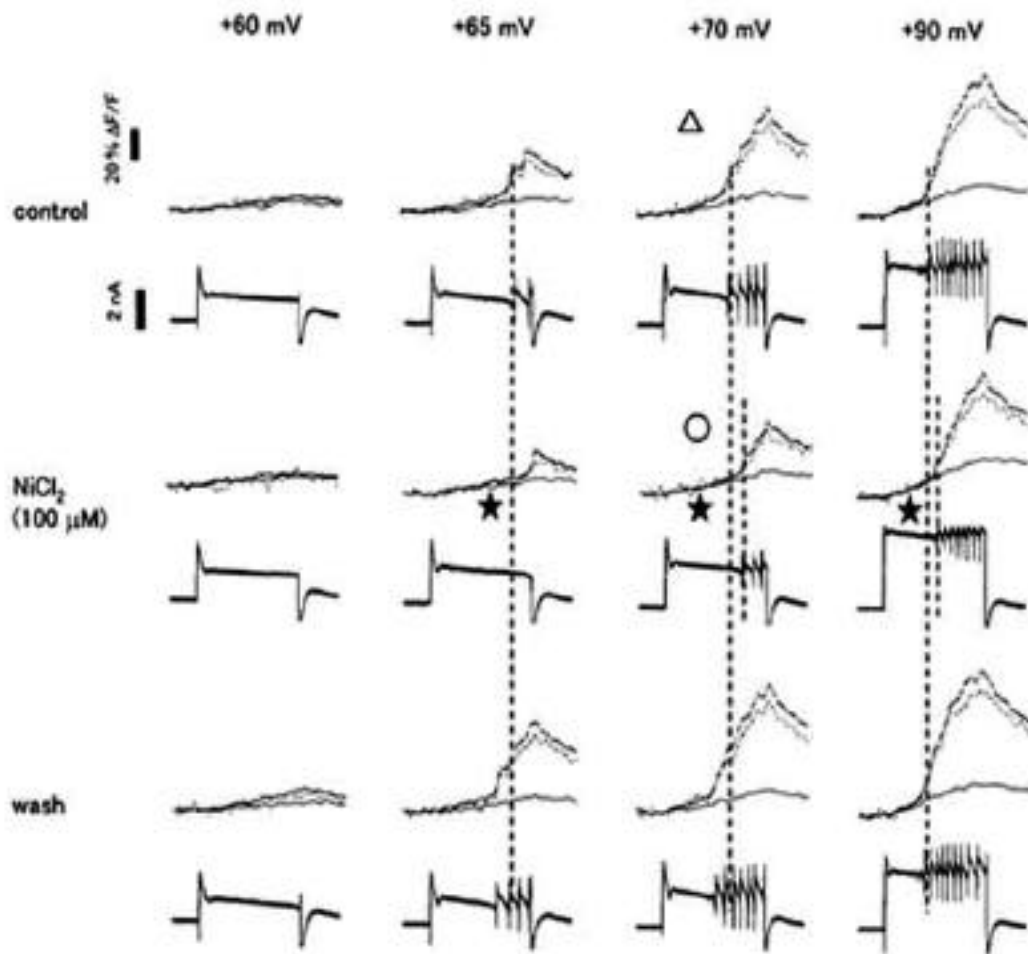


図2：プルキンエ細胞の Ca スパイク発生の閾値決定に低閾値活性化型 Ca チャンネルが関与している

低閾値活性化型 Ca チャンネルの阻害剤 Ni (100 μ M) により脱分極によって発生する Ca スパイクの数が可逆的に減少する (図の上段は Ca 濃度変化、下段はホールセル電流を示している)。文献2) より引用。

3. シナプス可塑性に伴う樹状突起信号伝達特性の変化

(3-1) LTP 誘導に伴うケーブル特性の変化

LTP の解析は主として、これまでシナプス複合体について調べられてきた。しかしながら、「シナプス複合体のみが LTP の実体である」と考える場合 LTP の基本的性質の一つである E-S potentiation を矛盾なく説明する事が出来ない。この問題の解決の為には樹状突起の電気的特性の変化と LTP の関係を検討して行く必要があると思われる。シナプス電位の伝播は樹状突起膜の電気的特性と形態に依存して伝わる。実際の樹状突起は非常に複雑な電気的特性と形態をもちあわせているが、ここで樹状突起上のイオンチャンネルは電位依存性を持たず、樹状突起の形態は分岐のな

いシリンダーと電氣的に等価であると仮定した場合、樹状突起上の膜電位は次のようなケーブル方程式で記述できる。

$$= \sqrt{\frac{1}{k_i + k_o}}, \quad \tau_m = k_m c_m, \quad X = \frac{x}{\tau_m}, \quad \Delta = \frac{t}{\tau_m}$$

(X : 電気緊張の距離、 c_m : 樹状突起の単位長さ当たりの膜容量、 r_m : 膜抵抗、 r_i : 細胞内部抵抗、 r_o : 細胞間隙の抵抗、 x : 樹状突起の座標、 t : 時間、 Δ : ケーブル定数、 τ_m : 時定数)

我々は多点同時測定法により、急性海馬スライス標本において、テタヌス刺激による LTP 誘導後では EPSP の減衰率が有意に小さくなることを見出した。この原因としては先のケーブル方程式における、 τ_m が変化したものであると考えられる³⁾。

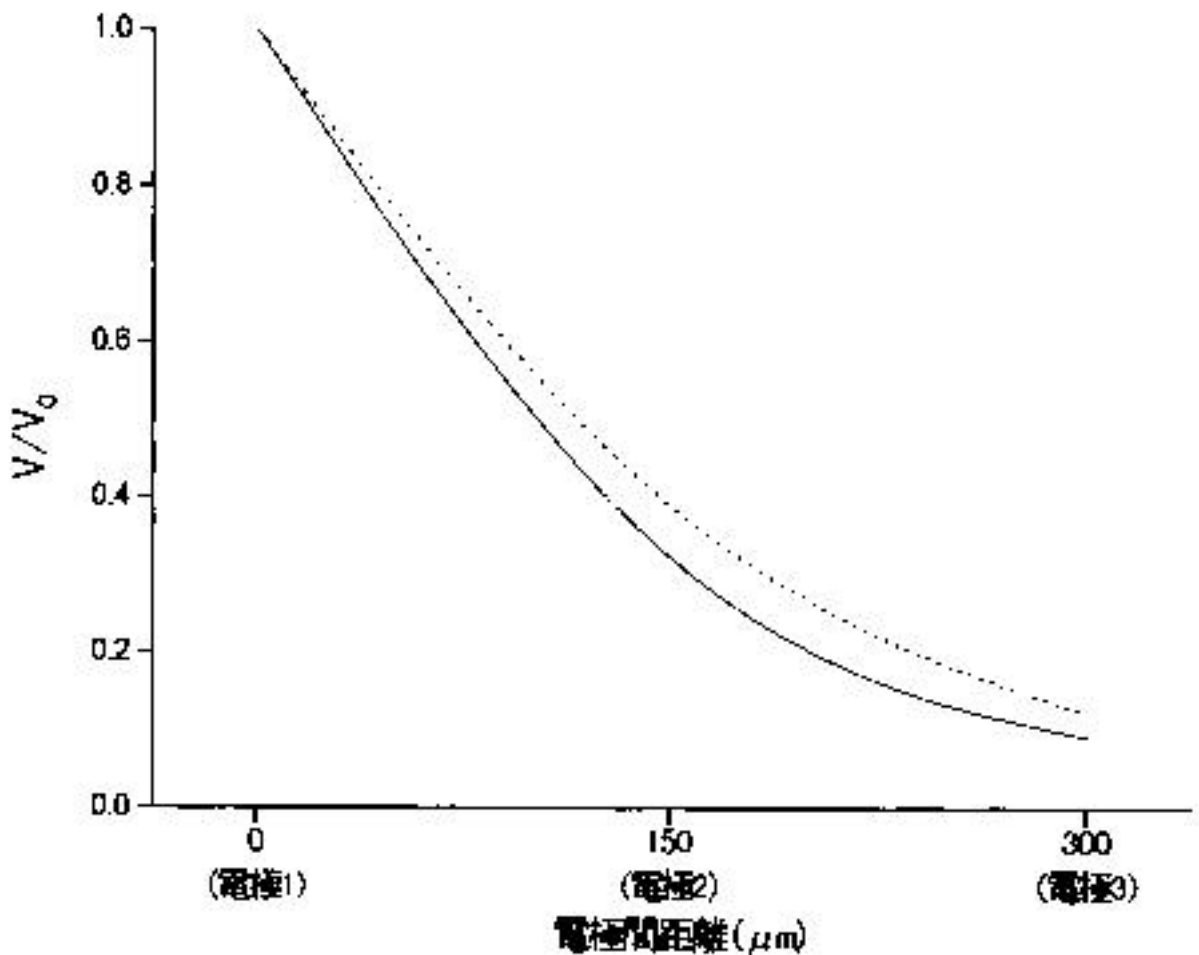


図 3 : LTP 誘導に伴う樹状突起部位での信号伝達特性の変化 ; 文献 3) より引用

4 . おわりに

アクチブな樹状突起の性質の解析は始まったばかりである。現在までのところ機能解析は主としてイオンチャネルを中心に進められているが、今後はこれと平行して樹状突起の形態とその機能の関連についても解析を進めていく必要があると思われる。

参考文献

- 1) Takagi H, Sato R, Mori M, Ito E, Suzuki H: Roles of A- and D-type K channels in EPSP integration at a model dendrite, *Neurosci. Lett.*254: 165-168, 1998.
- 2) Watanabe S, Takagi H, Miyasho T, Inoue M, Kirino Y, Kudo Y, and Miyakawa H: Differential Roles of Two Types of Voltage-Gated Ca^{2+} Channels in the Dendrites of Rat Cerebellar Purkinje Neurons, *Brain Res.* 791 : 43-55, 1998.
- 3) 高木博、小谷進：記憶モデルとしての海馬 L T P について、*放射線科学*、42 : 205-211 , 1999 .

あらかじめ読んでいたほうが良いと思われる文献

- [1] Storm, J.F., Temporal integration by a slowly inactivating K^+ current in hippocampal neurons, *Nature*, 336 (1988) 379-381.
- [2] Storm, J.F., Potassium currents in hippocampal pyramidal cells, *Prog. Brain Res.*, 83 (1990) 161-187.
- [3] Hoffman, D.A., Magee, J.C., Colbert, C.M. and Johnston, D., K^+ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons, *Nature*, 387 (1997) 869-875.
- [4] Cash, S. and Yuste, R., Input summation by cultured pyramidal neuron is linear and position independent, *J. Neurosci.*, 18 (1998) 10-15.