

システム情報工学専攻	学籍番号	903410	指導教官氏名	臼井 支朗 戸田 尚宏
申請者氏名	小椋 俊彦			

## 論文要旨 (博士)

論文題目	網膜視細胞の光応答発生機構に関する生理工学的研究
------	--------------------------

網膜は、外界の複雑な光情報を並列に受容し、中枢での視覚発現に必要な情報を処理・抽出する 2 次元多層神経回路網である。網膜を構成する各種神経細胞の中でも視細胞は光情報を膜電位応答へと変換し、視覚の初期過程を担う細胞である。脊椎動物の視細胞は、光刺激に対して過分極応答し、2 次ニューロンである水平細胞や双極細胞へと情報を伝達する。従って、網膜の機能研究を進める上で、視細胞の光受容機構や情報の処理・伝達機構を解明することは必須と考えられる。

網膜視細胞は、形態的に外節・内節・シナプスから構成されており、それぞれ機能的役割を担っている。外節は光刺激を受けることにより、光感受性電流を変化させ、内節はこの電流変化と内節に存在する各種のイオン電流との相互作用により光応答を形成する。さらに、シナプスは、光応答に従い情報伝達物質の放出量を変化させ、双極細胞や水平細胞へと情報を伝達する。こうした視細胞の光応答には、強いフラッシュ光照射時の一過性の過分極応答や光応答終了時の振動現象などが見られるが、これらの現象は外節の光感受性電流のダイナミクスだけでは説明できず、内節の各イオン電流の関与が示唆されている。しかしながら、電気生理実験を主体とした分析的手法だけでは、光応答時の内節の各イオン電流の働きを解析することは困難であるため、これまでのところ光応答に伴う諸現象の発生機序は解明されていない。そこで本研究では、生理学的知見に従う数理モデルを用いたシミュレーション解析により、光応答に対する内節の各イオン電流や細胞内  $Ca^{2+}$  機構の働きを考察した。解析に用いた数理モデルは、内節のイオン電流機構と細胞内  $Ca^{2+}$  機構を含み、Torre らの外節モデルと統合することにより構築した。

このモデルを用いたシミュレーション解析の結果、強いフラッシュ光照射時の一過性の過分極応答や光応答終了時に発生する振動現象は、各イオン電流の動的・非線形な特性と細胞内  $Ca^{2+}$  機構の  $Ca^{2+}$  バッファの特性に起因することが示唆された。こうした結果は、神経細胞の特性を忠実に再現したモデルのシミュレーション解析により、初めて得られた知見であり、今後の生理学的な解析に明確な見通しを与えるものである。

こうしたシミュレーション解析の結果から、光受容メカニズムの情報処理過程には、細胞内  $Ca^{2+}$  が深く関与していることが示唆された。そこで、視細胞の細胞内  $Ca^{2+}$  機構を解析するため、 $Ca^{2+}$  指示薬 Fura-2 を用いた細胞内  $Ca^{2+}$  濃度の光計測を行い、単離視細胞の  $Ca^{2+}$  濃度変化を時空間的に解析した。その結果、定常状態では、外節の  $Ca^{2+}$  濃度が内節に比べて高く、これが細胞外から外節内への cGMP 依存性チャネルを介した  $Ca^{2+}$  の流入により生じることが示された。さらに、内節の膜電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネルによる  $Ca^{2+}$  濃度上昇についても高カリウム溶液灌流実験を行い、チャネルの分布密度がシナプス側で高いことが示された。こうした結果は、外節と内節間において、 $Ca^{2+}$  が相互拡散しうることを示唆するものであり、外節の光応答生成に内節の細胞内  $Ca^{2+}$  機構が関与する可能性を示すものと考えられる。

網膜視細胞は、広帯域、高感度な光センサであり、その光応答発生機構は工学的な見地からも興味深いものである。本研究で提案した網膜視細胞のイオン電流モデルや細胞内  $Ca^{2+}$  機構の解析結果は、光刺激強度変化に的確に適応するインテリジェントイメージセンサ等の開発の足掛かりになるものと考えられる。