

脳が安定して活動を続けられるメカニズムの一端を解明

－新皮質で、抑制性細胞は他細胞を制御しやすいトポロジカルな位置取りをする－

概要

京都大学大学院医学研究科下野昌宣 准教授らのグループ（筆頭著者 同研究科 梶原基修士課程学生）は、同大学大学院情報学研究科 阿久津達也教授らと共同で、約 1000 個の神経細胞の間での複雑な相互作用ネットワークのデザインに込められている、神経系が安定して動作し続けられるメカニズムの一つを解明しました。

「研究の背景」

脳の中で最も進化的に新しい新皮質において、電気信号の主な担い手であるニューロンは、多数の興奮性ニューロンと少数の抑制性ニューロンから構成されています。その比較的に少数の抑制性ニューロンが、取り囲む多数の興奮性ニューロンと、どのように相互作用しながら、全体として活動が興奮しすぎない様にバランスを保っているのかは、脳の基本的な問題です。過去の研究で、抑制細胞の方が興奮性細胞の発火率が高いという事は知られていましたが、相互作用ネットワークのトポロジー的な位置どりの中で、抑制細胞がどの様に優位性を保持しているのかには、まだ不明な点が多くありました。

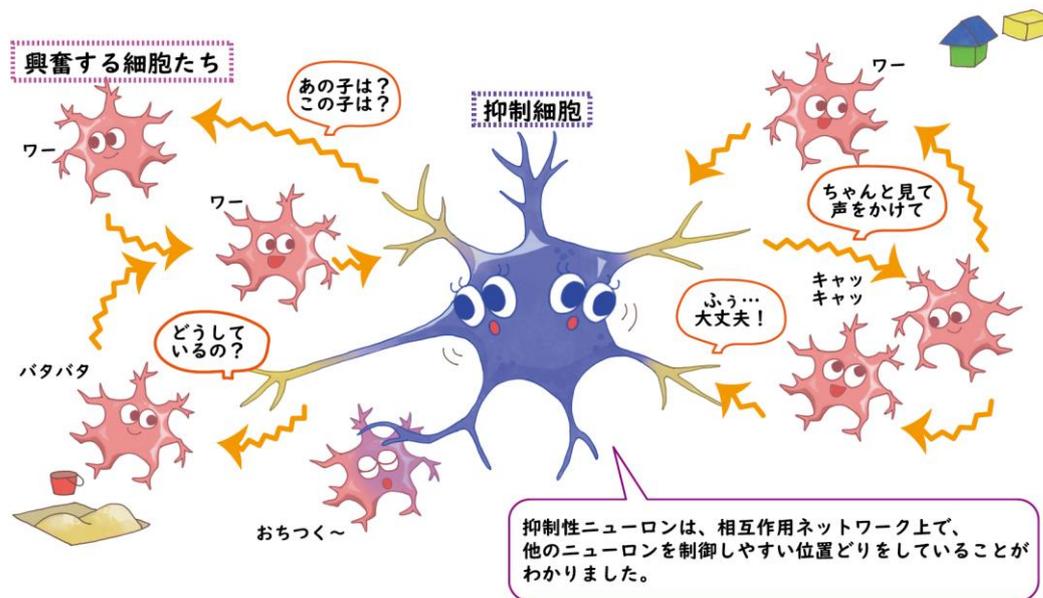
「研究の手法と成果」

本研究では、約 1000 個の神経細胞の同時電気記録を行なった上で、興奮性と抑制性のカテゴリーを含んだ神経細胞間相互ネットワークを推定して、個々の皮質ニューロンの他のニューロンに対する制御能力の観点から、興奮性細胞と抑制性細胞のトポロジー的な位置どりを定量的に評価しました。その結果、特に、興奮性ニューロンよりも抑制性ニューロンの方が制御能力が高く、そのようなニューロンは深層に多く見られることが示されました。

「波及効果・今後の予定」

抑制性ニューロンと興奮性ニューロンの影響どのバランスの崩れは、脳に関係する様々な疾患に関係していると言われていています。例えば、制御能力の観点での定量的評価に基づいた脳への刺激をすることで、アンバランスな病状を効果的に治療することにも役立つと考えられます。

本成果は、2021 年 4 月 9 日に英国の国際学術誌「*PLoS Computational Biology*」に掲載されました。



"Inhibitory neurons exhibit high controlling ability in the Cortical Microconnectome"
 M. Kajiwara, R. Nomura, F. Goetze, Y. Isomura, M. Kawabata, T. Akutsu, M. Shimono
 PLOS Computational Biology
 Illustration : Science Manga Studio (parsely918, noguchi.m, and Hayanon, 2021)

1. 背景

脳を含む多くの臓器は、大量の細胞から構成されています。脳神経系では、その細胞の非一様な分布に加えて、非一様なつながり方(ネットワーク)が、その機能を発揮する上で本質的な意味を持っています。

また、脳を構成する細胞の内、情報の主な担い手であるニューロンは、大きく二つに分類されます。興奮性ニューロンと抑制性ニューロンです。両者は、お互いに拮抗し合うことで、活動が停止する事も、極端に発火が広がりすぎる事も起こらない様にバランスを取っています。しかし、脳の最も進化的に新しい新皮質において、興奮性ニューロンの数に対して、抑制性ニューロンの数は圧倒的に少ないため、一つ一つの抑制性ニューロンが一つ一つの興奮性ニューロンと比べると、大きな役割を果たさなくてはなりません。過去の研究において、個々の抑制ニューロンの方が興奮性ニューロンの発火率が高い、つまりたくさんの信号を出力しているという事や、数個の細胞間での接続からの議論はありましたが、大量の細胞が相互作用し合うネットワークの中での位置取りに関して、どの様に、抑制ニューロンが大きな役割を果たしやすいデザインとなっているのかに関して、不明な点が多くありました。

2. 研究手法・成果

上記の問題が不明であり続けていた原因は、計測技術と分析技術の未成熟と考えられました。つまり、第一に、1000 個程度のニューロンから同時に活動を計測する必要があります。また、ニューロン間での相互作用は 1ms レベルの時間解像度で起きているため、高い時間解像度も要します。第二に必要なのは、相互作用を再構築し、そのネットワーク構造を分析する解析手法の準備です。本研究は、両者を高い水準で統合する事で、多細胞相互作用ネットワークの中での抑制性ニューロンの立ち位置の特殊性を解明しました。特にネットワーク上での立ち位置を、他細胞を制御する能力の高さを測る指標をはじめて適用して、分析しました。また、計測している脳領域を、過去に我々のグループが開発した 3D 計測脳領域を極めて正確に記録したり、新皮質を層という脳表面からの深さに依存して分類されるサブグループの生理学的なラベルを付与する

精度を高めた独自のパイプライン[Ide et al., 2019]の上で、分析を行ないました。

以上の技術を統合した結果、特に、興奮性ニューロンよりも抑制性ニューロンの方が他の細胞の制御能力が高い位置取りをしており、そのような抑制ニューロンの優位性は、深い層でより統計的に有意に観察されました。

3. 波及効果、今後の予定

ここでは、制御能力の点で限られた数のニューロンを絞り出せており、この重要なニューロンの選択方法は、現実的な計算モデルの作成に役立つだけでなく、脳を刺激して、E/I バランスの崩れにより生じる病状を効果的に治療することにも役立つと考えられます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究成果が得られるまでの過程で、文部科学省の複数の助成金 (17K19456、19H05215、20H04257) と卓越研究者事業、上原記念財団らの助成金に支援を承りました事に、ここに感謝致します。本研究のMRI 実験は、京都大学大学院医学研究科医学研究支援センター小動物 MRI 部門で行われました。また、京都大学白眉センターのご支援に心より感謝申し上げます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Inhibitory neurons exhibit high controlling ability in the Cortical Microconnectome.
抑制細胞は皮質マイクロコネクトームにおいて、高い制御能力を発する。

著者：Motoki Kajiwara, Ritsuki Nomura, Felix Goetze, Yoshikazu Isomura, Masanori Kawabata, Tatsuya Akutsu, Masanori Shimon

掲載誌： PLOS Computational Biology, DOI : 10.1371/journal.pcbi.1008846

参考文献

Ide S, Kajiwara M, Imai H, Shimon M, 3D Scanning Technology Bridging Microcircuits and Macroscale Brain Images in 3D Novel Embedding Overlapping Protocol. Journal of visualized experiments: JoVE, 2019;(147). doi: 10.3791/58911.

<用語解説>

- 興奮性ニューロン、抑制性ニューロン：神経系のニューロンと呼ばれる細胞の中で、自らの活動で、接続先の細胞の活動を高めるニューロンを興奮性ニューロンと、自らの活動で、接続先の細胞の活動を抑えるニューロンを抑制性ニューロンと呼ぶ。
- E/I バランス：興奮性(excitatory)の E と抑制性(inhibitory)の I の間での数や影響度のバランスの事である。両者のバランスが保たれる事により、脳の健康的な状態が保持されている。
- 新皮質：大脳新皮質の略表現。ヒトでも、高次認知機能の多くが、皮質もしくは、皮質と他の脳部位の相互作用により実現されている。