

## 内嗅野における短期記憶機能のモデリング

### Modeling of the short-term memory function in entorhinal cortex

○名久井里美\*, 木村郁子\*, 北嶋 龍雄\*

Satomi Nakui\*, Ikuko Kimura\* , Tatsuo Kitajima\*

\*山形大学

\*Yamagata University

キーワード：嗅内野第II層皮質(entorhinal cortex layer II), 錐体細胞(pyramidal cells),  
星型細胞(stellate cells), 遅延見本合わせ課題(delayed matching task),  
Ca<sup>2+</sup>依存性陽イオン電流(calcium-sensitive nonspecific cation current)

連絡先：〒992-8510 山形県米沢市城南 4-3-16 山形大学工学部 応用生命システム工学科

E-mail : kitajima@yz.yamagata-u.ac.jp

#### 1. はじめに

記憶は大きく長期記憶と短期記憶に分類される。長期記憶は宣言的記憶や手続き的記憶等のように長期にわたって記憶が持続され、また記憶量にはほぼ制限がなかった。一方、短期記憶は十数秒でその90%が忘却され、また7±2で代表されるように一度に記憶できる数に制限があるが、短期記憶は新しい情報を一時的に保持し、長期記憶への変換に関わっていると考えられている。短期間の記憶は神経細胞が活動を続けることによって保持されている。

数秒の試行の間のみ必要とする短期の記憶を必要とする例は、遅延見本合わせ課題において示される。遅延見本合わせ課題とは、動物に見本として1つの物体を見せ、その後数秒間スクリーンを下ろして見えなくし、次に提示した物体を以前に提示された物体と同じか違うかを動物に判断させる課題である。この遅延見本

合わせ課題が害されるのは内嗅野第II層に障害が生じたときであると Penetar (1983)らは述べていることから、短期記憶に内嗅野第II層が関与していることが示唆される。内嗅野第II層は情報が海馬に到達するための経路であり、嗅内野第II層が害されると情報が海馬の中に入っていないか、記憶できなくなるという仕組みである。またここでは、サンプル期間とは遅延見本合わせ課題中に最初に見本として1つの物体を見せた期間のことであり、遅れ期間とはその後視界を遮る期間のことであり、マッチ期間とは次に提示された物体を以前に提示された物体と同じか違うのかを判断する期間のことでありとする。

近年、Fransen(2002)らは遅延見本合わせ課題における神経細胞のメカニズムを解明するために内嗅野第II層のネットワークシミュレーションを行い、Ca<sup>2+</sup>依存性陽イオン電流(INCM)が内嗅野細胞の活動の基礎となることを示した。具体的に述べると、INCMが遅れ期間

中のスパイク持続活動の原因となることと、サンプル期間と比較して マッチ期間中のスパイク活動の増大につながることを示されている。しかし彼らの構成したモデルでは、内嗅野に入ってきた複数の刺激入力をすべて受け取る興奮性錐体細胞が存在している。本研究では、この細胞の存在の現実性がないと考えるので 計算機シミュレーションにより、1つの刺激入力に対してはそれを受け取る1つの興奮性錐体細胞を持つようなモデルを提案し、その提案モデルによって内嗅野第II層細胞におけるニューロンモデルの特性を明らかにする。

## 2. モデル化

### 2.1. 内嗅野第II層細胞の特性

Alonso(1993)らは、ラット脳のスライス実験により明らかになった内嗅野第II層細胞の膜特性を示している。これによると、内嗅野第II層細胞は膜特性に応じて錐体細胞と星型細胞の2つのグループに分類されている。錐体細胞と星型細胞の膜特性の違いは次の3点である。1つ目は、過分極性電流の振幅変化による膜電位応答にある。錐体細胞では大きな過分極性電流を加えてもバースト発火は起きないのに対し、星型細胞ではバースト発火をもたらす。これにより、過分極により活性化するチャンネルが星型細胞に存在することが判明する。2つ目は、脱分極性電流と過分極性電流注入による膜電位応答にある。錐体細胞では低振幅の脱分極性電流と過分極性電流を加えると立ち上がり時間が長く膜電位はゆっくり上昇するが、星型細胞では立ち下がり時間が短い。これにより、ゆっくり活性化するチャンネルが錐体細胞に存在することが判明する。3つ目は、後過分極(AHP)の特性にある。錐体細胞と星型細胞とで外部刺激電流注入により生じたスパイクの後のAHPの振幅を比べると、錐体細胞より星型細胞でのAHPの振幅が大きい。これにより、過分極の方向に働くチャンネルコンダクタンスは、錐体細胞より星型細胞の方が小さいことが判明する。

### 2.2. 内嗅野第II層のネットワークモデル

本研究で用いるネットワークモデルを Fig.1に示す。ネットワークモデルは膜特性の違いにより内嗅野第II層への入力を表している2種類の刺激入力(stimA, stimB)と、内嗅野第II層に存在する興奮性錐体細胞と星型細胞(Stel)、さらに抑制性介在細胞(Int)とで構成する。また興奮性錐体細胞は、特定の1つの入力しか受け取らない細胞(PA, PB)を2つ用いた。

興奮性錐体細胞と抑制性介在細胞は自分自身を除いた全ての細胞に出力し、星型細胞は抑制性介在細胞にのみ出力する。興奮性錐体細胞と星型細胞のシナプス後部膜状にはAMPA受容体およびNMDA受容体が存在する。また、興奮性錐体細胞にはGABA抑制性受容体、抑制性介在細胞の細胞体にはAMPA受容体が存在するものとする。一方、興奮性錐体細胞および抑制性介在細胞の発火(活動電位)はNa<sup>+</sup>チャンネル/K<sup>+</sup>チャンネル活性によるHodgkin-Huxley型ダイナミクスによって生成される。これ以外にも、Ca<sup>2+</sup>の濃度に依存するチャンネルを細胞に組み込む。そのダイナミクスをAppendixに示す。

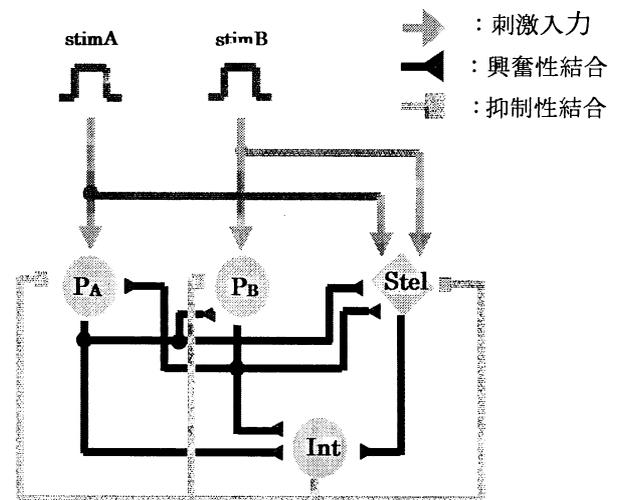


Fig. 1 : 内嗅野第2層のネットワークモデル

### 3. シミュレーション結果

ネットワーク内に貯蔵すべき外部情報パターンとして興奮性錐体細胞へ与える入力は幅 600msec、大きさ  $20 \mu A/cm^2$  のアルファ関数電流とする。

遅延見本あわせ課題の試行をネットワークモデルで示すため2種類の刺激入力を計2回与えるが、1回目の刺激入力から2回目の刺激入力までの遅れ期間を 3400ms とする。

#### 3.1. $Ca^{2+}$ 依存性陽イオン電流( $I_{NCM}$ ) の役割

Fransen は内嗅野における  $Ca^{2+}$  依存性陽イオン電流( $I_{NCM}$ ) の重要性を説いていることから、ある程度の振幅の  $I_{NCM}$  のチャンネルコンダクタンスをコントロール値 (= 1.0 とする) として、その値を変化させたときの膜電位・電流応答を検証する。Fig. 2(A) に示すように、2種類の刺激入力のうち一方のみ計2回の入力を与えるものとする。

チャンネルコンダクタンスがコントロール値の  $I_{NCM}$  が与えられたとき、サンプル期間の刺激入力による細胞の発火はスパイクを誘発するのに十分な  $I_{NCM}$  の活性をもたらすことが Fig. 2(D) から分かる。しかし、 $I_{NCM}$  の活性による閾値下の脱分極 (Fig. 2(B) の○で囲んだ部分) は遅れ期間中持続していて、そのことがサンプル期間よりも増したスパイク活動 (Fig. 2(B) の拡大図) の原因となる。

大きい振幅チャンネルコンダクタンス = 4.0) の  $I_{NCM}$  が与えられたとき、刺激入力はサンプル期間の発火をもたらし、これにより膜電位依存性  $Ca^{2+}$  チャンネルを通して  $Ca^{2+}$  が細胞内に流入し、 $I_{NCM}$  が活性化され、この  $I_{NCM}$  がサンプル期間の刺激入力終了後のスパイク活動を引き起こすことが Fig. 3(C) から分かる。後に来るスパイクは他のスパイクを誘発するのに十分な脱分極を引き起こし、次の刺激入力があるまで遅れ期間中ずっとスパイク活動は続く。さらに、マッチ期間の刺激入力がサンプル期間の刺激入力と同じ場合、細胞はすでに  $I_{NCM}$  の活性により脱分極しているのでスパイク活動は増す。一方  $I_{NCM}$  が与えられない (チャンネルコンダクタンス =

0.0) 場合、遅れ期間中の持続発火は生成されない (Fig. 4) から分かる。遅れ期間の脱分極の欠如は、サンプル期間よりも増したスパイク活動が生じない原因となる。

以上のことより、 $I_{NCM}$  の活性は持続活動とサンプル期間よりも増したスパイク活動の生成に必要であることが分かる。このことは Fransen も示している。

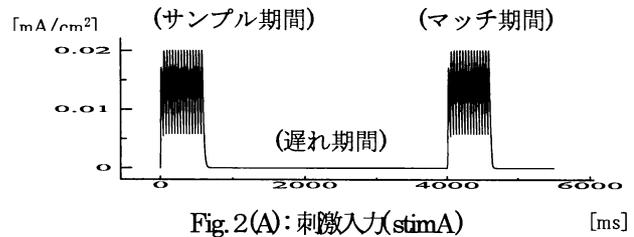


Fig. 2(A): 刺激入力 (stimA) [ms]

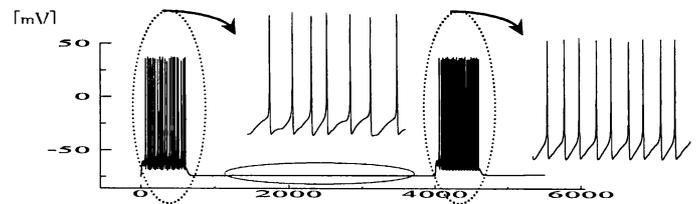


Fig. 2(B): 興奮性錐体細胞の膜電位変化 [ms]

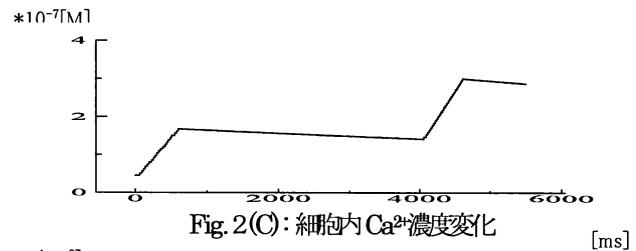


Fig. 2(C): 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度変化 [ms]

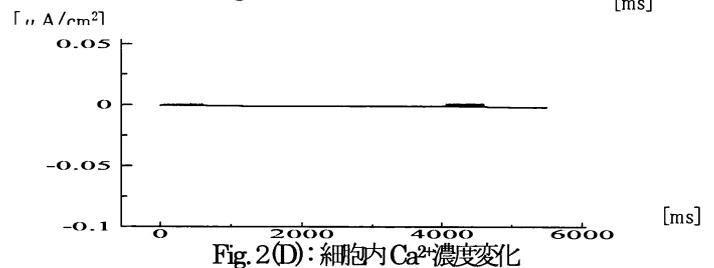


Fig. 2(D): 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度変化 [ms]

Fig. 2  $I_{NCM}$  のチャンネルコンダクタンスがコントロール値のときの膜電位・電流応答

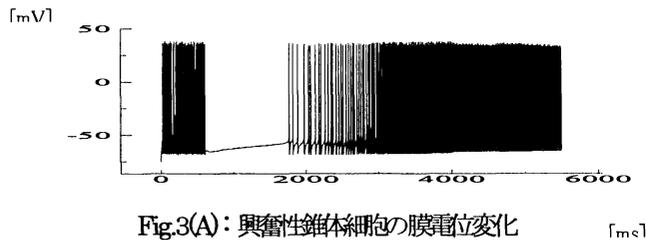


Fig.3(A): 興奮性錐体細胞の膜電位変化 [ms]

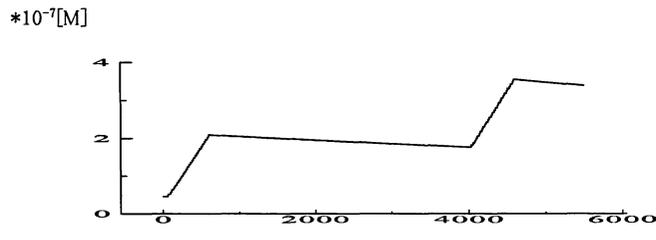


Fig.3(B): 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度変化 [ms]

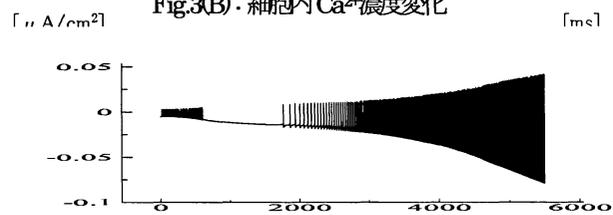


Fig.3(C):  $I_{NCM}$  の変化 [ms]

Fig.3:  $I_{NCM}$  のチャンネルコンダクタンスが大きいときの膜電位・電流応答

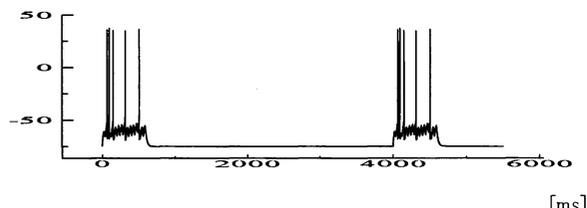


Fig.4(A): 興奮性錐体細胞の膜電位変化 [ms]

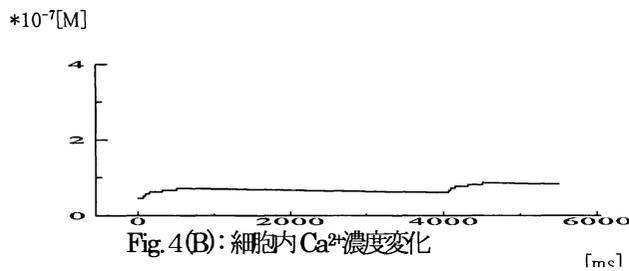


Fig.4(B): 細胞内  $Ca^{2+}$  濃度変化 [ms]

Fig.4:  $I_{NCM}$  が存在しないときの膜電位・電流応答

### 3.2. 提案モデルによる各細胞の膜電位応答

提案モデルでは、入力を受けた細胞は発火し、入力を受けなかった細胞は発火しない応答が見られれば遅延見本あわせ課題の成功であると考えられる。

Fig. 5に遅延見本あわせ課題実行中のネットワーク内での各細胞の膜電位応答を示す。このうち、2種類の刺激入力があるサンプル期間刺激とマッチ期間刺激で同じ場合の膜電位応答を Fig. 5(A)に示し、サンプル期間刺激とマッチ期間刺激が異なる場合の膜電位応答を Fig. 5(B)に示す。

刺激入力があるサンプル期間刺激(stimA)とマッチ期間刺激(stimB)で同じ場合、stimAからの入力はその入力を受けた興奮性錐体細胞(PA)を活性化させ、その活性化は星型細胞(Stel)と抑制性錐体細胞(Int)を活性化させる。マッチ期間のstimAからの入力も同じように入力を受けた興奮性錐体細胞(PA)を活性化させ、その活性化は星型細胞(Stel)と抑制性錐体細胞(Int)を活性化させる。ここで注目すべき点は、入力を受けた興奮性錐体細胞(PA)においてサンプル期間のスパイク活動よりもマッチ期間のスパイク活動が増大していることである。この原因は、3.1節で述べた  $Ca^{2+}$  依存性陽イオン電流( $I_{NCM}$ )の働きによるものだと考えられる。

刺激入力があるサンプル期間刺激(stimA)とマッチ期間刺激(stimB)で異なる場合も、サンプル刺激はその入力を受けた興奮性錐体細胞(PA)を活性化させ、その活性化は星型細胞(Stel)と抑制性錐体細胞(Int)を活性化させる。しかし、マッチ刺激が与えられてもどの細胞もスパイク活動を示さなかった。

以上より、マッチ期間刺激がサンプル期間刺激と同じ場合つまり遅延見本あわせ課題中の最初に提示された刺激と遅れ期間後に提示された刺激が同じ場合、最初に提示された刺激を受けた細胞のみが発火することでその刺激をマッチ期間に保持している。また、マッチ期間刺激がサンプル期間刺激と異なる場合つまり遅延見本あわせ課題中の最初に提示された刺激と遅れ期間後に提示された刺激が違えば、マッチ期間にはネットワーク内のどの細胞もスパイク活動を示さないことで、最初に提示された刺激と異なる刺激には細胞が反応し

ないことが分かる。

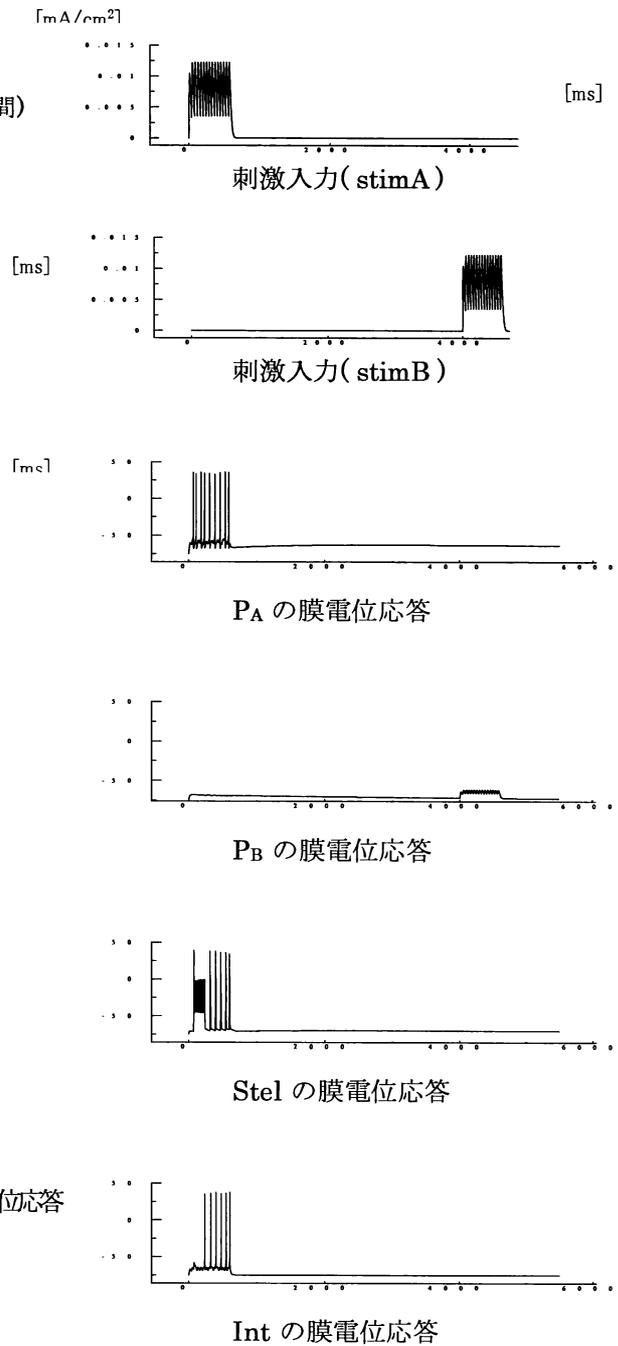
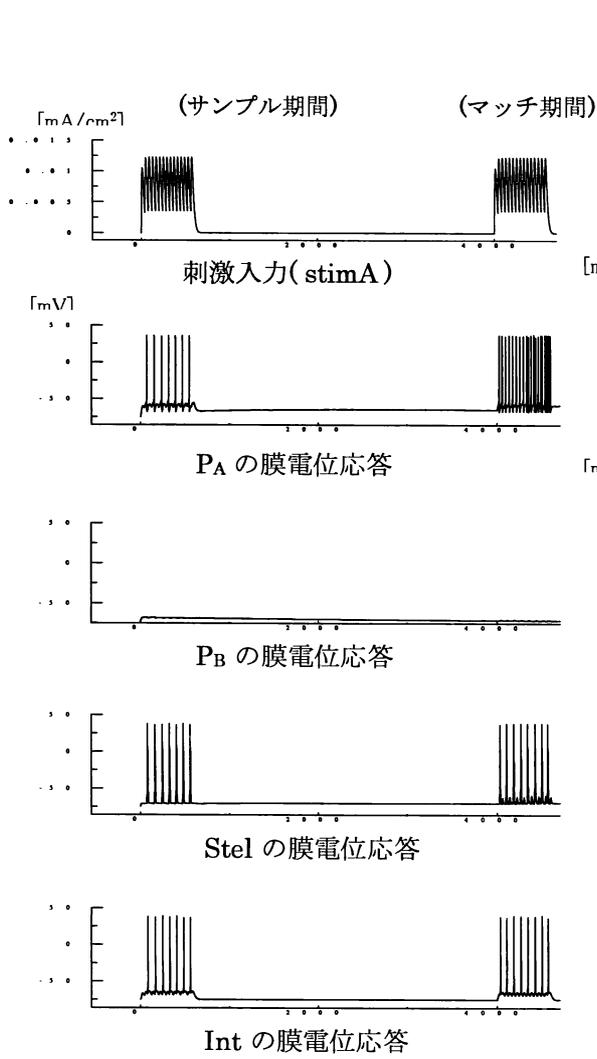


Fig. 5(A) : サンプル期間刺激とマッチ期間刺激が同じ場合の膜電位応答

Fig. 5(B) : サンプル期間刺激とマッチ期間刺激が異なる場合の膜電位応答

#### 4. あとがき

本研究では、Ca<sup>2+</sup>依存性陽イオン電流 (INCM) の役割を説明した Fransen らの内嗅野第 II 層ネットワークモデルを拡張することにより、遅延見本あわせ課題試行中の神経発火応答を解析した。今後は、Dickson ら(2000)が示した星型細胞に存在する過分極により活性化される陽イオン電流(I<sub>H</sub>)がネットワークにおける振動現象に関与しているということを検証し、星型細胞の振動がどのように記憶の基礎となるのかを解析したい。

#### 参考文献

- 1) Erik Franzen, Angel A. Alonso, and Michael E. Hasselmo : Simulations of the Role of the Muscarinic-Activated Calcium-Sensitive Nonspecific Cation Current INCM in Entorhinal Neuronal Activity during Delayed Matching Tasks. The Journal of Neuroscience. Vol. 22(3), 1081-1097, 2002.
- 2) Penetar DM, McDonough Jr JH: Effects of cholinergic drugs on delayed match-to-sample performance of rhesus monkeys. Pharmacol Biochem Behav. Vol.19, 963-967, 1983.
- 3) Alonso A, Klink R: Differential electroresponsiveness of stellate and pyramidal-like cells of medial entorhinal cortex layer II. J Neurophysiol. Vol.70, 128-143, 1993.
- 4) Dickson CT, Magistretti J, Shalinsky MH, Fransen E, Hasselmo M, Alonso A: Properties and role of I<sub>H</sub> in the pacing of subthreshold oscillations in entorhinal cortex layer II neurons. J Neurophysiol. Vol.83, 2562-2579, 2000.

#### Appendix

興奮性錐体細胞の膜電位ダイナミクス

$$C_m \frac{dV_{pyr}}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{KC} - I_{KM} - I_{NaP} - I_{NCM} - I_L - I_{syn.f}$$

星型細胞の膜電位ダイナミクス

$$C_m \frac{dV_{stel}}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{KC} - I_{NaP} - I_{NCM} - I_H - I_L - I_{syn.st}$$

抑制性錐体細胞の膜電位ダイナミクス

$$C_m \frac{dV_{inh}}{dt} = -I_{Na} - I_K - I_L - I_{syn.inl}$$

各イオン電流は Hodgkin-Huxley 方程式に従うものとする。

$$\frac{dm_x}{dt} = (\alpha_{m_x} (1 - m_x) - \beta_{m_x} \cdot m_x)$$

$$\frac{dh_x}{dt} = (\alpha_{h_x} (1 - h_x) - \beta_{h_x} \cdot h_x)$$

$m_x$  : x の活性化変数

$h_x$  : x の不活性化変数

$\alpha$  : イオンチャネルの活性化要素の速度定数

$\beta$  : イオンチャネルの不活性化要素の速度定数

$$\text{ナトリウム電流 } I_{Na} = g_{Na} \cdot m_{Na}^3 \cdot h_{Na} (V - E_{Na})$$

$$\text{カリウム電流 } I_K = g_K \cdot m_K^4 (V - E_K)$$

$$\text{カルシウム電流 } I_{Ca} = g_{Ca} \cdot m_{Ca}^2 (V - E_{Ca})$$

ゆっくり活性化される膜電位依存性 K<sup>+</sup>電流

$$I_{KM} = g_{KM} \cdot m_{KM} (V - E_{KM})$$

過分極により活性化される陽イオン電流

$$I_H = g_H \cdot m_H (V - E_H)$$

$$\text{Ca}^{2+}\text{依存性陽イオン電流 } I_{NCM} = g_{NCM} \cdot m_{NCM} (V - E_{NCM})$$

リーク電流  $I_L = g_L(V - E_L)$

刺激電流  $I_{inp} = g_{inp} \cdot \alpha(t)$

$$\alpha(t) = \frac{t}{\tau} \exp\left(-\frac{t - \tau}{\tau}\right)$$

細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度  $\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -\Phi \cdot I_{Ca} - k \cdot [Ca^{2+}]$

k: 立下がりに関する時定数

興奮性シナプス電流

$$I_{syn, D_1} = I_{AMPA, D_1} + I_{NMDA, D_1}$$

$$I_{AMPA, D_1} = g_{AMPA, D_1} (s_{AMPA, D_1} + s_{AMPA, D_2})(V_{D_1} - E_{AMPA})$$

$$I_{NMDA, D_1} = Mg_{D_1}(V) \cdot g_{NMDA, D_1} (s_{NMDA, D_1} + s_{NMDA, D_2})(V_{D_1} - E_{NMDA})$$

$$Mg_{D_1}(V) = \frac{1}{1 + 0.018 \exp(-60 V_{D_1})}$$

抑制性シナプス電流

$$I_{GABA, P_1} = g_{GABA, P_1} \cdot s_{GABA, P_1} (V_{P_1} - E_{GABA})$$