

Title	下丘細胞の時間応答特性に関する計算モデルの提案
Author(s)	牧, 勝弘; 赤木, 正人; 廣田, 薫
Citation	日本音響学会誌, 60(6): 304-313
Issue Date	2004-06-01
Type	Journal Article
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/4626
Rights	日本音響学会, 牧勝弘, 赤木正人, 廣田薫, 日本音響学会誌, 60(6), 2004, 304-313.
Description	

下丘細胞の時間応答特性に関する計算モデルの提案*

牧 勝弘*^{1,†} 赤木正人*² 廣田 薫*¹

【要旨】 中脳に位置する下丘中心核 (ICc) において観察される複雑かつ多様な時間応答パターンの模擬が可能な計算モデルを提案する。ICc に関する生理学的、解剖学的実験報告に基づき、下位の神経核細胞 (蝸牛神経核腹側核, 又は外側毛帯核腹側核) から ICc 細胞への興奮性入力とそれよりも時間的に遅れた抑制性入力という単純な神経回路により、計算モデルを構成する。モデルを用いたシミュレーションの結果、本計算モデルは、生理学的応答特性に基づいて詳細に分類された ICc 細胞の時間応答パターン、すなわち, chopper, pauser, sustained, onset, on-sustained 型、及びそのサブタイプ全 10 種類を再現できることが分かった。この結果は、ICc において観察される時間応答パターンは複雑かつ多様であっても、それを生じさせる神経回路は単純であるという可能性を示している。

キーワード 聴覚モデル, 計算機シミュレーション, 脳幹, 時間応答パターン, 神経回路

Auditory model, Computer simulation, Brain stem, Temporal response pattern, Neural circuit

1. はじめに

脳幹における聴覚系路の主要な神経核である下丘中心核 (ICc) では、聴神経や蝸牛神経核腹側核 (VCN) では見られない、短音バーストに対する複雑かつ多様な時間応答パターンが観察される [1, 2]。ICc 細胞の時間応答パターンは、PST (post-stimulus time) ヒストグラムから、chopper, sustained, pauser, onset 型に大別され、更にこれらの混合型やサブタイプに細別される [1, 2]。このような求心性聴覚系路の初期では見られない多様な時間応答パターンには、聴覚中枢神経系の時間情報処理結果が反映されていると考えられる。よって、その発生メカニズムの解明は、聴覚中枢の時間情報処理メカニズムを明らかにしていく上で重要である。

Le Beau らは、抑制性伝達物質 (GABA_A, glycine) のアンタゴニスト (bicuculline, strychnine) を用いた電気生理学的実験により、時間応答パターン形成には ICc 細胞への抑制性シナプス入力に関与していることや一部の時間応答パターンでは、抑制性入力の方が興

奮性入力よりも時間的に遅れて ICc 細胞に到達することを示唆している [3]。しかし、生理学的実験 (*in vivo*) では、単一神経細胞応答の入出力関係を詳細に調べることが困難なことから、ICc 細胞の多様な時間応答パターンの発生メカニズムはこれまでのところ明らかにされていない。ICc 細胞の多様な時間応答パターンの模擬が可能な計算モデルを提案することができれば、入出力関係を詳細に調べることができるモデルの利点を生かして、個々の時間応答パターンの発生メカニズムについて仮説を提案できるだけでなく、個々の応答型細胞の時間情報処理機能を明らかにしていくことができると考える。しかし、ICc 細胞の時間応答パターンに関するモデルは、ほとんど提案されていない。

そこで、これまでに明らかにされている Le Beau らの ICc での時間応答パターン形成に関する生理学的実験報告 [3]、及び ICc への神経投射に関する解剖学的実験報告を基に、本論文では、ICc 細胞の多様な時間応答パターンを模擬可能な計算モデルを提案する。VCN 又は外側毛帯核腹側核 (VNLL) から ICc 細胞への興奮性入力とそれよりも時間的に遅れた抑制性入力という単純な神経回路により、計算モデルを構成する。実際の神経発火パルスを模擬したパルス列を出力する神経細胞モデルを用いて、ICc 細胞モデル、VCN 又は VNLL 細胞モデルを計算機上に実装する。ICc 細胞モデルの出力であるパルス列から作成した PST ヒストグラムと Rees らが詳細かつ体系的に分類した ICc における 10 種類の PST ヒストグラム [1] を比較することでモデルの評価を行い、計算モデルの妥当性を示す。

* A computational model for temporal response patterns of neurons in the inferior colliculus,

by Katuhiro Maki, Masato Akagi and Kaoru Hirota.

¹ 東京工業大学大学院総合理工学研究科

² 北陸先端科学技術大学院大学情報科学研究科

[†] 現在、日本電信電話(株)NTT コミュニケーション科学基礎研究所人間情報研究部

(問合せ先: 牧 勝弘 〒243-0198 厚木市森の里若宮 3-1 日本電信電話(株)NTT コミュニケーション科学基礎研究所人間情報研究部)

(2003年7月18日受付, 2004年1月5日採録決定)

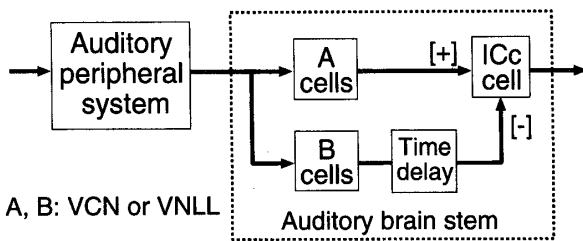


図-1 ICc 細胞の多様な時間応答パターンの発生メカニズムを説明する計算モデルの構成。提案する計算モデルを点線内に示す。計算モデルは、ICc 細胞 (ICc cell)、その入力となる (対側の) VCN 又は (同側の) VNLL からの興奮性入力 (A cells)、及び時間遅延 (Time delay) を伴った抑制性入力 (B cells) により構成される。

2. 計算モデルの構成

ICc 細胞の多様な時間応答パターンの発生メカニズムを説明する計算モデルの構成を図-1 に示す。

提案する計算モデルは、単一 ICc 細胞 (ICc cell)、その入力となる VCN 又は VNLL からの興奮性入力 (A cells)、及び時間遅延 (Time delay) を伴った抑制性入力 (B cells) により構成される (図-1 点線内)。

2.1 ICc 細胞 及び 時間遅延

Le Beau らは、抑制性伝達物質 (GABA_A, glycine) のアンタゴニスト (bicuculline, strychnine) を ICc 内に投与し、ICc 細胞の時間応答パターン形成における抑制性シナプス入力の影響を調べている。アンタゴニスト投与後では、40~50% の ICc 細胞の時間応答パターンが変化することから、ICc 細胞の時間応答パターン形成に抑制性シナプスが関与していることを示している。また、抑制性伝達物質の影響により、応答開始直後よりも応答開始から十数ミリ秒後に大きな発火の抑制が起こることから、一部の時間応答パターン (pauser, on-sustained 型) では、抑制性入力の方が興奮性入力よりも時間的に遅れて ICc 細胞に到達することを示唆している [3]。このような ICc における時間的に遅れた抑制性シナプス後電位の生成は、ICc における細胞内電位記録によっても報告されている [4]。そこで、本計算モデルでは、ICc 細胞は抑制性入力を受け取り、かつその抑制性入力は、興奮性入力よりも長い発火の時間遅延を持つと仮定する。

2.2 A 及び B 細胞群

ICc は、ほぼすべての下位の神経核から神経投射を受けている。その中で、同側の VNLL と対側の VCN からの神経投射が特に多い。Heid らは、ネコを用いた解剖学的実験により、ICc へ投射する下位の神経核細胞の割合は、同側の VNLL が 46.5%、対側の VCN が 28.0%、対側の蝸牛神経核背側核が 7.0%、同側の上オリブ複合体内側核が 3.1% 等と報告している [5]。同

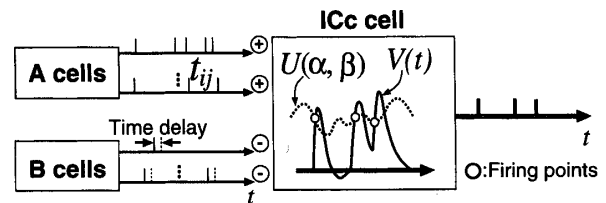


図-2 提案モデルを計算機上に実装する際の模式図。単一 ICc 細胞モデルとその入力段を表す。B 細胞群モデルからのパルス列である点線は、図-1 に示す “Time delay” により、時間的に遅れて (実線) ICc 細胞モデルに入力される。単一 ICc 細胞モデルの発火位置を白丸で表示。 t_{ij} , $V(t)$, $U(\alpha, \beta)$ については本文参照。

様の結果は、マウスやスナネズミを用いた実験においても報告されている [6, 7]。また、聴覚野や下丘内部から ICc への神経路についても報告されている [8-10]。

ICc 細胞へ神経投射している下位の神経核細胞の割合から、本計算モデルでは、ICc 細胞へ興奮性及び抑制性の神経投射をする下位の神経核は、対側の VCN、又は同側の VNLL であると仮定する (以下、対側、同側を省略する)。

3. 計算モデルの実装

図-1 に示す計算モデルを計算機上に実装する際の模式図を図-2 に示す。

3.1 ICc 細胞及び時間遅延

単一 ICc 細胞モデルへの入力は、A 及び B 細胞群モデルからの神経発火列を模擬した総数 $N (\in \mathbf{Z}^+)$ 本のパルス列である。B 細胞群モデルからのパルス列は、図-1 に基づき、時間遅延 (Time delay) が付与されて ICc 細胞モデルに入力される (図-2)。 i 番目のパルス列データにおける j 番目のパルスを、 t_{ij} で表す。

時刻 t における、単一 ICc 細胞のシナプス後電位 (PSP) の値を、

$$V(t) = \sum_{i=1}^N \sum_{\{j | t_{ij} + t_c < t\}} a_i(t - t_c - t_{ij}) e^{-(t - t_c - t_{ij})/\tau_i}, \quad (1)$$

$$t_c \sim N(\mu_c, \sigma_c^2), \quad (2)$$

により機能モデル化する。

ここで、 t_c は、神経細胞の時間発火特性をモデル化したもので、ICc 細胞自身の発火遅延時間を正規分布の平均 μ_c 、位相固定性を分散 σ_c^2 でモデル化している。

$a_i (\in \mathbf{R})$ は、 i 番目のパルス列データが入力される前シナプス神経細胞のシナプスが単一 ICc 細胞の膜電位変化にあたる影響量を示す係数で、A 細胞群 (興奮性シナプス) の場合は正、B 細胞群 (抑制性シナプ

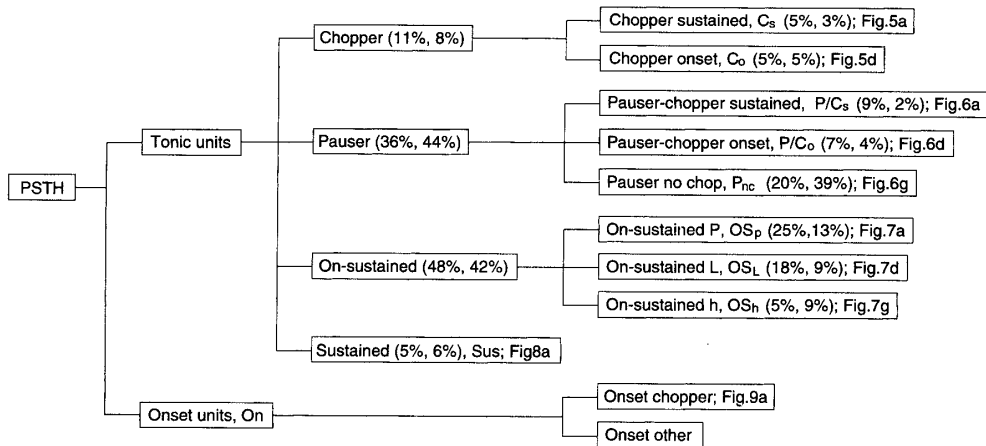


図-3 PST ヒストグラムの外形に基づいた ICc 細胞の時間応答パターンの分類結果 [1]。図中の二つの数字は、それぞれウレタン及びクロロロス麻酔において現れる時間応答パターンの割合 (onset 型は除く) を表す。それぞれの応答型の例を、図-5~9 (physiol.) に示す。それぞれの応答型の特徴については本文参照。

ス) の場合は負の値をとる。

時刻 t における、単一 ICc 細胞の発火 ($S(t) = 1$)、不発火 ($S(t) = 0$) 特性を、

$$S(t) = \begin{cases} 1 & V(t) \geq U(\alpha, \beta) \\ & \text{and } S(t') = 0 \text{ for } t' \in [t - t_r, t], \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (3)$$

$$t_r \sim N(\mu_r, \sigma_r^2), \quad (4)$$

により機能モデル化する。単一 ICc 細胞モデルは、機能モデル化された膜電位の値 V が、一様乱数 $U(\alpha, \beta)$ で表した閾値より高く、かつ、時刻 t より以前 t_r (不応期) 内に発火していなければ発火 ($S(t) = 1$) し、それ以外の条件では発火しない ($S(t) = 0$)。不応期 t_r は、平均 μ_r 、分散 σ_r^2 の正規分布でモデル化する。

3.2 A 及び B 細胞群

VCN において観察される時間応答パターンは、3.1 節において単一 ICc 細胞モデルとして用いた神経細胞モデルとその入力段に聴神経の発火特性を忠実に再現可能な末梢系モデル [11, 12] を用いることで定量的に模擬可能であることが示されている [13]。VNLL において観察される時間応答パターン [14] は VCN と類似しているため、VCN 又は VNLL からの神経発火列を模擬するパルス列は、単一神経細胞モデル及び末梢系モデルを用いて作成する [13]。

4. 計算モデルの評価方法

Rees らは、短音バーストに対する ICc 細胞の時間応答パターンを PST ヒストグラムの外形から、chopper,

pauser, on-sustained, sustained, onset 型及び、そのサブタイプの全 10 種類に分類している [1]。Rees らの体系的かつ詳細な分類結果を図-3 に示す。

提案モデルの妥当性を評価するために、ICc 細胞の示す 10 種類の時間応答パターン (PST ヒストグラム) を、モデルにより模擬可能であるか否かを試験する。生理学的データを模擬するために変更可能な提案モデルのパラメータは、(1) ICc 細胞モデル自身のパラメータ値 (パラメータ数 10 個)、(2) B 細胞群モデルのパルス列に付与する遅延時間 (パラメータ数 1 個)、(3) A 及び B 細胞群モデルから ICc 細胞モデルへの入力パルス列数 (パラメータ数 1 個) と (4) その応答開始から応答後半にかけてのパルス数の減少率とする。更に、Rees らが各 ICc 細胞応答に対して行っている発火時間間隔の時間変化 [1] についても、モデルから計算した結果と生理学的データとを比較する。

モデルへの入力刺激は、持続時間 75 ms、立ち上がり立ち下がり 5 ms、モデルの特徴周波数 (CF) と等しい周波数の短音バーストを用いる。PST ヒストグラムは、ビンサイズ $200 \mu\text{s}$ で作成し、発火時間間隔の時間変化についても $200 \mu\text{s}$ の分解能で分析する。これらの刺激及び条件は、Rees らの生理学的実験 [1] で用いられた刺激及び条件と同じである。Rees らの生理学的実験報告で最も多く用いられている音圧レベルが閾値から 20 dB であることから、計算機シミュレーションで用いる刺激の音圧レベルについても同様に、ICc 細胞モデルの閾値から 20 dB とする。同じ刺激の繰り返し提示回数は、生理学的実験では 2,000 回 (又は総発火数 8,000 spikes) としているが、本シミュレーションでは計算時間を短くするために 1,000 回とする。ICc

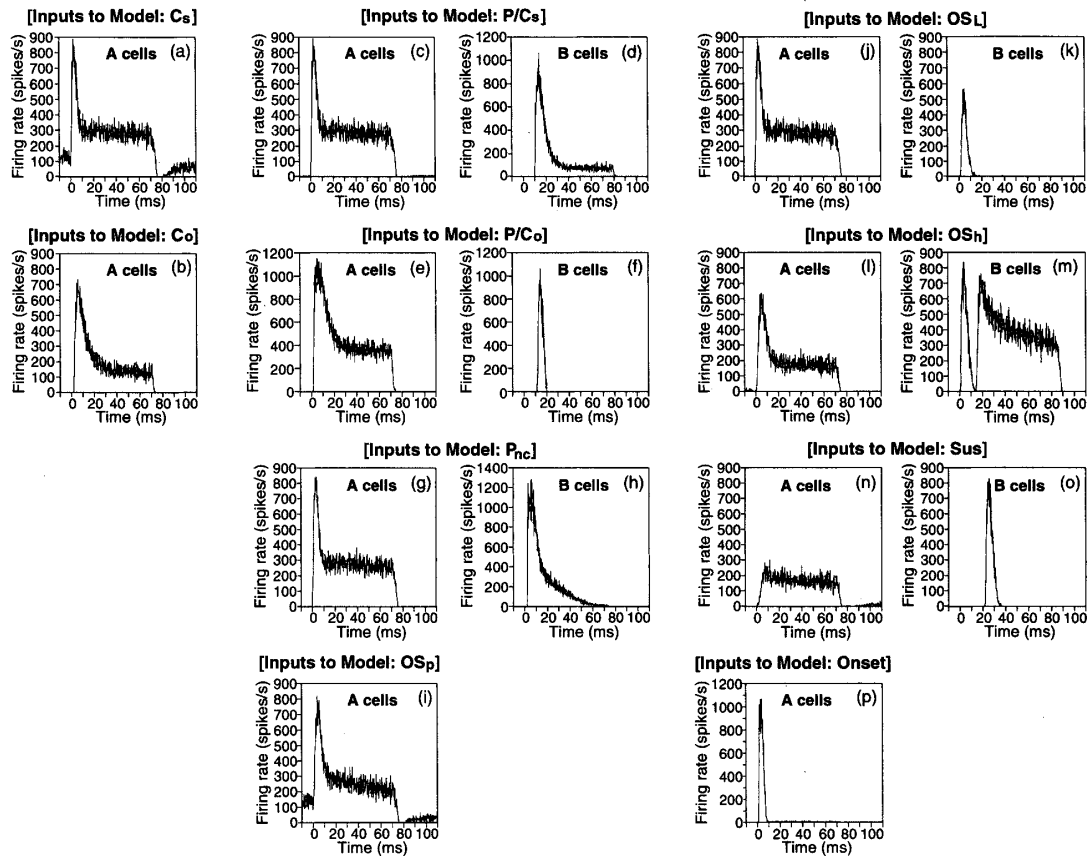


図-4 A及びB細胞群モデルの出力パルスの性質。(a)~(p)は、単一ICc細胞モデルへの入力であるA及びB細胞群モデルの出力パルス列から作成した時間応答パターンを表す。“A cells”,及び“B cells”は、それぞれA,及びB細胞群の時間応答パターンを表す。また、B細胞群モデルの時間応答パターンは、時間遅延付与後の応答パターンを表す。A及びB細胞群モデルがパルスを送るICc細胞モデルが模擬する時間応答パターンを、各図の上部に示す。

における種々の応答型はCFによらず分布していることから[2], ICc細胞モデルのCFは4.8kHzに固定する。また、A及びB細胞群モデルのCFも4.8kHzとする。CFトーンバースト刺激に対して、CF4.8kHzのVCN及びVNLL細胞はほとんど位相同期発火しないため[15,16],興奮性及び抑制性入力(A及びB細胞群モデル)のCFを等しく選んでも発火の位相同期性の影響はICc細胞モデルの時間応答パターンには現れないと考える。

5. 評価結果

図-3に示すReesらが分類した10種類の時間応答パターンに分類されるようにICc細胞モデル自身のパラメータ値及びその入力パルス列の調整を行った。単一ICc細胞モデルの入力であるA及びB細胞群モデルの出力パルス列から作成した時間応答パターンを図-4に示す。図-4に示すB細胞群モデルの時間応答パターンは、時間遅延付与後の応答パターンを表している。

単一ICc細胞モデルの出力パルス列から計算した時

間応答特性を図-5~9(Model)に、模擬の対象とした生理学的データを図-5~9(Physiol.)にそれぞれ示す。ICc細胞の各応答型を模擬するために用いた計算モデルのパラメータ値を、表-1にまとめる。

5.1 A及びB細胞群モデルの出力特性

図-4,及び表-1より、A細胞群モデルの示す時間応答パターンは、図-4pに示すonset型(5.3.5項参照)以外は、すべてOS_p型(5.3.3項参照),又はsustained型(5.3.4項参照)である。

本計算モデルでは、ICc細胞への興奮性入力の経路としてVCN又はVNLLを仮定した(2.2節参照)。蝸牛神経核前腹側核(AVCN)では、sustained型とOS_p型は同じ応答型のprimary-like型と見なされ、AVCNでは30%程度観察される[15]。また、VNLLでも数多く観察される[14]。このことから、興奮性入力にsustained型,OS_p型を構成するパルス列を使用したことは生理学的に妥当であると考えられる。また、OS_p型以外に、AVCNで最も多く観察されるchopper型(≈45%)[15]が入力であったとしても、発火時間

表-1 図-4~9 に示すモデルの応答を得るために使用したパラメータ値。“Inputs to ICc cell” に ICc 細胞モデルへの入力段 (A, B cells, Time delay) のパラメータ情報を示し, “ICc cell” に, ICc 細胞モデル自身のパラメータ値を示す。A 及び B cells において, “Type” は, それぞれの出力パルス列から作成した時間応答パターン (図-4) を表し, “N” は, ICc 細胞モデルへの入力パルス列数を表す。これらの応答型の分類は, すべて図-3 に示す Rees らの分類法 [1] に基づいている。ICc 細胞モデルの全応答型において, a_i 及び τ_i は i によらず一定。(+)、(-) は, それぞれ, A cells (興奮性入力), B cells (抑制性入力) に対するパラメータを表す。表中における, “—” は, 抑制性入力がないことを表している。

Inputs to ICc cell

Target: ICc cell type	C _s	C _o	P/C _s	P/C _o	P _{nc}	OS _p	OS _L	OS _h	Sus.	On.
A cells										
Type	OS _p	OS _p	OS _p	OS _p	OS _p	OS _p	OS _p	OS _p	Sus.	On.
N	80	40	40	50	80	30	50	30	50	50
B cells										
Type	—	—	OS _p	On	OS _p	—	On	On+Sus	On	—
N	—	—	55	85	60	—	30	40, 40	10	—
Time delay (ms)	—	—	8.25	9.00	0.77	—	0.12	0.04, 14.00	20.0	—

ICc cell

[-]

Type	C _s	C _o	P/C _s	P/C _o	P _{nc}	OS _p	OS _L	OS _h	Sus.	On.
Fig.	5A	5D	6A	6D	6G	7A	7D	7G	8A	9A
$a_i^{(+)}$	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5	1.1×10^5
$a_i^{(-)}$	—	—	-1.1×10^5	-1.1×10^5	-1.1×10^5	—	-1.1×10^5	-1.1×10^5	-1.1×10^5	—
$\tau_i^{(+)}$	7.14×10^{-6}	2.56×10^{-5}	1.11×10^{-5}	1.00×10^{-5}	7.14×10^{-6}	1.43×10^{-5}	3.57×10^{-5}	1.11×10^{-5}	7.14×10^{-6}	2.38×10^{-5}
$\tau_i^{(-)}$	—	—	2.22×10^{-5}	1.00×10^{-5}	8.33×10^{-6}	—	5.00×10^{-5}	1.85×10^{-5}	7.14×10^{-6}	—
μ_c	0.0105	0.0080	0.0100	0.0085	0.0080	0.0080	0.0080	0.0115	0.0116	0.0092
σ_c	0.00016	0.00016	0.00015	0.00014	0.00016	0.00015	0.00012	0.00015	0.00015	0.00012
μ_r	0.0047	0.0020	0.0190	0.0022	0.0034	0.0020	0.0022	0.0037	0.0028	0.0025
σ_r	$0.1700 \times \mu_r$	$0.0025 \times \mu_r$	$0.3000 \times \mu_r$	$0.0030 \times \mu_r$	$0.1000 \times \mu_r$	$0.2500 \times \mu_r$	$0.0027 \times \mu_r$	$0.0020 \times \mu_r$	$0.2500 \times \mu_r$	$0.2500 \times \mu_r$
β	0.33	3.52	6.74	0.86	0.37	1.60	6.90	3.02	0.53	9.00
α	0.00	1.72	6.62	0.00	0.00	0.95	2.35	2.67	0.03	8.05

間隔の異なる chopper 型応答を示す細胞が複数収斂して ICc 細胞に投射する場合には, ICc 細胞へ入力を送る細胞の (神経発火を統合した) 時間応答パターンは, OS_p 型に近くなることが予想される。

一方, B 細胞群モデルの示す時間応答パターンは, onset 型及び OS_p 型である。AVCN では, onset 型は全応答の 10% 程度, OS_p 型は 30% 程度観察され [15], VNLL においても onset 型, OS_p 型は数多く観察される [14]。よって, 抑制性入力として onset 型, OS_p 型を構成するパルス列の使用は, 生理学的に矛盾しないと考える。Le Beau らは, ICc における pauser 型応答の発生メカニズムとして, 興奮性入力に対して時間的に遅れた抑制性入力時間が時間経過と共に弱まることにより生じると示唆している [3]。図-4d, h に示す B 細胞群モデルの時間応答パターンは, 正にこのような性質を示しており, pauser 型応答を模擬する ICc 細胞モデルへの抑制性入力として妥当であると考える。

5.2 時間遅延

表-1 より, 抑制性入力と興奮性入力との遅延時間差は, 0.04~20 ms である。この遅延時間差は, 単耳 (対側) 刺激における単一 ICc 細胞の発火遅延時間の範囲~70 ms [2] を考慮すると, 脳幹における ICc までの神経路において発生可能な遅延時間差である。

5.3 ICc 細胞モデルの出力特性

5.3.1 Chopper 型

PST ヒストグラムにおいて応答開始時に三つかそれ以上のピークが見られるか, 規則正しい時間間隔での発火が見られる応答は chopper 型に分類される。その中で, 応答の全体を通して規則正しく発火するものは C_s 型, 応答開始時は規則正しく発火するが, それ以降は不規則に発火するものは C_o 型に分類される [1]。

ICc 細胞モデルの出力パルス列から計算した C_s 型, C_o 型応答, 及びそれぞれに対応する ICc 細胞の生理学的データを図-5 に示す。

図-5C, c, F, f に示す CV (coefficient of variation) は, 発火の規則性を表す指標で, 各時刻の発火時間間

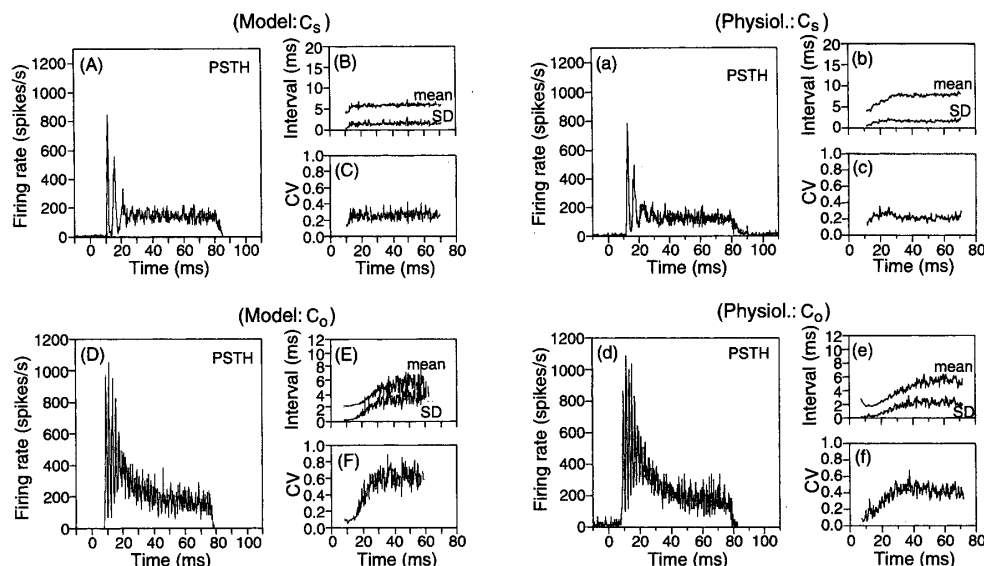


図-5 C_S 及び C_O 型の時間応答特性。(Model) : ICc 細胞モデルのパルス出力から作成。(Physiol.) : 生理学的データ [1]。(A), (a), (D), (d) : PST ヒストグラム。(B), (b), (E), (e) : A, a, D, d に示すデータの発火時間間隔 (ISI) の時間変化。“mean” は ISI の平均, “SD” は ISI の標準偏差を表す。(C), (c), (F), (f) : CV の時間変化 ($CV = [SD \text{ of ISI}] / [\text{mean of ISI}]$)。刺激の音圧レベル (閾値を基準), (Model : C_S) : 20 dB, (Model : C_O) : 20 dB, (Physiol. : C_S) : 20 dB, (Physiol. : C_O) : 30 dB。

隔 (ISI) の標準偏差 (SD) を平均 (mean) で割ることにより計算される [17]。CV が低いほど、より規則的な時間間隔で発火していたことを表す。

図-5 より、モデルから計算した 2 種類の chopper 型応答は、それぞれの応答型の条件を満たしているだけでなく、PST ヒストグラムにおけるピーク数、各ピークの発火率、応答後半の定常部の発火率に対しても対応する生理学的データを定量的に模擬している。また、 C_S 型応答細胞の応答全体を通した低い CV (< 0.35)、及び C_O 型応答細胞の応答開始時 (~ 20 ms) のみ低く (< 0.35)、それ以降は高い CV (≥ 0.35) の性質をモデルは模擬している。

5.3.2 Pauser 型

応答開始後に短時間の発火の減少及び休止が見られる応答は、pauser 型に分類される。その中で、応答に chopper 型の性質が全く見られない応答は Pnc 型、 C_S 型の性質を持つ応答は P/ C_S 型、 C_O 型の性質を持つ応答は P/ C_O 型に分類される [1]。

ICc 細胞モデルから計算した、P/ C_S 、P/ C_O 、Pnc 型応答、及びそれぞれに対応する ICc 細胞の生理学的データを図-6 に示す。

図-6 より、モデルから計算した 3 種類の pauser 型応答は、上記に示すそれぞれの応答型の条件を満たしている。また、図-6d, g に示す P/ C_O 型及び Pnc 型応答の発火の休止部 (20 ms 前後) における CV の上昇 (図-6f, i) をモデルは模擬している。

5.3.3 On-sustained 型

応答開始時の明確な発火のピーク、及びそれに続く弱い持続的な発火を示し、chopper 型や pauser 型の性質を持たない応答は on-sustained 型に分類される。その中で、応答開始時のピークから応答後半の持続的な発火までゆっくりと発火率が減少する応答は OS_P 型に分類され、応答開始時のピークから急激に発火率が減少し、その後応答中一定の発火率を保つ応答は OS_L 型に分類される。応答開始時のピークに加えて発火率が低く時間幅の広いピークが見られるか、発火パターンに“こぶ”が見られる応答は OS_H 型に分類される [1]。

ICc 細胞モデルから計算した OS_P 、 OS_L 及び OS_H 型応答、及びそれぞれに対応する ICc 細胞の生理学的データを図-7 に示す。

図-7 より、モデルから計算した 3 種類の on-sustained 型は、それぞれの応答型の条件を満たしているだけでなく、PST ヒストグラムにおける応答開始時のピークから応答後半の定常部に至るまでの発火率の変化に関して、対応する生理学的データを定量的に模擬している。

モデルから計算した OS_H 型の CV は、発火時間間隔の標準偏差が大きかったため正確に CV を計算することができなかった。このため、図-7H, I には表示できていない。しかし、図-7h に示す OS_H 型応答細胞の発火時間間隔の標準偏差は、他の応答型細胞に比較して 2~3 倍程度と非常に大きい。よって、モデルは

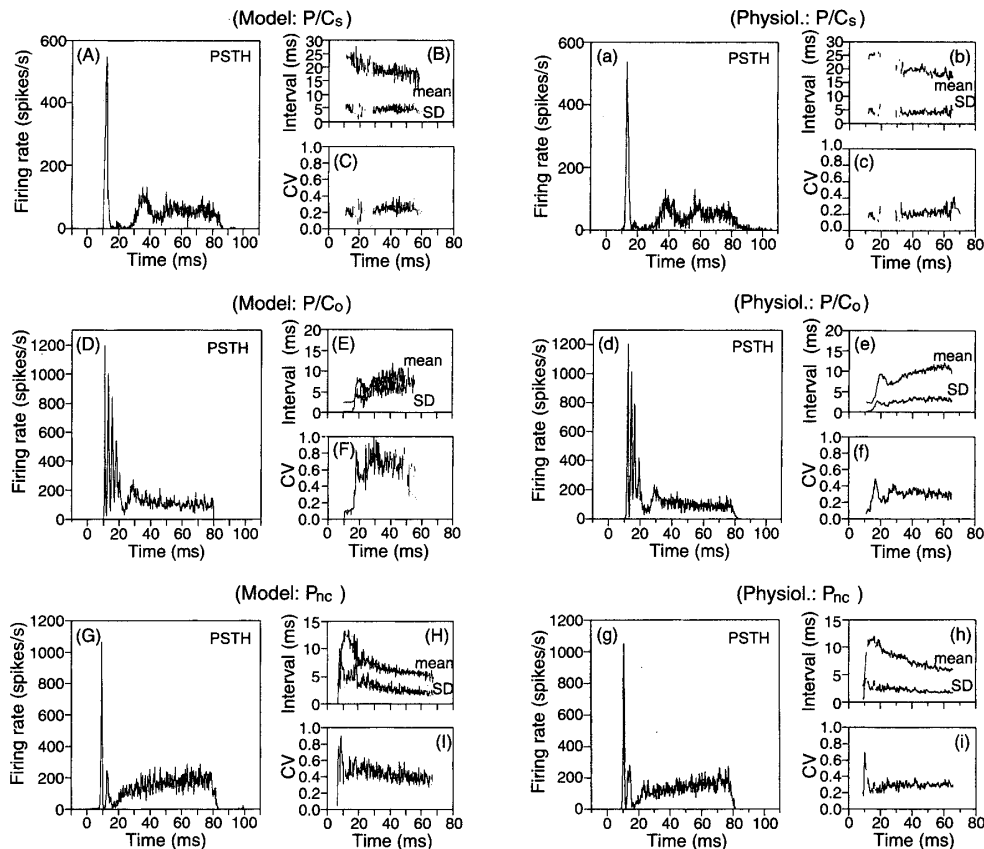


図-6 P/Cs, P/Co 及び Pnc 型の時間応答特性。(Model) : モデルの応答から作成。(Physiol.) : 生理学的データ [1]。(A), (a), (D), (d), (G), (g) : PST ヒストグラム。(B), (b), (E), (e), (H), (h) : 発火時間間隔 (ISI) の時間変化。(C), (c), (F), (f), (I), (i) : CV の時間変化 (CV = [SD of ISI]/[mean of ISI])。刺激の音圧レベル (閾値を基準), (Model : P/Cs) : 20 dB, (Model : P/Co) : 20 dB, (Model : Pnc) : 20 dB, (Physiol. : P/Cs) : 20 dB, (Physiol. : P/Co) : 20 dB, (Physiol. : Pnc) : 20 dB。

OS_h 型応答細胞の発火時間間隔の標準偏差が他の応答型より大きくなるという点については模擬できていると考える。

5.3.4 Sustained 型

応答の開始時に明確なピークが見られない応答は, sustained 型に分類される [1]。

ICc 細胞モデルから計算した sustained 型応答, 及び対応する ICc 細胞の生理学的データを図-8 に示す。

図-8 より, モデルから計算した sustained 型応答は, 生理学的データにおける sustained 型の条件を満たしている。更に, PST ヒストグラムにおける発火率及び発火時間間隔の時間変化に関して, モデルは対応する生理学的データを定量的に模擬している。

5.3.5 Onset 型

応答開始時のみ強い応答を示す応答は onset 型に分類され, その中で chopper 型の性質を持つ応答は onset-chopper 型に分類される [1]。

ICc 細胞モデルから計算した onset-chopper 型応答, 及び対応する ICc 細胞の生理学的データを図-9 に示

す。Onset 型では, 発火時間が短く発火時間間隔の時間変化を正確に計算することができないため, Rees らはそれらを計算していない [1]。よって, モデルにおいても同じ理由から計算を行わなかった。

図-9 より, モデルから計算した onset-chopper 型は, 応答開始時に三つのピークを持つ生理学的データの応答特性を模擬している。

6. 抑制性入力の影響

Le Beau らは, GABA_A 及び glycine のアンタゴニストである bicuculline 及び strychnine を ICc 内に投与し, ICc 細胞の時間応答特性における抑制性シナプス入力の影響を調べている。その結果, アンタゴニスト注入条件下では, 種々の時間応答パターンを示す ICc 細胞の多くが chopper 型応答を示すと報告している [3]。図-1 において抑制性入力がない場合 (B cells がない場合) の ICc 細胞モデルの時間応答パターンを調べた結果, 抑制性入力を受け取っているものの中で, sustained 型以外はすべて chopper 型を示した。よっ

下丘細胞の時間応答特性に関する計算モデルの提案

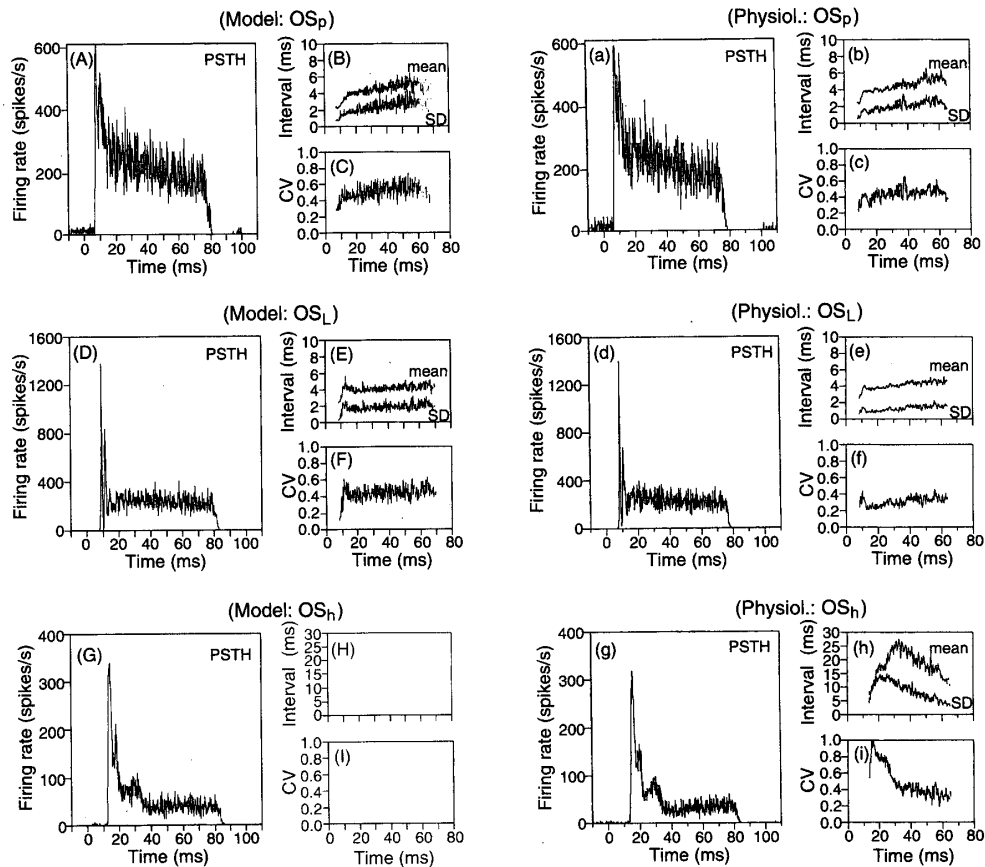


図-7 OS_p , OS_L 及び OS_h 型の時間応答特性。(Model) : モデルの応答から作成。(Physiol.) : 生理学的データ [1]。(A), (a), (D), (d), (G), (g) : PST ヒストグラム。(B), (b), (E), (e), (H), (h) : 発火時間間隔 (ISI) の時間変化。(C), (c), (F), (f), (I), (i) : CV の時間変化 ($CV = [SD \text{ of ISI}] / [\text{mean of ISI}]$)。刺激の音圧レベル (閾値を基準), (Model: OS_p) : 20 dB, (Model: OS_L) : 20 dB, (Model: OS_h) : 20 dB, (Physiol.: OS_p) : 20 dB, (Physiol.: OS_L) : 22 dB, (Physiol.: OS_h) : 20 dB。

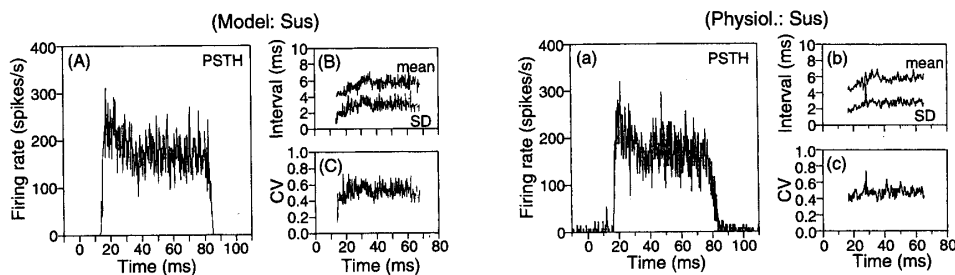


図-8 Sustained 型の時間応答特性。(Model) : モデルの応答から作成。(Physiol.) : 生理学的データ [1]。(A), (a) : PST ヒストグラム。(B), (b) : 発火時間間隔 (ISI) の時間変化, (C), (c) : CV の時間変化 ($CV = [SD \text{ of ISI}] / [\text{mean of ISI}]$)。刺激の音圧レベル (閾値を基準), (Model) : 20 dB, (Physiol.) : 20 dB。

て、抑制性入力がない場合の ICc 細胞モデルの応答 (パラメータの設定) は、生理学的実験報告と整合性が良いと考える。

例として、図-6 (Model) に示す 3 種類の pauser 型応答における抑制性入力の影響を分析する。図-6 に示す 3 種類の pauser 型において、抑制性入力がない場合の ICc 細胞モデルが示す時間応答特性を図-10A~I に示す。

図-6G に示す抑制性入力を受けている ICc 細胞モデルでは、PST ヒストグラムにおいて応答開始付近に chopper の性質は見られないが、抑制性入力がない場合では応答開始付近に chopper の性質が見られる (図-10G)。これは、図-6G に示す ICc 細胞モデルでは、興奮性入力 (A cells) と抑制性入力 (B cells) との遅延時間差 (0.77 ms) が他の二つの pauser 型に比較して短いため (Time delay, 図-6A : 8.25 ms ; 図-6D :

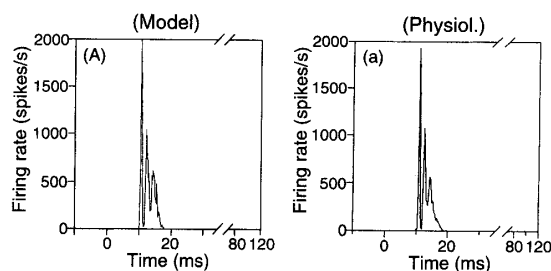


図-9 Onset 型の時間応答特性。(Model)：モデルの応答から作成。(Physiol.)：生理学的データ [1]。(A), (a)：PST ヒストグラム。Onset 型では、発火の持続時間が短く発火時間間隔の平均及び標準偏差を正確に計算することができないため、それらは計算しない [1]。刺激の音圧レベル (閾値を基準), (Model)：20 dB, (Physiol.)：20 dB。

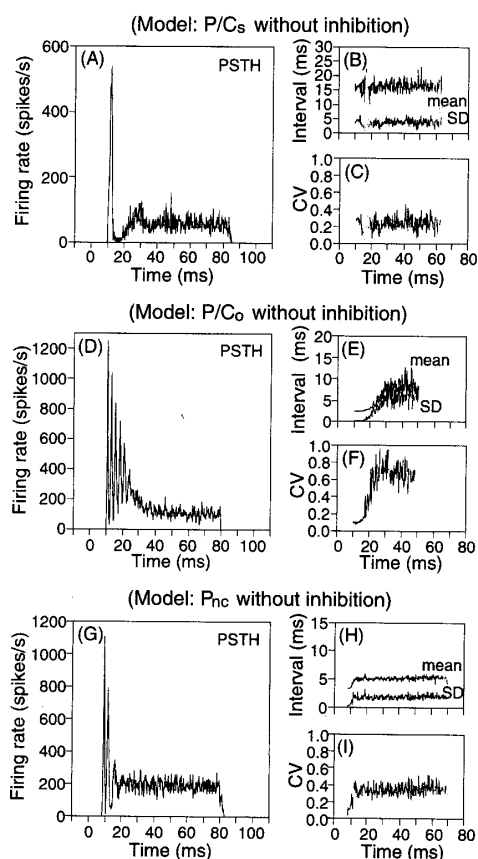


図-10 抑制性入力がない場合に pauser 型応答細胞モデルが示す時間応答特性。(A), (D), (G)：図-6 (Model) に示す 3 種類の pauser 型 (P/Cs, P/Co, Pnc) において、図-1 に示す B 細胞群モデルがない場合の応答特性。(B), (E), (H)：発火時間間隔 (ISI) の時間変化。(C), (F), (I)：CV の時間変化。

9.00 ms), 応答開始付近の発火が抑制され, 応答開始付近に見られる chopper の性質が消失してしまうためである。

図-6A, D に示す抑制性入力を受けている pauser 型応答ではともに 20 ms 付近に発火の休止部分が存在する。抑制性入力がない場合では, 図-10D に示す応答には発火の休止は見られないが, 図-10A では依然として

20 ms 付近に発火の休止が見られる。これは, 図-10A に示す応答では図-10D の応答と比較して, モデルの不応期をモデル化しているパラメータ μ_r の値が大きいため (μ_r , 図-10A: 0.0190 s; 図-10D: 0.0022 s), 発火時間間隔が長くなることに起因している (図-10B, E に示す応答開始付近の mean 参照)。このように, 実際の pauser 型応答における発火の休止は, 抑制性入力のみにより生じる場合とそうではない場合があることが考えられる。

図-6A~I, 図-10A~I より, PST ヒストグラムにおいて発火率が減少し, 抑制性入力の影響が現れている場所 (時間) では, 発火時間間隔の平均及び CV も同時に変化していることが分かる。例えば, 図-6D, E, F と図-10D, E, F を比較すると, 抑制性入力によって PST ヒストグラムにおける発火率が減少している 20 ms 付近では (図-6D, 図-10D), 発火時間間隔の平均, 及び CV が上昇していることが確認できる (図-6E, F, 図-10E, F)。このように, 細胞への抑制性入力は, PST ヒストグラムに現れる発火率の変化を引き起こすだけでなく, これに伴う発火時間間隔の伸長により, ISI の平均及び標準偏差にも変化をもたらすことが分かる。

7. おわりに

本論文では, 短音バーストに対する ICc 細胞の複雑かつ多様な時間応答パターンを模擬可能な計算モデルを提案した。

提案モデルでは, 生理学的, 解剖学的実験報告に基づき (1) ICc 細胞に興奮性及び抑制性の神経投射を送る下位の神経核は, VCN 又は VNLL であると仮定し, (2) VCN 又は NLL からの抑制性入力は, 興奮性入力より長い発火の時間遅延を持つと仮定した。計算モデルの妥当性を評価するために, ICc 細胞モデルの出力であるパルス列から作成した PST ヒストグラムと Rees らが詳細かつ体系的に分類した 10 種類の ICc 細胞の PST ヒストグラムとを比較した。計算機シミュレーションの結果, 計算モデルは, 10 種類のすべての ICc 細胞の PST ヒストグラムを模擬可能であることが明らかとなった。

この結果は, ICc において観察される時間応答パターンは複雑かつ多様であっても, それを生じさせる神経回路は単純であるという可能性を示している。

文 献

- [1] A. Rees, A. Sarbaz, M.S. Malmierca and F.E.N. Le Beau: Regularity of firing of neurons in the inferior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 77, 2945-2965 (1997).
- [2] S.C. Nuding, G-D. Chen and D.G. Sinex: Monau-

- ral response properties of single neurons in the chinchilla inferior colliculus. *Hear. Res.*, 131, 89-106 (1999).
- [3] F.E.N. Le Beau, A. Rees and M.S. Malmierca: Contribution of GABA- and glycine-mediated inhibition to the monaural temporal response properties of neurons in the inferior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 75, 902-919 (1996).
- [4] P.G. Nelson and S.D. Erulkar: Synaptic mechanisms of excitation and inhibition in the central auditory pathway. *J. Neurophysiol.*, 26, 908-923 (1963).
- [5] S. Heid, T.K. Jähn-Siebert, R. Klinke, R. Hartmann and G. Langner: Afferent projection patterns in the auditory brainstem in normal and congenitally deaf white cats. *Hear. Res.*, 110, 191-199 (1997).
- [6] R.D. Frisina, J.P. Walton, M.A. Lynch-Armour and J.D. Byrd: Inputs to a physiologically characterized region of the inferior colliculus of the young adult CBA mouse. *Hear. Res.*, 115, 61-81 (1998).
- [7] K.W. Nordeen, H.P. Killackey and L.M. Kitzes: Ascending auditory projections to the inferior colliculus in the adult gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J. Comp. Neurol.*, 214, 131-143 (1983).
- [8] H. Herbert, A. Aschoff and J. Ostwald: Topography of projections from the auditory cortex to the inferior colliculus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 304, 103-122 (1991).
- [9] J.A. Winter, D.T. Larue, J.J. Diehl and B.J. Hefti: Auditory cortical projections to the cat inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.*, 400, 147-174 (1998).
- [10] E. Saldána and M.A. Merchán: Intrinsic and commissural connections of the rat inferior colliculus. *J. Comp. Neurol.*, 319, 417-437 (1992).
- [11] 牧 勝弘, 赤木正人: 聴覚末梢系における実時間モデルの検討. 音響学会聴覚研資, H-96-74 (1996).
- [12] K. Maki and M. Akagi: A functional model of the auditory peripheral system. *Proc. Int. Symp. Simulation, Visualization and Auralization for Acoustic Research and Education (ASVA)*, pp. 703-710 (1997).
- [13] 牧 勝弘, 赤木正人, 廣田 薫: 蝸牛神経核細胞の機能モデルの提案: 前腹側核細胞の応答特性. 音響学会誌, 56, 457-466 (2000).
- [14] R. Batra and D.C. Fitzpatrick: Discharge patterns of neurons in the ventral nucleus of the lateral lemniscus of the unanesthetized rabbit. *J. Neurophysiol.*, 82, 1097-1113 (1999).
- [15] C.C. Blackburn and M.B. Sachs: Classification of unit types in the anteroventral cochlear nucleus: PST histograms and regularity analysis. *J. Neurophysiol.*, 62, 1303-1329 (1989).
- [16] R.F. Huffman, P.C. Argeles, and E. Covey: Processing of sinusoidally amplitude modulated signals in the nuclei of the lateral lemniscus of the big brown bat, *Eptesicus fuscus*. *Hear. Res.*, 126, 181-200 (1998).
- [17] E.D. Young, J.-M. Robert and W.P. Shofner: Regularity and latency of units in ventral cochlear nucleus: implications for unit classification and generation of response properties. *J. Neurophysiol.*, 60, 1-29 (1988).