一次視覚野の特徴抽出性の形成メカニズムと ニューロン活動の統合

講師：佐藤宏道
レポーター：加藤 聡・加藤 荘志

平成 11 年 8 月 23 日

はじめに

夕べ皆さんが論文で悩まされた Barlow は、 80 過ぎてから子供を作りました。人間じみたというか、人間離れしたというか、すごいなと思うのですが、彼も昔は実験をやっていて、 Journal of physiology 等に論文を出していました。是非、皆さんにも良いモデルを作って、 Journal of neuroscience や Cerebral Cortex 等の、 Neurosicentist 全体が目を通すような所へ論文を出して頂きたいと思います。そのためには、やはり physiology の事を色々と知っておいて欲しいと思いますので、今日はかなり introductory だけれども、そこそこ突っ込んだ話をしていきたいと思います。いわば、現場の話です。

タイトルは「1 次視覚野の特徴抽出性の形成メカニズムとニューロン活動の統合」です。まず、ここに着いてから配ったテキストの 3 ページの上から 4 行目の、「皮質内の半壊性興奮経路による方位チューニングの増強メカニズム」の「半壊性」というのは、「反回性（recurrent）」の誤りです。

1　視覚系皮質の解剖学的構造

これは、日本ザルの脳を右半球の横から見たものです。左が後ろ、右が前です。月状溝と下後頭溝に挟まれたのっぺりとした領域、これが一次視覚野（V1）です。月状溝の後壁の所に視覚系の皮質がたくさんあります。さらにその前に位置している STS 上側頭溝の後壁の所から後方も視覚系皮質です。

これは知っている人も多いでしょうが、 David Van Essen が 1990 年頃に描いた絵です。サルの脳を横から見ており、この色の付いている所全部が視覚関連皮質で、 32 に細分化されています。そのしわに沿って展開した一番後ろの紫の部分が V1 です。その前のちょっと色の薄い所が V2 です。さらに、月状溝の前壁の部分が V3 になります。そしてその前に V4 があって、そしてこの STS に沿って STS を展開すると、上の方から 7A とか、あるいは MT、 MST 等があり、その後ろ側に IT 野があるというような構造になっています。

これは別のサルの脳を左後ろから見たものですが、これを見ると非常に V1 は大きい事が分かります。

これは反対側から見たものですが、実は今見てたこれ（前のスライド）は中心視に近いところ parafoveal vision を表現しているところです。特にこの月状溝と下後頭溝の一番近付くのこのあたり、これが視野のちょうど中心（fovea）に対応します。そして、脳の真中に近付くほど視野の外側になります。それから、前に行くほど視野の下側になり、後ろに行くほど視野の上側になるという形になってます。

今度は内側から見た図ですが、この内側面はこのように鳥距溝、上溝枝、下溝枝というものがあって、そこに視野のかなり外側の部分が表現されています。小松先生が盲点対応部位ということをお話されてま

すが、それに対応するのがこれの、ちょうど奥の方です。

これは、ニッスル染色という染色方法で染色して切片を切って見たところで、ここの部分が月状溝です。そしてこちらが前でこちらが後ろになります。それで、この部分が V1 で、ここから V2 になるんですが、よく見てみると、ここにある太い濃淡の線がここに来て突然消えてしまうのが分かります。実はこれは Baillarger の外線条とか、 Gennari の線条とか言いまして、 4 層に入ってくる有髄の求心性線維がごちゃっと高密度に存在している場所です。そこは無染色でも見て取ることができ、縞模様が見える事から有線野、あるいは striate cortex という呼び方をします。ここにスポットがありますが、これは記録した場所を色素でマーキングしたものです。ここの薄いところは 4B 層、濃いところは 4C 層、その下が 5 層、そして 6 層となってます。ですから、このニューロンは 3 層、すなわちちょうど V1 と V2 の境界にあったニューロンということになります。

2 V1 細胞の特徴抽出性メカニズム

これは 1981 年にノーベル賞をもらった Hubel & Wiesel が実験しているところの写真です。彼らが、視覚研究ばかりではなく大脳皮質研究に対して、機能構築、あるいは特徴抽出性、それから可塑性といった領域に対して及ぼした影響というのは、計り知れないものがあります。今彼らがここでやっているのは、麻酔したネコの眼前に置いたスクリーンに、プロジェクターでスリットを投影して、そして受容野の位置や受容野特性をキャラクタライズしているところです。こうやって位置を決めて、そして orientation を決めているところの写真です。

現場の雰囲気を味わって頂くのに、今日はこのデモ用のソフトを持ってきました。これは UC Berkeley の Ohzawa さんが教育用に作ったもので、ダウンロードして持って来ることができます。私は今日は演習はやりませんが、後ほど皆さん自身で、このソフトを使って演習問題としてやってみてください。

今、ここに箱があって、ここに棒があります。この箱から千点棒を取ってきます。実は今、この目の前にスクリーンがあって、麻酔されたネコがこのスクリーンを見ています。このネコは筋弛緩剤を注射されて、眼球の運動を止められています。また、電解質やグルコース、さらに麻酔剤の入った輸液を持続注入され、心拍数は大体 240(beats/min) 位、直腸温は 38.5 度から 39 度位、呼気中の二酸化炭素は 4 ~ 4.5 パーセント位に保たれています。

今、 V1 に電極を刺してニューロン活動を記録しています。何か記録されたならば、次に受容野の位置を決めてみようということで、まず orientation の selectivity を、（カリカリカリ）、今のカリカリカリという音がニューロン活動です。縦の線に対して応答しています。こちら向きにはあまり出ないですね。しかしこちら向きには割と良く出る。だからこの辺が何か怪しい。今度は別の orientation でやってみましょう。斜め、これは出ない。それから水平の線もやってみましょう。これも駄目ですね。では、逆の斜めをやってみましょう。これも駄目なんですね。どうもやはりこっちが良いようです。と言う事で、 orientation preference は縦ということになります。

今は手でがちゃがちゃ動かしていたのですが、今度は滑らかな動きでやってみます、（この辺からかな）、良く反応しますね。次に反対側に持ってきて、こっちは出ないですね。という事で、このニューロンには direction selectivity があります。では、 bar の contrast の polarity を変えてやってみましょう。今度は dark bar にしてみると、多少スパイクが出ます。やはり bright bar の方が良いですね。ではこれで direction selectivity は確定です。

場所だけ正確に決めておきましょう。上はまず良いですね。下はこの辺です。右のエッジは、何かこの辺ですね。そして左は大体この辺です。

そうしておいて今度は空間周波数を変えて、 grating でやってみます。最も空間周波数の低いものから始めて、こっちは non preferred direction ですね。次に、空間周波数を少し上げてみます。右上に出ているのが反応の curve になります。あんまり良くないですね。もっと上げてみると、結構高いのに良く

反応します。空間周波数は比較的高いものが良さうそです。

最後に Ohzawa さんらがやっている reverse correlation で、この時間ドメインを含めた受容野をマッピングしてみましょう。そうすると、これは実際実験をやる時は、大体 20Hz から 30Hz 位のスピードで dark bar あるいは bright bar を出して、それによって誘発されたスパイクに対して、時間的に何十ミリ秒あるいは百数十ミリ秒遡ったスパイクとの correlation を計算して、 bright bar と dark bar とがどういうタイミングで誘発されたかを求めます。今、左上に出ているのは受容野なのですが、実際の実験では、これを 20 回も 30 回も繰り返して非常に精密なマップを作ります。この図の縦軸は X で空間、横軸は時間軸です。この XT の受容野（時間ドメイン受容野）は、赤が dark で反応した部分、緑が bright で反応した部分です。つまり、 dark、 bright、 dark、 bright となっているんですね。そして、それが時間とともに斜めの受容野構造になっています。このような受容野を持つ場合には、これに合うように grating が動けば、 on と off の周期が常にこれに合って、連続的に受容野を刺激する事になって非常に良く反応が出ます。けれども、これを逆向きに動かすという事は、こういうふうに動かすという事だから、常に dark と bright の region に合わない grating によって刺激される事になるので、反応が出ない。このようにして direction selectivity が作られるというわけです。

このデモソフトには 3 種類のニューロンのデータが入っているのですが、これは実際に Ohzawa さんたちが記録したニューロンのデータ（時空間データ）がそのまま入っています。これは生のデータですから、受容野の位置がきっちり決まって、それから、空間周波数、すなわち reverse correlation に用いた bar の幅がきちんと合わされれば、かなりきれいなマップが出てきます。何か質問はありませんか？

（質問者）X と T のグラフは、ある点 T=0 というところで、例えば白い bar が来て、その何ミリ秒後かにその場所に黒い bar が来たらどれくらい反応するかというように示されているのですか？

（佐藤先生）いや、スパイクが発生した時間から何ミリ秒遡った所に何が出てたか、ということです。

（質問者）バーが動いているというのは必要なんですか。ニューロンは、動いているものに反応するんですか？

（佐藤先生）えーと、それは 1 本で出した時ですか？

（質問者）どちらも今は動いてましたよね？

（佐藤先生） reverse correlation の時には stationary な bar が、例えば 20 ミリ秒とか、あるいは 40 ミリ秒とかの時間幅で出ていて、パッと出て決まります。ですから、動いているわけではないのです。（補足：大抵の V1 ニューロンは静止刺激よりも動いている刺激に対して良く反応します。コントラストが変化する事が良い刺激になります）

これは、 Hubel & Wiesel の orientation selectivity のモデルです。興奮性入力の収束パターンで orientation tuning、と言うか selectivity が出来るということです。 simple cell に対して、 4 つの外側膝状体のニューロンがあり、そのそれぞれが on center - off surround の受容野を持っています。そうすると、それらがある傾きを形成するように align していれば、このような斜めの刺激が入ってきた時にはこれが full に drive されて、さらに V1 の細胞を drive するけれども、合わない傾きの刺激では drive できません。このような特徴抽出性の入力メカニズムに関するモデルは幾つかあります。この図はスパイクの応答ですが、ある所に peak を持った tuning ができる背景には、 EPSP と IPSP がどのように入ってきているかという事が重要です。一つは、 EPSP が広く tuning していて、それに対して IPSP が（下向きが IPSP の tuning です） peak から離れた所には抑制をかけ、ピークの所には抑制がかからないという可能性です。これは cross-orientation inhibition の考え方です。

そうではなくて、 EPSP、 IPSP ともに optimal な所に tuning しているという考え方もあります。これは、ある場所のニューロンを考えた時に、同じ場所に興奮性入力も抑制性入力も入ってきているという事です。すなわち、興奮性入力を drive しているものと抑制性入力を drive しているものは同じだという事です。この考え方は、脳の設計としては非常に無理がないものです。

もう一つの考え方は、 EPSP は optimal に tuning しているが、他方、 IPSP は EPSP と同じ所に peak

を持つのだけれども、それよりももっと広い tuning をしているというものです。

cross-orientation inhibition の考え方を非常に強く印象づけたのは、 Adam Sillito という人の実験です。どのような実験かというと、ネコの 17 野の complex cell を記録しています。この細胞は、ある最適な傾きの刺激に対しては反応しますが、これに直交するものには反応しません。その細胞の活動を記録しながら、 bicuculline という GABA （脳の抑制性伝達物質の中で一番 major なアミノ酸）受容体の拮抗薬を、記録電極の横に張り付けたピペットからイオン泳動的に流してやります。そうすると、細胞の周囲に bicuculline が拡散して、 GABA の受容体がブロックされます。この操作は、抑制性神経伝達のみをブロックしている事になります。すると、適当方位に対する反応も、不適当方位に対する反応も増えたというのです。そもそも何も出ていなかったのに、このような反応が出るという事は、これは都合の悪い刺激に対する反応を GABA 抑制が抑えていると解釈できます。すなわち、先ほどの cross-orientation inhibition の考え方をかなり強く印象づけたものです。しかし、細胞内記録実験の結果は cross-orientation inhibition 説を否定しました。

（質問者）今の横軸は時間ですか？

（佐藤先生）いや、 orientation （刺激の傾き）です。

これは、ネコの 17 野のニューロンを細胞内記録して、刺激に対する膜電位応答を調べたものです。これは最適な刺激を用いて刺激しているのですが、そうしながら膜電位応答を記録して、刺激の trigger の timing に合わせて加算平均をします。横に書いてある数字は、その時に細胞内に注入していた電流値です。プラスの電流によって細胞膜を脱分極させると、細胞膜は EPSP の平衡電位に近付くため、 EPSP は見えなくなります。したがって、この図で見えているのは IPSP だけという事になります。この図に棘々が出ているのは、スパイクを平均加算した時に小さくなったものが出ているだけですので、気にしないで下さい。それからマイナスの電流を入れてやって、膜電位を今度はマイナス側に振ってみます。そうすると今度は、 IPSP が平衡電位に近付くため、 IPSP が消えます。

結局、このような方法で EPSP と IPSP を各々 isolate して見る事ができるわけです。そうするとこの最適刺激は、非常にはっきりとした EPSP と IPSP の両方を誘発しているという事が分かります。

（質問者）これは、 in vivo で intra を測りながら、刺激を与えているんですか？

（佐藤先生）ええ、刺激は光刺激の bar 刺激を動かして見せていて、その刺激が受容野を通過している時に誘発された興奮性膜電位応答と、抑制性の膜電位応答を見ています。（質問者）という事は、興奮性と抑制性両方の電位が出ている、という事ですか？

（佐藤先生）はい、そうです。

これは、ちょっとスピードを変えたのですが、最適刺激を出した時の過分極性応答（IPSP）です。非常にはっきりした大きなものです。それぞれ、 average と single sweep の記録です。

これは、最適刺激と直交する傾きの刺激を出したところです。非常に小さい IPSP しか出ないというわけです。結局は、最適刺激は最大の EPSP と IPSP のどちらも誘発するという事で、興奮性も抑制性も最適の orientation に tuning しているという結果です。今の考え方は、これ、もしくはこれ、これかなり bload だけれどもこれだろうという事になるわけです。

（質問者）中間的な 45 度くらいでは、何か応答はないのでしょうか？

（佐藤先生）中間的な orientation で測ると、中間的な EPSP と IPSP が誘発されます。ただし、非常に tuning が sharp なニューロンでは、 45 度も離れてしまうとほとんど何も出ない、というものもあります。しかし、ネコは、サルよりも比較的 orientation selectivity が甘いので、 45 度でも何がしかの大きさの興奮性応答や抑制性応答は観察されます。

（質問者）その図の C にあるように、興奮性応答はないけれども抑制性応答が出るという事はありますか？

（佐藤先生）興奮なしで抑制が観察される、というのは見た事がないですね。

（質問者）では、 C ではなくて、 B だということでしょうか？

（佐藤先生）その方が合いそうなんですが、ただし in vivo の細胞内記録というのは結構難しくて、世界中で記録されたデータは数としてはさほど多くはありません。ですから、 B らしいけれども C もまだ否定はできないというのが現状です。ただし、興奮性入力が全然無いのに抑制性応答があからさまに観察される事はないので、やはり B の方が良いと思います。

ただ、その時に cross-orientation inhibition を主張する人の中で、特に頑固な人は、「そうではなくて、実は見かけ上はないように見えるけれども、 shunting inhibition が cross-orientation inhibition に効いているんだ」と主張します。では、 shunting inhibition について少し説明します。樹状突起には興奮性シナプスあるいは抑制性シナプスが付きますが、そのシナプスが付く場所には spine（棘突起）という構造があります。それらは樹状突起からキノコのように沢山生えていて、その棘突起に興奮性シナプスが付きます。そして、ちょうど spine が dendrite に付いている根っこの所が急激に細くなっています。細くなるということは、この spine における膜抵抗が非常に大きくなるという事です。したがって、電流が流れにくくなる。さらにこの spine の部分に shunting synapse という抑制性シナプスが付いていて、抑制性の conductance をバコーンと上げてやると、結果として電流は皆そこでスコーンと抜けてしまいます。このようなメカニズムが働いて、興奮性電位が皆落とされてしまうというのです。このような電流の変化は、細胞体には全然伝わりませんから、このような shunting synapse があるのかどうかという事は、通常の細胞内記録をしていても測れないだろうというわけです。

この shunting synapse の考え方は、特に理論家の人達にとっては非常に都合が良い事だったようです。それは、 spine1 個 1 個を独立の計算の場とする事ができるために、非常に nonlinear な計算が樹状突起の tree の中で行なえるからです。このような生理学的事実は、理論家の人達は是非欲しいということでしたが、問題は、解剖学者でこういうふうな spine の neck に付いている抑制性シナプスを見た人がいないという事でした。

そこで、 David Ferster は、 in vivo の whole-cell recording をやって、 shunting IPSP を記録することで、 shunting conductance を調べようとしました。普通の sharp record では、細胞内に電極を刺すために、どうしても電極と細胞との seal が甘くて電流の leak が起こります。したがって、 shunting IPSP を計測する事はできません。しかし、 whole-cell recording では、細胞膜を破って非常に tight で、G Ω（ギガ・オーム）という seal を作ってやることで、細胞上に流れる電流を全て記録に反映させてやろういう方法です。細かい話なのでこういうものだと思って聞いて欲しいのですが、これが通常の current clamp 法で膜電位を記録したものです。そうすると、適刺激に対してこのような傾きの刺激を、ある方向に、あるいはそれとは逆向きに動かします。これはマイナスが off でプラスが on の受容野の subregion ですが、 off、 on、 off、 on というように、 off の反応と on の反応の timing が同調すると、非常に強い興奮が起こります。したがって、その timing に合わせて非常に強い脱分極性の応答が観察されます。逆向きに動かすと、今度はここの off、 on というのが、それに合わせて一山の大きな脱分極が出てきます。しかし、受容野の適当方位に対して直交する傾きの刺激を出してやりますと、今度は膜電位応答は全然出ません。少し脱分極がありますが、非常に小さいものです。

（質問者）これは 1 個のニューロンの応答ですか？

（佐藤先生）はい、 1 個のニューロンです。

（質問者）こういうふうに 1、 2、 3、 4、プラス、マイナスというのは？

（佐藤先生）単純型受容野というのは、 off の受容野（光が消えた時に反応する）と、 on という受容野（光が灯いた時に反応する）との場所が分かれているんですね。この simple cell は、上の方から off、 on、 off、 on という 4 つの sub region が並んでいる受容野構造を持っています。図の下のこれは、この細胞に入力している外側膝状体のニューロンに対する電気刺激によって誘発された、この細胞の電位応答なんですね。その大きさを test 刺激として測っておいて、ある決まった frequency で刺激をポンポンポンと入れて、その際の膜電位応答を調べます。すると、もしニューロンの膜抵抗が一定であれば、それは決まった大きさの入力として入ってくるんですね。ところが、もし刺激が入ってきた時に shunting conductance の増大により膜抵抗が下がれば、この反応はずっと小さくなるはずだ、というふうに見て下さい。そうすると、ここでは何の変化もないわけですね。だけど、適当方位で刺激した時には、非常にはっきりとした膜抵抗（入力抵抗）の減少が見られます。これは、興奮性神経伝達に（あるいは抑制性でも良いのですが）生じるナトリウムとかカルシウムとかカリウムといった興奮性神経伝達の増大か、あるいは膜電位依存的に生じている conductance の増大によるものだというわけです。

結局、彼らがいくつかニューロンを記録して見た中では、やはり最適方位が conductance の増大を引き起こしており、しかも non preferred の orientation が shunting conductance と見られる conductance を引き起こした例というのは無かった事から考えて、 shunting IPSP というものは無いと結論されます。したがって、少なくとも皮質の抑制というのは、 shunting 抑制ではなくて興奮と linear に加算される hyperpolarizing inhibition であると結論付けたわけです。

3 V1 における階層性と特徴抽出性

今のところまでを理解してもらったところで、私がしばらく前にやっていた実験を見て頂きます。麻酔下のサルでの実験です。皆さんは、細胞内記録をやればいいではないかと言うかも知れませんが、細胞内記録というのは技術的に大変で、 1 頭で 1 個とか 2 個のニューロンしか記録できません。せいぜい、1 頭で 1 個とれれば良い方です。それではあまりにも効率が悪いので、麻酔下のサルから通常の方法でニューロン活動を記録し、 bicuculline によって GABA 抑制をブロックするという実験を行いました。

これはサルの 3 層のニューロンからの活動記録で、 orientation tuning の histgram と、 tuning curve を示したものです。上に示したような傾きの orientation の刺激を出していって、誘発されるスパイク応答を記録します。さらに、 optimal な orientation の刺激を出しておいて、 bicuculline を流して GABA 抑制をブロックしてやります。そうすると、このように反応が orientation の刺激でも観察されるようになります。 tuning curve 中の白丸と点線で示した部分が脱抑制中の反応ですが、抑制前に比べてこのように全体的にガバッと上がります。ただし、 optimal の部分での増大が一番大きく、 non-optimal の所が一番小さくなっています。

サルの皮質内における情報の流れですが、外側膝状体からの入力は 4c 層に与えられます（parvo cellular stream と magno cellular stream という parallel な系があるのですが、この図はごっちゃに描いてます）。これが first stage で、それから magno の情報というのは 4b 層に行き、 magno、 parvo ともに 2-3 層へ上がって、 interblob という所へ行きます。そして blob（ミトコンドリアの電子伝達系の酵素であるチトクロム酸化酵素を、酵素組織化学的に染色すると茶色く染まる構造を blob と呼びます）とその interblob とが 2-3 層において区別されるわけです。さらに、その次にどうするかというと、皮質の中では良く出てくる水平結合によって、 2-3 層内を主に横方向に拡散します。それから今度は 2-3 層から 5 層、 5 層から 6 層、そして皮質内で今度は 6 層からまた 4 層に対してもう一度帰ってきます。さっきの話にもありましたが、 6 層からは外側膝状体に対してかなり focus の合った feedback があります。focus が合っているという事は、外側膝状体から上がっていく target の V1 の受容野と、その細胞が外側膝状体に戻している feedback を受ける細胞の受容野というのが、かなり一致しているという事です。 4b あるいは 2-3 層からは、視覚前野に対して出力があります。何でこんなものを出したかと言うと、結局、V1 の中でいくつかの stage があって、その stage を経るごとに orientation などの tuning と言うのはだんだん develop していく、変化していくという事です。

これが 2-3 層、 4a 層、 4b 層、 6 層と言う 4 つの層で、 orientation selective な細胞の tuning の property と、それからビククリンをかけて GABA 抑制を取り除いてしまった時の tuning です。それは興奮性入力の tuning を反映したものと考えて良いと思われますが、このように 2-3 層では optimal な所に peak を持っていて、 180 度逆の方向にも多少のピークが出る、といった反応が出ます。脱抑制してやると、合成入力の tuning はやはり bimodal な tuning になっています。 4a も同じようなものです。それから 4b

層は、 orientation selective であるとともに 180 度離れた所、つまり逆方向の動きに対しては反応が出ないので、 direction selectivity もはっきりしています。そこで、これを脱抑制してやりますと optimal な反応は出るけれども、逆向きの反応もそこそこ出るようになります。だから、 4b 層に対しての興奮性入力はあるのだけれども、抑制性入力が閾値を set するような働き方をするために、その興奮性応答はほとんど観察されない、というわけです。これは 6 層です。 6 層まで来ると、もう実際のスパイク応答の tuning と、興奮性入力の tuning というのはおそらく同じだと思います。すなわち、脱抑制しても tuningcurve の格好自体は全然変わらないというわけです。

V1 で記録した 30 個くらいの細胞すべてを pool して、興奮性入力の tuning と抑制性入力の tuning を考えてみます。 excitation と書いた実線の方は、実は脱抑制中の反応の average です。それから inhibition というのは、脱抑制中の反応から control の反応を引いたもので、それを抑制が抑えていた分とみなして、抑制の tuning としました。そうすると、これは optimal な所に peak があるのですが、その optimal な所に関しては興奮性応答の range が非常に大きくなっています。それに対して、抑制の方は小さくなっています。すなわち、この response を spare するような形でその周囲の反応を落している、というわけです。

次に direction selectivity ですが、これは MT 野に直接出力する 4b 層ですけれども、ここでは非常に direction selective な細胞が多く観察されます。この細胞は、上向きに動かした時には良く応答して反対向きにはほとんどスパイクを出さないのですが、ビククリンをかけてやると、こういうふうに反対向きの刺激に対しても反応が出てくるようになります。さらにかなり大量のビククリンをかけてやりますと、見かけ上ほぼ同じ位の反応、すなわち bidirectional な反応になります。実際にこのスパイク数をカウントしてみると、 2： 1 位になります。

A が今の細胞のデータなのですが、この両方向の反応について、 preferred direction に対するスパイク数と、 preferred direction の逆方向に対するスパイク数をプロットしてやります。この白丸が、ビククリンをさまざまの投与電流量（濃度）で投与した時、すなわち、さまざまな脱抑制レベルで記録した時のスパイク数なんですが、非常に linear な関係が出てきます。すなわち、この preferred direction についてのスパイク数の伸びと、 non-preferred direction についてのスパイク数の伸びとは、一定の比率を持っています。

この実験から、そもそも preferred direction と non preferred direction に対する EPSP があって、機能的には抑制が様々なレベルで threshold を set する事によって、様々な direction selectivity が出てくるという考え方ができます。（補足：神経生理学では direction selectivity を指して directionality という語が一般的に用いられる）

（質問者）層毎の違いが見られるというのは非常に興味深いのですが、その時ビククリンに抑えられているのは、その細胞の周りなのか、それとも全層に広がるくらいに抑えられているのですか？つまり、ビククリンがどれくらいまで広がっているかということですが。

（佐藤先生）それは非常に重要な問題で、それに関して正確な estimation というのはビククリンに関しては分かりません。ただ私達の一応の estimation としては、細胞を中心として 200 ミクロン程度と考えています。 uptake mechanism のない他の物質に RI を付けて調べてみると、大体 200 ミクロン位だったという報告からです。基本的には、細胞に与えられている抑制性シナプスというのは、細胞体であるとか、 dendrite のかなり細胞体に近い所に付いています。それに対して、興奮性シナプスは非常に遠い所にも付きます。そうすると、細胞を中心として 200 ミクロン程度だったらほとんどの抑制はブロックできるだろうと言うわけです。それともう一つは、あまりに強く強烈に流してしまうと、ぶわっと自発発火のレベルが上がってきます。それから当然、近傍のニューロンに対しても脱抑制が及ぶんですね。そうすると、実は脱抑制をやったつもりが脱抑制だけではなくて、 excitation をぶわっと上げてしまっている事になります。この実験結果もそれを含んでいるだろうとは思いますが、少なくともその back ground の発火レベルが、あまり上がらない範囲の投与量でやりました。

（質問者）cortex の厚さが 1 ミリくらいですか？

（佐藤先生）サルの場合は 2 ミリ近くあります。一応その layer を越えないようにするとか、そういう control はちょっとできません。ですから、確かに technical な限界というのはあります。

（質問者）かなり specific になっているということですか？

（佐藤先生）実は細胞の中から block する方法とかいろいろあって、いろんな事をやっている人がいます。実はその話も面白いのですが、それをやると時間がかかってしまうので、別の機会にさせて下さい。

4 V1 における blob の色刺激に対する応答特性

今度は色の話です。これはさっきちょっとお話した blob ですね。あまりはっきり見えないかも知れませんが、茶色の斑点状のものが見えると思います。これは、サルの 2-3 層の、脳の表面に平行な切片を作って、そしてチトクロム染色をしたものです。そうするとこういうふうに blob が出てきます。この白い丸は血管です。血管というのは脳の中心から表面の方に向かって垂直（radial）に走っているので、表面に平行な切片にすると、まん丸い穴がポツポツと空いています。

blob の細胞を記録してビククリンをかけるのですが、色刺激をポンと受容野に出します。そうすると、これは赤で非常に持続的な反応が出ています。そして黄色では全然出なくて、緑、青ではむしろ自発放電レベルの減少が見られています。ですから抑制（興奮の減少と考えてもいいかも知れません）が生じていると考えられます。だけど今度は spot が消えるとどうなるかというと、青あるいは緑に対して off 反応が生じます。しかし、赤では suppression のような状態になっています。ですからこの細胞の受容野は red on - blue off という事になります。

従来、 red on - green off、あるいは green on - red off というのは知られていて、 red on - blue off というのは無いとされてきたのですが、実は昔の仕事はみんなモノクロの filter でやって単波長の刺激を使っていたのです。私達はコンピュータのディスプレイでやっていますので、 green の emission というのは、実はスペクトルが広いために red cone にも吸収されるんです。だから、 red のメカニズムと green のメカニズムが拮抗した所では反応が出ない。だけど blue の emission は、 red cone の吸光スペクトルと overlap せず、 green とは重なり合うために、 green の反応が出るというわけです。

これに bicuculline をかけてやると、どの色に対しても on 反応が出るし、どの色に対しても off 反応が出る、という事になるわけです。これが単に明るさの contrast に対する反応でないという事は、 white でやった時の反応とは少なくとも全然違うという事から証明されます。ですから、やはりここで出ているのは、色の convergence が V 1 の blob のニューロンにおいてあるという事だと考えられます。

これは別の細胞ですけれども、やはり同じような細胞で red on-blue off というように反応します。これにビククリンをかけてやると、やはりどの色に対しても on 反応と off 反応が出ます。ただし、ここで出てきている反応はかなり phasic なものになっています。ただし on 反応についてみるならば、長波長の刺激ほどより大きな興奮を誘発しています。

それに対して off 反応は、短波長光ほど反応が大きいという傾向が見られます。という事は、色の convergence があるとは言っても、やはりこの細胞の on 反応では、長波長に peak を持つような興奮、そして off 反応では短波長に peak を持つような興奮であると考えられます。ただし、この実験では、かなり broad なスペクトルの入力になっている可能性も考えられます。

従来の考え方では、サルでは色の pathway というのはかなり初期の、網膜の段階から parallel に segregate してくるということでした。そして小松先生の話では、色の加算性は、 cortex になって出てくるということになっています。私達の結果では V1 の blob の level で、 1 個のニューロンに対してかなり広い波長域の入力が converge していることになります。すなわち、 on 反応でも off 反応についても、converge しているという事です。そしておそらく、ネットワークにおいて興奮と抑制の働くバランスと

いうのは常に一定ではなくて、入力状況に応じてバランスが変化し、そのバランスに応じて色の tuning も変化しているのではないか、というように考えています。

これは Sompolinsky らによるまとめです。 orientation に限らず他の特徴抽出性に関してもおそらく同じ事が言えると思うのですが、 EPSP も IPSP もそれぞれ optimal に tuning しています。ただし EPSP と言うのは、 afferent によってもたらされる最初の EPSP と、 cortex の中での recurrent な excitation によって生じる EPSP との net の EPSP を指します。 EPSP と IPSP とが interaction し、線形加算された結果、 optimal かつ sharp に tuning された反応が出てくるというわけです。これが現在、広く受け入れられている興奮と抑制との関係でしょう。 cortex の recurrent excitation の話は、みんなそれはそうだろうと思っていたのだけれども、それを非常にはっきり証明したのは Ringach や Shapley です。

先ほどのような reverse correlation 法を使って、 V1 のニューロンの orientation tuning が時間とともに変化する性質があるのですが、それは本当は初期入力ではなくて、皮質の中で recurrent な connection により生じた入力によって、 tuning が sharp になるメカニズムが効いてるんだ、という話が元となっています。

これは見た事があるかと思いますが、今の所からやっぱり一歩進んだ特徴抽出性も考えてみたいと言う話をします。この窓枠のような線があって、この線はこの窓枠を構成している線だとはっきり言えるのですが、こっちになってしまうと、もう stripe pattern を構成する線として見えてしまって、それはこの窓枠の線の一本としては見えないんですね。勝手にそうなってしまうことから、 channel としてそうなっているのだろうと考えられます。それも形の channel と、それから表面と言うか texture pattern に対する channel と言うのがどこかの level であるだろう、と言う事なんです。

これは Blasdel の optical recording の仕事ですが、サルで optical recording をやって orientation map を作っています。上の map と下の map は同じものなんですが、違うのは白い線と黒い線が引いてあることです。 ocular dominance column（眼優位性カラム）と言うのがありますが、これは右目の入力を受けているか、左目の入力を受けているかの皮質上の空間パターンのことです。そしてその ocular dominance column の中央部分には blob があるのですが、その blob をつないだのがこの白い線です。この各色が各 orientation に対応しているのですけれども、距離の変化とともに順々に連続的に orientation が変化していることがわかります。これは、その辺にある細胞と言うのは直径 200-300 ミクロンの樹状突起という、ニューロンにとってのアンテナを張りますから、比較的差のない orientation の入力しか受けないわけです。ですから、それは特定の傾き、すなわち物の形ですね、境界線を検出することに有利に働きます。

それに対して、 ocular dominance column の境界線を引っ張ったのが、この黒い線（B）です。これをやってみると singularity がいっぱい出てきます。ある点を中心にして、 180 度の方位ドメインがぐるっと風車状に並んでしまいます。そうすると、こういう所にある細胞と言うのは、直径 200-300 ミクロンの樹状突起を張ったら、様々な orientation の入力を受けるため、決して単一の orientation に反応するようにはなりません。ですから、ある場所にある細胞は、他の場所の細胞とは別の機能があるだろうと考えられるわけですね。つまり、ある場所の細胞は texture とか色とか surface の情報処理をしていて、別の場所の細胞は形ではなくて、 surface みたいな情報処理をやっているのではないかと言うふうに考えられます。

ただしこの機能に関しては、まだあまり証拠がありませんし、研究も進んでいません。つい最近 Gilbert が論文を出していますが、まだどう評価して言いのか分からないと言った状況です。ですから、モデルとしても orientation あるいは ocular dominance column と言うのを、こういう形で入れたものは結構あるのですが、 pin wheel、あるいは linear zone と pin wheel を入れて機能を考えたモデルは、見たことがありません。もう一度説明すると、こんなふうに linear zone と言うのはここの話で、 pin wheel がある所と言うのはここだ、と言う事ですね。

5 V1 細胞の特徴抽出性に対する contextual modulation

contextual modulation の話に移ります。今までの話は V1 の細胞の受容野の中の話だったのですが、ここからは受容野とその周囲との関係についてです。Hubel & Wiesel の story というのは、基本的には受容野の中の話で、それに決着を付けるために 40 年くらい経ったわけです。もちろん受容野とその周囲との関係について考えてきた人達がいないわけではなかったのですが、ようやく受容野の中の話に大体かたがついたので、さてそれでは受容野の周囲との関係について調べようということになったのです。それからもう一つは、コンピュータ・グラフィクスの技術が進み、様々な刺激が容易に作れるようになったので、受容野と周囲との関係について調べるための刺激実験がやりやすくなったことが挙げられます。ここに来て、ようやく心理学の話にまで繋がるようになったわけです。

この図は、一様な orientation の中に一個違った orientation を持つものがある、あるいは違う orientation で作った四角が存在したりするものです。これはすぐに判るわけです。これがもし同じ orientation であったならば、この線分を意識することはないでしょう。結局、ここに違うものがあるという、情報処理の経済性というか効率化の問題、あるいはポップアウト、あるいは図地分化とも言われますが、これの correlate となるような現象が V1 でも見られます。そのような現象が見られる、ということよりは、むしろそのような現象の持つ性質は、脳がどのようにに構造化されているのかを理解する上で、非常に良い材料になります。そういう理由から、私たちはここの所を調べています。

これは 1965 年の Hubel & Wiesel の論文の図ですが、これには受容野の外側に出した刺激が受容野の中の刺激に対するス応を Modulate するということが出ています。

これはネコの 19 野の細胞に対する実験で、点線が受容野です。このように optimal な orientation の刺激を動かしてやると、スパイクがポポポポポと出るわけです。しかし、同じことをしながら外側に別のバーを出してやると、反応は見事に止まってしまう。しかし、その距離を離していくと、また反応が出てきます。彼らは、これを 19 野の細胞の end stop inhibition、すなわち長さに対する tuning ということで説明していて、 19 野にはそういう細胞がいっぱいあることを指摘しました。こういうのをきちんと図にして出しているところは、さすがだと思います。彼らが、結局一番最初にこういうことを報告したことになるわけです。

私たちの実験では、麻酔非動化したネコの眼前にモニタを置いて、受容野に grating の刺激を出してそれに対する反応を記録しています。さらに、周囲に様々なパラメータの grating を提示して、それによる modulation を調べました。

これは記録例ですけれども、平均的な明るさの grating の中に circular patch を出して、 optimal な orientation を見せます。刺激は実際は動かすわけですが、そうすると刺激の明暗の周期に応じてバッ、バッ、バッというふうに反応が出ます。しかしその周囲に、同じ contrast で、同じ orientation の刺激を出してやると、反応はぴたっと止まってしまうわけです。この実験だけでは、受容野の center の刺激と surround の刺激との間にある、コントラストの hard edge が無くなってしまい、一様のパターンで受容野が刺激されたために反応が消失したという可能性もあるので、半周期ずらした刺激で実験したところ、やはりほとんど抑制される、つまり反応が止まってしまうわけです。さらに、背景の orientation をだんだん変えていくとまた反応は戻ってきます。そして直交する Cross orientation の背景では、ほとんど抑制性の modulation がかからなくなってしまいます。ですから、この modulation には orientation についても依存性があると言えます。

（質問者）その図の横軸は、時間ですか？

（佐藤先生） post stimulus time histogram の横軸は時間です。刺激は、この辺りから動き出しています。この間は静止しています。

（質問者）一番上の場合、刺激が周期的に出てきているように見えますけれども。

（佐藤先生）はい、それは grating が cicular patch の中で動いているのです。

（質問者）上に行ったり、下に行ったりしているということですか？

（佐藤先生）いや、一方向ですけれども。

（質問者）位相に応じてでしょうか？

（佐藤先生）はい、そうです。

（質問者）背景の方も動いているのですか？

（佐藤先生）背景も動いています。この場合には同じ方向です。でも、逆方向に動かした時に、同じように抑制が出るものもあるし、ちょっと抑制が弱くなるというものもあります。その辺りは direction selectivity との関連もあります。この場合には同じ方向に、あるいはこういうような場合は方向はもちろん違ってきます。grating のストライプと直交する方向に grating は動いています。

背景刺激の orientation とその反応との関係ですが、180 度のところが center 刺激、すなわち受容野刺激の optimal な orientation です。背景を付けずに、この 180 度の center patch だけを出したのが、このグレーの反応レベルです。しかし surround の刺激を付けてやると、反応の抑制が起こっています。特に、この 180 度、すなわち同じ orientation で同じ方向に surround の刺激を動かした時に非常に強く反応が抑制されます。それから、orientation は一緒だけれども逆方向に動かしてやった時、すなわち 0 度の所でも反応は完全に抑制されています。ただし、背景の orientation とのずれが大きくなっていくと、この抑制は弱まっていきます。このように、背景刺激による修飾作用には orientation に関する依存性があり、このような修飾作用は、同じ orientation に preference を持つ neuron domain を背景としているのではないか、ということが示唆されるわけです。

（質問者）90 度位の時というのは、grating の周期や速度に依らない反応が出るのですか？、180 度の時はいろいろ変化させていますけど。

（佐藤先生）基本的には、周期あるいは速度を変えても、90 度の所というのは修飾作用が弱いんですね。むしろ、同じところの方が強いんです。そうではないニューロンもあるという、他の人の報告もあります。

私達の実験では、非常に high contrast の刺激を用いています。high contrast な刺激を使うと、背景から受容野刺激に対する抑制作用が非常に顕著に現れます。実は、contrast を変えることによって修飾作用が興奮性になったりするというのは、昨日の Somers の論文の中にも出てきましたが、背景刺激のコントラストに応じて受容野刺激に対する反応の contrast-response curve の gain が変化するということで、これはかなり以前から知られています。け黷ヌも、私達の実験では contrast を high contrast に固定してやって実験をしているので、話が単純になっています。その場合には抑制性の修飾がメインで、しかも同じ orientation の時に最も強い抑制性の効果が出ることが多いということです。

今度は、空間周波数についての関係を見ていきます。これは別の細胞ですが、このような orientation が optimal で、空間周波数を様々に変えてやります。すると、0.1、0.2、0.3Hz 位の所で、非常にはっきりとした反応が出てきます。0.6Hz 以上になると、全然反応が出なくなります。このようなニューロンについて、受容野刺激の空間周波数を 0.2Hz、つまり optimal に固定しておいて、surround の空間周波数を同じ orientation に変えてやります。すると、このように 0.1、0.15、0.2Hz、0.3Hz、すなわちこの細胞にとって最適な刺激となるような空間周波数では、はっきりとした抑制効果が出るのですが、この細胞がそもそも反応しないような、0.4 とか 0.6Hz 以上の刺激になると、抑制性の効果が出なくなってしまっています。ということで、先ほど修飾作用は orientation domain 間の神経結合が背景にあると言いましたが、空間周波数に対する依存性もあります。要するに、刺激パラメータが似たようなものが center と surround にある時に、ここでは強い抑制が出ています。だから、非常に都合よく解釈すれば、そこが一様であれば出力を落とすというメカニズムが、方位選択性あるいは空間周波数選択性などを各々共通とするような神経結合を前提として存在しているのではないか、ということが言えます。

（質問者）空間周波数というのはどのように定義しているのですか？

（佐藤先生）空間周波数は、視覚１度に１周期あれば 1 Hz としています。

（質問者）（私は）ニューラル・ネットワークに余り詳しくないのですけれども、そういう風な状況がどのように作られるかというのを考えてみると、長さや orientation などいろいろなものに対する受容野があると思うのですけれども、その中で同じ周波数の同じ方向のものに対して同じ layer 内で抑制が働くということは、結局、はじめにある一定の周波数のある一定の orientation を流した時に、その時にのみ発達するもの同志が、 Anti-Hebb 則でお互いに抑制しあっていることによって、そのような神経結合が形成されると考えて良いのでしょうか？

（佐藤先生）ニューロンの活動相関を見ると、同じ特徴に対して選択性を持つもの同士の結合が、興奮性であれ、抑制性であれ強いといえます。従って、基本的には、共通の入力を受けて発達した局所神経回路は強い興奮性結合と抑制性結合の両者が形成されており、それが入力状況に応じて異なる興奮と抑制のバランスの出力をするようになっているのだと考えています。

昨晩、皆さんが読んだ Somers の論文、これは必読文献にもなっていますが、あれでも前提としているのは、興奮性のネットワークと、あるいは抑制性のネットワークと、これらを別々に分けることはできないけれども、興奮の動作特性と抑制の動作特性とは違いがあります。入力（入力というのは刺激の intensity というか contrast と考えてもいいけれども）に対する activity は、興奮性の方では閾値は低いが gain が小さく、そしてある所まで行ったら saturate するいう性質を持っています。それに対して抑制性の方は、閾値は高いのだけれども gain が大きくて、 contrast が上がっても saturate しない、すなわち contrast の動きに対してかなり linear な応答を示します。そうすると、低 contrast の時には興奮が dominant な状態が出るけれども、 high contrast になった時には興奮性の方が saturate してしまって抑制性の方はまだ働いているような状態が出てきます。このような関係が、実は重要なのではないかと考えているわけです。ある興奮に対して、これを上回る抑制なんて確かに必要ないと言えばないのですが、少なくとも必要な所もあるでしょう。つまり、 contrast の range というか、強さに依存して興奮と抑制とのバランスが変わってくる、ということが背景にあるという事を言いたいわけです。今から幾つかの説明をしながら、そのあたりを考えたいと思います。

一番目として、受容野刺激による反応修飾の特徴としては、刺激特異性があります。これは特徴抽出性 domain 間の神経結合を介しているものではないかということです。それから次に、広い範囲に分布するニューロン活動を反映しているものがあります。これには水平結合など、 lateral connection を考えたい。これは、受容野刺激をどんどん大きくしていくと、反応としてはだんだん大きくなって行き、あるところで最大の反応をした後、また反応は小さくなっていく。これは同じ orientation の field が広がっていくので、抑制性の modulation が生じてくるわけなのだけれども、それが full の効果をもつのには 15 度くらいまで広げてやらないといけません。そうすると、直径 15 度というと半径にしても 7 度くらいですから、ネコの皮質上の距離にして単純にいうならば 6 ~ 7mm くらいです。したがって、非常に広い距離を巻き込んで起こっている現象ではないかと考えられるわけです。

同じニューロンで、今度は全体を一様な grating pattern にして、ただしその受容野の center patch の周囲に gray の annulus を置き、そしてその annulus の径をどんどん大きくしていって、その受容野の周囲を mask してやります。

これは、どれだけの範囲を mask したら、この抑制が解除されるかという実験です。そうすると 1 度幅くらいまでは全然抑制は消えないのですが、だんだん弱まっていって、 7 度くらいまで幅を広げてやった時に、完全ではないけれどもかなり抑制が取れています。この実験からも、やはり半径にして 7 度くらいに相当する皮質の activity を巻き込んでいるのではないかと考えられます。

次に、背景が cross-orientation の時にはどうかというと、元々そういった抑制は弱いのですが、 1 度まではやはり解除されていません。しかし 1.5 度で抑制が解除され始め、 2 度では完全に解除されてしまいます。つまり、 cross-orientaion の surround は多少の抑制効果を持つものの、その抑制効果は空間的に限局して狭い範囲で生じています。ですが、 orientation preference の違いとの関係で、結合の広さは異なりますが、直接的・間接的に lateral exciation あるいは lateral inhibition を drive する lateral connection があるのは確かです。ですから、そのような lateral connection が効いているのではないかという事です。

それから、 contrast に対する依存性があります。これはさっきの話と関連するのですが、 Blakemore らの論文からの引用で、テキストにも掲載しています。これは contrast response function なのですが、こういうふうに center の patch を出した時に、この center の patch の contrast をだんだん変化させていきます。そうした時の反応は A のような sigmoid の curve になるわけですが、 B あるいは C では背景刺激を付けており、 B は low contrast の背景刺激で、 C は high contrast の刺激です。こちらは背景の刺激の contrast を固定しています。そして同じようにこの center patch の contrast の response function を調べてみると、こういうふうになります。いずれにしても、 low contrast の方では反応の facilitation があって、 high contrast の方においては反応の suppression があり、反応が弱くなっています。機能的には、 gain contrast を落として、広い範囲の contrast 域に同じような出力を出させると言った機能がある。それは、説明が難しいのですが、興奮性細胞と抑制性細胞とのバランスがあるのではないかということです。

結局、抑制性細胞と興奮性細胞とは、入力に対する応答性が違うということがあります。また、背景刺激による modulation は微妙なところがあって、これが low contrast の時には概して facilitatory な効果を持ちますが、 contrast が高くなってくると抑制が強くなってきて、外側からかかってくる興奮性の作用によって、逆にバランスが今度は抑制の方に傾いてしまって、わずかな抑制が生じてくる。だけど、こちらの方では、 low contrast の時には何か facilitatory な効果が強く出るけれども、それがわずかでも center の contrast を越えると、 interaction の結果として、強い抑制に転じてしまう。これは解釈が走りすぎているので、ウソだと思って聞いてもらっても良いです。

6　V1 細胞における発火特性の adaptation とその刺激特異性

今度は、刺激特異的に adaptation を生じるという現象についての話です。これは少し古いのですが 1979 年の Movshon & Lennie の論文からの引用です。 V1 からニューロンを記録しておいて、 contrast をだんだん上げていきます。そして grating を動かして反応を記録するのですが、 A ではだんだん反応が強くなっていきます。そして、 B では何をやったかというと、特定の空間周波数の orientation の grating 刺激を視野の全面に出して、 120 秒間の adaptation をさせてやります。そうして、その後で刺激を出してやると、こういうふうに反応が小さくなってしまう。閾値の増大が起こり、しかも response も小さくなってしまうということで、これは adaptation が生じていると考えられます。しかもこの adaptation は orientation に特異的です。

adaptation が起きている時に何を考えれば良いかというと、例えば積極的に抑制が働いている、あるいはカリウムの conductance が増大している可能性もあるのですが、一番考えやすいのは、ネットワーク全体の興奮性が落ちているということです。これは Ferster の実験ですけれども、もう時間が押してきているので詳しい説明はしませんが、こういうふうに low contrast な刺激による adaptation、それから high contrast な刺激で adaptation させた時の反応です。横軸は刺激の contrast です。膜電位応答でその DC 成分を調べてみると、 high contrast で刺激した時には過分極が起こっています。つまり DC-shift が起こっている。ということは、やはり何がしかの全般的な興奮性入力が network 全体として落ちているということです。ただし、この F1 成分を見てみると、入力の周期に応じて変化する膜電位応答は大して違っていない。直接入ってくるその興奮性の drive よりも、その base の level で与えられている興奮が落ちているということです。

（質問者）それは実験後、元に戻るのでしょうか？

（佐藤先生）元に戻ります。だから、記録する時には、刺激を走らせる直前に彼らの場合は 20 秒ほどの adaptation をやってから刺激を動かし、また戻ってしまうからまた adaptation させて動かし、とい

うふうです。

（質問者）では、すごく早い一過性のものというわけですね。

（佐藤先生）そうです。ここでも同じ DC-shift が起こってしまっている。で、それを考えたときに、先ほどの論文ですが、これはネズミの 3 層の錐体細胞です。錐体細胞に付いている興奮性シナプスと抑制性シナプスというのは、高頻度入力に対して異なる depression を示します。そして、興奮性シナプスの方が depression を生じやすい 20Hz という刺激でもって、 voltage clamp 法で EPSC と IPSC というのを記録して、その EPSC と IPSC を重ね書きしています。これは分かり難いけれども、こちらの減衰が抑制性シナプス電流、 IPSC ですね。それで EPSC の方はほとんど無いくらいに減衰してしまっている。これはたかだか 1 秒くらいの間にこうなってしまうので、非常に早く起こる adaptation、というか depression なわけです。それは刺激の繰り返し頻度が高くなるほど乖離が明らかで、興奮性シナプスに強い depression を生じている。ということは、強い入力が入ってきた時には非常に早い時間で興奮性シナプスの depression が生じることを示唆するわけです。

これはあまりはっきりと見えないですけれども、ネコの 2-3 層の錐体細胞に標識をしています。これが他の領野へ出力する軸索です。途中から水平軸索側枝が枝分かれして horizontal connection がずっと延びて行き、隣の細胞の distal dendrite に付いているという絵です。この水平結合には、実は 2 発刺激で、すなわち train で入力が入ってきた時に depression を起こすという性質が顕著です。これはあるニューロンの記録例ですけれども、 1 個の錐体細胞を記録していて、近いところは 100 ミクロン以内です、遠いところになると 350 ミクロン以上離れた所の、 2 つの horizontal input の source となる single cell を掴まえて、その single 部分の horizontal input を記録してやります。それを 2 発刺激した時に、 1 発目の反応はこんなに大きいのですが、 2 発目はほとんど見分けられないくらいに無くなってしまっています。 average でも同様です。 2 発刺激の間隔は 100msec です。これは paired pulse depression と言いますが、このように非常に depression を起こしやすいことがあげられます。これは別の細胞ですけれども、やはり同じように明らかな depression が生じています。 short distance でも、やはり depression は 2 発目に生じています。これに対して、 4 層からの縦方向の single input について見てみると、今度は facilitation あるいは depression が起こったりしています。

7　まとめ

これは今までのまとめですが、丸がそれぞれの細胞に対応しています。 horizontal depression について言うと、 2 発刺激の時には、ほとんどの細胞で 2 発目の EPSP が小さくなる。それに対して、縦方向のインタラクションは facilitation を起こしたり、 depression を起こしたり、どちらもある。つまりここで言いたいことは、 horizontal connection の方は depression が起こりやすいということです。

それで何が言いたいかというと、こういうふうな afferent が入って来たとして、 4 層の細胞があって、2-3 層の錐体細胞があるとします。 2-3 層の錐体細胞は、共通の刺激特徴に preference を持つ細胞同士が lateral connection でつながっています。そのような状況で、この center と surround の領域の視野が刺激されたとすると、 center だけでは広い範囲に強い興奮は生じなくて、 lateral excitation も比較的 saturate しない状態であるわけです。だけど非常に広い範囲が刺激されると、広い場に強い興奮が生じてしまって、どうもそれによって horizontal connection が互いに recurrent で興奮を強め合うと、すぐに depression につながってしまう。しかも、 horizontal 部分の excitation が入ってくることによって、縦方向の興奮性シナプスも depression を起こしてしまう。私たちが観察したような high contrast の刺激をした時には、そういうことが非常に短時間に起こっているのではないか、というわけです。

すなわち、同じ orientation に preference を持つ機能 domain に specific な depression、あるいは modulation が生じている。全体の contrast が低ければ、それは facilitatory な効果をもつこともあるか烽オれない。ただ、昨日の話でしたでしょうか、網膜レベルでも adaptation があり、入力量を averaging し

て、そこからの deviation を信号として同定したりするような性質がある。つまり、いろんな明るさのレベルに adaptation して、一番良い部分で刺激抽出の dynamic range を広げてやるというメカニズムが網膜レベルでもあるわけです。だけれども、それは皮質のレベルでも、このような機能 domain 間の神経結合を背景とした network レベルでも、似たようなことは考えられるのではないかという事です。これは、明るさだけではなくて、一様な contrast pattern が存在している時にも同じような adaptation のメカニズムがあって、それと違うものがあるということを検出しやすくするのではないか、ということが考えられます。 pattern に対する adaptation ということです。

これは Somers のモデルですが、今までに判っている生理学的・解剖学的データを盛り込んだものです。これは、 local にも非常に上手く振る舞うし、今のような center-surround の刺激を入れてやった時にも physiology のデータに合うような結果を出します。だけど、 afferent が入ってきて、それを受け取る 1 つの層しかないし、横方向の結合しか考えていません。ただし、そこに興奮と抑制の動作特性を盛り込んでいます。さらに、興奮と抑制の結合比や、あるいは orientation domain 間の結合強度というのを取り入れています。しかし、先ほどの空間周波数 domain という話は全然入っていないし、 singularity などといったものも入っていないですね。ですから、さらにそういうものが入っていった時に何が出てくるのか非常に興味深いです。確かな事は、このモデルは少なくとも我々が見つけてきたことを整理するのには非常に良いし、どれくらいのパラメータを入れたときに本当らしく振舞うかということも参考になる。ですから、これはこれで、 Hodgkin-Huxley 型のモデルに adaptaion の cunductance とか、after hyper conductance とかを入れた簡単なものを元に、非常にいろいろな条件やパラメータを盛り込んでいて、我々にとっては非常にありがたいなと思うわけです。

ただ、これを皆さんが自分で全部勉強して、こういうふうなもの盛り込んでやろうとすると、とんでもなく大変なことになります。むしろ、生理屋、あるいは解剖学者と組んで、チームを作ってやるというのが望ましい姿だと思うし、 Somers 達の所でも Nelson を一番の leader として、チームを作ってやっているんですね。ですから、このような機会が、日本の神経科学者のネットワークを作る場として大変良いと思います。

以上です。

（質問者）似た者同志に抑制がありそうだとのことでしたが、層内での水平結合でやっているのか、それともあるいは、いったん上に行って戻って来るような、領野を越えた形で抑制が起こっているのかといったことについて何かお考えはありますか？

（佐藤先生）それは、 geniculate を介したものではないだろうという話はあるんですね。というのは、geniculate のニューロンでは saturation が生じないような contrast レベルでやっても、今見たような皮質レベルでの saturation とか adaptation は生じるからです。これは少なくとも、まあ geniculate が非常に high contrast な部分に関与していないとうことは言えませんけれども、むしろ皮質内か上位を介したものかもしれません。ただし、上位を介したメカニズムといっても、 top down のメカニズムはまた別にあるだろうと。で、私が今日紹介したのは全て麻酔下の動物の結果です。ですから、そういう意味では top down というのは全く働かないということではないですけれども、あまり効いていないだろうと思います。それから今の Somers 達のモデルを見ても、 V1 だけで作れるということですから、少なくとも V1 でおそらく今のような性質を出すようなネットワークがあるだろうと。ただし、もちろんそれだけではなくて、いろいろなレベルで同じようなことを実現しているというのが脳の仕組みだろうと思いますので、 top down な性質を使ってもできるし、それは見方を変えれば attention という言い方をしたりするのだろうと思います。

（質問者）似た者同志が抑制しあうという印象を受けたのですけれども、何が（具体的には、 orientation または周波数）似ているのでしょうか？それは両方とも同じでないと抑制しないのか、もしくは片方だけでも抑制するのでしょうか？

（佐藤先生） orientaion を 90 度変えてしまうと、周波数による抑制も出なくなってしまいます。です

から、 orientation を揃えておいて空間周波数への依存性を見てやると、 orientation の方が強くかつより specific になっています。

（質問者）周波数を変えておいて、 orientation を変えた時にはどうですか？つまり、周波数でいうと全然抑制し合わないところで、 orientation を変えたということですが。

（佐藤先生） orientation ががらっと違ってしまうと、空間周波数が違ってても揃ってても、関係なくなります。

（質問者）水平結合でつながっているニューロン同志の反応特性というのは、どのように違うのですか？

（佐藤先生）共通したものが多いです。それに関して幾つか実験がありますけれども、 cross correlation の実験などで、かなり離れたところのニューロンを記録しておいて、どういうふうなニューロン間でどのような活動相関が出るかというと、明らかに共通の orientation preference、あるいは共通の色選択性を示すものに相関が出ます。つまり、近くの結合というのは元々同じような functional domain の細胞が近くに集まっているから、かなり specificity を持っています。それに対して、 300 ミクロン以上離れたところにあるような興奮性結合というのは、 specificity が結構はっきりしていて、同じ preference を持ったもの同志がつながっているということです。もちろん、全く同じもの同志しか繋がっていないということではなくて、全く同じものをピークにして、それから離れていくごとにそれらの結合強度が落ちていくということですが。

（銅谷先生）そろそろ時間ですので、後の議論はレストランでということでよろしいでしょうか？

最後に一言加えたかったのですが、 4 層以下の細胞というのはあんまり見ていないです。小松先生がお話になられると思いますが、サルの 4 層以下ではむしろ面に応答する、すなわち受容野よりも大きい刺激に対して全く反応が落ちないようなものが出てきます。それはおそらく、別の機能に関与しているのではないかと考えられます。

それと、ああいうふうに adaptation が生じてしまうと grating が見えなくなってしまうではないかと思われるかもしれませんが、そうではなくて、ある population に adaptation が生じているときには、別のチャネルが働いているのかもしれません。あるいは、それはひょっとしたら 4 層以下のニューロンと強い相関を持って働いているかもしれません。そういうふうに理解してください。縞模様が見えなくなってしまっては困りますから（笑）。