

# 神経コーディングと数理モデル



佐藤 俊輔\*

## Neural coding and mathematical models

**Key Words** : Hodgkin-Huxley equation, Reduced equations, Biological oscillator, Periodic stimuli, Phase transition curve

### 1. はじめに

神経細胞膜の電氣的振舞い、すなわち、膜電位変化を記述する現象論的な方程式は提案者にちなんでHodgkin-Huxley方程式と呼ばれ、膜電位 $V$ の他に膜にあるイオンチャンネルの活性度を表わす3つの変数とあわせて、合計4変数の方程式である<sup>1)</sup>。これは非線形常微分方程式であるが、軸索における活動電位の伝播を記述するH-H方程式は非線形偏微分方程式である。H-H方程式が実際の神経細胞や軸索における活動電位の生成や伝播、あるいは、実験的に観察される現象を説明するかどうかは興味がある。こうした微分方程式を数値的に解くのにコンピュータを手軽に利用できるようになったので、さらに興味が助長される。H-H方程式について、膜電位を表す変数 $V$ 、および他の変数、例えば $m$ (ナトリウムイオンチャンネルの活性度を表す)でつくる相平面に描かれたベクトル場から、H-H方程式の振舞に関する種々の情報が得られる。神経細胞には、anode break excitationという現象、すなわち、過分極側への刺激に対しても興奮するという現象が知られているが、この相平面上の軌道の振舞いを眺めれば、神経細胞がそのような刺激に対し

て活動電位を発生することがそれほど不思議には感じられない。

H-H方程式は2つの点から調べられている。一つはH-H方程式の示す振舞いの詳細に関して、もう一つは、振舞いの本質的なところは逃さずに、H-H方程式を単純化して見通しよくすることである。BVPモデル(FitzHugh-Nagumoのモデルとも呼ばれる)をはじめとする単純化されたモデルが提案された<sup>2)</sup>。また、H-H方程式を系統的に簡略化しようとする試みもありかなり成功している<sup>3)</sup>。

H-H方程式やその単純化されたモデルは主として、単一の刺激に対する応答という観点から研究された。この限りでは、モデルは刺激に対して一過性の応答しか示さないもので期待されること以上の振舞いは発見されない。

神経細胞にスパイク列が入力されたときにどのようなスパイク列が出力されるかというスパイク列変換特性を調べることは神経系における情報処理を考える上で重要である。神経コーディングとは、神経細胞における上述のスパイク列変換方式に他ならない。Harmon<sup>4)</sup>やNagumo-Sato<sup>5)</sup>その他の研究をうけてH-H方程式やBVPモデルの周期入力に対する応答に関する研究が始まった。最初は正弦波に対する応答である<sup>6)</sup>。また周期的パルス入力に対する応答も研究された<sup>7,8)</sup>。振舞いは、単一の刺激に対する応答の単なる繰り返しとは、まるで異なる様相のものまで現れた。すなわち、周期刺激に対する応答であるからそれに同期する応答はもちろん観察される。この限りにおいて、Harmonの



\* Shunsuke SATO  
1941年3月1日生  
1968年東京大学工学系大学院博士課程修了  
現在、大阪大学基礎工学部生物工学科、教授、工学博士、生物工学  
TEL 06-850-6530

発見の延長上にあるが、その他にカオス的と思われる応答も観察される。

## 2. BVP モデル

我々は神経コーディングという立場から、H-H 方程式や神経興奮のモデルのひとつである BVP モデル、その他のモデルについて調べている。BVP モデルは非線形振動子のモデルとして知られる van der Pol 方程式から導かれ、Bonhoeffer が提案した神経の鉄線モデルと似ているために BVP (Bonhoeffer-van der Pol) 方程式と呼ばれている<sup>2)</sup>。

$$\begin{cases} \dot{x} = c(x - x^3/3 + y + z), \\ \dot{y} = -(x + by - a)/c. \end{cases} \quad (1)$$

上式で  $x$  は細胞膜電位の符号を反転した値に相当し、 $y$  は不応性を表す。 $z$  は H-H 方程式における膜電流  $I$  に対応し、神経細胞に対する外部刺激強度を表す。パラメータ  $a, b, c$  は、このモデルが神経細胞膜の振舞いをうまく再現するように設定される<sup>2)</sup>。

$$1 - 2b/3 < a < 1, \quad 0 < b < 1, \quad b < c^2 \quad (2)$$

図 1 は式 (1) の解軌道の  $x-y$  平面上での振舞いを示している。神経細胞が静止状態にあるとき、ある閾値以上の瞬間的なパルス電流刺激を与えると、神経細胞は興奮した後また静止状態に落ち着く。このことは、BVP モデルでは静止点 (平衡点)  $P$  から出発して、再生 (Regenerative) 域、活動 (Active) 域を経て静止点  $P$  にもどる軌道に対応する。ただし、実際の神経細胞や BVP モデルが興奮するか否かは通常便宜

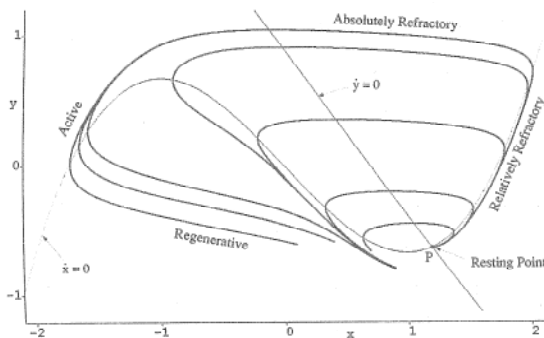


図 1 BVP モデルの軌道 ( $a=0.7$ ,  $b=0.8$ ,  $c=3$ ,  $z=0$ )

的にいわれているような悉無律 (いわゆる全か無かの法則) に完全に従うわけではなく、興奮と静止の中間的な軌道も存在する。式 (1) の平衡点  $P$  を  $(x_s, y_s)$  で表す (刺激項  $z$  の値によって平衡点も変化するので添え字  $z$  をつけた)。

BVP モデルに周期的パルス入力を加え出力パルス系列の時間的構造を調べる。また出力系列の平均的なふるまいをあらわす平均興奮率を計算する。特に、ヤリイカの巨大軸索の電気生理実験や H-H 方程式でみられた Cantor 関数様の応答特性やカオス応答<sup>9,10)</sup>などが、この BVP モデルでも観察される。これらの解析から、BVP モデルは神経細胞の複雑な応答特性をうまく再現するモデルであることをが分かる<sup>11,12,13)</sup> (図 2)。

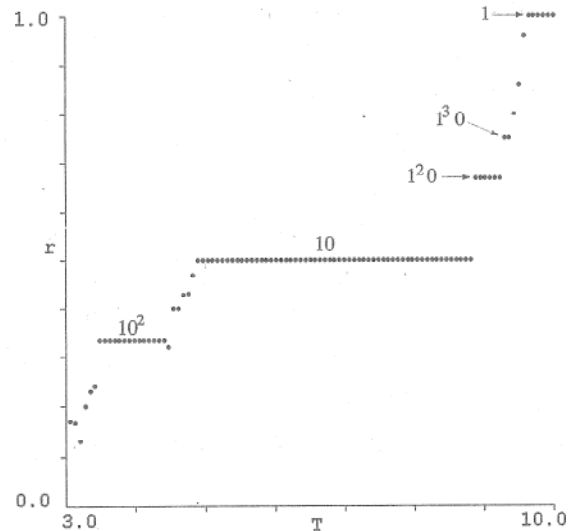


図 2 周期的パルス刺激の周期  $T$  を変えたときの平均興奮率の変化 ( $A=1.0$ )。平均興奮率は、刺激パルスに対する興奮の回数/刺激パルス  $N$  によって計算する。

## 3. BVP 振動子

BVP モデルはパラメータ  $z$  の値を変えると反復興奮をする。すなわち、ペースメーカー細胞的振舞をする。BVP 振動子の状態点が、相平面上の軌道 (リミットサイクル) のどの位置にあるかによって、位相が定義できる。この振動子に周期パルス刺激を与えよう。最初のパルスがどの位相で加えられるかによって、2 番目の刺激に対する振舞が変わる。最初のパルス刺激提示時における位相と 2 番目のパルス提示時に

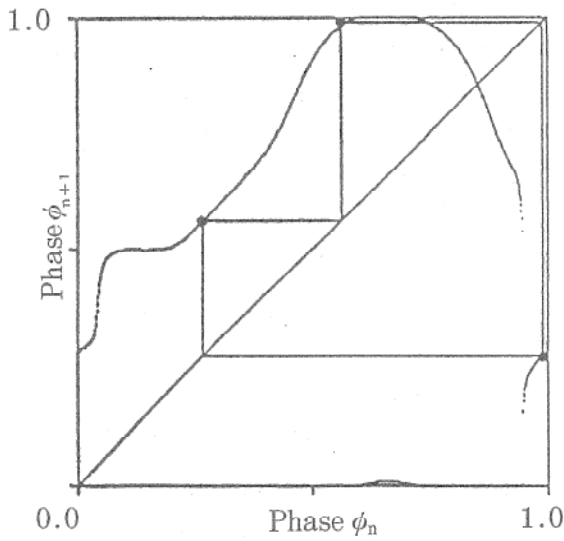


図3 BVP神経振動子のPTCの例

おける位相の関係を表す曲線を、位相遷移曲線 (PTC) と呼ぶ、PTCは刺激強度と周期に依存する。周期の変化に対しては、PTCの形状は変わらず上下のシフトだけであることが多い (図3)。PTCを使えば、微分方程式を解くことなしに、種々の周期パルス刺激に対するBVP振動子の振舞を知ることができる<sup>14,15</sup>。図4に入力刺激強度  $A$  と周期  $T$  に関する応答の2次元分岐図を示す。BVP振動子を使って、Segundoら<sup>16</sup>が、ザリガニの腹部にあるペースメーカー細胞に関して行った生理実験の結果の

ほとんどを説明することができる。

このことは、我々につきのような教訓を与える。ひとつは、生(なま)のペースメーカー細胞の刺激に対する振舞の詳細が、H-H方程式の大胆な簡略化モデルからも説明されることである。これは、H-H方程式とBVP方程式の相空間が同相性をもつことを意味する。もう一つは、きわめて単純とみえる微分方程式(いまの例ではBVP方程式)のもつ数学的内容の豊かさである。

#### 4. おわりに

ここではBVPモデルのみを取り上げた。他にも種々のモデルがある。本来、この分野でのモデルは生理学とか他の実験結果を説明するために提案されるので、なにがしかの生理学的意味をもつのが当然である。ここでいうモデルは神経の興奮を表す微分方程式モデルやニューラルネットワークの数字モデルのことで、それらは神経興奮や神経ネットワークの振舞を、もっと正確にはそれらの振舞いの一部を説明するために提案された。しかし、非線形振動論やその他非線形系を扱う数学的手段がつつぎに開発され、提案された方程式のそれまで知られていなかった種々の性質(たとえばカオスの性質)が明らかにされた。数学モデルは単にモデルと

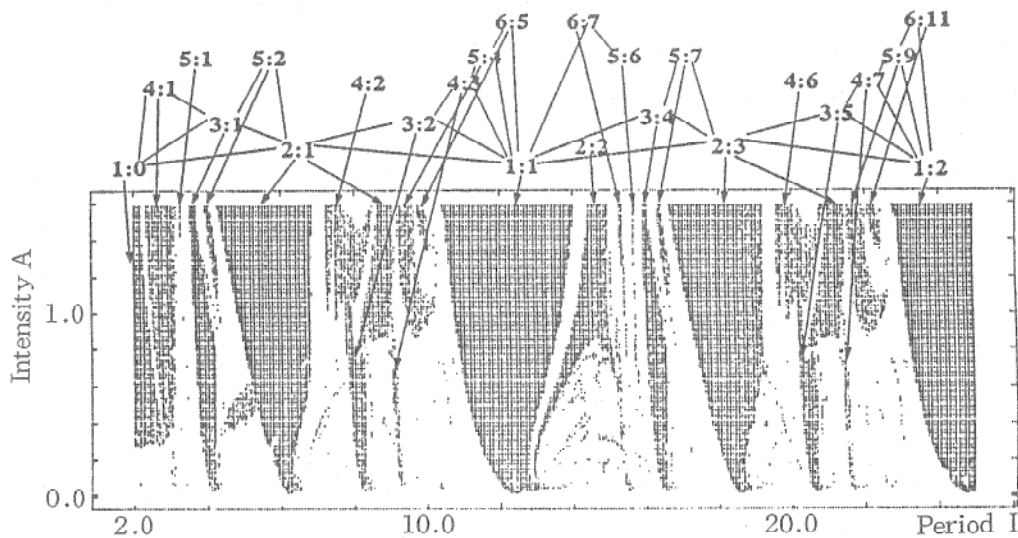


図4 BVP振動子の応答の2次元分岐図(横軸:周期, 縦軸:強度). 図中  $p:q$  は  $p:q$  locking 応答を示す. それらを線で結ぶことによって, Farey列が構成されることがわかる.

してばかりでなく自立し始めたといえる。従って、本来は単純な現象を記述するモデルに過ぎなかった一組の微分方程式が逆に未知の現象を予言する豊富な振舞いの宝庫としての役割をも果たすようになった。いまや、数学モデルは自然現象の記述をこえて、興味ある数学的振舞を提供する。モデルのもたらす結果は豊富であり多くの物理的結果を説明することができる。数学モデルはそうした潜在的なものをもっている。

### References

- 1) Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* 117, 500-544 (1952).
- 2) R. Fitzhugh: Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys. J.* 1, 445-466 (1961).
- 3) T. B. Kepler, L. F. Abbott, E. Marder: Reduction of conductance-based neuron models, *Biol. Cybern.*, 66, 381-387 (1992).
- 4) L. D. Harmon: Studies with Artificial Neurons I: Properties and Functions of an Artificial Neurons, *Kybernetik*, 1, 89-101 (1961).
- 5) J. Nagumo, S. Sato: On a response characteristic of a mathematical neuron model, *Kybernetik*, 10, 155-164 (1972).
- 6) 香田 徹: 周期的外力のある BVP 方程式, 京大数理解析研講究録 41, 99-114 (1981).
- 7) S. Yoshizawa, H. Osada, J. Nagumo: Pulse sequences generated by a degenerate analog neuron model, *Biol. Cybern.* 45, 23-33 (1982).
- 8) S. Rajaseker, M. Lakshmanan: Period-doubling bifurcations, chaos, phase-locking and devil's staircase in a Bonhoeffer-van der Pol oscillator, *Physica D* 32, 146-152 (1988).
- 9) N. Takahashi, Y. Hanyu, T. Musha, R. Kubo, G. Matsumoto: Global bifurcation structure in periodically stimulated giant axons of squid, *Physica D* 43, 318-334 (1990).
- 10) 高部智晴, 合原一幸, 松本元: ホジキン-ハクスレイ方程式のパルス列刺激に対する応答特性, *信学論 (A)*, J71-A, 744-750 (1988).
- 11) S. Sato, S. Doi: Response Characteristics of the BVP Neuron Model to Periodic Pulse Inputs, *Math. Biosci.*, 112, 243-259 (1992).
- 12) 佐藤俊輔, 土居伸二: BVP 神経モデルの周期パルス刺激に対する応答, *ニューラルシステムにおけるカオス* (合原一幸編著), 東京電機大学出版会第 4 章, 125-151, 1993.
- 13) S. Doi, S. Sato: The global bifurcation structure of the BVP neural model driven by periodic pulse trains, to appear in *Math. Biosci.*
- 14) T. Nomura, S. Sato, S. Doi, J. P. Segundo, M. D. Stiber: A Bonhoeffer-van der Pol oscillator model of locked and non-locked behavior of living pacemaker neurons, *Biological Cybernetics*, 69, 429-437 (1993).
- 15) T. Nomura, S. Sato, S. Doi, J. P. Segundo, M. D. Stiber: Global bifurcation structure of a Bonhoeffer-van der Pol oscillator driven by periodic pulse trains. Comparison with data from an inhibitory synapse, to appear in *Biol. Cybern.*
- 16) J. P. Segundo, E. Altshuler, E. Stiber, A. Garfinkel: Periodic Inhibition of Living Pacemaker Neurons: I. Locked, Intermittent, Messy and Hopping Behaviors, *Int. J. of Bif. and Chaos*, 1, 549-581 (1991).