

3 閾値下振動成分の性質

3.1 はじめに

第2章で述べたように、自励発振状態のヤリイカ巨大軸索は、温度を分岐パラメータとしたとき温度の低下に従って発火の周期性が崩壊し TYPE-III 分岐を経てカオスに至る。それではこの系の背景にどのようなメカニズムが存在し、決定論的な Hodgkin-Huxley 方程式を基にした膜電位モデルを用いてこの現象がどのように記述され得るのだろうか。外液 Ca^{2+} イオン濃度を減少させてヤリイカ軸索に自励発振を引き起こした場合のシミュレーションを Hodgkin-Huxley 方程式によって行うと、この方程式は経験的にはその振動解として安定な Limit Cycle 解あるいは静止状態のいずれかしか見つかっていない。すなわち、2章における低温下での間欠的発振に関して、Hodgkin-Huxley 方程式は現在までのところこの発振状態を説明できていない。この問題については後に取りあげるが、カオス解を持つために必要な 3 以上の自由度が、Hodgkin-Huxley 方程式では不足しているのではないかという見解 [33] もあるが、方程式自体が複雑であるためこのクリティカルな現象を説明することは難しいと考えられる。このように、理論的に説明されていない自発発火におけるカオスについて、どのようなメカニズムが存在しているかを説明するモデルについての議論が必要である。

系の自由度に関する問題の解決の糸口としては、Chick Heart の自励発振系 [34] における外的刺激に対する活動電位列の位相変化の非線形性や、閾値下振動による位相変化 [35, 36] の研究などから、連続的自発発火などの振動子の他に閾値下振動成分が振動子として存在し、この両者のカップリングという図式を予想することができる。

この章では、2章の電気生理実験によって得られたデータをもとにカオスへの分岐現象が起こる要因について考察するため、系の自由度が増加する要素として閾値下振動成分に着目し、温度特性との関連などについて調べた。

閾値下振動

間欠カオス発火が起こる際には活動電位が発生しないために閾値を越えない期間がわずかに存在し、この期間で閾値下振動成分が観察される。閾値下振動成分は軸索膜表面に確率的におこる外乱などによる自然発生的事象に由来するゆらぎであると考えられる。しかし実際に観測されるのは膜の空間的平均量であり、本研究における電気生理実験の範囲では、ほとんどの場合閾値下振動成分は周期性を持った正弦振動に近い周期的振動成分であるとみなせる。

実験条件付近での軸索のゆらぎ成分の空間的性質は、分岐現象がおこる周辺でいくつかの重要な構造変化が知られている。空間非固定状態のヤリイカ軸索は、外液 Ca^{2+} 濃度が 15mM 程度の濃度（通常の生理的環境は 40mM ）において膜電位ゆらぎがおこる。このゆらぎ成分の性質は低温下では活動電位の性質とは異なり、軸索を伝播していく伝播性の振動ではなく、むしろ空間的にコヒーレンスの高い振動成分である[17]。この低温下における軸索膜の空間的性質の変化が、発火パターンが高温相と低温相とに相転移するという電気的興奮現象の背景に存在すると考えられている[17]。

3.2 実験

実験は、2章において用いたものと同様の実験装置を用いて電総研主任研究員の羽生によって行われた。実験データは、還流溶液の $[\text{Ca}^{2+}]_o$ （軸索外部 Ca イオン濃度）を通常の生理環境下である 40mM から 15mM の濃度の溶液へと交換し測定された。系の温度は、還流溶液の温度を変化させることでコントロールしており、 0.1°C 刻みで計測されているが、注意深く実験を行っていてもこの測定誤差内で厳密に温度一定にするのは極めて困難であり、測定時間内で $\pm 0.1^\circ\text{C}$ 程度の誤差が存在すると考えられる。従って、この実験の測定温度目盛はおよその目安であると考える必要が

ある。また、軸索の温度変化に対してある程度のヒステリシスが存在し、例えば2章のような実験では温度を急速に変化させていくと分岐現象の起こるパラメータ値が異なるなどの場合がある。このようなヒステリシスを避けるため、この実験では系の温度は軸索の活動状態が安定になるまで温度を一定にした状態でデータ収集を行っている。なお、ここでの実験データはすべて同一の試料を用いている。

測定

測定は、2.2節に従い、図8のような実験系で電気的に非空間固定の条件で行った。 $[Ca^{2+}]_o$ 濃度は $10 \sim 15mM$ とし、温度範囲は $7.9^{\circ}C$ から $20.6^{\circ}C$ までの間で、連続発火周波数成分と閾値下周波数成分のそれについて測定した。但し、連続発火周波数成分に関しては、安定的に連続発火がおこる温度範囲である $10.0^{\circ}C$ から $20.6^{\circ}C$ までのデータを用いている。測定の間は温度は一定である。一方、閾値下周波数成分についてはゆらぎが明確に確認できる $7.9^{\circ}C$ から $14.2^{\circ}C$ の範囲で測定した。閾値下振動は、高温域($7.9^{\circ}C \sim 10.4^{\circ}C$)と低温域($11.1^{\circ}C \sim 14.2^{\circ}C$)とでは特に振幅の性質が異なるため、両者は若干データの取り方が異なっている。同一温度において軸索は、連続発火を起こす状態と静止状態とを繰り返す場合があるが、この時低温域($7.9^{\circ}C \sim 10.4^{\circ}C$)では連続発火が一時的に停止した直後におけるゆらぎ成分のデータを用い、高温域($11.1^{\circ}C \sim 14.2^{\circ}C$)では連続発火が始まる直前のデータを用いて振幅が最も大きくなる部分を測定した。

3.3 解析と考察

図31にヤリイカの活動電位の発火間隔(Interspike Interval(以下I-I))と、閾値下振動(Subthreshold oscillation)周波数とを温度に対してプロットした図を示す。図中のSubthreshold Before(高温域($7.9^{\circ}C \sim 10.4^{\circ}C$))あるいはSubthreshold After(低温域($11.1^{\circ}C \sim 14.2^{\circ}C$))の語は、どちらも閾値下振動成分についてのデータであるが

、高温域と低温域とのそれぞれの振動成分の正確な計測を行うため、それぞれ連続発火が起こり始める直前あるいは直後のデータ(図32を参照のこと)を測定していることを示している。また、DOWNあるいはUPの記述は、それぞれ温度を下降させて行った場合、あるいは上昇させて行った場合のそれぞれの測定条件の違いについて記述したものである。このような詳細な違いが存在するが、グラフの連續性の良さから考えて、この測定における計測条件の本質的な違いはないものと思われる。また、図中に一部 $[Ca^{2+}]_o$ 濃度が15mM以外に10mMのデータが存在するが、ここでは15mMとほぼ同一条件であるとして扱っている。この図より、自励発振と閾値下振動それぞれの周波数成分が温度によって変化し、低温側ではより低い周波数となることがわかる。この周波数の温度依存の性質は、閾値下振動周波数成分の生成に際して膜インピーダンスの周波数特性が温度によって変化する共鳴現象[22]と関係していると考えられる。

またこの図31から、自励発振と閾値下振動それぞれの周波数成分はわずかに異なり、温度が下がるに従って両者の差は拡大する傾向があることがわかる。すなわち、通常の生育環境の温度では、閾値下振動成分と活動電位のつくる振動成分の周波数はほぼ等しいが、それより低温での閾値下振動成分は、同一温度における活動電位振動成分よりも高い周波数を持つことが現象論的に明らかである。このような性質の背景にどのような物理的性質が関係しているかはまだ明らかにされておらず、また本研究では扱わないが、この周波数の違いにはNaチャネル不活性化の時間遅延などが関係しているものと思われる。

この実験データはある温度における周波数を調べたものであり、温度を連続的に変化させていった時のものではないので厳密には第2章における実験とは単純に比較できるものではない。しかしこのような性質は第2章での実験との比較においても本質的に重要な意味を持つことが考えられる。もしこのような性質が第2章の実験条件においても同様に成り立つとすれば、低温下の軸索内部において活動電位発火周波数成分だけでなく、それよりも高い閾値下振動周波数成分との複数の時定数の異なる振動成分が存在すると考えられる。非線形系非平衡系の理論的立場から見ると、系に複数の振動

子が存在し、それらが何らかの相互作用を起こりカオスに至るという図式が考えられる。

3.4 まとめ

本実験とその解析から、温度をパラメータとしたとき Interspike Interval と閾値下振動成分との電気的な周期的活動の性質に差違が存在することが示された。この性質の差違は温度が低下するに従い顕著になることから、2章におけるカオスとの関連が容易に予想できる。すなわち両者の周波数の違いは、理論的には、高温時には引き込み現象によって表面的には現れないが、低温になるに従って Phase Locking が外れてカオスに至るというシナリオが考えられる。

一方、非線形振動としてのシミュレーションを行う立場から考察を試みる。外力のない自励発振状態を記述する H-H 方程式は、簡単には以下の m, h, n そして V の四次元の式であらわされる (4.2.1 節参照) が、その変数の中の h (Na⁺チャネル不活性化項) と n (K⁺チャネル活性化項) との項の和が一定であるなど二次元の式に還元される性質を有している [27, 33]。カオス解を導くためには三以上の自由度が必要であるため、実験条件のような自励発振における H-H 方程式はカオス解を持つ事が出来ないのでないかと考えられていた。しかしながら H-H 方程式における h と n との項の和は厳密には一定ではないことや方程式自体の複雑さのためにこの問題は決着していない。

ところで、本研究における実験の範囲内では閾値下振動を一つの独立した振動子として解釈することが可能であろう。このように解釈したとき、この強制振動が活動電位の振動成分との間で非線形相互作用を引き起こすことによりカオス状態となると考えれば、H-H 方程式をベースにしたモデルによって説明ができると考えられる。次章では、このモデルによる説明を試みる。

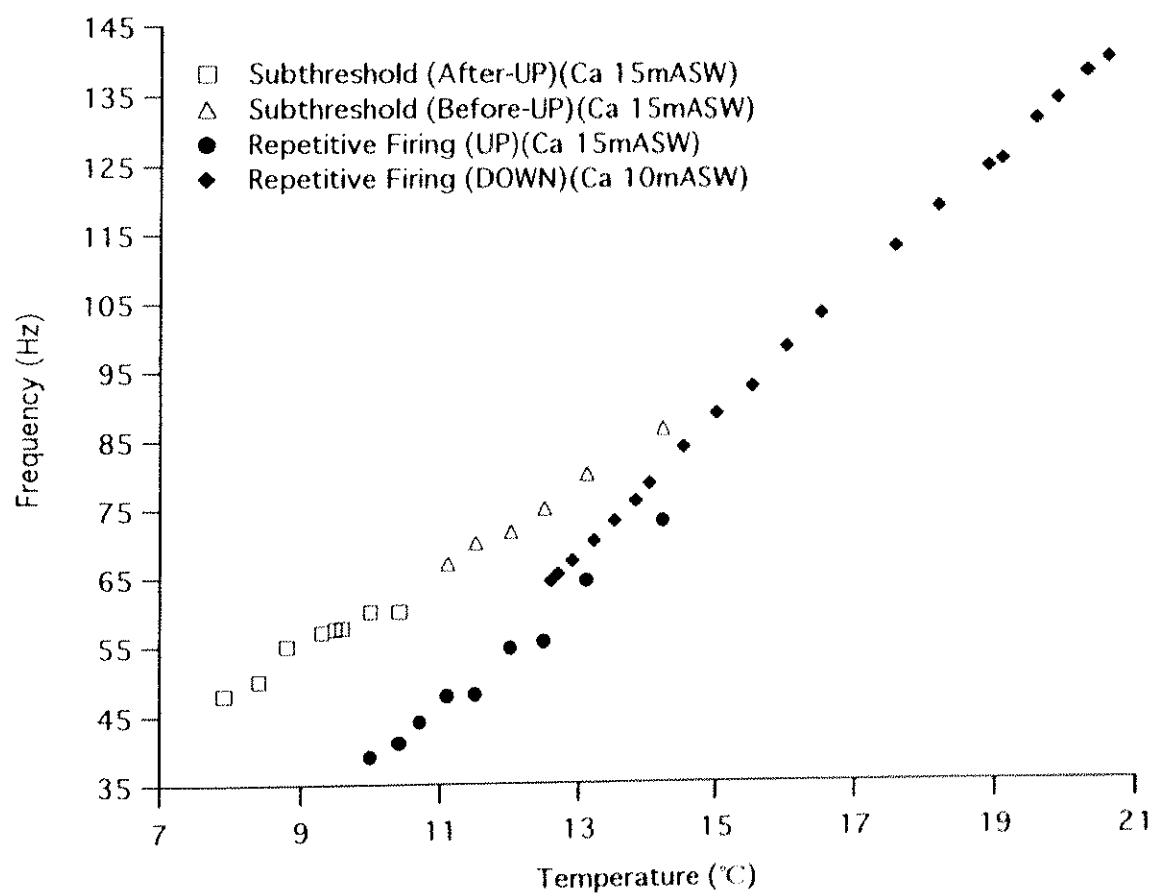
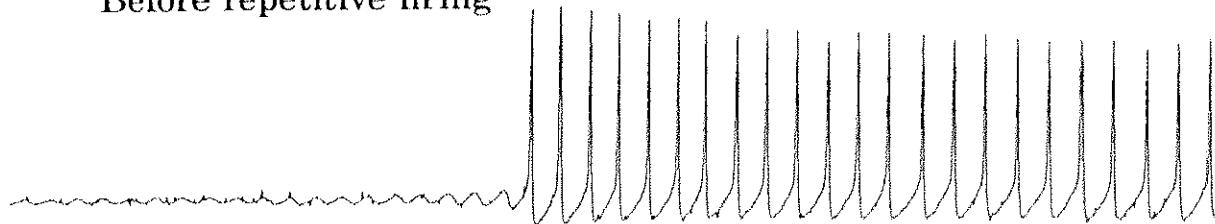


図 31: 閾値下振動周波数と連続発火周波数

Before repetitive firing



After repetitive firing

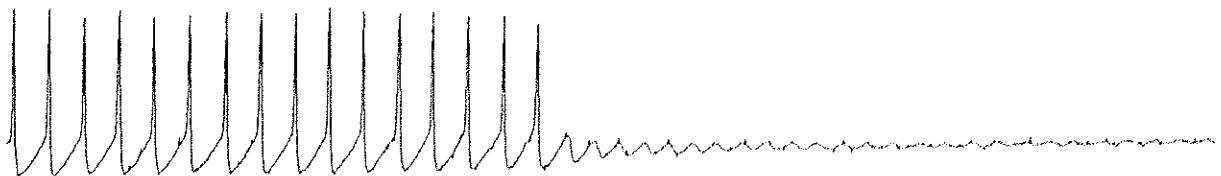


図 32: ゆらぎデータ測定方法