

4 閾値下振動成分を考慮したモデル

4.1 はじめに

ヤリイカ軸索の閾値下振動周波数成分は、自励発火による間欠カオスが起こる温度付近では連続発火による周波数とは明らかに異なる温度特性を持つことが、第3章における解析で明らかになった。このことは、2章においてみられたカオスがどのような要因によって引き起こされたのかについて、以下のような仮説を想定するための一つの重要な手がかりとなると考えられる。2章における時系列データによれば、高温時のリミットサイクル発火現象が低温になるに従いゆらぎを生じ、その後間欠カオス発火に至るが、この発火の起こらない間欠部分において閾値下振動成分が現れるようになる。この現象がおこる付近での温度(約8.7°C)における閾値下振動周波数成分は、第3章の図31によって明らかになったように連続発火周波数成分とは異なっていると考えられる。すなわち、低温へと移行するに従い不安定性が増加し、間欠カオス発火に至る過程と並行して、上記の両者の周波数成分の違いが明らかとなる。よってこの二つの現象の間に相関関係があるのではないかと想定することは十分可能であろう。この事実を非線形系非平衡系という側面から解釈すると、カオス状態を引き起こす原因が、系に存在する複数の振動子による相互作用であると考えることができる。

この章では、低温下でおこる間欠カオス発火が閾値下振動成分と活動電位との異なる周波数の相互作用によるのではないかという仮定の妥当性について調べることを目的とする。このような仮説を検証するための一つの手法としては、計算機シミュレーションが有力であると考えられる。モデル化にあたって、閾値下振動を形成する実体など、不明な部分が多く存在するが、この章では現在までに明らかになっている範囲で簡単なモデルを考え、分岐現象などの性質からこの仮説についての検討を行う。

4.1.1 自発発火現象におけるカオス

外部からの電気的刺激に対するヤリイカ軸索などの神経細胞の応答について、その外部刺激の頻度あるいは強度に関して様々な応答パターンが考えられ、多くの生理実験あるいは理論的側面からの研究が存在している [16, 37, 38]。

一方、自発発火現象における活動電位の複雑スパイクについては、刺激と応答という明確な因果関係が存在しないが、実験系によって異なる様々な要因が存在していると考えられる。イソアワモチで見られる自発発火カオスでは、連続発火のタイミングに対して極めてゆっくりした Ca チャネルによる振動成分が [2, 3]、また Chicken Heart の作り出す自発発火においては、閾値下振動成分が活動電位の発火タイミングの位相をリセットする Phase Resetting の非線形性が存在した [34]。

これらの研究に見られるように、自発発火における複雑スパイクに対しては閾値下における何らかの振動成分が関係することが考えられる。しかしながら、閾値下の振動成分はそれぞれの実験試料となる生物の固有の性質を反映しているため、個々の場合で異なる性質を持つ可能性がある。ここでは、ヤリイカ自発発火の研究によって明らかになった Type-III 間欠カオスが閾値下振動成分との電位を介した何らかの相互作用によって起こったものであると考えて、周期的リミットサイクルが崩壊する際の分岐現象などに注目して調べる。

4.2 計算モデル

本研究における計算モデルに用いる神經興奮を記述する基本方程式には Hodgkin-Huxley 方程式 (6) を用いている。非線形非平衡系における振動子の相互作用について議論するためには計算機モデルとして簡単な方程式を用いる方法もあるが、ここでは簡略化したモデルを用いるのではなく Hodgkin-Huxley 方程式を用いている。これは極端な簡略化によってこの実験条件において本質的意味を持つ低 Ca 濃度に付随する閾値下振動の影響、あるいは温度変化による膜の性質変化という原因とシミュレーション結果との関係が不明確になることを避けることと、後の章で行うゆらぎ成分の

具体的な様相を知るためのシミュレーションとの関連を論ずる目的のためである。

4.2.1 Hodgkin-Huxley 方程式

Hodgkin-Huxley 方程式は、図33 のような回路の動作を記述したものである。このモデルは分子レベルからの記述は行なわれていないものの、イオンを選択的に透過させるチャネルと、チャネルの透過度を制御するゲートとのダイナミクスを記述しており、生理的な知見と対応関係がある点で重要である。

図中で、 g_{Na}, g_K, g_L はそれぞれ Na チャネル、K チャネル、Leak ゲートの膜コンダクタンスを、 V_{Na}, V_K, V_L はそれぞれ Na イオン、K イオン、Leak ゲートの作り出す静止電位からの電位差を意味する。 I, V, C_m は、それぞれ単位あたりの膜電流、電位、膜容量である。

Hodgkin-Huxley 方程式は主に以下の(6),(7),(8),(9),(10),(11)式からなる。

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + G_{Na}(V, t)(V - V_{Na}) + G_K(V, t)(V - V_k) + g_L(V - V_L) \quad (6)$$

C_m は膜容量、 V_{Na}, V_K, V_L は、それぞれ静止電位を基準としたときの Na^+, K^+ イオンの平衡電位、リーク電流が 0 となる電位である。膜コンダクタンスは時間、電位に依存するため、それぞれ

$$G_{Na}(V, t) = \overline{g_{Na}} \cdot m^3 \cdot h \quad (7)$$

$$G_K(V, t) = \overline{g_K} \cdot n^4 \quad (8)$$

としてあらわす (g_L は一定)。 $\overline{g_{Na}}, \overline{g_K}$ はそれぞれ Na, K チャネルの最大膜コンダクタンスとする。

ここで、

$$\frac{dn}{dt} = \phi(\alpha_n \cdot (1 - n) - \beta_n \cdot n) \quad (9)$$

$$\frac{dm}{dt} = \phi(\alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m \cdot m) \quad (10)$$

$$\frac{dh}{dt} = \phi(\alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h \cdot h) \quad (11)$$

ただし $\alpha_n, \beta_n, \alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h$ は、ヤリイカの定数を用いると以下のように表せる。

$$\alpha_n = 0.01(10 - V)/[\exp(\frac{10 - V}{10} - 1)] \quad (12)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(-\frac{V}{80}) \quad (13)$$

$$\alpha_m = 0.1(25 - V)/[\exp(\frac{25 - V}{10} - 1)] \quad (14)$$

$$\beta_m = 4 \exp(-\frac{V}{18}) \quad (15)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(-\frac{V}{20}) \quad (16)$$

$$\beta_h = 1/[\exp(\frac{30 - V}{10} + 1)] \quad (17)$$

温度補正項については

$$\phi = 3^{(T-6.3)/10} \quad (18)$$

ところで、ここで用いた単位は

電位：静止電位を基準に mV

電流： $\mu A/cm^2$

コンダクタンス： $m\Omega/cm^2$

容量： $\mu F/cm^2$

時間： $msec$

温度： $^\circ C$

である。

4.2.2 方程式の補正

実験条件に合致させるため、H-H 方程式に対していくつかの補正項を加えることによって計算モデルを記述することで定量的にも説明できることが知られている。

通常の生理的環境下にあるヤリイカ軸索では、静止電位は定常直流電位であるが、外液の Ca^{2+} イオンや Mg^{2+} イオンなどの二価陽イオンがある濃度以上減少させると活動電位の自励発振がおこる。初期の Hodgkin-Huxley 方程式においてはこれら二価陽イオンの影響は説明できなかった。Frankenhaeuser と Hodgkin は、この実験事

実を方程式に反映させるために以下のように説明した [39]。軸索膜外表面に高密度に存在する負の固定電化は二価陽イオンによって遮蔽され、膜から見た実効的な膜電位は ΔV だけ変化する。また、 Ca^{2+} イオンと Mg^{2+} イオンとでは固定電化を持つ基に対する親和度が異なり、実質的な遮蔽効果は外液 Ca^{2+} イオン濃度 $[\text{Ca}^{2+}]_o$ は外液 Mg^{2+} イオン濃度 $[\text{Mg}^{2+}]_o$ に対して 5:3 の比を持つと考えられる。

これらのことから、実効的な Ca^{2+} イオンを $[\text{Ca}^{2+}]_{eff}$ とすると、以下の式が成り立つ。

$$[\text{Ca}^{2+}]_{eff} = [\text{Ca}^{2+}]_o + \frac{3}{5}[\text{Mg}^{2+}]_o \quad (19)$$

自然海水では $[\text{Ca}^{2+}]_o = 10\text{mM}$, $[\text{Mg}^{2+}]_o = 53\text{mM}$ であるので、 $[\text{Ca}^{2+}]_{eff} = 41.8\text{mM}$ である。結局、外液二価陽イオン濃度による実効的な膜電位の変化量 ΔV は、

$$\Delta V = -21.4 \log_{10} \left\{ \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{eff}}{41.8} \right\} (\text{mV}) \quad (20)$$

と表せ、これを(9),(10),(11)式の電位の項に加えることで安定的な自励発振現象がシミュレーションによって説明できる。しかしながらこの補正項だけでは、間欠的な発振(カオス)状態がおこらないことが指摘されている [27]。

4.2.3 閾値下振動に対応する項

閾値下振動成分を引き起こす実体であるチャネル蛋白の動作や性質が不明であるため、本章では実際の軸索膜の性質の詳細な記述は行わない。むしろ閾値下振動項を極力単純なものとして記述し、発火現象全体の見通しをよくすることを重視することにする。したがってこの項の記述には、以下のような強制的な微弱正弦電流刺激を加える簡単なモデルを用いる。

$$I(t) = A \sin(2\pi\omega t) \quad (21)$$

ここで ω は閾値下振動周波数とする。この時の微弱電流刺激成分の振幅 A は、2、3章での実験条件である低 Ca^{2+} 濃度時に得られる閾値下振動成分の静止電位付近での振幅電圧が、シミュレーションにおける振幅電圧と同程度になる様に選んでいる。後に詳しく述べるが、この項は厳密には相互作用項ではなく強制振動項であるが、閾値下振動が自発発火リズムに与える影響を調べる目的には有効であると考えられる。

4.3 シミュレーション

3章において明らかになったように、温度の低下に伴って連続発火周波数と閾値下振動周波数とは共に低下していくが、その低下の性質は異なる。このため、分岐現象のシミュレーションを厳密に行うためにはこの周波数低下の割合の変化を考慮して計算しなくてはならないが、ここでは温度あるいは閾値下振動周波数のどちらか一方を固定してシミュレーションを行うことにする。また、活動電位の生成によって閾値下振動の位相が受ける Phase Resetting などの影響を正確に記述することができないため、この章では厳密に定量的な議論を行うことは避け、正弦振動による閾値下振動によって定性的な分岐現象がどのように再現できるのかについて議論する。

またこの常微分方程式の解法には5次 Runge Kutta 法を高速化した RKF45 を用い、倍精度で計算している。計算には工業技術院情報計算センターの IBM RS6000 を用いた。

4.3.1 大域的分岐

Ca^{2+} 濃度などを2章の実験条件と同様のパラメータにすると、周期的安定的な発火解とともに間欠的バースト発火解が得られる(図 34)。この図は、温度を $T = 7^\circ\text{C}$ 、閾値下振動周波数を $1/\omega = 5.5\text{ms}$ に固定した時の解を表したものである。このように、閾値下での振幅の小さい振動成分が活動電位の間欠的生成に関係し得るということがわかる。以下の小節において、この間欠バースト発火解の大域的分岐に

ついて調べる。3章の実験データ解析では、温度の低下に従って閾値下振動周波数が低下する複雑な性質を持つため、はじめに閾値下振動周波数一定、温度一定、の条件でそれぞれシミュレーションを行った後、両方を変化させた時の分岐について調べる。

閾値下振動周波数一定とした場合

この間欠的バースト発火解の起こる大域的性質について調べるために、閾値下振動周波数 (ω) を $1/\omega = 6ms$ に固定し、温度 (T) を $6\text{ }^{\circ}\text{C}$ から $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ の範囲で変化させると、図 35 のような分岐図を得る。

2章の実験において TYPE-III 分岐が起こるのは温度が低下する方向であるから、この図 35においては横軸の左側へ向かう方向である。しかしこの方向で起こる分岐(図中の矢印)は、分岐直後のデータに分岐直前の安定固定点より小さい値のデータが見られないことから明らかに TYPE-III 間欠ではないことがわかる。また、複雑スパイクの領域の中に部分的に二周期あるいは三周期の「周期性の窓」と呼ばれる周期的安定解が複数存在している($14\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 付近)。この周期性の窓はカオスにおいて一般的に見られる現象であり、また2章の実験解析を通じて観測されていることから、この点についても実験結果を定性的によく再現していると考えられる。

温度一定とした場合

次に閾値下振動との関係について調べるために、まず簡単のため温度を $7\text{ }^{\circ}\text{C}$ に固定し、閾値下振動周波数 ω を ($5ms \leq 1/\omega \leq 15ms$) の範囲で変化させることで、図 36 のような分岐図を得た。この図では、縦軸に発火間隔 (Interspike Interval) をとり、横軸には閾値下振動刺激の周期 $1/\omega(ms)$ をとっている。3章の実験データ解析から温度の低下に従って閾値下振動周波数が低下する。すなわち周期は長くなる。従って、閾値下振動の変化に関して2章の実験で TYPE-III 分岐が起こる方向はこの図 36 では横軸右方向であり、この分岐図によれば実験と同様に温度低下に従って安定周期解が突然崩壊して間欠バースト解が現れることがわかる。

このように、閾値下振動周波数一定とした場合と温度一定とした場合では分岐構造の全体像が異なる。従って実験結果と比較する場合には、実験条件と同様、温度、閾値下振動共に変化させた場合についてシミュレーションを行う必要がある。

温度、閾値下振動共に変化させた場合

2章での分岐現象をなるべく厳密にシミュレーションによって再現する場合、温度による連続発火周期の間隔(I-I)の変化と、閾値下振動周波数の変化と共に考慮する必要がある。すなわち、(21)式の ω と(18)式の T との間に何らかの関係が存在し、関数として表わすことができるはずである。しかしながらこの関係は、軸索が連続発火している時には閾値下振動は調べることができないため実験によって確認することができない。したがってこの値は経験的に決める必要がある。ここでの分岐図の計算はまず温度と閾値下振動成分について3次元の図で大局的な分岐の様子を表し、その後両者の関係をあらわす具体的な式を決定する。

図37に閾値下振動周波数(ω)を一定として T を変化させて計算するという方法を複数の ω の値に対して行った結果を示す。この図は、前出の図35が複数枚重ねて表示したものである。この図から解るように、閾値下振動周期($1/\omega$)を増加させることによって分岐の大規模な構造は変化せず、一定の形をほぼ保ったまま温度が低温側へとシフトしていくことがわかる。さらにこの図を部分的に拡大すると、図35で見られたような分岐現象が各所で起きていることがわかる(図38)。

また、図39に温度(T)を一定として ω を変化させ、これを複数の T の値に対して計算した結果を示す。この図も同様に前出の図36を複数枚重ねて表示したものとなる。ここでも分岐の大規模な構造は保存され、温度(T)を低下させて行くにつれて一定の形をほぼ保ったまま閾値下振動周期($1/\omega$)が増加する方向へとシフトしていくことがわかる。

最後に、温度と閾値下振動成分との関係を特定の方程式に当てはめてシミュレーションを行うことによって、2章の生理実験でみられたような分岐現象を再現する。3章における結果から、温度が低下するに従い閾値下振動周期は長くなる傾向を示す。すなわち両者は反比例の関係にある。このことを考慮に入れて試行を繰り返した結果、閾値下振動周期 $1/\omega$ (msec) の値を y 、温度 T (°C) の値を x としたとき、方程式を $y = 19.75 - x$ と設定することによって生理実験の結果(図 10)と良く合致する分岐図 40 を得ることができた。この図 40 から解るように、温度の低下に伴って安定的周期的連続発火が崩壊することがシミュレーションによって示された。また温度をさらに低下させていくと、間欠的複雑スパイクが起こる領域の中の一部分に二周期あるいは三周期の「周期性の窓」と呼ばれる周期解が存在していることがわかる。また温度が 13.7 °C 付近で二周期解が起こる時の I-I 周期が、15 °C 以上の安定発火状態の時の I-I 周期よりも短いことが実験事実と異なるが、このことは 5 章で述べる Phase Resetting がこの 4 章のモデルでは考慮されていないことができないことが原因であると考えられる。

これらの分岐の様相、特に間欠的複雑スパイクとその中に周期性の窓が存在することなどは、カオスの起こる現象の様相に極めて典型的であると言える。これによって、大局所分岐現象についてほぼ実験事実とシミュレーションとの定性的な整合性を見ることができたと考えられる。

4.3.2 力オスへの局所的分岐現象

リミットサイクルが突然不安定化する時点における局所的分岐現象の分岐タイプについて、実験で用いたのと同様の解析を行う。図 40 の I-I の時系列 $I(n)$ のゆらぎ成分 $\Delta I(n)$ について二回写像関数を描くと(図 41)、生理実験で得られたのと同様に Type-III 間欠カオスに特徴的な分数調波成分(図 41 の X,Y 軸が共に正の領域)と基本調波成分(図 41 の X,Y 軸が共に負の領域)を持つ局所分岐図が得られる。

このデータを 2.3.1 節による間欠カオスの方程式 (1) 式を基に最小自乗法によって近似すると、 $\epsilon = 0.077$, $\beta = 0.76$ となり、分岐パラメータ ϵ の理論値も含め Type-III

間欠カオスを示す三次関数に極めてよく合致することがわかる(図 41 に内挿)。またこの Fitting Parameter の値は 2.3.1 節の実験データで見られた図 13 に極めてよく合う。

4.4 まとめ

この閾値下振動のモデルによるシミュレーションによって、実験とほぼ同じパラメータ領域において非周期的な間欠バースト発火解を得た。またさらに Interspike Interval の僅かなゆらぎを調べるという解析によって、この実験で観察された分岐現象と極めて類似の局所分岐現象を再現した。この章におけるモデルは、低 $[Ca^{2+}]_o$ 濃度におけるヤリイカ軸索のカオス的振る舞いを定性的によく説明すると考えられ、神経軸索の自発発火パターンにおいて閾値下振動成分が関与する可能性を強く示唆する結果となった。

このシミュレーションは実際の閾値下振動成分の性質をよく再現しておらず、この振動の位相が活動電位によってリセットされる Phase Resetting を考慮していないなどの問題点があるため、大域的分岐現象あるいは分岐が起こる温度等は厳密に定量的には一致していない。しかしながら、この章で示した活動電位発火周波数成分とそれに対してより速く振幅の小さい振動周波数成分との電気的結合によって TYPE-III 間欠カオス様の分岐現象が起こるという図式を示すことができたことは極めて重要であり、実験でみられた分岐現象はこのようなメカニズムによっておこると考えることができる。また一方で、このシミュレーションによって閾値下振動成分として用いた Sinusoidal 刺激成分の具体的な誘起要因が、実際の膜のどのような物性によるものであるのかという点が重要な課題となる。

また、ここでの閾値下振動成分として与えた項は厳密には強制振動項であり、相互作用を現す項ではない。実際の膜上の振動成分は、外部から与えた強制振動ではないため何らかの相互作用があることが予想される。このシミュレーションは非線形相互作用を直接的に説明するものではないが、閾値下での何らかのゆらぎが自発発火パターンの分岐現象に関係している可能性を示すという点においては極めて良い知見を

与えることになると考えられる。

この章では、2章の生理実験の実験条件が自律系の H-H 方程式ではなく外部入力の存在する系であると考えてシミュレーションを行った。このようなシミュレーションは過去に類似の研究が存在しており、二種類のカオスへの分岐ルートが報告されている [40] が、本研究の特徴は、Interspike-time Interval に注目して解析することによって間欠カオスの分岐型を明確に特定しており、このことが生理実験結果とはっきりとした対応関係があることを主張している点にある。また分岐現象が、温度と閾値下振動周波数とが同時に変化することによって初めて分岐現象が生理実験と同様な方向で起こるということを明らかにしたという点は極めて重要であろう。

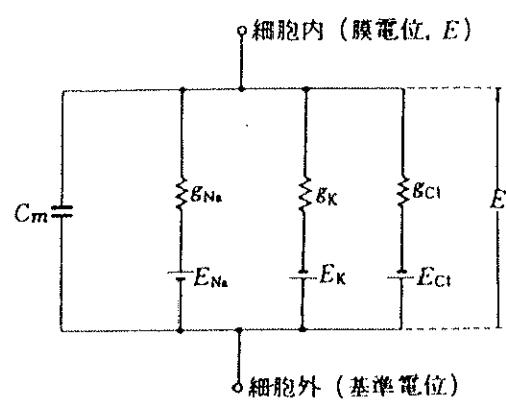


図 33: Hodgkin-Huxley 方程式を表わす回路図の概略

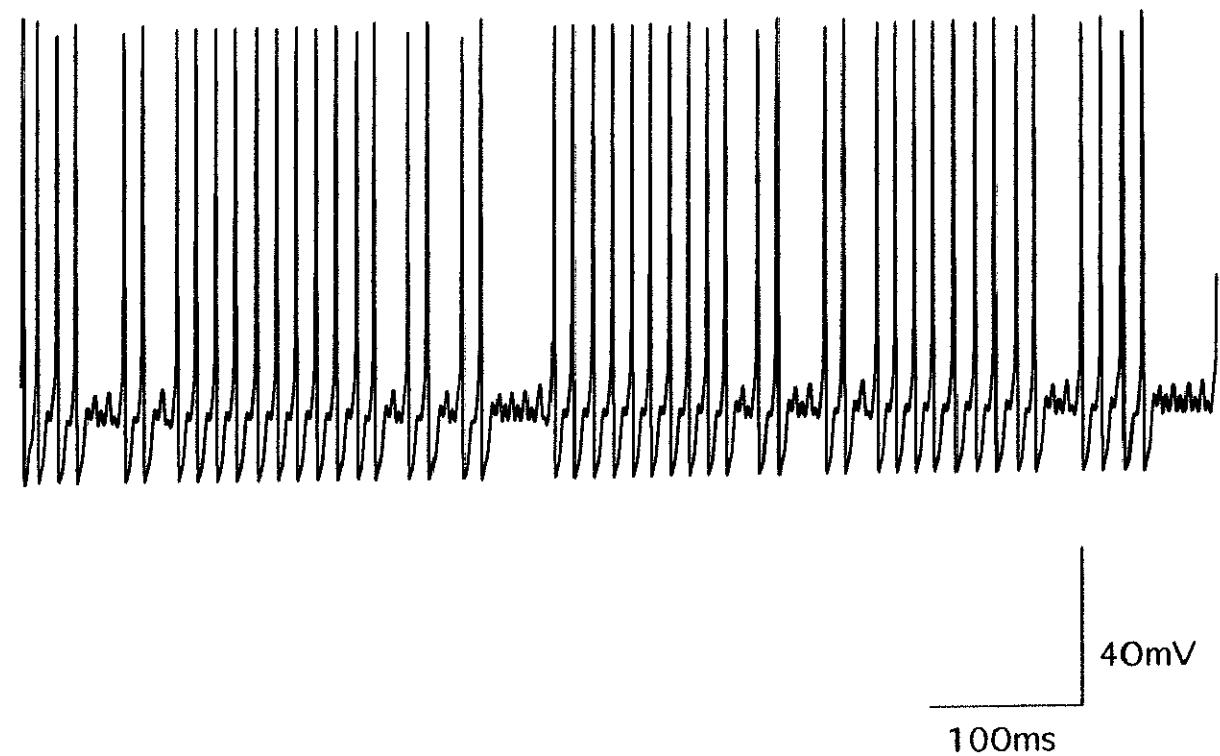


図 34: 計算による間欠的発火現象

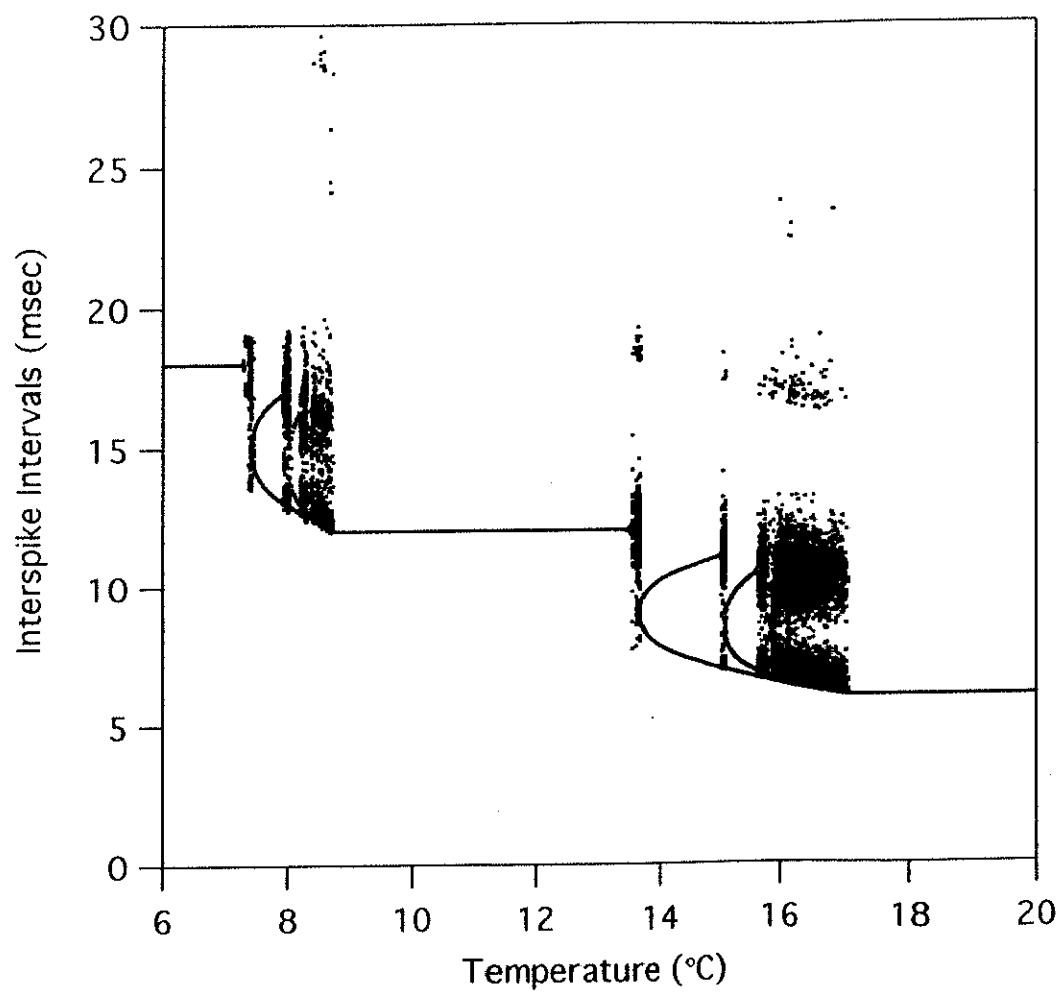


図 35: 閾値下周波数を一定にした時の分岐図

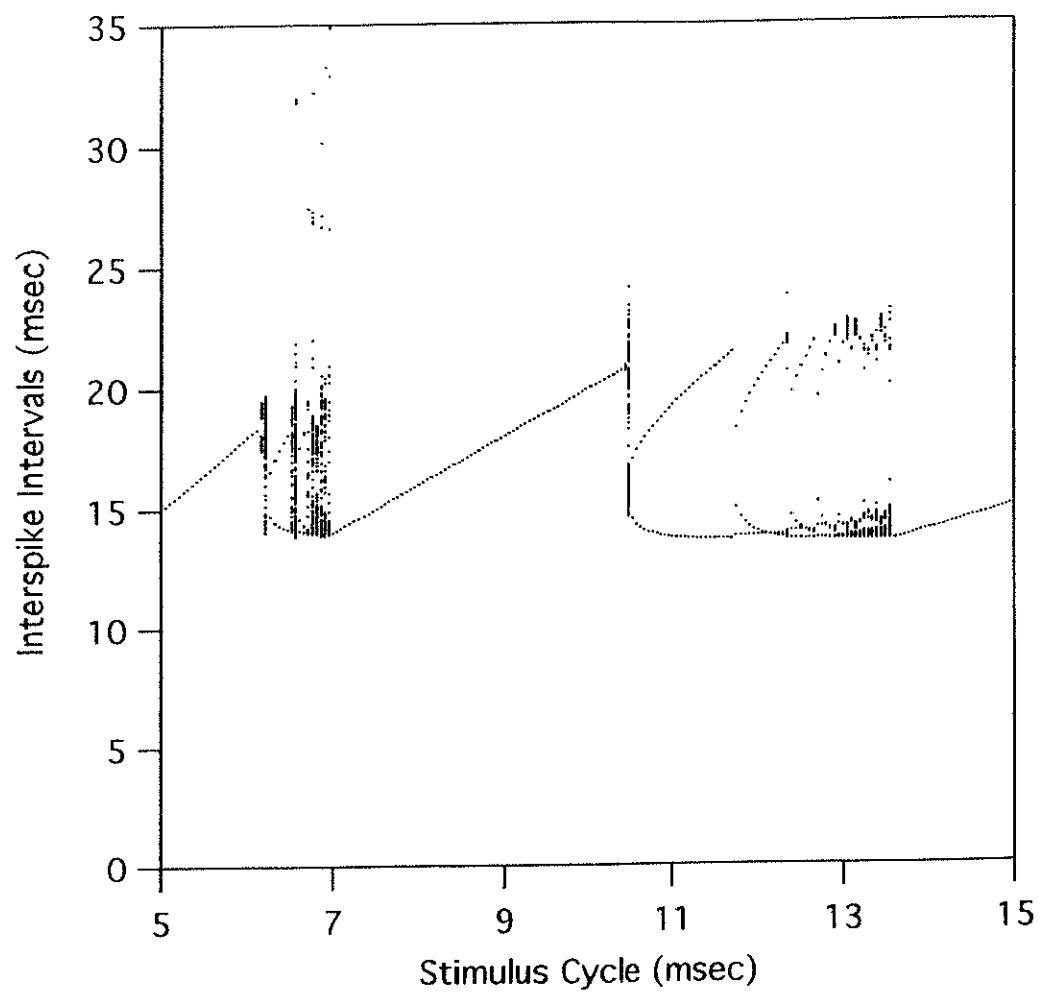


図 36: 温度を一定にした時の分岐図

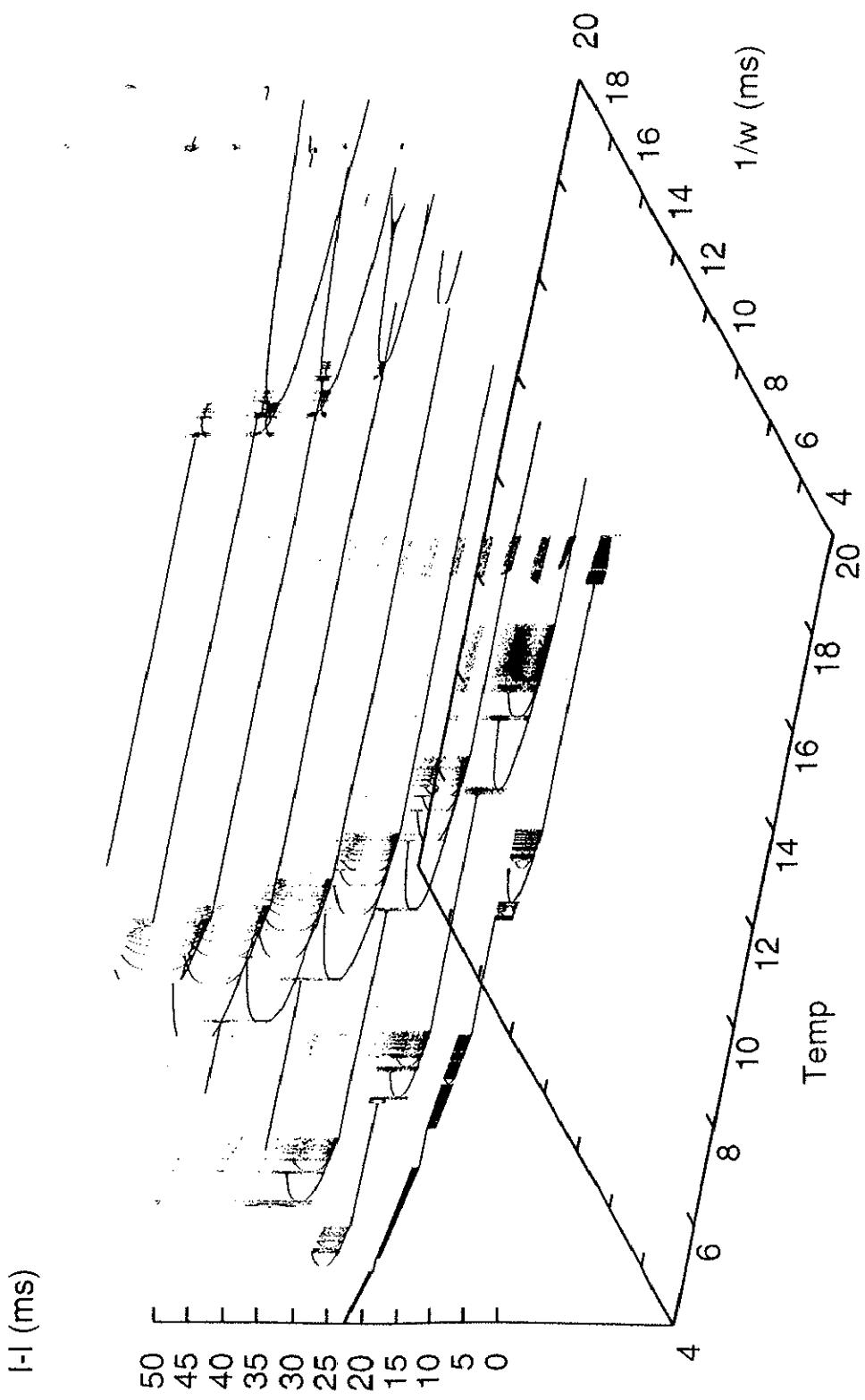


図 37: 閾値下周波数を一定にした時の分岐図(三次元表示(1))

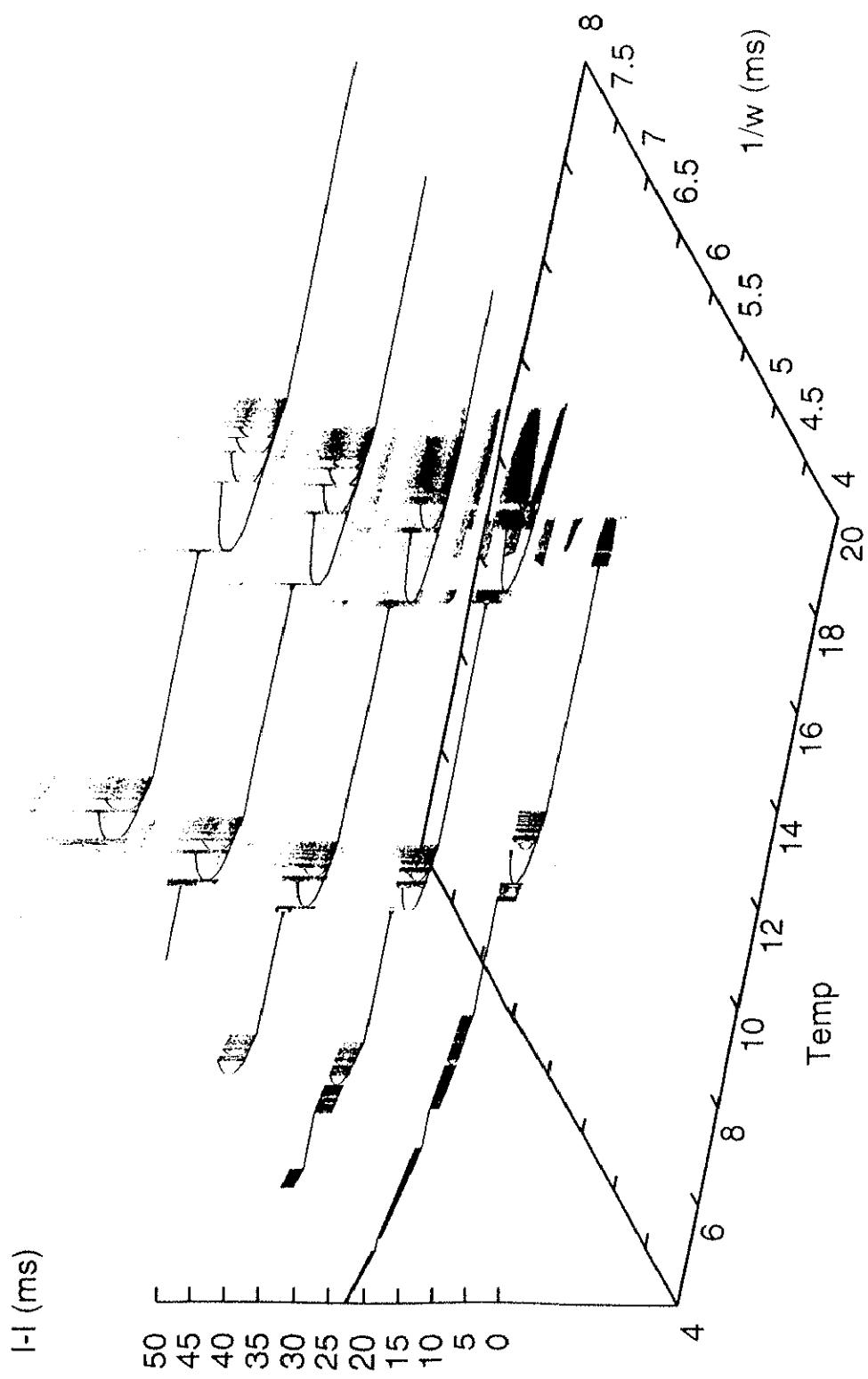


図 38: 閾値下周波数を一定にした時の分岐図(三次元表示(2))

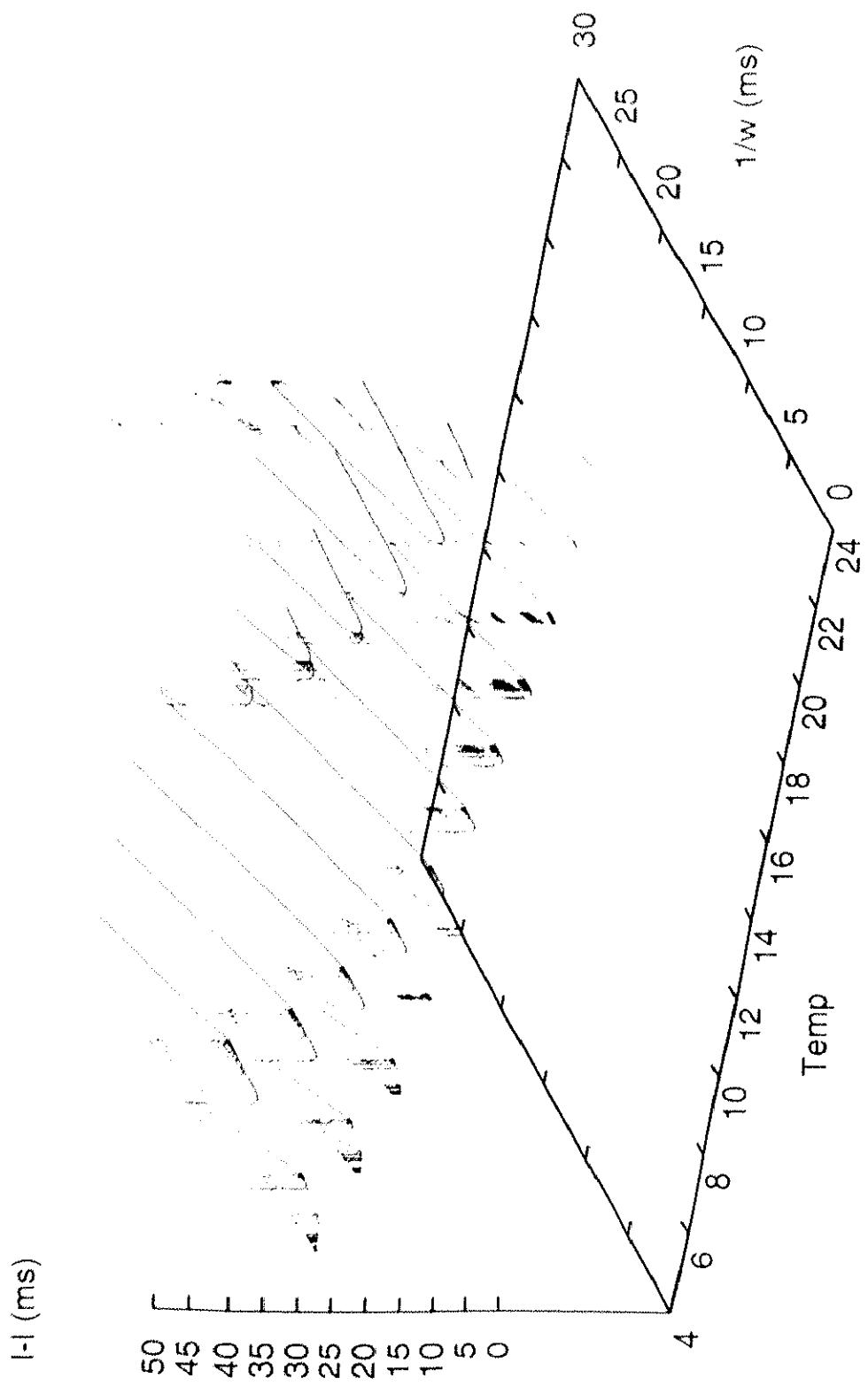


図 39: 溫度を一定にした時の分岐図(三次元表示)

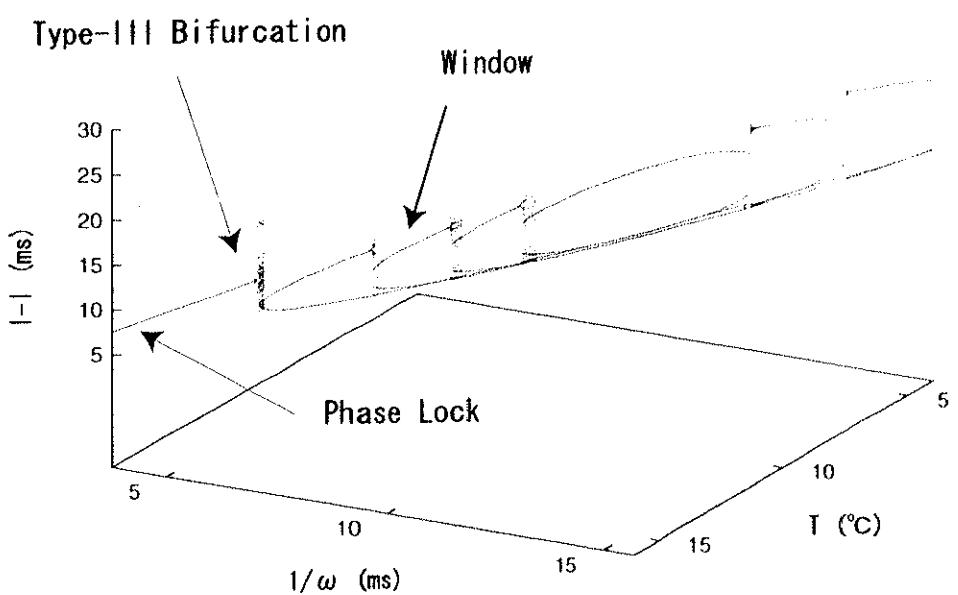


図 40: 温度と閾値下周波数と共に変化させた時の分岐図

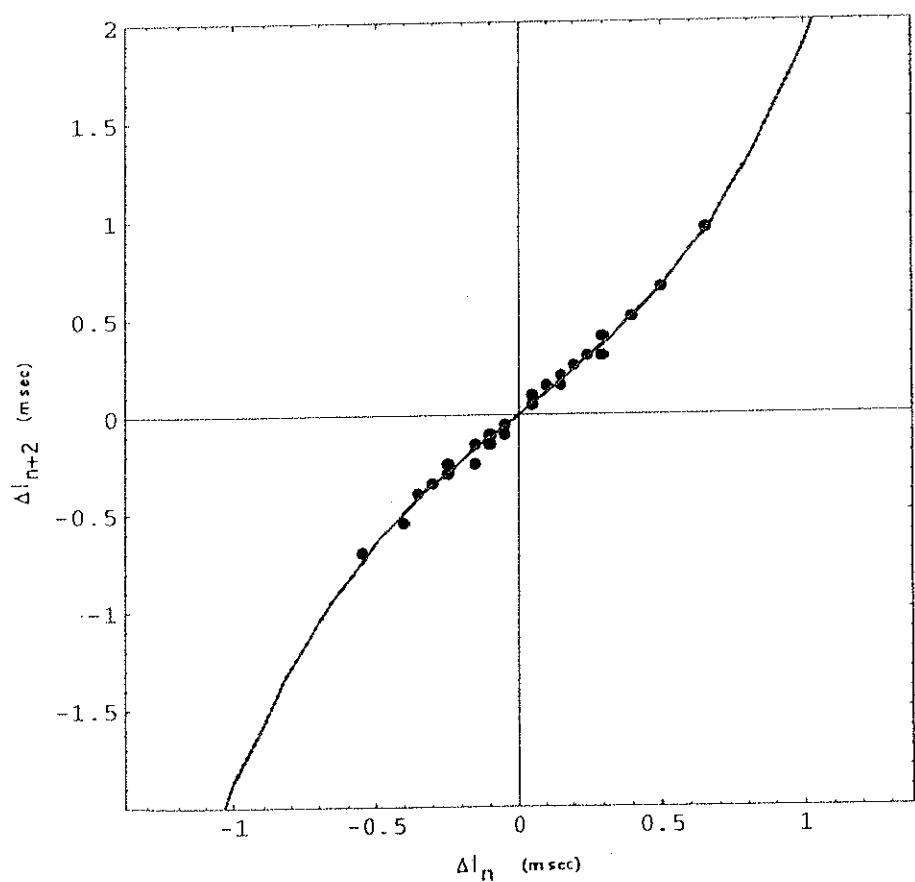


図 41: 局所分岐における二回写像と理論式