

## 6 膜表面の不均一性を考慮したモデル

### 6.1 はじめに

ヤリイカ神経軸索の自励発火現象におけるカオスが、自発的連続発火の作り出す周波数成分と閾値下振動の作り出す周波数成分との複数の非線形振動子による相互作用によっておこるという仮説について調べるために、第4章、5章でその基本的部分についてシミュレーションを行ってきた。ここでは実際に活動電位と閾値下振動との相互作用に関するシミュレーションを考える。しかし上記のようなシミュレーションを行うには軸索膜上の電位依存性チャネル集団の不均一性などの根拠となるモデルの構築と多くのパラメータ設定が必要となるが、これらについては生理実験の難しさなどもあり、これまであまり具体的な議論がされなかった。従って、この章では時定数などの性質の異なる複数の振動子が軸索膜上にどのような形で存在し得るのかについて記述することのできる実体的モデルに関する議論を試みる。

第2章では、自発的連続発火状態にある軸索が温度変化に伴う相転移によって間欠発火に至ることについて述べた。このときの電気現象の転移温度と膜骨格裏打ち構造モデル [17, 24, 25, 26] における構造変化の転移温度とがよく一致することから、この構造モデルが軸索の電気的、物理的現象を説明するのに有効であると考えられてきた [17]。膜骨格裏打ち構造モデルによれば、軸索膜上において電位依存性チャネルがクラスタ状に凝集しており、このクラスタの局在性が温度によって変化する [31]。膜電位ゆらぎが線形安定性の範囲内で動作し、振動子の相互作用の対称性を仮定する場合には、このときのクラスタ集団が振動子として互いに空間的相互作用を及ぼし合うと考えれば、膜電位ゆらぎ周波数の時間変化についての非線形過渡特性の理論的説明なども行うことができる [44]。しかし一方、相互作用あるいは振動子の性質に対称性のない複数振動子のモデルの挙動の理論的背景は一般に極めて複雑であり [45]、特に活動電位のような非線形動作を行う系では、例えば BVP 方程式などの簡略化された

モデル[46]を用いた場合でも、一般に複数のパラメータが関係する複雑な挙動となる[47, 48, 49]という問題が存在する。また、膜骨格裏打ち構造モデルは生理的に極めて具体的なモデルであるため、本研究で想定している抽象レベルの高いモデルとは直接には整合し難い。このため、ここでは膜表面において何らかの集団的、空間的協調性が存在するとして議論を進める。

この章では、このような問題に対する解を見出すため、4章で述べた少数自由度における間欠カオスを発展させ、閾値下振動成分として用いた正弦電流刺激に替えてH-H方程式による非線形振動子を用いることによって、複雑スパイクに影響を与える主な原因と考えられるこの非線形振動子の空間相互作用の効果についての一考察を行う。ここでは膜上に空間的に散在する振動子の結合系について、温度変化に伴って空間的な結合力が変化する際に、カップリングによって作り出された電気的活動がどのように変化していくかについて、敢えて複雑なH-H方程式によるシミュレーションを用いて現象論的に実験結果をより忠実に反映し、かつ実体との対応関係のあるパラメータについても考察することを目的とする。また、一つのチャネルクラスタのサイズはおよそ $2\mu m \times 2\mu m$ 程度と考えられる[31]が、それ以外の多くの値、例えばこのクラスタの空間分布のばらつき、あるいは一クラスタ内のチャネルの性質のばらつきなどは、現在のところ実験的には測定されていない量である。このため、計算モデルでは次節のような簡略化した振動子を用いる。

## 6.2 振動子の結合系のモデル

膜骨格裏打ち構造モデルによれば、発振子の相互作用の温度に伴う変化は、高温下ではこれらの相互作用は電位による伝播的であるのに対し、低温下では互いに強い相互作用を及ぼすと考えられる。ここではさらに抽象レベルの高いモデル設定し、膜上の非線形振動子の相互作用に関するシミュレーションを考える。

これらの複数の振動子すなわちチャネル集団(クラスタ)は、固有振動数あるいは閾値などが僅かに異なることを仮定すると、温度変化による過渡状態においてそれぞれ

れが異なる振る舞いを見せ、最終的に間欠カオスを引き起こすことが考えられる。図 50 に、軸索膜上に存在するこのクラスタの集団の概念図を示す。

このようなクラスタによる振動子の相互結合の影響を調べるために、単純化してクラスタ発振子二個の結合系についてシミュレーションを行う。Hodgkin-Huxley 方程式は空間固定状態における軸索の電気的性質を記述するものであるが、これを单一クラスタ当たりの軸索の方程式に読み替え、さらに複数のクラスタの相互作用を記述する。二個の振動子  $i, j$  の結合系の場合、電位依存性の結合がある場合にはそれぞれのクラスタの電位を  $V_i, V_j$  と書くと、 $V_j$  については

$$\frac{dV_j}{dt} = g_{couple} \cdot (V_i - V_j) + \langle H - H \rangle \quad (22)$$

$$\begin{aligned} \langle H - H \rangle &= 1/C_m \{ I_g(t) - \{ \bar{g}_{Na} \cdot m_j^3 \cdot h_j(V_j - V_{Na}) \\ &\quad + \bar{g}_K \cdot n_j^4(V_j - V_K) + \bar{g}_L(V_j - V_L) \} \} \end{aligned} \quad (23)$$

と記述する。 $V_i$  についても同様に、(22)(23) 式の  $V_i$  と  $V_j$  を入れ替えたものである。ここで  $\langle H - H \rangle$  は、(6) 式を  $\frac{dV_i}{dt}$  について解いたものである。 $I_g(t)$  は 5 章で述べたノイズ成分である。また両者のクラスタは相互に対称的作用を及ぼすとは限らない。クラスタサイズが不均一な場合について考慮するため振動子  $i$  から振動子  $j$  に対して作用する項を  $g_{couple(j,i)}$ 、振動子  $j$  から振動子  $i$  に対する項を  $g_{couple(i,j)}$  と記述し、非対称性を表すことにする。また非対称性の程度を表す記号  $G$  を、以下のように定義する。

$$G = \frac{g_{couple(i,j)}}{g_{couple(j,i)}} \quad (24)$$

$$(25)$$

### 6.3 シミュレーション

二振動子の結合系についてその振る舞いを調べる。二つの振動子をそれぞれ  $i, j$  とする。振動子  $i, j$  の  $Na$  最大コンダクタンスをそれぞれ  $\bar{g}_{Na} = 125m\Omega/cm^2$ 、 $\bar{g}_{Na} = 115m\Omega/cm^2$ 、両振動子の結合を非対称として、その結合対称性は  $G = 10$  と

設定する。また、カップリングについては(22)式のような相互結合とする。各種パラメータあるいは $Na$ 不活性化ゲートの遷移速度の温度依存項は5章で用いたものを用いる。外乱ノイズ成分については、5章で用いたものと同様なノイズ $I_g(t)$ を振動子 $i, j$ に加えた。またこれら二つの振動子の結合係数は温度と共に変化していくと考えられる。このときの温度 $T$ と結合係数 $g_{couple(j,i)}$ との関係を、低温になるに従いカップリングが強化されるよう $12\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下において $g_{couple(j,i)}$ の値を $y$ 、温度 $T\text{ }(^{\circ}\text{C})$ の値を $x$ としたとき、 $y = 0.30 - 0.025x$ と設定して計算した。計算には工業技術院情報計算センターのIBM RS6000を用いた。

図51は、上記のパラメータを用い温度 $12, 10, 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ における振動子 $i$ の発火の様子について、2.5秒間における発火間隔(Interspike-Interval)のリターンマップを示したものである。

$12\text{ }^{\circ}\text{C}$ におけるリターンマップでは、発火間隔はおよそ $12ms$ 程度である。このリズムは安定しているためマップではほぼ一点であらわされ、ここでは極めて安定したリミットサイクル発振が起こっていることを意味している。このことから、実験結果に見られるような、バーストが起こる直前の層流状態を定性的によく再現しているといえる。

$10\text{ }^{\circ}\text{C}$ では、マップにおける安定点は、図中においても $12\text{ }^{\circ}\text{C}$ での安定固定点よりもわずかに右上側にシフトしており、発火間隔は $12\text{ }^{\circ}\text{C}$ の時よりも次第に長くなっていることがわかる。さらに安定固定点に若干ゆらぎが生じており、マップは $30ms$ 、 $50ms$ 程度の発火間隔のバーストが一部で起きていることを示している。このことから安定点が崩壊して分岐が起きている可能性もあるが、本格的なバースト発火は起きていないことから、シミュレーションでのノイズの値による一時的なものと考えられる。

$8\text{ }^{\circ}\text{C}$ では、安定点が不安定化しており、また安定点以外に複数の点が散在していることから、間欠バースト発火が始まっていることがわかる。

次にこの連続発火のゆらぎ成分 $\Delta I(n)$ について4章と同様に二回写像関数を描き

、最小自乗法によって近似すると、 $\epsilon = -0.23$ ,  $\beta = 2.2$  となり分岐パラメータの理論値  $|\epsilon| \ll 1$  を満たすことなどから 2 章、4 章における Type-III 間欠カオスに凡そよく合致することがわかる(図 52,53)。このことは、間欠バースト発火のゆらぎの一部に TYPE-III Intermittency に特有の性質を持つものが見られることを意味する。

この温度における分岐現象の全てにこの写像関数が明確に見られるわけではなく、分岐付近でのクリティカルな部分で強いノイズ項があれば、必ずしも TYPE-III 分岐の様相が明確に現れるわけではない。しかし、このように一部に明らかな TYPE-III 分岐がみられ、またこの分岐の起こる周辺でのモデルの振る舞いが、低温下では振動子はより強い相互作用を起こすなど生理実験との現象論的な整合性が見られる。

#### 6.4 まとめと考察

この章では、温度の低下とともに凝集したチャネルの集団が作るクラスタの結合力が強くなるに従い軸索膜の連続発火が不安定化し、パラメータの値を適当に選べば、2 章、あるいは 4 章で述べた TYPE-III 間欠カオス様のバースト解が発生する過程を示すことができた。このことは第 2 章において温度の低下によってクラスタの結合力が変化した際に自発発火が急激に変化する実験事実をよく説明することができ、また膜骨格裏打ち構造モデルと矛盾はない。ここではノイズによって自発発火を誘起しているため、発火の時系列のカオス的側面を論点とすることはできないが、この章の計算によって得られた計算結果は、2 章と 4 章で述べた局所分岐構造に類似の分岐が見られることや本研究におけるこれまでの結果を総合すると、この章の論点である外乱によって誘起された閾値下振動と自励発振のリズムとが膜上に共存し、その非線形相互作用が間欠カオスを導くという図式を支持すると考えることができるだろう。

またこれ以上の厳密な議論をするためには、神経細胞膜に関するより深い知見が不可欠である。例えば軸索膜の三次元構造とその膜上に存在する複数のクラスタのカップリングをそれぞれ計算する必要がある。これには極めて膨大な計算量が必要になるという点に加え、生理実験による諸般のパラメータが必要となる。この軸索膜のクラ

スタ集団とその相互作用のメカニズムを記述し、二次元あるいは三次元に拡張した神経方程式による空間的膜興奮伝播モデルを提案することが今後の課題である。

## クラスタ状に局在した振動子群

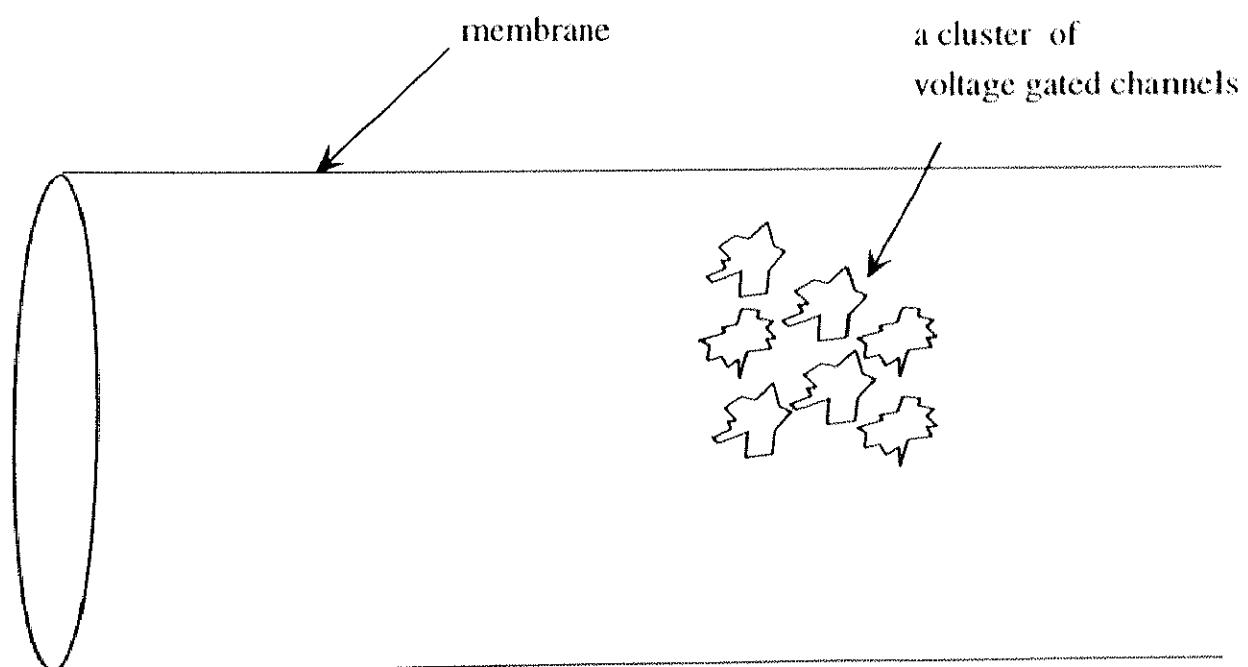


図 50: 軸索膜上のクラスタ集団の概念図

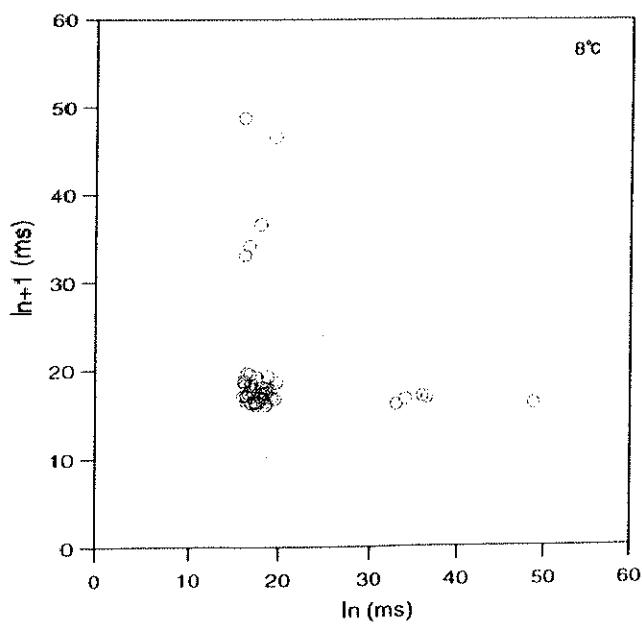
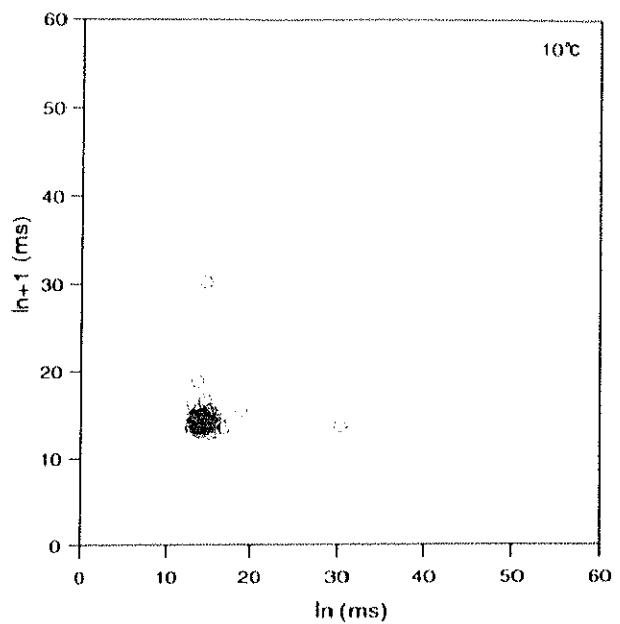
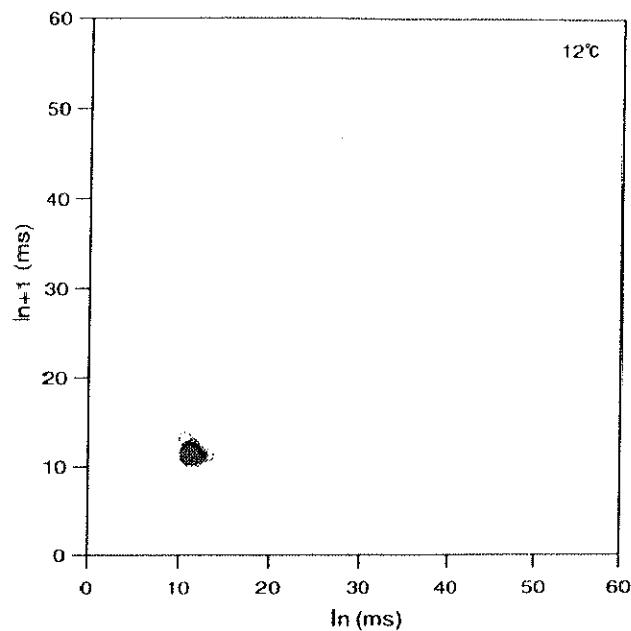


図 51: 相互作用によるゆらぎのリターンマップ

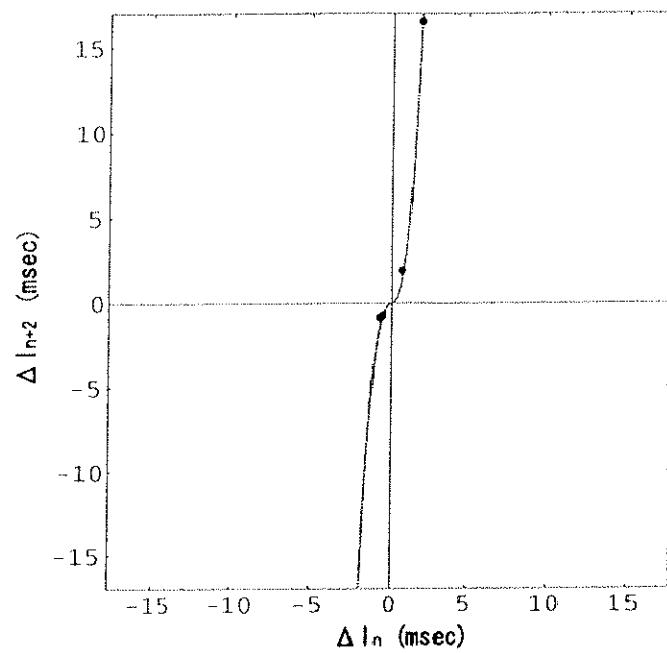


図 52: 8 °Cにおける二回写像と理論式

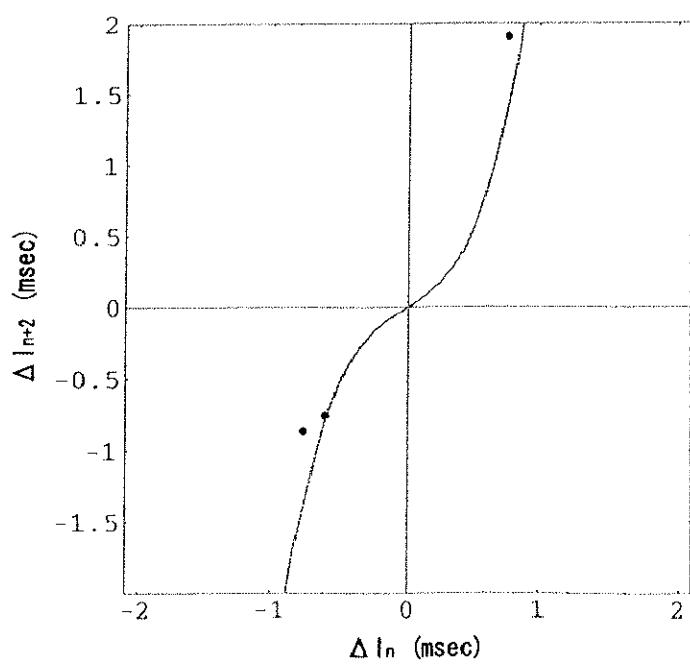


図 53: 8 °Cにおける二回写像と理論式(拡大図)