

## 7 神経興奮の時間・空間表現

### 7.1 はじめに

生物の神経回路網による情報処理のメカニズムを解明するための試みとして、神経興奮現象を時間、空間的な視点で捉えようとする研究が盛んになってきている。このような工学による神経研究は大きく分けて分析的手法と構成的手法に分類することができる [50]。分析的手法にはさらに巨視的な脳活動の様子を空間的に捉えることができる fMRI あるいは MEG などの測定法と微視的な神経活動を捉えるために細胞表面の電位の変化を測定する光計測などの方法があり、これらは急速な進歩を遂げつつある。一方、構成的手法とは、ここでは神経回路網をシミュレートするモデルを構成して脳活動の基本的な動作原理を探る手法と考えることができるだろう。この構成的方法は、分析的手法における脳活動の巨視的研究と微視的研究の間を補完し、理論体系化するために重要となる研究方法であると考えられる。特に神経活動の時間、空間的側面をモデルの中に取り入れた研究は、空間的な位置関係が重要な意味を持つ液性調節系による情報伝達のシミュレーションを行うことができるなど、従来のようなシナプスによる細胞間情報伝達以外のさまざまな要素を考慮した研究が容易になると予想される。しかしながら膨大な計算コストや、時間、空間を含んだ情報の表現に関する多くの問題が存在するため、二次元あるいは三次元空間を意識したレベルのモデルは最近始まったばかりである。

近年、計算機の急速な進歩によって Hodgkin-Huxley 方程式などの複雑な神経方程式を解くことが容易になり、この微分方程式を二次元に拡張して神経興奮の細胞体での伝播を解析 [51] する試みが見られる。また神経細胞の空間構造に注目してセルラーオートマトン(以下 CA)による神経細胞の進化、成長の研究 [52] が行われている。本章では、6 章までの研究で問題となってきた神経興奮現象の空間記述を行うための手段の一つとして、また上記のような構成的神経研究として試みている方法について説明する。ここでは従来から用いられてきた神経方程式を三次元空間における神経興奮現象を表現する。

奮伝播を記述できるように拡張する方法を提案するとともに、増加する計算量についていわゆるボトムアップ方式による三次元オートマトンの原理を利用した並列計算を行うことで、計算に要する時間を軽減する方法について議論する。またシミュレーションの結果を視覚的にとらえるために計算結果には並列化したボリュームレンダリング[53]を用いた。一般に微分方程式を用いて空間を記述しシミュレーションを行うトップダウン的方法を用いる場合には、計算量あるいは方程式の複雑さの問題から細胞膜表面の面内等方性を仮定するなど、神経細胞はある理想化された状態を仮定せざるを得ない。このためこの章では、上記のようなボトムアップ的手法を用いることで三次元空間を記述できるように拡張する。これによって方程式で問題になる多くの仮定や制限を受けずにシミュレーションを行うことが可能となることを示す。さらにこのような構成的手法を用いて神経興奮の機能的側面にどのようにアプローチすることができるかについて議論する。

## 7.2 計算モデル

ここでは、CA のアイデアを用いて神経細胞の形状をイメージした三次元空間上の物体を多数のボクセルに分割し、それぞれそのボクセル毎に計算する方法を用いる。一般に CA では各セルの状態数は有限であるが、本稿では、それぞれのセルの値は離散値ではなく連続値を持つ微分方程式解を用いてボクセルのダイナミクスを記述する。ここでは神経方程式としてよく知られている Hodgkin-Huxley 方程式(以下 H-H)を用いる。更新ルールはボクセル間相互作用に相当し、これには隣接する空間に存在する 27 近傍のセルの状態(ここでは電位)を用いる。

### 7.2.1 H-H 型空間モデル

H-H 方程式は、空間固定された 0 次元(一点)における興奮の様子を実験結果を基に数式化したもので、膜上に実在する電位依存性チャネルの挙動を統計的にとらえてい

る。この空間固定された神経軸索の方程式は、4.2.1 節で表わされる。Hodgkin-Huxley 方程式の多次元への拡張は、例えば活動電位の伝播速度一定などの条件を課して解を得る [54] 場合があるが、ここでは三次元セルラーオートマトンと同様の方法を用いて空間記述するためボクセルの座標  $(i, j, k)$  の 27 近傍のセルの電位との相互作用として記述する。すなわち式 (6) を  $\frac{dV_{(i,j,k)}}{dt}$  について解き

$$\begin{aligned} \frac{dV_{(i,j,k)}}{dt} = & \\ & \sum_{a=i-1}^{i+1} \sum_{b=j-1}^{j+1} \sum_{c=k-1}^{k+1} g(V_{(a,b,c)} - V_{(i,j,k)}) \\ & + 1/C_m \{ I(t) \\ & - \{ G_{Na}(V_{(i,j,k)}, t)(V_{(i,j,k)} - V_{Na}) \\ & + G_K(V_{(i,j,k)}, t)(V_{(i,j,k)} - V_k) \\ & + \overline{g_L}(V_{(i,j,k)} - V_L) \} \} \end{aligned} \quad (26)$$

とする。ここで、 $g$  は近傍のセルとの結合係数である。この方法は、FitzHugh-Nagumo 方程式 (以下 FHN) を用いた心臓の興奮伝播の三次元可視化モデル [55] などで用いられている。FHN 方程式は発振パターンが H-H 方程式の活動電位と類似の形を持つ [46] が、神経細胞との生理的な対応関係がないためここでは用いない。

### 7.3 空間伝播の解析

H-H 方程式の数値解析には Runge-Kutta 法を用いて主に Pentium II 450MHz (2CPU) × 8 台によって構成される PC クラスタシステムによって計算した。各々の PC は 100base-T イーサースイッチによる通常 LAN の他、Myricom 社製ギガビット級ネットワーク Myrinet [56] と、新情報開発機構の SCore システム [57] によるメッセージパッシング専用 LAN で接続され、各ノードプロセッサの OS には、Red Hat Linux 6.0 [58] を使用し (図 55)、MPI (Message Passing Interface) [59] を用いて並列計算を行った。

また本研究ではボクセル一つ一つに対してそれぞれ H-H 方程式を解くため計算コストは極めて大きいという問題がある。しかし個々のボクセルは独立して計算が可能であるため、クラスタシステムなどによる並列計算がこのモデルの高速化に極めて有効であると考えられる。この三次元空間を形成するボクセル数は、縦×横×奥行きがそれぞれ  $128 \times 128 \times 128$  の計 2,097,152 個である。これらボクセルによって三次元配列を形成し、タスクを 8 台の計算機に効率的に割り振る。このとき参照する必要のある近接したデータを送り合う必要があるため、図 54 のように配置するのが最も効率的である。すなわち、これは一つの立方体を 8 つの立方体に分割することで、コストのかかるデータの送受信量を最小にする形態である。図 54 における幅  $D$  の破線部分が個々の計算機が相互にデータを送り合うのに必要な部分となる。シミュレーション結果の可視化のボリュームレンダリングも、8 つのノードプロセッサで独立に計算し、サーバープロセッサの画面上で一つに合成することで並列化を行っている [60]。

また、この章でシミュレーションに用いる H-H 方程式の各種パラメータは全てヤリイカ軸索において一般的に用いられるもの [61] を用い、温度は 9 °C として計算した。

### 7.3.1 神経興奮伝播の三次元表示

外部電気刺激によって誘起される活動電位の伝播の様子についてシミュレーションを行う。電圧刺激は、静止電位を基準として脱分極側(正の電位の方向)へ  $35mV$  のインパルス電圧刺激を  $20msec$  の間与えている。図 56 は、空間上に存在する細長い円筒形の物体の下端から電圧刺激を加えた時の活動電位の伝播の様子を示している。ここでは円筒形の物体はヤリイカ第三次巨大軸索をイメージしている。電圧刺激は一点で与えられるため、伝播する活動電位は円筒の長軸方向だけでなく短軸方向へも伝播する複雑な形となる(図 56(a) (12msec 後))が、十分長い距離を伝播していくと(図 56(d) (102msec 後))活動電位は長軸方向への伝播のみとなるためドーナツ状となる。

### 7.3.2 複雑な物体表面を伝播する活動電位

次に、複雑な物体の表面を伝播する様子についてシミュレーションを行う。図57は、空間上に存在する球に四本の円筒形の棒を挿し中空にした形状の物体の下端の棒から電圧刺激を加えた時の興奮伝播の様子を示している。物体の形状は、細胞体(球)と、そこから伸びる樹上突起あるいは神経軸索(円筒)をイメージしているが、ここで議論する内容と本質的には関係ないためそれぞれ計算に用いるボクセルは全て同じヤリイカ軸索の定数で計算している。電圧刺激は7.3.1節と同様に、静止電位を基準として脱分極側へ $35mV$ のインパルス電圧刺激を $20msec$ 与えている。

図57(a)では7.3.1節と同様に興奮が伝播していくが、興奮が球面に達すると、極めて複雑な伝播面を作り出している(図57(b-c))。図57(d)は興奮が球体から円筒部分へと伝播しているが、これら円筒は、その球体との空間的位置関係のために、それぞれ異なるタイミングで伝播していることがわかる。

このように、7.3.1節の結果から樹上突起あるいは神経軸索は一次元近似を行うことで本質的な情報は失われないが、細胞体を含んだ神経興奮の伝播について考えるとき、神経軸索と細胞体との空間的位置関係は重要な要素となり得る。特に厳密なパルスタイミングなどを情報論の側面から研究する際には空間構造を考慮することが有効であると考えられる。

## 7.4 おわりに

この章では神経興奮現象をボクセル間相互作用として記述することによって、三次元空間上でシミュレーションを行う方法について提案した。この計算法は、計算結果の可視化技術であるボリュームレンダリングと極めて相性が良く、共に並列性の高い計算が可能であり、安価なクラスタシステムの計算機を用いることによって極めて効率よく計算できる。この方法は、計算速度の問題などから従来あまり重視されてこなかった複数の神経細胞の空間的位置関係が重要な要素となる神経素子の機能モデル

、あるいは単一細胞の膜表面のチャネル分布の不均一性などが関係する生物物理的モデルの研究への応用が可能であると考えられる。また、蛍光・偏光顕微鏡 [62, 63] などによって得た実際の神経のボリュームデータを用いることによって、神経細胞の形状や複数の細胞の空間的位置関係に関するより実際的なシミュレーションが可能であり、電気生理実験結果の検証などへの利用も可能であろう。

ところで、この章において神経方程式を解く際に用いた各ボクセル間の相互作用の項の記述についての考察はまだ十分とはいえない。すなわち厳密に実験と比較する場合には、計算に用いる最小単位であるボクセルと実体との明確な対応関係についてさらに検討を重ねる必要があると考えられる。

このモデルではボクセルの電気的活動の記述として神経方程式を用いたが、さらに微視的に見た場合、このダイナミクスは電位依存性チャネルのレベルから記述することもできる。また、より巨視的な立場から見たダイナミクスと機能的役割に関する検討として、神経纖維の伸長による三次元神経回路網の形成に関するシミュレーションも考えられる。これらについては今後検討する予定である。

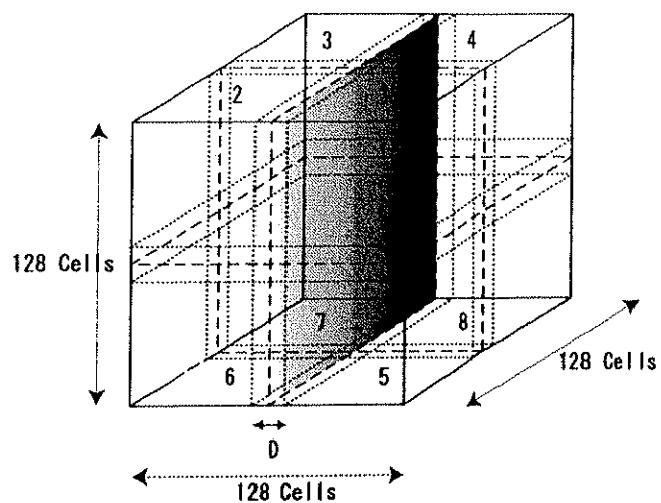


図 54: 三次元配列と各計算機との対応関係

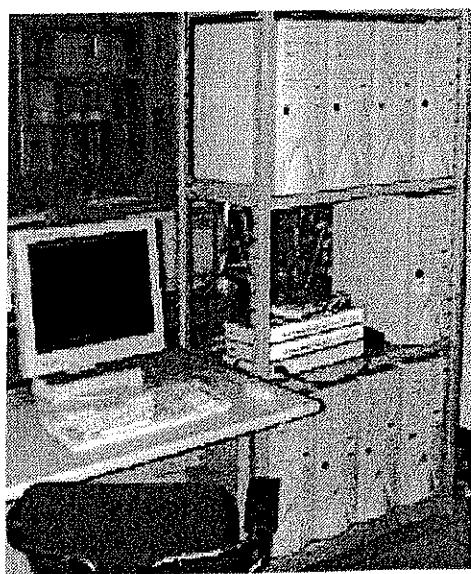


図 55: PC クラスタシステム

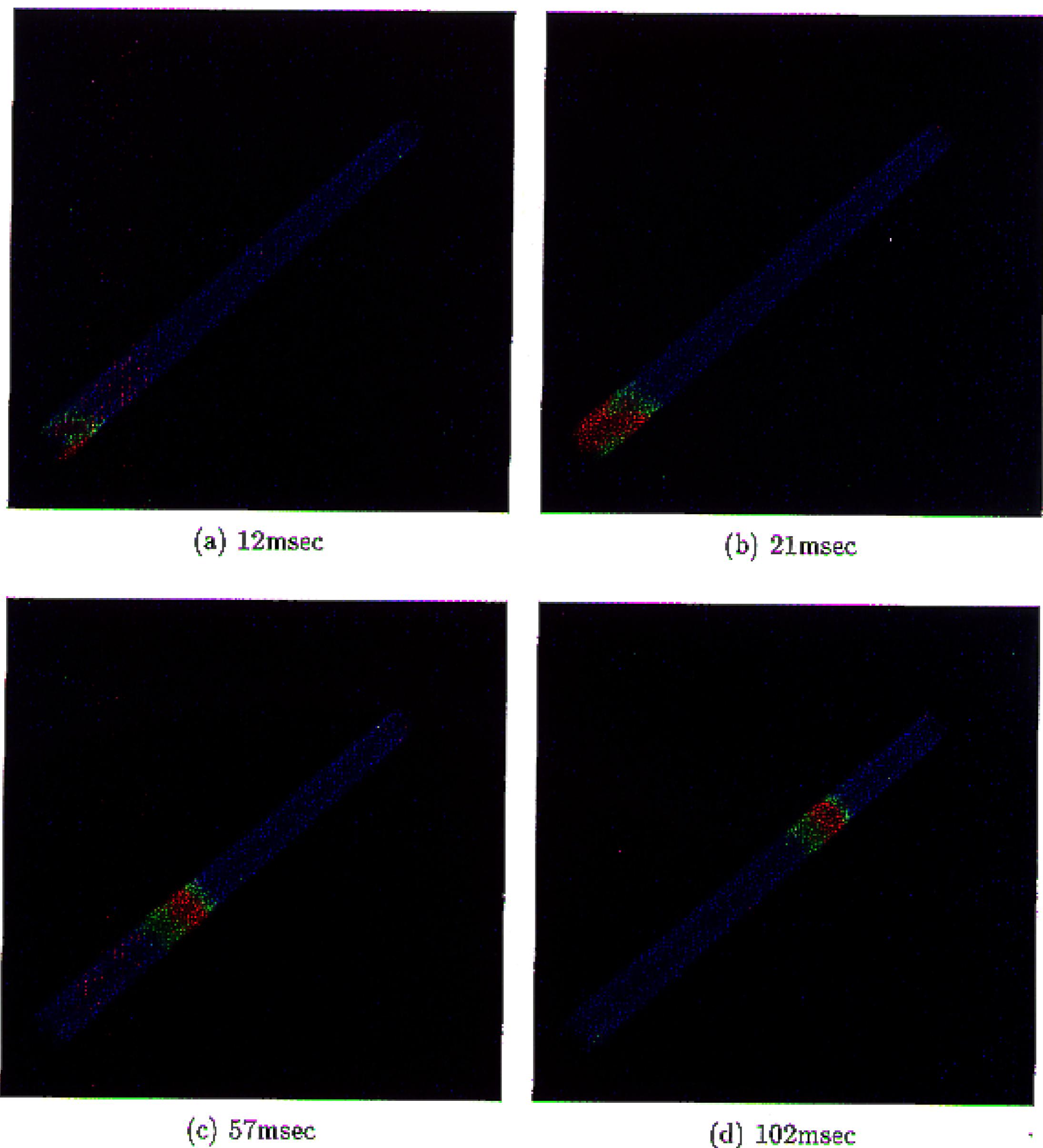


図 56: 神経興奮伝播の過程

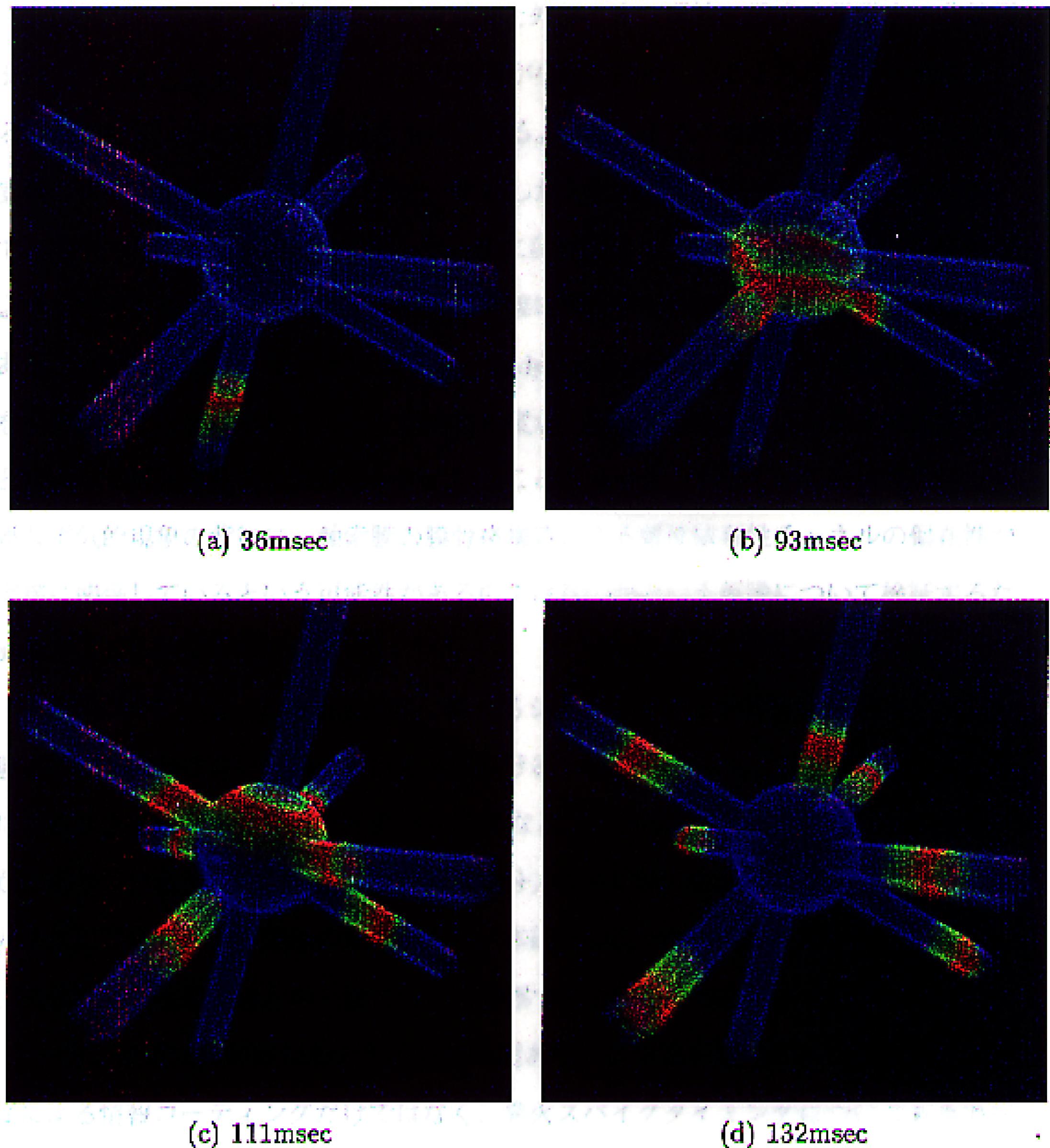


図 57: 複雑な物体表面の興奮伝播