

修 士 論 文 の 和 文 要 旨

研究科・専攻	大学院 情報理工学研究科 情報・ネットワーク工学専攻 博士前期課程		
氏 名	長谷川 勝彦	学籍番号	2031119
論 文 題 目	精緻な空間形状を持つ下オリーブ核ネットワークモデルのシミュレーション		
要 旨			
<p>現代の科学では、脳の構造が比較的良好にわかっている状況にあるものの、どのようにして意識や思考といった機能が生まれるのか、その原理はわかっていない。生体の脳を直接調査することは容易ではないが、コンピュータシミュレーションであれば様々な試みが可能となる。医療の発展のためにも、こうした技術とともに神経科学の観点から脳のメカニズムを解明する事は重要であると考えます。</p> <p>運動制御の中枢である小脳は、下オリーブ核を経由する知覚刺激によって運動制御と学習に関係する複雑スパイクを発生させる。最近の先行研究により、小脳のマイクロゾーンと呼ばれる領域に発生した複雑スパイクの同期発火が、他の領域とは逆相となって振動する協調的動作が観察された。この逆位相振動は、知覚刺激とは逆相の信号が他の脳領域から発せられていると予想されている。しかし、下オリーブ核のネットワークには、タイミング調整のための同期振動が生じている事が知られており、下オリーブ核のみで同相と逆相の信号を調整する事は可能ではないかという疑問を持った。</p> <p>そこで本研究では、精緻な形状を有する下オリーブ核のネットワークモデルを使った数値シミュレーションによって調査する事とした。まず、精緻な形状のニューロンのモデルを開発し、下オリーブ核のネットワークモデルを構築した。つぎに、そのモデルを用いたスパイクの応答実験や同期的振動実験を行いモデルの基本的な特性を確認した。さらに、二次元平面に配置したニューロンのネットワークから逆位相振動と振動に沿ったスパイクの発生が可能かを確認した。ネットワークモデルの実験により、外部刺激によって逆位相振動が確認され、振動に沿ってスパイクが生成される事を確認した。さらに、ニューロンの形状や結合の強さによって、振動同期に要する時間や、うねりの方向が調整される事を確認した。このことから、振動と同期してスパイクを発射するニューロン群が、振動のうねりの方向にあわせて移動していくことが期待されたが、それは確認できなかった。</p> <p>本研究では、下オリーブ核のネットワークモデルにおいて、ニューロンの形状の違いによって全体が同期して振動を繰り返すか、位相がずれていくのかの違いを生み出すことを明らかにした。しかし後者の場合、期待していた挙動とは異なり、膜電位の位相のずれがスパイク発射のタイミングのずれを引き起こすことはなかった。今後、その要因についてより深く検討することが必要である。</p>			

電気通信大学情報理工学研究科
情報・ネットワーク工学専攻 修士論文

精緻な空間形状を持つ
下オリーブ核ネットワークモデルの
シミュレーション

情報・ネットワーク工学専攻

学籍番号 2031119

長谷川 勝彦

主任指導教員 山崎 匡

指導教員 山本 有作

2022年2月18日

目次

第 1 章	はじめに	5
1.1	本論文の概要	5
1.2	本論文の構成	6
第 2 章	学習内容	7
2.1	脳とニューロン	7
2.1.1	神経系	7
2.1.2	ニューロン	8
2.1.3	シナプス	9
2.1.4	ギャップ結合	10
2.2	ニューロンとシナプスの数理モデル	12
2.2.1	ネルンスト電位と反転電位	12
2.2.2	Hodgkin-Huxley モデル	13
2.2.2.1	Hodgkin-Huxley モデルの発火プロセス	15
2.2.2.2	Hodgkin-Huxley モデルのレート関数と近似式	16
2.2.3	様々なイオンチャネルを持つ数理モデル	18
2.2.3.1	Connor-Stevens モデル	18
2.2.3.2	持続性ナトリウムイオンチャネル	19
2.2.3.3	カリウムイオンチャネル	19
2.2.3.4	カルシウムイオンチャネル	21
2.2.4	簡略化された 2 変数モデル	22
2.2.4.1	Hindmarsh-Rose モデル	22
2.2.4.2	μ モデル	24
2.2.5	シナプス結合	26
2.2.5.1	伝達物質活性化の受容体チャネル	26
2.2.5.2	抑制性シナプスと興奮性シナプス	27
2.2.6	ギャップ結合	27
2.2.7	空間形状を表現したニューロンのモデル	28
2.2.7.1	ケーブル方程式	28
2.2.7.2	マルチコンパートメントモデル	29
2.2.8	特別な形状を持つニューロンモデル	29
2.2.8.1	海馬 CA3 の錐体細胞	29

2.2.8.2	小脳のプルキンエ細胞	31
2.2.8.3	下オリーブ核のニューロン	33
2.2.8.4	高精細なニューロンの形態データ	37
2.3	小脳	40
2.3.1	小脳のニューロンとネットワーク	40
2.3.2	下オリーブ核のニューロンとネットワーク	40
2.4	数値計算法	44
2.4.1	ケーブル方程式の離散化	44
2.4.2	マルチコンパートメントモデルの数値シミュレーション法	44
2.4.3	前処理付き共役勾配法による連立一次方程式の求解	46
2.5	並列計算法	48
2.5.1	OpenMP	48
2.5.2	MPI	49
2.5.3	CRS 形式によるデータ配列の格納	51
第 3 章	研究内容	53
3.1	目的	53
3.2	手法	53
3.2.1	ニューロンのネットワーク	53
3.2.2	ニューロンのモデル	54
3.2.3	ネットワーク構成	54
3.2.3.1	少数のニューロンからなるネットワーク	54
3.2.3.2	900 個のニューロンからなるネットワーク	57
3.2.4	数値シミュレーション実験の流れ	58
3.2.4.1	ION モデルによるスパイクの応答実験	59
3.2.4.2	少数のニューロンからなるネットワークの実験	59
3.2.4.3	900 個のニューロンからなるネットワークの実験	61
3.2.5	ネットワークに与える外部刺激	61
3.2.6	数値計算法	61
3.2.7	実行環境	62
3.3	数値シミュレーション実験の結果	63
3.3.1	ION モデルによるスパイクの応答実験の結果	63
3.3.2	数値計算法の違いによるシミュレーション時間比較の結果	63
3.3.3	少数のニューロンからなるネットワークの実験結果	65
3.3.3.1	実験 1 のシミュレーション結果	65
3.3.3.2	実験 2 のシミュレーション結果	65
3.3.4	900 個のニューロンからなるネットワークの実験結果	68
3.3.4.1	実験 3 のシミュレーション結果	68
3.3.4.2	実験 4 のシミュレーション結果	68
3.4	考察	72

3.4.1	IO のネットワークによる複雑スパイクの逆位相同期の可能性	72
3.4.2	IO のネットワークの信号制御	72
3.4.3	シミュレーションの高速化	72
第 4 章	おわりに	74
4.1	まとめ	74
参考文献		75

第1章

はじめに

1.1 本論文の概要

神経科学 (Neuroscience) という言葉は、1970 年頃の比較的新しい時代に誕生したものであるが、脳の研究そのものは紀元前のエジプト時代にまでさかのぼる。脳は古くから人間の興味の対象となり、医学的なルーツをもつ研究対象として存在している。これまでの様々な研究によって、脳の構造は比較的よくわかってきているが、そこからどのようにして意識や思考といった機能が生まれるのか、未だにその原理はわかっていない。

近年のコンピュータの性能向上はめざましく、高速化と省エネを両立する技術や量子コンピュータの開発など、次々と技術的な壁を乗り越えて止まる事を知らない。一方で、私たちは、生まれながらにして脳という非常に優れたコンピュータを親から授かり、最先端の技術を使う事なく、自ら言語や運動、高度な思考などを身につける事ができ、その機能や働きは最新のコンピュータをも凌駕する。しかし、壊れても修理ができる工業製品とは違い、人間の脳は、脳の疾患、たとえばパーキンソン病や、脊髄小脳変性症にかかると、損傷した神経細胞のかわりに交換できる部品などなく、治療が大変難しい。そこで、より良い治療方法や手段を開発する上では、神経科学の観点から脳のメカニズムを解明する事は重要であると考えられる。

運動制御の中枢を担う小脳には、体の領域と特定の脳領域との 1 対 1 の対応であるホムンクルスのソマトトピーが存在すると言われ、その領域の単位として、小脳の表層には「マイクロゾーン」と呼ばれる縞模様の区画が存在する [1]。また、マイクロゾーンのプルキンエ細胞は、その区画ごとに知覚刺激等に由来する下オリーブ核からの信号を受け、複雑スパイク (complex spikes) を発生させる [2]。複雑スパイクは、動作の起点、強さ、向きなどの調整と、運動学習に関わるシナプス可塑性などに関係し、知覚入力から運動出力へのフィードバックに必要な信号であると言われている。オリーブ核のニューロンは様々な形状を持ち、あるニューロンは他のニューロンと樹状突起が絡み合うように、またあるニューロンは広範囲に広がった樹状突起によって他とつながるようにギャップ結合 (電気結合) によるネットワークを形成し [3]、下オリーブ核のネットワークに同期的な膜電位の振動が生じることによって小脳への信号伝達を調整する働きがあると考えられている [4]。

最近の先行研究によると、生体マウスを用いた実験において、巨視的な Ca^{2+} イメージングによって、小脳全体にわたる複雑スパイクの計測に成功するとともに、知覚神経への刺激に応じたマイクロゾーンの複雑スパイクの同期発火が、他のゾーンとは逆相となって振動する様子が確認された [5]。これまでマイクロゾーンは、それぞれ独立した反応のみが注目されていたが、この先行研究によってマイクロゾーン間の協調動作が示唆された。さらに研究では、マイクロゾーン間の逆位相振動については、下オリーブ核のネットワークには介在ニューロンが存在しないため、ゾーン内の同期のみに関与し、反転位相については直接的な知覚入力以外の逆相をもつ入力信号が関係していると考えられている。

しかし、下オリブ核は、様々な形状をもつニューロンのネットワークがあり、介在ニューロンが存在しなくても、逆位相のスパイクを発生させられるのではないか、という素朴な疑問が残る。脳やニューロンの形状には意味があり、形状の変化と脳機能の異常の間には相関があると考えられている。例えば、眼口蓋振戦と呼ばれる神経疾患を持つ患者には、肥大化した下オリブ核が確認されているように、下オリブ核が一つの形ある神経組織として存在するからには、単なる信号のフィルター以上の機能を有している可能性は否定できない。

そこで、本研究は精緻な形状を有する下オリブ核のニューロンとそのネットワークを構築し、数値シミュレーションによって調査を行うこととした。まず、マルチコンパートメントモデル [6] に、先行研究のモデル [7] のイオンチャネルを組み込んで、精緻な形状を有するニューロンのモデルを開発し、数値シミュレーションが可能な下オリブ核のネットワークモデルを構築した。つぎに、そのモデルを用いたスパイクの応答実験や同期的な膜電位振動の実験を行いモデルの基本的な特性を確認した。さらに、同期的複雑スパイクの発生に関係すると考えられている、下オリブ核の膜電位の振動に関して、2次元平面に配置したニューロンのネットワークから逆位相振動の状態を再現し、振動に沿ったスパイクの発生が可能かを確認した。

1.2 本論文の構成

本論文の構成は以下のとおりである。

第2章 2.1 節では脳に関する基礎的な事項について記した。第2章 2.2 節ではニューロンの数理モデルについて記した。第2章 2.3 節では小脳と下オリブ核の構造や機能について記述した。第2章 2.4 節では数理モデルの数値計算法について記し、第2章 2.5 節では並列計算の方法について記した。第3章では本研究の目的、手法、数値シミュレーション実験の結果、考察の順に記し、第4章で本論文のまとめおよび今後の展望について記した。

第 2 章

学習内容

第 2 章 では、2.1 節で脳に関する基礎的な事項について概説し、2.2 節ではニューロンとシナプスの数理モデルについて紹介する。2.3 節では小脳と下オリーブ核の構造や機能について説明し、2.4 節では数理モデルの数値計算法について説明する。また、2.5 節では並列計算の方法について説明する。

2.1 脳とニューロン

2.1.1 神経系

すべての哺乳類の神経系は、中枢神経系 (CNS) と、末梢神経系 (PNS) の 2 つの区分に分けられる。中枢神経系は、脳と、延髄 からなり、脳は、全哺乳類に共通する 大脳、小脳、脳幹 (中脳、延髄、橋、間脳を含む 部位) から構成されている。神経系の概略図を 図 2.1 に示す。

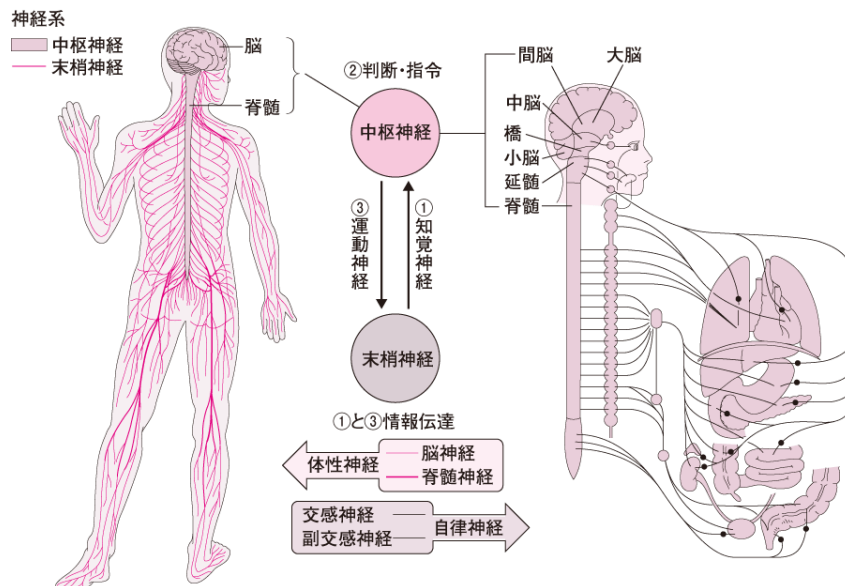


図 2.1 神経系の概要図 (出典: [8], 神経のしくみと働き)。図左は、中枢神経である脳や脊髄と、人体に張り巡らされた末梢神経との接続を表す。図右は、自律神経に関わる中枢神経と体内の臓器との接続を表す。

一般に大脳は、脳の吻側^{*1}にあり、右側の大脳半球が体の左側からの感覚を受け取り、体の左側の運動を制御する。同様に、左側の大脳半球はその反対側に対するはたらきをもつ。小脳は、大脳の後ろ側に位置し、大きさも大脳に比べると小さく見えるが、大脳半球全体と同じくらいの数のニューロンを含む。小脳は主に、大脳や脊髄と広域なやりとりをする運動制御の中核となる。大脳半球の対応とは対象的に、小脳の右側は右半身の運動に、左側は左半身の運動に関係している。脳幹は、茎状の形をした細胞と繊維の集合体であり、その一部は大脳、脊髄、小脳間の情報を中継する役割をもつだけでなく、呼吸、意識、体温調整などの生命維持機能を制御する領域であり、哺乳類の脳の最も原始的な部分とされる。脊髄は、脳幹とつながり、皮膚、関節、筋肉から脳への情報、そして逆に脳からの情報を伝える信号伝達の主経路であり、もしも伝達路が損傷した場合には、そこから先の抹消神経との情報が寸断され、筋肉の麻痺や、皮膚の知覚麻痺などが生じ、脳からのコントロールを失った状態になってしまう。言い換えると、麻痺は筋や皮膚の障害ではなく、脳によってコントロールされない事を意味する [9]。

末梢神経系は、神経系から脳と脊髄を除いたすべての部分から構成される、末梢神経系は大きく分けて、体性末梢神経系と内臓末梢神経系の2つに分類される。前者は、皮膚、関節、および髄膜筋と接続するすべての脊髄神経である。運動ニューロンの細胞体は、中枢神経系側にあるが、軸索の大部分が、末梢神経系にある。内臓末梢神経系は、自律神経系とも呼ばれ、内臓や血管、腺^{*2}をコントロールするニューロンにより構成される。内臓末梢神経系は、例えば、血圧や動脈酸素分圧のような神経系のセンサー部からの情報を中枢神経系へ伝えるとともに、中枢神経系からの心拍動を調整するための心筋収縮の速さを調整する命令などを与える働きをもつ。つまり、このような中枢神経系と体全体をコントロールするためのあらゆる情報伝達の役割を末梢神経系が担っているのである。

人間の脳を例にとると、図 2.1 に示したように、大きく大脳、小脳、脳幹などに分けられ、大脳は大脳皮質、大脳基底核、視床などによって構成されている。認知能力は主として大脳皮質の活動によることが知られており、小脳は運動制御を、視床は様々な情報の中継を行なっていると考えられている。大脳基底核は、従来は大脳皮質の運動に関する領域にのみ関連し、運動の制御に関与していると考えられていたが、現在では他の領域との関連も持ち、意思決定などの運動以外の様々な役割と関係していることが解っている。

2.1.2 ニューロン

ニューロンは脳機能の主役と言われており、脳の機能は多様なニューロンの配置と配線の中で生み出される。その形状は回路を形成し、配置や機能の分化は、情報伝達と情報処理を行うために高度化されたものとなっている。典型的なニューロンの形を 図 2.2 に示す。

ニューロンの神経細胞体 (soma) には、他の哺乳類などの細胞と同じように核が存在するが、特徴的な形状としては、細胞体から突き出したたくさんの突起が存在する。そのうちの1つが、神経軸索 (axon) と呼ばれる電気的な信号伝達の出力を担う部分で、この突起は短いもので数十 μm のものから、1 m 近くもあるものまでが存在する。そのほかの突起は、樹状突起 (dendrite) と呼ばれる電気的信号の受信アンテナのような入力を担う部分である。この樹状突起の上にはたくさんの棘突起 (spine) と呼ばれる数千から数十万を超える数の小さな突起があり、これがほかのニューロンからの電気信号を受信する部分となっている。

つまり、ニューロンは、樹状突起部分を用いて他のニューロンから様々な信号を受け取り、その信号を細胞体が新しい電気的な信号へと統合し、軸索部分を通じてほかのニューロンなどに出力するといった機能を有し

*1 ふんそく。口に近い側。

*2 体内で生成された分泌物を分泌する場所。

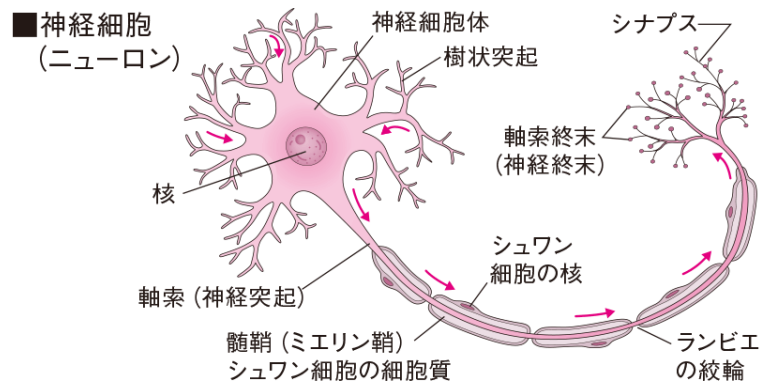


図 2.2 典型的なニューロンの形 (出典: [8]、神経の構造 - 神経細胞 (ニューロン)) ニューロンは、主に他のニューロンからの信号の受信側となる樹状突起 (dendrite)、活動電位を生成する神経細胞体 (soma)、信号の送信側となる軸索で構成されている。

ているのである。

他のニューロンへの出力を行うのは、神経終末の部分で、それはシナプスと呼ばれ、出力先のニューロンだけでなく、筋肉細胞や分泌細胞にも接触する部分となる。シナプスには、神経伝達物質とよばれる化学物質が存在し、周辺の接触部に放出されることにより、周辺のシナプスなどの細胞が受容し、新しい電気信号を生じさせることで信号を伝播させる仕組みを有している。この伝達物質を受け入れるための受容体とよばれる部分の多様性によって、信号伝達の複雑さを表現する事が可能となっている。

2.1.3 シナプス

ニューロンは、それらが結合する事で情報伝達に必要なネットワークを構成し、脳の情報処理を行なっている。本項では、ニューロン同士の結合の1つであるシナプスの生理学的な仕組みについて説明する。神経終末部にあるシナプスは、膨らんだ構造をしており別のニューロンや分泌細胞に接触している。また、シナプス性の伝達は、電気的な電位の伝播ではなく、化学伝達物質とシナプスの複雑な構造が介在している。図 2.3 の通り、活動電位の伝播がシナプス前終末へ到達し、電位依存性の Ca^{2+} チャンネルが活性化されると、末端内部に Ca^{2+} が侵入し、その濃度が上昇する。その後の信号伝播に関わる動作は以下 (1)~(4) の通りである。

- (1) Ca^{2+} 濃度上昇の作用により、化学伝達物質を内包したシナプス小胞がシナプス前膜にとりつく。
- (2) 前膜と小胞が融合し、内包している伝達物質が、シナプス前とシナプス後の間隙 (裂け目) に放出される。
- (3) 伝達物質が、間隙周辺に拡散され、シナプス後の受容体に結合する。
- (4) 伝達物質が結合すると、シナプス後のニューロンのコンダクタンス値が変化し、イオンチャンネルが開きはじめ、シナプス後に活動電位が生成される。

このように、シナプス後のイオンチャンネルは、シナプス前の伝達物質がシナプス後の受容体に結合する事によって、活性化されるのである。

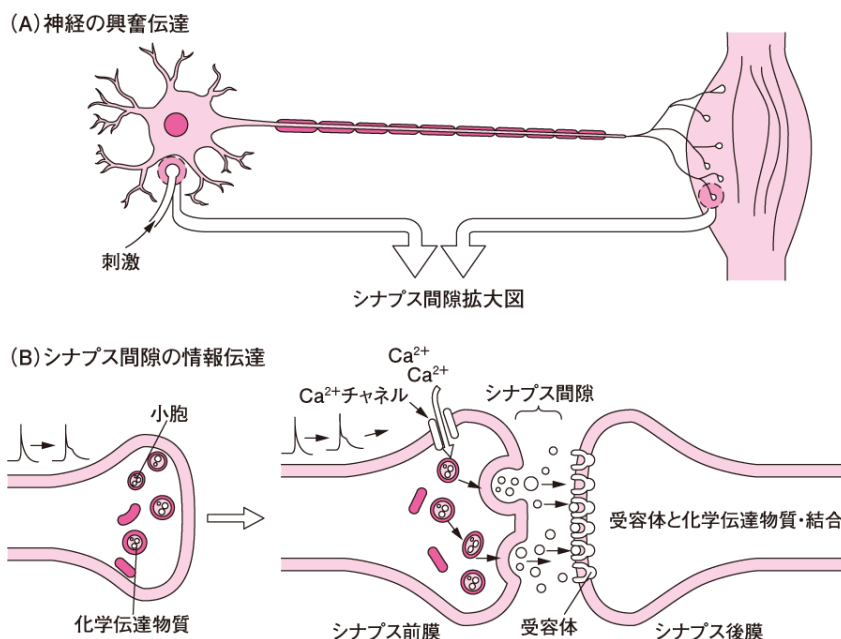


図 2.3 シナプスによる活動電位の伝播 (出典: [8]、シナプス伝達 生体機能の統御 (2) より)。(A) ニューロンの細胞体付近に刺激が与えられて神経終末部にあるシナプスへと情報伝達（活動電位の伝播）が行われる様子。(B) シナプス前とシナプス後の拡大図。シナプス前ニューロンの神経終末部から化学伝達物質が放出されてシナプス後ニューロンの受容体に結合する様子を示した模式図。

2.1.4 ギャップ結合

ニューロンは化学的な伝達物質を用いるシナプス結合の他に、ギャップ結合 (gap junction) と呼ばれる電気的な信号伝達のための結合が存在する。本項では、ギャップ結合の生理学的な仕組みについて説明する。

ギャップ結合は、図 2.4 のようにニューロン同士が非常に狭い間隔を隔てたような領域に存在し、その領域にあるコネクソン (connexon) と呼ばれるチャネルが、電流として機能するイオンの通り道となる。イオンが通過するには、結合する双方の膜電位の間で電位差が生じている必要があり、その電位差に比例して、コネクソン中央部の直径約数 nm の孔を細胞内のイオンが通過する。シナプス結合では、伝達物質が介在する形でニューロン間の信号が伝播するが、ギャップ結合では隣接した神経細胞内のイオンが直接移動する事によって伝播するという違いがある。このような伝達様式の違いから前者は化学シナプス、後者は電気シナプスとも呼ばれる。

ギャップ結合による信号伝達は、化学シナプスに比べると遅延が短く、化学シナプスが 1.0 ms から 2.0 ms^{*3} であるのに対して、ギャップ結合はほぼ遅延なく伝わる事や、伝達方向に関しては、ギャップ結合は信号伝達は双方向であり、化学シナプスは一方向であるという違いがある。また、ギャップ結合によるニューロン同士の信号の同期や、同期を伴う膜電位の振動 (同期的オシレーション) にはこれらの特性が関係しているとされる。

*3 この遅延時間の条件は常温の場合であり、温度が下がると遅延は長くなる傾向にある。

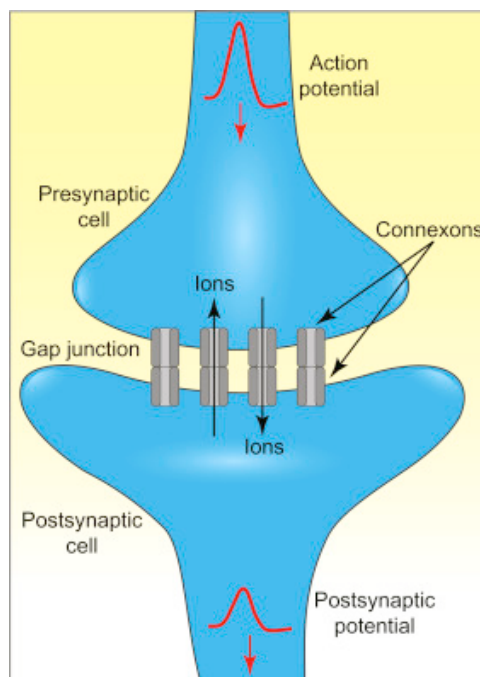


図 2.4 ギャップ結合の模式図 (出典: [10]、Figure 5.8 より)。ギャップ結合 (gap junction) で接続されたシナプス前ニューロン (presynaptic cell) からシナプス後ニューロン (postsynaptic cell) へと活動電位が、ギャップ結合を通るイオンの流れによって伝わる様子を示している。

2.2 ニューロンとシナプスの数理モデル

ニューロンの信号伝達の仕組みは、電気信号によって行われるため、電気信号の扱いを数理的に表現する事で、コンピュータ上でのモデル化やシミュレーションを可能としている。本節では、ニューロンの数理モデルについて説明する。

ニューロンの活動に関与する生理学的なメカニズムは、これまでの様々な研究の成果から多くのことが知られるようになってきており、これらの知識は、ニューロンの振る舞いを表した数理モデルを構築するために必要な情報となっている。ニューロンの1つ1つがもつイオンの出入りや分子の影響などによる生理学的な振る舞いは、非常に複雑ではあるものの、イオンの影響とそれによって生じる膜電位が生じる様子を、抵抗やコンデンサ等を用いた電気回路と等価の振る舞いとみてる事で、数理モデルとしては、微分方程式を用いて表現できる事が知られている [6]。また、理論的には、この数理モデルを、実際のニューロンのように何千組も組み合わせる事によって、相互接続されたニューロンの大規模ネットワークを表すことが可能である。一方で、ニューロンや、その大規模ネットワークのシミュレーションを行う上では、信号入力機能を担う樹状突起の空間形状に依存した振る舞いや、出力機能を担う軸索のケーブルの構造に依存した信号伝播や遅延などを考慮する事が重要であると考えられるため、ニューロンの一連の挙動を表す事ができる精密なモデルを用いる必要がある。本節では、ニューロンの膜電位に関わるネルンスト電位と反転電位に触れ、ニューロンの生理学的なイオンチャネルの仕組みを有する Hodgkin-Huxley モデルを説明し、次にそのモデルを基本構造式とした Connor-Stevens モデルと、付随する様々なイオンチャネルのモデルについて説明し、さらに簡略化された2変数モデルについて触れ、シナプス結合およびギャップ結合のモデルと、空間形状を考慮したマルチコンパートメントモデルについて説明する。

2.2.1 ネルンスト電位と反転電位

生きている細胞はすべて、細胞内が負の電位を保っている。ニューロンは、膨大な数で且つ様々なイオンや分子によって構成されており、これらのイオンや分子は、正や負の電荷を運ぶ。イオンの振る舞いに着目すると、脂質二重層 (liquid bilayer) でできた細胞膜が絶縁体となり、これがコンデンサの役割を担う事で、内部にあるたくさんの負電荷が、細胞膜の内側表面に蓄積され、膜の外側表面には正の電荷がひきつけられている状態となる。一方、この細胞膜にはイオンチャンネル (channel) と呼ばれるイオンを通す働きのある穴 (pore) がついており、さらに、イオン濃度がニューロンの外側と内側で異なる為に、チャンネルを通ってきた正のイオンは、細胞内へと拡散される一方で、外側へと排出されるポンプの機能によってイオン濃度が調整される働きをもつ。このポンプには、 Na^+ を K^+ と交換しながらニューロンの外へ排出するポンプや、 Ca^{2+} を汲み出すポンプなどがある [11]。

ここで、ニューロンに出入りするイオンの流れは、ニューロンに生じた電流として解釈する事ができる。平衡電位は、電流によって生じた膜電位として定義されており、その考えは、イオンの拡散によるニューロン内の電流を説明し、1つのイオンを通すイオンチャンネルがもたらす平衡電位は計算によって求めることができる。また、ニューロンが発火 (スパイク) と呼ばれる急峻な電位の上昇と下降を伴う動作を行わず、電位が安定している状態のことを静止膜電位という。膜電位の基本的な効果、すなわち内側と外側との電位差は、細胞膜の内側と外側の濃度の差によって得られ、以下のネルンストの式 (2.1) で表す事ができる。左辺の E は、イ

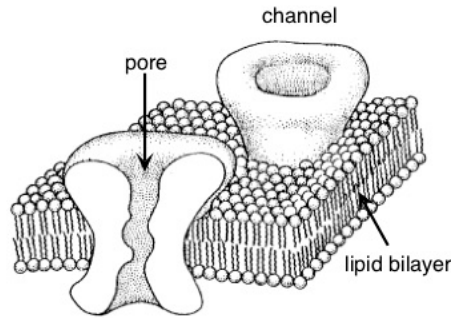


図 2.5 細胞膜の形を示した脂質二重層の模式図 (出典: [6]、Figure 5.1 A より)。図は、2つのイオンチャネル (channel) を持つ脂質二重層 (lipid bilayer) による細胞膜を表す。イオンは細胞膜の内と外の濃度差によってポンプの機能が働き、イオンチャネルの穴 (pore) を出入りする。

オンの濃度差に対応する平衡電位であり、右辺の V_T は、ボルツマン定数に絶対温度を掛けた値、 z は、イオンの価数、 $[inside]$ は細胞内のイオン濃度、 $[outside]$ は細胞外のイオン濃度を表している。

$$E = \frac{V_T}{z} \ln \left(\frac{[outside]}{[inside]} \right) \quad (2.1)$$

イオンチャネルを通るイオンの流れは、イオン電流と呼ばれる。この電流には、内側と外側に向かう流れがあり、一方通行ではなく流れの向きが反転する事がある。この現象を電位を反転電位という。反転電位は静止状態のイオン濃度差から計算することが出来るが、イオンの種類によって反転電位の値が決まっており、例えば Na^+ の反転電位は $E_{\text{Na}} = 50 \text{ mV}$ となる。静止膜電位 $E_{\text{rest}} < E_{\text{Na}}$ のとき、 Na^+ は細胞内に流入するが、外部刺激が与えられるなどして膜電位 E が $E > E_{\text{Na}}$ の状態へと変化すると、イオン電流の向きが反転して、細胞内からイオンが流出することとなる。

2.2.2 Hodgkin-Huxley モデル

Hodgkin-Huxley モデル [12] は、Alan Lloyd Hodgkin と Andrew Fielding Huxley によって開発されたシングルコンパートメント形式の数値モデルである。両氏は、ヤリイカの直径 1 mm 程度にも及ぶ、当時の実験器具に対しても十分な太さのある軸索を用いて活動電位の発生と伝播を測定し、Na、K、Cl の各イオンチャネルが膜電位に依存して開閉するということと、そのはたらきによって生じる膜電流やコンダクタンスからニューロンが発火するというメカニズムを解明するとともに、膜電位とイオンチャネルのダイナミクスを微分方程式で表す事に成功し、1963年に電気生理学の基礎を築いた功績によりノーベル医学・生理学賞を受賞している。

シングルコンパートメントモデルは、ニューロンを1つの点とみなした空間形状をもたないモデルであり、ニューロンの膜電位を、1つの変数 V によって表すモデルである。シングルコンパートメントモデルの方程式は、他のニューロンモデルと同様に、ニューロンへのイオンの流れの出入りが時間変化によってどのくらいかを表し、膜電位の変化がどう影響するかを表す。このモデルの基本的な関係を、式 (2.2) に示す。左辺の C_m は、あるニューロンの細胞膜が持つキャパシタンスを表し、 V は膜電位を、右辺の Q はイオンの流れによる

電荷量を表す。

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt} \quad (2.2)$$

この式は、膜電位の変化率と、細胞内部へとチャージされる電荷の割合が比例関係にある事を示しており、細胞膜にチャージされる電荷の変化率と、ニューロンに流れ込む電流の量は等しい事を表す。このモデルに示されている電流は、あらゆる膜とシナプス性のコンダクタンスによって生じるものだけでなく、実験的な条件において、電極を介してニューロンへと与えられる電流も含まれる。

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + \frac{I_e}{A} \quad (2.3)$$

式 (2.3) は、式 (2.2) を、単位面積当たりの電流の式に変形した方程式である。この式は、電極から与える電流を I_e 、細胞の表面積を A 、単位面積あたりのキャパシタンスを c_m とし、 i_m は、イオンチャンネルにイオンが出入りする事で発生した電流の合計を $i_m = \sum_i g_i(V - E_i)$ として表している。

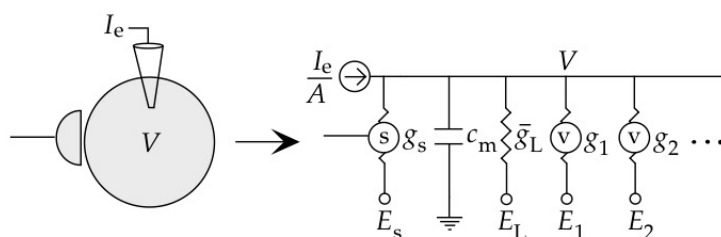


図 2.6 モデルを電気回路とみた場合の等価回路 (出典: [6]、P.162 Figure 6.2 より)。(左) 丸型は、外部刺激電流 I_e を与えられた膜電位 V を持つ 1 個のニューロンの模式図。半月型の図形は隣接する他のニューロンの接続を表す。(右) ニューロンに出入りするイオン電流や外部刺激電流、キャパシタンスの影響を等価な電気回路に置き換えた図。

Hodgkin-Huxley モデルには、図 2.6 のような等価回路と呼ばれるコンデンサや可変抵抗、固定値の抵抗が含まれた電気回路と同じ構造の等価回路で示す事ができる。

このモデルは、以下に示す膜電位とイオンチャンネルの動特性を記述する 4 つの微分方程式 とイオン電流の式によって定義される。

$$c_m \frac{dV(t)}{dt} = -i_m + I(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.5)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (2.6)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (2.7)$$

$$i_m = \bar{g}_L(V - E_L) + \bar{g}_K n^4(V - E_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h(V - E_{Na}) \quad (2.8)$$

式 (2.4) は、左辺がニューロンの膜電位に及ぼす電流の時間変化を表し、右辺第 1 項の i_m は、イオン電流を、右辺第 2 項の $I(t)$ は、シナプス入力などのニューロンへの入力電流を表している。また、式 (2.8) のパラメータ n 、 m 、 h は、レート変数（または、ゲート制御変数）と呼ばれ、イオンチャネルの開閉の状態を確率で表現可能な関数と考え、各々式 (2.5)、式 (2.6)、式 (2.7) の微分方程式によって表されている。式 (2.8) における記号とその意味や、値については、以下の表 2.1 の通りである。

表 2.1 最大コンダクタンス \bar{g}_i と反転電位 E_i

記号	値	説明
\bar{g}_L	0.3 mS/cm ²	リークコンダクタンス
\bar{g}_K	36 mS/cm ²	K ⁺ コンダクタンス
\bar{g}_{Na}	120 mS/cm ²	Na ⁺ コンダクタンス
E_L	-54.387 mV	安定電位 (静止電位)
E_K	-77 mV	K ⁺ チャンネル反転電位
E_{Na}	50 mV	Na ⁺ チャンネル反転電位

ここで、式 (2.5)、式 (2.6)、式 (2.7) に含まれる $\alpha_x(V)$ と $\beta_x(V)$ の式*4は、実験データによって得られたゲートの開閉率の関数であり、Hodgkin-Huxley のレート関数と呼ばれる電位依存の関数として表される。また、これらは、式 (2.9) と式 (2.10) の $\alpha_x(V)$ と $\beta_x(V)$ を用いた式を用いて、数値計算で取り扱いがしやすい式 (2.11) として表す事ができる。この式は、各々時定数 $\tau_x(V)$ を用いて、膜電位 $\tau_x(V)$ に対して、レート変数が指数関数的に極限值 $x_\infty(V)$ に近づく事を示している。

$$\tau_x(V) = \frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} \quad (2.9)$$

$$x_\infty(V) = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} \quad (2.10)$$

$$\tau_x(V) \frac{dx}{dt} = x_\infty(V) - x \quad (2.11)$$

2.2.2.1 Hodgkin-Huxley モデルの発火プロセス

Hodgkin-Huxley モデルの振る舞いの例として、ひとつの活動電位が発生している間の膜電位 V と、動的な変数の時間的な変化を以下図 2.7 に示す。モデルに対して活動電位を生じさせるのに先立ち、 $t = 0$ ms から電流を流したときの様子が示されている。これは、生理学的な条件に置き換えると何らかのニューロンへの刺激により電流が流れた条件と等しいものと考え事ができる。

*4 ここで、文字 x は、レート変数の文字 n 、 m 、 h の置き換えを表す。

Hodgkin-Huxley モデルでは、レート変数 m は、 Na^+ コンダクタンスの活性化を、レート変数 h は、 Na^+ コンダクタンスの不活性化率を表す。また、レート変数 n は、 K^+ 遅延整流コンダクタンスに関係する。モデルの実験では、膜電位が -50 mV に上昇するまで電流が流れた時、高速な動特性を持つレート変数 m の値が瞬間的に 0 付近から 1 付近まで上昇し、チャンネルが全開に近い状態となる。最初の段階で、レート変数 h は、0.6 近辺で、その後、わずかな時間の間に、変数 m と h の両方とも値が変化する。この段階の状態は、図のイオン電流 i_m の特性に影響する Na^+ をニューロンへ大量に流入させることとなり、それが内向きの電流となり、マイナス方向の電流パルスが発生するとともに、このパルスは、膜電位を Na^+ の平衡電位に近い -50 mV あたりまで上昇させる。

このような膜電位の脱分極化の状態は、変数 m の値の増加によってもたらされ、その結果 Na^+ コンダクタンスは活性化し、膜電位 V を上昇させる。この上昇は、変数 m の値が 0、つまりイオンチャンネルが全閉になる事によって Na^+ コンダクタンスの不活性化をもたらしこととなる。加えて、電位 V の上昇は、変数 n の値が 1 になる事によって K^+ コンダクタンスの活性化とともに、 K^+ によるイオン電流を増加させ、膜電位を負の値に戻す。そして、最後の回復段階では、変数 n 、 m 、 h の値は初期の値へと戻る調整が起こる。

ニューロンの発火間隔には、膜電位が閾値に到達した時に直ちに発火するタイミングと、発火が起こらない不応期 (Spike-Rate Refractoriness) が存在する。Hodgkin-Huxley モデルの場合には、レート変数の n 、 h を用いて不応期の効果を表現する事が可能である。

2.2.2.2 Hodgkin-Huxley モデルのレート関数と近似式

Hodgkin-Huxley モデルに用いられる イオンチャンネルのゲートの開閉率を決めるレート関数 $\alpha_x(V)$ と $\beta_x(V)$ は、ニューロンの生理学的な実験データによって得られた値を元に、熱力学の法則に基づいて式に表す事ができる。また、 $\alpha_x(V)$ が表す状態遷移の開閉率は、熱エネルギーによるバリアーによって制御されると考えられており、電荷がゲートを通過する上では、熱エネルギーによるバリアーの高さに加えて、膜電位の影響が関わると考えられている。その状態遷移は、熱の揺らぎがバリアーの高さを増加させるための確率と、ボルツマン定数 k_B に比例し、電位 V 、電荷の量と移動量を表す定数 B_α 、電荷 q 、温度 T 、を用いた関係式で表す事ができる。具体的に $\alpha_x(V)$ は、定数 A_α を用いて式 (2.12) として表し、ゲートが閉じている率 $\beta_x(V)$ は、式 (2.13) として表す。また、この 2 つの式を用いて例えばレート変数 n に関わる式 (2.10) を表すと、式 (2.14) の通り、シグモイド関数の形式である事が確認できる。

$$\alpha_x(V) = A_\alpha \exp\left(\frac{-qB_\alpha V}{k_B T}\right) = A_\alpha \exp\left(\frac{-B_\alpha V}{V_T}\right) \quad (2.12)$$

$$\beta_x(V) = A_\beta \exp\left(\frac{-qB_\beta V}{k_B T}\right) = A_\beta \exp\left(\frac{-B_\beta V}{V_T}\right) \quad (2.13)$$

$$n_\infty(V) = \frac{\alpha_n(V)}{\alpha_n(V) + \beta_n(V)} = \frac{1}{1 + \left(\frac{A_\beta}{A_\alpha}\right) \exp\left(\frac{(B_\alpha - B_\beta)V}{V_T}\right)} \quad (2.14)$$

これらの式に対して、定数 $A_\alpha = 1.22 \text{ ms}^{-1}$ 、 $A_\beta = 0.056 \text{ ms}^{-1}$ 、 $B_\alpha/V_T = -0.04 \text{ mV}$ 、 $B_\beta/V_T = 0.0125 \text{ mV}$ を与えた場合の、 α_n と β_n および n_∞ と τ_n の動特性を表した結果を図 2.8 に示す。

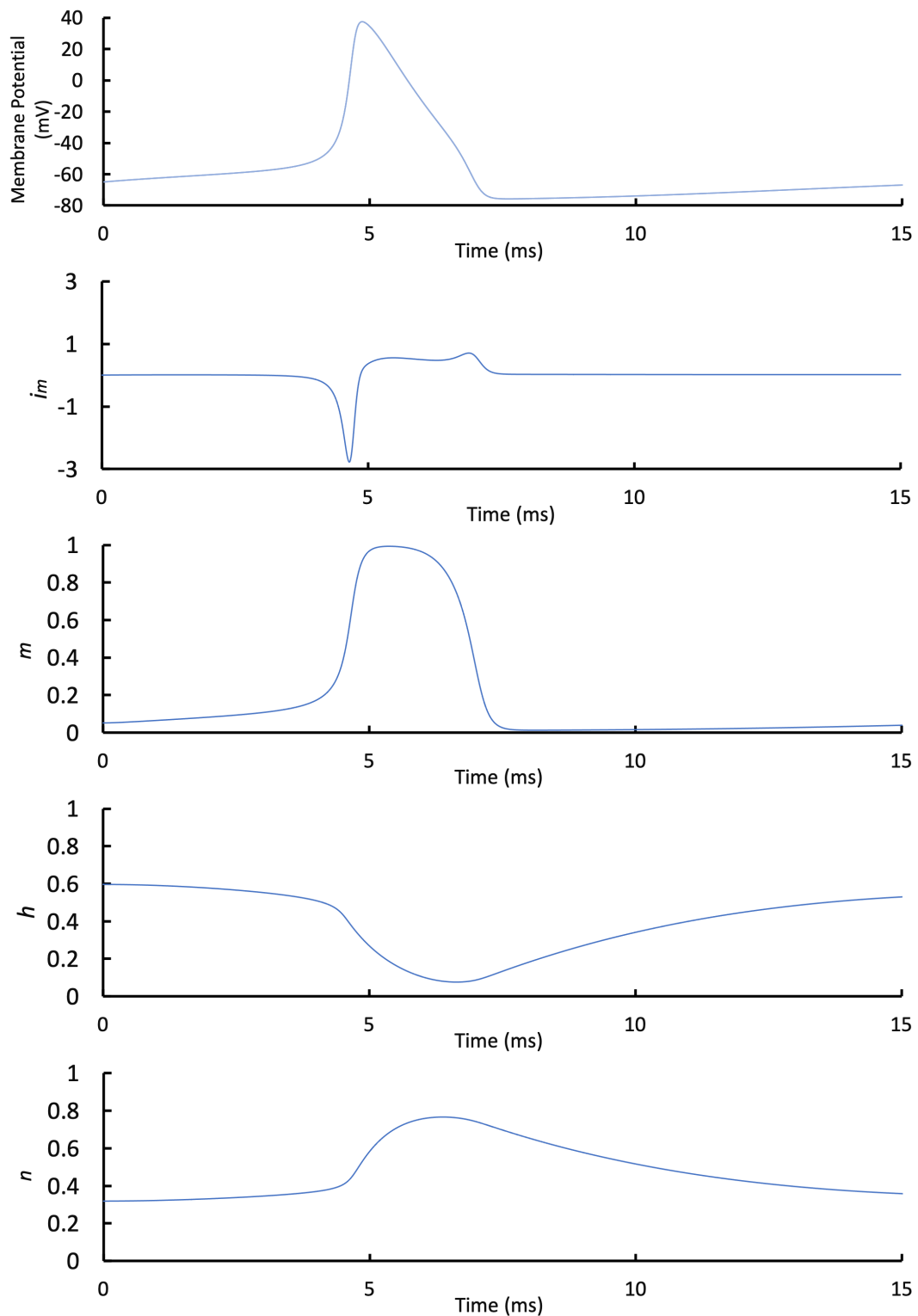


図 2.7 スパイク発火の膜電位 V に対するイオン電流 i_m (単位は μA) と、レート変数 n 、 m 、 h の動特性。上から 1 段目の縦軸は膜電位、2 段目は単位面積辺りのイオン電流、3 から 5 段目は、それぞれ、 m 、 h 、 n のレート変数の値を表す。横軸は全て経過時間を表す。

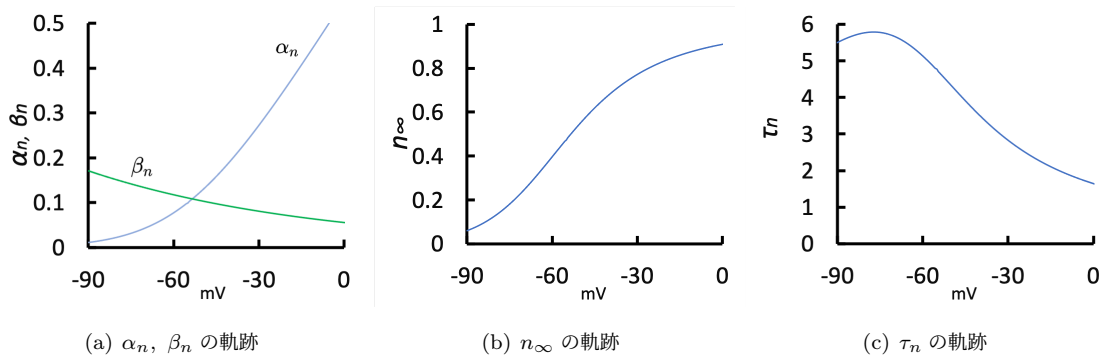


図 2.8 膜電位についてのレート変数 n の関数 α_n 、 β_n 、 n_∞ 、 τ_n の軌跡。横軸は全て [mV] の単位。(a) α_n と β_n の軌跡。縦軸は [1/ms] の単位。(b) n_∞ の軌跡。縦軸は確率値。(c) τ_n の軌跡。縦軸は時間の単位。

2.2.3 様々なイオンチャンネルを持つ数理モデル

Hodgkin-Huxley モデルで説明した 3 つのイオンチャンネル以外にも様々な種類のイオンチャンネルの存在が確認されている。活動するニューロンは、イオンチャンネルにイオンが通ることによってイオン電流が生じ、それがもととなって活動電位が生成されたり、電位の平衡状態が保たれたりすることはこれまで述べた通りであるが、様々なイオンチャンネルを含む事によってニューロンのダイナミクスはより複雑な振る舞いが可能となる。本項では、Hodgkin-Huxley モデルに含まれている以外の、イオンチャンネルを有するコンダクタンスモデルとして、Connor-Stevens モデル [6] と様々なニューロンが有するいくつかのイオンチャンネルを紹介する。

2.2.3.1 Connor-Stevens モデル

Connor-Stevens モデルは、Hodgkin-Huxley モデルと同様の、高速 Na^+ コンダクタンス、遅延整流 K^+ コンダクタンスと、リークコンダクタンスを含む。しかし、高速 Na^+ コンダクタンスと、遅延整流 K^+ コンダクタンスは、Hodgkin-Huxley モデルより反応速度が早く、故にイオン電流の応答性も早いものとなっている。また、A 電流 (A-current) と呼ばれる、過渡的な、 K^+ コンダクタンスを含んでいる。ニューロンにはコンダクタンス以外にも多種多様なものがあり、Connor-Stevens にはそのなかの 2 つを含んでいる。Connor-Stevens モデルにおけるレート変数 a 、 b は、式 (2.15) と式 (2.16) に、イオン電流は、式 (2.17) に表した通りである。なお、膜電位とレート変数 n 、 m 、 h を表す微分方程式は、Hodgkin-Huxley モデルと同じ式を用いる。

$$\frac{da}{dt} = \alpha_a(V)(1 - a) - \beta_a(V)a \quad (2.15)$$

$$\frac{db}{dt} = \alpha_b(V)(1 - b) - \beta_b(V)b \quad (2.16)$$

$$i_m = \bar{g}_L(V - E_L) + \bar{g}_{\text{Na}}m^3h(V - E_{\text{Na}}) + \bar{g}_{\text{K}}n^4(V - E_{\text{K}}) + \bar{g}_Aa^3b(V - E_A) \quad (2.17)$$

表 2.2 式 (2.17) の各パラメータ。

記号	値	説明
\bar{g}_L	0.3 mS/cm ²	リークコンダクタンス
E_L	-17 mV	安定電位 (静止電位)
\bar{g}_{Na}	120 mS/cm ²	Na ⁺ コンダクタンス
\bar{g}_K	20 mS/cm ²	K ⁺ コンダクタンス
\bar{g}_A	47.7 mS/cm ²	K ⁺ コンダクタンス (A 電流)
E_{Na}	55 mV	Na ⁺ チャンネル反転電位
E_K	-72 mV	K ⁺ チャンネル反転電位
E_A	-77 mV	A 電流の反転電位
m, h, n, a, b	レート変数の式による導出	各種レート変数

Connor-Stevens モデルは、与える電流の大きさに対して発火頻度が 0Hz から連続的に上昇するに上昇するのに対して、A 電流による影響を受け、流れていないときには、発火頻度が 0Hz から連続的に上昇し、流れている時には、閾値に達すると不連続に発火頻度が上昇する。

前者の発火の振る舞いをもつニューロンは、タイプ I と呼ばれ、Hodgkin-Huxley モデルもタイプ I である。後者は、タイプ II と呼ばれ、Connor-Stevens モデルは、タイプ I とタイプ II の両方の発火が可能である。また、図 2.9 は、Connor-Stevens モデルの発火の膜電位を示したもので、図 2.9(a) がタイプ I の様子で、図 2.9(b) がタイプ II の様子である。

2.2.3.2 持続性ナトリウムイオンチャンネル

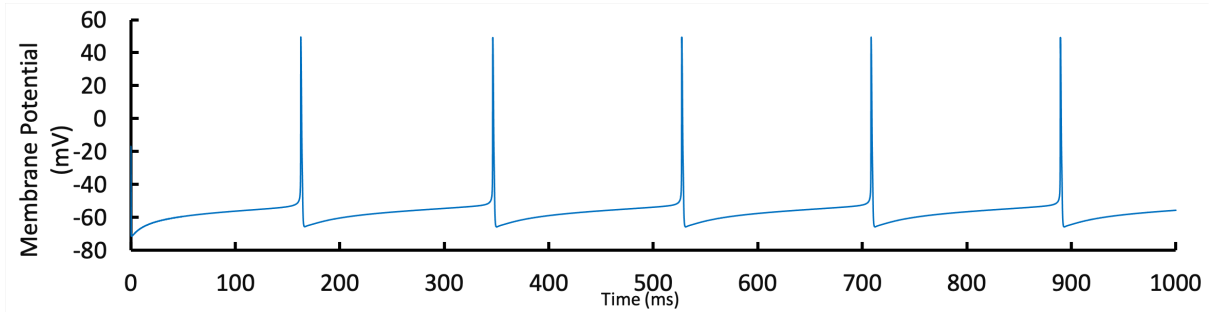
小脳のプルキンエ細胞には、10 種類の異なる電位依存性のイオンチャンネルが確認されており、その中の 1 つが、高速な Na⁺ 持続性チャンネルである。このチャンネルによるイオン電流は、細胞体におけるプラトー電位 (plateau potential) と呼ばれる特徴的な電位の振幅を引き起こすと考えられている。以下にそのイオン電流の式と、レート関数の近似式を示す。なお、式中の定数項は、先行研究 [13] によって開発されたモデルの条件より、イオンコンダクタンス \bar{g}_{NaP} は、1.0 mS/cm² (細胞体の部分) で、反転電位 E_{NaP} は、45 mV である。ここで、式 (2.18) の i_{NaP} 高速な Na⁺ 持続性チャンネルによるイオン電流を表し、 m はレート変数である。また、式 (2.19) の $\alpha_m(V)$ と $\beta_m(V)$ は、イオンチャンネルのレート関数である。

$$i_{NaP} = \bar{g}_{NaP} m^3 (V - E_{NaP}) \quad (2.18)$$

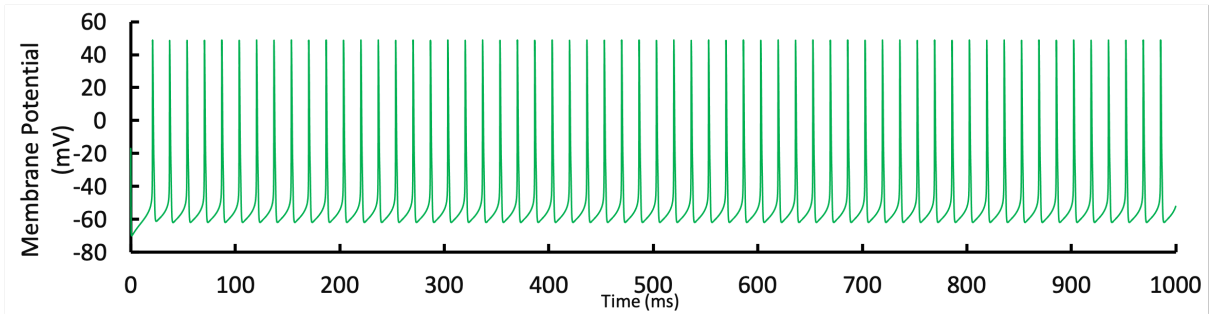
$$\alpha_m(V) = \frac{200}{1 - \exp\left(\frac{18-V}{16}\right)}, \quad \beta_m(V) = \frac{25}{1 - \exp\left(\frac{V+58}{8}\right)} \quad (2.19)$$

2.2.3.3 カリウムイオンチャンネル

K⁺ チャンネルは、ニューロンに普遍的に存在し、常に K⁺ に対する透過性をもつリークチャンネルと、多様な電位依存性の K⁺ チャンネルが存在する。リークチャンネルは、ニューロンの安定電位を維持するために関与し、



(a) タイプ I の発火



(b) タイプ II の発火

図 2.9 Connor-Stevens モデルの発火の様子。(a) モデルによるタイプ I の発火の膜電位 V (縦軸) の時間変化 (横軸)。刺激電流は、 $8.6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ を与えた。(b) モデルによるタイプ II の発火の膜電位 V (縦軸) の時間変化 (横軸)。刺激電流は、 $20.0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ を与えた。

後者は発火が発生した際に、 Na^+ チャンネルにわずかに遅れて活性化する遅延整流特性をもつため、発火後の急峻な膜電位の立ち下がりを実現する。以下の式 (2.20) は、 K^+ チャンネルの例として、Hodgkin-Huxley モデルの遅延整流特性をもつイオン電流の式を示す。

$$i_K = \bar{g}_K n^4 (V - E_K) \quad (2.20)$$

以下の式は、Connor-Stevens モデルで取り上げた過渡的な、 K^+ コンダクタンスを含む A 電流の式である。レート変数の a と b を使用しており、各々の近似式もあわせて示す。このイオン電流による膜電位の動特性は既に述べた通りである。

$$i_A = \bar{g}_A a^3 b (V - E_A) \quad (2.21)$$

$$a_\infty = \left(\frac{0.0761 \exp(0.0314(V + 94.22))}{1 + \exp(0.0346(V + 1.17))} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (2.22)$$

$$\tau_a = 0.3632 + \frac{1.158}{1 + \exp(0.0497(V + 55.96))} \quad (2.23)$$

$$b_\infty = \left(\frac{1}{1 + \exp(0.0688(V + 53.3))} \right)^4 \quad (2.24)$$

$$\tau_b = 1.24 + \frac{2.678}{1 + \exp(0.0624(V + 50))} \quad (2.25)$$

2.2.3.4 カルシウムイオンチャネル

Ca^{2+} チャネルは、ニューロンが脱分極したときに活性化され、ニューロン内に、 Ca^{2+} を取り込むとともに、内部の Ca^{2+} 依存性の仕組みの活性化に関与する。また、チャネルの開口部の状態や、存在する場所によって様々な分類がなされている。例えば、シナプスの神経伝達物質を放出するトリガーとなるのは、N 型チャネルである。この他に、L 型、T 型、P 型、Q 型、R 型などがある。例えば、L 型は、電位依存性は持続性で、比較的高い閾値で活性化する。不活性化に関しては、電位依存性プロセスではなく Ca^{2+} 依存性プロセスとして機能する。T 型は、活性化の閾値は低く、電位依存性は一過性である。P 型は型と同じように、中間的な活性化の閾値を持ち、電位依存性は過渡的かつ持続性の特徴を持つ。というように同じ Ca^{2+} に作用するチャネルでもその振る舞いは様々である。また、小脳のプルキンエ細胞においては、T 型および P 型 Ca^{2+} チャネルが存在する [13]。

Huguenard と McCormick は、Connor-Stevens モデルに対して、視床リレー細胞の実験データから一過性の Ca^{2+} コンダクタンスを追加する拡張モデルを開発している。そのイオン電流の式と、レート変数の M と H の近似式は以下の通りである。

$$i_{\text{CaT}} = \bar{g}_{\text{CaT}} M^2 H (V - E_{\text{Ca}}) \quad (2.26)$$

$$M_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{(V+57.0)}{6.2}\right)} \quad (2.27)$$

$$H_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{(V+81)}{4}\right)} \quad (2.28)$$

$$\tau_M = 0.612 + \left(\exp\left(-\frac{(V+132)}{16.7}\right) + \exp\left(\frac{(V+16.8)}{18.2}\right) \right)^{-1} \quad (2.29)$$

$$\tau_H = \begin{cases} \exp\left(\frac{(V+467)}{66.6}\right) & [V < -80 \text{ mV}] \\ 28 + \exp\left(\frac{-(V+22)}{10.5}\right) & [V \geq -80 \text{ mV}] \end{cases} \quad (2.30)$$

この拡張モデルでは、 Ca^{2+} による発火を土台として、 Na^{+} による発火のバーストを発生させることが可能である。そのバースト発火の様子を以下の図 2.10 に示す。なお式中の定数項であるイオンコンダクタンスと反転電位は、 $\bar{g}_{\text{CaT}} = 1.3 \text{ mS/cm}^2$ で、 $E_{\text{Ca}} = 120 \text{ mV}$ である。

以下の式 2.31 は、海馬 CA3 細胞の Ca^{2+} チャネルによるイオン電流 i_{Ca} の式と、式 (2.27) および式 (2.28) は、レート変数 s および r に関わるレート関数の近似式である。なお式中の定数項は、 $V_{\text{Ca}} = 140 \text{ mV}$ で、 $\bar{g}_{\text{Ca}} = 2.0 \text{ mS/cm}^2$ (細胞体の部分) である [14]。

$$i_{\text{Ca}} = \bar{g}_{\text{Ca}} s^2 r (V - V_{\text{Ca}}) \quad (2.31)$$

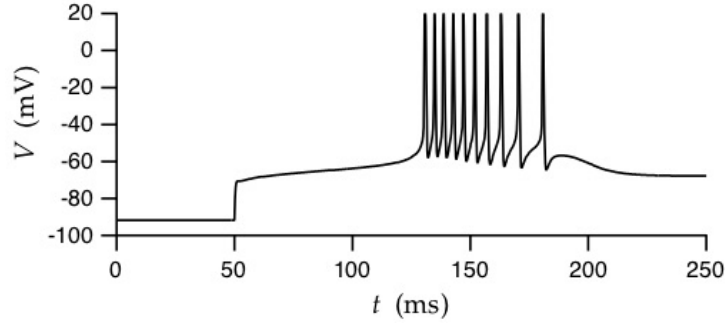


図 2.10 Connor-Stevens 拡張モデルによるバースト発火の様子 (出典: [6]、P.199 Figure 6.2 より)。縦軸は膜電位、横軸は時間経過を表す。刺激電流を与えた $t = 50$ ms からプラトー電位と呼ばれる台地状の電位の上昇が見られ、 $t = 130$ ms 近辺からスパイクのバースト発火が行われている。

$$\alpha_s(V) = \frac{1.6}{1.0 + \exp(-0.072(V - 65.0))}, \quad \beta_s(V) = \frac{0.02(V - 51.1)}{\exp\left(\frac{V-51.1}{5.0} - 1.0\right)} \quad (2.32)$$

$$\alpha_r(V) = 0.005 \quad [V \leq 0], \quad \beta_r(V) = 0 \quad [V \leq 0] \quad (2.33)$$

$$\alpha_r(V) = \exp(V/20.0)/18.0 \quad [V > 0], \quad \beta_r(V) = 0.005 - \alpha_r(V) \quad [V > 0] \quad (2.34)$$

2.2.4 簡略化された 2 変数モデル

簡略化された 2 変数モデルは、Hodgkin-Huxley モデルのような高次元の非線形微分方程式によるモデルを、2 変数の微分方程式で近似したモデルである [15]。この簡略化の目的は、高次元のモデルでは困難な振る舞いの視覚化や、分析を実現するためであり、2 変数に縮小したことにより位相面解析を使用した透過的な分析が可能となっている。簡略化された 2 変数モデルには、いくつかのモデルが開発されている。本研究では、膜電位の伝播を観察するためのニューロンのネットワークシミュレーションを実施する上で、2 変数モデルを用いたネットワークシミュレーションの構成を参考とした。次項では、2 変数モデルの例として、Hindmarsh-Rose モデル [16] と、 μ モデル [17] について説明する。

2.2.4.1 Hindmarsh-Rose モデル

Hindmarsh-Rose モデル (H-R モデル) は、第 2.2.3.1 項で説明したタイプ I のスパイクとタイプ II ニューロンのスパイクバーストの発生について研究するために開発されたモデルである。このモデルは、Connor-Stevens モデル (C-S モデル) を 2 変数モデルに改良したもので、膜電位に相当する無次元の V の関数と、変数 R の関数であり、式 (2.35)、式 (2.36)、および式 (2.37) で表される。変数 R の関数は、 K^+ イオンチャネルのレート変数 (h , n , a , b) を V についての近似式 (2.36) に置き換えたもので、さらにレート変数 m も V についての近似式 (2.37) で表現されている。パラメータについては、表 2.3 の通りである。H-R モデルは、C-S モデルに対して、単純な座標変換と変数の削減を行なっているため、イオンチャンネルのような生理学的な機能との対応は存在しないが、2 変数微分方程式でタイプ I ニューロンとタイプ II ニューロンの両方の活動電位を表現する事ができる。

$$\begin{cases} C \frac{dV_j}{dt} = -m_\infty(V_j)(V_j - E_{\text{Na}}) - \bar{g}_K R(V_j - E_K) - \bar{g}_{\text{gap}} \sum_{nb_j} (V_{nb_j} - V_j) + I_j \\ \tau_R \frac{dR_j}{dt} = -R_j + R_\infty(V_j) \end{cases} \quad (2.35)$$

$$R_\infty(V_j) = 1.29V_j + 0.54 + 3.3(V_j - 0.18)^2 \quad (2.36)$$

$$m_\infty(V_j) = 5.36 + 17.04V_j + 16.9V_j^2 \quad (2.37)$$

尚、式 (2.35) の上の右辺第 3 項は、ギャップ結合 (2.2.6 項) による電気シナプス電流の式で、 V_{nb_j} は、後ニューロンに接続する前ニューロンの膜電位を表す。モデルの数値計算の例として、図 2.11 に、本研究で行なった、モデルの再実装実験による膜電位のプロットを示す。実験では、30 個の H-R モデルからなるネットワークシミュレータを用いた。

表 2.3 式 (2.35) の各パラメータ。

記号	値	説明
E_{Na}	0.48	Na^+ 電流の反転電位
E_K	-0.95	K^+ 電流の反転電位
\bar{g}_K	11.0	K^+ イオンコンダクタンス
C	1.0	ニューロンのキャパシタンス
τ_R	2.4	時定数
\bar{g}_{gap}	実験条件による	ギャップ結合のコンダクタンス
I_j	実験条件による	ニューロンに与える刺激電流

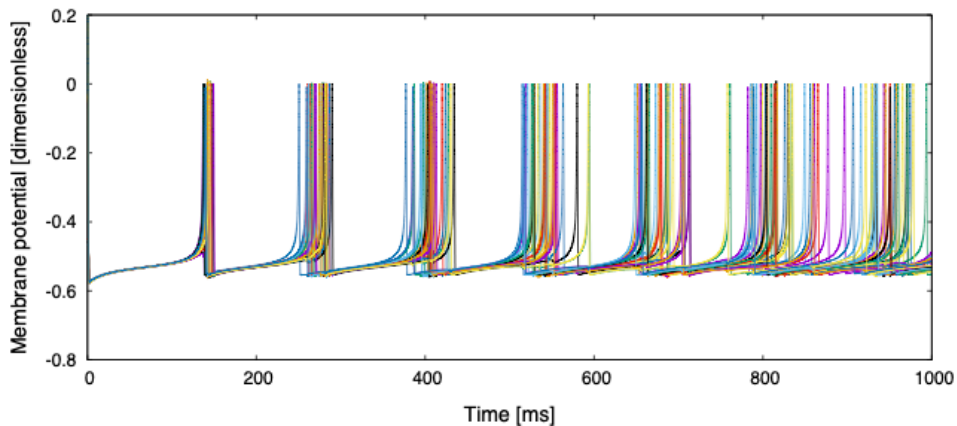


図 2.11 H-R モデルによるタイプ I ニューロンの膜電位のプロット。30 個のニューロンを直列にギャップ結合で繋ぎ、 $\bar{g}_{\text{gap}} = 0.05$ 、 $I_j = 0.08$ 、 R の初期値はランダムな値の条件で実施した。縦軸は膜電位（無次元）、横軸は時間を表す。実験開始から 1,000 ms にかけてニューロン間のシナプス電流が交換され、スパイクのタイミングが非同期となっている。

2.2.4.2 μ モデル

μ モデルは、ギャップ結合 (2.2.6 項) によって構成されたニューロンのネットワークにおけるカオスの巡回性 (膜電位の同期と非同期の間の不規則な変化) を調査するために、クラス I の 2 変数ニューロンモデルとして開発されたモデルである。このモデルは、Hindmarsh-Rose モデルのタイプ II ニューロンのスパイクのバーストの機能を削除し、タイプ I ニューロンの特性のみを残すために、変数を改良したモデルであり、膜電位を表す無次元の x と変数 y を用いて、式 (2.38) と式 (2.39) で表される。 J_i は、ギャップ結合による電気シナプス電流の式で、 x_{nb_j} は、後ニューロンに接続する前ニューロンの膜電位を表す。その他のパラメータについては、表 2.4 の通りである。このモデルについても、生理学的な機能との対応は存在しない。

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -y - \mu x^2(x - \frac{3}{2}) + I_i + J_i \\ \frac{dy}{dt} = -y + \mu x^2 \end{cases} \quad (2.38)$$

$$\begin{aligned} J_i &= \bar{g}_{\text{gap}} \sum_{nb_i} (x_{nb_i} - x_i) \\ &= \begin{cases} \bar{g}_{\text{gap}}(x_2 - x_1) & (i = 1) \\ \bar{g}_{\text{gap}}(x_{i+1} + x_{i-1}) & (i = 2, \dots, N-1) \\ \bar{g}_{\text{gap}}(x_{N-1} - x_N) & (i = N) \end{cases} \end{aligned} \quad (2.39)$$

表 2.4 式 (2.38)、(2.39) の各パラメータ。

記号	値	説明
μ	実験条件による	μ モデルの特徴を決めるパラメータ
\bar{g}_{gap}	実験条件による	ギャップ結合のコンダクタンス
I_i	実験条件による	ニューロンに与える刺激電流

モデルの数値計算の例として、図 2.12 に、本研究で行なった、モデルの再実装実験によって得た結果を示す。実験では、格子状にギャップ結合した 30×30 個の μ モデルからなるネットワークシミュレータを用いた。

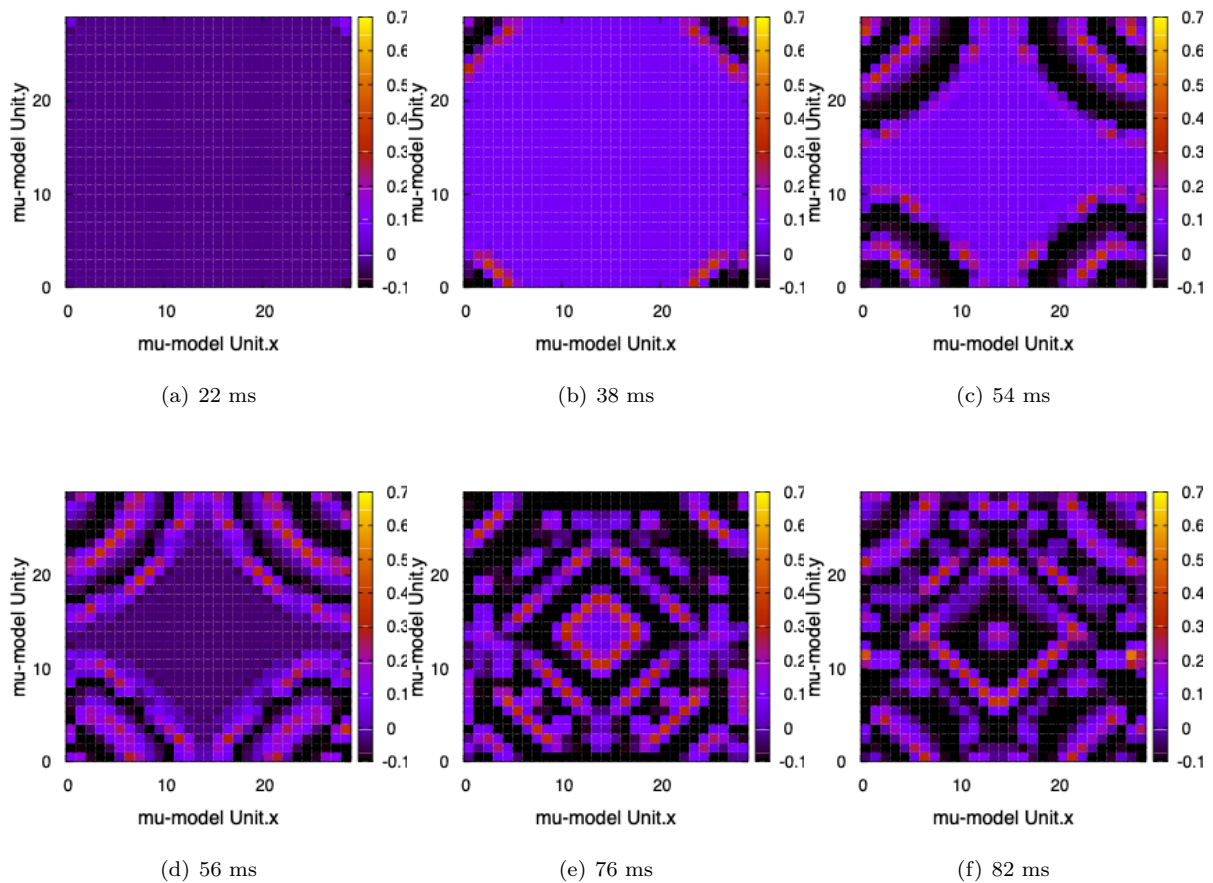


図 2.12 μ モデルの再実装実験によって得た膜電位のヒートマップの時間遷移による変化。XY 座標平面に配置した 30×30 個のニューロンを格子状にギャップ結合し、座標平面の境界部は、周期境界条件にて結合した。刺激電流は、座標 $(0, 0)$ のニューロンにのみ与えた。(a) 実験開始から 22 ms 経過時点でのヒートマップ。刺激電流を与えた座標 $(0, 0)$ と周期境界で隣接する四隅 $(0, 29)$ 、 $(29, 0)$ 、 $(29, 29)$ の周辺に膜電位の変化が確認された。(b) 実験開始から 38 ms 経過時点。ギャップ結合による電気シナプス電流の流入により座標平面の四隅から中心に向かう膜電位の変化が確認された。(c) 実験開始から 54 ms 経過時点。四隅から放射状に広がりながらさらに座標平面の中心に向かって活動電位の波が伝播。(d) 実験開始から 56 ms 経過時点。座標平面の中心に向かって活動電位の波が伝播。(e) 実験開始から 76 ms 経過時点。活動電位の波が中心に到達した。(f) 実験開始から 82 ms 経過時点。四隅から中心に向かって次々と活動電位の波が押し寄せる。

2.2.5 シナプス結合

シナプス結合は、イオンチャンネルと同じように電位依存のコンダクタンスを使ったコンダクタンスモデルを用いて数理的に表現される。これは、シナプス性コンダクタンスを g_s とすると、最大コンダクタンス \bar{g}_s と、チャンネルが開いている確率 P の積によって表され、 $g_s = \bar{g}_s P$ となる。また、チャンネルが開く確率 P は、シナプスのシナプス前と、シナプス後に現れる確率を反映した2つの条件の積で表され、 $P = P_s P_{rel}$ となる。この P_s は、シナプス前終末から、伝達物質が放出された場合の、シナプス後のチャンネルが開く確率を表す。すなわち、これは伝達物質を受け取る側のチャンネルが開く確率である。実際のニューロンの伝達物質放出の確率は、複数のシナプスが関係し、振る舞いも複雑ではあるが、 P_{rel} は、それらをすべて平均化した値としたもので、単純に伝達物質が放出される確率そのものとして扱う事ができる。

シナプス性コンダクタンスは2つに区別される。1つは、伝達物質がシナプス性のチャンネルに結合し、直接活性化したもので、これをイオンチャンネル型 (ionotropic) と呼ぶ。2つめは、性質の異なる受容体に伝達物質が結合し、細胞内の伝達経路を介して間接的にコンダクタンスを活性化したもので、代謝型 (metabotropic) と呼ばれる。イオンチャンネル型のコンダクタンスは、代謝型のコンダクタンスに比べて高速に活性化と非活性化を行う。また、代謝型の受容体は、チャンネルを開く事に加えて、神経細胞内の変化を持続させる事ができる。これらは、基本的に、伝達経路に関係する G タンパク質媒介の受容体と、細胞内の様々な信号伝達分子によって伝播される。その多くの物質は、セレトニン、ドーパミン、ノルエピネフリン、アセチルコリンを含んでおり、代謝型の受容体を通して作用する。これらは、神経系の機能において、受容体を活性化させるの役割をもつが、その機能がはたらいた結果により、どのような情報が伝達されるかは、受容体の性質に依存するものである。

2.2.5.1 伝達物質活性化の受容体チャンネル

シナプスの活性化に関与する受容体チャンネルは、伝達物質分子が必要数与えられるとチャンネルを開き、チャンネルを閉じる反応は、受容体から分子が取り除かれる事で行われる。これらのプロセスは、第2.2.2.2項で述べてきた、電位依存性チャンネルの開閉に類似しており、チャンネルが開く確率 P_s が時間とともにどのように変化するかという条件で考えると、式(2.40)のようにレート変数と同じような式として表すことができる。この式では、チャンネルが開くために必要な分子数を k 、チャンネルを開く率を α_s とした場合、 α_s は伝達物質の濃度に依存し、周辺の濃度が [transmitter] である場合には [transmitter]^k に比例した値となり、 β_s はチャンネルが閉じる率で、通常は定数が与えられる。

$$\frac{dP_s}{dt} = \alpha_s(1 - P_s) - \beta_s P_s \quad (2.40)$$

また、チャンネルが開く確率 P_s の減衰は、式(2.41)によって表す事ができる。この式の τ_s は減衰の時定数であるが、シナプスの伝達物資の種類等によってその定数が異なる。また、シナプス伝達に関するシナプス電流は、式(2.42)となる。この式の V は、シナプス後ニューロンの膜電位、 E_s は、シナプス電流 i_s の反転電位を表す。

$$\tau_s \frac{dP_s}{dt} = -P_s \quad (2.41)$$

$$i_s = \bar{g}_s P_s (V - E_s) \quad (2.42)$$

2.2.5.2 抑制性シナプスと興奮性シナプス

シナプスによる信号の伝播は、シナプス前からシナプス後に伝わった時、その種類によって強められるものと弱められるものがある。信号が弱められる抑制性シナプス後電位を生じさせるシナプスは、抑制性シナプスと呼ばれる。また、抑制性とは反対に、シナプスによる信号の伝播が強められる興奮性シナプス後電位を生じさせるシナプスは、興奮性シナプスと呼ばれる。また、興奮性シナプス前電流によるシナプス後細胞の膜電位の変化は、興奮性シナプス後電位と呼ばれる。抑制性シナプス前電流によるシナプス後細胞の膜電位の変化は、抑制性シナプス後電位と呼ばれる。次に、代表的な伝達物質を幾つか紹介する。グルタミン酸と GABA^{*5} は、脳内の主要な興奮性と抑制性の伝達物質であり、双方とも、イオンチャンネル型と代謝型として作用する。

グルタミン酸における主要なイオンチャンネル型の受容体の型は、AMPA^{*6}と NMDA^{*7}と呼ばれる。この AMPA と NMDA 受容体は、共に、0 mV 周辺で反転電位となるイオン電流を再現する。この AMPA によるイオン電流は、高速に活性化と非活性化を行う特徴をもつ。

一方、NMDA 受容体は、活性化は遅い傾向にあり、非活性化は、それよりもゆっくり行われえる。加えて、NMDA 受容体は、強い電位依存性があり、AMPA 受容体よりも、Ca²⁺ に対して浸透性が高いとされる。GABA は、脳内で 2 種類あり。各々が重要な抑制性コンダクタンスを活性化する。1 つは、GABA_A 受容体であり、これは比較的 高速なイオンチャンネル型の Cl⁻ コンダクタンスを再現する。もう 1 つは、GABA_B 受容体であり、こちらは代謝型で、ゆっくりと持続する K⁺ コンダクタンスを再現する。このように、伝達物質にはいくつかの種類があるが、NMDA の場合を例として数理モデルを考えた場合、これを式 (2.43) に書き換えると、この式の $G_{\text{NMDA}}(V)$ は、シナプス後ニューロンが、その反転電位に近づいたときに、NMDA 受容体が Mg²⁺ イオンによって遮断されるということをモデル化した式 (2.44) を用いる形となる。

$$i_{\text{NMDA}} = \bar{g}_{\text{NMDA}} G_{\text{NMDA}}(V) P(V - E_{\text{NMDA}}) \quad (2.43)$$

$$G_{\text{NMDA}} = \left(1 + \frac{[\text{Mg}^{2+}]}{3.57 \text{ mM}} \exp\left(-\frac{V}{16.13 \text{ mV}}\right) \right)^{-1} \quad (2.44)$$

2.2.6 ギャップ結合

ギャップ数理モデルの例として以下に、Hodgkin-Huxley モデルの式 (2.8) に組み込まれたギャップ結合の式 (2.45) を示す [18]。式 (2.45) の第 4 項 I_{ext} は外部刺激による電流、第 5 項 I_{syn} はシナプス電流、第 6 項 I_{gap} はギャップ結合による電流を表している。

$$i_i = \bar{g}_L (V - E_L) + \bar{g}_K n^4 (V - E_K) + \bar{g}_{\text{Na}} m^3 h (V - E_{\text{Na}}) + I_{\text{ext}} + I_{\text{syn}} + I_{\text{gap}} \quad (2.45)$$

*5 γ -アミノ酪酸。伝達物質のひとつで、中枢神経系では、主に海馬、小脳、脊髄などに存在する。

*6 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸。AMPA 型グルタミン酸受容体は、中枢神経系に広く分布し、記憶や学習に大きく関与すると考えられている。

*7 N-メチル-D-アスパラギン酸。NMDA 型グルタミン酸受容体は、記憶や学習、神経細胞死などに深く関与すると考えられている。

$$I_{\text{gap}, ij}(t) = \bar{g}_{\text{gap}, ij}(V_i(t) - V_j(t)) \quad (2.46)$$

式 (2.46) は、ギャップ結合によってニューロンに流れ込む、或いは流れ出す電流を表している。この式の、 $V_i(t)$ は電気シナプスの後ニューロンの膜電位であり、 $V_j(t)$ は、そこに接続される前ニューロンの膜電位であるから、この間に生じる電流の大きさはその電位差とこの結合のコンダクタンス $\bar{g}_{\text{gap}, ij}$ の大きさによって調整されることとなる。

$$I_{\text{gap}, i}(t) = \sum_i \bar{g}_{\text{gap}, ij}(V_i(t) - V_j(t)) \quad (2.47)$$

1つのニューロンに対するギャップ結合の相手は複数のニューロンになる場合もある。式 (2.47) の $I_{\text{gap}, ij}$ は、電気シナプスの後ニューロンに対してギャップ結合し、そこに流れ込む電流の合計を表しており、特にシングルコンパートメントモデルのように、ニューロンの空間形状を表現しないモデルを扱う場合には、必然的に式 (2.47) が用いられる事となるが、精緻な空間形状を表現したモデルでは前ニューロンとの接続位置を考慮したギャップ結合が可能である（これは、シナプス結合の場合でも同様である）。次項では、空間形状を表現したニューロンのモデルであるマルチコンパートメントモデルについて説明する。

2.2.7 空間形状を表現したニューロンのモデル

ニューロンの主要構造は、樹状突起、細胞体、軸索 からなり、ニューロンの種類の違いだけでなく同じ種類のニューロンであっても様々な空間形状を有している。また、ニューロンは、外部から樹状突起のどこかに、あるいは複数の場所に刺激が与えられると、細胞体でその信号が統合され、軸索を通してその端部にあるシナプスへ伝わる。この時に、膜電位は、ニューロン全体で均一ではなく、入力を受けてからシナプスへ出力されるまでに、時間の遅れと、伝送路のコンダクタンスの違いなどにより減衰が生じてスパイクの振幅が変化する。そのような空間形状を意識したダイナミクスを表現する数理モデルとして、マルチコンパートメントモデルと、そのモデルの元となる伝送路上を減衰しながら伝わる膜電位の計算方法であるケーブル方程式について説明する。

2.2.7.1 ケーブル方程式

活動電位による電気信号は、樹状突起や軸索部分の細長いケーブル状の構造を伝わると信号の減衰や遅延が発生する。その伝播の様子を数学的に解釈したものが、ケーブル理論と呼ばれている。ケーブル方程式 (2.48) は、この理論に基づき、その入力から出力に至るまでの経路を細長いケーブル構造にみたてて、時間と位置に依存した電位の式で表した偏微分方程式による式である。ニューロンの形状にこれを適用すると、空間の方向は、樹状突起や軸索のケーブルはとても細く、断面方向の電位の変化量はケーブルの縦方向の電位の変化量と比較して無視できるほど小さいとみなせるので、ケーブルに沿った縦方向の空間座標 x 、時間を t とした上で、偏微分方程式 $V(x, t)$ として表されている。式 (2.48) は、図 2.13 の上下方向を断面方向と考え、左右の方向の縦方向としたときの、ケーブルひと区間あたりの抵抗を R_L 、ケーブル区間長 x 、半径 a 、細胞内抵抗 r_L 、断面積 πa^2 とし、膜抵抗を r_m 、時刻 t 位置 x に生じる電流を $v(x, t)/r_m$ としている。

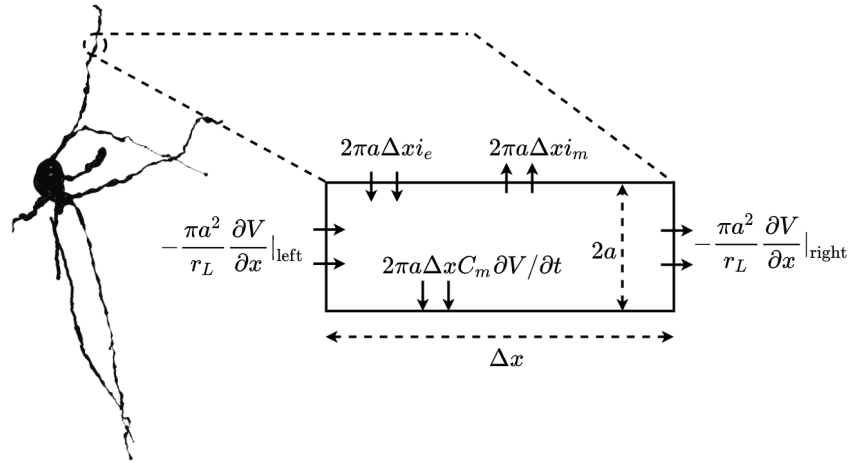


図 2.13 ニューロンのケーブルセグメントに対してケーブル方程式を適用した模式図。図左は、形状を持った生体ニューロンの模式図 (NeuroMorpho.org [19] から入手した Nora Vrieler らの研究による下オリブ核ニューロンの 3D データを用いた [20])。ニューロンの樹状突起の微小な区間 Δx の長さを 1 セグメントとして、ケーブル理論を適用する。図右は 1 セグメントに影響する膜電位等の変化の要素を表したものの。ニューロンの太さは限りなく小さく電位の変化量は無視できるため、ケーブルの長軸方向に対して計算を行う。

$$c_m \frac{\partial v(x, t)}{\partial t} = \frac{a}{2r_L} \left(\frac{\partial^2 v(x, t)}{\partial x^2} \right) - \frac{v(x, t)}{r_m} \quad (2.48)$$

2.2.7.2 マルチコンパートメントモデル

シングルコンパートメントモデルでは、ニューロンを空間形状を持たない点のモデルとして考え、コンデンサや抵抗が含まれた電気回路と同じ構造の等価回路として表す事ができた。マルチコンパートメントモデルでは、ケーブル方程式 (2.48) を導入することにより樹状突起や軸索などの形状を等価回路に置き換え、ニューロンの形状に沿った形で精密な膜電位の計算を実現するモデルである。このモデルの膜電位を数値計算する上では、図 2.14 のようにモデル化されたニューロンを、別々のコンパートメント (区画) に分割し、連続した膜電位 $V(x, t)$ を異なるコンパートメント内の電位として近似し、さらに隣接するコンパートメントから流れる電流から膜電位の変化量を求め、それらを足し合わせる事で求めることができる。また、式 (2.48) の右辺第 2 項には、Hodgkin-Huxley の式を拡張した、コンパートメントに含まれるイオン電流や刺激電流等の式が含まれることとなる。ケーブル方程式の数値計算のための離散化については、第 2.4.1 項にて説明する。

2.2.8 特別な形状を持つニューロンモデル

2.2.8.1 海馬 CA3 の錐体細胞

海馬 (hippocampal) は、脳の記憶や空間学習能力に関わる脳の器官であり、大脳の側頭葉内側にある。海馬は、歯状回 (gyrus dentatus)、CA1、CA2、CA3 という領域に分けられているが、CA1、CA2、CA3 には、錐体細胞 (pyramidal cell) と呼ばれるニューロンが存在する [21]。CA3 の錐体細胞は、Roger D. Traub らによって、マルチコンパートメントモデルが開発されている [22]。このモデルは、18 個の樹状突起と 1 個の細胞体からなる合計 19 個のコンパートメントで表され、6 種類のイオンチャネルを有する。一般的なニュー

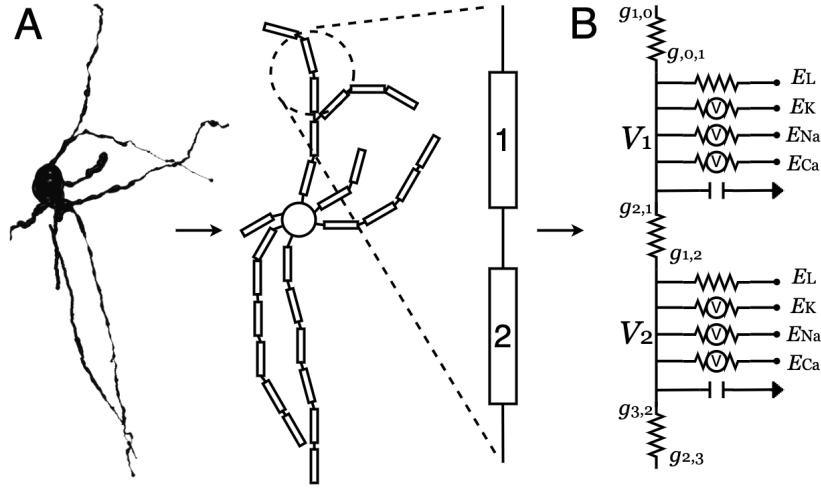


図 2.14 ニューロンの構造をマルチコンパートメントモデルへと近似する流れ。(A) 実際のニューロンの形状をコンパートメントに置換 (図左は、形状を持った生体ニューロンの模式図 NeuroMorpho.org [19] から入手した Nora Vrieler らの研究による下オリブ核ニューロンの 3D データを用いた [20])。 (B) コンパートメントの等価な電気回路。

ロンは、樹状突起が分岐のある形状を有するが、このモデルの形状は図 2.15 のように樹状突起の分岐が省略されており、細長い線のような構造となっている。

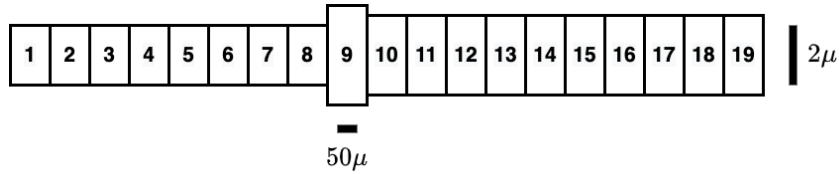


図 2.15 Traub らによるマルチコンパートメントモデルの模式図。樹状突起と細胞体を有するモデル。樹状突起の分岐が省略されている。左端の 1 番から 8 番目のコンパートメントが基底樹状突起 (basilar dendrite)、9 番目が細胞体 (soma)、10 番目から 19 番目が先端樹状突起 (apical dendrite) を表しており、細胞体の半径は太く、両側の樹状突起は細い形状となっている。

このモデルの基本式であるマルチコンパートメントモデルの式には、式 (2.48) を用いる。また、その右辺第 2 項目には、コンパートメント k に発生するイオン電流を表した以下の式 (2.49) を用いる。

$$\begin{aligned}
 I_{\text{ionic}, k} = & g_{L, k}(V_k - V_{\text{leak}}) + I_{\text{synaptic}, k} + \bar{g}_{\text{Na}} m_k^2 h_k (V_k - V_{\text{Na}}) + \bar{g}_{\text{Ca}} s_k^2 r_k (V_k - V_{\text{Ca}}) \\
 & + \bar{g}_{\text{K(DR)}} n (V_k - V_{\text{K}}) + \bar{g}_{\text{K(A)}} ab (V_k - V_{\text{K}}) + \bar{g}_{\text{K(AHP)}} q (V_k - V_{\text{K}}) \\
 & + \bar{g}_{\text{K(C)}} c \times \min\left(1, \frac{\chi_k}{250}\right) \times (V_k - V_{\text{K}}) - I_{\text{injected}, k}
 \end{aligned} \tag{2.49}$$

$$\frac{d\chi_k}{dt} = -\phi_k I_{\text{Ca}, k} - \beta_\chi \chi_k \tag{2.50}$$

式 (2.49) の、第 1 項の $g_{L, k}$ は、リークコンダクタンスで、その後の K(DR)、K(A)、K(HP)、K(C) を含む項は、それぞれ動特性が異なる K^+ による電流項を表しており、順に 遅延整流型電流、長期 Ca^{2+} 依存 AHP 電流、短期 Ca^{2+} および電位依存電流と呼ばれる。この K(C) を含む、右辺第 8 項は、コンパートメント内の Ca^{2+} 濃度 χ によって短期的に変化する電流となっており、 χ_k は、式 (2.50) によって表される。尚、式 (2.50) のその他のパラメータは、表 2.5 の通りである。

このモデルは、2.2.3.4 項で説明した Ca^{2+} イオンチャネル含んでいるため、タイプ II ニューロンのバースト発火を生じる。図 2.16 は、Traub らのモデルを再実装したシミュレータによる、バースト発火実験から得られたプロットである。

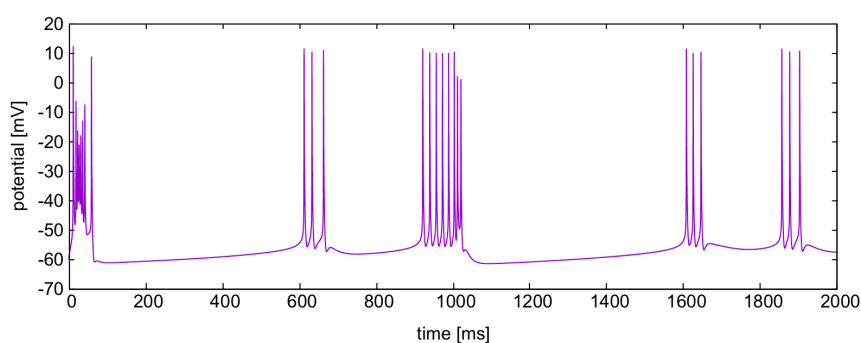


図 2.16 CA3 細胞モデルの再現実験によるスパイクの結果 (細胞体に 0.4nA の刺激電流を与えた場合)。横軸は時間、縦軸は膜電位を表す。開始直後から 2,000 ms の間にかけて 5 回のバースト発火が記録された。

表 2.5 海馬 CA3 錐体細胞のモデルの式 (2.50) の各パラメータ

記号	説明
χ_k	コンパートメント k の Ca^{2+} イオン濃度
β_χ	χ の減衰に関わる 1 時の反転時定数 $\beta_\chi = 0.075 = 1/13.33 \text{ ms}^{-1}$ が与えられる
ϕ_k	コンパートメント k の Ca^{2+} 電流を Ca^{2+} 濃度に変換するための定数 7,769 ($k = 1, 2, \dots, 7$), 34,530 ($k = 8$), 17,402 ($k = 9$), 26,404 ($k = 10$), 5,941 ($k = 11, 12, \dots, 19$)
$I_{Ca, k}$	コンパートメント k の Ca^{2+} 電流

2.2.8.2 小脳のプルキンエ細胞

小脳 (cerebellum) のプルキンエ細胞 (Purkinje cell) は、Erik De Schutter らによって、マルチコンパートメントモデルが開発されている [13]。特に、樹状突起部分を精密に再現しているモデルであり、コンパートメント数は、1,600 に及ぶ。また、Hodgkin-Huxley 方程式によって記述された 10 種類の異なるイオンチャネルを含んでいる。

Erik De Schutter らのモデルのケーブル方程式の部分は、式 (2.48) と同じである。イオン電流 $i_{ionic, k}$ の

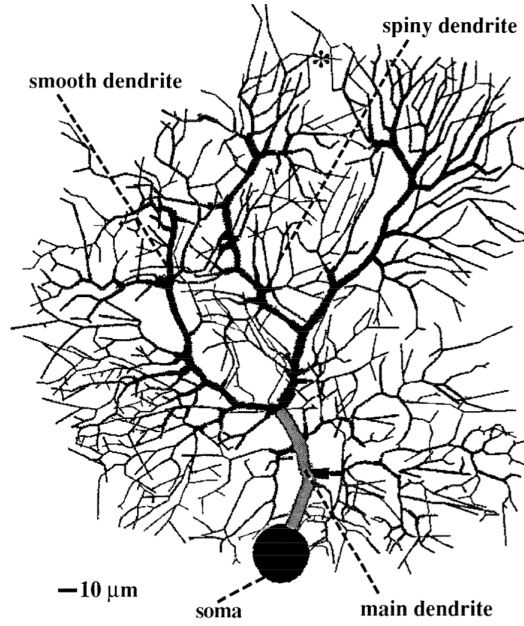


図 2.17 Erik De Schutter らによるマルチコンパートメントモデルの模式図 (出典: [13] Fig. 1 より)。モデルは、1 個の細胞体と、1,599 個の樹状突起のコンパートメントによって構成されている。樹状突起部分は、3 種類の樹状突起 (smooth dendrite, spiny dendrite, main dendrite) の形状が精密に表現されている。

式には、Hodgkin-Huxley 式を拡張した、2 種類の Na^+ 電流 (NaF, NaP) と、2 種類の Ca^{2+} 電流 (CaT, CaP)、6 種類の K^+ 電流 (Kh, Kdr, KM, KA, KC, K2) が組み込まれており、イオン電流の式 (2.51) と電位依存のレート関数の式 (2.52)、式 (2.53)、 Ca^{2+} 濃度によって変化するレート変数の式 (2.54)、および表 2.6 と表 2.7 のパラメータの組み合わせによって表される*8。

$$i_{\text{ionic}, k} = \bar{g}_L(V_k - V_{\text{leak}}) + \sum_w i_{\text{ionic}_w, k}, \quad i_{\text{ionic}_w, k} = \bar{g}m^p h^q z^r (V_k - V_w) \quad (2.51)$$

$$\frac{\partial x}{\partial t} = \alpha_x(1 - x) - \beta_x x \quad (2.52)$$

$$\alpha_x(V_k, t) = \frac{A}{B - \exp\left(\frac{V_k + C}{D}\right)}, \quad \beta_x(V_k, t) = \frac{E}{F - \exp\left(\frac{V_k + G}{H}\right)} \quad (2.53)$$

$$\frac{\partial z}{\partial t} = \frac{z_\infty - z}{\tau_z}, \quad z_\infty = \frac{1}{1 + \frac{A}{[\text{Ca}^{2+}]}}, \quad \tau_z = B \quad (2.54)$$

このモデルも、タイプ II ニューロンのバースト発火を生じる。図 2.18 は、De Schutter らの実験によるバースト発火実験から得られたモデルの膜電位のプロットである。

*8 式中の反転電位を表す V_w の記号 w は、各イオンチャネルの記号 NaF, NaP, CaT, CaP, Kh, Kdr, KM, KA, KC, K2 に置き換えられる。また、記号 x は、レート変数の m と h に置き換えられる。さらに、Kh, Kdr, KM のレート変数については、別の近似式によって表される。

表 2.6 プルキンエ細胞のモデルの式 (2.51)、(2.53)、(2.54) の各パラメータ

記号	V_w	レート変数	指数 (p, q, r)	A	B	C	D	E	F	G	H
NaF	45	m	3	35.0	0	5	-10.0	7.0	0	65	20.0
		h	1	0.225	1	80	10.0	7.5	0	-3	-18.0
Nap	45	m	3	200.0	1	-18	-16.0	25.0	0	58	8.0
CaP	135	m	1	8.5	1	-8	-12.5	35	1	74	14.5
		h	1	0.0015	1	29	8.0	0.0055	1	23	-8.0
CaT	134	m	1	2.60	1	21	-8.0	0.180	1	40	4.0
		h	1	0.0025	1	40	8.0	0.190	1	50	-10.0
Kh	-30	-									
Kdr	-85	-									
KM	-85	-									
KA	-85	m	4	1.40	1	27	-12.0	0.490	1	30	4.0
		h	1	0.0175	1	50	8.0	1.30	1	13	-10.0
KC	-85	m	1	7.5	α_x は定数			0.110	0	-35	14.9
		z	2	4.00	10						
K2	-85	m	1	25.0	α_x は定数			0.075	0	5	10.0
		z	2	0.20	10						

表 2.7 プルキンエ細胞のモデル \bar{g} の値 ([13] PM10 Model より)

記号	細胞体	主樹状突起 (main dendrite)	その他の樹状突起
NaF	7,500	0.0	0.0
Nap	1.0	0.0	0.0
CaP	0.0	4.0	4.5
CaT	0.5	0.5	0.5
Kh	0.3	0.0	0.0
Kdr	900.0	90.0	0.0
KM	0.140	0.040	0.013
KA	15.0	2.0	0.0
KC	0.0	80.0	80.0
K2	0.0	0.39	0.39

2.2.8.3 下オリブ核のニューロン

下オリブ核のニューロン (ION) は、Jornt R. De Gruijl らによって、マルチコンパートメントモデルが開発されており [7]、本研究のモデルは、De Gruijl らのイオンチャネルを実装している。このモデルは、1 個の樹状突起と 1 個の細胞体、1 個の軸索小丘 (axon-hillock) からなる 3 コンパートメントを有する。また、

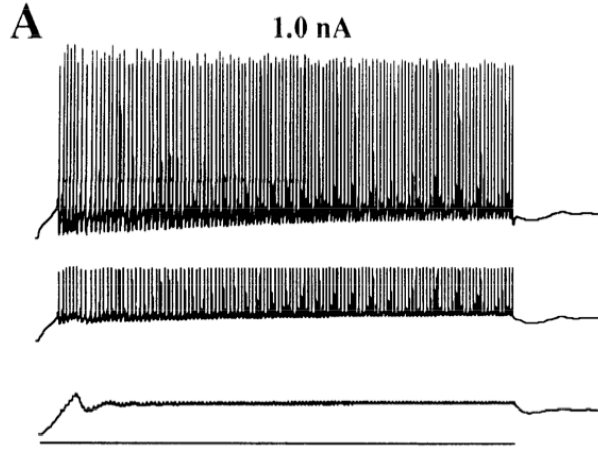


図 2.18 Erik De Schutter らによるモデルのバースト発火実験 (出典: [13] Fig.4 より)。モデルの細胞体に 1.0 nA の刺激電流を与えた条件下での膜電位の変化を表す。横軸は時間、縦軸は膜電位である。図上段は、バースト発火が発生した細胞体の膜電位の様子。中段は主樹状突起の膜電位で、こちらもバースト発火が発生しているが、膜電位の振幅は細胞体に比べると小さい。下段は、spiny 樹状突起で、バースト発火はなく、刺激電流を与えた時の活動電位の生成の後、台形状のプラトー電位の状態続く。

Hodgkin-Huxley 方程式によって記述された 7 種類の異なるイオンチャネルを含んでいる。

Jornt R. De Gruijl らのモデルの、樹状突起、細胞体、軸索小丘のそれぞれのイオン電流は、式 (2.55) で表現されている。右辺のリークコンダクタンス、イオンコンダクタンス、反転電位の値は別途、表 2.8 の通りである。また、添字の i は、各コンパートメントを表す。さらに、レート関数 $r, s, x, h, k, l, m, n, q$ は、それぞれ、式 (2.61) から式 (2.70) の通りである。イオン電流の式 (2.55) の右辺第 1 項は、図 2.19 の I_{ls} 、 I_{ld} 、 I_{la} に、第 2 項は I_{CaL} に、第 3 項は $I_{K, s}$ に、第 4 項は I_{CaH} に、第 5 項は $I_{K, Ca}$ に、第 6 項は I_{Na} 、 $I_{Na, ax}$ に、第 8 項は $I_{K, f}$ に、第 7 項は I_h に対応する。

$$I_{ionic, i} = \bar{g}_{leak, i}(V_i - V_{leak}) + \bar{g}_{Ca, i}k^3l(V_i - V_{Ca}) + \bar{g}_{Kdr, i}n^4(V_i - V_{Kdr}) + \bar{g}_{Cah, i}r^2(V_i - V_{Cah}) + \bar{g}_{KCa, i}s(V_i - V_{KCa}) + \bar{g}_{Na, i}m^3(V_i - V_{Na}) + \bar{g}_{K, i}x^4(V_i - V_K) + \bar{g}_h, iq(V_i - V_h) \quad (2.55)$$

それぞれのコンパートメント間の電流交換の式は、ケーブル方程式によるものではなく、ニューロンの全体面積に対するコンパートメントの面積比から求めた、非対称の結合コンダクタンス値を用いる形となっている。そのコンパートメント間の電流交換は、式 (2.56)、式 (2.57)、式 (2.58)、式 (2.59) によって表されるが、それぞれ、樹状突起から細胞体へ、細胞体から樹状突起へ、軸索小丘から細胞体へ、細胞体から軸索小丘へ流れ込む電流を表している。なお、 $\bar{g}_{int} = 0.13 \text{ mS/cm}^2$ で、 V_{soma} は細胞体、 V_{dend} は樹状突起、 V_{axon} は軸索小丘の膜電位を表す。

$$I_{ds} = \frac{\bar{g}_{int}}{0.20}(V_{soma} - V_{dend}) \quad (2.56)$$

$$I_{sd} = \frac{\bar{g}_{int}}{0.80}(V_{dend} - V_{soma}) \quad (2.57)$$

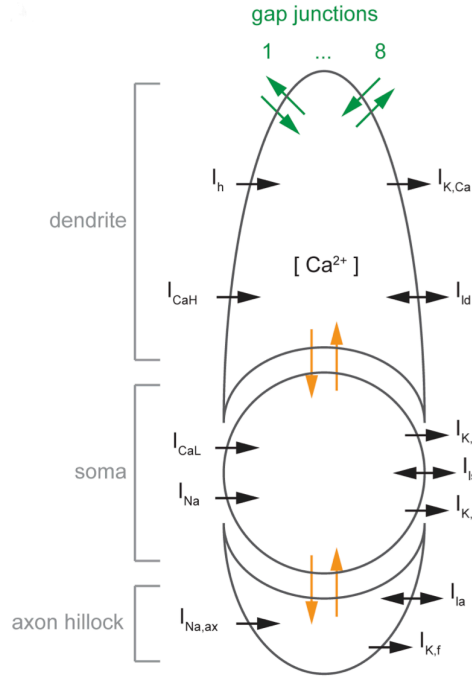


図 2.19 Jornt R. De Gruijl らによる ION モデルの模式図（出典： [7] Fig. 1 A より）。モデルは、ニューロンの形状が簡略化された樹状突起、細胞体、軸索小丘からなる 3つのコンパートメントによって構成されている。矢印は、コンパートメントに出入りするイオンやコンパートメント間の電流、ギャップ結合による電流の流れの図示である。

$$I_{sa} = \frac{\bar{g}_{int}}{0.131} (V_{axon} - V_{soma}) \quad (2.58)$$

$$I_{as} = \frac{\bar{g}_{int}}{0.869} (V_{soma} - V_{axon}) \quad (2.59)$$

式 (2.60) は、本モデルにおけるギャップ結合の式である。第 2.2.6 項で紹介した式 (2.46) と異なり、コンパートメント間の電位差に依存した指数関数を用いる事で、コンダクタンスの大きさが変化する式となっている。ギャップ結合のコンダクタンスの定数 \bar{g}_{gap} は、 0.03 mS/cm^2 である。

$$I_{gap, ab} = \left[\bar{g}_{gap} \cdot \exp \left[-\frac{(V_a - V_b)^2}{100.0} \right] + 0.2 \right] \cdot (V_a - V_b) \quad (2.60)$$

$$\alpha_r(V_i) = \frac{1.7}{1.0 + \exp(-(V_i - 5.0)/13.9)}, \quad \beta_r(V_i) = \frac{0.02(V_i + 8.5)}{\exp((V_i + 8.5)/5.0) - 1.0}, \quad (2.61)$$

$$r_\infty(V_i) = \frac{\alpha_r(V_i)}{\alpha_r(V_i) + \beta_r(V_i)}, \quad \tau_r(V_i) = \frac{5.0}{\alpha_r(V_i) + \beta_r(V_i)}$$

$$\alpha_s([\text{Ca}^{2+}]) = \min(0.00002 \times [\text{Ca}^{2+}], 0.01), \quad \beta_s = 0.015, \quad (2.62)$$

$$s_\infty([\text{Ca}^{2+}]) = \frac{\alpha_s([\text{Ca}^{2+}])}{\alpha_s([\text{Ca}^{2+}]) + \beta_s}, \quad \tau_s([\text{Ca}^{2+}]) = \frac{1.0}{\alpha_s([\text{Ca}^{2+}]) + \beta_s}$$

$$\alpha_x(V_i) = \frac{0.13(V_i + 25.0)}{1.0 - \exp(-(V_i + 25.0)/10.0)}, \quad \beta_x(V_i) = 1.69 \cdot \exp(-0.0125(V_i + 35.0)), \quad (2.63)$$

$$x_\infty(V_i) = \frac{\alpha_x(V_i)}{\alpha_x(V_i) + \beta_x(V_i)}, \quad \tau_x(V_i) = \frac{1.0}{\alpha_x(V_i) + \beta_x(V_i)}$$

$$h_\infty(V_i) = \begin{cases} \frac{1.0}{1.0 + \exp((-V_i - 70.0)/(-5.8))} & \text{if } i = \text{soma} \\ \frac{1.0}{1.0 + \exp((-V_i - 60.0)/(-5.8))} & \text{if } i = \text{axon-hillock} \end{cases}, \quad (2.64)$$

$$\tau_h(V_i) = \begin{cases} 3.0 \cdot \exp((-V_i - 40.0)/33.0) & \text{if } i = \text{soma} \\ 1.5 \cdot \exp((-V_i - 40.0)/33.0) & \text{if } i = \text{axon-hillock} \end{cases}$$

$$k_\infty(V_i) = \frac{1.0}{1.0 + \exp((-V_i - 61.0)/4.2)}, \quad \tau_k = 1.0 \quad (2.65)$$

$$l_\infty(V_i) = \frac{1.0}{1.0 + \exp((V_i + 85.5)/8.5)}, \quad \tau_l(V_i) = \frac{20.0 \cdot \exp((V_i + 160.0)/30.0)}{1.0 + \exp((V_i + 84.0)/7.3)} + 35.0 \quad (2.66)$$

$$m_\infty(V_i) = \frac{1.0}{1.0 + \exp((-V_i - 30.0)/5.5)} \quad (2.67)$$

$$n_\infty(V_i) = \frac{1.0}{1.0 + \exp((-V_i - 3.0)/10.0)}, \quad \tau_n(V_i) = 47.0 \cdot \exp((-(-V_i - 50.0))/900.0) + 5.0 \quad (2.68)$$

$$q_\infty(V_i) = \frac{1.0}{1.0 + \exp((V_i + 80.0)/4.0)}, \quad \tau_q(V_i) = \frac{1.0}{\exp(-0.086 \cdot V_i - 14.6) + \exp(0.07 \cdot V_i - 1.87)} \quad (2.69)$$

$$\frac{d[\text{Ca}^{2+}]}{dt} = -3.0 \cdot \bar{g}_{\text{Cah}, i} r^2 (V_i - V_{\text{Cah}}) - 0.075 \cdot [\text{Ca}^{2+}] \quad (2.70)$$

このモデルは、細胞体のスパイクの肩に乗るような形で、軸索小丘にスパイクレット (spikelet) と呼ばれるバースト発火を生じる。図 2.20 は、De Gruijl らの実験による ION モデルの活動電位のプロットである。また、モデルは、細胞体の Ca^{2+} コンダクタンス \bar{g}_{Ca} を規定値よりも高い値 ($\sim 0.90 \text{ mS/cm}^2$) に設定すると、膜電位の振動 (STO) を生じる。図 2.21 は、De Gruijl らの実験によって示された、ギャップ結合によってネットワークを構成した ION モデルが、同期的な膜電位の振動を生じる様子である。

表 2.8 ION のモデル イオンコンダクタンス \bar{g}_x および反転電位 V_x の値

記号	細胞体 mS/cm ²	樹状突起 mS/cm ²	軸索小丘 mS/cm ²	記号	反転電位 mV
\bar{g}_{leak}	0.016	0.016	0.016	V_{leak}	10.0
\bar{g}_{Ca}	0.7 (0.55~0.90)	0.0	0.0	V_{Ca}	120.0
\bar{g}_{Kdr}	9.0	0.0	0.0	V_{Kdr}	-75.0
\bar{g}_{Cah}	0.0	4.5	0.0	V_{Cah}	120.0
\bar{g}_{KCa}	0.0	35.0	0.0	V_{KCa}	-75.0
\bar{g}_{Na}	120.0	0.0	240.0	V_{Na}	55.0
\bar{g}_{K}	5.0	0.0	20.0	V_{K}	-75.0
\bar{g}_{h}	0.0	0.15	0.0	V_{h}	-43.0

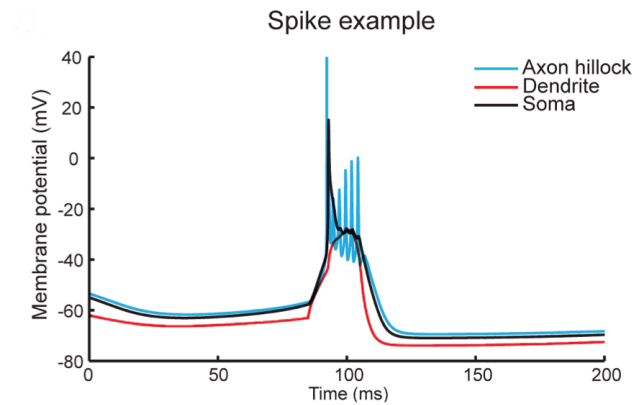


図 2.20 Jornt R. De Gruijl らによる ION モデルの活動電位のプロット (出典: [7] Fig. 1 C より)。縦軸は膜電位、横軸は時間を表す。黒色は樹状突起、赤色は細胞体、水色は軸索小丘の膜電位を表しており、80 ms 付近で電流刺激に対するスパイクが発生している。軸索小丘のバースト発火は、スパイクレットと呼ばれる。

2.2.8.4 高精細なニューロンの形態データ

ニューロンの形態は、共焦点顕微鏡を使って撮影した画像と、撮影画像から座標データやサイズ等に置き換えるためのソフトウェアを利用する事によって、テキスト形式の 3D データとして得ることができる。このデータは、SWC 形式ファイルとして扱われる。SWC は、ニューロンの 3D 形態情報が格納されたファイル形式であり、ニューロンの形態を表現するデータ形式として広く使用されている。データの利用用途には、複数の画像を使ってコンピュータ上に脳の構造を再現する研究や、汎用シミュレータを用いた膜電位応答のシミュレーションが挙げられる。また、様々な先行研究による、ニューロンの 3D データ (SWC ファイル) は、NeuroMorpho.Org^{*9} [19] からアーカイブファイルとして入手する事が可能である。本研究では、高精細な ION のマルチコンパートメントモデルを構築するために、NeuroMorpho.Org から入手した Nora Vrieler らの研究 [20] による 3D データを使用する事とした。3D データは、ニューロンの視覚化用のフリーソフトウェ

*9 NeuroMorpho.Org は、神経科学コミュニティに利用可能なデータを提供することで、継続的な研究に貢献しようとしている公的な組織である。

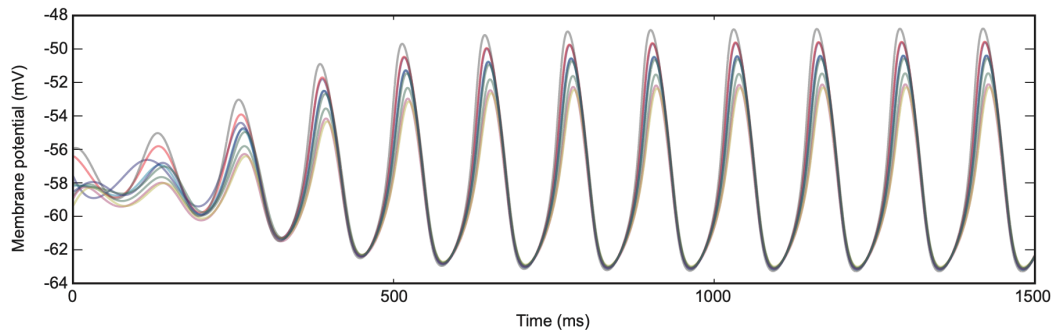
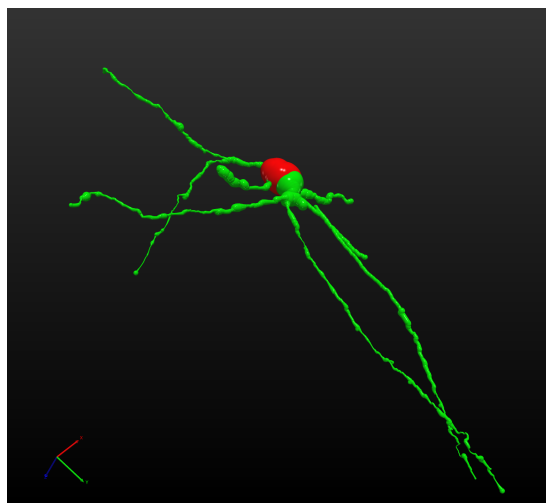


図 2.21 Jornt R. De Gruijl らによる複数個の ION モデルからなるネットワークの同期的な膜電位の振動（出典: [7] Fig. S1 A より）。縦軸は膜電位、横軸は時間。振動の線の色は、調整によって固有の振幅と位相が与えられた異なる ION の膜電位を示す。ギャップ結合によって、すべての膜電位は異なる振動の位相と振幅の状態から 1 つの状態へと同期する事が示されている。

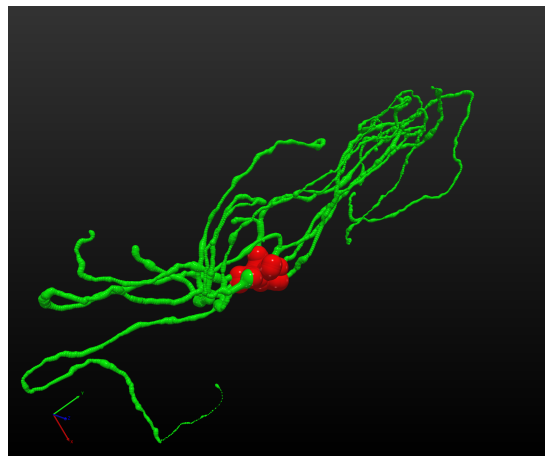
アである neuTube などを用いると再構成画像が作成可能である。図 2.22 に、本研究のモデル開発のために用いた 3D データによる下オリブ核ニューロンの画像を示す。SWC ファイルは、サンプルされたコンパートメントの情報を 1 行ずつ、項目ごとにスペース区切りで情報を格納したテキスト形式のファイルである。格納データの扱いが少しずつ異なる版が存在するが、本研究では NeuroMorpho.Org で取り扱われている標準版の SWC ファイルのデータフォーマットについて説明する。詳細は表 2.9 の通りである。

表 2.9 標準版 SWC ファイルのフォーマット

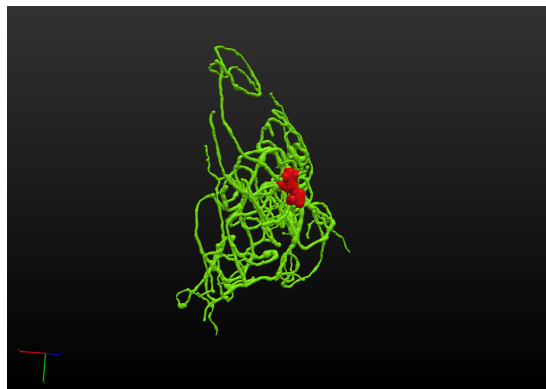
列番号	列名	書式説明
1	サンプル番号	整数値。通常は 1 から始まる連番。終端は、-1。 # は、コメント行として扱う。
2	構造識別	構造識別番号。番号でニューロンの構造名を指定する。 0 - 未定義 1 - 細胞体 2 - 軸索 3 - 基底樹状突起 4 - 尖端樹状突起 5+ カスタム定義用
3	x 座標	空間 x 座標、単位は μm 。
4	y 座標	空間 y 座標、単位は μm 。
5	z 座標	空間 z 座標、単位は μm 。
6	半径	サンプルの半径、単位は μm 。
7	親サンプル番号	サンプル番号に接続している親のサンプル番号。 親は必ず前の行に記録されている必要がある。



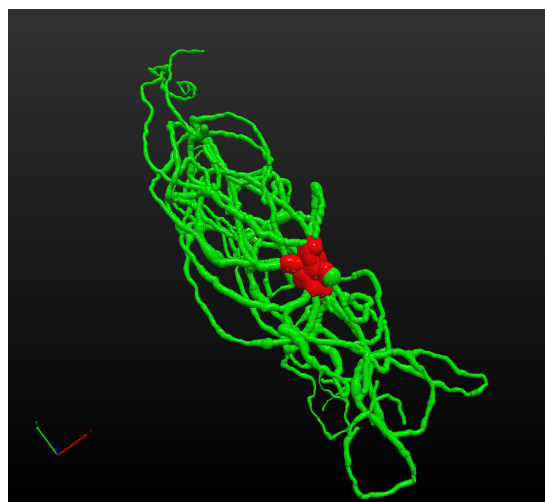
(a) ストレート 1,469 コンパートメント



(b) カール 3,692 コンパートメント



(c) カール 6,069 コンパートメント



(d) カール 4,694 コンパートメント

図 2.22 NeuroMorpho.org [19] から入手した Nora Vrieler らの研究による ION の 3D データから作成した再構成イメージ [20]。画像の作成には、ニューロンの視覚化用のフリーソフトウェアである neuTube を用いた。画像の緑色は樹状突起、赤色は細胞体を示す。これらのデータに軸索は含まれていない。(a) NeuroMorpho.Org の管理 ID NMO_122241、名称 160802C_scaled のデータによるストレートの ION の画像。(b) 管理 ID NMO_122226、名称 39A_scaled のデータによるカールの画像。(c) 管理 ID NMO_122215、名称 24B_scaled のデータによるカールの画像。(d) 管理 ID NMO_122210、名称 20B_C1_scaled のデータによるカールの画像。

2.3 小脳

2.3.1 小脳のニューロンとネットワーク

小脳 (cerebellum) の主なニューロンとネットワークの構成について説明する。小脳のネットワークを構成する主要なニューロンには、プルキンエ細胞 (Purkinje cell)、顆粒細胞 (granule cell)、バスケット細胞 (basket cell)、星状細胞 (stellate cell)、深部小脳核 (deep cerebellar nucleus) などがある [2]。その中でもプルキンエ細胞は、最大の大きさをもつニューロンである。

図 2.23 に、小脳のネットワークの構成の模式図を示す。プルキンエ細胞は、小脳の表面付近にある分子層に扇状の大きな樹状突起をもち、細胞体から伸びる軸索は長く、深部小脳核のニューロンとシナプス結合する。また、体性神経に由来する刺激信号を受けた顆粒細胞や、抑制性介在ニューロン、下オリーブ核ニューロン、ゴルジ細胞などからシナプス入力を受け、それらに応じた出力の調整機能を有する事から、小脳における運動学習や運動記憶に関与していると考えられている。

小脳には、体の領域と特定の脳領域との 1 対 1 の対応であるホムンクルスのソマトトピーが存在すると言われ、その領域の単位として、小脳の「マイクロゾーン」と呼ばれるプルキンエ細胞が傍矢状に整列した縞模様の区画が存在する。また、マイクロゾーンのプルキンエ細胞は、その区画ごとに登上線維と平行線維から興奮性の入力を受け、前者の入力では複雑スパイク (complex spikes)、後者は単純スパイク (simple spikes) と呼ばれる膜電位のダイナミクスが異なるスパイクが生じる (図 2.24)。複雑スパイクは、動作の起点、強さ、向きなどの調整と、運動学習に関わるシナプス可塑性などに関係し、知覚入力から運動出力へのフィードバックに必要な信号であると言われている。また、登上線維からの信号は、IO のネットワークを通る様々な知覚神経に由来するものであり、入力とマイクロゾーンとの対応に関する調査研究が行なわれているが、これらの神経回路の信号処理に関して、信号強度、直近のスパイク履歴、処理の内容など含め、どのように関連して行なっているか全容はまだわかっていない [1]。

Michikawa らは、生体マウスを用いた実験において、巨視的な Ca^{2+} イメージング*¹⁰によって、小脳全体にわたる複雑スパイクの計測に成功するとともに、知覚神経への刺激に応じたあるマイクロゾーンの複雑スパイクの同期発火が、他のゾーンとは逆相となって振動する様子を確認している [5]。これまでマイクロゾーンは、小脳の機能単位として考えられおり、独立した反応のみが注目されていたが [4]、Michikawa らの研究によってマイクロゾーン間の協調動作が発生する事が示唆された。また、マイクロゾーン間の逆位相振動については、IO のニューロン (ION) からなるネットワークはゾーン内の同期のみに関与し、反転位相については直接的な知覚入力以外の ION への入力信号 (脊髄、前庭神経核、後索核、視蓋など) が関係していると予想している。

2.3.2 下オリーブ核のニューロンとネットワーク

IO は、脊髄の前索から続く錐体と呼ばれる隆起の後外側に位置する神経核である。IO は、小脳へ向かう登上線維とつながっており、腹側副オリーブ核 (MAO)、主オリーブ核 (PO)、背側副オリーブ核 (DAO) など

*¹⁰ Ca^{2+} に反応する蛍光材料を用いて、ニューロン内の Ca^{2+} の流れを測定して、膜電位の様子を観察する技術のこと。

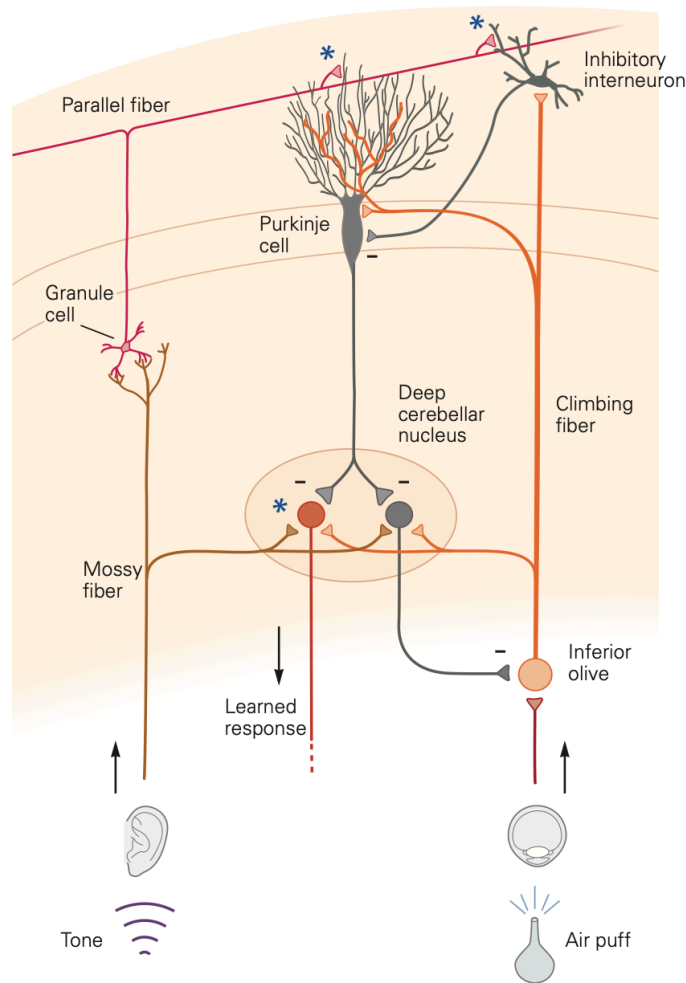


図 2.23 小脳のネットワークと知覚器から回路への入力の様式図 (出典: [2]、P.979 Figure 42-14 より)。様式図は小脳のネットワークと知覚器から回路への 2 つの入力を表している。知覚器の一方は聴覚 (左下)、もう一方は顔の触覚 (右下) である。聴覚刺激は、苔状線維 (mossy fiber) を介して小脳核と顆粒細胞へと伝わり、平行線維 (parallel fiber) を介して、プルキンエ細胞と抑制性介在ニューロン (inhibitory interneuron) に伝わる。また、顔の触覚は、2.3.2 項で説明する下オリブ核に伝わり、登上線維 (climbing fiber) を介してプルキンエ細胞および抑制性介在ニューロンへと伝わる。さらに、抑制性介在ニューロンからプルキンエ細胞へ、プルキンエ細胞から小脳核へ、小脳核から下オリブ核 (IO: inferior olivary nucleus) へと伝わる。図中の + と - の記号はそれぞれ興奮性のシナプス、抑制性のシナプス結合を表している。

の小脳への信号経路対応した複数の領域が存在するが、そこには全ての領域で形状の異なった 1 種類のニューロンが存在するとともに、樹状突起の形態に基づいて「ストレート (straight)」と「カール (curly)」のタイプに分類される (図 2.25)。また、ION はギャップ結合によるネットワークを形成しており、小脳への出力信号調整の役割を担う 2~10 Hz の膜電位の振動を発生させる [4]。この振動は、発火が生じる膜電位の閾値よりも低い膜電位で発生するため、閾値以下の膜電位の振動 (STO: subthreshold oscillation) と呼び、同期を伴う振動は、同期的な STO と呼ばれている。1 個のカールニューロンは、比較的近い範囲でギャップ結合によるネットワークを形成する。一方、ストレートは、広範囲にギャップ結合のネットワークを形成する事が確

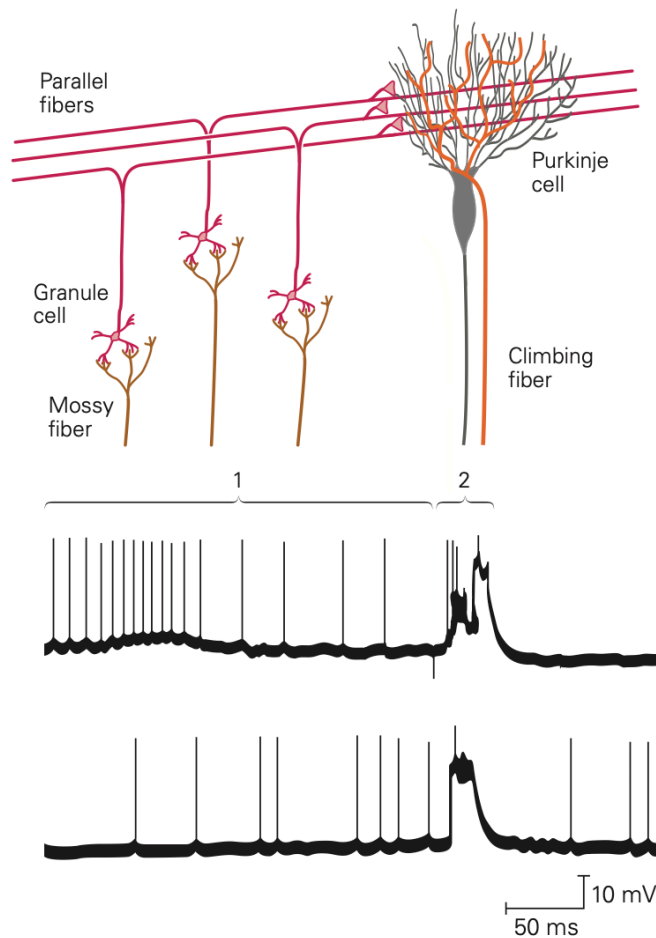


図 2.24 プルキンエ細胞へのシナプス入力によって生じる 2 種類の特徴的なスパイク (出典: [2]、P.967 Figure 42-5 より)。上段 平行線維と登上線維にシナプス結合したプルキンエ細胞のネットワーク構成。下段 1 単純スパイクのプロット。2 複雑スパイクのプロット。縦軸は膜電位、横軸は時間を表す。スケールは右下に示された通り。単純スパイクの発火頻度は通常 40Hz、複雑スパイクの発火頻度は通常 1Hz 前後で維持される。

認められている [3] (図 2.26)。

ION の膜電位の振動は、登り勾配のタイミングでは、閾値を超える刺激が入力されると発火しやすく、下り勾配のタイミングでは発火が発生しにくいという性質を持つ。また、与えられた刺激の大きさによって、振動の位相が変化する [23]。さらに、その位相の変化はギャップ結合を行なっている周辺の ION の位相にも影響を与える。このような性質から、IO のネットワークは、高頻度の刺激入力をブロックし、調整された振動のタイミングでは刺激に反応したニューロンのスパイクによって小脳回路へと刺激を伝達する。また、同期した STO によって調整された IO のスパイクは、小脳へ向かう登上線維を経由してマイクロゾーンへと投射されるため、マイクロゾーンで発生する同期的な複雑スパイクに関係すると考えられている。

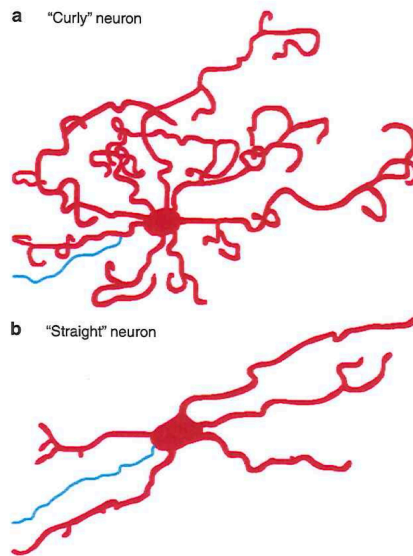
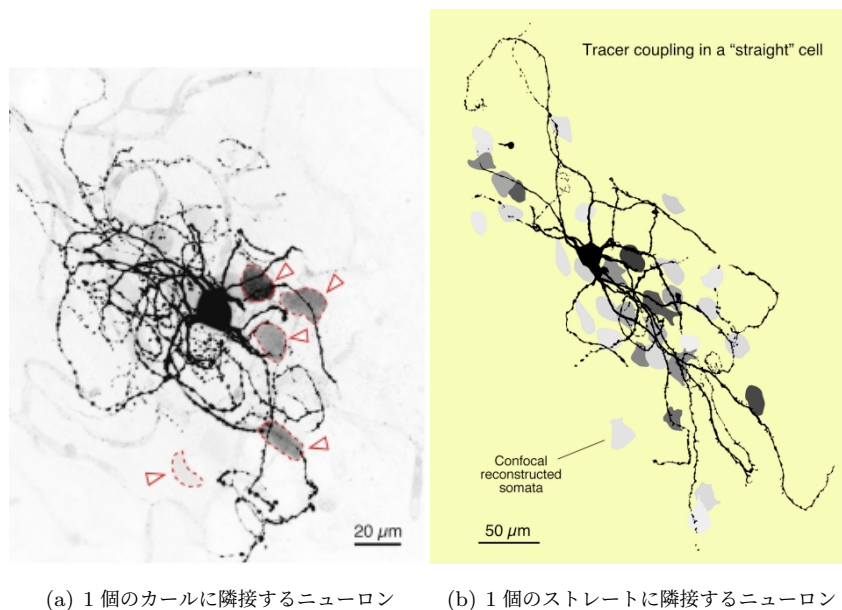


図 2.25 ION の樹状突起の形態による分類 (出典: [4], P 1019 Figure 43.2 より)。2 種類の模式図には、直径が約 $15\sim 30\mu\text{m}$ の球形の細胞体 (赤) と、樹状突起 (赤)、軸索 (青) が示される。(a) 「カール」ニューロンの模式図。細胞体を中心として、樹状突起は放射状に広がりながら分岐して、長さに応じて細胞体方向へと反り返る。(b) 「ストレート」ニューロンの模式図。細胞体を中心として、樹状突起は反り返りがなく放射状に広がる。樹状突起の分岐は少ない。



(a) 1 個のカールに隣接するニューロン

(b) 1 個のストレートに隣接するニューロン

図 2.26 1 個のニューロンに隣接したニューロンによって形成される下オリーブ核のネットワーク。(a) 共焦点画像から抽出したカールに隣接するニューロン (出典: [3] Fig. 3 A より)。カールは樹状突起が接する近い範囲で他のニューロンとギャップ結合する。中央のニューロンに隣接するニューロンが三角形で示されている。隣接ニューロンの色の濃さはギャップ結合のコンダクタンスの強さを表し、濃い色が強く薄い色は弱い。スケールは図右下の通り。(b) 共焦点画像から抽出したストレートに隣接するニューロン (出典: [3] Fig. 4 より)。ストレートのニューロンは他のニューロンと広範囲に接続する。同様に、色の濃さはギャップ結合のコンダクタンスの強さを表す。スケールは図左下の通り。

2.4 数値計算法

2.4.1 ケーブル方程式の離散化

マルチコンパートメントの膜電位を数値計算によって求める上では、ケーブル方程式 2.71 の離散化が必要となる。以下にケーブル方程式*¹¹離散化を示す。なお、離散化の式は隣接するコンパートメントの項が含まれる連立方程式となるため、標準的な陽解法のオイラー法やルンゲクッタ法では、時間ステップを長く取ると計算が不安定化する可能性があるため、この数値計算用途にあまり適していない*¹²。本項では、一例として陰解法の後退オイラー法を用いる事を前提に説明する。

$$c_m \frac{\partial v(x, t)}{\partial t} = \frac{a}{2R} \left(\frac{\partial^2 v(x, t)}{\partial x^2} \right) - \bar{g}v(x, t) \quad (2.71)$$

式 (2.71) について、空間に関する 2 階微分は中心差分、時間に関する微分は後退差分をとると、離散化の式 (2.72) が得られる。ここで、式中の i はコンパートメントの番号である。

$$c_m \frac{V_i(t + \Delta t) - V_i(t)}{\Delta t} = \frac{a}{2R} \frac{V_{i-1}(t + \Delta t) - 2V_i(t + \Delta t) + V_{i+1}(t + \Delta t)}{(\Delta x)^2} - \bar{g}V_i(t + \Delta t) \quad (2.72)$$

2.4.2 マルチコンパートメントモデルの数値シミュレーション法

離散化によってマルチコンパートメントモデル (2.2.7.2 項) は、各コンパートメント毎に 1 組の、式 (2.72) の連立した式によって表す事ができた。本項では、マルチコンパートメントモデルの数値シミュレーション法として、分岐のない形状のモデルおよび、分岐のある形状のモデルの例を示す。

はじめに、式 (2.72)、は $\sigma = \frac{a\Delta t}{2R(\Delta x)^2}$ 、 $\gamma = \bar{g}\Delta t$ とするすると、式 (2.73) に変形できる。この式は、コンパートメント i に隣接する、コンパートメント $i-1$ と、 $i+1$ が関係する式となっている。

隣接するコンパートメントが、3 つ以上存在する場合 (分岐がある場合) には、 $-\sigma V_{i-n}(t + \Delta t)$ や $-\sigma V_{i+n}(t + \Delta t)$ の項が増え、右辺第 2 項の σ の係数が、他の右辺の項の σ を足し合わせて符号を反転させた値となる。

$$c_m V_i(t) = -\sigma V_{i-1}(t + \Delta t) + (c_m + 2\sigma + \gamma)V_i(t + \Delta t) - \sigma V_{i+1}(t + \Delta t) \quad (2.73)$$

分岐のないモデルの例として、式 (2.73) を用いて、図 2.27 のような直線で結合された 4 つのコンパートメントをもつニューロンの $t + \Delta t$ 後の膜電位を求めるには、以下の式 (2.74) のように n 次対称正定行列が含まれる連立一次方程式をたて、これをガウスの消去法や共役勾配法等を適用する事によって解が得られる。

*¹¹ ケーブル方程式として示した式 (2.71) の式 (2.48) の右辺にある r_m を含むイオン電流の項をコンダクタンス \bar{g} の式に変更したもので、基本的には同じ式である。

*¹² 陽解法の Runge-Kutta-Chebyshev (RKC) 法はマルチコンパートメントモデルの数値計算を高速に解く事が可能である [24]。

コンパートメント間の結合 (図 2.27) と、式 (2.74) との対応について、 $Ax = b$ の関係式としてみると、コンパートメント No.1 は、隣り合う No.2 のみ接続するので、 x_2 にかかる非対角成分の $A_{1,2}$ は、 $-\sigma$ となり、No.2 は、隣り合うコンパートメント No.1 と No.3 と接続するので、 x_1 にかかる $A_{2,1}$ と、 x_3 にかかる $A_{2,3}$ が、 $-\sigma$ となる。他の A の非対角成分も、これらと同じように適用して $-\sigma$ の値が入る。また、 A の対角成分の σ の係数は、同じ行の非対角成分の $-\sigma$ を足し合わせて、符号を反転した値となるので、例えば、No.1 の対角成分の σ の係数は 1 で、No.2 は、係数が 2 となる。



図 2.27 直線で結合された 4 つのコンパートメント。コンパートメント No.1 から No.4 の膜電位は、式 (2.74) 中の V_1 から V_4 によって表される。

$$\begin{pmatrix} (c_m + \sigma + \gamma) & -\sigma & 0 & 0 \\ -\sigma & (c_m + 2\sigma + \gamma) & -\sigma & 0 \\ 0 & -\sigma & (c_m + 2\sigma + \gamma) & -\sigma \\ 0 & 0 & -\sigma & (c_m + \sigma + \gamma) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V_1(t + \Delta t) \\ V_2(t + \Delta t) \\ V_3(t + \Delta t) \\ V_4(t + \Delta t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_m V_1(t) \\ c_m V_2(t) \\ c_m V_3(t) \\ c_m V_4(t) \end{pmatrix} \quad (2.74)$$

図 2.28 のような分岐を持つ 5 つのコンパートメントをもつニューロンの $t + \Delta t$ 後の膜電位を求めるには、以下の式 (2.75) のように連立方程式をたて、同様の方法で膜電位を求める。

コンパートメント間の結合 (図 2.28) と、式 (2.75) との対応について、 $Ax = b$ の関係式としてみると、コンパートメント No.1 は、隣り合う No.3 のみ接続するので、 x_3 にかかる非対角成分の $A_{1,3}$ は、 $-\sigma$ に、コンパートメント No.2 も No.3 のみ接続するので、 x_3 にかかる非対角成分の $A_{2,3}$ は、 $-\sigma$ となる。一方、No.3 は、隣り合うコンパートメントとして No.1、No.2、No.4、No.5 と接続するので、 $A_{3,1}$ 、 $A_{3,2}$ 、 $A_{3,4}$ 、 $A_{3,5}$ が、 $-\sigma$ となる。他の A の非対角成分も、これらと同じように適用して $-\sigma$ の値が入る。また、 A の対角成分の σ の係数は、同じ行の非対角成分の $-\sigma$ を足し合わせて、符号を反転した値となるので、例えば、No.1 の対角成分の σ の係数は 1 で、No.3 は、係数が 4 となる。

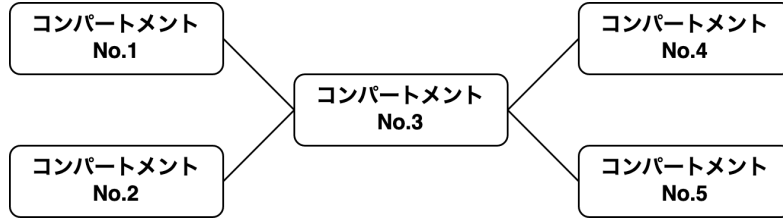


図 2.28 分岐を持つ 5 つのコンパートメント。コンパートメント No.1 から No.5 の膜電位は、式 (2.75) 中の V_1 から V_5 によって表される。

$$\begin{pmatrix} (c_m + \sigma + \gamma) & 0 & -\sigma & 0 & 0 \\ 0 & (c_m + \sigma + \gamma) & -\sigma & 0 & 0 \\ -\sigma & -\sigma & (c_m + 4\sigma + \gamma) & -\sigma & -\sigma \\ 0 & 0 & -\sigma & (c_m + \sigma + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & -\sigma & 0 & (c_m + \sigma + \gamma) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V_1(t + \Delta t) \\ V_2(t + \Delta t) \\ V_3(t + \Delta t) \\ V_4(t + \Delta t) \\ V_5(t + \Delta t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c_m V_1(t) \\ c_m V_2(t) \\ c_m V_3(t) \\ c_m V_4(t) \\ c_m V_5(t) \end{pmatrix} \quad (2.75)$$

2.4.3 前処理付き共役勾配法による連立一次方程式の求解

偏微分方程式であるケーブル方程式からコンパートメント毎の膜電位を解としてを求める上では、2.4.1 項で紹介した、式 (2.74) や、式 (2.75) のような連立方程式を解く事となるが、例えば、本研究が対象としている 1,000 を超えるコンパートメント数の場合には、1 個のニューロンあたり、 $1,000 \times 1,000$ 以上の大きさの正定値対称行列を含む $Ax = b$ の式のベクトル x を解く計算をタイムステップ毎に連続で行う事となるため、計算時間を要する。そこで、この求解に不完全コレスキー分解を前処理とする前処理付き共役勾配法 (Incomplete Cholesky Conjugate Gradient method: ICCG 法) を用いる事とした。

共役勾配法 (CG 法) は、「 n 次正定値対称行列 A を含む、連立一次方程式 $Ax = b$ の解 \tilde{x} は、関数 $f(x) = \frac{1}{2}(x \cdot Ax) - (x \cdot b)$ を最小にする。」という定理を用いたものである。しかし、しかし、 n が大きい場合、そのまま CG 法で計算すると誤差の収束が遅くなる。収束を早めるためには、前処理として A を、 $n \times n$ の正則行列 M_1 および M_1^\top を用いて以下の式 (2.76) のように変形する方法がある。

$$(M_1 A M_1^\top)((M_1^\top)^{-1}x) = M_1 b \quad (2.76)$$

この、 $M_1 A M_1^\top$ の条件が、1 に近ければ、収束が速くなる事が期待できる。このような前処理を、CG 法に適用した方法が前処理付き共役勾配法であるが、前処理において、コレスキー分解の計算コストの高い処理を削減するため、近似的な A の分解を使う事によって高速化を行なった不完全コレスキー分解 (Incomplete Cholesky decomposition) がよく用いられる。これを CG 法と組み合わせた物が ICCG 法である。

不完全コレスキー分解を行うには、まず、コレスキー分解の下三角行列 L を用いた A を表す式 $A = LL^T$ に対して、 L を対角成分が 1 の下三角行列 L' と対角行列 D' の積に分解する。

これを式に表すと、 $A = LL^T = (L'D')(L'D')^T = L'D'D'^T L'^T$ となるが、 $L' \rightarrow L$ 、 $D \rightarrow D'D'^T$ とおくと、 $A = LDL^T$ に分解でき、分解された下三角行列 L の成分 $l_{i,j}$ と、対角行列 D の成分 $d_{i,j}$ は、式 (2.77) と式 (2.78) で表す事ができる。

$$l_{i,j} = \frac{a_{i,j} - \sum_{k=1}^{j-1} l_{i,k} d_{k,k} l_{j,k}}{d_{j,j}}, \quad (j = 1, 2, \dots, i-1), \quad l_{11} = 1 \quad (2.77)$$

$$d_{i,i} = a_{i,i} - \sum_{k=1}^{j-1} l_{i,k}^2 d_{k,k}, \quad d_{11} = a_{11} \quad (2.78)$$

ここまでは、修正コレスキー分解の表現になるが、不完全コレスキー分解では、式 (2.77) に対して、 $a_{i,j} = 0$ の場合には、 $l_{i,j} = 0$ とし、さらに、 A に対応する L の要素で、 $a_{i,k} = 0$ ならば、 $l_{i,k} = 0$ 、 $a_{j,k} = 0$ ならば、 $l_{j,k} = 0$ 、という条件を与えて計算を行う。

次に、ICCG 法の計算ステップを以下に紹介する。

ICCG 法の計算ステップ

- (1) 適当な初期ベクトル x_0 を設定する。
- (2) 不完全コレスキー分解を用いて A をもとに L と D を計算する。
- (3) 初期近似解に対する残差を計算し、修正した方向ベクトル r_0 を初期化する。
- (4) $k = 0, 1, 2, \dots$ に対して式 (2.80) から式 (2.84) までのステップを繰り返す。

以下のステップで、式 (2.80) の段階で収束範囲 ϵ 以下であれば計算を終了し、そうでなければ $y_k = Ap_k$ を更新して計算を繰り返す。なお、 $p_0 = (LDL^T)^{-1}r_0$ の計算については、 $L(DL^T p_0) = r_0$ を用いて前進代入によって解き、 $\tilde{r}_{k+1} = (LDL^T)^{-1}r_{k+1}$ の計算については、 $L(DL^T \tilde{r}_{k+1}) = r_{k+1}$ を用いて後退代入によって解く。

$$\alpha_k = \frac{r_k \cdot (LDL^T)^{-1}r_k}{p_k \cdot y_k} \quad (2.79)$$

$$x_{k+1} = r_k + \alpha_k p_k, \quad r_{k+1} = r_k - \alpha_k y_k \quad (2.80)$$

$$\|r_{k+1}\| < \epsilon \quad (2.81)$$

$$\tilde{r}_{k+1} = (LDL^T)^{-1}r_{k+1} \quad (2.82)$$

$$\beta_k = \frac{r_{k+1} \cdot \tilde{r}_{k+1}}{r \cdot \tilde{r}_k} \quad (2.83)$$

$$p_{k+1} = \tilde{r}_{k+1} + \beta_k p_k \quad (2.84)$$

このように ICCG 法は、ベクトルのノルム、行列とベクトルの積、ベクトルの内積の計算が繰り返し必要となるが、 n 次対称正定行列に対して不完全コレスキー分解を使用した前処理を行うと、収束範囲までにかかる計算が軽減される。

2.5 並列計算法

本研究では、マルチコンパートメントモデルのニューロンからなるネットワークのシミュレーションを行うため、マルチコア・マルチ CPU を搭載した 7 台のクラスターマシンを使用した。この環境を使用するためには並列計算の知識が必要となる。ここでは、研究で使った OpenMP と MPI について説明する。

2.5.1 OpenMP

OpenMP は、共有メモリ型の並列計算において、プログラムの並列化を記述するための規格を定めたものである [25]。本研究では、複数ニューロンの膜電位の計算を並列に行うために使用した。OpenMP の動作環境は、複数のコアを持つ CPU が、メモリを共有している構造を持つコンピュータである。コンピュータ上に搭載される CPU が複数の場合でも、メモリを共有する構造であれば同様である。また、OpenMP に従って書かれたプログラムは、プロセスを 1 つ起動すると、指定された並列処理部分が、複数のコアによってスレッドとして実行される仕組みを有する。

OpenMP は、GNU C コンパイラにも搭載されている機能であり、コンパイル時のオプションとして `-fopenmp` を追加し、C プログラムのヘッダファイルに `omp.h` を読み込む事で OpenMP によるマルチスレッドの実行環境が準備される。以下に、OpenMP で書かれたソースコード `main.c` をコンパイルするための Makefile の例を示す。

Listing 2.1 OpenMP のコードをコンパイルする Makefile ファイル名: Makefile

```
1 CC = gcc
2 CFLAGS = -std=c99 -Wall -O3 -fopenmp
3 all: main
4 main: main.o
5     $(CC) $(CFLAGS) -o $@ $^
6 clean:
7     rm -f *.o main
```

OpenMP を用いた並列計算は、for 文内のループを並列化の対象として指定する事ができる。このとき、for 文内の一連の処理が独立している必要があるが、指定さえすれば、コンパイラによって自動的に並列化プログラムが生成される。同じ配列の領域にデータを格納しようとするなど、処理が競合している場合には、正常に動作しないので注意が必要である。指定方法は、並列化したい for 文の先頭に `#pragma omp parallel for` と記述するだけである。

実際に OpenMP を用いた並列計算の例として、 M 個の要素を持つ N 組のベクトル $A_{i,j}$ と $B_{i,j}$ ($i = 0, 1, \dots, N, j = 0, 1, \dots, M$) の内積を求めるためのサンプルコードを以下に示す。この例では、for 文の i に対する処理が並列に実行される。

Listing 2.2 OpenMP によるサンプルコード ファイル名: main.c

```

1 #include <omp.h>
2 ...
3 int main(int argc, char *argv[]) {
4     ...
5     double result[N];
6     #pragma omp parallel for
7     for(int i=0;i<N;i++) {
8         result[i] = 0.0;
9         for(int j=0;j<M;j++) {
10            result[i] += A[i][j] * B[i][j];
11        }
12    }
13    ...
14 }

```

OpenMP による並列化は、コンピュータのコア数や CPU 数によって、同時に起動できるスレッド数は制限されるため、指定した数全てが平行処理できるとは限らない。N 組の数が同時平行で動作するスレッド数を上回る場合には、プログラムが自動的にその制限内で切り替えて処理が行われる。1 台のコンピュータ資源では賅えないような並列計算を行う場合には、次項で説明する MPI を使用する方法がある。

2.5.2 MPI

MPI は、分散メモリ型の並列計算においてメッセージ通信を行うための規格を定めたものである [25]。本研究では、複数のコンピュータ（計算ノード）間において、それぞれのノードで計算されたニューロンの膜電位に関するデータを通信するために使用した。MPI の動作環境は、複数台の計算ノードと、計算ノード間的高速通信ネットワークが必要となる。また、MPI は、複数の計算ノードで、独立したプロセスが起動されるが、個々の計算ノードで計算された後のメモリの状態は共有されていない為、計算結果などのデータを計算ノード間で共有する場合には、MPI の通信命令を使う必要がある。

MPI は、オープンソースやメーカー独自実装の物が存在するが、ソースコードのコンパイルには、mpicc などの専用コンパイラを、プログラムの実行時には mpirun などの専用の実行環境を用いる形となる。以下に、MPI で書かれたソースコード main.c をコンパイルするための Makefile の例を示す。

Listing 2.3 MPI のコードをコンパイルする Makefile ファイル名: Makefile

```

1 CC = mpicc
2 CFLAGS = -std=c99 -Wall -O3
3 all: main
4 main: main.o
5     $(CC) $(CFLAGS) -o $@ $^
6 clean:
7     rm -f *.o main

```

MPI のプログラムを、複数の計算ノードで実行するためには、プログラムを実行する計算ノードと、その計算ノード上で実行するプロセス数を指定する必要がある。これは、mpirun の実行時に定義ファイルとして

指定する。以下に、定義ファイルの例を示す。書式は、計算ノードのホストの IP アドレス、ホスト名、ノードで実行するプロセス数である。プロセス数は、計算ノードが多ければ増やす事が可能であるが、この例では 3 台全ての計算ノードで各 1 プロセス実行する定義とした。

Listing 2.4 計算ノードの定義ファイル ファイル名: hostfile

```
1 192.168.0.1 node01 slots=1
2 192.168.0.2 node02 slots=1
3 192.168.0.3 node03 slots=1
```

また、MPI のプログラム main の実行コマンドは以下の例となる。例のように、引数 `-hostfile` に、計算ノードの定義ファイルのファイル名を与え、実行するプロセス数を `-np 3` として指定する。

```
1 mpirun --hostfile hostfile -np 3 ./main
```

MPI のプロセスには、ランクと呼ばれる 0 から連番で始まる数字が自動的に割り振られる。このランクを用いて、ノード毎に計算を割り当てる範囲を指定したり、通信を行う他のプロセスを指定する事が可能である。また、ソースコードには、MPI のヘッダファイル `mpi.h` を読み込む指定と、MPI の初期化 (`MPI_Init` 命令) と終了処理 (`MPI_Finalize` 命令)、およびノード間のデータ通信を記述する必要がある。以下に、最も容易なデータ通信の方法である `MPI_Allgather` 命令を用いたデータ通信のサンプルコードを示す。`MPI_Allgather` 命令を使うとノード毎の計算結果を、全ノードのデータ共有配列へ格納する事ができる。`MPI_Allgather` 命令が発効された時のデータ配列の様子を図 2.29 に示す。この例では、2 つのノードを使っている。各々計算された結果が `data_snd` に格納されており、命令が発効された後に `data_rcv` へ格納される様子を示している。

Listing 2.5 MPI によるサンプルコード ファイル名: main.c

```
1 #include <omp.h>
2 ...
3 int main(int argc, char *argv[]) {
4     ...
5     int myid;
6     int numprocs;
7     int name_length = 10;
8     char hostname[name_length];
9     MPI_Init(&argc, &argv);
10    MPI_Comm_size(MPI_COMM_WORLD, &numprocs);
11    MPI_Comm_rank(MPI_COMM_WORLD, &myid);
12    MPI_Get_processor_name(hostname, &name_length);
13    ...
14    int n_each = 10;
15    int s_size = n_each;
16    double *data_snd = calloc ( s_size, sizeof( double ));
17    int r_size = n_each * numprocs;
18    double *data_rcv = calloc ( r_size, sizeof( double ));
19    ...
20    set_snddata( myid, s_size, data_snd );
```

```

21     MPI_Allgather ( data_snd, s_size, MPI_DOUBLE, data_rcv, s_size, MPI_DOUBLE ,
                MPI_COMM_WORLD );
22     ...
23     switch(myid) {
24         case 0:
25             printf("rank_no_0\n");
26             break;
27         case 1:
28             printf("rank_no_1\n");
29             break;
30         case 2:
31             printf("rank_no_2\n");
32             break;
33         default:
34             printf("rank_no_%d\n", myid);
35             break;
36     }
37     ...
38     MPI_Finalize();
39 }

```

サンプルコードの 5 行目から 12 行目は MPI の一連の初期化処理である。10 行目は、numprocs にプロセス数を格納する。11 行目は、myid に、実行しているプロセスのランクを格納する。ランクの番号ごとの処理は 23 行目から 35 行目に case 文で標準出力を行うサンプルを示した。MPI では、全ての計算ノードから 1 つの共有ディスクをマウントしているため、計算結果やログをファイルに格納する場合は、ファイルへの書き込み処理の競合が発生しなうように、ランクを指定して行うと良い。12 行目は、プロセスを起動しているホスト名を hostname に格納する。14 行目は、プロセスが計算するデータの量を 10 として、変数 n_each に設定する指定で、16 行目は計算結果を格納するメモリ data_snd の確保、17、18 行目は、自分のプロセスも含め全てのプロセスから通信によって送られてくるデータを格納するメモリ data_rcv の確保を行なっている。これは全てのプロセスからのデータが入るサイズとする必要があるため、データサイズは、n_each に numprocs を掛けた値となる。20 行目は、data_snd に各プロセスで計算した結果を格納する任意関数の記述例であるが、関数の処理内容に関しては割愛する。21 行目は、各プロセスが全てのプロセスに対して通信を行いデータを共有する命令である。通信によってデータを受信すると、ランク番号 0 から順に、data_rcv の配列先頭からデータが埋められる。38 行目は、MPI の終了処理命令である。

2.5.3 CRS 形式によるデータ配列の格納

マルチコンパートメントモデルの数値計算には、前節で述べた通り n 次対称正定行列 A および L を含む行列の計算を行うが、どちらも疎行列であり、次数が多いほど零の要素が大部分を占める事となる。さらに、前項の ICCG 法の計算ステップの通り、 L 行列は A 行列から生成されるが、 A 行列は、対角成分以外の変更操作を行われないという事とあわせて、零要素が計算機のメモリ使用面においても無駄となってしまう。本研究では、こうした問題を解消するために、行列の非零要素のみを格納する事ができる CRS (Compressed Row Storage) 形式を用いた。

CRS 形式は、以下の表 2.10 の 3 つの配列を用意し、行列の非零要素を効率よく格納する形式である。

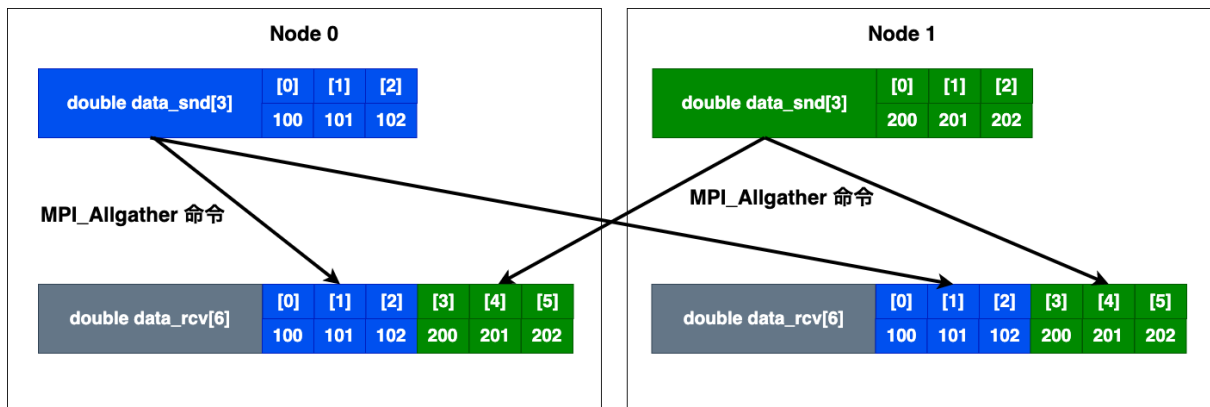


図 2.29 MPI_Allgather 命令による 2 つのノード間のデータの共有の例。Node 0 と Node 1 には、データ配列 data_snd に各々の計算結果が格納された状態とする。また、事前に共有用のデータ配列 data_rcv を用意しておく。MPI_Allgather 命令が発効されると通信によって矢印の対応で データ配列 data_snd の内容が data_rcv へと格納される。

表 2.10 CRS 形式に用いる配列名とその説明

配列名	説明
val	非零要素の値を格納する配列、要素数は非零要素の数と同じである。
col	非零要素の列の位置を格納する配列、要素数は非零要素の数と同じである。
row	非零要素の行毎の先頭位置を格納する配列、要素数は行列の次数 +1 である。

以下の式 (2.85) に疎行列のサンプルと、その下に対応する CRS 形式の配列の値の対応を示す。

$$\begin{bmatrix} a & 0 & b & 0 \\ 0 & c & d & 0 \\ e & f & g & h \\ 0 & 0 & i & j \end{bmatrix} \quad (2.85)$$

Listing 2.6 CRS 形式のサンプル

```

1 val = { a, b, c, d, e, f, g, h, i, j }
2 col = { 0, 2, 1, 2, 0, 1, 2, 3, 2, 3 }
3 row = { 0, 2, 4, 8, 10 }

```

第 3 章

研究内容

第 3 章では、第 3.1 節で本研究の目的について述べ、第 3.2 節で研究手法について説明する。第 3.3 節に結果を記し、第 3.4 節で得られた結果について考察を行う。

3.1 目的

これまでの先行研究では、小脳に体の領域と特定の脳領域との 1 対 1 の対応であるホムンクルスのソマトトピーが存在すると言われ、その領域の単位である小脳のマイクロゾーンと、様々な刺激反応によって確認される独立した体の部位の対応に注目が集まっていた。しかし、Michikawa らの研究 [5] により、マイクロゾーンの同期発火を伴う複雑スパイクが、ゾーンによって逆位相となる現象が確認され、マイクロゾーン間の協調動作が発生する事が示唆された。複雑スパイクが発生するための信号は、外部刺激を受けて反応した IO から登上繊維を伝播するスパイクであるが、Michikawa らの考えでは、IO のネットワークには、ギャップ結合によって同相の振動を発生させることはできるが、抑制性ニューロンのような介在ニューロンによって逆相の信号を生み出すメカニズムが存在しないため、複雑スパイクの同期発火が逆位相となる為には、他からの逆相信号が IO のネットワークに入力される必要があると予想している。

しかし、IO は、様々な形状をもつニューロンからなる神経組織であり、介在ニューロンが存在しなくても、逆位相のスパイクを発生させられるのではないかと、という素朴な疑問が残る。我々はこの疑問に対して、ニューロンの形状に応じたギャップ結合の違いによって、信号の伝わり方が均一ではなくなり、同期的 STO の状態から部分的に逆相の STO へと変化させる事は可能であろうと考えた。そして、その現象が複雑スパイクの逆位相同期発火に関係するのではないかと考えた。

そこで、本研究では、精緻な形状を有する ION のモデルとそのネットワークを開発し、シミュレーション実験によって、同期的複雑スパイクの発生源となる、IO のネットワークの逆位相振動とそれぞれの位相に沿ったスパイクの生成が可能かを調査することとした。

3.2 手法

3.2.1 ニューロンのネットワーク

本研究では、任意の樹状突起のコンパートメント同士をギャップ結合するネットワークとした。ギャップ結合には、式 (2.46) で表されるギャップ結合のモデルを用いた。本研究のネットワーク構成については第 3.2.3 項で説明する。

$$I_{\text{gap}, ij}(t) = \bar{g}_{\text{gap}, ij}(V_i(t) - V_j(t)) \quad ((2.46): \text{再掲})$$

ネットワークの数値シミュレーションは、ネットワーク全体をまとめて後退オイラー法 (2.4.1 項) で解くのではなく、ニューロン単位に適用し並列計算を行なった。また、電気シナプス電流 $I_{\text{gap}, ij}(t)$ については、適用前に計算を行い、その計算結果をそれぞれのニューロンの電気シナプス電流として組み込んだ。例として電気シナプス電流を組み込んだマルチコンパートメントモデルの離散化の式 (3.1) を示す。この右辺第 2 項はリークチャネルによる電流、第 3 項は外部刺激、第 4 項は電気シナプス電流を表す。例では他のイオンチャネルの式を省略しているが、リークチャネルと同じように記述する事ができる。

$$c_m \frac{V_i(t + \Delta t) - V_i(t)}{\Delta t} = \frac{a}{2R} \frac{V_{i-1}(t + \Delta t) - 2V_i(t + \Delta t) + V_{i+1}(t + \Delta t)}{(\Delta x)^2} - \bar{g}_{\text{leak}}(V_i(t + \Delta t) - V_{\text{leak}}) - I_{\text{ext}, i}(t) - I_{\text{gap}, ij}(t) \quad (3.1)$$

また、式 (3.1)、は $\sigma = \frac{a\Delta t}{2R(\Delta x)^2}$ 、 $\gamma = \bar{g}_{\text{leak}}\Delta t$ とすると、連立方程式の形の式 (3.2) に変形できる。

$$\begin{aligned} c_m V_i(t) + \gamma V_{\text{leak}} - \Delta t I_{\text{ext}, i}(t) - \Delta t I_{\text{gap}, ij}(t) \\ = -\sigma V_{i-1}(t + \Delta t) + (c_m + 2\sigma + \gamma)V_i(t + \Delta t) - \sigma V_{i+1}(t + \Delta t) \end{aligned} \quad (3.2)$$

3.2.2 ニューロンのモデル

精緻な形状を有する ION のモデルは、マルチコンパートメントモデル (2.2.7.2 項) を用いて実装した。形状については、NeuroMorpho.Org [19] から入手した Nora Vrieler らの研究 [20] による ION の 3D データを用いて、第 2.2.8.4 項の図 2.22 で紹介したストレート 1 種類、カール 3 種類の合計 4 種類のモデルを作成した。ただし、このデータには軸索小丘のデータが存在しないため、各データに対して固定の大きさの軸索小丘に相当するコンパートメントを 1 つ追加した。また、各コンパートメントのイオンチャネルの式は、Jornt R. De Gruijl らのモデル [7] を組み込んだ。さらに、モデルに刺激を与えた条件で、スパイクが発生するように、それぞれのイオンコンダクタンスを調整した。各モデルに設定したイオンコンダクタンスについて、表 3.1、表 3.2、表 3.3、表 3.4) に示す。

3.2.3 ネットワーク構成

本研究のネットワーク構成を説明する。大きく分けて 2 種類あり、1 つは、構築した ION モデルからなるネットワークの基本的な特性を確認するための、少数のニューロンを使ったネットワーク構成。もう 1 つは、逆位相同期を確認するための、900 個のニューロンからなるネットワーク構成である。実験内容を 2 通り行うため、それぞれ 2 つのパターンを用意した。

3.2.3.1 少数のニューロンからなるネットワーク

2 次元平面にギャップ結合した少数のニューロンからなるクラスターと、その中央に 1 個のニューロンを配置し、中央のニューロンで 2 つのクラスターを結合したネットワークを用いた。それぞれのニューロンの結合箇所は、樹上突起の固定ポイントとした。

表 3.1 ストレート 160802C_scaled (1,469 + 1) のイオンコンダクタンス \bar{g}_x の値

記号	細胞体 mS/cm ²	樹状突起 mS/cm ²	軸索小丘 mS/cm ²
\bar{g}_{leak}	0.016	0.016	0.016
\bar{g}_{Ca}	5.5	0.0	0.0
\bar{g}_{Kdr}	60.0	0.0	0.0
\bar{g}_{Cah}	0.0	0.8	0.0
\bar{g}_{KCa}	0.0	45.0	0.0
\bar{g}_{Na}	1900.0	0.0	240.0
\bar{g}_{K}	50.0	0.0	20.0
\bar{g}_{h}	0.0	0.6	0.0

表 3.2 カール 20B_C1_scaled (4,694 + 1) のイオンコンダクタンス \bar{g}_x の値

記号	細胞体 mS/cm ²	樹状突起 mS/cm ²	軸索小丘 mS/cm ²
\bar{g}_{leak}	0.016	0.016	0.016
\bar{g}_{Ca}	5.5	0.0	0.0
\bar{g}_{Kdr}	60.0	0.0	0.0
\bar{g}_{Cah}	0.0	0.8	0.0
\bar{g}_{KCa}	0.0	45.0	0.0
\bar{g}_{Na}	2600.0	0.0	240.0
\bar{g}_{K}	50.0	0.0	20.0
\bar{g}_{h}	0.0	0.6	0.0

表 3.3 カール 39A_scaled (3,692 + 1) のイオンコンダクタンス \bar{g}_x の値

記号	細胞体 mS/cm ²	樹状突起 mS/cm ²	軸索小丘 mS/cm ²
\bar{g}_{leak}	0.016	0.016	0.016
\bar{g}_{Ca}	3.4	0.0	0.0
\bar{g}_{Kdr}	60.0	0.0	0.0
\bar{g}_{Cah}	0.0	0.8	0.0
\bar{g}_{KCa}	0.0	43.0	0.0
\bar{g}_{Na}	2300.0	0.0	240.0
\bar{g}_{K}	50.0	0.0	20.0
\bar{g}_{h}	0.0	0.6	0.0

- 実験 1 のネットワーク

図 3.1 の通り、2次元平面上に左右に配置した2組の2×2のカールからなるクラスター (Cluster Left、Cluster Right) と、双方を結合する1個のニューロンによるネットワークを作成した。カールニューロンは、20B_C1_scaled のモデル (4,694+1 コンパートメント)、ストレートは、160802C_scaled のモデル (1,469+1 コンパートメント) を使用した。中央 (Center) のニューロンは、ストレートと

表 3.4 カール 24B_scaled (6,069 + 1) のイオンコンダクタンス \bar{g}_x の値

記号	細胞体 mS/cm ²	樹状突起 mS/cm ²	軸索小丘 mS/cm ²
\bar{g}_{leak}	0.016	0.016	0.016
\bar{g}_{Ca}	5.5	0.0	0.0
\bar{g}_{Kdr}	60.0	0.0	0.0
\bar{g}_{Cah}	0.0	0.8	0.0
\bar{g}_{KCa}	0.0	45.0	0.0
\bar{g}_{Na}	2800.0	0.0	240.0
\bar{g}_K	50.0	0.0	20.0
\bar{g}_h	0.0	0.6	0.0

カールの 2 パターンで実験を行なった。全てのニューロンには、STO を発生させるために、イオンコンダクタンス \bar{g}_{Ca} の値を 7.0 mS/cm² から 8.0 mS/cm² の範囲で設定した。また、ギャップ結合のコンダクタンス $\bar{g}_{gap, ij}$ は、40.0 mS/cm² とした。

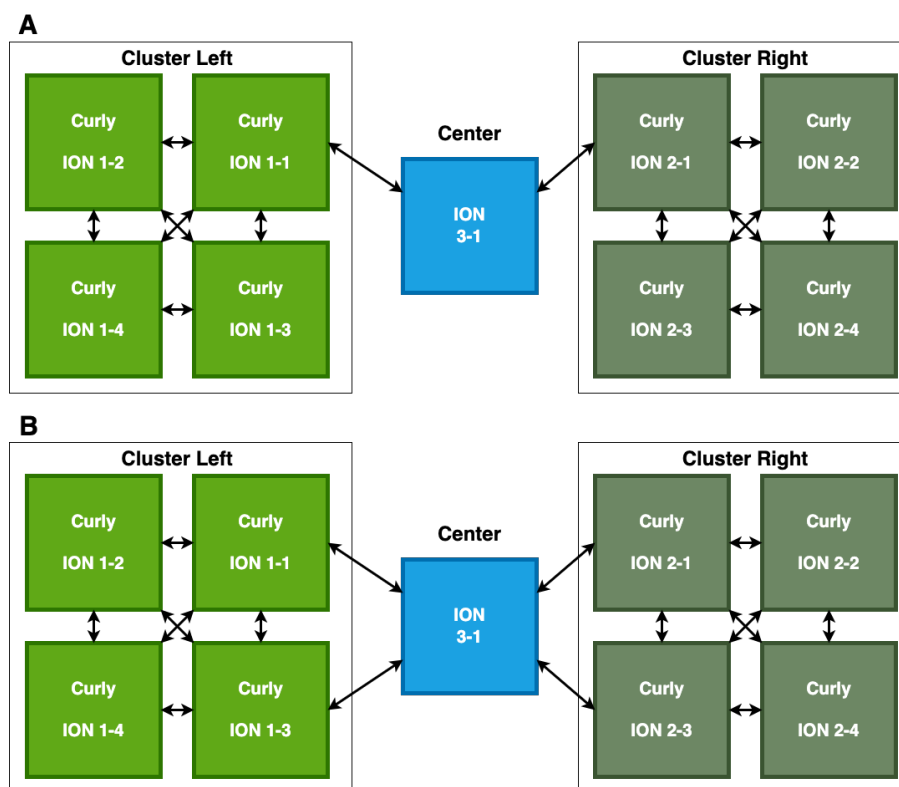


図 3.1 実験 1 用の少数のカールとストレートからなるネットワーク構成図。(A) 中央 (Center) のニューロンは、左右のクラスターと 1 点づつギャップ結合する。(B) 中央 (Center) のニューロンは、左右のクラスターと 2 点づつギャップ結合する。(AB 共通) ニューロンは色付きのボックスで表記し、黒色の矢印は、ギャップ結合を表した。中央 (Center) のニューロンは、実験パターンにより、カールとストレートを用いる。

- 実験 2 のネットワーク

図 3.2 の通り、2 組の 3×3 のカールからなるクラスター (Cluster Left、Cluster Right) と、それらを結合する 1 個のストレートニューロンによるネットワークを作成した。ストレートのモデル、イオンコンダクタンス \bar{g}_{Ca} の値については、実験 1 と同様とした。また、ギャップ結合のコンダクタンス $\bar{g}_{gap, ij}$ は、 200.0 mS/cm^2 とした。

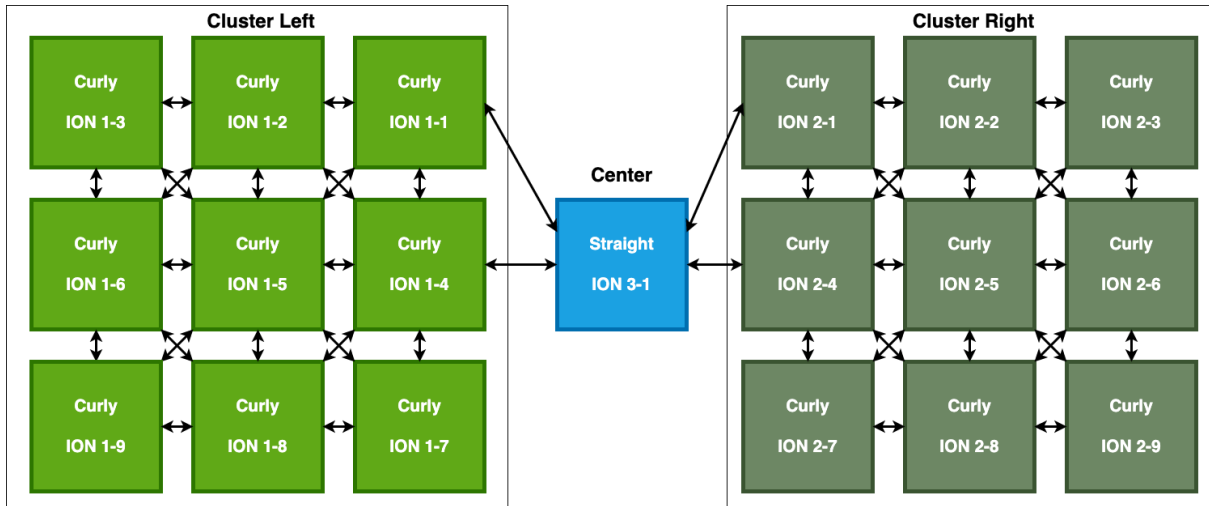


図 3.2 実験 2 用の少数のカールとストレートからなるネットワーク構成図。中央 (Center) のストレートニューロンは、左右のクラスターと 2 点ずつギャップ結合する。表記法は図 3.1 と同じ。

3.2.3.2 900 個のニューロンからなるネットワーク

2 次元平面に 30×30 個のニューロンを配置し、格子状に結合したネットワークを用いた。それぞれのニューロンの結合箇所は、樹上突起の固定ポイントとした。実験 3 は、上下左右対称結合のネットワークを用い、実験 4 は、上下対称左右非対称結合のネットワークを用いる事とした。また、2 次元平面の端は周期境界条件での接続とした。

- 実験 3 のネットワーク

上下左右対称結合のネットワーク構成を図 3.3 に示す。結合コンダクタンス $\bar{g}_{gap, ij}$ は、 40 mS/cm^2 とした。ニューロンのモデルは、ストレートの実験では 160802C_scaled (1,469 + 1 コンパートメント) を、カールの実験では、39A_scaled (3,692 + 1 コンパートメント) を用いた。それぞれのイオンコンダクタンス \bar{g}_x の値は、表 3.5 と表 3.6 を用いた。さらに、ストレートの実験では、隣接ニューロンに対して 1 点ずつ、カールは、3 点接つつ接続することとした。

- 実験 4 のネットワーク

上下対称左右非対称結合のネットワーク構成を図 3.4 に示す。上下対称左右非対称結合では、上下を 40 mS/cm^2 とし、左右は 1 点あたり 1.3 mS/cm^2 とした。また、左の 1 列目から右に向かってギャップ結合の接続箇所を 1 点ずつ増加させ、周期境界となる右端から左端へは 30 点の接続とした。ニュー

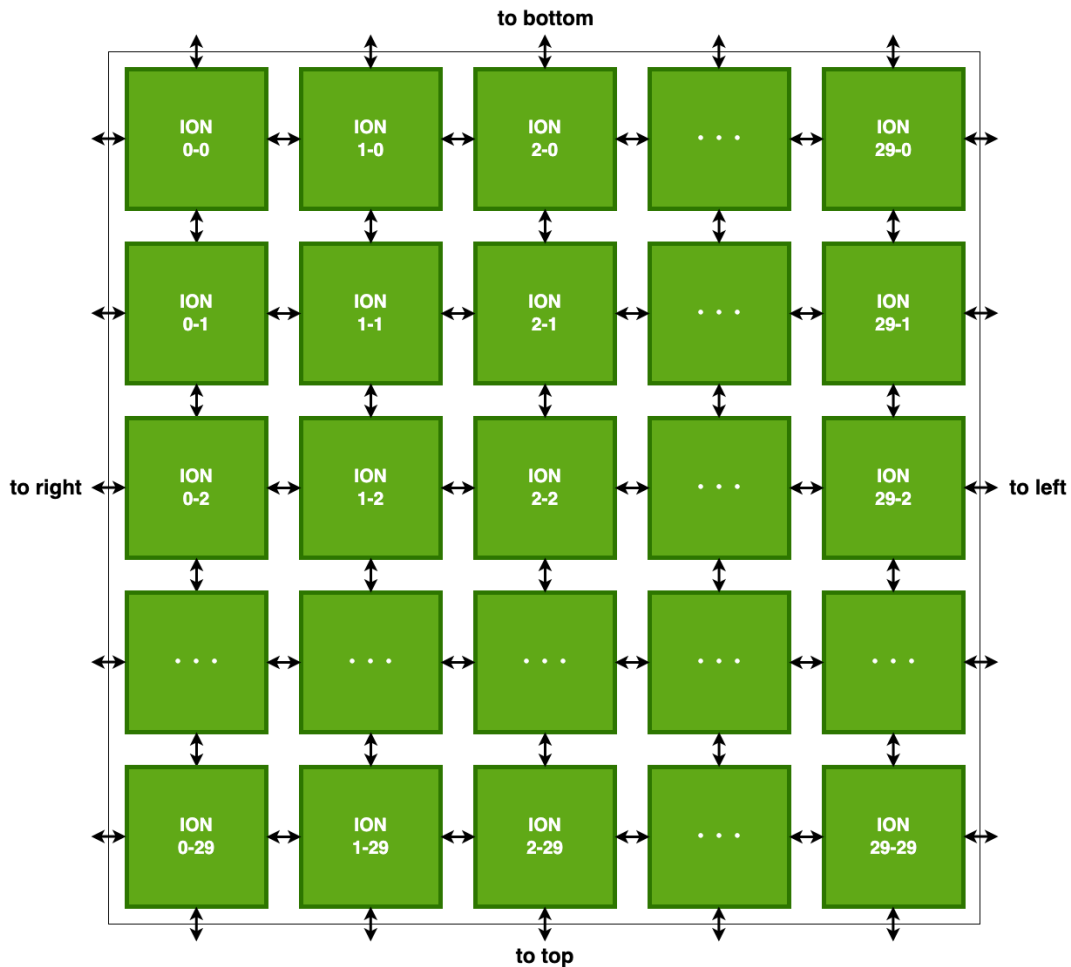


図 3.3 900 個のニューロンからなるネットワーク構成図。XY 平面に 30×30 個のニューロンを配置しギャップ結合する。ニューロンはボックスで表記した。矢印はギャップを表す。結合は上下左右を対称にし、周期境界条件で接続する。

ロンのモデルは、実験 3 で用いるカーネルと同じとした。

3.2.4 数値シミュレーション実験の流れ

はじめに、実装した ION のモデルについて、それぞれのスパイクの様子を確認した。次に、2 次元平面に配置された少数のニューロンを使ってネットワークを作成し、STO の同期実験からニューロンの形状の違いによる挙動の変化と、ネットワークの挙動の変化を確認した。最後に、2 次元平面に配置された 900 個のニューロンからなるネットワークを作成し、STO が同期したニューロンの集団が、平面上で逆位相となる状態を再現した後に、外部刺激によってそれぞれの位相に従ったタイミングでスパイクが発生するかを確認した。

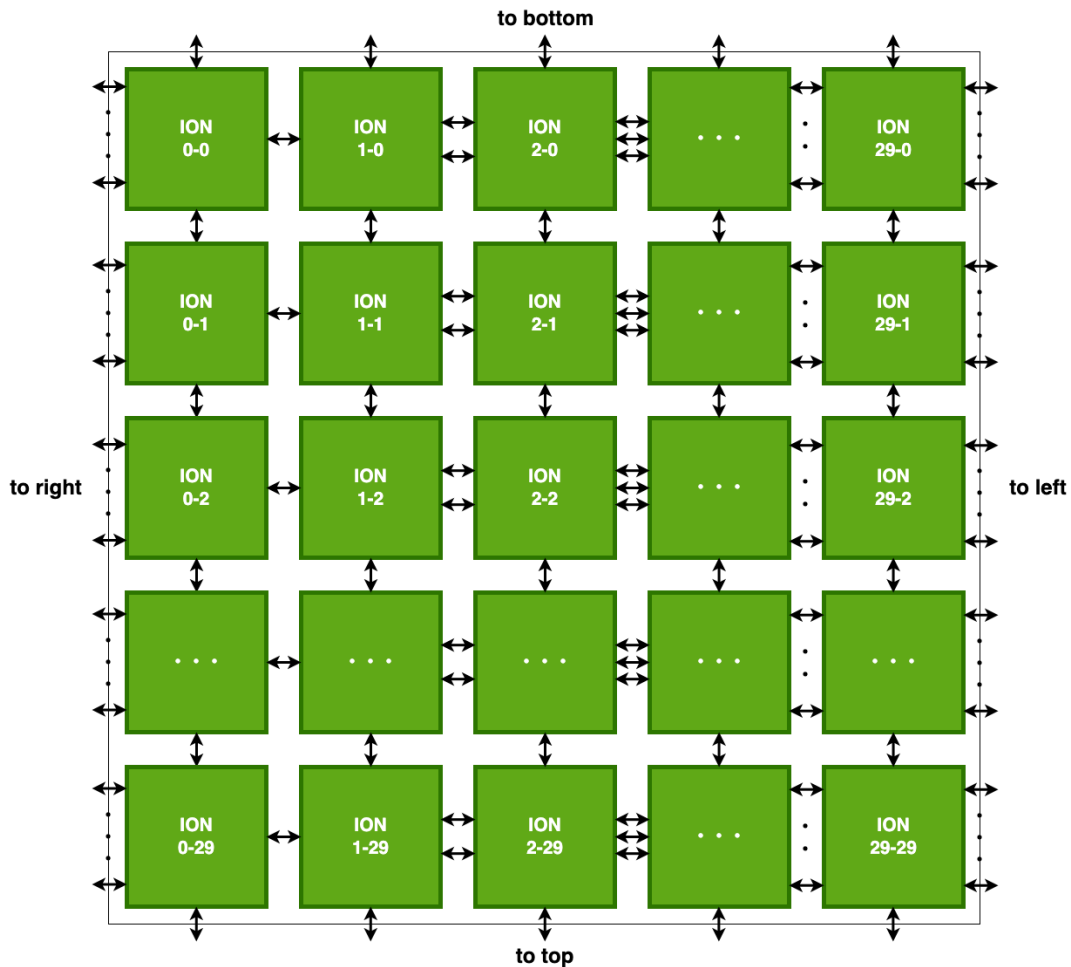


図 3.4 900 個のニューロンからなるネットワーク構成図。XY 平面への配置およびニューロンとギャップ結合の表記法は、図 3.3 と同じ。ギャップ結合は上下を対称、左右を非対称にし、周期境界条件で接続する。左の 1 列目から右に向かってギャップ結合の接続箇所を 1 点ずつ増加させ、周期境界となる右端から左端へは 30 点の接続とした。

3.2.4.1 ION モデルによるスパイクの応答実験

モデルの実装を確認する為、スパイクの応答実験を行った。シミュレータを実行し、700 ms に電流刺激を与えた後、細胞体のスパイクと、軸索小丘のバーストスパイクが生成される事を確認した。シミュレーションの時間は、1,000 ms とした。

3.2.4.2 少数のニューロンからなるネットワークの実験

ニューロンの形状の違いやネットワークの違いによる挙動の差や変化を確認するため、2次元平面に配置された少数のカーブとストレートからなるネットワークを用いて STO の同期実験を行った。ネットワーク構成は、第 3.2.3.1 項に説明の通りである。また、実験手順は以下の通りである。実験 1 のシミュレーションの時間は、6,000 ms、実験 2 は、3,000 ms とした。

表 3.5 ストレート 160802C_scaled (1,469 + 1) のイオンコンダクタンス \bar{g}_x の値

記号	細胞体 mS/cm ²	樹状突起 mS/cm ²	軸索小丘 mS/cm ²
\bar{g}_{leak}	0.016	0.016	0.016
\bar{g}_{Ca}	7.8~8.0	0.0	0.0
\bar{g}_{Kdr}	60.0	0.0	0.0
\bar{g}_{Cah}	0.0	0.8	0.0
\bar{g}_{KCa}	0.0	24.0	0.0
\bar{g}_{Na}	1700.0	0.0	240.0
\bar{g}_{K}	70.0	0.0	20.0
\bar{g}_{h}	0.0	0.6	0.0

表 3.6 カール 39A_scaled (3,692 + 1 コンパートメント) のイオンコンダクタンス \bar{g}_x の値

記号	細胞体 mS/cm ²	樹状突起 mS/cm ²	軸索小丘 mS/cm ²
\bar{g}_{leak}	0.016	0.016	0.016
\bar{g}_{Ca}	4.9~5.5	0.0	0.0
\bar{g}_{Kdr}	60.0	0.0	0.0
\bar{g}_{Cah}	0.0	0.8	0.0
\bar{g}_{KCa}	0.0	24.0	0.0
\bar{g}_{Na}	1700.0	0.0	240.0
\bar{g}_{K}	70.0	0.0	20.0
\bar{g}_{h}	0.0	0.6	0.0

● 実験 1 のシミュレーション手順

- (1) 4 個のニューロンからなるクラスター 2 つと橋渡しする 1 個のストレートニューロンを 2 次元平面上に配置する。また、全てのクラスターのニューロンに対して各 1 回ランダムなタイミングで刺激を与える。
- (2) 1,000 ms 時点で、2 つのクラスター内のギャップ結合を接続する。
- (3) しばらくするとクラスター内で STO が同期する。
- (4) 2,000 ms 時点で、2 つのクラスターを 1 個のニューロンを使ってギャップ結合させる。
- (5) 2 つのクラスターの STO が 1 つに同期するまでの時間を確認する。

● 実験 2 のシミュレーション手順

- (1) 9 個のニューロンからなるクラスター 2 つと橋渡しする 1 個のストレートニューロンを 2 次元平面上に配置する。
- (2) 1,000 ms に、2 つのクラスターをそれぞれをギャップ結合する。
- (3) 1,500 ms から、2 つのクラスターとストレートニューロンを結合し、左側のクラスターのニューロンにのみランダムなタイミングで刺激を与える。
- (4) 刺激を与えなかった方のクラスターの同期的 STO や膜電位に対してどのような変化が発生したか等を確認する。

実験1の手順(4)では、クラスターを繋ぐニューロンは、ストレートの場合とカールの場合を、さらに樹状突起は1本繋いだ場合と、2本繋いだ場合の条件で実験を行った。また、実験2では、結合した2つのクラスターがどのような影響を与えるのかを確認し易くするために、ギャップ結合のコンダクタンスの値を大きな値に設定した。

3.2.4.3 900個のニューロンからなるネットワークの実験

2次元平面に配置された900個(30×30個)のニューロンからなるネットワークに対して、周期的に発火頻度が上下するランダムなスパイク(3.2.5項)を与え、STOが同期したニューロンの集団が平面上で逆位相となる状態を再現し、そのままスパイクを与え続けた場合に、それぞれの位相に従ったタイミングでスパイクが発生するかを確認した。ネットワーク構成は、第3.2.3.2項に説明の通りである。また、実験手順は以下の通りである。シミュレーションの時間は、10,000msとした。さらに、同期的STOの状態を維持するため、スパイクの条件は、初回は全てのニューロンに1回、2回目以降は偶数番号に割り当てられたニューロンへ与える条件とした。

● 実験3および実験4のシミュレーション手順

- (1) 実験開始後、700msから全てのニューロンにランダムなスパイクを与えてSTOの位相を変化させる。
- (2) 継続してスパイクを与え続ける。
- (3) 実験後半にかけて、部分的にSTOが同期したニューロンの集団が逆位相となる状態を確認し、それぞれの位相に従ったタイミングでスパイクが発生しているかを確認する。

実験3では、平面上で逆位相の状態を発生しやすくするために、コンダクタンスの値等を調整した上で、カールのネットワークとストレートのネットワークの2種類のネットワークで実験を行った。実験3の結合は上下左右対称とした。実験4では、カールのネットワーク結合を上下対称左右非対称にした接続のネットワークを用い、2次元平面上で同期的STOやスパイクががどのように伝わるかを実験で確認した。また、実験4については、実験3のカールの実験結果と比較する事で、対称結合と非対称結合の違いを確認した。

3.2.5 ネットワークに与える外部刺激

本研究では、900個からなるIONのネットワークに与える外部刺激として、およそ800ms間隔で周期的に発火頻度を上下させる、ランダムなスパイク(非定常ポアソンスパイク)を与えた。スパイクを与える場所は、それぞれのIONの樹状突起とした。スパイク列の一例を図3.5に示す。

3.2.6 数値計算法

マルチコンパートメントモデルの時間刻みを $\Delta t = 0.1\text{ms}$ として、ICCG法を用いて実装した。計算時間の短縮が行われたかを確認するため、ストレートニューロン(1,469+1コンパートメント)を使ったCG法のシミュレータとの比較実験を行なった。

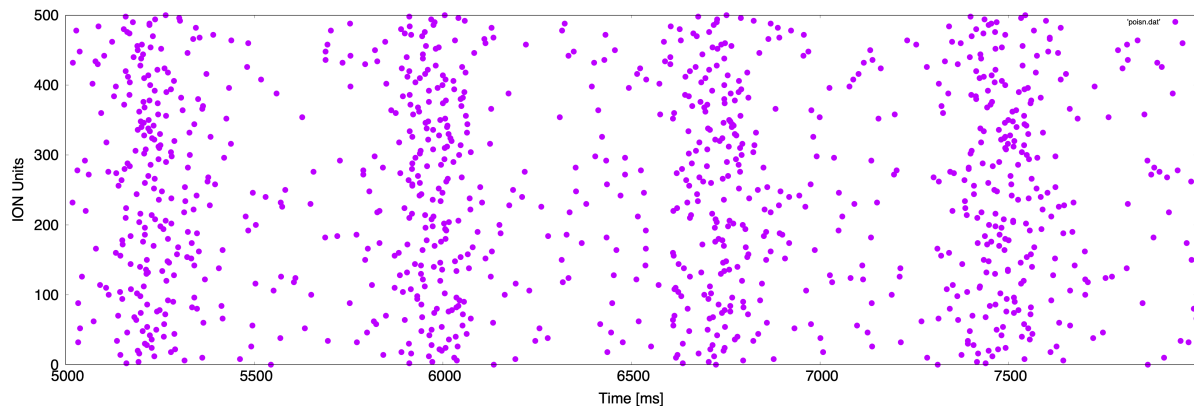


図 3.5 入力として与えたスパイクの例。500 個のニューロンに対して 800 ms 周期で発火頻度を上下させる非定常ポアソンスパイクを与える。紫色の点は紫色の点は、スパイクが発生した所を示す。縦軸は、刺激を与えたニューロンの個体番号、横軸は時間 ms である。

3.2.7 実行環境

マルチコア・マルチ CPU を持つサーバからなる、7 台のクラスターマシンを用いて、MPI と OpenMPI による並列計算を行なった。

3.3 数値シミュレーション実験の結果

実装したマルチコンパートメントの ION のモデルの動作を確認するため、数値シミュレーション実験を行い、それぞれのスパイクの様子を確認した。また、モデルに実装した ICCG 法によって計算時間が短縮されているかどうかを CG 法と比較する事で確認した。次に、2次元平面に配置された少数のニューロンからなるネットワークの実験によって、ニューロンの形状の違いによる挙動の変化と、ネットワークの挙動の変化を確認した。最後に、2次元平面に配置された 900 個のニューロンからなるネットワークの実験によって、STO が同期したニューロンの集団が、平面上で逆位相となる状態を再現した後に、外部刺激によってそれぞれの位相に従ったタイミングでスパイクが発生するかを確認した。

3.3.1 ION モデルによるスパイクの応答実験の結果

作成したストレート 1 種類、カーブ 3 種類の合計 4 種類のモデルを使って、スパイクの応答を確認するシミュレーション実験を行った。実験の結果から得た、膜電位のプロットを図 3.6 に示す。実験開始後、700 ms に樹状突起のコンパートメントに対して 1 ショット (20 ms 継続) の刺激電流を与えると、どのモデルも、細胞体と、軸索小丘にスパイクが発生する事が確認された。また、軸索小丘のスパイクは、バースト発火 (スパイクレット) の発生が確認された。

3.3.2 数値計算法の違いによるシミュレーション時間比較の結果

実装した ICCG 法と CG 法との計算時間比較では、ICCG 法が CG 法に比べ 約 60% の時間で完了する事が確認された。ストレートニューロンを使った 2 秒間の数値シミュレーションによる ICCG 法と CG 法との計算時間比較を図 3.7 に示す。

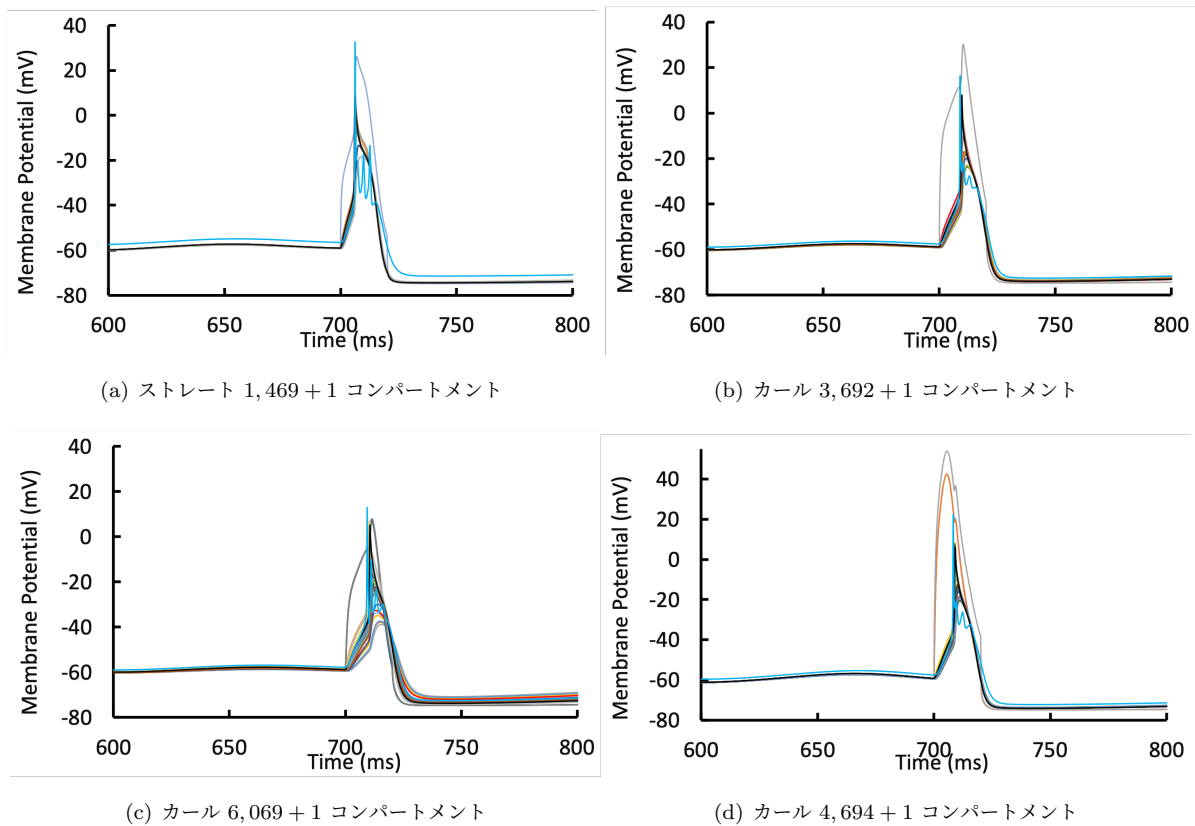


図 3.6 モデルによるスパイク。縦軸は膜電位、横軸は時間を表す。黒色は細胞体の、水色は軸索小丘の膜電位である。その他の色は樹状突起の先端部分岐点のコンパートメントの膜電位である。(a) ストレート 160802C_scaled (1,469 + 1 コンパートメント) のスパイク。(b) カール 39A_scaled (3,692 + 1 コンパートメント) のスパイク。(c) カール 24B_scaled (6,069 + 1 コンパートメント) のスパイク。(d) カール 20B_C1_scaled (4,694 + 1 コンパートメント) のスパイク。

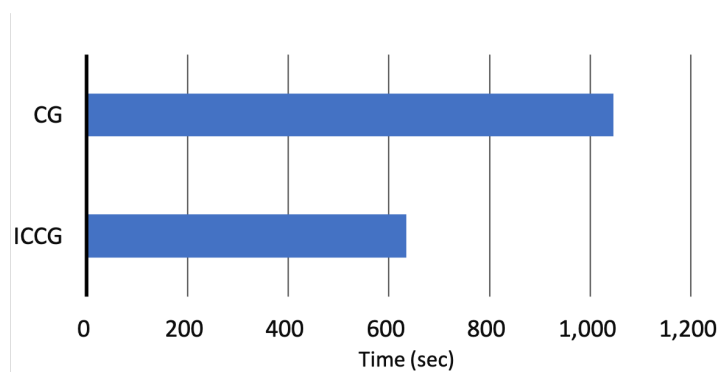


図 3.7 ストレートニューロンを使った 2 秒間の数値シミュレーションによる ICCG 法と CG 法との計算時間比較。計算時間は 3 回の平均による。横軸は時間を表す。

3.3.3 少数のニューロンからなるネットワークの実験結果

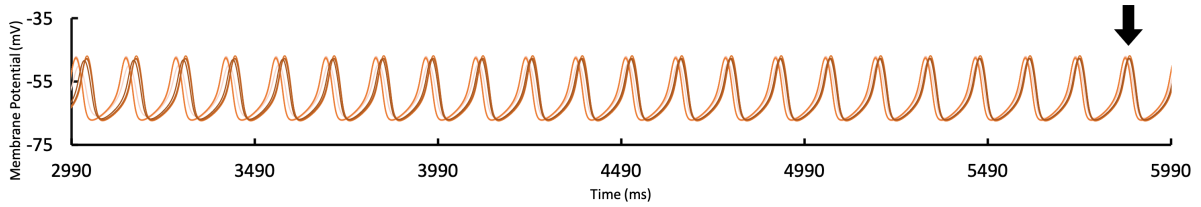
ニューロンの形状の違いによる挙動の変化やネットワークの挙動を確認するため、2次元平面に配置された少数のカールとストレートからなるネットワークを用いてSTOの同期実験を行った。実験1は、 2×2 個のカールからなるクラスターとそれらを結合する1個のニューロンのネットワーク(図3.1)、実験2は、 3×3 個のカールからなるクラスターとそれらを結合する1個のストレートのネットワーク(図3.2)による実験である。

3.3.3.1 実験1のシミュレーション結果

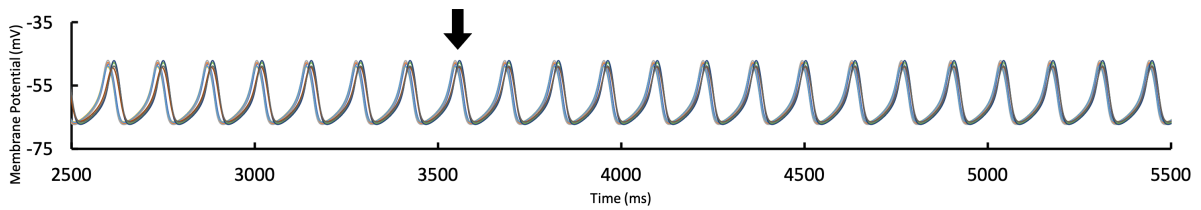
実験1の結果を、図3.8に示す。実験1では、4つの実験ともに2つのクラスターが、中央のニューロンによって結合された後に、STOが同期するまでの時間に違いが見られた。STOの同期判定を、各ニューロンのSTOピークの時間幅 Δt が、15 ms以下になったタイミングとしてみると、構成A(図3.1A)および構成B(図3.1B)ともに、中央のニューロンをストレートで結合する条件に比べてカールで結合した方が、同期までの時間が短く、中央のニューロンをクラスターと1点結合する条件と、2点で結合する条件との比較では、2点で結合した方が、2つのクラスターの同期までの時間が短いという結果が得られた。

3.3.3.2 実験2のシミュレーション結果

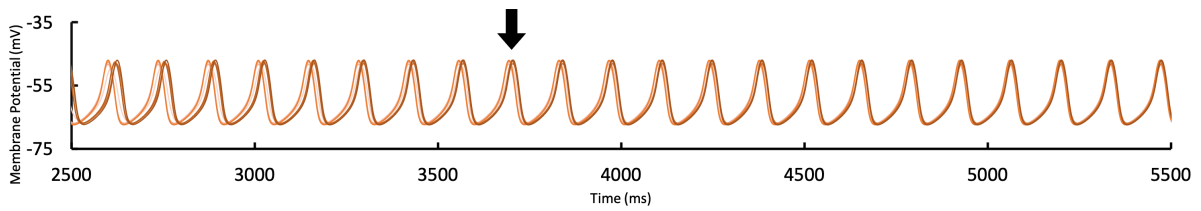
実験2の結果を図3.9に示す。実験2では、ネットワーク構成図3.2の、左側のクラスターに刺激が与えられると、左側のクラスターにはスパイクや、スパイクを伴わない膜電位の上昇が発生し、STOの同期状態が崩れて非同期となった。その変化によって、ストレートのニューロンには、STOの波形に変形が生じたが、スパイクは誘発されなかった。また、右側のクラスターは、ストレートの波形変化に対して、STOの同期状態や位相に大きな変化をもたらすことは無かった。ネットワーク全体では、大きな波形の乱れや同期状態の変化は、左側のクラスターに限定された。



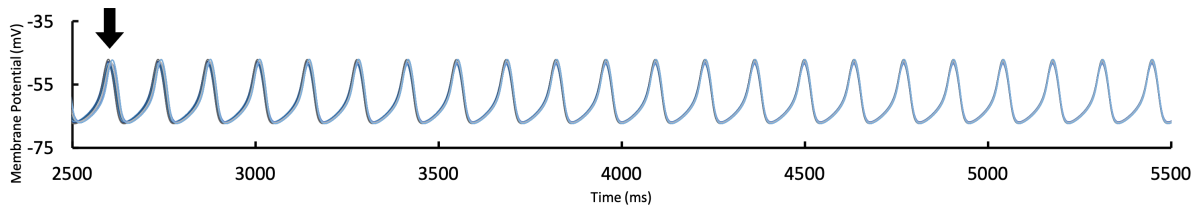
(a) 実験 1 構成 A (図 3.1A) 中央のニューロンにストレートを使用した場合



(b) 実験 1 構成 A (図 3.1A) 中央のニューロンにカーブを使用した場合。

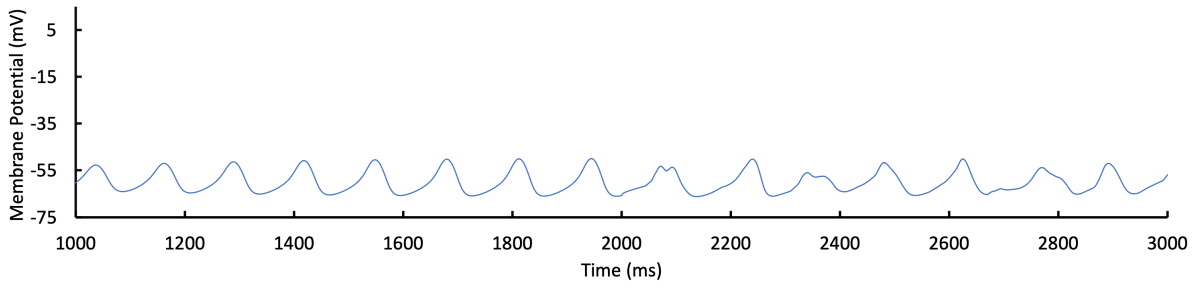


(c) 実験 1 構成 B (図 3.1B) 中央のニューロンにストレートを使用した場合。

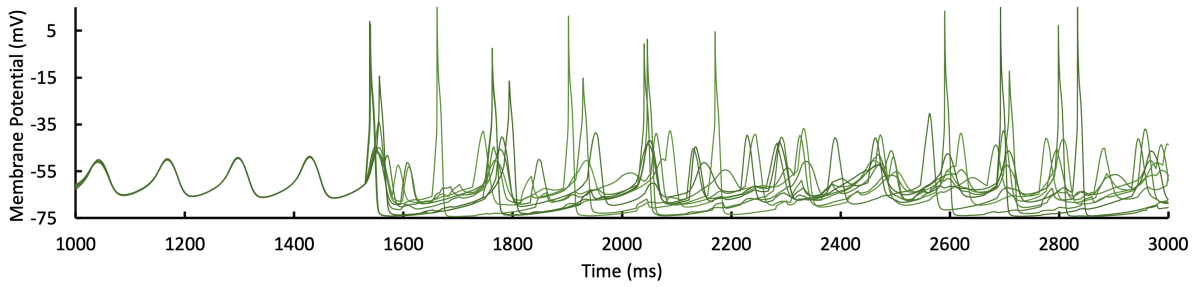


(d) 実験 1 構成 B (図 3.1B) 中央のニューロンにカーブを使用した場合。

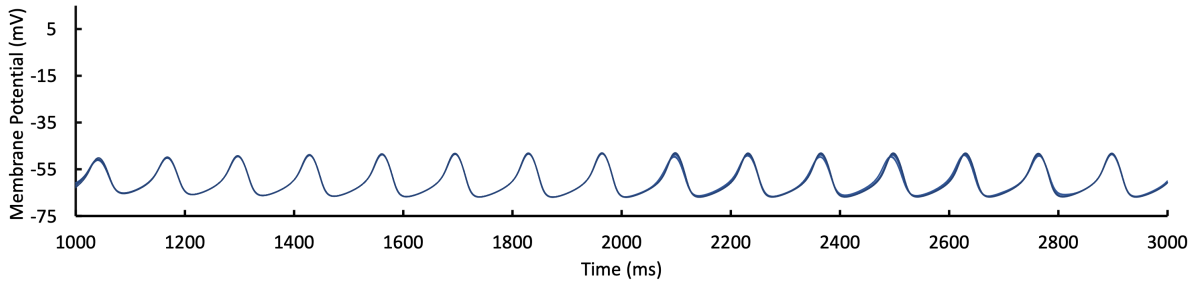
図 3.8 実験 1 の結果。クラスターおよびクラスター間結合に用いた中央のニューロンの膜電位 (細胞体)。縦軸は膜電位、横軸は時間を表す。各ニューロンの STO ピークの時間幅 Δt が、15 ms 以下となった時点黒矢印で示した。(a) 構成 A (図 3.1A) 中央のニューロンにストレートを使用した場合。矢印の地点 (5,863.8 ms) で、 Δt は、14.6 ms。(b) 構成 A (図 3.1A) 中央のニューロンにカーブを使用した場合。矢印の地点 (3,545.3 ms) で、 Δt は、15.0 ms。(c) 構成 B (図 3.1B) 中央のニューロンにストレートを使用した場合。矢印の地点 (3,691.9 ms) で、 Δt は、14.2 ms。(d) 構成 B (図 3.1B) 中央のニューロンにカーブを使用した場合。矢印の地点 (2,596.0 ms) で、 Δt は、14.6 ms。



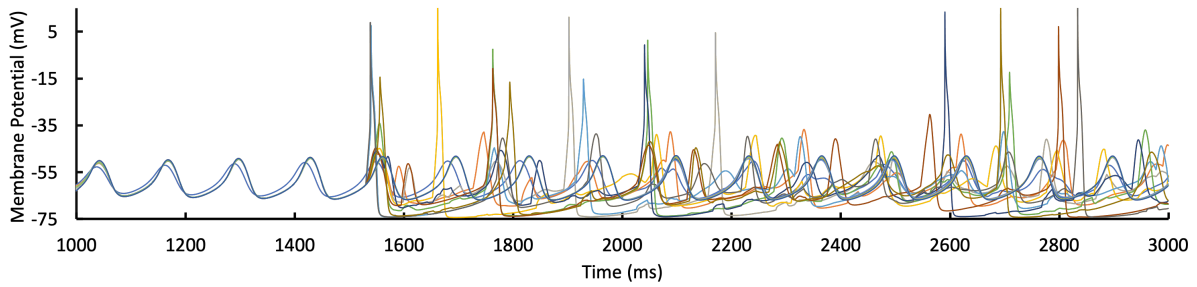
(a) 実験 2 中央のニューロンの膜電位。



(b) 実験 2 左側のクラスターの膜電位。



(c) 実験 2 右側のクラスターの膜電位。



(d) 実験 2 2つのクラスターと中央のニューロンの全ての膜電位。

図 3.9 実験 2 の結果。クラスターおよび結合に用いた中央のニューロンの膜電位（細胞体）。縦軸は膜電位、横軸は時間を表す。(a) 中央ストレート。左側のクラスターのスパイクによって、スパイクは誘発されないが、STO の形状に変化がみられた。(b) 左側クラスター。スパイク等によって、クラスター内の STO は非同期化した。(c) 右側クラスター。ストレートの波形変化によって、同期に大きな変化は生じなかった。(d) ネットワーク全体。全体では非同期な状態が生じたが、大きな変化は左側に限定された。

3.3.4 900 個ニューロンからなるネットワークの実験結果

STO が同期したニューロンの集団が、平面上で逆位相となる状態を再現した後に、外部刺激によってそれぞれの位相に従ったタイミングでスパイクが発生するかを確認するため、2次元平面に配置された 900 個のニューロンからなるネットワークの実験を行った。実験 3 は、上下左右対称な結合 (図 3.3)、実験 4 は、上下対称左右非対称となる結合 (図 3.4) を持つネットワークによる実験である。

3.3.4.1 実験 3 のシミュレーション結果

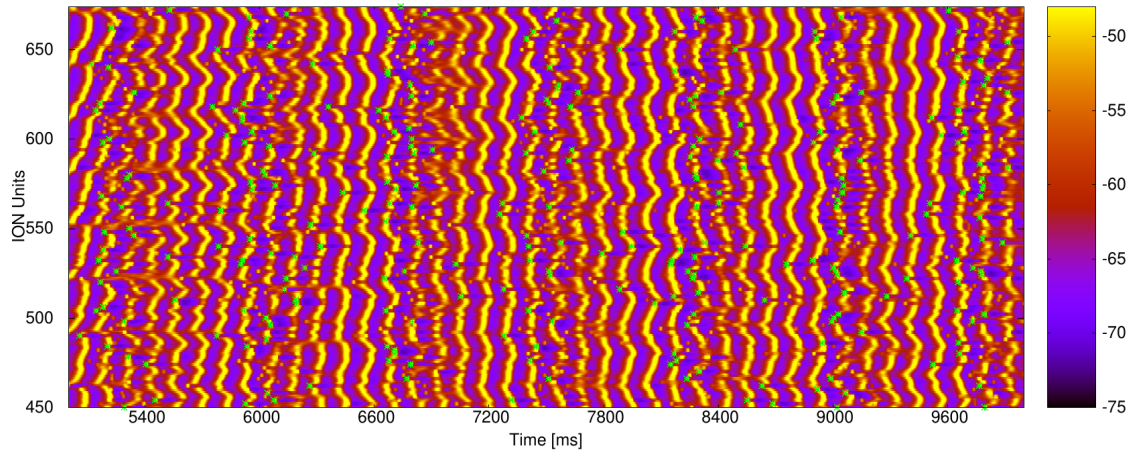
実験 3 の結果として (ネットワークは図 3.3 を使用)、900 個のニューロンの膜電位を縦軸をニューロンのユニット番号 (代表で 225 個示す)、横軸を時間としてヒートマップによって示した。図 3.10(a) はストレート、図 3.10(b) は、カールからなるネットワークから得た実験結果である。また、平面上において部分的に逆位相が発生し、時間経過によって位相が変化する事を示したヒートマップを、XY 平面のコマ送り画像として図 3.11 (ストレート) および図 3.12 (カール) に示した。

ストレートは、実験 3 の図 3.10(a) から、STO が同期状態から位相の遅延を生じながら振動している様子が確認され、目的のニューロンの集団が、平面上で逆位相となる結果が得られた。一方、カールは、実験 3 の図 3.10(b) から、位相が遅延する傾向が僅かであるが、ストレートよりも短い周期での逆位相が確認された。しかし、ストレートとカール共に、STO の膜電位が上昇するタイミングで刺激を受けたニューロンはスパイクを生じたものの、全体的にスパイクの量は少ない結果となった。

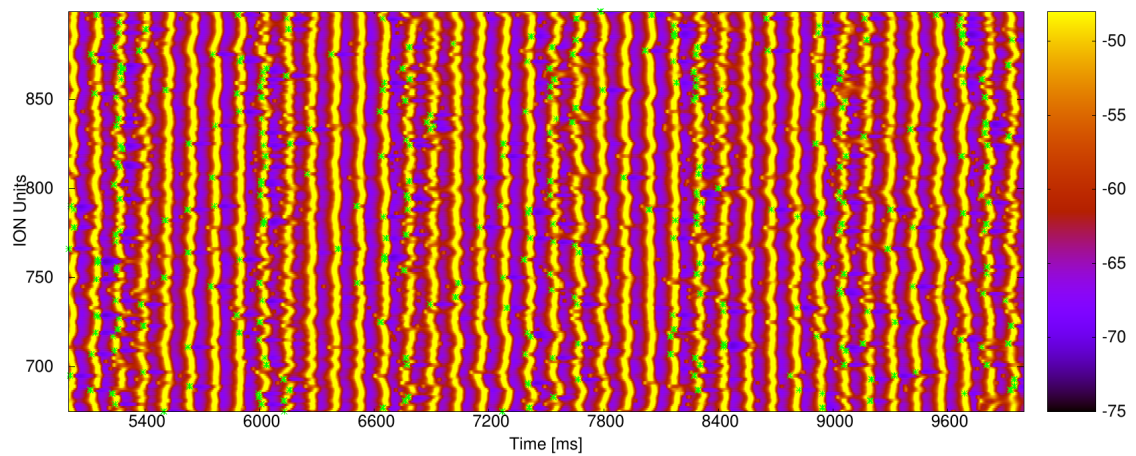
3.3.4.2 実験 4 のシミュレーション結果

実験 4 の結果として (ネットワークは図 3.4 を使用)、実験 3 の結果と同様に、縦軸をニューロンのユニット番号、横軸を時間としたヒートマップを、図 3.13 に示し、XY 平面のコマ送り画像を、図 3.14 に示した。

実験 4 の図 3.13 より、結合が非対称なカールのネットワークでは、STO が同期状態から位相が遅延を生じながら振動している様子が確認されており、目的のニューロンの集団が、平面上で逆位相となる状態が確認された。また、実験 4 の図 3.14 から、同期のうねりが左上から右下に向かって移動する様子も確認され、非対称な結合にすることによって、同期的 STO のうねりの向きが調整されるという結果が得られた。しかし、実験 3 と同様に、全体的にスパイクの量は少ない結果となった。



(a) 実験3 ストレートからなるネットワークの膜電位。



(b) 実験3 カールのからなるネットワークの膜電位。

図 3.10 実験 3 の結果。縦軸はニューロンのユニット番号、横軸は時間を表す。カラーバーは膜電位の大きさを表し、STO のピーク付近を黄色で示した。スパイクが発生した箇所は、ヒートマップ上の緑色の「*」印で示した。(a) ストレートの膜電位のヒートマップ。STO のピークは、縦軸に対して斜めの線を描くような縞模様になっており、同期位相に遅延が生じている事を示した。(b) カールの膜電位のヒートマップ。STO のピークは、縦軸に平行な線を描くような縞模様になっており、同期位相の遅れは少ない。

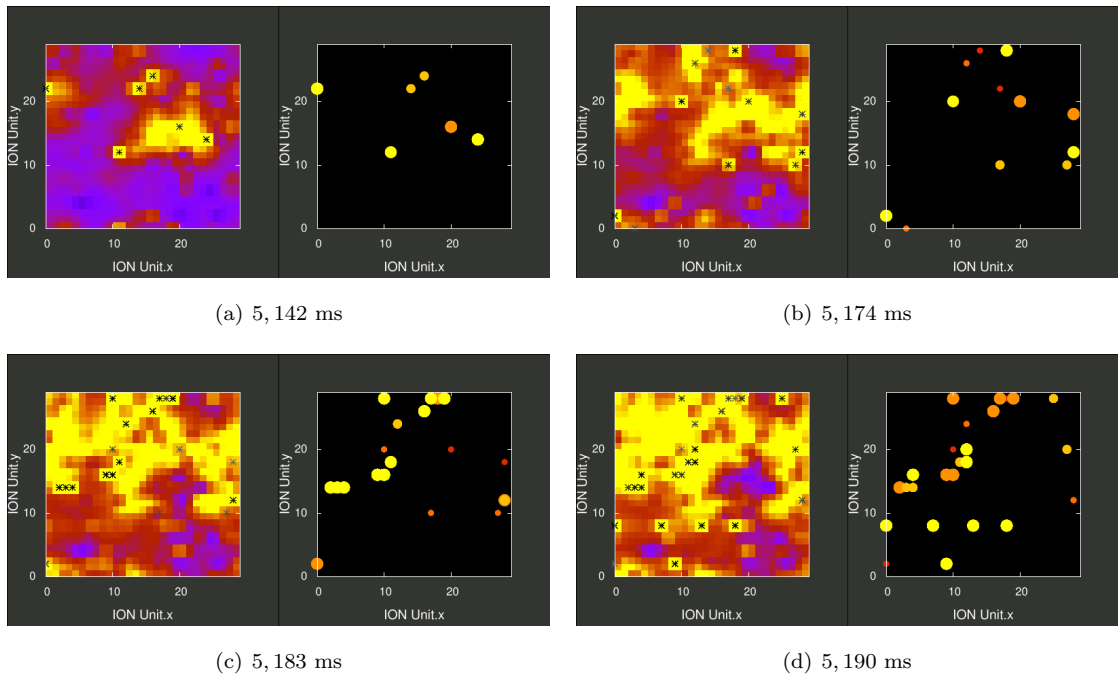


図 3.11 実験 3 のストレートの時間遷移による膜電位の変化。図 (a) から (d) の左側には XY 平面のニューロンの膜電位を示した。スパイクはヒートマップ上の黒色の「*」印で示した。図の右側には、左と同一 XY 平面のニューロンにおけるスパイクの発生を、色付きの丸印で表した。(a) 実験開始から 5,142 ms 経過時点でのヒートマップ。(b) 5,174 ms 経過時点。(c) 5,183 ms 経過時点。(d) 5,190 ms 経過時点。

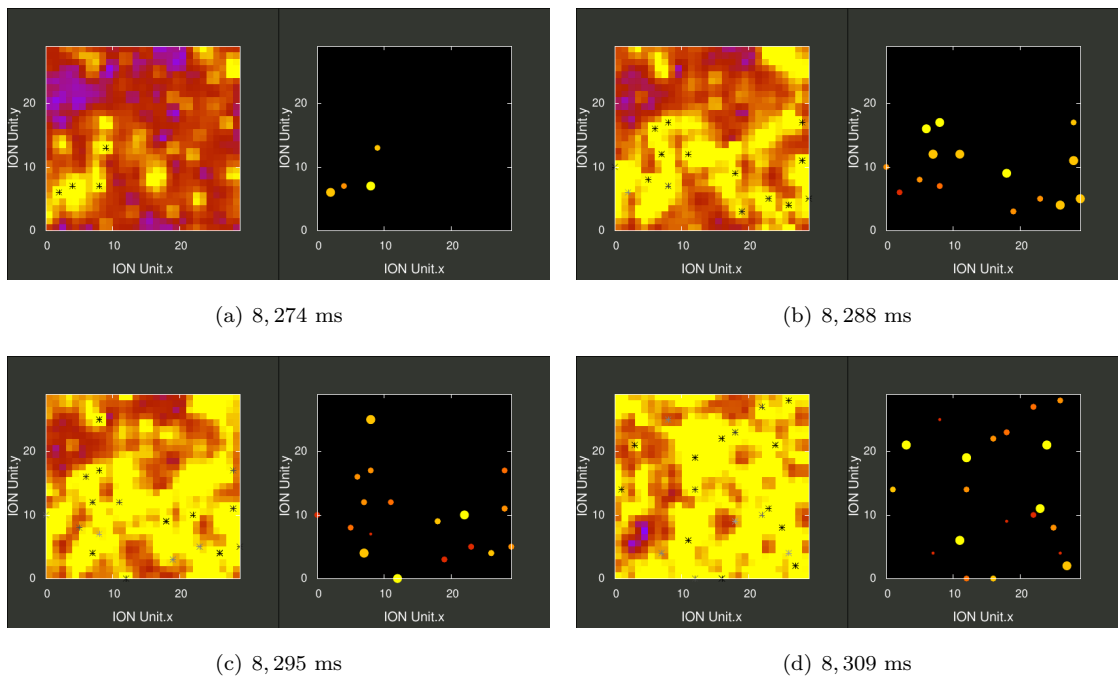


図 3.12 実験 3 のカールの時間遷移による膜電位の変化。表記方法は、図 3.11 と同様。(a) 実験開始から 8,274 ms 経過時点でのヒートマップ。(b) 8,288 ms 経過時点。(c) 8,295 ms 経過時点。(d) 8,309 ms 経過時点。

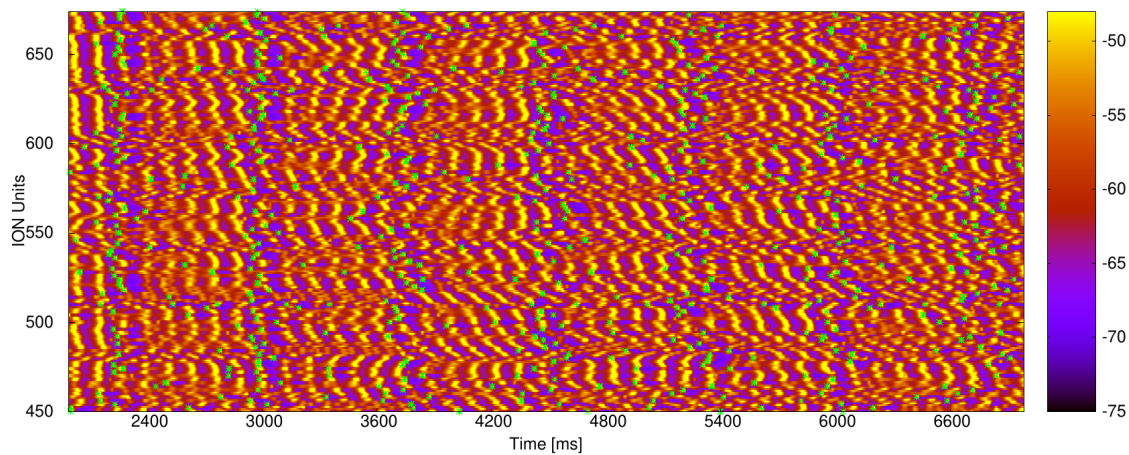


図 3.13 実験 4 の結果。表記方法は、図 3.10 と同様。カールの膜電位のヒートマップ。STO のピークは、縦軸に対して斜めの縞模様となっており、同期位相に遅延が生じている事を示した。

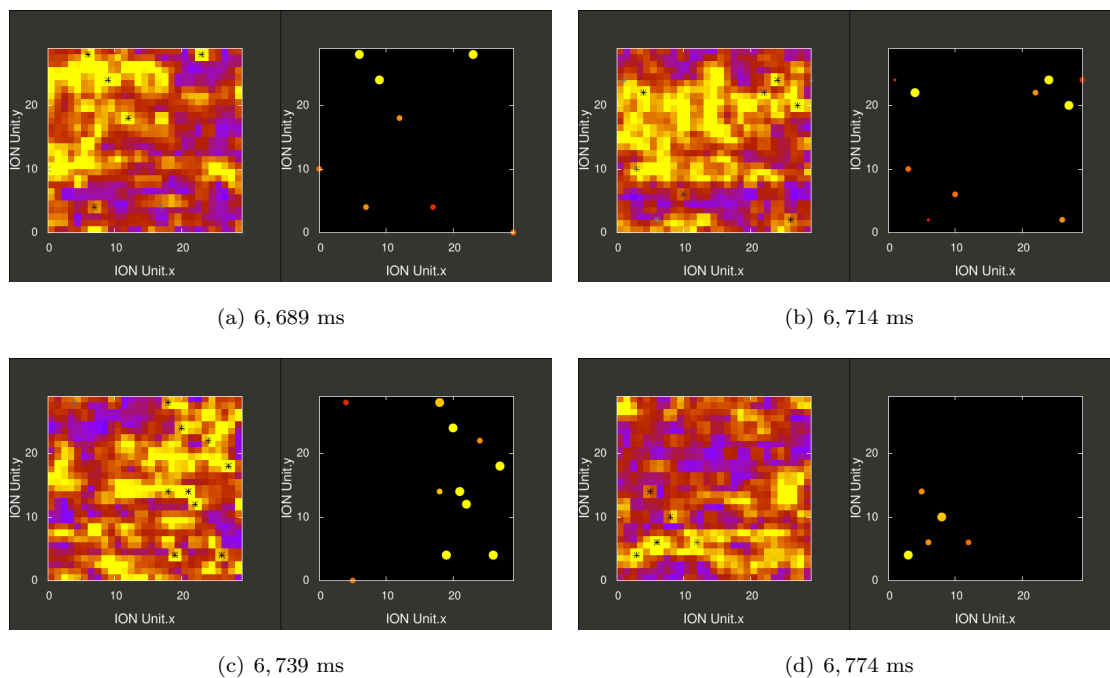


図 3.14 実験 4 の結果。表記方法は、図 3.11 と同様。(a) 実験開始から 6,689 ms 経過時点でのヒートマップ。(b) 6,714 ms 経過時点。(c) 6,739 ms 経過時点。(d) 6,774 ms 経過時点。

3.4 考察

3.4.1 IO のネットワークによる複雑スパイクの逆位相同期の可能性

本研究では、Michikawa らの研究 [5] によって明らかになった、マイクロゾーンの同期発火と、ゾーンによって逆位相となる現象について、ION の形状に応じた信号伝播の遅延等が要因となって生じた部分的な逆相の STO 同期によって起こり得るという推測の元で実験を行った。その結果、ニューロンの形状そのものによる信号伝播の違いだけでなく、疎な結合や密な結合といった形状に依存したニューロン間の結合方法の違いによっても、STO の同期状態に差や遅れが発生することが確認され、またその事によって逆位相同期となる状態が得られたと考える。しかし、それぞれの位相に従ったタイミングでスパイクの発生は確認できたものの、複雑スパイクの同期発火が起きるために十分な量には至っていない。その主な要因は、外部刺激の量であると考えられる。今回の実験では IO の同期的 STO をある程度維持するために、外部刺激の量を調整して実施していたが、これ以上大量の刺激を与えると、本実験のネットワークでは非同期の STO となり、その後の IO の同期的スパイクが生じにくくなる。また、少数のニューロンからなるネットワークの実験結果では、IO のネットワークは隣接ニューロンに対してスパイクを誘発させない事が確認された。その一方で、生体の IO には、MAO や PO といった小脳の特定領域に信号を投射する領域が知られている。これらの事を踏まえ、逆相を含む同期的 STO の状態を保ちながら大量のスパイクを発生させるためには、特定領域よりももっと小さな単位のネットワークが IO に存在し、それらの結合の疎密によって相互に影響を与える範囲を調整している可能性が考えられる。そのため、ニューロンの詳細な形状も含めた小脳や IO のネットワーク構造の理解が必要である。

3.4.2 IO のネットワークの信号制御

本研究では、ニューロン同士の結合の数（樹状突起同士が接続する数）に依存した非対称な結合によって、STO 同期のうねりの方向がある程度調整可能である事が示唆された。この事は、ニューロンやネットワークの形状によって信号がどのように制御されるのか、という予測に役立てられるのではないかと考えられる。しかし、この考えを立証するには、生理学的な実験結果等の調査と、うねりの制御の精度等も考慮した数値シミュレーション結果との比較が必要である。

3.4.3 シミュレーションの高速化

本研究では、最大 900 個からなるマルチコンパートメントモデルのシミュレーション実験を行ない、ICCG 法の実装によってシミュレーション時間の短縮が達成された。しかし、実際の IO のニューロン数に比べると生体マウスの条件では 10 分の 1 以下のスケールであり、また、今回作成した ION の形状以外にも複雑な形状を有するニューロンがまだ多く存在する。生理学的にみても精密なネットワークの構築し、規模を拡大した数値シミュレーションを行う為には、他の数値計算法（例えば、Kobayashi らの研究による Runge-Kutta-Chebyshev (RKC) 法 [24] や、ガウスの消去法など）や、より高性能な並列計算機の利用などによるさらなる計算時間の短縮が必要である。さらに、数値計算法にガウスの消去法を適用する場合には、取り扱う ION の 3D データ構造がこの計算法に適した構造、すなわち樹状突起の分岐点からみて先端が先に始まって配置されている構造かどうかをチェックし、そうでなければ適した構造データに順番を入れ替える機能

が必要である。

第4章

おわりに

4.1 まとめ

本研究では、開発した IO ネットワークの数値シミュレーションによって、小脳における複雑スパイクの同期発火とゾーンによって逆位相となる現象が、IO からの信号によるものかどうかの調査を行った。

はじめに、生体ニューロンの 3D データ [19] [20] とイオンチャンネルのモデル [7] を組み合わせた精緻な形状を有する ION モデルを 4 種類構築し、それぞれ固有の膜電位変化を有するスパイクの生成が可能な事を確認するとともに、少数の ION モデルからなるネットワーク実験では、隣接ニューロンの刺激に誘発されるスパイクが発生しにくいという事や、ニューロンの形状に依存して STO が同期する時間が変化する事、さらに、ギャップ結合の疎密によっても時間が変化する事が確認された。

また、900 個のニューロンからなるネットワークの実験では、外部刺激によって同期的 STO が部分的に逆位相同期となる事を確認し、スパイクの数は少ないものの、それぞれの位相の立ち上がりに沿ってスパイクが発生する事が確認された。さらに、非対称の結合を有するネットワークでは、同期的 STO のうねりの方向が調整される事を確認した。本研究によって、我々が同期的複雑スパイクの要因の 1 つとして考えていた IO における STO の逆位相同期となる状態は得られたと考えられる。

しかし、小脳で複雑スパイクの同期発火を起こすために十分な量のスパイクを生じさせるための仕組みについては今後深く検討が必要である。さらに、今回確認された同期的 STO のうねりの制御についてもさらなる調査が必要である。今後の展望として、これらの課題の解決の為に、ニューロンの形状やギャップ結合の場所、結合の強さなどを考慮したより精密なモデルを作成し、それに伴って大規模化するシミュレータの高速化が必要である。

謝辞

本論文を作成するにあたり、熱心かつ丁寧に指導して頂いた主任指導教員の山崎匡先生と指導教員の山本有作先生に心より感謝申し上げます。また、本研究では山崎研究室の皆様から暖かい御助言を賜りました。心より感謝申し上げます。また、これまでの研究活動を支えてくれた家族に感謝いたします。

参考文献

- [1] Chiheng Ju, Laurens WJ Bosman, Tycho M Hoogland, Arthiha Velauthapillai, Pavithra Murugesan, Pascal Warnaar, Romano M van Genderen, Mario Negrello, and Chris I De Zeeuw. Neurons of the inferior olive respond to broad classes of sensory input while subject to homeostatic control. *The Journal of Physiology*, Vol. 597, No. 9, pp. 2483–2514, 2019.
- [2] Eric R. Kandel, James H. Schwartz, and Thomas M. Jessell. *Principles of Neural Science*. McGraw-hill New York, 2012.
- [3] Gregory J Hoge, Kimberly GV Davidson, Thomas Yasumura, Pablo E Castillo, John E Rash, and Alberto E Pereda. The extent and strength of electrical coupling between inferior olivary neurons is heterogeneous. *Journal of neurophysiology*, Vol. 105, No. 3, pp. 1089–1101, 2011.
- [4] J. R. De Gruijl, L. W. J. Bosman, Chris I. De Zeeuw, and M. T. G. De Jeu. *Inferior Olive: All Ins and Outs*, pp. 1013–1058. Springer Netherlands, Dordrecht, 2013.
- [5] Takayuki Michikawa, Takamasa Yoshida, Satoshi Kuroki, Takahiro Ishikawa, Shinji Kakei, Shigeyoshi Itohara, and Atsushi Miyawaki. Distributed sensory coding by cerebellar complex spikes in units of cortical segments. *bioRxiv*, Sep 2020.
- [6] Peter Dayan and L. F. Abbott. *Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems*. MIT Press, 2005.
- [7] J. R. De Gruijl, Paolo Bazzigaluppi, Marcel Jeu, and Chris de Zeeuw. Climbing fiber burst size and olivary sub-threshold oscillations in a network setting. *PLoS Computational Biology*, Vol. 8, No. 12, dec 2012.
- [8] 看護 roo! 神経のしくみと働き. <https://www.kango-roo.com/sn/k/view/2428>. 2021.1.1 閲覧.
- [9] バリー・W. コノーズ F. ベアー. 神経科学 脳の探求. 西村書店, 2007.
- [10] Stephen D. Meriney and Erika E. Faselow. *Synaptic Transmission*. Elsevier Science, 2019.
- [11] 工藤佳久. もっとよくわかる! 脳神経科学 やっぱり脳はスゴイのだ! 羊土社, 2013.
- [12] A. L. Hodgkin and F. Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, Vol. 117, No. 4, pp. 500–44, 1952.
- [13] Erick De Schutter and James M Bower. An active membrane model of the cerebellar purkinje cell. i. simulation of current clamps in slice. *Journal of neurophysiology*, Vol. 71, No. 1, pp. 375–400, 1994.
- [14] Bertil Hille. Ionic channels in excitable membranes. current problems and biophysical approaches. *Biophysical Journal*, Vol. 22, No. 2, pp. 283–294, 1978.
- [15] Werner M. Kistler Wulfram Gerstner. *Spiking Neuron Models Single Neurons, Populations, Plasticity*. Cambridge University, 2008.

- [16] J. L. Hindmarsh and R. M. Rose. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Biological Sciences*, Vol. 221, pp. 87–102, mar 1984.
- [17] Ichiro Tsuda, Hiroshi Fujii, Satoru Tadokoro, Takui Yasuoka, and Yutaka Yamaguti. Chaotic itinerancy as a mechanism of irregular changes between synchronization and desynchronization in a neural network. *Journal of Integrative Neuroscience*, Vol. 3, No. 2, pp. 159–182, jun 2014.
- [18] Jan Hahne, Moritz Helias, Susanne Kunkel, Jun Igarashi, Matthias Bolten, Andreas Frommer, and Markus Diesmann. A unified framework for spiking and gap-junction interactions in distributed neuronal network simulations. *Frontiers in neuroinformatics*, Vol. 9, p. 22, 2015.
- [19] Giorgio A Ascoli, Duncan E Donohue, and Maryam Halavi. Neuromorpho. org: a central resource for neuronal morphologies. *Journal of Neuroscience*, Vol. 27, No. 35, pp. 9247–9251, 2007.
- [20] Nora Vrieler, Sebastian Loyola, Yasmin Yarden-Rabinowitz, Jesse Hoogendorp, Nikolay Medvedev, Tycho M Hoogland, Chris I De Zeeuw, Erik De Schutter, Yosef Yarom, Mario Negrello, et al. Variability and directionality of inferior olive neuron dendrites revealed by detailed 3d characterization of an extensive morphological library. *Brain Structure and Function*, Vol. 224, No. 4, pp. 1677–1695, 2019.
- [21] Gordon M Shepherd. *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, 2004.
- [22] Roger D Traub, Robert K Wong, Richard Miles, and Hillary Michelson. A model of a ca3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *Journal of neurophysiology*, Vol. 66, No. 2, pp. 635–650, 1991.
- [23] VB Kazantsev, VI Nekorkin, VI Makarenko, and R Llinas. Self-referential phase reset based on inferior olive oscillator dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 101, No. 52, pp. 18183–18188, 2004.
- [24] Taira Kobayashi, Rin Kuriyama, and Tadashi Yamazaki. Testing an explicit method for multi-compartment neuron model simulation on a gpu. *Cognitive Computation*, 11 2021.
- [25] 山崎匡, 五十嵐潤. はじめての神経回路シミュレーション 1 ニューロンからヒト全脳モデルまで. 森北出版, 2021.