

Title	神経興奮の非線形力学系モデルの簡約化と解析
Author(s)	前田, 義信
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3144053
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

学位論文

神経興奮の
非線形力学系モデルの簡約化と解析

1998年1月

大阪大学大学院 基礎工学研究科
物理系専攻 生物工学分野

前田 義信

論文要旨

本論文は、神経興奮現象の生成・制御メカニズムの非線形力学系モデルによる研究を纏めたものであり、以下の6章から構成される。

第1章では、本研究の動機となる問題を提起する。我々が外界に働きかけたり、外界から働きかけられたりする際に、神経系がその中心的な役割を果たすが、その結果出現するダイナミクスがどのようなメカニズムから生成されるのかを非線形力学系理論の立場から明らかにしたい。

第2章では、神経細胞膜の力学系モデル —ヤリイカの巨大軸索のモデル (4変数の Hodgkin-Huxley 方程式) とイソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞のモデル (8変数の Hodgkin-Huxley 型方程式)— の構築過程を簡単に紹介し、それらモデルがパラメータ (直流刺激電流) 値の変化に対して示すダイナミクスを計算機シミュレーションによって調べる。

第3章では、第2章で調べたダイナミクスを生成する本質的要素を抽出するために、力学系モデルを簡約化する。往々にして、実験データに裏付けられる力学系モデルは多変数で記述されることが多く、モデルの簡約化はそのダイナミクスをほぼ定量的に保存したまま、我々に最小変数モデルを提示する。神経細胞モデルの簡約化には Kepler-Abbott-Marder によって提唱された系統的簡約化法が有効である。本章では、第2章で掲げた2つのモデルだけでなく、一般的に n 変数の Hodgkin-Huxley 型方程式の簡約化について述べ、適用例として、8変数のイソアワモチのペースメーカー細胞モデルが3変数モデルまで段階的に簡約化される過程を示す。その際、各変数の定常状態における時間波形、分岐構造、平均興奮率が、定量性を測る基準となる。得られた3変数モデル (最小変数モデル) が示す大域的振舞いは、本章末尾で計算機シミュレーションによって明らかにする。

第4章では、簡約化モデルが元のモデルのダイナミクスをほぼ定量的に再現する理由を解析的に探究する。また、定量的に再現できない部分についても、何故できなかったのかを明らかにする。方法としては、元のモデルと簡約化モデルの平衡点近傍で線形化を行ない、簡約化によって削減される固有値や固有ベクトル (空間) を固有方程式を用いて明らかにする。簡約化のメカニズムを摂動法の観点から明確にすることを試みる。分岐についても同様の方法で調べる。これらはすべて第3章と同様、 n 変数の Hodgkin-Huxley 型方程式に対して解析を進め、適用例として、4変数の HH 方程式から3変数、2変数モデルまで簡約化される過程を示す。イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの簡約化に関しては、本論文で定義し使用する変数定数化法の適用に対して詳細に述べる。

第5章では、簡約化モデルが示す一見複雑な興奮現象 (自律的バースト放電) の背後にある力学系を、(幾何学的) 特異摂動法、力学系の分岐理論を用いて明らかにする。ここでは、モデルを速いサブシステムと遅いサブシステムに分割し、遅いサブシステムを構成する変数をパラメータとして速いサブシステムの分岐構造を調べる。速いサブシス

テムの分岐構造が，自律的バースト放電の生成・制御メカニズムの背後にある力学系が
生み出す分岐構造であることを例証する．また，このような方法を用いた結果から，自
律的バースト放電がいくつかの種類に分類されるので，それらとそれらの性質をリスト
アップし，イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞のモデルがどのタイプのバー
スト放電を示すかを述べる．

第6章では，本論文の結果を総括し，今後の課題について述べる．

目次

1	序論	1
1.1	はじめに	1
1.2	神経系の情報処理と神経細胞のダイナミクス	2
2	神経細胞とそのモデル	5
2.1	はじめに	5
2.2	Hodgkin-Huxley 方程式	8
2.2.1	パラメータ値の同定	10
2.2.2	静止電位	10
2.2.3	ゲート変数のダイナミクス	12
2.3	Hodgkin-Huxley 方程式の振舞い	13
2.3.1	Hodgkin-Huxley 方程式の単一パルス電流刺激に対する応答	14
2.3.2	Hodgkin-Huxley 方程式の直流電流刺激に対する応答	18
2.3.3	Hodgkin-Huxley 方程式の正弦波電流刺激に対する応答	18
2.4	n 変数 Hodgkin-Huxley 型方程式について	19
2.5	軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞モデル	21
2.5.1	イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞の振舞い	23
2.5.2	8 変数モデルの構築	23
2.5.3	8 変数モデルの振舞い	31
2.6	まとめ	33
3	神経細胞モデルの簡約化	37
3.1	はじめに	37
3.2	簡約化された Hodgkin-Huxley 方程式	39
3.2.1	Rinzel の簡約化 Hodgkin-Huxley 方程式	39
3.2.2	Abbott-Kepler の簡約化 Hodgkin-Huxley 方程式	41
3.3	Kepler の簡約化法	42
3.4	イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの簡約化	46
3.4.1	第 1 簡約化 (変数定数化法適用で 7 変数モデルへ)	46
3.4.2	7 変数簡約化モデルの振舞い	50
3.4.3	第 2 簡約化 (Kepler の簡約化法適用で 4 変数モデルへ)	50

3.4.4	4変数簡約化モデルの振舞い	55
3.4.5	第3簡約化(修正 Kepler の簡約化法適用で3変数モデルへ)	55
3.5	3変数簡約化モデルの振舞い	64
3.5.1	膜電位の時間波形と相空間でのアトラクタ	66
3.5.2	1-パラメータ分岐図と平均興奮率	68
3.5.3	局所分岐と線形安定性解析	68
3.5.4	大域的分岐と1次元写像モデル	70
3.5.5	カオス的なバースト放電の消滅と双安定なバースト放電の出現	78
3.6	まとめ	80
4	固有値解析による簡約化の検証	84
4.1	はじめに	84
4.2	Hodgkin-Huxley 型方程式の線形化	86
4.3	Kepler の簡約化法適用の条件	89
4.4	双曲型平衡点の固有値の評価	90
4.4.1	Kepler の簡約化法適用の条件が完全に満たされる場合	90
4.4.2	Kepler の簡約化法適用の条件が近似的に満たされる場合	93
4.5	非双曲型平衡点のパラメータ値の評価	99
4.5.1	平衡点のサドル-ノード分岐	100
4.5.2	平衡点の Hopf 分岐	101
4.5.3	Kepler の簡約化法による HH 方程式の簡約化の問題	104
4.6	固有値・固有ベクトルの切り替え現象	108
4.7	まとめ	112
5	自律的バースト放電の生成機構	115
5.1	はじめに	115
5.2	神経細胞モデルのサブシステム分解	117
5.3	力学系理論を用いたバースト放電現象の解釈	117
5.3.1	3変数簡約化モデルのサブシステム分解	118
5.3.2	速いサブシステムの相平面解析	119
5.3.3	速いサブシステムの分岐図	122
5.3.4	自律的バースト放電現象の生成を制御する分岐構造	122
5.4	簡約化モデルとその速いサブシステムの分岐の対応関係	126
5.5	力学系理論を用いたバースト放電現象の分類	130
5.6	まとめ	132
6	結論	135

A	イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの各関数及びパラメータ値	139
B	分岐のまとめ	140
C	線形化 HH 型方程式の固有方程式	143
D	等価電位の振幅が膜電位の振幅より大きくなることについて	145

第 1 章

序論

1.1 はじめに

“人間とは何か”は人類の歴史が始まって以来、多くの人々がその答を見つけ出し掌握しようと試行錯誤を繰り返してきた哲学的命題である。ひとくちに“人間”と提唱してみても、その多様な側面—二足歩行動物であること、摂食排泄行為、睡眠覚醒、肉体の成長、喜怒哀楽といった感情、遊び、意志、創造、理性等—があるために、それらを十把一絡げに捉えて議論することはできない。そこで部分を詳細に観察し、考察を重ね、我々が一体何者なのかを知る努力を重ねてきたのである。元来、人間の精神は心臓に宿ると考えられていた。確かに生と死を最も明確に区分するのは、心臓の拍動であったし、心臓は“心”の“臓”器と書く。これは日本語だけに限ったことではないので、世界中の人々がそのように捉えていたとしても、当たらずとも遠からずといったところだろう。ギリシャ哲学の到来とともに、人々はより科学的な“精神”の捉え方をするようになるが、医学的な解剖を行なうことのなかった往時としては、それ以上の科学的な詮索は不可能であった。

近代になって、科学は人間の多様な側面を“脳の活動”の結果であると説明してきた。すなわち、“人間とは何か”を知ることは“脳とは何か”を知ることと等価になったのである。人間の理性、感情、一挙手一投足を司る脳は複雑な生体システムであり、人類がこの未曾有の生体システムに好奇心のメスを入れるに当たって、古来からの哲学的手法(部分を詳細に調べ、全体を形成)が受け継がれている。つまり、研究の第一歩として、脳(神経系)はどのような細胞から構成されるのかを明らかにする試みである。神経系は大別して、神経細胞(ニューロン)とグリア細胞から成る。グリア細胞は神経細胞の約10倍の数を有しているにもかかわらず、その働きに関しては今ひとつ明らかにされていない。一方、神経細胞はシナプスと呼ばれる神経細胞同士の結合(ネットワーク)を介して電流を流し合うことから、そこに情報のやりとりがあるのではないかと活発に研究が行われてきた。神経系は、しばしばコンピュータ(ノイマン型)と比較される[41]。それは、コンピュータにおけるデジタル方式が、神経細胞の興奮の悉無律(全か無かの法則)と対比されるからである。21世紀には、神経系の振舞いを模倣したコンピュータ(バイオコンピュータ[41])が多くの社会に台頭してくるかもしれない。神経系の働きを純粹に理

解するためにも、また、その工学的応用 — 神経細胞膜の電子回路モデルによる研究 [77] も成果を上げつつある — に際しても、素子となる神経細胞のダイナミクスを詳細に理解することが最も根本的な問題である。

1.2 神経系の情報処理と神経細胞のダイナミクス

生物が外界からの情報を生体内において伝搬し、処理し、自分と自分を取り巻く世界を認識したり、また外界(世界)へ働きかける際に、神経細胞がその中心的な働きを担う。外界からの物理情報(光、音、匂い、圧力、温度等)は、神経末端の感覚受容器で神経情報 [54] に変換される。神経情報は、筋肉細胞や神経細胞を經由しながら様々な“媒体”で表面化する。例えば、軸索上にあるときには神経細胞膜の電気的な興奮(活動電位)、神経細胞間(シナプス間隙)にあるときには化学伝達物質というように。これら電気エネルギーや化学エネルギーという媒体を使って、生体が外界との情報のやりとりを実施し生命活動を営んでいることに疑念の余地はないが、神経情報がどのような“形”で符号化(コード化)されるのかは、まだ明らかにされていない。しかし、いくつかの生理学実験結果 [47] :

- 樹状突起や神経細胞体に数多く存在するシナプスでは、前細胞から量子単位で化学伝達物質が放出される。
- シナプスには、電流に方向性(整流性)があり、後細胞から前細胞へ逆方向に電流が流れることはない。
- 入力を受けた際に発生するシナプス後電位は、ケーブル理論に従って細胞体へ伝播し、時空間的に加重される。
- 加重効果によって閾値を越えたシナプス後電位は、細胞体において活動電位へと変貌し、軸索を伝って次の神経細胞へと伝導する。活動電位は、振幅、時間幅を一定に維持したまま、軸索末端まで伝達される。
- 閾値に至らなかったシナプス後電位は、たとえ軸索に伝播しても、軸索末端に到達するまでに消滅してしまう。

から、活動電位の発生機構を利用した神経情報の符号化が、単一神経細胞に内在していると推測できる。神経細胞の種類は生物種に依存して様々ではあるが、活動電位と呼ばれる神経細胞膜の興奮現象は、たいていの神経細胞が所持する顕著な特徴である。

通常、神経細胞は外部電位より低い電位を持ち、外部からの刺激が遮断された状況では電位が一定に保たれている(静止電位)。神経細胞が何らかの入力刺激を受けるとき、膜電位は静止電位から離れ、或る閾値を越えたときに急激に正の方向へ変化し、瞬間的

に外部電位より大きくなった(オーバーシュート)後、性急に静止電位に戻るという一連の電位変化が生じる。このスパイク状の電位変化が活動電位である。

活動電位を生成する神経機構は、特定のイオンを通過させる膜のイオンチャネルにある。特に電位依存性の一過性 Na^+ チャネルは、リガンド依存性の陽イオンチャネル等、他の神経機構を介在して変化した膜電位に俊敏に反応し、自ら Na^+ イオンを細胞内に流入させることによる正のフィードバック効果も相乗して、急激に膜電位を正の方向に変化させる。続いて電位依存性の遅延性 K^+ チャネルが、電位依存性の一過性 Na^+ チャネルに遅れて活性化し、膜電位を静止電位近傍まで再分極させる。

本研究の目的のひとつは、神経系を構成する単一神経細胞の電気的興奮現象を、力学系モデル(理論)を用いて解釈することである。神経細胞膜は、外からの入力刺激に対して時空間的なダイナミクスを示す。このダイナミクスの本質を明らかにする目的で、先ずは現象を忠実に再現する力学系モデルの構築が行われる。ところが、現存する多くの動植物神経細胞の振舞いひとつひとつを再現するようなモデルが、ただ闇雲に量的に提案されたとしても、決してダイナミクスの本質が明らかになる訳ではない。神経細胞には様々な種類が存在し、それ故、それらダイナミクスも多岐にわたるが、殆ど全ての振舞いに共通する要素—本論文では主に“モデルの簡約化”という手法を用いてダイナミクスの本質究明にアプローチする。実際の神経細胞はモデル化に伴って出現する“変数”の数よりも次元の低いダイナミクスを呈することが多い—を抽出し、ひとつの体系として総括的に掌握・理解することがダイナミクスの本質を究明することに他ならないと信じるからである。奇しくも、“真理は体系である”という、信念とも格言とも読みとれる台詞を残した19世紀のドイツ哲学者ヘーゲルを彷彿とさせるが、これが至言か謬見かを論ずる学識を著者は持たない。近代科学が、ヘーゲルにより集大成された合理主義に基づいていると知る上で、ただ本論文でもこれを踏襲するつもりでいる。

本論文では、神経細胞モデルの一般的代表として有名な、1952年に Hodgkin と Huxley により提唱されたヤリイカの巨大軸索のモデル(以下、HH 方程式)と、その40年後の1992年に林と石塚により提唱された修正 HH 方程式(軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞のモデル)を用いて、活動電位の生成メカニズムを明らかにする。ゲーテは、“空はどこでも青いということを知るために、世界中を旅して見て回る必要はない”と言ったそうである。本論文でもたった2つの神経細胞モデルだけを詳細に調べるが、その結果が2つのモデルだけに当てはまるものではないことを、随所で明らかにするであろう。

さて実際の神経細胞は、実験的に環境を変えてやることで、周期的に活動電位を発振させたり、自律的バースト放電を示したりすることが知られている。本研究のもうひとつの目的は、置かれた環境に依存して神経細胞膜の定常的な性質が変わるメカニズムを、力学系モデルを用いて調べることである。この“置かれた環境”は力学系ではパラメータに対応する。著者が所属する研究室では、パラメータに関して以下のような解釈を得て

いる。

- 神経細胞 (モデル) は、温度、イオン濃度、シナプス強度やシナプス電流など様々な物理的パラメータによって規定される。これらのパラメータ値のセット (パラメータ空間の1点) に神経細胞のある振舞いが対応する。このパラメータセットは神経細胞によって神経系の言葉 (活動電位列) に変換される (コード化される) べき情報である。

神経細胞 (モデル) の全ての物理的パラメータ値の変化に対する振舞いが明らかにされたとき、脳を構成する神経細胞の特徴が解明されたと認識する。できる限り数多くの物理的パラメータ値を変化させて、モデルの振舞いを明らかにする試みは、研究目的として“脳 (神経系) とは何か” を標榜する研究者に基礎理論を提供できるものと信じている。

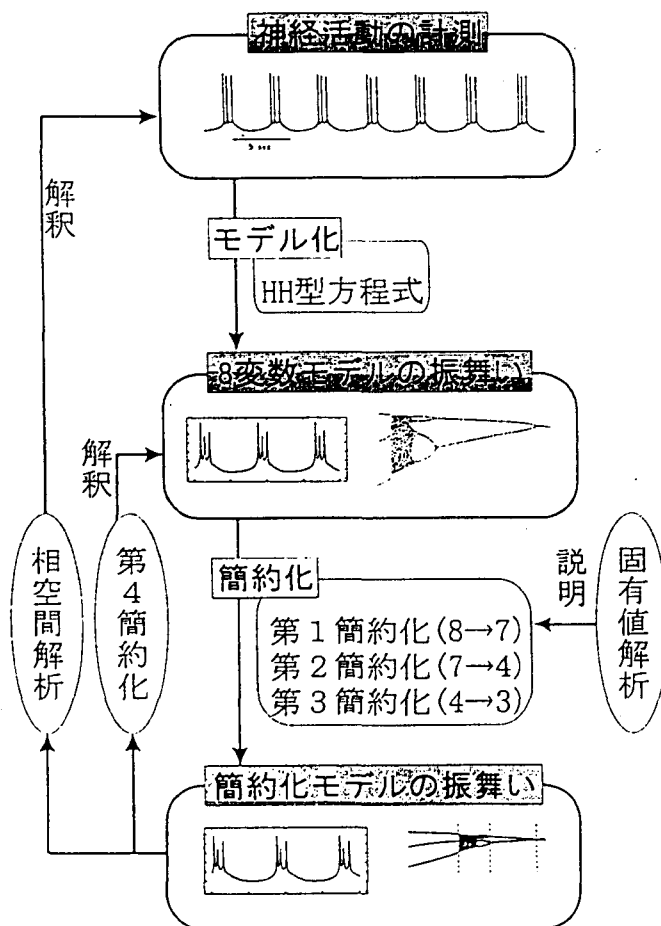


図 1-1: 神経細胞のダイナミクスに関する研究の概念図。

第 2 章

神経細胞とそのモデル

2.1 はじめに

昨今の測定技術の革命的な進歩は、我々が普段、見たり聞いたり感じたりすることのできないミクロな世界の振舞いを顕現した。一般的に動物神経細胞の大きさは数ミクロン~1 ミリ程度だと言われるが、ガラス微小電極を使うことにより、神経細胞に殆ど傷を付けることなく細胞内電位を測定できる。また、電極を通して刺激電流を注入できるため、刺激に対して神経細胞がどのような電氣的興奮を示すのかが明らかにされた。

1952年のHodgkinとHuxley[37]によるヤリイカの巨大軸索を用いた電気生理学的実験は最もよく知られた研究である。巨大軸索の振舞いを定量的に再現する微分方程式モデルを初めて世に問うた意味でも、彼らは神経生理学分野における絢爛たる泰斗であろう。Hodgkin-Huxley 方程式 (以下, HH 方程式) は、巨大軸索が興奮を起こす分子生物学的機構を如実に含むモデルではないという点で、当初は現象論的モデルであるとされた。しかし、方程式に含まれるパラメータのひとつひとつが物理的意味 (コンダクタンス, ネルンストの平衡電位, 温度等) を所持しており, シミュレーションによって得られる結果 (解) が生理学的な実験結果と直接対応することからも, HH 方程式は生理学的モデルの域に到達すべきモデルであると言える。Hodgkin と Huxley の方程式導出の過程を模倣して, ヤリイカ以外の神経細胞の電氣的振舞いを記述するモデルが続々と出現したことは, その確たる証拠である。しかし, 彼らの提案したモデル (HH 方程式) は 4 変数の非線形常微分方程式で記述されるため, 解析的に解を得ることが不可能である。さらに計算機パワーの発展途上中も因果して, Hodgkin と Huxley の時代ではシミュレーションにより解を得ることが容易ではなかった。

Hodgkin と Huxley の報告から半世紀経った現在, 計算機パワーと非線形力学系理論の飛躍的な向上に伴って, HH 方程式が呈する “大域的な分岐構造” を明らかにする算段が整った。この大域的な分岐構造を解明することの意義について言及する前に, 力学系と神経細胞の振舞いとの対応関係について述べねばならない。

力学系 [46, 73, 71] とは, 時間 $t \in \mathbb{R}$ と, $x \in \mathbb{R}^n$, $\mu \in \mathbb{R}^m$ に対して,

$$\frac{dx}{dt} = f(x, t; \mu), \quad (2.1)$$

の形で記述される微分方程式のことを言う。離散力学系の場合は、式(2.1)が差分方程式になる。 x は変数、 μ はパラメータと呼ばれる。ちなみに、HH方程式はヤリイカの巨大軸索の力学系モデルであり、膜電位 $V \in \mathbb{R}$ は変数、外部から注入される一定刺激電流 $I_{ext} \in \mathbb{R}$ はパラメータである。

変数の数は、力学系の相空間の次元と一致し、微分方程式は相空間の全ての点においてベクトル場(あるいは流れ)を形成する。ベクトル場はパラメータの値に依存して変化する。システムが呈する時間的振舞い(ダイナミクス)は相空間に具現するアトラクタ—大雑把に、吸引集合(閉不変集合)のことで、例えば、リミットサイクルは周期アトラクタ、平衡点は点アトラクタと呼ばれ、これらは位相的に区分される [73]—で特徴化する。パラメータの連続的な変化がベクトル場の連続的な変化を生み、結果として、アトラクタの様相を位相的に変化させることがある。このパラメータ上の臨界点を分岐と呼ぶ。分岐集合は m 次元パラメータ空間の中でその幾何学的な様相を明らかにする。

他方、神経細胞は置かれた環境に依存して、定常状態で活動電位列や静止電位等を示す。“神経細胞の置かれた環境”を実験的に変化させると、神経細胞の定常状態での振舞いが質的に変化することがある。例えば、それまで静止していた膜電位が突然発振するような場合である [49]。

力学系のダイナミクスと神経細胞の電氣的振舞いの間の架橋として HH 方程式を位置づけると、神経細胞のダイナミクスを力学系理論から、すなわち、アトラクタや分岐等の力学系の用語を用いて説明可能となる。例えば、外部直流刺激電流(パラメータ)の値を変化させると、静止電位(点アトラクタ)が周期的活動電位列(周期アトラクタ)に遷移する(分岐する)というような塩梅である。こうして、力学系と神経細胞の振舞いの対応関係が明らかになる。

次に、大域的分岐構造の解明の意義について述べる。もし HH 方程式が神経細胞の電氣的振舞いを正確に記述するモデルであるならば—往々にしてモデル化の過程で実物が持つ多くの情報が失われるのであるが—、実験では物理的ないしは生物学的制限から計測不可能なケースを、理論でもって説明可能となり得るのである。(図 2-1 参照)。これは、神経興奮がパラメータ空間(細胞の置かれた状態を説明する“空間”)でどのような“位置”を占め、その境界ないしは縮退する先(神経興奮が生成・消滅する空間内の分岐集合)が何なのかを明らかにする。

この意味するところを例を挙げて説明する。例えば、我々が認識する現在の宇宙の太古の姿、未来の姿はどうか、換言すれば、宇宙が始まりがあって終わりもまたあるのかというような問題は、宇宙物理学の分野では重要な研究課題である。しかし上述の制限、例えば誰もが 100 年足らずで死を迎えるという制限や、有史以前の事実については知り得る術を持たぬという制限から、宇宙の終わりや、まして始まりに至っては計測不可能である。それにも関わらず、宇宙物理学における理論は我々にビッグバンやブラックホールの存在等、豊富な知識を与えるのである。誠にスケールが異なって恐縮で

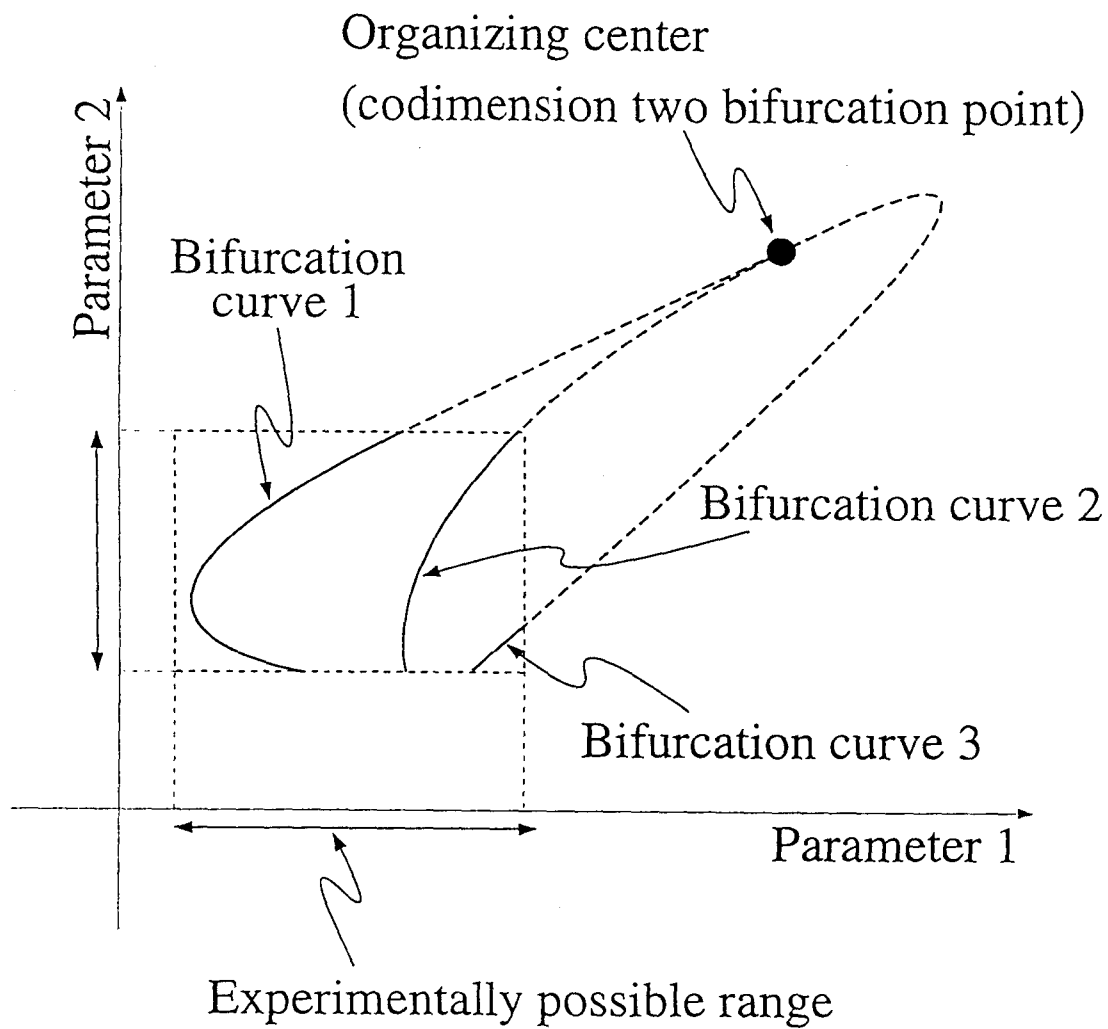


図 2-1: 力学系と神経細胞の振舞いに関する概念図.

はあるが—宇宙物理学者からの非難指弾は敢えて受けとめるとして—、神経細胞の電氣的振舞いに対しても同様であると断言してもあながち誤謬ではあるまい。神経細胞モデルの解析を通して得られる豊富な知識は、神経細胞の興奮現象を体系的に掌握するある種の客観性を供与する。神経興奮の力学系モデルを用いた研究が最初に目指すのは、退化した分岐点(組織化中心)を明確にすることであるが、これについては第3章、第5章で述べる。

本章では、神経細胞の電氣的振舞いとそのモデルについて紹介する。先ず、HH方程式がどのように導出され(2.2節)、刺激に対してどのような振舞いを示すモデルなのかを述べ(2.3節)、続いて一般の場合、すなわち n 変数の神経細胞モデルに話を展開する(2.4節)。そのような例として、林と石塚により構築された軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞モデルを紹介する(2.5.1節)。

2.2 Hodgkin-Huxley 方程式

1952年に、HodgkinとHuxley[37]は、生理学的実験データに定量的な裏付けを持つヤリイカの巨大軸索の神経細胞膜モデルを発表した。膜興奮は主に、 Na^+ イオンと K^+ イオンの透過性の一時的な変化によって起こるとしている。それぞれのイオンは、それぞれ固有のチャンネルを通してのみ膜内外を移動する。

以下にHodgkin-Huxley(HH)方程式を示す。

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I_{\text{Na}}(V, m, h) - I_{\text{K}}(V, n) - I_l(V), \quad (2.2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \phi(\Theta) \frac{m_{\infty}(V) - m}{\tau_m(V)}, \quad (2.3)$$

$$\frac{dh}{dt} = \phi(\Theta) \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)}, \quad (2.4)$$

$$\frac{dn}{dt} = \phi(\Theta) \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}, \quad (2.5)$$

ここで、 $V[\text{mV}]$ は膜電位(静止電位に対する相対値)である。 m, h, n はそれぞれ Na^+ 電流の活性化変数、不活性化変数、 K^+ 電流の活性化変数で、HH方程式は全部で4変数である。

$C_V [= 1\mu\text{F}/\text{cm}^2]$ は膜容量を表し、式(2.2)の左辺は容量性電流である。式(2.2)の右辺第1項は外部から注入(刺激)される膜電流、第2項は Na^+ 電流、第3項は K^+ 電流、第4項は漏れ電流であり、その単位は $[\mu\text{A}/\text{cm}^2]$ である。式(2.2)はキルヒホッフの第1法則“回路網の任意の接続点に流入する電流の代数和は0である”に基づく(図2-2)。すなわち、電極から注入される電流は、各イオンチャンネルを通過する電流と容量性電流に分配されて細胞外へ流出する。 $\Theta[^\circ\text{C}]$ は温度、 $t[\text{msec}]$ は時間を表す。また、式(2.2)の右

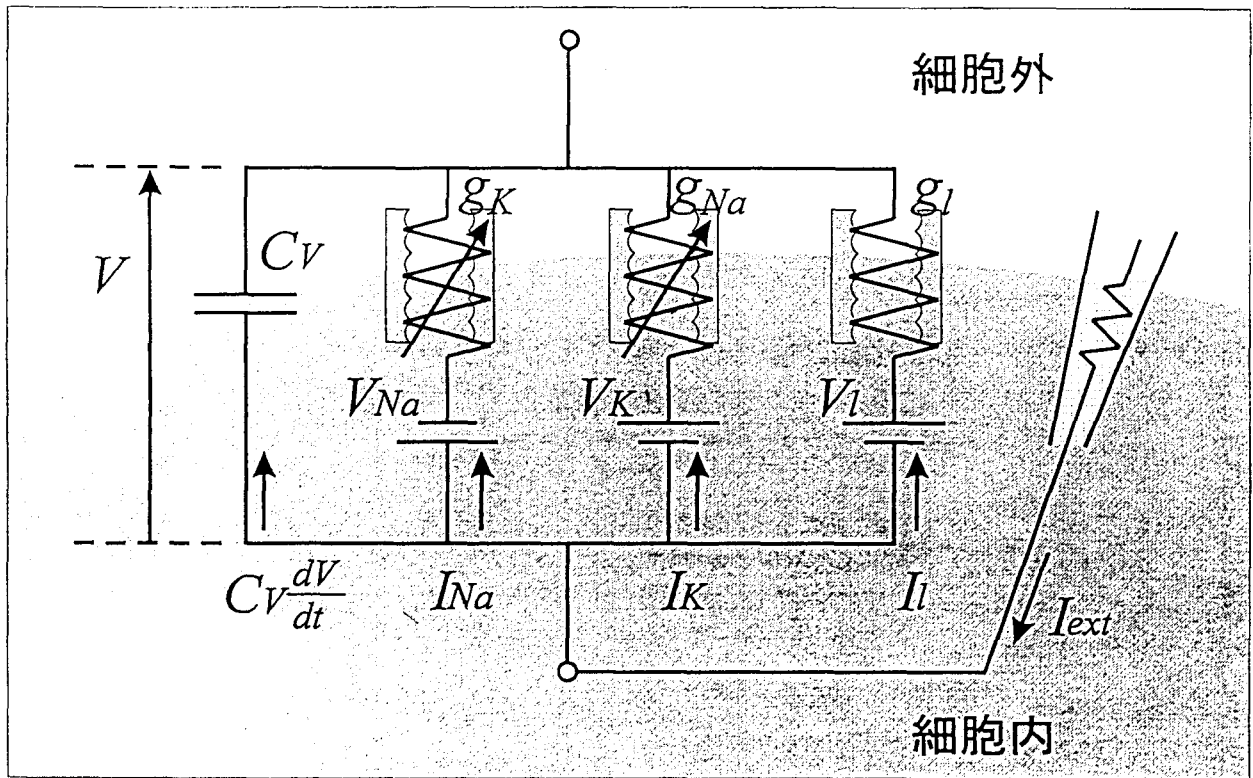


図 2-2: Hodgkin-Huxley 方程式の第 1 式の等価回路.

辺第2~4項は、 V, m, h, n の関数になっており、それらはオームの法則に従って以下のように示される：

$$I_{Na}(V, m, h) = g_{Na}m^3h(V - V_{Na}), \quad (2.6)$$

$$I_K(V, n) = g_Kn^4(V - V_K), \quad (2.7)$$

$$I_l(V) = g_l(V - V_l), \quad (2.8)$$

ここで、 $g_{Na}[= 120.0\text{m}\Omega/\text{cm}^2]$ 、 $g_K[= 36.0\text{m}\Omega/\text{cm}^2]$ 、 $g_l[= 0.3\text{m}\Omega/\text{cm}^2]$ はそれぞれ、 Na^+ 、 K^+ 、漏れ電流の最大コンダクタンスを表し、 $V_{Na}[= 115.0\text{mV}]$ 、 $V_K[= -12.0\text{mV}]$ 、 $V_l[= 10.613\text{mV}]$ はそれぞれ、 Na^+ 、 K^+ 、漏れ電流の平衡電位である（これらは静止電位に対する相対値）。

2.2.1 パラメータ値の同定

Na^+ 電流と K^+ 電流が式(2.6)、式(2.7)で記述される経緯には“チャンネル阻害剤”の発見が大きく貢献する。TTX(テトロドトキシン)はフグの卵巣に高濃度に存在する有毒物質であるが、それは膜外から電位依存性 Na^+ チャンネルのコンダクタンスを選択的に阻害するチャンネル阻害剤である(他に、プロカイン、サキシトキシン等も Na^+ 電流を阻害する)。一方、TEA(テトラエチルアンモニウム)は、膜内から電位依存性 K^+ チャンネルのコンダクタンスを選択的に阻害する代表的なチャンネル阻害剤である。このようなチャンネル阻害剤を使用して、細胞膜を横断して流れる内向きと外向きの電流が個別に同定される(図2-3[47])。各イオンの平衡電位は、ネルンストの式を使って

$$V_x = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_o}{[C]_i}, \quad (x = \text{Na}, \text{K}, \text{Cl}) \quad (2.9)$$

と表せる。ここで、 $[C]_o$ 、 $[C]_i$ は細胞外、細胞内のイオン濃度、 F はファラデー定数、 R は気体定数、 T は温度、 z はイオンの価数を表す。ネルンストの式は、そのメカニズムが受動的なものであれば、たとえイオンが電位勾配に従って膜を横切って拡散する場合でも、親水性チャンネルの中にある結合部位を順次移動する場合でも、適用可能な応用性の高い式である。こうして式(2.6)、式(2.7)、式(2.8)より、平衡電位と膜電位固定のもとでのイオン電流の値から最大コンダクタンスの値が決定される。

2.2.2 静止電位

ヤリイカの巨大軸索をはじめ、多くの神経細胞は定常状態で細胞に固有の一定の膜電位に状態を保っていることが多い。これらは静止ニューロンとも呼ばれる。多くの実験事実から、膜の静止電位が主に K^+ イオンの平衡電位に与して決定されると言えるが、実際には Na^+ イオン、 Cl^- イオンが多少なりとも影響を与える。その結果、静止電位の値

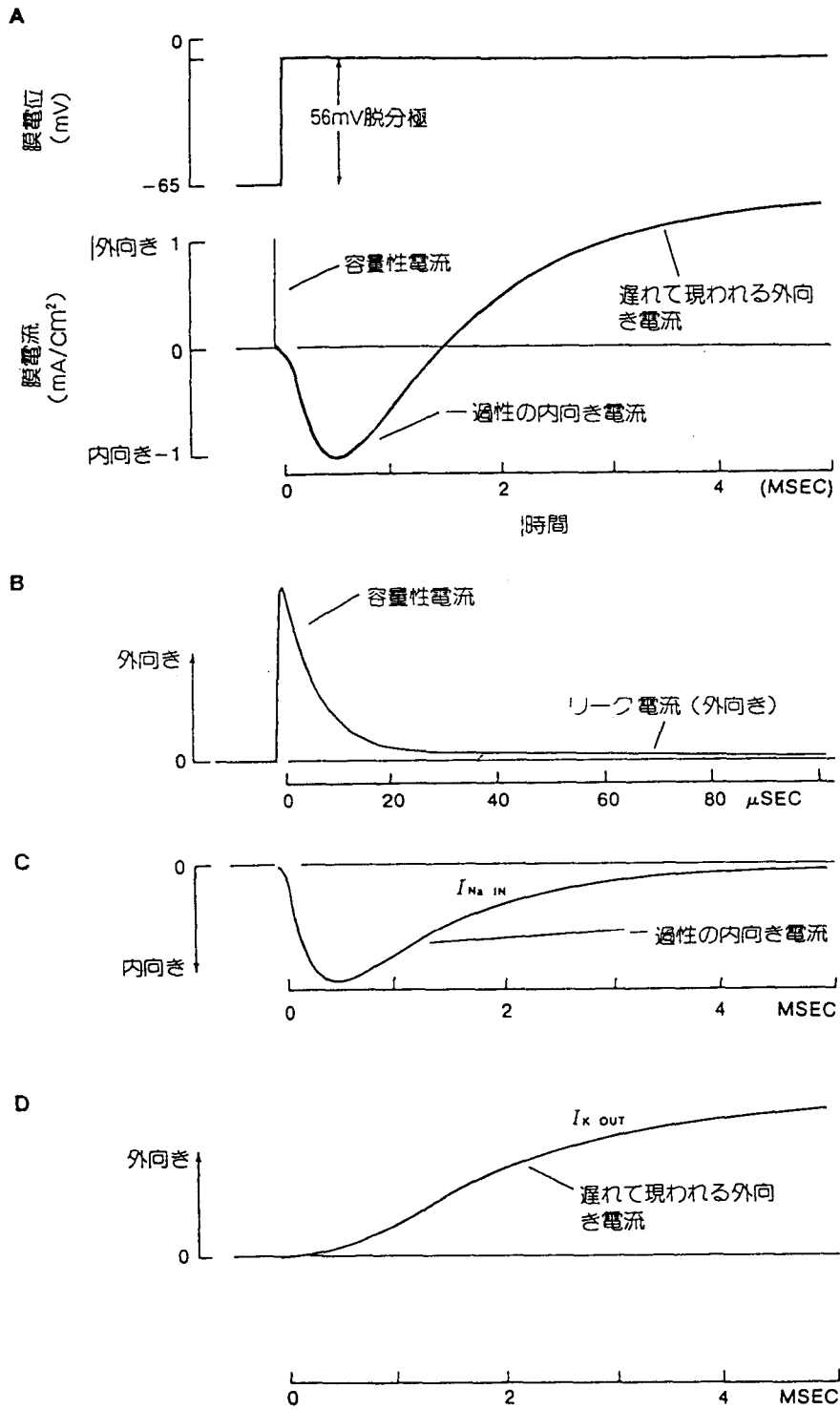


図 2-3: A : 膜を脱分極した際に, 膜を横切って流れる電流. B C D : 膜電流を容量性電流, リーク電流, 一過性の内向き電流, 遅れて現れる外向き電流に分けて表示した図. (クフラー他 “ニューロンから脳へ (第2版)” (1988))

を知るには Goldman-Hodgkin-Katz の式 (GHK 方程式あるいは定電場方程式と呼ぶ) が有効である。GHK 方程式を求める。ここでは以下の2つの仮定が設置される。

- 3つのイオン電流は独立に移動し、総和が0である。
- 膜の中の電位勾配が均一である (定電場方程式と呼ばれる由縁)。

さて、図2-2でキルヒホッフの第2法則“回路網の任意の閉回路において、起電力と逆起電力の総和は0である”に基づいて、以下の式を得る (ここで $C_V(dV/dt) = 0$, $I_{ext} = 0$ である) :

$$I_{Na} + I_K + I_l = 0, \quad (2.10)$$

$$\frac{I_K}{g_K} + V_K = \frac{I_{Na}}{g_{Na}} + V_{Na}, \quad (2.11)$$

$$\frac{I_K}{g_K} + V_K = \frac{I_l}{g_l} + V_l, \quad (2.12)$$

ことから I_K が g_{Na} , g_K , g_l , I_{Na} , I_K , I_l の関数で表せる :

$$I_K = \frac{g_K g_{Na} V_{Na} - g_K (g_{Na} + g_l) V_K + (g_l / g_{Na}) V_l}{g_{Na} + g_K + g_l}. \quad (2.13)$$

よって、GHK 方程式は、

$$\begin{aligned} V_0 &= V_K + \frac{I_K}{g_K} \\ &= \frac{V_K - (g_{Na}/g_K) V_{Na} + (g_l/g_K) V_l}{1 + (g_{Na}/g_K) + (g_l/g_K)}, \end{aligned} \quad (2.14)$$

となる。ここで、 V_0 は静止電位である。

GHK 方程式もネルンストの式と同様、メカニズムが受動的なものに限られる。

2.2.3 ゲート変数のダイナミクス

式(2.3), 式(2.4), 式(2.5)の左辺は変数 m , h , n の活性化あるいは不活性化の速度を表す。これら3つの式は、熱力学や物理化学で用いられる経験的速度論に基づいて構築される。 Na^+ チャネルと K^+ チャネルの“ゲートの開き(閉まり)具合”を表す量, m , n (, h)を仮定する。これらはゲート変数と呼ばれ、無次元量で0から1までの値をとる。それ故、 $1 - m$, $1 - n$ (, $1 - h$)は“チャネルのゲートの閉まり(開き)具合”を表す量であると言える。以下、 m を代表として議論を進める。 h , n についても m と同様に議論できる。

次のような平衡系を考える。

$$m \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} (1 - m), \quad (2.15)$$

$k_1[\text{msec}^{-1}]$, $k_{-1}[\text{msec}^{-1}]$ は速度定数であり, m , $1 - m$ に無関係で, HH 方程式では膜電位 V , 温度 Θ に関する. 速度論に従って, m の時間変化を表す式を求める. Δt 時間に m が Δm だけ増えたとしよう. このとき,

$$\Delta m = k_{-1}\Delta t \cdot (1 - m) - k_1\Delta t \cdot m \iff \frac{\Delta m}{\Delta t} = k_{-1}(1 - m) - k_1m. \quad (2.16)$$

$\Delta t \rightarrow 0$ として,

$$\frac{dm}{dt} = k_{-1}(1 - m) - k_1m, \quad (2.17)$$

を得る. $k_{-1} = \phi(\Theta)\alpha_m(V)$, $k_1 = \phi(\Theta)\beta_m(V)$ とおくと,

$$\frac{dm}{dt} = \phi(\Theta)[\alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m], \quad (2.18)$$

となる. 式 (2.18) の右辺を変形し,

$$m_\infty(V) = \frac{\alpha_m(V)}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}, \quad (2.19)$$

$$\tau_m(V) = \frac{1}{\alpha_m(V) + \beta_m(V)}, \quad (2.20)$$

とおくことで, 式 (2.3) を得る. 参考までに, 関数 α , β , ϕ を以下に示す.

$$\alpha_m(V) = \frac{0.1(-V + 25)}{\exp[(-V + 25)/10] - 1} \quad (2.21)$$

$$\beta_m(V) = 4 \exp(-V/18) \quad (2.22)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07 \exp(-V/20) \quad (2.23)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1}{\exp[(-V + 30)/10] + 1} \quad (2.24)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{0.01(-V + 10)}{\exp[(-V + 10)/10] - 1} \quad (2.25)$$

$$\beta_n(V) = 0.125 \exp(-V/80) \quad (2.26)$$

$$\phi(\Theta) = 3^{(\Theta - 6.3)/10} \quad (2.27)$$

2.3 Hodgkin-Huxley 方程式の振舞い

外部から刺激電流が印加されないとき, HH 方程式の膜電位 V は静止電位 V_0 で静止する (図 2-4(a) の A). このとき, 各ゲート変数は, $m_0 = m_\infty(V_0)$, $h_0 = h_\infty(V_0)$, $n_0 = n_\infty(V_0)$

で同様に静止している。静止状態の HH 方程式に刺激電流が印加されるとき、膜電位やゲート変数は状態 (V_0, m_0, h_0, n_0) から離れ、活動電位や活動電位が発生しない閾値下応答が観測され、共に小さく振動しながら静止状態に戻る。場合によっては、活動電位が連続的に出現する周期的ないしは非周期的な活動電位列や、バースト放電—活動電位列(活動相)が周期的あるいは非周期的に停止(静止相)する振舞い—等、様々な応答が観測され、静止状態に戻らないこともある。

以下、2.3.1節、2.3.2節、2.3.3節において、3種類の刺激電流を HH 方程式に印加し、その挙動を調べる。数値計算には4次の Runge-Kutta 法を用い、時間刻みは $0.01[\text{msec}]$ にとった。

2.3.1 Hodgkin-Huxley 方程式の単一パルス電流刺激に対する応答

HH 方程式に外部刺激電流 I_{ext} として単一パルス電流刺激を印加し、その応答を調べる。計算機シミュレーションでは初期値を $(V_0 + \Delta V, m_0, h_0, n_0)$ とし、理想的なパルス電流刺激によって状態点が ΔV だけ静止電位 V_0 から離れたと解釈する。

図 2-4(a) に膜電位 V の時間波形を示す。B は閾値下応答、C、D は活動電位(振幅は約 $100[\text{mV}]$ 、幅は数ミリ秒)を表す。この2種類の膜電位応答は、“膜電位に設定された閾値”によって分別される。この閾値を幾何学的に理解するために、例として図 2-4(b) に V - n 相平面を示した。図中の破線は V -nullcline と n -nullcline を表す。これは、式 (2.2) と式 (2.5) の右辺を 0 としたもので、

$$0 = I_{ext} - I_{Na}(V, m, h) - I_K(V, n_\infty(V)) - I_l(V), \quad (2.28)$$

$$n = n_\infty(V), \quad (2.29)$$

で記述される。尚、式 (2.28) の右辺の m, h は、

$$m = m_\infty(V), \quad (2.30)$$

$$h = h_\infty(V), \quad (2.31)$$

とした。一方、実線は図 2-4(a) における B と C に対応する解軌道である。B では、状態点は小さく反時計回りに旋回した後、平衡点 (V -nullcline と n -nullcline の交点) に漸近収束する。つまり、B において活動電位は現れない。それに対して C では、状態点は反時計回りに大きく旋回し(活動電位発生!)、平衡点に漸近収束する(平衡点から遠く離れた軌道は図示していない)。B、C 共に、破線矢印によって平衡点からの摂動の様子が描かれている。破線矢印の中間に B と C を分離する境界(の集合)が存在する。これが閾値である。

HH 方程式の閾値は力学系の用語で完全に説明されるものではなく、曖昧である。FitzHugh[27] は、定性的に HH 方程式と同様の構造を持つ FitzHugh-Nagumo(FHN ある

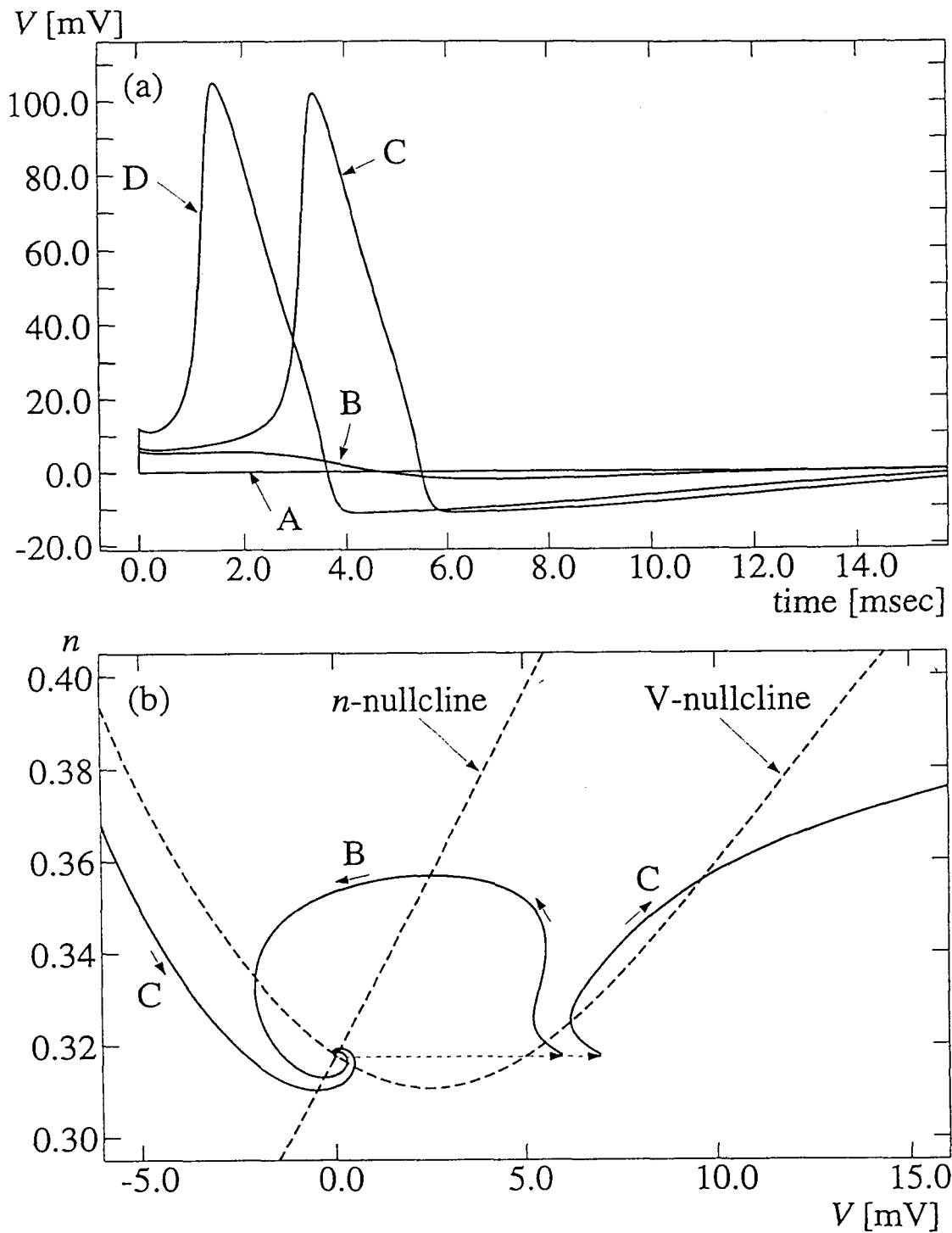


図 2-4: (a) は膜電位 V の時間波形を表す. 図中の A, B, C は, それぞれ入力印が印加されない場合 (静止応答), 閾値下応答, 活動電位を表す. D は C より大きな入力印が印加された場合を表す. (b) B と C における V - n 相平面の様子. 実線は解軌道を表す. 破線は V -nullcline ($m = m_{\infty}(V)$, $h = h_{\infty}(V)$ とした), n -nullcline を表し, その交点は安定平衡点である. 点線矢印は状態点が平衡点から摂動を受けたときの様子を示す. すべて $\Theta = 6.3[^\circ\text{C}]$ のときのもの.

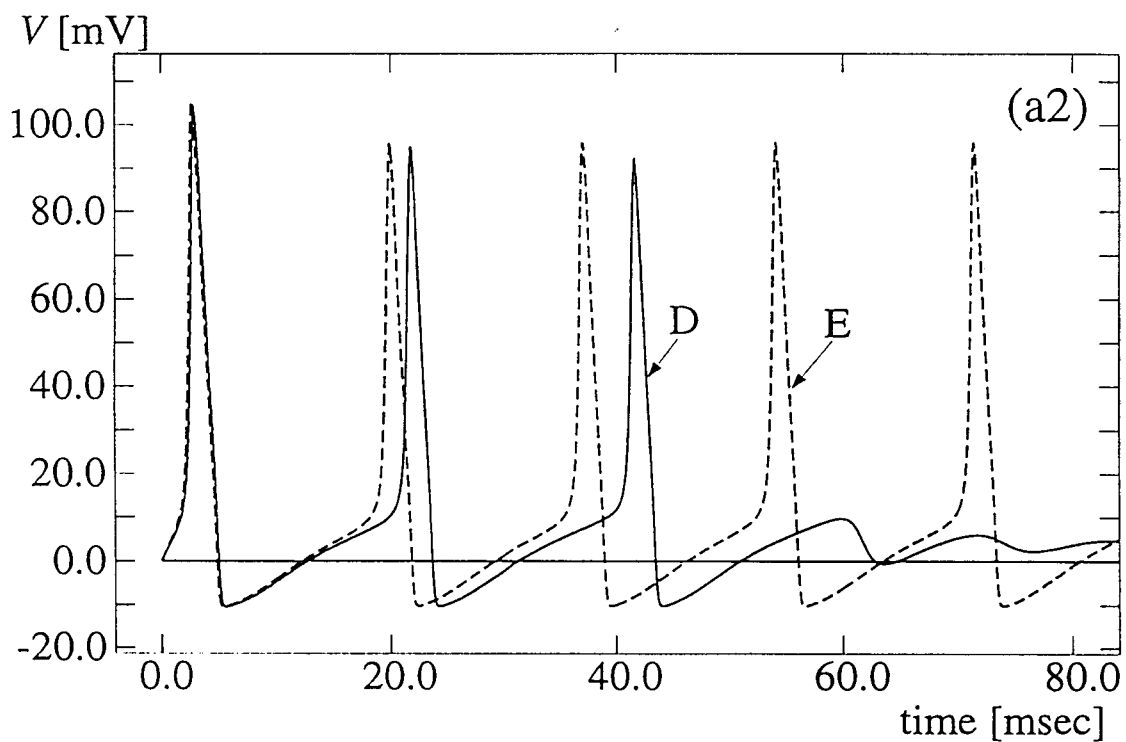
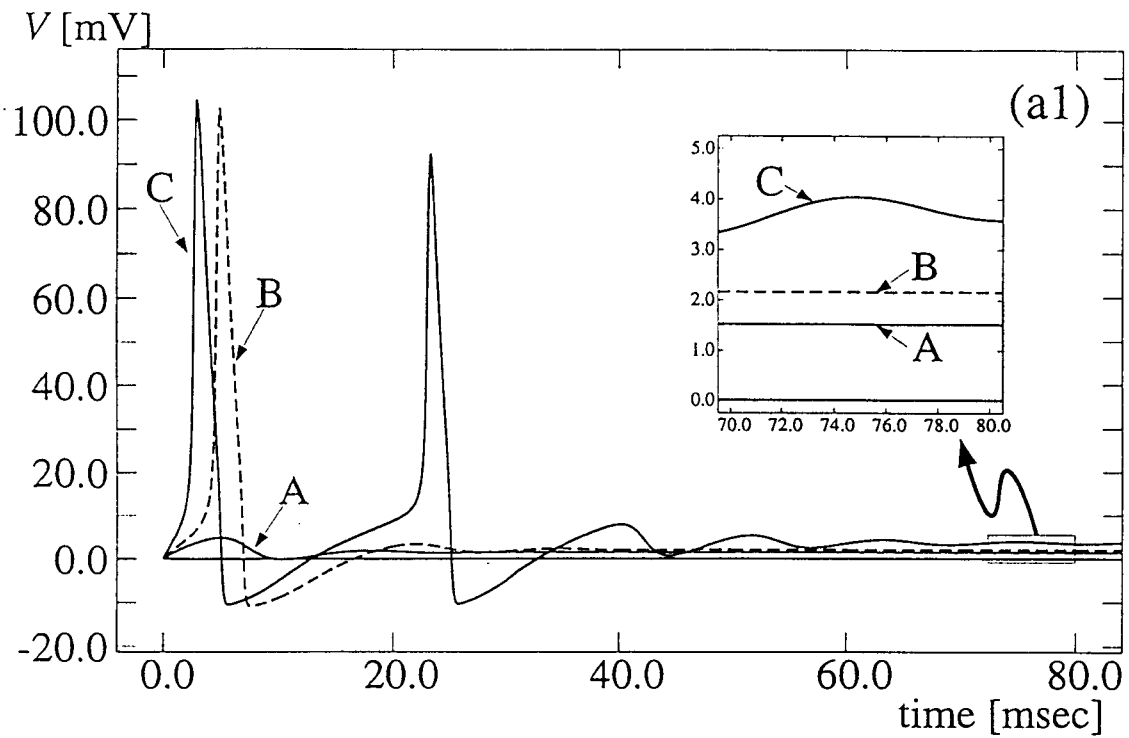


図 2-5: (a1)(a2) は膜電位 V の時間波形を表す。図中の A, B, C, D, E はそれぞれ入力電流の大きさが $I = 2.0[\mu\text{A}]$, $I = 3.2[\mu\text{A}]$, $I = 6.0[\mu\text{A}]$, $I = 6.2[\mu\text{A}]$, $I = 7.0[\mu\text{A}]$ のときを表す。(b)(次のページに掲載) は活動電位や静止電位の見られる領域を (I_{ext}, V) 平面に纏めたもの(1-パラメータ分岐図)。実線は安定, 破線は不安定を表す。中央の曲線は平衡点(安定であれば静止電位)を表す。その上下の曲線は活動電位の最大値と最小値を表す。 $H_s \simeq 154.0[\mu\text{A}]$, $H_u \simeq 9.8[\mu\text{A}]$, $DC = 6.2[\mu\text{A}]$ 。すべて $\Theta = 6.3[^\circ\text{C}]$ のときのもの。

2.3.2 Hodgkin-Huxley 方程式の直流電流刺激に対する応答

次に、外部刺激電流 I_{ext} として直流電流刺激 (一定電流刺激. 大きさ I) を入力し、その応答を調べる.

図 2-5(a1),(a2) に膜電位 V の時間波形を示す. 図中の A は閾値下応答 —ただし, 定常状態における膜電位は刺激が印加される前の状態における膜電位とは異なる— を表す. B, C, D は, それぞれ 1 回, 2 回, 3 回活動電位が発生した後, 小さく振動を繰り返しながら新たな静止電位に性急に漸近する. E は周期的な活動電位列を表す.

B, C, D の活動電位は, 刺激電流によって状態点が 2.3.1 節で述べた “閾値” を越えた結果, 過渡的に現れたものである. 定常状態で静止電位になっていることから A と同じ応答に分類できる. それに対して, E の活動電位列は様相が異なる. E と残り A~D を二分する基準は, “刺激電流に設定された分岐点 (力学系の用語)” である. この分岐点を明らかにするために, I を変化させ, 活動電位が発生する領域を調べた (図 2-4(b)). 中央の曲線 A-B-C-D は平衡点を表す曲線であり, 実線は平衡点が安定, 破線は平衡点が不安定であることを示す. 曲線 B-E-C, 曲線 B-F-C は, それぞれリミットサイクルの最大値, 最小値を表す曲線であり, 平衡点と同様, 実線が安定, 破線が不安定であることを示す. 横軸 (I_{ext}) に記された DC, H_u , H_s は分岐点であり, それぞれダブル (リミット) サイクル分岐, subcritical Hopf 分岐, supercritical Hopf 分岐と呼ばれる. DC より左側と H_s より右側で唯ひとつの安定平衡点 (点アトラクタ), H_u と H_s の間で唯ひとつの安定なリミットサイクル (周期アトラクタ) が存在する. DC と H_u の間では, 安定平衡点と安定リミットサイクルの共存 (双安定あるいはヒステリシス特性) になっており, 初期値に依存して状態点はどちらか一方のアトラクタに漸近収束する. この双安定性はヤリイカの巨大軸索でも観測される [31, 49].

2.3.3 Hodgkin-Huxley 方程式の正弦波電流刺激に対する応答

最後に, 閾値近傍の正弦波電流刺激:

$$I_{ext}(t) = I + A \sin 2\pi\left(\frac{t}{T}\right), \quad (2.32)$$

を HH 方程式に入力し, その応答を調べる. 周期は $T = 100[\text{msec}]$ で固定する. これは, ひとつの活動電位の幅が数ミリ秒であることから, 約 50 発の活動電位が生成可能な時間である.

図 2-6(a),(b),(c) に膜電位 V の時間波形を示す. (a) は過渡的に活動電位が数回繰り返しているが, その後, 急速に静止電位近傍に収束し, 小さく振動している. 定常状態では, 閾値下応答だと言える. これは, たとえ正弦波電流刺激の振幅が大きくても, 直流電流項 I が分岐点 H_u に達していなければ, 活動電位が現れにくいことを意味する. (b) は周期的な活動電位列だと言える. ただし, 図 2-5(a2)E と異なり, 活動電位の振幅が全

て同じではない。これは、(a) の場合と逆のケースで I が分岐点 H_u より大きくなっており、 A が小さいことを意味する。(c) は活動電位が現れる活動相と活動電位が現れない静止相が交互に繰り返すバースト放電である。これは、 I も A も比較的大きいことを意味し、たとえ I が分岐点 H_u を越えていても、 A が分岐点以下に引き戻すので、活動電位が途切れる(静止相が現れる)のである。

2.4 n 変数 Hodgkin-Huxley 型方程式について

HH 方程式は閾値以上の刺激電流の印加によって活動電位を生成する興奮性膜モデルであり(2.3.1節)、同時に分岐点以上の一定刺激電流の印加によって活動電位列を生成する振動性膜モデルでもあった(2.3.2節)。

活動電位は、急激な脱分極相とそれに引き続く再分極相から構成され、これらは、それぞれ電位依存性一過性 Na^+ 電流と電位依存性遅延性 K^+ 電流により生成されることが知られている。では、上記2つ以外のイオン電流が HH 方程式(式(2.2)の右辺)に付加された場合、その振舞いはどのように修正されるだろうか。2.3.3節では、外部刺激電流として式(2.32)を考えた。このとき、微分方程式の右辺が時間 t に陽に依存することから、その微分方程式は非自律系である(図2-6のバースト放電は非自律的なバースト放電)。では、 t が m, h, n とは別のゲート変数 $\tilde{m}, \tilde{h}, \tilde{n}$ と膜電位 V の関数で記述される場合を考えよう。このとき、イオン電流は次のようになる：

$$I_{\text{ion}}(t(V, \tilde{m}, \tilde{h}, \tilde{n})) \simeq I + A \sin 2\pi \left(\frac{t(V, \tilde{m}, \tilde{h}, \tilde{n})}{T} \right). \quad (2.33)$$

微分方程式の右辺が時間 t に陽に依存しないことから、式(2.33)を持つ微分方程式は自律系になる。 $\tilde{m}, \tilde{h}, \tilde{n}$ に関する微分方程式が新たに必要となるが、 V の振舞いは式(2.32)のときとほぼ同じであろう。

このように、式(2.2)の右辺に様々なイオン電流項を付加し、それに付随するゲート変数の微分方程式が追加できれば—ただし変数の合計数は増加するが—神経細胞が示す多くの振舞い(自律的なバースト放電、 A 電流の効果、異常整流 K^+ 電流の観測、順応を起こす時定数の大きな電流等)を説明するモデルと成り得るだろう。

そこで、4変数の HH 方程式を拡張した n 変数の HH 型方程式を以下に定義する。

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{\text{ext}} - \sum_{i=1}^m I_i(V, \{x_j\}), \quad (i = 1, 2, \dots, m) \quad (2.34)$$

$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{x_{j\infty}(V) - x_j}{C_j \tau_j(V)}, \quad (j = 2, 3, \dots, n) \quad (2.35)$$

ここで、 C_V は膜容量、 V は膜電位、 $I(V, \{x_j\})$ はイオン電流の総量、 I_{ext} は外部刺激電流、 x_j はイオンチャンネルのゲート変数、関数 $x_{j\infty}(V)$ は x_j の定常値、 $C_j \tau_j(V)$ は時定数 (C_j は

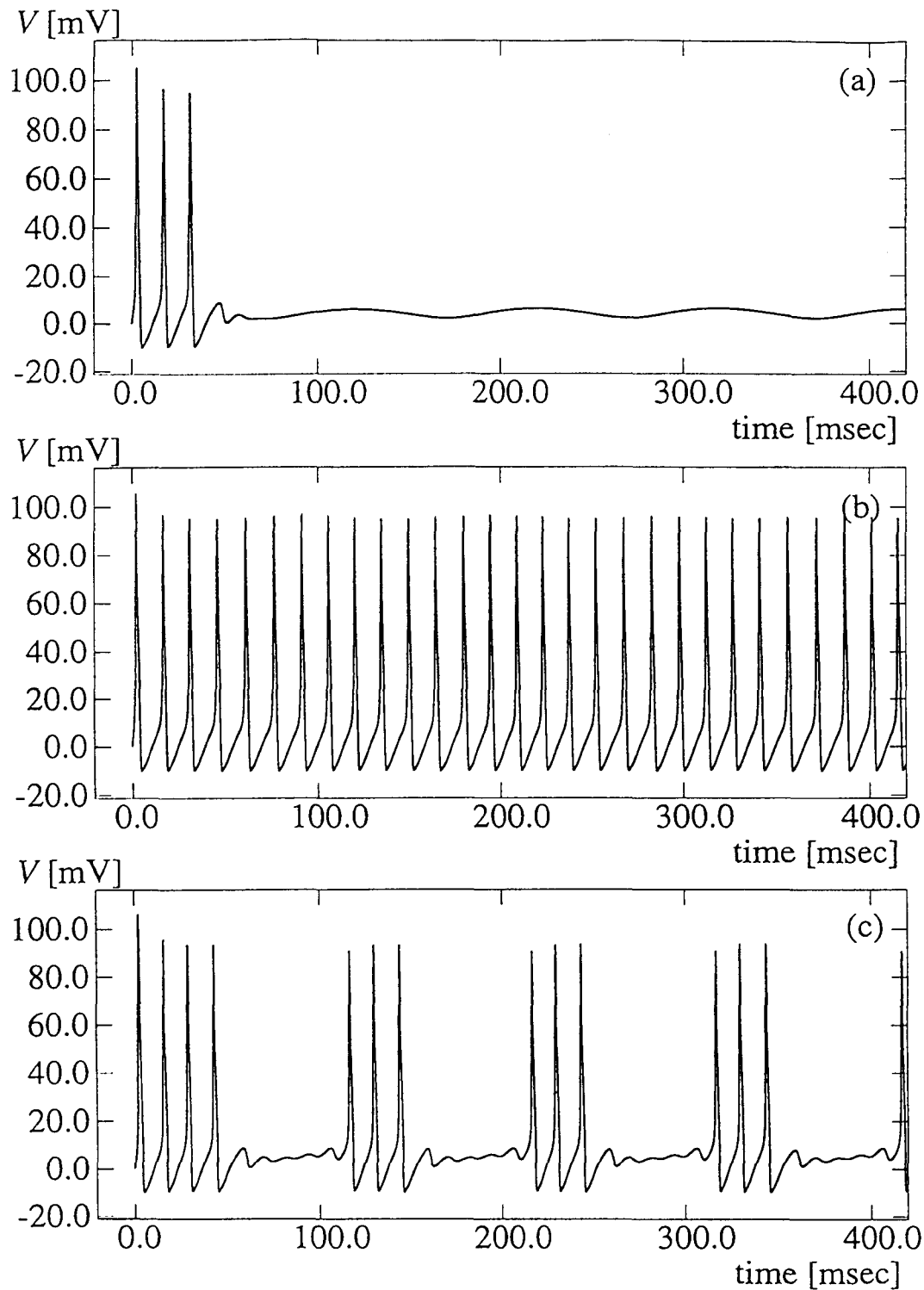


図 2-6: (a)~(c) は膜電位 V の時間波形を表す. (a) $I = 7.0[\mu\text{A}] (< H_u)$, $A = 4.0[\mu\text{A}]$, $T = 100.0[\text{msec}]$ (b) $I = 9.8[\mu\text{A}] (\simeq H_u)$, $A = 1.0[\mu\text{A}]$, $T = 100.0[\text{msec}]$ (c) $I = 10.0[\mu\text{A}] (> H_u)$, $A = 4.0[\mu\text{A}]$, $T = 100.0[\text{msec}]$. すべて $\Theta = 6.3[^\circ\text{C}]$ のときのもの.

膜電位に依存しない定数)を表す. i はイオンチャネルないしはイオン電流を区別する添字であり, m はイオンチャネルの総量を表す. 同様に, j はゲート変数を区別する添字であり, n は膜電位 V も含めた変数の総量を表す.

細胞内 Ca^{2+} やセロトニン, GABA 等の化学伝達物質に依存して開閉するイオンチャネルの場合, モデルの中にそれらの濃度を決定する微分方程式が含まれることがある [5, 15, 16, 17, 20, 57, 22, 18, 75, 66]. 本論文における HH 型方程式では, そのようなモデルは含まないことにする.

2.5 軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞モデル

前節までにおいて, ヤリイカの巨大軸索のモデルとして提案された HH 方程式がどのような方程式であるか, また, 刺激に対してどのような応答を示すかについて調べた. HH 方程式の導出過程は, 他の神経細胞モデルを構築するに当たって有効な方法を提供する. ところで, 海産の軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞は, ヤリイカの巨大軸索が呈する振舞い (静止電位, 活動電位, 周期的な活動電位列) だけでなく, より豊富で混成的な振舞い (自律的バースト放電) を呈する神経細胞である. 自律的バースト放電とは, 活動電位列が連続して現れる活動相と活動電位が現れない静止相が交互に出現する振舞いで, 興奮性膜 (静止ニューロン) が持つ 2 種の質的に相違な振舞い (活動電位と静止電位) が交互に出現する意味で “混成的” である. 心臓のプルキンエ細胞 [22, 8, 19] や海馬の線条体ニューロン [74] 等で観察されるプラトー電位等のスパイク状でない神経興奮を除けば, バースト放電は, 神経細胞で観察される最も一般的な興奮現象であると言えよう.

本節で扱う軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞が示すバースト放電は, 膵臓の β 細胞やアメフラシの R15 細胞に比して比較的簡潔である. 詳細は 2.5.1 節で紹介するが, 一言で概要を述べるとすれば, 静止電位, 周期的ビーティング放電 — これらは当然バースト放電とは呼ばない —, 1 活動相に 2 回, 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電, 1 活動相に 1~3 回興奮 (カオスを含む) する非周期的バースト放電が観測されるのである. すなわち, 1 活動相に出現するインパルス列は最大 3 である.

続いて, 軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞のモデルが HH 方程式を基にどのように構築されるかについて述べる (2.5.2 節). 実験やモデル化は林と石塚 [32, 33, 34] によってなされた. 2.5.3 節では林-石塚のモデルの振舞いを調べ, 本研究の目的として取り上げられる問題等を提起する.



側面から見たイソアワモチ

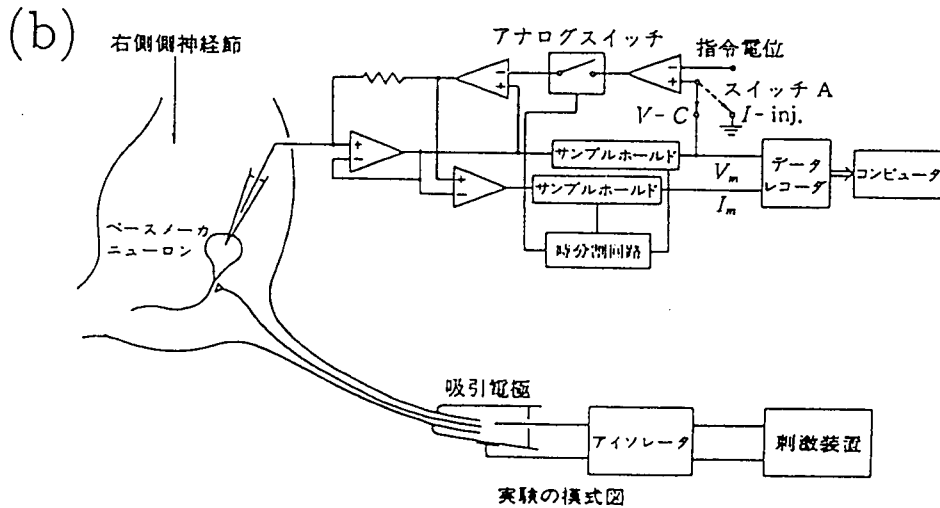


図 2-7: (a) 軟体動物イソアワモチの写真. (b) 林と石塚によって成された実験の概念図 (林, 石塚 “ニューラルシステムにおけるカオス” (1993))

2.5.1 イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞の振舞い

海産の軟体動物イソアワモチのバースト神経細胞を用いた電気生理学実験が、林と石塚によってなされた [32, 33, 34].

この軟体動物は、哺乳動物と異なり、食道環神経節に直径約 $200\mu\text{m}$ もある巨大な神経細胞を多く持っている。よって、ガラス微小電極を細胞内に刺入することが容易であり、膜電位の時間変化を測定することができ、細胞内に直流電流を流すこともできる。このとき、外液に Co^{2+} を加えることによって、シナプス結合を切ることができる。なぜなら、シナプス前膜の Ca^{2+} 電流が抑えられ、伝達物質の放出が抑えられるからである。シナプス電位の加重によって、細胞体の平均的な膜電位がコントロールされていると考えられるため、細胞に流す直流電流はシナプス入力に代わる“良い”コントロールパラメータと考えてもよい。

こうして、様々な大きさの直流刺激電流に依存した神経細胞の振る舞いを観測することができる。図 2-7 に、林と石塚によって成された実験の概念図を示す [34]。図 2-8 に直流電流刺激 I_{ext} に対するイソアワモチのペースメーカー細胞の応答波形を示す。さらに彼らは、膜電位の時間波形 $V(t)$ を用いて、3次元相空間 ($V(t)$, $V(t+\tau)$, $V(t+2\tau)$) においてアトラクタを再構成し、特にカオス的バースト放電のダイナミクスを調べた (図 2-9, ここで $\tau = 4[\text{msec}]$)。また、図 2-10 にカオス的バースト放電 (ストレンジアトラクタ) の“折り畳み”-“引き伸ばし”を掲載する。さらに、図 2-11 に、図 2-10 の $\theta = 240$ において求められた 1次元写像を掲載する。

2.5.2 8変数モデルの構築

本節では、前節で見てきたイソアワモチのペースメーカー細胞の振舞いをもとに、林と石塚 [33] が構築した HH 型方程式について紹介する。

彼らは、イソアワモチのペースメーカー細胞が自律的なバースト放電を生成する背景において、活動電位を起こす速い内向き電流 (電位依存性の一過性 Na^+ 電流) と速い外向き電流 (電位依存性の遅延性 K^+ 電流) の他に、ゆっくりとした膜電位振動を引き起こす電流の存在が必然であるとした。よって、速いイオンチャネルが構成するシステムの閾値や分岐点近傍でのゆっくりとした膜電位振動を生成する別のイオンチャネルを決定する必要がある。図 2-12(a)~(c) に、イソアワモチのペースメーカー細胞の定常電流-電圧特性 (林と石塚によって行われた実験) を示す。 $-70[\text{mV}]$ 以下では、 Ba^{2+} や Cs^+ で阻害される異常整流 K^+ チャネルの影響が観測される (図 2-12(a))。他方、 $-40[\text{mV}]$ 以上では、速い内向き電流と速い外向き電流がその振舞いに大きな責任を負う (但し、定常的な観測は困難なので図 2-12(a)~(c) では図示されていない)。問題は、 $-70[\text{mV}]$ から $-40[\text{mV}]$ までの定常的に観測される負性抵抗領域 (SN- α 間) で、ここでの電流は活動電位に比して

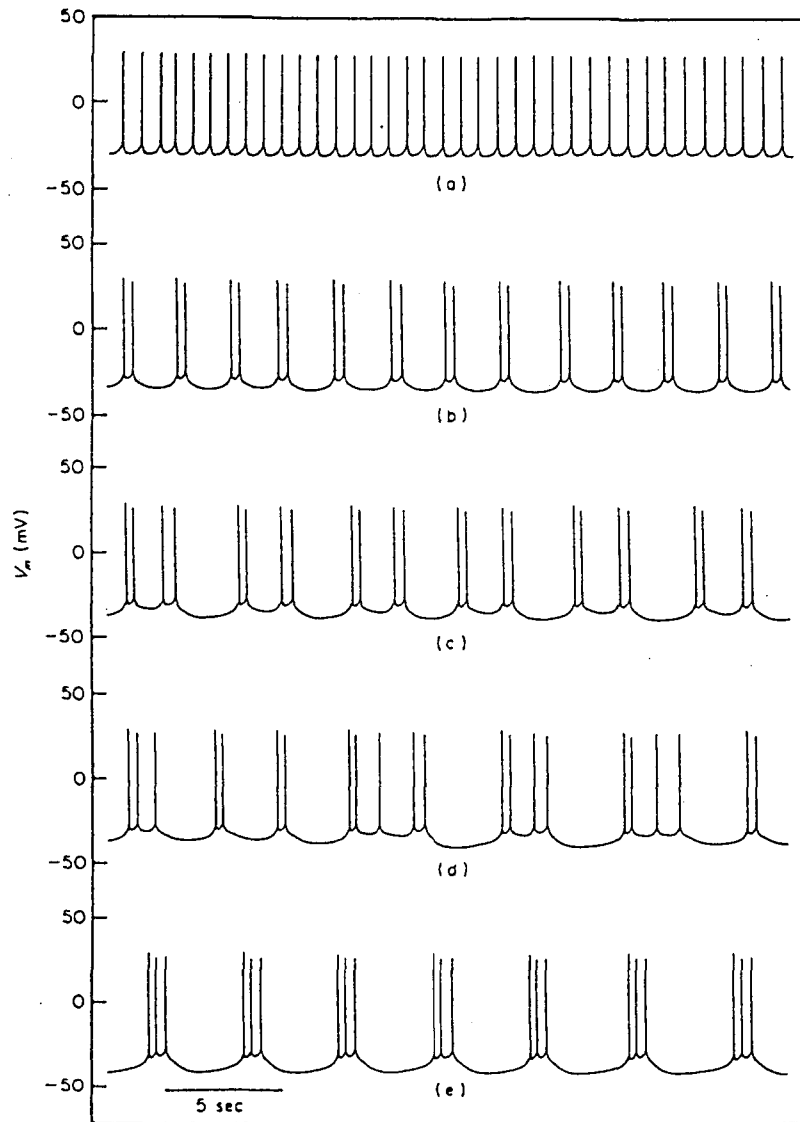


図 2-8: 膜電位の実験波形. (a) $I_{ext} = 0.96$ [nA], ビーティング放電. (b) $I_{ext} = 0.41$ [nA], 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電. (c) $I_{ext} = 0.26$ [nA], 1 活動相に 2 回興奮 (ただし, (b) とは周期が異なる) する周期的バースト放電. (d) $I_{ext} = 0.185$ [nA], カオス的バースト放電. (e) $I_{ext} = -0.11$ [nA], 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電. 全ての図において, 外部 Co^{2+} イオン濃度は 3mM. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992))

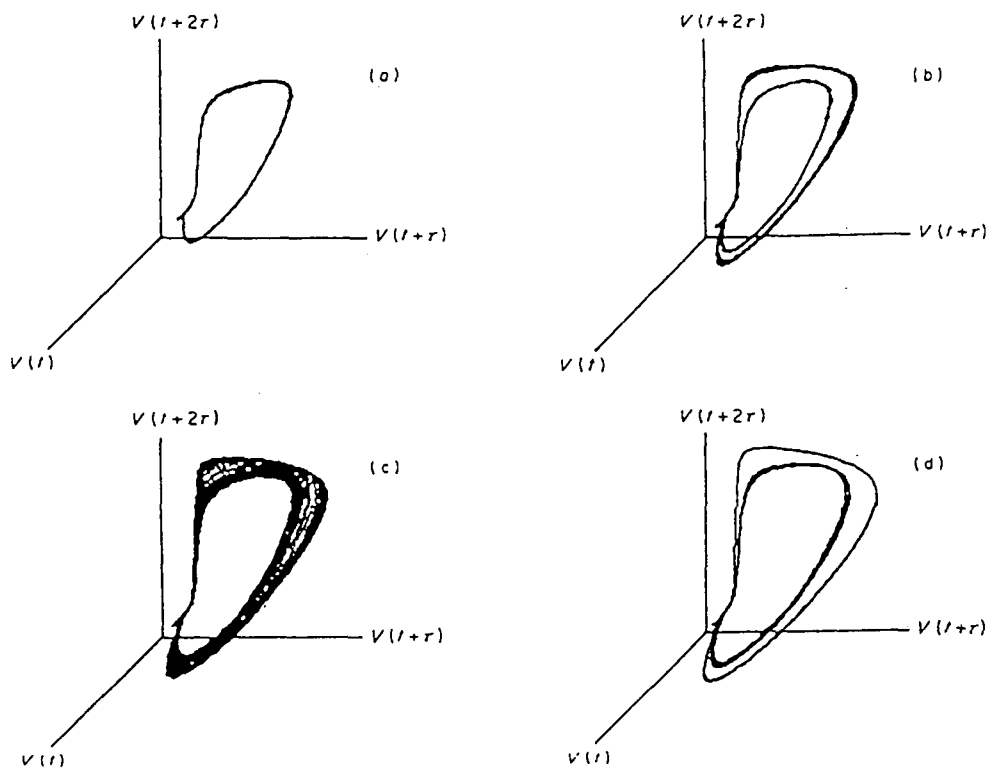


図 2-9: 膜電位の実験波形から再構成されたアトラクタ. (a) ビーティング放電. (b) 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電. (c) カオスのバースト放電. (d) 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992))

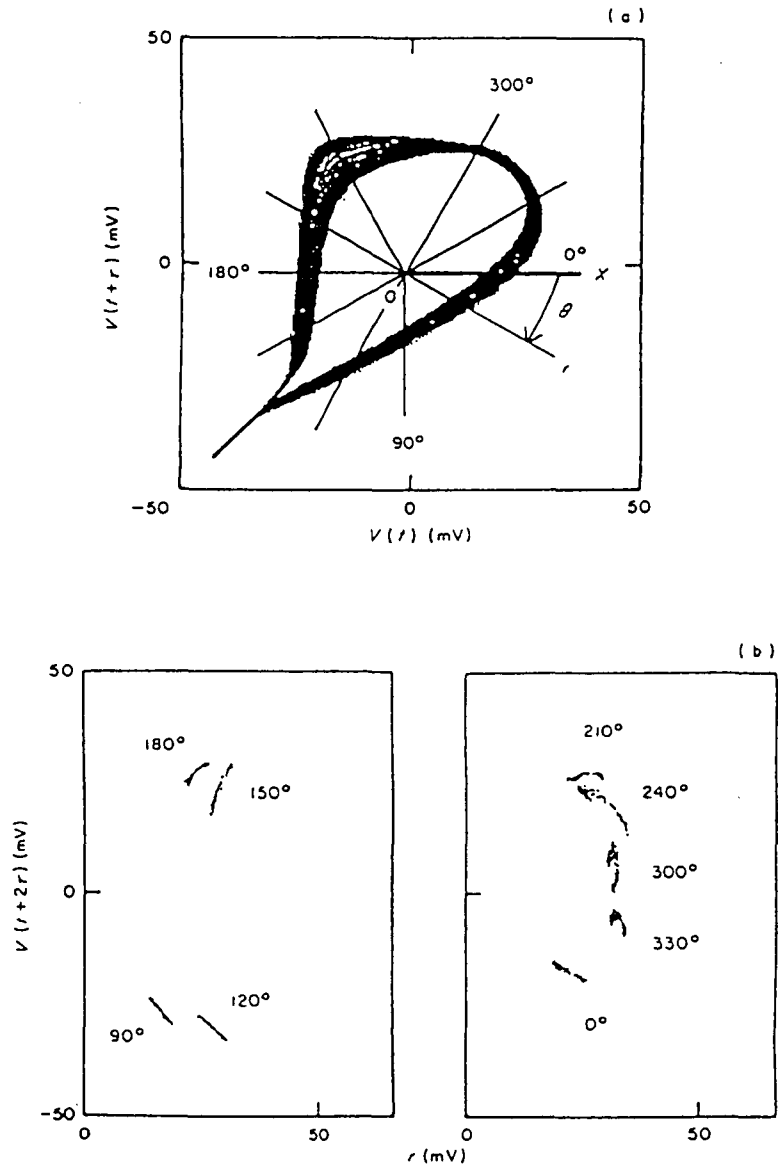


図 2-10: カオスのバースト放電 (ストレンジアトラクタ) のときの 3 次元相空間に 2 次元ポアンカレ断面を構築し, そのポアンカレ断面上の軌道の様子を示した図. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992))

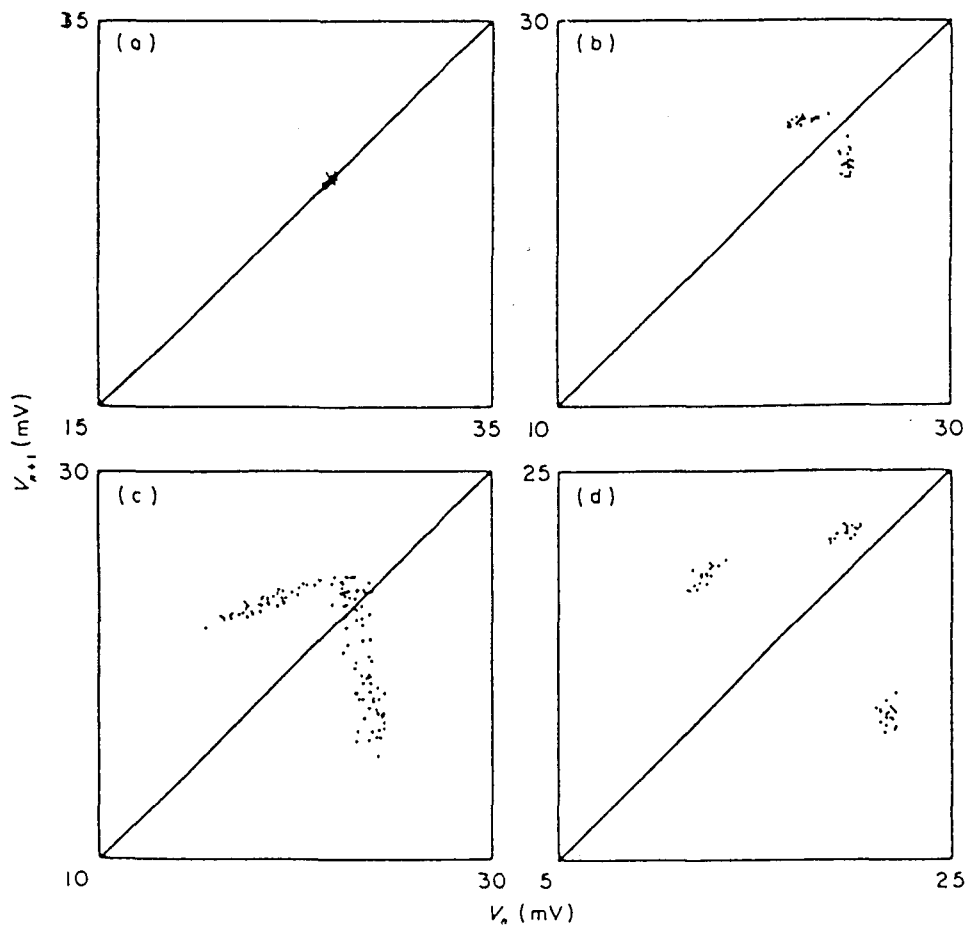


図 2-11: $\theta = 240$ のときの 1 次元写像. (a) ビーティング放電. (b) 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電. (c) カオス的バースト放電. (d) 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992))

時定数が1桁程大きい。

例えば、アメフラシのえらと水管の引っ込め反射に関係すると言われる腹部神経節 R15細胞では、自律的なバースト放電の生成に、細胞内 Ca^{2+} 濃度に依存してゆっくりと開閉するイオンチャンネルが貢献していることが知られている。R15細胞モデルは、基本的には HH 方程式に Ca^{2+} 電流、 Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流の2つの項を付加して構築される [57]。インシュリンの分泌量を調節する膵臓の β 細胞に関しても同様である [15](ここでは Ca^{2+} 電流が Na^+ 電流の代わりを果たし、内向き電流の主流になる)。ところが、林と石塚の実験によれば、イソアワモチのペースメーカー細胞では細胞内 Ca^{2+} 濃度がゆっくりとした膜電位振動を起こすことはない(図 2-12(b))。例えば、 Co^{2+} は細胞内に流入する Ca^{2+} 電流を阻害するが、図 2-13に示したように、ビーティング放電のみならずバースト放電までもが観測されるのである。このことは、ゆっくりとした膜電位振動の生成に関係するイオンチャンネルが、細胞内 Ca^{2+} 濃度に殆ど—実際には不規則な放電が現れたり、活動電位の振幅が多少変化したりするが、バースト放電が滅却することはない—影響を受けないことを意味する。

そこで林、石塚は、ゆっくりとした膜電位振動に関係するイオンチャンネルとして、電位依存性で且つ TTX や TEA で阻害されない遅い Na^+ 、 K^+ チャンネルを仮定した。実際、 $-70[\text{mV}] \sim -40[\text{mV}]$ での内向き電流は、外液中の Na^+ 濃度に大きく依存する(図 2-12(c))。外向き電流は実験的に明らかにされていないが、可能性として大いに K^+ 電流であると考えられる。

そこで、イソアワモチのペースメーカー細胞モデルは、以下の非線形常微分方程式で記述された:

$$\begin{aligned} C_V \frac{dV}{dt} &= I_{ext} - I_{\text{Na}}(V, m, h) - I_{\text{K}}(V, n) - I_{\text{Na}_s}(V, m_s, h_s) - I_{\text{K}_s}(V, n_s) \\ &\quad - I_{\text{K}_r}(V, n_r) - I_l(V) - I_p \\ &\equiv I_{ext} - I_{tot}(V, m, h, n, m_s, h_s, n_s, n_r), \end{aligned} \quad (2.36)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V) - m}{C_f \tau_m(V)}, \quad (2.37)$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(V) - h}{C_f \tau_h(V)}, \quad (2.38)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{C_f \tau_n(V)}, \quad (2.39)$$

$$\frac{dm_s}{dt} = \frac{m_{s\infty}(V) - m_s}{C_s \tau_{m_s}(V)}, \quad (2.40)$$

$$\frac{dh_s}{dt} = \frac{h_{s\infty}(V) - h_s}{C_s \tau_{h_s}(V)}, \quad (2.41)$$

$$\frac{dn_s}{dt} = \frac{n_{s\infty}(V) - n_s}{C_s \tau_{n_s}(V)}, \quad (2.42)$$

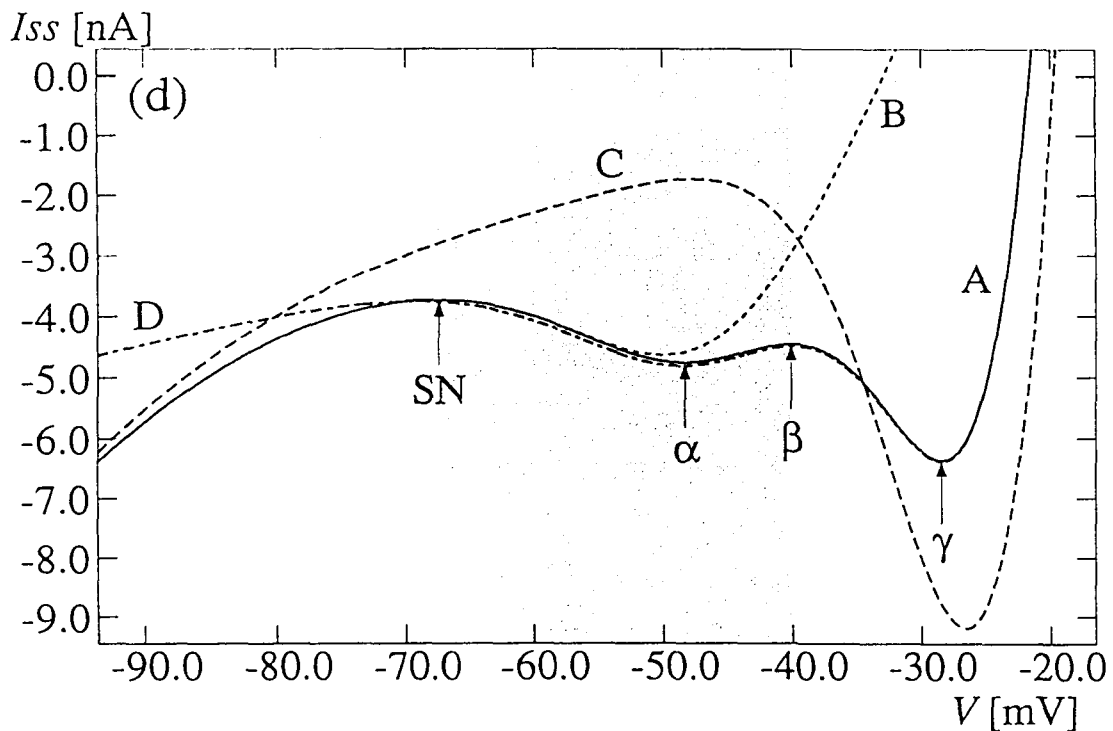
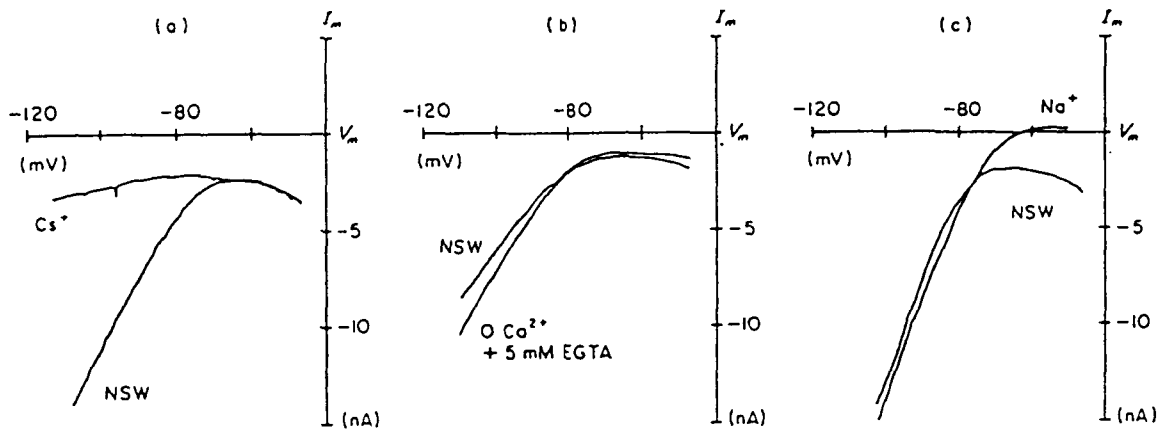


図 2-12: (a)(b)(c) イソアワモチのペースメーカー細胞における定常電流-電圧特性. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992)) (a) 異常整流 K^+ 電流が Cs^+ によって阻害される様子. (b) Ca^{2+} を除いても形状は変化しない. (c) Na^+ -free において負性抵抗特性が消滅する. (d) 実線 A は林-石塚の 8 変数モデルの定常電流-電圧特性. 点線 B は $I_{Na}(V, m, h)$ と $I_K(V, n)$ をモデルから除去したとき. 破線 C は $I_{Na_s}(V, m_s, h_s)$ と $I_{K_s}(V, n_s)$ をモデルから除去したとき. 一点破線 D は $I_{K_r}(V, n_r)$ をモデルから除去したとき. SN, α , β , γ は, それぞれ実線 A の極値を表し, SN- α 間, β - γ 間の 2 箇所を負性抵抗領域が観察される. (a)~(d) において横軸は膜電位, 縦軸は膜を通過する電流を表す.

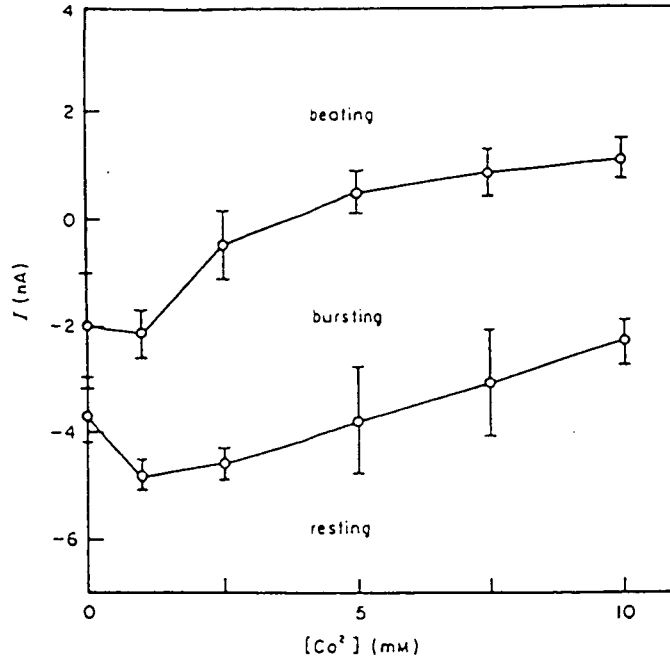


図 2-13: 林と石塚によって行われた実験. 横軸は投与された Co^{2+} 濃度, 縦軸は外部直流刺激電流である. “beating”, “bursting”, “resting” は, それぞれビーティング放電, バースト放電, 静止電位が観測される領域を表す. (Hayashi and Ishizuka “J.theor.Biol. 156” (1992))

$$\frac{dn_r}{dt} = \frac{n_{r\infty}(V) - n_r}{C_r \tau_{n_r}(V)}, \quad (2.43)$$

ここで, $V[\text{mV}]$ は膜電位 (細胞外電位を 0 としたときの値. HH 方程式とは異なることに注意する) である. m, h, n はそれぞれ速い Na^+ 電流の活性化変数, 不活性化変数, 速い K^+ 電流の活性化変数である. m_s, h_s, n_s はそれぞれ遅い Na^+ 電流の活性化変数, 不活性化変数, 遅い K^+ 電流の活性化変数である. n_r は異常整流 K^+ 電流の活性化変数で, 林石塚のイソアワモチのペースメーカー細胞モデル (HH 型方程式) は全部で 8 変数である.

$C_V [= 20\text{nF}]$ は膜容量を表し, 式 (2.36) の左辺は容量性電流である. 式 (2.36) の右辺第 1 項は外部から注入 (刺激) される膜電流, 第 2 項は速い Na^+ 電流, 第 3 項は速い K^+ 電流, 第 4 項は遅い Na^+ 電流, 第 5 項は遅い K^+ 電流, 第 6 項は異常整流 K^+ 電流, 第 7 項は漏れ電流, 第 8 項はポンプ電流であり, その単位は $[\text{nA}]$ である. $t[\text{msec}]$ は時間を表す.

また, 式 (2.36) の右辺第 2~7 項は, $V, m, h, n, m_s, h_s, n_s, n_r$ の関数になっており, それらは以下で示される.

$$I_{\text{Na}}(V, m, h) = g_{\text{Na}} m^3 h (V - V_{\text{Na}}), \quad (2.44)$$

$$I_{\text{K}}(V, n) = g_{\text{K}} n^4 (V - V_{\text{K}}), \quad (2.45)$$

$$I_{\text{Na}_s}(V, m_s, h_s) = g_{\text{Na}_s} m_s h_s (V - V_{\text{Na}}), \quad (2.46)$$

$$I_{K_s}(V, n_s) = g_{K_s} n_s (V - V_K), \quad (2.47)$$

$$I_{K_r}(V, n_r) = g_{K_r} n_r (V - V_K), \quad (2.48)$$

$$I_l(V) = g_l (V - V_l), \quad (2.49)$$

I_{Na_s} , I_{K_s} は, イオンチャネル阻害剤が発見されていないため, I_{Na} , I_K を基に設計される (ただし, m_s は 1 乗の効果でコンダクタンスに影響を与えている). ポンプ電流に関しては, 一定の直流電流を細胞に流しているのと同じ効果を持つと仮定されている.

式 (2.37) から式 (2.39) までは HH 方程式と同じ形であるが, ヤリイカの巨大軸索が示す活動電位とイソアワモチのペースメーカー細胞が示すそれが時定数で 1 桁異なるので, $C_f = 10$ が右辺分母に付加される. 式 (2.40) から式 (2.42) まではゆっくりとした膜電位振動の生成に貢献する変数のダイナミクスを決定する微分方程式で, 式 (2.37)~式 (2.39) において時定数がさらに 1 桁異なるように設定される ($C_s = 100$). 式 (2.43) では, $C_r = 800$ が時定数とされる.

図 2-12(d) に 8 変数モデルの定常電流-電圧特性を示す (図中の実線 A). dI_{ss}/dV の符号が変化する点が左から順に SN, α , β , γ である. A では, SN- α 間と β - γ 間の 2 箇所を負性抵抗特性が見られる. 点線 B はモデルから I_{Na} と I_K を除去したもので, このとき -40 [mV] 以上で負性抵抗特性 (β - γ 間) が消失している. 破線 C はモデルから I_{Na_s} と I_{K_s} を除去したもので, このとき -70 [mV] 以上 -40 [mV] 以下 (影の領域) で負性抵抗特性 (SN- α 間) が消失している. 一点破線 D はモデルから I_{K_r} を除去したもので, このとき -70 [mV] 以下のみで変化が生じている.

以上の点において, 8 変数モデルはイソアワモチのペースメーカー細胞の特性を所持する HH 型方程式モデルである. A 章に各関数及びパラメータ値を掲載する.

2.5.3 8 変数モデルの振舞い

林と石塚 [33] は海産の軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞が示すビーティング, バースト放電を調べ (2.5.1節), 8 変数モデルで記述した (2.5.2節). 本節では, 8 変数モデルの振舞いについて調べる.

まず, パラメータ I_{ext} の値を変化させたときのモデルの膜電位 V の時間波形を図 2-14(a)~(c) に示す. (a) は周期的ビーティング放電 ($I_{ext} = -1.2$ [nA]), (b) は 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電 ($I_{ext} = -1.8$ [nA]), (c) はカオス的バースト放電 ($I_{ext} = -2.34$ [nA]) を表す. 続いて, 膜電位のピーク値を I_{ext} (横軸) に対してプロットした図を図 2-15(上) に示す. 例えば, $I_{ext} = -1.8$ [nA] のとき, 膜電位のピーク値は異なる 2 点を交互にプロットするので, これは 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電を表す. 黒く塗りつぶされたところでは, 様々な点をプロットするのでカオス的バースト放電である. 図 2-15(下) に, I_{ext} (横軸) に対する平均興奮率を示す. I_{ext} 値の増加に伴っ

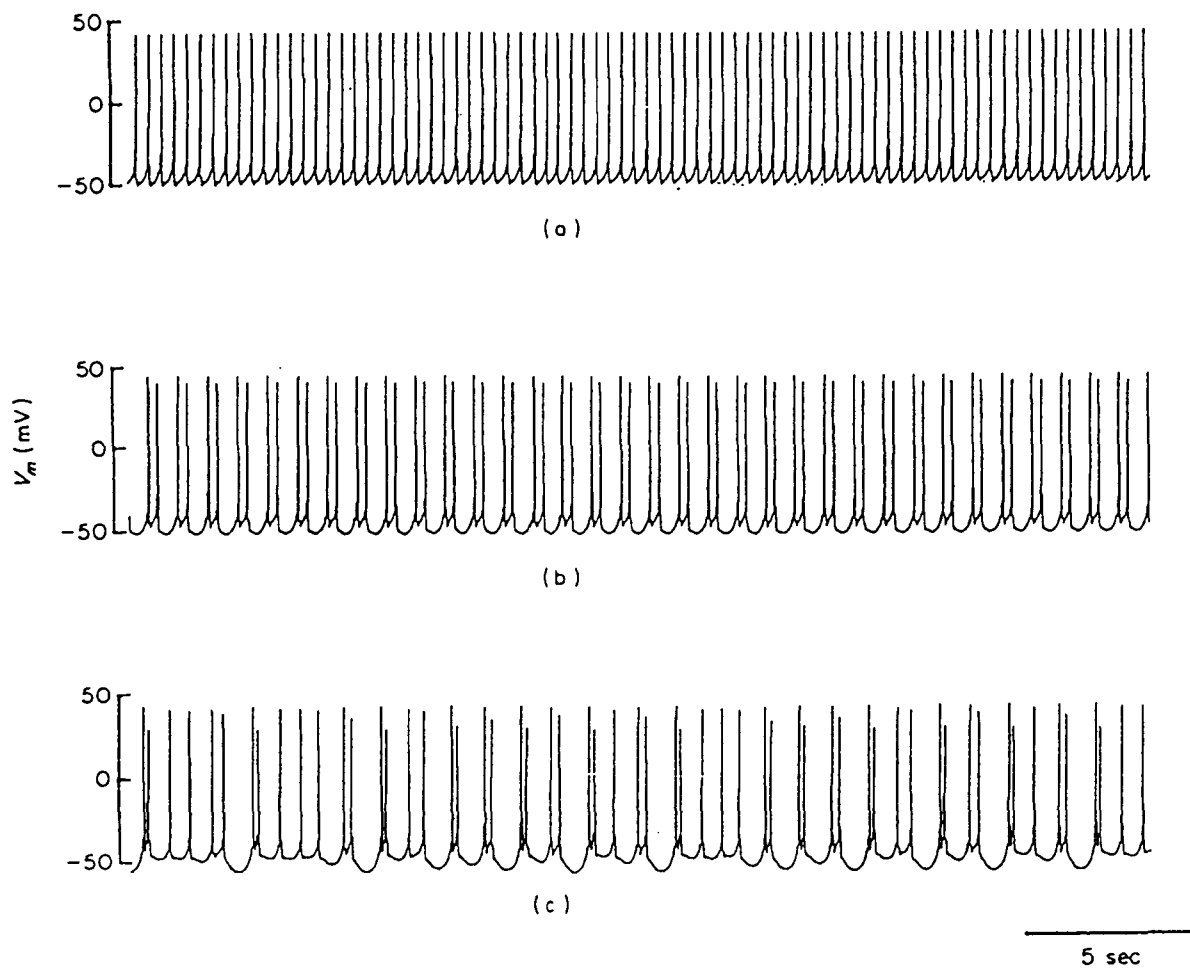


図 2-14: 8 変数モデルの膜電位の時間波形. (a) $I_{ext} = -1.2$ [nA], 周期的ビーティング放電. (b) $I_{ext} = -1.8$ [nA], 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電. (c) $I_{ext} = -2.34$ [nA], カオスのバースト放電. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992))

て平均興奮率は上昇するが、カオスのバースト放電が現れるところで一度、減少する。

さらに彼らは、モデルの膜電位の時間波形 $V(t)$ を用いて、3次元相空間 ($V(t), V(t+\tau), V(t+2\tau)$) においてアトラクタを再構成した (図 2-16)。しかし、8変数で記述される現象が、何故3次元相空間のダイナミクスで説明できるかについては言及していない。この点を明らかにすることが本研究の主題である。8変数モデルを簡約化 (第3章) し、その結果得られた最小変数モデルの性質を明らかにする (第4章, 第5章) ことで、彼らの解析の正当性を示唆する。

数値計算には4次の Runge-Kutta 法を用い、時間刻みは 0.2[msec] にとった。

2.6 まとめ

“ニューラル・ネットワーク (神経回路網)” という言葉が巷間を席卷して久しいが、神経系での情報処理は神経細胞同士のネットワーク上での時空間的な振舞いにコーディングされると考えられることが多い。確かに、我々が外界から受け取る情報がひとつひとつの神経細胞レベルで処理されるとするより、ネットワークのレベルで処理されるとの方が理にかなっていると言えなくもない。しかし、ネットワークで用いられる素子 (単一神経細胞のモデル) が、単に1か0かという二値的な性質だけを取り入れたもの (閾値素子) で十分かと問われれば、必ずしも Yes ではなからう。現在、単一神経細胞モデルとして玉座に君臨する HH 方程式を詳細に解析すれば、その多種多様な振舞い — 膜のヒステリシス特性 (双安定性), 陽極開放刺激, 曖昧な閾値等 — がその問いに問題意識を投げかける。コンピュータのさらなる発展は、HH 方程式を素子としたニューラル・ネットワークの解析が可能であることを我々に示し、実際、全国津々浦々で行われるようになってきた。こういった所業に備えて、HH 方程式、さらには HH 型方程式のダイナミクスを詳細に丹念に調べることは、はたして意味のあることだと思われる。

最後に、HH 方程式を単一神経細胞のモデルであると述べたが、これも正確ではなく、かなり大雑把な近似であることを注意しておく。単一神経細胞は、大別して神経細胞体、樹状突起、軸索の3つの部位に分類される。元来が軸索のモデルであることから、HH 方程式は特に興奮性膜のモデルであると言われてきた。これまで興奮性膜は、活動電位発生部位 (細胞体-軸索結合部位または軸索起始部) と活動電位の伝播に貢献する軸索のみに存在すると思われてきた。ところが樹状突起の時空間的ダイナミクスの光学的測定実験により、樹状突起にも活動電位が発生し得る (Active dendrite) ことが判明し、そのようなモデルの構築、解析が行われている [43]。仮にひとつの神経細胞が全ての部位で興奮性膜を持っているとして、我々が単一神経細胞の厳密なモデル化を行なうには、興奮性膜のネットワークを構築するのが至極当然であると言えよう。つまり、神経系のネットワークのサブネットワークとして単一神経細胞が位置付けられ、単一神経細胞レベル

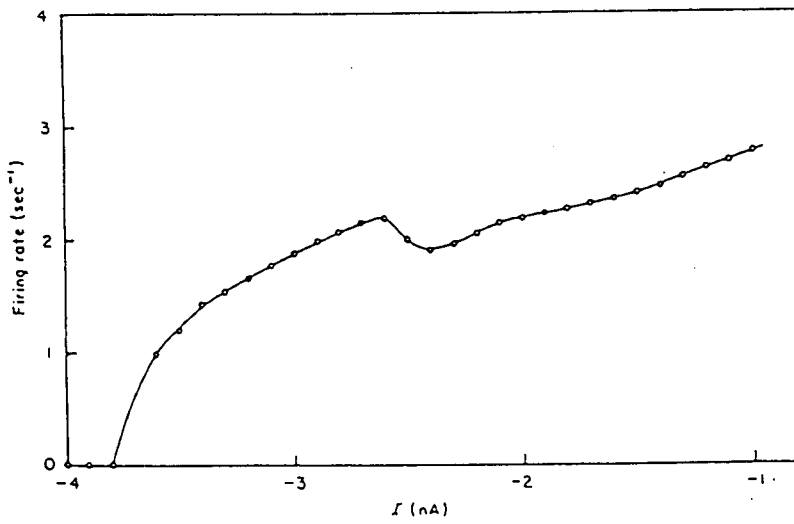
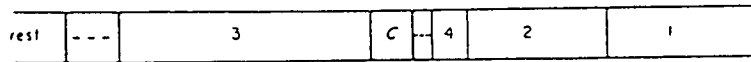
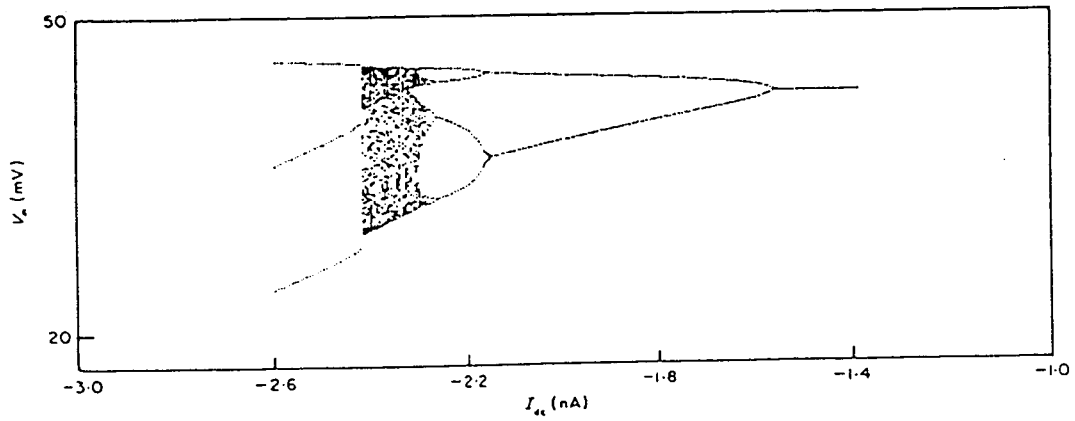


図 2-15: 8 変数モデルの膜電位の I_{ext} に対する (上)1-パラメータ分岐図と (下) 平均興奮率. 横軸は I_{ext} [nA]. (上)では膜電位のピーク値をプロットしている. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992))

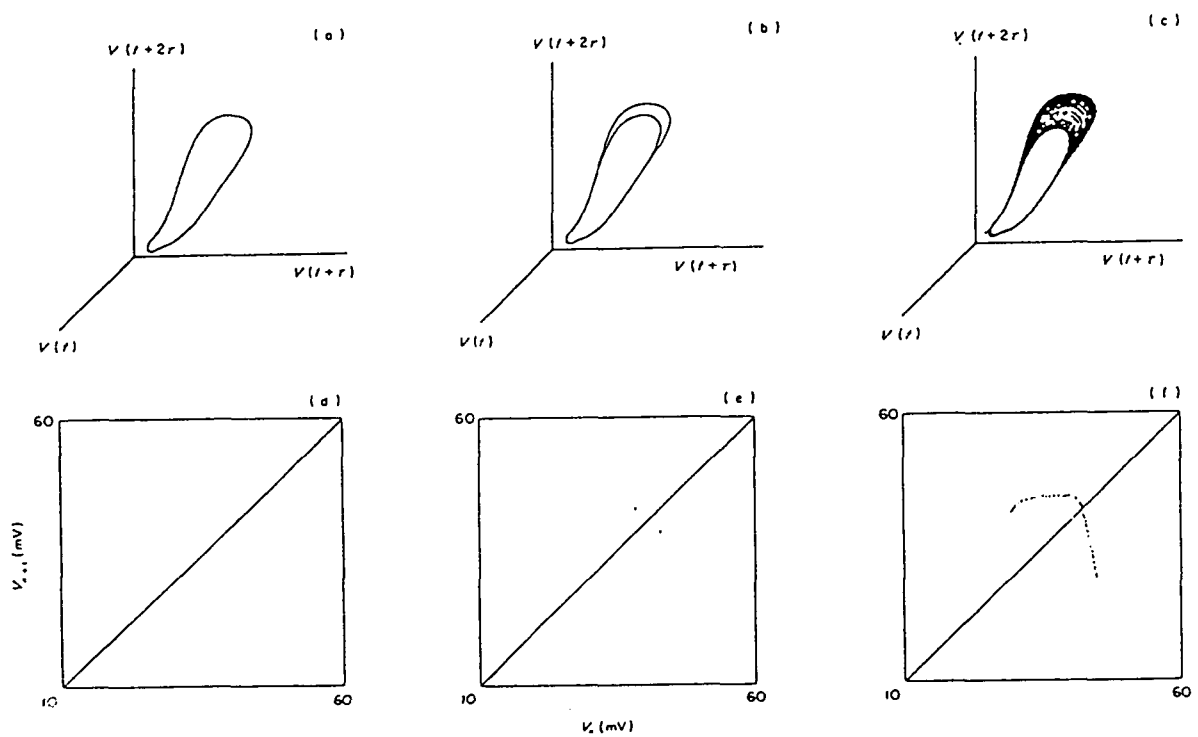


図 2-16: (a)~(c) は再構成されたアトラクタ. (d)~(e) は $\theta = 240$ のポアンカレ断面から得た 1 次元写像. (a)(d) $I_{ext} = -1.2[\text{nA}]$, ビーティング放電. (b)(e) $I_{ext} = -1.8[\text{nA}]$, 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電. (c)(f) $I_{ext} = -2.34[\text{nA}]$, カオスのバースト放電. (Hayashi and Ishizuka "J.theor.Biol. 156" (1992))

の情報処理が見直されるかもしれない。その意味においても、興奮性膜のモデル (HH 方程式) が示す大域的な振舞いやダイナミクスが、大変重要であることは言うまでもない。

第 3 章

神経細胞モデルの簡約化

3.1 はじめに

2.2節で述べたように、HH 方程式 [37] はヤリイカの巨大軸索における興奮現象 (活動電位生成) をイオンチャネルに基づく形式で数式で記述した。その電氣的興奮現象は膜電位 V と膜電流を制御するイオンチャネルのゲート変数 m, h, n によって生成される。つまり、4つの変数の非線形相互作用の結果、ひとつのダイナミクスが決定する。また、モデルのパラメータひとつひとつが物理的意味 (温度, 平衡電位等) を所有しており、パラメータ値の変化は巨大軸索の環境の変化に直接対応する。2.2節で述べたように、これは HH 方程式のパラメータ空間での大域的分岐構造が明らかにされたときに、その結果が実験によって検証可能であるという意味において大変重要な指摘であった。

他方、活動電位を数学的側面から捉える FHN 方程式 [27, 52] は、2つの変数 — 刺激に対して悉無律的応答を示す可興奮性を表す変数 (HH 方程式の V と m に対応) と、ひとつの刺激後、次の興奮までを引き伸ばす膜の不应性を表す変数 (HH 方程式の h と n に対応) — から構成される。FHN 方程式のパラメータは、必ずしも物理的意味を所有していない。それにも関わらず、HH 方程式のダイナミクスを定性的に模倣する FHN 方程式は、神経細胞の興奮現象を説明するモデルとしてその地位を泰然と確立する。さらに、周期入力に対する FHN 方程式の応答特性 (分岐構造) は、HH 方程式と同様であることが知られている [23]。

上述のことは次のことを示唆する。ヤリイカの巨大軸索の振舞いを数式を使って再現するには、生理学的知見 (HH 方程式) に基づけば4変数を必要とするが、ダイナミクス生成の数学的側面 (FHN 方程式) からは、2変数で十分ということである。ところが、FHN 方程式と HH 方程式のパラメータの対応関係は明らかではない。そのために FHN 方程式が呈する大域的分岐構造を実験的に検証することは困難である。そこで、物理的意味が明らかな HH 方程式のパラメータと直接対応するパラメータを所持した2変数モデルの構築が試みられてきた。方法として変数の数をいくつか削減、結合することから、これらの研究 [59, 1, 45, 6, 9, 50, 24] は概して “モデルの簡約化 (Reduction)” (あるいは “モデルの変数の簡約化”) と呼ばれる。一般に “力学系を簡単にする” という概念は、非双曲型平衡点近傍における中心多様体理論やベクトル場の標準形のことを指すが、本論

文で扱う簡約化は、それとは異なることに注意する。

さて、簡約化の目的、動機は、主に以下の2点である。

1. 或るダイナミクス(アトラクタ)とそれを生成する力学系の関係は一意ではなく、多くの異なる力学系が定性的あるいは定量的に同様のダイナミクスを示し得る。それ故、複雑な力学系を用いるよりは簡潔な —これは単に簡単なという意味ではない— 力学系を用いる方に、解析の困難を回避するのみならず、ダイナミクス生成の本質的要因を明確にする点で分がある。もし力学系が3次以下で記述できるならば、ダイナミクスの幾何学的理解が本質究明に対して大きな助力となるだろう。
2. 一般的に力学系の次元が高い程、多岐にわたるダイナミクスを提供するシステムであると言える。簡約化が意味を持つのは、次元の高い力学系が主として比較的低次元のダイナミクス(点アトラクタ, 周期アトラクタ, 2次元トーラス, 低次元のストレンジアトラクタ等)を呈するときに限られる。では、簡約化によって失われたダイナミクスが何なのか、また、そのようなダイナミクスのパラメータ空間に占める割合が如何なるものかを明らかにすることは、神経系の情報処理との関連(第1章参照)で重要である。現実の神経細胞が取り得るパラメータの範囲が、その神経細胞とその働き(情報処理)にとって本質的であることは想像に難くない。

1. は力学系が持つ本質を簡約化により明らかにすること、2. は簡約化によって失われた性質、保存される性質を明らかにすることを詳述したもので、どちらも神経細胞(モデル)の冗長性に関して述べたものである。これについては、まとめ(3.6節)で簡単に述べる。

3.2.1節では、Rinzel[59]の簡約化HH方程式について述べる。彼の方法は、FitzHugh[27]の方法に基づく簡約化であり、以後の多くの研究者による改善の基礎を与えるものである。続いて3.2.2節でAbbottとKepler[1]による簡約化HH方程式を紹介する。彼らのモデルでは、無次元量であるゲート変数が膜電位と同じ単位を持つ変数(等価電位)に変数変換される。これは、変数同士の変動の時間スケールを類似させ、3.3節で紹介する系統的なモデルの簡約化へとアイデアを発展させる。

4変数のHH方程式だけでなく、 n 変数($n > 4$)のHH型方程式 —イオンチャネルに基づく形式で記述され、内部に Ca^{2+} 濃度等に依存する変数を含まないもの— に対しても適用可能なKepler-Abbott-Marderの簡約化法(以下、Keplerの簡約化法と呼ぶ)を3.3節で紹介する。この方法を適用すると、例えば13変数で記述された甲殻類の腹部神経節LP細胞モデルが7変数に簡約化できる[29]。

本研究では、3つの段階(3.4節)で8変数のイソアワモチのペースメーカー細胞モデルを3変数まで簡約化するが、Keplerの簡約化法は主として3.4.3節で適用される。

3.2 簡約化された Hodgkin-Huxley 方程式

Hodgkin と Huxley が神経細胞モデルとして 4 変数の HH 方程式を紹介して以来，相空間を用いた解析を通して，多くの研究者たちが 2 変数でその振舞いを定性的に表せることを示してきた [27, 59, 35, 1]. 本節では，その代表として Rinzel の簡約化 HH 方程式 (3.2.1 節) と Abbott-Kepler の簡約化 HH 方程式 (3.2.2 節) について紹介する．さらに Abbott-Kepler の簡約化 HH 方程式を HH 方程式だけでなく，HH 型方程式に適用可能にした Kepler の簡約化法を紹介する (3.3 節)．この簡約化法は，本研究で行なうイソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞モデルの簡約化 (3.4 節) に対して大きく貢献する．

3.2.1 Rinzel の簡約化 Hodgkin-Huxley 方程式

1985 年，Rinzel[59] は HH 方程式の簡約化モデルとして，以下の式を提供した．

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I_{Na}(V, V, W) - I_K(V, W) - I_l(V), \quad (3.1)$$

$$\frac{dW}{dt} = \phi(\Theta) \frac{W_\infty(V) - W}{\tau(V)}, \quad (3.2)$$

ここで，

$$I_{Na}(V, V, W) = g_{Na} m_\infty^3(V) (1 - W) (V - V_{Na}), \quad (3.3)$$

$$I_K(V, W) = g_K (W/S)^4 (V - V_K), \quad (3.4)$$

$$I_l(V) = g_l (V - V_l), \quad (3.5)$$

$$W_\infty(V) = S \frac{n_\infty(V) + S(1 - h_\infty(V))}{1 + S^2} \quad (3.6)$$

$$\tau(V) = 5 \exp[-(V + 10)^2 / 55^2] + 1, \quad (3.7)$$

である．Rinzel の簡約化には，FitzHugh[27] の方法が適用されている．それを簡単に説明する．まず， m は h ， n に比して素早く定常値に収束するので，特異点 $m = m_\infty(V)$ を用いて近似される．次に，HH 方程式の (n, h) 相平面において，解軌道が直線

$$L: h + Sn = 1, \quad (3.8)$$

の上に近似的に従っていることに着目する．HH 方程式の静止電位を V_0 としたとき，直線 L は点 $(n_0, h_0) = (n_\infty(V_0), h_\infty(V_0))$ を通らなければならない (図 3-1)．よって， S は $(1 - h_\infty(V_0))/n_\infty(V_0)$ で評価される． h 軸， n 軸と直線 L の交点は，それぞれ $(n, h) = (0, 1)$ ， $(1/S, 0)$ である．

次に図 3-1 を用いて新たな変数 W を， $W = 0$ が直線 L と h 軸の交点， $W = 1$ が直線 L と n 軸の交点になるように式 (3.9) で定義する．

$$W = \frac{\sqrt{(n^2 + 1 - h)^2}}{\sqrt{1 + 1/S^2}}, \quad (3.9)$$

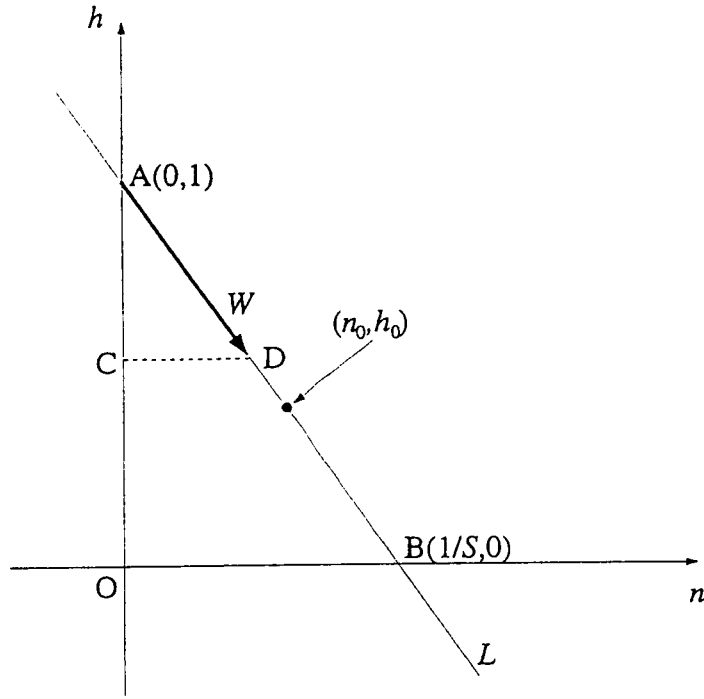


図 3-1: Rinzel の簡約化 HH 方程式における n - h 相平面.

分母, 分子に $S^2\sqrt{1+1/S^2}$ を掛けて

$$\begin{aligned}
 W &= \frac{S\sqrt{[n^2 + (1-h)^2](1+S^2)}}{1+S^2} \\
 &= \frac{S[n^2 + (1-h)^2]}{(1+S^2)n} \left(\because 1+S^2 = 1 + \frac{(1-h)^2}{n^2} = \frac{n^2 + (1-h)^2}{n^2} \right) \\
 &= \frac{S[n^2 + (1-h)(1-h)]}{(1+S^2)n} \\
 &= \frac{S[n^2 + Sn(1-h)]}{(1+S^2)n} \quad (\because \text{式 (3.8)}) \\
 &= S \frac{n + S(1-h)}{1+S^2}, \tag{3.10}
 \end{aligned}$$

を得る. 式 (3.8) と式 (3.10) から, 旧変数 n, h と W の関係式は,

$$n = W/S, \tag{3.11}$$

$$h = 1 - W, \tag{3.12}$$

で与えられる. 式 (3.10) で $h = h_\infty(V)$, $n = n_\infty(V)$ とおくことにより, 式 (3.6) を得る. 式 (3.7) の τ は, τ_h と τ_n の合成されたものとして評価された.

Rinzel の簡約化 HH 方程式がどの程度 HH 方程式の振舞いを保存するかについては, 文献 [59] に詳しい. 式 (3.11) から, 形式的に $dn = dW$ が得られるので, HH 方程式の (V, n) 平面へ射影されたダイナミクスと (V, W) 平面のダイナミクスが定性的に同等になる.

3.2.2 Abbott-Kepler の簡約化 Hodgkin-Huxley 方程式

1992 年, Abbott と Kepler[1] は HH 方程式の簡約化モデルとして, 以下の式を提供した.

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{ext} - f(V, m_\infty(V), h_\infty(U), n_\infty(U)), \quad (3.13)$$

$$\frac{dU}{dt} = \phi(\Theta) \frac{\frac{\partial F}{\partial h} \left(\frac{h_\infty(V) - h_\infty(U)}{\tau_h(V)} \right) + \frac{\partial F}{\partial n} \left(\frac{n_\infty(V) - n_\infty(U)}{\tau_n(V)} \right)}{\frac{\partial f}{\partial h_\infty} \frac{dh_\infty}{dU} + \frac{\partial f}{\partial n_\infty} \frac{dn_\infty}{dU}}, \quad (3.14)$$

ここで,

$$f(V, m_\infty(V), h_\infty(U), n_\infty(U)) = I_{Na}(V, V, U) + I_K(V, U) + I_l(V), \quad (3.15)$$

$$I_{Na}(V, V, U) = g_{Na} m_\infty^3(V) h_\infty(U) (V - V_{Na}), \quad (3.16)$$

$$I_K(V, U) = g_K n_\infty^4(U) (V - V_K), \quad (3.17)$$

$$I_l(V) = g_l (V - V_l), \quad (3.18)$$

$$F(V, m_\infty(V), h, n) = I_{Na}(V, m_\infty(V), h) + I_K(V, n) + I_l(V), \quad (3.19)$$

であり, $\partial F/\partial h$, $\partial F/\partial n$ は, それぞれ $h = h_\infty(U)$, $n = n_\infty(U)$ で評価される.

Abbott-Kepler の簡約化においても, Rinzel と同様, $m = m_\infty(V)$ と近似する. 彼らの方法 [1] は, h と n から単一の変数 U を得る際に,

$$h \simeq h_\infty(U), \quad n \simeq n_\infty(U), \quad (3.20)$$

という近似を行なうことである —ここで, 関数 $x_\infty(V)$ ($x = m, h, n$) は V に対して単調関数なので, $x = x_\infty(V)$ としたとき, ひとつの V の値に対して x は一意に決まり, また, その逆も成り立つことに注意する—. ただし, HH 方程式が活動電位を生成する能力を維持するためには, U が膜電位 V よりも大きな時定数を持つ変数でなければならない.

U の時間微分の式を求める. HH 方程式の第 1 式 (式 (2.2)) の右辺のイオン電流の総量を,

$$\begin{aligned} I_{Na}(V, m, h) + I_K(V, n) + I_l(V) &\simeq I_{Na}(V, m_\infty(V), h) + I_K(V, n) + I_l(V) \\ &\equiv F(V, m_\infty(V), h, n), \end{aligned} \quad (3.21)$$

と定義する. つまり, F は m を除いた 3 変数モデル (V, h, n) におけるイオン電流の総量を表す. さらに式 (3.20) を用いて

$$\begin{aligned} I_{Na}(V, m_\infty(V), h) + I_K(V, n) + I_l(V) &\simeq I_{Na}(V, m_\infty(V), h_\infty(U)) + I_K(V, n_\infty(U)) + I_l(V) \\ &\equiv f(V, m_\infty(V), h_\infty(U), n_\infty(U)), \end{aligned} \quad (3.22)$$

を定義する. f は 2 変数モデル (V, U) におけるイオン電流の総量である.

3 変数モデルと 2 変数モデルの或る膜電位 V に対する総イオン電流の時間微分 dF/dt , df/dt を等しくおくことにより,

$$\frac{\partial F}{\partial h} \frac{dh}{dt}(V) + \frac{\partial F}{\partial n} \frac{dn}{dt}(V) = \left(\frac{\partial f}{\partial h_\infty} \frac{dh_\infty}{dU}(U) + \frac{\partial f}{\partial n_\infty} \frac{dn_\infty}{dU}(U) \right) \frac{dU}{dt}, \quad (3.23)$$

$$\Leftrightarrow \frac{dU}{dt} = \frac{\frac{\partial F}{\partial h} \left(\phi(\Theta) \frac{h_\infty(V) - h}{\tau_h(V)} \right) + \frac{\partial F}{\partial n} \left(\phi(\Theta) \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \right)}{\frac{\partial f}{\partial h_\infty} \frac{dh_\infty}{dU} + \frac{\partial f}{\partial n_\infty} \frac{dn_\infty}{dU}}, \quad (3.24)$$

が得られる. 式 (3.24) では, 式 (2.4), 式 (2.5) を代入した. 最後に $h = h_\infty(U)$, $n = n_\infty(U)$ で評価することにより, 式 (3.14) を得る.

Abbott-Kepler の簡約化 HH 方程式がどの程度 HH 方程式の振舞いを保存するかについては, 文献 [1] に詳しい. また, Rinzel の簡約化 HH 方程式と異なり, U が主に h, n のどちらかの変数と同等であるとは言えない. さらに, U が既に無次元量でないところも異なる. 式 (3.20) は, その性質から U が V と同じ単位 (mV) を持つ量であることを示す (次節で紹介する Kepler の簡約化法では, 等価電位 (equivalent potential) と定義される).

3.3 Kepler の簡約化法

Kepler, Abbott, Marder[45] によって提案された簡約化法 (Kepler の簡約化法) の最大の魅力は, その方法が 4 変数の HH 方程式に対してだけでなく, 一般的な n 変数の HH 型方程式に対しても適用可能なところにある. 文献 [45] では HH 方程式と 6 変数の Connor-Walter-McKown のモデル [21] を例に挙げて説明するが, 本論文では n 変数の HH 型方程式を用いて説明する.

n 変数 HH 型方程式は式 (2.34), 式 (2.35) で定義されるが, 添字の表記を改めて再度掲載する.

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \sum_{ion=1}^m I_{ion}(V, \{x_g\}), \quad (ion = 1, 2, \dots, m) \quad (3.25)$$

$$\frac{dx_g}{dt} = \frac{x_{g\infty}(V) - x_g}{C_g \tau_g(V)}, \quad (g = 2, 3, \dots, n) \quad (3.26)$$

ここで, C_V は膜容量, V は膜電位, $I(V, \{x_g\})$ はイオン電流の総量, I_{ext} は外部刺激電流, x_g はイオンチャンネルのゲート変数, 関数 $x_{g\infty}(V)$ は x_g の定常値, $C_g \tau_g(V)$ は時定数を表す. ion はイオンチャンネルないしはイオン電流を区別する添字であり, m はイオンチャンネルの総量を表す. 同様に, g はゲート変数を区別する添字であり, n は膜電位 V も含めた変数の総量を表す.

最初に, ゲート変数 x_g を膜電位 V と同じ単位を持つ等価電位 V_g に変換する.

$$x_{g\infty}(V_g) = x_g \Leftrightarrow V_g = x_{g\infty}^{-1}(x_g). \quad (3.27)$$

すると、式(3.25),式(3.26)は、次のようになる。

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \sum_{ion=1}^m I_{ion}(V, \{x_{g\infty}(V_g)\}) \equiv I_{ext} - F(V, \{V_g\}), \quad (3.28)$$

$$\frac{dV_g}{dt} = \frac{x_{g\infty}(V) - x_{g\infty}(V_g)}{C_g \tau_g(V) x'_{g\infty}(V_g)} \equiv f_g(V, V_g). \quad (3.29)$$

である。式(3.28),(3.29)の平衡点での膜電位 V —平衡点が安定ならばそれは静止電位—を V^* と置くと、変換後のシステムの平衡点の座標が (V^*, V^*, \dots, V^*) と表されるようになる。

次に等価電位の時間波形が似ていて、かつ膜電位に対して類似の影響を与える変数—相乗作用変数 (Synergistic variable[45]) と呼ぶ。例えば、膜電位の脱分極に貢献する変数は全て相乗作用変数である。これに対して膜電位に反対の影響 (脱分極と再分極) を与える変数は反相乗作用変数 (Antisynergistic variable[45]) と呼ぶ—を適当な重みで線形結合し、新しい変数とする。

$$\varphi = \sum_{\mu=1}^{n_1} \rho_{\mu} V_{\mu}, \quad \left(\sum_{\mu=1}^{n_1} \rho_{\mu} = 1, \quad 0 < \rho_{\mu} < 1 \right) \quad (3.30)$$

$$\psi_k = \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} V_{i_k}. \quad \left(\sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} = 1, \quad 0 < \rho_{i_k} < 1 \right) \quad (3.31)$$

ここで便宜上 $V_1 = V$ とし、添字に μ を用いた等価電位は膜電位 V と結合するグループ ($1 \leq \mu \leq n_1$), i を用いた等価電位は膜電位 V と結合しないグループの等価電位 (あるいは変数) とした。後者のグループは1つとは限らないので、新変数 ψ に添字 k を付けて区別する。ここで、 $k = 2, \dots, p$ で、 $k = 2$ に対して $n_1 < i_2 \leq n_2$, $k = 3$ に対して $n_2 < i_3 \leq n_3$, $k = p$ に対して $n_{p-1} < i_p \leq n_p (= n)$ である。

式(3.30)と式(3.31)の結合では、その性質が大きく異なっていることに注意する。それは、膜電位の時間変化を記述する式(式(3.28))と等価電位の時間変化を記述する式(式(3.29))が式の構造からして異なるからである。 V_{i_k} は同じ等価電位同士の結合となるが、 V_{μ} はそうではない。これは大変重要な指摘であるが、ここで詳細に述べることはしないで第4章に預けることにする。

式(3.30)の両辺に C_V を掛けて、式(3.30),式(3.31)を両辺 t で微分して、

$$\begin{aligned} C_V \frac{d\varphi}{dt} &= \rho_1 C_V \frac{dV_1}{dt} + C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \rho_{\mu} \frac{dV_{\mu}}{dt} \\ &= \rho_1 [I_{ext} - F(\{V_{\mu}\}, \{V_{i_k}\})] + C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \rho_{\mu} f_{\mu}(V_1, V_{\mu}) \\ &= \rho_1 I_{ext} - \rho_1 F(\{V_{\mu}\}, \{V_{i_k}\}) + C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \rho_{\mu} f_{\mu}(V_1, V_{\mu}), \end{aligned} \quad (3.32)$$

$$\frac{d\psi_k}{dt} = \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} \frac{dV_{i_k}}{dt} = \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} f_{i_k}(V_1, V_{i_k}), \quad (3.33)$$

を得る. 新しい変数と古い変数の差を δ で表し,

$$\begin{cases} V_1 = \varphi + \delta_1, \\ V_\mu = \varphi + \delta_\mu, \quad (\mu = 2, 3, \dots, n_1) \\ V_{i_k} = \psi_k + \delta_{i_k}. \quad (i_k = n_{k-1} + 1, n_{k-1} + 2, \dots, n_k) \end{cases} \quad (3.34)$$

とおく. 式(3.34)を式(3.32),(3.33)に代入し, δ に関してテイラー展開すると式(3.32),(3.33)は,

$$\begin{aligned} C_V \frac{d\varphi}{dt} &= \rho_1 I_{ext} - \rho_1 F(\{\varphi\}, \{\psi_k\}) + C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \rho_\mu f_\mu(\varphi, \varphi) \\ &\quad - \delta_1 \left(\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_1} - C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \rho_\mu \frac{\partial f_\mu}{\partial V_1} \right) \\ &\quad - \sum_{\mu=2}^{n_1} \delta_\mu \left(\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_\mu} - C_V \rho_\mu \frac{\partial f_\mu}{\partial V_\mu} \right) - \rho_1 \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \delta_{i_k} \frac{\partial F}{\partial V_{i_k}} + O(\delta^2) \\ &= \rho_1 I_{ext} - \rho_1 F(\{\varphi\}, \{\psi_k\}) + 0 \\ &\quad - \delta_1 \left(\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_1} - C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\rho_\mu}{C_\mu \tau_\mu} \right) \\ &\quad - \sum_{\mu=2}^{n_1} \delta_\mu \left(\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_\mu} + C_V \frac{\rho_\mu}{C_\mu \tau_\mu} \right) - \rho_1 \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \delta_{i_k} \frac{\partial F}{\partial V_{i_k}} + O(\delta^2), \quad (3.35) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d\psi_k}{dt} &= \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} f_{i_k}(\varphi, \psi_k) \\ &\quad + \delta_1 \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} \frac{\partial f_{i_k}}{\partial V_1} + \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \delta_{i_k} \rho_{i_k} \frac{\partial f_{i_k}}{\partial V_{i_k}} + O(\delta^2). \quad (3.36) \end{aligned}$$

となる. 式(3.35)の2番目の等号は,

$$-\frac{\partial f_\mu}{\partial V_\mu}(\varphi, \varphi) = \frac{\partial f_\mu}{\partial V_1}(\varphi, \varphi) = \frac{1}{C_\mu \tau_\mu(\varphi)}, \quad (3.37)$$

$$f_\mu(\varphi, \varphi) = 0 \iff C_V \sum_{\mu=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_\mu f_\mu(\varphi, \varphi) = 0, \quad (3.38)$$

を用いた.

ラグランジュの未定乗数法を用いて, 式(3.35),(3.36)の δ の1次の項が0になるように重み係数 ρ を決める. 式(3.30), 式(3.31), 式(3.34)から V, V_μ, V_{i_k} を消去すると, $\sum_{\mu=1}^{n_1} \rho_\mu \delta_\mu = 0, \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} \delta_{i_k} = 0$ を得るので, ラグランジュ乗数項を,

$$\eta_1 \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} \delta_{i_k} + \eta_2 \sum_{\mu=1}^{n_1} \rho_\mu \delta_\mu, \quad (3.39)$$

とする. 式(3.39)を式(3.35)に付加し, 先ず δ_{i_k} の係数を0にすると,

$$\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_{i_k}}(\varphi, \{\psi_k\}) + \eta_1 \rho_{i_k} = 0, \quad (3.40)$$

を得る. i_k に関して $n_{k-1} + 1$ から n_k まで和をとると, $\sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} = 1$ より,

$$\eta_1 = -\rho_1 \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \frac{\partial F}{\partial V_{i_k}}(\varphi, \{\psi_k\}), \quad (3.41)$$

を得る. 式 (3.41) を式 (3.40) に代入する. $\rho_1 \neq 0$ であることを利用し,

$$\sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \frac{\partial F}{\partial V_{i_k}}(\varphi, \{\psi_k\}) \neq 0, \quad (3.42)$$

を仮定すると, 重み係数 ρ_{i_k} は,

$$\rho_{i_k} = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_{i_k}}(\varphi, \{\psi_k\})}{\sum_{j_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \frac{\partial F}{\partial V_{j_k}}(\varphi, \{\psi_k\})}, \quad (3.43)$$

と評価される. 式 (3.42) は, 結合される等価電位同士が膜電位に対して互いに相乗作用を持つ変数であることを負荷する条件である. すなわち, 相乗作用変数であれば, 全ての $\frac{\partial F}{\partial V_{i_k}} (n_{k-1} < i_k \leq n_k)$ が同じ符号を持つ.

同様に, δ_μ の係数を 0 とすると,

$$\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_1} - C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\rho_\mu}{C_\mu \tau_\mu} - \eta_2 \rho_1 = 0, \quad (3.44)$$

$$\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_\mu} + C_V \frac{\rho_\mu}{C_\mu \tau_\mu} - \eta_2 \rho_\mu = 0, \quad (\mu = 2, 3, \dots, n_1) \quad (3.45)$$

を得る. (式 (3.44)) + (μ に関する式 (3.45) の和) から

$$\eta_2 = \rho_1 \left(\frac{\partial F}{\partial V_1} + \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right), \quad (3.46)$$

を得る. 式 (3.46) を式 (3.44), 式 (3.45) に代入して,

$$\rho_1^2 \left(\frac{\partial F}{\partial V_1} + \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right) - \rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_1} + C_V \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\rho_\mu}{C_\mu \tau_\mu} = 0, \quad (3.47)$$

$$\rho_1 \rho_\mu \left(\frac{\partial F}{\partial V_1} + \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right) - \rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_\mu} - C_V \frac{\rho_\mu}{C_\mu \tau_\mu} = 0, \quad (3.48)$$

を得る. 式 (3.48) から各 ρ_μ が ρ_1 を使って以下のように解かれる.

$$\rho_\mu = \frac{\rho_1 \frac{\partial F}{\partial V_\mu}}{\rho_1 \left(\frac{\partial F}{\partial V_1} + \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right) - \frac{C_V}{C_\mu \tau_\mu}}, \quad (3.49)$$

式 (3.49) を式 (3.47) に代入すると,

$$\rho_1 \left(\frac{\partial F}{\partial V_1} + \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right) - \frac{\partial F}{\partial V_1} - C_V \sum_{\nu=2}^{n_1} \frac{\frac{1}{C_\nu \tau_\nu} \frac{\partial F}{\partial V_\nu}}{\frac{C_V}{C_\nu \tau_\nu} - \rho_1 \left(\frac{\partial F}{\partial V_1} + \sum_{\mu=2}^{n_1} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right)} = 0, \quad (3.50)$$

を得る. 全ての $C_\mu \tau_\mu \rightarrow 0$ が成り立つとき, 式 (3.50) の解 $\rho_1 \rightarrow 1$ が成立することが確認できる. 式 (3.50) は ρ_1 に関する n_1 次多項式になる. 一般的に ρ_1 の解は φ , $\{\psi_k\}$ の関数として n_1 個存在するが, $0 < \rho_1 < 1$ になる ρ_1 を選ばばよい. また ρ_μ に関して, 解を得る必要はない. $\delta_\mu = 0$ とするとき $V_\mu = \varphi$ となり, $dV_\mu/dt = f_\mu(\varphi, \varphi) = 0$ となるからである.

結果として, 簡約化された p 変数 HH 型方程式

$$C_V \frac{d\varphi}{dt} = \rho_1 I_{ext} - \rho_1 F(\varphi, \{\psi_k\}), \quad (3.51)$$

$$\frac{d\psi_k}{dt} = \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} f_{i_k}(\varphi, \psi_k), \quad (k=2, \dots, p) \quad (3.52)$$

は, δ の 2 次のオーダーで元の方程式と等価な簡約化モデルである.

式 (3.39) を式 (3.36) に付加し, δ_1, δ_{i_k} の係数を 0 にすることが残っているが, こちらは式 (3.51), 式 (3.52) が元の方程式の振舞いを良く保存するための条件を導出する [45]. これについては, 4.3 節で述べる.

4 変数の HH 方程式は, この方法を用いて 2 変数 ($\varphi = \rho_v V + \rho_m V_m$ と $\psi = \rho_h V_h + \rho_n V_n$) に簡約化された [45].

3.4 イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの簡約化

本節では, 8 変数で記述された海産の軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞モデルを簡約化する. 簡約化するに当たって, 元のモデルの各電位の時間波形, 分岐構造, 平均興奮率を定性的, 定量的に保存するよう考慮する.

3.4.1 節では, 他の変数に比して殆ど振動することのないゲート変数 n_r をモデルから除去する. 3.4.3 節では, Kepler らの簡約化法を適用し, 4 変数まで簡約化する. 3.4.5 節では, Kepler らの簡約化法の適用条件を修正し, さらに 3 変数まで簡約化する.

3.4.1 第 1 簡約化 (変数定数化法適用で 7 変数モデルへ)

図 3-2 に 8 変数モデルの 8 つの変数の時間波形を示す. 左の 1 列は静止電位応答 ($I_{ext} = -4.0[\text{nA}]$), 真中の 1 列は 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電応答 ($I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$), 右の 1 列は周期的なビーティング放電応答 ($I_{ext} = -1.0[\text{nA}]$) に対応する. 上から順に $V, m, h, n, m_s, h_s, n_s, n_r$ である. 放電応答では n_r 以外の変数が大

大きく振動するが, n_r は殆ど 0 であり振動しない(このとき式 (2.48) から, 異常整流 K^+ 電流 I_{K_r} も殆ど 0 であり振動しない). n_r が活性化するのは静止電位応答のとき ($n_r > 0$) であり, このとき逆に n_r 以外の変数は不活性化し, 状態点は平衡点に収束するので当然振動しない.

これらの結果は次のことを示唆する. システムがビーティング放電, バースト放電を呈するときは n_r は振動に貢献せず, システムが静止するときに n_r はその安定平衡点の値(大きさ)に貢献するのである. 本研究の目的がビーティング放電やバースト放電といった放電現象(振動現象)の本質に肉迫することにあるので, 変数 n_r は定数に置き換えても差し支えない. $n_r = 0$ で変数 n_r をパラメータ化(以後, 変数定数化法と呼ぶ)する — このとき式 (2.36) の右辺で $I_{K_r}(V, n_r) = 0$ であり, 式 (2.43) の左辺 dn_r/dt は 0 になる — ことにより, 8 変数モデルを 7 変数モデルに簡約化することにする. そのときの式を以下に示す.

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{ext} - I_{Na}(V, m, h) - I_K(V, n) - I_{Na_s}(V, m_s, h_s) - I_{K_s}(V, n_s) - I_l(V) - I_p, \quad (3.53)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty(V) - m}{C_f \tau_m(V)}, \quad (3.54)$$

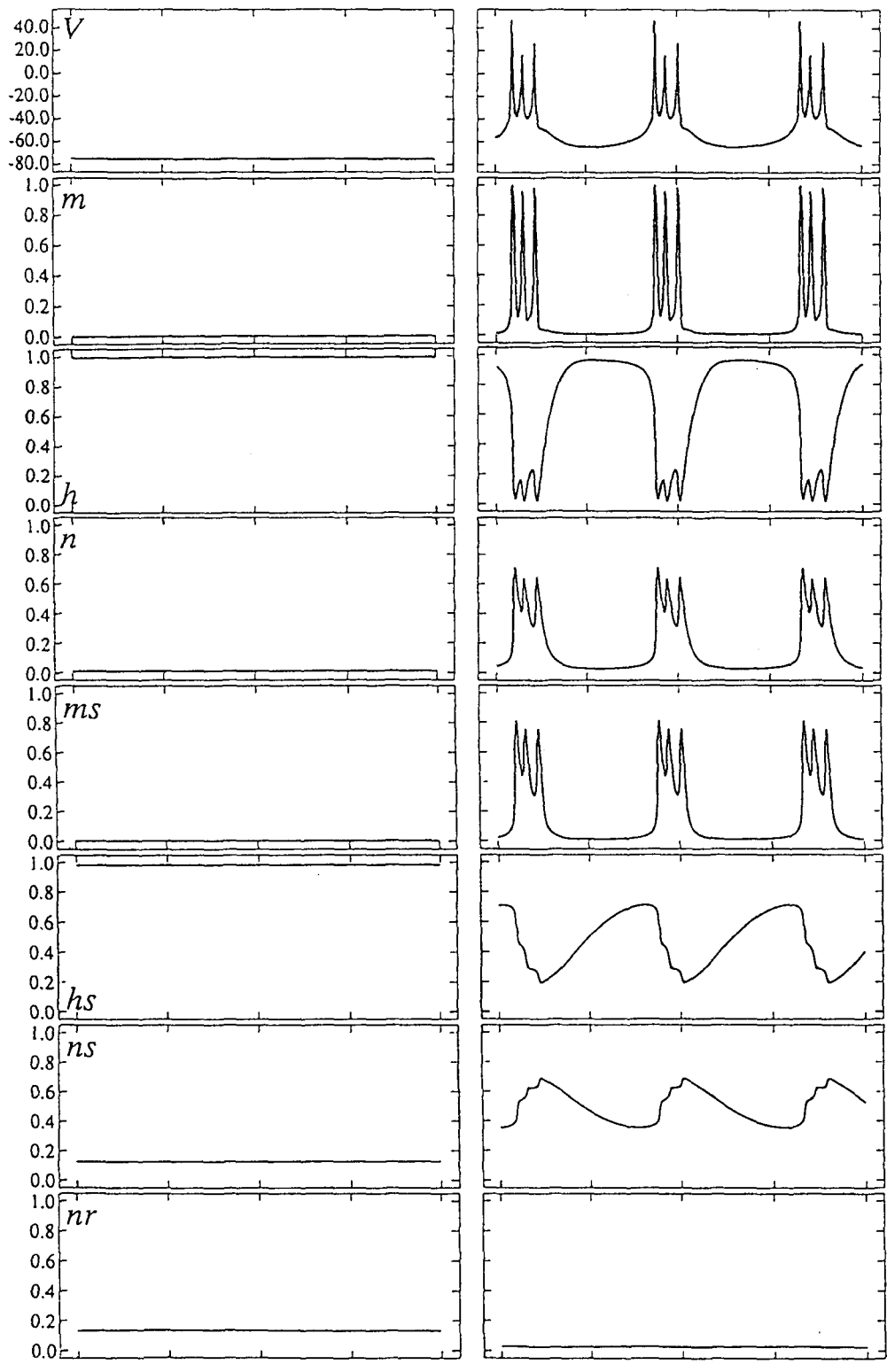
$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty(V) - h}{C_f \tau_h(V)}, \quad (3.55)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{C_f \tau_n(V)}, \quad (3.56)$$

$$\frac{dm_s}{dt} = \frac{m_{s\infty}(V) - m_s}{C_s \tau_{m_s}(V)}, \quad (3.57)$$

$$\frac{dh_s}{dt} = \frac{h_{s\infty}(V) - h_s}{C_s \tau_{h_s}(V)}, \quad (3.58)$$

$$\frac{dn_s}{dt} = \frac{n_{s\infty}(V) - n_s}{C_s \tau_{n_s}(V)}. \quad (3.59)$$



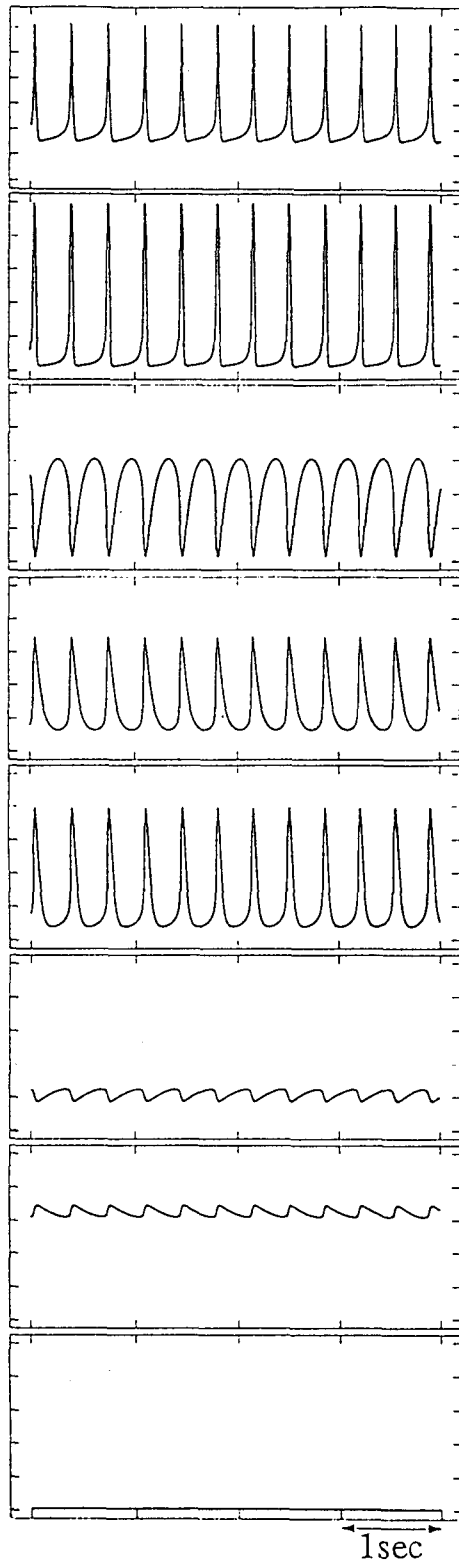


図 3-2: 8 変数モデルの時間波形 (左: $I_{ext} = -4.0[\text{nA}]$, 中: $I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$, 右 $I_{ext} = -1.0[\text{nA}]$). 上から順に膜電位 V , ゲート変数 $m, h, n, m_s, h_s, n_s, n_r$ を表す
横軸は時間 [sec] を表す.

3.4.2 7変数簡約化モデルの振舞い

7変数モデル(式(3.53)~式(3.59))は8変数モデルの静止電位を保存しないが、大域的な振舞いを定量的に再現するモデルである(図3-3). 中央より下の曲線は平衡点を表す. 実線は安定, 破線は不安定である. 例えば, $I_{ext} = -4.0[\text{nA}]$ のとき, 両モデル共に3つの平衡点が現れる. $x = x^*$ の小さな方から安定, 不安定, 不安定であり, このとき, 安定平衡点が存在するために定常状態ではモデルは発振しない. I_{ext} の値が大きくなり, $I_{ext} \simeq -3.7[\text{nA}] = I_H^F$ (あるいは I_H^R) で安定平衡点が消滅し, モデルは振動するようになる. 図3-14(a)(b)の右上部のフォーク状の図形は活動電位のピーク値を表す. 例えば, $I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$ のとき, 両モデルは3つの異なるピーク値を採り, 周期的にこの3点を繰り返す系列が現れる. これは, 1活動相に3回興奮する周期的バースト放電である. I_{ext} 値の増加に伴い, いくつかの分岐(例えば, 垂直点線部 $I_S^F(I_S^R)$, $I_2^F(I_2^R)$, $I_1^F(I_1^R)$) を経て, モデルはビーティング放電を呈するようになる. この間, 平衡点は唯ひとつ存在し, 不安定である. さらに I_{ext} 値が大きくなると, $I_{ext} \simeq 29.5[\text{nA}] = I_{SH}^F$ (あるいは I_{SH}^R) で平衡点が安定化する. I_{ext} 値の増加に伴って振幅の小さくなったビーティング放電が, 振幅0になる点でもある.

8変数モデルにおける異常整流 K^+ 電流 I_{K_r} の振動の大きさは, 7変数モデルにおける2番目に振動の小さな電流 I_{K_s} の約1/10である. 式(2.36)の右辺で,

$$I_{ext} - I_{K_r}(V, n_r) \simeq I_{ext} - \varepsilon, \quad (\varepsilon \geq 0) \quad (3.60)$$

とし, 式(3.53)の右辺 I_{ext} を $I_{ext} - \varepsilon$ と置き換えることで, 8変数モデルの大域的分岐構造を, 摂動法を用いて説明できるが, 本論文では行わない(局所分岐については第4章で行なう).

3.4.3 第2簡約化 (Keplerの簡約化法適用で4変数モデルへ)

7変数モデル(式(3.53)~式(3.59))にKeplerの簡約化法を適用する. 先ず, 各ゲート変数を膜電位と同じ単位を持つ等価電位に変換する:

$$m = m_\infty(V_m) \iff V_m = m_\infty^{-1}(m), \quad (3.61)$$

$$h = h_\infty(V_h) \iff V_h = h_\infty^{-1}(h), \quad (3.62)$$

$$n = n_\infty(V_n) \iff V_n = n_\infty^{-1}(n), \quad (3.63)$$

$$m_s = m_{s\infty}(V_{m_s}) \iff V_{m_s} = m_{s\infty}^{-1}(m_s), \quad (3.64)$$

$$h_s = h_{s\infty}(V_{h_s}) \iff V_{h_s} = h_{s\infty}^{-1}(h_s), \quad (3.65)$$

$$n_s = n_{s\infty}(V_{n_s}) \iff V_{n_s} = n_{s\infty}^{-1}(n_s). \quad (3.66)$$

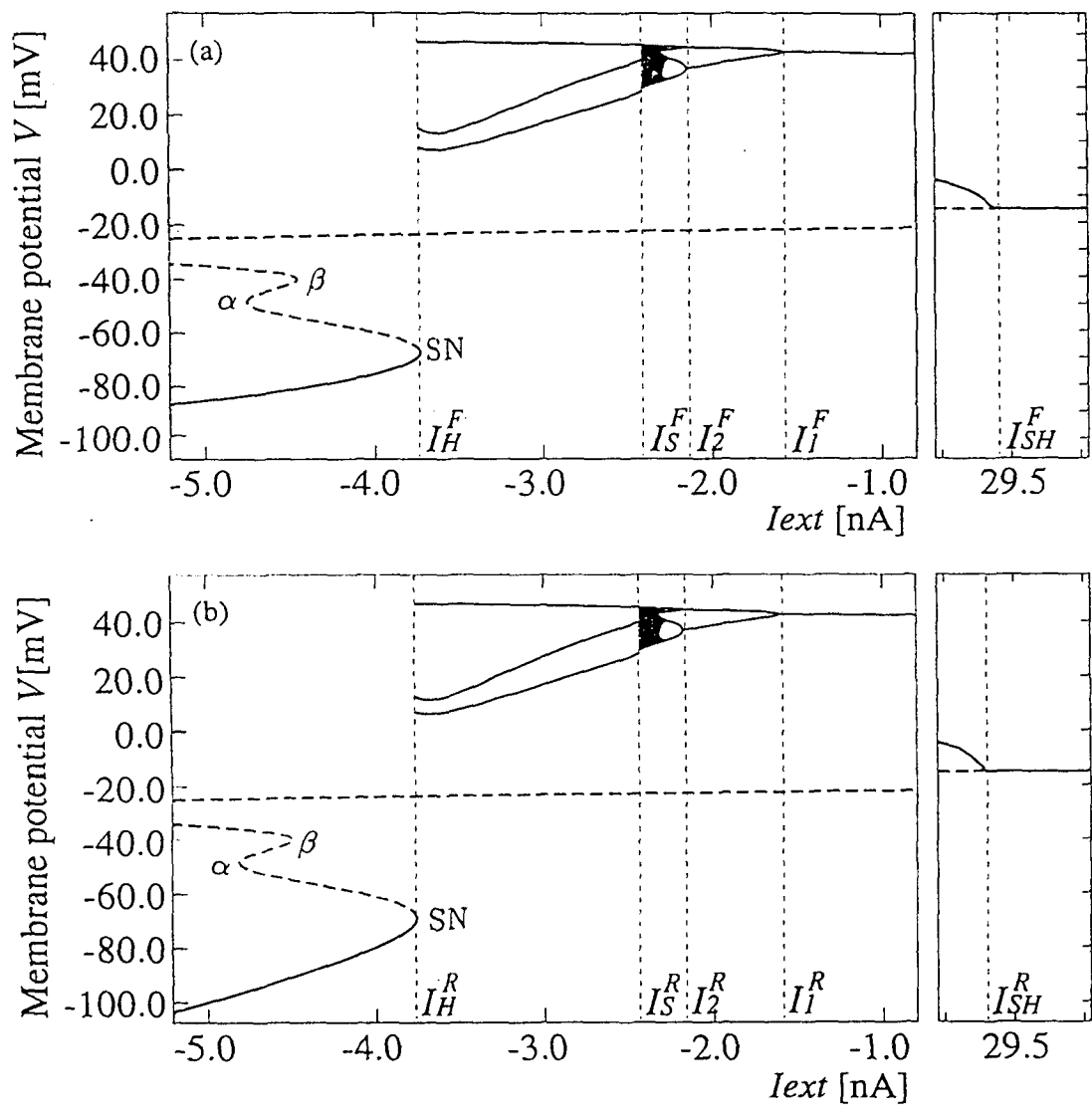


図 3-3: (a)8 変数モデルの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図. (b)7 変数簡約化モデルの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図. 両図において, 横軸は I_{ext} [nA], 縦軸は V [mV] を表す. 中央より下の曲線は平衡点を表す. 実線は安定, 破線は不安定である. 右上部のフォーク状の図形はモデルが振動するときの活動電位のピーク値を示す. 垂直点線は分岐が生じていることを示す.

このとき、式(3.53)～式(3.59)は、以下のようになる。

$$\begin{aligned} C_V \frac{dV}{dt} &= I_{ext} - I_{Na}(V, m_\infty(V_m), h_\infty(V_h)) - I_K(V, n_\infty(V_n)) \\ &\quad - I_{Na_s}(V, m_{s\infty}(V_{m_s}), h_{s\infty}(V_{h_s})) - I_{K_s}(V, n_{s\infty}(V_{n_s})) - I_l(V) - I_p, \\ &= I_{ext} - F(V, V_m, V_h, V_n, V_{m_s}, V_{h_s}, V_{n_s}), \end{aligned} \quad (3.67)$$

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{m_\infty(V) - m_\infty(V_m)}{C_f \tau_m(V) m'_\infty(V_m)} = f_m(V, V_m), \quad (3.68)$$

$$\frac{dV_h}{dt} = \frac{h_\infty(V) - h_\infty(V_h)}{C_f \tau_h(V) h'_\infty(V_h)}, \quad (3.69)$$

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n_\infty(V_n)}{C_f \tau_n(V) n'_\infty(V_n)}, \quad (3.70)$$

$$\frac{dV_{m_s}}{dt} = \frac{m_{s\infty}(V) - m_{s\infty}(V_{m_s})}{C_s \tau_{m_s}(V) m'_{s\infty}(V_{m_s})}, \quad (3.71)$$

$$\frac{dV_{h_s}}{dt} = \frac{h_{s\infty}(V) - h_{s\infty}(V_{h_s})}{C_s \tau_{h_s}(V) h'_{s\infty}(V_{h_s})}, \quad (3.72)$$

$$\frac{dV_{n_s}}{dt} = \frac{n_{s\infty}(V) - n_{s\infty}(V_{n_s})}{C_s \tau_{n_s}(V) n'_{s\infty}(V_{n_s})}, \quad (3.73)$$

また、この変数変換(式(3.61)～式(3.66))により、平衡点が

$$(V^*, m^*, h^*, n^*, m_s^*, h_s^*, n_s^*) = (V^*, V^*, V^*, V^*, V^*, V^*, V^*), \quad (3.74)$$

となることに注意する。以下、全ての簡約化モデルにおいて、このことは成り立つ。

図3-4に、変数変換後の膜電位、等価電位の時間波形を示す。左の1列は1活動相に3回興奮する周期的バースト放電($I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$)、右の1列は周期的ピーティング放電($I_{ext} = -1.0[\text{nA}]$)を表す。上から順に $V, V_m, V_h, V_n, V_{m_s}, V_{h_s}, V_{n_s}$ を表す。ここで、 $(V, V_m), (V_h, V_n), (V_{h_s}, V_{n_s})$ が互いに同じ時間スケールで振動することに着目する。 V_{m_s} も (V_{h_s}, V_{n_s}) と同じ時間スケールで振動するよう見えるが、ここでは同一視しない。その理由は V_{h_s} と V_{n_s} は互いに相乗作用変数であるが、 V_{m_s} と (V_{h_s}, V_{n_s}) は反相乗作用変数だからである。

Keplerの簡約化法に従って、

$$x = \rho_V V + \rho_m V_m, \quad (\rho_V + \rho_m = 1) \quad (3.75)$$

$$y_1 = \rho_h V_h + \rho_n V_n, \quad (\rho_h + \rho_n = 1) \quad (3.76)$$

$$y_2 = V_{m_s}, \quad (3.77)$$

$$z = \rho_{h_s} V_{h_s} + \rho_{n_s} V_{n_s}, \quad (\rho_{h_s} + \rho_{n_s} = 1) \quad (3.78)$$

とする。各 $\rho(>0)$ は重み係数であり、 (x, y_1, y_2, z) は新変数である。また、

$$V = x + \delta_V, \quad V_m = x + \delta_m,$$

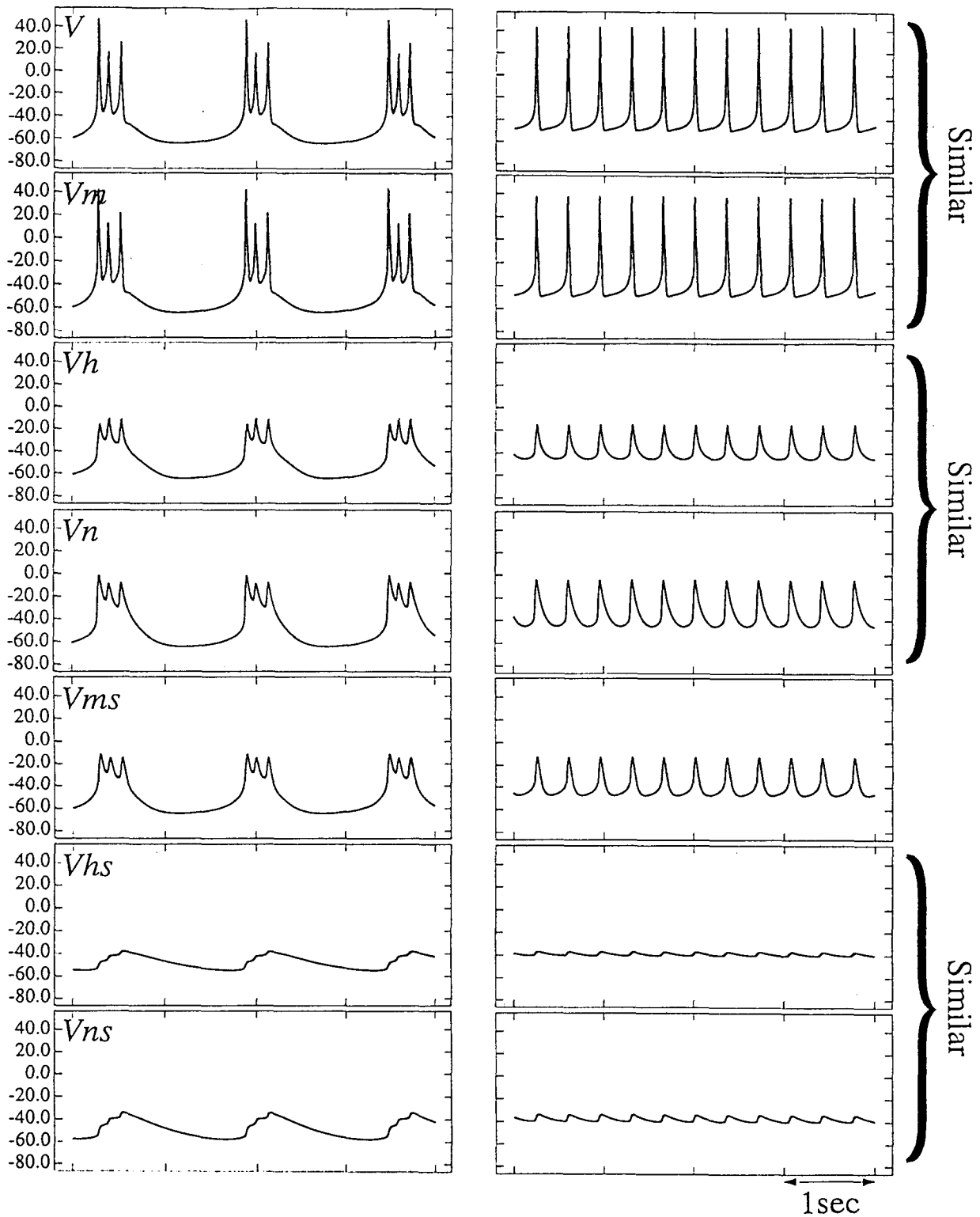


図 3-4: 7 変数モデルの時間波形 (左: $I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$, 右: $I_{ext} = -1.0[\mu\text{A}]$). 上から順に膜電位 V , 等価電位 $V_m, V_h, V_n, V_{ms}, V_{hs}, V_{ns}$ を表す. 横軸は時間 [sec] を表す.

$$\begin{aligned}
V_h &= y_1 + \delta_h, & V_n &= y_1 + \delta_n, \\
V_{h_s} &= z + \delta_{h_s}, & V_{n_s} &= z + \delta_{n_s},
\end{aligned} \tag{3.79}$$

である。各 δ は新変数との誤差を表す。式(3.75)～式(3.78)の両辺を t で微分し、7変数モデルの式(式(3.53)～式(3.59))と式(3.79)を用いて δ の1次の項まで展開する。各 ρ は、各 δ の係数が0となるようにラグランジュの未定乗数法を用いて決定され、新変数 (x, y_1, y_2, z) に依存する形で記述される(詳細は3.3節参照)。

以下に得られた4変数モデルを示す。

$$\begin{aligned}
C_V \frac{dx}{dt} &= \rho_V(x, y_1, y_2, z) [I_{ext} - I_{Na}(x, x, y_1) - I_K(x, y_1) \\
&\quad - I_{Na_s}(x, y_2, z) - I_{K_s}(x, z) - I_l(x) - I_p],
\end{aligned} \tag{3.80}$$

$$\frac{dy_1}{dt} = \rho_h(x, y_1) \frac{h_\infty(x) - h_\infty(y_1)}{C_f \tau_h(x) h'_\infty(y_1)} + \rho_n(x, y_1) \frac{n_\infty(x) - n_\infty(y_1)}{C_f \tau_n(x) n'_\infty(y_1)}, \tag{3.81}$$

$$\frac{dy_2}{dt} = \frac{m_{s\infty}(x) - m_{s\infty}(y_2)}{C_s \tau_{m_s}(x) m'_{s\infty}(y_2)}, \tag{3.82}$$

$$\frac{dz}{dt} = \rho_{h_s}(x, y_2, z) \frac{h_{s\infty}(x) - h_{s\infty}(z)}{C_s \tau_{h_s}(x) h'_{s\infty}(z)} + \rho_{n_s}(x, y_2, z) \frac{n_{s\infty}(x) - n_{s\infty}(z)}{C_s \tau_{n_s}(x) n'_{s\infty}(z)}. \tag{3.83}$$

ここで各重み係数は、

$$\rho_V(x, y_1, y_2, z) = \frac{A(x, y_1, y_2, z) - \sqrt{B^2(x, y_1, y_2, z) - 4C_V \frac{\partial F}{\partial V_m}(x, y_1) \frac{\partial f_m}{\partial V}(x, x)}}{2 \left[\frac{\partial F}{\partial V}(x, x, y_1, y_1, y_2, z, z) + \frac{\partial F}{\partial V_m}(x, y_1) \right]} \tag{3.84}$$

$$\rho_h(x, y_1) = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_h}(x, y_1)}{\frac{\partial F}{\partial V_h}(x, y_1) + \frac{\partial F}{\partial V_n}(x, y_1)}, \tag{3.85}$$

$$\rho_n(x, y_1) = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_n}(x, y_1)}{\frac{\partial F}{\partial V_h}(x, y_1) + \frac{\partial F}{\partial V_n}(x, y_1)}, \tag{3.86}$$

$$\rho_{h_s}(x, y_2, z) = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_{h_s}}(x, y_2, z)}{\frac{\partial F}{\partial V_{h_s}}(x, y_2, z) + \frac{\partial F}{\partial V_{n_s}}(x, z)}, \tag{3.87}$$

$$\rho_{n_s}(x, y_2, z) = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_{n_s}}(x, z)}{\frac{\partial F}{\partial V_{h_s}}(x, y_2, z) + \frac{\partial F}{\partial V_{n_s}}(x, z)}, \tag{3.88}$$

である。ここで、

$$A(x, y_1, y_2, z) = \frac{\partial F}{\partial V}(x, y_1, y_1, y_2, z, z) + C_V \frac{\partial f_m}{\partial V}(x, x)$$

$$= \frac{\partial F}{\partial V}(x, y_1, y_1, y_2, z, z) + \frac{C_V}{C_f \tau_m(x)}, \quad (3.89)$$

$$B(x, y_1, y_2, z) = \frac{\partial F}{\partial V}(x, y_1, y_1, y_2, z, z) - C_V \frac{\partial f_m}{\partial V}(x, x)$$

$$= \frac{\partial F}{\partial V}(x, y_1, y_1, y_2, z, z) - \frac{C_V}{C_f \tau_m(x)}, \quad (3.90)$$

$$(3.91)$$

である。これら新変数の現象論的意味について考察する。 x は膜電位を含む変数なので、4変数モデルにおける膜電位と言える。さらに m をも含むので、膜電位が閾値を越えたときに悉無率的応答を示す可興奮性であると言える。 y_1 は h と n から構成されるので、興奮後、次の興奮までを引き伸ばす不応性であると言える。 $y_2 = m_s$ は、添字の意味するところからゆっくりとした膜電位振動の脱分極に、そして z は、 h_s, n_s から構成されるので再分極に貢献する変数であると考えられる。

3.4.4 4変数簡約化モデルの振舞い

図3-5に4変数簡約化モデル(式(3.80)~式(3.83))の時間波形($I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$)を示す。 $I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$ に留まらず全ての I_{ext} に対して、4変数モデルは8変数モデルのダイナミクスをほぼ定量的に保存する。これを図3-6に示す。図3-6では3.4.5節に対する布石として、これまでに調べてきた1パラメータ分岐図(I_{ext} - x 平面)にゆっくりとした等価電位の時定数に関するパラメータ C_s (図3-6の縦軸)を新たなパラメータとして導入する。このように2つのパラメータ(ここでは I_{ext} と C_s)を軸にとって振舞いの様子を示した図を2パラメータ分岐図と呼ぶ。図3-6(a)は8変数モデルの2パラメータ分岐図、図3-6(b)は4変数モデルの2パラメータ分岐図である。図中の“1”, “2”, ..., “5”は活動相における活動電位の数を表し、それらが位置する領域ではそのようなバースト放電が観察される。特に、“1”はピーティング放電である。“ $m \times n$ ”の領域では少し複雑なバースト放電が現れる。ここで、 m は1活動相における活動電位の数を表し、 n は1周期における活動相の数を表す。“c”はカオスを含めた長い周期を持つバースト放電が現れる領域を示す。点線上における各領域での膜電位の時間波形を図上に重ねて示す。各領域は実線によって区分され、そこでは分岐が生じている。分岐に関しては、3.5.4節で述べる。

3.4.5 第3簡約化(修正 Kepler の簡約化法適用で3変数モデルへ)

3.4.3節で、 V_{m_s} と (V_h, V_n) が互いに反相乗作用変数であるために、Keplerの簡約化法を適用して簡約化することができないことを既に述べた。しかし、図3-4において各電位の時間波形を見比べると、 V_{m_s}, V_h, V_n は互いに良く似た時間スケールで振動する変数である。Keplerの簡約化法適用の2つの条件 i) 結合変数の時間スケールの相似性, ii)

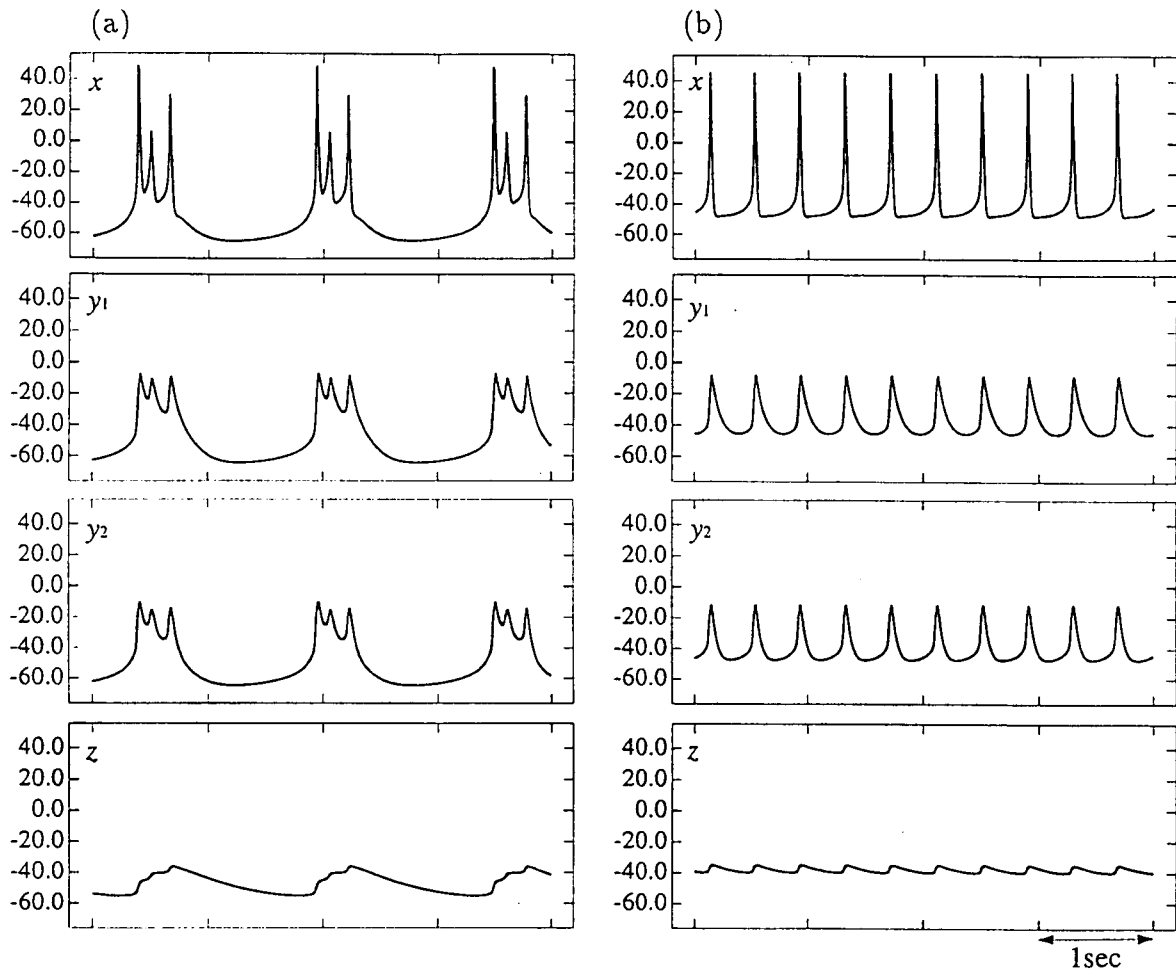


図 3-5: 4 変数簡約化モデルの時間波形. (a) $I_{ext} = -3.0$ [nA]. モデルは周期的なバースト放電 (1 活動相に 3 回興奮) を示す. (b) $I_{ext} = -1.0$ [nA]. モデルは周期的なビーティング放電を示す. 上から順に膜電位 x , 等価電位 y_1, y_2, z を表す. 横軸は時間 [sec] を表す.

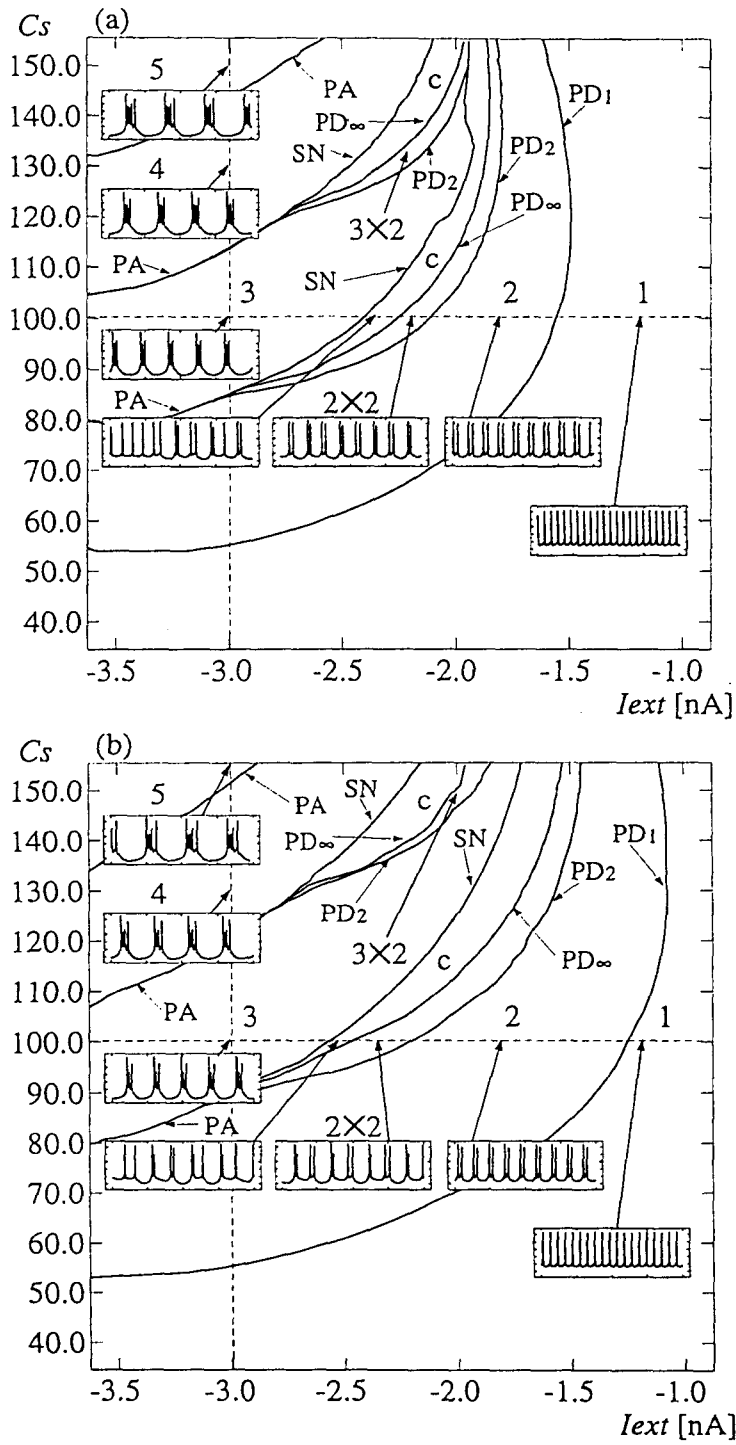


図 3-6: (a)8 変数モデルの $(I_{ext}-C_s)$ 2-パラメータ分岐図. (b)4 変数簡約化モデルの $(I_{ext}-C_s)$ 2-パラメータ分岐図. 横軸は I_{ext} [nA], 縦軸は C_s を表す. “1”, “2”, ..., “5” は 1 活動相における活動電位の数を表す. “ $m \times n$ ” において, m は 1 活動相における活動電位の数を表し, n は 1 周期における活動相の数を表す. “c” はカオスを含めた長い周期を持つバースト放電が現れる領域を示す. これら領域の境界(細実線)では分岐が生じる.

結合変数は相乗作用変数であること、に対して、ii) が省略でき、i) のみで結合可能であるようにすれば、3つの変数 V_{m_s} , V_h , V_n は互いに結合可能となり、結果として3変数まで簡約化できる。ii) の条件を簡約化法に付加するのは、重み係数 ρ が0から1までの範囲で定義できなくなるからである [76]。そこで、重み係数を x, y, z の関数としてでなく、相空間 (x, y, z) 内のある一点 (x_f, y_f, z_f) —ただし、全ての重み係数が0から1までの範囲の値を採るように— で固定された定数(重み定数)として再定義する：

$$y = \rho_h V_h + \rho_n V_n + \rho_{m_s} V_{m_s}, \quad (3.92)$$

$$\rho_h(x, y, z) = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_h}(x_f, y_f)}{\frac{\partial F}{\partial V_h}(x_f, y_f) + \frac{\partial F}{\partial V_n}(x_f, y_f) + \frac{\partial F}{\partial V_{m_s}}(x_f, y_f, z_f)}, \quad (3.93)$$

$$\rho_n(x, y, z) = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_n}(x_f, y_f)}{\frac{\partial F}{\partial V_h}(x_f, y_f) + \frac{\partial F}{\partial V_n}(x_f, y_f) + \frac{\partial F}{\partial V_{m_s}}(x_f, y_f, z_f)}, \quad (3.94)$$

$$\rho_{m_s}(x, y, z) = \frac{\frac{\partial F}{\partial V_{m_s}}(x_f, y_f, z_f)}{\frac{\partial F}{\partial V_h}(x_f, y_f) + \frac{\partial F}{\partial V_n}(x_f, y_f) + \frac{\partial F}{\partial V_{m_s}}(x_f, y_f, z_f)}, \quad (3.95)$$

$$(3.96)$$

図 3-7 に、重み係数 $\rho_h, \rho_n, \rho_{m_s}$ が0から1までの範囲に納まるような相平面 (x, y) 上の領域を、いくつかの z の値に対して示す。影の領域は、3つの重み係数が相乗作用変数となる領域、白い領域が反相乗作用変数となる領域である。

では、重み係数を決定する相空間 (x, y, z) 内の一点 (x_f, y_f, z_f) を評価しよう。本論文では以下の3つの現象：

- システムが安定平衡点を持つとき、定常状態では、状態点はその平衡点上にある。
- システムが安定平衡点を持たないとき、定常状態では、状態点はリミットサイクル上か、リミットサイクルを持たないときはストレンジアトラクタ上にある。よって状態点は平衡点上にないが、バースト放電の静止相では、状態点は全てのヌルクラインが接近した領域にある。これは、時間変化に対して状態点が急激な変動を示さないことを意味し、長時間のバースト放電に占める静止相時間の割合は、活動相のそれに比して非常に大きいことも意味する。
- ヌルクラインの接近は、パラメータ値の変化に対してその領域近傍に平衡点を生じ得る。

から、平衡点：

$$(x_f, y_f, z_f) = (x^*, x^*, x^*) = (-70, -70, -70), \quad (3.97)$$

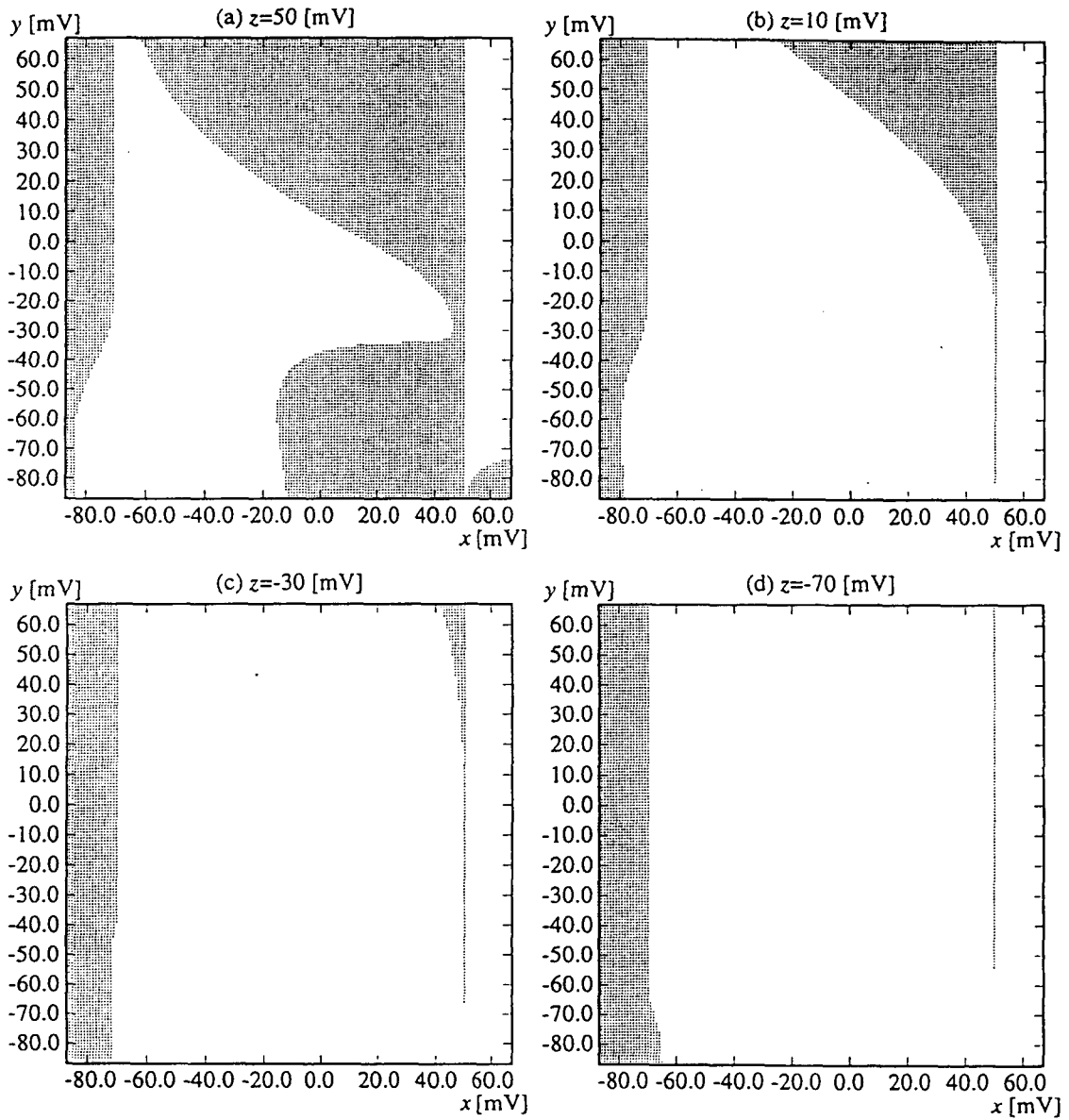


図 3-7: 重み係数 $\rho_h, \rho_n, \rho_{m_s}$ が0から1までの範囲に納まるような相平面 (x,y) 上の領域を、いくつかの z の値に対して示した図。影の領域でこれら重み係数が定義される。

で重み定数を評価する。-70 は K^+ イオンの平衡電位 V_K の値であり、このとき安定平衡点である。

また式 (3.97) は $\partial F/\partial V_n = \partial F/\partial V_{n_s} = 0$ とするので、

$$\rho_n = 0, \quad (3.98)$$

$$\rho_{n_s} = 0, \quad (\text{このとき } \rho_{h_s} = 1) \quad (3.99)$$

であり、同様に $\partial F/\partial V_m \simeq 0 \iff m'_\infty(x^*) \simeq 0$ と $\partial F/\partial V_h \simeq 0 \iff h'_\infty(x^*) \simeq 0$ —これらは、安定平衡点において Na^+ チャネルが完全に閉じている、すなわち x^* の近傍において $m \simeq 0, h \simeq 1$ が成立していることを意味する— より、

$$\rho_m \simeq 0, \quad (\text{このとき } \rho_V \simeq 1) \quad (3.100)$$

$$\rho_h \simeq 0, \quad (\text{式 (3.98) も考慮して } \rho_{m_s} \simeq 1), \quad (3.101)$$

を得る。このことより、変数 V, V_{m_s}, V_{h_s} に関する微分方程式のみが残ることになり、結果として3変数簡約化モデル：

$$C_V \frac{dx}{dt} = I_{ext} - I_{Na}(x, x, y) - I_K(x, y) - I_{Na_s}(x, y, z) - I_{K_s}(x, z) - I_l(x) - I_p, \quad (3.102)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{m_{s\infty}(x) - m_{s\infty}(y)}{C_s \tau_{m_s}(x) m'_{s\infty}(y)}, \quad (3.103)$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{h_{s\infty}(x) - h_{s\infty}(z)}{C_s \tau_{h_s}(x) h'_{s\infty}(z)}. \quad (3.104)$$

を得る。

図 3-8(b) に、パラメータ I_{ext} の値を変化させたときの分岐図を示す。8変数モデルのそれ(図 3-8(a))と比較して、図 3-8(b) の分岐の形状は大きく異なる。4変数簡約化モデルまでの各モデルの振動現象は、 I_{ext} の値の減少につれてピーティング放電から1活動相に3回興奮するバースト放電までである。ところが3変数簡約化モデルでは、さらに分岐が生じ、1活動相に4回興奮するバースト放電が現れる。図 3-9 に、 $I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$ のときの4変数簡約化モデル(上)、3変数簡約化モデル(下)の膜電位 x の時間波形(1周期)を示す。4変数簡約化モデルでは3回興奮、3変数簡約化モデルでは4回興奮が1活動相に生じているのを確認できる。

この違いが生じた原因について、時定数という観点から眺めてみる。式 (3.102)~式 (3.104) が意味することは、変数 h, n のダイナミクスが変数 m_s のダイナミクスで置き換えられ、同様に、変数 n_s のダイナミクスが変数 h_s のダイナミクスで置き換えられたということである。3.4.3節で述べたように、 h, n は活動電位における膜の不应性を表す変数であり、図 3-9 では、主に $-40.0[\text{mV}] < V < -30.0[\text{mV}]$ の範囲でその活動結果が現れる。一方、 n_s はゆっくりとした膜電位振動における膜の再分極に貢献する変数であり、図 3-9

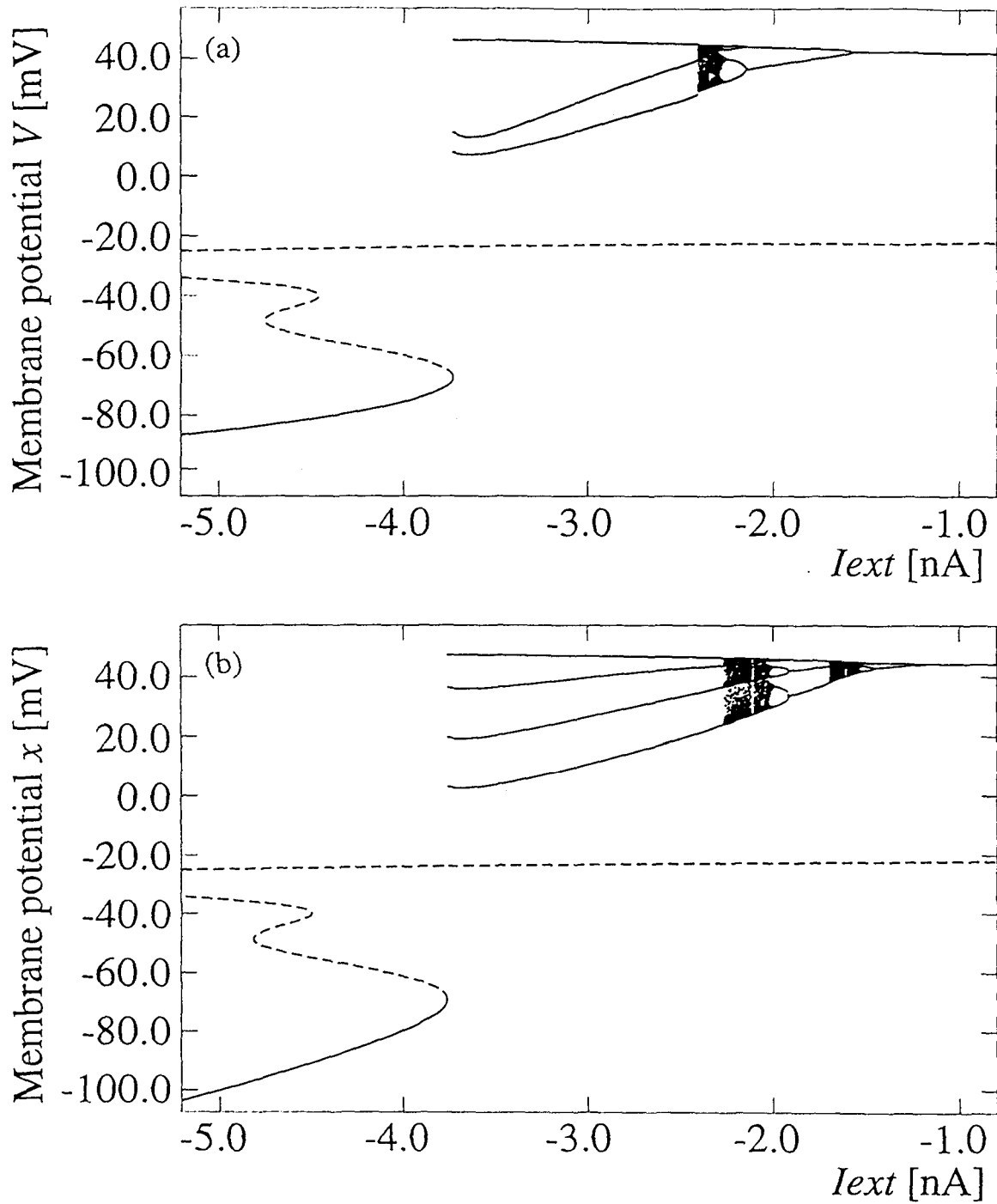


図 3-8: (a)8 変数モデルの 1-パラメータ分岐図と, (b) 時定数修正前の 3 変数簡約化モデルの分岐図. 横軸は I_{ext} [nA], 縦軸は $V(x)$ [mV] を表す.

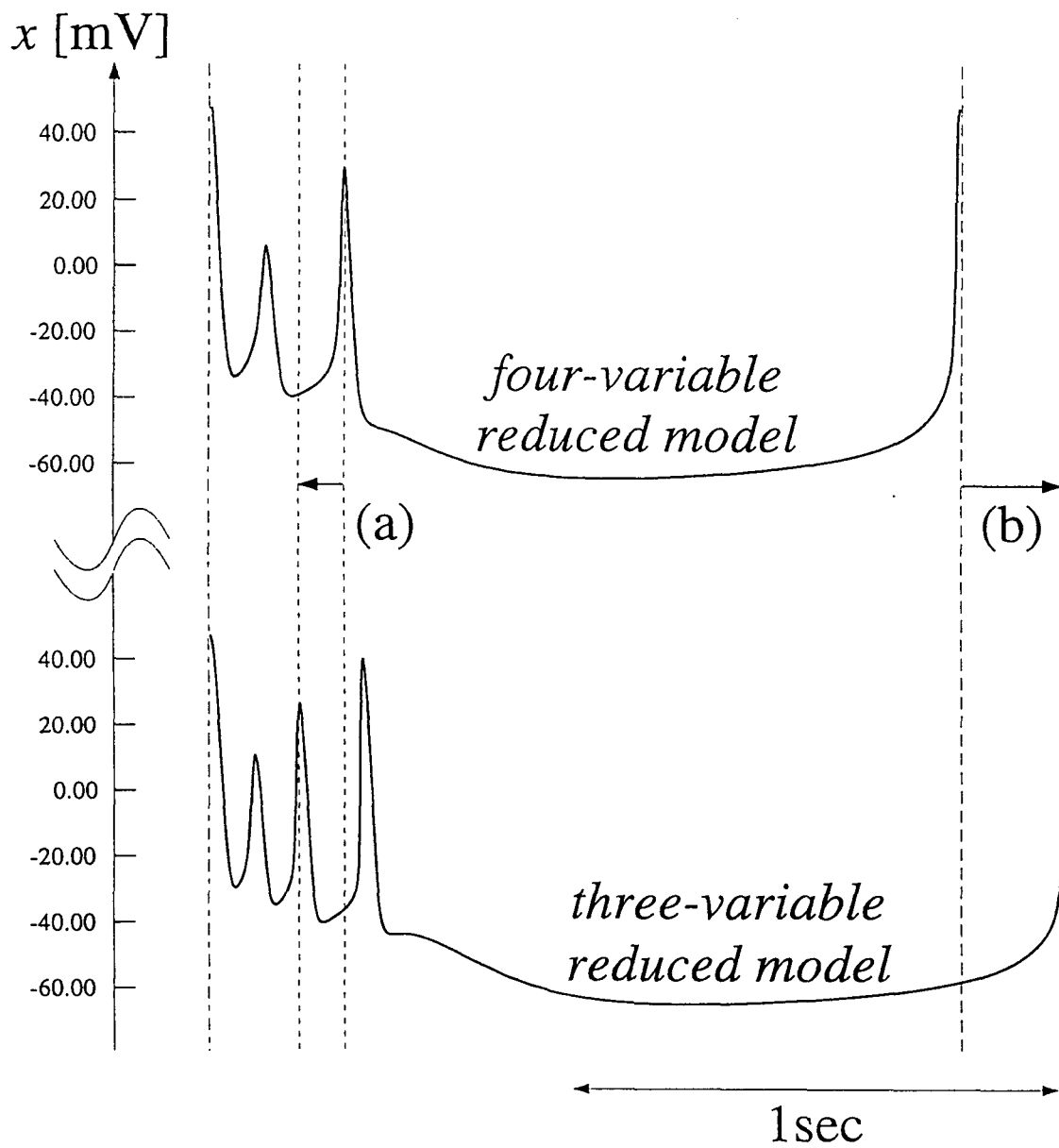


図 3-9: (上)4 変数簡約化モデルの膜電位 x の 1 周期の時間波形. (下)3 変数簡約化モデルの膜電位 x の 1 周期の時間波形. 共に $I_{ext} = -3.0$ [nA].

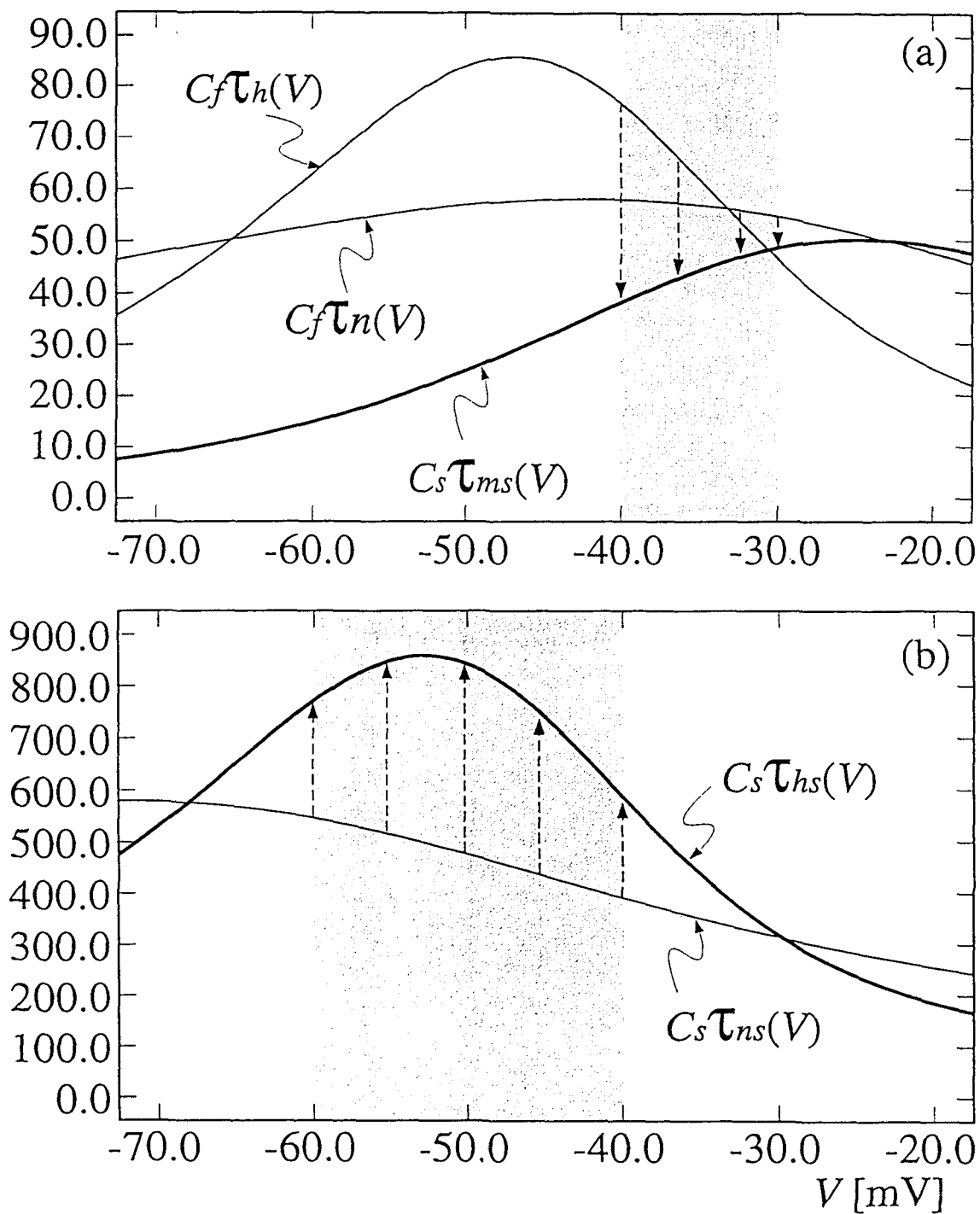


図 3-10: (a) 変数 h , n , m_s の時定数 $C_f\tau_h$, $C_f\tau_n$, $C_s\tau_{ms}$ の膜電位 V に対する相対的な大きさ. (b) 変数 h_s , n_s の時定数 $C_s\tau_{hs}$, $C_s\tau_{ns}$ の膜電位 V に対する相対的な大きさ.

では、主に $-60.0[\text{mV}] < V < -40.0[\text{mV}]$ の範囲でその活動結果が現れる。図 3-10に、膜電位 V に対する変数 h, n, m_s, h_s, n_s の時定数 $C_f\tau_h, C_f\tau_n, C_s\tau_{m_s}, C_s\tau_{h_s}, C_s\tau_{n_s}$ を示す。影の帯は、活動結果が現れる領域を示したもので、この帯の範囲では、(a) m_s の時定数は h, n のそれに比して小さく、(b) h_s の時定数は n_s のそれに比して大きい。つまり、4 回興奮/1 活動相の原因は図 3-10(a) に示される時定数の置き換えにあり、1 周期が長くなる原因は図 3-10(b) に示される時定数の置き換えにある。よって、8 変数モデルのダイナミクスを再現するためには、式 (3.102)~式 (3.104) の時定数 C_s を修正する必要がある。

式 (3.102)~式 (3.104) の I_{ext} - C_s の 2-パラメータ分岐図を図 3-11 に示す。図 3-6(a) と (b) はほぼ定量的に同じ分岐図であると言えるが、図 3-11 は定性的に同じでも定量的には異なる。パラメータ C_s の値を 100 から 40 に再設定すると、分岐構造がほぼ定量的に再現できることに注意する (“4” は現れない)。ところが、この C_s 値の 40 への修正は、ピーティング放電やバースト放電の平均興奮率に影響を与える (約 1.8 倍大きくなる) ので、本研究では x, y, z の時定数全てを同時に 1.8 倍大きくすることで解決を得る：

$$(C_V, C_s, C_s) = (20, 40, 40) \\ \implies (C_x, C_y, C_z) = (20 \times 1.8, 40 \times 1.8, 40 \times 1.8) = (36, 72, 72). \quad (3.105)$$

蛇足ではあるが次のことを述べておく。九州工業大学林研究室の実験に携わっておられた方から、イソアワモチのペースメーカー細胞の膜容量の値は 8 変数モデルの値 20 よりは実際には大きいかもしれないということを拝聴した。実験に携わる者の経験から得たコメントとして、貴重な意見ではある。

最終的な 3 変数簡約化モデルを示す。

$$C_x \frac{dx}{dt} = I_{ext} - I_{Na}(x, x, y) - I_K(x, y) \\ - I_{Na_s}(x, y, z) - I_{K_s}(x, z) - I_l(x) - I_p, \quad (3.106)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{m_{s\infty}(x) - m_{s\infty}(y)}{C_y \tau_{m_s}(x) m'_{s\infty}(y)}, \quad (3.107)$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{h_{s\infty}(x) - h_{s\infty}(z)}{C_z \tau_{h_s}(x) h'_{s\infty}(z)}. \quad (3.108)$$

ここで、 $C_x = 36[\text{nF}]$, $C_y = C_z = 72$ である。

3.5 3 変数簡約化モデルの振舞い

本節では、3 変数簡約化モデル (式 (3.106)~式 (3.108)) の振舞いを調べる。3.5.1 節では、変数の時間波形を簡約化前、簡約化後で比較する。また、相空間でのアトラクタも調べる。3.5.2 節では、1-パラメータ分岐図と平均興奮率を簡約化前、簡約化後で比較する。3.5.3 節、3.5.4 節では、3 変数簡約化モデルが示すいくつかの分岐に関して調べる。3.5.5

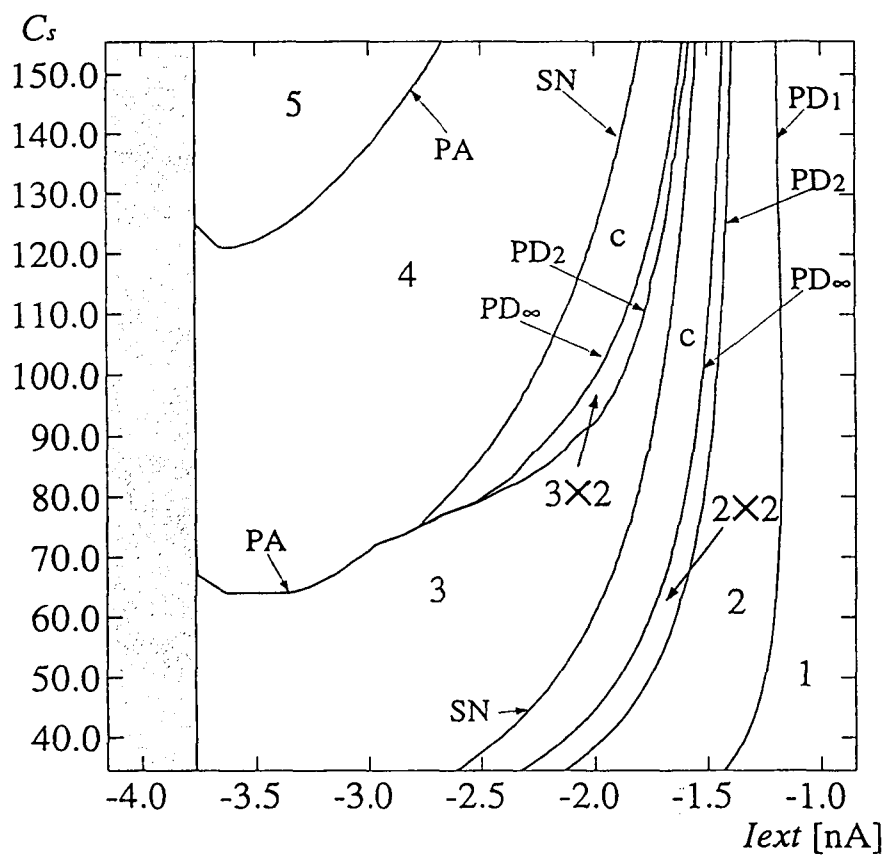


図 3-11: 3 変数簡約化モデルが示す 2 パラメータ分岐図. 全て横軸は I_{ext} [nA], 縦軸は C_s . 影の領域ではモデルは静止状態にある.

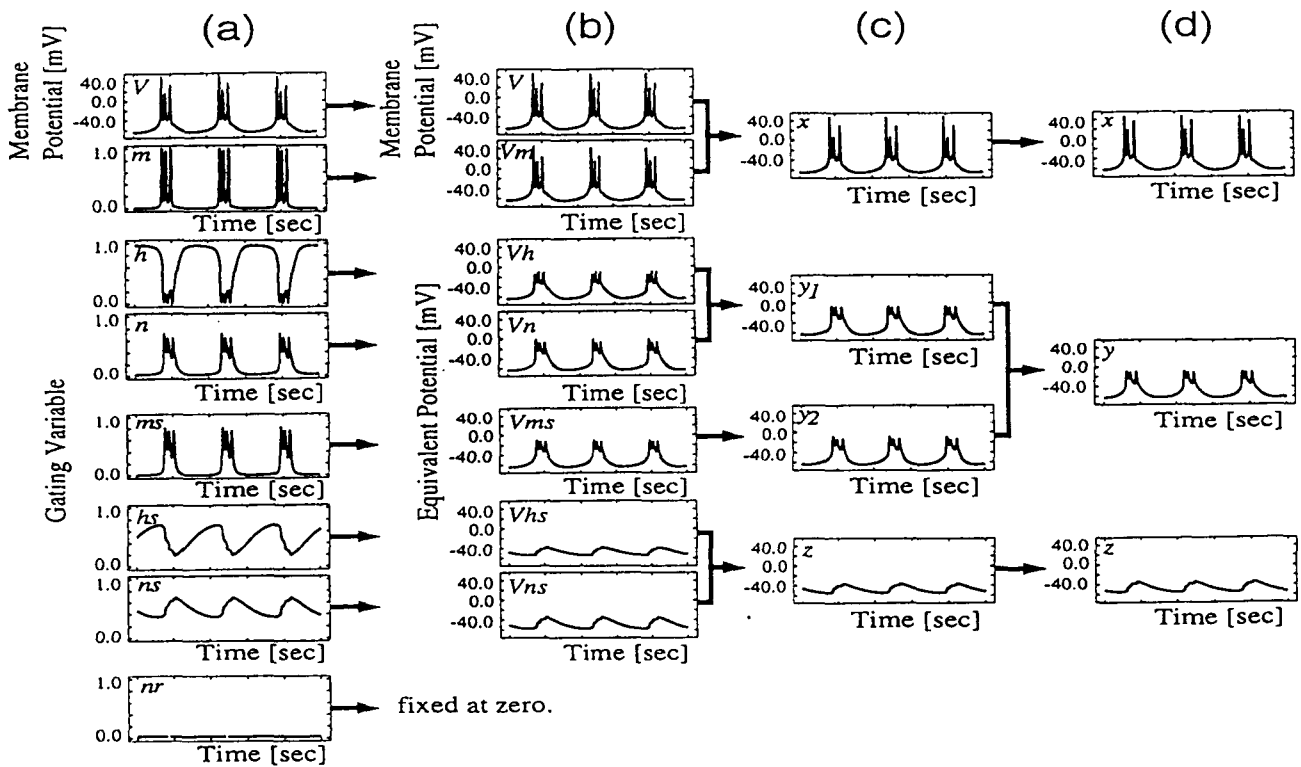


図 3-12: 定常状態における各変数の時間波形 ($I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$). (a) 8 変数モデル. (b) 第 1 簡約化後の 7 変数簡約化モデル. (c) 第 2 簡約化後の 4 変数簡約化モデル. (d) 第 3 簡約化後の 3 変数簡約化モデル.

節では、モデルがカオス的なバースト放電を示すときの相空間でのダイナミクスを明らかにし、さらに I_{ext} とは別のパラメータ値を変化させることによって、カオス的なバースト放電が消滅し、異なる周期を持つ 2 つのバースト放電が双安定になることを示す。

3.5.1 膜電位の時間波形と相空間でのアトラクタ

第 1 簡約化から第 3 簡約化までをひとつに纏めた図を図 3-12 に示す。ここでは、周期応答の例として、1 活動相に 3 回興奮するバースト放電を示した ($I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$)。

次に、カオス的なバースト放電に対して、膜電位の時間波形、相空間でのストレンジアトラクタ、活動電位のピーク値をプロットした 1 次元写像を、8 変数モデル、3 変数簡約化モデルで比較した図を図 3-13 に示す。(c) と (e), (d) と (f) を比較することにより、膜電位 x と等価電位 z の振幅が元のモデルの V , V_h より小さくなったが、定性的には同じアトラクタであると言える。

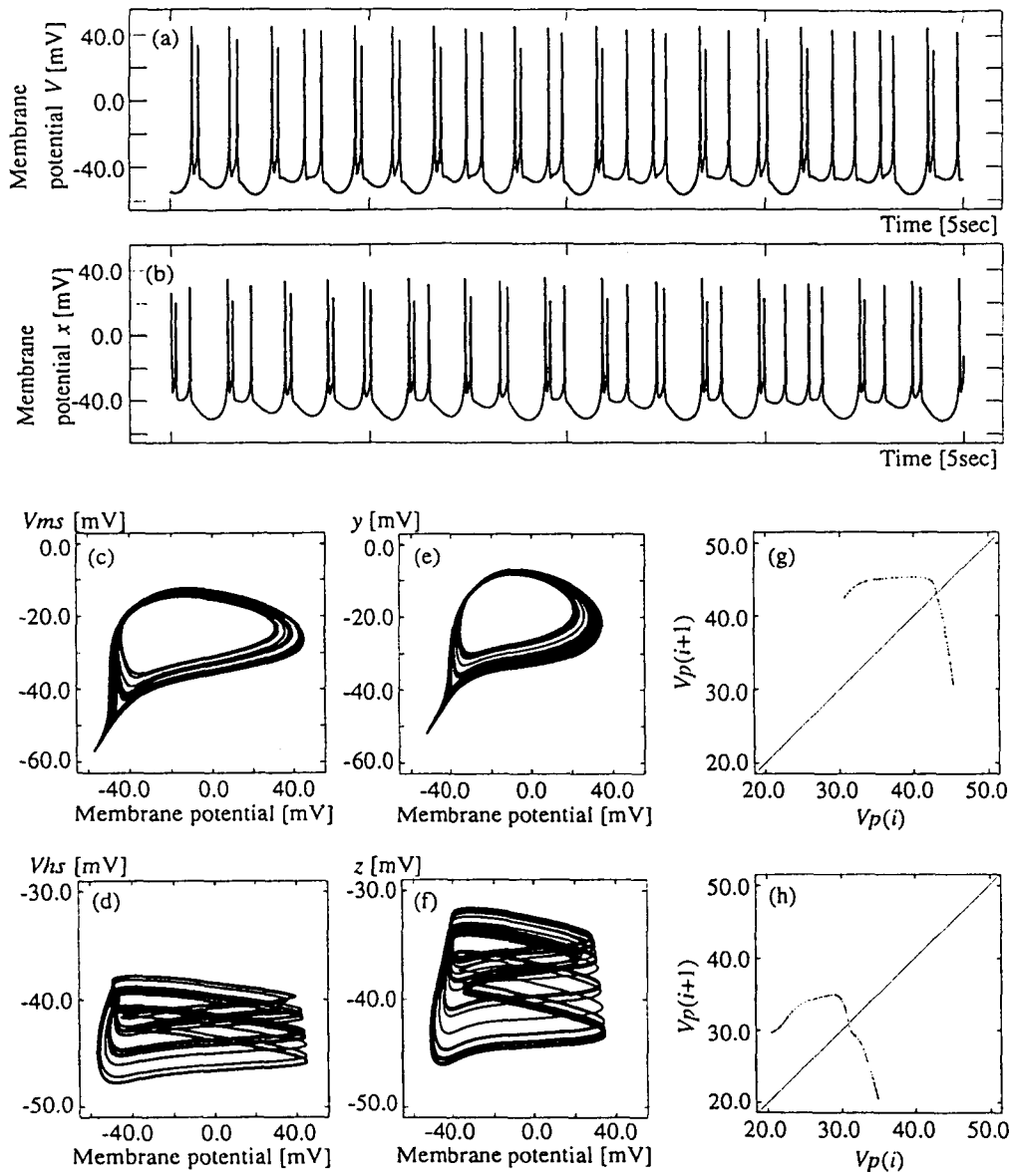


図 3-13: 8 変数モデルのカオスのバースト放電 ($I_{ext} = -2.3[\text{nA}]$) における (a) 膜電位の時間波形, (c) 相空間におけるストレンジアトラクタの平面 $V-V_{m_s}$ への射影, (d) 平面 $V-V_{h_s}$ への射影, (g) 活動電位のピーク値のリターンマップ. 3 変数簡約化モデルのカオスのバースト放電 ($I_{ext} = -2.3[\text{nA}]$) における (b) 膜電位の時間波形, (e) 相空間におけるストレンジアトラクタの平面 $x-y$ への射影, (f) 平面 $x-z$ への射影, (h) 活動電位のピーク値のリターンマップ.

3.5.2 1-パラメータ分岐図と平均興奮率

図 3-14に (a)8 変数モデル, (b)3 変数簡約化モデルの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図と (c) 平均興奮率を示す. 中央より下の曲線は平衡点を表す. 実線は安定, 破線は不安定である. 例えば, $I_{ext} = -4.0[\text{nA}]$ のとき, 両モデル共に 3つの平衡点が現れる. $x = x^*$ の小さな方から安定, 不安定, 不安定であり, このとき, 安定平衡点が存在するために定常状態ではモデルは発振しない. I_{ext} の値が大きくなり, $I_{ext} \simeq -3.7[\text{nA}] = I_H^F$ (あるいは I_H^R) で安定平衡点が消滅し, モデルは振動するようになる. 図 3-14(a)(b) の右上部のフォーク状の図形は活動電位のピーク値を表す. 例えば, $I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$ のとき, 両モデルは 3つの異なるピーク値を採り, 周期的にこの 3点を繰り返す系列が現れる. これは, 1 活動相に 3回興奮する周期的バースト放電である. I_{ext} 値の増加に伴い, いくつかの分岐 (例えば, 垂直点線部 $I_S^F(I_S^R), I_2^F(I_2^R), I_1^F(I_1^R)$) を経て, モデルはビーティング放電を呈するようになる. この間, 平衡点は唯ひとつ存在し, 不安定である. さらに I_{ext} 値が大きくなると, $I_{ext} \simeq 29.5[\text{nA}] = I_{SH}^F$ (あるいは $\simeq 41.0[\text{nA}] = I_{SH}^R$) で平衡点が安定化する. I_{ext} 値の増加に伴って振幅が小さくなったビーティング放電が, 振幅 0 になる点でもある. 両モデルの線形安定性解析や標準形を用いた解析から, モデルが発振を開始する点 (I_H^F あるいは I_H^R) がサドル-ノード分岐, モデルが発振を終える点 (I_{SH}^F あるいは I_{SH}^R) が supercritical Hopf 分岐であることが分かった (3.5.3節). 図 3-3と図 3-8に見られるように, 実際, Hopf 分岐点近傍では振幅の小さな安定リミットサイクルが出現する. この supercritical Hopf 分岐点は 3 変数簡約化モデルにおいて定量的に保存されないことに注意する. 膜電位 V と等価電位 V_m の結合が原因であるが, これに関しては第 4 章で述べる.

平均興奮率という観点においても, 3 変数簡約化モデルは 8 変数モデルのそれをほぼ定量的に再現している. 特にビーティング放電では平均興奮率が局所的に線形になり, これは I_{ext} 値の増加に伴い, 両モデル共に傾きが小さくなっていくが, supercritical Hopf 分岐点でその差が最大になる.

両モデルの 1-パラメータ分岐図と平均興奮率を比較することにより, 3 変数簡約化モデルが 8 変数モデルのダイナミクスをほぼ定量的に再現することが明らかになった. ただし, 非常に大きな I_{ext} 値では, すなわち実験では計測不可能な所では, 1-パラメータ分岐図と平均興奮率は共に定量的に保存されない (supercritical Hopf 分岐点が定量的に保存されない).

3.5.3 局所分岐と線形安定性解析

まず, 平衡点近傍の安定性を調べる. 式 (3.106)~式 (3.108) の左辺を 0 としたとき, 式 (3.107) と式 (3.108) から $y = z = x \equiv x^*$ を得るので, これを式 (3.106) の右辺を 0 と

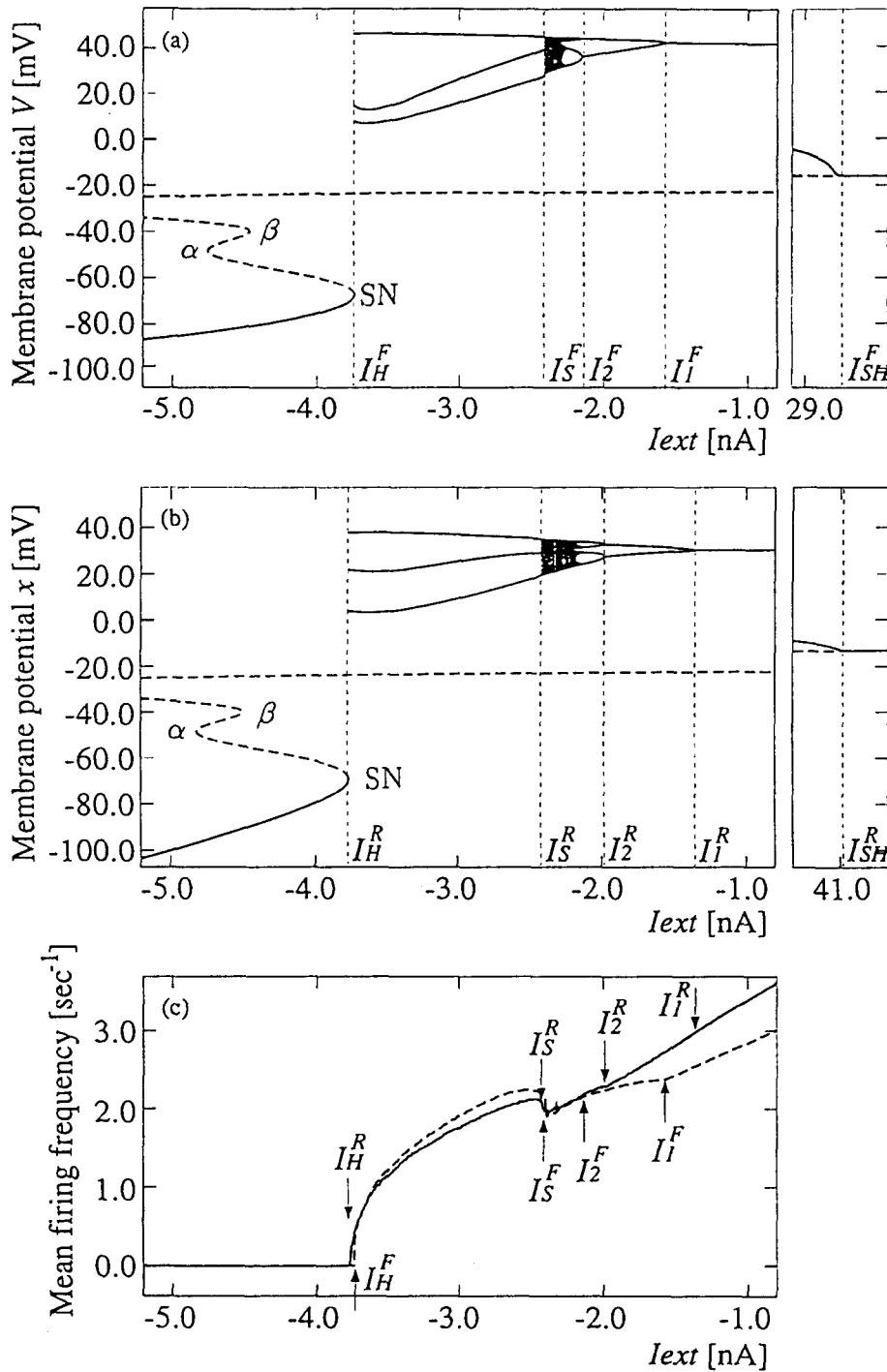


図 3-14: (a)8 変数モデルの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図. (b)3 変数簡約化モデルの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図. 両図において, 横軸は I_{ext} [nA], 縦軸は膜電位 V [mV] を表す. 中央より下の曲線は平衡点を表す. 実線は安定, 破線は不安定である. 右上部のフォーク状の図形はモデルが振動するときの活動電位のピーク値を示す. 垂直点線は分岐が生じていることを示す. (c)8 変数モデルと 3 変数簡約化モデルの平均興奮率. 横軸は I_{ext} [nA], 縦軸は平均興奮率 [sec⁻¹] を表す.

表 3.1: 3 変数簡約化モデルの平衡点の線形安定性

x^* [mV]	$\lambda_3(x^*)$	$\lambda_2(x^*)$	$\lambda_1(x^*)$	分岐
⋮	(負) $\pm i$ (虚部)		(負)	
-11.8	0 $\pm i$ (虚部)		(負)	Hopf 分岐 (H_s)
⋮	(正) $\pm i$ (虚部)		(負)	
-19.9	0.05		(負)	
⋮	(正)	(正)	(負)	
-28.4	(正)	0	(負)	サドル-ノード分岐 (γ)
⋮	(正)	(負)	(負)	
-40.0	(正)	0	(負)	サドル-ノード分岐 (β)
⋮	(正)	(正)	(負)	
-48.5	(正)	0	(負)	サドル-ノード分岐 (α)
⋮	(正)	(負)	(負)	
-69.2	0	(負)	(負)	サドル-ノード分岐 (SN)
⋮	(負)	(負)	(負)	

した式から,

$$I_{ext} = I_{Na}(x^*, x^*, x^*) + I_K(x^*, x^*) + I_{Na_s}(x^*, x^*, x^*) + I_{K_s}(x^*, x^*) + I_l(x^*) + I_p, \quad (3.109)$$

を得る. 実線は安定, 破線は不安定を表す. 式 (3.109) を $(I_{ext}-x^*)$ パラメータ平面に表したものが, 図 3-8(b) の下半分の曲線である. 線形安定性解析を通して, 表 3.1 を得る. $\lambda_1 \sim \lambda_3$ は 3 変数簡約化モデルの 3 つの固有値である ($\lambda_3 > \lambda_2 > \lambda_1$).

また Hopf 分岐は, 標準形を用いた解析から supercritical Hopf 分岐であることが分かった. この分岐点には, 安定リミットサイクルが衝突する.

またサドル-ノード分岐 SN では, リミットサイクルが分岐点に結合し, ホモクリニック軌道 (平衡点から出た状態点が周期無限大で同じ平衡点に帰ってくるような軌道) になっている. これは, リミットサイクル上のサドル-ノード分岐と呼ばれ, 大域的分岐のひとつであることに注意する (局所的にはサドル-ノード分岐で差し支えない).

3.5.4 大域的分岐と 1 次元写像モデル

これまでに扱ってきた式 (2.1) の形で記述される常微分方程式が周期解を示すとき, ポアンカレ写像を用いて $n-1$ 変数以下の差分方程式で系を記述できる (図 3-15).

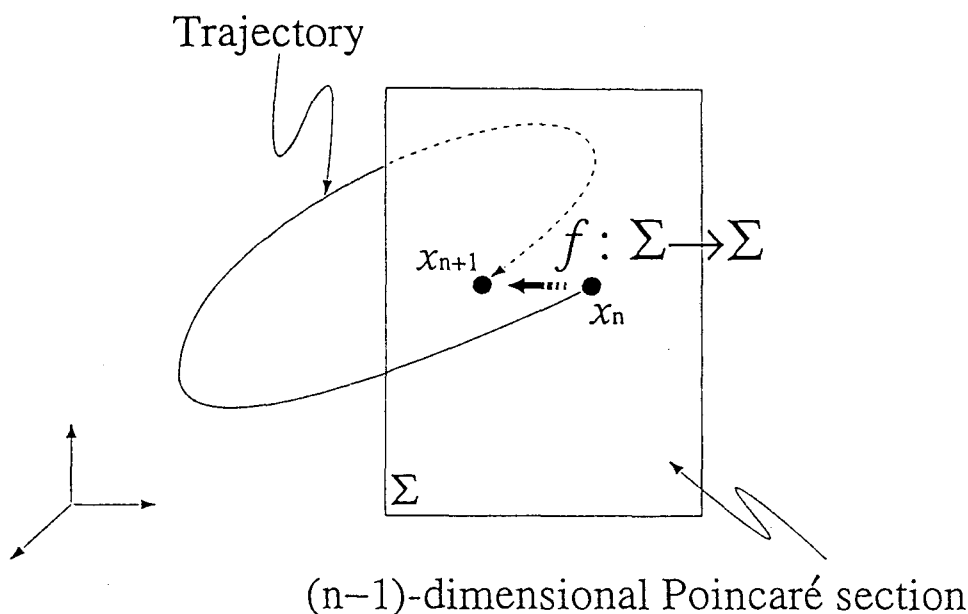


図 3-15: 微分方程式系からの写像モデル導出に関する概念図.

まず, $n > 1$ に対して式 (3.110) で示される $n - 1$ 変数の差分方程式 (または $n - 1$ 次元写像) に関して簡単に述べる.

$$x_{i+1} = f(x_i, \mu), \quad (3.110)$$

$x_{i+1} = x_i$ が成り立つとき, $x_i = x^*$ として式 $f(x^*, \mu) - x^* = 0$ を満たす x^* は不動点 (1 周期解) と呼ばれる. また, 任意の $m > 1$ に対して $x_{i+m} = x_i$ が成り立つとき, m 回の反復で同じ値に戻ることから, $\{x_0, x_1, \dots, x_{m-1}\}$ を m 周期軌道 (m 周期解) と呼ぶ. m 周期軌道は,

$$x_{i+m} = f^m(x_i, \mu), \quad (3.111)$$

を考える (写像 f^m を考える) ことによって不動点に帰着する.

不動点の安定性は, 常微分方程式のときと同様, 線形化を行ない, そのときの固有値で評価する. 固有値を λ としたとき, $|\lambda| < 1$ のときに安定, $|\lambda| > 1$ のときに不安定となる. その境界である $|\lambda| = 1$ のときに分岐が生じる. 以下に分岐を纏める.

- サドル-ノード分岐 (1 次元写像のときは, 特に接線分岐と呼ぶ)
固有値のひとつが 1 になるときに生じる分岐. 分岐点近傍で周期解の生成, 消滅が起こる.
- 周期倍分岐

固有値のひとつが -1 になるときに生じる分岐. 分岐点近傍で周期解の分岐が起こる.

- ナイマルク-サッカ-分岐

固有値に絶対値 1 の共役複素数が現れる分岐(ただし, 固有値 $1, -1$ は除く). 分岐点近傍で周期解の生成, 消滅が起こる.

さて, 一般的に 3 変数の微分方程式モデルでは 2 変数の写像モデルが導出されるが, イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの 3 変数簡約化モデルの場合, 2 次元ポアンカレ断面上の軌道の振舞いが 1 次的であることから 1 次元写像モデルまで簡約化できる. 以下にそれを示す.

1次元写像モデルの構築 図3-16(a)は, 3 変数簡約化モデルがカオス的バースト放電($I_{ext} = -2.37[\text{nA}]$)を示すときの相空間におけるストレンジアトラクタを, 平面 (x, y) に射影した図である. 数字が記された細実線の線分の交点は z 軸に平行な直線 $x = y = -20.0$ であり, この直線を軸にして x 軸の正の方向へ平行に伸びた半平面を“ 0 ”度とし, 半時計回りに 30 度ずつ回転させたものが示される(半時計回りは状態点の回転方向と一致する). これら半平面—ポアンカレ断面であることを後述—とアトラクタの交点をより詳細に見た図が図3-16(b),(c)である. 図3-16(b)では, 主に静止相のあたりを, (c)では活動相のあたりをまとめている. 図から明らかなように交点の集合は“ 1 次的”であり, 静止相($90 \sim 270$ 度)においてアトラクタの引き伸ばし, 活動相($300 \sim 60$ 度)においてアトラクタの折り畳みが観察される. これらをイソアワモチのペースメーカー細胞から得られたもの(図2-9)と, 8 変数モデルから得られたもの(図2-16)とで比較すると, 定性的に同じ現象であることに注意する.

ポアンカレ断面として, “ 0 ”と記された半平面:

$$y = -20.0[\text{mV}], \quad x > -20.0[\text{mV}], \quad (3.112)$$

を選ぶ. その理由は, 唯一とつ存在する不安定平衡点が $(x, y, z) = (-20.0, -20.0, -20.0)$ の近傍に存在し, アトラクタは平衡点から遠く離れた領域に存在するために, 半平面式(3.112)に対してアトラクタが横断的になるからである. 次に, $r \equiv x + 20$ を定義し, (r, z) をポアンカレ断面上の座標とする. $(r, z) = (50, -40)$ を中心として, 半径 15 の円を考える(図3-17参照). この円周上の任意の点は, 写像を数回繰り返すことで, 円内の“へ”の字状の像に変換される(円内の点も同様である). これは非常に重要なことで, 本来 2 次元ポアンカレ断面上に定義された 2 次元写像が, “へ”の字上の点を r 軸に射影することにより 1 次元写像:

$$r_{i+1} = f(r_i), \quad (m \text{ 次の場合は, } r_{i+m} = f^m(r_i),) \quad (3.113)$$

に還元できることを意味する.

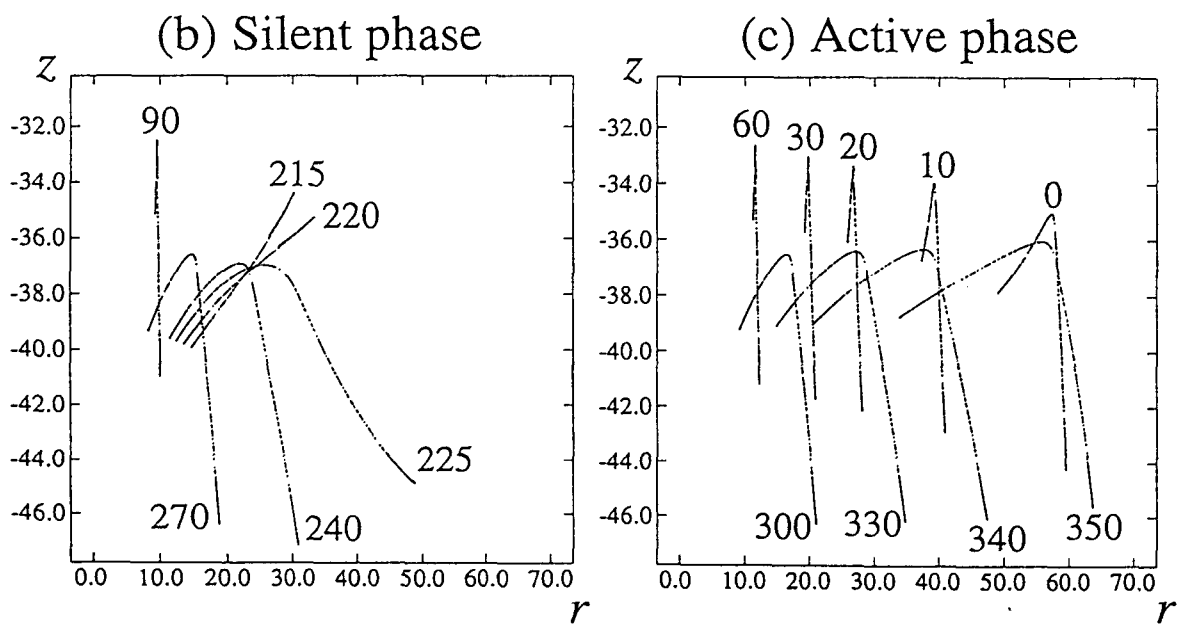
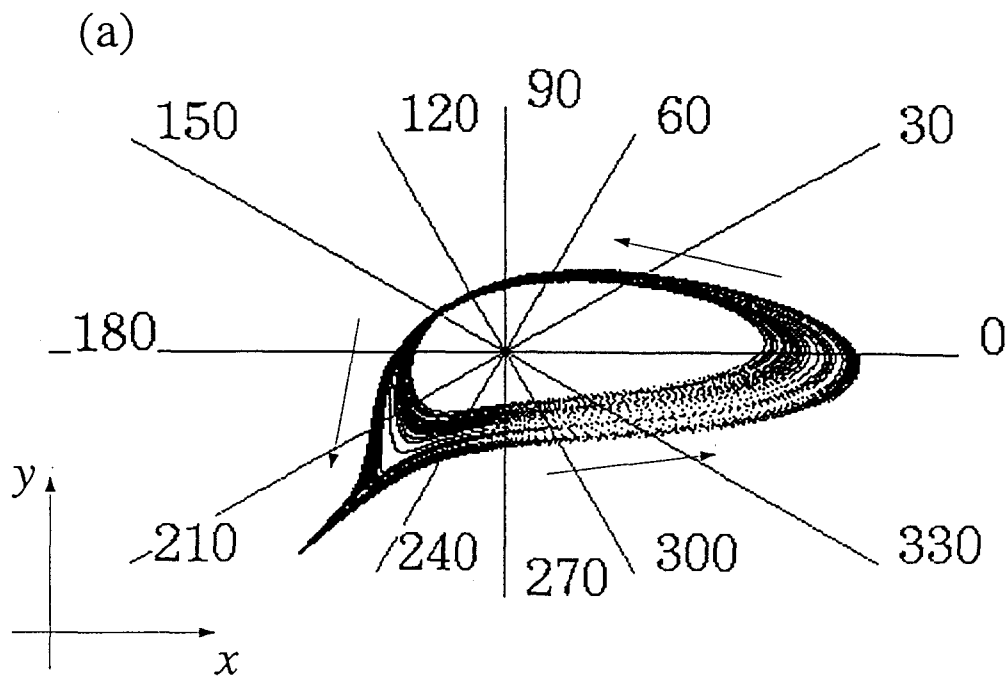


図 3-16: (a)3 変数簡約化モデルがカオスのバースト放電(ストレンジアトラクタ)を示すときの 3 次元相空間の平面 x - y への射影. (b)(c)2 次元ポアンカレ断面を構築し, そのポアンカレ断面と軌道の交点の集合の様子.

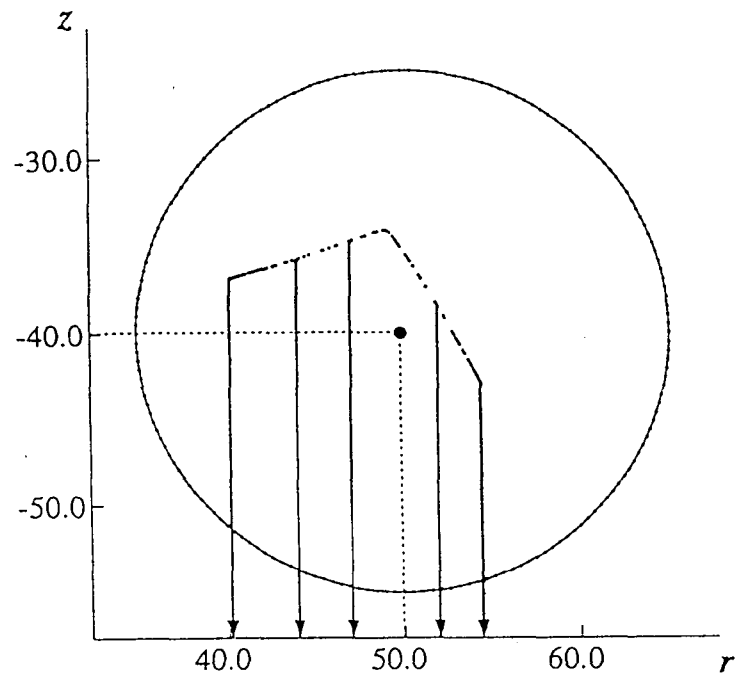


図 3-17: ポアンカレ写像が 1 次元になることを示した図. $(r, z) = (50, -40)$ を中心とした半径 15 の円周上の点が数回の写像で円内の “へ” の字に変換される. この像と像を r 軸に射影した点は 1 対 1 の関係になる.

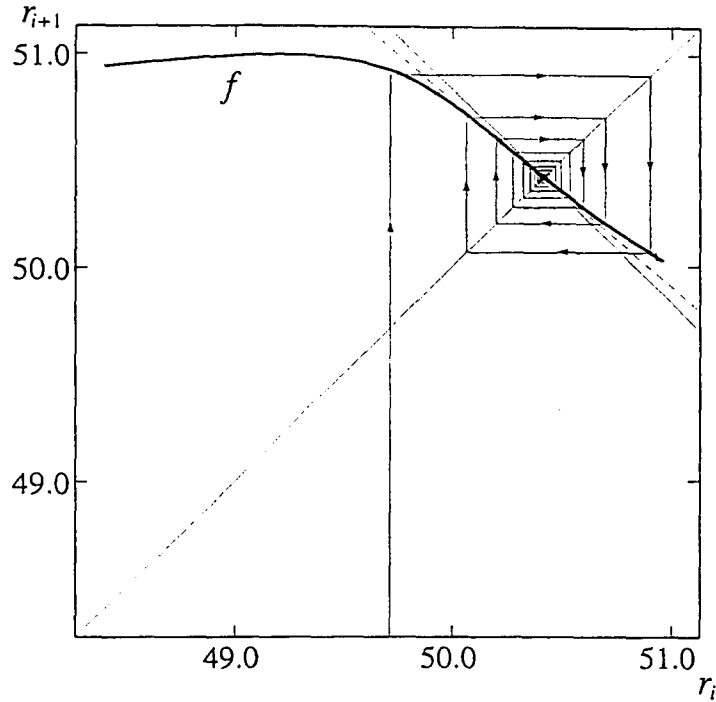


図 3-18: 周期的ビーティング放電時 ($I_{ext} = -1.2[\text{nA}]$) の 1 次元写像 f と状態点の軌跡. 点線は不動点での傾きを表す.

以下に、こうして得られたいくつかの I_{ext} 値に対する 1 次元写像を示し、3 変数簡約化モデルの大域的分岐を確認する. 1 次元写像における不動点 (対角線に引かれた 45 度線と状態点の集合を表す曲線との交点) のヤコビ行列の固有値 λ は、不動点における 1 次元写像 f の傾きで与えられる.

ビーティング放電 図 3-18 に、周期的ビーティング放電 ($I_{ext} = -1.2[\text{nA}]$) のときの f とシミュレーションによる状態点の軌跡を示す. $|\lambda| < 1$ なので、状態点は不動点に漸近収束する. 図の細点線は不動点における f の傾きである. 実線 (傾き -1) と比較することで、不動点は安定であることが理解できる ($|\lambda| < 1$).

1 活動相に 2 回興奮するバースト放電 図 3-19(a) に、1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電 ($I_{ext} = -1.8[\text{nA}]$) のときの f と定常状態における 2 周期解を示す. このとき、不動点は $|\lambda| > 1$ で不安定になっている. 図 3-19(b) に、 $I_{ext} = -1.8[\text{nA}]$ のときの f^2 と定常状態における状態点の軌跡 — このとき 3 つある不動点のうちの上側 Stable2 と下側 Stable1 (共に $|\lambda| < 1$, 細点線の傾きが λ を表す) が安定不動点であり、例は Stable2 に収束している — を示す. 真中の不動点 Unstable は $|\lambda| > 1$ なので不安定である.

この振舞いはビーティング放電から周期倍分岐を経て出現する. 周期倍分岐点では $\lambda = -1$ になっている.

カオス的バースト放電 図 3-20 に、カオス的バースト放電 ($I_{ext} = -2.3[\text{nA}]$) のときの 1 次元写像 f と状態点の軌跡を示す. この振舞いは 1 活動相に 2 回興奮する周期的バー

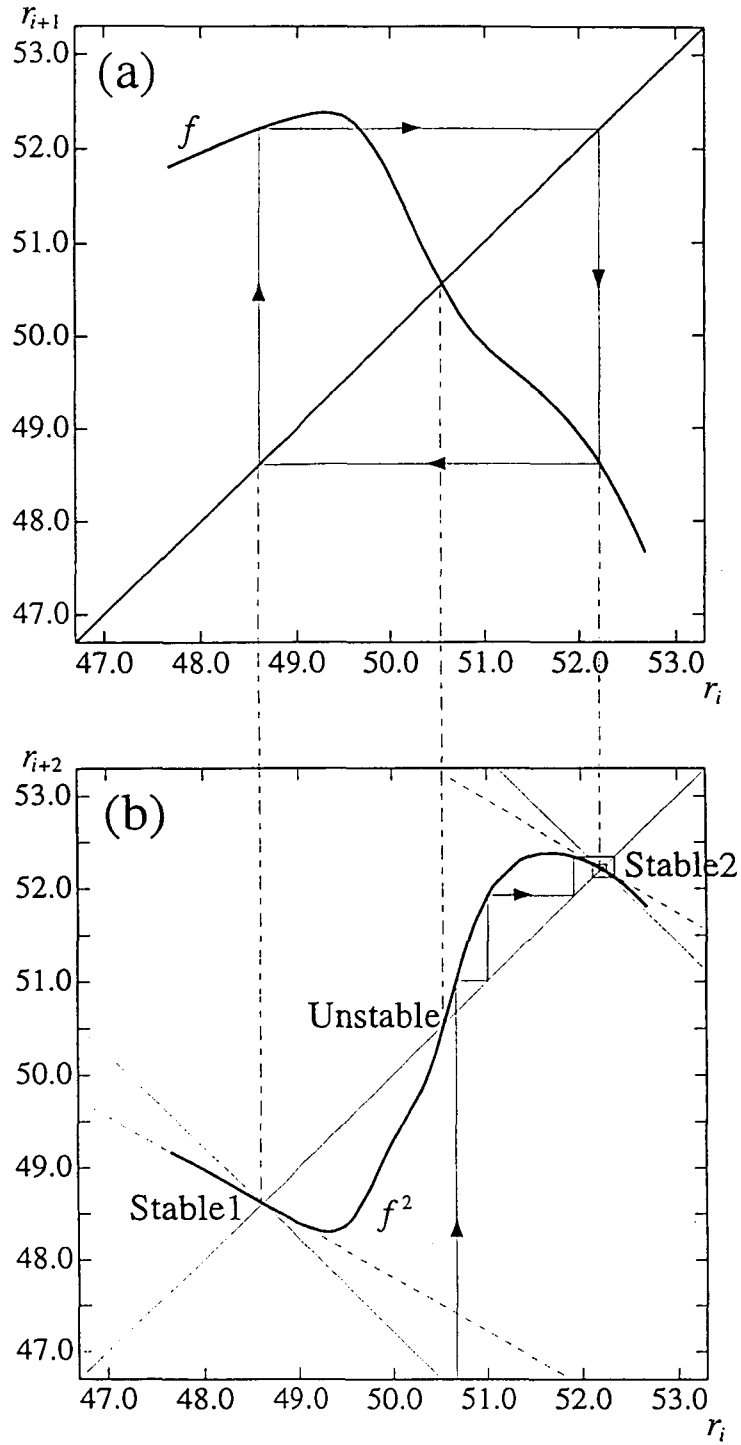


図 3-19: 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電時 ($I_{ext} = -1.8[\text{nA}]$) の (a)1 次元写像 f と定常状態における 2 周期解, (b)1 次元写像 f^2 と状態点の軌跡. 点線は不動点での傾きを表す.

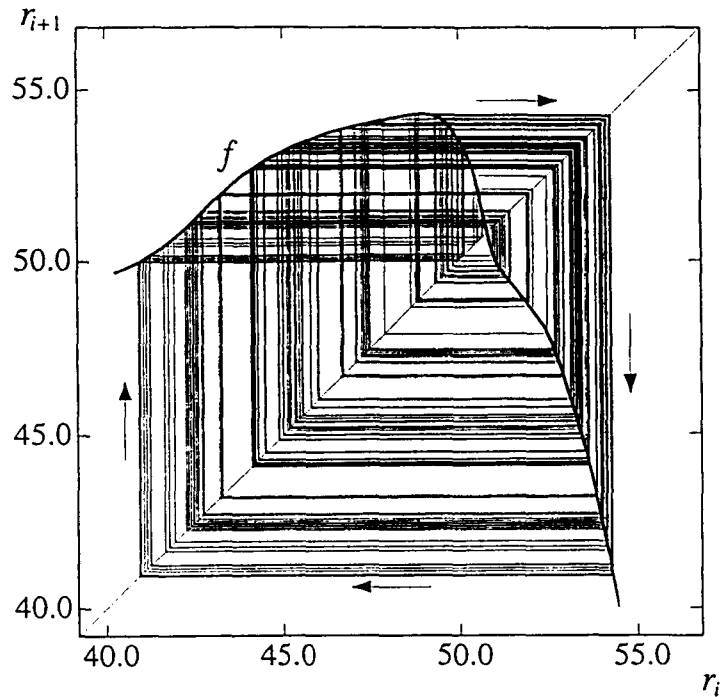


図 3-20: カオスのバースト放電が生じるときの f と状態点の軌跡.

スト放電から、理論的には無限大回の周期倍分岐を経て出現する。各周期倍分岐点では、安定不動点は $\lambda = -1$ になっている。

軌道は“不動点に接近し、接近しすぎると不動点から離れ、離れすぎると再び接近する”ということを繰り返しながら、図上を黒く塗りつぶしていく。この様相は“*homoclinicity to a chaotic saddle*”[72]と呼ばれ、カオスの研究にとって重要な概念であるが、本研究ではそこまで行わない。

接線分岐 図 3-21 に、接線分岐 ($I_{ext} \simeq -2.42[\text{nA}]$) のときの 1 次元写像と状態点の軌跡を示す。 f^3 上の 3 点 A, B, C で 45 度線と接する。そこでは、 $\lambda = 1$ である。 I_{ext} 値がこの値から少しでも増加すると接点は消滅するが、チャンネルと呼ばれる f^3 が 45 度線に非常に接近した形状が生成される。軌道がこのチャンネルに入り込むと、すぐにはそこから出てくることができず、結果として、殆ど“1 活動相に 3 回興奮するバースト放電(ただし周期は少しずつずれる)”が出現し、時折、それが“欠ける”という間欠性カオスが観察されるようになる。

1 活動相に 3 回興奮するバースト放電 図 3-22 に、1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電 ($I_{ext} = -2.6[\text{nA}]$) のときの 1 次元写像 ((a) f , (b) f^3) と状態点の軌跡を示す。接線分岐により安定不動点と不安定不動点対になって現れる(図 3-22(b)).

3 変数簡約化モデルは、8 変数モデル、7 変数モデル、4 変数モデルの分岐構造をほぼ定量的あるいは定性的に保存するモデルなので、3 変数簡約化モデルの 1 次元写像から確認された周期倍分岐、接線分岐は、4 変数モデル、7 変数モデル、8 変数モデルでも生

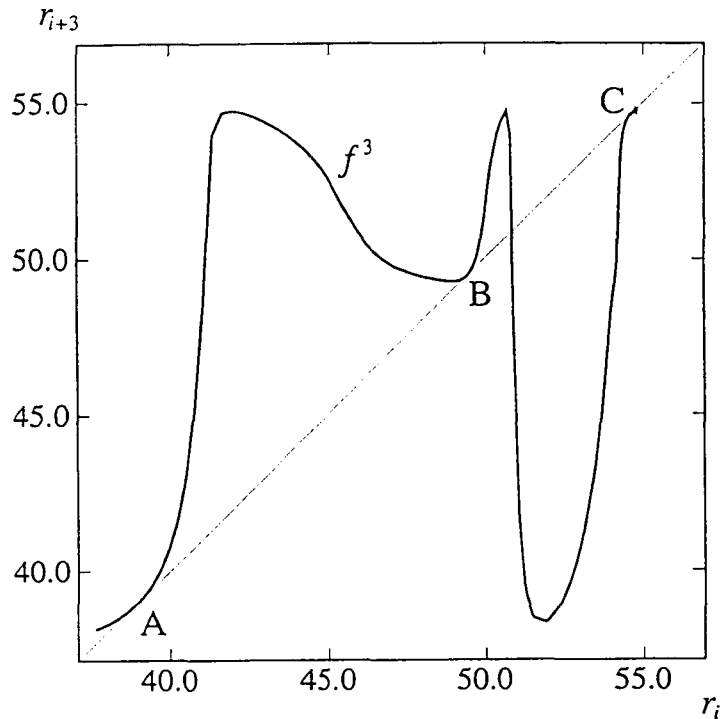


図 3-21: 接線分岐が生じるときの f^3 の形状. f^3 は 3 点 A, B, C で 45 度線と接する.

じていると解される.

3.5.5 カオス的なバースト放電の消滅と双安定なバースト放電の出現

本節では, 3 変数簡約化モデルが示すバースト放電が, Na^+ チャンネルの最大コンダクタンス g_{Na} の値を小さくすることによって消滅し, 異なる周期を持つバースト放電が双安定になるようなシステムが出現することを示す.

図 3-23(a)~(f) に, g_{Na} の値を小さく変化させたときの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図を示す. 元の値は $60.0 \mu\text{S}$ である. (a), (b), (c), (d), (e), (f) は, それぞれ $g_{\text{Na}} = 50.0 [\mu\text{S}]$, $41.0 [\mu\text{S}]$, $37.0 [\mu\text{S}]$, $34.0 [\mu\text{S}]$, $33.0 [\mu\text{S}]$, $32.0 [\mu\text{S}]$ のときの 1-パラメータ分岐図であり, (a), (b) における図中の影の領域 (区間 AB) は, カオスを含む周期の長いバースト放電が現れる I_{ext} の範囲を表し (図 3-6 における “c” に対応), (c)~(e) におけるそれは, 1 活動相に 2 回興奮する周期的バースト放電 (以後, 2 周期解) と 3 回興奮する周期的バースト放電 (以後, 3 周期解) が双安定になる I_{ext} の範囲を表す. g_{Na} の値の減少に伴い, カオス的なバースト放電が現れる I_{ext} の範囲が小さく変化し, やがて消滅する ((b) と (c) の中間). さらに g_{Na} の値が減少すると, 2 周期解と 3 周期解が接線分岐を境界を持った双安定な状態が出現する. このとき, 3.5.4 節で導入した 2 次元ポアンカレ断面の上で, それぞれの吸引領域が, r 軸と平行して交互に縞模様に見える. やがて, 3 周期解における 2 番目に振幅の大きい活動電位の振幅が小さくなり, 消滅し, 3 周期解は 2 周期解と定性的に同

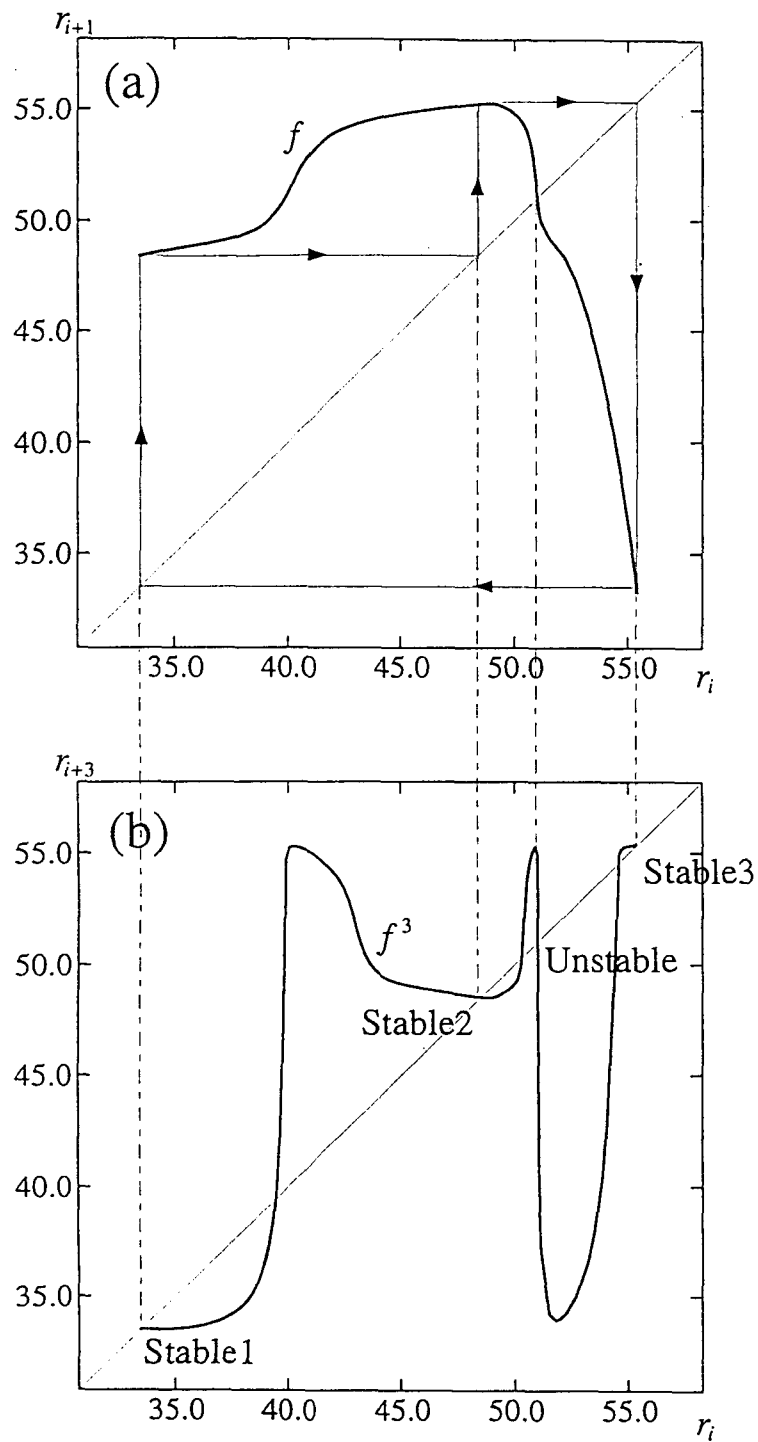


図 3-22: 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電時 ($I_{ext} = -2.6[\text{nA}]$) の (a)1 次元写像 f と定常状態における 3 周期解, (b)1 次元写像 f^3 と状態点の軌跡.

じ振舞いとなる(このとき, (e) から, 3周期解の残りの活動電位の振幅は2周期解のそれらと連続的につながるように見える). これら一連の変化を概念図としてまとめたものが, 図 3-23の右側の図である. “b” は “2” と “3” が双安定になる領域を表す. “c” の領域では, いくつかの接線分岐と理論的には無限大の数の周期倍分岐(いずれも図示していない)が存在し, これらは曲線 A と B が “交わる” 分岐点((b) と (c) の中間)に全て収束するはずである. ここで生じる分岐を調べることはカオスの生成に関連して重要であるが, 本研究ではまだ至っていない. また, 曲線 A が B に衝突する点では, period-adding 現象 [65, 42] が生じているが, この分岐点の性質も明らかではない. この2つの余次元 2 の分岐点(組織化中心)の性質を明らかにすることは今後の課題である.

3.6 まとめ

本章を通じて, 8変数で記述されたイソアワモチのペースメーカー細胞モデルのダイナミクスは, 定量的に3変数モデルで再現できることが示された. Kepler の簡約化法を適用すると4変数までしか簡約化できなかった. しかし, イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの等価電位 V_h, V_n, V_m の時間スケールが非常によく似ているために, 修正された Kepler の簡約化法が適用可能になり, 3変数まで簡約化できた. これは, 2.5.2節でも述べたように,

$$(h, n \text{ の時定数}) = 10 \times (m \text{ の時定数}), \quad (\text{Hodgkin-Huxley の設定}) \quad (3.114)$$

$$(m_s \text{ の時定数}) = 10 \times (m \text{ の時定数}), \quad (\text{林-石塚の設定}) \quad (3.115)$$

に基づく予想される結果である.

ここで次のことに注意する. 3変数簡約化モデルは, 実験可能なパラメータの範囲において8変数モデルが示すダイナミクスや分岐構造を定量的に再現し, 実験不可能なパラメータ範囲においては定性的にダイナミクスや分岐構造を再現するモデルである. すなわち, イソアワモチのペースメーカー細胞の実験結果から見れば, 8変数モデル, 3変数簡約化モデルは, とともに神経興奮現象を良く説明するモデルである. ただし, 両モデルが所有する性質は異なる. 8変数モデルは, 式の構造が Hodgkin-Huxley の実験に基づいて記述されており, 現在では生理学的な対応関係においてその右に出るものはない. だが, 多変数ゆえに解析の観点からは “良い” 力学系モデルとは呼びにくいという短所を同時に合わせ持つ. 一方, 3変数モデルは解析の観点からは “良い” 力学系モデルであり, ダイナミクスの再現に最低限必要な変数の数で記述されることもあって, その本質(時定数の異なる3種のダイナミクス等)を明らかにする. だが, Hodgkin-Huxley の実験に基づいて得られるモデルではないため, 変数の生理学的意味が逆に見えてこないという短所を持つ(例: 等価電位). 両モデルは, 神経興奮現象と力学系のダイナミクスとの架

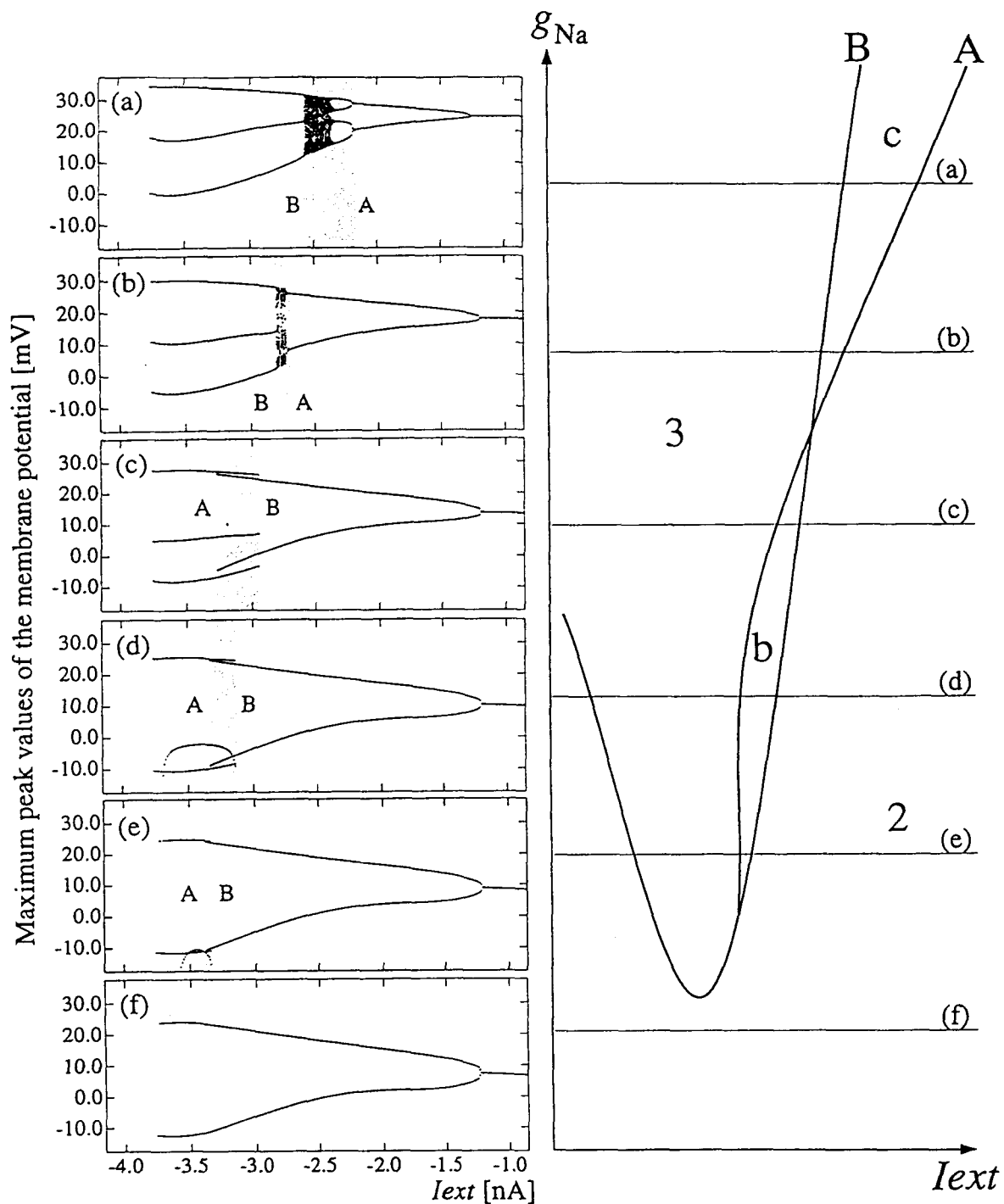


図 3-23: (a)~(f) $g_{Na} = 50.0[\mu S], 41.0[\mu S], 37.0[\mu S], 34.0[\mu S], 33.0[\mu S], 32.0[\mu S]$ のときの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図. 影の領域は, (a)~(b) カオスを含む周期の長いバースト放電 (1 活動相に 2,3 回興奮する周期的バースト放電を除く), (c)~(e) 1 活動相に 2,3 回興奮する周期的バースト放電の双安定を表す. A は 1 活動相に 2 回興奮するバースト放電が分岐 ((a)(b) 周期倍分岐, (c)(d)(e) 接線分岐) する I_{ext} の値を, B は 1 活動相に 3 回興奮するバースト放電が接線分岐する I_{ext} の値を表す. 右側の図は (I_{ext}, g_{Na}) の 2-パラメータ分岐図の概念図を表す. “2”, “3”, “b”, “c” は, それぞれ 1 活動相に 2 回, 3 回興奮する周期的バースト放電, それらが双安定, カオスを含む周期の長いバースト放電が現れる領域を表す.

橋として位置づけられるが、8変数モデルは生理学に近いモデルであり、3変数モデルは力学系解析に優しいモデルであると言える。

簡約化に関連して、次のような疑問が提起される。何故、神経細胞は生理学的知見に基づいて多変数(あるいは多次元)で記述されるのに、それよりは低い次元のダイナミクスを示すのであろうか。この神経細胞の“冗長性”から、モデルの簡約化を理解する試み—というよりは“遊び”に近いかもしれない—をしてみよう。一般に冗長度(Redundancy) r は情報理論において、以下のように定義される用語である。

$$r = 1 - \frac{H(X)}{H_{max}(X)} = \frac{H_{max}(X) - H(X)}{H_{max}(X)}, \quad (3.116)$$

ここで、 $H(X)/H_{max}(X)$ は情報源の相対エントロピーで、 $H_{max}(X)$ は最大エントロピーである。一方、エントロピーは熱力学から(自由)エネルギーと等価であることが知られるので、上式の冗長度はエネルギーの冗長性を表現しているとも言える。分子生物学の分野では、例えば視覚系のロドプシンの光化学反応において、微視的なエントロピーの、伝達量としての(非平衡の熱力学の論理としての)特質を把握する試みが行われているようである[69]。さらに文献[69]では、このアイデアをイオンチャネル開閉のダイナミクスまで発展させようとする。本論文における力学系モデルの簡約化は、イオンチャネルのゲート変数が“時間スケール”という観点において冗長性を持つことを明らかにしてきた。分子生物学における伝達量としてのエントロピーがより明らかになると共に、情報理論における冗長度を介在して、“神経細胞モデルの簡約化と冗長性”が本論文とは別の視点から議論されると神経細胞のダイナミクスの理解がより深まると解されるのであるが、これは著者の無知と浅学から発展した掴み所のない夢かもしれない。

さて、本章で取り扱った第1簡約化について、もう少し考察を加えておく。Keplerの簡約化法は平衡点の位置を完全に保存する方法であったが、変数定数化法は平衡点の位置を定量的に保存しなかった。これは、ゲート変数 n_r を0に設定したために、異常整流 K^+ 電流そのものがモデルから除去されたためである。平衡点の位置を定量的に保存する目的のために、第1簡約化の改善を吟味してみよう。

Keplerの簡約化法が平衡点の位置を完全に保存する理由は、等価電位への変換が、平衡点を求める際に使う式： $x = x_\infty(V)$, ($x = m, h, n, \dots$)を利用したものだからである。そこで、単に $n_r = 0$ と近似するのではなく、 $n_r = n_{r\infty}(V)$ と近似すればどうだろうか。 V を膜電位とすると、これは変数 m の変換： $m = m_\infty(V)$ と同一になってしまい、その意味から n_r は素早く V に追随することになってしまう。実際、 n_r はそうではないし、変換そのものが V に素早く追随することを意味する訳ではない。

図3-24に、 V に対する $n_{r\infty}$ を示す。膜電位や等価電位の振幅は最大約100mVで、その範囲は $-70[\text{mV}] < V < 50[\text{mV}]$ である。図3-24から明らかのように、その範囲にあって、 $n_{r\infty}$ は殆ど0である(m_∞ はそうではない)。よって、一般的に x_∞ の形状に依存した

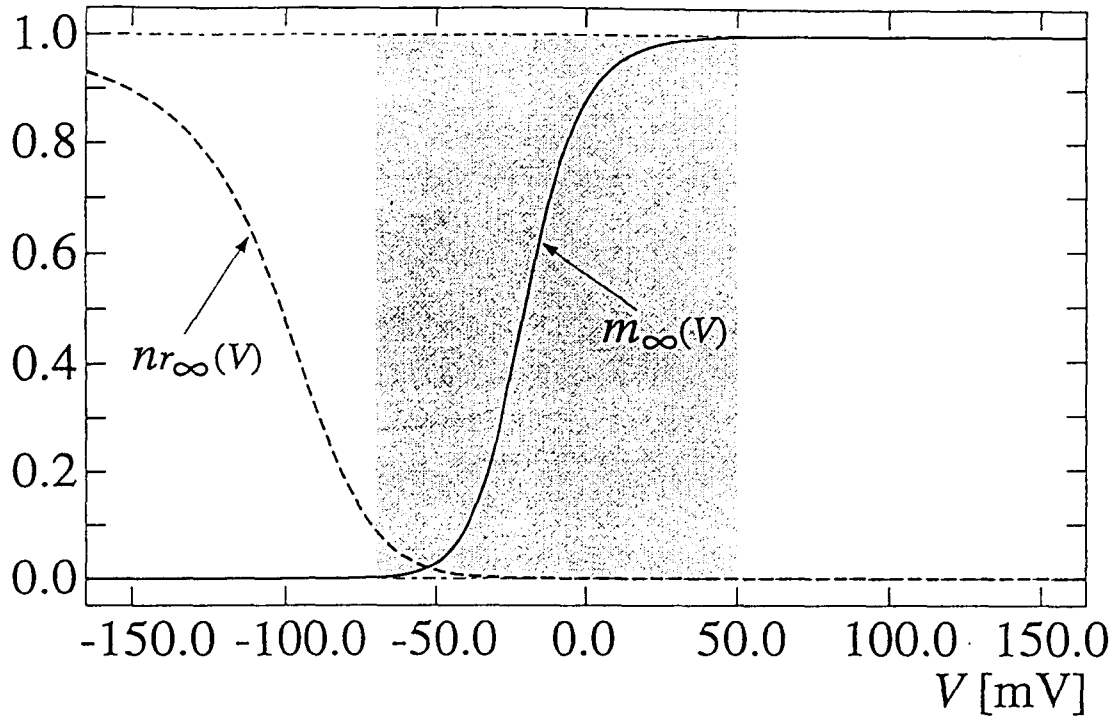


図 3-24: (a) 関数 $n_{r\infty}(V)$ の形状. (b) 関数 $m_{\infty}(V)$ の形状. 横軸は V を表す. 活動電位の振幅 ($-70[\text{mV}] < V < 50[\text{mV}]$) が影の領域である.

近似の仕方:

$$n_r = n_{r\infty}(v), \quad (v = V, V_m, V_h, V_n, \dots) \quad (3.117)$$

を利用することで, 平衡点の位置を完全に保存する第 1 簡約化が望めるだろう. ここで, v は V に限らず, 等価電位のどれを用いてもよい.

また今回得られた 3 変数簡約化モデルは, 元のモデルの分岐構造, 平均興奮率をほぼ定量的に保存するモデルであったが, 振幅は元のモデルより小さく変化した. もし, 振幅も保存するモデルを得る場合に, $C_x = 26.0[\text{nF}]$, $C_y = 100.0$, $C_z = 72.0$ と膜容量や等価電位の時定数を修正すれば良いことがシミュレーションから確認されたが, その理由が明らかではないので掲載していない. これは今後の課題である.

第 4 章

固有値解析による簡約化の検証

4.1 はじめに

第 3 章では、8 変数で記述された軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞モデルを、

1. 他に比して殆ど振動することがない変数 n_r を或る値で固定する (第 1 簡約化) ことで 7 変数モデルに簡約化,
2. Kepler の簡約化法の適用 (第 2 簡約化) により、4 変数モデルに簡約化,
3. Kepler の簡約化法を修正し—すなわち反相乗作用変数を結合し—, さらに分岐図を用いて時定数を修正すること (第 3 簡約化) で 3 変数モデルに簡約化,

した。段階的に得られた 3 つの簡約化モデル (7 変数モデル, 4 変数モデル, 3 変数モデル) は、元のモデル (8 変数モデル) の分岐図, 平均興奮率をより良く再現するように構築されている。

13 変数で記述された甲殻類の腹部神経節 LP 細胞モデルを、Kepler の簡約化法を適用して 7 変数まで簡約化することに成功した Golomb ら [29] は、簡約化モデルが所有しなければならない特性 —このことは簡約化法が“理想的”でなければならないことも暗示するが— として、以下のような基準を提示している。

1. The reduced model has the same qualitative behaviors as the reference model. For example, if the reference model can show quiescent, tonic or bursting behavior, depending on its parameters, the reduced model should do the same.
2. The regions yielding different types of dynamical behavior in the reference model are mapped to the regions with the same types of behavior by the functions which relate the parameters of the reduced model to those of the reference model. In particular, the bifurcation sets that form the boundaries of these regions are mapped to each other by the functions which map parameters of the reference model to parameters of the reduced model.

3. Within corresponding regions of the parameter spaces, the dynamic behaviors of the reference and reduced model are similar. In the quiescent regime, the steady-state voltages should be the same. In the periodic regime, the amplitudes and frequencies of the function $V(t)$ should be the same for equivalent points in parameter spaces. Hence, a change in the parameter values due to external input or the neurotransmitters will yield the same change in the dynamics. In a bursting regime, the reduced model should also present the same number of action potentials per burst.

少し長いが原文をそのまま引用した。1. は、元のモデルが呈する全ての振舞いを簡約化モデルが再現しなければならないことを要求している。元のモデルが活動電位を呈するならば、簡約化モデルもそうでなければならない。ここでは、パラメータの値、モデルが呈する静止電位の値、活動電位の振幅といった定量的なことまでは要求しない。その意味で、1. は最低基準である。2. では、元のモデルと簡約化モデルが構成するパラメータ空間に、1対1の上への写像関係が成立しなければならないことを示す。これは、1. を数学的に言い換えた表現であると言えよう。3. は、2. における1対1の上への写像にさらに連続な写像でなければならないことを強調する。例えば、パラメータの連続的な変化に対して、元々のモデルが呈する振舞いが静止電位、活動電位列、静止電位の順で現れるならば、簡約化モデルの同じパラメータの連続的な変化に対しても、そうでなければならない。また、モデルが呈する静止電位の値、活動電位の振幅等も定量的に保存されねばならない。その意味で3. は“強い”基準である。

第3章の結果は、上述の基準を十分に満たす結果であると著者は考える(ただし、コントロールパラメータを I_{ext} だけに絞った観点からであり、さらに実験で可能な範囲であることを忘れてはならない)。しかし、単に上述の基準をクリアしたということだけからでは、簡約化の本質を理解したことにはならないだろう。簡約化モデルが元のモデルのダイナミクスを保存するのは何故なのか。Keplerら [45]はこの点を明らかにしていない。これを理論的に解明することが本章の課題である。

この目的のため、まず平衡点近傍の局所的なダイナミクスとその分岐を、固有値解析を通して明らかにする。線形化された元のモデルの、簡約化によって除去される固有値(あるいは固有ベクトル)がどのような性質を持つものかを調べることで、残された固有値で張られる部分空間—線形化された簡約化モデルが張る空間—を明らかにする。特に、本研究で主に使用した Kepler の簡約化法がモデルのダイナミクスを保存する原因について考察する。

4.2 Hodgkin-Huxley 型方程式の線形化

本節では、イソアワモチのペースメーカー細胞モデルに限らず、一般的に HH 型方程式を取り扱う。HH 型方程式は、式 (2.34), 式 (2.35)(あるいは式 (3.25), 式 (3.26)) で記載した。ここで、 $\mathbf{x} = (x_1 (= V) x_2 \dots x_n)^T$ とする (記号 T は転置を意味する)。

HH 型方程式の左辺を 0 としたとき、すなわち、変数 \mathbf{x} の時間変化が 0 のとき、

$$I_{ext} = \sum_{ion=1}^m I_{ion}(V, \{x_g\}), \quad (4.1)$$

$$x_g = x_{g\infty}(V), \quad (4.2)$$

を満たす $\mathbf{x}^* = (x_1^* (= V^*), x_2^*, \dots, x_n^*)^T$ は平衡点と呼ばれる。

HH 型方程式のヤコビ行列と固有方程式 平衡点 $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$ の近傍で線形化することにより、

$$\Delta \dot{\mathbf{x}} = \Gamma^{(n)}(\mathbf{x}^*) \Delta \mathbf{x}, \quad (\Delta \mathbf{x} = \mathbf{x} - \mathbf{x}^*) \quad (4.3)$$

を得る。 $\Gamma^{(n)}$ はヤコビ行列である：

$$\Gamma^{(n)}(\mathbf{x}^*) = \begin{pmatrix} \alpha_{11}(\mathbf{x}^*) & \alpha_{12}(\mathbf{x}^*) & \alpha_{13}(\mathbf{x}^*) & \dots & \alpha_{1n}(\mathbf{x}^*) \\ \alpha_{21}(\mathbf{x}^*) & \alpha_{22}(\mathbf{x}^*) & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{31}(\mathbf{x}^*) & 0 & \alpha_{33}(\mathbf{x}^*) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ \alpha_{n1}(\mathbf{x}^*) & 0 & \dots & 0 & \alpha_{nn}(\mathbf{x}^*) \end{pmatrix}. \quad (4.4)$$

その成分は、

$$\alpha_{11}(\mathbf{x}^*) = -\frac{1}{C_V} \sum_{ion=1}^m I_{ion}(V^*, \{x_g^*\}), \quad (4.5)$$

$$\alpha_{1g}(\mathbf{x}^*) = -\frac{1}{C_V} \sum_{ion=1}^m \frac{\partial I_{ion}}{\partial x_g}(V^*, \{x_g^*\}), \quad (4.6)$$

$$\alpha_{g1}(\mathbf{x}^*) = \frac{x'_{g\infty}(V^*)}{C_g \tau_g(V^*)}, \quad (4.7)$$

$$\alpha_{gg}(\mathbf{x}^*) = -\frac{1}{C_g \tau_g(V^*)} < 0, \quad (4.8)$$

で与えられる。ここで、 C_V は膜容量、 I_{ion} はイオン電流、 $C_g \tau_g$ はゲート変数の時定数、 $x_{g\infty}$ はゲート変数の定常値を表す。

$\Gamma^{(n)}$ の固有値 λ は、固有方程式 $\chi^{(n)}(\lambda) = |\Gamma^{(n)} - \lambda I| = 0$ の解として与えられる。 I は $n \times n$ 単位行列を表す。 $n \geq 3$ に対して $\chi^{(n)}$ は：

$$\chi^{(n)}(\lambda) = \prod_{j=1}^n (a_{jj} - \lambda) - \sum_{h=2}^n [a_{1h} a_{h1} \prod_{j \neq 1, h} (a_{jj} - \lambda)], \quad (4.9)$$

である (C章参照). 以後, $\chi^{(n)}$ の右辺に関しては, $j = 1, 2, \dots, h = 2, 3, \dots$ とする. 変換された HH 型方程式のヤコビ行列と固有方程式 3.3節では, ゲート変数 x_g を等価電位 V_g に変換した形を用いることで, 各ゲート変数が膜電位と同じオーダー (もしくは単位) で評価できることを知った. さらにシステムの平衡点は,

$$(x_1^*(= V^*), x_2^*, \dots, x_n^*)^T = (V^*, V^*, \dots, V^*)^T, \quad (4.10)$$

であった. 平衡点の各成分が同じ値を持つようになるので, 解析の都合上で便利である. さらに,

$$a_{g1} = \frac{1}{C_g \tau_g(V^*)} = -a_{gg} > 0, \quad (4.11)$$

となるので, ヤコビ行列の成分も簡潔に纏められる. 以下に, 等価電位を用いた場合のヤコビ行列とその成分を示す:

$$J^{(n)}(V^*) = \begin{pmatrix} a_{11}(V^*) & a_{12}(V^*) & a_{13}(V^*) & \dots & a_{1n}(V^*) \\ -a_{22}(V^*) & a_{22}(V^*) & 0 & \dots & 0 \\ -a_{33}(V^*) & 0 & a_{33}(V^*) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ -a_{nn}(V^*) & 0 & \dots & 0 & a_{nn}(V^*) \end{pmatrix}, \quad (4.12)$$

$$a_{11}(V^*) = -\frac{1}{C_V} F(V^*, \dots, V^*), \quad (4.13)$$

$$a_{1g}(V^*) = -\frac{1}{C_V} \frac{\partial F}{\partial V_g}(V^*, \dots, V^*), \quad (4.14)$$

$$a_{gg}(V^*) = \frac{\partial f_g}{\partial V_g}(V^*, V^*) = -\frac{1}{C_g \tau_g(V^*)} < 0, \quad (4.15)$$

また, 固有方程式の左辺は

$$\chi^{(n)}(\lambda) = \prod_{j=1}^n (a_{jj} - \lambda) + \sum_{h=2}^n [a_{1h} a_{hh} \prod_{j \neq 1, h} (a_{jj} - \lambda)], \quad (n \geq 3) \quad (4.16)$$

である. ここで, V^* は平衡点の各成分の値であるが, 同時に I_{ext} に関するパラメータであることに注意する. I_{ext} の微分方程式への関わり方から, I_{ext} はヤコビ行列では陽に現れず, V^* を通して間接的に現れる. V^* から I_{ext} への変換は,

$$I_{ext} = \sum_{ion=1}^m I_{ion}(V^*, \{x_{g\infty}(V^*)\}), \quad (4.17)$$

である. 本章では, 解析の都合上, ゲート変数を等価電位に変換した方程式を取り扱う. この変換は単なる基底変換なので, システムの固有値, 固有ベクトルには全く影響を与えない.

HH 方程式 (4 変数モデル) の場合,

- イオンチャネルの数 $i = 3$ (fast Na⁺, fast K⁺ and leakage)
- 膜電位 $V(g = 1)$ を除く, 等価電位の数 $g = 2$ から $g = 4$ までの計 3 つ (V_m, V_h and V_n)

であり, ヤコビ行列は 4×4 の正方行列である (すなわち $n = 4$).

一方, イソアワモチのペースメーカー細胞モデル (8 変数モデル) の場合,

- イオンチャネルの数 $i = 6$ (fast Na⁺, fast K⁺, slow Na⁺, slow K⁺, leakage and inward rectifier K⁺)
- 膜電位 $V(g = 1)$ を除く, 等価電位の数 $g = 2$ から $g = 8$ までの計 7 つ ($V_m, V_h, V_n, V_{m_s}, V_{h_s}, V_{n_s}$ and V_{n_r})

であり, ヤコビ行列は 8×8 の正方行列である (すなわち $n = 8$).

簡約化された HH 型方程式のヤコビ行列と固有方程式 Kepler の簡約化法の適用による p 変数簡約化 HH 型方程式の線形化について考える. ヤコビ行列とその成分は,

$$J^{(p)}(V^*) = \begin{pmatrix} a_{11}^R(V^*) & a_{12}^R(V^*) & a_{13}^R(V^*) & \dots & a_{1p}^R(V^*) \\ -a_{22}^R(V^*) & a_{22}^R(V^*) & 0 & \dots & 0 \\ -a_{33}^R(V^*) & 0 & a_{33}^R(V^*) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ -a_{pp}^R(V^*) & 0 & \dots & 0 & a_{pp}^R(V^*) \end{pmatrix}, \quad (4.18)$$

$$a_{11}^R(V^*) = \rho_1 \sum_{\mu=1}^{n_1} a_{1\mu}, \quad (4.19)$$

$$a_{1k}^R(V^*) = \rho_1 \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} a_{1i_k}, \quad (k = 2, \dots, p) \quad (4.20)$$

$$a_{kk}^R(V^*) = \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} a_{pp} < 0, \quad (k = 2, \dots, p) \quad (4.21)$$

となる. ここで式 (4.19)~式 (4.21) では, 平衡点において,

$$I_{ext} - F(V^*, \{V^*\}) = 0, \quad (4.22)$$

$$f_{i_k}(V^*, V^*) = 0, \quad (4.23)$$

となることを用いた. 同様に, 固有方程式 $\chi^{(p)}$ は以下のように与えられる:

$$\chi^{(p)} = \prod_{j=1}^p (a_{jj}^R - \lambda) + \sum_{h=2}^p [a_{1h}^R a_{hh}^R \prod_{j \neq 1, h} (a_{jj}^R - \lambda)]. \quad (4.24)$$

4.3 Kepler の簡約化法適用の条件

Kepler ら [45] は、彼らの簡約化法適用に際して、重み係数 ρ の評価と同時に導出される条件を提示した。本節では、その条件を導く。式 (3.39) を式 (3.36) に代入し、 δ_{i_k} の項を取り出す：

$$\rho_{i_k} \frac{\partial f_{i_k}}{\partial V_{i_k}} + \eta_1 \rho_{i_k} = 0, \quad (4.25)$$

i_k に関して $n_{k-1} + 1$ から n_k まで和をとると、 $\sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} = 1$ より、

$$\eta_1 = - \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} \frac{\partial f_{i_k}}{\partial V_{i_k}}, \quad (4.26)$$

を得る。式 (4.26) を式 (4.25) に代入して、 $\rho_{i_k} \neq 0$ であることを利用すると、

$$\frac{\partial f_{i_k}}{\partial V_{i_k}} - \sum_{j_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{j_k} \frac{\partial f_{j_k}}{\partial V_{j_k}}, \quad (4.27)$$

を得る。ここでは平衡点近傍 ($\partial f_{i_k}/\partial V_{i_k} = -1/C_{i_k} \tau_{i_k}$) において式 (4.27) が 0 になることを考え、

$$\left| \left(\sum_{j_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \frac{\rho_{j_k}}{C_{j_k} \tau_{j_k}} \right) - \frac{1}{C_{i_k} \tau_{i_k}(V^*)} \right| \ll 1, \quad (n_{k-1} < i_k \leq n_k, \quad k = 2, \dots, p) \quad (4.28)$$

が得られる。文献 [45] では、式 (4.34) の左辺が $\sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} 1/C_{i_k} \tau_{i_k}(V^*)$ で規格化されるが、本論文では特にそうはしないでおく。

式 (3.39) を式 (3.36) に代入し、 δ_μ の項を取り出すと：

$$\eta_2 \rho_1 + \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} \frac{\partial f_{i_k}}{\partial V_1} = 0, \quad (4.29)$$

$$\eta_2 \rho_\mu = 0, \quad (\mu \neq 1) \quad (4.30)$$

を得る。式 (4.29)、式 (4.30) を辺々加えて、

$$\eta_2 = - \sum_{i_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{i_k} \frac{\partial f_{i_k}}{\partial V_1}, \quad (4.31)$$

を得る。式 (4.31) を式 (4.29)(あるいは式 (4.30)) に代入すると、 $\rho_1 = 1$ (あるいは $\rho_\mu = 0$ ($\mu = 2, \dots, n_1$)) となる。式 (4.32) から、

$$|\rho_\mu| = \left| \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right| / \left(\sum_{\mu=1}^{n_1} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} - \frac{C_V}{C_\mu \tau_\mu} \right) < \left| \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right| / \left(- \frac{C_V}{C_\mu \tau_\mu} \right), \quad (4.32)$$

であり、故に、

$$\left| \frac{C_\mu \tau_\mu}{C_V} \frac{\partial F}{\partial V_\mu} \right| \ll 1. \quad (\mu = 2, \dots, n_1) \quad (4.33)$$

式(4.28)は、等価電位同士の結合において、それら時定数が非常に近い値を採らねばならないことを示している。また式(4.33)では、 $\partial F / \partial V_\mu \simeq 0$ あるいは $C_\mu \tau_\mu \simeq 0$ であることを示している。式(4.28)、式(4.33)をヤコビ行列の要素で置き換えると次のようになる：

$$\left| \left(\sum_{j_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{j_k} a_{j_k j_k} \right) - a_{i_k i_k} \right| \ll 1, \quad (n_{k-1} < i_k \leq n_k, \quad k = 2, \dots, p) \quad (4.34)$$

$$\frac{1}{C_V} \left| \frac{a_{1\mu}}{a_{\mu\mu}} \right| \ll 1, \quad (\mu = 2, \dots, n_1) \quad (4.35)$$

4.4 双曲型平衡点の固有値の評価

本節では、双曲型平衡点の固有値がKeplerの簡約化法によってどのように再現され、また除去されるのかを調べる。

4.4.1 Keplerの簡約化法適用の条件が完全に満たされる場合

先ず、式(4.28)が完全に満たされるとしよう。このとき、式(4.34)より、

$$\left| \left(\sum_{j_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{j_k} a_{j_k j_k} \right) - a_{i_k i_k} \right| = 0 \iff a_{i_k i_k} = \sum_{j_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{j_k} a_{j_k j_k}, \quad (4.36)$$

を得る。全ての i_k に対して式(4.36)が満たされるので、このとき、

$$a_{n_{k-1}+1 \ n_{k-1}+1} = a_{n_{k-1}+2 \ n_{k-1}+2} = \dots = a_{n_k \ n_k} = \sum_{j_k=n_{k-1}+1}^{n_k} \rho_{j_k} a_{j_k j_k} \equiv \gamma_k < 0, \quad (4.37)$$

が成立する。次に、式(4.35)が完全に満たされることに対して、 $a_{\mu\mu}$ は有限の値で $a_{1\mu} = 0$ であるとしよう。HH方程式では、これは $m'_\infty(V) = 0$ に対応するので、状態点が静止電位近傍にあることを意味する。また式(3.50)をヤコビ行列の成分で表記すると、

$$-\frac{\rho_1}{C_V} \left(a_{11} + \sum_{\mu=2}^{n_1} a_{1\mu} \right) + \frac{a_{11}}{C_V} + \sum_{\nu=2}^{n_1} \frac{a_{1\nu} a_{\nu\nu}}{C_V a_{\nu\nu} - \frac{\rho_1}{C_V} \left(a_{11} + \sum_{\mu=2}^{n_1} a_{1\mu} \right)} = 0, \quad (4.38)$$

となり、 $a_{1\mu} = 0$ を代入すると $\rho_1 = 1$ を得る。

次のような変換を考える：

$$\varphi = V_1, \quad (4.39)$$

$$\psi_\kappa = \sum_{j_\kappa=n_{\kappa-1}+1}^{n_\kappa} \rho_{j_\kappa} V_{j_\kappa}, \quad (\kappa = 2, \dots, p) \quad (4.40)$$

$$\phi_\kappa = V_{\kappa-p+1}, \quad (\kappa = p+1, \dots, p+n_1-1) \quad (4.41)$$

$$\delta_\kappa = V_{\kappa-p+1} - \psi_2, \quad (\kappa = p+n_1, \dots, p+n_2-2) \quad (4.42)$$

$$\delta_\kappa = V_{\kappa-p+2} - \psi_3, \quad (\kappa = p+n_2-1, \dots, p+n_3-3) \quad (4.43)$$

$$\delta_\kappa = V_{\kappa-p+3} - \psi_4, \quad (\kappa = p+n_3-2, \dots, p+n_4-4) \quad (4.44)$$

⋮

$$\delta_\kappa = V_{\kappa-p+(p-1)} - \psi_p. \quad (\kappa = \underbrace{p+n_{p-1}-(p-2)}_{=n_{p-1}+2}, \dots, \underbrace{p+n_p-p}_{=n_p=n}) \quad (4.45)$$

ベクトル \mathbf{x}, \mathbf{y} を

$$\mathbf{x} = (V_1 \ V_2 \ \cdots \ V_p \ V_{p+1} \ \cdots \ V_{p+n_1-1} \ V_{p+n_1} \ \cdots \ V_n)^T, \quad (4.46)$$

$$\mathbf{y} = (\varphi \ \psi_2 \ \cdots \ \psi_p \ \phi_{p+1} \ \cdots \ \phi_{p+n_1-1} \ \delta_{p+n_1} \ \cdots \ \delta_n)^T, \quad (4.47)$$

と定義すると、式 (4.39)~式 (4.45) をベクトル表記でもって、

$$\mathbf{y} = Q\mathbf{x}, \quad (4.48)$$

と表せる。ここで Q は変換行列で正則である。このとき、

$$\dot{\mathbf{x}} = J_0^{(n)}\mathbf{x} \iff \dot{\mathbf{y}} = QJ_0^{(n)}Q^{-1}\mathbf{y} \quad (4.49)$$

と書けて、

$$QJ_0^{(n)}Q^{-1} = \left(\begin{array}{c|cc} J_0^{(p)} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \hline A_2 & a_{22} & \mathbf{0} \\ \vdots & \ddots & \mathbf{0} \\ A_{n_1} & \mathbf{0} & a_{n_1 n_1} \\ \hline \mathbf{0} & \mathbf{0} & \begin{array}{ccc} \gamma_2 & & \mathbf{0} \\ & \gamma_2 & \\ & & \ddots \\ & & & \gamma_p \\ \mathbf{0} & & & & \gamma_p \end{array} \end{array} \right), \quad (4.50)$$

と表せる。ここで、 $A_\mu = (-a_{\mu\mu} \ \underbrace{\mathbf{0} \ \cdots \ \mathbf{0}}_{p-1})$ ($\mu = 2, \dots, n_1$) である。よって、

$$\chi_0^{(n)}(\lambda) = \prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \lambda) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - \lambda)^{n_k - n_{k-1} - 1} \chi_0^{(p)}(\lambda), \quad (4.51)$$

は自明である。

式(4.50)は、簡約化モデルのダイナミクスが元のモデルのダイナミクスを $p(< n)$ 次元不変部分空間に制限したものと等価であることを示している。同時に、簡約化によって除去される(実)固有値が常に負の値 $a_{\mu\mu}$ ($\mu = 2, \dots, n_1$), γ_k ($k = 2, \dots, p$) と等しくなることを意味している。固有値が正の値を採らず、常に負の値であり続けることは、その固有空間においてはダイナミクスの変化(分岐)が生じないことを意味する。

例：HH 方程式への適用 例えば、4変数 HH 方程式の場合、

$$\varphi = \rho_v V + \rho_m V_m, \quad (4.52)$$

$$\psi = \rho_h V_h + \rho_n V_n, \quad (4.53)$$

のように結合されるので、式(4.34)、式(4.35)が完全に満たされると、

$$\varphi = V, \quad (4.54)$$

$$\psi = \rho_h V_h + \rho_n V_n, \quad (4.55)$$

$$\phi = V_m, \quad (4.56)$$

$$\delta = V_h - \psi = (1 - \rho_h)V_h - \rho_n V_n = \rho_n(V_h - V_n), \quad (4.57)$$

となる。行列 Q は：

$$Q = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho_h & \rho_n \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho_n & -\rho_n \end{pmatrix}, \quad (4.58)$$

で与えられる。このとき、逆行列 Q^{-1} は：

$$Q^{-1} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & -\rho_h/\rho_n \end{pmatrix}, \quad (4.59)$$

である。ヤコビ行列：

$$J_0^{(4)} = \begin{pmatrix} a_{11} & 0 & a_{13} & a_{14} \\ -a_{22} & a_{22} & 0 & 0 \\ -\gamma_2 & 0 & \gamma_2 & 0 \\ -\gamma_2 & 0 & 0 & \gamma_2 \end{pmatrix}, \quad (4.60)$$

を用いて、

$$\dot{x} = J_0^{(4)} x \iff \dot{y} = Q J_0^{(4)} Q^{-1} y \quad (4.61)$$

と書けて,

$$QJ_0^{(4)}Q^{-1} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{13} + a_{14} & 0 & 0 \\ -\gamma_2 & \gamma_2 & 0 & 0 \\ -a_{22} & 0 & a_{22} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \gamma_2 \end{pmatrix}, \quad (4.62)$$

を得る. ここで, $\gamma_2 = \rho_h a_{33} + \rho_n a_{44}$ である. 小行列:

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{13} + a_{14} \\ -\gamma_2 & \gamma_2 \end{pmatrix} = J_0^{(2)}, \quad (4.63)$$

は, $a_{12} = 0$ ($\rho_1 = 1$)とした簡約化モデルのヤコビ行列であることに注意する. 式(4.62)から,

$$\chi_0^{(4)}(\lambda) = (a_{22} - \lambda)(\gamma_2 - \lambda)\chi_0^{(2)}(\lambda), \quad (4.64)$$

は自明である. ここで, $\gamma_2 = \rho_h a_{33} + \rho_n a_{44} = a_{33} = a_{44}$ である.

4.4.2 Kepler の簡約化法適用の条件が近似的に満たされる場合

次に, 式(4.34), 式(4.35)が近似的に満たされる場合を考える. すなわち, $\varepsilon \equiv (\{\varepsilon_\mu\}, \{\varepsilon_{i_k}\})$, $\varepsilon_\mu = a_{1\mu}$, $\varepsilon_{i_k} = a_{i_k i_k} - \gamma_k$ とする. ε は, 式(4.34), 式(4.35)が理想的に満たされる状態からの誤差を表す. モデルの局所的な解の特性は, 線形化された方程式の固有値によって決定されるので, ε を用いて元のモデルと簡約化モデルの間の固有値の関係を明らかにすることを試みる. ε を導入することによって, 元のモデルのヤコビ行列は:

$$J^{(n)}(V^*) = \begin{pmatrix} a_{11}(V^*) & \varepsilon_2 & \dots & \varepsilon_{n_1} & a_{1 n_1+1} & \dots & a_{1n} \\ -a_{22}(V^*) & a_{22}(V^*) & & & & & \\ \vdots & & \ddots & & & & 0 \\ -a_{n_1 n_1}(V^*) & & & a_{n_1 n_1}(V^*) & & & \\ -(\gamma_2 + \varepsilon_{n_1+1}) & & & & \gamma_2 + \varepsilon_{n_1+1} & & \\ \vdots & & & 0 & & \ddots & \\ -(\gamma_p + \varepsilon_n) & & & & & & \gamma_p + \varepsilon_n \end{pmatrix}, \quad (4.65)$$

となる. 一方, 簡約化モデルのヤコビ行列は:

$$J^{(p)}(V^*) = \begin{pmatrix} \rho_1 \left(a_{11}(V^*) + \sum_{\mu=2}^{n_1} \varepsilon_\mu \right) & \rho_1 \sum_{i_2=n_1+1}^{n_2} a_{1i_2} & \dots & \rho_1 \sum_{i_p=n_{p-1}+1}^{n_p} a_{1i_p} \\ -\gamma_2 & \gamma_2 & & 0 \\ \vdots & & \ddots & \\ -\gamma_p & 0 & & \gamma_p \end{pmatrix}, \quad (4.66)$$

である。式(4.51)から、 ε 導入後の関係：

$$\chi_{\varepsilon}^{(n)}(\lambda) = \prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \lambda) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - \lambda)^{n_k - n_{k-1} - 1} \chi_{\mathbf{0}}^{(p)}(\lambda) + \mathbf{R}(\lambda) \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \quad (4.67)$$

$$\chi_{\varepsilon}^{(p)}(\lambda) = \chi_{\mathbf{0}}^{(p)}(\lambda) + \mathbf{S}(\lambda) \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \quad (4.68)$$

が得られる。ここで、

$$\mathbf{R}(\lambda) = (R_2(\lambda) R_3(\lambda) \cdots R_{n_1}(\lambda) R_{n_1+1}(\lambda) \cdots R_n(\lambda)),$$

$$\mathbf{S}(\lambda) = (S_2(\lambda) S_3(\lambda) \cdots S_{n_1}(\lambda) \underbrace{0 \cdots 0}_{n-n_1 \text{個}})$$

である。また式(4.68)は、

$$\varepsilon = (\varepsilon_2 \varepsilon_3 \cdots \varepsilon_{n_1} \underbrace{0 \cdots 0}_{n-n_1 \text{個}}) \equiv \varepsilon_{\mu}$$

であり、 $\rho_1(\varepsilon_{\mu}) = 1 - O(\varepsilon_{\mu})$ であることを用いて得た。

式(4.67)は、小さな ε に対して次の重要な点を示している。i) ヤコビ行列 $J^{(n)}$ は、 $n-p$ 個の常に負の値を採る固有値 ($a_{\mu\mu}$ と γ_k) を持ち、これらは簡約化によって除去される。ii) もし、 λ が i) 以外の固有値のとき、 $J^{(p)}$ の固有値は $J^{(n)}$ の固有値に近い値を持ち、逆もまたしかりである。これらは、陰関数定理を適用することによって明らかにされる。

簡約化によって除去される固有値の評価 ε を使って固有値を、

$$\lambda = a_{\nu\nu} + c \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \quad c = (c_2 \ c_3 \ \cdots \ c_n), \quad \varepsilon = (\varepsilon_2 \ \varepsilon_3 \ \cdots \ \varepsilon_n)^T, \quad (4.69)$$

$$\lambda = \gamma_{\kappa} + d \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \quad d = (d_2 \ d_3 \ \cdots \ d_n), \quad \varepsilon = (\varepsilon_2 \ \varepsilon_3 \ \cdots \ \varepsilon_n)^T, \quad (4.70)$$

と評価してみよう。ここで、 $2 \leq \nu \leq n_1$ 、 $2 \leq \kappa \leq p$ である。次に、 c と d を ε の 1 次 の項の係数を 0 とすることにより決定する。式(4.67)より、式(4.69)に対して、

$$\begin{aligned} & \chi_{\varepsilon}^{(n)}(a_{\nu\nu} + c \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2)) \\ &= - \left[\left(\prod_{\mu \neq \nu} (a_{\mu\mu} - a_{\nu\nu}) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - a_{\nu\nu})^{n_k - n_{k-1} - 1} \chi_{\mathbf{0}}^{(p)}(a_{\nu\nu}) \right) c + \mathbf{R}(a_{\nu\nu}) \right] \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2) \\ &= 0, \end{aligned} \quad (4.71)$$

を得る。さらに、

$$\prod_{\mu \neq \nu} (a_{\mu\mu} - a_{\nu\nu}) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - a_{\nu\nu})^{n_k - n_{k-1} - 1} \chi_{\mathbf{0}}^{(p)}(a_{\nu\nu}) \neq 0, \quad (4.72)$$

を仮定すると、

$$c = \frac{\mathbf{R}(a_{\nu\nu})}{\prod_{\mu \neq \nu} (a_{\mu\mu} - a_{\nu\nu}) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - a_{\nu\nu})^{n_k - n_{k-1} - 1} \chi_{\mathbf{0}}^{(p)}(a_{\nu\nu})}, \quad (2 \leq \nu \leq n_1) \quad (4.73)$$

を得る. 式(4.69)に対しては, ε の $n_k - n_{k-1}$ 次の項の係数を 0 とすることで d を決定できる ($n_k - n_{k-1} - 1$ 次以下の項の係数は 0 である). ここでは, $n_k - n_{k-1} = 1$ の場合に対して, 答のみを掲載する.

$$d = \frac{R(\gamma_\kappa)}{\prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \gamma_\kappa) \prod_{k \neq \kappa} (\gamma_k - \gamma_\kappa)^{n_k - n_{k-1}} \chi_0^{(p)}(\gamma_\kappa)}, \quad (2 \leq \kappa \leq p) \quad (4.74)$$

例: HH 方程式への適用 HH 方程式を例に挙げて, 固有値を評価してみよう. $\varepsilon = 0$ のとき, 式(4.64)より, 固有方程式 $\chi_0^{(4)}(\lambda) = 0$ は, 解 $\lambda = a_{22} < 0$, $\lambda = \gamma_2 = \rho_h a_{33} + \rho_n a_{44} < 0$ を持つ. これらは簡約化において除去されるべき固有値である. 次に,

$$\lambda = a_{22} + c \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \quad c = (c_2 \ c_3 \ c_4), \quad \varepsilon = (\varepsilon_2 \ \varepsilon_3 \ \varepsilon_4)^T, \quad (4.75)$$

$$\lambda = \gamma_2 + d \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \quad d = (d_2 \ d_3 \ d_4), \quad \varepsilon = (\varepsilon_2 \ \varepsilon_3 \ \varepsilon_4)^T, \quad (4.76)$$

を仮定し, これらが

$$\begin{aligned} \chi_\varepsilon^{(4)}(\lambda) &= (a_{22} - \lambda)(\gamma_2 - \lambda) \underbrace{[(a_{11} - \lambda)(\gamma_2 - \lambda) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2]}_{=\chi_0^{(2)}(\lambda)} \\ &\quad + \varepsilon_2 \underbrace{a_{22}(\gamma_2 - \lambda)^2}_{=R_2(\lambda)} \\ &\quad + \varepsilon_3 \underbrace{(a_{22} - \lambda)[(a_{11} - \lambda)(\gamma_2 - \lambda) + a_{13}(\gamma_2 - \lambda) + a_{14}\gamma_2]}_{=R_3(\lambda)} \\ &\quad + \varepsilon_4 \underbrace{(a_{22} - \lambda)[(a_{11} - \lambda)(\gamma_2 - \lambda) + a_{14}(\gamma_2 - \lambda) + a_{13}\gamma_2]}_{R_4(\lambda)} \\ &\quad + \varepsilon_2 a_{22} [(\gamma_2 - \lambda)(\varepsilon_3 + \varepsilon_4) + \varepsilon_3 \varepsilon_4] \\ &\quad + \varepsilon_3 \varepsilon_4 (a_{11} + a_{13} + a_{14} - \lambda)(a_{22} - \lambda), \end{aligned} \quad (4.77)$$

の解であるとして, ε の 1 次の項の係数が 0 となるように, c, d を評価する. 式(4.75)に対して,

$$\begin{aligned} \chi_\varepsilon^{(4)}(a_{22} + c \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2)) &= -c \cdot \varepsilon (\gamma_2 - a_{22}) [(a_{11} - a_{22})(\gamma_2 - a_{22}) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2] \\ &\quad + \varepsilon_2 a_{22} (\gamma_2 - a_{22})^2 + O(\varepsilon^2) \\ &= 0, \end{aligned} \quad (4.78)$$

となる. $\varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4$ の 1 次の項の係数を 0 とすると, それぞれ,

$$-(\gamma_2 - a_{22})[c_2 \{ (a_{11} - a_{22})(\gamma_2 - a_{22}) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2 \} - a_{22}(\gamma_2 - a_{22})] = 0, \quad (4.79)$$

$$-c_3(\gamma_2 - a_{22})[(a_{11} - a_{22})(\gamma_2 - a_{22}) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2] = 0, \quad (4.80)$$

$$-c_4(\gamma_2 - a_{22})[(a_{11} - a_{22})(\gamma_2 - a_{22}) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2] = 0, \quad (4.81)$$

を得る. $\gamma_2 \neq a_{22}$ は簡約化における仮定から明らか(もしそうでないなら, $a_{22} \simeq a_{33} \simeq a_{44}$ となり, V_m, V_h, V_n が互いに結合されてしまうことになる)である. そこで,

$$(a_{11} - a_{22})(\gamma_2 - a_{22}) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2 \neq 0, \quad (4.82)$$

を仮定すると,

$$c_2 = \frac{a_{22}}{(a_{11} - a_{22}) + \frac{(a_{13} + a_{14})\gamma_2}{(\gamma_2 - a_{22})}} \quad (4.83)$$

$$c_3 = c_4 = 0, \quad (4.84)$$

となるので, 評価された固有値 λ は,

$$\begin{aligned} \lambda &= a_{22} + c_2 \varepsilon_2 + O(\varepsilon^2) \\ &= a_{22} + \frac{a_{22}}{(a_{11} - a_{22}) + \frac{(a_{13} + a_{14})\gamma_2}{(\gamma_2 - a_{22})}} \varepsilon_2 + O(\varepsilon^2), \\ &= a_{22} + \frac{a_{12}a_{22}}{(a_{11} - a_{22}) + \frac{(a_{13} + a_{14})\gamma_2}{(\gamma_2 - a_{22})}} + O(\varepsilon^2). \end{aligned} \quad (4.85)$$

同様に, 式(4.76)に対して,

$$\begin{aligned} \chi_\varepsilon^{(4)}(\gamma_2 + \mathbf{d} \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2)) &= -\mathbf{d} \cdot \varepsilon (a_{22} - \gamma_2)(a_{13} + a_{14})\gamma_2 \\ &\quad + (\varepsilon_3 a_{14} + \varepsilon_4 a_{13})(a_{22} - \gamma_2)\gamma_2 + O(\varepsilon^2) \\ &= 0, \end{aligned} \quad (4.86)$$

となる. $\varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4$ の1次の項の係数を0とすると, それぞれ,

$$-d_2(a_{22} - \gamma_2)(a_{13} + a_{14})\gamma_2 = 0, \quad (4.87)$$

$$-(a_{22} - \gamma_2)[d_3(a_{13} + a_{14}) - a_{14}]\gamma_2 = 0, \quad (4.88)$$

$$-(a_{22} - \gamma_2)[d_4(a_{13} + a_{14}) - a_{13}]\gamma_2 = 0, \quad (4.89)$$

となる. $a_{22} \neq \gamma_2$, $\gamma_2 < 0$ であり, h と n は互いに相乗作用変数($\text{sign}(a_{13}) = \text{sign}(a_{14})$)であることから,

$$a_{13} + a_{14} \neq 0, \quad (4.90)$$

なので,

$$d_2 = 0, \quad (4.91)$$

$$d_3 = \frac{a_{14}}{a_{13} + a_{14}} = \rho_n, \quad (4.92)$$

$$d_4 = \frac{a_{13}}{a_{13} + a_{14}} = \rho_h, \quad (4.93)$$

を得る。故に、評価された固有値 λ は、

$$\begin{aligned}
\lambda &= \gamma_2 + d_3\varepsilon_3 + d_4\varepsilon_4 + O(\varepsilon^2) \\
&= \gamma_2 + \rho_n\varepsilon_3 + \rho_h\varepsilon_4 + O(\varepsilon^2) \\
&= \gamma_2 + \rho_n(a_{33} - \gamma_2) + \rho_h(a_{44} - \gamma_2) + O(\varepsilon^2) \\
&= \gamma_2 + \rho_n a_{33} + \rho_h a_{44} - \underbrace{(\rho_h + \rho_n)}_{=1} \gamma_2 + O(\varepsilon^2) \\
&= \rho_n a_{33} + \rho_h a_{44} + O(\varepsilon^2), \tag{4.94}
\end{aligned}$$

となる。

簡約化によって除去されない固有値の評価 $J^{(n)}$ と $J^{(p)}$ の $\{a_{\mu\mu}\}, \{\gamma_k\}$ 以外の固有値 λ^F と λ^R は、 $\varepsilon = 0$ のときの固有値 λ_0 を用いて、

$$\lambda^F = \lambda_0 + \mathbf{b}^F \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \tag{4.95}$$

$$\lambda^R = \lambda_0 + \mathbf{b}^R \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \tag{4.96}$$

と評価される。式(4.95)と式(4.96)は次の式と等価である。

$$\lambda^F = \lambda^R - (\mathbf{b}^R - \mathbf{b}^F) \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \tag{4.97}$$

$$\lambda^R = \lambda^F + (\mathbf{b}^R - \mathbf{b}^F) \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \tag{4.98}$$

式(4.97)は $J^{(p)}$ (簡約化モデルの線形化方程式のヤコビ行列)の固有値 λ^R を用いて $J^{(n)}$ (元のモデルの線形化方程式のヤコビ行列)の固有値 λ^F が評価できること、式(4.98)はその逆ができることを示している。ここでは、式(4.98)のみを評価する。

式(4.51)から、 $\chi_0^{(n)}(\lambda_0) = 0$, $\chi_0^{(p)}(\lambda_0) = 0$ は自明である。故に $\varepsilon = 0$ のときは、簡約化によって固有値が定量的に保存される。続いて、 $\varepsilon \neq 0$ のときを考える。 λ^R が、 λ^F を使って、

$$\lambda^R = \lambda^F + \mathbf{b} \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \tag{4.99}$$

と表されるとしよう。ここで、 $\mathbf{b} = \mathbf{b}^R - \mathbf{b}^F = (b_2 \ b_3 \ \cdots \ b_n)$ である。

式(4.67)の左辺に式(4.99)を代入して、1次の項まで展開すると、

$$\begin{aligned}
(\text{左辺}) &= \chi_{\varepsilon}^{(n)}(\lambda^R) \\
&= \chi_{\varepsilon}^{(n)}(\lambda^F + \mathbf{b} \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2)) \\
&= \chi_{\varepsilon}^{(n)}(\lambda^F) + \frac{d\chi_{\varepsilon}^{(n)}}{d\lambda}(\lambda^F) \times \mathbf{b} \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \\
&= 0 + \frac{d\chi_0^{(n)}}{d\lambda}(\lambda^F) \times \mathbf{b} \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \tag{4.100}
\end{aligned}$$

同様に、式(4.51)の右辺に式(4.99)を代入して、1次の項まで展開すると、

$$(\text{右辺}) = \prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \lambda^R) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - \lambda^R)^{n_k - n_{k-1} - 1} \chi_0^{(p)}(\lambda^R) + \mathbf{R}(\lambda^R) \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2),$$

$$\begin{aligned}
&= \prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \lambda^R) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - \lambda^R)^{n_k - n_{k-1} - 1} (\chi_{\varepsilon_\mu}^{(p)}(\lambda^R) - \mathbf{S}(\lambda^R) \cdot \varepsilon_\mu) \\
&\quad + \left[\mathbf{R}(\lambda^F) + \frac{d\mathbf{R}}{d\lambda}(\lambda^F) \times \mathbf{b} \cdot \varepsilon \right] \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \\
&= 0 - \prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \lambda^R) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - \lambda^R)^{n_k - n_{k-1} - 1} \mathbf{S}(\lambda^R) \cdot \varepsilon_\mu + \mathbf{R}(\lambda^F) \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2), \\
&= \left[\mathbf{R}(\lambda^F) - \prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \lambda^F) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - \lambda^F)^{n_k - n_{k-1} - 1} \mathbf{S}(\lambda^F) \right] \cdot \varepsilon + O(\varepsilon^2). \quad (4.101) \\
&\quad (\text{ここで } \chi_{\varepsilon_\mu}^{(p)}(\lambda^R) = 0)
\end{aligned}$$

式(4.100), 式(4.101)より, $\frac{d\chi_{\varepsilon}^{(n)}}{d\lambda}(\lambda^F) \neq 0$ (固有方程式が重根を持たない)として,

$$\mathbf{b} = \left[\mathbf{R}(\lambda^F) - \prod_{\mu=2}^{n_1} (a_{\mu\mu} - \lambda^F) \prod_{k=2}^p (\gamma_k - \lambda^F)^{n_k - n_{k-1} - 1} \mathbf{S}(\lambda^F) \right] / \frac{d\chi_{\mathbf{0}}^{(n)}}{d\lambda}(\lambda^F), \quad (4.102)$$

を得る. 特に $n_1 < i \leq n$ に対して, ベクトル \mathbf{S} の成分は全て 0 なので,

$$b_i = R_i(\lambda^F) / \frac{d\chi_{\mathbf{0}}^{(n)}}{d\lambda}(\lambda^F), \quad (4.103)$$

が成り立つ. 固有値は, 式(4.102)を式(4.99)に代入して評価される.

例: HH 方程式への適用 $\chi_{\mathbf{0}}^{(4)}$, $\chi_{\mathbf{0}}^{(2)}$ は, それぞれ,

$$\chi_{\mathbf{0}}^{(4)}(\lambda) = (a_{22} - \lambda)(\gamma_2 - \lambda)\chi^{(2)}(\lambda), \quad (4.104)$$

$$\chi_{\mathbf{0}}^{(2)}(\lambda) = (a_{11} - \lambda)(\gamma_2 - \lambda) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2, \quad (4.105)$$

で与えられるので,

$$\frac{d\chi_{\mathbf{0}}^{(4)}}{d\lambda}(\lambda^F) = -(a_{22} + \gamma_2 - 2\lambda^F)\chi^{(2)}(\lambda^F) - (a_{11} + \gamma_2 - 2\lambda^F)(a_{22} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F), \quad (4.106)$$

を得る. 式(4.77)より,

$$R_2(\lambda^F) = a_{22}(\gamma_2 - \lambda^F)^2, \quad (4.107)$$

$$R_3(\lambda^F) = (a_{22} - \lambda^F)[(a_{11} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{13}(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{14}\gamma_2], \quad (4.108)$$

$$R_4(\lambda^F) = (a_{22} - \lambda^F)[(a_{11} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{14}(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{13}\gamma_2]. \quad (4.109)$$

ベクトル \mathbf{S} は 1 次元 (S_2) であり,

$$\rho_V = 1 - \frac{1}{a_{11} - a_{22}}\varepsilon_1 + O(\varepsilon_1^2), \quad (\varepsilon_1 = a_{12}), \quad (a_{11} - a_{22} > 0) \quad (4.110)$$

を用いて S_2 は,

$$\mathbf{S}(\lambda^F) = -\frac{a_{22}}{a_{11} - a_{22}}(\gamma_2 - \lambda^F) - \frac{a_{13} + a_{14}}{a_{11} - a_{22}}\gamma_2, \quad (4.111)$$

で与えられる。故に、

$$b_2 = -\frac{a_{22}(\gamma_2 - \lambda^F)^2 + \frac{(a_{22} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F)[a_{22}(\gamma_2 - \lambda^F) + (a_{13} + a_{14})\gamma_2]}{a_{11} - a_{22}}}{(a_{22} + \gamma_2 - 2\lambda^F)\chi^{(2)}(\lambda^F) + (a_{11} + \gamma_2 - 2\lambda^F)(a_{22} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F)} \quad (4.112)$$

$$b_3 = -\frac{(a_{22} - \lambda^F)[(a_{11} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{13}(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{14}\gamma_2]}{(a_{22} + \gamma_2 - 2\lambda^F)\chi^{(2)}(\lambda^F) + (a_{11} + \gamma_2 - 2\lambda^F)(a_{22} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F)}, \quad (4.113)$$

$$b_4 = -\frac{(a_{22} - \lambda^F)[(a_{11} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{14}(\gamma_2 - \lambda^F) + a_{13}\gamma_2]}{(a_{22} + \gamma_2 - 2\lambda^F)\chi^{(2)}(\lambda^F) + (a_{11} + \gamma_2 - 2\lambda^F)(a_{22} - \lambda^F)(\gamma_2 - \lambda^F)} \quad (4.114)$$

となる。

4.5 非双曲型平衡点のパラメータ値の評価

4.4.1節, 4.4.2節では, 式 (4.35) で $a_{\mu\mu}$ が有限の値を採ると仮定して議論した。しかし, 同様の議論を非双曲型平衡点 (分岐点) に対して行なおうとすると, 問題が生じる。式 (4.35) が完全に満たされる場合は全ての $a_{1\mu}$ が 0 になるが, 簡約化モデルが 2 変数で記述されるとき —多くの簡約化 HH 方程式が 2 変数で記述されるのだが [59, 1]—, ヤコビ行列のトレースが $a_{11} + a_{\mu\mu} < 0$ となり, 3.5節で見たようにこれでは Hopf 分岐が生じないことになる。何故ならば, 後述するように Hopf 分岐が生じるときは (トレース) = 0 だからである。つまり, 式 (4.35) が近似的に満たされる場合は Hopf 分岐が生じるが, 完全に満たされると生じないということになる。モデルの平衡点が不安定になり, 膜電位が発振する場合, $a_{1\mu} = 0$ は Kepler の簡約化法適用の条件をよく満たすことにはならず, 逆に $a_{1\mu}$ が有限の値を持ち, $a_{\mu\mu} \rightarrow \infty$ となることを考えねばならない。これは, 特異摂動法を用いた解析になる。故に, 分岐に関して論ずるとき, Kepler の簡約化適用の条件 (式 (4.34)) に対しては普通の摂動法, (式 (4.35)) に対しては特異摂動法を用いることになる。

前節では, HH 型方程式 (例として HH 方程式に適用) のヤコビ行列の各要素間に何等かの関係が存在するときに, 双曲型平衡点の固有値を摂動法によって評価した。本節では, 非双曲型平衡点 (分岐点), 特に平衡点のサドル-ノード分岐 (Cusp や Pitch-fork 分岐も含む) と Hopf 分岐に関して解析する。これら 2 種の分岐は, 共に平衡点近傍で生じる局所分岐である。それ故, 4.2節で得た線形化方程式を用い, 固有方程式に関しては, 式 (4.16) を

$$P_J^{(n)}(\lambda) = (-\lambda)^n + \text{tr} J^{(n)}(V^*)(-\lambda)^{n-1} + C_{n-2}^{(n)}(V^*)(-\lambda)^{n-2} + \dots \\ + C_1^{(n)}(V^*)(-\lambda) + \det J^{(n)}(V^*), \quad (4.115)$$

と展開した形式を用いる。ここで, $\text{tr} J^{(n)}$, $\det J^{(n)}$ は, それぞれヤコビ行列 $J^{(n)}$ のトレース, 行列式を表す。

4.5.1 平衡点のサドル-ノード分岐

サドル-ノード分岐が生じるための必要条件は，平衡点の固有値のひとつが0になることである．式(4.115)において， $\det J^{(n)}(V^*) = 0$ のときに $\lambda = 0$ は $P_j^{(n)}(\lambda) = 0$ の解である．それ故，サドル-ノード分岐が生じるための必要条件は $\det J^{(n)}(V^*) = 0$ であると言い換えてもよい．また，縮退点(2重0)を除くには，式(4.115)において $C_1(V^*) \neq 0$ を付加すればよい．

$$\begin{aligned}
 \det J^{(n)} &= \prod_{j=1}^n a_{jj} + \sum_{h=2}^n \left(a_{1h} a_{hh} \prod_{j \neq 1, h}^n a_{jj} \right), \\
 &= a_{11} \prod_{j=2}^n a_{jj} + \sum_{h=2}^n \left(a_{1h} \prod_{j=2}^n a_{jj} \right), \\
 &= \left(a_{11} + \sum_{h=2}^n a_{1h} \right) \left(\prod_{j=2}^n a_{jj} \right), \\
 &= \left(\sum_{j=1}^n a_{1j} \right) \left(\prod_{h=2}^n a_{hh} \right), \tag{4.116}
 \end{aligned}$$

であり， $a_{hh} \neq 0 (h = 2, 3, \dots, n)$ なので，

$$\det J^{(n)}(V^*) = 0 \iff \sum_{j=1}^n a_{1j}(V^*) = 0, \tag{4.117}$$

である．式(4.117)を満たすパラメータ $V^* = V_c^*$ が，サドル-ノード分岐が生じる分岐点となる．

先ず，変数定数化法(殆ど振動しない変数のパラメータ化)によってサドル-ノード分岐が保存されるかどうかを考察する．変数定数化法により， $V_i (2 \leq i \leq n)$ がパラメータ化されるとする(ここでは等価電位に変換された形式を用いる)．ヤコビ行列の成分では a_{ii} と a_{1i} がモデルから除去される．このとき，

$$\det J^{(n-1)}(v^*) = 0 \iff \sum_{j=1}^{n-1} a_{1j}(v^*) = 0, \tag{4.118}$$

がサドル-ノード分岐が生じる必要条件である．しかし，式(4.117)が成り立つために，式(4.118)は成立しない．そこで $a_{1j}(V_c^*) = \varepsilon \ll \sum_{j=1}^{n-1} a_{1j}(V_c^*)$ を仮定して—後述するように，イソアワモチのペースメーカー細胞モデルではこの仮定が成立する—，摂動法から変数定数化法を適用した後のサドル-ノード分岐点 v_c^* を評価する． $v_c^* = V_c^* + c\varepsilon + O(\varepsilon^2)$ とする．このとき，

$$\begin{aligned}
 &\sum_{k=1}^{n-1} a_{1k}(v_c^*) = 0 \\
 \iff &\sum_{k=1}^{n-1} \left(a_{1k}(V_c^* + c\varepsilon + O(\varepsilon^2)) \right) = 0,
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow \sum_{k=1}^{n-1} \left(a_{1k}(V_c^*) + c\varepsilon \frac{da_{1k}}{dv^*}(V_c^*) + O(\varepsilon^2) \right) = 0, \\
&\Leftrightarrow \sum_{k=1}^{n-1} a_{1k}(V_c^*) + c\varepsilon \sum_{k=1}^{n-1} \frac{da_{1k}}{dv^*}(V_c^*) + O(\varepsilon^2) = 0, \\
&\Leftrightarrow -a_{1p}(V_c^*) + c\varepsilon \sum_{k=1}^{n-1} \frac{da_{1k}}{dv^*}(V_c^*) + O(\varepsilon^2) = 0, \quad (\because \sum_{k=1}^n a_{1k} = 0) \\
&\quad \varepsilon \left(c \sum_{k=1}^{n-1} \left(\frac{da_{1k}}{dv^*}(V_c^*) - 1 \right) + O(\varepsilon^2) \right) = 0, \quad (\because a_{1p} = \varepsilon) \tag{4.119}
\end{aligned}$$

ε の 1 次の係数を 0 とすると,

$$c = \frac{1}{\sum_{k=1}^{n-1} \frac{da_{1k}}{dv^*}(V_c^*)}, \quad \left(\sum_{k=1}^{n-1} \frac{da_{1k}}{dv^*}(V_c^*) \neq 0 \right) \tag{4.120}$$

が得られ, 変数定数化法におけるサドル-ノード分岐点 v_c^* は, 簡約化前の分岐点 V_c^* と ε を用いて以下のように評価される.

$$v_c^* = V_c^* + \frac{\varepsilon}{\sum_{k=1}^{n-1} \frac{da_{1k}}{dv^*}(V_c^*)} + O(\varepsilon^2), \tag{4.121}$$

v^* を I_{ext} に変換するには, 式 (4.17) を用いればよい.

続いて Kepler の簡約化法により, サドル-ノード分岐が保存されるかどうかについて考察する. 簡約化前のモデルにおいて, サドル-ノード分岐が生じる必要条件是式 (4.117) で与えられた. 簡約化モデルに対しては,

$$\det J^{(p)}(v^*) = 0 \Leftrightarrow \sum_{j=1}^p a_{1j}^R(v^*) = 0, \tag{4.122}$$

で与えられる. 式 (4.19), 式 (4.20) を式 (4.122) に代入して,

$$\sum_{j=1}^p a_{1j}^R(v^*) = 0 \Leftrightarrow \rho_1 \sum_{j=1}^n a_{1j} = 0, \quad (\rho_1 \neq 0) \tag{4.123}$$

を得るので, Kepler の簡約化法はサドル-ノード分岐を定量的に保存する.

修正 Kepler の簡約化法を用いる場合, Kepler の簡約化法のとく同様, サドル-ノード分岐は定量的に保存される. 反相乗作用変数の結合は式 (4.117) に全く影響を与えない.

4.5.2 平衡点の Hopf 分岐

Hopf 分岐が生じるための必要条件是, 線形化方程式の固有値が一組の純虚数固有値になることである. しかし, 一組の純虚数固有値を持つための条件を固有方程式の係数

に照合させるとき、線形化方程式が n 変数では、サドル-ノード分岐のときの様に簡単にはいかない。例えば、 $n = 2$ のときを考える。このとき固有方程式は、

$$\chi^{(2)}(\lambda) = \lambda^2 - \text{tr}J^{(2)}(V^*)\lambda + \det J^{(2)}(V^*) = 0, \quad (4.124)$$

$$\text{tr}J^{(2)}(V^*) = a_{11} + a_{22}, \quad (4.125)$$

$$\det J^{(2)}(V^*) = (a_{11} + a_{12})a_{22}, \quad (4.126)$$

となる。Hopf 分岐が生じるとき、固有方程式が

$$\chi^{(2)}(\lambda) = \lambda^2 + \omega^2 = 0, \quad (\omega \text{ は固有値の虚部}) \quad (4.127)$$

となることから、式 (4.124) と式 (4.127) の係数比較により、

$$H^{(2)}(V^*) = \text{tr}J^{(2)}(V^*) = 0, \quad (4.128)$$

$$\det J^{(2)}(V^*) > 0, \quad (4.129)$$

を満たすパラメータ V^* を評価しなければならない。ところが $n = 3$ のとき、固有方程式は、

$$\chi^{(3)}(\lambda) = -\lambda^3 + \text{tr}J^{(3)}(V^*)\lambda^2 - C_1^{(3)}(V^*)\lambda + \det J^{(3)}(V^*) = 0, \quad (4.130)$$

$$\text{tr}J^{(3)}(V^*) = a_{11} + a_{22} + a_{33}, \quad (4.131)$$

$$C_1^{(3)}(V^*) = a_{11}a_{22} + a_{22}a_{33} + a_{33}a_{11} + a_{12}a_{22} + a_{13}a_{33}, \quad (4.132)$$

$$\det J^{(3)}(V^*) = (a_{11} + a_{12} + a_{13})a_{22}a_{33}, \quad (4.133)$$

であり、 $n = 2$ のときと同様に係数比較すると、

$$H^{(3)}(V^*) = \text{tr}J^{(3)}(V^*) \cdot C_1^{(3)}(V^*) - \det J^{(3)}(V^*) = 0, \quad (4.134)$$

$$C_1^{(3)}(V^*) > 0, \quad (4.135)$$

を満たすパラメータ V^* を評価しなければならなくなる。 $n = 4$ (つまり HH 方程式) のとき、固有方程式は、

$$\begin{aligned} \chi^{(4)}(\lambda) &= \lambda^4 - \text{tr}J^{(4)}(V^*)\lambda^3 + C_2^{(4)}(V^*)\lambda^2 - C_1^{(4)}(V^*)\lambda + \det J^{(4)}(V^*) \\ &= 0, \end{aligned} \quad (4.136)$$

$$\text{tr}J^{(4)}(V^*) = a_{11} + a_{22} + a_{33} + a_{44}, \quad (4.137)$$

$$\begin{aligned} C_2^{(4)}(V^*) &= a_{11}a_{22}a_{33} + a_{22}a_{33}a_{44} + a_{33}a_{44}a_{11} + a_{44}a_{11}a_{22} \\ &\quad + a_{12}a_{22}(a_{33} + a_{44}) + a_{13}a_{33}(a_{44} + a_{22}) + a_{14}a_{44}(a_{22} + a_{33}), \end{aligned} \quad (4.138)$$

$$C_1^{(4)}(V^*) = a_{11}a_{22} + a_{22}a_{33} + a_{33}a_{44} + a_{44}a_{11} + a_{11}a_{33} + a_{22}a_{44}$$

$$+a_{12}a_{22} + a_{13}a_{33} + a_{14}a_{44}, \quad (4.139)$$

$$\det J^{(4)}(V^*) = (a_{11} + a_{12} + a_{13} + a_{14})a_{22}a_{33}a_{44}, \quad (4.140)$$

であり,

$$\begin{aligned} H^{(4)}(V^*) &= (C_1^{(4)})^2(V^*) + \det J^{(4)}(V^*) \cdot (\text{tr} J^{(4)})^2(V^*) \\ &\quad - C_1^{(4)}(V^*) \cdot C_2^{(4)}(V^*) \cdot \text{tr} J^{(4)}(V^*) = 0, \end{aligned} \quad (4.141)$$

$$C_1^{(4)}(V^*) \cdot \text{tr} J^{(4)}(V^*) > 0, \quad (4.142)$$

が Hopf 分岐の条件である [30]. 変数の数 n に依存して条件式は複雑になる. しかし, 2~4 変数までの HH 型方程式の Hopf 分岐の条件式 (式 (4.128), 式 (4.134), 式 (4.141)) から, 式 (4.34) に対して, つまり等価電位同士のための簡約化に対して, 経験的に以下のよ
うな関係が導ける.

$$H_{\varepsilon_{i_k}}^{(n)}(V^*) = K(V^*)H^{(n_1+p-1)}(V^*) + L(V^*) \cdot \varepsilon_{i_k} + O(\varepsilon_{i_k}^2), \quad (4.143)$$

ここで, $H_{\varepsilon_{i_k}}^{(n)}$, $H^{(n_1+p-1)}$ は, それぞれ元のモデル, 簡約化モデルの線形化方程式のヤコビ行列から得られた Hopf 分岐の条件式で,

$$\begin{aligned} \varepsilon_{i_k} &= \underbrace{(0, \dots, 0)}_{n_1 \text{ 個}}, \varepsilon_{n_1+1}, \dots, \varepsilon_n)^T, \\ L &= \underbrace{(0, \dots, 0)}_{n_1 \text{ 個}}, L_{n_1+1}, \dots, L_n, \end{aligned}$$

である.

$\varepsilon_{i_k} = \mathbf{0}$ のとき,

$$H_0^{(n)}(V^*) = K(V^*)H^{(n_1+p-1)}(V^*), \quad (4.144)$$

である. $K(V^*) \neq 0$ を仮定すると,

$$H_0^{(n)}(V^*) = 0 \iff H^{(n_1+p-1)}(V^*) = 0, \quad (4.145)$$

が成り立つので, Hopf 分岐は簡約化によって定量的に保存される.

4 変数の HH 方程式に関しては,

$$K(V^*) = 2\gamma_2^2 + (2a_{11} + 2a_{22} + a_{13} + a_{14})\gamma_2 + a_{22}(2a_{11} + 2a_{12} + a_{13} + a_{14}), \quad (4.146)$$

である. V_h と V_n が互いに相乗作用変数のときは,

$$H_0^{(n)}(V^*) = 0 \implies K(V^*) \neq 0, \quad (K(V^*) = 0 \implies H_0^{(n)}(V^*) \neq 0) \quad (4.147)$$

が数値的に確かめられたので, $H_0^{(n)}(V_c^*) = 0$ を満たす元のモデルの Hopf 分岐点 V_c^* は, 簡約化モデルの Hopf 分岐の条件式 $H^{(n_1+p-1)}(V_c^*) = 0$ を満たす. よって, HH 方程式における Hopf 分岐点は簡約化によって定量的に保存される.

次に、 $\varepsilon_{i_k} \neq 0$ のときを考える。 $V^* = V_c^*$ で元のモデルが Hopf 分岐を持つとする。 それに対して、簡約化モデルが

$$v_c^* = V_c^* + \mathbf{d} \cdot \varepsilon_{i_k} + O(\varepsilon_{i_k}^2), \quad (4.148)$$

で Hopf 分岐を持つとして、これまでと同様、 \mathbf{d} を評価する。式 (4.143) の左辺に式 (4.148) を代入して 1 次の項まで展開すると、

$$\begin{aligned} (\text{左辺}) &= H_{\varepsilon_{i_k}}^{(n)}(v_c^*) \\ &= H_{\varepsilon_{i_k}}^{(n)}(V_c^* + \mathbf{d} \cdot \varepsilon_{i_k} + O(\varepsilon_{i_k}^2)) \\ &= H_{\varepsilon_{i_k}}^{(n)}(V_c^*) + \frac{\partial H_{\varepsilon_{i_k}}^{(n)}}{\partial V^*}(V_c^*) \times \mathbf{d} \cdot \varepsilon_{i_k} + O(\varepsilon_{i_k}^2), \\ &= 0 + \frac{\partial H_{\mathbf{0}}^{(n)}}{\partial V^*}(V_c^*) \times \mathbf{d} \cdot \varepsilon_{i_k} + O(\varepsilon_{i_k}^2), \end{aligned} \quad (4.149)$$

同様に、式 (4.143) の右辺に式 (4.148) を代入して 1 次の項まで展開すると、

$$\begin{aligned} (\text{右辺}) &= K(v_c^*)H^{(n_1+p-1)}(v_c^*) + \mathbf{L}(v_c^*) \cdot \varepsilon_{i_k} + O(\varepsilon_{i_k}^2) \\ &= 0 + \left[\mathbf{L}(V_c^*) + \frac{d\mathbf{L}}{dV^*}(V_c^*) \times (\mathbf{d} \cdot \varepsilon_{i_k}) \right] \cdot \varepsilon_{i_k} \\ &= \mathbf{L}(V_c^*) \cdot \varepsilon_{i_k}. \end{aligned} \quad (4.150)$$

(ここで $H_{\varepsilon_{i_k}}^{(n_1+p-1)}(v_c^*) = 0$)

式 (4.149), 式 (4.150) より、

$$\frac{\partial H_{\mathbf{0}}^{(n)}}{\partial V^*}(V_c^*) \neq 0 \quad (\text{Hopf 分岐が縮退していない}) \text{ として,}$$

$$\mathbf{d} = \mathbf{L}(V_c^*) \left/ \frac{\partial H_{\mathbf{0}}^{(n)}}{\partial V^*}(V_c^*) \right., \quad (4.151)$$

を得る。よって、

$$v_c^* = V_c^* + \frac{\mathbf{L}(V_c^*)}{\frac{\partial H_{\mathbf{0}}^{(n)}}{\partial V^*}(V_c^*)} \cdot \varepsilon_{i_k} + O(\varepsilon_{i_k}^2), \quad (4.152)$$

となる。

4.5.3 Kepler の簡約化法による HH 方程式の簡約化の問題

これまで、Kepler の簡約化法適用に関するサドル-ノード分岐、Hopf 分岐の保存性について議論してきた。本節では HH 方程式の Hopf 分岐に焦点を絞る。

図 4-1 に、HH 方程式の (I_{ext}, V_K) に関する 2-パラメータ分岐図を示す。(FM) は 4 変数モデル (V, V_m, V_h, V_n) , (RM_A) は 3 変数簡約化モデル $(V, V_m, \rho_h V_h + \rho_n V_n)$, (RM_B) は 3 変数簡約化モデル $(\rho_V V + \rho_m V_m, V_h, V_n)$, (RM_{AB}) は 2 変数簡約化モデル $(\rho_V V +$

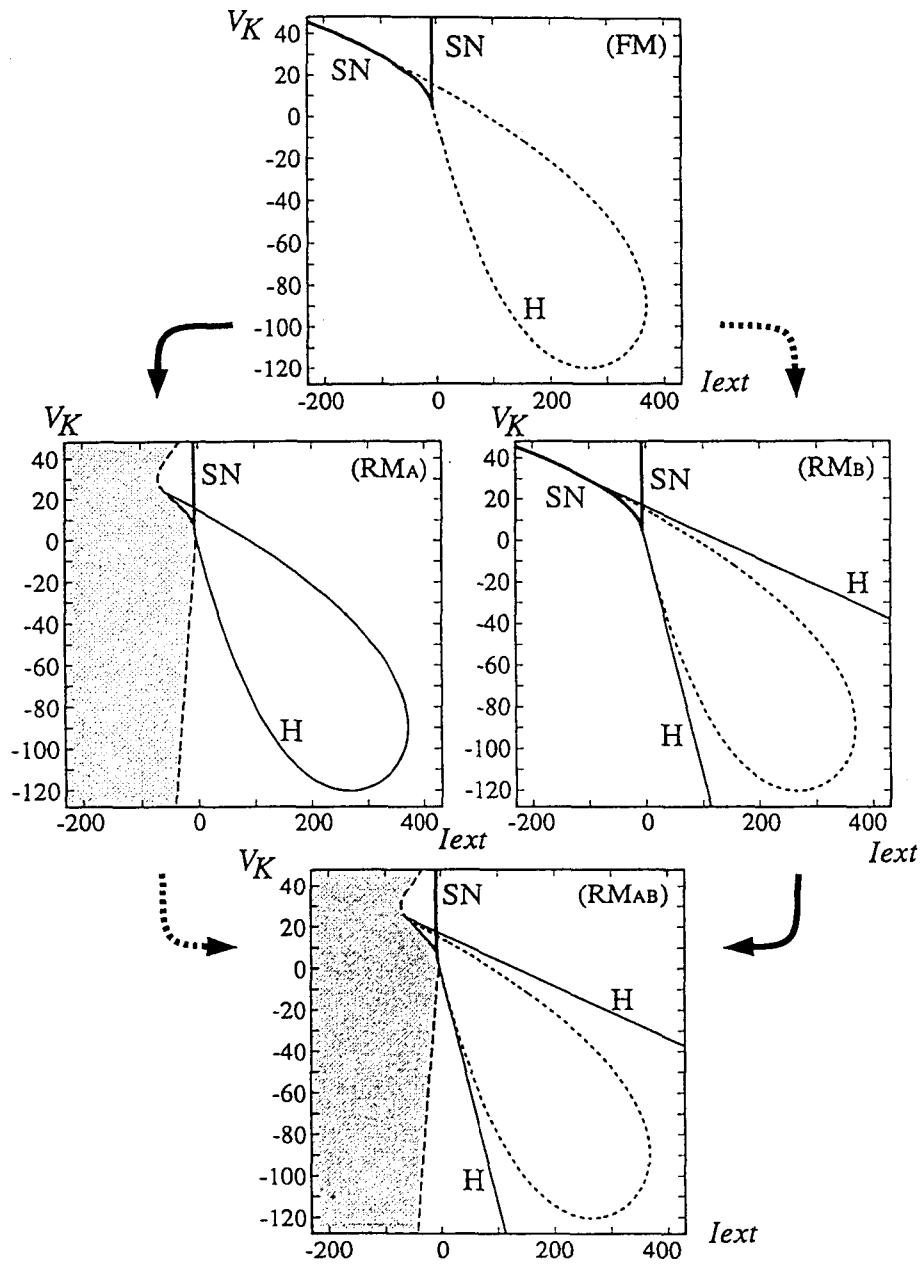


図 4-1: HH 方程式の (I_{ext}, V_K) の 2-パラメータ分岐図. (FM) 4 変数モデル. 変数は V, V_m, V_h, V_n . (RMA) 3 変数簡約化モデル. 変数は $V, V_m, \rho_h V_h + \rho_n V_n$. (RMB) 3 変数簡約化モデル. 変数は $\rho_v V + \rho_m V_m, V_h, V_n$. (RMA_B) 2 変数簡約化モデル. 変数は $\rho_v V + \rho_m V_m, \rho_h V_h + \rho_n V_n$. 全てにおいて太実線 (SN) はサドル-ノード分岐曲線, 細点線 (H) は 4 変数モデルの Hopf 分岐曲線, 細実線 (H) は簡約化モデルの Hopf 分岐曲線を表す. 影の領域は簡約化された変数が互いに反相乗作用変数になる領域を表す. 各図を繋ぐ実線矢印, 破線矢印は, それぞれ Hopf 分岐曲線がほぼ定量的に保存される簡約化, 定量的に保存されない簡約化の流れを示す.

$\rho_m V_m, \rho_h V_h + \rho_n V_n$) である。太実線 (SN) はサドル-ノード分岐曲線, 細点線 (H) は4変数モデルの Hopf 分岐曲線, 細実線 (H) は簡約化モデルの Hopf 分岐曲線を表す。影の領域は簡約化された変数が互いに反相乗作用変数になる領域を表し, この領域では簡約化モデルは定義されない。

(FM)→(RM_A) の簡約化 図 4-1(RM_A) において, 細点線 (H) は細実線 (H) に上から塗られて見ることができない。これは, 簡約化によってほぼ定量的に Hopf 分岐曲線が保存されることを意味する。実際, 摂動法を用いて Hopf 分岐曲線を評価すると, 非常に良い精度で評価される (図示していない)。

(FM)→(RM_B) の簡約化 図 4-1(RM_B) において, 細実線 (H) は細点線 (H) から離れ, 直線として再現される。標準形を用いた解析によって, Hopf 分岐曲線上には supercritical と subcritical が存在し, その境界で degenerate Hopf 分岐が生じることが報告されている [48, 67, 28]。しかし, 簡約化モデル (RM_B) では, degenerate Hopf 分岐のような余次元 2 の分岐は再現されない。また $V_K = -12[\text{mV}]$ (HH 方程式の元の値) のときにおいて, I_{ext} 値が小さいとき, 簡約化モデルは (subcritical) Hopf 分岐を良く保存するが, I_{ext} 値が非常に大きいときには (supercritical) Hopf 分岐を良く保存しなくなることが報告されている [45] が, これは Hopf 分岐曲線の直線化によって生じることが大域的な分岐構造を調べた結果から明らかになった。

膜電位と等価電位の結合に関する簡約化の問題 これまでの結果を纏めると次のようになる。等価電位同士の結合に関する簡約化は, サドル-ノード分岐は言うに及ばず Hopf 分岐もほぼ定量的に再現可能である。しかし, 膜電位と等価電位の結合に関する簡約化は, サドル-ノード分岐は定量的に保存するが, Hopf 分岐は保存しない。degenerate Hopf 分岐 (Hopf 分岐曲線上の余次元 2 の分岐点) は, 簡約化によって除去される。

この原因をもう少し調べてみる。図 4-2(a) に, HH 方程式が満たさねばならない “Kepler の簡約化法適用の条件” を I_{ext} に対して図示する。式 (4.34) に対応する条件 $|a_{33} - a_{44}|$ は非常に小さな値を示し, 3 変数簡約化モデル (RM_A) が分岐構造を良く保存することを裏付けている。それに対して, 式 (4.35) に対応する条件 $|a_{12}/a_{22}|$ は非常に大きな値を示し, このとき, 膜電位と等価電位の結合に関する簡約化は, 良い精度で Hopf 分岐を再現する保証のないことを意味している。図 4-2(b) は, 4 変数モデルの (I_{ext}, V_K) の 2-パラメータ分岐図における Hopf 分岐曲線が,

$$\eta \equiv \frac{\bar{a}_{22}}{a_{22}(V^*)}, \quad (4.153)$$

の値を変えることによって, どのように変化するかを示したものである。ここで, $0 < \eta \leq 1$ となるように定数 \bar{a}_{22} を決めてある。 $\eta = 1$ のときが, 4 変数モデルの Hopf 分岐曲線 (図 4-1(a) の細点線 H) に対応する。 η の減少に伴って, 分岐曲線は図 4-2(b) に示すように変化し, 極限 ($\eta = 0$) において, 3 変数簡約化モデル (RM_B) の Hopf 分岐曲線と一致する。これは, 次のことを意味する。Kepler の簡約化法適用の条件 (式 (4.35)) が完全に満

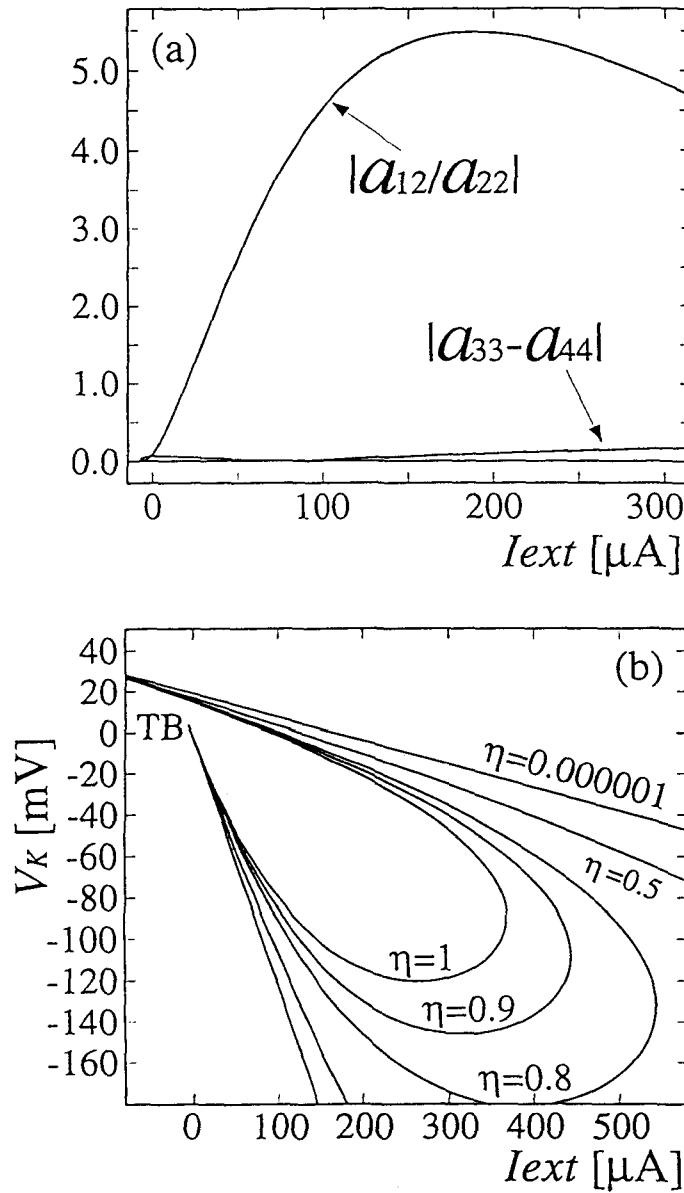


図 4-2: (a)HH 方程式における Kepler の簡約化法適用の条件を I_{ext} に対して示したもの. (b)4 変数モデルの η の値を変化させたときの (I_{ext}, V_K) の 2-パラメータ分岐図における Hopf 分岐曲線. TB は Takens-Bogdanov 分岐を表す.

たされる場合，すなわち $|a_{12}/a_{22}| \rightarrow 0$ (ただし $a_{12} \neq 0$) が成り立つとき，簡約化モデルの Hopf 分岐曲線は元のモデルのそれを定量的には保存しない．これはもうひとつの条件 (式 (4.34)) の場合とは異なり，式 (4.35) は簡約化の理想的な条件にはなり得ない．

2 変数モデルへの簡約化 図 4-1(RM_A) \rightarrow (RM_{AB}) への簡約化は，図 4-1(FM) \rightarrow (RM_B) への簡約化と全く同様である．また，図 4-1(RM_B) \rightarrow (RM_{AB}) への簡約化は，図 4-1(FM) \rightarrow (RM_A) への簡約化と全く同様である．

4.6 固有値・固有ベクトルの切り替え現象

本節では，イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの簡約化に対し，シミュレーション，固有値解析を通して解釈を与える．Kepler の簡約化法適用に関しては，これまでと同様の結果を得るので大した興味は引かない．ここでは，第 1 簡約化，すなわち変数定数化法の適用によって，固有値・固有ベクトルの切り替え現象が起きることを報告する．

4 変数モデル，3 変数モデルでは，ゲート変数は等価電位に変換された形を持つが，8 変数モデル，7 変数モデルではそうではない．統一を図るため，以降において，8 変数モデル，7 変数モデル共にゲート変数を等価電位に変換した形を用いる．この施しは，“変数変換 (座標変換)” であるため，固有値に影響を与えないことに注意する．

ヤコビ行列は：

$$J^{(8)}(V^*) = \begin{pmatrix} a_{11}(V^*) & a_{12}(V^*) & a_{13}(V^*) & \dots & a_{18}(V^*) \\ -a_{22}(V^*) & a_{22}(V^*) & 0 & \dots & 0 \\ -a_{33}(V^*) & 0 & a_{33}(V^*) & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ -a_{88}(V^*) & 0 & \dots & 0 & a_{88}(V^*) \end{pmatrix}, \quad (4.154)$$

である．図 4-3 に，ヤコビ行列の各要素の V^* に関するグラフを示す．

第 1 簡約化では，変数 V_{n_r} が変数から除去されることになる．図 4-3 において $a_{18} \simeq 0$ であることから，システムが安定であるときに $a_{18} = 0$ を仮定し，摂動法を用いて， V_{n_r} の除去に際する固有値とヤコビ行列の成分との関係を明確にしておく．

$a_{18} = 0$ のとき，

$$\chi^{(8)}(\lambda) = (a_{88} - \lambda) \left[\prod_{j=1}^7 (a_{jj} - \lambda) + \sum_{h=2}^7 [a_{1h} a_{hh} \prod_{j \neq 1, h, 8} (a_{jj} - \lambda)] \right] = 0 \quad (4.155)$$

が固有方程式になるので， $\lambda = a_{88}$ は解 (固有値) となる．次に， a_{18} が他のヤコビ行列の成分に比して十分小さいと仮定し， $a_{18} = \epsilon$ とする． $\lambda_8 = a_{88} + c\epsilon + O(\epsilon^2)$ が固有方程式の解とするとき，

$$\chi^{(8)}(\lambda_8) = \chi^{(8)}(a_{pp} + c\epsilon + O(\epsilon^2))$$

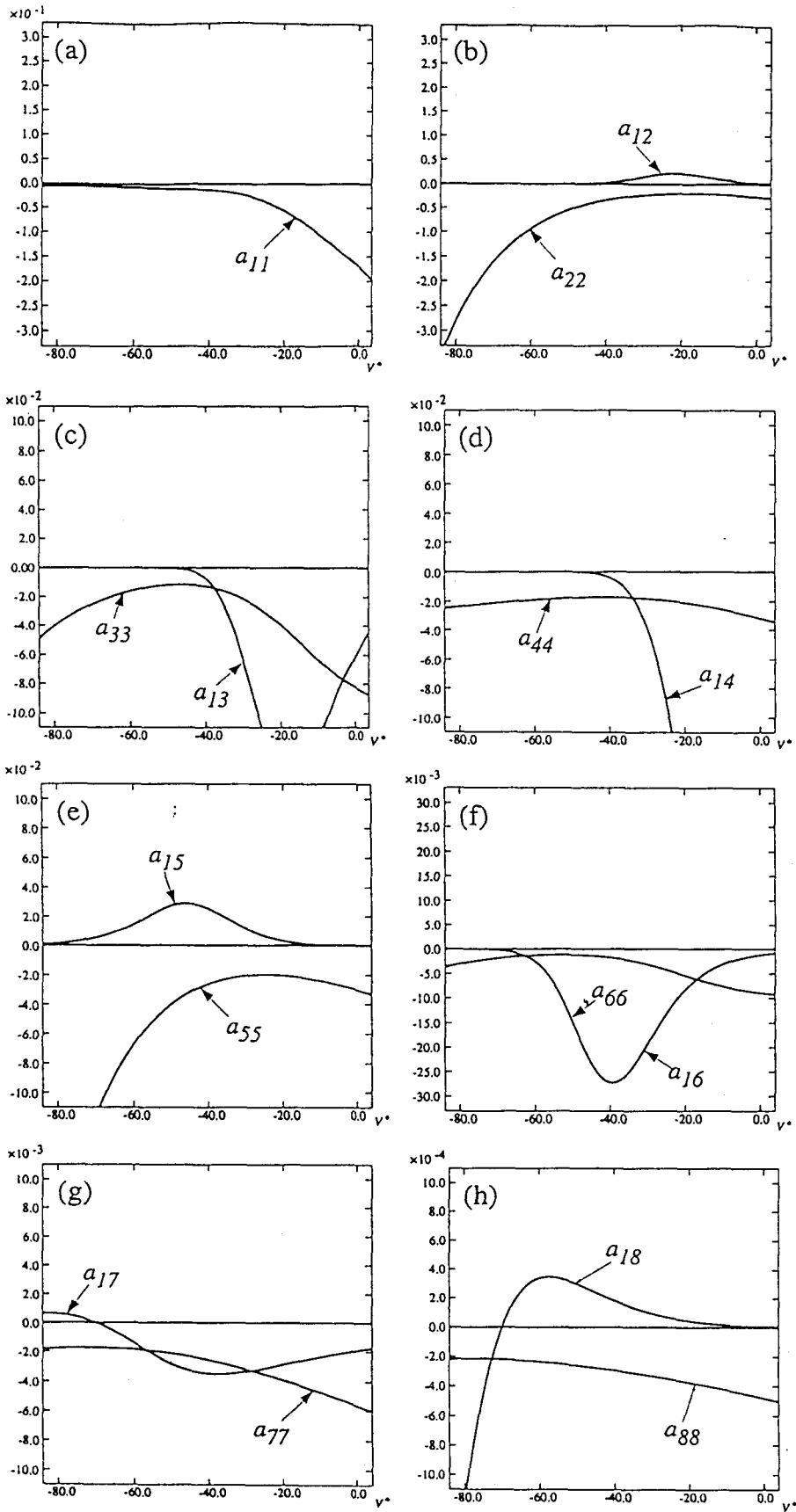


図 4-3: 線形化されたイソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞モデル (8 変数モデル) のヤコビ行列の各成分. 横軸は V^* .

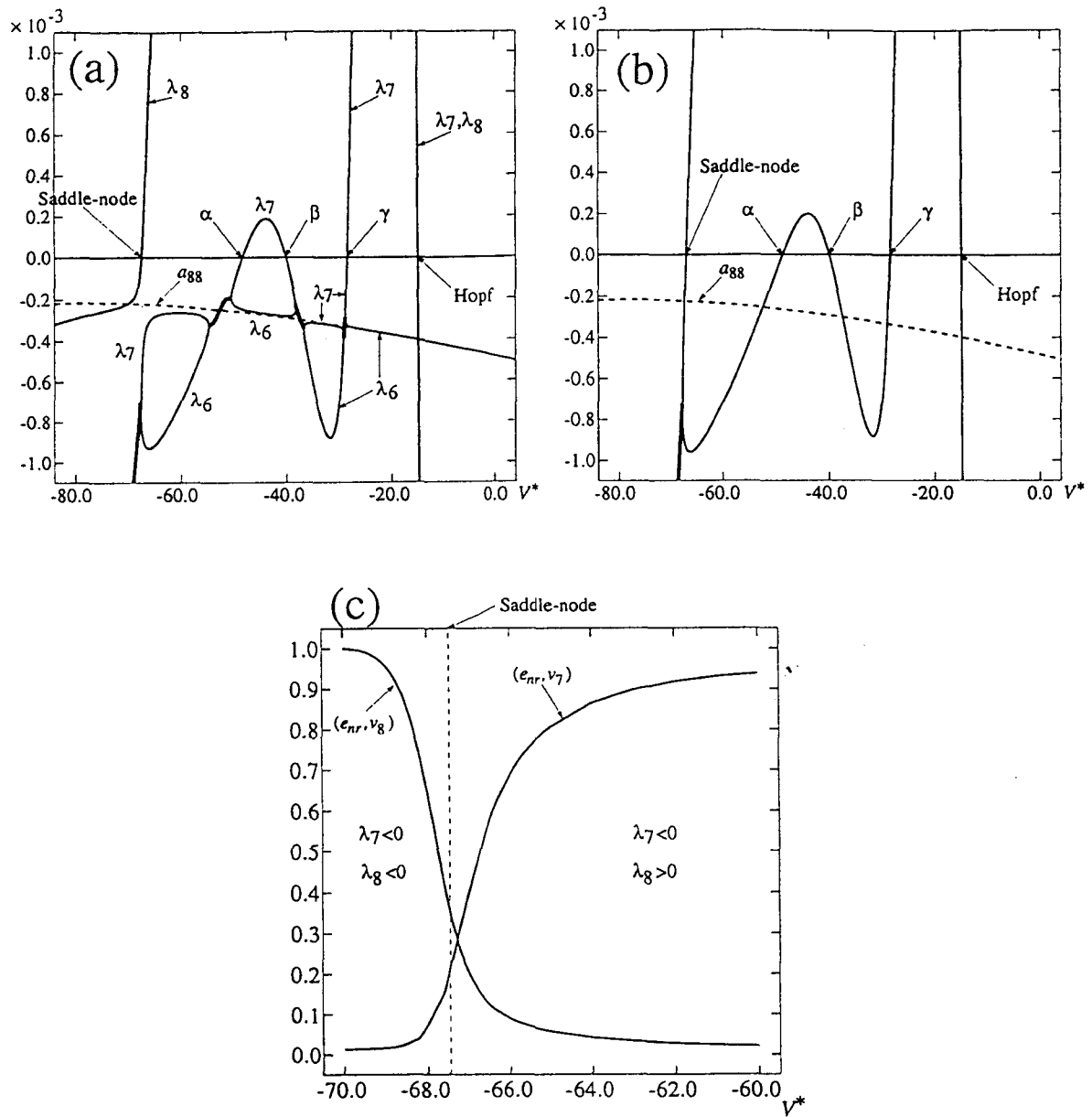


図 4-4: (a)8 変数モデルの固有値 $\lambda_8, \lambda_7, \lambda_6$ の V^* に対する振舞い. 細実線は実固有値, 太実線は複素固有値, 点線は a_{88} を表す. “Saddle-node”, “ α ”, “ β ”, “ γ ” はサドル-ノード分岐点を表し, “Hopf” は Hopf 分岐点を表す. (b)7 変数モデルの固有値 λ'_7, λ'_6 の V^* に対する振舞い. 図中の記号等は (a) と同じ. (c)8 変数モデルの基底ベクトル $e_{nr} = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1)$ と固有ベクトル v_8, v_7 の内積の値を v^* に対して示した図. 垂直点線はその v^* の値でサドル-ノード分岐が生じていることを示し, その左側では $(e_{nr}, v_8) \simeq 1$, 右側では $(e_{nr}, v_7) \simeq 1$ である.

$$\begin{aligned}
&= -(c\epsilon + O(\epsilon^2)) \left(\prod_{j=1}^7 \{a_{jj} - (a_{88} + c\epsilon + O(\epsilon^2))\} \right. \\
&\quad \left. + \sum_{h=2}^7 [a_{1h}a_{hh} \prod_{j \neq 1, h, 8} \{a_{jj} - (a_{88} + c\epsilon + O(\epsilon^2))\}] \right) \\
&\quad + \epsilon a_{88} \prod_{j \neq 1, 8} [a_{jj} - (a_{88} + c\epsilon + O(\epsilon^2))] \\
&= 0,
\end{aligned} \tag{4.156}$$

となる。ここで、

$$a_{jj} \neq a_{88}, \quad (j \neq 8) \tag{4.157}$$

とし、 ϵ の1次の項だけを取り出して纏めると、

$$\begin{aligned}
\chi^{(8)}(\lambda_8) &= \epsilon \left(-c \prod_{j=1}^7 (a_{jj} - a_{88}) - c \sum_{h \neq 8} [a_{1h}a_{hh} \prod_{j \neq 1, h, 8} (a_{jj} - a_{88})] \right. \\
&\quad \left. + a_{88} \prod_{j \neq 1, 8} (a_{jj} - a_{88}) \right) + O(\epsilon^2),
\end{aligned} \tag{4.158}$$

$$\tag{4.159}$$

である。 ϵ の1次の項が0であるとして、 c の値を決定する。このとき、

$$\begin{aligned}
&c \left[\prod_{j \neq 8} (a_{jj} - a_{88}) + \sum_{h \neq 8} [a_{1h}a_{hh} \prod_{j \neq 1, h, 8} (a_{jj} - a_{88})] \right] = a_{88} \prod_{j \neq 1, 8} (a_{jj} - a_{88}) \\
\iff &c \prod_{j \neq 1, 8} (a_{jj} - a_{88}) \left[(a_{11} - a_{88}) + \sum_{h \neq 8} \frac{a_{1h}a_{hh}}{a_{hh} - a_{88}} \right] = a_{88} \prod_{j \neq 1, 8} (a_{jj} - a_{88}) \\
\iff &c \left[(a_{11} - a_{88}) + \sum_{h \neq 8} \frac{a_{1h}a_{hh}}{a_{hh} - a_{88}} \right] = a_{88}
\end{aligned} \tag{4.160}$$

である。2行目の等号を導く過程では $a_{hh} - a_{88} \neq 0$ 、3行目の等号を導く過程では $\prod_{j \neq 1, 8} (a_{jj} - a_{88}) \neq 0$ を用いた(式(4.157))。続いて、

$$(a_{11} - a_{88}) - \sum_{h \neq 8} \frac{a_{1h}a_{hh}}{a_{hh} - a_{88}} \neq 0, \tag{4.161}$$

として、

$$c = \frac{a_{88}}{(a_{11} - a_{88}) - \sum_{h \neq 8} \frac{a_{1h}a_{hh}}{a_{hh} - a_{88}}}, \tag{4.162}$$

を得る。

以降、固有値の添字は、

$$\lambda_8 \geq \lambda_7 \geq \dots \geq \lambda_1, \tag{4.163}$$

を満たすものとする。それ故、安定平衡点から鞍状点へサドル-ノード分岐を経由するとき、 λ_8 が0固有値となる。ではシステムが安定性を失ったときに、 $\lambda_8 > 0$ は第1簡約化

によって除去されるのであろうか。もし、そのようなことが起これば、サドル-ノード分岐が変数定数化法によって保存されなくなることを意味してしまう。よって λ_8 は除去されないはずである。これに関して、以下では“固有値・固有ベクトルの切り替え”と絡めて λ_8 が除去されないことを明らかにする。

図 4-4(a) に、 $V^*(I_{ext})$ でもかまわないが、サドル-ノード分岐が関係するときは V^* の方が視覚的に混乱を招かないために V^* をパラメータに選んだ) に対する a_{88} (破線)、 $\lambda_8 \sim \lambda_6$ (実線) の大きさの関係を示す。 $\lambda_8 \sim \lambda_6$ のうちの 2 つの固有値が共役複素数(固有値)になるときの実部の値は太実線で示される。“Saddle-node” より左側では、上述の解析で調べたように λ_8 が a_{88} に接近している。しかし、“Saddle-node” から “ α ” 間では λ_8 に代わって λ_7 が、“ α ”-“ β ” 間では λ_6 が、“ β ”-“ γ ” 間では再び λ_7 が、“ γ ” から右側では再び λ_6 が、 a_{88} に交互に接近する。“Saddle-node” のときを除いて、複素固有値は a_{88} に接近する固有値が変化するとき現れる。しかし、“ α ”、“ β ”、“ γ ” では、 a_{88} に接近する固有値・固有ベクトルが切り替わっているとは言い難い。それは、式 (4.163) の定義の仕方に依存するからである。例えば “ α ”-“ β ” 間において、 λ_6 を λ_7 、 λ_7 を λ_6 と定義すれば、“Saddle-node”-“ γ ” 間で、 λ_7 が a_{88} に接近する固有値、 λ_6 は a_{88} の近傍で、ある意味で振動する固有値とも言えよう。実際、7 変数簡約化モデルにおいては、 a_{88} に接近していた固有値が除去され、 a_{88} の近傍で振動していた固有値が、ほぼ定量的に保存される(図 4-4(b) 参照)。ところが、複素固有値が現れない “Saddle-node” においては、固有値・固有ベクトルが切り替わる。図 4-4(c) にその様子を示す。縦軸は 8 変数モデルの基底ベクトル $e_{n_r} = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 1)$ と λ_8 、 λ_7 に対応する規格化された固有ベクトル v_8, v_7 の内積を示したものである。内積の値が 1 のとき、その固有ベクトルが e_{n_r} と一致する。逆に内積の値が 0 のときは、固有ベクトルが e_{n_r} と直交するので、簡約化による V_{n_r} の除去とは何ら関係を持たない。“Saddle-node” の左側で $(e_{n_r}, v_8) \simeq 1$ ($(e_{n_r}, v_7) \simeq 0$)、右側で $(e_{n_r}, v_7) \simeq 1$ ($(e_{n_r}, v_8) \simeq 0$) となるので、第 1 簡約化によって λ_8 が除去されることはなく、 λ_7 が除去され、このことはサドル-ノード分岐、Hopf 分岐が少なくとも定性的に保存されることを保証する。

4.7 まとめ

多変数で記述される神経細胞モデルは、多次元な相空間を構成する。しかし、必ずしもダイナミクス、特にストレンジアトラクタの(相関)次元が相空間の次元、すなわちモデルの変数の数にふさわしいものではない。一般に、神経細胞の興奮現象を説明するモデルのダイナミクスは、その次元が低くなっていることが多く、アトラクタはある不変部分空間に近似的に制限されていると考えられる。それ故に、神経細胞モデルはしばしば簡約化されて解析される。簡約化とは元のモデルの不変部分空間を明らかにすることに他ならない(すなわち簡約化モデルの相空間と元のモデルの不変部分空間

は互いに同相)が, 神経細胞モデルは非線形常微分方程式で記述されるために, そのままでは不変部分空間を明らかにすることが困難である. そこで, 手始めとして平衡点近傍で線形化することにより平衡点近傍の空間が明らかにされる. 第3章で紹介した Kepler の簡約化法 [45] の適用には条件が存在し, その条件を完全に満たす場合には, 平衡点近傍において簡約化モデルの相空間が元のモデルの不変部分空間に一致する.

さて, 平衡点近傍における Kepler の簡約化法について結果を纏める. 一般的に n 変数 HH 型方程式のヤコビ行列 J は, 等価電位に変換された形式でもって,

$$J = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & \cdots & a_{1n} \\ -a_{22} & a_{22} & 0 & \cdots & 0 \\ -a_{33} & 0 & a_{33} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ -a_{nn} & 0 & \cdots & 0 & a_{nn} \end{pmatrix}, \quad (a_{kk} < 0, \quad 1 \leq k \leq n) \quad (4.164)$$

と書いて, 任意の i, j ($i \neq j$) に対して

$$a_{ii} = a_{jj}, \quad \cdots \text{Kepler の簡約化法適用の条件のひとつ} \quad (4.165)$$

が成り立ち, 且つ, その i, j に対して,

$$a_{ii} \cdot a_{jj} > 0, \quad \cdots \text{等価電位が相乗作用変数であるための条件} \quad (4.166)$$

であるときに, 変数を1つ減らす(簡約化する)ことができる. そのとき, 固有値のひとつが,

$$\lambda_1 = a_{ii} (= a_{jj}) < 0, \quad (4.167)$$

であり, λ_1 に対する固有ベクトル v_{λ_1} が, 簡約化モデルの張る空間から除去される空間である. 固有値 λ_1 は常に負の値(式(4.167))を採り, それ故, 固有ベクトル v_{λ_1} はパラメータ値の変化に対してダイナミクスの様相を変化させることがない. すなわち, 簡約化によって除去される不変部分空間は分岐を起こさない空間であるとも言える. 簡約化によって保存される空間は, 元のモデルの v_{λ_1} 以外の空間と定量的に同じものとなる. この解析は平衡点が非双曲型の際にも適用でき, Hopf 分岐点も簡約化によって定量的に保存される — サドル-ノード分岐点は, Kepler の簡約化法適用の条件が完全に満たされなくても保存される —.

また, Kepler の簡約化法適用のもうひとつの条件は, 任意の p に対して,

$$a_{1p} = 0, \quad (4.168)$$

または,

$$\frac{1}{a_{pp}} \rightarrow 0, \quad (4.169)$$

であるが、式(4.168)を考慮すると、 $\lambda_2 = a_{pp} < 0$, v_{λ_2} が、それぞれ除去される固有値、固有ベクトルとなって、先程と同様の議論ができる反面、非双曲型平衡点(特にHopf分岐点)に対しては意味を成さない。一方、式(4.169)を考慮すると、非双曲型平衡点に対しても議論できる反面、Keplerの簡約化法適用の条件が完全に満たされると、簡約化によってHopf分岐点が定量的に保存されなくなるという短所を合わせ持つ。本論文では、この理由から、式(4.169)に対しては特に解析を行わなかった(これは特異摂動法によって調べられる)。HH方程式の V と m の結合簡約化に関する解析はMeunier[50]によって数値的に行われ、Abbott-Keplerの簡約化HH方程式の修正が成されている。その結果、元のモデルと簡約化モデルのHopf分岐点 H_s の差がかなり縮小されてはいるが、定量的に再現されたとは言い難い。HH方程式において定量的な簡約化モデルを得るためには、最低3つの変数が必要であると思われる。

本節の研究はようやくスタートしたところであり、さらなる解析によって多くの興味深い知見が得られることであろう。

第 5 章

自律的バースト放電の生成機構

5.1 はじめに

神経系を構成する多くの神経細胞で、バースト放電と呼ばれる現象が観察される。バースト放電とは、神経細胞が反復興奮(活動電位列)を示す活動相と、興奮が見られない静止相が、周期的あるいは非周期的に繰り返される現象である。もし、神経細胞に周期的あるいは概周期的な刺激電流が入力される場合に生じるバースト放電ならば、特に注目すべき放電現象ではない。一般的に神経細胞が持つと言われる悉無律ないしは全か無かの法則—閾値を越える入力に対して興奮(活動電位)を示し、閾値下の入力に対しては非興奮—の性質から、周期的な入力刺激に対して、膜電位が閾値を越えた状態のときに活動電位を連続的に発生し、閾値をこえていない状態のときに静止するからである。ところが、直流刺激電流(一定電流)が入力されているにも関わらず神経細胞がバースト放電を示すとき [4, 38]—このとき明らかに神経細胞自身がゆっくりとした膜電位振動を潜在的に生成している—、その神経細胞は単なる可興奮/振動性膜を持つ神経細胞ではない。そのようなメカニズムを持つ神経細胞に着目する場合、可興奮/振動性膜(最低 2 変数必要)を自律的に駆動するようなサブシステムを持つ、より複雑なモデルによって現象を説明する必要がある。実際これまでに報告されている多くのバースト放電を示す神経細胞モデルは、そのようなサブシステムを持つために、最低 3 変数以上の微分方程式でモデル化される [11, 33, 15, 29, 57, 58, 36, 17, 5, 64, 26, 62, 63]。

この現象を力学系理論の立場から捉えるとどうなるだろうか。活動相では活動電位が発生しているので、安定なリミットサイクル(周期アトラクタ)で説明できるだろうし、静止相ならば安定平衡点(点アトラクタ)で説明されよう。では、両アトラクタがあるパラメータ値で共存するのは何故なのか、また、活動相が静止相に、静止相が活動相に遷移するのは何故なのか。このメカニズムを力学系理論の用語を用いて説明すること、つまりどのような分岐が生じているのかを明らかにすることが、本章の主題である。

“バースト放電”という現象を別の角度から捉えてみる。これまでは、可興奮/振動性を呈するサブシステムとそれを駆動するサブシステムの、2つのサブシステムを持つシステムが“バースト放電”を呈することを述べてきた。この見方を一時中断し、可興奮/振動性のみを持つシステム A が別のゆっくりとした時間スケールを持つシステム B に

摂動を受けることにより、結果として“バースト放電”を出力するとしてみよう。この見方は特異摂動理論に基づく。システム B が理想的にゆっくりとした時間スケールでシステム A に摂動を加えるとき、システム A が持つ分岐構造は、バースト放電生成のメカニズム (活動相-静止相の切り替え機構) を明らかにするのみならず、そのバースト放電の位相幾何学的性質をも決定することになる。

力学系モデルを用いての自律的バースト放電現象を説明する試みは、古くは Carpenter[12, 13, 14] の研究から始まる。手始めとして文献 [12, 13] では、主に特異摂動理論を用いた HH 方程式の解析が成されている。ここでは、変数 (h, n) が変数 (V, m) の振舞いに比してゆっくりと変動するという視点に立った解析であった。さらに彼女は、普通の環境下では HH 方程式が示すことのない自律的バースト放電現象を特異摂動理論から解析することを試みた [14]。アメフラシの腹部神経節細胞のモデルが 2 つ以上の異なる時定数を持つ変数の集合から構成されることに着目し、ひとつの神経細胞モデルから最も遅い振動を示す変数の集合を“遅いサブシステム”として抽出した。残りの変数は、比較的速い振動を示す変数であるとして、“速いサブシステム”として位置づけられる。そして特異摂動理論からバースト放電現象を解析し、力学系理論の用語を用いて解釈する方法を提供したのであった。

Rinzel と Lee[60] は、Carpenter の方法をより明確にした。さらに彼らは、解析から得られた結果をもとに、バースト放電を位相幾何学的観点からの分類を行なうことに成功した。インシュリンの分泌量を調節する膵臓の β 細胞が示すバースト放電は Square-wave bursting と呼ばれ、Type I、アメフラシの腹部神経節 R15 細胞が示すバースト放電は Parabolic bursting[25] と呼ばれ、Type II とした。この 2 つのタイプのバースト放電は、単にバーストの波形が異なるというだけでなく、活動相-静止相の切り替えが、力学系理論で説明されるところの分岐の意味で全く異なるのである。Rinzel と Lee の精力的な研究の一方で、Av-Ron ら [5] による別のタイプのバースト放電が詳細に調べられる。これはロブスターの心臓神経節細胞 (モデル) が呈するバースト放電で、後に Type III に分類され、Elliptic bursting と呼ばれるようになる。

Bertram ら [10] は、ひとつの神経細胞モデルが呈するバースト放電が、採り得るパラメータの値によって Type I にも Type II にも、さらには Type III や、これまでに報告されている神経細胞モデルでは発見されていないタイプ (Type IV と命名) にもなり得ることを示した。この堂目すべき研究成果は、モデルが示す大域的な分岐構造の解析の重要性を再認識させるものである。それは、ひとつのモデルが、採り得るパラメータの範囲に依存して異なるタイプのバースト放電を提供するからである。現在では、まだバースト放電のタイプと神経情報の符号化の関連性に関して明らかなものは何ひとつ分かっていないが、仮にバースト放電の各々のタイプが異なる神経情報を符号化するとして、神経細胞の置かれた環境の変化 (パラメータ値の変化) を通じて情報処理を行なっているかもしれないという仮説のもとに実験を進捗させることも可能だろう。

最近では, Hoppensteadt と Izhikevich[40] が, バースト放電の分類を可興奮/振動性膜の分類と関連付けて, さらには, 今後発見されるであろうバースト放電のタイプも絡めて, より体系的に纏め上げている.

5.2 神経細胞モデルのサブシステム分解

HH 型方程式が式 (2.34), 式 (2.35)(あるいは式 (3.25), 式 (3.26)) で記述されることは 2.4 節で述べた. さらに, 式 (3.27) により等価電位を用いた方程式が式 (3.28), 式 (3.29) で表されることは 3.3 節で述べた. 式 (3.27) は, 無次元量のゲート変数を膜電位と同じ単位を持つ変数 (等価電位) に変換するので, 式 (3.28), 式 (3.29) では, 全ての変数の振動の様相を同じ尺度でもって比較できる. 相対的に大きな振動の様相を示す変数のグループ (ε のない微分方程式) と小さな振動の様相を示す変数のグループ (ε が右辺に付加された微分方程式) に分割して式 (3.28), 式 (3.29) を記述すると以下のようなになる.

$$C_V \frac{dV}{dt} = I_{ext} - F(V, \{V_j\}, \{V_j\}), \quad (5.1)$$

$$\frac{dV_j}{dt} = f_j(V, V_j), \quad (5.2)$$

$$\frac{dV_j}{dt} = \varepsilon f_j(V, V_j), \quad (5.3)$$

ここで, $\varepsilon \ll 1$ であり, V は常に大きな振動を示すグループに所属する (D 章参照). 以後, 式 (5.1), 式 (5.2) を (モデルの) 速いサブシステム, 式 (5.3) を (モデルの) 遅いサブシステムと呼ぶことにする.

さて, 変数 V_j が理想的にゆっくりと振動するときを考える. 数学的には, $\varepsilon = 0$ のときを考える. このとき, $dV_j/dt = 0$ (式 (5.3)) となり, 変数 V_j はパラメータとして扱われ, システムの次元は V_j の数だけ減少する. その結果, モデルは速いサブシステムだけで構成され, 速いサブシステムの大域的分岐構造がパラメータ V_j で張られた空間に形成される. この速いサブシステムの大域的分岐構造を明らかにすることの重要性は以下の通りである. $\varepsilon \neq 0$ のとき, 速いサブシステムと遅いサブシステムで構成されるモデルの振舞いは, V_j -ヌルクライン (曲線 $dV_j/dt = \varepsilon f_j(V, V_j) = 0$ のこと) の幾何学的構造にも依存するが, 主として速いサブシステムの分岐構造に近似的に従った振舞いとなる. つまりモデルの現象論的特性 (活動相, 静止相, 活動相-静止相の切り替え, プラトー電位等) は, $\varepsilon = 0$ のときの速いサブシステムの分岐構造により決定されると言ってよい.

5.3 力学系理論を用いたバースト放電現象の解釈

本節では, 幾何学的特異摂動法 [60, 64, 3, 11, 70, 55, 56] を用いてイソアワモチのペースメーカー細胞の 3 変数簡約化モデルが示す自律的バースト放電の生成機構を明らか

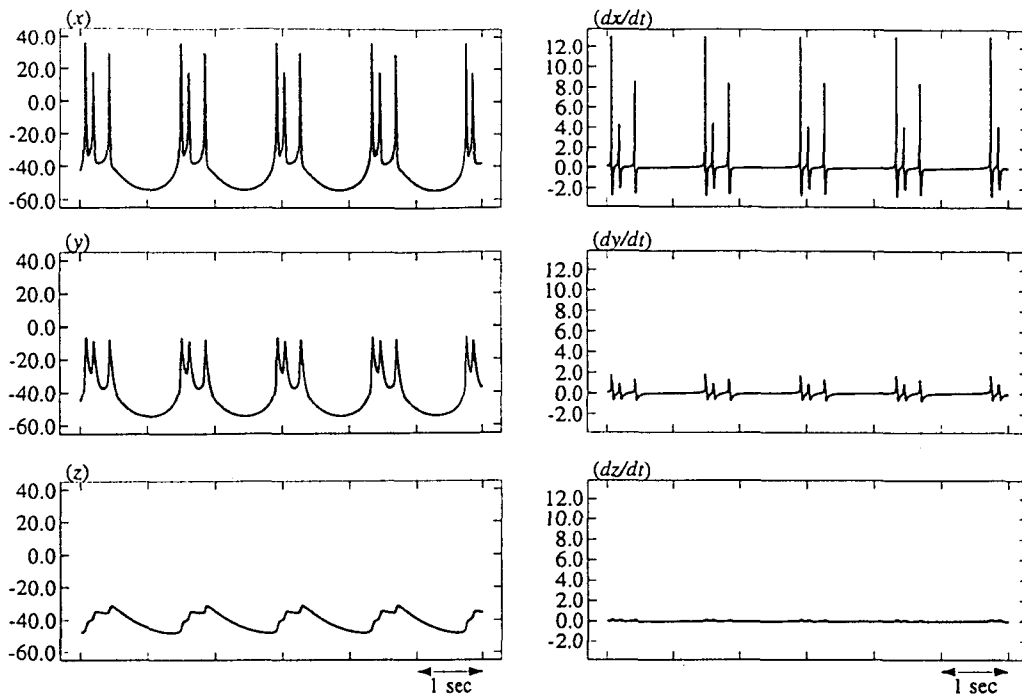


図 5-1: 3 変数簡約化モデルの各変数の時間波形 (x), (y), (z) と時間微分の波形 (dx/dt), (dy/dt), (dz/dt). 図では 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電 ($I_{ext} = -2.5[\text{nA}]$) を示した. 横軸は $t[\text{sec}]$ を表す.

にする.

まず, 5.3.1 節で 3 変数簡約化モデルを速いサブシステムと遅いサブシステムに分割する. 遅いサブシステムを構成する変数 z をパラメータとして扱い, 速いサブシステムを構成する変数 (x, y) の相平面 (5.3.2 節) と分岐構造 (5.3.3 節) を調べる. こうして 3 変数モデルが呈する現象論的特性を力学系理論の言葉を用いて解釈する.

5.5 節では, 3 変数簡約化モデルが呈するバースト放電を, Bertram ら [10] や Hoppensteadt と Izhikevich [40] による系統的分類に照合する.

5.3.1 3 変数簡約化モデルのサブシステム分解

はじめに, 3 変数 x, y, z が相対的にどのような時間スケールで振動するかを見る. 図 5-1 に各変数の時間波形と時間微分の波形を示す. 横軸は時間 $t[\text{sec}]$ である. 図 5-1 から明らかなように, 各変数の時間波形の振幅の大小関係は $x > y > z$ であり, 時間微分の大小関係も $dx/dt > dy/dt > dz/dt$ なので, x (膜電位) が最も大きな振動を示す変数, y が 2 番目に大きな振動を示す変数であると言える. z に至っては, $dz/dt \approx 0$ であり, 前者 2 つの変数から見れば殆ど振動していないに等しい. そこで以降では, (x, y) から構成されるサブシステムを速いサブシステム, z のみから構成されるサブシステムを遅いサブシステムと定義する.

3 変数簡約化モデルの速いサブシステム：

$$C_x \frac{dx}{dt} = I_{ext} - I_{Na}(x, x, y) - I_K(x, y) - I_{Na_s}(x, y; z) - I_{K_s}(x; z) - I_l(x) - I_p, \quad (5.4)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{m_{s\infty}(x) - m_{s\infty}(y)}{C_y \tau_{m_s}(x) m'_{s\infty}(y)}, \quad (5.5)$$

の平衡点は、

$$0 = I_{Na}(x, x, y) + I_K(x, y) + I_{Na_s}(x, y; z) + I_{K_s}(x; z) + I_l(x) - I_p + I_{ext}, \quad [x\text{-nullcline}] \quad (5.6)$$

$$0 = \frac{m_{s\infty}(x) - m_{s\infty}(y)}{C_y \tau_{m_s}(x) m'_{s\infty}(y)} \quad \text{すなわち} \quad y = x (= x^*). \quad [y\text{-nullcline}] \quad (5.7)$$

から y を消去した式、

$$0 = I_{Na}(x^*, x^*, x^*) + I_K(x^*, x^*) + I_{Na_s}(x^*, x^*; z) + I_{K_s}(x^*; z) + I_l(x^*) - I_p + I_{ext}. \quad (5.8)$$

をある I_{ext} とある z に対して数値的に解くことによって得られる。ここで、

$$\begin{aligned} I_{Na}(x^*, x^*, x^*) &= g_{Na} m_{\infty}^3(x^*) h_{\infty}(x^*) (V_{Na} - x^*), \\ I_K(x^*, x^*) &= g_K n_{\infty}^4(x^*) (V_K - x^*), \\ I_{Na_s}(x^*, x^*; z) &= g_{Na_s} m_{s\infty}(x^*) h_{s\infty}(z) (V_{Na} - x^*), \\ I_{K_s}(x^*; z) &= g_{K_s} n_{s\infty}(z) (V_K - x^*), \\ I_l(x^*) &= g_l (V_l - x^*). \end{aligned}$$

である。

平衡点の安定性は、これまでと同様、線形化方程式を用いて調べられる。

5.3.2 速いサブシステムの相平面解析

本節では、3 変数簡約化モデルの速いサブシステム (式 (5.4), 式 (5.5)) のダイナミクスを詳細に調べる。本章で新たに導入されたパラメータ z は (速いサブシステムの) 遅いパラメータと呼んで、これまでのコントロールパラメータ (I_{ext} , g_{Na} , V_K 等) と区別する。以降、コントロールパラメータ I_{ext} を $-3.0[\text{nA}]$ のときを考える。このとき、3 変数簡約化モデルは 1 活動相に 3 回興奮する周期的なバースト放電を示す (第 2 章参照)。

x - y 相平面における x -nullcline, y -nullcline, 鞍状点の安定多様体, 不安定多様体, リミットサイクル, ホモクリニック軌道を図 5-2 に示す。横軸は $x[\text{mV}]$, 縦軸は $y[\text{mV}]$ で、細点線, 細破線はそれぞれ x -nullcline, y -nullcline を表し、これらの交点は平衡点である。実線は、シミュレーションにより近似的に求めた鞍状点の安定多様体, 不安定多様体 (場合によってはリミットサイクルやホモクリニック軌道) を表す。

図 5-2(a) は $z = -55.0[\text{mV}]$ のときで、このとき、平衡点は唯ひとつ存在する (単安定. 図の太破線と太点線が収束する先). この平衡点は線形安定性解析から安定渦状点である. それを図示するために、軌道の例 (太破線, 太点線) を同時に示す. x -nullcline は相平面内で分割されており、安定渦状点に関係しない方は、 y -nullcline に接近しているものの、交わってはいない.

続いて z の値が少し大きくなり、 $z = -48.0[\text{mV}]$ の場合を示したものが図 5-2(b) である. 図 5-2(a) では y -nullcline と交差しなかった x -nullcline が交差している. 線形安定性解析から、これら 2 つの平衡点は鞍状点, 安定結節点であり、図では鞍状点に対して安定多様体, 不安定多様体 (それぞれ 2 本づつ) が同時に図示される. 元々存在した安定渦状点と新たに出現した安定結節点が共存するため、このシステムは双安定であり、鞍状点の安定多様体がセパトリクスとしての役割を果たしている. 図の安定多様体の右側に初期値が設定されると、時間発展に伴い、状態点は安定渦状点へ、逆に左側に初期値が設定されると、状態点は安定結節点へ漸近収束する. 両領域は、それぞれ安定渦状点, 安定結節点の吸引領域である. また、2 つの不安定多様体はヘテロクリニック軌道とも呼ばれ、安定結節点に直接収束する不安定多様体は、 y -nullcline とほぼ一致する.

図 5-2(c) は $z = -45.0[\text{mV}]$ のときの相平面 x - y であり、安定渦状点が supercritical Hopf 分岐を經由して不安定化し、安定なリミットサイクルが出現している. このシステムは、安定結節点と安定リミットサイクルの双安定なシステムであり、鞍状点の安定多様体が 2 つの吸引領域を 2 分している (セパトリクス). 不安定多様体のひとつは安定リミットサイクルに漸近収束し、もう片方はほぼ y -nullcline と平行に安定結節点に漸近収束する. さらに z の値が増加し、 $z = -37.0[\text{mV}]$ になったときの相平面が図 5-2(d) である. 図 5-2(c) に比べて、分割された 2 つの x -nullcline が互いに接近しつつある. また、リミットサイクルの振幅が大きくなり、鞍状点の安定多様体 (上側), 不安定多様体 (右側) にかなり接近する. 同時に、上側の安定多様体が右側に倒れた様相を呈するようになることに注意する.

図 5-2(e) ($z \simeq -35.84[\text{mV}]$) では、リミットサイクルが鞍状点, 安定多様体, 不安定多様体に衝突し、安定なホモクリニック軌道が出現している. ホモクリニック軌道とは、鞍状点の不安定多様体と安定多様体がループ状に接合したときの多様体のことである. これは、リミットサイクルと平衡点が衝突しホモクリニック軌道になる大域的な分岐で、サドル-ループ分岐と呼ばれている. また、2 つの x -nullcline の位相的な形状が変化していることにも注意する.

$z \simeq -35.84[\text{mV}]$ からさらに z の値が大きくなると (例えば $z = -35.0[\text{mV}]$, 図 5-2(f)), もはやリミットサイクルもホモクリニック軌道も存在せず、安定なアトラクタは安定結節点のみ (再び単安定) になる.

さて、次節で速いサブシステムの分岐図を調べるに当たって、相平面解析とのつながりを示す概念図を図 5-3 に示す.

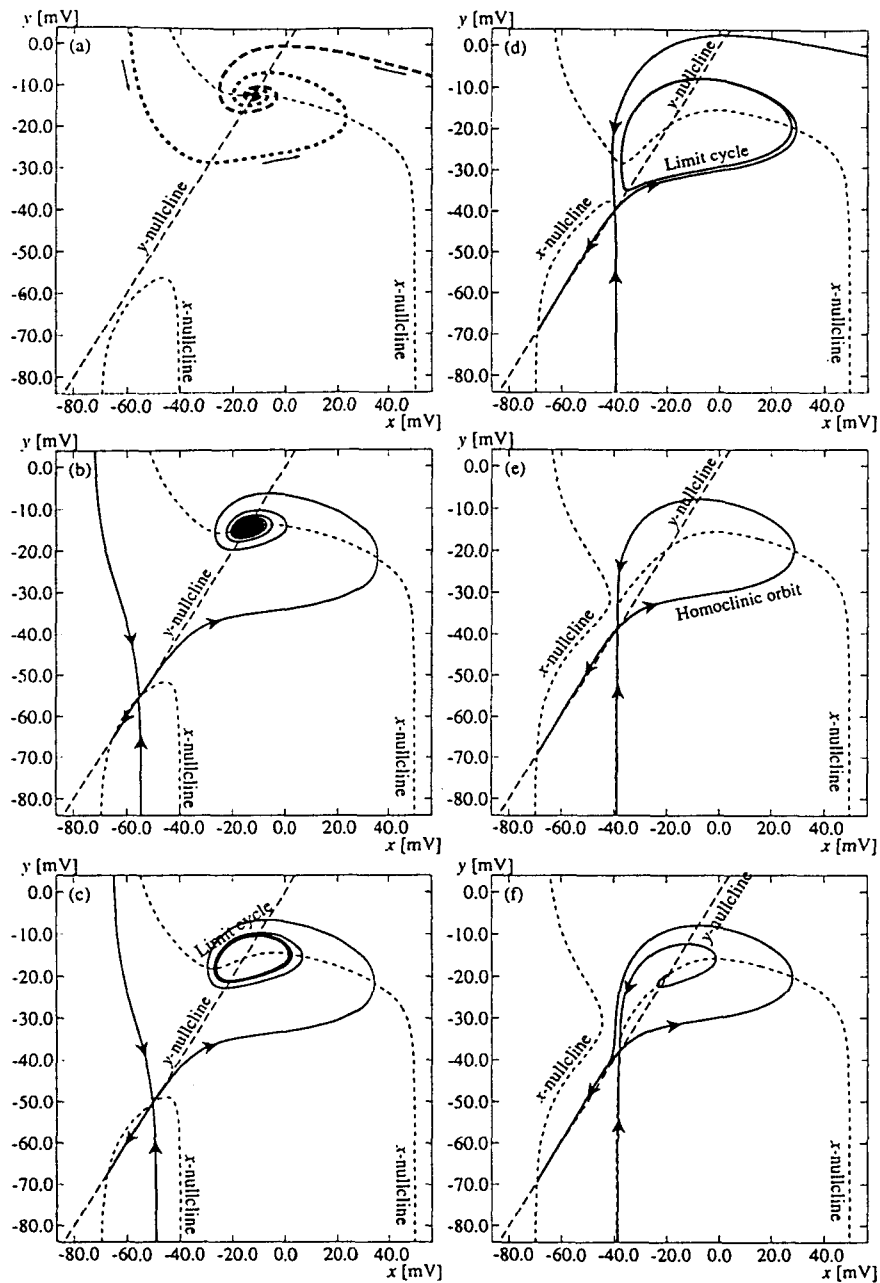


図5-2: 速いサブシステムの相平面(横軸は x [mV], 縦軸は y [mV]). 全てにおいて細点線は x -nullcline, 細破線は y -nullcline を表す. (a) $z = -55.0$ [mV]. 太破線, 太点線はそれぞれ, 唯一の平衡点(安定渦状点)に漸近収束する軌道の例. (b) $z = -48.0$ [mV]. サドル-ノード分岐によって2つの平衡点(鞍状点と安定結節点)が現れる. 鞍状点の安定多様体をセパトリクスとして, 双安定(渦状点と結節点). (c) $z = -45.0$ [mV]. 安定渦状点が supercritical Hopf 分岐を経由して不安定化(渦状点)し, リミットサイクルが出現. (d) $z = -37.0$ [mV]. (d)に比してリミットサイクルの振幅が大きくなり, リミットサイクルが鞍状点の安定多様体, 不安定多様体に接近する. また, 分割されていた x -nullcline が鞍状点近傍において互いに接近. (e) $z \approx -35.84$ [mV]. リミットサイクルが鞍状点に衝突し, ホモクリニック軌道が出現. x -nullcline の形状が位相的に変化する. (f) $z = -35.0$ [mV]. リミットサイクルもホモクリニック軌道も存在しない. 安定結節点は大域的に漸近安定な平衡点となる.

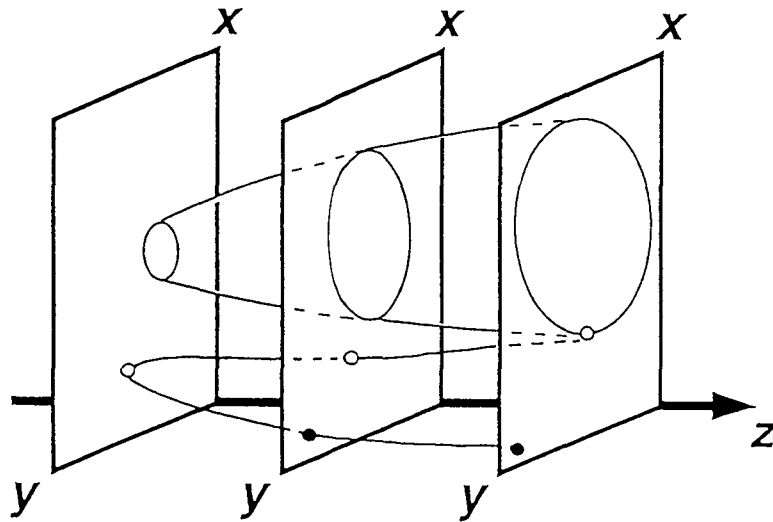


図 5-3: 速いサブシステムの相平面解析から分岐図へ.

5.3.3 速いサブシステムの分岐図

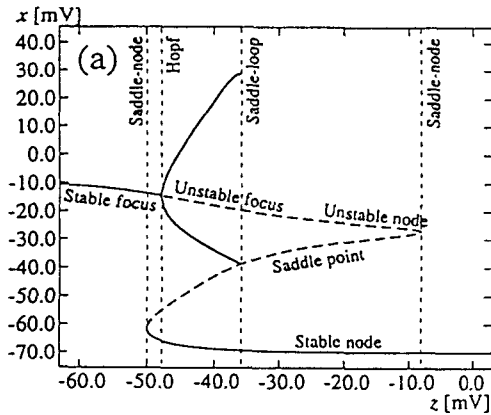
縦軸は x^* [mV] を, 横軸に遅いパラメータ z をとり, 速いサブシステムの分岐図を調べる (図 5-4(a), ここで I_{ext} は -3.0 [nA] に固定される). 同時に, 平衡点の安定性を纏めた表を表 5.1 に示す. 図 5-4(a) において, 中央より下の Z 状の曲線は平衡点を表す. 実線は平衡点安定 (安定結節点, 安定渦状点), 破線は不安定 (鞍状点, 不安定結節点, 不安定渦状点) であることを意味する. 実線と破線の境界, または異なる種類の平衡点間では分岐 (局所分岐) が生じる. 分岐点 SN_1, SN_2 はサドル-ノード分岐であり, H_s は Hopf 分岐である. 平衡点上の Hopf 分岐から右側に広がる実線は, Hopf 分岐により生じたリミットサイクルの最大値と最小値である. このリミットサイクルは, 遅いパラメータ z の増加と共に振幅が大きくなり, やがて鞍状点に衝突する (鞍状点結合). これは, サドル-ループ分岐と呼ばれる. この分岐点では, リミットサイクルはホモクリニック軌道になっており, 分岐点近傍で z が振動すると, リミットサイクルが発生・消滅を繰り返す. 表 5.1 に, 平衡点における分岐を纏める. ただし, サドル-ループ分岐は平衡点の分岐ではないので, 表 5.1 には現れない.

5.3.4 自律的バースト放電現象の生成を制御する分岐構造

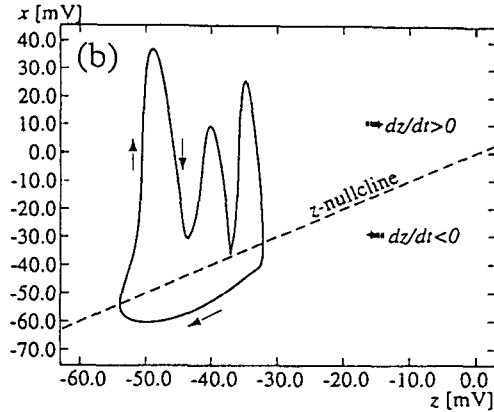
図 5-4(b) は, モデルが示す相空間におけるリミットサイクルの平面 $z-x$ への射影と z -ヌルクラインである. ヌルクラインより上の領域では, 状態点は右へ活動電位を生成しながら移動し (バースト放電の活動相), 下の領域では, 活動電位を生成しないで左へ動く (バースト放電の静止相).

図 5-4(a) と (b) を重ね合わせて表示したものが図 5-4(c) である. 図から明らかなよ

Bifurcation diagram
of the fast subsystem



Phase space
of the model



Geometrical singular perturbation

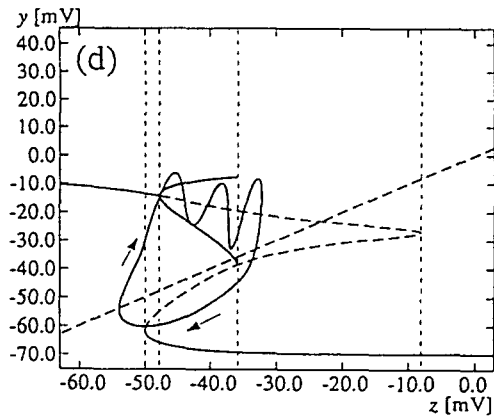
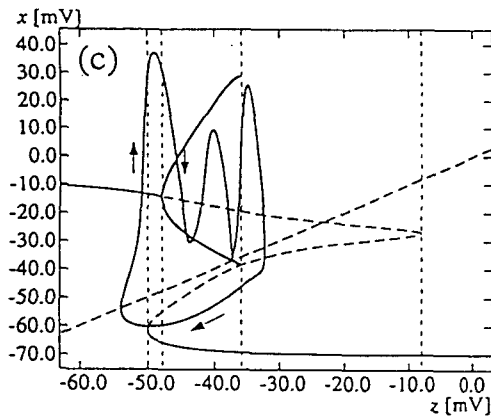


図 5-4: (a) 速いサブシステムの分岐図 ($I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$, 1 活動相に 3 回興奮する周期的バースト放電). 横軸は遅いパラメータ z , 縦軸は x (リミットサイクルのピーク値または平衡点の座標成分 x^*) を表す. 中央部から下の Z 状の曲線は平衡点を表す. この平衡点に関連して 3 種類に分岐 (サドル-ノード, Hopf, サドル-ループ) が生じている. 平衡点上の Hopf から右に広がる C 状の曲線は, リミットサイクルの最大値と最小値を表す. 実線は安定, 破線は不安定であることを示す. (b) 縦軸と横軸のスケールを (a) と同じで表示した, 3 変数簡約化モデルの相空間で観察されるリミットサイクルの平面 $z-x$ への射影と z -nullcline. (c) (a) と (b) を重ねて描いたもの. (d) x の代わりに y を用いて, (a) と同様にしたもの.

表 5.1: 速いサブシステムの平衡点の安定性 ($I_{ext} = -3.0[\text{nA}]$)

$x^*[\text{mV}]$	$\lambda_1(x^*)$	$\lambda_2(x^*)$	平衡点の種類	分岐
⋮	(負) $\pm i$ (虚部)		安定渦状点	
-14.5	$0 \pm i$ (虚部)			Hopf 分岐 (H_s)
⋮	(正) $\pm i$ (虚部)		不安定渦状点	
-22.8	0.0333			
⋮	(正)	(正)	不安定結節点	
-27.1	(正)	0		サドル-ノード分岐 (SN_2)
⋮	(正)	(負)	鞍状点	
-61.7	0	(負)		サドル-ノード分岐 (SN_1)
⋮	(負)	(負)	安定結節点	

うに、モデルが呈するバースト放電の活動相は速いサブシステムのリミットサイクルに近似的に従っており、一方で静止相は速いサブシステムの安定平衡点(結節点)に近似的に従っている。同時に図 5-4(c) は、活動相-静止相の切り替えに関連する速いサブシステムの分岐を描写している。静止相の終端はサドル-ノード分岐であり、活動相のそれはサドル-ループ分岐である。

ただし、図 5-4(c) からは、活動相の 1 回目の興奮が速いサブシステムのリミットサイクルから遠く離れた領域に広がっているように見えるが、これは過渡的な振舞いが顕著に現れたものに過ぎない。図 5-4(c) の縦軸は膜電位 x に設定されているが、 x の代わりに y を採用すると、図 5-4(d) のように速いサブシステムのリミットサイクルに良く従うようになる。

同様に、モデルがカオス的なバースト放電を示すときの幾何学的特異摂動法による解析の様子を、図 5-5 に示す。このとき、遅いパラメータ τ 上で Hopf 分岐 (H_s) とサドル-ノード分岐 (SN_1) の位置関係が左右逆転するが、活動相-静止相の切り替え機構は同じである。

3.5 節において、バースト放電の静止相が相空間の中で 2 次元的な振る舞いを呈することをみた。そこで速いサブシステムを用いた解析から、バースト放電の静止相に解釈を与えてみる。双安定領域における鞍状点の 2 つの固有値の絶対値を比較した図を図 5-6 に示す。 λ_+ は正固有値(不安定多様体方向のベクトル場)の絶対値を、 λ_- は負固有値(安定多様体方向のベクトル場)の絶対値を表しており、 $\lambda_- > 2\lambda_+$ が明らかである。すなわち鞍状点近傍のダイナミクスを近似的に表現すれば、状態点は時間的に素早く不安定多様体に引き付けられ、続いて不安定多様体上をゆっくりと動きながら鞍状点から離れる

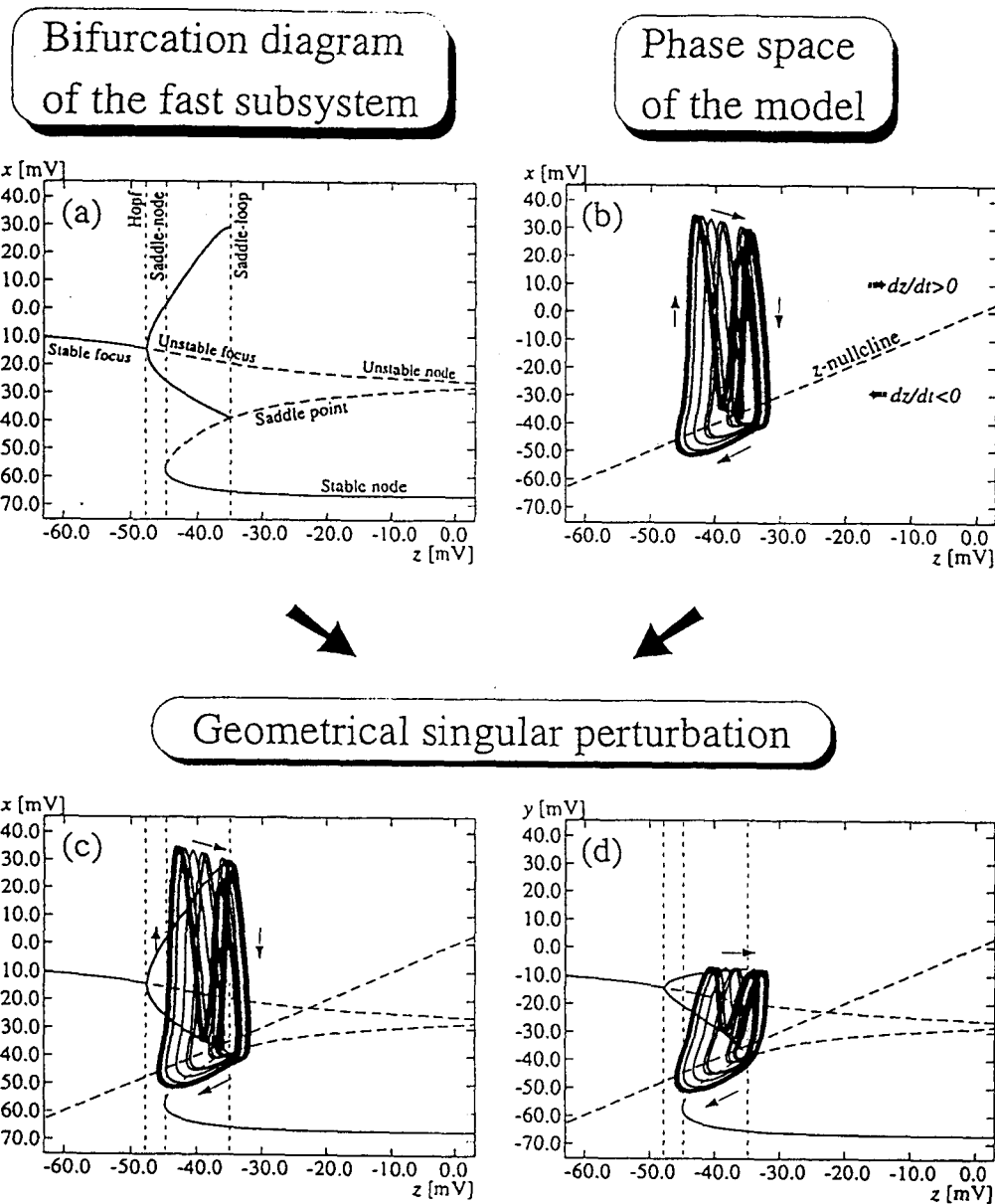


図 5-5: (a) 速いサブシステムの分岐図 ($I_{ext} = -2.35[\text{nA}]$, カオス的バースト放電). 横軸は遅いパラメータ z , 縦軸は x (リミットサイクルのピーク値または平衡点の座標成分 x^*) を表す. 中央部から下の z 状の曲線は平衡点を表す. この平衡点に関して 3 種類の分岐 (サドル-ノード, Hopf, サドル-ループ) が生じている. 平衡点上の Hopf から右に広がる C 状の曲線は, リミットサイクルの最大値と最小値を表す. 実線は安定, 破線は不安定であることを示す. (b) 縦軸と横軸のスケールを (a) と同じで表示した, 3 変数簡約化モデルの相空間で観察されるリミットサイクルの平面 z - x への射影と z ヌルクライン. (c) (a) と (b) を重ねて描いたもの. (d) x の代わりに y を用いて, (a) と同様にしたもの.

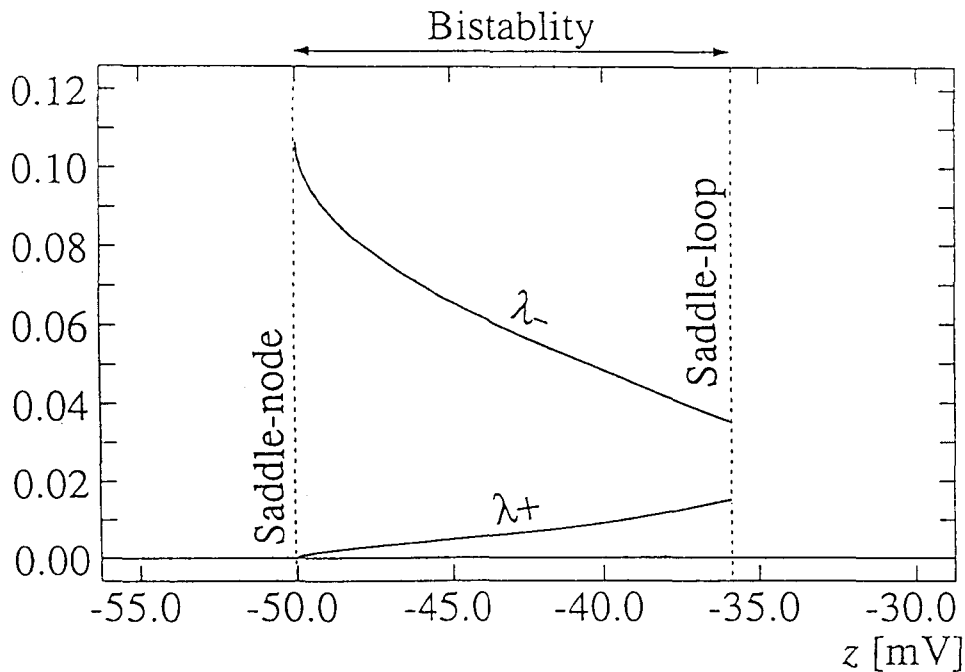


図 5-6: 速いサブシステムが示す鞍状点の 2 つの固有値の絶対値. λ_+ は正固有値 (不安定多様体方向のベクトル場) の絶対値を, λ_- は負固有値 (安定多様体方向のベクトル場) の絶対値を表す. 横軸は $z[\text{mV}]$ を表す. $z \approx -50.0[\text{mV}]$ (サドル-ノード分岐点) と $z \approx -35.84[\text{mV}]$ (サドル-ループ分岐点) の中間の領域で双安定なシステムが現れる.

ということになる. 図 5-2(b)~(f) では, 静止相側, すなわち安定多様体により分けられた, 安定結節点が存在する相平面上の領域で, y -nullcline と不安定多様体が非常に近接していることを見た. 3.5 節で見た y -nullcline に沿った静止相の状態点の振る舞いは, 相対的に小さな固有値を持つ不安定多様体に沿ったものであることが分かった.

5.4 簡約化モデルとその速いサブシステムの分岐の対応関係

τ の時間スケールを決定するパラメータは C_2 (通常は 72 に固定されている) である. τ が理想的にゆっくりと振動する条件は, $C_2 \rightarrow \infty$ である. このとき, 平衡点の安定性や分岐がどのように変化するかを調べる.

固有値解析 上述のリミットサイクル上のサドル-ノード分岐近傍における 3 変数簡約化モデルの線形安定性解析から, 速いサブシステムの実体を調べる. 3 変数簡約化モデルを平衡点近傍で線形化した際のヤコビ行列 $J^{(3)}$ は

$$J^{(3)} = \begin{pmatrix} a_{11}(x^*) & a_{12}(x^*) & a_{13}(x^*) \\ -a_{22}(x^*) & a_{22}(x^*) & 0 \\ -a_{33}(x^*) & 0 & a_{33}(x^*) \end{pmatrix}, \quad (5.9)$$

で与えられる. ここで,

$$a_{11}(x^*) = -\frac{\partial I_{Na}}{\partial x}(x^*, x^*, x^*) - \frac{\partial I_K}{\partial x}(x^*, x^*)$$

$$-\frac{\partial I_{Na_s}}{\partial x}(x^*, x^*, x^*) - \frac{\partial I_{K_s}}{\partial x}(x^*, x^*) - \frac{\partial I_l}{\partial x}(x^*), \quad (5.10)$$

$$a_{12}(x^*) = -\frac{\partial I_{Na_s}}{\partial y}(x^*, x^*, x^*) - \frac{\partial I_K}{\partial y}(x^*, x^*) - \frac{\partial I_{Na_s}}{\partial y}(x^*, x^*, x^*) \quad (5.11)$$

$$a_{13}(x^*) = -\frac{\partial I_{Na_s}}{\partial z}(x^*, x^*, x^*) - \frac{\partial I_{K_s}}{\partial z}(x^*, x^*) \quad (5.12)$$

$$a_{22}(x^*) = \frac{1}{C_y \tau_{m_s}(x^*)} < 0 \quad (5.13)$$

$$a_{33}(x^*) = \frac{1}{C_z \tau_{h_s}(x^*)} < 0 \quad (5.14)$$

である。また $\chi^{(3)}$ は,

$$\chi^{(3)}(\lambda) = (a_{11} - \lambda)(a_{22} - \lambda)(a_{33} - \lambda) + a_{12}a_{22}(a_{33} - \lambda) + a_{13}a_{33}(a_{22} - \lambda), \quad (5.15)$$

である。式 (5.14) から, $C_z \rightarrow \infty$ は $a_{33} \rightarrow 0$ を意味する。そこで式 (5.15) を

$$\chi^{(3)}(\lambda) = -\lambda[(a_{11} - \lambda)(a_{22} - \lambda) + a_{12}a_{22}] + a_{33}[(a_{11} + a_{13} - \lambda)(a_{22} - \lambda) + a_{12}a_{22}], \quad (5.16)$$

のように変形する。 $a_{33} = 0$ のとき, 固有値が速いサブシステムの固有方程式:

$$(a_{11} - \lambda)(a_{22} - \lambda) + a_{12}a_{22} = 0, \quad (5.17)$$

の2解と0で与えられることは明らかである。

$x^* = V_K (= -70[\text{mV}])$ のときを例に, 計算した結果を示す。ヤコビ行列 $J^{(3)}$ は,

$$J^{(3)} = \begin{pmatrix} -0.0033 & 0.0028 & -0.0001 \\ 0.1604 & -0.1604 & 0 \\ 0.0026 & 0 & -0.0026 \end{pmatrix}, \quad (5.18)$$

であり, 固有値 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ($\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 < 0$) とその正規化された固有ベクトル v_1, v_2, v_3 は, それぞれ,

$$\lambda_1 = -0.1632, \quad v_1 = (0.0177, 0.9998, 0.0003), \quad (\text{近似的に, } v_1 \simeq (0, 1, 0)), \quad (5.19)$$

$$\lambda_2 = -0.0025, \quad v_2 = (0.0618, 0.0627, 0.9961), \quad (\text{近似的に, } v_2 \simeq (0, 0, 1)), \quad (5.20)$$

$$\lambda_3 = -0.0006, \quad v_3 = (0.5148, 0.5169, 0.6840), \quad (\text{近似的に, } v_3 \simeq (1, 1, 1)), \quad (5.21)$$

である。相空間 (x, y, z) における固有値と固有ベクトルを幾何学的に模した図を図 5-7 に示す。図 5-7 から, 固有ベクトル v_2 は z 軸とほぼ平行である。このことは, z のダイナミクスがないとき, すなわち $dz/dt = 0$ であるとき, 明らかに v_2 が速いサブシステムから除去されることを意味する。つまり, 固有値 λ_1 と λ_3 が速いサブシステムにおける固有値と近似的に同じである。

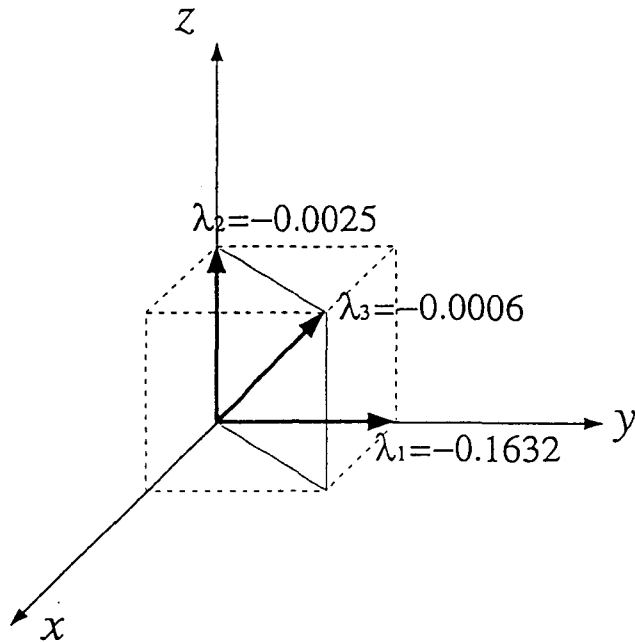


図 5-7: 3 変数簡約化モデルの 3 次元相空間における 3 つの固有ベクトル.

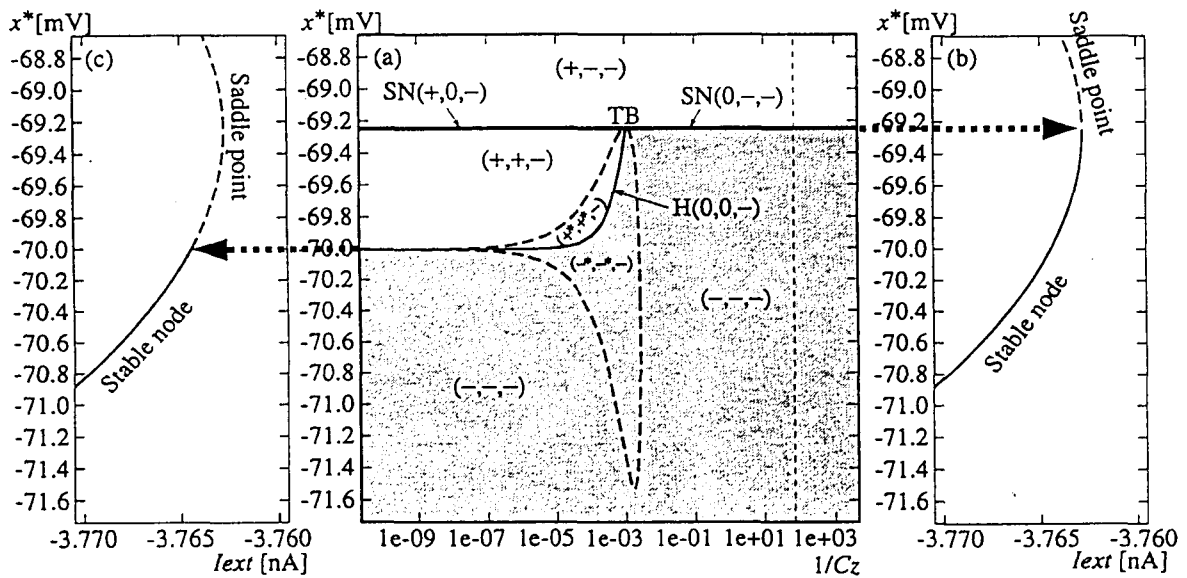


図 5-8: (a) 3 変数簡約化モデルの $1/C_z$ に対する 1-パラメータ分岐図. 横軸は対数表示. 丸括弧で示された 0, +, - は固有値 ($\lambda_3, \lambda_2, \lambda_1$) の符号を意味する. (b), (c) は, それぞれ 3 変数簡約化モデルとその速いサブシステムの I_{ext} に対する 1-パラメータ分岐図. 全ての図において, 縦軸は x^* [mV] を表す.

分岐図 ここでは、 C_z の値の変化に対して安定性が変化する場合、すなわちリミットサイクル上のサドル-ノード分岐 (SN_1) について詳細に調べる。図 5-8に C_z を変化させたときの分岐図 (局所分岐のみ) を示す。横軸は $1/C_z$ (対数表示), 縦軸は x^* [mV] を表す。図 5-8(a) の曲線 H(細実線), SN(太実線) は, それぞれ Hopf 分岐, サドル-ノード分岐を示し, 曲線 H が曲線 SN に衝突する点 TB は Takens-Bogdanov 分岐である。サドル-ノード分岐は C_z に依存せず, 常に同じ値を採る (つまり横軸と平行)。太破線は固有値が重根になるときの曲線を表し, その前後で複素固有値が出現したりしなかったりする。丸括弧の3成分は固有値 ($\lambda_3, \lambda_2, \lambda_1$) の符号を表し (ここで*は複素固有値であることを意味する), 影の領域は安定平衡点が存在することを示す。

図右側の縦方向に引かれた細点線が示す C_z の値は, 通常, 3変数モデルに設定されている値 ($C_z = 72$, 図の垂直細点線) である。このときの I_{ext} に対する1-パラメータ分岐図を図 5-8(b) に示す。横軸は I_{ext} [nA] であり, 縦軸のスケールは図 5-8(a) に合わせている。第3章で見たように, サドル-ノード分岐 (大域的にはリミットサイクル上のサドル-ノード分岐) は, 平衡点を表す曲線の極値で生じる。図 5-8(c) は, 速いサブシステムの I_{ext} に対する1-パラメータ分岐図である (遅いパラメータ z は x^* に固定)。このとき, サドル-ノード分岐が図 5-8(b) と異なった場所で生じている。この差異を説明する分岐図が図 5-8(a) である。図 5-8(b) における安定性に関するサドル-ノード分岐は, $1/C_z$ を小さく変化させると, 途中で Takens-Bogdanov 分岐により安定性に関係しないサドル-ノード分岐になる。同時に発生した Hopf 分岐が代わって平衡点の安定性を受け持つようになる。Takens-Bogdanov 分岐以後, Hopf 分岐は図中において急激に下降し ($x^* \simeq -69.2$ [mV] から $x^* \simeq -70.0$ [mV]), その後はほぼ横軸と平行になる。さらに, Hopf 分岐と同時に Takens-Bogdanov 分岐から発生した固有値の重根を表す曲線 (正の側と負の側にそれぞれ2つ) が, $1/C_z$ の値の減少に伴って Hopf 分岐曲線に漸近的に収束する。極限では, すなわち $1/C_z = 0$ では, x^* の値を小さな方から大きな方へ変化させると, 固有値の変化が $(-, -, -)$ から $(+, +, -)$ に変化し, 2重0固有値の存在を示唆するだけでなく複素固有値そのものが出現しなくなる。一方, 本節の固有値解析にて, 速いサブシステムでは固有値 λ_2 が除去されることを見た。すると極限では, 固有値が $(-, -)$ から $(+, -)$ に変化することになり, これは明らかにサドル-ノード分岐である。

つまり, 3変数簡約化モデルにおけるサドル-ノード分岐は, 直接, 速いサブシステムにおけるサドル-ノード分岐に対応する訳ではなく, 分岐点は途中で Takens-Bogdanov 分岐, Hopf 分岐を経由して, その x^* の値を変化させる。3変数簡約化モデルにおけるサドル-ノード分岐点の x^* の値は, 速いサブシステムにおいて分岐点ではなくなり, 鞍状点になる。

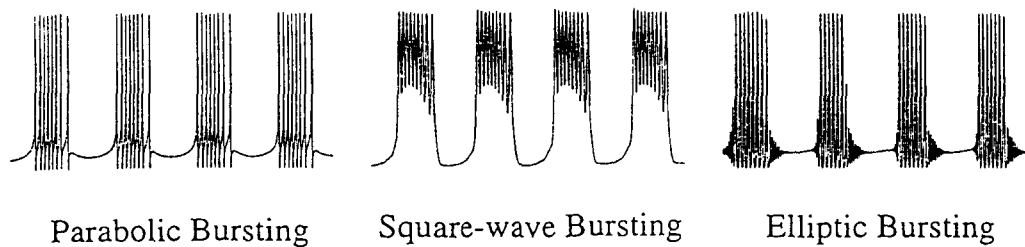


図 5-9: (a) タイプ I バースト放電. (b) タイプ II バースト放電. (c) タイプ III バースト放電 (Hoppensteadt and Izhikevich “Weakly connected neural networks” (1997)).

5.5 力学系理論を用いたバースト放電現象の分類

力学系の分岐理論に基づいて分類された, 特に知られる 3 種の神経細胞が呈するバースト放電について, 簡単に纏める. 図 5-9 に時間波形の例を載せる [40].

- タイプ I (Square-wave bursting)
 1. 活動相開始点
平衡点のサドル-ノード分岐.
 2. 静止相開始点
サドル-ループ分岐.
 3. 速いサブシステムの双安定性
必要あり.
 4. 遅いサブシステムの変数の数
1 変数で十分.
 5. 活動相でのスパイク間隔の規則性
単調増加.
 6. 活動相-静止相切り替えにおける現象論的性質
プラトー電位を持つときはタイプ Ia, 持たないときはタイプ Ib に再分類.
- タイプ II (Parabolic bursting)

1. 活動相開始点
リミットサイクル上のサドル-ノード分岐.
 2. 静止相開始点
リミットサイクル上のサドル-ノード分岐.
 3. 速いサブシステムの双安定性
必要なし.
 4. 遅いサブシステムの変数の数
2変数必要 [60, 61].
 5. 活動相でのスパイク間隔の規則性
活動相開始より減少し, 中程で最小となり, 活動相終了に向けて再び増加.
 6. 活動相-静止相切り替えにおける現象論的性質
特になし.
- タイプ III(Elliptic bursting)
 1. 活動相開始点
subcritical Hopf 分岐.
 2. 静止相開始点
ダブルサイクル分岐.
 3. 速いサブシステムの双安定性
必要あり.
 4. 遅いサブシステムの変数の数
1変数で十分.
 5. 活動相でのスパイク間隔の規則性
特になし.
 6. 活動相-静止相切り替えにおける現象論的性質
活動相開始前と終了後に小さな振幅の振動が出現.

5.3.4節から, イソアワモチのペースメーカー細胞モデルの3変数簡約化モデルが, 1) 速いサブシステムの平衡点のサドル-ノード分岐により活動相が開始し, 2) サドル-ループ分岐によって活動相終了と共に静止相の開始, 3) 速いサブシステムは安定リミットサイクルと安定平衡点の2つの吸引領域を持つ双安定なシステムであり, 4) 遅いサブシステムは変数 z のみ, 5) 活動相では最大3本の活動電位が現れるが, その間隔は後の方が長く, 6) プラトー電位が存在することにより, タイプ Ia のバースト放電であることが判明する.

元来、これら体系的なバースト放電の分類は、速いサブシステムの平衡点が3次曲線で近似される場合のみに適用されてきたが、一般的に $n(> 3)$ 次曲線で近似される場合にも適用可能である。Rush と Rinzel[64] によって報告された視床の神経細胞モデルは、速いサブシステムが5次曲線で近似され [62, 63]、速いサブシステムの分岐構造はプラトー電位の存在も示唆する。

5.6 まとめ

神経細胞がバースト放電を呈することは、多くの生理学実験を経由して知られてきた。神経細胞が活動電位という媒体を利用して神経情報を伝搬していることは疑いのない事実であるが、何故、“バースト放電”という形式を利用して神経情報を伝搬するようになったのかは不明である。例えば、カエルの神経筋接合部のシナプスから放出される ACh(Acetylcholine) は一分子ではなく多分子からなる小包(あるいは量子)によって放出されることが知られている [47]。つまり、ある決められた数の整数倍以外の ACh 放出は有り得ないということである。この量子がシナプス信号の構成単位となっているように、バースト放電の活動相における活動電位列の本数が軸索信号の構成単位になっているのかもしれない。多くの研究者が研究の第一歩として、シナプスの量子放出メカニズムを生化学的に調べてきたように、本研究では興奮生膜のバースト放電生成メカニズムを力学系理論、(幾何学的)特異摂動法を用いて解析した。活動相-静止相の切り替え機構には、力学系理論における初等的な分岐(余次元1の分岐。特に Hopf 分岐、サドル-ノード分岐、サドル-ループ分岐、ダブルサイクル分岐、リミットサイクル上でのサドル-ノード分岐)やヒステリシス特性が大きく関与していることが分かった。これら種々の分岐がパラメータ上に接近して生じることから、自律的バースト放電は速いサブシステムの組織化中心の近傍で発生すると言えそうである。組織化中心とは相対的に余次元の高い分岐点(Takens-Bogdanov 分岐、サドル-ノード-ループ分岐、退化した Hopf 分岐。これらは全て余次元2の分岐)のことで、それより次元の低い分岐集合(上述の余次元1の分岐)が近傍に寄り集まり、特異点で退化している [30, 28, 48, 67, 39]。組織化中心近傍では、初等的な分岐集合が織りなす位相幾何学的文様によって多安定な解が派生し、摂動を受けた速いサブシステムの状態点が、ある安定解から別の安定解へ状態を変化させることのできる状況に常に浸されているものと考えられる。一例として図 5-10に、遅いパラメータ z とパラメータ g_{Na} (速い Na^+ 電流の最大コンダクタンス。実験的には TTX を作用させることに対応)を変化させたときの2-パラメータ分岐図($z-g_{Na}$)を示す。

また、本研究ではモデルとその Singular limit である速いサブシステムとの中間で、どのような分岐が生じているのかを明らかにし、両者の分岐を位相幾何学的な性質も明らかにした。

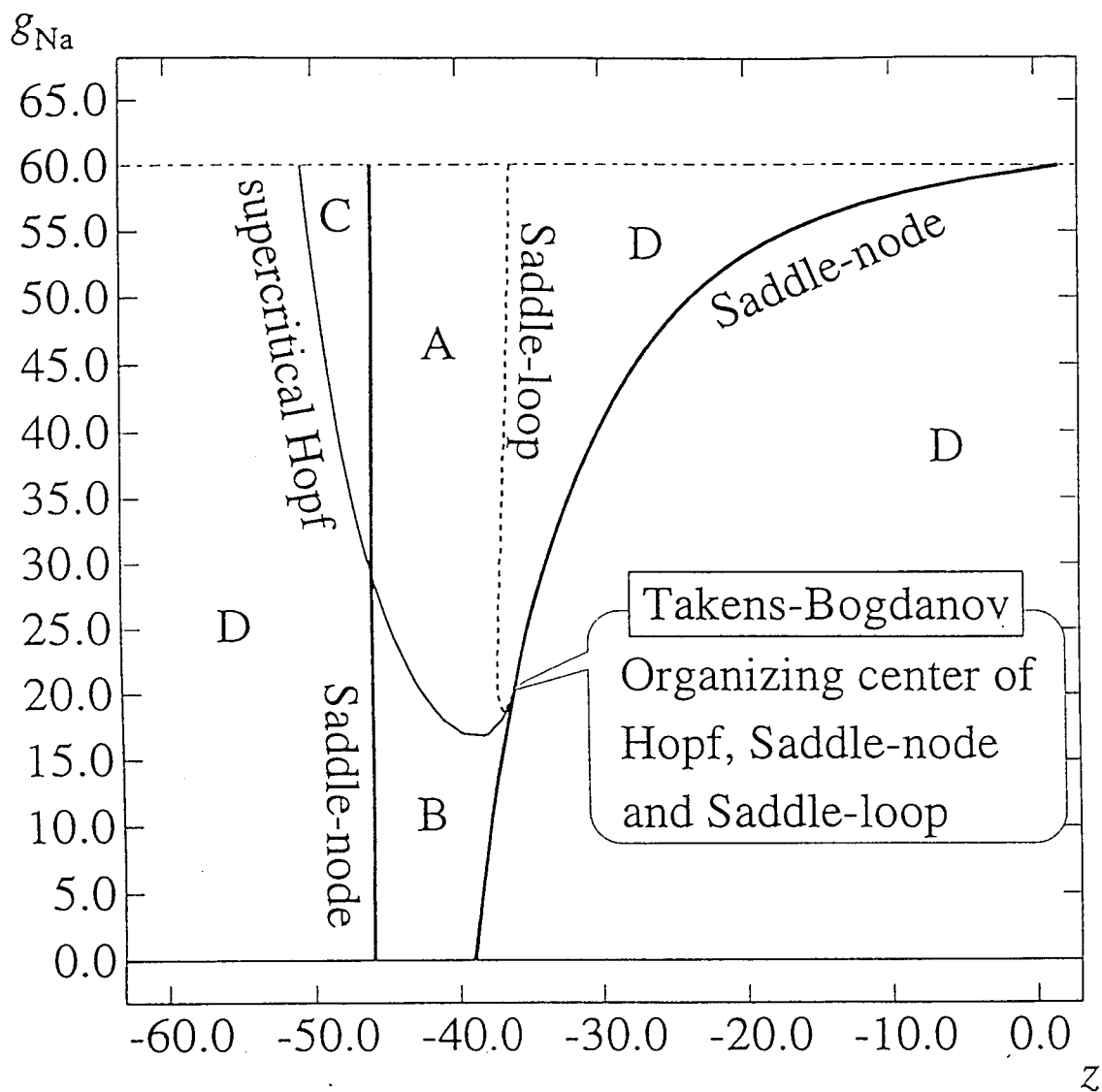


図 5-10: 速いサブシステムの2-パラメータ分岐図 ($z-g_{Na}$). 横軸は遅いパラメータ z [mV], 縦軸は Na^+ 電流の最大コンダクタンス g_{Na} [μS]($0 \leq g_{Na} \leq 60$). 細実線は (supercritical) Hopf 分岐, 太実線はサドル-ノード分岐, 点線はサドル-ループ分岐を表す. Hopf 分岐とサドル-ノード分岐, サドル-ループ分岐が衝突する点は Takens-Bogdanov 分岐点である (組織化中心). 領域 A はリミットサイクルと平衡点が共存する双安定, 領域 B は平衡点と別の平衡点が共存する双安定を表し, 領域 C, D は, それぞれリミットサイクル, 平衡点が大域的に安定 (単安定) であることを示す. 通常は, $g_{Na} = 60[\mu S]$ に設定されている.

バースト放電を体系的に纏め上げた Bertram ら [10] や Hoppensteadt と Izhikevich [40] の仕事は賞賛に値するもので、今後、どのタイプのバースト放電がどのような経緯で生じ得るかをより明らかにする礎を与えるであろう。しかし、近年、Sivan ら [68] によって上述の分類では位置づけることのできないバースト放電が報告されている。cell 9 と命名されたロブスターの心臓神経節細胞のモデルでは、速いサブシステムがリミットサイクルを呈しない遅いパラメータの領域 (安定な Slow manifold 上) で活動相が発生する。このバースト放電の生成メカニズムは、幾何学的特異摂動法とは別の方法で明らかにされるのかもしれない。

第 6 章

結論

神経系は非常に多くの神経細胞，グリア細胞から構成される“巨大システム”であるが，ある条件のもとでの神経系の振舞いは非常に低次元なダイナミクスに集約されていると考えられる．一般的に，生体における“巨大システム”から得られた観測・測定データ（心電図波形，脳波等）では，一見不規則に見える現象の背後に少数自由度の複雑系が存在するという仮定のもとに，相関次元解析，アトラクタの埋め込みといった様々な力学系の手法が成果を見せている．これらの目的は，力学系モデル（数理モデル，物理モデル）の推定，構築であり，モデルを構築することでその実体を明らかにしようとするのである．実際，多くの自然現象は，要素が複雑に絡まった“巨大システム”から発生しているにも関わらず，比較的単純な振舞いを示すことが多い．もし，それ相応の複雑な振舞いをしばしば示すならば，モデル化に際して膨大な数の変数やパラメータを含む非線形システムになり得るので，力学系の分岐理論を用いて解析するのは困難である．実際にはそうではないため，様々な仮定のもとにシステムが単純化されてモデル化される．しかし，現在ではモデル化を体系的に行なうことが難しく，結果として，同じ現象を説明するいくつかの力学系モデル（変数の数が異なったモデル）が提案されることになる．体系的なモデル化とは，常に最小変数モデルを導出するようなモデル化のことを指して呼ぶ．

本研究で用いたモデルの簡約化は，相関次元解析等と並立して，提案された多くのモデルを体系的にまとめ上げるためのひとつの試みであると著者は考える．例えば，軟体動物イソアワモチの食道環神経節ペースメーカー細胞が示す膜の興奮現象は，林と石塚 [33] の Hodgkin-Huxley のモデル化 [37] の方法に従って，8 変数の非線形常微分方程式でモデル化された．しかし，Hodgkin と Huxley のモデル化 —ゲート変数 m, h, n を仮定すること— が“理想的”なモデル化であるかどうかは甚だ不明であり，これに関しては生化学，生物物理学の分野において現在も研究が成されている [2, 47, 41, 49, 69]．林と石塚が膜電位の時間波形を用いて 3 次元相空間でアトラクタを再構成したように，Hodgkin と Huxley のモデル化の手法を使わなければ，つまり何かは分からないが別のモデル化の仮定を用いれば，実験結果から直接 3 変数の常微分方程式モデルが構築されるかもしれない．理想的なモデル化，体系的なモデル化を持ち得ない現段階では，現在最も有効であろうと思われる方法 —神経細胞の興奮性膜のダイナミクスのモデル化においては

Hodgkin と Huxley の方法がそれだと思われるが— を用いてモデル化を行ない、簡約化によって最小変数のモデルを導出するのが筋だと思われる。“良い”簡約化法は元のモデルのダイナミクスを定量的に再現する簡約化モデルを提供するが、“良い”簡約化法のダイナミクスを保存する仕組み(簡約化の仕組み)を明らかにすると、元のモデルを構築するに当たって何が余分であったのかという情報も明白になるだろう。このことは、モデル化のゼイ肉をそぎ落とし、モデル化をスマートにするためのきっかけを供与する。その意味で、簡約化は単にモデルのダイナミクスを保存したまま変数の数を減らすための手段ではなく、自然現象のモデル化を体系的に行なうことを目的とした上での帰納的な試みであると言えよう。

第3章では簡約化によって3変数モデルを導出し、イソアワモチのペースメーカー細胞が示すダイナミクスの次元が高々3であることを示したのであるが、上述の理由から第4章で元のモデルと簡約化モデルの平衡点近傍の線形安定性解析(固有値解析)を行なった。簡約化によって除去される不変部分空間を明らかにし、簡約化によって局所分岐が保存される仕組みを摂動法を用いて調べた。結果は第4章の“まとめ”に記載したのでここでは繰り返さないが、本研究の今後の課題としてのモデルの大域的な振舞いと大域的分岐の保存に関して簡単に述べる。第3章では大域的分岐の多くが、ポアンカレ写像を適用することにより“局所分岐”として取り扱うことができることを述べた。局所分岐は線形安定性を利用して調べられるので、数値積分を利用して連続的に接線分岐や周期倍分岐を追跡するアルゴリズム、ソフトウェアの開発が行われている[44]。これは、固有値を数値的に評価することによって分岐点を明らかにする方法を採用するので、今後の課題を達成するにはこのような計算機科学の分野の発展が必要条件になる。分岐を連続的に追跡するアルゴリズムはモデルのパラメータ空間における大域的分岐構造を明らかにする上でも特に重要である[7]。

神経細胞の状態が遷移するとき、力学系モデルの解析から初等的な分岐(余次元1の分岐)が関係することが知られている。第5章でも述べたように、パラメータ空間における大域的分岐構造を調べる研究は、神経細胞が利用する余次元1の分岐が余次元2の分岐(余次元1の分岐の組織化中心)の近傍であることを明白にしつつある—つまり、生理学的に意味を持つパラメータの値がそのように設定されている—。2-パラメータ分岐図上の余次元2の分岐点には多数の余次元1の分岐曲線が縮退しており、このパラメータ値の近傍では外的あるいは内的要因の摂動を受けることによって、状態が遷移し易くなっている。仮に活動電位の発生(1)・非発生(0)に神経情報が符号化されるとして、組織化中心の近傍に神経細胞の状態が設置されることは、小さな摂動エネルギーで符号系を構成できるという利点を所有することになる。例えば、第5章で調べた神経細胞のバースト放電は、i) モデルに内在する速いサブシステム(比較的素早く振動する変数で構成されるサブシステム)のパラメータ値が組織化中心近傍に設定されることと、ii) 遅いサブシステム(比較的ゆっくりと振動する変数で構成されるサブシステム)が速いサブシステ

ムに摂動を加えていることから生成された放電現象であった。これは、内的要因によって摂動を受ける例である。

また、神経細胞の異なる2つの状態(ここではA, Bとする)の境界では、AとBが適当な時間間隔で非周期的に交互に出現する“交替性カオス”や、殆どAで非周期的にBが出現する(あるいはその逆の)“間欠性カオス”, AとBの吸引領域がセパトリクスを境界にして同時存在する“状態の双安定性”が観察される—例えば、第3章で調べた1活動相に2回興奮するバースト放電(A)と3回興奮するバースト放電(B)の場合がそれに対応する—。システムが双安定なときは、外部から摂動が加えられることによってAとBを切り替えることができるが、交替性カオスのときは摂動が加わらなくても(非周期的に)AとBが切り替わる。これらダイナミクスは周期倍分岐, 接線分岐, period-adding現象によってパラメータ空間内を分割されるが、これら分岐曲線を生成する組織化中心の性質を明らかにすることは今後の課題である。

謝辞

佐藤俊輔教授は、著者にとって適当な謝辞の言葉が見つからない程に大切な恩師である。形式的に言葉を連ねるのが心苦しいので、ここでは著者の博士課程での生活を振り返って、佐藤俊輔教授の人物像を知ってもらいたいと考える。著者は修士課程在籍中から、佐藤教授に千載一遇の機会、人生経験を数多く賜っていたにも関わらず、このまま博士の学位を取得すべきかどうか真剣に悩み続けていた。その理由は、小さい頃からの将来の夢とそれを実現するための道が、“平成不況”という現実の壁に脆くも崩れ去ろうとしていると感じていたからに他ならない。著者はこの3年間に、どれほど社会に貢献したいと考えていても、社会は手を差し伸べてくれないのみならず、スタートラインにすら立たせてくれないという衝撃的な現実を身に染みて知った。自分は社会に居場所を持つことのできない不遇な人間ではないかと眠ることもできず悩み抜いた。必死に“今”から何処かに飛び立たなければ、何かをしなければ、全て手遅れになってしまうと焦っていた節もある。宙ぶらりんな気持ちを持ったままで、先生方、後輩の学生諸氏に多くの御迷惑をかけてしまった折、博士課程1年生の著者は佐藤教授に大学を去る決意を報告にいったのである。普通ならば、これほど迷惑をかけて且つ大学にも社会にも失望し、立ち去ろうとする人間を引き留める人はいないだろうと思われる。著者の歯に絹着せぬ勝手不遜にもかかわらず、佐藤教授は著者の心情に深く理解を示され、研究室での著者の存在意義を諭し、励ましと暖かい言葉を与えて頂き、久しく社会や組織に必要とされなかった著者は恥ずかしくも嗚咽を上げてしまった。さらには、社会で生きていくための自信と勇気を与え、学位を取得することの素晴らしさを著者に教えてくれた。佐藤教授がいなければ、現在の自分はなかったかもしれないと思う。あのとき、佐藤教授から学識とは別の大変重要なことを確かに学びとった。今、心から恩師と呼べる人は、佐藤教授をおいて他にはいない。

Khashayar Pakdaman 先生、野村泰伸先生両氏がいないければ、著者は3年で学位を取得することができなかったと思われる。著者の学識の浅薄さを重々承知の上で、丁寧に夜遅くまで付き合っただィスカッション頂いた両氏に感謝の意を表します。Khashayar 先生からは、論文のまとめ方や学究の徒としてのあるべき姿も学びました。野村先生は著者にとって兄貴的存在であり、辛辣ながらも心温まる激励の言葉を多く頂きました。公聴会間近まで提出が遅れたにも関わらず、本論文を丁寧に読んで頂き、貴重な御意見を頂きました本学部の福島邦彦教授、中野馨教授と大阪大学工学部の土居伸二講師に謝意を表します。特に土居先生には著者が学部生の頃からお世話になり、工学部に移られてからも、度々電子メールにて著者の研究に方向性を示して頂きました。著者は第4章の研究を行なう際に、常に土居先生の評価がどのように下されるかを念頭に進めてきました。土居先生からお褒めの言葉を頂いたときは大きな喜びを感じました。事務の北谷彩子氏には出張手続き等で大変お世話になりました。毎回同じ手続きをするにも関わらず、すぐ失念してしまう著者にいつも優しく丁寧に接してくれました。九州工業大学情報工学部の林初男教授には、著者の突然の研究室訪問に暖かく迎えて頂き、大変実りの深いディスカッションをして頂いた。ここに謝意を表します。同大学学生の立野勝巳氏には、イソアワモチの実験に関する知識を豊富に頂きました。

研究室にて先輩学生のいなかった著者に、常に暖かい眼差しをもって接してくれた近畿大学生物理工学部の山脇伸行先生にも謝意を表します。山野辺貴信氏、深井英和氏には研究室にて良き学友となって頂いたことに謝意を表します。本研究室の大学院生、坂本修一君、小林誠君、吉野公三君、濱口幸子さんには、最も地味で大変な論文編集作業に協力頂きました。末尾ながらここに謝意を表します。

付録 A 章

イソアワモチのペースメーカー細胞モデル の各関数及びパラメータ値

式(1)の各関数は,

$$\begin{aligned}N_{\infty}(V) &= \alpha_N(V)/[\alpha_N(V) + \beta_N(V)], \\ \tau_N(V) &= 1/[\alpha_N(V) + \beta_N(V)].\end{aligned}$$

ここで, $N = m, h, n, m_s, h_s, n_s, n_r$ である. また, 各速度定数は,

$$\begin{aligned}\alpha_m(V) &= 0.1(20 + V)/[1 - \exp\{-(20 + V)/10\}], \\ \beta_m(V) &= 4 \exp\{-(V + 45)/18\}, \\ \alpha_h(V) &= 0.07 \exp\{-(V + 45)/20\}, \\ \beta_h(V) &= 1/[1 + \exp\{-(15 + V)/10\}], \\ \alpha_n(V) &= 0.01(20 + V)/[1 - \exp\{-(20 + V)/10\}], \\ \beta_n(V) &= 0.125 \exp\{-(V + 30)/80\}, \\ \alpha_{m_s}(V) &= 0.1(26 + V)/[1 - \exp\{-(26 + V)/10\}], \\ \beta_{m_s}(V) &= 4 \exp\{-(V + 51)/18\}, \\ \alpha_{h_s}(V) &= 0.07 \exp\{-(V + 51)/20\}, \\ \beta_{h_s}(V) &= 1/[1 + \exp\{-(21 + V)/10\}], \\ \alpha_{n_s}(V) &= 0.01(50 + V)/[1 - \exp\{-(50 + V)/10\}], \\ \beta_{n_s}(V) &= 0.125 \exp\{-(V + 60)/80\}, \\ \alpha_{n_r}(V) &= 0.01(100 + V)/[\exp\{(100 + V)/10\} - 1], \\ \beta_{n_r}(V) &= 0.125 \exp\{(V + 90)/80\}.\end{aligned}$$

であり, 膜電位 V に依存する. また, 膜容量, コンダクタンスの最大値, 反転電位, ポンプ電流の値は, 以下の通りである.

$$\begin{array}{llll}C_m &= 20 & [\text{nF}], & g_{Na} &= 60 & [\mu\text{S}], & g_K &= 10 & [\mu\text{S}], \\ g_{Na_s} &= 1.40 & [\mu\text{S}], & g_{K_s} &= 0.18 & [\mu\text{S}], & g_{K_r} &= 0.20 & [\mu\text{S}], \\ g_l &= 0.063 & [\mu\text{S}], & V_{Na} &= 50 & [\text{mV}], & V_K &= -70 & [\text{mV}], \\ V_l &= -70 & [\text{mV}], & I_p &= -3.0 & [\text{nA}].\end{array}$$

付録 B 章

分岐のまとめ

本論文で登場する分岐について簡単に纏める.

- 余次元 1 の分岐

- サドル-ノード分岐 (局所分岐)

鞍状点と結節点が衝突し消滅する. このとき, 分岐点では唯ひとつの実固有値の符号が 0 になり, 前後で符号が入れ代わる. この分岐の標準形は 1 次元ベクトル場 x の 1-パラメータ (μ) 族で, $(\mu, x) = (0, 0)$ 近傍で,

$$\dot{x} = f(\mu, x) = \mu \pm x^2, \quad (\text{B.1})$$

で与えられる. 必要条件は,

$$f(0, 0) = 0, \quad \frac{\partial f}{\partial x}(0, 0) = 0, \quad (\text{B.2})$$

であり, 十分条件は,

$$\frac{\partial f}{\partial \mu}(0, 0) \neq 0, \quad \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}(0, 0) \neq 0, \quad (\text{B.3})$$

となる.

- Hopf 分岐 (局所分岐)

パラメータ上の分岐点の前後でひと組の複素固有値の実部の符号が入れ替わり, 分岐点ではその固有値の実部が 0 (虚部は 0 ではない) になる. 同時にリミットサイクルが出現する. リミットサイクルが安定, 不安定するとき, それぞれ supercritical Hopf, subcritical Hopf 分岐と呼び分ける. Hopf 分岐の標準形は 2 次元ベクトル場 (r, θ) の 1-パラメータ (μ) 族で, $(\mu, r, \theta) = (0, 0, 0)$ 近傍で,

$$\dot{r} = \varepsilon(d\mu r + ar^3) + O(\varepsilon^2), \quad (\text{B.4})$$

$$\dot{\theta} = \omega + O(\varepsilon^2), \quad (\text{B.5})$$

で与えられる. 特に a の符号に依存して supercritical か subcritical かが決まる.

- サドル-ループ分岐 (大域的分岐)

リミットサイクルが鞍状点 (Saddle point) に衝突し、リミットサイクルが消滅する。分岐点ではホモクリニック軌道が存在する。リミットサイクル (またはホモクリニック軌道) の安定性によって、安定サドル-ループ、不安定サドル-ループ分岐と呼び分ける。
 - ダブルサイクル分岐 (大域的分岐)

安定なリミットサイクルと不安定なリミットサイクルが衝突し、消滅する。分岐点では中立的なリミットサイクルが存在する。ポアンカレ写像を採用することにより、ポアンカレ断面上でのサドル-ノード分岐に還元できる。
 - リミットサイクル上のサドル-ノード分岐 (大域的分岐)

サドル-ノード分岐上でサドル-ループ分岐が生じている。パラメータ値の変化に対して構造安定である。リミットサイクル (またはホモクリニック軌道) の安定性によって、安定リミットサイクル上のサドル-ノード分岐、不安定リミットサイクル上のサドル-ノード分岐と呼び分ける。
- 余次元 2 の分岐
 - 退化した Hopf 分岐

Hopf 分岐集合にダブルサイクル分岐が衝突し、消滅する。分岐点を境にして、supercritical Hopf 分岐が subcritical Hopf 分岐に変化する。
 - Takens-Bogdanov 分岐

サドル-ノード分岐集合に Hopf 分岐とサドル-ループ分岐が衝突し、消滅する。supercritical Hopf 分岐, subcritical Hopf 分岐には、それぞれ安定サドル-ループ分岐、不安定サドル-ループ分岐が対応する。
 - サドル-ノード-ループ分岐

サドル-ノード分岐とサドル-ループ分岐が衝突し、リミットサイクル上のサドル-ノード分岐になる。安定サドル-ループ分岐、不安定サドル-ループ分岐が、それぞれ安定リミットサイクル上のサドル-ノード分岐、不安定リミットサイクル上のサドル-ノード分岐に対応する。
 - Cusp

サドル-ノード分岐とサドル-ノード分岐が衝突し、消滅する。分岐点では唯一の 0 固有値が存在する。ポアンカレ断面上において、ダブルサイクル分岐にも同様に Cusp が存在する。

図 B-1 に、余次元 1 の分岐と余次元 2 の分岐の対応関係を纏めた表を示す。

	Hopf	Saddle-node
Double cycle	A	
Saddle-loop	B	C
Saddle-node on limit cycle		

- A : Degenerate Hopf
 B : Takens-Bogdanov
 C : Saddle-node-loop

図 B-1: 余次元 1 の分岐と余次元 2 の分岐の対応関係. 横に余次元 1 の局所分岐, 縦に余次元 1 の大域的分岐を示す.

付録 C 章

線形化 HH 型方程式の固有方程式

固有方程式 $\chi^{(n)}(\lambda) = |J^{(n)} - \lambda I| = 0$ (I は $n \times n$ 単位行列) において, 式 (4.9) が任意の $n (\geq 3)$ について成り立つことを帰納法を用いて証明する.

$n = 3$ のとき,

$$\begin{aligned} \chi^{(3)}(\lambda) &= |J^{(3)} - \lambda I| \\ &= (a_{11} - \lambda) \begin{vmatrix} a_{22} - \lambda & 0 \\ 0 & a_{33} - \lambda \end{vmatrix} - a_{12} \begin{vmatrix} a_{21} & 0 \\ a_{31} & a_{33} - \lambda \end{vmatrix} + a_{13} \begin{vmatrix} a_{21} & a_{22} - \lambda \\ a_{31} & 0 \end{vmatrix} \\ &\quad \text{(第 1 行で展開)} \\ &= (a_{11} - \lambda)(a_{22} - \lambda)(a_{33} - \lambda) - a_{12}a_{21}(a_{33} - \lambda) - a_{13}a_{31}(a_{22} - \lambda), \quad (\text{C.1}) \end{aligned}$$

より, 式 (4.9) は $n = 3$ のとき成り立つ (3×3 行列の行列式を求める公式からも明らかである). 次に式 (4.9) が $n \geq 3$ について成り立つと仮定する. ここで, $n + 1$ 次行列 $J^{(n+1)} - \lambda I \equiv A$ から第 k 行と第 l 列を取り除いた n 次行列 A_{kl} を定義しておく. このとき,

$$\begin{aligned} \chi^{(n+1)}(\lambda) &= |A^{(n+1)}| \\ &= (a_{(n+1)(n+1)} - \lambda)(-1)^{2(n+1)}|A_{(n+1)(n+1)}| + a_{1(n+1)}(-1)^{n+2}|A_{1(n+1)}| \\ &\quad \text{(第 } n+1 \text{ 列について展開)} \\ &= (a_{(n+1)(n+1)} - \lambda)P_J^{(n)} + a_{1(n+1)}(-1)^{n+2}(a_{(n+1)1}(-1)^{n+1}|(A_{1(n+1)})_{n1}|) \\ &\quad \text{(} n \text{ 次行列 } A_{1(n+1)} \text{ を第 } n \text{ 行について展開)} \\ &= (a_{(n+1)(n+1)} - \lambda)P_J^{(n)} + a_{1(n+1)}a_{(n+1)1}(-1)^{2(n+1)+1} \prod_{k=2}^n (a_{kk} - \lambda) \\ &= (a_{(n+1)(n+1)} - \lambda)P_J^{(n)} - a_{1(n+1)}a_{(n+1)1} \prod_{k=2}^n (a_{kk} - \lambda) \\ &= (a_{(n+1)(n+1)} - \lambda) \left[\prod_{j=1}^n (a_{jj} - \lambda) - \sum_{h=2}^n [a_{1h}a_{h1} \prod_{j \neq 1, h, n+1} (a_{jj} - \lambda)] \right] \\ &\quad - a_{1(n+1)}a_{(n+1)1} \prod_{j=2}^n (a_{jj} - \lambda) \\ &= \prod_{j=1}^{n+1} (a_{jj} - \lambda) - \sum_{h=2}^n [a_{1h}a_{h1} \prod_{j \neq 1, h} (a_{jj} - \lambda)] - a_{1(n+1)}a_{(n+1)1} \prod_{j=2}^n (a_{jj} - \lambda) \\ &= \prod_{j=1}^{n+1} (a_{jj} - \lambda) - \sum_{h=2}^{n+1} [a_{1h}a_{h1} \prod_{j \neq 1, h} (a_{jj} - \lambda)] \quad (\text{C.2}) \end{aligned}$$

であり、式 (4.9) は $n \geq 2$ で成り立つことが示された。ここで、 $(A_{1(n+1)})_{n1}$ は、 $n+1$ 次行列 A から第 1 行、第 $n+1$ 行、第 1 列、第 $n+1$ 列を取り除いた $n-1$ 次行列であり、その成分が

$$\begin{pmatrix} a_{22} - \lambda & 0 & \dots & 0 \\ 0 & a_{33} - \lambda & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & a_{nn} - \lambda \end{pmatrix}$$

となる対角行列であることに注意する。

一方、 $n=2$ のとき、式 (4.9) の右辺第 2 項以下が定義されないが、

$$\chi^{(2)}(\lambda) = |J^{(2)} - \lambda I| = (a_{11} - \lambda)(a_{22} - \lambda) - a_{12}a_{21}, \quad (\text{C.3})$$

は容易に導かれる。

付録 D 章

等価電位の振幅が膜電位の振幅より大きくなることについて

一般的に等価電位 V_i のダイナミクスを記述する微分方程式は、膜電位 V を使って

$$\frac{dV_i}{dt} = \frac{x_\infty(V) - x_\infty(V_i)}{\tau_x(V)x'_\infty(V_i)}, \quad (\text{D.1})$$

と書ける。ここで関数 x_∞ は単調増加(単調減少)関数で $0 < x_\infty(V) < 1$ である。 $\tau(V) > 0$ である。以降では、 x_∞ が単調増加関数の場合について述べる(単調減少関数の場合でも同様の議論ができるので一般性は失わない)。

式(D.1)の右辺分母は常に正なので、 dV_i/dt の符号を決定するのは分子である。 x_∞ の性質より、

$$V > V_i \iff x_\infty(V) > x_\infty(V_i), \quad (\text{D.2})$$

$$V = V_i \iff x_\infty(V) = x_\infty(V_i), \quad (\text{D.3})$$

$$V < V_i \iff x_\infty(V) < x_\infty(V_i), \quad (\text{D.4})$$

なので

$$\text{sign} \left[\frac{dV_i}{dt} \right] = \text{sign} [x_\infty(V) - x_\infty(V_i)] = \begin{cases} > 0 & (V > V_i) \\ = 0 & (V = V_i) \\ < 0 & (V < V_i) \end{cases} \quad (\text{D.5})$$

となる。 V が振動するとき、式(D.5)は等価電位 V_i の振幅が膜電位 V の振幅より大きくなることを示している(必ず、同じか小さい)。また、等価電位の位相は膜電位の位相より遅れることも意味する。

例として図 E-1 に、イソアワモチのペースメーカー細胞モデル(8変数モデル)の等価電位 V_m, V_h が $V = 50 \sin 2\pi t$ で駆動されたときの様子を示す。

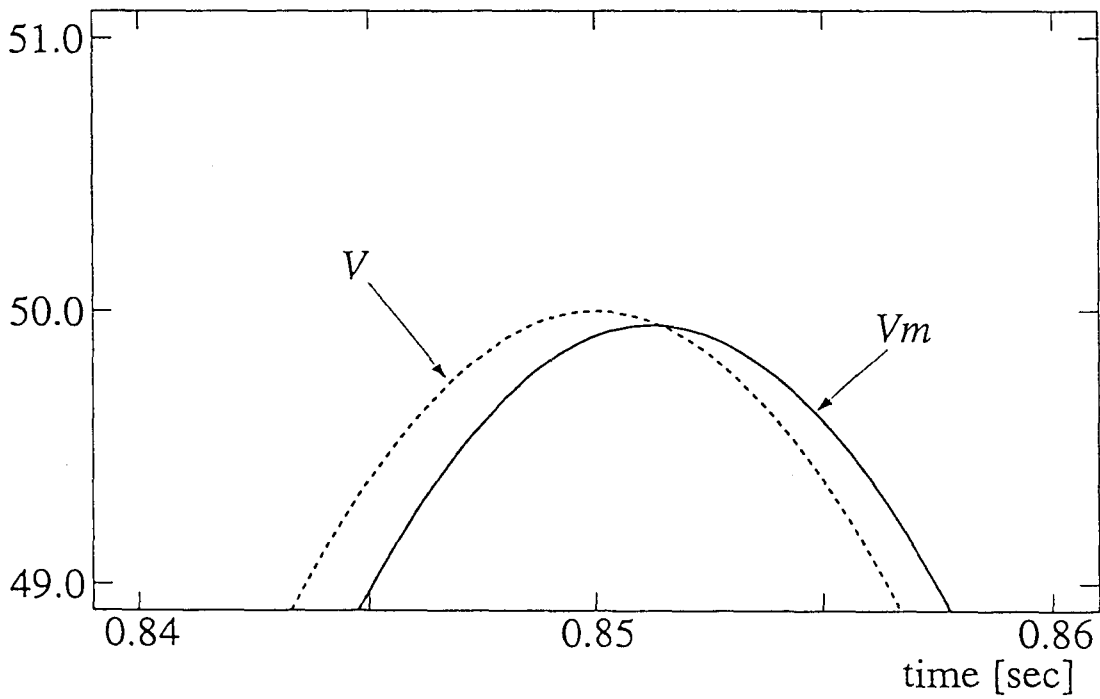
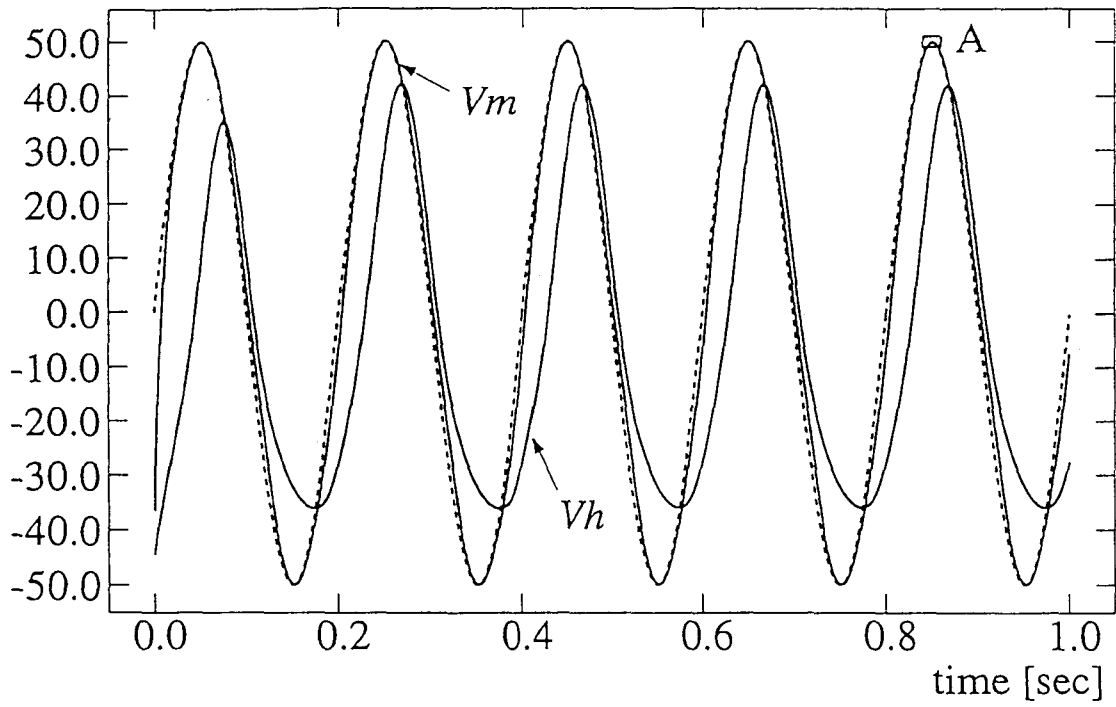


図 E-1: (上) $V = 50 \sin 2\pi t$ (点線)で駆動したときのイソアワモチのペースメーカー細胞モデルの等価電位 V_m , V_h (共に実線)の時間波形の様子. (下)Aの拡大図.

参考文献

- [1] Abbott LF, Kepler TB (1990) Model neurons: From Hodgkin-Huxley to Hopfield. In: Garrido L (ed) Statistical mechanics of neural networks. Springer, 5–18
- [2] Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD; 中村桂子, 松原謙一 (監修); 大隅良典, 小倉明彦, 桂勲, 丸野内棣 (監訳) (1990) 細胞の分子生物学 -第2版-. KYOIKUSHA.
- [3] Alexander JC, Cai DY (1991) On the dynamics of bursting systems. *J.Math.Biol.* 29: 405–423
- [4] Alving BO (1968) Spontaneous activity in isolated somata of *Aplysia* pacemaker neurons. *J.General Phys.* 51: 29–45
- [5] Av-Ron E, Parnas H, Segel LA (1993) A basic biophysical model for bursting neurons. *Biol.Cybern.* 69: 87–95
- [6] Awiszus F (1992) Reduction of a Hodgkin-Huxley-type model for a mammalian neuron at body temperature. *Biol.Cybern.* 67: 427–432
- [7] Back A, Guckenheimer J, Myers M, Wicklin F, Worfolk P (1992) DsTool: computer assisted exploration of dynamical systems. *Not.Am.Math.Soc.* 39: 303–309
- [8] Beeler GW, Reuter H (1977) Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *J.Physiol.* 268: 177–210
- [9] Bertram R (1994) Reduced-system analysis of the effects of serotonin on a molluscan burster neuron. *Biol.Cybern.* 70: 359–368
- [10] Bertram R, Butte MJ, Kiemel T, Sherman A (1995) Topological and phenomenological classification of bursting oscillations. *Bull.Math.Biol.* 57: 413–439
- [11] Butera RJ, Clark JW, Byrne JH (1996) Dissection and reduction of a modeled bursting neuron. *J.Comp.Neurosci.* 3:199–223
- [12] Carpenter GA (1977) A geometric approach to singular perturbation problems with applications to nerve impulse equations. *J.Differential Equations* 23: 335–367
- [13] Carpenter GA (1977) Periodic solutions of nerve impulse equations. *J.Math.Anal.Appl.* 58: 152–173
- [14] Carpenter GA (1979) Bursting phenomena in excitable membranes. *SIAM J.Appl.Math.* 36: 334–372

- [15] Chay TR, Keizer J (1983) Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -cell. *Biophys.J.* 42: 181–190
- [16] Chay TR, Rinzel J (1985) Bursting, beating and chaos in an excitable membrane model. *Biophys.J.* 47: 357–366
- [17] Chay TR (1985) Chaos in a three-variable model of an excitable cell. *Physica* 16D: 233–242
- [18] Chay TR, Cook DL (1988) Endogenous bursting patterns in excitable cells. *Math Biosci* 90: 139–153
- [19] Chay TR (1995) Bifurcations in heart rhythms. *Inter.J.Bifurcation and Chaos.* 5: 1439–1486
- [20] Chay TR (1996) Electrical bursting and luminal calcium oscillation in excitable cell models. *Biol.Cybern.* 75: 419–431
- [21] Connor JA, Walter D, McKown R (1977) Neural repetitive firing: Modifications of the Hodgkin-Huxley axon suggested by experimental results from crustacean axons. *Biophys.J.* 18: 81–102
- [22] DiFrancesco D, Noble D (1985) A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Phil.Trans.R.Soc.Lond. B* 307: 353–398
- [23] 土居伸二, 佐藤俊輔 (1992) 周期パルス列により駆動される BVP 神経モデルの大域的分岐構造. *信学技報 NLP92-71*: 107–114
- [24] Doya K, Selverston AI (1994) Dimension reduction of biological neuron models by artificial neural networks. *Neural Comp.* 6: 696–717
- [25] Ermentrout GB, Kopell N (1986) Parabolic bursting in an excitable system coupled with a slow oscillation. *SIAM J.Appl.Math.* 46: 233–253
- [26] Fan YS, Chay TR (1994) Generation of periodic and chaotic bursting in an excitable cell model. *Biol.Cybern.* 71: 417–431
- [27] FitzHugh R (1961) Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophys.J.* 1: 445–466
- [28] 深井英和, 野村泰伸, Pakdaman K, 土居伸二, 佐藤俊輔 (1997) Hodgkin-Huxley 方程式の周期解の大域的分岐構造. *日本神経回路学会誌* 4: 83–91
- [29] Golomb D, Guckenheimer J, Gueron S (1993) Reduction of a channel-based model for a stomatogastric ganglion LP neuron. *Biol.Cybern.* 69: 129–137
- [30] Guckenheimer J, Labouriau IS (1993) Bifurcation of the Hodgkin and Huxley equations: A new twist. *Bull.Math.Biol.* 55, 5: 937–952
- [31] Guttman R, Lewis S, Rinzel J (1980) Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neuroneoscillator. *J.Physiol.* 305: 377–395

- [32] 林初男, 石塚智 (1986) ニューロンの自発性放電に見られるカオス現象. 信学技報 NLP86-34: 63-68
- [33] Hayashi H, Ishizuka S (1992) Chaotic nature of bursting discharge in the *Onchidium* pacemaker neuron. J.theor.Biol. 156: 269-291
- [34] 林初男, 石塚智 (1993) ニューロンおよびニューラルネットワークの活動の複雑さ. in 合原一幸 (編): ニューラルシステムにおけるカオス. 東京電機大学出版局, 1-48
- [35] Hindmarsh JL, Rose RM (1982) A model of the nerve impulse using two first-order differential equations. Nature. 296:162-164
- [36] Hindmarsh JL, Rose RM (1984) A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. Proc.R.Soc.Lond. B221: 87-102
- [37] Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J.Physiol. 117: 504-544
- [38] Holden AV, Ramadan SM (1981) Repetitive activity of a molluscan neurone driven by maintained currents: a supercritical bifurcation. Biol.Cybern. 42: 79-85
- [39] Holden AV, Hyde J, Muhamad MA, Zhang HG (1991) Bifurcating neurones. In: Taylor JG and Mannion CLT (eds) Coupled oscillating neurons, Springer-Verlag, 41-80
- [40] Hoppensteadt FC, Izhikevich EM (1997) Weakly connected neural networks. Springer.
- [41] 神沼二真, 松本元 (1988) バイオコンピュータ. 紀伊國屋書店
- [42] Kaneko K (1983) Similarity structure and scaling property of the period-adding phenomena. Progress of Theoretical Physics 69: 403-414
- [43] 片山統裕, 中尾光之, 山本光章 (1996) アクティブな樹状突起のシナプス入力統合特性に基づいた形式ニューロン. 第11回生体・生理工学シンポジウム論文集: 69-72
- [44] Kawakami H (1984) Bifurcation of periodic responses in forced dynamical nonlinear circuits: computation of bifurcation values of the system parameters. IEEE Trans. Circuits and systems 31: 248-261
- [45] Kepler TB, Abbott LF, Marder E (1992) Reduction of conductance-based neuron models. Biol.Cybern. 66: 381-387
- [46] 国府寛司 (1994) 力学系の分岐理論入門. 数理科学 372: 9-18
- [47] クフラー S, ニコルス JG, マーチン AR; 金子章道, 小幡邦彦, 立花政夫 (共訳) (1988) ニューロンから脳へ -第2版-. 廣川書店.
- [48] Labouriau IS (1985) Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse. Part II. SIAM J.Math.Appl. 20: 1-12
- [49] 松本元, 大津展之 (1990) 神経細胞が行う情報処理とそのメカニズム. 培風館

- [50] Meunier C (1992) Two and three dimensional reductions of the Hodgkin-Huxley system: separation of time scales and bifurcation schemes. *Biol.Cybern.* 67: 461–468
- [51] 三井利夫, 菅田一博, 広野力, 中西健二 (1983) 生物物理学序説. 共立出版
- [52] Nagumo J, Arimoto J, Yoshizawa S (1962) An active pulse transmission line stimulating nerve axon. *Proc IRE* 50: 2061–2070
- [53] 中西健二 (1980) Hodgkin-Huxley の方程式と過分極刺激による興奮. 大阪大学昭和 55 年度修士論文
- [54] 野村泰伸 (1995) 神経系の興奮現象と情報コーディング様式に関する力学系モデルによる研究. 大阪大学平成 6 年度博士論文
- [55] Pernarowski M, Miura RM, Kevorkian J (1992) Perturbation techniques for models of bursting electrical activity in pancreatic β -cells. *SIAM J.Appl.Math.* 52: 1627–1650
- [56] Pernarowski M (1994) Fast subsystem bifurcations in a slowly varying Liénard system exhibiting bursting. *SIAM J.Appl.Math.* 54: 814–832
- [57] Plant RE (1978) The effects of Ca^{++} on bursting neurons. *Biophys.J.* 21: 217–237
- [58] Plant RE (1981) Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cell. *J.Math.Biol.* 11: 15–32
- [59] Rinzel J (1985) Excitation dynamics: insights from simplified membrane models. *Fed.Proc.* 44: 2944–2946
- [60] Rinzel J, Lee YS (1986) On different mechanisms for membrane potential bursting. In: Othmer HG (ed) *Lecture Notes in Biomathematics* Springer. 19–33
- [61] Rinzel J, Lee YS (1987) Dissection of a model for neuronal parabolic bursting. *J.Math.Biol.* 25: 653–675
- [62] Rose RM, Hindmarsh JL (1985) A model of a thalamic neuron. *Proc.R.Soc.Lond.* B225: 161–193
- [63] Rose RM, Hindmarsh JL (1989) The assembly of ionic currents in a thalamic neuron. *Proc.R.Soc.Lond.* B237: 267–334
- [64] Rush ME, Rinzel J (1994) Analysis of bursting in a thalamic neuron model. *Biol.Cybern.* 71: 281–291
- [65] Sharkovsky AN, Deregél PH, Chua LO (1995) Dry turbulence and period-adding phenomena from a 1-D map with time delay. *Inter.J.Bifurcation and Chaos* 5: 1283–1302
- [66] Sherman A, Rinzel J, Keizer J (1988) Emergence of organized bursting in clusters of pancreatic β -cells by channel sharing. *Biophys J* 54: 411–425

- [67] Shiau LJ, Hassard B (1991) Degenerate Hopf bifurcation and Isolated periodic solutions of the Hodgkin-Huxley model with varying sodium ion concentration. *J.Theor.Biol.* 148: 157-173
- [68] Sivan E, Segel L, Parnas H (1995) Modulated excitability: a new way to obtain bursting neurons. *Biol.Cybern.* 72:455-461
- [69] 鈴木英雄, 吉岡亨, 桐野豊, 葛西道生 (1986) 情報生物学入門 — 刺激の受容からイオンチャネルの開閉まで—. 培風館
- [70] Terman D (1992) The transition from bursting to continuous spiking in excitable membrane models. *J.Nonlinear Sci.* 2:135-182
- [71] 徳永隆治 (1990) カオスとフラクタル. in 合原一幸 (編): カオス. サイエンス社, 65-108
- [72] Wang XJ (1993) Genesis of bursting oscillations in the Hindmarsh-Rose model and homoclinicity to a chaotic saddle. *Physica D* 62: 263-274
- [73] ウィギンス S, 丹羽敏雄 (鑑訳) (1992) 非線形の力学形とカオス. シュプリンガー-フェアラーク東京.
- [74] Wilson CJ, Kawaguchi Y (1996) The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J.Neuroscience* 16: 2397-2410
- [75] Yamada WM, Koch C, Adams PR (1989) Multiple channels and calcium dynamics. In: Koch C, Segev I (eds) *Methods in neuronal modeling from synapses to networks*. MIT Press, 97-133
- [76] 山野辺貴信, 土居伸二, 佐藤俊輔 (1994) 簡約化された Hodgkin-Huxley 方程式の解析. 信学技報 MBE94-6, 41-48
- [77] 山脇伸行 (1995) 興奮性膜の電子回路モデルによる研究. 大阪大学平成6年度博士論文

関連発表論文

投稿論文

1. Y Maeda, K Pakdaman, T Nomura, S Doi, S Sato
“Reduction of a model for an *Onchidium* pacemaker neuron”
Biol. Cybern. in press
2. 前田義信, 土居伸二, 野村泰伸, 佐藤俊輔
“イソアワモチペースメーカー細胞モデルの簡約化について”
日本神経回路学会誌. 1: 12-19

国際会議・ワークショップ

1. Y Maeda, K Pakdaman, T Nomura, S Doi, S Sato
“Analysis of dynamics of a minimal model for a marine mollusk neuron”
International Workshop on Neuronal Coding, Versailles, France, Sept. 29–Oct. 3,
1997
2. Y Maeda, S Doi, T Nomura, S Sato
“Reduction of the Mollusk *Onchidium* Bursting Neuron Model and its Nonlinear
Dynamics” The 1st Tamagawa International Forum On Brain, Tokyo, Sept. 29–30,
1996
3. Y Maeda, S Doi, T Nomura, S Sato
“Reduction and analysis of a mollusk *Onchidium* bursting neuron model”
International Workshop on Neuronal Coding, Prague, Czech Republic, Sept. 11–
14, 1995
4. Y Maeda, S Doi, T Nomura, S Sato
“Reduction and Phase Space Analysis of the *Onchidium* Pacemaker Neuron Model”
SIAM Annual Meeting in San Diego, USA, July 25–29, 1994
5. Y Maeda, S Doi, T Nomura, S Sato
“Reduction and Phase Space Analysis of the *Onchidium* Pacemaker Neuron Model”
The 3rd Neural Coding Workshop, Wakayama, Sept. 20–22, 1994

研究会発表

1. 前田義信, K Pakdaman, 野村泰伸, 土居伸二, 佐藤俊輔
“多変数で記述された神経細胞モデルの低次元ダイナミクス”
JAMS Annual Meeting, 生物現象の力学系モデル, 1997年8月
2. 前田義信, K Pakdaman, 野村泰伸, 土居伸二, 佐藤俊輔
“神経細胞モデルの簡約化に対する考察”
第12回生体・生理工学シンポジウム(東京), 1997年9月
3. 前田義信, 土居伸二, 野村泰伸, 佐藤俊輔
“バースト放電入力に対する神経細胞の興奮性膜モデルの応答特性”
第11回生体・生理工学シンポジウム(大阪), 1996年11月
4. 前田義信, 土居伸二, 野村泰伸, 佐藤俊輔
“バースト神経細胞モデルの簡約化とダイナミクスの解析”
第10回生体・生理工学シンポジウム(札幌), 1995年12月
5. 前田義信, 土居伸二, 野村泰伸, 佐藤俊輔
“バースト神経細胞モデルの非線形ダイナミクス”
信学技報, MBE95-12, 1995年5月
6. 前田義信, 土居伸二, 野村泰伸, 佐藤俊輔
“イソアワモチペースメーカー細胞モデルの簡約とその相空間解析”
信学技報, MBE94-4, 1994年5月
7. 前田義信, 土居伸二, 佐藤俊輔
“Hodgkin-Huxley 神経モデルの2次元分岐図”
信学技報, MBE93-22, 1993年5月