

神経系のゆらぎとカオス : 確率論と決定論

石塚, 智

<https://doi.org/10.11501/3119160>

出版情報 : 九州大学, 1996, 博士 (学術), 論文博士
バージョン :
権利関係 :

神経系のゆらぎとカオス

—確率論と決定論—

石 塚 智

①

神経系のゆらぎとカオス

—— 確率論と決定論 ——

1996 年

石塚 智

九州大学・歯学部・口腔生理学講座

[対 象 論 文]

本研究の一部は下記の論文に報告した。

第1章に該当する論文

Separation of ionic currents in the somatic membrane of frog sensory neurons.

Ishizuka, S., Hattori, K. and Akaike, N.

J. Membr. Biol., 78: 19-28, 1984.

GABA activates different types of chloride-conducting receptor-ionophore complexes in a dose-dependent manner.

Yasui, S., Ishizuka, S. and Akaike, N.

Brain Res., 344: 176-180, 1985.

Kinetic analysis of acetylcholine-induced chloride current in isolated snail neurons.

Ikemoto, Y., Ishizuka, S., Ono, K. and Akaike, N.

Cell. Mol. Neurobiol., 8: 293-305, 1988.

α -Chloralose opens the chloride channel of frog isolated sensory neurons.

Ishizuka, S., Sikdar, S. K., Yasui, S. Oyama, Y. and Akaike, N.

Brain Res., 498: 181-184, 1989.

第2章に該当する論文

Chaotic behavior in the *Onchidium* giant neuron under sinusoidal stimulation.

Hayashi, H., Ishizuka, S., Ohta, M. and Hirakawa, K.

Physic. Lett., 88A: 435-438, 1982.

Transition to chaos via intermittency in the *Onchidium* pacemaker neuron.

Hayashi, H., Ishizuka, S. and Hirakawa, K.

Physic. Lett., 98A: 474-476, 1983.

Chaotic response of the pacemaker neuron.

Hayashi, H., Ishizuka, S. and Hirakawa, K.

J. Physic. Soc. Jpn., 54: 2337-2346, 1985.

Instability of harmonic responses of *Onchidium* pacemaker neuron

Hayashi, H., Ishizuka, S. and Hirakawa, K.

J. Physic. Soc. Jpn., 55: 3272-3278, 1986.

Chaotic nature of bursting discharges in the *Onchidium* pacemaker neuron.

Hayashi, H. and Ishizuka, S.

J. Theor. Biol., 156: 269-291, 1992.

第3章に該当する論文

Chaotic responses of the hippocampal CA3 region to a mossy fiber stimulation in vitro.

Hayashi, H. and Ishizuka, S.

Brain Res., 686: 194-206, 1995.

Chaotic and phase-locked responses of the somatosensory cortex to a periodic medial lemniscus stimulation in the anesthetized rat.

Ishizuka, S. and Hayashi, H.

Brain Res., in press, 1996.

目次

要旨	1
緒言	2
第1章. 単一ニューロンにみられる膜電流ゆらぎ	4
1-1. はじめに	4
1-2. 実験方法	5
1-2-1. 標本と溶液	5
1-2-2. 細胞内灌流と時間分割方式による膜電位固定	6
1-2-3. パッチクランプ法による単一チャネル電流の測定	8
1-3. 解析方法	8
1-3-1. 膜電流ゆらぎの2項分布による統計的解析	8
1-3-2. 膜電流ゆらぎの正規分布による統計的解析	10
1-3-3. スペクトル解析と分散	10
1-4. カタツムリニューロンの膜電流ゆらぎ	11
1-5. カエル知覚神経節ニューロンの膜電流ゆらぎ	13
1-5-1. GABAによって誘発される I_{Cl} とそのゆらぎ	13
1-5-2. GABAによって活性化される単一チャネル電流	15
1-5-3. α -Chloraloseによって活性化される I_{Cl} とそのゆらぎ	15
1-6. 考察	16
1-6-1. カタツムリニューロンの電流ゆらぎ	16
1-6-2. 知覚ニューロンの電流ゆらぎ	16
1-6-3. 確率論的なゆらぎの性質	17
1-7. 小括	18

第2章. 単一ニューロンにみられるインパルス列のゆらぎ	19
2-1. はじめに	19
2-2. ニューロン活動の解析とカオス	19
2-2-1. 3次元位相空間と1次元ポアンカレ写像	19
2-2-2. 1次元写像とカオス	21
2-3. 実験方法	22
2-4. 自発放電ニューロンのリズムのゆらぎ	26
2-4-1. イソアワモチニューロンの放電パターンとI-Fプロット	26
2-4-2. インパルス間隔の1次元写像とカオス	28
2-4-3. 膜電位のアトラクタと1次元ポアンカレ写像	30
2-4-4. バースト放電のメカニズムとシミュレーション	31
2-5. 周期刺激によって誘発されるインパルス列のゆらぎ	34
2-5-1. 応答パターンと相図	34
2-5-2. アトラクターとポアンカレ断面 ——引き伸ばしと折れたたみ——	35
2-5-3. 1次元ストロボ写像とポアンカレ写像	39
2-6. シナプス入力によって引き起こされるゆらぎ	42
2-6-1. シナプス入力に対する応答と相図	42
2-6-2. 潜時の1次元写像とカオス	42
2-6-3. 末梢神経束の高頻度刺激によるバースト放電	44
2-6-4. 末梢神経束刺激により生じた2相性シナプス電流	44
2-6-5. ペースメーカーニューロンモデルのシナプス入力応答	45
2-7. 考察	46
2-7-1. ペースメーカーニューロンの豊かな自律放電パターン	46
2-7-2. 周期刺激によって引き起こされる多様な応答パターン	47
2-7-3. シナプス入力によって引き起こされる多様な応答パターン	48

2-8. 小括	49
第3章. 神経回路網にみられる電場電位のゆらぎ	51
3-1. はじめに	51
3-2. <u>ラット海馬CA3の苔状線維刺激に対する応答</u>	51
3-2-1. 実験方法	52
3-2-2. ラット海馬CA3の自発性同期化バースト放電	53
3-2-3. 電場電位応答の相関	55
3-2-4. 電場電位応答の入出力関係	56
3-2-5. 電場電位応答とスペクトル解析	57
3-2-6. アトラクタと1次元写像	58
3-2-7. 空間的な応答パターン	61
3-3. <u>ラット大脳感覚皮質の内側毛帯(ML)刺激に対する電場電位応答</u>	61
3-3-1. 実験方法と解析方法	61
3-3-2. MLの単一パルス刺激による電場電位と自発電場電位振動	64
3-3-3. 長い連続した周期刺激による電場電位応答のゆらぎ	64
3-3-4. 刺激に引き込まれた誘発電場電位の応答	66
3-3-5. 不規則な誘発電場電位の応答	68
3-3-6. 誘発電場電位応答の相関	71
3-3-7. 誘発電場電位の応答周波数	72
3-3-8. カオス応答の周期倍分岐	72
3-3-9. ストレンジアトラクタのポアンカレ断面の引き伸ばしと折りたたみ	74
3-4. <u>考察</u>	75
3-4-1. ラット海馬CA3の苔状線維刺激に対する多様な応答	75
3-4-2. ラット体性感覚皮質の周期的なML刺激に対する多様な応答	76
3-5. <u>小括</u>	79
第4章. 脳内自己刺激にみられるリズムのゆらぎ	80

4-1. はじめに	80
4-2. 実験方法	81
4-3. 脳内自己刺激で海馬神経回路に生じた誘発電場電位リズム	82
4-3-1. 学習による誘発電場電位リズムの成長	82
4-3-2. バー押し頻度と誘発電場電位リズム	83
4-3-3. 誘発電場電位リズムのスペクトル解析	83
4-3-4. アトラクタと1次元ポアンカレ写像	84
4-4. ラットによるバー押しリズム	85
4-4-1. バー押しリズムの自己相似性	85
4-4-2. バー押し間隔の分布とフラクタル次元	86
4-4-3. 自己刺激の制御系とシミュレーション	86
4-5. 考察	88
4-6. 小括	89
第5章. ゆらぎ刺激の効果	91
5-1. はじめに	91
5-2. ニューロンの自発放電に対するゆらぎ刺激効果	91
5-2-1. 実験方法	91
5-2-2. ペースメーカーニューロンのランダム刺激に対する応答と1次元写像	91
5-2-3. ニューロンモデルのランダム刺激に対する応答と相関	93
5-2-4. ニューロンモデルのアトラクタと1次元写像	95
5-3. 海馬神経回路に対するゆらぎ刺激効果	95
5-3-1. 実験方法	95
5-3-2. LTP と自発的な同期化バースト放電	97
5-3-3. 各種パターン刺激に対する同期化バースト放電の応答	98
5-3-4. 刺激パルスの平均間隔と同期化バースト放電頻度	98

5-5. 考察	99
5-6. 小括	100
総括	101
謝辞	102
参考文献	103

要旨

神経系は階層の異なった多くの要素から成り立っている。単一ニューロンの膜には多くのイオンチャンネルが組み込まれており、その単一ニューロンが互いにシナプス結合して局所の神経回路網を構成する。さらに、いくつかの局所的神経回路網が一個体としての機能を果たすために、機能に対応した大域的神経回路網を構成する。本論文は、このように階層の異なった各要素に焦点をあて、それぞれの階層に見られるゆらぎ現象を確率論的な、あるいは決定論的な立場から解析し考察した。

単一ニューロンの膜電位固定された限られたイオンチャンネルの挙動においては、膜電流ゆらぎが観察されるもののそのゆらぎは小さく、個々のチャンネル電流の総和である平均イオン電流が機能的に意味ある量となる。また、このゆらぎは、確率論的な立場から解釈でき、動員されたチャンネル総数、単一イオンチャンネルコンダクタンス、平均開確率が推定できる。自律放電ニューロンは多くの種類のイオンチャンネルが膜電位を介して相互作用し、カオスのバースト放電を含む多様な放電パターンを生み出す。この多様な放電パターンをコントロールしているのは直流刺激電流である。また、自律放電ニューロンは交流刺激電流に引き込まれたり、ダイナミックにゆらぐ。このゆらぎは、決定論的な立場で解釈でき、3種類のカオスの応答に分類できる。自律放電ニューロンに対するシナプス入力の効果は、先の直流電流と交流電流の2つが重なった効果と見ることができ、ニューロンの放電パターンの多様性をいっそう豊かなものにしていく。局所の神経回路網において、空間的コヒーレンスを人工的に高めた時の海馬スライス標本における集団的ニューロン活動のダイナミクスは多様な活動を示すが、決定論的な立場で解釈できた。さらに、麻酔下のラットの体性感覚皮質の電場電位応答のダイナミクスにおいても多様な応答と決定論的な解析が成功した。ラットの脳内自己刺激行動を取り上げ、機能的な神経回路網の誘発電場電位応答が決定論的カオスであること、バー押し間隔の分布がフラクタル的で決定論的立場から解釈できることを示した。最後に、単一ニューロンと神経回路網へのゆらぎ刺激の効果を調べ、脳における確率論的ゆらぎと決定論的ゆらぎの役割を議論した。決定論的なゆらぎに関しては、現実的なニューロンモデルを作りシミュレーションした。これにより、実験結果の信憑性が高められ、さらに進んだ議論が導かれた。

緒言

自然現象を見渡してみると、自然界では何一つとして変わらずにいるものの無い事は、我々が常に経験するところであるし、「無常観」は文学、哲学のおおきなテーマとなっている。我々の肉体を形成する組織細胞も刻々と変化しており、我々の心もまた日々ゆれ動き変化している。「ゆらぎ」とは自然界に極めて自然に存在しなじみ深いものである。

生物に限らず色々な分野に於いて「ゆらぎ」は存在し、しばしば厄介もの扱いされる。ゆらぎの一種に「雑音」がある。通信回線に雑音が入っていると情報がうまく伝えられなくなる。オーディオ装置に発生する雑音は再生音の忠実度を落とし耳ざわりな音となる。また、コピー機に存在するゆがみは、コピー回数を重ねる毎に原図が曖昧になりついには情報が判別できなくなる。この様に科学技術の分野では、本来の状態がゆらいでしまっただけでは困るので、ゆらぎや雑音を除外することが一般的態度である。

しかしながら、生物の進化にとっては、「ゆらぎ」は重要な役割を果たしていると考えられている。もしも、生物の形質が、遺伝情報により親から子へ、子から孫へと全く変化せずに伝えられたとすると、自然環境が変化したとき、この生物は環境に適応できなくなり滅びてしまう。これに対して、遺伝情報にゆらぎがあり、突然変異が起きたとしよう。すると生物の形質は変化して伝えられ、そのゆらぎの中に自然環境によりよく適応する形質があれば、その生物は全体として常に自然環境に適応しつつ発展する事ができる。これが中立説と呼ばれる生物の進化のメカニズムである。

「ゆらぎ」が困りものか、それとも役だっているかの問題はさておき、科学者とりわけ物理学者のゆらぎに対する認識はここ数十年の間に大きく変わった。それは今世紀最後の科学革命と言われる「カオス科学」の芽生えによる。カオスが発見される以前の物理学者は、ゆらぎを単に付随物として扱い、ある系の現象を記述する決定論的方程式にゆらぎをつけ加えるだけで、ゆらぎが系の未来の発展に多大な影響を及ぼすとは考えなかった。この頃の科学思想の中心をなす前提は「ある系の初期条件が正確にわかっており、それを支配する自然の法則がわかっているならば、その系の未来の振る舞いは正確に計算することができる。ゆらぎの存在により初期条件が多少曖昧になっても、系の振る舞いは近似的に計算する事ができる。」という主張であった。古典的な考えによれば、微少な影響は無視してもかまわないし、ものの働きには「収束現象」というものがあり、小さな揺らぎがあるからといって、それがふくれあがって多大な影響を及ぼすことはないのである。例えば、彗星や宇宙船の軌道計算に多少の誤差があったところで、彗星や宇宙船の予測にはわずかな誤差が生じるだけで、その誤差は小さいままですむのである。このような古典的な考えが形成されたのは、それまで線形微分方程式しか基本的には解

く事ができなかったことによる。ところが自然界の現象を表す方程式はほとんど非線形性が入っており、線形微分方程式はむしろ特殊な場合なのである。非線形微分方程式は摂動法による線形近似により部分的には調べられていたが大域的には調べる事ができなかった。しかし、コンピューターの発達により非線形微分方程式が数値的に解くことができるようになった。1960年代にローレンツは、気象現象を記述する非線形微分方程式のコンピューター・シミュレーションにおいて、僅かな誤差が系の未来に大異変を招くことを発見したのである。この発見は「バタフライ効果」と呼ばれ、北京で今日蝶が羽を動かして空気を揺らすと、来月にニューヨークでの嵐の生じ方に変化が起きるというような考え方から来ている。バタフライ効果は、専門的には「初期値に対する鋭敏な依存性」としてカオス科学の出発点となり、これまでの科学的思考に革命をもたらした。ここに至って、わずかな「ゆらぎ」であっても無視することはできず、ゆらぎの性質やゆらぎの意味を考えていくことの重要性が出てきたのである。

神経系にみられるゆらぎは、ミクロな確率論的なものとマクロな決定論的なものと大きく分類することができる。「ミクロなゆらぎ」は、分子の熱運動の結果あらわれるブラウン運動や電気抵抗体にあられる熱雑音電圧に見られるランダム・ノイズの仲間である。この種のゆらぎは、たくさんの微小量が互いに独立に組み合わせられたもので、平均のまわりに確率分布を示す。確率分布は、ガウス分布、二項分布、ポアソン分布と呼ばれる。ニューロンの場合、系全体がエネルギーを散逸し機能をはたしているので、さまざまなところにミクロなゆらぎが存在している。例えば、イオンチャネルの開閉のゆらぎ、シナプス小胞の放出のゆらぎ、イオンチャネルを通るイオンの熱ゆらぎなどである。これに対して、「マクロなゆらぎ」は、個々の微小量が互いに独立ではなく、決定論的な相互作用のために出来上がった大域的な秩序である。この秩序は、非常に多様であり、その中でも二度と同じゆらぎをしないカオスはこれまでの常識をはるかに越えたマクロなゆらぎである。ニューロンの活動電位の振幅、隣あった活動電位の時間間隔、活動電位の再分極の電位にゆらぎが生じる。しかしながら、このゆらぎは一見ランダムであるが、実はある決まった法則により支配されたゆらぎである。

この論文は、神経系の「ミクロなゆらぎ」と「マクロなゆらぎ」の違いを認識することを目的とすると同時に、これらのゆらぎの役割を知るため、神経系に対するゆらぎ刺激の影響をも述べる。

第1章. 単一ニューロンにみられる膜電流ゆらぎ

1-1. はじめに

ニューロンの膜には多数の異なるイオンチャンネルが存在する。これらのイオンチャンネルは、膜電位や化学物質濃度に依存して確率的に開閉する。このため、微小電極の刺入により得られた単一ニューロンの膜電位記録はかなりゆらいでいるがその原因は単純ではない。そこで話を単純にするため、化学物質に反応する受容器・イオンチャンネル・複合体によって誘発される膜電流だけを取り出しそのゆらぎの性質を調べる。

薬物により誘発される膜電流ゆらぎの解析は、1970年代の Katz & Miledi の報告以来おびただしい数の報告がある [Katz & Miledi, 1970; Anderson & Stevens, 1973]。膜電流ゆらぎの解析の目的は、微少な単一イオンチャンネル電流の推定、イオンチャンネル開閉の平均時間の推定、動員されるイオンチャンネルの総数の推定にある。これらの推定が可能なのは、「一つのイオンチャンネルが開くと一定のチャンネル電流が生じる。個々のイオンチャンネルが独立に確率論的な開閉をしており、その単純加算が膜電流のゆらぎとなってあらわれる」という前提が成り立っているためである。これらの前提の一つである単一チャンネル電流は、今日広く使われているパッチクランプ法により、直接証明された [Neher & Sakmann, 1976]。

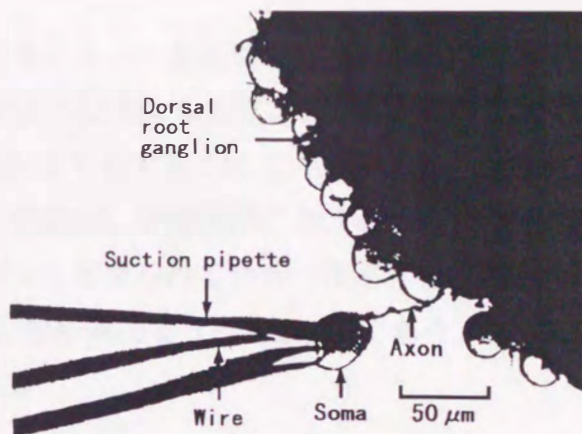


図 1.1 カエル知覚神経節ニューロンと細胞内灌流用吸引電極.

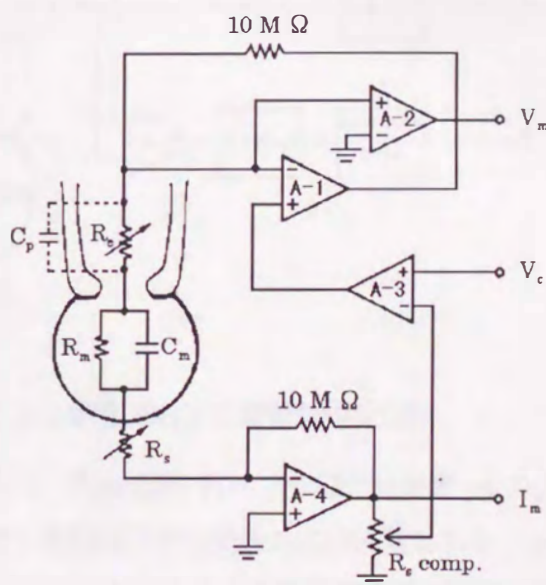


図 1.2 従来の膜電位固定回路.

1-2. 実験方法

1-2-1. 標本と溶液

標本は、食用ガエルの後根知覚神経節とカタツムリ食道環神経節を酵素処理して得られた単一ニューロンである。図 1.1 に示すようにカエル知覚ニューロンの直径は 20-30 μm であり、カタツムリのニューロンはそれよりも大きく約 50 μm である。カエル知覚神経節ニューロンの γ -アミノ酪酸 (GABA) 応答は、脊髄後根におけるシナプス前抑制にかかわるシナプス前膜の脱分極反応のモデルと考えられている。作用させる薬物は、神経伝達物質のアセチルコリン (Ach) と GABA、麻酔薬の α -Chloralose である。これらの薬物は、すべて Cl^- 電流を誘発する。

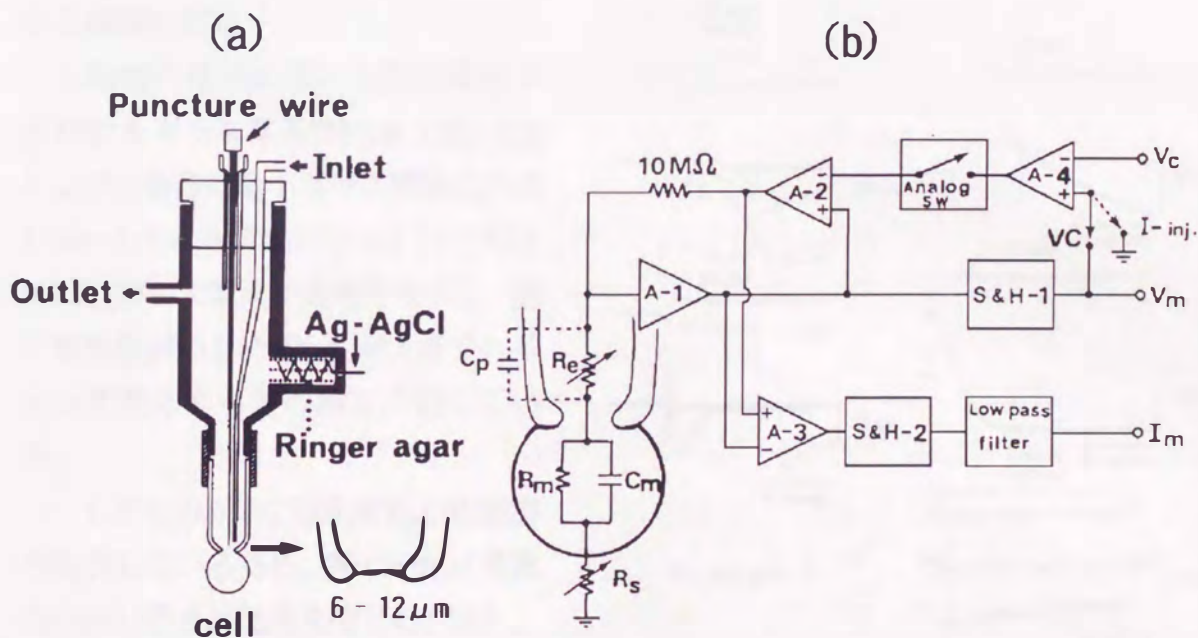


図 1.3 吸引電極模式図と時間分割法による定電流および膜電位固定回路。

(a)細胞内灌流液は inlet から入り outlet から出ていく。Puncture Wire (先端直径が数 μm の白金イリジウム線) は細胞膜破壊と電極先端掃除用。Ag-AgCl 電極端子から記録および通電をする。(b)アナログスイッチにより通電と記録時間を交互に切り替える。A-1 と A-2 は通常の設定電流化回路。 R_e と C_p はそれぞれ電極抵抗と電極容量。 C_p を完全に補償しないと誤差を生じるので、A-1 により電源フローティング方式の容量補償を行う。 R_s はシリーズ抵抗。 R_e と R_s は時間とともに変化してもこの回路では誤差は生じない。 R_m と C_m はそれぞれ膜抵抗と膜容量である [Ishizuka et al., 1984]。

ニューロンの膜電流の構成イオンを Cl^- だけにするために、 Na^+ は Tris、 K^+ は Cs^+ で細胞内外を置換した。細胞外液の組成は、81mM Tris-Cl, 2mM CsCl, 5mM MgCl_2 , 25mM TEA-Cl, 3mM 4-AP, 5mM glucose で、pH は 12mM Tris-base と HEPES で 7.4 に調整した。細胞内液の組成は、70mM Cs-aspartate, 35mM CsCl, 25mM TEA-Cl, 0.5mM EGTA で、pH は 8mM Tris-base と HEPES で 7.4 に調整した。

1-2-2. 細胞内灌流と時間分割方式による膜電位固定

細胞内灌流に用いる吸引電極に使用するガラス電極抵抗は 100~200 $\text{k}\Omega$ で、普通の微小ガラス電極抵抗の 1/50~1/200 と非常に小さい。このため細胞膜へ大電流が通電できるし、低い電極抵抗のため SN 比が大きく、イオン電流のゆらぎの測定に適している。

しかしながら、吸引電極が細胞膜を吸引しているため、膜の一部は電極内に吸い込まれ抵抗を生じる。また、膜に付着した結合組織の部分にも抵抗が生じ、いずれも膜に対し直列に加算される。この抵抗はシリーズ抵抗と呼ばれる (図 1.2 の R_s)。図 1.2 の R_e と C_p はそれぞれ電極抵抗と電極容量で、 R_m と C_m はそれぞれ膜抵抗と膜容量である。膜電流が小さい場合は R_s と R_e に生じる電位差は小さいが、膜電流が大きくなるとこの電位は大きく

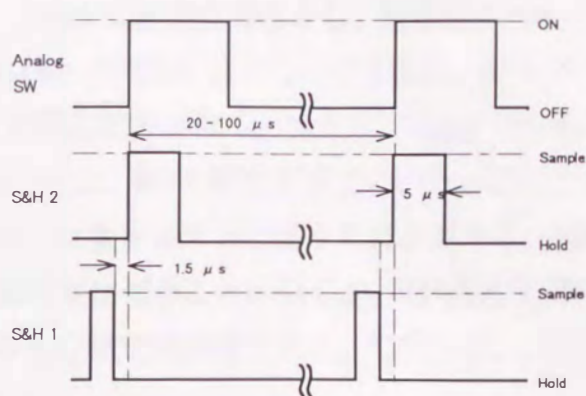


図 1.4 時間分割のタイミング。

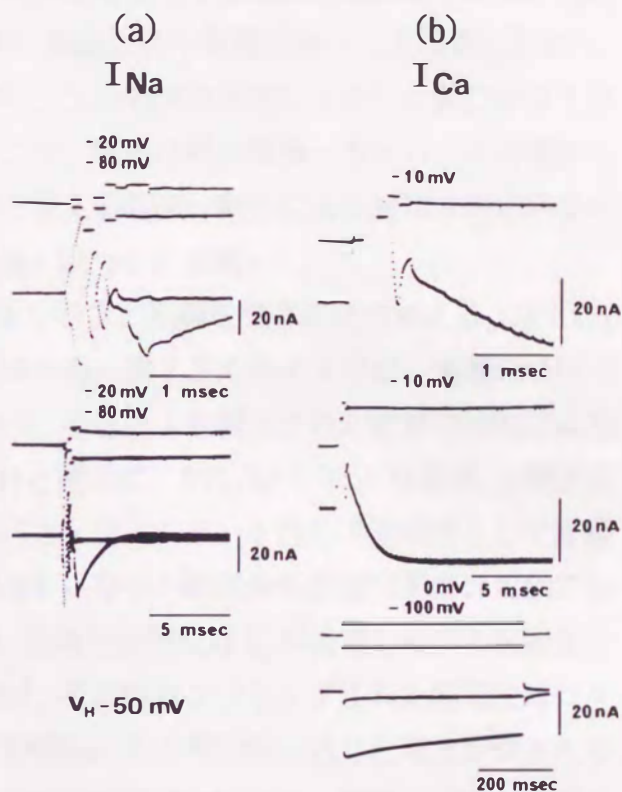


図 1.5 カエル後根神経節ニューロンに適用された時間分割法による膜電位固定。

(a) ナトリウム電流 (I_{Na})。 I_{Na} は素早く立ち上がり、1 ms 以内にそのピークに達する。この場合のスイッチング周波数は 10 KHz である。膜電位は 0.5 ms 以内に新しい値にセットされる。(b) カルシウム電流 (I_{Ca})。 I_{Ca} は I_{Na} よりもゆっくり立ち上がる [Ishizuka et al., 1984]。

なり、膜電位固定に大きな誤差を招く。今、100mVに膜電位固定をし、膜電流が20nA流れたとする。この場合 R_s と R_e がそれぞれ1M Ω と200K Ω あったとすると、 $R_s+R_e=1.2$ M Ω となり24mVの電位差が生じ、膜は76mVに電位固定される。つまり、100mVで膜電位固定したにもかかわらず、実際は76mVに固定され、24%の誤差が生じている。この点を補償するため任意の R_s を仮定し、電流に比例した量をコマンド信号 V_c に加算する。理論的には R_s を完全に補償すれば正確な膜電位固定が出来ることになるが、実験毎に R_s の推定は異なり、また、時間と共に変化するため R_s の推定は困難である。そのため、この方式による膜電位固定に混入する誤差は免れない。

カエル知覚ニューロン細胞体は直径が20~30 μm と小さいため吸引電極の先端直径が小さいものが要求される(内径が6~7 μm)。このため、 R_e と R_s ともに大きくなり、膜電位固定の誤差はかなり大きくなる。この点を解消するため膜電位記録用電極と通電用電極を別にする方法が考えられる。つまり、細胞に微小電極を刺入して膜電位記録し、吸引電極を通電用にする方法である。しかし、この方法は細胞が小さいと膜に損傷を与えるし、技術的にも熟練を要求される。そこで、電極は吸引電極一本とし、この電極を電位記録モードと通電モードとに交互に切り換える時間分割法による膜電位固定回路を開発した[Wilson & Goldner, 1975; Ishizuka et al., 1984]。

実際の回路では、アナログスイッチにより通電と記録を交互に切り換える。以下に、この方式による膜電位固定の動作原理を説明する。図1.3に示すように、通電時にはアナログスイッチがONとなり、演算増幅器A-1, A-2により構成された定電流回路によりコマンド信号に応じた電流が流される。これと同時に、A-3, S&H-2により電流(10M Ω に生じる電位差)がサンプリングされ、ローパス・フィルターを通して膜電流として記録される。理想的には、アナログスイッチがOFFになった瞬間から膜電位記録は可能であるが、実際には電極容量 C_p が存在するので、正確な膜電位は C_p が放電したのち記録される。 C_p が放電した後も膜容量 C_m は放電し続け、その時サンプリングされた膜電位はコマンド信号と比較され、もし差があれば次の通電時にその電位差に応じた電流が流される。この様に、コマンド信号とサンプルされた膜電位が逐次比較され、膜電位固定が実現される。結局、この方式が実現できる条件は、膜の放電時定数 $R_m C_m$ が $R_e C_p$ より十分に大きい事である。また、シリーズ抵抗 R_s が大きくても、また時間的に変化しても R_s が純抵抗であるので、アナログスイッチがOFFされた瞬間に R_s の影響はなくなる。

これらの事から理解されるように、 C_p を完全に補償すれば時間分割方式による膜電位固定には誤差は全く生じない。このため、 C_p の補償は特に重要であり、初段のボルテージホロアA-1は、電源フローティング方式の容量補償が施される。図1.4.1.5は、それぞれアナログスイッチ、S&H-1、S&H-2のタイミングと実際にカエル知覚神経節ニューロンに適用された膜電位固定記録である[Ishizuka et al., 1984]。

1-2-3. パッチクランプ法による単一チャンネル電流の測定

単一チャンネル電流は、微小ガラス吸引電極により cell attached patch の形成後、吸引した電極先端の膜をニューロンから引き離し、inside-out patch の状態で記録した [Neher et al., 1978; Hamill et al., 1981]。この場合、膜の内外のイオン環境は人工的なもので置き換えられ、パッチ膜内外の電位差は正確に決定する事ができる。実際の測定回路は、いわゆる I-V コンバータを構成し、パッチ膜を横切

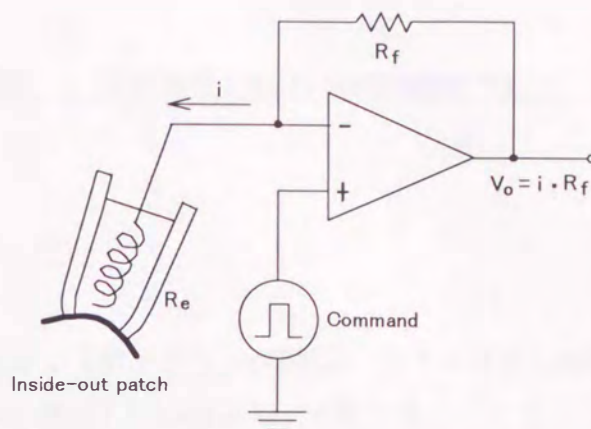


図1.6 パッチクランプの測定回路。

る微小電流が帰還抵抗 R_f に引き起こす電位として記録される。また、パッチ膜内外の電位差はコマンドパルスによって膜電位固定される (図 1.6)。この時、単一チャンネル電流 i によって電極抵抗 R_e に生じる電位差が問題となり膜電位固定の誤差となる。ところが、 i と R_e は、それぞれ数 pA と約 $10M\Omega$ と小さいので iR_e は小さくなり膜電位固定の誤差は少ない。パッチクランプ増幅器はリスト社の EPC-7 を使用した。

1-3. 解析方法

1-3-1. 膜電流ゆらぎの2項分布による統計的解析

一般に、チャンネルが開状態と閉状態との2つの状態を遷移し、 N 個のチャンネルが存在する系において個々のチャンネルが独立に開閉すれば、巨視的な膜電流は平均電流 \bar{I} を中心にゆらぎ、その確率分布は2項分布になる。

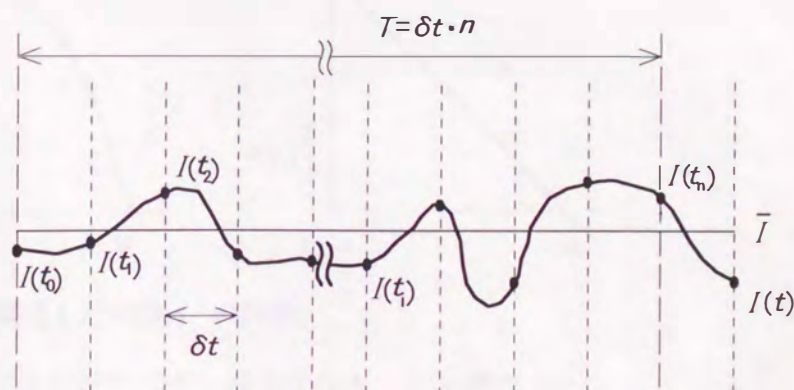


図1.7 膜電流 $I(t)$ のサンプリング。

この時、平均電流 \bar{I} とその分散 σ^2 は次式で与えられる。

$$\bar{I} = Npi \text{ ----- (1)}$$

$$\sigma^2 = Ni^2 p(1-p) \text{ ----- (2)}$$

i は 1 個のチャンネルを通る単一チャンネル電流、 p は観測数 n 回の平均開確率である。また、(1)と(2)の比より

$$\begin{aligned} \sigma^2 / \bar{I} &= i(1-p) \\ &= i - \bar{I} / N \text{ ----- (3)} \end{aligned}$$

となる。

実験で得られる巨視的な膜電流 $I(t)$ を δt (サンプリング時間) でサンプルした時 (図 1.7)、解析時間中 ($T = n \delta t$) の平均電流 \bar{I} と分散 σ^2 は次式で求められる。

$$\bar{I} = \sum_{i=1}^n I(t_i) / n \text{ ----- (4)}$$

$$\sigma^2 = \sum_{i=1}^n (I(t_i) - \bar{I})^2 / n \text{ ----- (5)}$$

種々の平均電流 \bar{I} (平均開確率 p) において、その分散 σ^2 を求めると(3)式の関係が得られるはずである。種々の平均電流を得るには2つの方法がある。1つは薬物の濃度を変化させる方法であり、もう1つは薬物の濃度は一定としておき、活性過程あるいは不活性過程を利用する方法である。いずれにしても、結果は横軸 \bar{I} 、縦軸 σ^2 / \bar{I} のグラフ (図 1.8) を描き、その y 切片から単一チャンネル電流 i が、直線の傾きの逆数からチャンネル総数 N が推定できる。

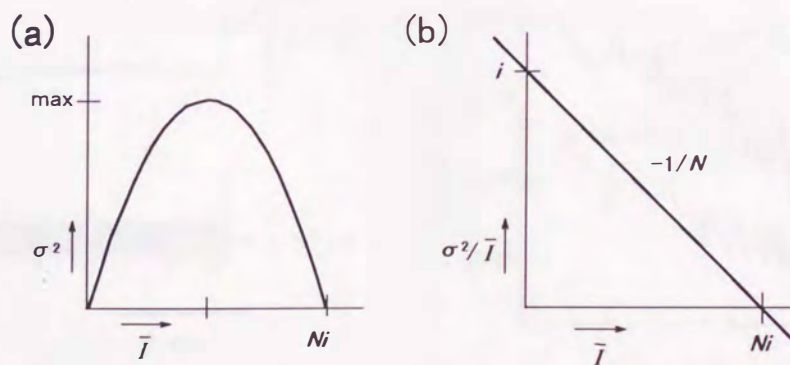


図1.8 平均電流 \bar{I} と分散 σ^2 の関係.

(a) 最大電流 Ni の半分で、分散は最大になる。(b) y 切片 i から単一チャンネル電流、直線の傾きの逆数からチャンネル総数 N が推定できる。

1-3-2. 膜電流ゆらぎの正規分布による統計的解析

平均開確率 p が小さくチャンネル総数 N が大きい場合、つまり薬物濃度が低濃度で膜表面に多くのイオンチャンネルが存在する場合、マクロな膜電流ゆらぎは、平均電流 \bar{I} を中心に正規分布（ガウス分布）する。この時の平均電流 \bar{I} とその分散 σ^2 は次式で与えられる。

$$\sigma^2 = i\bar{I} \text{ -----(6)}$$

この解析では、膜表面に存在するチャンネル総数 N を決定する事ができない。また、忘れてはならないのは、平均確率 p が小さいという条件である。これは丁度、2項分布の(3)式において $p \ll 1$ という条件に相当する。

今日まで薬物によって開くチャンネルのノイズ解析は多くの報告があり、平均電流 \bar{I} と分散 σ^2 は正比例するというのが一般的である（例えば Baker et al., 1982）。しかし、この関係は $p \ll 1$ の場合の近似であって N 個のチャンネルが存在する系をダイナミックに表現しているのではない。実際、薬物によって開くチャンネルの平均確率は大きく変わり、マクロなチャンネル電流の濃度依存が得られている。このような系をダイナミックに捉える場合、2項分布より導かれた関係(1), (2)を使った解析は、正規分布の(6)式より好ましい。

1-3-3. スペクトル解析と分散

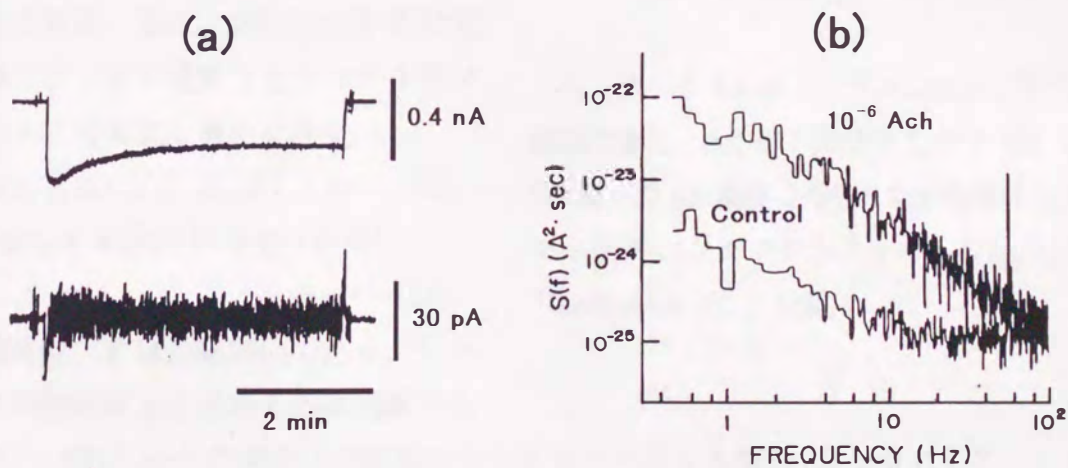


図1.9 カタツムリニューロンの膜電流ゆらぎとパワースペクトル.

$10^{-6}M$ アセチルコリン(Ach)により活性化された I_{Cl} とそのゆらぎ. (b)コントロールのスペクトルは f^{-1} 型を示すが, Ach 作用中のスペクトルは Lorentz 型を示す [Ikemoto et al., 1988].

薬物により引き起こされた膜電流ゆらぎを高速フーリエ変換 [Jenkins & Watts, 1968] によりスペクトル解析すると単一 Lorentz 型スペクトルを示す場合がある。この場合、スペクトル $S(f)$ は次式で表される。

$$S(f) = S(0) [1 + (f/f_c)^2]^{-1} \quad (7)$$

$S(0)$ は単一 Lorentz 型スペクトルの低周波数領域での漸近値であり、 f_c は $S(0)$ の $1/2$ のスペクトル強度を示す周波数で、cut-off 周波数と呼ばれる。

また、単一 Lorentz 型スペクトルの分散 σ^2 は次式で表される。

$$\begin{aligned} \sigma^2 &= \int_0^\infty S(f) df \\ &= S(0) f_c^2 \int_0^\infty (f_c^2 + f^2)^{-1} df \\ &= S(0) f_c^2 [f_c^{-1} \tan^{-1}(f/f_c)]_0^\infty \\ &= S(0) f_c^2 \pi/2 \quad (8) \end{aligned}$$

この分散 σ^2 は、(5) 式から求めた分散とは等価である。また、(8) 式と(3)式を使って単一チャンネル電流 i とコンダクタンス γ を次式で求める事ができる。

$$i = S(0) f_c \pi/2 / [\bar{I} (1-p)] \quad (9)$$

$$\gamma = S(0) f_c \pi/2 / [\bar{I} (V - V_r) (1-p)] \quad (10)$$

V は膜電位、 V_r は逆転電位である。しかし、平均開確率 p を求めるのは困難であるので、一般に $p < 1$ の条件下で膜電流ゆらぎをスペクトル解析し、 $p=0$ として、 i, γ を求める。

1-4. カタツムリニューロンの膜電流ゆらぎ

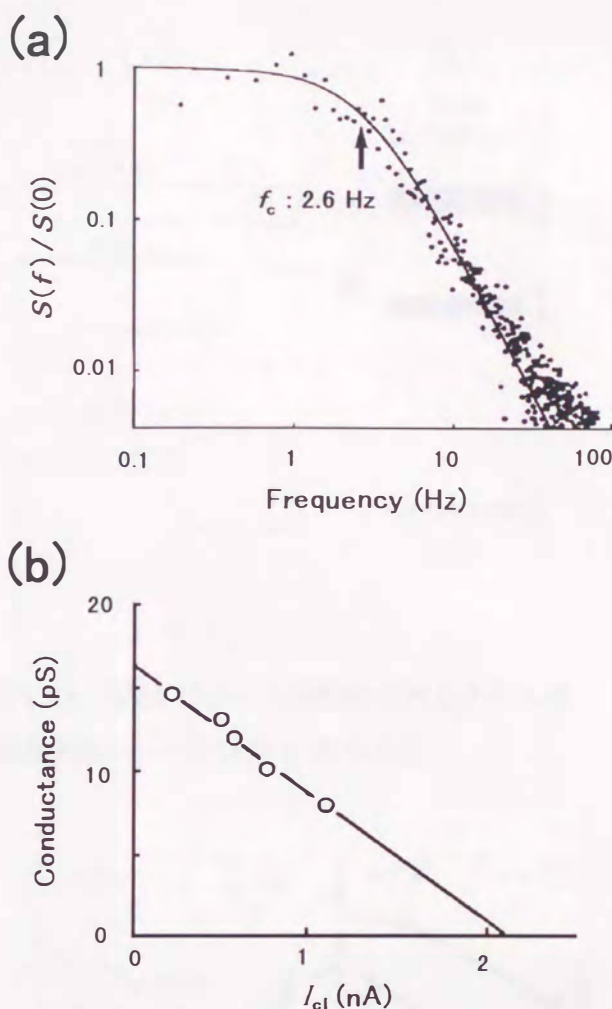


図1.10 定常 I_{cl} のノイズ解析.

パワースペクトルはシングル Lorentz 型(実線)で近似できた。cut-off 周波数 f_c は 2.6Hz である。(b) 種々の Ach 濃度で得られた平均電流 I_{cl} と単一チャンネルコンダクタンス $\gamma = \sigma^2 / I_{cl} / V_d = 14.7 \text{ pS}$ [Ikemoto et al., 1988].

膜電位固定されたニューロンにアセチルコリン (ACh) を作用させると、クロライド電流 (I_{Cl}) がすばやく活性化された後、定常レベルへ脱感作する。脱感作の程度は、ACh 濃度が高くなるに従い激しくなる [Ikemoto et al., 1988]。この I_{Cl} には小さなゆらぎが存在する (図 1.9(a))。図 1.9(b) は、 $10^{-6} M$ の ACh によって誘発された定常 I_{Cl} のノイズ解析の例を示す。ACh を作用させる前のコントロール・ノイズのパワースペクトルは f^{-1} 型を示すのに対し、ACh の作用中のスペクトルは (7) 式で表される Lorentz 型を示す。図 1.10(a) は、図 1.9(b) の ACh ノイズからコントロールノイズを差し引いた後、(7) 式で近似したパワースペクトルであり、cut-off 周波数は 2.6Hz であった。また、平均電流 I_{Cl} は 0.24nA、駆動力 V_d は 33mV なので、(8) 式より分散 σ^2 は $117 \times 10^{-24} A^2$ となり、 $\sigma^2/I_{Cl} = 0.486 pA$ 、 $\sigma^2/I_{Cl}/V_d = 14.7 pS$ となる。一つのニューロンに異なった低濃度の ACh ($2 \times 10^{-6} M$ 以下) を作用させ種々の I_{Cl} に対してスペクトルより分散を求めると、 I_{Cl} とコンダクタンス $\sigma^2/I_{Cl}/V_d$ は直線となり (図 1.10(b))、y 軸の切片より単一チャネルコンダクタンス γ は 16.5pS となった。これは、低濃度の ACh は一つのチャネル群を活性化することを示唆している。また、直線の傾きの逆数より求めたチャネル総数は 4320 個であった。4 つのニューロンで求めた単一チャネルコンダク

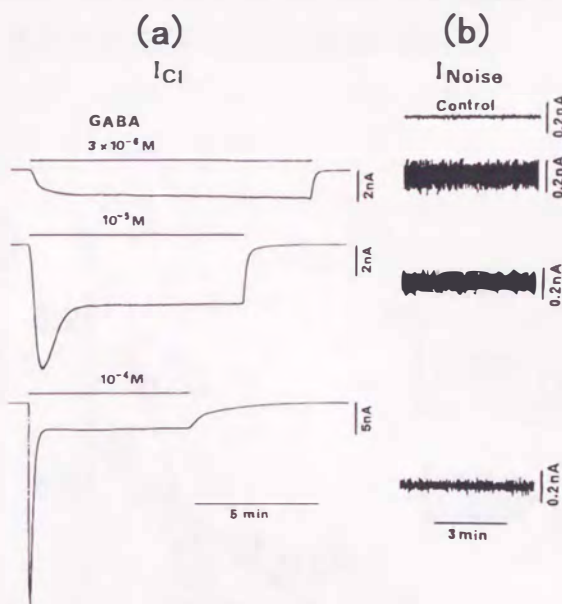


図 1.11 GABA によって活性化されるカエル後根神経節ニューロンの I_{Cl} とゆらぎ。

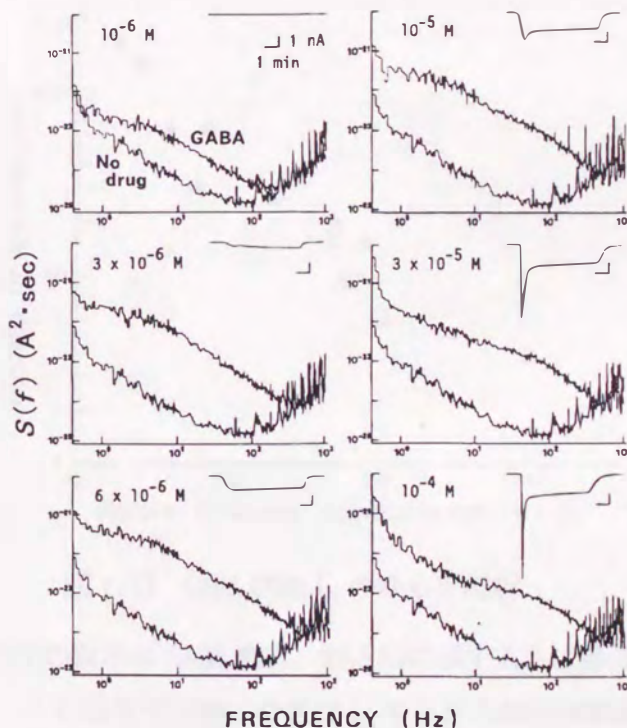


図 1.12 種々の GABA 濃度における I_{Cl} ゆらぎのパワースペクトル。

スペクトルの型は Lorentz 型にならない。

タンスの平均は $14.2 \pm 1.5 \text{ pS}$ 、 10^{-6} M ACh のスペクトルの平均 cut-off 周波数は $2.8 \pm 0.13 \text{ Hz}$ であった。したがって、個々のチャンネルの平均開時間は約 60 ms である。

1-5. カエル知覚神経節ニューロンの膜電流ゆらぎ

1-5-1. GABA によって誘発される I_{Cl} とそのゆらぎ

細胞内灌流された知覚ニューロンの膜電位を -60 mV に固定し、細胞外灌流液に GABA を加えて作用させると、GABA 濃度に依存した内向きのクロライド電流 (I_{Cl}) が流れる。低濃度の GABA によって誘発される I_{Cl} は脱感作しないが、GABA 濃度が濃くなると I_{Cl} は素早いピークと脱感作後の定常状態を示す (図 1.11(a))。また、 I_{Cl} を 0.5 Hz の high pass filter を持った AC 増幅器を通して観察すると、電流ゆらぎが見られる (図 1.11(b))。種々の GABA 濃度の定常 I_{Cl} のゆらぎのパワースペクトルを解析すると、スペクトルの型は 1-4 節に示した ACh の場合のような単一の Lorentz 型にはならない (図 1.12)。従って、ここでの I_{Cl} のゆらぎの分散はスペクトルから求めるのではなく、電流ゆらぎを 2 ms 毎に 500 点サンプリングして得られる振幅分布より求めた。

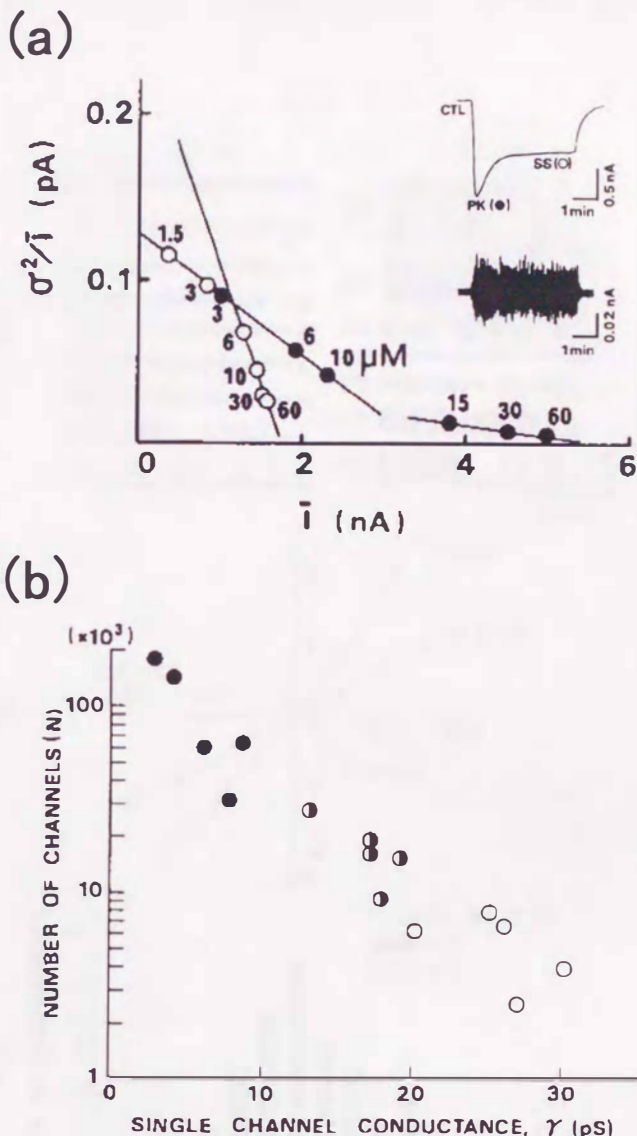


図 1.13 GABA 誘発 I_{Cl} のゆらぎ解析.

図の中の数字は GABA 濃度. 挿入図に示すように●はピーク, ○は定常状態. 分散は I_{Cl} ゆらぎの振幅分布より求めた. データポイントは三つの近似直線でフィットできる. (b)5 個のニューロンにおける γ と N の推定値. α_1 (●), α_2 (●) と β (○) に分類される [Yasui et al., 1985].

図 1.13(a)は、一つの知覚ニューロンから得られた I と σ^2/I の関係をプロットしたものである。分散の値は、GABA 投与前 (CTL) に測定されたバックグラウンド・ノイズの分散を差し引くことにより補正した。図 1.13(a)の挿入図に示すように、黒丸はピーク (PK)、しろ丸は定常状態 (SS)、図の中の数字は GABA 濃度である。この例から明らかのように、PK と SS のデータポイントは3つの分離した直線で近似する事ができる。すなわち、高濃度の GABA の PK、高濃度の GABA の SS、低濃度 GABA の SS と中程度の GABA 濃度の PK である。このパターンは、広い範囲の GABA 濃度でとられた7個のニューロンのデータのうち5個に等しく観察できた。5個のニューロンにおいて、3つの近似直線より i と N を推定し、単一チャンネルコンダクタンス γ とチャンネル数 N の値を表したのが図 1.13(b)である。これらの結果は、知覚ニューロン細胞体に、3つの機能的に異なったタイプの GABA により賦活されるクロライド・チャンネルが存在することを示唆する。ここでは、3つのタイプを α_1 (●), α_2 (●), β (○) と呼ぶことにする。GABA 濃度が低い時 ($< 3 \mu\text{M}$) は、 α_1 タイプが活性化してほとんど脱感作する事無く定常 I_{Cl} が得られる。これは図 1.13(a)の SS (○) の左上に相当し平均の単一チャンネルコンダクタンスは 16.9pS である。 α_1 タイプは、GABA 濃度が $5 \mu\text{M}$ を越えた辺りからハッキリとしたピーク I_{Cl} を生じ始める。従

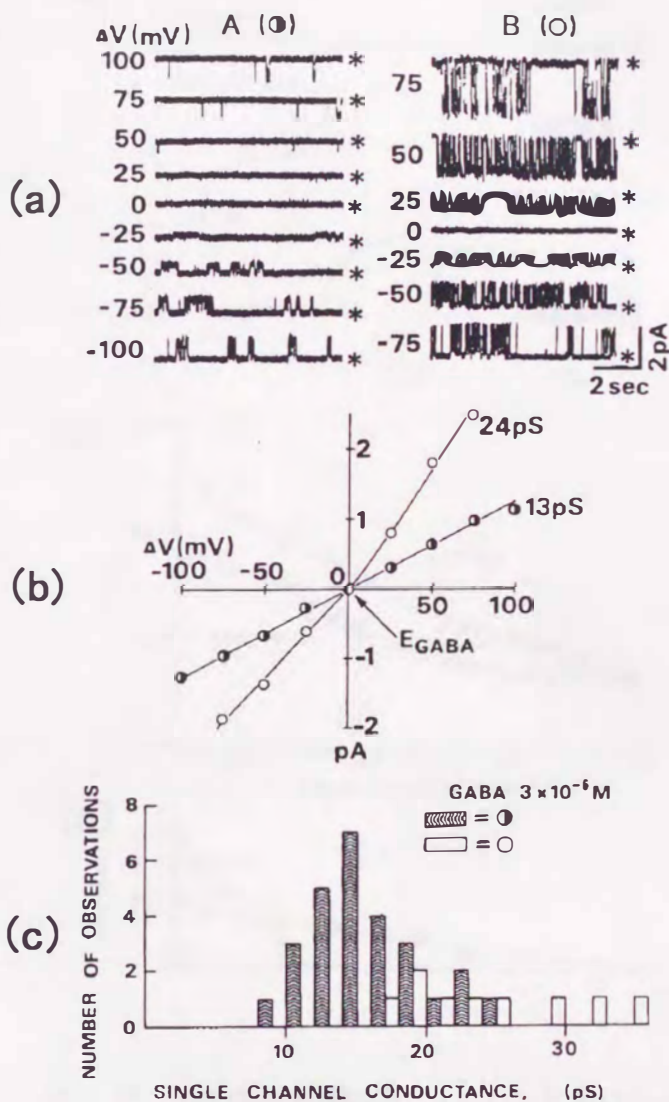


図 1.14 inside-out パッチクランプ記録で得られた単一クロライドチャンネル電流。

(a) 2 種類の記録. (b) 2 つのタイプの電流-電圧関係.
(c) 観測された γ の分布. A タイプが α_1 , B タイプが β に相当する [Yasui et al., 1985].

って、図 1.13(a) に示されるように α_1 成分は SS (○) と PK (●) とが一つの直線で近似される。例えば、図 1.11(a) の $10 \mu\text{M}$ のピーク I_{Cl} は α_1 タイプによるものである。ところが、 $10 \mu\text{M}$ の定常 I_{Cl} は α_1 タイプから外れて新たに β タイプが現れる。 $6 \mu\text{M}$ 以上の濃度の SS は β タイプとなり、その平均 γ は 25.9pS である。 α_1 タイプは $6 \mu\text{M}$ 以上の GABA 濃度で速やかに脱感作すると考えられる。高濃度の GABA ($>15 \mu\text{M}$) によって活性化される PK (●) は、図 1.13(a) に示すように α_2 タイプであり、その平均 γ は 5.9pS といちばん小さい。以上のように、定常 I_{Cl} は低濃度の GABA で α_1 タイプ、高濃度の GABA で β タイプから成る。また、ピーク I_{Cl} は低濃度で α_1 タイプ、高濃度で α_2 タイプから成る。

1-5-2. GABA によって活性化される単一チャンネル電流

1-5-1 節で推定された 3 つのタイプの単一クロライドチャンネルを直接観察するために、inside-out パッチクランプ記録を $3 \mu\text{M}$ GABA 存在化で行った。代表的な 2 例を図 1.14(a) に示す。ここに示すように、2 種類の記録 (図 1.14(a) の A と B) が得られる。B タイプはバースト状の開閉を頻繁に繰り返し、その電流-電圧関係は脱分極側で僅かに曲がり (図 1.14(b))、 γ の範囲は $18 \sim 35\text{pS}$ であった (図 1.14(c))。一方、A タイプは低い開確率で開閉し、その電流-電圧関係は直線であり (図 1.14(b))、 γ の範囲は B よりも小さく $9 \sim 25\text{pS}$ であった (図 1.14(c))。この結果と図 1.13(b)

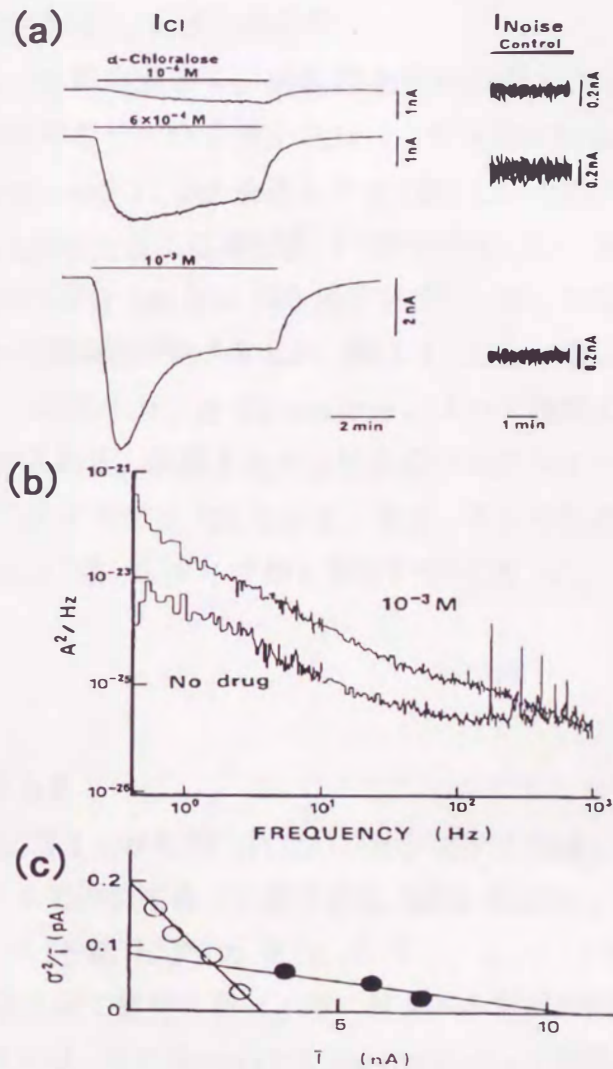


図 1.15 カエル後根神経節ニューロンにおける α -Chloralose 誘発 I_{Cl} のゆらぎ解析.

(a) 3 つの濃度の I_{Cl} とゆらぎ. (b) パワースペクトル. (c) \bar{I} と σ^2/\bar{I} の関係. データポイントは 2 つの近似直線でフィットできる [Ishizuka et al., 1989]

と比較すると、それらの γ の違いから A タイプが α_1 タイプであり、B タイプが β タイプであると考えられる。この考えは、A タイプの開確率が B タイプの開確率よりも小さいことが I_{Cl} ゆらぎ解析の結果と一致することからも支持される。図 1.13(c) には I_{Cl} ゆらぎ解析から推定された α_2 タイプが現れていない。これは、GABA の濃度が $3 \mu\text{M}$ と低く α_2 タイプが活性化されないためであろう。

1-5-3. α -Chloralose によって活性化される I_{Cl} とそのゆらぎ

細胞内灌流された知覚ニューロンを電位固定し、実験動物用麻酔薬である α -Chloralose を作用させると GABA を作用させた時より小さな I_{Cl} が誘発される (図 1.15(a))。この定常 I_{Cl} を 0.5Hz の high pass filter を通して AC 増幅し、そのパワースペクトルを計算するとスペクトルは Lorentz 型には成らず、 f^{-1} 型を示す (図 1.15(b))。GABA の I_{Cl} ゆらぎ解析のように、電流ゆらぎを 2ms 毎に 500 点サンプリングして得られる振幅分布より分散を求め、 I と σ^2/I の関係をプロットした (図 1.15(c))。● はピーク I_{Cl} を示し、○ は定常 I_{Cl} を示す。この結果より、 α -Chloralose により 2 種類のイオンチャンネルが活性化されることが示唆される。計算された 2 種類のシングルチャンネルコンダクタンスは ● タイプが 2.0pS 、○ タイプが 4.7pS である。また、それぞれのタイプのチャンネル総数は、● タイプが 1.26×10^5 個、○ タイプが 1.60×10^4 個であった。

1-6. 考察

1-6-1. カタツムリニューロンの電流ゆらぎ

10^{-6}M の ACh によって誘発された定常 I_{Cl} から得られたパワースペクトルは、時定数が約 60ms の単一 Lorentz 型スペクトルで近似することができた (図 1.10(a))。この値は、Ascher と Erulkar が単一分離したカタツムリニューロンに Suberyldicholine ($4 \times 10^{-8} \sim 10^{-6}\text{M}$) を作用させて誘発した I_{Cl} のスペクトル解析の結果と似ている [Ascher & Erulkar, 1983]。彼らは、また Suberyldicholine によって誘発される単一チャンネル電流を記録し、 18pS の単一チャンネルコンダクタンスと 100ms よりも長い平均バースト持続時間を報告した。単一チャンネルコンダクタンスのこの実験の推定は、約 14pS (図 1.10(b)) であり彼らの単一チャンネルのデータに近い値である。

1-6-2. 知覚ニューロンの電流ゆらぎ

GABA によって誘発された 3 種類のクロライドチャンネルは、 GABA_A 受容器に作用したものであると考えられる。この実験で得られた 3 種類の平均単一チャンネルコンダクタンスの値は 5.9pS (α_2)、 16.9pS (α_1)、 25.9pS (β) であった。他の人達のデータは、マウス

の脊髄の培養細胞で 18 ± 8.2 pS [Baker & McBurney, 1979]、ラットの海馬の培養細胞で 19.8 ± 2.7 pS [Segal & Baker, 1984]、八つ目鰻の中枢ニューロンで 17 ± 4 pS [Gold & Martin, 1984] であり、この値はこの実験の α_1 タイプに近い値である。また、マウスに脊髄の培養細胞のパッチクランプ記録より求めた γ は、サブステイトを持ち、19 pS と 30 pS である [Hamill et al., 1983] という報告もある。そのため、知覚ニューロンで得られた3種類のイオンチャンネルはサブステイトを見ているとも考えられる。しかし、我々のパッチクランプの記録にはサブステイトは観察できなかった。

最近、網膜の培養細胞において GABA_A とは異なり単一チャンネルコンダクタンスが 7.4 pS と小さい GABA_C 受容器が見つかった [Feigenspan et al., 1993]。このため、この GABA_C 受容器によって開く Cl^- チャンネルは、知覚ニューロンの GABA_A 受容器の α_2 に相当するかもしれない。しかしながら、 GABA_C 受容器の濃度依存性と応答速度は、高い感受性と脱感作しづらい遅い応答を示し、 α_2 タイプとは正反対である。

α -Chloralose によって活性化される Cl^- チャンネルの γ は2種類 (2 pS, 4.7 pS) あり、 GABA_A の α_2 タイプよりもさらに小さい。この理由は分からないが、 α -Chloralose が GABA_A 受容器に結合すると同時に Cl^- チャンネルにもはまりこんで γ を小さくしている可能性もある。また、 α -Chloralose がまったく別の受容器を活性化して γ の小さな Cl^- チャンネルを開かせる可能性もある。

1-6-3. 確率論的なゆらぎの性質

薬物が受容器に作用して生じる膜電流ゆらぎは、ニューロンの膜に存在する数万～数十万のイオンチャンネルが独立に開閉することによって説明できることが分かった。そのゆらぎは小さく、生理的に意味がある量は、多数のイオンチャンネルの総和である平均電流であると考えられる。しかしながら、僅かではあるがゆらぎは確かに存在するのである。実際、中枢の単一ニューロンに電極を刺入し閾値下の膜電位ゆらぎを観測すると、この章で述べたような確率論的ゆらぎが記録できる。これは、神経回路網の中にあるニューロンには多くの種類の膜電位依存性や薬物依存性のチャンネルが存在し、これらのチャンネルは時空間的に加重されたシナプス入力により絶え間なく活性化されるためと考えられる。

ニューロンの入出力関係に注目した場合、ゆらぎは SN 比を悪くしそうである。ところが、最近、閾値近傍の適当なゆらぎはむしろ SN 比を良くする”ストカスティック・レゾナンス”という現象が報告されている [Douglass et al., 1993; Wiesenfeld & Moss, 1995]。今後、確率論的なゆらぎの有用性の研究が進むであろう。

1-5. 小括

カタツムリとカエルの単一ニューロンを細胞内灌流と膜電位固定し、薬物により活性化される Cl^- チャネル電流ゆらぎを解析した。

1. カタツムリニューロンにおいて、Ach は I_{Cl} を活性化した。定常 I_{Cl} のゆらぎを解析すると、そのスペクトルは Single Lorentz 型となり、単一チャネルコンダクタンス γ は約 14.7 pS、平均開時間は約 60 ms、チャネル総数 N は約 4000 個と推定された。
2. カエル知覚ニューロンにおいて、GABA は I_{Cl} を活性化した。この I_{Cl} のゆらぎの 2 項分布による統計解析の結果、3 種類の Cl^- チャネル ($\gamma = 5.9 \text{ pS}$ ($N = 100000$), $\gamma = 16.9 \text{ pS}$ ($N = 20000$), $\gamma = 25.9 \text{ pS}$ ($N = 5000$)) の存在が示唆された。また、パッチクランプ法による単一チャネル電流記録の結果からも 2 種類の Cl^- チャネル ($\gamma = 15, 25 \text{ pS}$) の存在が示唆された。
3. カエル知覚ニューロンにおいて、 α -Chloralose は I_{Cl} を活性化した。この I_{Cl} のゆらぎの 2 項分布による統計解析の結果、2 種類の Cl^- チャネル ($\gamma = 2 \text{ pS}$ ($N = 130000$), $\gamma = 4.7 \text{ pS}$ ($N = 16000$)) の存在が示唆された。
4. これらのゆらぎは多数の Cl^- チャネルの開閉により生じる確率論的ゆらぎであることが分かった。

第2章. 単一ニューロンにみられるインパルス列のゆらぎ

2-1. はじめに

ニューロンのマクロなゆらぎのひとつに、活動電位（インパルス）の発火する時間のゆらぎがある。今、静止ニューロンを考えるとす。静止ニューロンは、入力がないと静止膜電位を保ち、自ら活動電位を発生しない。静止ニューロンに第1章で述べた確率論的ゆらぎを適当な大きさで入力すると、ゆらぎが閾値を越えるとインパルスが発生する。このインパルス列の時間間隔のゆらぎは、確率論的なゆらぎになり、統計的な分布をとるにちがいない。実際に、脳の単一ニューロンのインパルス列を記録してみると、インパルスの時間間隔のゆらぎは予想どおりに確率論的ゆらぎを示すものがあるが、そのほかに幅広い時間間隔のゆらぎの分布を持ち、しかもある規則に縛られてゆらいでいるように見えるものがある。さらにおもしろいことには、けっこう規則的に放電するニューロンも多いのである。これらのことは、ニューロンが自らインパルスを放電する能力を持ち、シナプス入力を受けながら決定論的ゆらぎを創り出していると推察できる。

この章では、自律放電ニューロンが生み出す多様な秩序（リズム）を見ていこう。特に、その中の決定論的なゆらぎであるカオスを中心に話を進める。

2-2. ニューロン活動の解析とカオス

2-2-1. 3次元位相空間と1次元ポアンカレ写像

実験で得られた1種類の時系列データ $X(t)$ から3次元相空間の軌道を復活させるには、 $X(t)$ の波形からその時間微分 dX/dt 、 d^2X/dt^2 を求めて (X, \dot{X}, \ddot{X}) の軌道を描けばよい。微分操作は、高周波の雑音を非常に強調しやすく、しばしば困難である。そこで、 dX/dt 、 d^2X/dt^2 の代わりに、それぞれ時間ずらしの信号 $X(t+\tau)$ 、 $X(t+2\tau)$ を用いて軌道を描く事が出来る（図 2.1）。この場合、 τ の大きさは原理的には

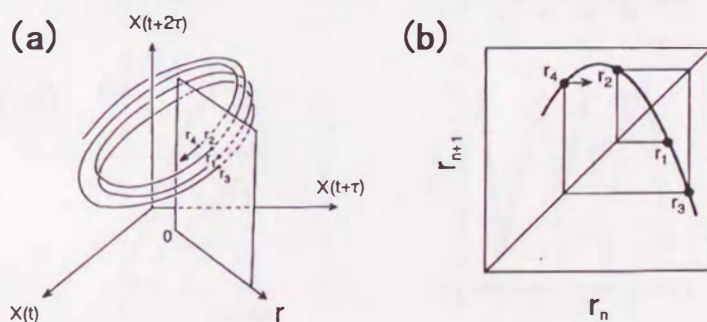


図2.1 非周期軌道と1次元写像の模式図。

(a) 3次元位相空間上の軌道とポアンカレ断面。(b) 1次元ポアンカレ写像。

任意であるが、相空間の図形が広がる様に決めればよい。経験的に言えば τ の大きさは、通常、平均周波数の数分の一にとればよい。図2.1(a)は、実験から得られた非周期軌道とポアンカレ断面を模式的に示している。軌道は、軌道が不安定のためにある限られた相空間に広がっており、奇妙なアトラクタを形成する。軌道が1周するごとにポアンカレ断面を横切る位置を $r_1, r_2, \dots, r_n, \dots$ とする。こうして任意の r_n を横軸に、 r_{n+1} を縦軸に順次 $n=1, 2, 3, \dots$ とプロットする。この様にして得られたプロットは、“1次元ポアンカレ写像”と呼ばれる。

もし図2.1(b)の様に、 r_n に対して一価の曲線 $r_{n+1}=F(r_n)$ が得られると、解析された力学系の特徴は、簡単な差分方程式で表され、軌道の振舞は、決定論的法則に従うこととなる。 m 周期振動の場合は、軌道は安定なためアトラクタは閉曲線となる。そして、軌道が m 周する毎にポアンカレ断面の同じ位置を横切るのので $r_{n+m}=r_n$ となり、1次元写像は m 点を示す。この様に、位相空間において軌道が形作るアトラクタは、カオスを視覚化するのに有効であり、アトラクタが、引き伸ばされ折畳まれるプロセスを見たり、1次元写像を調べる事は、カオス生成のメカニズムを理解するのに有効である。

この他に、実験で得られた振動波形の性質を調べる方法は、色々と考え出されている。フラクタル次元やリアプノフ数は、しばしばカオスの指標として使われる。しかし、グラスバーガー・プロカチア法(Grassberger & Procaccia, 1983)を用いて有

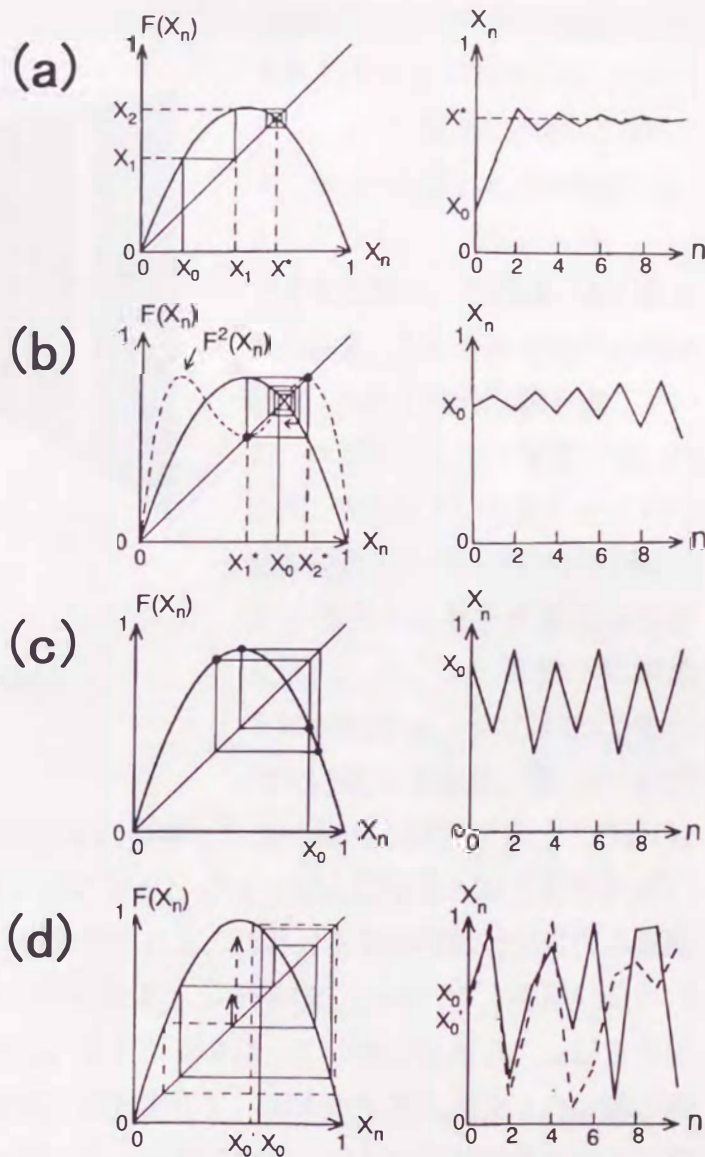


図2.2 ロジスティック写像.

- (a)周期1, $\mu=2.8$. (b)周期2, $\mu=3.2$. (c)周期4, $\mu=3.5$.
 (d)カオス, $\mu=3.9$. [林ら, 1983]

限長のデータから相関次元の推定を行なう場合、正しい次元の推定が出来ているかどうか注意を要する事が最近指摘されている(Theiler, 1986; Osborne & Provenzale, 1987)。また、実験で観測されたデータにはかなりのノイズが含まれていることが多い。このノイズはリアプノフ数を求める時に誤った指数を与える危険性があるので注意しなければならない。

2-2-2. 1次元写像とカオス

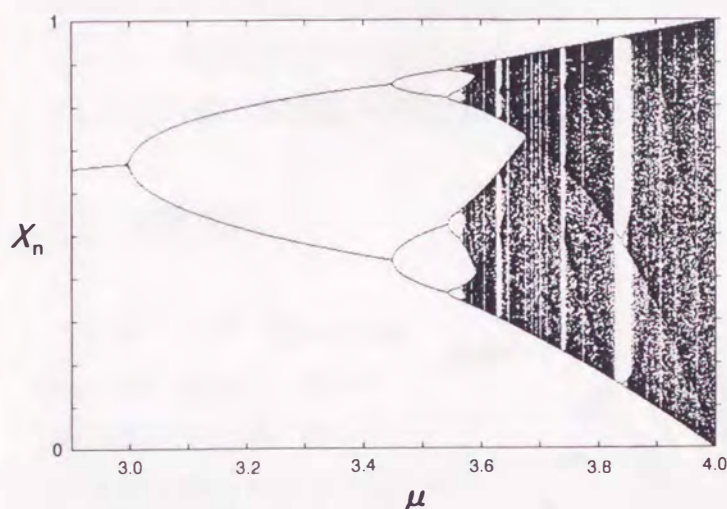


図 2.3 ロジスティック写像の分岐図.

1種類の生物個体群の増殖を記述する1次元差分方程式は、ロジスティック写像と呼ばれ、 $X_{n+1} = \mu \cdot X_n(1 - X_n) \equiv F(X_n)$ 、 $0 < X_n < 1$ 、 $(0 \leq \mu \leq 4)$

で与えられる。これは、ある世代の個体数 X_n から次の世代の個体数 X_{n+1} への1次元写像を表している。ロジスティック写像 F は、図 2.2に示されている様に上に凸な2次関数であり、任意の初期値 X_0 から出発するとその後の経過を X_1, X_2, X_3, \dots と次々に求める事が出来る。 $\mu \leq 3$ で X_0 を 0 でない値にすると、図 2.2(a)の

様に写像関数 F と 45° の補助線との交点 X^* に振動しながら漸近し安定する。この値は、1点のアトラクタとなる。しかし、 $\mu > 3$ になると X^* は不安定になり、図 2.2(b)の様にリミットサイクルに漸近し、周期2の振動が生じる。これは2回の写像で元に戻る振動なので図 2.2(b)に点線で示している2回写像 $X_{n+2} = F(F(X_n)) \equiv F^2(X_n)$ を用いると2つの安定点 X_1^*, X_2^* として表す事が出来る。アトラクタは、2つの点になる。 μ がさらに大きくなると、この安定な2周期点は再び不安定化し、同時に安定な周期4の振動が新たに生じる(図 2.2(c))。アトラクタは、4つの点になる。さらに μ が大きくなると新しい 2^n 周期振動が次々と生れる。アトラクタが倍になりさらに倍になる分岐は、周期倍分岐と呼ばれる。アトラクタは、 μ が 3.57 に近づくとつれて奇妙になり始める。それまでスムーズに分岐していた線は突然ごちゃごちゃの混乱に陥り、カオスが始まる。最終的にはすべての整数周期の振動と無数の非周期振動が存在するようになる。図 2.2(d) は $\mu = 3.9$ の場合について示したもので非常に不規則なカオス振動になっている。アト

ラクタは無限個の値を取り得る様になり、奇妙なアトラクタと呼ばれる。図 2.3 は、 $2.9 \leq \mu \leq 4$ の分岐図である(2.9 から 4 までの約 200 個の異なる μ に対して初期値 x_0 を 0.3 に取り、500 単位時間の過渡状態経過後の 500 単位時間のアトラクタの軌道を図示した。この様にカオスは決定論的法則に従って生じるものであり、決して外部擾乱によって生じた現象ではない。カオスは初期値に非常に敏感でもある。図 2.2(d)には隣接した2つの初期値 x_0, x'_0 に対する解がそれぞれ実線と点線で示されているが、両者の軌道は全く異なっている。この2つの軌道のかい離度を示すリアプノフ指数は、カオスを特徴づける重要な量の一つである。リアプノフ指数は、周期振動の場合は負であり、カオス振動の場合は正である。特定の初期値に対する未来の経過は、ある意味で予測可能である。しかし、現実においては計算機における誤差や実験系に存在する小さな雑音などのために、最初の微小な誤差が未来の巨大な差異を招いて予測不可能になってしまうのである。

2-3. 実験方法

イソアワモチ (*Onchidium verruculatum*) は、暖かい海の潮間帯岩礁に住んでいる軟体動物である。図 2.4 に示されているように、体の色は灰黒色で、いぼ状突起におおわれている。この動物は、軟体動物門・腹足綱・有肺亜綱・収柄眼目に分類される。イソアワモチと同じ有肺亜綱に属する陸生種としては、カタツムリやナメクジなどがある。海

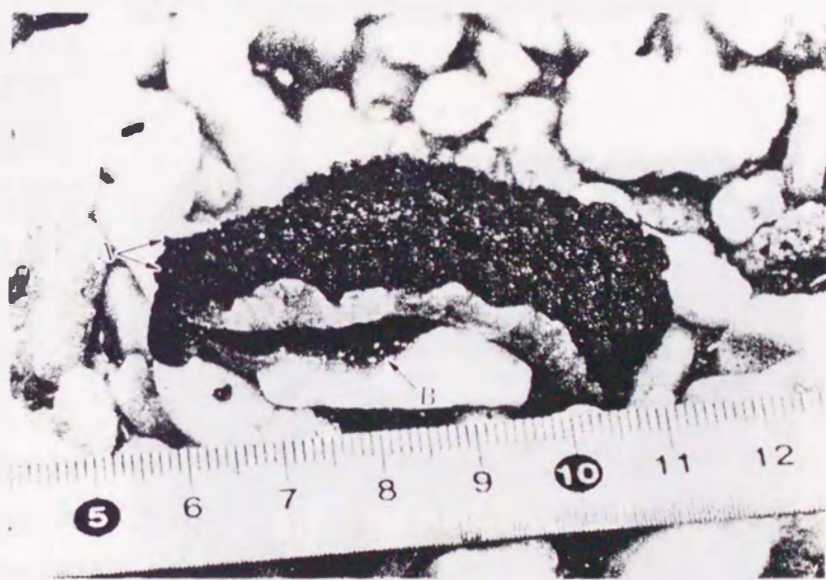


図 2.4 側面から見たイソアワモチ。

水浴に行った時、岩場でよく見かける紫のインクを出すアメフラシや鮮やかな色彩のウミウシも同じ腹足綱に属しており、分類上では非常に近い仲間である。しかし、アメフラシは鰓呼吸を行ない、イソアワモチは肺呼吸をする点が異なる。従って、アメフラシの場合は濾過装置付きの大きな水槽で飼育する必要があるが、イソアワモチの場合は大きな水槽は不要で、少ない海水で手軽に飼育することができる。我々は、毎回、数十匹のイソアワモチを鹿児島県の桜島で採取し、約3ヵ月間飼育しながら実験に使用し

ている。一年中採取することができるので、季節に捕らわれることなく実験を行なう事ができる。

図 2.5 は、イソアワモチの背側をハサミで切り開いたところである。内臓がよく見える様に太い注射針でまわりの筋肉を止めている。次に口球の部分を引張って細い注射針で止め、伸びた食道を切断する。食道のまわりにリング状に存在するのが目的の食道環神経節である。この神経節は、脳神経節・側神経節・足部神経節・内臓神経節から成っており、脊椎動物の中樞神経系に相当する部分である。末梢神経を三つの束にまとめ、それぞれを異なる色の糸で結び、末梢側の神経束を切って食道環神経節を体から切り離す。異なる色の糸を使うのは、体から切り離れた神経節の向きを見失わないようにするためである。数百個のニューロンで構成されると思われる右側側神経節の中には約 12 個の巨大ニューロンが存在し、その中の直径約 $200 \mu\text{m}$ のペースメーカー・ニューロンを実験に用いる。このニューロンは、心筋細胞の様に規則正しい単周期放電 (20°C で約 0.5 Hz) をしている。神経節を

体から切り離すとペースメーカーニューロンへの自発的なシナプス入力がほとんどなくなるので、物理的・化学的にシナプス結合を断たなくても、神経節中のペースメーカーニューロンを単離したニューロンとみなすことができる。また、このニューロンへは末梢神経が単シナプス的に結合しているので、末梢神経を刺激することによってシナプス入



図 2.5 切り開いた背面から見た食道環神経節。

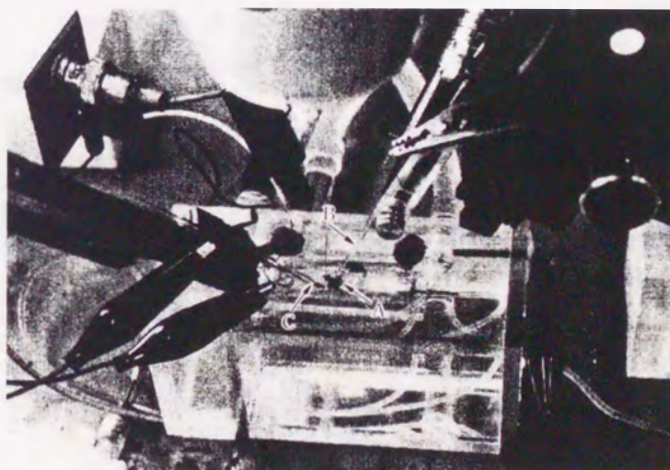


図 2.6 実験用チャンバとその周辺。

力に対する応答を観測する事ができる。この場合、使用する右側側神経束は出来るだけ長く残しておく。

図 2.6 に示されているように、体から切り離れた食道環神経節を、シリコンゴムが底に貼ってある実験用チャンバーに移し、細いピンで固定する。次に、顕微鏡で見ながら、神経節を覆っているシート状の結合組織を 2 本の細いピンセットで取り除く。ニューロンを傷つけないよう細心の注意を必要とするところである。巧く目的のニューロンを露出する事ができたら、次に、マイクロマニピュレータに取り付けたガラス微小電極を注意深く細胞体に刺入する。ガラス微小電極には 0.5M K_2SO_4 を満たし、銀塩化銀線を介して検出用アンプに接続する。電極の抵抗は 10~20M Ω である。電極の刺入に伴って膜抵抗が減少するが、ニューロンに与えた損傷が大きくなければ、数十分程度で膜抵抗は元の値に戻る。これで、細胞体を交流電流刺激した時の応答や直流バイアス電流を与えた時の自律的活動を観測する事ができる。シナプス入力に対するニューロンの応答を観測する場合は、図 2.6 および図 2.7 に示されているように、さらに右側側神経束を人工海水と共に吸引電極で吸込む。この吸引電極の内外には銀線が装着してあるので、二つの銀線の間を電流を流す事により神経束を興奮させ活動電位を発生させる事が出来る。神経束の活動電位は伝導してペースメーカーニューロンに付いているシナプスを活性化

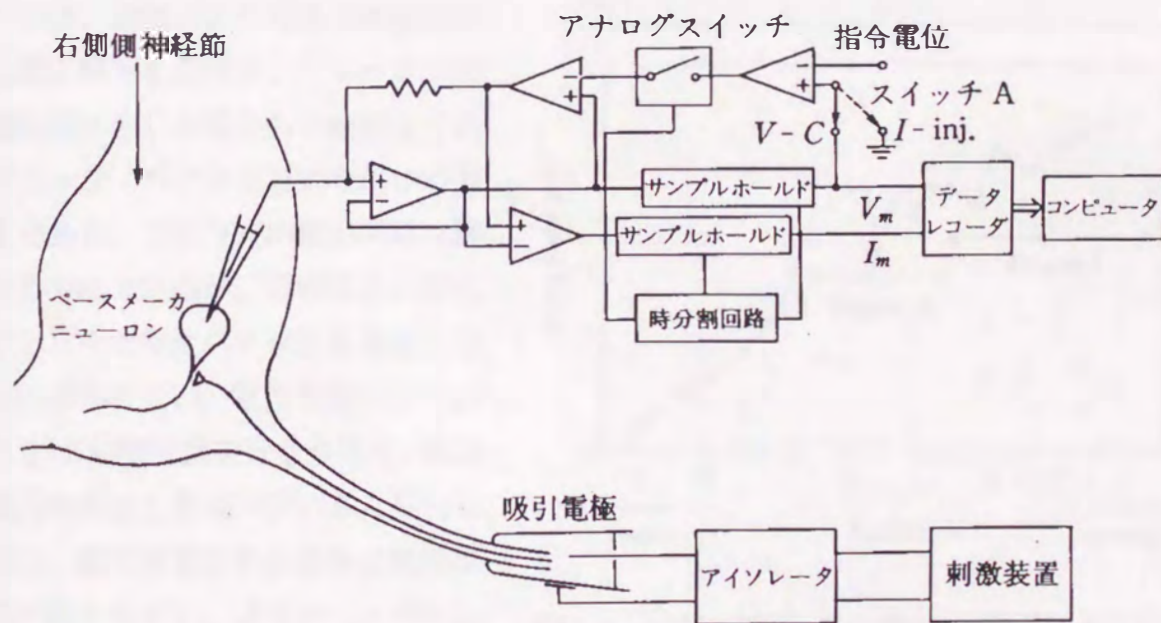


図 2.7 実験の模式図.

微小電極増幅器は通電と記録を時間分割で行うスイッチング方式である。スイッチ A を V-C 側に倒すと電位固定ができ、I-inj. 側に倒すと電流固定ができる [林と石塚, 1993]。

し、ニューロンにシナプス電位を生じさせる。

チャンバーのまわりを囲んだ恒温槽に温度制御された水を循環させ、チャンバーの温度を一定にする。さらに、この恒温槽の中に細胞外液が通過する細いチューブを浸し、チャンバーを灌流する細胞外液の温度をサーミスタでモニターしながら $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$ にする (図 2.6)。細胞外液の灌流速度は、約 0.5ml/min である。細胞外液としては、通常、人工海水 (ASW) を用いる。その組成は、 485mM NaCl , 9.6mM KCl , 10.4mM CaCl_2 , 48.5mM MgCl_2 , 10mM Tris-HCl で、 pH は 7.5 である。先に述べたように、このペースメーカーニューロンへの自発的なシナプス入力是非常に少ないが、シナプス入力をより完全に遮断したい場合は、ASW にカルシウムチャネル阻害剤である Co^{2+} イオンを数 mM 加える。つまり、 Co^{2+} イオンはシナプスにおける伝達物質放出の原因となるシナプス前膜の Ca^{2+} 電流を抑制するので、結果的にシナプス結合が断たれることになる。もちろん Co^{2+} イオンは細胞体の Ca^{2+} 電流も抑制することになるが、幸いな事に、イソアワモチペースメーカーニューロンの電気的活動に対し Ca^{2+} 電流は大きな役割を持っていない事が分っている [Hayashi & Ishizuka, 1992]。

1本のガラス微小電極を用いて、電気的刺激を与え、それに対する応答を記録する方法には2通りある。一つは、通電により電極に誘起される電圧降下を差引き、ニューロンの細胞膜に生じた電位のみを測定するブリッジ・バランス方式を用いる方法である。この方式の検出回路は簡単で手軽であるが、電極抵抗が変化するとその都度バランスを調整しなければならない。電極を刺入してから5~6時間実験を行なう場合、電極抵抗が最初と最後でずいぶん異なる。特に、直流通電をする場合は電極抵抗が変りやすく、ブリッジ・バランスの調整はめんどろである。もう一つは、通電と記録を高速で交互に切り換えるスイッチング方式を用いる方法である [Ishizuka et al., 1984]。我々は図 2.7 に示されているような

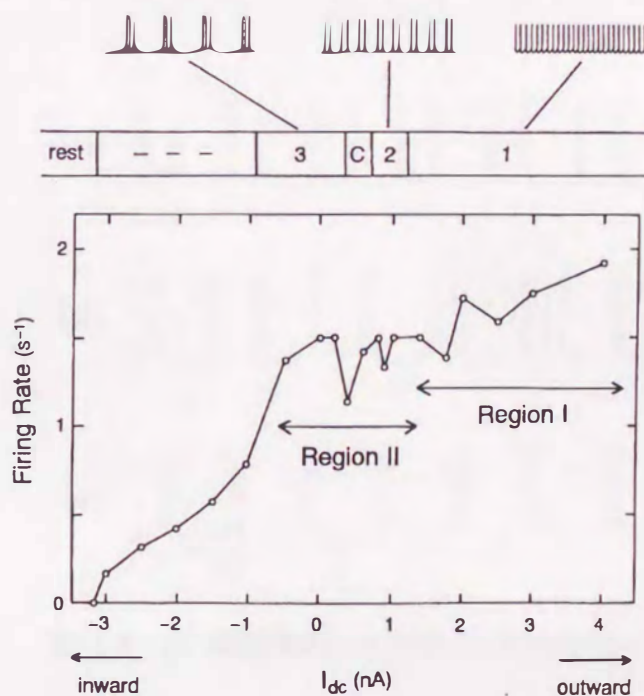


図 2.8 DC 刺激電流と発火頻度との関係 (I-F プロット)。

C の領域は不規則バースト放電を示す。[Co^{2+}] = 5mM 。Region II では放電頻度の変化よりも放電パターンの変化のほうが著しい。

スイッチング方式を使用している。この方式では、パルス通電した後、電極にあるわずかの電気容量が放電するのを待って電位をサンプリングし、膜電位を測定する。ニューロン膜には電極に存在する電気容量よりもはるかに大きな電気容量が存在するため、パルス通電の効果は平滑化される。これを巧く利用し、パルス通電を繰り返すことにより膜電位をスムーズに変化させているのである。従って、ある範囲で電極抵抗が変化しても、安定に記録と通電を行なうことができる。また、このスイッチング方式では、サンプルした膜電位を指令電位に近づけるようにパルス通電を制御すれば、電位固定法による実験を行なう事もできる。我々は、2KHzのスイッチング周波数でアナログ・スイッチを動作させ、電流固定法により膜電位と膜電流の測定を行なった。測定した膜電位と膜電流はPCM方式の2chデータ・レコーダに一時記録しておき、実験終了後、パーソナル・コンピュータでデータの解析を行なった。

2-4. 自発放電ニューロンのリズムのゆらぎ

2-4-1. イソアワモチニューロンの放電パターンとI-Fプロット。

イソアワモチのペースメーカー・ニューロンは、人工海水温が20°Cの時、毎秒0.5~1発の活動電位を周期的に発生している。この状態のニューロンに、内向きDC電流を流して過分極させるとその放電パターンは、ビート放電から群発(バースト)放電へと変わる。しかし、同じDC電流値(I_{dc})に保っても放電パターンはゆっくり変化し、周期2のバースト放電と不規則なバースト放電を示す。これは、このニューロンに僅かなシナプス入力がありニューロンの放電周期を長期的に変調しているためである。この際、ニューロンの膜電位

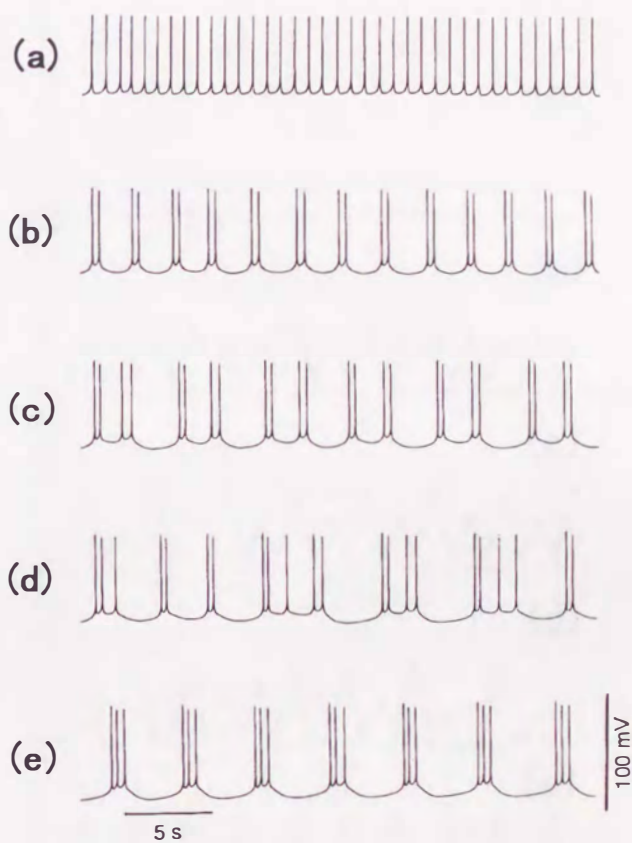


図 2.9 DC 刺激電流による様々な自律放電パターン。

(a)周期1 ビート放電. (b)周期2バースト放電. (c)周期 4 バースト放電. (d)カオスのバースト放電. (e)周期3バースト放電. [Hayashi & Ishizuka, 1992]

記録にシナプス電位らしき変動は観測されない。人工海水中では、このゆっくりとした変動があるため、 I_{dc} によって放電パターンがどの様に分岐するのかが調べにくい。そこで、シナプス入力を遮断するために、 Ca^{2+} チャンネル阻害剤である Co^{2+} を人工海水に数 mM 加える。 Co^{2+} は、前シナプス膜の Ca^{2+} チャンネルと共にペースメーカー・ニューロン膜のチャンネルにも効くはずである。実際、 Co^{2+} を含んだ外液に置換して数十分すると、ニューロンの放電はビート放電からバースト放電に変わる。しかし、外向き I_{dc} を流してニューロンを脱分極させるとビート放電になる。この時、活動電位の振幅や形は、外液が人工海水だけの場合とほとんど変わらない。

まず最初に、 I_{dc} に対してニューロンの発火頻度がどの様に变化するか F/I プロットを見よう(図 2.8)。5mM Co^{2+} を人工海水に加えた例においては、 I_{dc} がゼロの時、周期3のバースト放電を示す。外向き I_{dc} によりニューロンを脱分極させると、放電頻度は所々減少するがおおよそ増加してビート放電状態になる。特に放電頻度の減少が著しい領域は、周期2と周期3の間にある不規則なバースト領域である。図には示していないが、さらに外向き I_{dc} を増加すると発火頻度は上昇して活動電位の振幅は減少し、放電が停止する。内向き I_{dc} によりニューロンを過分極させると、放電頻度は次第に減少し、内向き I_{dc} が 3nA 附近で静止状態になる。

ペースメーカー・ニューロンの信号変換は、大きく2つに分類出来る。第一は、ビート放電状態の時、ビート放電周波数が、DC 電流刺激に応じて変調を受ける領域である。この領域の信号変換は、FM 変調器に見られる電圧一周波数($V-f$)変換と類似している。第二は、放電パターンが様々に変化する領域である。この領域を

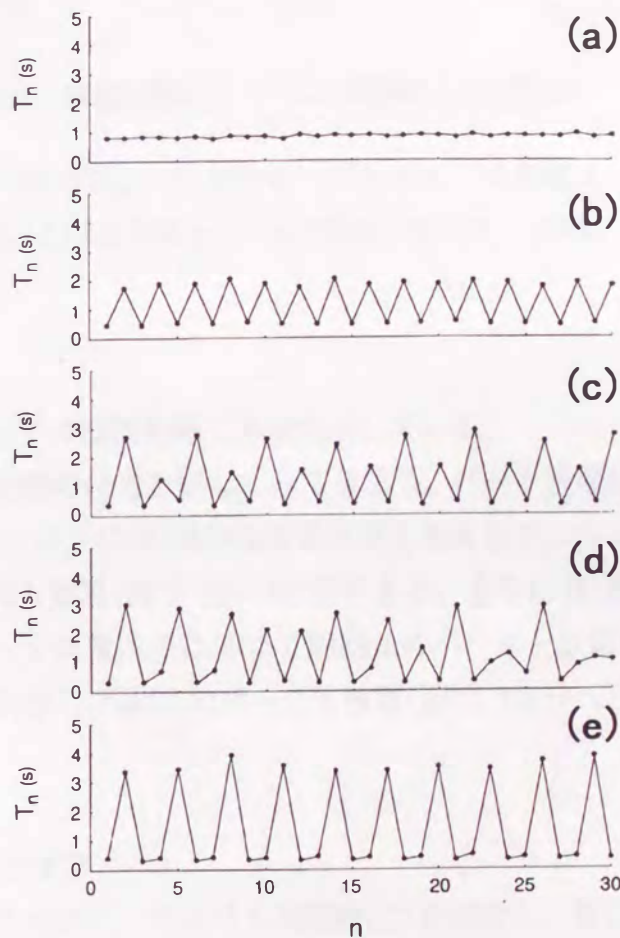


図 2.10 様々な自律放電のインパルス間隔(T_n)のゆらぎ。

(a)~(e)は図2.9の(a)~(e)に対応している。[石塚林, 1992]

放電頻度に注目して見ると、不規則的バースト放電に近い周期2バースト放電と周期3バースト放電の放電頻度は大差がない。ところが、不規則的バースト放電領域では、放電頻度が大きく減少してギャップが出来ている。この部分が信号変換過程の中でどのような意味を持つかは、明らかではないが、興味を持たれる現象である。F-I プロットにおいて、放電頻度が同じにもかかわらず放電パターンが異なる事は、インパルス放電頻度の変化よりも放電パターンの違いが、信号変換としての役割を持つ事を暗示している。

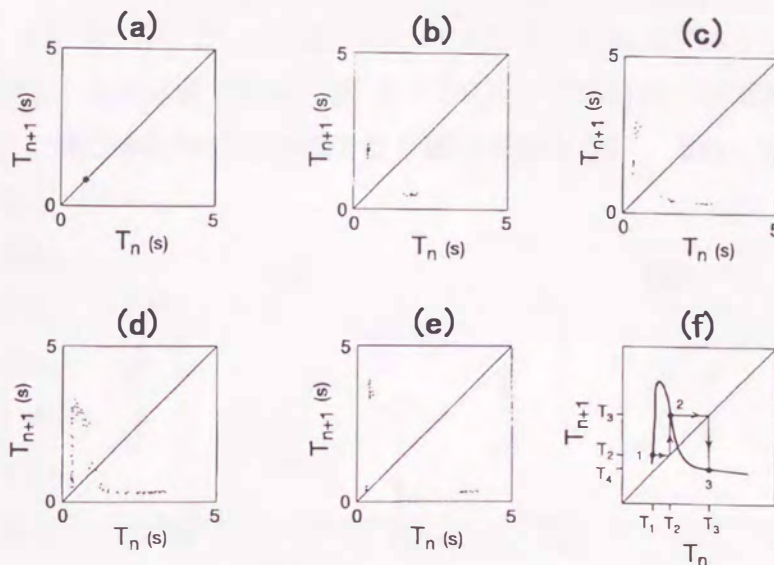


図2.11 自律放電のインパルス間隔の1次元写像.

(a)周期1. (b)周期2. (c)周期4. (d)カオス. (e)周期3. (f)模式的に描いた写像関数と1次元写像の求め方. [石塚, 林, 1992]

次に、放電パターンに着目し、その分岐の仕方を詳しくみて見よう。ビート放電状態(図 2.9(a))にあるペースメーカー・ニューロンに DC 過分極通電刺激を加えると、ニューロンの放電パターンは、周期2のバースト放電(図 2.9(b))に変化する。さらに DC 過分極通電の電流を増加すると、放電パターンは電流量に応じて周期4のバースト放電(図 2.9(c))、不規則なバースト放電(図 2.9(d))、周期3のバースト放電(図 2.9(e))へと移り変わる。

2-4-2. インパルス間隔の1次元写像とカオス.

図 2.9 のそれぞれの放電パターンについて、インパルス間隔(T_n)を測定し、順に並べると T_n の変動がよく分かる(図 2.10)。放電パターンが周期的な場合は T_n の変動が規則的になる。例えば、周期2(図 2.10(b))では T_n が短い、長い、短い、長いの繰返しとなり、周期3(図 2.10(e))では T_n が短い、短い、長いの繰返しである。不規則な放電(図 2.10(d))では、 T_n の変動が不規則になっている。この不規則な変動は全くでたらめなのか、それとも何か規則が存在するのだろうか。この点を明らかにするため、次の解析をする。

横軸が T_n 、縦軸が T_{n+1} のグラフに座標 (T_n, T_{n+1}) をプロットする。 $T_1, T_2, T_3, T_4, T_5, \dots, T_n, T_{n+1}$ の時系列においては、 $(T_1, T_2), (T_2, T_3), (T_3, T_4), \dots, (T_n, T_{n+1})$ と順次プロットする。これが、インパルス間隔の1次元写像である (図 2.11(e))。この時系列が確率的にでたらめなら、このグラフは点を散りばめた様になり構造を持たない。また、不規則な変動が一見でたらめであっても、変動の仕方に何か規則を持てば1次元写像はある構造を持つ。

図 2.11 は、種々の放電パターンにおけるインパルス間隔の1次元マップを示している。周期1のビート放電ではグラフの対角線上の1点に集中している (図 2.11(a))。周期2のバースト放電の場合は2点となる (図 2.11(b))。周期4のバースト放電の場合は4点となる (図 2.11(c))。この様に、周期 n の放電パターンの1次元マップは n 点になる。周期4と周期3 (図 2.11(e)) との間にある不規則な放電の1次元マップは、上に凸な一価関数になっている (図 2.11(d))。このことは、一見ランダムな時系列 $\{T_n\}$ が、この1次元写像関数に従って次々と決められていることを示している (図 2.11(f))。この解析により、この不規則な放電が決定論的カオスである事が明らかになる。

ペースメーカー・ニューロンの放電パターンは、DC 刺激により次の様に分岐する事が明確になった。それは、ビート放電、周期2バースト放電、周期4バースト放電、カオス放電、周期3バースト放電である。

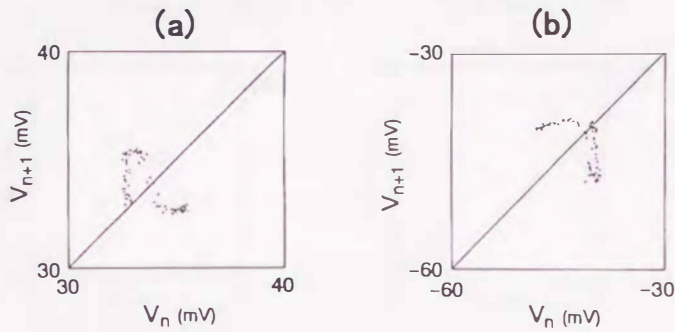


図2.12 カオスのバースト放電の1次元写像。

(a) インパルスの最大値のゆらぎ. (b) インパルスの最小値のゆらぎ. [石塚, 林, 1992]

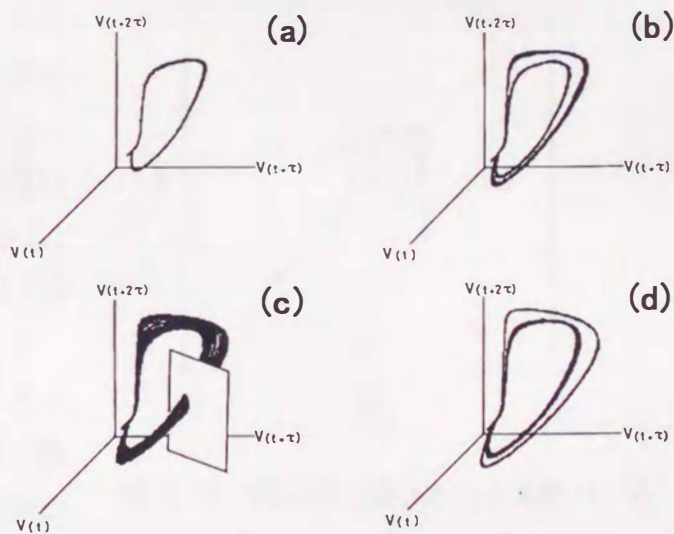


図2.13 種々の自律放電のアトラクタ。

(a) 周期1. (b) 周期2. (c) カオス. 平面はポアンカレ断面. (d) 周期3. [Hayashi & Ishizuka, 1992]

このカオスへの分岐は、周期倍分岐と呼ばれる。これまでインパルス間隔の変動について見て来たが、この他に、インパルスの最大値と最小値にも同じ様な変動が見られる。図 2.12 は、これらの 1 次元マップをカオス放電について示している。

2-4-3. 膜電位のアトラクタと 1 次元ポアンカレ写像.

DC バイアス電流は加えられているが、時間的に変動する外力の無い自律系であるので、ここでは、3 次元空間 ($V(t)$, $V(t+\tau)$, $V(t+2\tau)$) を考え、その空間におけるアトラクタを再構成する。 V は膜電位、 τ は任意の時間である。規則的な連続放電や規則的なバースト放電の場合は、軌道は安定で閉じた軌道となる(図 2.13(a), (b), (d))。それに対し、カオス的なバースト放電の場合は、軌道は不安定で閉じた軌道にはならない。しかし、アトラクタは、ある安定な形を形成する(図 2.13(c))。

図 2.13(c) に示しているように、アトラクタを切る適当な平面を考え、平面と軌道の交点の時系列を求める。この時系列から 1 次元写像を求めたのが図 2.14 である。規則的な連続放電の場合は、交点是对角線上の 1 点の周りに集っている(図 2.14(a))

し、周期 2 のバースト放電の場合は、軌道が 2 周期毎に平面上の同じ点を通るので、写像は 2 つの点となる(図 2.14(b))。それに対し、カオス的なバースト放電の場合は、写像はある関数になっているのである(図 2.14(c))。この写像関数と 45° 線の交点での傾き

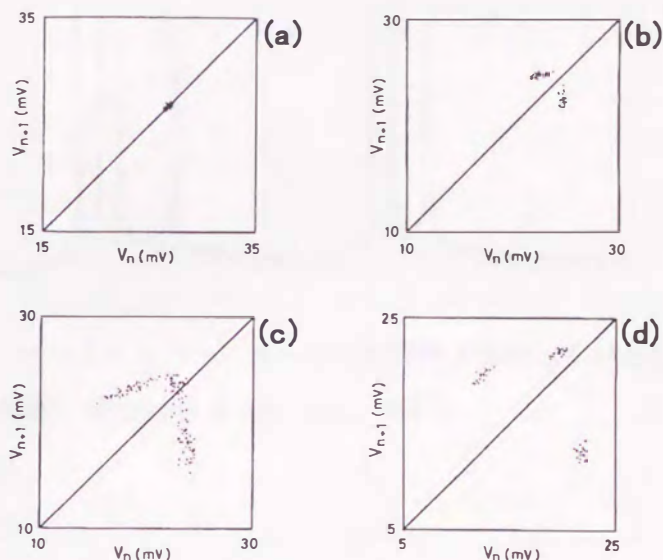


図 2.14 様々な自律放電の 1 次元ポアンカレ写像.

(a) 周期 1. (b) 周期 2. (c) カオス. (d) 周期 3. [Hayashi & Ishizuka, 1992]

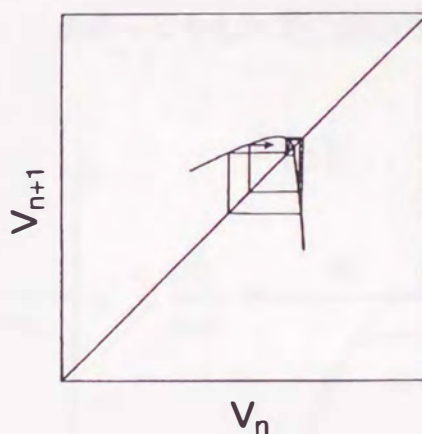


図 2.15 模式的に描いたカオス的なバースト放電の写像関数. [Hayashi & Ishizuka, 1987]

は-1より小さいので、固定点は不安定であり、写像上の軌道は不規則に走ることになる。図 2.15 はその様子を模式的に示したものである。つまり、位相空間を走る軌道と平面との交点は、次に断面上のどこに写像されるか 図 2.14(c) の写像で決められているにもかかわらず、固定点に収束することなくアトラクタの断面上を常にさまようことになるのである。

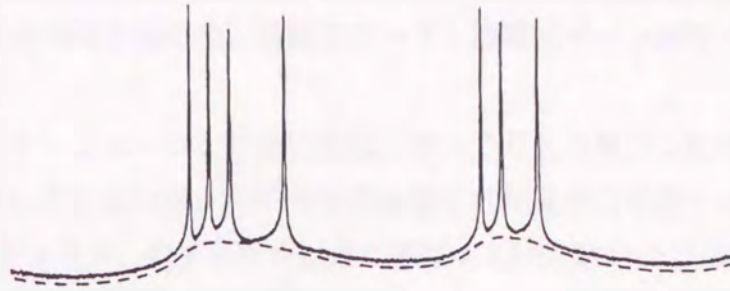


図 2.16 ペースメーカーニューロンが発生するゆっくりとした膜電位振動. [Hayashi & Ishizuka, 1992]

2-4-4. バースト放電のメカニズムとシミュレーション.

イソアワモチニューロンは、DC 電流刺激に対して、決定論的な時間パターン発生を示す。そして、これらの多様な時間パターン活動のほとんどはバースト放電である。なぜ、ニューロンは連続放電を続けることができずバースト放電を起こすのであろうか。実は、軟体動物のニューロンは、図 2.16 の点線で示されているように、スパイク発射に伴ってゆっくりした膜電位の振動を発生する。このゆっくりした電位振動の下降相が

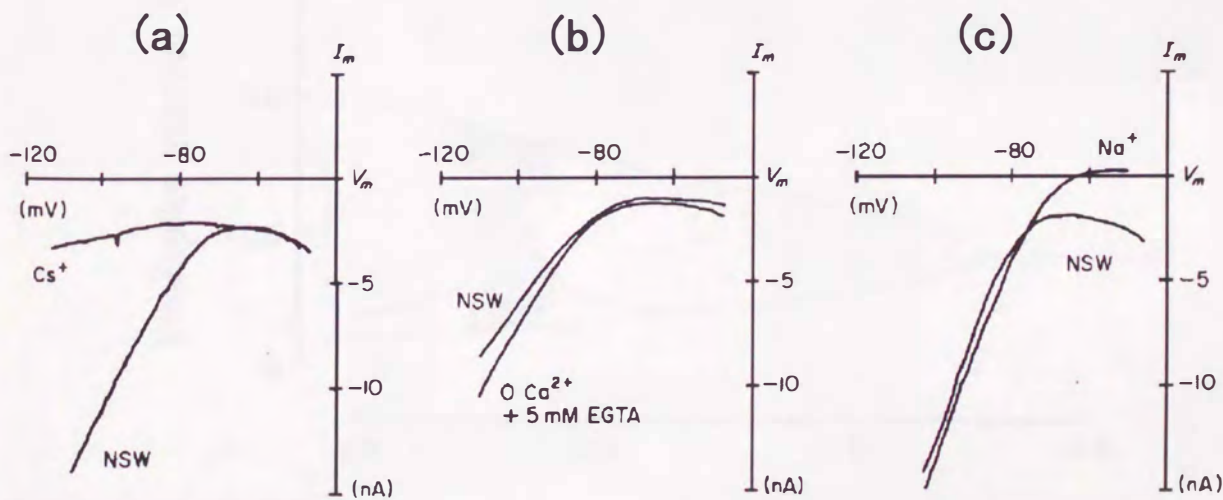


図 2.17 膜電位固定による閾値下の I-V 特性にみられる定常的な負性抵抗.

(a)Cs⁺は異常整流 K⁺電流をブロックする. (b)Ca²⁺は I-V 特性にほとんど影響しない. (c)Na⁺欠乏溶液中では負性抵抗領域が消失する. [Hayashi & Ishizuka, 1992]

連続放電の持続を妨げ、上昇相が連続放電を許す。このようにゆっくりした電位振動と連続放電が膜電位を介して相互作用するため、複雑なバースト放電パターンが作り出されるのである。

イソアワモチペースメーカーニューロンについては、ゆっくりした電位振動の発生が何に由来するのかわかりしていないが、いくつかの生理学的知見から推測する事ができる。活動電位を作る Na^+ チャンネル、 K^+ チャンネル以外に存在する時定数の大きな Na^+ チャンネルと K^+ チャンネル（以下、スロー Na^+ チャンネル、スロー K^+ チャンネルと呼ぶ）がゆっくりした電位振動を起こしているようである。しかも、 $-70 \sim -40\text{mV}$ の膜電位領域に負性抵抗が存在し、そこでは内向きのスロー Na^+ 電流が増大する（図 2.17）。従って、バースト放電のメカニズムを定性的に説明すると次の様になる。負性抵抗領域で内向きのスロー Na^+ 電流が増加し脱分極すると、膜電位が発火の閾値に達する。発火が始ると、スロー K^+ チャンネルが活性化され外向きの電流が増加する。数発のスパイクによってスロー K^+ チャンネルが益々活性化されると、膜電位が深くなり、遂には発火できなくなる。発火が停止すると、スロー K^+ チャンネルの不活性化に伴ってゆっくりと電位は戻り、再びスロー Na^+ 電流が増加し発火の閾値に達するようになる。

閾値下の電流・電圧特性を基にして、スロー Na^+ チャンネルとスロー K^+ チャンネルを含む、次の様な Hodgkin-Huxley タイプのモデルを考える。

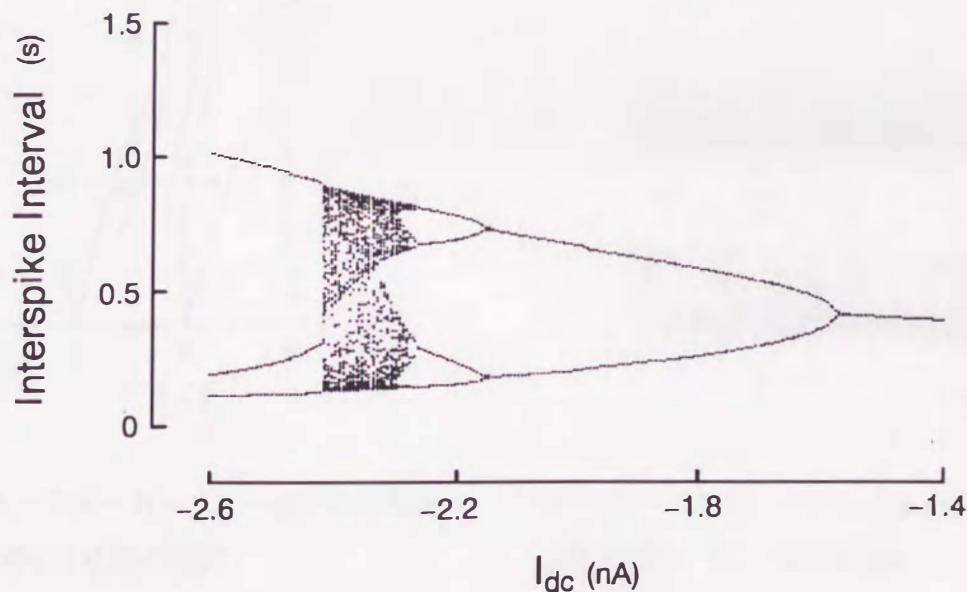


図 2.18 I_{dc} に対するモデルニューロンの分岐図. [石塚, 林, 1992]

$$\begin{aligned}
 C \, dV/dt = & g_{Na} m^3 h (V_{Na} - V) + g_K n^4 (V_K - V) \\
 & + g_{Na_s} m_s h_s (V_{Na} - V) + g_{K_s} n_s (V_K - V) \\
 & + g_{K_i} n_i (V_K - V) + g_L (V_L - V) \\
 & - I_P + I_{dc} \text{-----(1)}
 \end{aligned}$$

(1)式の右辺第一項と第二項は活動電位を作る Na⁺と K⁺電流であり、第三項と第四項はスローNa⁺電流とスローK⁺電流である。第五、六項は異常整流K⁺電流とリーク電流であり、第七、第八項はポンプ電流とDC 刺激電流である。

このニューロンモデルの I_{dc} を変化すると、実験と同様の放電パターンの変化が見られる。また、内向き I_{dc} の増加によるカオス放電への分岐過程が、周期倍分岐による事ははっきりする(図 2.18)。

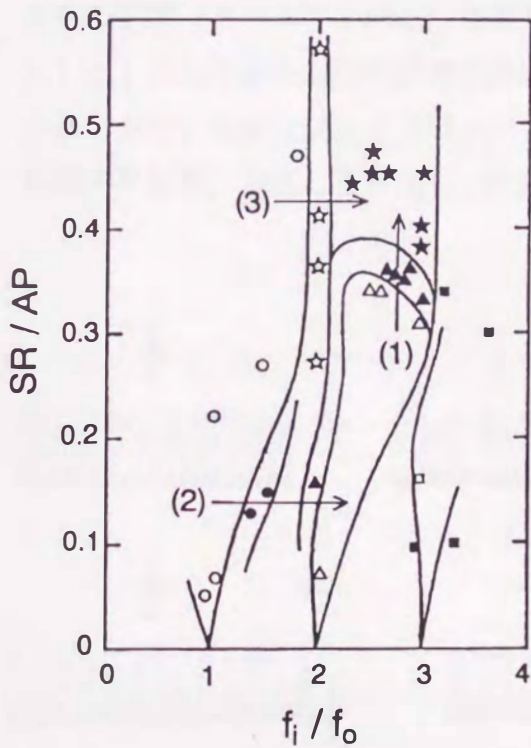


図 2.19 ペースメーカーニューロンの正弦波電流刺激に対する応答の相図。

○, △, □ はそれぞれ 1:1, 1:2, 1:3 引き込み。
 ★ はカオス I, ●, ▲, ■ はカオス II, ☆ はカオス III. [Hayashi et al., 1985]

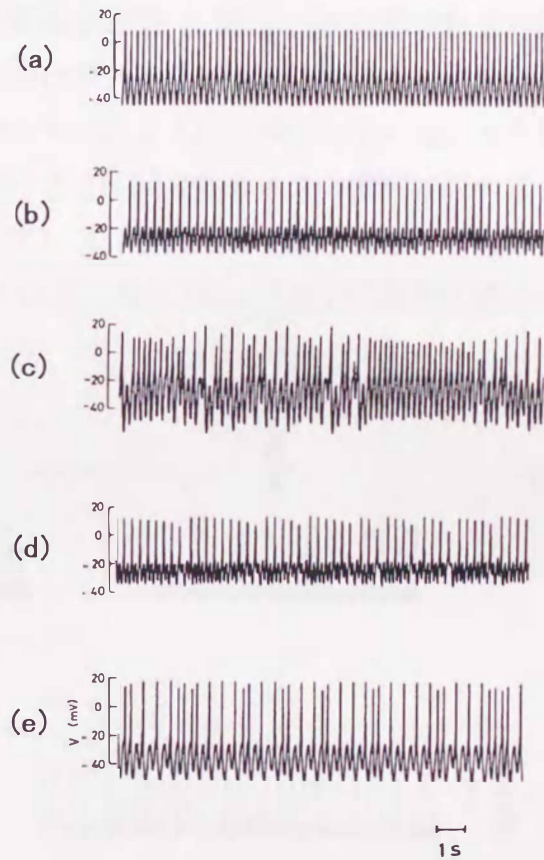


図 2.20 ペースメーカーニューロンの正弦波電流刺激に対する応答波形。

(a) 1:1 引き込み, (b) 1:2 引き込み, (c) カオス I, (d) カオス II, (e) カオス III. [林, 石塚, 1993]

2-5. 周期刺激によって誘発されるインパルス列のゆらぎ

2-5-1. 応答パターンと相図

まず、応答の相図 (図 2.19) を見て、応答の多様性を概観してみよう。横軸にとった刺激電流の周波数 f_i はニューロンの自発性放電の周波数 f_0 で規格化してあり、縦軸にとった刺激の大きさは正弦波刺激に対する閾値下応答の大きさ SR を活動電位の高さ AP で規格化したものである。刺激電流の振幅が比較的小さい領域では、周波数比 f_i/f_0 が整数値となる付近で、当然予想されるように、自発性放電は正弦波電流刺激に引き込まれる。例えば、矢印(2)にそって刺激電流の周波数を大きくすると、刺激に完全に引き込まれた状態 (1:1 周期1の引き込み) から刺激の2周期に1回の割り合いで発火する状態 (1:2の引き込み)、刺激の3周期に1回の割り合いで発火する状態 (1:3の引き込み) へと次々に分岐していく。周期1と周期2の振動波形が図 2.20(a), (b)に示されている。これらの引き込みの境界領域では、引き込みからはずれ、応答は不規則になる。その不規則な応答 (カオスⅡと呼ぶ) は間欠性カオスと呼ばれるものに相当している。さらに 1:1 と 1:2 引き込みの境界領域で詳しく調べてみると、間欠性カオスの領域は2つに分かれており、複雑なフェイズロッキングが生じている。これらのフェイズロッキングは刺激の周波数に依存して変化し、図 2.21 に示されているように、ファレイ数列を構成し

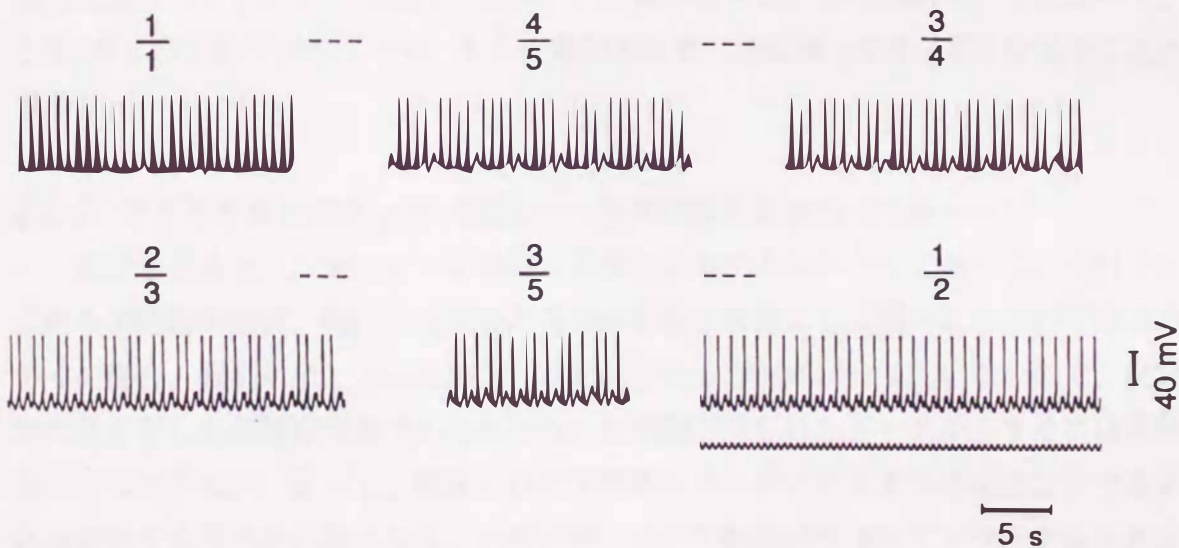


図 2.21 複雑なフェイズロッキング応答.

1:1 引き込みと 1:2 引き込みの境界領域で生じた分数調波引き込み. ファレイ数列を構成している. 右下のトレースは正弦波刺激電流 [林, 石塚, 1993]

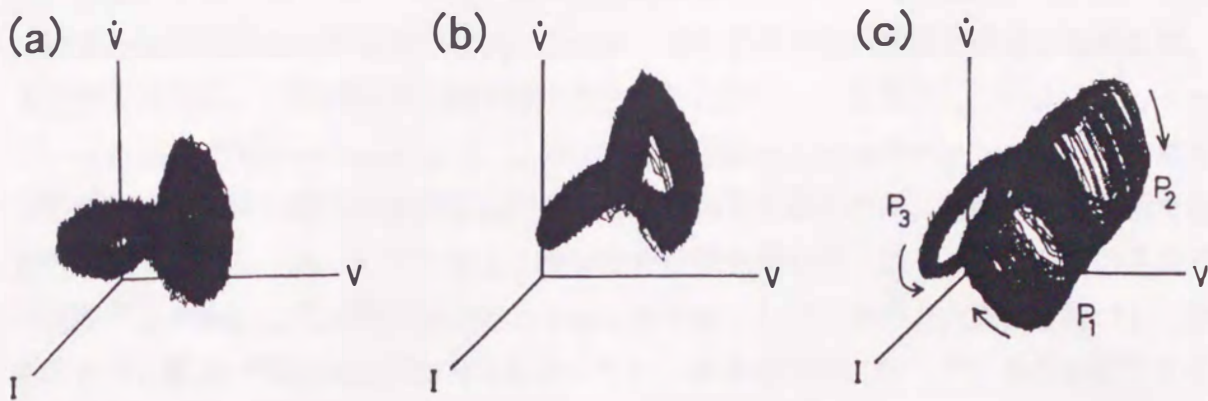


図2.22 正弦波電流刺激に対するカオスの応答のアトラクタ.

(a)カオスⅠ. (b)カオスⅡ. (c)カオスⅢ. [林, 石塚, 1993]

ている。刺激の大きさを大きくしていくと、引き込みが強化され、引き込みの周波数領域が広がるが、刺激がある程度以上大きくなると、応答は不規則になってしまう。例えば、矢印(1)に沿って見ると、1:2引き込みからカオスⅡを経てカオスⅠに分岐する。カオスⅠとカオスⅡの応答波形はそれぞれ図2.20(c)と(d)に示されている。1:1の引き込みの場合 ($f_i/f_o \sim 1$) は、少なくとも実験に用いた刺激の振幅の範囲内では、刺激の振幅を大きくしてもカオスに分岐することはない。従って、矢印(3)に沿って刺激の周波数を変化させると、1:1引き込みからカオスⅠに分岐する。この分岐ルートにおいて、図2.20(e)に示されているような、もう一種類のカオスの応答(カオスⅢ)を見ることができる。

2-5-2. アトラクタとポアンカレ断面 ----引き伸ばしと折れたたみ----

相図を見ると、ニューロンが如何に多様に応答するかが分るであろう。それでは、これらの応答の性質、特に不規則な応答の性質をどの様にして調べたらよいであろうか。多くの場合、観測対象となったシステムを記述する方程式が分っていないので、決定論的な系が示した非周期現象であるかどうかを実験で得られたデータからすぐには理解することはできない。従って、観測された不規則なデータからカオスであることやカオスの分類をする方法が必要になる。位相空間において軌道が形作るアトラクタはカオスを視覚化するのに有効であり、アトラクタが折り畳まれるプロセスを見たり、1次元写像を調べる事はカオス生成のメカニズムを理解するのに有用である。ここでは、アトラクタや1次元写像を調べ、ニューロンに見られるカオスの性質を見る事にしよう。

正弦波電流刺激がニューロンに加わっているので観測対象になっている系は非自律

系である。もし、 $(V, \dot{V}, \ddot{V}, \dots)$ なる位相空間を用いると、位相空間の各点での速度ベクトルは時間的に不変にならない。このような非自律系を自律系とみなすためには、よくやるように、正弦波的外力の位相角 ϕ を新たな変数として導入し、 $(\phi, V, \dot{V}, \dots)$ なる位相空間を用いばよい。この位相空間の各点での速度ベクトルは時間的に不変である。我々は手持ちの解析装置をそのまま利用するために、刺激電流 I を新たな変数として導入し、 (I, V, \dot{V}) なる3次元位相空間を用いた。但し、この空間の各点での速度ベクトルとしては電流軸の正の方向成分を持つものと負の方向成分を持つものがあるので、軌道が電流軸の正の方向に走っているか負の方向に走っているかを区別する必要がある。

図 2.22 は3種類のカオス的応答のアトラクタを3次元空間 (I, V, \dot{V}) で再構成したものである。図 2.20(c)-(e) の3つの異なるカオス的応答に対応して、それぞれ異なった構造を持つストレンジアトラクタが再構成されている。カオス I のアトラクタ (図 2.22(a)) の構造を見やすくするために、図 2.23 にアトラクタの模式図が示されている。アトラクタは複雑な曲面であり、軌道は、矢印で示すように、面に沿って走っている。アトラクタの P_1 および P_2 の部分はそれぞれ閾値下応答および活動電位に対応している。カオス II の場合は、活動電位の振幅が次第に小さくなり、間欠的に正常な大きさの活動電位に戻る。従って、軌道は一つの閉軌道とはならず、アトラクタはある広がりを持つ (図 2.22(b))。カオス III の場合、 P_1 、 P_2 および P_3 で示された軌道はそれぞれ 1:2 引き込み、1:1 引き込みおよび閾値下応答に対応している。活動電位に対応する軌道が I 軸

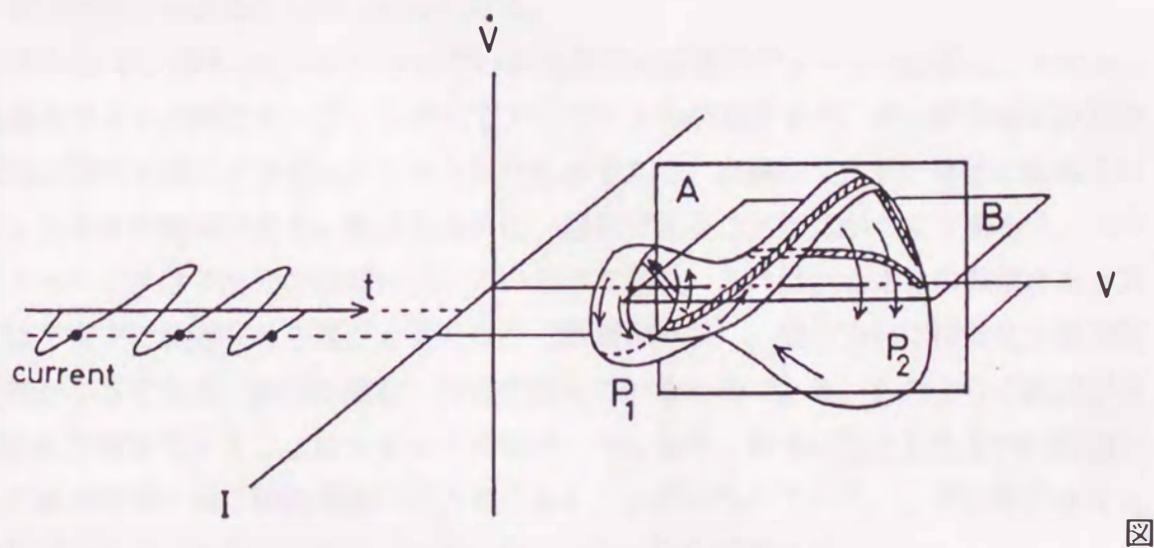


図 2.23 カオス I のアトラクタの模式図。 [Hayashi et al., 1986]

方向に大きく揺らいでいることが容易に分る (図 2.22(c))。

このような周期外力の加わった系においてカオスが生成される機構を理解するためには、外力の周期毎に軌道をサンプリングしてアトラクタの断面を求め、それが正弦波電流の位相と共にどう変化するかを見ればよい。正弦波刺激電流が I 軸に沿って図 2.23 のように変化しているので、 I 軸に垂直な平面 A でアトラクタを切ることは、正弦波刺激電流の或る位相で周期毎に軌道をサンプルすることを意味する。従って、平面 A を I 軸方向に動かした時、アトラクタの断面がどのように変化するかを見ればよいことになる。但し、 I 軸の正の方向に走る軌道と平面 A の交点で作る断面と負の方向に走る軌道と平面 A との交点で作る断面とは区別して考える事になる。

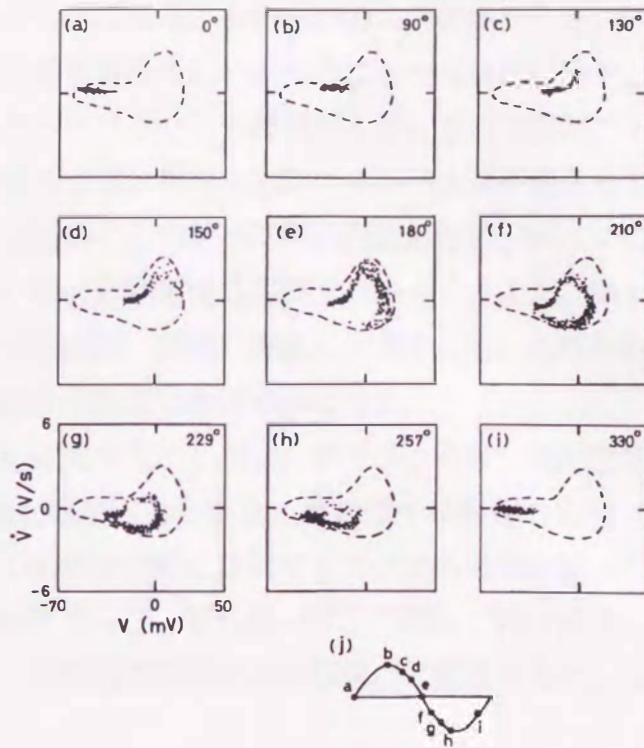


図 2.24 カオス I のアトラクタの断面. [Hayashi & Ishizuka, 1987]

図 2.24 は、図 2.24(j) に示されている正弦波刺激電流の a ~ i の位相で、カオス I の軌道をストロボ的にサンプリングしてアトラクタの断面を求め、その断面が正弦波刺激電流の位相と共にどう変化するかを見たものである。点線は (v, \dot{v}) 平面に射影されたアトラクタの輪郭である。断面を見ると、線状であることに気がつくであろう。つまり、アトラクタは 2 次元の曲面になっているのである。これは、カオスの軌道がある方向には不安定で軌道間の距離が大きくなり (断面が伸び)、他の方向には安定で軌道間の距離が小さくなる (断面が縮む) 性質を持っているためである。このように軌道がある方向に不安定化することはカオスの特徴の一つであり、非常に接近した 2 つの軌道間の距離が時間と共に指数関数的に大きくなることが知られている。この指数はカオスを特徴づける大切な量でリアプノフ数と呼ばれているものである。

なぜ軌道が不安定化するのであろうか。イソアワモチニューロンでカオスが観測される場合、刺激の周波数が自発放電の周波数より高く、ニューロンはしばしば絶対不応期や相対不応期に刺激を受けている。入力インパルス列の最小間隔が不応期より大きけ

れば、もちろん、不応期を考慮する必要はない。しかし、神経回路中においても、相対不応期にインパルスが到達する事はしばしばである。ある一つの入力線維から短い間隔でインパルスが次々と飛んでくる事もあるだろうし、一つのニューロンには何千というシナプスが存在するので、複数のシナプスからの入力間隔が小さくなり不応期にインパルスが飛んでくる事態は容易に想像できる。相対不応期にインパルスが飛んでくると、ニューロンの応答に変な事が起き始める。相対不応期に飛込んだインパルスによって生じた活動電位の振幅はそうでない時の活動電位の振幅より小さく、また、様々な大きさになり、活動電位を発生するまでの時間（潜時）遅れも大きくなる。これらの効果は整然としたスパイク列を乱し、軌道の不安定化を招く事になる。

カオス I のアトラクタはある方向に拡大する。しかし、アトラクタは、位相空間の有限の領域にとじ込められるため、折れ曲がってしまう。その様子は断面の変化（図 2.24）に見ることができる。ポアンカレ断面は位相と共にアトラクタの外周に添って時計回りに移動するが、その時、線状の断面は伸び、折れ曲がり、つぶれ、再び伸びることを繰り返している。例えば、 $\theta = 0^\circ$ の断面の右端にある写像点に注目すると、この

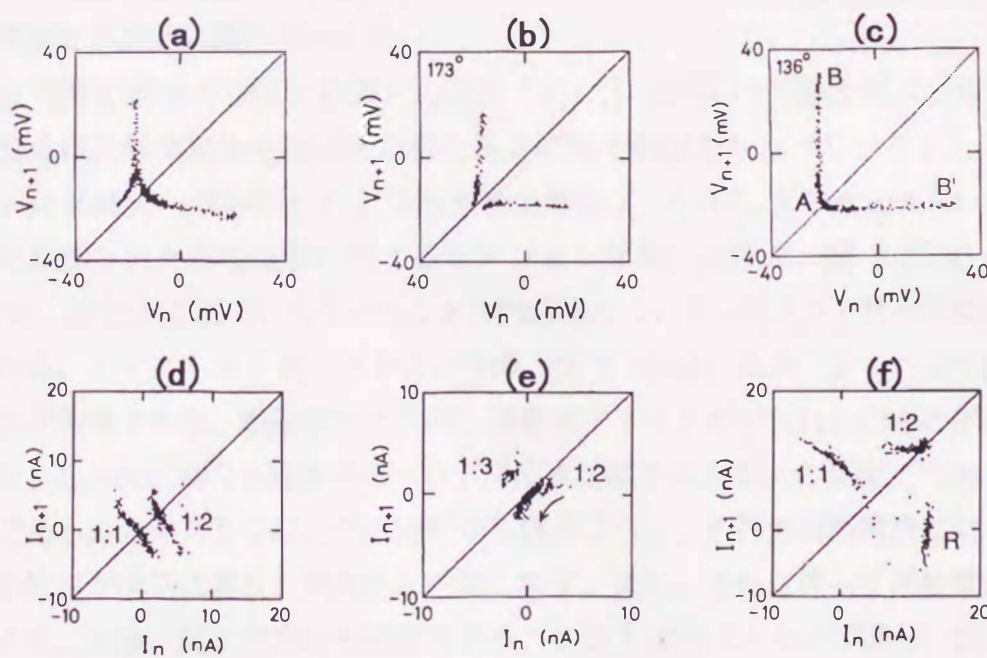


図 2.25 正弦波電流刺激に対する応答の 1 次元写像.

(a), (b), (c) はそれぞれカオス I, カオス II, カオス III の 1 次元ストロボ写像.
 (d), (e), (f) はそれぞれカオス I, カオス II, カオス III の 1 次元ポアンカレ写像. [林, 石塚, 1993]

写像点は変形する断面に乗って位相空間内を移動し、刺激の1周期後に $\theta = 0^\circ$ の断面の左端に写像される。また、中央付近の写像点と左端付近の写像点はそれぞれ右端付近と左端付近に写像される。この手続きを繰り返すことによって、断面上の写像点は次第に混合され、互いの相関を失い、不規則な運動を呈するのである。断面の折れたたみは一つの断面から自分自身への写像を決めるメカニズムを示している。これを見ることによって、不規則な振動が決定論的な手続きによって生じていることを直感的に理解することができるであろう。

実験で得られたデータには雑音が含まれており、アトラクタの微細構造を見ることは難しい。しかし、もしノイズが非常に少ないデータが得られれば、図 2.22(a)のアトラクタは、折れたたみの手続きによって、アトラクタが何回も折れたたまれた構造をしており、その層構造はフラクタルになっている事を見ることのできるであろう。

2-5-3. 1次元ストロボ写像とポアンカレ写像

アトラクタの切り方は他にもいろいろ考えられるが、いずれにしろある適当な平面と軌道との交点はある時系列 $\{P_n\}$ を与え、縦軸を P_{n+1} 、横軸を P_n としてプロットすることにより1次元写像 $f: P_n \rightarrow P_{n+1}$ を求めることができる。次に、断面上の写像点が従う1次元写像を具体的に調べてみよう。

まず図 2.23の平面Aと軌道との交点 $\{V, \dot{V}_n\}$ について写像を調べて見よう。これらの交点は正弦波刺激電流の周期毎にある位相で軌道をサンプリングしたものであり(ストロボ表示)、時系列 $\{V_n\}$ より求めた写像 $f_s: V_n \rightarrow V_{n+1}$ を1次元ストロボ写像(ストロボ観測された膜電位値に関するポアンカレ写像)と呼ぶ。図 2.25(a)-(c)は、図 2.22(a)-(c)に示されている3つのカオス的応答について1次元ストロボ写像を求めたものである。カオスIの1次元ストロボ写像(図 2.25(a))は鋭く尖った山を持つ関数を示すのが特徴である。軌道のカオス的な運動はアトラクタの折れたたみの手続きに従っていた。この決定論的手続きがストロボ写像点に関する1次元の写像 f_s で表現されているのである。カオスIIでは、その波形から分るように、正弦波刺激電流に対し1:2引き込みの位相が次第に遅れ、間欠的に同期し直す。また、それに伴って活動電位の振幅も変化する。勿論、間欠周期は不規則である。この1次元ストロボ写像は、図 2.25(b)に示されているように、対角線にほぼ対称な2つの線分からなっている。ところで、完全な1:2引き込みの1次元ストロボ写像は、容易に分るように、対角線に対称な2つの点になる。カオスIIの場合は、1:2引き込みが間欠的な振幅の変動と位相を遅れを示すため、対角線に対称な2つの点が線状に延びたのである。カオスIIIのストロボ写像は図 2.25(c)の様になる。対角線上の点Aは1:1引き込みに、2つの点B, B'は1:2引き込みに対応している。L字型になるのは、交互に現れる1:1と1:2の引き込みが不安定な

ためである。しかし、線分ABが V_n 軸に垂直なため、この1次元ストロボ写像からはカオス的なのかランダムなのか判定することができない。このような1次元写像が得られたのは、平面でアトラクタを切る時の切り方が悪いためである。つまり、図 2.22(C) のアトラクタを I 軸に垂直な平面Aで切ると、軌道の一部だけが平面と交わるようになってしまうためである。これに対し、アトラクタを V 軸に垂直な平面Bで切ると、全ての軌道が平面と巧く交わるようになる。

V 軸に垂直な平面Bでアトラクタを切って得られる膜電流の時系列 $\{I_n\}$ から得られる1次元写像 $f: I_n \rightarrow I_{n+1}$ により、ニューロンに見られるカオスの別の側面を見ることができる。この写像を1次元リターン写像と呼び、1次元ストロボ写像と区別することにする。1次元リターン写像を求める場合は、活動電位に関する3次元空間の軌道と平面Bとの交点の電流座標だけに注目している。したがって、この写像においては、振幅の乱れに関する情報は失われているが、スパイク列が時間軸方向にどのようにゆらいでいるかをみる事ができる。

図 2.25(d)-(f) は、図 2.22(a)-(c) に示されている三つのカオスの応答について1次元ポアンカレ写像を求めたものである。カオスIの1次元写像(図 2.25(d)) は二つの枝からなっており、これらの枝と対角線との交点は1:1と1:2の引き込みに関する固定点である。各固定点での枝の傾きは-1より小さいため固定点は不安定で、図 2.26(a) に模式的に示されているように、1次元ポアンカレ写像上の軌道は固定点より振動的に離れて行く。そして、位相の遅れ進みの巾がある大きさに達すると、もう1つの枝に跳び移り、再びその固定点から振動的に離れていく。このように、2種類の不安定な引き

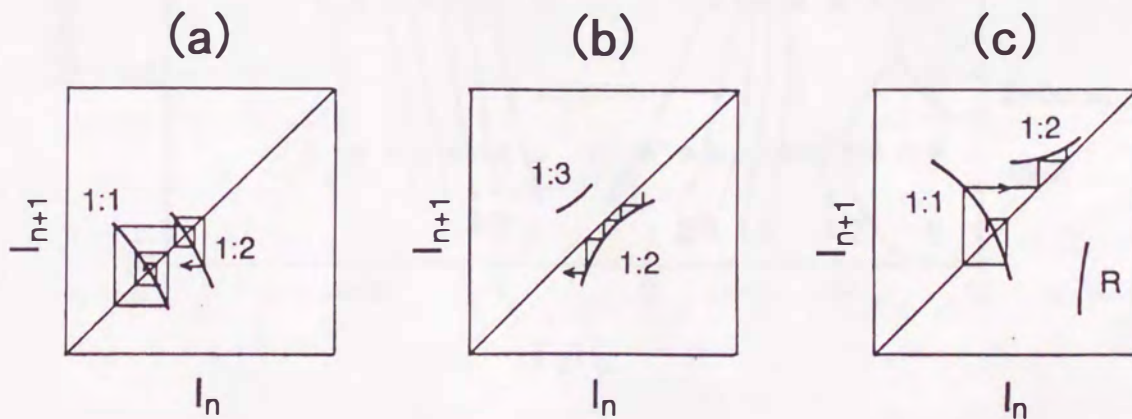


図2.26 模式的に描いた1次元ポアンカレ写像上の軌道.

(a)カオスI. (b)カオスII. (c)カオスIII. [林, 石塚, 1993]

込みが不規則に移り変っているのである。カオスIIの1次元ポアンカレ写像(図2.25(e))の2つの枝は不安定な1:3と1:2の引き込みに対応しており、図2.26(b)に模式的に示されているように、軌道は対角線にそって一方向に進み、もう一つの枝に跳び移る。すなわち、1:2引き込みの位相が正弦波刺激電流に対して次第に遅れ、時々1:3の引き込みを起し、1:2の引き込みの位相が3つの枝からなっており、その内2つの枝は不安定な1:1と1:2の引き込みに対応している。図2.26(c)に模式的に示されているように、固定点から振動的に離れていく軌道と対角線にそって移動する軌道とが存在する。つまり、1:1引き込みは不安定で位相の遅れ進みを繰り返す。その遅れ進みの差がある大きさに達すると、不安定な1:2引き込みが現れる。この不安定な1:2引き込みの位相は周期刺激に対して次第に進み、再び不安定な1:1引き込みが現れる。枝Rは1:2の枝から1:1の枝に軌道が跳び移る時に生じたものである。2つの引き込みのこのような不安定化が1次元ストロボ写像において、AとBの間およびAとB'の間をつなぐ事になる。

以上から分るように、これらのカオス的応答は2種類の不安定な引き込みから成っ

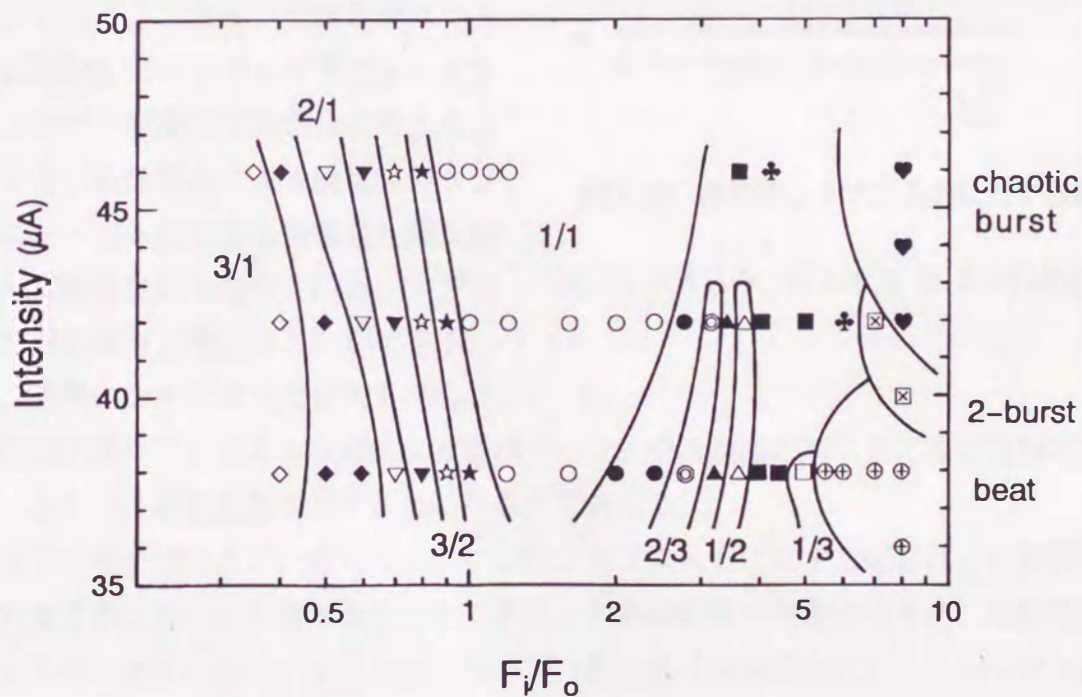


図2.27 シナプス入力に対するイソアワモチニューロンの応答の相図.

縦軸は右側側神経束の刺激電流, F_i, F_0 はそれぞれシナプス入力と自発放電の周波数, 白抜きの記号は周期的放電, それ以外はカオス的放電を示す.

ている。1次元リターン写像上の軌道の不安定性としては2種類存在し、

- (i) 固定点から螺旋状に出ていくタイプと、
- (ii) 対角線にそって移動するタイプ

である。イソアワモチニューロンで観測された全てのカオスの応答は2種類の引き込みの間の不規則なとび移りであり、カオスⅠ、カオスⅡ、カオスⅢはそれぞれ上の2種類の不安定性の組合わせ、(i, i)、(ii, ii)、(i, ii)、に対応している。

2-6. シナプス入力によって引き起こされるゆらぎ

2-6-1. シナプス入力に対する応答と相図

2-4節で述べた直流電流刺激と2-5節で述べた交流電流刺激は、シナプス電位の持つ性質を代表したものだと思えることができる。つまり、交流電流はシナプスに到達したインパルス列によって生じたシナプス電流の交流成分と考えることができ、直流電流による膜電位のシフトはニューロンの大きな膜容量と膜抵抗によって積分され平滑化されたシナプス電位の直流成分と考えることができる。多分、実際のシナプス入力に対しては、膜電位の直流シフトによる自律的な放電パターンと交流刺激に対する応答が複雑に絡みあい、さらに多彩な活動を示すことになるのであろう。

イソアワモチペースメーカーニューロンのシナプス入力に対する応答は、右側側神経束を刺激することにより調べることができる。この神経束を興奮させると、活動電位が伝導してペースメーカーニューロンに付いているシナプスを活性化し、ニューロンにシナプス後電位を生じさせる。また、大きな右側側神経束刺激電流は、多くの神経線維を興奮させて、大きなシナプス電位を生じさせる。図2.27は、この神経束の刺激電流と刺激周波数を様々に変化させることにより得られた、シナプス入力に対するペースメーカーニューロンの応答の相図である。様々な引き込みやカオスの応答が生じる。

2-6-2. 潜時の1次元写像とカオス

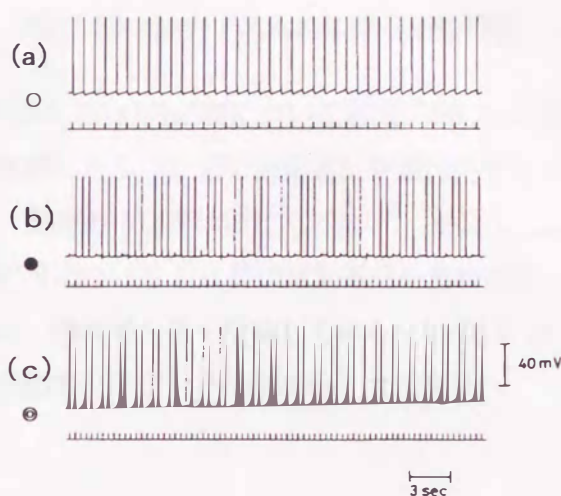


図2.28 周期的シナプス入力に対する応答.

(a) 1:1 引き込み. (b) カオス. (c) 2:3 引き込み.

右側側神経束刺激の刺激周波数を変えていくと、図 2.28(a), (c)に示されているように、1:1、2:3等の引き込みが生じる。しかし、引き込みからはずれると、図 2.28(b)に示されているように、ニューロンの放電パターンは不規則になる。図 2.29(a)(b)は、刺激が加わった時刻を基準にとって全ての活動電位を重ねて描いたものである。不規則に応答する場合(図 2.29(b))、活動電位の高さはほとんど変わらず、パルス刺激が加わってからスパイクが生じるまでの時間、すなわち、潜時が変動しているのが分かるであろう。この潜時の変動について1次元写像を求めたのが図 2.29(c)である。1次元写像は不規則な応答が間欠性カオスであることを示している。

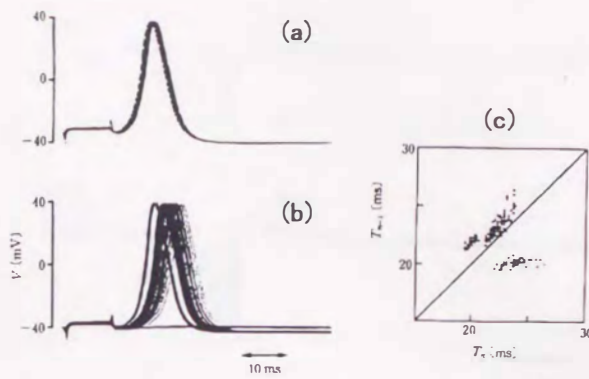


図 2.29 シナプス入力に伴う活動電位.

(a) 図 2.28(a)の応答について刺激が加わった時刻を基準にとり、30個の活動電位を重ね描きしたもの。潜時のゆらぎはほとんどない。(b) 図 2.28(b)の応答について200個の活動電位を重ね描きしたもの。潜時が大きく変動している。(c) 図 2.28(b)の活動電位のピークの潜時の1次元写像

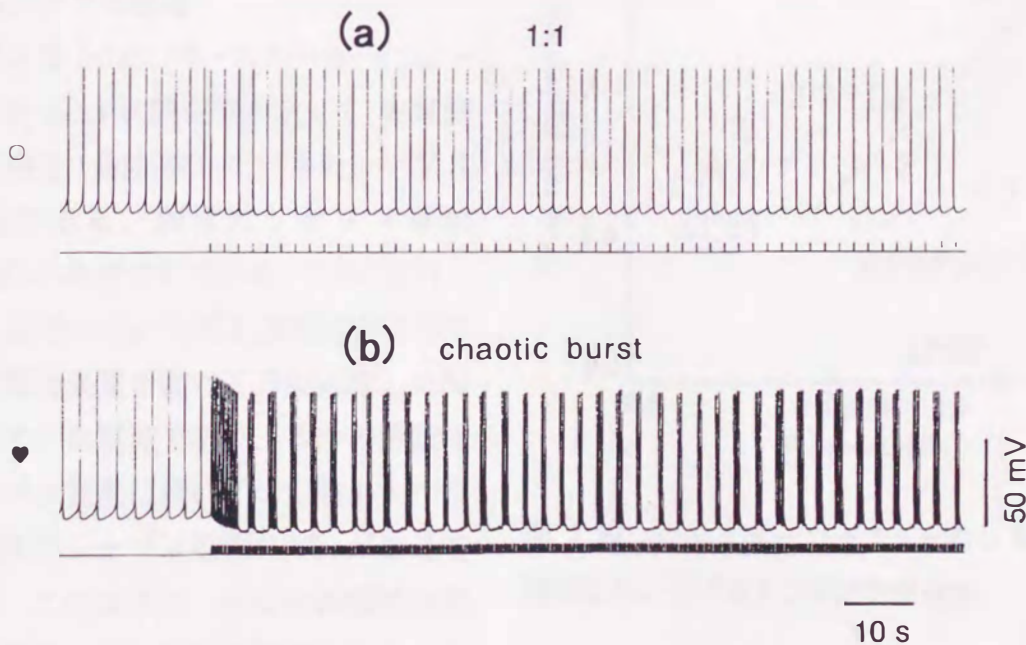


図 2.30 周期的シナプス入力に対するペースメーカーニューロンの応答.

(a) 1:1 引き込み (b) 高頻度のシナプス入力に対する応答

2-6-3. 末梢神経束の高頻度刺激によるバースト放電

図 2.30(b)は右側側神経束を比較的高頻度で刺激した時の応答波形である。図 2.30(a)の 1:1 引き込みの場合と比較して分かるように、高頻度のシナプス入力に加わるとペースメーカーニューロンの膜電位は過分極し、バースト放電が生じる。それに対し、自発放電の周波数より低いシナプス入力に対しては、ほとんど過分極しない。これは、比較的低い周波数のシナプス入力は興奮性のみであり、比較的高い周波数のシナプス入力は興奮と抑制の 2 相性であることを示唆している。

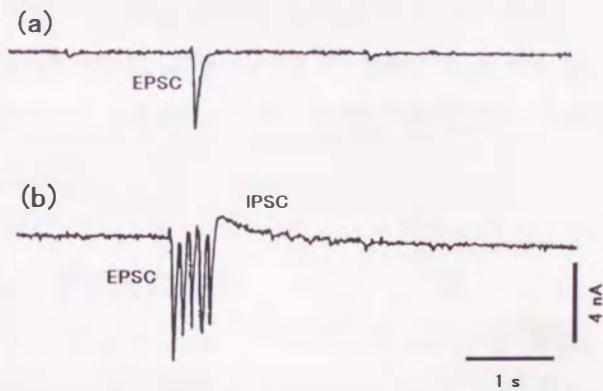


図 2.31 右側側神経束刺激により生じたシナプス電流.

-50mV に膜電位固定. 刺激パルスの電流値は 60 μ A. (a) 1 発刺激. (b) 5 発刺激.

2-6-4. 末梢神経束刺激により生じた 2 相性シナプス電流

図 2.31(a)は、ペースメーカーニューロンを-50mV に膜電位固定して、右側側神経束を 1 回刺激したときのシナプス電流である。興奮性シナプス電流 (EPSC) のみが生じている。これに対し、図 2.31(b)は(a)と同じ膜電位固定下で右側側神経束を続けて 5 回刺激した時のシナプス電流であり、5つの興奮性シナプス電流に続いて時定数の大きな抑制性のシナプス電流 (IPSC) が生じている。このように、IPSC は神経束の高頻度刺激により始めて誘発される。したがって、右側側神経束を比較的高頻度で刺激したときにニューロンが過分極するのは、誘発された IPSC の時定数

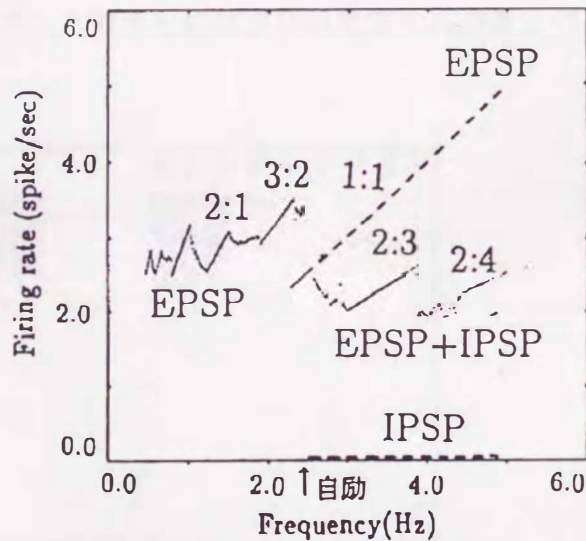


図 2.32 ペースメーカーニューロンモデルの放電頻度のシナプス入力周波数依存性.

点線は EPSP または IPSC のみの入力がある場合.

がEPSPに比べて1桁大きく、抑制性シナプス電位の加重が効率よく起きるためである。つまり、抑制性のシナプス入力による持続的な過分極によりペースメーカーニューロンに備わっているバースト放電パターンが引き出され、そのバースト放電が興奮性のシナプス入力によってさらに影響を受けることになる。

2-6-5. ペースメーカーニューロンモデルのシナプス入力応答

2-4-4 節で述べたペースメーカーニューロンモデルにシナプス入力を加え、計算機シミュレーションを行うことができる。興奮性シナプス電流 I_e と抑制性シナプス電流 I_i は下に示すように近似する。

$$I_e = g_e(V_e - V)$$

$$g_e = C_e t \exp(-t / \tau)$$

$$I_i = g_i(V_i - V)$$

$$g_i = C_i(\exp(-t / \tau_d) - \exp(-t / \tau_o))$$

g_e, g_i はシナプスコンダクタンス、 V_e, V_i はシナプスの平衡電位、 V は膜電位、 C_e, C_i は結合定数、 τ, τ_d, τ_o は時定数である。

図 2.32 はペースメーカーニューロンの放電頻度のシナプス入力周波数に対する依存性を上のモデルを用いて求めたものである。シナプス入力の周波数が自発放電の周波数より低い場合はEPSCのみを考慮し、シナプス入力の周波数が自発放電の周波数より高

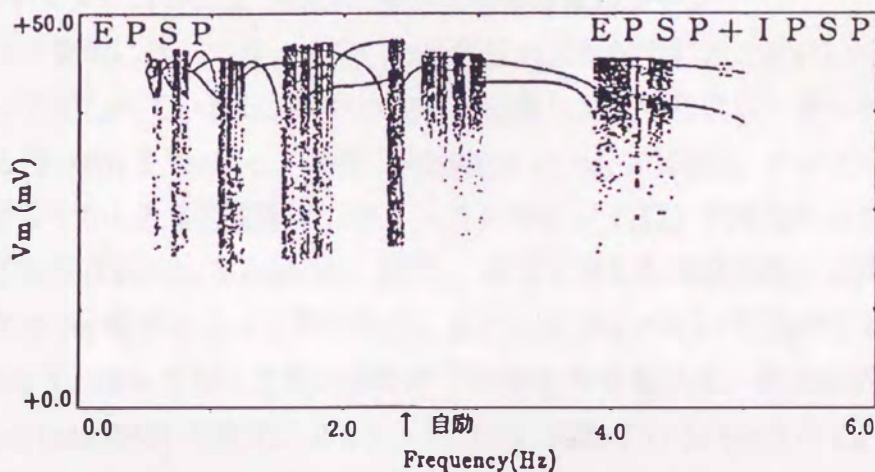


図 2.33 ペースメーカーニューロンモデルのシナプス入力に対する応答の分岐図。

図 2.32 と対応しており、活動電位の最大値をプロットした。引き込み領域の間に生じるカオス応答では、活動電位の最大値が大きく変動している。

い場合は EPSC と IPSC の両方を考慮した。いくつかの引き込み領域が明確に見られるが、それらの間の領域ではさらに複雑な引き込みやカオス的応答が生じている。シナプス入力周波数が自発放電の周波数より高い領域では、比較のために、EPSC だけを考慮した場合と IPSC だけを考慮した場合の応答についても示している。興奮性シナプス入力だけの場合は、1:1 の引き込み状態で、入力周波数に依存して放電頻度が単調に増加しており、抑制性シナプス入力だけの場合は、自発放電が抑制されてペースメーカーニューロンの発火は停止する。これから分かるように、シナプス入力周波数が自発放電の周波数より高い場合は、興奮性と抑制性のシナプス入力競合して多様な放電パターンを創り出している。つまり、このペースメーカーニューロンは過分極させた時、様々なバースト放電パターンに分岐するので、2 相性のシナプス入力を受けることにより、放電頻度が単調に増加するのではなく、多様な放電パターンを起こすのである。この時、放電頻度はある狭い範囲で増減を繰り返している。これらの事実は、このペースメーカーニューロンが機能的役割を果たすのに、放電頻度の変化よりは放電パターンの変化を利用していることを示唆している。

図 2.33 は図 2.32 のシナプス入力に対する応答を分岐図の形で示したものである。引き込み領域の間でカオス的な応答が生じていることがよく分かる。

2-7. 考察

2-7-1. ペースメーカーニューロンの豊かな自律放電パターン

スパイク発射に伴ってゆっくりした膜電位の振動が生じることはいくつかの動物のニューロンで知られているし、ゆっくりした振動と関係するスローチャンネルの存在も示されている [Wilson & Wachtel, 1975; Johnston et al., 1980]。アプリアニューロンの場合、ゆっくりした電位振動は、テトロドトキシン (TTX) で処理することによって、観測されており [Mathieu & Roberge, 1971]、ゆっくりした電位振動の上昇層は電位依存的な内向きの Na^+ 電流によって作られていることが示されている [Smith et al., 1975; Kandel, 1976]。ゆっくりした電位振動の下降層を作る電流は、紆余曲折があったが、Adams & Levitan (1985) の論文によると、定常的に流れている内向きの Ca^{2+} 電流が不活性化により減少する結果、電位振動の下降相が生じていると結論されている。カタツムリのペースメーカーニューロンの場合は、ゆっくりした電位振動は内向きの Ca^{2+} 電流と外向きの Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流によって作られていると考えられている [Eckert & Lux, 1976]。また、ウミウシのニューロンの場合は、ゆっくりした電位振動は電位依存的な内向きの Na^+ 電流と外向きの Ca^{2+} 依存性 K^+ 電流によって作られていると考えられている [Partridge et al., 1979]。

イソアワモチニューロンは自律的にカオスを含んだ様々な時間的パターンを発生することができる。これは何もイソアワモチニューロンに限られた性質ではない。スパイク発射に伴ってゆっくりした膜電位の振動が生じるメカニズムがあればカオスの放電を起こす可能性が十分あるからである。ゆっくりした振動の存在は、先に述べたように、いくつかの動物のニューロンで既に知られているし、アプリシアのニューロンモデル [Canavier et al., 1990] や膵臓の β 細胞のモデル [Chay & Rinzel, 1985; Chay, 1985; Kaas-Petersen, 1987] が、膜に流す DC 電流や Ca^{2+} 依存性 K^+ コンダクタンスを変化させた時、周期的振動からカオスへ分岐を起こすことも分っている。また、脳のニューロンの中には、その電気的活動にゆっくり変化する振動成分が含まれているものがある。例えば、海馬の錐体細胞は自発的にバースト放電を起こし、それらのスパイクはゆっくり変化する電位依存性の Ca^{2+} 電流に依る大きな脱分極を引き起こす。それに続いて Ca^{2+} 依存性の K^+ 電流が活性化され錐体細胞は過分極する。

このようにニューロン自体、様々なリズムを作り出せる発振器としての性質を持っている。しかし、ニューラルネットワークモデルの対象として単純化されたほとんど全てのニューロンモデルはこの性質を持ち合せていない。

2-7-2. 周期刺激によって引き起こされる多様な応答パターン

ニューロンや軸索などの興奮性細胞の周期外力に対する応答は今までに多くの研究が行われた [Hirsh, 1965; Nagumo & Sato, 1972; Nemoto et al., 1975; Holden, 1976]。Perkel らはアプリシアやザリガニのペースメーカーニューロンについて、周期的な興奮性あるいは抑制性の入力に対し、1:1 引き込みや分数調波引き込みが生じることを明らかにした [Perkel et al., 1964]。また、イカの巨大軸索や Hodgkin-Huxley モデルの周期刺激に対する応答も調べられており、周期刺激の周波数とそれに対する発火数とが簡単な整数比になることが明らかにされた [Guttman et al., 1980; Matsumoto et al., 1980]。イソアワモチペースメーカーニューロンにおいても、その自発放電の正弦波電流刺激に対する 1:1 引き込み、1:2 引き込み、1:3 引き込み、分数調波引き込みが生じることが明らかになった [Hayashi et al., 1983, 1985]。

イソアワモチペースメーカーニューロンでは、1:2 引き込みが生じる周波数比 f_1/f_0 において比較的大きな正弦波刺激に対しカオス I が生じる。この場合、正弦波刺激の周波数 f_1 は、自発放電の周波数 f_0 より高く ($f_1/f_0 > 2$)、ニューロンはしばしば絶対不応期あるいは相対不応期に刺激を受けることになる。したがって、大きな刺激に対しては不完全な活動電位が生じたり発火ミスを起こしたりし、その結果不規則な放電が起きると考えられる。実際、活動電位の振幅は大きく乱れ、カオス I の 1 次元ストロボ写像と活動電位のピーク電位の 1 次元写像を取ると、その写像関数は不安定固定点を持つ不可逆関

数となる [Hayashi et al., 1983, 1985]。

周期外力を受けている化学反応系に関する Brussel モデルでは、1:2 引き込みから周期倍分岐を繰り返し、その結果カオスが生じる [Tomita & Kai, 1978]。また、2-4 節で述べたようにイソアワモチペースメーカーニューロンの DC 刺激によって生じるカオス的バースト放電の分岐は、周期倍分岐であった [Hayashi & Ishizuka, 1992]。しかし、イソアワモチペースメーカーニューロンの正弦波刺激に対するカオス I の応答では、1:2 引き込みから間欠性カオスであるカオス II を経てカオスへ転移しており、周期倍分岐を示唆する結果は得られていない。この原因の一つには、カオス I の場合のストロボ写像関数から分かるように、写像関数が非常に鋭い山を持っていることが考えられる。このような写像関数の場合、接線分岐によって生じる周期振動は始めから不安定であり [May, 1976]、一気にカオスへ転移することが考えられる [Hayashi et al., 1983]。

イソアワモチペースメーカーニューロンでは 1:1 引き込みと 1:2 引き込みとの境界領域でそれらの不規則な交代による乱れた応答（カオス III）が生じる。同様の現象はイカの巨大軸索でも観測されているが、これらがノイズを加えた修正 Hodgkin-Huley 方程式でシミュレートできることから、Guttman らは膜のチャンネル電流ノイズが原因で隣り合った周期振動の不規則な交代が生じると考えた [Guttman et al., 1980]。しかし、この論文では 1 次元ポアンカレ写像を使うことによりこの応答が決定論的ダイナミクスに従う現象であることを見いだした [Hayashi et al., 1986]。また、Belousov-Zhabotinskii 反応系ではカオス III と同様な現象が生じることが明らかにされている [Hudson et al., 1979; Pikovsky, 1981]。

2-7-3. シナプス入力によって引き起こされる多様な放電パターン

シナプス電位は交流成分と直流成分に分けて考えることが出来るが、いずれもニューロンの応答に大きな影響を与える。特に、直流成分に対する放電パターンの分岐は自発放電ニューロンに特徴的であり、シナプス入力に対する放電パターンの多様性をいっそう豊かなものにしていく。イソアワモチペースメーカーニューロンの場合は、比較的高頻度の入力に対して 2 相性のシナプス電流が生じ、そのうち抑制性シナプス後電位が効率良く加重されるので、ニューロンは過分極する。つまり、2-4 節で述べた、内向きの直流電流によって周期的バースト放電やカオス的バースト放電に分岐する性質がうまく使われている。そのため、自発放電より周波数の高いシナプス入力に対して、1:1 引き込み状態で放電頻度が単調に増加するのではなく、多様な放電パターンを作ることになる。

当初、このような自発放電ニューロンは無脊椎動物にのみ存在し、その自発放電はニューロン数が少ないことを補償するために必要であると考えられていた。別の言い方

をすれば、哺乳動物の脳の複雑なニューロン活動は、しきい値素子的な単純なニューロンが複雑に結合することによって生じると考えられてきた。自発放電を示さない単純なニューロンだけで構成されたニューラルネットワークモデルが長い間議論されてきたのもそのような背景があったからであろう。しかし、今日では、自発放電ニューロンは無脊椎動物だけではなく哺乳動物の脳にも多く存在することが分かっている。例えば、小脳のプルキンエ細胞 [Llinás & Sugimori, 1980]、海馬の錐体細胞 [Johnston et al., 1980; Fox & Ranck, 1981]、視床下部の神経分泌細胞 [Hatton, 1982]、大脳皮質ニューロン [Stafstrom et al., 1984]、などはこのタイプのニューロンである。

多くの自発放電ニューロンのもう一つの特徴は、シナプス入力、ニューロモジュレータ、ホルモン、細胞内外のイオンなどに依存してバースト放電を起こすことである。これらのバースト放電は、例えば、標的ニューロン集団を引き込むのに有利であったり [Jahnsen & Llinás, 1984]、ホルモン分泌を促進したり [Kupfermann & Weiss, 1976; Wakerley et al., 1978]、発生の段階で神経回路形成に寄与したり [Llinás, 1988]、効率良く筋収縮を起こさせたりする [Gillary & Kennedy, 1969] ため、中枢神経系における情報処理の機能に深く関わっていると考えられている。

2-8. 小括

イソアワモチペースメーカーニューロンにガラス微小電極を刺入し、時間分割法による膜電流および膜電位固定を行った。

1. 細胞内 DC 刺激によりニューロンの自律放電パターンは様々に変化する。ペースメーカーニューロンは通常的人工海水液中では周期 1 ビート放電をしているが、内向き DC 電流により過分極させるとその放電パターンは、周期 2 バースト放電、周期 4 バースト放電、カオスのバースト放電、周期 3 バースト放電へと変わる。
2. カオスのバースト放電のインパルス間隔の 1 次元写像は、不安定固定点を持つ不可逆関数を示す。また、カオスのバースト放電の 3 次元位相空間 ($V(t)$, $V(t+\tau)$, $V(t+2\tau)$) 上の軌道は、ストレンジアトラクタを再構築する。ストレンジアトラクタの断面から求めた 1 次元ポアンカレ写像は、不安定固定点を持つ不可逆関数を示す。
3. Hodgkin-Huxley タイプのモデルを使いバースト放電ニューロンのシミュレーションを行なった。このモデルは活動電位を作る Na^+ と K^+ のほかにスロー Na^+ 電流とスロー K^+ 電流が含まれている。スロー Na^+ 電流はペースメーカーニューロンの閾値下での電流-電圧特性の定常負性抵抗に一致する。

4. ニューロンモデルの DC 刺激電流を変化すると実験と同様の放電パターンの変化が見られる。また、カオス放電への分岐過程が、周期倍分岐によることが明確になった。
5. ペースメーカーニューロンは正弦波電流刺激により多様な応答を示す。これらの応答は大きく周期的応答と非周期的応答に分けられる。我々は非周期的応答を3種類のカオ斯的応答に分類した。
6. 小さな刺激電流で刺激周波数を大きくすると、1:1 引き込みから 1:2 引き込み、1:3 引き込みへと次々に分岐する。これらの引き込みの境界領域では、引き込みからはずれ、間欠性カオス(カオスⅡ)が生じる。
7. 1:1 引き込みと 1:2 引き込みの境界領域では分数調波引き込みが生じ、ファレイ列を構成する。
8. 1:2 引き込みから刺激の強さを大きくしていくと、カオスⅡを経てカオスⅠへ分岐する。カオスⅠの1次元ストロボ写像は、不安定固定点を持つ不可逆関数を示す。
9. 1:1 引き込みから大きな刺激電流で刺激周波数を大きくしていくと、カオスⅠへ分岐する。この分岐ルートには、もう一種類のカオ斯的応答(カオスⅢ)が生じる。
10. 3種類のカオ斯的応答の3次元位相空間(I, V, \dot{V})上の軌道は、ストレンジアトラクタを再構成する。
11. カオスⅠのストレンジアトラクタの(V, \dot{V})平面のストロボ的断面において、引き伸ばしと折りたたみが見られた。
12. 3種類のカオ斯的応答は2種類の引き込みの間の不規則なとび移りである事が、1次元リターン写像により明確になった。
13. ペースメーカーニューロンは、比較的高頻度の末梢神経束刺激により2相性(興奮性と抑制性)のシナプス電流が生じ、非常に多様な放電パターンを生じる。