

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 :

第3章. 神経回路網にみられる電場電位のゆらぎ

3-1. はじめに

第2章で述べたように、一個のニューロンの周期的入力信号に対する応答や一個のニューロンの自律的な活動が決定論的であることはよく分って来た [Hayashi et al., 1982, 1983, 1985, 1986; Hayashi & Ishizuka, 1992]。しかし、中枢神経系では、ニューロンは孤立して存在しているのではなく互にシナプスにより結合されネットワークを構成している。つまり、中枢神経回路は非常に多くのニューロンから構成されているのである。そのようなニューラルネットワークの振舞はどうであろうか。決定論的な活動を示すニューロンが互いに結合されてできた神経回路の電気的活動は原理的には決定論的に記述できることになる。しかし、脳は、ある部位に限っても、非常に多くのニューロンで構成された相当自由度の大きな系である。自由度の大きな系の振舞については確率的取扱が必要になると思われるが、果たして決定論的ダイナミックスの立場から捉える事ができるのだろうか。

脳の活動に関して注目すべき事がある。脳の電気的活動はかなり空間的にコヒーレントであることである。その証拠の一つは脳波に見ることができる。Freeman らはウサギの嗅球における匂い情報の認識の問題を実験的に調べ、嗅球脳波が常に空間的にコヒーレントであるという実験的証拠を得ている。また、人の睡眠時の脳波やてんかん脳波の相関次元はかなり低く、それぞれ4~5および2~3である [Babloyantz et al., 1985; Babloyantz & Destexhe, 1986]。つまり、脳は非常に多くのニューロンからなるが、その活動の自由度はかなり低い場合があるのである。また、リスザルの皮質中のニューロンの自発性放電のスパイク間隔の時系列がやはり低い相関次元を示す [Rapp et al., 1985]。さらに、視覚刺激に対し、視覚野の振動的応答がコラム間で同期化するという報告もある [Eckhorn et al., 1988; Gray et al., 1989]。脳は多数のニューロンで構成されているという意味で多自由度系であるが、その電気的活動は空間的にコヒーレントであり、自由度の遙減が生じていることが最近分ってきたのである。

この章では、電気的な活動の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ックス [Hayashi & Ishizuka, 1995; 石塚, 林, 1996] を述べる。さらに、機能している脳の情報処理過程にカオスが関係していることを示すために、麻酔下のラットを用いて体性感覚皮質の電場電位応答のダイナミックスを述べる [Ishizuka & Hayashi, 1996]。

3-2. ラット海馬CA3の苔状線維刺激に対する応答

3-2-1. 実験方法

エーテル麻酔した雄ラット（体重：60 - 180g）から脳を素早く取り出し、ビブラトームにより厚み約 $400\mu\text{m}$ の海馬スライス標本を作る。スライスは室温で約1時間、灌流液に浸され、その後、記録槽に移される。灌流液の組成は、126 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgSO_4 , 26 mM NaHCO_3 , 1.25 mM NaH_2PO_4 , 10 mM glucose, 2 mM CaCl_2 で pH は 7.4 である。溶液には、95% O_2 と 5% CO_2 のガスが溶け込んでいる。

機能している脳の中の海馬の電気活動は、 θ 波に代表されるような自発的なリズムを示す。ところが脳から取り出した海馬スライス標本はめったに自発的なリズム活動を示さない。これは、海馬に対して脳の他の部位から入力されている興奮線維連絡が断ち切られたために海馬の活動性が低下したためと考えられる。したがって、ニューロン集団の空間的にコヒーレントな活動を切片試料で実現するため、標準灌流液に GABA_A 受容体の部分的ブロッカーであるペニシリンを加えて錐体細胞の反回路および相互抑制の結合を抑え、さらに、標準液の K^+ イオン濃度を少し高めて錐体細胞を少し脱分極させた。つまり、意図的にニューロン活動の同期化したバースト放電を起こさせ、自由度の減少を図ったのである。

海馬錐体細胞層は錐体細胞が都合よく同じ方向に並んでいるので、錐体細胞の活動は電気二重層を作る。従って、ガラス微小電極を錐体細胞外に置いておくと、ニューロン集団の活動を電場電位として観測することができる。電場電位の変化が大きい程電極周辺の錐体細胞がよく同期してバースト発火していることを意味している。従って、あるニューロン集団の同期化した活動状態すなわち空間コヒーレントな活動状態を観測するにはこの細胞外記録が適している。

スライス標本は温度制御された記録槽の中のナイロンメッシュの上に固定し、灌流液に浸した。恒温槽の温度は $34 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、酸素および CO_2 が溶け込んだ灌流液の速

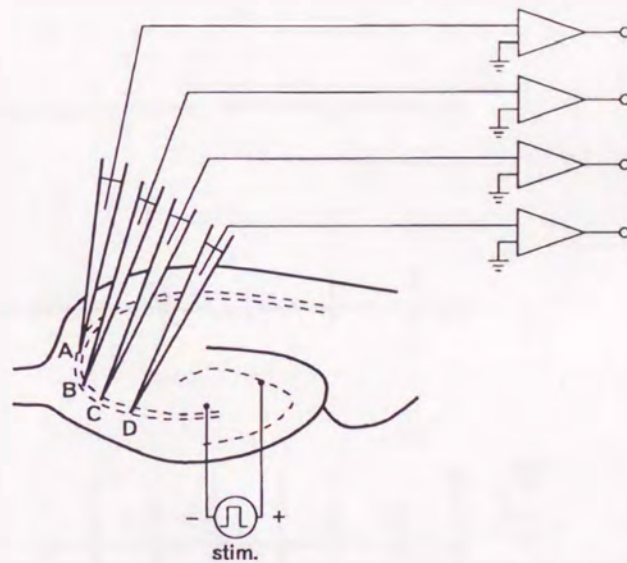


図3.1 実験方法.

海馬スライス標本の CA3 領域から、4 箇所同時に電場電位が記録された。刺激は苔状繊維束である。

[Hayashi & Ishizuka, 1995]

度は 2-3 ml/min である。電場電位は図 3.1 に示すように、CA3 領域の 4 カ所(A-D)から細胞外ガラス微小電極により同時記録した。電極間の距離は 250 μ m である。電極には灌流溶液が満たされており、その直径と抵抗はそれぞれ 15-30 μ m と 2-4 M Ω であった。双極のステンレス電極（直径が 170 μ m で、先端の 500 μ m 以外は絶縁されている）を苔状線維束に置いて、CA3 錐体細胞を順行性に刺激した。振幅が 0.15-0.2 mA, 持続時間が 0.2 ms, パルス間隔が 0.5-3 s の刺激電流パルスを、アイソレータを通して刺激装置（SEN-7103 と SS-302J, 日本光電（株））から与えた。苔状線維束を 3 分間周期刺激して、その電場電位応答をハイパス・フィルタ（0.5Hz, 12dB/oct）を持った高感度 AC 増幅器により検出した。電場電位応答と電流パルスをデータレコーダ（MR-30, ティアック（株））に記録し以下の解析をした。ローパス・フィルタ（25Hz, 24dB/oct）を通して再生された電場電位応答は、A/D 変換器（PI0-9035, IO データ（株））によりデジタル化され、パーソナル・コンピュータ（PC9801-RX, 日本電気（株））により解析された。電場電位応答の相図を作成する時は、周期電流パルス列の周波数をゆっくり単調増加（1Hz/500s）させることにより周波数を掃引した。

3-2-2. ラット海馬CA3の自発性同期化バースト放電

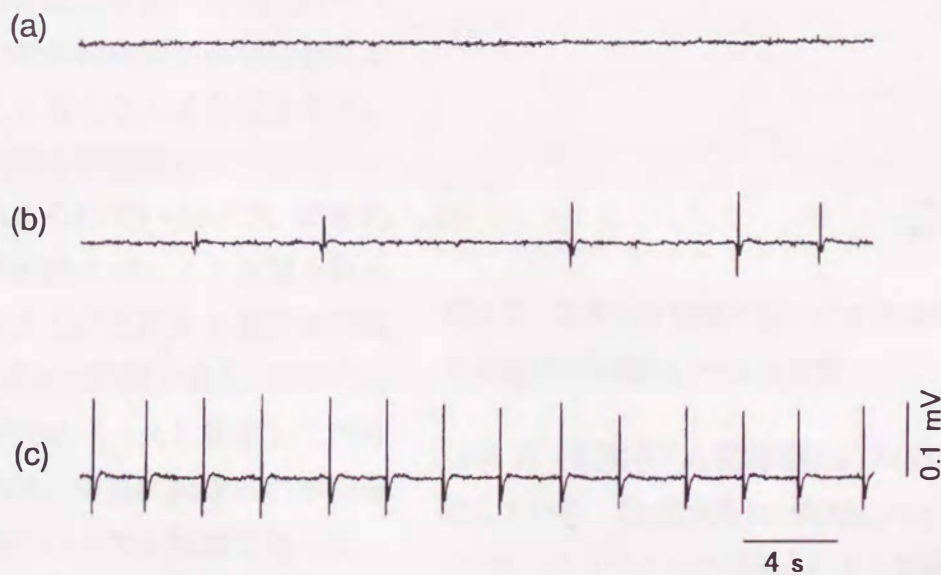


図3.2 CA3の自発性の同期化バースト放電活動の開始.

(a)通常の灌流液中の電場電位. (b)2mM ペニシリンと 8mM K⁺を含んだ溶液に変えてから 10 分後の同期化バースト放電. (c)溶液の置換 15 分後の安定した同期化バースト放電. [Hayashi & Ishizuka, 1995]

図3.2に示されるように、通常の灌流液中では電場電位は自発活動を示さないが、2mM ペニシリンと 8mM K⁺を含んだ灌流液中では自発性の同期化バースト放電活動を示す。図3.3(a)は CA3 領域の4ヵ所 (図3.1のA-D) で同時観測し、自発的な電場電位振動の空間的コヒーレンスを確かめたものである。A~Dの電場電位の振動が良く同期していることが分るであろう。図3.3(a)の電場電位の変化は活動電位の様に見えるが、その一つを拡大してみると、図3.3(b)に示されているように、錐体細胞の同期化したバースト放電に伴う電場電位の変化であることが分る。

この同期化したバースト放電は、各々の錐体細胞が持つ自律的バースト放電が錐体細胞間の興奮結合により同期化することにより発生する。錐体細胞間の抑制結合はペニシリンにより抑えられているので、同期化した錐体細胞のバースト放電を終止できるのは Ca²⁺依存の K⁺電流の抑制と GABA_B関連の抑制である。同期化した錐体細胞のバースト放電とその抑制が自律的に交互に起きるのが自発性の同期化バースト放電であって、この放電リズムの周期はゆっくりとしており3-5sである。

電場電位には、錐体細胞の活動電位に起因する速い電場電位振動が遅い電場電位振動に重なっている(図3.3(b))。我々は、ニューロンの集団的活動の時間的変動に興味があるので、速い振動をローパス・フィルタ (25Hz, 24dB/oct) により除外して図3.3(c)のような滑らかな同期化バースト放

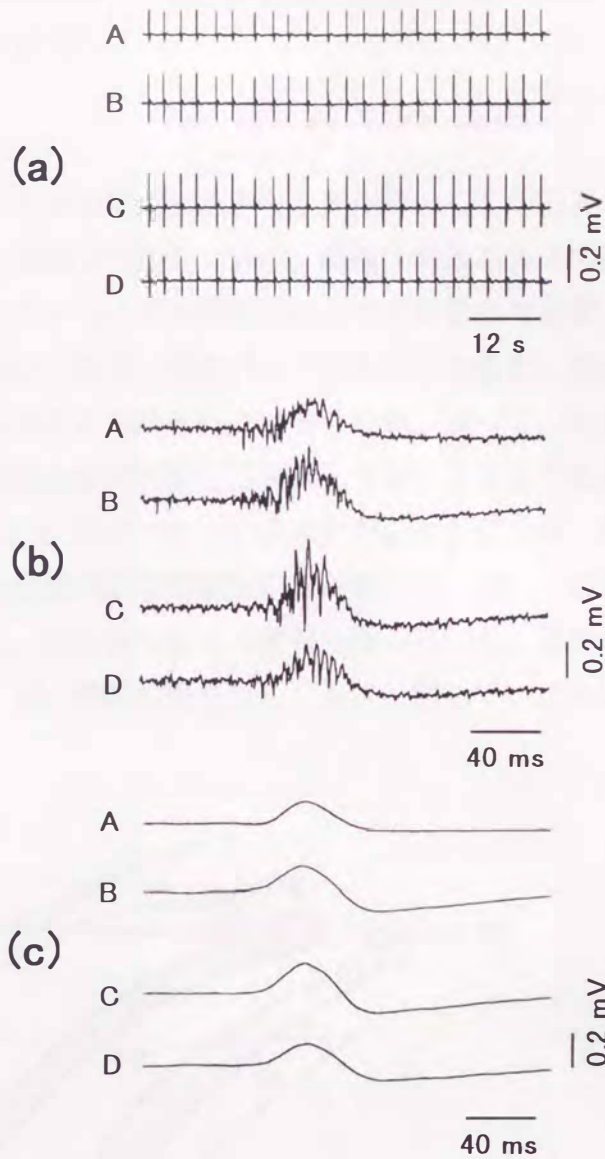


図3.3 海馬 CA3 領域において4点同時記録された自発性の同期化バースト放電。

(a)4点で観測された電場電位は、お互いによく同期している。(b)拡大された同期化バースト放電。(c)ローパスフィルタ(25Hz)により平滑化された電場電位。 [Hayashi & Ishizuka, 1995]

電として以下の解析を行った。この滑らかな同期化バースト放電の振幅は、活動しているニューロンの数と同期化の程度を表している。

3-2-3. 電場電位応答の相図

図 3.4 は、苔状線維を刺激した電流パルスの周期と高さを変えた時の CA3 の応答の相図である。横軸は刺激パルスの繰り返し周期 T の逆数であり、縦軸は刺激パルスの高さ I である。苔状線維を伝播するインパルスが CA3 の神経回路に入力されるので刺激パルスの大きさには関係が無いように思えるが、実は、刺激パルスが大きくなると、興奮する苔状線維の数が増えるので、CA3 領域への入力はそれだけ多くなる。従って、大きな刺激パルスに対しては、それだけ神経回路全体が同期して発火しやすくなるのである。刺激パルスの振幅が比較的小さい時には、 $1:n$ ($n=1, 2, 3, 4$) の引き込みが見られ、それらの境界領域 (▲、■、◆) では複雑な位相同期や不規則応答が起きて、CA3 の応答の揺らぎが大きくなる。これらの揺らぎは、間欠性カオスの性質を持っている。刺激パルスの振幅を 0.2mA 程度に大きくすると、 1Hz 程度の繰り返しパルスに対して、応答は

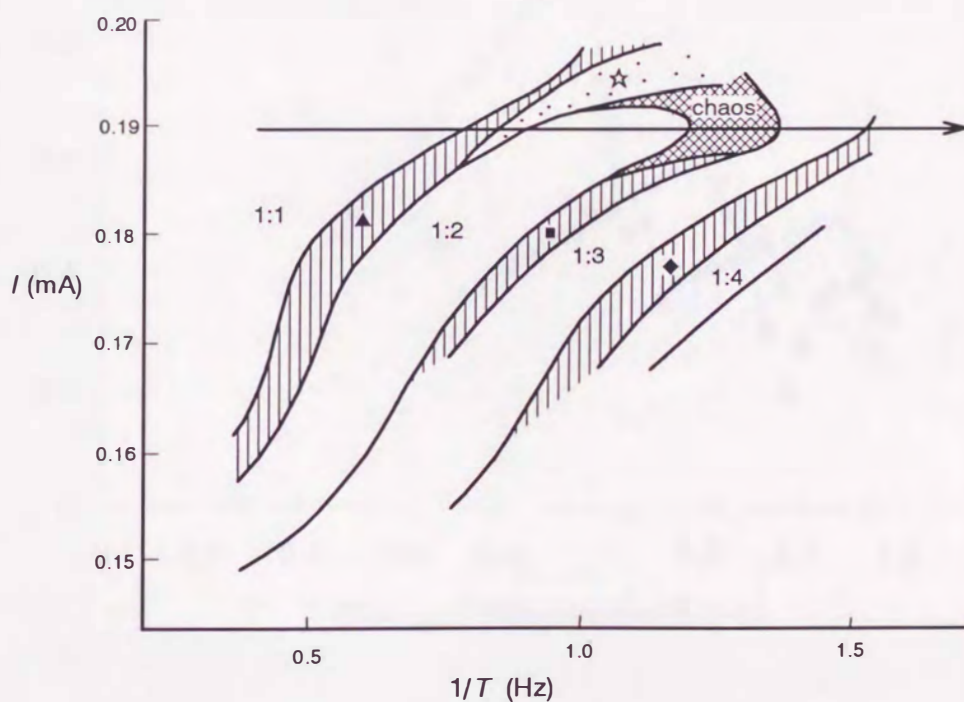


図 3.4 苔状線維の周期刺激に対する CA3 電場電位応答の相図.

1:1 引き込みは矢印に沿って 1:2 引き込みを経由してカオスへと分岐する。
 ☆の領域の応答は不規則であるがカオスではない。 [Hayashi & Ishizuka, 1995]

カオス的になる。矢印に沿って刺激パルスの繰り返し周期を短くしていくと、1:1 引き込みから 1:2 引き込みとなり、カオスに分岐する。さらに、カオスの領域を過ぎると、1:3 引き込みが生じる。☆の領域で応答は大きく揺らぐが、この揺らぎは決定論的な性質を持っていない。分岐点近傍で緩和時間が非常に大きくなるため、ノイズによる擾乱がいつまでも残るためであろう。

3-2-4. 電場電位応答の入出力関係

図 3.5 は、苔状線維刺激の周波数と CA3 の同期化バースト放電の応答周波数との関係を示している。刺激電流が 0.19 mA の時、反応周波数 f_r は 0.73Hz 以下の刺激周波数 f_i に比例し直線となる（実線でつながれた白丸）。この部分は 1:1 引き込みである。入力周波数範囲が 0.82-1.20Hz と 1.38-1.48Hz における実線の直線部分は、それぞれ $f_r=f_i/2$ と $f_r=f_i/3$ に一致し、1:2 引き込みと 1:3 引き込みを示す。3-2 節においては、1:n

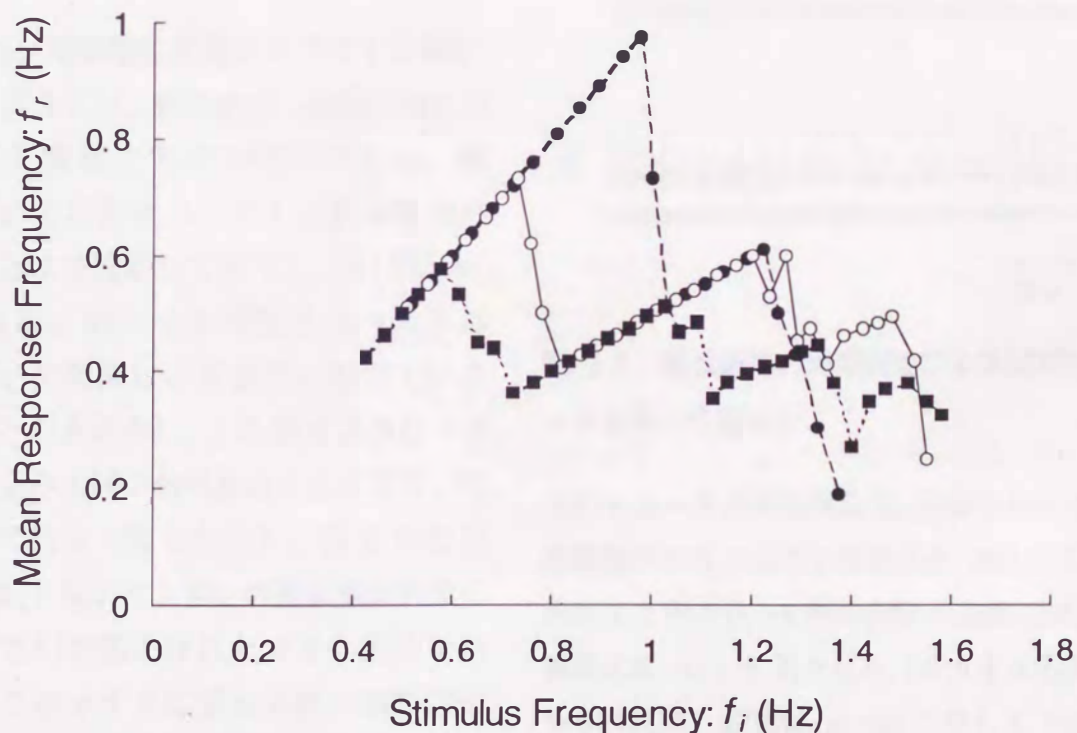


図3.5 CA3の同期化バーストの入出力関係.

自発性の同期化バースト放電の周波数(f_0)は0.33 Hz. 応答周波数は隣り合った引き込み状態の間の遷移領域で突然変化する. ■: $I=0.185$ mA, ○: $I=0.190$ mA, ●: $I=0.195$ mA.

[Hayashi & Ishizuka, 1995]

引き込みは n 回の電流パルス刺激毎に一つの大きな同期化バースト応答だけが起きることを意味しない。例えば、大きな同期化バーストと小さな同期化バーストが交互に表れる応答もここでは 1:2 引き込みと分類する。引き込み領域は、刺激電流を大きく（小さく）すると高い（低い）周波数の方向へ移動する（図 3.5 の黒丸と黒四角）。応答周波数は、ある引き込み領域から他の引き込み領域へ移る移行領域で突然変化する。この移行領域に、複雑な引き込み、間欠性カオス、カオスが生じる。

3-2-5. 電場電位応答とスペクトル解析

図 3.6 は、苔状線維の周期刺激に対する電場電位応答の波形である。図 3.6(a) の同期化バーストは刺激電流パルスとよく同期しており (1:1 引き込み)、図 3.6(c) の大小の同期化バーストは 0.9Hz の刺激により交互に起きている (1:2 引き込み)。1:1 引き込みと 1:2 引き込みの間の分岐点近くの応答は、不規則である (図 3.6(b))。図 3.6(d) と (e) は、1.5Hz と 1.9Hz の苔状線維刺激によって引き起こされたカオス応答である。このカオスに至る分岐の順序は図 3.4 の矢印で示された方向である。

図 3.6 の応答のパワースペクトルを図 3.7 に示す。図 3.7(a) のパワースペクトルは f_i の周波数成分とその高調波から成る。 f_i は苔状線維刺激の周波数なので、このスペクトルは 1:1 引き込みを意味する。図 3.7(c) での $f_i, f_i/2$ 周波数成分とその高調波は、1:2 引き込みをよく特徴づけている。上に述べたように、刺激が比較的大きい場合、電場電位応答は 1:1 引き込みと 1:2 引き

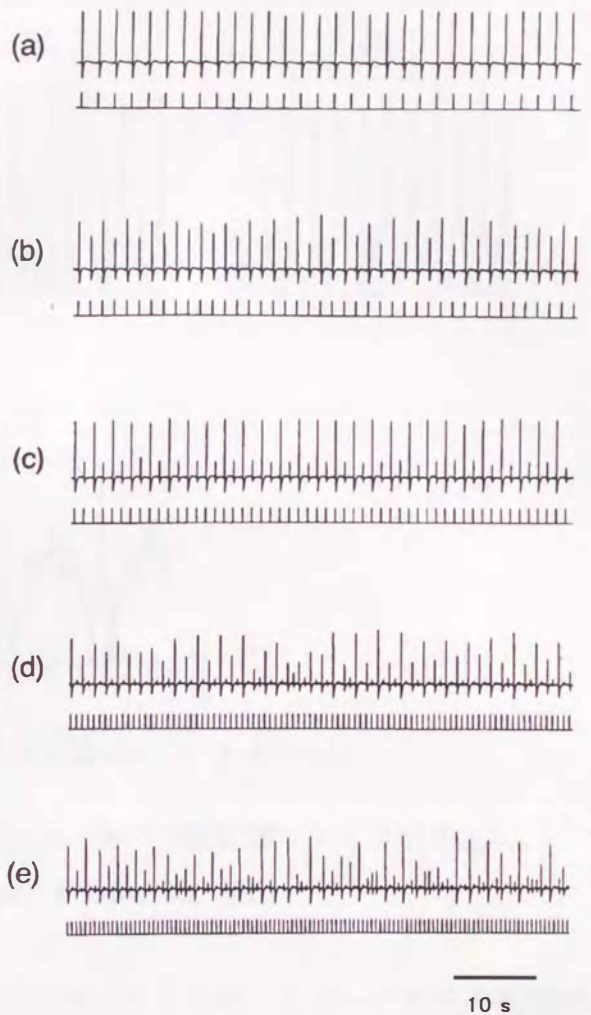


図 3.6 苔状線維の周期刺激による同期化バースト放電の応答波形。

上のトレースが電場電位で、下のトレースが刺激電流パルス。(a) 1:1 引き込み。(b) 1:1 引き込みと 1:2 引き込みの間の分岐点近傍における不規則応答。(c) 1:2 引き込み。(d) カオス応答。(e) カオス応答。縦棒は (a)-(c) に対して 0.5 mV、(d)-(e) に対しては 0.2 mV。[Hayashi & Ishizuka, 1995]

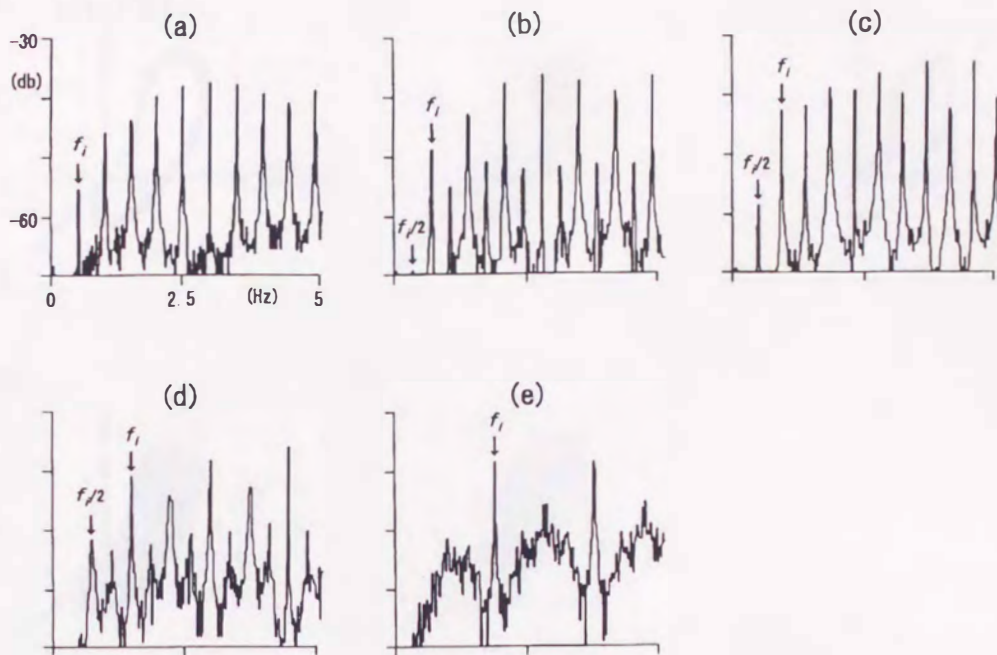


図3.7 CA3の同期化バースト応答のパワースペクトル.

f_i は苔状繊維刺激の周波数. (a)1:1引き込み. (b)不規則応答. (c)1:2引き込み.
(d)カオス応答. (e)カオス応答. [Hayashi & Ishizuka, 1995]

込みととの間の分岐点近傍でゆらぐ。そのパワースペクトルは、 f_i ピークとその高調波に加えて小さな $f_i/2$ ピークとその高調波を持つ (図 3.7(b))。これは分岐点近傍におけるゆっくりとした過渡状態に起因するゆらぎと解釈できるであろう。もしも、このゆらぎが1:1引き込みと1:2引き込みとの間の境界領域にみられる複雑な引き込みの混合に起因するのであれば、そのパワースペクトルに f_i , $f_i/2$ とそれらの高調波成分のほかに種々の周波数成分が現れなければならない。図 3.7(d)に見られる広範囲におよぶ連続スペクトルは、カオス応答をよく特徴づけている。

3-2-6. アトラクタと1次元写像

図 3.8 は、図 3.6 に示される電場電位応答から再構築された3次元位相空間 ($V(t)$, $V(t+\tau)$, $V(t+2\tau)$) 上のアトラクタである。 τ は任意の遅れ時間でありアトラクタがうまく広がるように決める。1:1 と1:2引き込みに相当するアトラクタは閉曲線になる (図 3.8(a), (c))。しかしながら、これらのアトラクタは薄い軌道の束のように見える。多分、これは神経回路網に本質的に存在するノイズに起因するであろう。図 3.8(d), (e)に

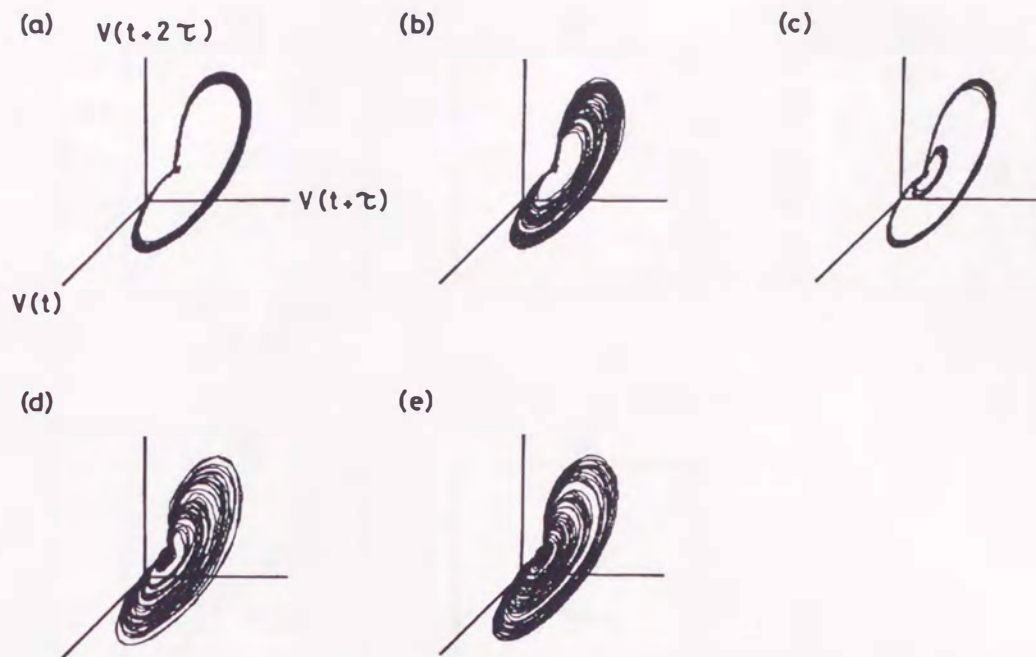


図3.8 CA3の電場電位応答の再構築されたアトラクタ.

遅延時間 τ は10 ms. (a)-(e)のアトラクタは、図3.6(a)-(e)に示した応答から再構築された。(d)と(e)はストレンジアトラクタ. [Hayashi & Ishizuka, 1995]

示される様に、不規則な軌道はストレンジ・アトラクタを形成する。Wolf らのアルゴリズム [Wolf et al., 1985] を使って計算されたこれらのストレンジ・アトラクタの最大リアプノフ指数はそれぞれ 0.6 s^{-1} と 1.5 s^{-1} であった。1:1 と 1:2 引き込みの間の分岐点近くに観察される電場電位応答から再構築されたアトラクタもまた不規則な軌道の広がりを示す (図3.8(b))。このアトラクタと図3.8(d), (e)のストレンジ・アトラクタとは見かけ上は区別がつかない。

ポアンカレ写像は、複雑な軌道の様子とカオス発生のメカニズムを研究する上で良く使われる方法である。実験では苔状線維が周期的に刺激されたので、2-5 節の単一ニューロンで使われた1次元ストロボ写像により電場電位応答の決定論的な振る舞いを解析する。

図3.6の応答の1次元ストロボ写像を図3.9に示す。1:1引き込みの場合、サンプルされた電場電位は図3.9(a)の対角線上の安定固定点の廻りに集まる。1:2引き込みの場合、ストロボ写像は2つのクラスターを示す (図3.9(c))。カオス応答の場合は、図3.9(d), (e)に示される様に写像は不可逆な関数となる。この不可逆性は、初期状態に関する情報が急激に失われることを表している。さらに、カオス応答の写像関数と対角線との交点である固定点での傾きが-1よりも小さいので、固定点是不安定となる。それ故

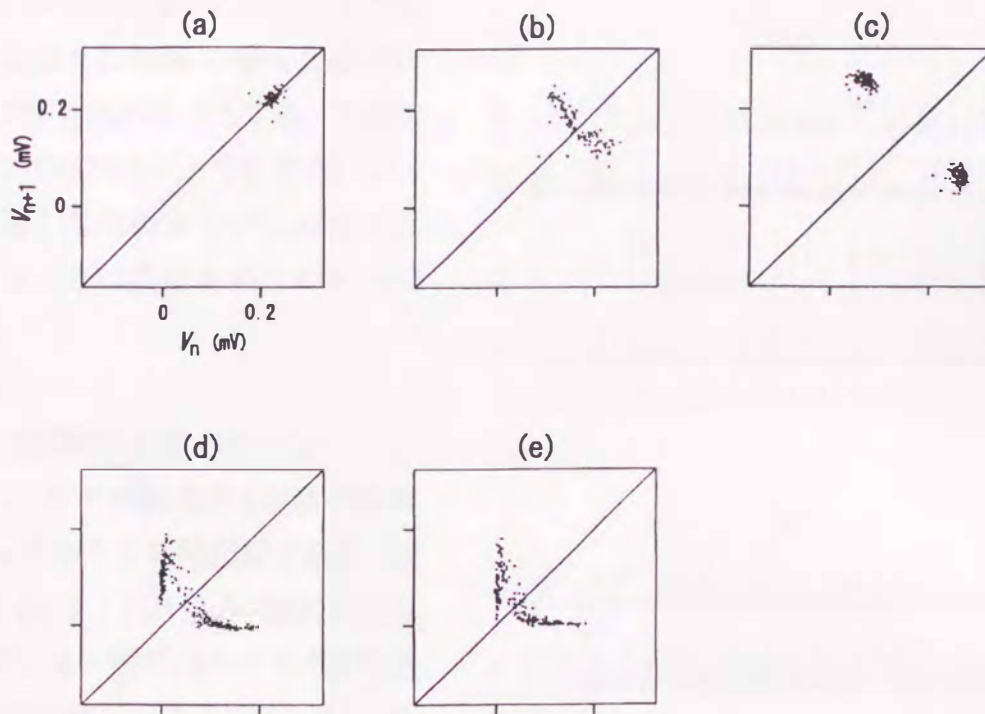


図3.9 CA3の電場電位応答の1次元ストロボ写像.

応答は、各々の刺激電流パルスから 40 ms 遅れてサンプルされた。(a)1:1 引き込み、(b)不規則応答、(c)1:2 引き込み、(d)、(e)カオス応答。写像は不可逆関数となり、固定点での傾きは-1より負である。これらはカオス応答の明確な証拠である。[Hayashi & Ishizuka, 1995]

に、1次元ストロボ写像上のサンプル点の動き（軌道）は不安定固定点から次第に遠ざかる。しかしながら、写像関数が非線形なので、その軌道は数回反復したのち固定点近くのどこかに戻ってくる。軌道は不安定固定点に留まることができないので、軌道は写像関数の上をあらゆる方向へとさまよう。別の言い方をすれば、位相空間上のカオス軌道は、リミット・サイクルに収束せずに動き回る。しかし、この時の軌道の時間発展は決定論的法則に従っている。このような不安定固定点を持った不可逆な写像は、*in vitro*の周期的苔状線維刺激による海馬 CA3 領域のカオス応答の疑いようのない証拠である。

1:1 と 1:2 引き込みとの間の分岐点近くで観察される応答の場合、その1次元ストロボ写像は不可逆関数にならない。しかし、サンプルされた電場電位は図 3.9b に示されるように対角線に垂直な線に沿って広がっている。この写像は、不規則な電場電位応答が決定論論的なメカニズムにより発生しているのでは無いことを示している。電場電位応答がゆらぐ理由は次のように説明できるであろう。長い過渡状態を持った分岐点近傍の応答がノイズによって乱され、応答がゆっくりと定常状態に戻っていくためであろう。

実際、その写像は擾乱によって引き起こされた様々な振幅を持った過渡状態の1:2引き込みと一致する。不規則な波形と不規則なアトラクタだけで、さらに進んだ解析をせずにカオスと判定することは誤解を招きやすいであろう。

3-2-7. 空間的な応答パターン

図3.10の電場電位応答はCA3領域の4ヶ所からの同時記録である(図3.1のA-D)。1:1引き込み(図3.10(a))と同様に、4ヶ所でのカオス応答に見られる同期化バーストは互いによく同期している(図3.10(b))。さらに、カオス応答の同期化バーストの振幅は4ヶ所で同じように変化する。ペニシリンと高K⁺濃度により神経回路網の活性が上げられた海馬CA3領域のスライス標本においては、苔状線維の周期的刺激による電場電位応答はその応答がカオス応答であっても空間的にコヒーレントである。もちろん、4ヶ所で観察されるカオス応答の1次元ストロボ写像はみな同じ不可逆関数を示す。

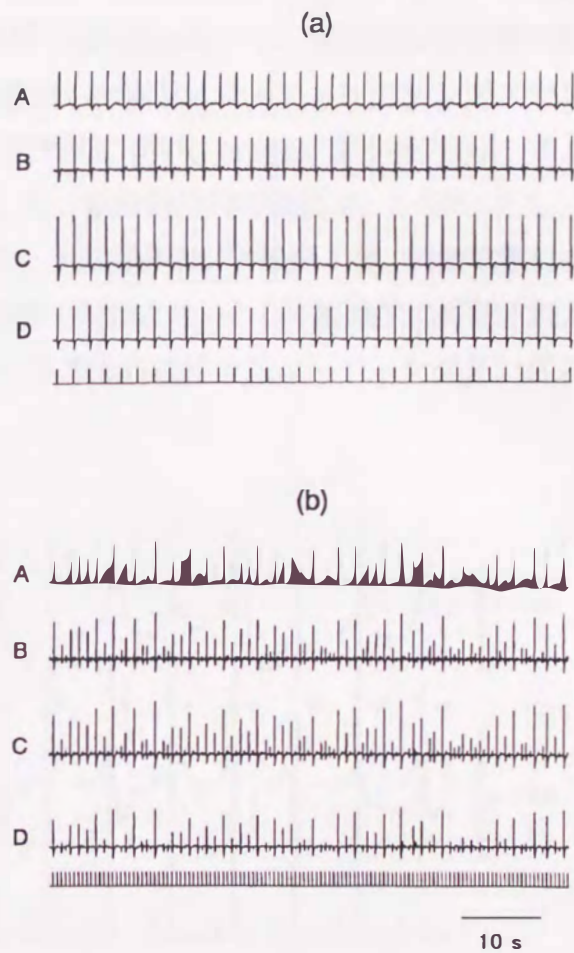


図3.10 4ヶ所所同時記録されたCA3の電場電位応答。

A-Dの記録場所は図3.1に示したA-Dと一致する。(a)1:1引き込み。(b)カオス応答。縦棒はAとBに対しては0.25 mV、CとDに対しては0.5 mV。

[Hayashi & Ishizuka, 1995]

3-3. 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

3-3-1. 実験方法と解析方法

実験は7匹のWistar系の雄ラット（体重：280g-440g）を用い、ウレタン麻酔（1-1.4g/kg）あるいはペントバルビタール麻酔（60-90mg/kg）し、脳定位固定装置に装着して行った。刺激電極は、先端が約100 μ m露出したガラスコーティングタングステン電極を用い、Paxinos, G. and Watson, C. の脳地図に従い、bregmaより後方 A: -6.3, L: 1.0, H: 8.5 の内側毛帯(ML)を周期刺激した。刺激周波数の範囲は、2-20Hzとし、持続時間0.1msの定電流単相性パルスを用いた。刺激場所は、実験終了後、刺激電極に-50 μ Aの直流電流を30秒間流すことにより脳組織を凝固させ、その後組織学に確認された。体性感覚野からの電場電位の記録は、銀ボールあるいはガラスコーティングタングステン

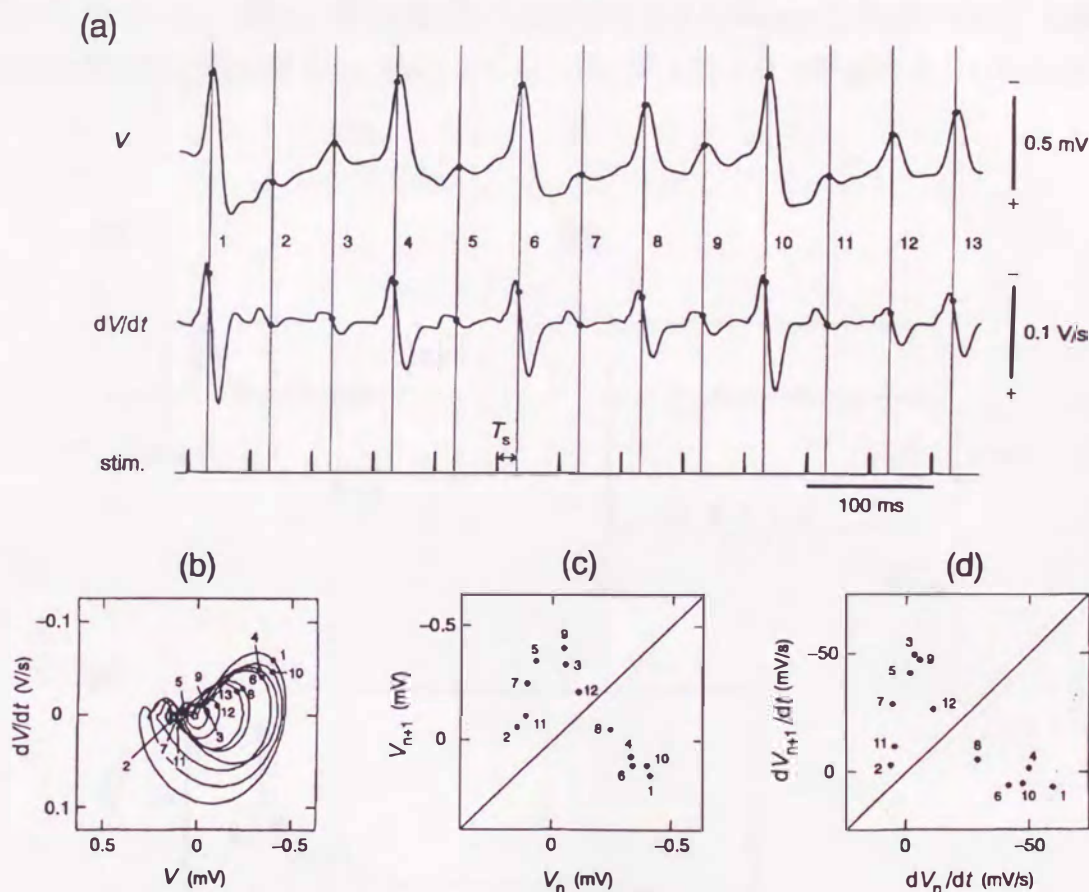


図3.11 実験データの解析方法.

電場電位応答の振幅は活動しているニューロン数と同期化の程度を反映している。(a)電場電位 $V(t)$ は 50 Hz のローパスフィルタにより平滑化された。電場電位応答とその時間微分は、各々の刺激電流パルスの後 T_s でサンプルされた。(b)2次元位相空間に描かれた軌道。(c),(d)サンプル点から得られた1次元ストロボ写像。もしも1次元ストロボ写像が不安定固定点を持つ不可逆な関数になれば、不規則応答はカオスである。[Ishizuka & Hayashi, 1996]

電極を用い、大脳皮質表面から AC 記録(1.5-3kHz)された。ここで記録できる電場電位は、ある集団のニューロンに生じる膜電流(活動電流+シナプス電流)を細胞外記録したもので、局在脳波である。電場電位の記録と刺激のタイミングのデータは、PCM データレコーダに記録され、パーソナルコンピュータによりオフラインで解析された。

まず、50Hz のローパス・フィルタを通した電場電位($V(t)$)と、さらにオペアンプより構成された微分機を通した電場電位の時間微分($dV(t)/dt$)との2つの時系列信号を得る(図 3.11(a))。次に、 $V(t)$ と $dV(t)/dt$ により2次元の位相空間を作り軌道を描かせる(図 3.11(b))。定常状態において数十~数百の刺激周期にわたって重ねられた軌道は2次元アトラクタと呼ばれ、完全な周期振動の場合はすべての軌道は完全に重なり閉曲線を形づくる。また、非周期振動の場合は大きさの異なった軌道が幾重にも重なり2次元位相空間を埋め尽くし、特にストレンジ・アトラクタと呼ばれる。しかしながら、

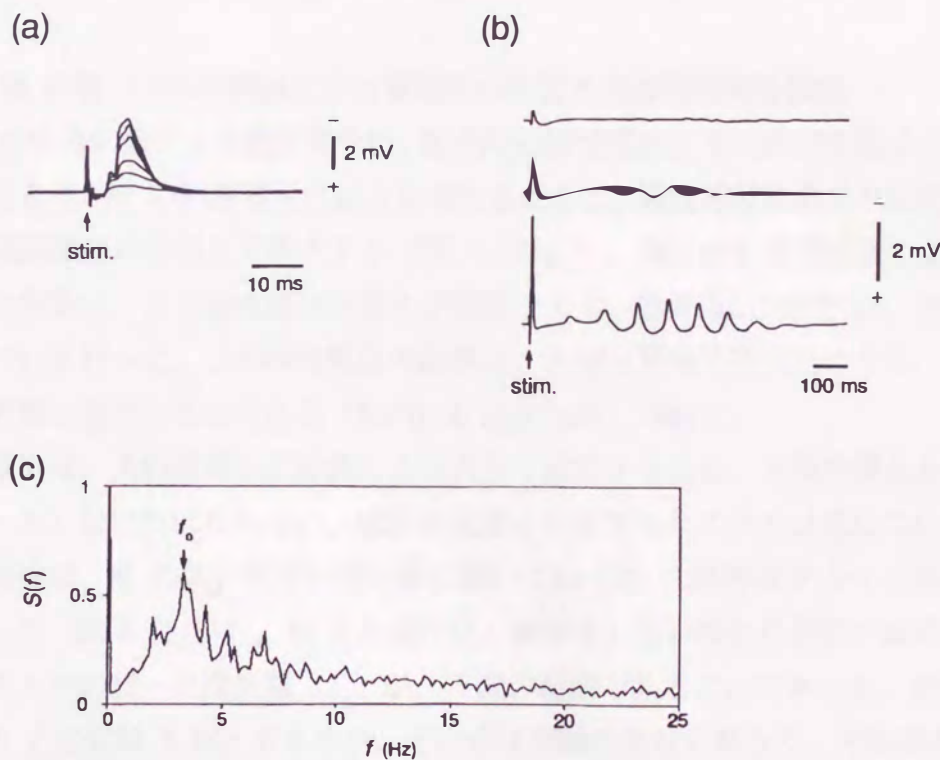


図 3.12 単一の内側毛帯刺激に対する体性感覚皮質の電場電位応答。

(a) 20 回の平均。誘発電位の負の成分は刺激の増加に伴い増大する。(b) 20 回の平均。(a)の応答の後に生じたスピンドル波。スピンドル波の周波数は 10Hz。(c) 自発性の電場電位振動のパワースペクトル。 $f_0=3.3\text{Hz}$ 。
[Ishizuka & Hayashi, 1996]

非周期振動がカオスかどうかの判定は残念ながらこのアトラクタを示しただけでは十分ではない。

この2つの時系列信号を刺激した時刻からある時間 (T_s) 遅れた時刻でストロボ的にサンプルすると刺激周期でサンプルした離散化したデータ系列が得られる。また、2次元位相空間上の軌道では線状のポアンカレ断面 (図 1(b)において点で表された集合) が得られる。この2次元のポアンカレ断面の状態点 ($V, dV/dt$) の時間発展を V について見たものが図 3.11(c)であり dV/dt について見たものが図 3.11(d)で、1次元ストロボ写像と呼ばれる。図 3.11の中に付けられた番号は、ストロボ的にサンプルされた離散データの順番を示している。周期振動の場合は、この1次元ストロボ写像が点となるが、カオス振動の場合は不可逆的な関数となり、かつ45度の補助線との交点である固定点の傾きの絶対値が1よりも大きくなければならない。我々は、電場電位の振動がカオスであるという判定の最大の指標としてこの1次元ストロボ写像を使用した。

この他に、スペクトル解析をおこない、リアプノフ指数を求めた。

3-3-2. MLの単一パルス刺激による電場電位応答と自発電場電位振動

MLの単発刺激による誘発電位は、短潜時の陽性電位とそれに引き続く大きな陰性電位とからなる。MLの刺激電流の強さを増大させると、陽性部分はあまり変化が無く陰性部分が電流強度に依存して増大する (図 3.12(a))。後に示す連続刺激による誘発電位の様々な変動は、この陰性部分の変化が顕著なので、誘発電位の解析は、主にこの陰性部分について行った。この陰性電位の起源は、大脳皮質の局所回路のうち、大脳皮質表在性の興奮に基づくものである (Morin & Steriade, 1981)。

誘発電位は、大脳皮質の活動性により大きく変化するため、大脳皮質をある状態にコントロールしなければならない。麻酔の深度を判定するため次の2点について考慮した。第1の条件は、MLの強い単発刺激の後に続いて約10Hzの紡錘波が5-6回誘発されることであった (図 3.12(b))。第2の条件は、刺激をしない時の自発性大脳皮質電場電位のスペクトルのピーク周波数 (f_0) が、 δ 波の範囲であることであった。図 3.12(c)に見られる f_0 の値は3.3Hzであるが、その値は実験のたびに異なり、平均周波数は 3.30 ± 0.54 (n=71) であった。

3-3-3. 長い連続した周期刺激による誘発電位のゆらぎ

図 3.13に示されるように、MLを7.8Hzの刺激周波数 (f_i) で83秒間周期刺激すると、刺激直後は誘発電位は抑制されるが、約50刺激の後は、比較的安定した増強された陰性波の応答が得られる。約50-300刺激の間の誘発電位は不規則な応答を示す。約300-550刺激の間の誘発電位は、刺激が2回に対して1回の誘発電位ができる1:2位相同

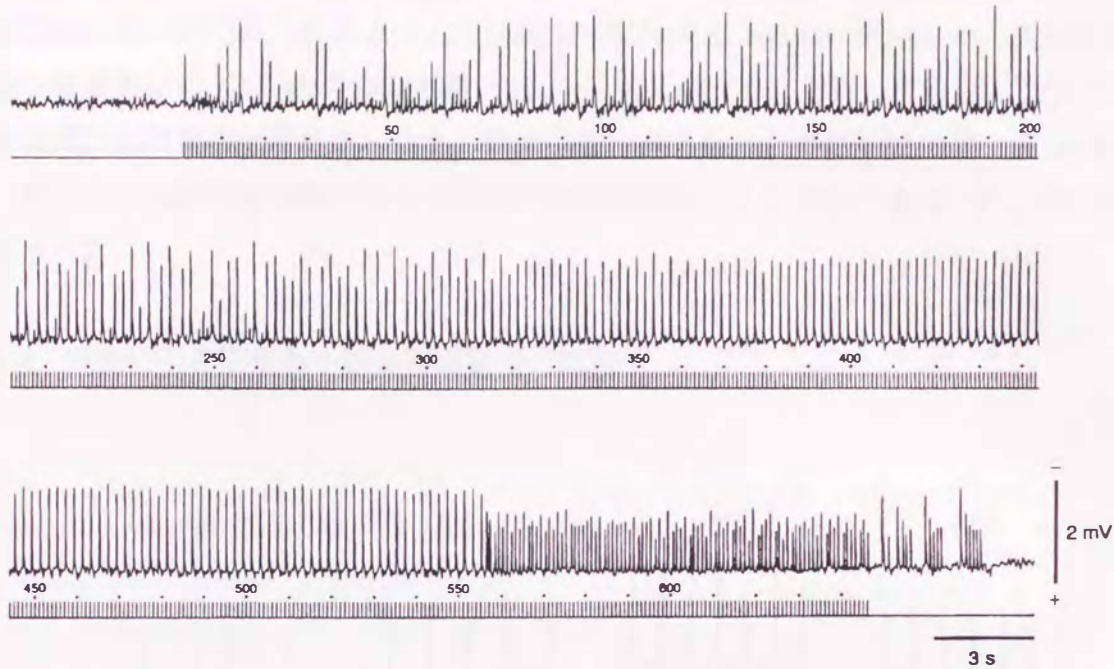


図 3.13 長く続く ML の周期刺激に対する体性感覚皮質の電場電位応答.

麻酔はペントバルビタール. ML 刺激の周波数は 7.8Hz. 応答は刺激直後に抑制されるが、50 番目の刺激パルスあたりから安定な応答が引き起こされる. 応答パターンは時間と共に変化する. 不規則応答→1:2 引き込み(300-550 番目)→1:1 引き込み(560 番以降). 周期刺激する前の自発性電場電位振動は δ リズム(2.8Hz)が優位であるが、刺激直後の振動は α リズム(8.6Hz)が優位である. [Ishizuka & Hayashi, 1996]

期応答が生じる. 約 560 から最後の刺激までの誘発電位応答は、刺激が 1 回に対して 1 回の誘発電位がでるがその応答は不規則である. このように最初の過渡応答を除いた ML の長い周期刺激による誘発電位の応答様式は、不規則な応答と 1:2 引き込み応答と 1:1 の不規則応答の 3 つに分類する事ができる. 一定の周波数で連続刺激しているのに何故、誘発電位の応答様式が変化するのであろうか?

ML を連続刺激する前の自発電場電位のスペクトルのピークは δ 波を表す 2.8Hz を示しているが、ML の連続刺激が終わった後の自発電場電位のスペクトル・ピークは α 波を表す 8.6Hz を示す. この事実は、大脳皮質の活動状態を表す自発電場電位のリズムが末梢からの入力である ML の連続刺激によって変化を受けたためと考えられる. すなわち、ML の周期刺激の最後の頃に見られる誘発電場電位の不規則な 1:1 応答は、 f_1/f_0 が 1 近くの値で相互作用した結果であると推論される.

周期刺激による大脳皮質の誘発電場電位を定量的に解析するために次のような実験

手順と解析パラメータの決定を行った。まず、最初の過渡応答をのぞき、ほぼ定常的な1種類の応答様式が得られるように周期刺激の刺激数を300回に限定した。大脳皮質の自発性電場電位の f_0 はMLの周期刺激の前20秒をスペクトル解析して決定し、 f_i/f_0 により刺激周波数は規格化された。また、刺激強度は与えられた刺激電流の値 (I) とMLの単一刺激による誘発電場電位が出る閾値の刺激電流値 (I_{th}) の比である I/I_{th} により規格化された。

3-3-4. 刺激に引き込まれた誘発電場電位の応答

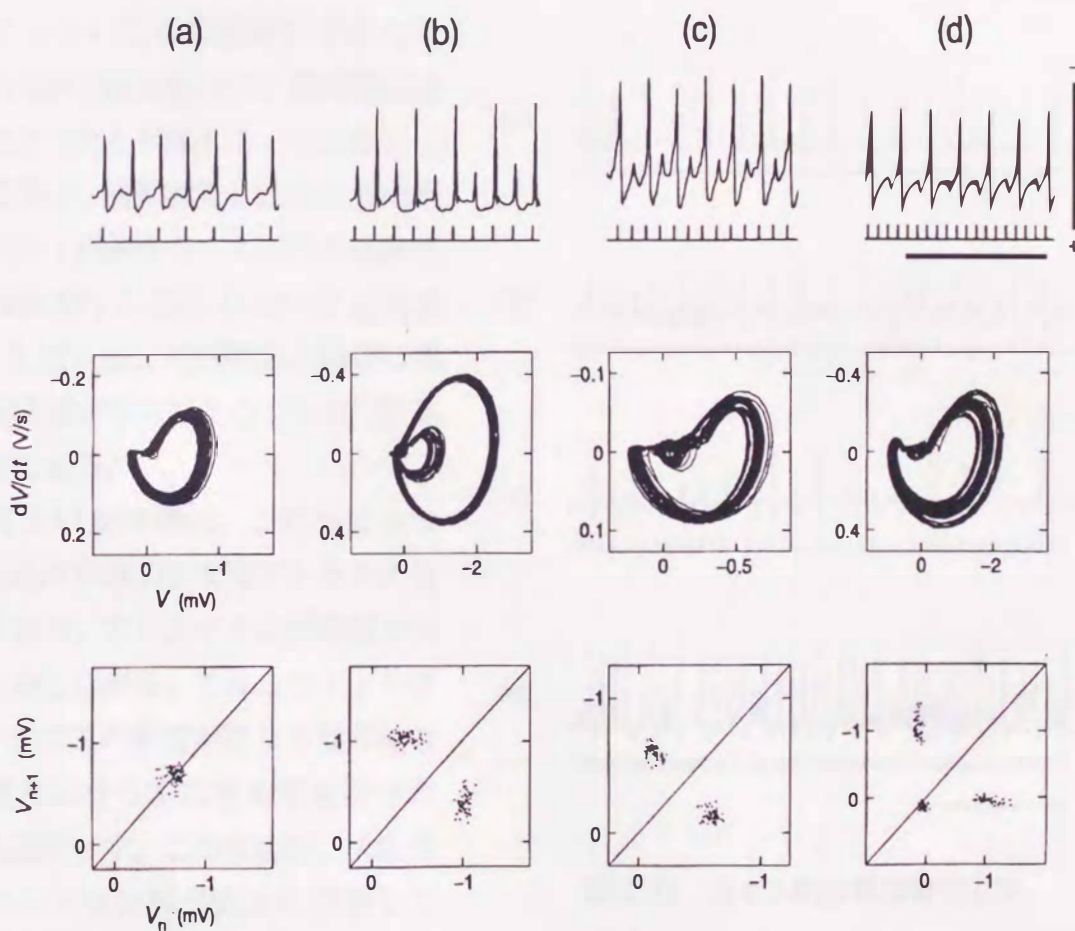


図3.14 刺激に引き込まれた体性感覚皮質の電場電位応答.

上段は応答波形. 中段と下段はそれぞれ2次元アトラクタと1次元ストロボ写像. (a) 1:1 引き込み. (b) 2:2 引き込み. (c) 1:2 引き込み. (d) 1:3 引き込み. $T_s=14ms$. 横棒は1s. 縦棒は(a)に対しては2mV, (b)と(d)に対しては4mV, (c)に対しては1mV. [Ishizuka & Hayashi, 1996]

図 3.14 は、ML の周期刺激が m 回毎に誘発電場電位の応答が n 回起きる、 $n:m$ の引き込み応答の波形と 2 次元位相空間におけるアトラクタと 1 次元ストロボ写像を示す。刺激強度 I/I_{th} が 1.87 で刺激周波数 f_i/f_0 が 1.43 の時、図 3.14(a) に示すように周期刺激 1 回毎に誘発電場電位が 1 回起きる 1:1 引き込み応答が生じる。周期刺激によって振幅の異なる電場電位応答が起きた時、誘発電場電位が起きたという判定は、小さい電場電位応答がいちばん大きな電場電位の振幅の約 30%以上の大きさを示した場合、電場電位応答とする。例えば、図 3.14(b) ($I/I_{th}=3.18, f_i/f_0=1.93$) に示されるように、小さい電場電位の振幅が大きなものの約 35%である場合、小さな応答も電場電位と判定し小さな応答と大きな応答が交互に起きる、2:2 の引き込み応答とする。その一方、図 3.14(c)

($I/I_{th}=1.87, f_i/f_0=2.86$) に示されるように小さい応答の振幅が大きなものの約 23%である場合は、電場電位は起きなかったと判定した。したがって、この応答は、周期刺激 2 回毎に電場電位応答が 1 回起きる 1:2 の引き込み応答と判定される。図 3.14(d) ($I/I_{th}=1.8, f_i/f_0=5.29$) は、周期刺激 3 回毎に電場電位応答が 1 回起きる 1:3 の引き込み応答である。

図 3.14 の中段は、これらの 4 つの引き込み応答の 2 次元アトラクタを示しており、アトラクタは閉曲線を示す。しかしながら、これらのアトラクタは、すべての軌道が重なる理想的な閉曲線とはならずにある幅を持った周期軌道を示す。この原因は、大脳皮質のニューロン群が完全に同期していないために局所的神経回路が本質的にもつ確率論的ゆらぎに起因するのであろう。図 3.14 の下段は、4 つの引き込み応答の 1 次元ストロボ写像を示している。刺激毎に $T_s=14ms$ でサンプルされた電場電位は、図 3.14(a) に示す 1:1 引き込み応答においては、対

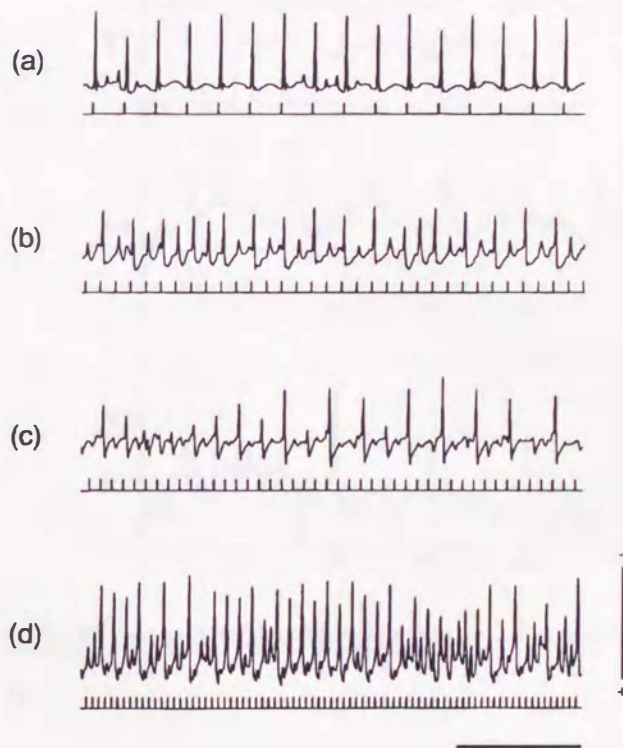


図 3.15 カオス的な電場電位応答.

(a) 1:1 と 2:2 引き込みの間の領域. (b) 1:1 と 1:2 引き込みの間の領域. (c) 1:2 と 1:3 引き込みの間の領域. (d) 2 種類の引き込みの単純な混合には思われない. 横棒は 1s. 縦棒は(a)と(c)に対しては 4 mV, (b)に対しては 2mV, (d)に対しては 1mV. [Ishizuka & Hayashi, 1996]

角線上に安定な固定点の回りに集まる。また、図 3.14(b)と(c)に示す 2:2 引き込み応答と 1:2 引き込み応答では、 $T_s=14\text{ms}$ でサンプルされた電場電位は、対角線に対称な 2 つの点の集まりを示す。また、図 3.14(d)に示す 1:3 の引き込み応答では、 $T_s=16\text{ms}$ でサンプルされた電場電位は、3 つの点の集まりを示す。これらの 1 次元ストロボ写像の状態点の広がり、アトラクタと同様に電場電位の確率論的ゆらぎに起因すると考えられる。

3-3-5. 不規則な誘発電場電位の応答

MLの周期刺激による不規則な誘発電位の応答は次に示す4つに分類する事ができる。第1は、図3.15(a)に示すように($I/I_{th}=3.18$, $f_i/f_0=1.08$) 刺激が強い周期刺激の1:1引き込みとと2:2の引き込みの間の領域に見られる不規則な電場電位応答である。この応答は、1:1-引き込みと2:2-引き込みが不規則に現れ、ときどき紡錘波が現れる。第2は、図3.15(b)に示されるように($I/I_{th}=2.27$, $f_i/f_0=2.51$) 1:1-引き込みと1:2-引き込みの間の領域に見られる、電場電位の振幅が大きく揺らぐ1:1-引き込みと1:2-引き込みが不規則に生じる応答である。第3は、図3.15(c)に示されるように($I/I_{th}=1.8$, $f_i/f_0=4.58$) 1:2-引き込みと1:3引き込みの間の領域における、電場電位の振幅が揺らぐ1:2-引き込みと1:3引き込みが不規則に生じる応答である。第4は、図

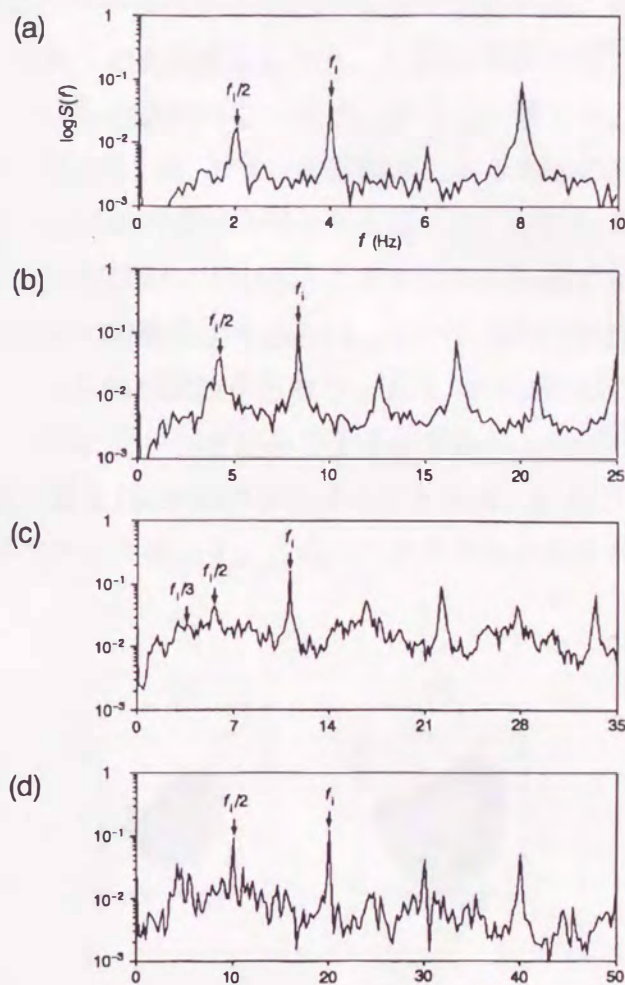


図 3.16 カオス的電場電位応答のパワースペクトル.

図 3.15(a)-(d)のカオス応答と対応する。各々のスペクトルは 2-5 回の平均。(a) 1:1 と 2:2 引き込みとの混合。 $f_1=4\text{Hz}$ 。(b) 1:1 と 1:2 引き込みとの混合。 $f_1=8.3\text{Hz}$ 。(c) 1:2 と 1:3 引き込みとの混合。幅広いスペクトルは応答が非常に不規則であることを示す。 $f_1=11.1\text{Hz}$ 。(d) $f_1/4$ のピークもあり、幅広いスペクトルを持つ。 $f_1=20\text{Hz}$ 。 [Ishizuka & Hayashi, 1996]

3. 15(d)に示されるように刺激強度 I/I_{th} が2. 27, 刺激周波数比 f_i/f_0 が5. 12の時、電場電位の振幅が大きく揺らぐ1:1-引き込みと1:2-引き込みと1:3-引き込みが不規則に生じる応答である。

図 3. 15 における4つの不規則な応答のパワースペクトルが図 3. 16 に示される。図 3. 16(a)のパワースペクトルは、 f_i , $f_i/2$ とそれらの高調波からなる。 f_i は ML 刺激の周波数なので、これらのスペクトル・ピークは1:1-引き込みと2:2-引き込みとに一致する。このスペクトルの $2f_i$ の周波数成分が大きい理由は、ML の強い周期刺激により 8Hz の紡錘波が間欠的に出現するためである。図 3. 16(b)のパワースペクトルは、 f_i , $f_i/2$ とそれらの高調波からなり、 $f_i/2$ 付近のスペクトルが広がっている。このスペクトルは1:1-引き込みと1:2引き込みとの間の不規則な応答の特徴をよくあらわしている。図 3. 16(c)のパワースペクトルは、 f_i , $f_i/2$, $f_i/3$ とそれらの高調波からなり、 $f_i/2$ を中心にしてかなり広いスペクトルを示す。このスペクトルは1:1-引き込みと1:3引き込みとの間の不規則な応答の特徴をよくあらわしている。図 3. 16(d)のパワースペクトルは、 f_i , $f_i/2$, $f_i/4$ とそれらの高調波からなり、幅広いスペクトルを示す。このスペクトルは不規則な

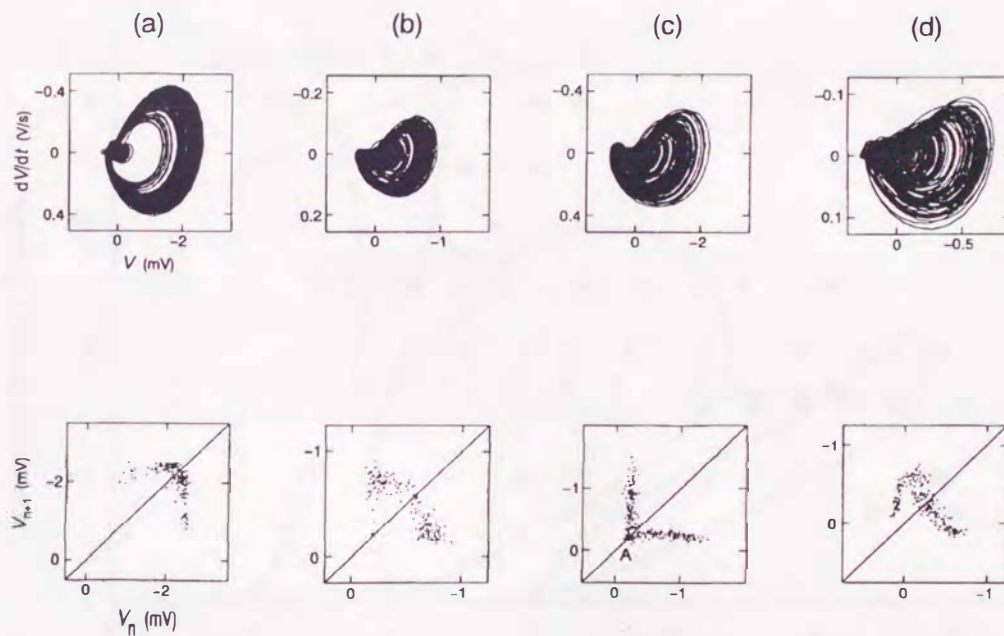


図3.17 カオス応答の2次元アトラクタと1次元ストロボ画像.

図 3. 15(a)-(d)のカオス応答と対応する。これらのアトラクタは見かけ上区別しづらいが、ストロボ画像は明らかに異なる。(a), (b), (d)における画像は固定点での傾きが-1より負であり、不可逆関数となる。(c)の画像は多分2つの枝からなり、間欠性カオスの特徴を表している。 [Ishizuka & Hayashi, 1996]

応答をよく特徴づけている。

図 3.17 は、図 3.15 に示された不規則な応答から 2 次元位相空間 ($V(t), dV(t)/dt$) 上に再構築されたアトラクタと 1 次元ストロボ写像を示す。これらの 4 つのアトラクタは、幅広く広がっており、図 3.17(b), (c), (d) のストレンジ・アトラクタは見かけ上は区別がつかない。

図 3.15(a)-(d) の不規則な応答の 1 次元ストロボ写像が図 3.17(a)-(d) 下段に示される。ストロボ写像の写像関数は、電場電位が本質的にもつゆらぎによりある厚みを持つけれども不可逆関数を示す。これは、電場電位の応答の不規則さが決定論的な法則に従っていることと、初期値の鋭敏さをもつことを示している。図 3.17(a), (b), (d) における固定点、すなわち写像関数と対角線との交点は、固定点での写像関数の傾きが -1 よりも小さくなるので不安定になる。よって、1 次元ストロボマップ上の軌道は不安定固定点から遠ざかる。しかしながら、マップが不可逆性を伴った非線形なために、遠ざかった軌道は数回繰り返した後に再び固定点近くのどこかに戻ってくる、そして、軌道は再

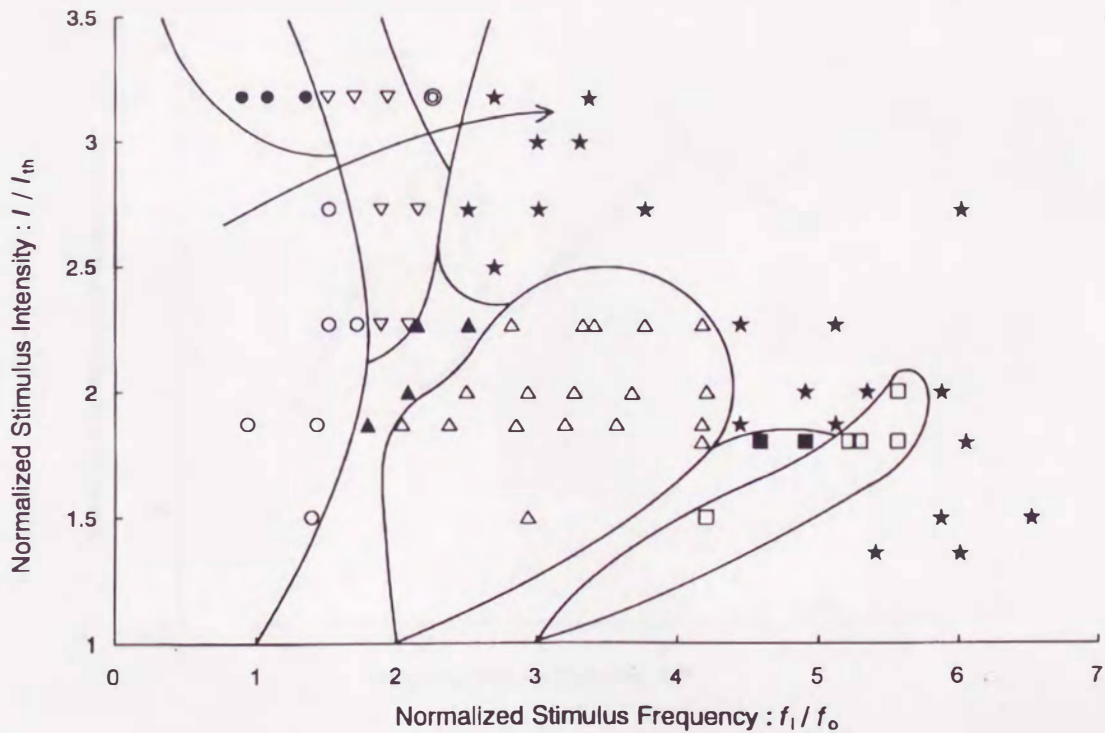


図 3.18 ML の周期刺激に対する体性感覚皮質の電場電位応答の相図。

白抜きの記号で示される領域は引き込み応答。塗りつぶしの記号で示される領域はカオス応答。矢印は 1:1 引き込みから周期倍分岐してカオスへ至るルートを示す。 [Ishizuka & Hayashi, 1996]

び固定点から遠ざかる。結局、軌道はマップのあらゆる所をさまようことになる。不安定固定点を持った写像関数の不可逆性は、MLの周期刺激に対する体性感覚大脳皮質のカオス的応答の疑いのようなない証拠である。図3.17(c)の1次元ストロボ写像は多分2つの枝からなるであろう。写像上の軌道は下の枝に沿って対角線に近づき、点Aに向かってゆっくり動く。それから、軌道は上の枝に沿って急速に対角線から離れ、下の枝へ飛び移る。この軌道の不規則な動きは、代表的な間欠性カオスの性質を示している。

3-3-6. 誘発電場電位応答の相図

MLの周期刺激に対する体性感覚大脳皮質の誘発電場電位応答の相図が図3.18に示される。制御パラメータは、ML刺激に使われる電流パルスの規格化された刺激強度 I/I_{th} と刺激周波数 f_i/f_0 である。大きな電流パルスはより多くのML線維を興奮させ、その結果、より多くの同期したインパルスが視床-大脳皮質の神経回路網へ入力されることとなる。

○と▽と△と□の記号が付けられた領域の電場電位応答は周期的であり、図

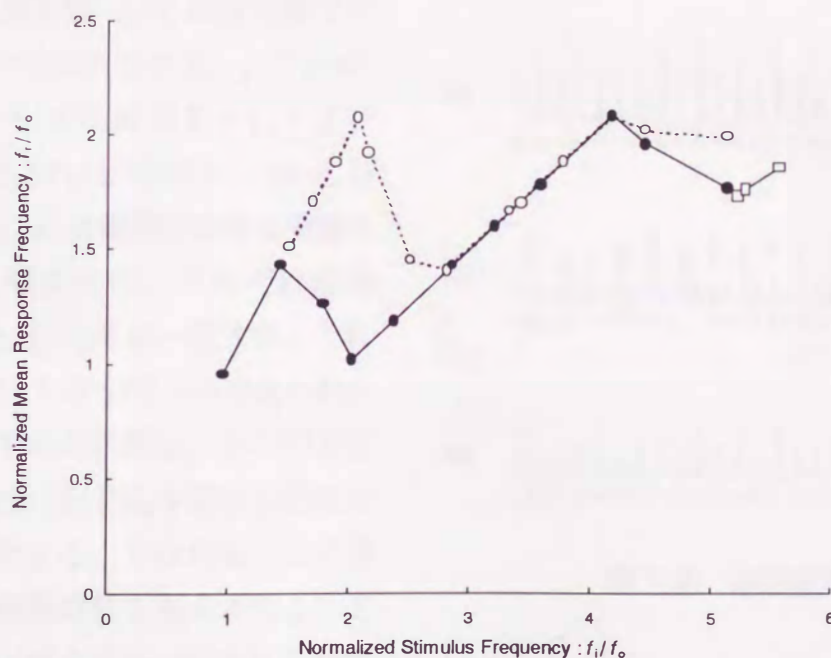


図3.19 電場電位応答の入出力関係.

右上がりの直線部分は引き込み領域。平均応答周波数は2つの引き込み領域の間の遷移領域で突然減少する。カオス応答はこの遷移領域で生じる。□: $I/I_{th}=1.8$, ●: $I/I_{th}=1.87$, ○: $I/I_{th}=2.27$.
[Ishizuka & Hayashi, 1996]

3. 14(a), (b), (c), (d)に示されるように、それぞれ1:1-, 2:2-, 1:2-, 1:3-引き込み応答に対応する。●と▲と■の記号が付けられた2つの引き込み領域間の電場電位応答は不規則であり、カオスの応答が起きる。これらのカオスの応答は、図 3. 15(a), (b), (c)に示されるように2種類の引き込み応答の混ざり合ったものである。★が付けられた領域の電場電位応答は図 3. 15(d)に示されるように2種類の引き込み応答の単純な混合ではない。すべての種類のカオスの応答は、図 3. 17に示されるように、不可逆な1次元ストロボ写像によって特徴づけされる。

周期倍分岐が矢印に沿って観察できる。周期倍分岐の詳細は3-3-8節で述べる。

3-3-7. 誘発電場電位の応答周波数

図 3. 19は、自発電場電位のピーク周波数 f_0 で規格化された ML 刺激の周波数 f_i と平均反応周波数 f_r との関係を表している。規格化された反応周波数 f_r/f_0 は、刺激強度 I/I_{th} が 2.27 の時、2.08 以下の周波数範囲においては規格化された刺激周波数 f_i/f_0 に正比例する（破線でつながれた白丸）。これは、1:1-, 2:2-引き込みをあらわしている。規格化された周波数が 2.04-4.17 と 5.21-5.56 の範囲における実線の曲線の直線部分は、それぞれ直線 $f_r=f_i/2$ と $f_r=f_i/3$ に一致する。これらは、1:2-, 1:3-引き込みをあらわしている。平均周波数は、ある引き込み領域と他の引き込み領域との境目で突然変化する。すなわち、この領域では刺激周波数を増大させると応答周波数が減少する（引き込み領域では増大する）。不規則応答とカオス応答がこの移行領域に起きる。

3-3-8. カオス応答の周期倍分岐

図 3. 18 の矢印に沿って刺激周波数が増大すると、図 3. 20 に示すよう

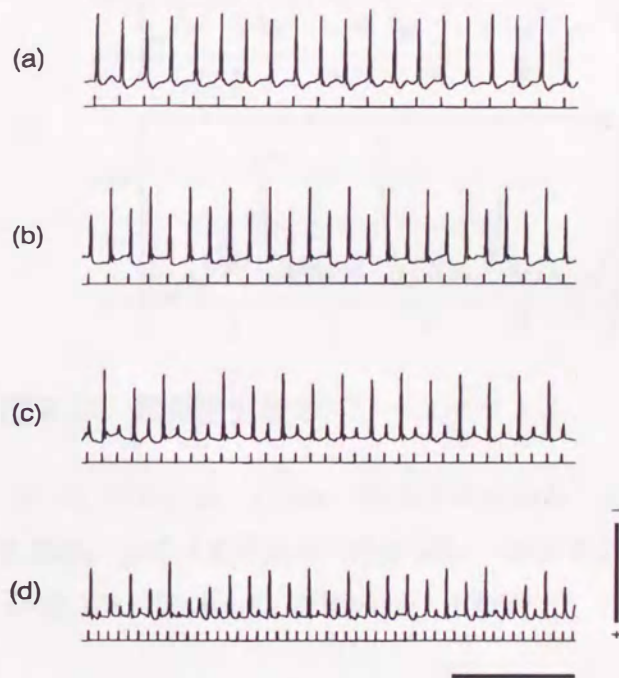


図 3.20 周期倍分岐.

図 3. 18 の相図に矢印で示したルートで観察された応答波形. (a)1:1 引き込み. (b)2:2 引き込み. (c)2:4 引き込み. (d)カオス. 横棒は 1s. 縦棒は (a)に対して 2mV で, (b)と(c)と(d)に対しては 4mV. [Ishizuka & Hayashi, 1996]

に 1:1-引き込み (周期 1)、2:2-引き込み (周期 2)、2:4-引き込み (周期 4) とカオス応答が生じる。図 3.20(b) と (c) に示される 2:2-引き込みと 2:4-引き込みは、それぞれ 2 つの異なった大きさの電場電位が 2 回と 4 回の刺激パルス毎におきる。

図 3.21 は、図 3.20 に示された電場電位応答のパワースペクトルである。図 3.21(a) のパワースペクトルは ML の刺激周波数 f_i と一致したピークとその高調波を示すので、この応答は 1:1-引き込みである。図 3.21(b) にみられる f_i と $f_i/2$ の周波数成分とそれらの高調波は、2:2-引き込みをよく特徴づけている、また図 3.21(c) にみられる f_i , $f_i/2$, $f_i/4$ の周波数成分は、2:4-引き込みの特徴をよくあらわしている。図 3.21(d) にみられる幅広いスペクトルは、カオス応答をよく特徴づけている。

図 3.22 は、図 3.20 に示された応答から構築された 2 次元アトラクタを示す。1:1-, 2:2-, 2:4-引き込みに対応するアトラクタはある厚みは持っているが閉曲線となる (図 3.22(a), (b), (c))。カオス応答の不規則な軌道の集まりは、図 3.22(d) に示されるようにストレンジ・アトラクタを形作る。

図 3.22(e)-(h) は、図 3.20(a)-(d) に示す応答の 1 次元ストロボ写像を示す。刺激パルスが加えられた 14ms 後にサンプルされた電場電位の時系列は、図 3.22(e) では対角線上の安定固定点に 1 つの集団を形成し、図 3.22(f) では 2 つの集団を示し、図 3.22(g) では 4 つの集団を作る。これらのストロボ写像はこれらの引き込み応答が周期 1, 2, 4 であることをよく特徴づけている。例えば、2:4 引き込み応答の場合は、サンプルされた電場電位は図 3.22(g) に示されるように矢印で示された順番に従って 4 つの集団の間を移動する。カオス応答の場合は、図 3.22(h) に示されるように不安定固定点をもった不

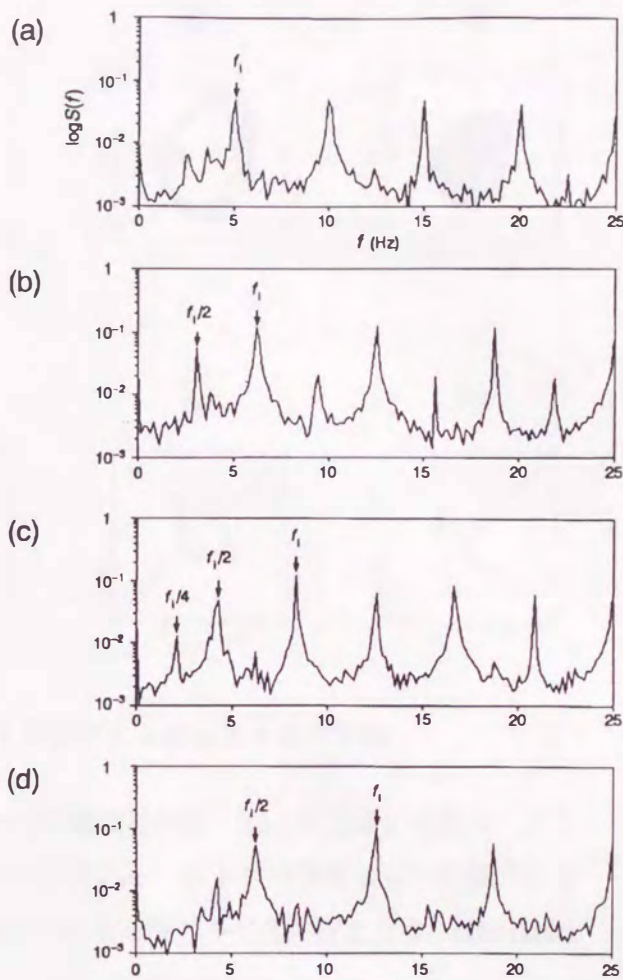


図 3.21 周期倍分岐のパワースペクトル。

(a) 1:1 引き込み. $f_i=5\text{Hz}$. (b) 2:2 引き込み. $f_i=6.25\text{Hz}$. (c) 2:4 引き込み. $f_i=8.33\text{Hz}$. (d) カオス. $f_i=12.5\text{Hz}$. [Ishizuka & Hayashi, 1996]

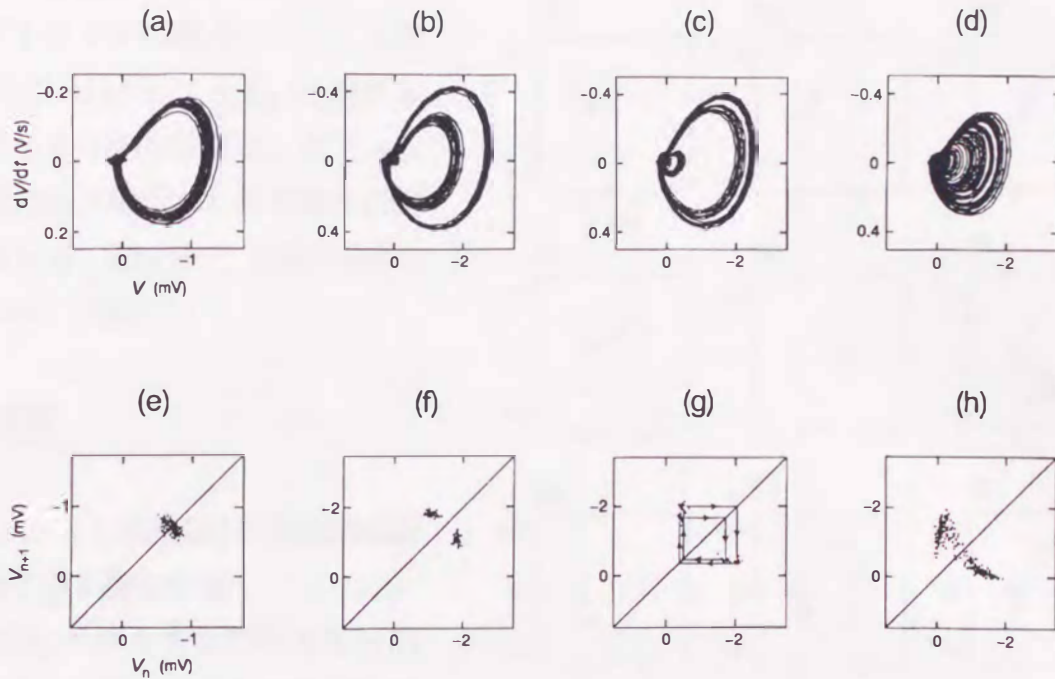


図3.22 周期倍分岐のアトラクタと1次元ストロボ写像.

(a), (e) 1:1 引き込み. ストロボ写像は一つの集団となる. (b), (f) 2:2 引き込み. ストロボ写像は2つの集団となる. (c), (g) 2:4 引き込み. ストロボ写像は4つの集団となる. (d), (h) カオス. ストロボ写像は不安定固定点を持つ不可逆関数となる. [Ishizuka & Hayashi, 1996]

可逆な写像関数を示す。

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

図3.23は、図3.22(d)のストレージアトラクタのストロボ的ポアンカレ断面を示す。図3.23(j)に示されるように刺激からのサンプリング時間 T_s が8ms から26ms まで変えられる。図3.23(a)-(i)は、 T_s を増加させた時のアトラクタの断面である。断面は線状の形をしており、その形は T_s に依存して変わる。その断面は、図3.23(a)-(d)に示されるように最初のうち (8-14ms) 引き伸ばされ、つぎに図3.23(e)-(i)のように折り畳まれて縮む (17-26ms)、なぜならばカオス軌道は位相空間の有限な空間に閉じこめられるからである。したがって、各々の断面上の状態点は、引き伸ばしと折り畳み過程により混合され、初期の隣接した点の間の相関は時間と共に減少する。別の表現をすれば、決定論的な非線形系における初期状態の情報は時間と共に急激に失われる。引き伸ばし過程は、最大リアプノフ指数として定量化される。Wolf のアルゴリズム [Wolf et al., 1985]

を使って計算された、このストレンジ・アトラクタの最大リアプノフ指数は 31.2 bits/s である。不規則な振動のカオス的な性質は、ポアンカレ断面の引き伸ばしと折り畳みに起因する [e.g. Schuster, 1988; Baker & Gollub, 1990]。

3-4. 考察

3-4-1. ラット海馬CA3の苔状繊維刺激に対する多様な応答

GABA_A が仲介する抑制を部分的に抑えると、海馬スライスの CA3 領域は同期化バースト放電を始める。錐体細胞の同期化した活動電位が数回生じると、細胞体の電位は同期化して過分極する。これは放電に伴って Ca²⁺ が細胞内に流入し、Ca²⁺ 依存性の K⁺ チャンネルが活性化されるためである。また、局所回路の GABA_B 関連のゆっくりした抑制も過分極に関与する。この過分極反応は放電を妨げることになるので、バースト放電を作ることになる。放電が停止すると細胞内の Ca²⁺ 濃度が下がり、Ca²⁺ 依存性 K⁺ チャンネルが不活性化する。従って、膜電位は次第に脱分極して次のバースト放電が生じる。苔状線維からの入力に対しては、この同期化した過分極反応は相対不応期的役割を果し、シナプス電位に対してどの程度のバーストを起こすかを定める一つの要因になる。つまり、個々の錐体細胞が過分極を起こしているため、苔状線維からの入力で発火する錐体細胞の数が減り、また、個々の活動

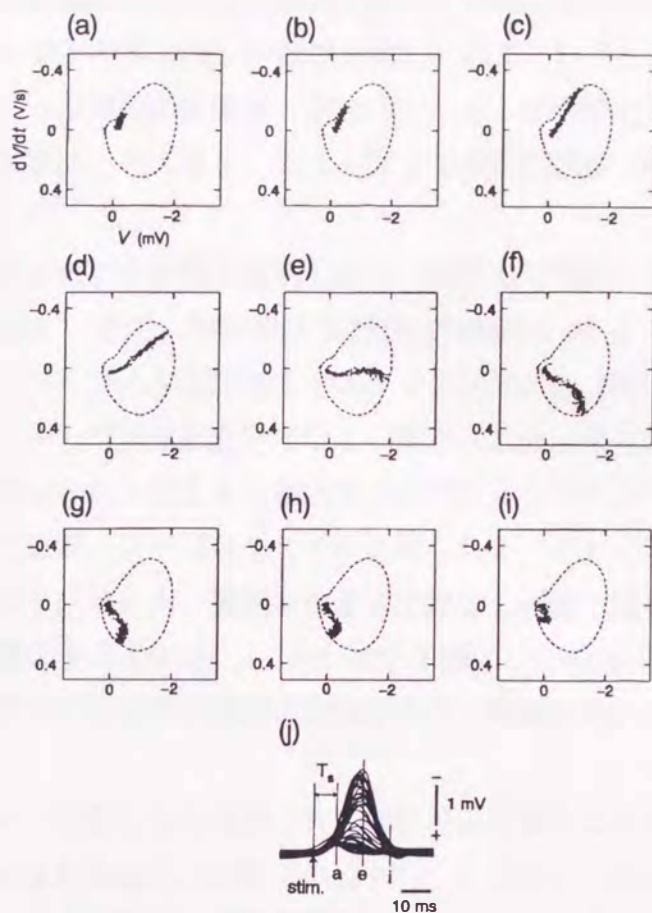


図 3.23 カオス応答のアトラクタのポアンカレ断面と引き伸ばしと折りたたみ

(a)-(i) T_s を増加させた時のカオス応答(図 3.20(d))の 2 次元アトラクタ(図 3.22(d))のストロボ的ポアンカレ断面。断面は線状の形をしており、その形は T_s に依存して変わる。(a)-(d) 断面は引き伸ばされる。 $T_s = 8, 9, 11, 14$ ms。(e)-(i) 断面は、折り畳まれて縮む。 $T_s = 17, 20, 23, 24, 26$ ms。(j) 50 回重ねられたカオス応答。刺激からの時間 a, e, i は、それぞれ上に示された断面(a), (e), (i) に対応する。 [Ishizuka & Hayashi, 1996]

電位の振幅や潜時もバラつき、電場電位の振幅が小さくなるのである。同期しているといっても、それは個々の錐体細胞のバースト放電の時期がほぼ一致しているということであり、空間的にコヒーレントなニューロン集団の活動が一個のニューロンの活動と同じだという意味ではない。電場電位の変動は、あくまで、ニューロンの集団的活動の時間的変動を意味しているのである。

これまで多くの研究者が脳におけるカオスの活動を証明しようと挑戦してきた。例えば、ヒトの脳波の α 波 [Soong & Stuart, 1989]、睡眠中の δ 波 [Babloyantz et al., 1985; Roeschke & Aldenhoff, 1991]、てんかん脳波 [Babloyantz & Destexhe, 1986; Frank et al., 1990] の相関次元が小さくそして非整数を示すことが推定された。また、ラット海馬スライスの Fe^{2+} に誘発されるけいれん様活動の相関次元が低次元を示すことが推定された [Koch et al., 1992]。ところが、ローパスフィルタを通したホワイトノイズ信号の相関次元の推定でも低次元を示すことから、脳波はカオスではなく相関の残った確率的ノイズであると主張する人達があらわれた [Theiler, 1986; Osborne & Provenzale, 1989]。このように、次元推定には未だに議論の余地があり、相関次元の結果の解釈は難しい。

相関次元の他に、脳波の最大リアプノフ指数もまた推定され、指数が正になることが示された [Babloyantz et al., 1986; Soong & Stuart, 1989; Frank et al., 1990; Fell et al., 1993]。しかし、測定できるデータは有限長、有限精度であり、ノイズを含んでいるので、リアプノフ指数の推定結果の解釈もまた難しい。

結局、脳の観測データから推定された低い非整数の相関次元と正の最大リアプノフ指数は脳にカオスが存在するという決定的な証拠にはならなかった。

海馬の錐体細胞間の興奮性あるいは抑制性シナプス結合強度は大脳皮質や末梢などからの入力により調節されると考えられている。これは脳における学習の有力な仮説である。学習が進むことにより錐体細胞間の興奮性シナプス結合が増大するとすれば、これらのニューロン集団は同期化し電場電位のバースト放電が生じるだろう。もしそうであれば、ニューロン集団の活動の自由度は減少し、その活動は決定的になろう。この自由度の減少はニューロン集団の活動のバリエティの減少を意味しない。神経回路網は非線形であるので、ニューロン集団は入力の強さや周波数に依存して複雑な多様な応答をすることが出来るのである。

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

この実験の麻酔状態での自発性大脳皮質電場電位すなわち局所脳波は、振幅の小さな約 3Hz の δ 波 (図 3.13 の刺激する前) をしめす。 δ 波の振幅が小さいので、電場電位に寄与するニューロン集団の同期化は比較的小さいと考えられる。一方、図 3.12(b) に

示されるように約 10Hz の紡錘波が ML の単一刺激により誘発される。視床一皮質回路網におけるこの刺激に誘発される α 帯域の紡錘波は、長い間研究されてきており [e. g., Bishop and O'Leary 1936; Chang 1950; Steriade et al. 1990]、視床ニューロンの内因的なリズム発生機構による振動であると考えられている [Steriade & Llinas 1988]。刺激誘発振動の振幅が自発性電場電位のそれよりも大きいので、紡錘波 ML の連続刺激の実験を計画した時、我々は最初にこの紡錘波振動と ML の周期刺激との間に相互作用が生じさまざまな非線形応答がおきると予想した。ところが、実際に ML の周期刺激をおこなうと図 3.13 に示されるように刺激後数十秒間は誘発電場電位が抑制され、その後、不規則応答、1:2-引き込み、1:1-引き込み応答がおきる。この抑制は、視床一皮質の紡錘波の主な機能的な効果である "gating function" と関係しているかもしれない (Lopes da Silva 1991)。つまり、紡錘波が起きている状態では、末梢から上がってくるシナプス入力に反応する視床のニューロンの興奮性は減少しているため、末梢入力は視床を通過して皮質へ到達できないであろう。ところが、連続した末梢入力は視床のニューロンを脱分極させることにより紡錘波が消失し、末梢入力を皮質へ送ることができる。この結果、末梢入力である周期的な ML 刺激と δ 帯域の電場電位との相互作用が生じるのであろう。

図 3.18 の相図の 2 つのパラメータの機能的な解釈は、次のようである。ひげの持続的なあるいは周期的な屈曲は、大脳皮質に向かう途中の求心線維や中継核ニューロンに反復した放電を引き起こす [Zucker & Welker, 1969; Shipley, 1974; Waite, 1973; Hellweg et al., 1977; Simons, 1978]。つまり、ヒゲの機械的な刺激中に生じる ML 線維の周期放電の周波数が f_i に相当する。この f_i を皮質の電場電位の基底状態をあらわすリズムの周波数 f_0 で規格化したものが横軸のパラメータである。これは、ヒゲの機械刺激が同じ強さであっても (f_i = 一定) 皮質の基底状態 f_0 が異なれば、 f_i/f_0 が変わり皮質の応答は異なった状態を示すことを表している。また、相図の縦軸は、興奮する ML 線維の数を表しており同時に機械的に刺激されたヒゲの本数に相当する。 f_i の範囲はヒゲの投射経路に観察される範囲であり、ラットが自然環境で受ける障害物によるヒゲへの刺激は複数のヒゲが同時にされると考えられるので、この相図に示される応答はヒゲへの自然刺激によって引き起こされる可能性が示唆される。

もし末梢感覚情報が大脳皮質の同期化した振動に埋め込まれているとしたら、皮質の同期化した応答の時間パターンの多彩さは末梢感覚情報の量と質に関係して、末梢の多彩な情報を表現するのに都合がよい。つまり、ある末梢感覚はそれに対応する皮質の応答パターン、つまりアトラクタに変換される。この変換されたアトラクタは、末梢からの刺激が無いときにも生じる可能性がある。つまり、視床一感覚皮質回路網に投射して

いる他の神経回路網に発生した同期化した振動が末梢入力の代わりとなり、感覚皮質にさまざまな同期化した振動パターンを発生するのである。他の神経回路網としては、pedunclopontine (PPT) and laterodorsal tegmental (LDT) ニューロン群 [Steriade, 1990a, b] や frontal cortex (FC) ニューロン群 [Llinás et al., 1991] が考えられる。REM 睡眠中に PPT や LDT ニューロンの放電頻度は 30Hz 前後のビートのやバースト的な増加を示すので、その振動と REM 睡眠中の皮質の β 範囲の振動とが干渉しこの論文に示されたような変化に富んだ同期化振動パターンを創り出す可能性がある。また、ヒトの聴覚の情報処理中に FC ニューロン群は 40Hz の同期化活動を示す [Llinás & Pare, 1991] ので、その振動と覚醒中の感覚皮質の β 波の振動とが相互作用してさまざまな同期化した振動パターンを生じさせる可能性もある。この仮説は、目を閉じて集中すると、我々が以前経験した感覚を現実のごとく呼び起こすことができたり、夢を見ている時の現実のような感覚を説明できるかもしれない。

塚田たちは、海馬の CA1 に観察される長期増強の大きさがシナプス入力される時間的なインパルスパターンに依存し、そして θ リズムに関係した同期化バースト放電が長期増強を促進することを見いだされた (Tsukada et al., 1994)。この促進が感覚皮質の標的神経回路網たとえば感覚皮質連合野に適用できるならば、感覚皮質の同期振動パターンに依存した連合野の神経回路網の可塑的な変化を引き起こすかもしれない。つまり、感覚皮質の反応パターンのちがいがそれを受け取る回路網によって長期増強の程度のちがいとして評価されるのである。このように皮質の同期振動パターンが感覚の記憶、統合などに関連しているという作業仮説は魅力的である。

この論文において、我々はヒゲの感覚に関わる機能的な神経回路網の応答が決定論的な法則に従っていて、その応答が多様な振動パターンを表すことを示した。特に、我々は麻酔下ではあるけれど ML の周期刺激による大脳皮質感覚野の電場電位の不規則応答が疑いなくカオスであるという複数の証拠を示した。カオスは一見でたらめで複雑な現象に見えるが、カオスは決定論的な法則に従っていて、ハッキリとした時間的内部構造を持っている、そして多様な性質、初期値の敏感性、制御可能性をもつ。カオスのダイナミックな揺らぎは本質的に確率論的ランダムノイズと異なる。しかしながら、皮質の電場電位には確率論的ランダムノイズに相当する高次元の揺らぎと低次元の決定論的な振動応答が共存し、刺激パラメータに依存して、カオスを含めたさまざまな振動パターンがあらわれる。我々は、一次感覚情報がこのようにノイズに強いダイナミックな振動構造に埋め込まれ、更なるプロセスにこれらの多様な振動パターンが使われる可能性があることを提唱したい。

3-5. 小括

1. 脳の神経回路網におけるカオスの活動の明確な証拠が得られた。
2. ラット海馬 CA3 スライスに 2mM ペニシリンと 8mM K^+ を含んだ細胞外液で灌流すると、ニューロン集団の自発的同期化バースト放電が生じる。この状態で、苔状線維を周期刺激し、CA3 領域の電場電位応答を調べた。
3. 引き込みとカオスの応答が刺激パラメータに依存して生じる。例えば、刺激の周波数を増大すると、1:1 引き込みは 1:2 引き込みを経由してカオスへと分岐する。
4. カオスの応答は幅広いスペクトル分布を持ち、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。Wolf のアルゴリズムによって推定されたストレンジアトラクタの最大リアプノフ指数は正である。
5. カオスの応答から得られた 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。
6. CA3 の中で空間的に離れた 4 点から同時記録した電場電位応答は、応答がカオス的である時でさえ空間的にはほぼ同期していた。
7. 内側毛帯 (ML) の周期刺激に対するラット体性感覚皮質の電場電位応答を調べた。皮質の電場電位応答性は麻酔の深さによって変わるので、麻酔の深さを一定にするために 2 つの基準を設けた。一つ目は ML の単一刺激によって紡錘波振動が生じることで、二つ目は自発的な電場電位振動 (脳波) の優位な周波数成分が δ 波の周波数帯域 (約 3 Hz) を持つことである。
8. 皮質の電場電位応答は、上の様な条件下で刺激パラメータに依存して引き込みやカオス応答を示した。2 次元位相空間 (V , dV/dt) 上のカオス応答の軌道は、ストレンジアトラクタを形成し、アトラクタのストロボ的断面は引き伸ばしと折りたたみ過程を示した。
9. カオス応答の 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した。パワースペクトルは引き込みやカオス応答をよく特徴づける。カオス応答の正の最大リアプノフ指数と低い非整数の相関次元は、上に示した証拠をさらに強める。
10. 我々はカオス応答を 4 つに分類した。これらすべてのカオス応答の 1 次元ストロボ写像は不可逆関数を示した。その中の一つのカオス応答は間欠性カオスの特徴を示した。刺激が比較的小さな所で周期刺激の周波数を変化させた場合、周期-カオス遷移順序が観察された。また、周期倍分岐が 1:1 引き込み領域からカオス応答領域へのルートに観察された。

第4章. 脳内自己刺激にみられるリズムのゆらぎ

4-1. はじめに

第3章で述べたように、多数のニューロンの同期化により自由度が減少した神経回路網の刺激応答特性は、決定論的ダイナミクスにより説明できることが分かった。しかしながら、それらの実験条件は人工的であり、実際に機能している脳が決定論的ダイナミクスに従って動作し、カオスを含めた非線形応答を示すかどうかは分からない。そこで、無麻酔自由行動下のラットの脳内自己刺激行動を取り上げて電場電位リズムとバー押しリズムを決定論的ダイナミクスの立場から解析する。

ラットが自らの辺縁系、中隔、後視床下部などを電気刺激できるようにしておくと、学習の結果、ラットは好んで刺激するようになる。これは脳内自己刺激と呼ばれており、1954年に Olds と Milner [Olds & Milner, 1954] によって発見された現象である。これは脳の中に動物の行動に対する報酬や動因などの心理学的制御機構が存在することを示

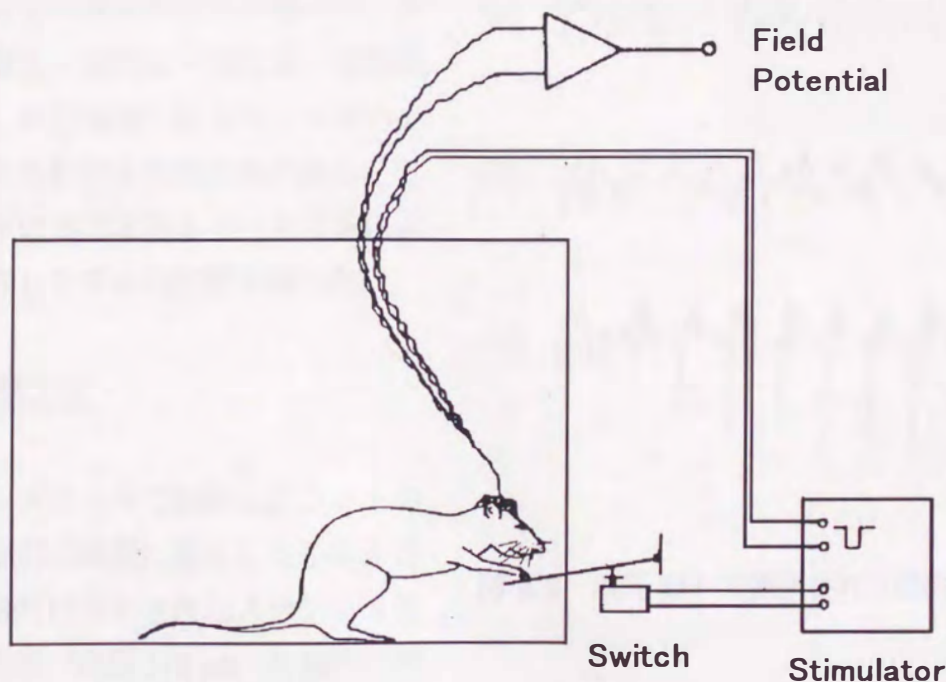


図4.1 脳内自己刺激の実験装置.

ラットがバーを押すと、刺激装置からパルス列刺激が海馬 CA3 に加えられる。また、海馬 CA1 領域から電場電位が記録される。

唆している。すなわち、自ら行った辺縁系などへの刺激が、報酬と満足感を与え、それに続く欲求を産み、再びバーを押してしまうというフィードバック回路ができてしまうのである。自己刺激の場所は、3-2 節で示したように同期化バーストが発生しやすい辺縁系の海馬 CA3 に選んだ。

自己刺激によるバースト放電については、1959 年に Porter ら [Porter et al., 1959] によって報告されているが、それ以来あまり報告がない。同期化したバースト放電は必ずしも報酬には関係していないという報告 [Bogacz et al., 1965] もあるが、その根拠は十分ではなく、むしろその当時、振動現象と海馬での情報処理の機能との関係にあまり関心が持たれなかったようである。従って、海馬の情報処理の機構と同期化したバースト放電との関係はまだ不明であるし、同期化の発現機序そのものについても、まだ不明な点が多い。そこで、自己刺激によって生じた海馬神経回路の誘発電場電位リズムの決定論的性質、および、繰り返し刺激による誘発リズムの性質の変化を調べた。また、感覚系—報酬系—動因系—運動系を含む、自己刺激行動のフィードバック制御系の動作を推察するために、この制御系の出力であるラット自身によるバー押しリズムの性質を調べた。

4-2. 実験方法

ネンブタールで麻酔したラットの頭部を脳固定装置に固定して手術を行い、先端だけ剥がされたステンレス製の双極電極（直径 170 μm ）を脳内に挿入し、電極とコネクタを歯科用レジンで頭蓋骨に固定した。電極の挿入位置は海馬 CA3 と CA1 である。手術後の回復に 1 週間程度かけ、その後実験を行った。実験のシステムは図 4.1 のよう

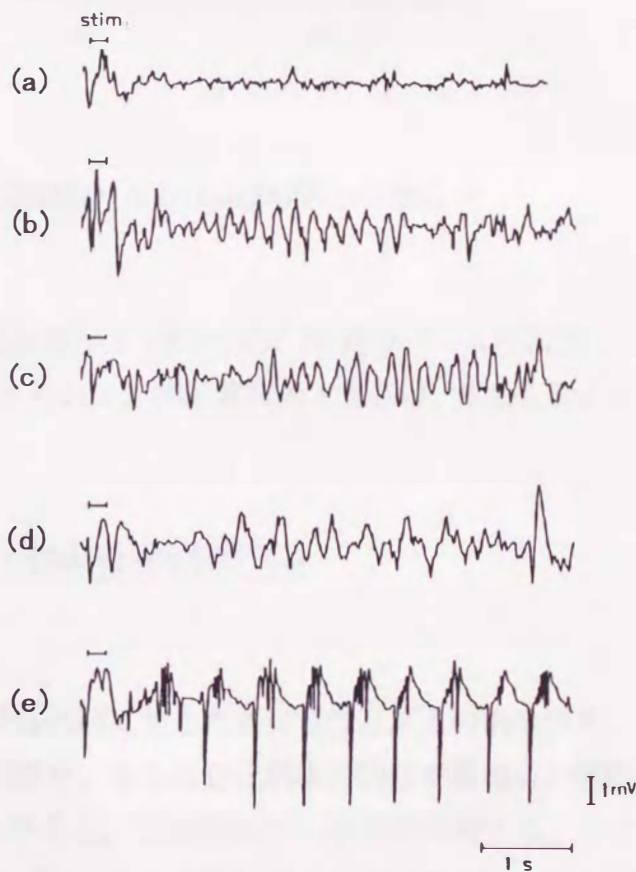


図 4.2 海馬 CA1 で観察される誘発電場電位リズム。

(a)バー押しを学習する前. (b)-(d)学習後, 自己刺激に誘発された小振幅リズム. (e)けいれん様リズム [Hayashi & Ishizuka, 1990, 1994].

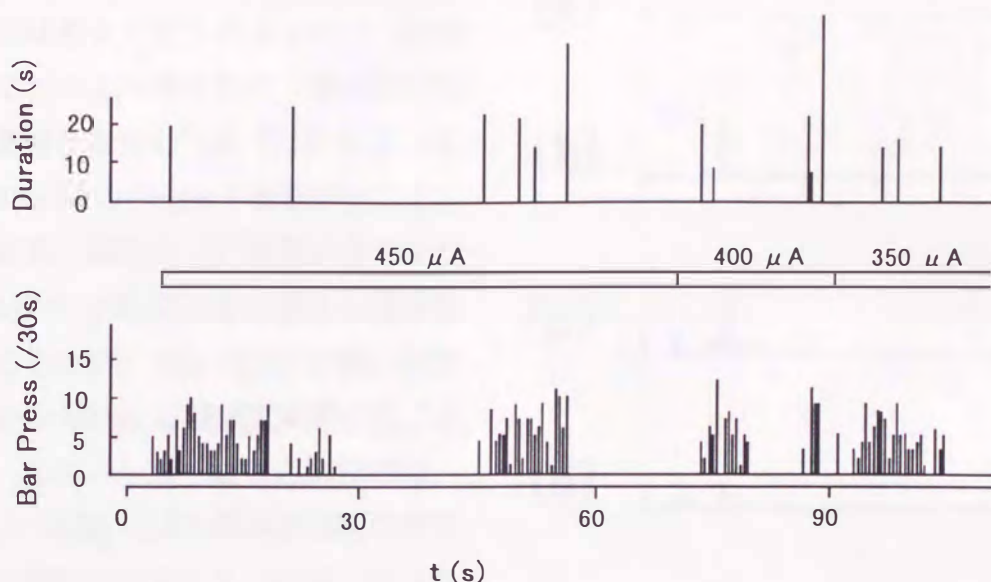


図4.3 バー押し頻度とけいれん様誘発リズムの持続時間との関係.

になっており、ラットがバーを押すと刺激装置から 200ms 間に 16 発のパルス列刺激（パルスの持続時間：0.1ms）が海馬 CA3 に加えられる。刺激電流の大きさは、0.2-0.5mA であった。電場電位の記録は CA1 で行った。

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

4-3-1. 学習による誘発電位リズムの成長

図 4.2 に自己刺激によって海馬 CA1 神経回路に生じた誘発電位リズムの例を示す。自己刺激すると、約 5Hz の振動が 2-3 秒間続き、さらに自己刺激の回数を重ねると突然 500ms 周期でスパイクが繰り返す振動に転移する。この振動は約 20 秒間持続する。ここでは 5Hz の振幅の小さい振動を θ 様誘発リズム、2Hz の振幅の大きな振動をけいれん様誘発リズムと呼ぶことにする。刺激が繰り返されると錐体細胞間の結合が少しずつ強くなっていくが、あまり結合が強くなくても刺激によって各錐体細胞の発火のタイミングが強制的に合わされるので、電場電位の振動として現れる。しかし、互いの同期化が不十分なため、振動の振幅は小さく、また、各錐体細胞の発火の位相もかなり速くずれてしまうので、短い時間でリズムを持った電場電位は消えてしまう。一方、けいれん様誘発リズムに見られるスパイクの幅は約 25ms とシャープになり、振幅は θ 様誘発リズムの 2 倍以上になる。これはニューロン集団が位相をよく揃えて発火していることを示して

いる。結合の強さがある値を越えると、同期化はある大きさのニューロン集団全体におよぶと考えられ、錐体細胞間の興奮結合を介しての EPSP によって約 200ms 間のバースト放電が生じる。その結果、細胞内 Ca^{2+} 濃度が高くなり Ca^{2+} 依存の K^+ 電流により大きな過分極が生じるため、ニューロンに強い抑制がかかり 300ms の無放電期間が生じる。また、このバースト放電の抑制には、 $GABA_A$ と $GABA_B$ による錐体細胞間の抑制結合も関わるであろう。結局、けいれん様誘発リズムは、同期化した錐体細胞のバースト放電とその抑制が自律的に交互に起きる現象である。同期化バーストの発生機序は、3-2 節の海馬スライス標本に見られた自発性同期化バースト放電と似ているが、けいれん様誘発リズムの場合は $GABA_A$ を介する錐体細胞間の抑制が健在なため、バースト放電リズムの周期は約 0.5s と短いのであろう。

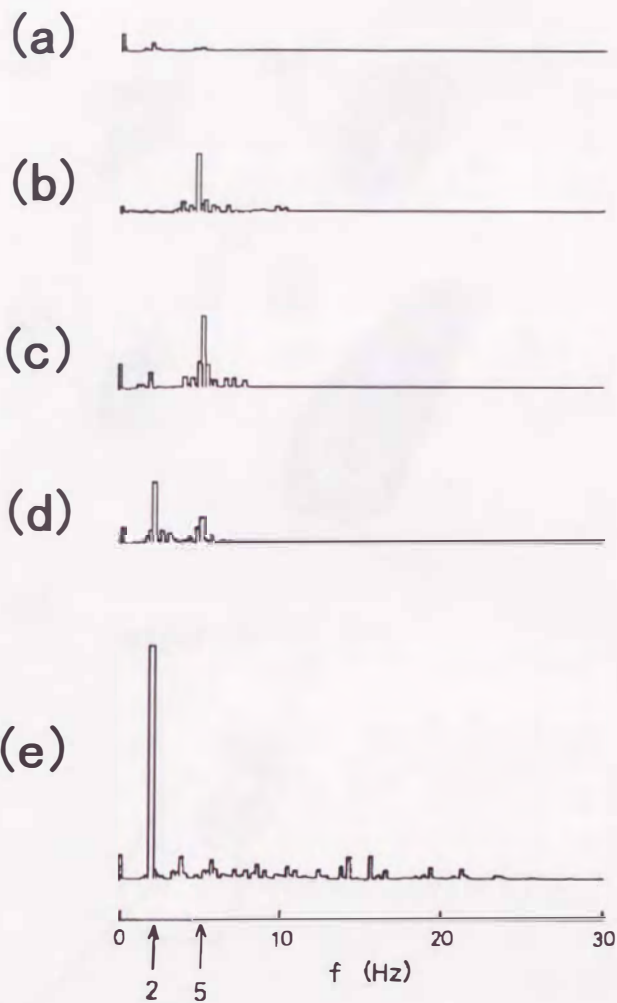


図 4.4 誘発電場電位リズムのパワースペクトル。

(a)学習前. (b)-(d) θ 様誘発リズム. (e)けいれん様誘発リズム. [Hayashi & Ishizuka, 1994]

4-3-2. バー押し頻度と誘発電場電位リズム

図 4.3 に、バー押しの頻度とけいれん様誘発リズムの持続時間を示す。ラットが自己刺激をした時、必ずけいれん様誘発リズムが数回生じており、両者の相関は極めて高く、けいれん様振動が自己刺激によって誘発されていることが明確に示されている。

4-3-3. 誘発電場電位リズムのスペクトル解析

図 4.4 に、誘発リズムのパワースペクトルを示す。 θ 様誘発リズムのスペクトルを見ると、2Hz と 5Hz の二つの成分を持っており、5Hz の成分は錐体細胞自体のバースト周期を反映していると考えられる。一方、けいれん様誘発リズムのスペクトルでは、2Hz に大きなピークがあり、5Hz の振動成分は消失している。図 4.2(e) の波形を見ると、2Hz

のゆっくりした電位振動でニューロンのバースト発火が律速されると共に、ニューロンの発火の同期化も進んでいるように見える。もう一つ特徴的なことは、 θ 様誘発リズムに2Hzの振動成分が既に存在することである。その周波数がけいれん様誘発リズムの周波数に一致していることから、けいれん様誘発リズムに発展する小さな核（ニューロン集団）がすでに出来ていると見ることができる。つまり、自己刺激入力によってニューロン間の結合が部分的に強くなる、ローカルなコヒーレント振動が起き始めるということを示唆している。

4-3-4. アトラクタと1次元ポアンカレ写像

海馬神経回路網には、興奮性と抑制性の結合があり、これらの結合の強さのバランスにより誘発リズムのダイナミクスが決まると考えられる。図4.5に、無刺激時の波形、 θ 様誘発リズム、およびけいれん様誘発リズムから再現したアトラクタを示す。 θ 様誘発リズムから痙攣様誘発リズムに転移する時、アトラクタの構造は大きく変わる。図4.5(d)に示されているけいれん様誘発リズムの1周期について軌道を見る

と、軌道は不安定固定点から大きく飛び出し、次に振動しながら固定点に近づく様子がよく分かる。Grassberger法で得られた相関次元は θ 様誘発リズムの場合4-5であり、けいれん様誘発リズムの場合2-3である。これは自己刺激によってニューロンが互いに同期化し、自由度が下がったことを示唆している。従って、決定論的なダイナミクスが3次元空間の中に見えるようになったと考えられる。図4.6に、自己刺激によるけいれん様誘発リズムについて求めた一次元写像が示されている。これは間欠性カオスの特

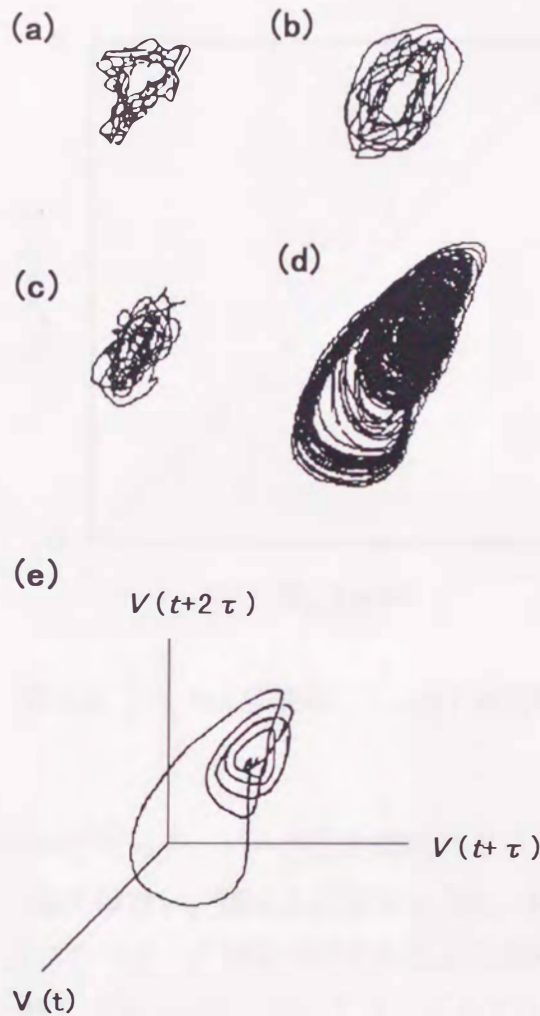


図4.5 アトラクタ.

(a)学習前. (b)-(c) θ 様誘発リズム. (d)けいれん様誘発リズム. (e)けいれん様誘発リズムの1周期の軌道.

徴をよく示している。

4-4. ラットによるバー押しリズム

4-4-1. バー押しリズムと自己相似性

ラットがバーを何回も押して十分な報酬が得られると、ラットは満足するため、その後しばらく動因が抑えられ、時間がたつと動因が回復し再びバー押しが始まると考えられる。このように考えると、バー押しの時系列パターンはランダムに見えても決定論的であるように思われ、ラット自身によるバー押しリズムから、感覚系—報酬系—動因系—運動系から成る自己刺激の制御系に関する知見が得られると期待される。図4.7.には、ラットが自己刺激のために行った、バー押しの時系列が示されている。バー押しの間隔は不規則的で決して一様ではない。図4.8に示すように、時間スケールを変えてバー押しリズムを見ると、3つのパターンは間欠的で似たような時系列パターンを示す。このように、ラットのバー押しパターンは、決してランダムではなく、間欠的で自己相似的である事が分かる。

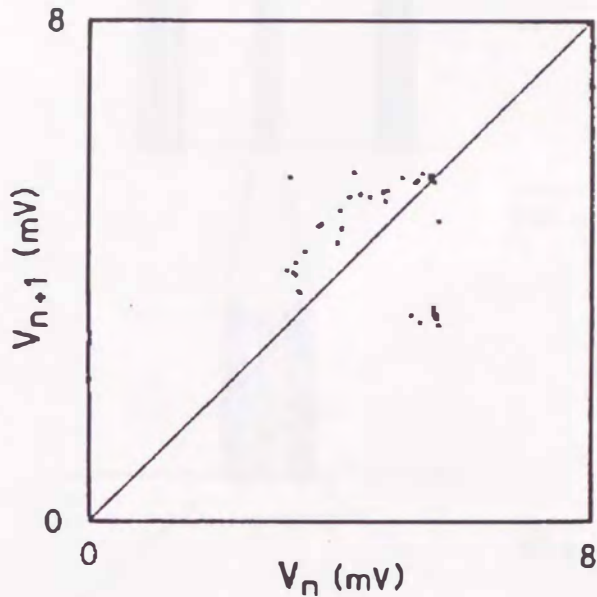


図4.6 けいれん様誘発リズムの1次元写像.



図4.7 脳内自己刺激を行うバー押しリズムの時系列.

4-4-2. バー押し間隔の分布とフラクタル次元

図 4.9 は、ラットによるバー押し間隔の分布を調べたもので、 $N(t)$ は t 秒以上の間隔の個数である。バー押しの時系列はフラクタル的であり、 $\log\text{-}\log$ プロットした分布は 1 秒以上の間隔では直線的である。従って、その傾きからフラクタル次元を求めると、約 1.3 となる。さらに、この時系列が決定論的であるどうかを調べるために一次元写像を求めてみたのが、図 4.10 である。かなりボケているが、ある写像の存在を示唆している。

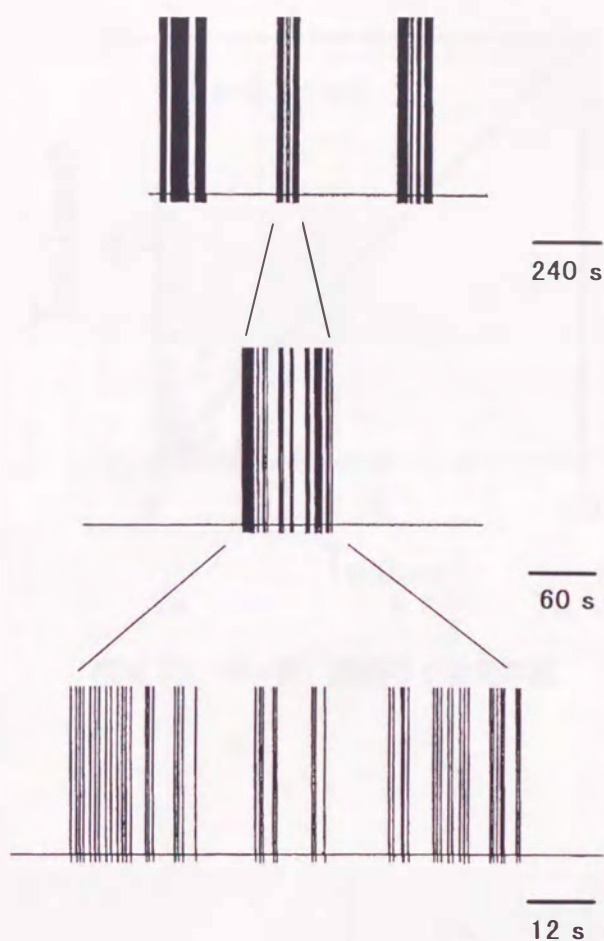


図 4.8 バー押しリズムの自己相似的パターン。

4-4-3. 自己刺激の制御系とシミュレーション

自己刺激には感覚系、報酬系、動因系、運動系が関係しており、これらが図 4.11 のように、一つのループを形作り、自己刺激のリズムを生み出していると考えられる。

ラットがバーを押して感覚・報酬系に刺激が入ってきた時、受けた感覚の大きさを S と表示することにする。刺激が入るとある一定の大きさの感覚を感じ、その後、指数関数的に減衰する。また次の刺激が入ってくると加算され、また、指数関数的に減衰する。つまり、こういう加重性と指数関数的に減衰していく過程を考えることができる。そこで、刺激が加わった直後

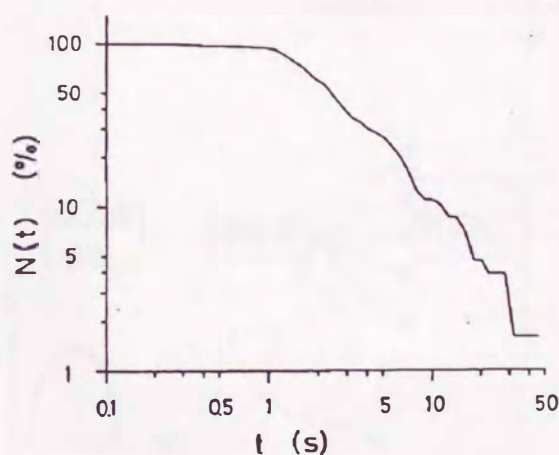


図 4.9 観測のスケールを変えたときのバー押し間隔の分布。

の高さを報酬と仮定し、それが動因系に伝えられるとする。次に、その報酬に対してどれくらいの動因を起こすかを考えてみる。報酬が少ない時は、動因は当然起きないし、報酬が非常に大きいと、ラットは満足して動因はなくなると考えられる。つまり、報酬と動因の関係は上に凸な関数で表される。次に、この動因に基づいて運動系が駆動される。動因が大きいとラットは何回も速くバーを押したくなり、動因が小さいとたまにしかバーを押さないと考えられるので、バー押し間隔と動因の関係は逆数関係になるようにする。

上のモデルのシミュレーション結果は、図 4.11 で示したパラメータ α と τ に依存し、周期的なバー押しリズムとカオス的なリズムと両方とも生じる。これらのパラメータを変化させたときの分岐図を図 4.12 に示す。また、このモデルがカオス的なバー押しリズムを示した時のバー押し間隔の一次元写像を図 4.13 に示す。写像関数は、鋭く尖った上に凸な不可逆関数となり、実験で得られた一次元写像 (図 4.10) と似ている。実験の写像のボケは、意味の無い雑音や実験上のアーチファクトではなく、自己刺激のシステムに関する変数が多く、一次元写像によって現象を捉えることが不十分であるためと考えられる。自己刺激の制御系の全過程を見るには、視覚系、嗅覚系などからの入力、脳内の化学物質、睡眠-覚醒サイクルの影響などを考慮しなければならないし、各部位の神経回

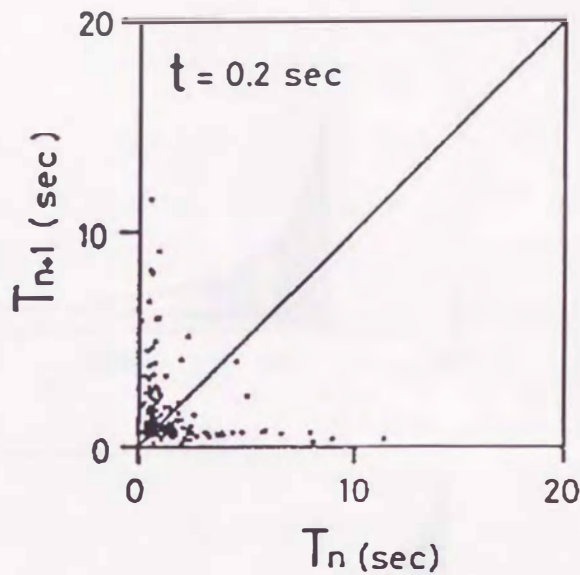


図 4.10 バー押し間隔の 1 次元写像。

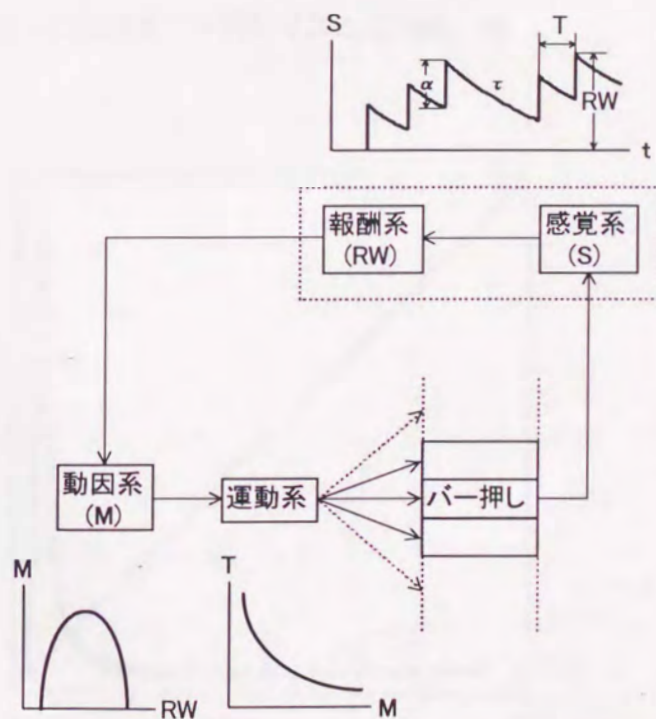


図 4.11 脳内自己刺激の制御系。[林, 石塚, 1994]

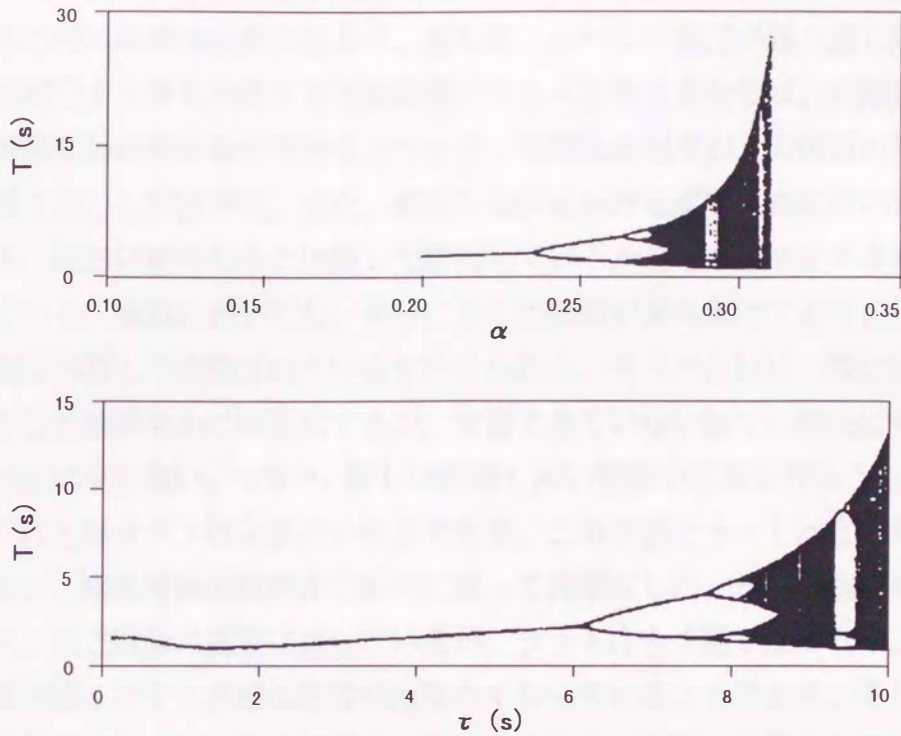


図4.12 自己刺激のシミュレーションにおけるバー押しリズムの分岐. [林, 石塚, 1994]

路が学習により可塑的に変化することも考慮しなければならない。

4-5. 考察

海馬を自己刺激の制御系の中で感覚系の一つとして考えれば、自己刺激に対する海馬の同期化の大きさを感覚系の応答の大きさと捉えることができる。生理学では、CA3は受けた情報が重要であるかどうかを弁別する所であり、CA1はCA3で選択された情報と既に持っている記憶情

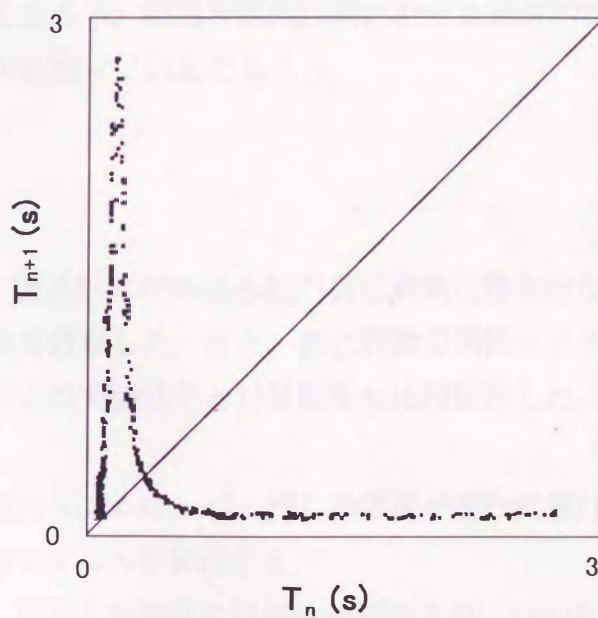


図 4.13 自己刺激のシミュレーションにおけるバー押し間隔の1次元写像. [林, 石塚, 1994]

報とを照合したり、CA3 で選択された情報に何らかの修正を加えたり、長期記憶化の手続きを行ったりしている所であると考えられている。繰り返し入力される情報を重要なものであると考えるのは自然であろう。海馬をニューロン集団が繰り返し刺激を受ける事により同期化する事を利用する情報処理システムと考えるならば、同期化によって入力された情報を抽出する事ができる。つまり、同期化の程度が入力情報の重要さを表していると考えることが出来る。また、海馬の CA3 における感覚情報処理の特徴は入力情報の新しさ、即ち以前のものと比較して変化しているかどうかを抽出する事であるとも考えられている。海馬においても、多分、多くの情報が棲み別けており、過去に重要であった情報は学習して記憶されていると考えられる。そうであれば、既に知っている古い情報に対しては速やかに同期化するが、学習できていない新しい情報に対しては同期化も速やかには生じない。つまり、新しい情報と古い情報の区別を行なうことが出来る。

けいれん様リズムは印象深い現象である。この状態でラットは自己陶醉している様に見えるが、海馬神経回路網が広範囲に渡って同期化した、かなり病的な状態であろう。つまり、自己陶醉の極致に達しているが、ラットは全く動かなくなり、海馬は外部環境や内部状態に対する多様な応答が出来なくなっているようである。そして、この状態から抜け出るとラットは暫くの間バー押しを止める。海馬を外界からの信号によってニューロン間の結合を強くしコヒーレントに発火する事を利用した情報処理システムであると考えれば、いわゆるてんかん発作はこのシステムの大きな弱点である。多分、脳機能に関係した活動は、小さなゆらぎとてんかん様リズムとの中間的位置にある、局所的な領域に限られた同期化リズムであろう。海馬神経回路網における局所的な同期化リズムの形成には側抑制が重要なカギを握っているであろう。

4-6. 小括

ラットの海馬に記録と刺激電極を慢性的に埋め込み脳内自己刺激行動を行なわせ、バー押しリズムと CA1 の誘発電場電位を観察した。また、自己刺激の制御システムのシミュレーションを行いとバー押しリズムの実験結果と計算結果を比較検討した。

1. 海馬 CA1 で観察された誘発電場電位リズムは、バー押しの学習が進むに連れ小振幅 θ 様リズムから大振幅けいれん様リズムへと移行する。
2. けいれん様誘発リズムとバー押しリズムの頻度には強い相関があり、けいれん様リズムが脳内自己刺激により誘発されていることが明確になった。
3. けいれん様誘発リズムからストレンジアトラクタが再構築され、その 1 次元ポアンカレ写像は間欠性カオスの特徴をよく示している。

4. バー押しの時系列パターンは間欠的で自己相似的であり、観測のスケールを変えた時のバー押し間隔の分布から求めたフラクタル次元は約1.3であった。
5. 自己刺激行動を感覚系、報酬系、動員系、運動系からなるフィードバック系として表現したモデルのシミュレーション結果は、制御パラメータに依存して周期的なバー押しリズムとカオス的なリズムを生じる。
6. 自己刺激モデルがカオス的なバー押しリズムを示したときのバー押し間隔の1次元写像は、鋭く尖った上に凸な不可逆関数となり、実験で得られた1次元写像と似ている。

第5章. ゆらぎ刺激の効果

5-1. はじめに

中枢神経系のニューロンは孤立して存在しているのではなく、互いにシナプス結合してネットワークを構成している。しかも、一個のニューロンには数千個以上の多数のシナプスが存在する [Trommald et al., 1995]。このようなネットワークに組み込まれたニューロンを考えた場合、ニューロンに一つのシナプスを通してのみ信号が入って来るというのではなく、周囲のニューロンからたくさんのシナプスを通して様々な信号が入って来ると考えるのが自然であろう。そのようにたくさんのシナプスを通してニューロンに到達するインパルス信号が互いに同期していなければ、受け取り手のニューロンから見た信号は、一般には時間的にランダムであり、中心極限定理に従ってガウス過程であると考えるのがもっともらしい。つまり、たくさんのシナプスに入力されたインパルスを重ね合わせたインパルス列はガウス過程であり、単位時間にニューロンに到達するインパルスの数はガウス分布になると考えられる。このような確率論的にランダムな入力信号に対して決定論的なペースメーカーニューロン活動はどのように応答するのであろうか。また、第二章と第三章で述べた、単一ニューロンや神経回路網で発生するカオスを含めた多彩な時間パターンは、それが投射する次の神経回路網に対してどのような効果を及ぼすであろうか。

5-2. ニューロンの自発放電に対するゆらぎ刺激効果

5-2-1. 実験方法

実験にはイソアワモチ・ペースメーカーニューロンを用い、2-3 節で述べた方法により細胞内通電と記録を同時に行った。ペースメーカーニューロンに刺入したガラス微小電極を通じて細胞体に流した適当な大きさの直流バイアス電流によってニューロンを特定の自律放電状態にセットし、ランダムパルス電流刺激に対する応答を観測した。

数値計算に用いたニューロンモデルは、2-4-4 節で述べたイソアワモチ・ペースメーカーニューロンのモデルである。

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

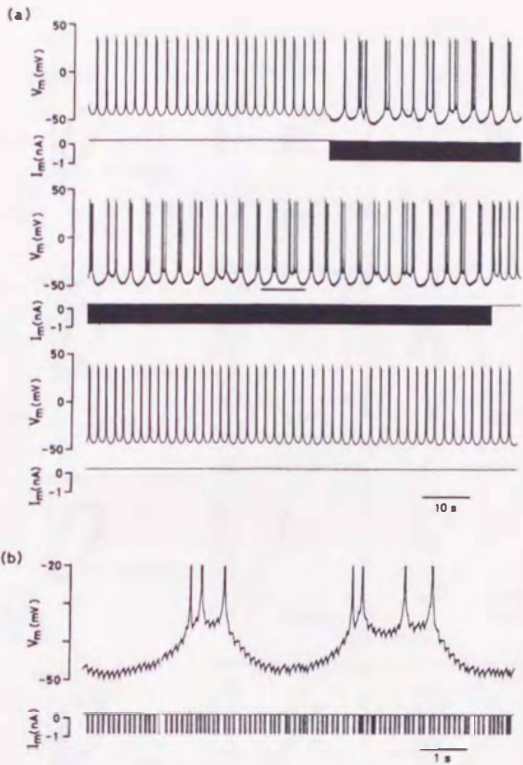


図 5.1 周期 2 の自律放電状態のペースメーカーニューロンに対するランダム電流パルス列刺激の効果.

(a) 過分極ランダムパルス列の平均周波数は 10Hz である. (b) (a) の横棒の部分の拡大図.

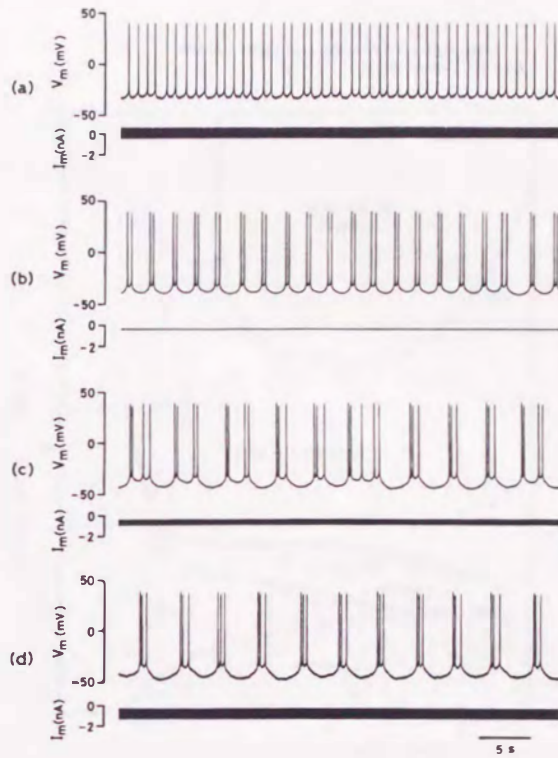


図 5.2 脱分極性および過分極性ランダムパルス列刺激による放電パターンの変化.

(a) 周期 1 の自律放電パターン. (b) 周期 2 の自律放電パターン. (c) カオスの自律放電パターン. (d) 周期 3 の自律放電パターン.

図 5.1 は、ペースメーカーニューロンの細胞体に適当な DC バイアス電流を流して周期 2 の自律放電状態 (図 5.1(a)) にしておき、過分極性のランダム電流パルス列で刺激した時のニューロンの応答波形である。応答波形は不規則なカオスの自律放電状態に移行している。図 5.1(b) は、図 5.1(a) の応答波形の下に横棒で表示した部分の拡大図である。ランダム電流パルス列によりペースメーカーニューロンの膜電位が小刻みに揺らいでいるのがよく分かる。図 5.2 は、周期 2 の自律放電状態のペースメーカーニューロンに脱分極および過分極のランダム電流パルス列刺激を与えたときの応答波形である。この場合、ランダム電流パルス列の平均周波数は一定であり、図 5.2(a) は脱分極パルス、図 5.2(c) と (d) は過分極パルスである。ランダム電流パルス列刺激によって、周期 2 か

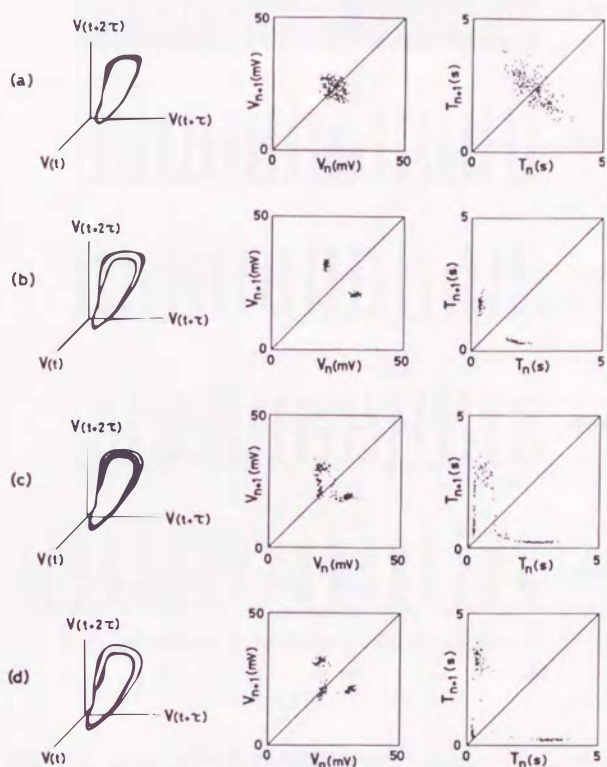


図5.3 図5.2の各放電パターンから求めたアトラクタ、1次元ポアンカレ写像、スパイク間隔の1次元写像。

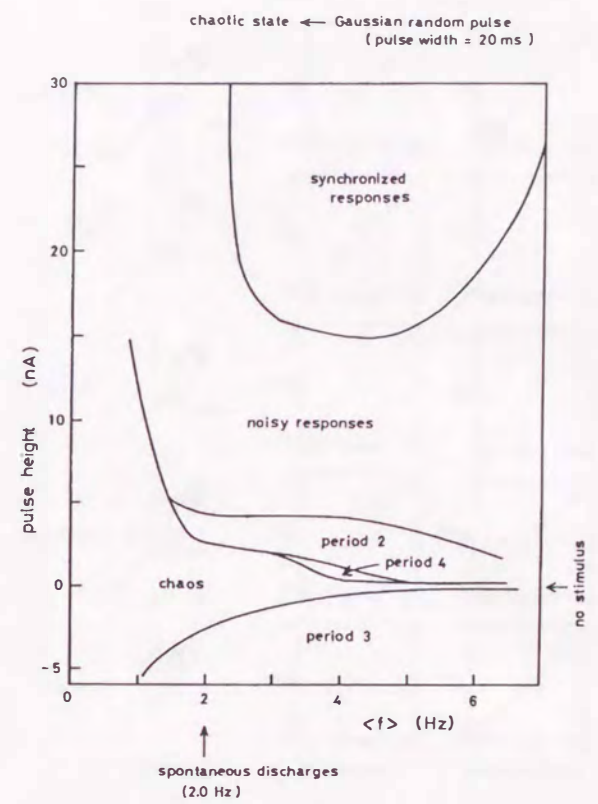


図5.4 カオス的自律放電状態にあるニューロンモデルのランダムパルス列刺激に対する応答の相図。

ら周期1 (図5.2(a)) ,カオス (図5.2(c)) ,周期3 (図5.2(d)) の放電パターンに分岐していることが分かる。放電パターンの変化を明確にするため、それぞれの自律放電の3次元位相空間上のアトラクタ、1次元ポアンカレ写像、スパイク間隔の1次元写像を図5.3に示す。これらの1次元写像は多少ボケているが、2-4節で述べたペースメーカーニューロンの自律放電パターンの性質をよく表している。

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図

図5.4にカオス的な自律放電をしているニューロンモデルをランダム電流パルス列で刺激した時の応答の相図を示す。電流パルスの振幅が小さい場合 (< 5nA) は、脱分極性の電流パルスに対してカオスから周期2に分岐し、過分極電流パルスに対してはカオスから周期3に分岐するのが特徴である。図5.5にランダム電流パルス列の平均周波数を4Hzに固定して電流パルスの振幅を変化させた時の自律放電の波形を示す。

このような分岐現象が生じる理由は次のように考えることができる。電流パルスの

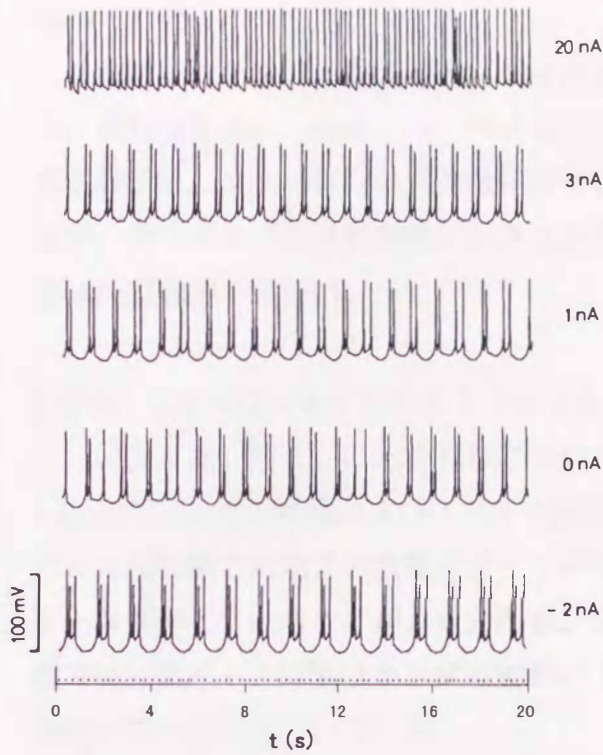


図 5.5 カオスの自律放電状態にあるニューロンモデルのランダムパルス列刺激に対する応答波形.

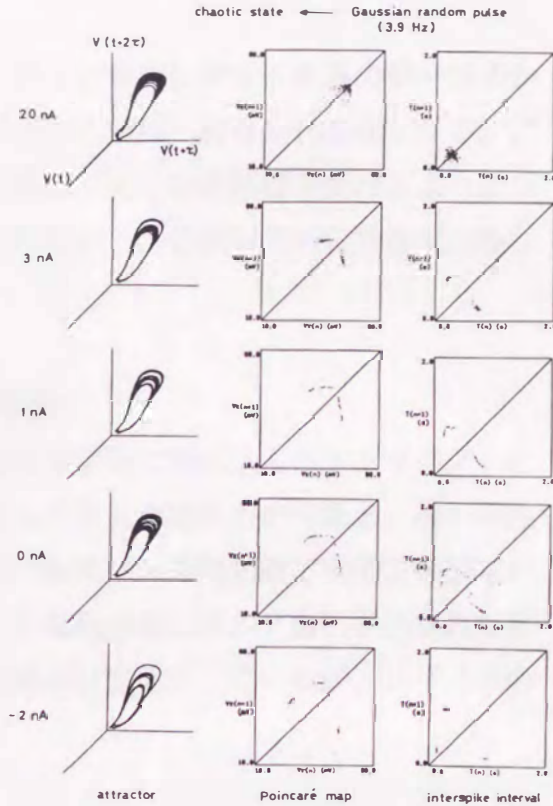


図 5.6 図 5.5 の各波形から求めたアトラクタ、1次元ポアンカレ写像、スパイク間隔の1次元写像.

振幅が小さくその時間加重が興奮の閾値を越えない場合、入力パルス列のパターン自体がニューロンの活動に与える影響よりは、むしろ、パルス電流に対する応答（シナプス電位に相当する）がニューロンの大きな膜容量と膜抵抗により積分され、平均電流のような効果を与える。そのため、細胞体に DC 電流を流した時と同様な分岐現象が生じると考えられる。

この分岐の様子は入力電流パルス列の平均周波数にも依存する。平均周波数が低いと自律放電のカオスの性質がほとんど影響されずに残る。しかし、平均周波数が自律放電の平均周波数の 1.5~3 倍程度になると、応答波形を積分する効果が顕著になり、周期 2 や周期 3 への分岐が生じる。さらに入力電流パルス列の平均周波数が高くなると応答波形の積分効果はさらに大きくなるため、小さな電流パルスでも周期 2 や周期 3 へ分岐することが出来るようになる。

刺激電流パルスの振幅が大きくなると、刺激の平均周波数の限られた領域で、自律放電はランダムな刺激電流パルス列に引き込まれる。しかし、活動電位の振幅はかなり

揺らいでいる。

刺激電流パルスの振幅が5~15nAの領域は、パルス電流に対する応答の積分効果が主に現れる領域から刺激パルス列への引き込みが生じる領域へ移り変わる所である。この領域では、ニューロンの自律放電はランダム刺激のパターンの影響を受けるようになるが、ランダムパルス列刺激に引き込まれることもない。この領域での自律放電の揺らぎは決定論的ではない。

5-2-4. ニューロンモデルのアトラクタと1次元写像

図5.6は、図5.5の応答波形について3次元位相空間に埋め込んだアトラクタと1次元ポアンカレ写像およびスパイク間隔の1次元写像を求めたものである。過分極性パルス列刺激で周期3の放電パターンが生じ、脱分極性パルス列刺激で周期2の放電パターンが生じていることがよく分かる。また、大きな脱分極性パルスに引き込まれた状態では、スパイク間隔はランダム刺激パルス列にほぼ引き込まれているが、スパイクの振幅は間欠的に揺らいでいる。

5-3. 海馬神経回路に対するゆらぎ刺激効果

5-3-1. 実験方法

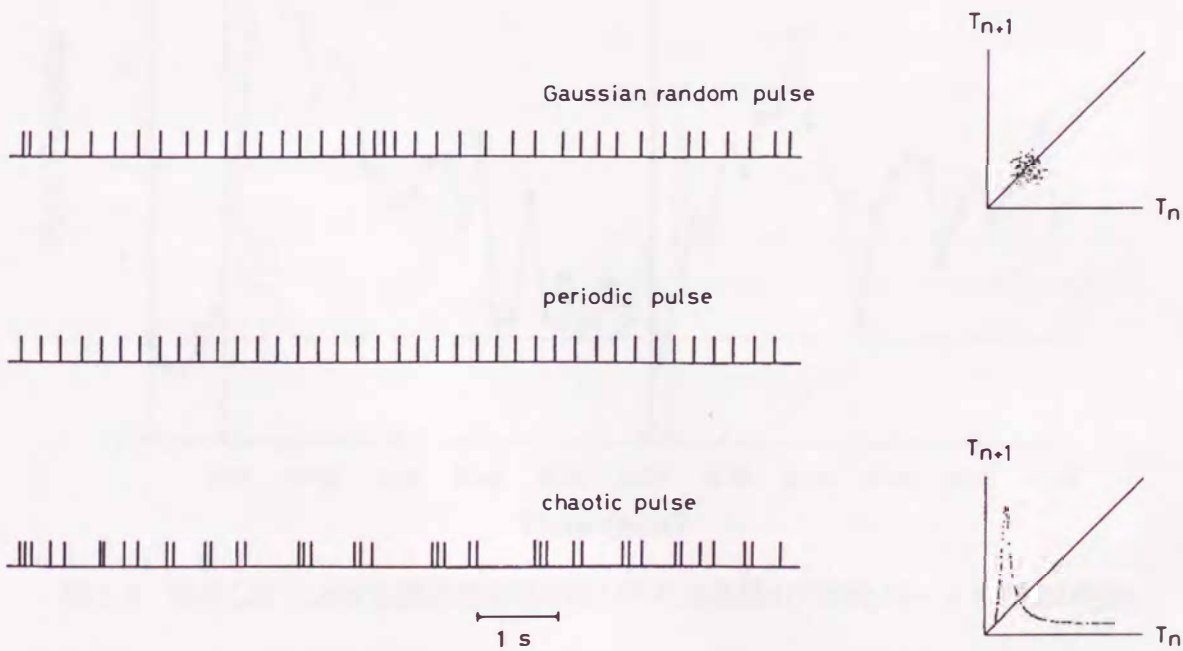


図5.7 苔状線維刺激に用いた刺激パターン.

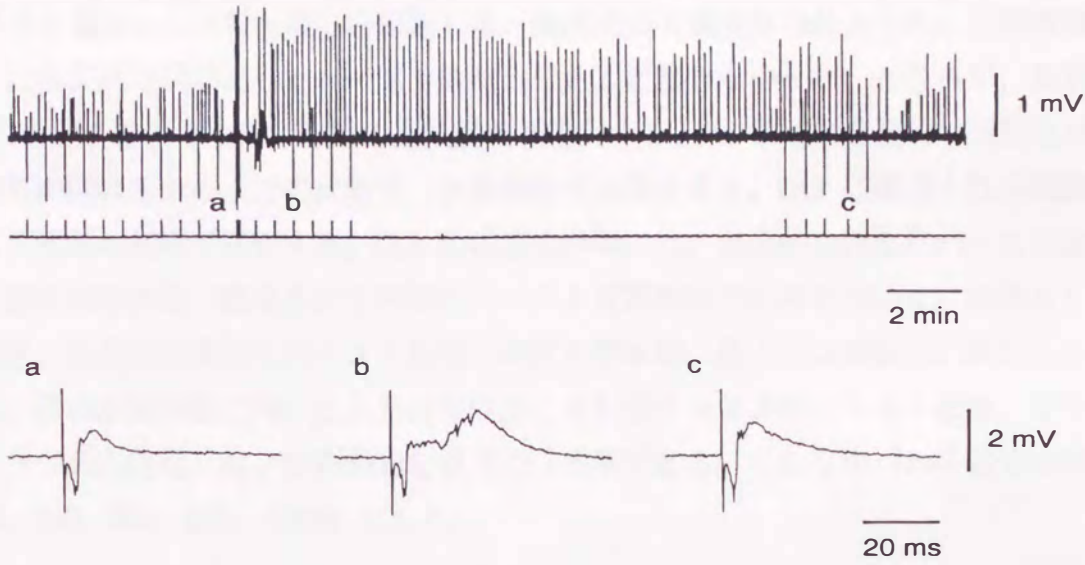


図 5.8 海馬 CA3 における苔状線維のカオスのバースト刺激に対する応答波形.

30 秒に 1 回の頻度で苔状線維を刺激して得られる CA3 の誘発電場電位応答に長期増強 (LTP) が見られる. 下のトレースは上のトレースの a, b, c の部分の拡大図である.

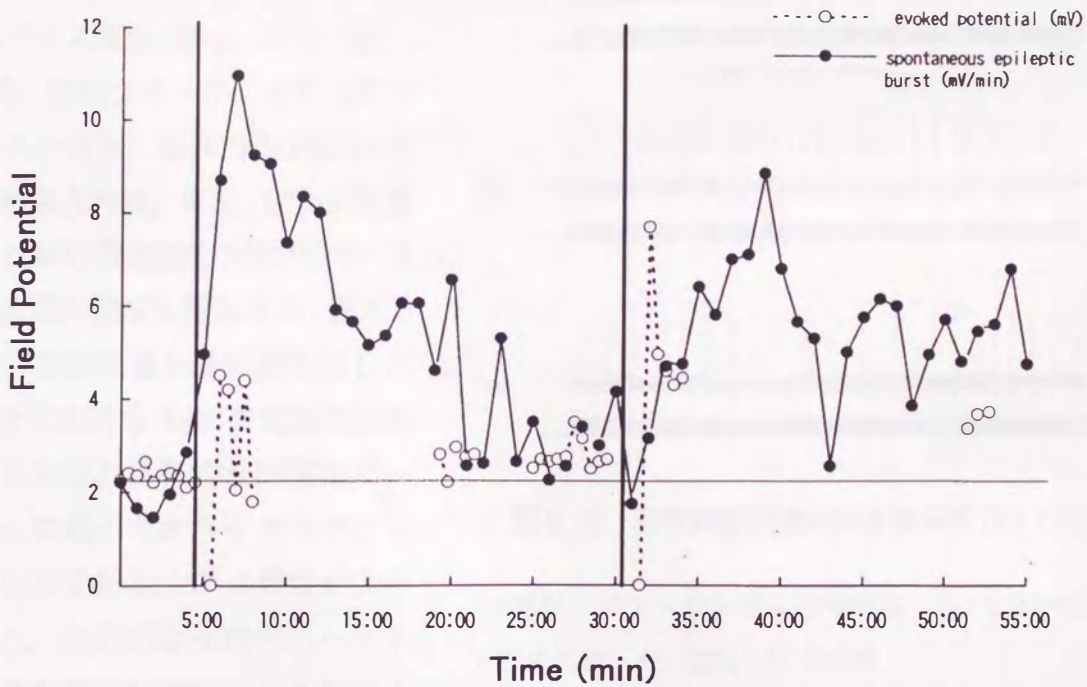


図 5.9 海馬 CA3 における誘発電場電位の LTP と自発性の同期化バースト放電の増加.

5 分と 30 分の所でカオスのバースト刺激 (平均パルス間隔: 50ms, パルス数: 100, パルスの持続時間: 0.1ms, 刺激強度: 50 μ A) がなされた.

実験には海馬スライス標本を用い、3-2-1 節で述べた方法により CA3 領域から細胞外ガラス電極により電場電位を記録した。灌流液の K^+ 濃度は 3mM とした。この環境では、CA3 に自発的な同期化したバースト放電はほとんど起きなかった。ところが、長期増強 (LTP) を起こすような苔状線維の高頻度刺激を行うと、CA3 領域に自発的な同期化バースト放電が誘発される。この状態で、苔状線維を刺激すると、CA3 に誘発される同期化バースト放電の頻度が変化する。CA3 の応答の評価には、自発的な同期化バースト放電頻度と苔状線維刺激に誘発される同期化バースト放電頻度の比率を用いた。比率をとった理由は、自発的な同期化バースト放電の頻度が標本毎、あるいは実験毎に異なるからである。苔状線維刺激に用いた入力信号は図 5.7 に示すカオスのバースト信号、ガウシアン・ランダム信号、および周期的な信号の 3 種類である。これらのパルス信号の平均間隔は、150, 300, 500, 700ms とした。

5-3-2. LTP と自発的な同期化バースト放電

図 5.8 に示すように、30 秒に 1 回の頻度で苔状線維を刺激して得られる CA3 の電場電位応答は、苔状線維の高頻度刺激 (平均パルス間隔: 50ms, パルス数: 100, 刺激パターン: カオスのバースト信号) により長期にわたり増強される。また、LTP が起きると共に自発的な同期化バースト放電の頻度も増加する。図 5.9 は、苔状線維を高頻度刺激した前後における CA3 の電場電位応答の振幅と自発的な同期化バースト放電の大きさをグラフにしたものである。LTP の程度が大きいと、自発的な同期化バースト放電の頻度も増加することがよく分かる。これは、苔状線維が直接投射している錐体細胞との間のシナプスに LTP が起きたと同時に、錐体細胞間の興奮結合に関わるシナプスにも LTP が起きたことを示唆している。



図 5.10 苔状線維刺激に対する海馬 CA3 の応答.

(a) ガウシアン・ランダム信号刺激. (b) カオスのバースト信号刺激. (c) 周期 1 信号刺激.

5-3-3. 各種パターン刺激にたいする同期化バースト放電の応答

入力信号パルスの平均間隔が 300ms の場合、CA3 はカオスのバースト信号に対してよく応答する (図 5.10)。一方、不規則ではあるが、あまりバースト状にはなっていないガウシアン・ランダム信号に対しては、CA3 はあまり応答しない。また、周期的な信号に対しては、CA3 は最も応答しない。

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

3 種類の入力信号パルスの平均間隔を変化した場合の刺激パターン依存性を図 5.11 に示す。パルスの平均間隔が 300~700ms の範囲では、CA3 はカオスのバースト信号に対して最もよく反応する。パルス間隔が 150ms と短くなると、カオスのバースト信号とガウシアン・ランダム信号に対する応答頻度はほとんど変わらない。また、周期的な信号

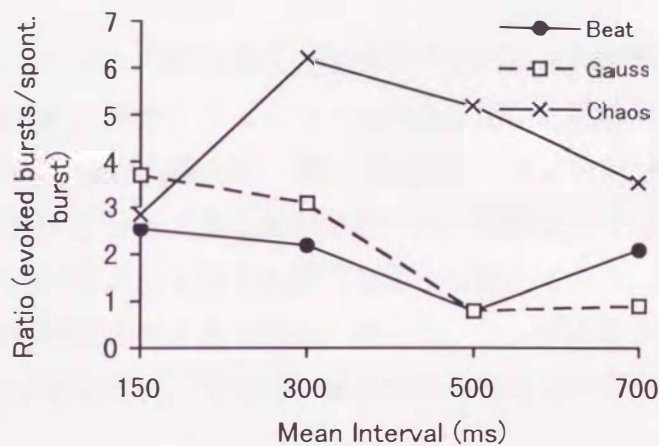


図 5.11 海馬 CA3 の同期化バースト放電頻度の刺激パターン依存性.

はこの場合においても応答頻度は一番低い。さらに注目すべき点は、パルス間隔が 500ms の時のガウシアン・ランダム信号と周期的な信号に対する CA3 の応答です。CA3 の自発的な同期化バースト放電が、これらの入力信号により抑制されるのです。しかし、CA3 はカオスのバースト信号に対してはよく応答し、同期化バースト放電頻度は増加する。以上のように、入力信号の平均のパルス間隔は同じであっても刺激パターンが異なれば、CA3 の応答は著しく異なるのである。

CA3 がカオスのバースト信号に対して最もよく反応する理由は次のように考えられる。CA3 が自発的な同期化バースト放電をしている場合、CA3 神経回路網は、錐体細胞集団が同期して発火する興奮相と、その後の抑制相からなるリズム活動を示す。この抑制相に苔状線維からのシナプス入力が入った場合、錐体細胞は発火しにくいであろう。ところが、興奮相にシナプス入力が入った場合は、錐体細胞は発火しやすいと考えられる。つまり、CA3 に同期化バースト放電が起きていると、CA3 回路網のシナプス入力に対す

る応答性がいつも同じではなく変化しているので、効率よく CA3 に同期化バースト放電を誘発するには、連続的なシナプス入力よりもバースト的な入力为好ましいと考えられる。カオス的バースト信号は、数発のパルス集団を形成しており、かなり長いバースト間隔が存在するので、同期化バースト放電の抑制相に入力する機会が少ないであろう。また、カオス的バースト信号に含まれる数発のパルス集団中のパルス間隔は平均のパルス間隔より短いので、シナプス加重が効率よく生じると考えられる。

5-5. 考察

イソアワモチペースメーカーニューロンの細胞体を直接ランダムパルス列刺激することにより自律放電パターンが分岐した。また、ニューロンモデルを用いた数値計算結果においても、電流パルスの高さが 5nA 以下の場合、ランダム電流パルス列刺激によりニューロンの自律放電パターンが様々に分岐することが分かった。実験とシミュレーションの両方において、単一電流パルスによって生じる膜電位変化は僅かであり、単独パルスでは興奮のしきい値を越えない程度の大きさである。従って、ランダムなシナプス入力によって生じるシナプス電位は積分され、その DC 成分によってニューロンの活動状態が制御されると考えられる。

中枢神経系は非線形振動子が互いに結合されたネットワークであり、各ニューロンの振動状態は周囲のニューロンからの入力の頻度によって制御されていると思われる。実際、機能している哺乳動物の脳のニューロン活動を観察すると、絶え間のないシナプス入力が記録出来る。この確率論的ゆらぎによるバックグラウンド的制御機構は、哺乳動物の脳の活動状態を制御するために使われている可能性がある。

平均パルス間隔が 300ms 以上のとき、海馬 CA3 はカオス的バースト信号に対して最もよく反応する理由はずぎのように考えられる。海馬神経回路は興奮性にも抑制性にも結合されているので、入力が入って来てニューロン集団が同期して発火すると、その後抑制がかかり、入力に対する応答性が低くなる（アダプテーション）であろう。周期的な入力信号の場合、パルス間隔は均一であり、次から次にインパルスが CA3 に入ってくることになる。従って、CA3 の同期化バーストのアダプテーションが起きているタイミングに刺激パルスが入力されやすい。ところが、カオス的バースト信号にはかなり長いパルス間隔が存在するので、CA3 のバースト放電のアダプテーションがはずれ回復した頃にうまく入力パルスが入る。要するに、このようなカオス的バースト信号に対しては、いつも神経回路は新鮮にその信号を受け止めて活動するが、周期的な信号に対しては、アダプテーションが起きやすく反応性が低いであろう。多分、中枢神経系には多様な信号をうまく作り出す機構があり、信号の形を選択することにより、次のニューロン

をどのように活動させるかを決めているのであろう。

5-6. 小括

1. 自律的に放電しているイソアワモチ・ペースメーカーニューロンに対して確率論的にランダムな入力信号を加え、ニューロン活動がどのように変化するかを実験的およびシミュレーション的に調べた。
2. ペースメーカーニューロンは、過分極および脱分極ランダム電流パルス列刺激により自律放電パターンが様々に分岐した。これは2-4節で述べたDC刺激に対する応答に対応する。また、シミュレーションにおいても、電流パルスの高さが5 nA以下の場合は同様の結果を得た。
3. 海馬 CA3 の脳切片を用い、CA3 神経回路網における苔状線維束のパルス列刺激に対する応答を調べた。パルス列の信号パターンには、周期 1、ガウシアンランダム、カオスのバースト信号の3種類を用い比較検討した。
4. 3mM K⁺を含んだ細胞外灌流液中の海馬 CA3 は、実験開始時に自発的同期化バースト放電をしないが、カオスのバースト信号刺激により CA3 の自発的な同期化バースト放電が引き起こされる。このとき同時に、30 秒に1回の頻度で苔状線維を刺激して得られる CA3 の誘発電場電位応答に長期増強が観察された。
5. 刺激パルス列の平均パルス間隔を同じにして、CA3 の同期化バースト放電頻度の刺激信号パターン依存性を調べた。その結果、カオスのバースト信号が最も効率良く CA3 同期化放電の頻度を増加させた。

総括

神経系に見られるゆらぎ現象を確率論的、決定論的立場から観察し解析した。2つの見方は決して切り離して考えることは出来ないで、ゆらぎ現象を考察するときには常にこの2つの見方を忘れてはならない。この論文の内容の8割が決定論的見方で占められているのは、私が決定論的な見方に引き込まれ、魅了されたからである。特に、複雑な、ダイナミックなゆらぎ現象を決定論で説明できるカオス理論は魅力的であり、多様な性質、初期値の敏感性、制御可能性をもっているので、脳の情報処理を考えていく過程で、カオス理論は必要であろう。

神経系は多くの要素から構成されており、その一つ一つを明らかにしてこそ全体を理解できるという要素還元主義的思考は、今日の脳科学研究の考え方の主流である。しかし、一方では構成要素すべてが分かったとしてもシステム全体の働きが分かることは無いともいわれている。システムを構成する各要素が線形結合だけで成り立っていれば、そこには重ね合わせ理論が成立し、システム全体を簡単に記述できる。これは、第1章で述べた単一ニューロンに見られる膜電流ゆらぎが確率論的な考え方で説明できた事実と対応する。しかし、神経系を構成する基本要素である単一ニューロンだけを見ても、そこに存在する多くのチャンネルが膜電位を介して非線形結合し、そこでは重ね合わせ理論が成立せず複雑な活動を示す。この複雑なダイナミックスは、第2章で述べたように決定論的な記述により説明できる。

第3章では神経回路網を構成する要素、すなわちニューロンが、シナプス結合を介して非線形結合し、多様な活動を作り出すことが明らかになった。神経回路網は非常に多くのニューロンで構成された相当自由度の大きなシステムと考えられ、確率論的取り扱いが必要になると思われたが、決定論的ダイナミックスの立場から捉えることが出来たのは驚きであった。さらに、第4章で述べたラットの自己刺激行動も決定論的記述が可能なが示唆されたことは、我々非線形科学者に脳の決定論的理解の可能性を提示し、希望を持たせる。

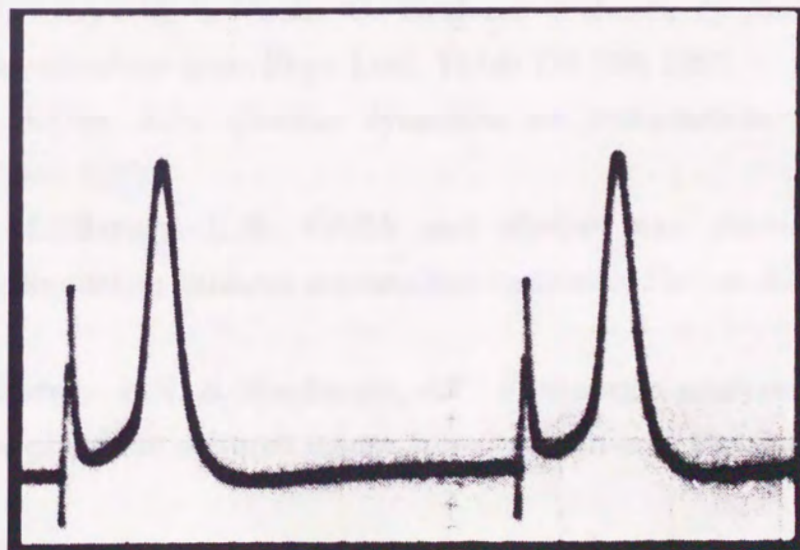
この論文で示したように神経系は確率論的、決定論的な多様な活動を示すのであるが、その多様性が脳における情報処理過程でどのように役立っているのだろうか。この答えは現在のところ明らかではないが、第5章で述べた確率論的シナプス入力を想定した平均電流としての効果と時間的パターンの違いによるシナプス伝達効率の違いに見られるような現象は、これからの脳における情報処理の研究を進めるにあたり重要なカギになるであろう。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究に供された動物達に感謝すると共に、御霊の冥福を祈願します。合掌。

長きに渡り研究のゆくえを見守って頂いた九州大学歯学部口腔生理学講座・太田雅博教授に深甚なる謝意を表します。また、私の興味に賛同し共同研究を行なってくださった共同研究者の方々に感謝します。

最後に、非線形科学と生理学の系口をくださった故富山大学工学部・八木寛教授に深く感謝します。



参考文献

- Adams, W.B. & Levitan, I.R., Voltage and ion dependences of the slow currents which mediate bursting in *Aplysia* neurone R15, *J. Physiol.*, 360: 69-93, 1985
- Aihara, K., Matsumoto, G. & Ikegaya, Y., Periodic and non-periodic responses of a periodically forced Hodgkin-Huxley oscillator, *J. Theor. Biol.*, 109: 249-269, 1984.
- Anderson, C.R. & Stevens, C.F., Voltage clamp analysis of acetylcholine produced end-plate current fluctuations at frog neuromuscular junction, *J. Physiol.*, 235: 655-691, 1973.
- Ascher, P. & Erulkar, S., Cholinergic chloride channels in snail neurons, In *Single channel recording* (Sakmann, B. & Neher, E. eds.), New York, Plenum Press, Chap. 20, 1983.
- Babloyantz, A. & Destexhe, A., Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83: 3513-3517, 1986.
- Babloyantz, A., Salazar, J.M. & Nicolis, C., Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle, *Phys. Lett.*, 111A: 152-156, 1985.
- Baker, G.L. & Gollub, J.P., *Chaotic dynamics an introduction*, Cambridge University Press, 1990.
- Barker, J.L. & MacBurney, R.N., GABA and glycine may share the same conductance channel on cultured mammalian neurones, *Nature*. 277: 234-236, 1979.
- Barker, J.L., MacBurney, R.N. & Macdonald, J.F., Fluctuation analysis of neutral amino acid responses in cultured mouse spinal neurones, *J. Physiol.*, 322: 365-387, 1982.
- Bishop, G.H. & O'Leary, J., Components of the electric response to the optic cortex of the rabbit, *Am. J. Physiol.*, 117: 292-308, 1936.
- Bogacz, J., Laurent, J.St. & Olds, J., Dissociation of self-stimulation and epileptiform activity, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 19: 75-87, 1965.
- Canavier, C.C., Clark, J.W. & Byrne, J.H., Routes to chaos in a model of a bursting neuron, *Biophys. J.*, 57: 1245-1251, 1990.
- Chang, H.T., The repetitive discharges of cortico-thalamic reverberating circuit, *J. Neurophysiol.*, 13: 235-257, 1950.
- Chay, T.R. & Rinzel, J., Bursting, beating, and chaos in an excitable membrane

- model, *Biophys. J.*, 47: 357-366, 1985.
- Douglass, J.K. Wilkens, L. & Pantazelou, E., Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance, *Nature*, 365: 337-340, 1993.
- Eckert, R. & Lux, H.D., A voltage-sensitive persistent calcium conductance in neuronal somata of *Helix*, *J. Physiol.*, 254: 129-151, 1976.
- Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosh, M., Kruse, W., Munk, M. & Reitboeck, H.J., Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex?, *Biol. Cybern.*, 60: 121-130, 1988.
- Feigenspan, A., Wässle, H. & Bormann, J., Pharmacology of GABA receptor Cl⁻ channels in rat retinal bipolar cells, *Nature*, 361: 159-62, 1993.
- Fell, J., Roeschke, J. & Beckmann, P., Deterministic chaos and the first positive Lyapunov exponent: a non-linear analysis of the human electroencephalogram during sleep, *Biol. Cybern.*, 69: 139-146, 1993.
- Fox, S.E. & Ranck, J.B., Jr., Electrophysiological characteristics of hippocampal complex-spike and theta cells, *Exp. Brain Res.*, 41: 399-410, 1981.
- Frank, G.W., Lookman, T., Nerenberg, M.A.H., Essex, C., Lemieux, J. & Blume, W., Chaotic time series analyses of epileptic seizures, *Physica*, 46D: 427-438, 1990.
- Gillary, H.L. & Kennedy, D., Pattern generation in a crustacean motoneuron, *J. Neurophysiol.*, 32: 595-606, 1969.
- Gold, M.R. & Martin, A.R., γ -aminobutyric acid and glycine activate Cl⁻ channels having different characteristics in CNS neurones, *Nature*, 308: 639-641, 1984.
- Grassberger, P. & Procaccia, I., Measuring the strangeness of strange attractors, *Physica*, 9D: 189-208, 1983.
- Gray, C.M., Koenig, P., Engel, A.K. & Singer, W., Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties, *Nature*, 338: 334-337, 1989.
- Guttman, R., Feldman, L. & Jakobson, E., Frequency entrainment of squid axon membrane, *J. Memb. Biol.*, 56: 9-18, 1980.
- Hamill, O.P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B. & Sigworth, F.J., Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches, *Pflügers Arch.*, 391: 85-100, 1981.
- Hamill, O.P., Bormann, J. & Sakmann, B., Activation of multiple-conductance state chloride channels in spinal neurones by glycine and GABA, *Nature*, 305: 805-

808, 1983.

Hatton, G. I., Phasic bursting activity of rat paraventricular neurones in the absence of synaptic transmission, *J. Physiol.*, 327: 273-284, 1982.

Hayashi, H., Ishizuka, S., Ohta, M. & Hirakawa, K., Chaotic behavior in the *Onchidium* giant neuron under sinusoidal stimulation, *Physic. Lett.*, 88A: 435-438, 1982.

Hayashi, H., Ishizuka, S. & Hirakawa, K., Transition to chaos via intermittency in the *Onchidium* pacemaker neuron, *Physic. Lett.*, 98A: 474-476, 1983.

林 初男, 石塚 智, 平川一美, 興奮性膜の非線形応答, *生物物理*, 23: 291-298, 1983.

Hayashi, H., Ishizuka, S. & Hirakawa, K., Chaotic response of the pacemaker neuron, *J. Physic. Soc. Jpn.*, 54: 2337-2346, 1985.

Hayashi, H., Ishizuka, S. & Hirakawa, K., Instability of harmonic responses of *Onchidium* pacemaker neuron, *J. Physic. Soc. Jpn.*, 55: 3272-3278, 1986.

Hayashi, H. & Ishizuka, S., Chaos in molluscan neuron, *Chaos in Biological Systems*, NATO ASI Series A, Life Sciences, eds. Degn, H., Holden, A.V. and Olsen, L.F., Plenum, London, 295-308, 1987.

Hayashi, H. & Ishizuka, S., Chaotic activity in hippocampus neural network and intracranial self-stimulation, *Proc. Int. conf. Fuzzy Logic & Neural Networks* Iizuka, 2: 583-586, 1990.

Hayashi, H. & Ishizuka, S., Chaotic nature of bursting discharges in the *Onchidium* pacemaker neuron, *J. Theor. Biol.*, 156: 269-291, 1992.

林 初男, 石塚 智, 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—カオス—, ニューラルシステムにおけるカオス, 合原一幸編著, 東京電機大学出版局, 東京, 1-48, 1993.

Hayashi, H. & Ishizuka, S., Chaos in the neuron system, *Physics of the Living State*, Edited by Musha, T. & Sawada, Y. Ohmsha & IOS Press, 193-209, 1994.

林 初男, 石塚 智, 中枢神経系のカオス的な電位振動, *Holonics*, 4: 35-52, 1994.

Hayashi, H. & Ishizuka, S., Chaotic responses of the hippocampal CA3 region to a mossy fiber stimulation in vitro, *Brain Res.*, 686: 194-206, 1995.

Hellweg, F.C., Schultz, W. & Creutzfeldt, O.D., Extracellular and intracellular recordings from cat's cortical whisker projection area: thalamocortical response transformation, *J. Neurophysiol.*, 40: 463-479, 1977.

Hirsh, H.R., Squid giant axon: repetitive responses to alternating current

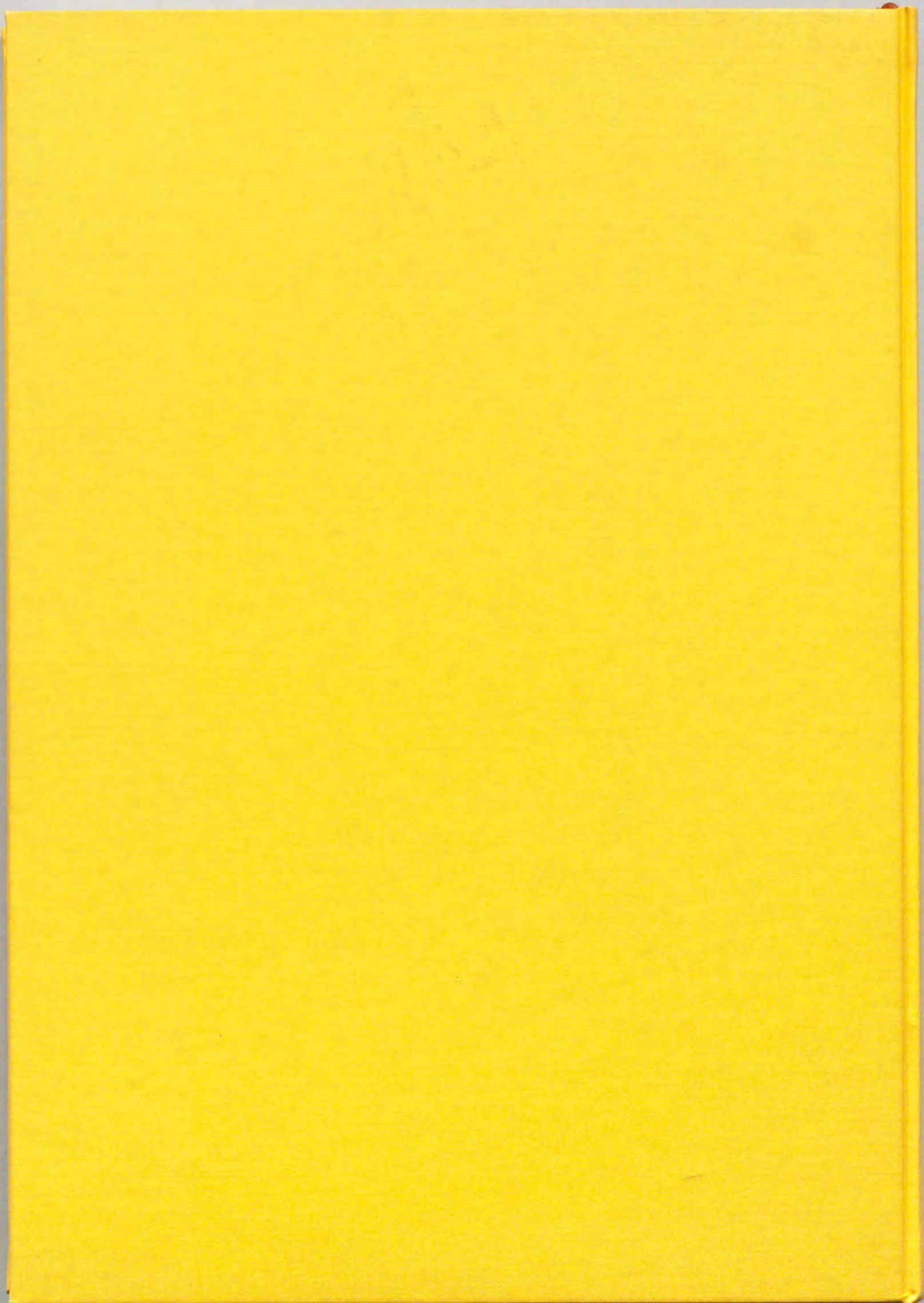
- stimulation, *Nature*, 208: 1218-1219, 1965.
- Holden, A.V., The response of excitable membrane models to a cyclic input, *Biol. Cybern.*, 21: 1-7, 1976.
- Holden, A.V. & Ramadan, S.M., Repetitive activity of a molluscan neurone by maintained currents: a supercritical bifurcation, *Biol. Cybern.*, 42: 79-85, 1981.
- Hudson, J.L., Hart, M. & Marinko, D., An experimental study of multiple peak periodic and nonperiodic oscillations in the Belousov-Zhabotinskii reaction, *J. Chem. Phys.*, 71: 1601-1606, 1979.
- Ikemoto, Y., Ishizuka, S., Ono, K. & Akaike, N., Kinetic analysis of acetylcholine-induced chloride current in isolated snail neurons, *Cell. Mol. Neurobiol.*, 8: 293-305, 1988.
- Ishizuka, S., Hattori, K. & Akaike, N., Separation of ionic currents in the somatic membrane of frog sensory neurons, *J. Membr. Biol.*, 78: 19-28, 1984.
- Ishizuka, S., Sikdar, S. K., Yasui, S. Oyama, Y. & Akaike, N., α -Chloralose opens the chloride channel of frog isolated sensory neurons, *Brain Res.*, 498: 181-184, 1989
- 石塚 智, 林 初男, 自発放電ニューロンの時間パターンとカオス, *生物物理*, 32: 193-199, 1992.
- Ishizuka, S & Hayashi, H., Chaotic and phase-locked responses of the somatosensory cortex to a periodic medial lemniscus stimulation in the anesthetized rat, *Brain Res.*, in press, 1996.
- 石塚 智, 林 初男, 神経系における多様な時間パターンとカオス, 特集: 生体における非線形性と数理解析, *BME(日本ME学会雑誌)*, 10(4):19-28, 1996.
- Jahnsen, H. & Llinás, R., Ionic basis for the electroresponsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones *in vitro*, *J. Physiol.*, 349: 227-247, 1984.
- Jenkins, G.M. & Watts, D.G., *Spectral analysis and its application*, San Francisco, Holden-Day, 140-318, 1968.
- Johnston, D., Hablitz, J. J., & Wilson, W. A., Voltage clamp discloses slow inward current in hippocampal burst-firing neurons, *Nature*, 286: 391-393, 1980.
- Kaas-Petersen, C., Bifurcations in the Rose-Hindmarch model and the Chay model. in "Chaos in biological systems." eds. Degn,H., Holden,A.V. and Olsen,L.F., NATO ASI series (Plenum Press), 138: 183-190, 1987.
- Kandel, E.R., *Cellular basis of behavior*, W.H.Freeman and Company, San

- Francisco, 1976.
- Katz, B. & Miledi, R., Membrane noise produced by acetylcholine, *Nature*, 226: 962-963, 1970.
- Koch, C.D., Palovcik, R.A., Uthman, B.M. & Principe, J.C., Chaotic activity during iron-induced 'epileptiform' discharge in rat hippocampal slices, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 39: 1152-1160, 1992.
- Kupfermann, I. & Weiss, K.R., Water regulation by a presumptive hormone contained in identified neurosecretory cell R15 of *Aplysia*, *J. Gen. Physiol.*, 67: 113-123, 1976.
- Llinás, R. & Sugimori, M., Electrophysiological properties of in vitro purkinje cell somata in mammalian cerebellar slices, *J. Physiol.*, 305: 171-195, 1980.
- Llinás, R., The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function, *Science*, 242: 1654-1664, 1988.
- Llinás, R.R. & Pare, D., Of dreaming and wakefulness, *Neuroscience*, 44: 521-535, 1991a.
- Llinás, R.R., Grace, A.A. & Yarom, Y., In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz frequency range, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 897-901, 1991b.
- Lopes da Silva, F., Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 79 : 81-93, 1991.
- Matheiu, P.A. & Roberge, F.A., Characteristics of pacemaker oscillations in *Aplysia* neurons, *Canadian J. Physiol. Pharma.*, 49: 787-795, 1971.
- Matsumoto, G., Aihara, K., Ichikawa, M. & Tasaki, A., Periodic and nonperiodic responses of membrane potentials in squid giant axons during sinusoidal current stimulation, *J. Theor. Neurobiol.*, 3: 1-14, 1984.
- Matsumoto, G., Kim, K., Uehara, T. & Shimada, J., Electrical and computer simulations upon the nervous activities of squid giant axons at and around the state of spontaneous repetitive firing of action potentials, *J. Phys. Soc. Jpn.*, 49: 906-914, 1980.
- May, R.M., Biological populations with nonoverlapping generations: stable points, stable cycles, and chaos, *Science*, 186: 645-647, 1974.
- Morin, D. & Steriade, M., Development from primary to augmenting responses in the somatosensory system, *Brain Res.*, 205: 49-66, 1981.

- Nagumo, J. & Sato, S., On a response characteristic of a mathematical neuron model, *Kybernetik*, 10: 155-164, 1972.
- Neher, E. & Sakmann, B., Single channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibers, *Nature*, 260: 799-802, 1976.
- Neher, E., Sakmann, B. & Steinbach, J.H., The extracellular patch clamp: A method for resolving currents through individual open channels in biological membranes, *Pflügers Arch.*, 375: 219-228, 1978.
- Nemoto, I., Miyazaki, S., Saito, M. & Utsunomiya, T., Behavior of solutions of the Hodgkin-Huxley equations and its relation to properties of mechanoreceptors, *Biophys. J.*, 15: 469-479, 1975.
- Olds, J. & Milner, P., Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain, *J. Comp. Physiol.*, 47: 419-427, 1954.
- Osborne, A.R. & Provenzale, A., Finite correlation dimension for stochastic systems with power-law spectra, *Physica*, 35D: 357-381, 1989.
- Partridge, L.D., Thompson, S.H., Smith, S.J. & Connor, J.A., Current-voltage relationships of repetitively firing neurons, *Brain Res.*, 164: 69-79, 1979.
- Perkel, D.H., Schulman, J.H., Bullock, T.H., Moore, G.P. & Segundo, J.P., Pacemaker neurons: effects of regularly spaced synaptic input, *Science*, 145: 61-63, 1964.
- Pikovsky, A.S., A dynamical model for periodic and chaotic oscillations in the Belousov-Zhabotinsky reaction, *Phys. Lett.*, 85A: 13-16, 1981.
- Roeschke, J. & Aldenhoff, J., The dimensionality of human's electroencephalogram during sleep, *Biol. Cybern.*, 64: 307-313, 1991.
- Porter, R.W., Conrad, D.G. & Brady, J.V., Some neural and behavioral correlates of electrical self-stimulation of the limbic system, *J. Exp. Anal.*, 2: 43-55, 1959.
- Rapp, P.E., Zimmerman, I.D., Albano, A.M., Deguzman, G.C. & Greenbaun, N.N., Dynamics of spontaneous neural activity in the simian motor cortex: the dimension of chaotic neurons, *Phys. Lett.*, 110A: 335-338, 1985.
- Segal, M. & Barker, J.L., Rat hippocampal neurons in culture: properties of GABA-activated Cl⁻ ion conductance, *J. Neurophysiol.*, 51: 500-515, 1984.
- Shipley, M.T., Response characteristics of single units in the rat's trigeminal nuclei to vibrissa displacements, *J. Neurophysiol.*, 37: 73-90, 1974.
- Simons, D.J., Response properties of vibrissa units in rat somatosensory neocortex, *J. Neurophysiol.*, 41: 798-820, 1978.

- Smith, T.G.Jr., Barker, J.L. & Gainer, H., Requirements for bursting pacemaker potential activity in molluscan neurons, *Nature*, 253: 450-452, 1975.
- Soong, A.C.K. & Stuart, C.I.J.M., Evidence of chaotic dynamics underlying the human alpha-rhythm electroencephalogram, *Biol. Cybern.*, 62: 55-62, 1989.
- Stafstrom, C. E., Schwindt, P. C., Flatman, J. A., & Crill, W. E., Properties of subthreshold response and action potential recorded in layer V neurons from cat sensorimotor cortex in vitro, *J. Neurophysiol.*, 52: 244-263, 1984.
- Steriade, M. & Llinás, R.R., The functional state of the thalamus and the associated neuronal interplay, *Physiol. Rev.*, 68: 649-742, 1988.
- Steriade, M., Datta, S., Pare, D., Oakson, G. & Curro-Dossi, R., Neuronal activities in brainstem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical system, *J. Neurosci.*, 10: 2527-2545, 1990a.
- Steriade, M., Pare, D., Oakson, G. & CurroDossi, R., Different cellular types in mesopontine cholinergic nuclei related to ponto-geniculo-occipital waves, *J. Neurosci.*, 10: 2560-2579, 1990b.
- Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R.R., Lopes da Silva, F.H. & Mesulam, M.M., Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 76: 481-508. 1990c.
- Theiler, J., Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data, *Phys. Rev.*, 34A: 2427-2432, 1986.
- Tomita, K. & Kai, T., Stroboscopic phase portrait and strange attractors, *Phys. Lett.*, 66A: 91-93, 1978.
- Trommald, M., Jensen, V. & Andersen, P., Analysis of dendritic spines in rat CA1 pyramidal cells intracellularly filled with a fluorescent dye, *J. Comp. Neurology*, 353: 260-274, 1995.
- Waite, P.M.E., The responses of cells in the rat thalamus to mechanical movements of the whiskers, *J. Physiol.*, 228: 541-561, 1973.
- Wakerley, J.B., Poulain, D.A. and Brown, D., Comparison of firing patterns in oxytocin- and vasopressin- releasing neurones during progressive dehydration, *Brain Res.*, 148: 425-440, 1978.
- Wiesenfeld, K. & Moss, F., Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDS, *Nature*, 373: 33-36, 1995.
- Wilson, W.A. & Goldner, M.M., Voltage clamping with a single microelectrode, *J. Neurobiol.*, 6: 411-422, 1975.

- Wilson, W.A. & Wachtel, H., Negative resistance characteristic essential for the maintenance of slow oscillations in bursting neurons, *Science*, 186: 932-934, 1974.
- Wolf, A., Swift, J.B., Swinney, H.L. & Vastano, J.A., Determining Lyapunov exponents from a time series, *Physica*, 16D: 285-317, 1985.
- Yasui, S., Ishizuka, S. & Akaike, N., GABA activates different types of chloride-conducting receptor-ionophore complexes in a dose-dependent manner, *Brain Res.*, 344: 176-180, 1985.
- Zucker, E. & Welker, W.I., Coding of somatic sensory input by vibrissae neurons in the rat's trigeminal ganglion, *Brain Res.*, 12: 138-156, 1969.



Inches 1 2 3 4 5 6 7 8
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

