

Hodgkin-Huxley 型モデルを用いたニューロンの連続発火メカニズムに関する研究

和田克己

二〇〇七年

Hodgkin-Huxley 型モデルを用いた  
ニューロンの連続発火メカニズムに関する研究

和田 克己

電気通信大学  
2007 年 3 月

Hodgkin-Huxley 型モデルを用いた  
ニューロンの連続発火メカニズムに関する研究

和田 克己

電気通信大学大学院情報システム学研究科  
博士(工学)の学位申請論文

2007 年 3 月

Hodgkin-Huxley 型モデルを用いた  
ニューロンの連続発火メカニズムに関する研究

博士論文審査委員会

主査 阪口 豊 助教授

委員 出澤正徳 教授

委員 檜森与志喜 助教授

委員 長岡浩司 助教授

委員 中村 整 教授

著作権所有者

和田克己

2007

# An analysis of the mechanisms of repetitive firing in neurons using Hodgkin-Huxley-type models

Katsumi Wada

## Abstract

The author examined the mechanism determining repetitive-firing properties of neurons by analyzing the behavior of model neurons. The elucidation of mechanism determining firing rate in neurons is a key to the understanding of function of the nervous system because information is often encoded as firing rate. Thus, the primary question of the present thesis is how the firing rate of neurons is determined.

To answer this question, we focused on two specific phenomena. One is the relationship between the magnitude of input current and the steady-state firing frequency (f-I relationship or f-I curve) of motoneurons. The other is the increase in firing rate and the decrease in the amplitude of action potential with increasing inward current.

Motoneurons are activated repetitively in response to current step experimentally injected into the soma. The f-I curve of motoneurons can be described by a few linear segments with the second segment being steepest. Although several explanations have been proposed to this characteristic relationship, none of these is conclusive. The author developed a novel motoneuron model based on recent empirical data and analyzed the model behavior in order to clarify the mechanism underlying the aforementioned relationship. The result suggested that the decrease in peak potential of spikes with increasing inward current has an important role in regulating repetitive firing.

The author addressed the second phenomenon by constructing a simplified model with two state variables, which was derived from the original Hodgkin-Huxley model. The analysis was performed using a phase plane where model behavior was represented as a path. The result indicated that the reduction in the amplitude of oscillation of K conductance causes the increase in firing rate and that the increase in the average of K conductance activation leads to the decrease in spike amplitude.

To conclude, the author clarified the significance of variation in spike amplitude in the regulation of repetitive firing.

# Hodgkin-Huxley 型モデルを用いた ニューロンの連続発火メカニズムに関する研究

和田 克己

## 概要

本研究ではニューロンの連続的発火現象(活動電位(スパイク)が連続的に生じること)を取り上げ、その生物物理的なメカニズムについて検討した。中心となる疑問は、連続発火する際の発火頻度がどのようなメカニズムにより決定されるのかということであった。多くのニューロンでは連続発火が観測され、神経系における情報は発火頻度によって符号化されていることが多い。そのため、発火頻度を決めるメカニズムを解明することは神経系の働きを理解する上で鍵となる。

本研究では次の2つの具体的な現象を取り上げ、上記の問題に対する回答を試みた。その現象とは、脊髄運動ニューロンの発火頻度—入力電流関係(f-I relation または f-I curve)と、ニューロン一般で見られる発火頻度や活動電位の振幅が入力電流の増減に応じて変わる現象である。活動電位の振幅の変化は発火頻度とは一見関係がないように思えるが、発火頻度制御におけるその重要性を本研究の前半で示した。

運動ニューロンの細胞体に電流を注入すると連続的に活動電位を発生する。この際、入力電流の強さと定常状態での発火頻度の関係をグラフにすると、直線状または2本ないし3本の線分からなる折れ線状になる。電流の大きさと発火頻度の関係がこのような形状になる理由については、いくつかの仮説が提案されているが、仮説の根拠となる数理モデルのコンダクタンス特性が実験と矛盾するなどの理由で、いずれも決定的なものではない。

本研究では、最近の実験データに基づいてコンダクタンス特性を決定した Hodgkin-Huxley 型モデル上で“仮想実験”を行い、その結果に基づいて f-I curve の形状を決定するメカニズムに関する新たな仮説を提案した。この仮説では、Ca 依存性 K コンダクタンスのスパイク生成抑制作用と、入力電流の増加に伴ってスパイクのピーク



電位が降下して電位依存性 Ca コンダクタンスの活性度が低下する点に着目した。電流の増加に伴ってスパイクのピーク電位が低下する現象は実験的には知られていたが、これまでほとんど注目されず、そのため連続発火特性に関する理論的研究において省みられることはなかった。本仮説は、このスパイクのピーク電位の低下が発火頻度制御に少なからぬ影響を与える可能性を指摘したおそらく最初の研究である。

入力電流の変化に応じたスパイク振幅の変化とは、入力電流が増加するとスパイクの立ち上がり始める(電位上昇が急激になる)電位は上昇し、ピーク電位は低下するという現象である。この現象は少なくとも運動ニューロンで観察され、また Hodgkin-Huxley 型モデルでも再現できるが、そのメカニズムに関する研究はほとんど行われていない。一方の発火頻度の増加に関しては、内向き電流の増大によってスパイクとスパイクの間での膜電位の上昇が速くなり、閾値電位に到達するのにかかる時間が短くなるのが原因と考えられている。しかし、内向き電流の増加は閾値電位の上昇と、膜電位の再分極に必要な時間の増加をもたらすので、このようなナイーブな仮説では発火頻度の増加を説明するには不十分である。

スパイク振幅の減少と発火頻度の増加は一見無関係な現象であるが、本研究で採用する手法では同じ観点で扱うことができるので同時に検討した。ここでは、Hodgkin-Huxley モデルを2変数に簡略化したモデルを構成し、その挙動からこれら2つの現象を解析した。2変数化したモデルを用いるのは、このモデルでも解析対象である現象を定性的に再現可能で、位相平面を用いて視覚的に解析ができるからである。

2変数化したモデルによる解析の結果は、入力電流の増加に伴って連続発火中の K コンダクタンスの挙動が以下のように変化することが先に述べた振幅の減少や発火頻度増加の要因であることを示唆した。K コンダクタンスの挙動の変化とは、内向き電流の増加によって K コンダクタンスの透過性の変動幅が縮小し、透過性の平均値が大きくなるということである。ニューロンの膜電位の変動においては、他のプロセスに比べて時定数の大きい K コンダクタンス透過性の変化が律速段階である可能性が高い。K コンダクタンスの透過性の変動幅が縮小すると共にその変動が時定数の小さい範囲に移ることで、律速段階である K コンダクタンスの変動の周期が短縮し、その結果発火頻度の上昇が生じるものと考えられる。

本研究では連続発火に関わる2つの現象の解析を通して、発火頻度を決めるメカニズムを検討した。解析の結果は、これまで見落とされがちであった活動電位の振幅の変化が、発火頻度制御において重要な役割を果たしうることを明らかにした。今後の連続発火に関わる研究においては、この点にもっと注意を払うべきである。

# 目次

第1章	序論	3
1.1	はじめに	3
1.2	ニューロンと膜電位	3
1.3	活動電位の生成メカニズム	4
1.4	Hodgkin-Huxley モデル	5
1.5	取り上げる問題	8
1.6	研究の方法論	9
1.7	論文の構成	9
第2章	運動ニューロンの f-I curve 決定のメカニズム	12
2.1	導入	12
2.1.1	運動ニューロンの連続発火特性	12
2.1.2	f-I curve と AHP の関係	13
2.1.3	f-I curve の形状に影響を与える他の要因	14
2.1.4	先行研究の欠点	14
2.1.5	本章の目的	15
2.2	方法	16
2.2.1	モデルの概要	16
2.2.2	Na コンダクタンス, 電位依存性 K コンダクタンス	16
2.2.3	AHP コンダクタンス	16
2.2.4	Ca コンダクタンス	17
2.2.5	Ca 系	18
2.3	結果	18
2.3.1	活動電位波形と f-I curve	18
2.3.2	AHP コンダクタンスの影響	20
2.3.3	AHP コンダクタンスの入力電流依存性	20
2.3.4	最外殻 $[Ca^{2+}]$ の挙動	22
2.4	議論	24
2.4.1	f-I curve 屈曲のメカニズム	24
2.4.2	屈曲メカニズムに関する先行研究との比較	25
2.4.3	gAHP を薬理的に阻害した実験との比較	26
2.4.4	樹状突起と持続性内向き電流	26
2.4.5	各コンダクタンスの役割	27
2.4.6	活動電位生成系の特性と次章で取り上げる問題との関連	28
2.5	結論及び貢献	28

第 3 章	2 変数化した HH モデルを用いた発火特性の解析	30
3.1	導入	30
3.1.1	内向き電流の増加と発火頻度の上昇	30
3.1.2	活動電位波形の変化	31
3.1.3	本章の目的	31
3.2	方法	32
3.2.1	Hodgkin-Huxley モデルの 2 変数化	32
3.3	結果	34
3.3.1	2 変数化 HH モデルと Hodgkin-Huxley モデルの挙動の比較	34
3.3.2	モデル挙動の位相平面による表現	36
3.3.3	モデルの挙動と 2 変数化 HH 方程式の nullcline	38
3.3.4	$V$ -nullcline の生理学的意味と形状	40
3.3.5	$V$ -nullcline の変化と発火頻度上昇・スパイク振幅の変化	41
3.4	議論	44
3.4.1	従来 of 仮説との比較	44
3.4.2	活動電位に関連した 2 変数モデル	45
3.5	結論と貢献	45
第 4 章	要約および結論	47
4.1	要約	47
4.2	結論	48
付 録 A	運動ニューロンモデルの詳細	49
A.1	膜電位と各イオン電流の記述式	49
A.2	状態変数の記述式	49
A.3	Ca 系	50
A.3.1	拡散	51
A.3.2	バッファリング	51
A.3.3	Ca ポンプによる排出	51
A.3.4	Ca 電流による濃度変化	52
A.4	パラメータの値	52
A.4.1	パラメータ値の選択基準	53
A.5	モデル方程式の積分方法	53
	謝辞	54
	参考文献	55

# 第1章 序論

## 1.1 はじめに

生物の世界ではさまざまな周期的な現象が見られる。個体群レベルでは、被食者と捕食者からなる生態系における種数の周期的な変動や、熱帯における蛍集団の同期的発光。個体レベルでは、脳波、サーカディアンリズム、心拍。細胞レベルでは、細胞周期やニューロンの連続発火（活動電位が周期的に生じること）が挙げられる。本研究ではこのような様々な周期的現象の中からニューロンの連続発火を取り上げ、その周波数を決定する生物物理的なメカニズムの一部を明らかにすることを目指す。以下では本研究の内容に関わる基本的な電気生理学の知見を掻い摘んで説明する。具体的な問題設定に関しては1.5節以降で記述するので、電気生理学の基本を知っている読者はそちらへ進んでいただきたい。

## 1.2 ニューロンと膜電位

ニューロンは動物の神経系を構成する細胞の1つで、神経系の働きはニューロンの電気的活動によって担われている。静止（活動していない）時のニューロンの細胞内電位は外側に比べて60ないし70mV程度低い。細胞内外の電位差を膜電位といい、細胞外を基準にして、細胞内の電位が低い場合は負、高い場合は正とする。静止膜電位よりも膜内外の電位差が減少（膜電位が静止時よりも上昇）することを脱分極、電位差が増加（膜電位が静止時よりも下降）することを過分極という。

静止膜電位は細胞内と細胞外でイオン濃度に差があることによって生じている。表1.1に、哺乳類ニューロンの主なイオンの細胞内外の典型的な濃度を示す。 $K^+$ は細胞内の濃度が高く、その他のイオンは細胞内の濃度のほうが高い。これらのイオンは細胞膜上に多数存在するイオンチャンネルと呼ばれる特別なタンパク質を通してニューロンを出入りする。イオンチャンネルはイオン選択性や開閉を左右する条件から、多くの種類に分類できる。静止時には $K^+$ のみを通すイオンチャンネルが開くので、 $K^+$ は濃度勾配にしたがって細胞外へ流出する。 $K^+$ の流出は正の電荷が細胞外へ移動することなので、細胞内外に電位差が生じ細胞内は細胞外に比べて電位が低くなる。この電位差は濃度勾配にしたがって流出しようとする $K^+$ を細胞内に留めるように働き、 $K^+$ がある程度流出したところで電位差による駆動力と濃度勾配による駆動力は釣り合う。こうして静止膜電位が生じる。電位差を発生させるのに必要なイオンの量は極わずかであるため、数十mV程度の電位変化では細胞内外のイオン濃度はほとんど変化しない。

表 1.1: 哺乳類ニューロンにおける細胞内外のイオン濃度 [49]

イオン	細胞内 (mM)	細胞外 (mM)
$K^+$	155	4
$Na^+$	12	145
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	1.5
$Cl^-$	4.2	123

ニューロンに電氣的活動が生じると、膜電位が一時的に変化する。この電位の変化がニューロンの電氣的活動の実体であり、イオンチャンネルを通るイオンの流れによって生じる。電氣的活動の単位は2種類の膜電位の変化である。1つは緩電位で、緩やかな電位変化で局所的である。もう1つは活動電位といい、その電位変化は急激で大きく、ニューロンの細胞膜上をほとんど減衰せずに遠くまで伝播する。活動電位の持続時間は1ms程度と短く、電位変化は数十mVと大きい。横軸に時間を縦軸に膜電位をとって、活動電位をグラフに表すと棘のような形状になる。そのため、活動電位はスパイクと呼ばれることがある<sup>1</sup>。活動電位は実験者によるニューロン内への電流注入などによって膜電位が静止電位からある程度上昇したときに生じる。活動電位が生じることを神経生理学では発火 (firing) という用語で表す。冒頭の連続的発火とはニューロンで活動電位が連続的に発生することを指している。

### 1.3 活動電位の生成メカニズム

ここでは活動電位 (スパイク) が生じるメカニズムについて説明する<sup>2</sup>。活動電位は電位によって開閉が調節されるイオンチャンネル (電位依存性イオンチャンネル) を通るイオンの流れによって生じる。主として関与するチャンネルは電位依存性の  $Na^+$  チャンネルと同じく電位依存性の  $K^+$  チャンネルの2つである。前者は膜電位によって開閉が調節される  $Na^+$  を通すチャンネルで、後者は膜電位によって開閉が調節される  $K^+$  を通すチャンネルである。これらのチャンネルには通過できるイオンが異なる点以外にも次のような違いがある。 $K^+$  チャンネルは静止電位付近ではほとんど閉じているが、膜電位の上昇とともに徐々に開く。一方、 $Na^+$  チャンネルも静止電位付近では閉じており膜電位の上昇とともに開くが、開く速度が  $K^+$  チャンネルよりもおよそ10倍速い。また、 $K^+$  チャンネルは膜電位が0mV強以上になると完全に開き、そのまま開いた状態を続けるが、 $Na^+$  チャンネルは約0mV以上でいったん完全に開くが、しばらくすると閉じ始め電位をそのままに保ち続けると完全に閉じてしまう。 $Na^+$  チャンネルの閉じる過程は開く過程よりもゆっくりで10分の1程度の速さである。閉じた  $Na^+$  チャンネルを再び開くためには膜電位が静止電位程度まで戻り暫く時間が経過する必要がある。2つのチャンネルのこのような特性に基づいて、活動電位が生じるプロセスは以下のように記述できる。

<sup>1</sup>本稿ではスパイクを活動電位とほぼ同じ意味で用いる。

<sup>2</sup>この節の記述は Nicholls ら [27] に基いている。

1. 緩電位や電流注入によって脱分極が生じる。
2. すると電位依存性の  $\text{Na}^+$  チャネルが開いて、 $\text{Na}^+$  が流入する。
3.  $\text{Na}^+$  の流入は膜電位の上昇を引き起こし、さらに多くの電位依存性  $\text{Na}^+$  チャネルが開く。このサイクルが繰返し、膜電位は急激に  $\text{Na}^+$  の平衡電位近くまで上昇する。
4.  $\text{Na}^+$  チャネルに比べてゆっくりではあるが、電位上昇に伴って電位依存性の  $\text{K}^+$  チャネルも開き、 $\text{K}^+$  が細胞外へ流出する。それと同時に、 $\text{Na}^+$  チャネルの不活性化が生じ  $\text{Na}^+$  チャネルが閉じ始め、細胞内への  $\text{Na}^+$  の流入が減少する。
5. その結果、正味で細胞外へ電荷が移動することになり膜電位が低下する。
6. 膜電位はもとの静止時の膜電位に到達するが、 $\text{K}^+$  チャネルはまだ開いているので電位は  $\text{K}^+$  の平衡電位に近づく。
7. 膜電位の低下にともなって  $\text{K}^+$  チャネルが徐々に閉鎖し始めるとともに、 $\text{Na}^+$  チャネルの不活性化も収まるので、膜電位は静止時の値まで緩やかに上昇する。

## 1.4 Hodgkin-Huxley モデル

Hodgkin と Huxley[14] は活動電位の発生メカニズムを、4変数の常微分方程式で記述される数理モデルで定量的に説明した。この節ではその数理モデル (Hodgkin-Huxley モデル) について簡単に説明する。以下のモデルは膜電位固定法 (膜電位を人為的に一定の値に保ち、そのときに膜を出入りする電流を測定する実験手法) という巧妙な実験手法の結果に基いている。

ニューロンの細胞膜の電気的特性は図 1.1 のような等価回路で表すことができる。細胞膜はコンデンサーとしての働きがあり、 $C_m$  はその容量を表す。 $I_{Na} \cdot I_K$  は電位依存性  $\text{Na}^+$  チャネル全体 (以下  $\text{Na}$  コンダクタンス) と電位依存性  $\text{K}^+$  チャネル全体 (以下  $\text{K}$  コンダクタンス) を流れる電流を表し、 $I_L$  はその他のイオン電流 (リーク電流と呼ぶ) を表している。 $I_{stim}$  は細胞内に注入する電流の大きさに対応している。Hodgkin-Huxley モデルでは膜電位  $V$  とそのイオンの平衡電位との差と、そのイオンの透過性との積で各イオン電流を記述する。また、透過性はその最大値とチャネルの開閉状態を表す変数  $m, h, n$  との積で表す。 $m, h, n$  は無次元で 0 から 1 の間に正規化されている。以上のことを式にまとめると、

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_K + I_L + I_{stim} \quad (1.1)$$

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) \quad (1.2)$$

$$I_K = \bar{g}_K n^4 (E_K - V) \quad (1.3)$$

$$I_L = g_L (E_L - V) \quad (1.4)$$

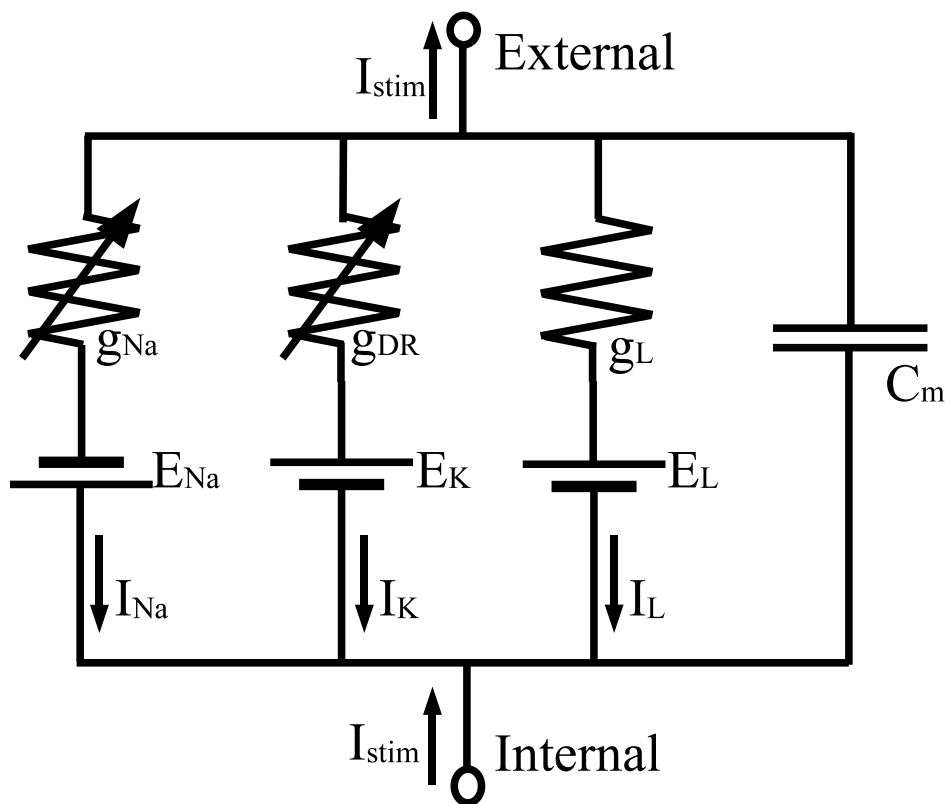


図 1.1: ニューロンの細胞膜の等価回路

となる。変数  $m$  は膜電位の上昇に伴って  $\text{Na}^+$  コンダクタンスの透過性が上昇する ( $\text{Na}^+$  チャンネルが開く) プロセス (活性化) に、変数  $h$  は脱分極後しばらくすると  $\text{Na}^+$  コンダクタンスの透過性が再び減少する ( $\text{Na}^+$  チャンネルが再び閉じる) プロセス (不活性化) に対応している。 $m$  と同様に、変数  $n$  は膜電位の上昇に伴って  $\text{K}^+$  コンダクタンスの透過性が上昇する ( $\text{K}^+$  チャンネルが開く) プロセスに対応している。

$\text{Na}^+$  コンダクタンス・ $\text{K}^+$  コンダクタンスともその透過性は膜電位と時間の関数なので、変数  $m, h, n$  とも膜電位と時間の関数である。Hodgkin と Huxley はこれらの変数の変化を以下のような 1 次の微分方程式で記述した。 $\alpha, \beta$  は  $V$  の関数である。

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \tag{1.5}$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \tag{1.6}$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \tag{1.7}$$

これらの式は

$$\frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} \frac{dx}{dt} = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} - x \tag{1.8}$$



と変形できるので、変数  $x(m, h, n)$  は定常値

$$x_{\infty}(V) = \frac{\alpha_x(V)}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} \quad (1.9)$$

を時定数

$$\tau_x(V) = \frac{1}{\alpha_x(V) + \beta_x(V)} \quad (1.10)$$

の遅れをもって追従する。

$\alpha, \beta$  の具体的な形は以下のようなになる。

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 40)}{1 - \exp(-(V + 40)/10)} \quad (1.11)$$

$$\beta_m = 4 \exp(-(V + 65)/18) \quad (1.12)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(-(V + 65)/20) \quad (1.13)$$

$$\beta_h = \frac{1}{1 + \exp(-(V + 35)/10)} \quad (1.14)$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 55)}{1 - \exp(-(V + 55)/10)} \quad (1.15)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(-(V + 65)/80) \quad (1.16)$$

ただし、これらの式は温度が 6.3 の場合で任意の温度  $T( )$  のときは

$$\phi = 3^{(T-6.3)/10} \quad (1.17)$$

をすべての  $\alpha, \beta$  に乗じる。式 1.9, 1.10 から分かるように、定常値は温度に依存しないが時定数は温度依存である<sup>3</sup>。  $T = 6.3$  のときの  $m_{\infty}, h_{\infty}, n_{\infty}, \tau_m, \tau_h, \tau_n$  を求め、グラフに表すと図 1.2 のようになる。

膜容量 ( $C_m$ ) や最大コンダクタンス ( $\bar{g}_x$ ) 等のパラメータは

$$C_m = 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$$

$$\bar{g}_{Na} = 120 \text{mS}/\text{cm}^2, E_{Na} = 55 \text{mV}$$

$$\bar{g}_K = 36 \text{mS}/\text{cm}^2, E_K = -77 \text{mV}$$

$$g_L = 0.3 \text{mS}/\text{cm}^2, E_L = -54.387 \text{mV}$$

である。

このモデルの再現する活動電位波形とコンダクタンスの透過性の時間変化を図 1.3 に示す。Na コンダクタンスは急速に立ち上がりすぐに減衰するが、K コンダクタンスは遅れて立ち上がりゆっくりと減衰する事が分かる。

<sup>3</sup>コンダクタンスの実体はたんぱく質であるイオンチャネルであるため、その立体構造が変化してチャネルが開閉するのにかかる時間が温度に依存するのであろう。

## 1.5 取り上げる問題

多くのニューロンでは連続した活動電位、すなわち連続発火が観測される。骨格筋の内部にあって張力や筋の伸長速度を検出する受容器である筋紡錘は、これらの物理量を活動電位の発火頻度として符号化している。同様に網膜神経節細胞も網膜に到達した光の強度を発火頻度に変換して、上位中枢に送っている。さらに、脊髄の腹側にあって骨格筋に収縮指令を送る運動ニューロン<sup>4</sup>においては、発火頻度が筋肉の収縮強度に対応している。このように神経系における情報は発火頻度によって符号化されていることが多く、発火頻度がどのようにして決まるのかを解明することは神経系の働きを理解する上で鍵となる。

以上を踏まえて以下に本研究で取り上げた問題について述べる。連続発火現象に関して筆者は次のような疑問を持っている。第1の疑問はどのようなメカニズムで連続発火現象が実現されているのか、どのようなイオンの流れによって連続発火が生じているのかという疑問である。活動電位を生じさせるプロセスが単に繰り返しているのか、それともそのプロセスに加えて別のプロセスが関与が必要なのか。第2の疑問は発火頻度(周期)はどのようにして決まるのか、言い換えると発火頻度はどのような物理化学的なプロセスで決められるのか、という疑問である。本研究ではこの第2の疑問をより具体的にした次の二つの疑問に解答を試みた。

1. 運動ニューロンの注入電流と発火頻度の関係はどのようなプロセスで決まるのか？
2. 内向き電流が大きくなると発火頻度が上昇するのはなぜか？

運動ニューロンの細胞体に矩形の電流を注入すると連続的に発火する。発火頻度は最初のいくつかの活動電位の間で減少し、電流注入開始後0.5–1秒でほぼ一定になる。注入電流の大きさと定常的な発火頻度との関係( $f$ - $I$  relation または  $f$ - $I$  curve) をグラフに表すと、直線か傾きの異なる2つないし3つの線分によって構成される折れ線になる [17; 18; 36]。

この問題を取り上げた理由は3つある。1つは先ほど述べたように、骨格筋を駆動するという役割から収縮強度が発火頻度にコードされている可能性が高く、発火頻度制御メカニズムを調べることに意義がある。今1つの理由は運動ニューロンの連続発火特性は非常に良く調べられており [6]、メカニズムを検討する際に参照できる知見が豊富にある。そして最後の1つは傾きが不連続に変わるという特徴的な関係を検討することで発火頻度制御のメカニズムの何かが明らかになるのではないかと筆者が期待したからである。

2つ目の問題はニューロンに人為的に電流を注入するなどして連続発火させたとき、電流が大きくなると発火頻度が増加するのはなぜかという問いである。これに対しては内向き電流の増加によって電位上昇が加速し閾値電位に達するまでの時間が短くなるので発火頻度が増加する、というよく言われる直感的説明がある。しかしながら、内向きの電流は活動電位が再分極するのを妨げる働きもあり、この作用は周期を長くさせる。したがって、内向き電流が発火頻

<sup>4</sup>正確には運動ニューロンだが、本稿ではもう1つの運動ニューロンである運動ニューロンには触れないので、運動ニューロンのことを単に運動ニューロンと記述する。

度を増加させる作用のほうが強いのか減少させる効果のほうが強いのかは慎重に検討する必要がある。また、この問題は1つ目の疑問にも関連していることが明らかになる。

## 1.6 研究の方法論

本研究では Hodgkin-Huxley モデルを拡張もしくは変形したモデル（以下では HH 型モデルと呼ぶ）<sup>5</sup>の挙動を解析することによってこれらの問題を検討する。この分野では HH 型モデルは広く用いられており、その有用性は広く認められている。もちろんモデルが実際のニューロンと全く同じ振舞いをする保証はないが、本研究で用いるモデルのコンダクタンスの特性は実験データに基いており、モデルの振舞いが実際のニューロンに十分に近いと期待できる。またモデルならではの利点もある。1つの利点は様々な条件の下でのニューロンの振舞いを容易に調べられることである。例えば、ある特定のコンダクタンス（チャンネル）をブロックすることはプログラムを1行書き換えるだけで実現できる。もう1つの利点は観測が不可能もしくは困難な変数を“観測”できることである。活動電位が生じている際に各コンダクタンスを流れる電流を個別に観測することは実際にはできないが、モデル上で“観測”（計算）することは何の困難もない。観測の難しい複数の変数を同時に“観測”できることは現象の背後にあるメカニズムを推定する上では非常に有用である。

前節で述べた2つの問題はそれぞれ別のモデルを構成して検討した。1つ目の問題に対しては様々なコンダクタンスに加えて細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化を再現するメカニズムを含むモデルを、2つ目の問題に対しては Hodgkin-Huxley モデルを2変数に簡略化したモデルをそれぞれ構成した。このようなモデルを構成した理由については後述する。

## 1.7 論文の構成

本論文では取り上げる2つの問題それぞれに1章ずつ割り当て、さらにそれぞれの章を導入・方法・結果・議論に分けた。そして、最後に結論の章を設け全体のまとめとした。

2章では1つ目の問題を検討し、外向き電流の増加が発火頻度の減少を生じることと、注入電流の増加に伴う活動電位の振幅の減少が運動ニューロンの  $f-I$  relation を決定する上で重要であることを示す。外向き電流の増加が発火頻度の減少をもたらすという事を言い換えれば、内向き電流の増加が発火頻度の増大を生じるということで、2つ目の問題と関連している。

3章では内向き電流の増加が発火頻度の増大を生じる現象を2変数に簡略化したモデルを用いて検討する。さらに、注入電流の増加に伴う活動電位の振幅の減少も同じモデルで扱うことが可能なので、ここで一緒に考える。

---

<sup>5</sup>本論文では活動電位を生成するメカニズムが Hodgkin-Huxley モデルとほぼ同等とみなせるモデルを HH 型モデルと定義する。2章で出てくる閾値発火型モデルは活動電位の生成機構が Hodgkin-Huxley モデルとは全く異なるので、Hodgkin-Huxley モデルと同じ形の方程式で記述されるコンダクタンスを含んでいても HH 型モデルとは見なさない。

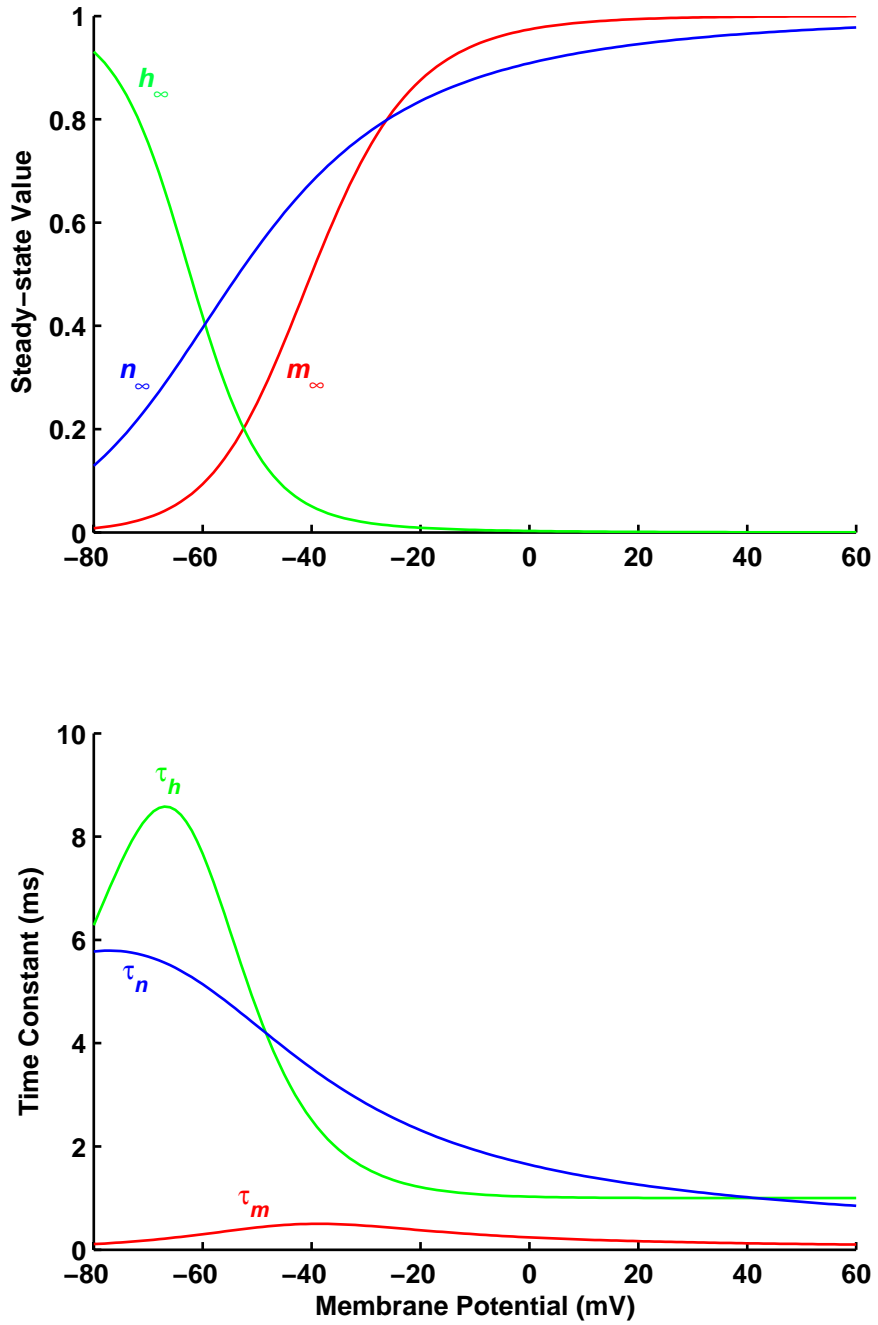


図 1.2:  $m_{\infty}, h_{\infty}, n_{\infty}, \tau_m, \tau_h, \tau_n$  の電位依存性

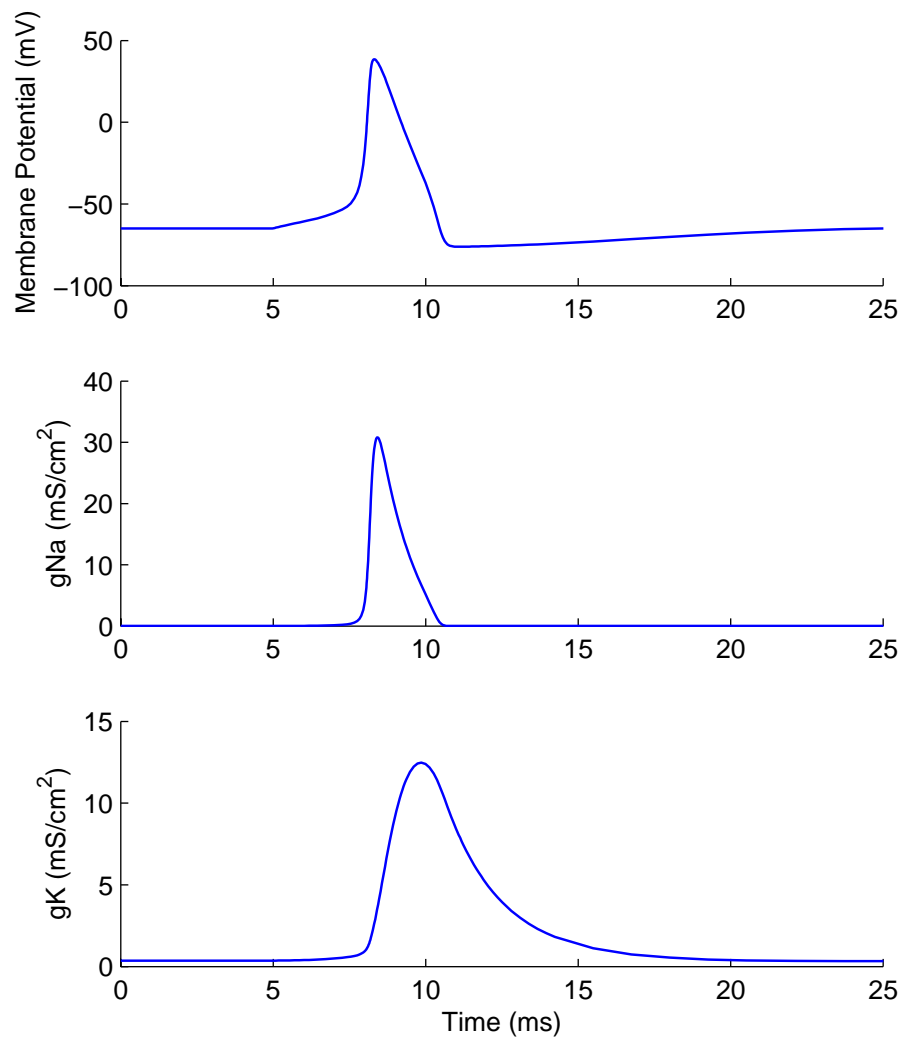


図 1.3: Hodgkin-Huxley モデルの活動電位波形とコンダクタンスの時間推移 活動電位は 2ms,  $5\mu A/cm^2$  の矩形電流で引き起こした。上: 活動電位波形 中: 上の活動電位に対応する Na コンダクタンスの時間推移。下: 同じく対応する K コンダクタンスの時間推移。

## 第2章 運動ニューロンのf-I curve決定のメカニズム

### 2.1 導入

#### 2.1.1 運動ニューロンの連続発火特性

1.5 節で述べたように運動ニューロンは脊髄の前角部分にあり、上位中枢などからの信号を統合して骨格筋に収縮指令を送るニューロンである。運動ニューロンはシナプス入力だけでなく、細胞体に電極を刺しそこから電流を注入することによっても発火させることができる。一定の大きさの電流を注入すると連続的な活動電位を生じる。この際発火頻度ははじめの数スパイク（活動電位）の間に急激に減少し、電流注入開始後 0.5–1 秒でほぼ一定になる [17; 18]。この発火頻度の減少は Spike Frequency Adaptation (SFA) と名付けられている。定常状態の発火頻度と注入電流の大きさの関係 (f-I relation または f-I curve) のグラフは直線か (第 1 レンジ) 2つの線分からなる折れ線 (第 1 レンジと第 2 レンジ) になる [18] (図 2.1)。第 2 レンジの傾きは第 1 レンジの 2–6 倍になる [40]。時には第 3 レンジが現れることもあり、第 3 レンジの傾きは 3つのセグメントのなかで最も小さいことが多い [36]。

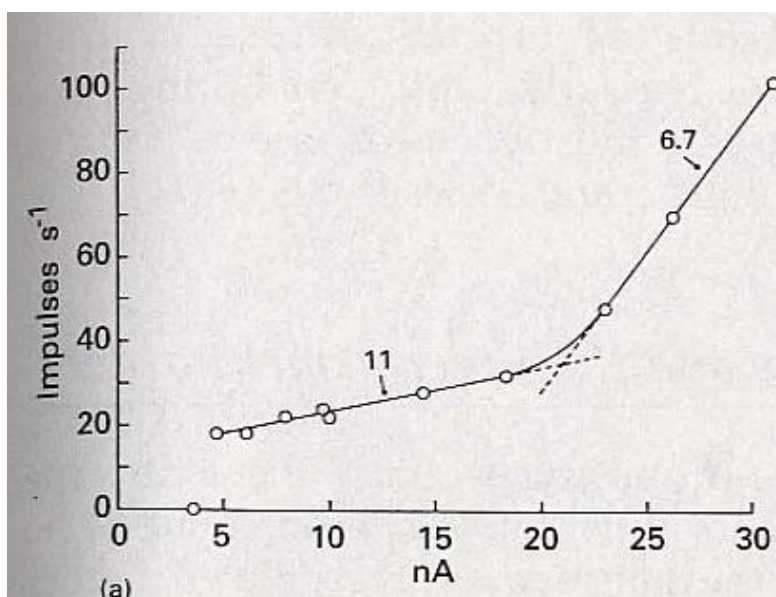


図 2.1: 運動ニューロンの入力電流と定常発火頻度の関係 [18]

### 2.1.2 f-I curve と AHP の関係

Kernell[19] は単一スパイクの後に生じる後過分極 (afterhyperpolarization; AHP)<sup>1</sup>の時間推移と f-I curve の特性が関連していることを指摘した。その報告によると、定常時の最小発火頻度は AHP の持続時間の逆数にほぼ等しく、第1レンジと第2レンジそれぞれの上限の発火頻度も AHP の持続時間の逆数に関連している。

続いて Kernell[20] は AHP の時間推移と f-I curve の特性が簡単な閾値発火型モデル (threshold-crossing model; 1.6 節参照) で説明できることを示した。このモデルでは AHP を引き起こすコンダクタンスの時間推移が活動電位が生じている最中にピーク値に到達し、その後指数的に減少すると仮定している。一定の電流を注入する定常状態では注入電流が AHP 電流を凌駕し膜電位が一定の値 (threshold) に到達した際に活動電位が生じる。このモデルは定常時の最小発火頻度と AHP の持続時間の逆数の関連に簡単な説明を与え、実験的に得られる f-I curve におおよそ近いものを再現した。

その後のモデルを用いた研究 [3; 4; 21; 22; 26; 43] でも、AHP の原因となるコンダクタンス (AHP コンダクタンス; gAHP) が連続発火の特性を決定する主要な因子であることが示されている。

Kernell と Sjöholm[21; 22] はカエルの有髄神経線維の実験データ [13] を元に運動ニューロンの HH 型モデルを構成し、Spike Frequency Adaptation は AHP コンダクタンス (以下 gAHP) の「加算」によることと、f-I curve の傾きは gAHP の大きさと時間推移に強く依存することを示した。

Baldissera ら [3; 4] は活動電位が連続して生じる際に AHP が加算する [16] ことに着目し、Kernell の閾値発火型モデル [20] を発展させて gAHP の時間推移がより複雑な2つのモデルを構成した。AHP が線形 (算術的) に加算する第1のモデルでは直線的な f-I curve は再現できたが、傾きの急な第2レンジは十分に再現できなかった。一方、gAHP の活性度に上限があるために AHP が飽和的に加算する第2のモデルでは、パラメータの値を調整することで直線的な f-I curve も第1レンジと第2レンジからなる屈曲のある f-I curve も再現できることを示した。

Traub と Llinás[43] は gAHP を細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に透過性が比例する遅い K コンダクタンスとして記述した HH 型モデルを構成した。彼らはこのモデルの挙動に基づいて、第1レンジでは遅い K コンダクタンスの減衰によって、第2レンジでは速い K コンダクタンス (電位依存性の K コンダクタンス。Hodgkin-Huxley モデルの K コンダクタンスに対応。) の回復によって、それぞれ発火頻度が決まると主張した。

<sup>1</sup>後過分極とは活動電位の後に見られる経過の緩やかな過分極性の電位変化。K<sup>+</sup> に対する透過性が静止時よりも大きくなるために生じる。

### 2.1.3 f-I curve の形状に影響を与える他の要因

以上のように f-I curve の形状を決定する上で、gAHP が重要な役割を担っていることが繰り返し示されているが、他にもスパイクが立ち上がる電位の変化と持続性内向き電流 (Persistent Inward Current; PIC) が重要であることが主張されている。スパイクは膜電位が一定の値 (閾値) になると生じると一般には考えられているが、一定の電流を注入して運動ニューロンを発火させる場合、スパイクが立ち上がる電位 (閾値電位) は電流の増大に伴って上昇する [40]。一方、持続性内向き電流 (以下 PIC) は膜を持続的に脱分極させても減衰しない内向きの電流で、主に  $\text{Ca}^{2+}$  によって担われている [38; 39; 41]。その後の研究で PIC を構成する  $\text{Ca}^{2+}$  は低い電位で活性化する L 型の Ca チャネルを流れることが示されている [7; 8; 15]。

Schwindt と Crill[40] は入力電流の増加に伴ってスパイク間電位が上昇し PIC が活性化すると PIC は内向き電流であるため入力電流を増幅させるような作用が生じる。その結果、f-I curve の傾きが大きくなるために第 2 レンジが生じると提案した。

Powers[30] は閾値発火型モデルに閾値電位の変化と PIC を生じさせるコンダクタンスを含めることで f-I curve の形状がより実際のニューロンに近いものになることを示し、閾値電位の変化と PIC の重要性を指摘した。

### 2.1.4 先行研究の欠点

これまで述べてきた研究は Kernell[19] と Schwindt と Crill[40] を除けば、すべてモデルを用いた研究である。これらのモデル研究には

1. モデルに含まれるコンダクタンスの特性が十分に実験データに基づいていない
2. モデルの構造が実際のニューロンと対応していない
  - (a) 肝心の gAHP の透過性を制御するメカニズムが実際のニューロンとは異なる
  - (b) 閾値発火型モデルでは活動電位の形状を一定と仮定している

という欠点があり、上記のほぼすべての研究において

3. f-I curve に屈曲が生じるメカニズムについて、十分な解析がなされていない

点が問題である。

一部のモデル [21; 22; 43] に含まれる電位依存性コンダクタンスは他のニューロンのモデルで採用されていたものを若干修正しただけで、時定数や定常値 (1.4 節参照) などの特性は運動ニューロンの実験データに基いたものではない。このうち Traub と Llinas のモデル [43] の Ca コンダクタンスは非常に小さい時定数で不活性化すると仮定されているが、その後の得られた Ca コンダクタンスに関するデータ [7] と矛盾している。さらに、実験データに基づいてコンダ



クタンス特性を決めているとするモデル [30] でも、低閾値型の Ca コンダクタンスの定常値がこのコンダクタンスに対応する L 型 Ca チャンネルに関する知見 [49] と一致していない。

第2の欠点はモデルの構造が実際の運動ニューロンで生じている現象と対応していないことである。Traub と Llinás[43] 以外のモデル [3; 4; 20-22; 26; 30] では膜電位の上昇によって gAHP の透過性が増大するので gAHP は電位依存性のコンダクタンスとみなせるが、その後の研究で gAHP の実体は  $\text{Ca}^{2+}$  依存性の K チャンネルの1つ (SK チャンネル) であることが分かっている [33]。すなわち、活動電位によって Ca チャンネルが開き、そこから流入した  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を上昇させることで gAHP は活性化する。

また、閾値発火型のモデル [3; 4; 20; 26; 30] では入力電流の大きさに依らずに一定の形状の活動電位が生じると仮定しているが<sup>2</sup>、実際のニューロンでは連続発火中の活動電位の形状は入力電流の増加に伴って変化する。すなわち、入力電流が増加すると振幅は減少し、幅は増加し [36; 37]、閾値電位は上昇する [40]。このような活動電位波形の変化は Ca チャンネルの透過性への影響を介して結局は gAHP に影響するので、連続発火特性を考える上では無視することはできない。

最後の問題点は Schwindt と Crill[40] 及び Meunier と Borejsza[26] を除いて、f-I curve の屈曲が生じる原因を十分に議論していない点である。これらのモデルの一部 [4; 26; 30; 43] は屈曲のある f-I curve を再現できる。Baldissera ら [4] は gAHP の飽和的な加算を仮定すれば第2レンジが再現できるとしているが、f-I curve の傾き (ゲイン) が変化するの理由については特に説明していない。Traub と Llinás[43] は第1レンジと第2レンジで発火頻度を制御するプロセスが異なると結論しているが、これだけでは f-I curve の傾きが変化して屈曲が生じることの説明にはならない。Powers[30] のモデルでも閾値電位の変化と PIC に対応するコンダクタンスを含めることでより実際に近い f-I curve が再現できることを示すのみで、f-I curve の形状決定のプロセスに関しては特に言及がない。

### 2.1.5 本章の目的

このように AHP コンダクタンス (gAHP) は運動ニューロンの連続発火において重要な役割を果たしていることは疑う余地がないが、gAHP が具体的にどのような役割を果たしているのかという点に関しては様々な主張がある。また、f-I curve の傾きが急に变化して屈曲を生じるメカニズムについても解析が不十分であり、一致した見解も存在しない。さらに、そもそもこれらの主張や見解の根拠となっているモデルも不十分である。

そこで、本章では近年得られた運動ニューロンに存在するコンダクタンスの実験データに基づいて HH 型モデルを構成しその挙動を解析することによって、gAHP の役割や f-I curve の形状決定メカニズムを再検討する。モデルの挙動の解析とは具体的には gAHP の有無による f-I curve の形状の違いとその相違が生じる理由の検討である。

<sup>2</sup>一部のモデル [26; 30] では入力電流の増大に伴って閾値電位が上昇する現象 [40] を考慮しているが、スパイクのピーク電位や幅は一定と仮定している。

結果の節ではまず  $g_{\text{AHP}}$  の重要性とその役割が発火の抑制であることを示す。その上で、抑制作用は入力電流の大きさによって変化し、それが屈曲のある f-I curve が生じることに重要であることを明らかにする。

## 2.2 方法

### 2.2.1 モデルの概要

運動ニューロンは半径  $45\mu\text{m}$  の球で表現し、球面上に均一な濃度でコンダクタンスが分布していると仮定した<sup>3</sup>。

モデルに含まれるコンダクタンスは電位依存性 Na コンダクタンス、電位依存性 K コンダクタンス、電位依存性 Ca コンダクタンス (2種類)、AHP コンダクタンス、リークコンダクタンスの合計6種類である。コンダクタンスを流れるイオン電流は、Ca コンダクタンスについては GHK の電流式から計算し、その他のコンダクタンスは駆動力 (イオンの平衡電位と膜電位の差) とコンダクタンス値との積とした。

モデルにはさらに、細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化を再現するために、 $\text{Ca}^{2+}$  の拡散・Ca 結合性タンパクと相互作用・細胞膜上の Ca ポンプによる排出 (拡散・バッファリング・排出) を含めた。これらのプロセスは Sala と Hernández-Cruz[34] のモデルを簡略化したもので表現した。図 2.2 にモデルの模式図を示す。状態変数を記述する式やパラメータについては付録に記述した。

### 2.2.2 Na コンダクタンス, 電位依存性 K コンダクタンス

これらのコンダクタンスは標準的な Hodgkin-Huxley 型の kinetics で記述した (式 A.2, A.3, A.10–A.15)。状態変数の定常値や時定数は Safronov と Vogel[32] を基に Migliore が決めたものの [48] を採用した。電流を求める式 (式 A.2) の状態変数の累乗は若干修正した。

### 2.2.3 AHP コンダクタンス

AHP の原因となるコンダクタンスの実体は Apamin 感受性の  $\text{Ca}^{2+}$  依存性の K チャネル (SK チャネル) [33] なので、AHP コンダクタンスは Xia ら [47] の SK チャネルに関する報告を基にモデリングした (式 A.4, A.16, A.17)。このコンダクタンスの活性化変数の定常値 ( $n_{\text{SK},\infty}$ ) は細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の関数として Hill の式で記述した。

<sup>3</sup>本研究の対象とする現象は刺激電流を細胞体に注入し、膜電位も細胞体で測定しているので、樹状突起は必ずしもモデルに含めなくても良いと考えてこのような構成にした。樹状突起をモデル化しなかったことの是非については後ほど論じる。

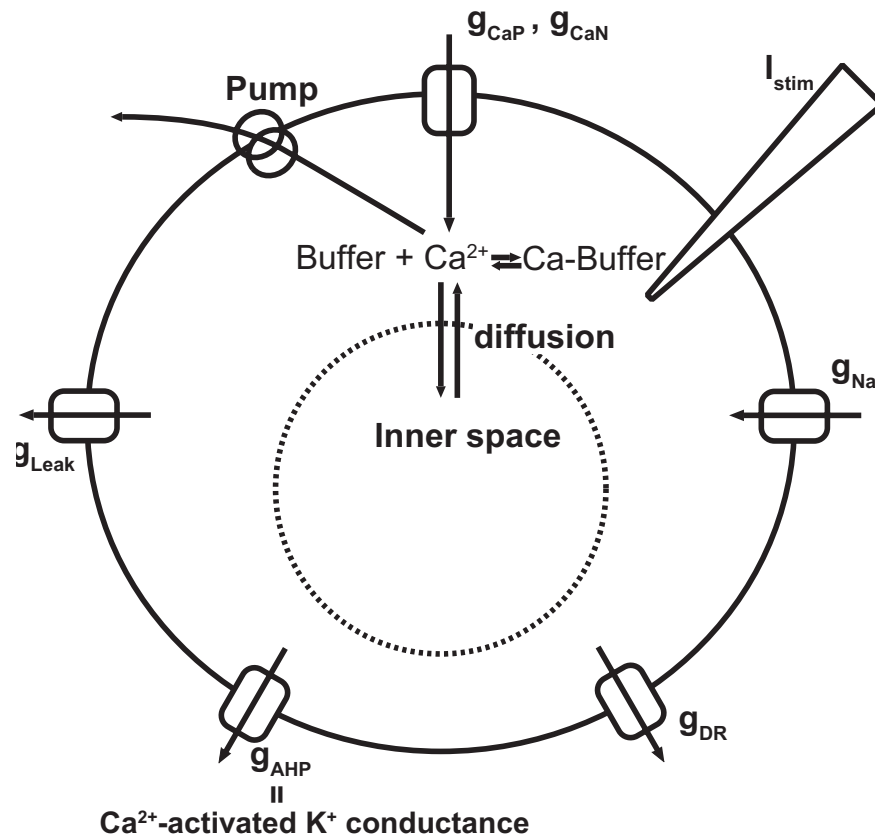


図 2.2: モデルの模式図 外側の実線の円は細胞膜を、その円周上にある長方形はコンダクタンスを表す。また、細胞膜上にある楕円を2つ並べた図形はCaポンプを、中心上部の化学反応式は  $Ca^{2+}$  とバッファの結合分離反応(バッファリング)を、その下の diffusion と2本の矢印はニューロンの内部に  $Ca^{2+}$  が拡散していく過程を表している。

$g_{Na}$ : 電位依存性 Na コンダクタンス,  $g_{DR}$ : 電位依存性 K コンダクタンス,  $g_{AHP}$ : AHP コンダクタンス (Ca 依存性 K コンダクタンス),  $g_{CaP}, g_{CaN}$ : 電位依存性 P, N 型 Ca コンダクタンス,  $g_{Leak}$ : リークコンダクタンス,  $I_{stim}$ : 入力電流。

### 2.2.4 Ca コンダクタンス

運動ニューロンには5種類のCaコンダクタンスが存在することが報告されている [7]。AHPコンダクタンスを活性化する  $Ca^{2+}$  はP型とN型のCaコンダクタンスから流入することが示されている [23; 44; 45] ので、P型とN型のみをモデルに含めた(式 A.5–A.7)。持続性内向き電流の原因と考えられているL型コンダクタンス [7; 8] を含めなかった理由は考察で論じる。

これらのコンダクタンスのパラメータは最大透過度と定常値に関しては Carlin ら [7] を基に推定し、時定数に関しては P 型は De Schutter と Bower [10]、N 型は Booth ら [5] で用いられている値を採用した(式 A.18–A.25)。また、Ca電流を GHK の電流式によって記述したのは細胞内外の  $Ca^{2+}$  の濃度差が非常に大きいからである。

### 2.2.5 Ca 系

AHP コンダクタンスは細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度に依存するので、細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の変化をモデル化する必要がある。ここでは  $\text{Ca}^{2+}$  の拡散・Ca 結合タンパク質との結合（バッファリング）・Ca ポンプによる細胞外への排出を Sala と Hernández-Cruz[34] のモデルを簡略化したもので表現した。以下にその詳細を述べる。

#### 拡散（式 A.28–A.30）

Ca チャネルから細胞内に入った  $\text{Ca}^{2+}$  は流入点から周囲に拡散していく。ここでは半径方向のみの拡散を考え、それに垂直な方向の拡散は無視した。拡散を表現するためニューロンを表現する球を玉葱のように同心円の殻（シェル）に分割し、各部分ごとに  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を計算した。

#### バッファリング（式 A.31–A.33）

細胞質には多くの Ca 結合タンパク質（バッファ）が存在し、細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  はほとんどこうしたタンパク質と結合した形（複合体）で存在すると考えられている。Sala と Hernández-Cruz[34] のモデルには3種類のバッファが存在するが、ここではそのうちの最も速いバッファのみを考えた。また、運動ニューロンのバッファ容量は低い [25; 29] のでバッファ濃度も変更した。Ca 結合タンパク質やそれと  $\text{Ca}^{2+}$  との複合体も拡散するが、それらの拡散については考えないこととした。

#### Ca ポンプによる排出（式 A.34）

細胞膜に存在する Ca ポンプによって、細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  は細胞外へ排出されている。本研究のモデルでは Sala と Hernández-Cruz[34] のモデルの calcium extrusion と leakage を1つにまとめて、それを Ca ポンプによる排出とした。当然、この機構は最外殻だけに含めた。

## 2.3 結果

### 2.3.1 活動電位波形と f-I curve

運動ニューロンのモデルは 10nA 以上のステップ電流を入力すると連続的に活動電位を発生した。図 2.3A,B に入力電流が 16nA と 30nA のときの膜電位変化を示す。時刻 0 のときに電流の注入を開始した。30nA のときのほうがスパイクの間隔が短く発火頻度が上昇していることが分かる。また、16nA では第2と第3のスパイクの間隔が最も短く、その後はスパイク間隔が広がった。同様の傾向は 30nA でも弱いながらもみられる。モデルのこの挙動は実験的に観測される Spike Frequency Adaptation (SFA) [17] に対応している。

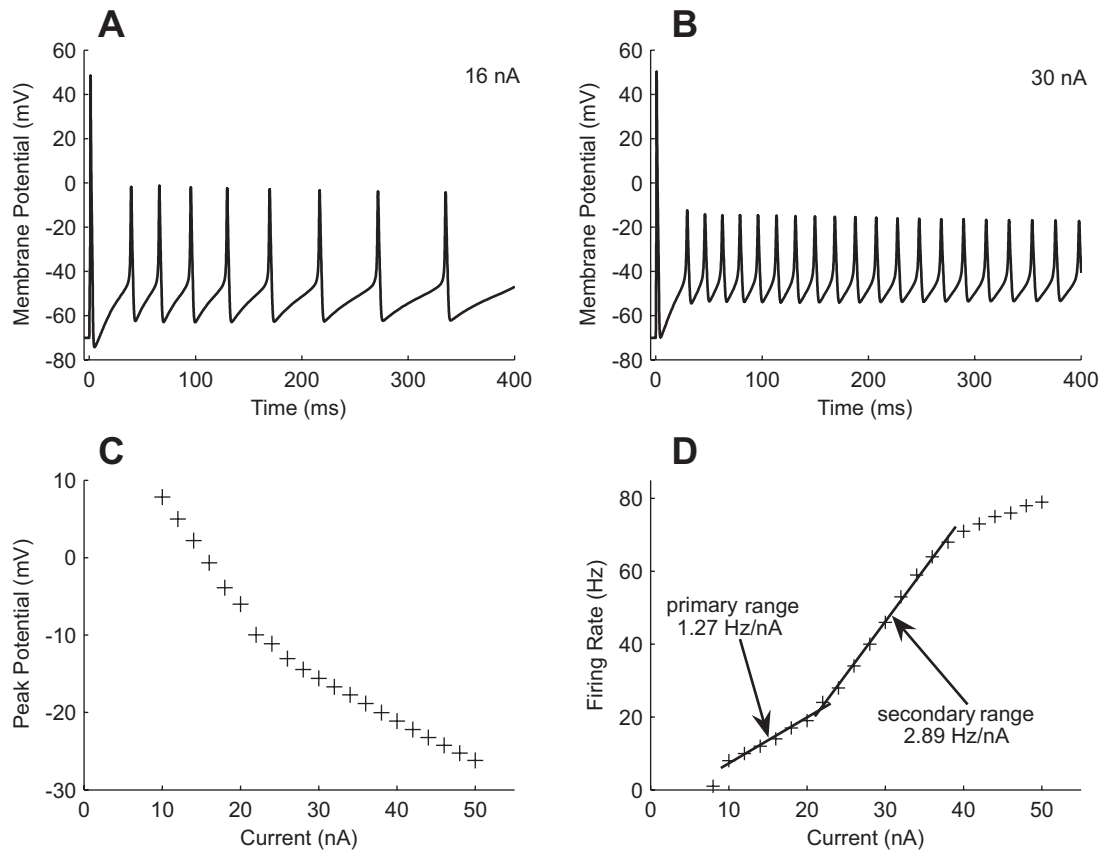


図 2.3: モデルの膜電位変化と f-I curve A・B: 16-30nA のステップ電流を入力した際のモデルの膜電位応答。 C: 入力電流とスパイクの平均ピーク電位の関係。入力電流は 10 から 50nA の範囲で 2nA 刻みで変化させた。これ以降のグラフでも入力電流はこの範囲の値を用いた。 D: 入力電流と発火頻度の関係 (f-I curve)。回帰直線は第 1 レンジについては 10-22nA、第 2 レンジについては 22-38nA の範囲を対象に描いた。

最初の活動電位の高さはどちらの条件でもほとんど同じで、それに続く活動電位は 30nA のときのほうが低くなっている。最初のスパイクの高さが入力電流の大きさに依らずに一定であることは実験データ [40] と整合している。次に図 2.3C に、電流入力開始後 1 秒間に発生したすべてのスパイクのピーク電位の平均値が入力電流の大きさにどのように依存しているか示す。図のようにピーク電位 (の平均値) は電流が増大するにしたがって降下した。この現象も実際のニューロンで観測されている [36; 37]。スパイクのピーク電位に着目した理由とその重要性については 2.3.4 節と議論で触れる。

図 2.3D にモデルの入力電流と発火頻度との関係のグラフ (f-I curve) を示す。発火頻度は電流入力開始後 1 秒間に生じたスパイク数とした。グラフは 3 つの直線的なセグメントに分け

ることが可能で、各セグメントは第1レンジ・第2レンジ・第3レンジ [36] に対応している。第1レンジと第2レンジの境界を 22nA、第2レンジと第3レンジの境界を 38nA とすると、第1レンジの傾きは 1.27Hz/nA、第2レンジは 2.89Hz/nA となる。また、第2レンジと第1レンジの傾きの比はおよそ 2.3 となり、2-6 と報告されている実験データ [18] と整合している。

### 2.3.2 AHP コンダクタンスの影響

次に AHP コンダクタンス ( $g_{AHP}$ ) の役割について検討するため、 $g_{AHP}$  を除いたとき ( $g_{AHP}$  の最大コンダクタンス  $g_{SK}$  を 0 にした) のモデルの挙動を調べた。図 2.4A に入力電流を 16nA としたときの膜電位変化を示す。図 2.3A と比較してスパイク間隔が狭まっていることから、発火頻度が上昇していることが分かる。 $g_{AHP}$  を阻害したときに発火頻度が上昇する現象は実際の運動ニューロンでも見られる [9; 28; 46]。また、第2スパイク以降スパイク間隔の変化はなく、Spike Frequency Adaptation に相当する現象は見られなかった。一方スパイクの閾値電位 (立ち上がり電位) やピーク電位については  $g_{AHP}$  が存在する条件とほぼ同様で、このことはスパイクの振幅は発火頻度ではなく入力電流に関連していることを示唆している。

図 2.4B に  $g_{AHP}$  を除いた場合の f-I curve を示した。比較のため  $g_{AHP}$  が存在する条件での f-I curve (図 2.3D と同じ) も合わせて表示した。入力電流の増加に伴って発火頻度が上昇する点は変わらないが、 $g_{AHP}$  を除くと第1レンジ・第2レンジに対応する範囲の発火頻度が上昇し、f-I curve の屈曲は消失した。傾きは電流の増加に伴って徐々に減少し、そのため全体の形状は対数 (もしくは平方根) 関数のグラフのような形状になった。対数型の f-I curve は一部の運動ニューロンにおいて薬理的に  $g_{AHP}$  を阻害した条件で観測できる [9]。

このように  $g_{AHP}$  の有無が f-I curve 形状に強く影響することから、本モデルにおいても  $g_{AHP}$  の重要性が再確認された。また、 $g_{AHP}$  の除去が発火頻度の上昇を引き起こすので、 $g_{AHP}$  は活動電位の生成を抑える働きがあること分かる。ただ、活動電位を抑制する働きは一様ではなく、第3レンジに対応する範囲ではほとんど働かない。

抑制作用の入力電流に対する依存性を調べるため、図 2.4B に示した2つの発火頻度の差を取ってみた (図 2.4C)。発火頻度の差を調べたのは、それが抑制作用の強さと見ることが出来るからである。図のように発火頻度の差はベル型のグラフで、入力電流が 20nA のときに最大となった。この値は  $g_{AHP}$  存在下で屈曲が生じる値にほぼ等しい (図 2.3D 参照)。また、40nA 以上では発火頻度の差がほぼ 0 になり、 $g_{AHP}$  の抑制作用が消失することを示している。

### 2.3.3 AHP コンダクタンスの入力電流依存性

$g_{AHP}$  による抑制作用が入力電流に依存する原因を探るために、 $g_{AHP}$  の状態変数 ( $n_{SK}$ ) の変化と入力電流の関係を検討した。図 2.5 は入力電流と  $n_{SK}$  の時間平均の関係を表している。 $n_{SK}$  の時間平均 (以下  $\overline{n_{SK}}$ ) は、 $n_{SK}$  を電流を入力している区間で時間について定積分し、得られた値を積分時間で割って求めたもので、 $g_{AHP}$  の平均的な活性度を表している。 $\overline{n_{SK}}$  は

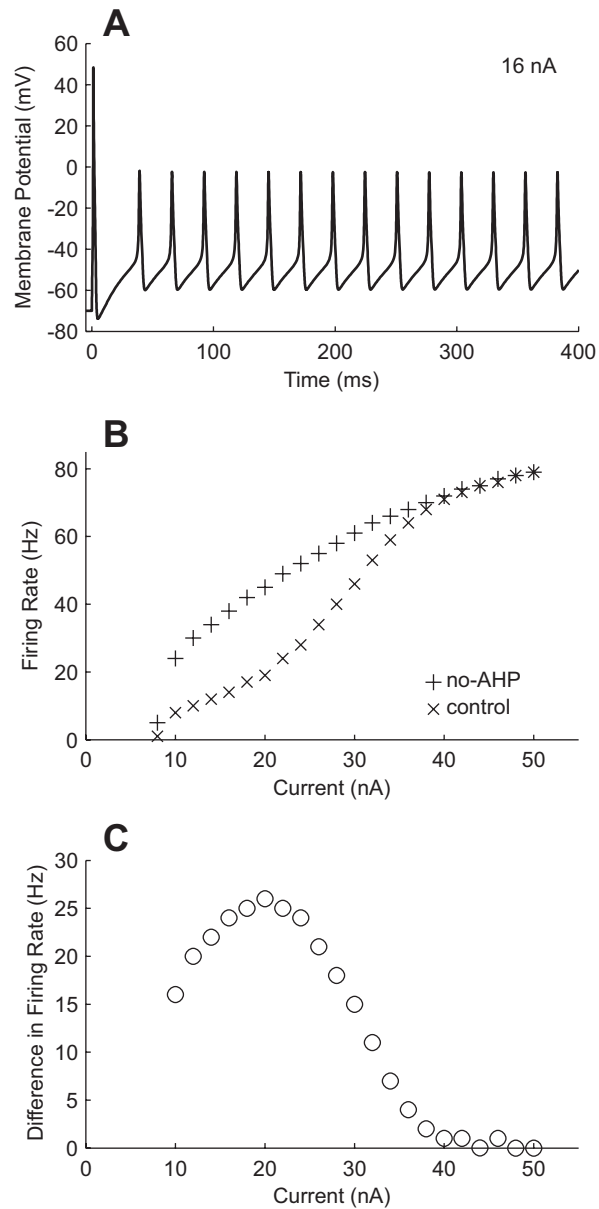


図 2.4: AHP コンダクタンス ( $g_{AHP}$ ) の影響 A:  $g_{AHP}$  を除いたモデルの 16nA のステップ電流に対する膜電位応答。 B:  $g_{AHP}$  が存在する条件 (control) と存在しない条件 (no-AHP) の f-I curve。 C:  $g_{AHP}$  の有無によって生じる発火頻度の差。 control 条件の f-I curve に屈曲が生じる地点で発火頻度の差が最大になった。

22nA のときにピークとなり、40nA 以上ではほとんど 0 になった。これらの特徴は図 2.4C の発火頻度の差のグラフと同様で、抑制作用の強度は  $\overline{n_{SK}}$  に対応していることを示唆している。

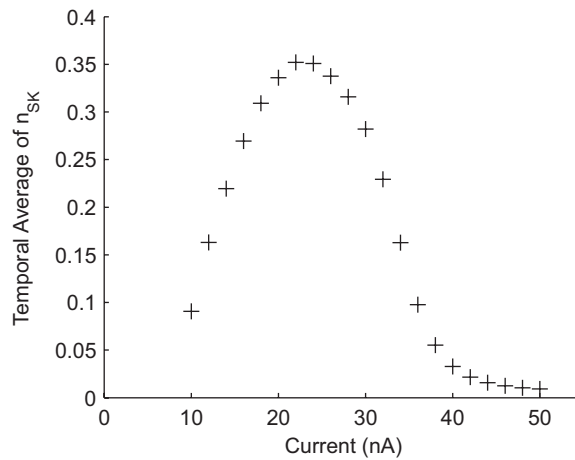


図 2.5: AHP コンダクタンス存在下での  $n_{SK}$  の時間平均 ( $\overline{n_{SK}}$ )。時間平均の求め方は本文を参照。 $\overline{n_{SK}}$  は AHP コンダクタンスの活性度に対応する。図 2.4C の発火頻度の差のグラフと類似性がある。

### 2.3.4 最外殻 $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$ の挙動

次に gAHP の活性度が入力電流に依存する理由を検討するために最外殻の  $Ca^{2+}$  濃度 ( $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$ ) の振舞いを調べた<sup>4</sup>。図 2.6A–C に入力電流が 16nA (第 1 レンジ)・30nA (第 2 レンジ)・46nA (第 3 レンジ)のときの  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の挙動を示す。 $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の挙動は以下のように要約できる。

- 各  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  パルスの立ち上りは活動電位の立ち上りと同期していた (図 2.3A–B と図 2.6A–B を比較せよ)。これは活動電位による膜電位の上昇で Ca コンダクタンスが活性化し、 $Ca^{2+}$  が流入して  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  が上昇することを示している。
- 入力電流の大きさに関わらず最初のパルスの振幅は一定であった。これは最初のスパイクのピーク電位が一定 (2.3.1 節参照) であることを反映していると考えられる。
- 入力電流が大きくなると 2 番目以降のパルスの振幅は小さくなった。図 2.6D に 1 つのスパイクによる  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の増加量 ( $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  のパルスの立ち上り時点の値とピーク値の差) の平均と入力電流の関係を表す。増加量の平均は電流の増大に伴って単調に減少した。

上記の 3 番目の電流の増加に伴って  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の上昇量が減少することは、おそらく電流増大に伴うスパイクのピーク電位の降下 (図 2.3C) に原因を求めることができる。ピーク電位の降下は Ca コンダクタンスの活性度を低下させ、 $Ca^{2+}$  の流入量の減少を招くからである。

gAHP の状態変数 ( $n_{SK}$ ) と同様に  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の時間平均 ( $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$ ) と入力電流の関係についても調べた (図 2.6E)。電流の増加にしたがって  $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  は 22nA まで増加し、それ以

<sup>4</sup>gAHP の状態変数  $n_{SK}$  は時間と  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の関数である。詳しくは付録の式 A.16 を参照。



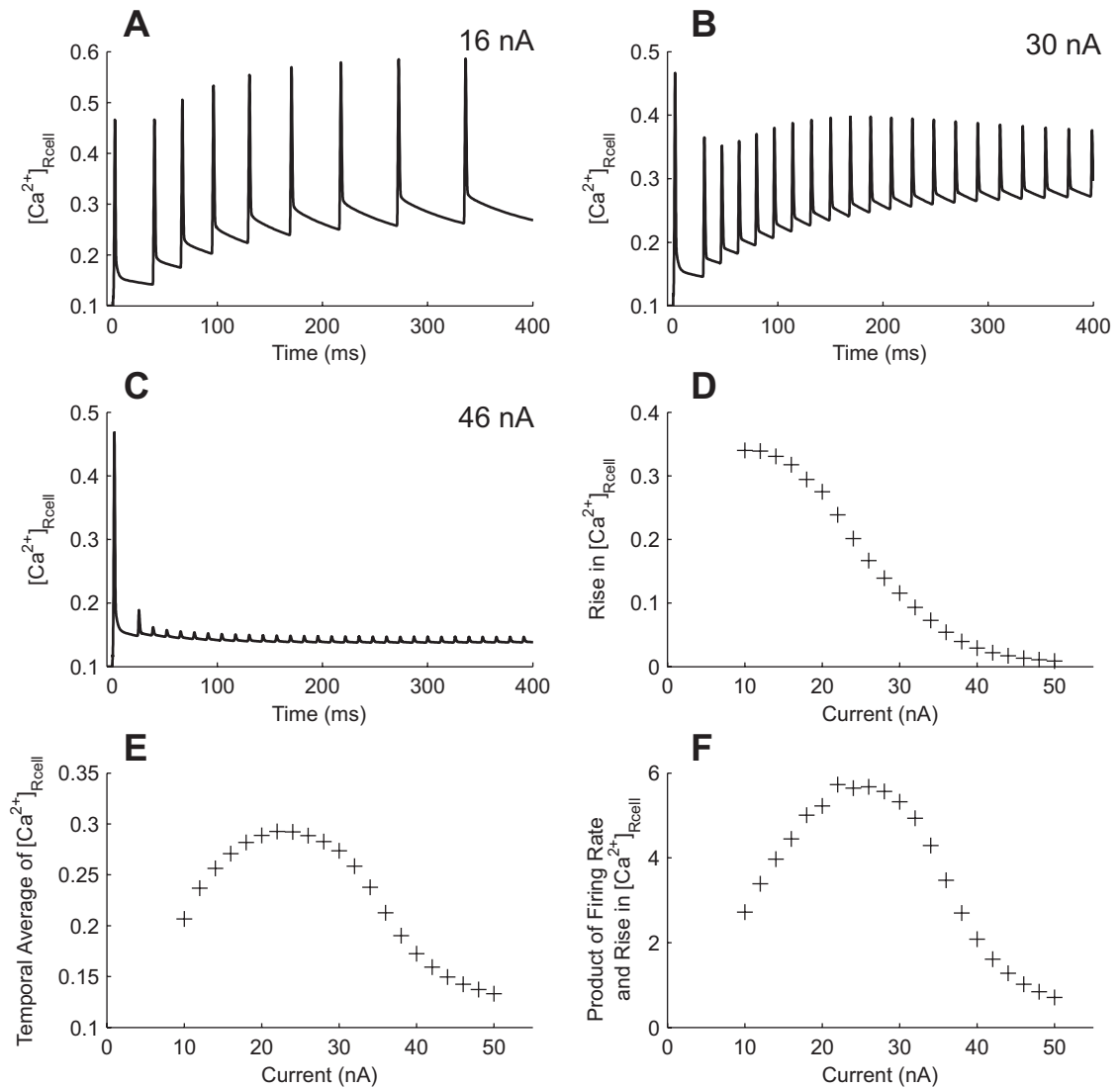


図 2.6: 最外殻の  $[Ca^{2+}]$  ( $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$ ) の挙動 A・B・C: 16・30・46nA のステップ電流を入力した際の  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の時間推移。D: 1 スパイクで生じる  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の平均上昇量。E:  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の時間平均。算出方法は  $\overline{n_{SK}}$  と同じ。F: 発火頻度と  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の平均上昇との積。

降は減少した。 $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  のプロファイルは  $\overline{n_{SK}}$  のプロファイル (図 2.5) によく似ており<sup>5</sup>、後者が前者を反映していることを示している。

<sup>5</sup> $\overline{n_{SK}}$  がより尖った形状であるのは  $n_{SK,\infty}$  と  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  の関係を表現する Hill の式 (付録の式 A.16) の非線形性によると考えられる。

## 2.4 議論

### 2.4.1 f-I curve 屈曲のメカニズム

運動ニューロンの連続発火特性を支配するメカニズムを明らかにするために、運動ニューロンのモデルを構成しその挙動を解析した。gAHP を除くと発火頻度が上昇し、f-I curve の形状が対数グラフのような形状になった (図 2.4B)。これは入力電流が増加すると、発火頻度は本質的には対数的に増加することを示唆している。また、gAHP による発火頻度の減少の割合は入力電流に対して一様ではなかった。すなわち、発火は 22nA のときにもっと強く抑制され、40nA 以上ではほとんど抑制されなかった (図 2.4C)。

以上の結果に基づいて、f-I curve の屈曲は次の 2 つの特性の組合せによって生じているという仮説を提案する。その特性とは

- gAHP による発火の抑制作用が入力電流に対して一様ではないこと。
- Na コンダクタンス・電位依存性 K コンダクタンス・リークコンダクタンスからなる活動電位生成系の f-I curve が対数型になること。

である。2 つ目の項目の活動電位生成系とは活動電位を生成するのに最低限必要なコンダクタンスのセットのことで、Hodgkin-Huxley モデルそのものと対応している。詳しくは 2.4.5 節で説明する。

上述の 2 つの特性に基づいて f-I curve の 3 つのセグメントは以下のように説明できる。第 1 レンジでは入力電流の増加に伴って活動電位生成系の発火頻度は急激に上昇しようとするが gAHP による抑制作用も同様に急激に上昇するので、結果的に正味の発火頻度は緩やかな増加にとどまる。第 2 レンジではスパイク生成系の発火頻度はやや緩やかになるものの増加しようとする。一方 gAHP による抑制作用は急に縮小し、結果的に生じる発火頻度は急激に増加する。第 3 レンジでは生成系の発火頻度上昇は対数型の増加特性により緩やかにものになり、一方 gAHP による抑制作用はほぼ消失する。したがって、正味の発火頻度の増加は活動電位生成系の特性に従ったものとなり、緩やかなものになる。

次に gAHP による抑制作用の強さが入力電流に対して非一様なベル型のプロファイルを示す理由について考える。抑制作用の強さ (gAHP の有無による発火頻度の差) のプロファイル (図 2.4C) と gAHP の平均的な強度 ( $\overline{n_{SK}}$ ) のプロファイル (図 2.5) の類似は、抑制作用の大きさが  $\overline{n_{SK}}$  に比例することを示唆している。gAHP の活性化により  $K^+$  が流出して膜電位が低下しスパイク生成が抑制されることを考えれば、納得のいく関連性である。さらに  $\overline{n_{SK}}$  のプロファイルは最外殻の  $Ca^{2+}$  濃度の時間平均 ( $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$ ) のプロファイル (図 2.6E) に似ていることから、 $\overline{n_{SK}}$  は  $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  を反映していることを示している。この 2 つの類似性から、gAHP による抑制作用がベル型になるのは  $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  のベル型のプロファイルが原因だと考えられる。

最後に  $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  がベル型のプロファイルを示す理由を検討する。 $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  が主として  $Ca^{2+}$  の流入によって規定されると仮定すると、 $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  のプロファイルは  $Ca^{2+}$  の流入量のプロファイルに類似していると考えられる。 $Ca^{2+}$  の (単位時間の) 流入量は単一の活動電位によって流入する量と発火頻度の積に等しい。また、スパイクあたりの流入量はスパイクあたりの  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  上昇量 (図 2.6D) にほぼ比例していると考えられる。そこで  $Ca^{2+}$  の (単位時間の) 流入量は発火頻度とスパイクあたりの  $[Ca^{2+}]_{R_{cell}}$  上昇量の積のプロファイルを求めた (図 2.6F)。このプロファイルは  $\overline{[Ca^{2+}]_{R_{cell}}}$  のプロファイル (図 2.6E) と非常によく似ており、上記の2つの仮定が適切であることを示している。また、積のプロファイルがベル型 (放物線状) になるのは、おそらく、入力電流の増加に伴って発火頻度は上昇する一方、スパイクあたりの流入量は減少するためであろう。

#### 2.4.2 屈曲メカニズムに関する先行研究との比較

f-I curve の屈曲の要因については従来の研究においても仮説が提示されているが、それらと本研究の仮説についてここで比較する。

Baldissera ら [4] は gAHP の飽和的な加算特性が f-I curve に屈曲を生じさせる要因としている。彼らのモデルでは入力電流を大きくしていくと、gAHP の透過性はおそらく第1レンジの範囲で徐々に増加し屈曲の手前 (第1レンジの上端付近) でほぼ飽和し、第2レンジ以降ではそのまま飽和していると考えられる。Traub と Lliás[43] のモデルでは第1レンジでは gAHP の透過性がスパイクに同期して振動するが、第2レンジではほとんど振動しなくなる (透過性の平均値は第1レンジよりも増加する)。このような挙動から、「第1レンジの発火頻度は gAHP の減衰によって決まり、第2レンジの発火頻度は電位依存性の K コンダクタンスの回復 (活動電位発生時のコンダクタンスが増大した状態からもとの状態に戻る) によって規定される」と提案したものと考えられる。

これらのモデルでは gAHP の透過性が変動する領域 (第1レンジ) から一定になる領域 (第2レンジ) に移る時点で f-I curve に屈曲が生じている。本研究のモデルでも第2レンジと第3レンジの境界において gAHP の透過性 ( $\overline{n_{SK}}$ ) に同様の振舞いを生じ、この点で f-I curve が屈曲している。一方で、入力電流が大きくなると、これらのモデルでは gAHP の透過性 (の時間平均) が高止まりするのに対して、本研究のモデルでは gAHP の透過性 (の時間平均) は増加したのち高止まりせずに減少に転じる (図 2.5)。このような違いは先行研究の2つのモデルと本研究のモデルとで、入力電流の増加に伴うスパイクのピーク電位の降下の程度が異なる<sup>6</sup>ために生じると考えられる (2.4.1 節参照)。このようにピーク電位の減少はモデルの挙動に重大な影響を及ぼすので、閾値発火型モデルのようなスパイク形状が一定のモデルでは実際のニューロンの挙動を十分に再現できない可能性がある。

Schwindt と Crill[40] はスパイク間電位の上昇が PIC を持続的に活性化して内向き電流を増

<sup>6</sup>Baldissera ら [4] のモデルではスパイク形状は一定で、ピーク電位の降下は生じない。

加させて発火頻度の上昇、ひいては f-I curve の傾きの増加を引き起こして屈曲が生じるとしている。すなわち、

内向き電流 (PIC) の増加  $\Rightarrow$  発火頻度・傾きの増加  
 というロジックである。一方、本研究で提案する仮説では

外向き電流 ( $\bar{n}_{SK}$ ) の減少  $\Rightarrow$  発火頻度・傾きの増加  
 というロジックである。一見異なる論理のように見えるが、どちらも正味の内向き電流が増加すると発火頻度が上昇するという点で一致している。

この内向き電流の増加  $\Rightarrow$  発火頻度の上昇というロジックは神経生理学の文献で広く見られる。発火頻度が上昇するのはスパイク間での膜電位の上昇が内向き電流によって加速され、膜電位が閾値電位に到達する時間が短くなるためと考えられている。しかし、序論でも指摘したように、膜電位が閾値電位に到達する時間が短くなるためという説明には問題がある。この点に関して3章で詳しく検討する。

#### 2.4.3 gAHP を薬理的に阻害した実験との比較

運動ニューロンにおいて薬理的に gAHP を阻害した実験 [9; 28; 35; 46] では一貫して発火頻度が増加しており、gAHP にはスパイクを抑制作用があるとする本研究の仮説を支持している。さらに、Viana ら [46] の実験では gAHP の阻害によって最小発火頻度が増加することが報告されているが、この現象は本研究のモデルでも再現された (図 2.4B)。ただ、これらの先行研究で用いられた運動ニューロンは gAHP を阻害しない状態での f-I curve が屈曲しない形状であるため、gAHP の抑制作用が入力電流の依存して変化するために屈曲が生じるという本研究の仮説はこれらの研究との比較では検証できない。

#### 2.4.4 樹状突起と持続性内向き電流

本研究で構築したモデルは運動ニューロンを球面で表現しているために、実際のニューロンに存在する樹状突起の影響が考慮されていない。また、樹状突起に存在する L 型 Ca チャネルを通り [8]、連続発火に重要な影響をおよぼすと考えられている PIC (Persistent Inward Current; 2.1.3 節参照) もこのモデルでは省略されている。この2つの因子が f-I curve の形状や gAHP の作用に少なからぬ影響を与える [24; 40] ことは十分に考えられるので、これらの因子を考慮していない本モデルの結果は実際のニューロンで起こっていることとは異なるかもしれない。

しかしながら、樹状突起と L 型 Ca コンダクタンスを含む Booth ら [5] のモデル上で筆者が行ったシミュレーションでは

- L 型 Ca コンダクタンスの存在は定常発火頻度にほとんど影響を及ぼさない。
- 樹状突起の存在は f-I curve を下方に平行移動させるのみで、全体の形状には影響与えない。

という結果が得られた。そこで2つの因子は f-I curve の形状に大きな影響を及ぼさないと考え、本研究のモデルには含めなかった。

#### 2.4.5 各コンダクタンスの役割

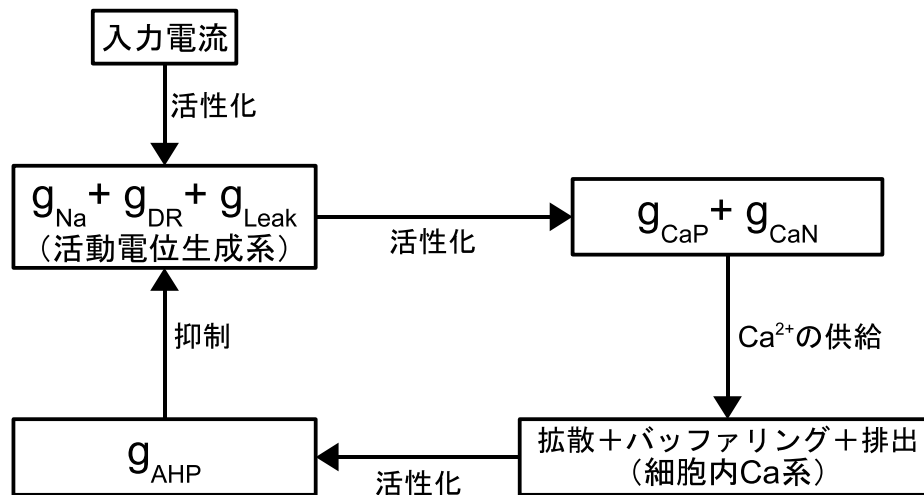


図 2.7: 各コンダクタンス相互の関連 コンダクタンスを表す記号の意味は図 2.2 を参照。

ここで各コンダクタンスの役割について簡単にまとめる。2.4.1 節で触れたように、Na コンダクタンス・電位依存性 K コンダクタンス・リークコンダクタンスの3つがあれば、本研究のモデルでは活動電位（連続するもの）が生じるので、これらのセットを活動電位生成系という。言い換えると、この3つのコンダクタンスの役割は活動電位を生成することである。

本章の主題であった AHP コンダクタンス ( $g_{AHP}$ ) の役割はこれまで述べたとおり活動電位の生成を抑制することである。この  $g_{AHP}$  の役割については 2.4.3 節で記述した実験結果によっても支持されている。

それでは、残る2つの Ca コンダクタンスの役割は何か？ モデルから2つの Ca コンダクタンスのみを除くと  $g_{AHP}$  を除いたときとほぼ同じ f-I curve が得られた。また、 $g_{AHP}$  と2つの Ca コンダクタンスを共に除いた場合も  $g_{AHP}$  を除いたときと同様の f-I curve が得られた。これらの事実から2つの Ca コンダクタンスが連続発火特性に及ぼす影響は  $g_{AHP}$  を介したものが主であり、 $Ca^{2+}$  の流入によって生じる膜電位の上昇によるものはごく僅かであることが分かる。したがって、P 型・N 型の Ca コンダクタンスの役割は  $g_{AHP}$  を活性化するために必要な  $Ca^{2+}$  を供給することである。

上記のことを模式的に表すと図 2.7 のようになる。外部からの電流入力は膜電位を脱分極させて活動電位生成系を活性化し、その結果スパイクが生じる。そのスパイクは電位依存性である Ca コンダクタンスを活性化し、 $Ca^{2+}$  が細胞内に流入する。流入した  $Ca^{2+}$  は細胞内の  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させ、AHP コンダクタンスが活性化する。そして、AHP コンダクタンスが活性化

することで細胞内の  $K^+$  が流出し、膜電位が低下してスパイク生成が抑制される。

#### 2.4.6 活動電位生成系の特性と次章で取り上げる問題との関連

2.4.1 節で提案した仮説は屈曲のある f-I curve を gAHP を除いた場合の f-I curve は対数（平方根関数）型になり、gAHP の抑制作用の強さのプロファイル（電流に対する依存性）はベル型になるという2つの現象に還元して説明した。このうち2つ目の現象は電流の増加に伴うスパイクのピーク電位の低下が要因であった。したがって、結局のところ屈曲が生じる理由はモデルの

- gAHP を除いた場合の f-I curve は対数（平方根関数）型になる
- スパイクのピーク電位は入力電流の増加に伴って低下する

という2つの特性に求めることが出来る。そこで、次なる疑問はこれらの特性がどのようなメカニズムで生じるのかということである。

ところで、これらの特性は gAHP や2つの  $Ca$  コンダクタンスの存在に関係なく生じることから、活動電位生成系固有の特性といえる。さらに、この2つの特性は本研究のモデルに特別のものではなく、Hodgkin-Huxley モデルや HH 型モデルの一つである Booth ら [5] が提案したモデルでも見られる（Hodgkin-Huxley モデルについては [1; 31]、Booth らのモデルについては筆者の得た結果）ので、HH 型モデル一般に共通するものと考えられる。

一方、本モデルの gAHP がブレーキとして作用するという特性も、活動電位生成系に入力する正味の内向き電流の減少が発火頻度の減少につながるということなので、内向き電流の増加が発火頻度を増加をもたらすということに還元できる。

そこで、3章ではこれらの特性をより一般化して捉え、内向き電流の増加に伴って生じる

- 定常時の発火頻度の増加<sup>7</sup>と
- 活動電位の振幅（閾値電位とピーク電位の差）の減少

という HH 型モデルの2つの特性が生じるメカニズムを検討する。

## 2.5 結論及び貢献

本章の結論は

- gAHP は活動電位の生成を抑制する作用がある。
- gAHP の抑制作用は入力電流の大きさに対して一様ではなく、第1レンジでは増加し第2レンジでは減少する。そして第3レンジでは消失する。

<sup>7</sup> 本来ならば対数状に増加する機序を取り上げるべきであるが、用いる手法からくる制限のため単に増加とした。

- 活動電位生成系の対数型の連続発火特性に gAHP によるベル型の抑制効果が加わって、屈曲のある f-I curve が生じる。

である。一方、貢献は

- 最近得られた実験データにもとづいて詳細な運動ニューロンの HH 型モデルを構成した。
- 運動ニューロンの定常 f-I curve の形状に関する新たな仮説を提案し、
- その中でスパイクのピーク電位の変化が連続発火特性に重大な影響を及ぼす可能性を指摘した。

の3点である。

## 第3章 2変数化したHHモデルを用いた発火特性の解析

### 3.1 導入

本章では内向き電流の増加に伴って

1. 発火頻度が上昇し、
2. スパイクの閾値（立ち上がり）電位は上昇し、ピーク電位は減少する

現象の背後にあるメカニズムについて検討する。1つ目の現象は本研究の主題である発火頻度決定のメカニズムに関するもので、序論でも記述した。一方、2つ目の現象は2章で運動ニューロンの  $f-I$  curve の形状について検討する過程で、発火頻度の決定におけるその重要性が示唆された現象である（2.4.1, 2.4.2, 2.4.6 節参照）。

これら現象は一見するとあまり関連性が見られないが、どちらも本章で用いる手法によって検討が可能のため、また内向き電流の増加によって生じる点が共通であるため、ここで同時に検討する。

#### 3.1.1 内向き電流の増加と発火頻度の上昇

連続発火するタイプのニューロンでは、内向き電流（細胞内へ流入する電流）が増加すると、発火頻度がそれにつれて増加することが多い。この現象は広く知られていて、また何の疑問も無く受け入れられているためか神経生理学の文献には

内向き電流の増加  $\Rightarrow$  発火頻度の上昇

という論理がいたるところ（例えば Schwindt と Crill[40]）に見られる。

内向き電流の増加が発火頻度の上昇につながるのは、「内向き電流が増加すると膜電位の上昇が速まり閾値（スパイクが立ち上がる電位）に到達するまでの時間が短くなるため」と信じられている。しかし、内向き電流の増加は次のような効果もある。

- 内向き電流は膜電位が低下するのを妨げるので、膜が再分極するのにかかる時間は長くなる。
- 閾値は内向き電流の増加に伴って上昇する [40]。



これらは発火頻度を減少させる（周期を長くする）ので、内向き電流の増加に伴う発火頻度の増加は従来の仮説では十分に説明できない。そこで、本研究ではこれに替わる説明を模索してみた。

### 3.1.2 活動電位波形の変化

ほとんどの神経生理学の教科書（例えば Nicholls ら [27]）の冒頭には、活動電位は

- 膜電位が一定の値になると発生し、
- その振幅と持続時間は一定である

と記述されている。この特性は多くの研究者（特に神経回路網の研究をしている理論系の研究者<sup>1</sup>）に信じられている。

しかし、この性質は常に成り立つというわけではない。少なくとも、運動ニューロンに一定のステップ電流を入力して連続発火させた場合には成り立たない [36; 37; 40]。Schwindt [36] によれば、活動電位の振幅は入力電流が少ないときは 80mV 程度あるが、入力電流が増加すると 40mV 程度、すなわちおよそ 1/2 に減少する。また、閾値も電流の増加に伴って上昇し、最大発火頻度における閾値と静止電位の差は最小発火頻度におけるその 1.5–2.5 倍になる（最小発火頻度における静止電位と閾値の差は 8–18mV） [40]。ただ、連続するスパイクの一番目（最初）のスパイクについては閾値も振幅も電流の大きさに拠らず一定である [40]。

振幅（ピーク電位）の減少は HH 型モデルでも生じるようである。Rinzel [31] によれば Hodgkin-Huxley モデルでは入力電流の増加に伴ってスパイクの振幅が減少する。また、2章の図 2.3C（19 ページ）で示したように本研究の運動ニューロンのモデルでもピーク電位の減少は起こるし、Booth ら [5] のモデルでも閾値が上昇し振幅が減少することを筆者は確認した。

活動電位の形状が入力に拠らずに常に一定であるという“誤解”は、静止状態にあるニューロンが刺激を受けて発火する際の最初の活動電位が刺激強度に拠らず一定であるという事実を過度に一般化し過ぎたために生じてしまったのではないだろうか。

### 3.1.3 本章の目的

本章では内向き電流の増加による発火頻度の上昇とスパイク形状の変化、すなわち閾値電位の上昇と振幅の減少がどのようなメカニズムで起こるのかを検討する。序論で述べたようにこれらの問題を Hodgkin-Huxley モデルを 2 変数化したモデルの挙動を解析することによって検討する。このような方針を採用したのは

- これらの現象は Hodgkin-Huxley モデルにおいても生じ、
- 方程式を 2 変数化しても定性的には 4 変数の場合と変わらない。

<sup>1</sup>筆者の主観。根拠は神経回路網の研究でよく使われるニューロン素子がこのような性質のものが多いから。

さらに、2変数化したモデルを用いることで、

- 解析が容易になり、
- 位相平面を用いた直感的で分かりやすい議論が展開できる。

という4つの理由からである。

以下では方法において Hodgkin-Huxley モデルをどのように2変数化したのか述べる。結果ではまず2変数化したモデルにおいても入力電流の増加に伴う発火頻度の上昇やスパイク振幅の減少が再現できることを示す。次にモデルの挙動を位相平面上の軌跡として表す方法について説明し、その軌跡と nullcline との関係について注意を喚起する。最後に入力電流の増加による nullcline の変形に伴って生じる軌跡の変化として、問題となる現象が解釈できることを示す。

## 3.2 方法

### 3.2.1 Hodgkin-Huxley モデルの2変数化

Hodgkin-Huxley モデルを2変数化するアイデアは特別新しいものではない。FitzHugh[11; 12] は目的に応じていくつかの2変数化を行っている。ここでは FitzHugh[12] が指摘した次の2点に着目して Hodgkin-Huxley モデルの2変数化した (FitzHugh の指摘をヒントにしたが、ここでの2変数化は彼が行ったものとは異なる)。

- 状態変数  $m$  の時定数は ( $h$  や  $n$  の時定数に比べて) 小さいのでおおよそ  $m = m_\infty$  とみなせる (図 3.1A)。
- $h$  と  $n$  を  $nh$  平面にプロットするとほぼ直線状にのる。すなわち、一方を他方の1次関数で近似できる (図 3.1B)。

$m = m_\infty(V)$  とすることで  $m$  を、 $h$  を  $n$  の1次式で表すことで  $h$  を消去し、 $V$  と  $n$  の2変数にすることができる。

#### $h$ と $n$ の関係式の導出

$h$  と  $n$  の関係式は以下のようにして求めた。

1. Hodgkin-Huxley モデルを 200ms のステップ電流を入力する条件で積分し、 $h$  と  $n$  の時系列を得る。
2. 得られた  $h$  と  $n$  の時系列に関係式  $\hat{h} = pn + q$  を最小二乗法によってフィッティングし、 $p$  と  $q$  を求める。
3. 上記のプロセスを入力電流の大きさを変えて繰り返し、複数の  $p$  と  $q$  の組を得る。

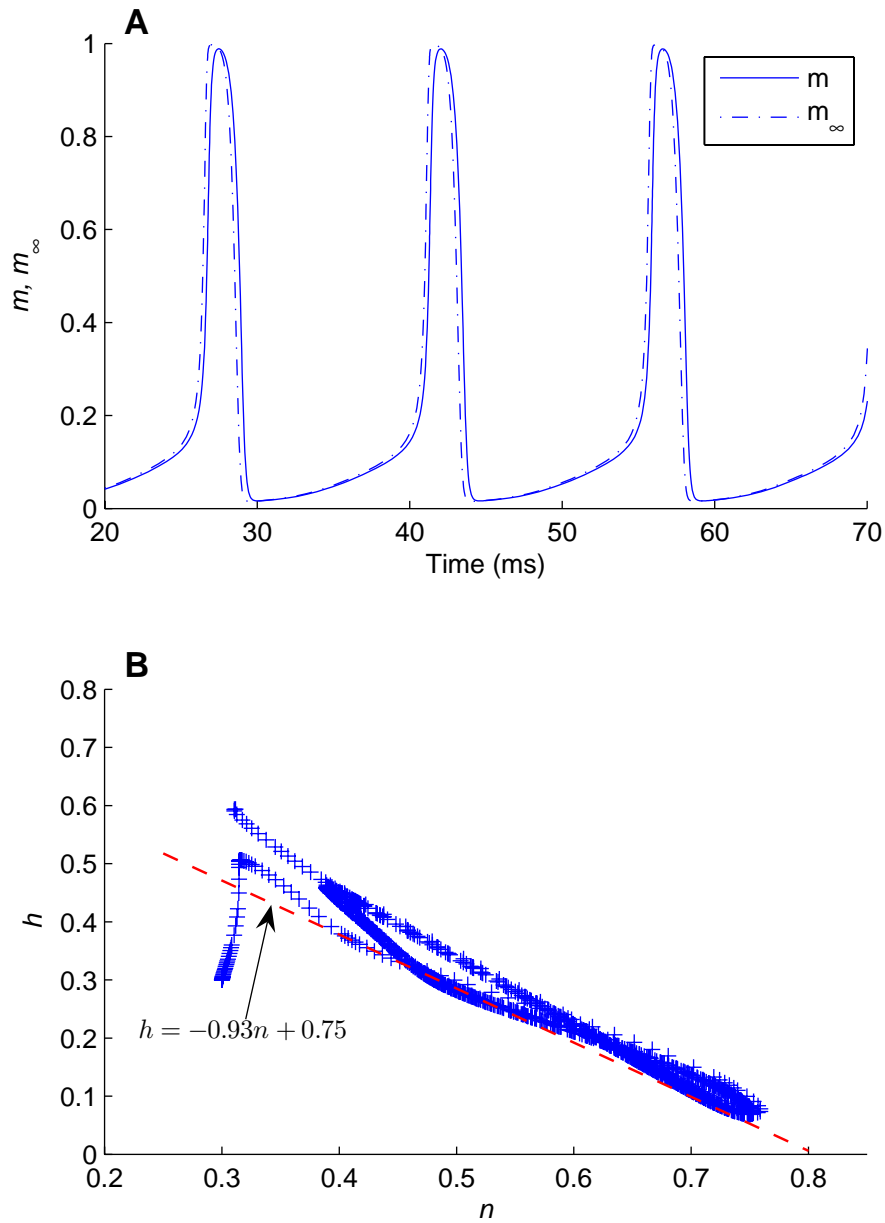


図 3.1:  $m$  と  $m_\infty$  及び  $h - n$  関係 A:  $m$  と  $m_\infty$  のグラフ。  $m$  は非常によく  $m_\infty$  に追従していることが分かる。 B: 200ms のステップ電流を注入したときの  $h$  と  $n$  の組合せを  $nh$  平面に投影したもの。 回帰直線の導出方法については本文を参照。 A・B とも入力電流 ( $I_{stim}$ ) は  $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 、温度は  $6.3$  。

4.  $p$  と  $q$  の平均を求め、それを関係式の係数とする。

積分時間は220msで、ステップ電流は時刻10msのときに開始し時刻210msのときに終了した。また、初期値は $V = -65\text{mV}$ ,  $m = 0.1$ ,  $h = n = 0.3$ とし、温度は6.3とした。表3.1に入力電流の大きさとフィッティングによって得られた $p$ と $q$ の組とそれらの平均値を示す。

表 3.1:  $h$  を  $n$  の1次式でフィッティングして得られた係数

入力電流 ( $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ )	$p$	$q$	相関係数
5	-0.906	0.776	-0.883
10	-0.960	0.792	-0.970
15	-0.935	0.769	-0.970
20	-0.905	0.742	-0.968
30	-0.897	0.724	-0.966
60	-0.902	0.697	-0.952
120	-0.996	0.724	-0.927
平均	-0.93	0.75	

## 2変数化HH方程式

$m = m_\infty$ ,  $h = -0.93n + 0.75$  を Hodgkin-Huxley モデルの方程式 (詳細については1.4節(5ページ)参照) に代入し少し変形すると、

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} \{ \bar{g}_{Na} m_\infty^3(V) (-0.93n + 0.75) (E_{Na} - V) + \bar{g}_K n^4 (E_K - V) + g_L (E_L - V) + I_{stim} \} \quad (3.1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \quad (3.2)$$

を得る。これで $V, m, h, n$ と4つあった変数は $V, n$ の2変数に減った。これらの方程式を以下では2変数化HH方程式と、この方程式で記述されるモデルを2変数化HHモデルと呼ぶ。

## 3.3 結果

### 3.3.1 2変数化HHモデルとHodgkin-Huxleyモデルの挙動の比較

まず、導出した2変数化HHモデルでHodgkin-Huxleyモデルと同様に内向き電流の増加に伴って

1. 発火頻度が上昇し、
2. スパイクの閾値電位は上昇し、ピーク電位は減少する

ことを示す。

図 3.2 に  $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$  のステップ電流に対する 2 変数化 HH モデルの膜電位応答を示す。活動電位の形状は多少異なるものの Hodgkin-Huxley モデルと同様にステップ電流に対して連続的に発火した。Hodgkin-Huxley モデルと比較すると活動電位の立ち上がり・立ち下がりとも傾きが急になっている。これは  $m = m_\infty$  としたために、Na コンダクタンスの増減が電位変化に応じて瞬間的に生じるようになったことが原因と考えられる。

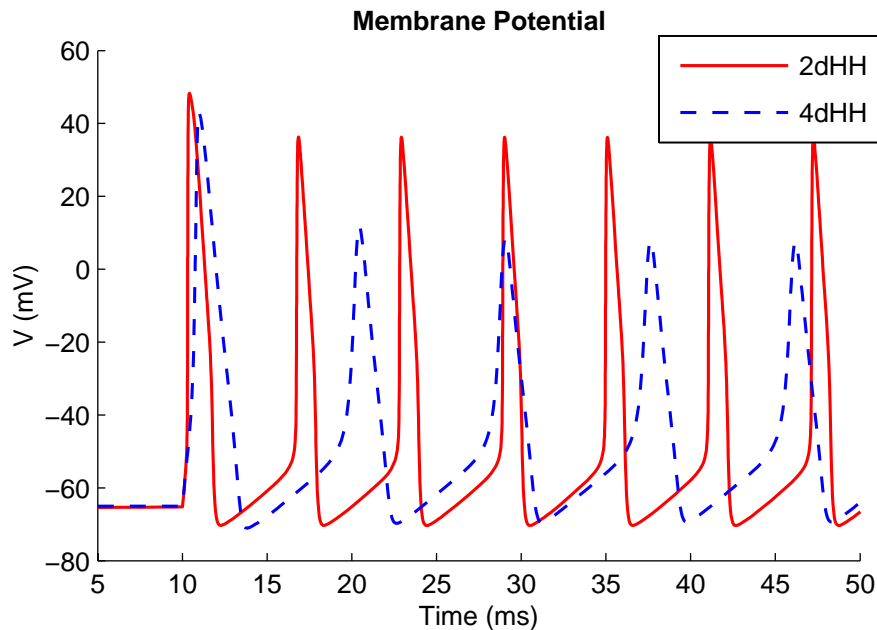


図 3.2: 2 変数化 HH モデルの膜電位応答  $50\mu\text{A}/\text{cm}^2$  のステップ電流を入力したときに生じる膜電位 ( $V$ ) の変化。比較のため Hodgkin-Huxley モデルの膜電位変化も示す。2dHH: 2 変数化 HH モデル、4dHH: Hodgkin-Huxley モデル。膜電位の初期値は  $-65\text{mV}$  で、状態変数の初期値は  $-65\text{mV}$  に対応する定常値。温度は  $6.3$  。これ以降も特に断らない限り、初期値と温度はこの値を用いた。

図 3.3A に 2 変数化 HH モデルの  $f$ - $I$  curve を示す。Hodgkin-Huxley モデルのカーブに比べてやや直線的であるが、確かに入力電流の増加に伴って発火頻度は上昇した。また、入力電流が大きくなるにつれて 2 つのモデルの発火頻度の差は大きくなった。

次に、本章のもう一つのテーマである活動電位の振幅の変化について検証する。図 3.3B に入力電流とスパイクのピーク電位 ( $V$  の平均) の関係を示した。Hodgkin-Huxley モデルほどではないが入力電流の増加に応じてピーク電位が低下していることが分かる。また、発火頻度と同様に、電流が大きくなるほど 2 つのモデルのピーク電位の差は大きくなった。一方、閾値電位については図 3.4 に示すように入力電流が増加すると若干上昇した。

以上のように 2 変数化 HH モデルでも入力電流の増加に伴って発火頻度が上昇し、活動電位の振幅が減少することが確認された。

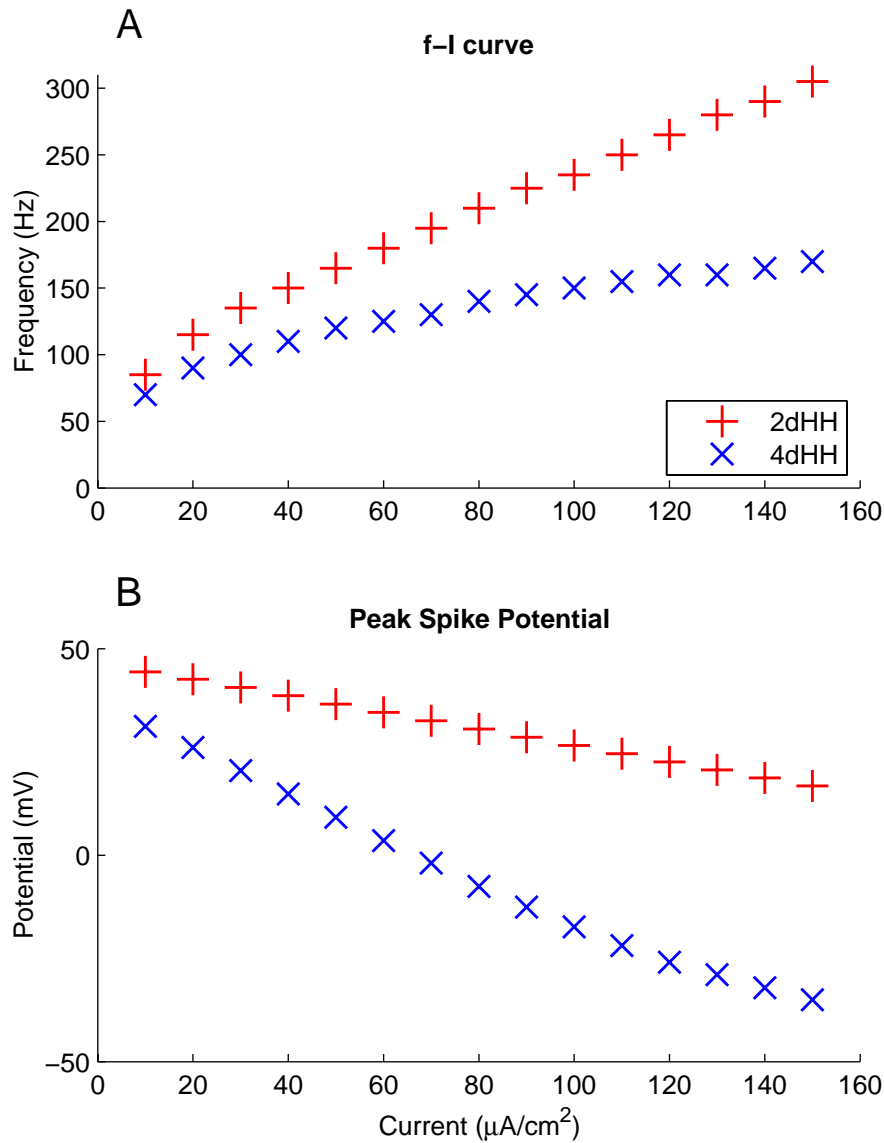


図 3.3: 2変数化 HH モデルの f-I curve と平均ピーク電位 比較のため Hodgkin-Huxley モデルの結果も示す (2dHH: 2変数化 HH モデル、4dHH:Hodgkin-Huxley モデル)。A: f-I curve 発火頻度は 200ms のステップ電流を入力したときに生じたスパイク数から計算した。B: スパイクの平均ピーク電位 入力電流の増加に伴ってピーク電位が降下することが分かる。

### 3.3.2 モデル挙動の位相平面による表現

2変数化 HH モデルは  $V$  と  $n$  の2つの変数を含む微分方程式によって記述されているので、モデルの状態はこの2つの変数の組合せで表すことができる。また、 $V$  と  $n$  の組合せは  $Vn$  平面上の1点と対応している。したがって、2変数化 HH モデルの状態は  $Vn$  平面上の点で、また状態の時間推移、すなわちモデルの挙動は  $Vn$  平面上の点の軌跡で表現できる。

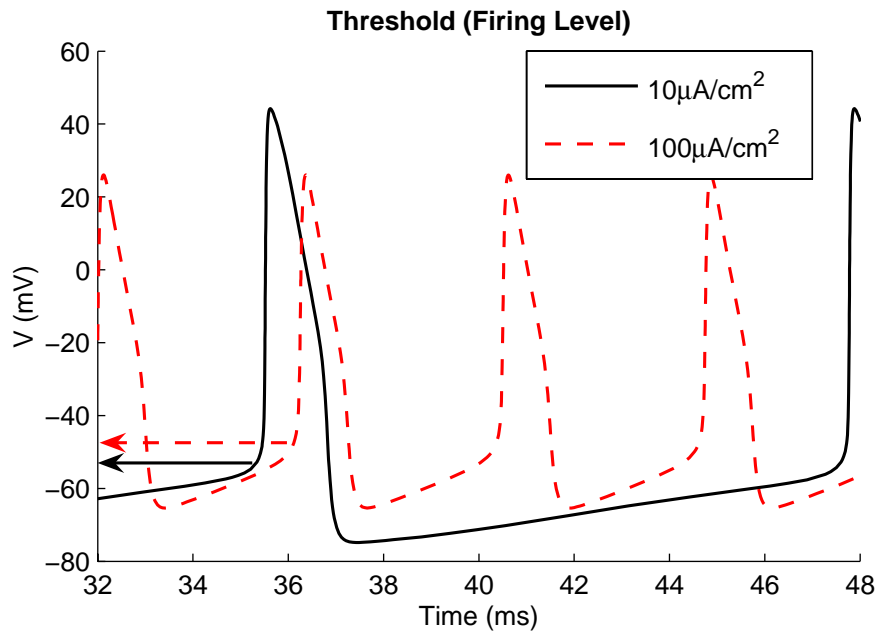


図 3.4: 2 変数化 HH モデルのスパイクの閾値電位の変化 入力電流が  $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$  と  $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$  の時のスパイク波形。わずかではあるが  $100\mu\text{A}/\text{cm}^2$  のときのほうが膜電位の上昇が急激になる地点の電位が高い。この図は 2 変数化 HH モデル同士の比較であることに注意。

このようにして 2 変数化 HH モデルの挙動を図に表したものが図 3.5 の左下のグラフである。同時刻の  $V$  と  $n$  を点  $(V, n)$  として  $Vn$  平面上にプロットしてある。普通の膜電位のグラフと異なり、ここでは横軸に  $V$  をとってある。上のグラフは左下グラフの軌跡に対応する膜電位  $V$  の時間推移で、普通のグラフとは逆に軸をとってあり、横軸が  $V$  で縦軸が時間である。この上下 2 枚のグラフは横軸が一致している。一方、右のグラフは左下グラフの軌跡に対応する  $n$  の時間推移で、縦軸が左下のグラフと一致している。

$Vn$  平面上の軌跡は中央のループと左下を出発してそれに引き込まれる曲線で構成されている。ループは左側のほぼ直角の 2 つのカーブで挟まれたセグメント、左から右に向かう下のセグメント、そして右から左上に向かう右上のセグメントの 3 つに分けられる。下のセグメントは活動電位の上昇相に当たり、右から左上に向かうセグメントは活動電位の下降相に対応する。左のセグメントは活動電位と活動電位の間当たる。下のセグメントがほぼ水平であるのはこの区間で  $n$  がほとんど変化しないことを表している。すなわち、スパイクの上昇相では  $n$  がほとんど変化しないということである。スパイクの閾値電位は左のセグメントと下のセグメントの接続点に、ピーク電位は下のセグメントの右上のセグメントの接続点に対応する。

周期、すなわち発火頻度の逆数はモデルの状態を表す点がループを一回りする時間に等しい。ループを一回りするのにかかる時間のほとんどは左側のセグメントで費やされていることが、上と右のグラフから分かる。

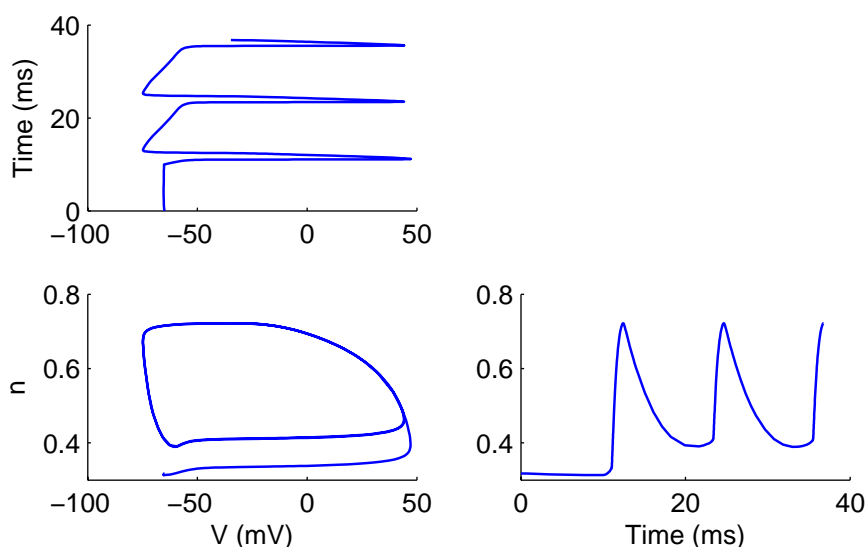


図 3.5: 位相平面上に表現した 2 変数化 HH モデルの挙動 入力電流が  $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$  ときの 2 変数化 HH モデルの挙動 (状態の推移)。左下: モデルの状態を点  $(V, n)$  として表し、状態推移を軌跡として表現したもの。上:  $V$  の変化。横軸が  $V$  縦軸が時間であることに注意。横軸が左下のグラフと対応。右:  $n$  の変化。縦軸が左下のグラフと対応。

### 3.3.3 モデルの挙動と 2 変数化 HH 方程式の nullcline

この節では位相平面上に表したモデルの挙動、すなわち状態点の軌跡を理解する上で不可欠な概念である nullcline について説明する。その前に状態点の局所的な動きと 2 変数化 HH 方程式の関係について重要なことを述べる。図 3.5 の左下グラフで時刻  $t$  における状態点  $(V(t), n(t))$  の速度ベクトルは

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left( \frac{V(t + \Delta t) - V(t)}{\Delta t}, \frac{n(t + \Delta t) - n(t)}{\Delta t} \right) = \left( \frac{dV}{dt}, \frac{dn}{dt} \right)$$

となる。このことから  $V(t), n(t)$  のグラフが無くても、状態点の局所的な動きは 2 変数化 HH 方程式 3.1, 3.2 (34 ページ) に状態点の座標を代入することで求めることができる。

nullcline とは微分方程式に含まれるある変数の変化が 0 になる点の集合である。2 変数化 HH 方程式は 2 つの変数  $V, n$  を含むので、それぞれの変数に対して nullcline が定義できる。 $V$  の nullcline (以下  $V$ -nucline) とは  $dV/dt = 0$  を満たす点  $(V, n)$  の集合で、 $n$  の nullcline (以下  $n$ -nucline) とは  $dn/dt = 0$  を満たす点  $(V, n)$  の集合である。

入力電流が  $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$  ときの nullcline を、状態点の軌跡とあわせて、図 3.6 に示す。アルファベットの  $N$  を逆さにしたような破線が  $V$ -nullcline で、 $S$  を横に引き伸ばしたような点線が  $n$ -nullcline である。 $V$ -nullcline を境に  $dV/dt$  の符号は変化し、下側 ( $n$  が小さい側) では  $dV/dt > 0$ 、上側では  $dV/dt < 0$  である。つまり、 $V$ -nullcline よりも下側では状態点は右に移動 (膜電位は上昇) し、 $V$ -nullcline よりも上側では左に移動 (膜電位は降下) する。そのため



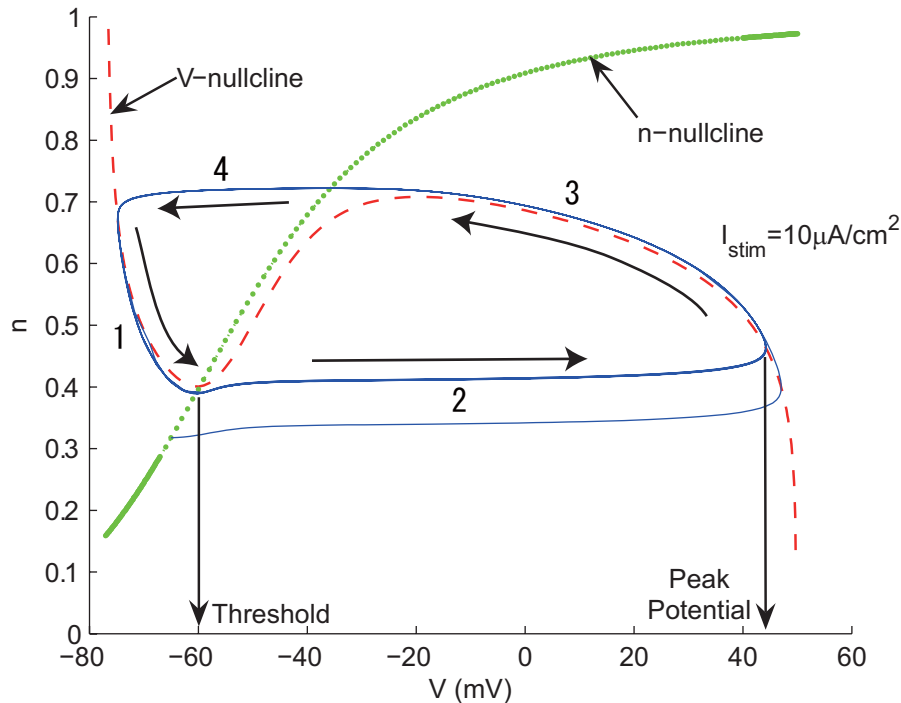


図 3.6: 入力電流が  $10\mu\text{A}/\text{cm}^2$  ときの 2 変数化 HH モデルの挙動と nullcline。  $V$ -nullcline は  $dV/dt = 0$  となる点  $(V, n)$  の集合で、  $n$ -nullcline は  $dn/dt = 0$  となる点  $(V, n)$  の集合である。  $V$ -nullcline の下側では状態点は右向きに、上側では左向きに移動する。一方、  $n$ -nullcline は全域にわたって状態点を引き寄せ、図のように  $V$ -nullcline と状態点の軌跡は密接に関連している。数字は軌跡の各セグメントを表す (本文参照)。

$V$ -nullcline は極小点と極大点<sup>2</sup>を境に 3 つの領域に分けることが出来る。両側の領域は状態点はその領域に向かってくる吸引的な領域で、中央の領域は逆に状態点が遠ざかる反発的な領域である。また、  $V$ -nullcline 上では  $dV/dt = 0$  となるので、状態点の軌跡は  $V$ -nullcline と  $n$  軸に平行に交わる。一方  $n$ -nullcline の下側では  $dn/dt > 0$ 、上側では  $dn/dt < 0$  となるので、状態点の  $n$  軸方向の動きは  $n$ -nullcline に向かうようになる。これは  $K$  コンダクタンスの透過性とその膜電位に対応した定常状態に近づくことに対応している。  $V$ -nullcline と同様に状態点の軌跡は  $n$ -nullcline と  $V$  軸に平行に交わる。

状態点の軌跡と nullcline の関係で重要なのは (定常状態に対応する) 軌跡が次の 4 つのセグメントに分けられ、

1.  $V$ -nullcline の左側の吸引的な領域に沿ったセグメント
2.  $V$ -nullcline 極小点から  $V$ -nullcline の右側の吸引的な領域に水平につながるセグメント
3.  $V$ -nullcline の右側の吸引的な領域に沿ったセグメント

<sup>2</sup> $V$ -nullcline が適当な関数  $n = f(V)$  で表現できると仮定して、  $n$  が極小になる点と極大になる点を考えた。

4.  $V$ -nullcline 極大点から  $V$ -nullcline の左側の吸引力的な領域に水平につながるセグメント

このうち第2セグメントがスパイクの上昇相に対応し、

- 閾値電位  $\approx$  第2セグメントの始点 ( $V$ -nullcline の極小点) の  $V$  座標
- ピーク電位  $\approx$  第2セグメントの終点の  $V$  座標

となることである。状態点の軌跡がこのような形状になるのは  $|dV/dt| \gg |dn/dt|$  で、水平方向の速度が垂直方向に比べて圧倒的に速いことが要因である。

3.3.4  $V$ -nullcline の生理学的意味と形状

本章の本題に入る前に nullcline についてももう少し考察する。 $n$ -nullcline は膜電位に対して  $n_\infty$  をプロットしたものであったが、 $V$ -nullcline はいったい何か?  $V$ -nullcline 上の点  $(V, n)$  は  $dV/dt = 0$  を満たすので、この点の  $n$  座標は膜電位を  $V$  に保つために必要な K コンダクタンスの透過性  $n$  に当たる<sup>3</sup>。状態点が  $V$ -nullcline よりも上 ( $n$  が大きい) 側で左に移動するのは、K コンダクタンスの透過性が  $V$  を一定に保つのに必要な量よりも大きいために正味で外向きの電流が生じるからである。同様に、状態点が  $V$ -nullcline よりも下 ( $n$  が小さい) 側で右に移動するのは、K コンダクタンスの透過性が  $V$  を一定に保つのに必要な量よりも小さいために正味で内向きの電流が生じるからである。

次に  $V$ -nullcline (図 3.6) の逆 N 字型形状の直感的説明を与える。 $V$  が  $E_K(-77\text{mV})$  から  $E_{Na}(55\text{mV})$  まで増加する過程で  $n$  をどのように決めれば  $dV/dt = 0$  が成り立つかという観点で  $V$ -nullcline の形状を考える<sup>4</sup>。式 3.1 (34 ページ) より  $dV/dt = 0$  は

$$\bar{g}_{Na} m_\infty^3(V)(E_{Na} - V)(-0.93n + 0.75) + I_{stim} + g_L(E_L - V) - \bar{g}_K(V - E_K)n^4 = 0 \quad (3.3)$$

と書き換えられるので、この方程式が成り立つように  $n$  を決めればよい。この方程式の左辺は 4 つの項からなり、それぞれの項は Na 電流・入力電流・リーク電流・K 電流に対応する。Na 電流と入力電流は内向き、K 電流は外向き、リーク電流は  $V = E_L(-54.387\text{mV})$  を境に向きが反転する。

さて、 $V$  をある値に固定したときに  $n$  をどのように選べば上の方程式が成り立つ考えるわけだが、その際  $n$  を含む第1項 (Na 電流) と第4項 (K 電流) の因数の  $V$  に対する依存特性が重要である。図 3.7 にこれらの因数が  $V$  によってどのように変化するかを表した。図のように第1項の因数は  $V \leq -60\text{mV}$  ではほぼ 0 で  $V = -10\text{mV}$  近辺で最大になる。一方第4項の因数は  $V$  の増加に伴って線形に増加する。

<sup>3</sup> $h = -0.93n + 0.75$  の関係から Na コンダクタンスの透過性とも関連している。 $n$  が増加すると K コンダクタンスの透過性が増大し、かつ  $h$  が減少して Na コンダクタンスの透過性が減少するので、正味では外向き電流が増える。 $n$  が減少すると逆のことが生じて内向き電流が増加する。この節での議論は K コンダクタンスの透過性の増減のみに注目しているが、ここで述べた理由で Na コンダクタンスの透過性の増減を考慮しても結論は変わらない。

<sup>4</sup> $E_{Na}, E_K, E_L$  の値については 1.4 節を参照。

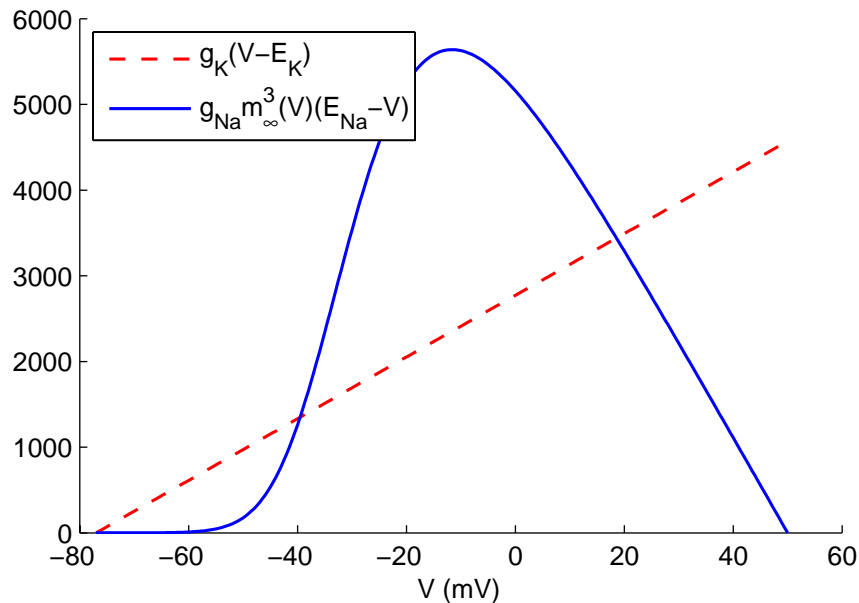


図 3.7: Na 電流と K 電流の項の係数と  $V$  の関係 破線:K 電流の係数 実線:Na 電流の係数

$V$  が  $E_K$  にほぼ等しいときは、Na 電流は係数がほぼ 0 のために無視できるがリーク電流は内向きとなるので、これと入力電流を打ち消すように  $n$  を決定しなければならない。このとき第 4 項の因数も小さいので  $n$  は非常に大きな値となる。

$V$  が  $E_K$  よりも大きくなっていくと第 4 項の因数は増加しリーク電流は減少する。一方、第 1 項の係数は  $V \leq -60\text{mV}$  では非常に小さく Na 電流はまだ無視できるので、 $n$  は小さくなる。

$V$  が  $-60\text{mV}$  を過ぎる辺りから第 1 項の因数が急激に増加し始めるので Na 電流が急激に増加する。そのため、リーク電流は外向きに変わり、かつ第 4 項の因数は引き続き増加しているものの、Na 電流の急激な増加を相殺するために  $n$  は増加に転じる。

$n$  の増加は第 1 項の因数が増加から減少に転じる  $-20\text{mV}$  付近まで続く。この地点を過ぎると第 1 項の因数は減少し第 4 項の因数は増加するので、 $n$  は一貫して減少する。

以上に考察したような各電流成分のバランスから逆 N 字型の  $V$ -nullcline が得られる。

### 3.3.5 $V$ -nullcline の変化と発火頻度上昇・スパイク振幅の変化

本章の主題である入力電流の増加に伴う

1. 発火頻度の上昇と
2. スパイクの閾値電位の上昇とピーク電位の減少

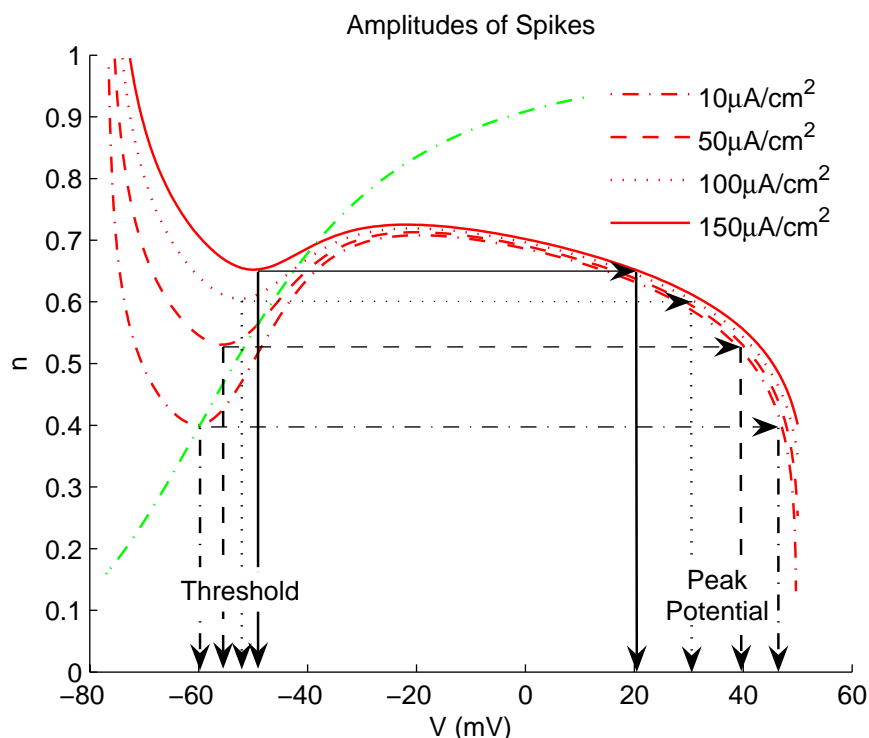


図 3.8:  $V$ -nullcline とスパイク振幅の変化  $V$ -nullcline の極小点の  $V$  座標が閾値電位に、極小点を通る接線と  $V$ -nullcline の交点の  $V$  座標がピーク電位に対応。

について検討するため、本節ではまず入力電流の増加に伴って生じる  $V$ -nullcline の変化について考える<sup>5</sup>。3.3.3 節で明らかにしたように  $V$ -nullcline はモデルの挙動と密接に関わっており、 $V$ -nullcline の形状がモデルの連続発火の多くの特性と関連している。図 3.8 に入力電流の増加に伴う  $V$ -nullcline の変化を示した。 $V$ -nullcline は入力電流の増加に伴って上に移動するが、平行移動するわけではない。各点の移動量は  $V$  に依存しており、

- 左の吸引領域と中央の反発領域は大きく上方に移動するが、
- 右の吸引領域はあまり変化がない。
- 左の吸引領域と中央の反発領域の移動にともなって極小点も右上方に移動する。

以上のような  $V$ -nullcline の変化の結果、定常状態に対応する軌跡の第 2 セグメントは入力電流の増加に伴って、始点を右へ終点を左へ移動させる（図 3.8）。したがって、閾値電位の上昇とピーク電位の降下はこのような  $V$ -nullcline の形状変化に原因を求めることができる。

一方、発火頻度の上昇については以下のように説明できる。 $V$ -nullcline が変化すると定常状態に対応する軌跡全体は図 3.9 のように変化する。この図から入力電流が大きくなると

<sup>5</sup>以下の  $V$ -nullcline の各部の名称については 3.3.3 節参照。

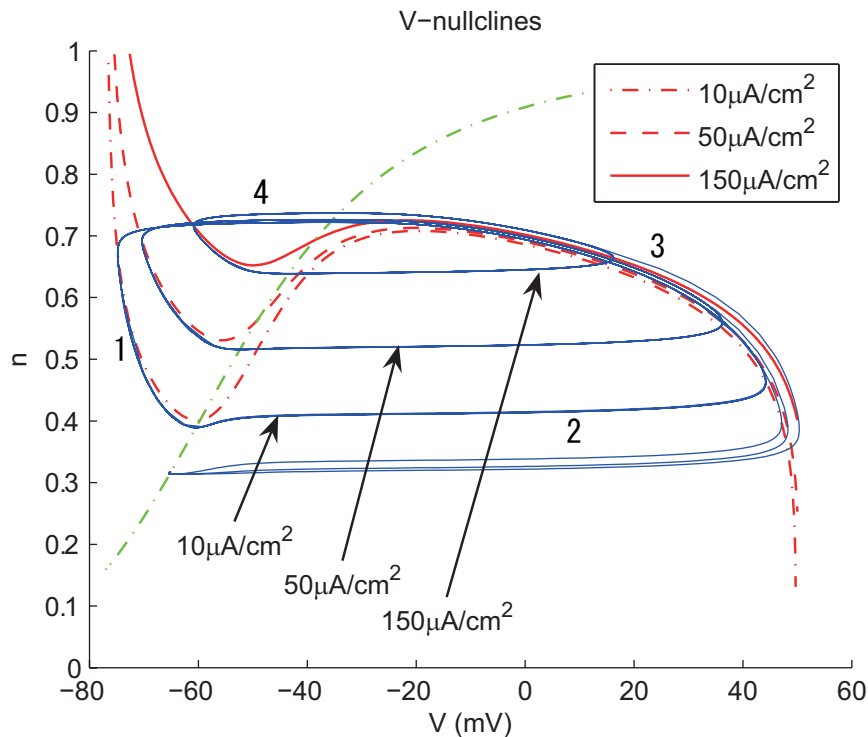


図 3.9:  $V$ -nullcline と状態点の軌跡の変化 入力電流が増加すると軌跡を構成するループが小さくなると同時に扁平 ( $n$  軸方向がより縮小する) になる。

1. 軌跡は  $V, n$  両軸方向で縮小し、特に  $n$  軸方向の縮小が大きいため扁平になる。
2. 軌跡が縮小するため 1 サイクルの経路は短くなる。
3. 各セグメントについてみると、第 1 セグメントは短くなると同時に右方向へ移動している。
4. 第 2 セグメントは短くなると同時に上方に移動する。
5. 第 3 セグメントは始点が極大値に近づくために短くなる。
6. 最後に第 4 セグメントは終点が右方向に移動するために短くなる。

ということが分かる。これらの変化は第 4 番目の項目以外<sup>6</sup>は周期の短縮、すなわち発火頻度の増加につながる。なぜなら、一般的には経路が短くなれば状態点がそこを通過するのにかかる時間が短くなるからである。

さらに第 1 セグメントについてはその長さが短くなるだけでなく、セグメント全体が右上方に移動して

- $n$  の時定数が減少し (図 1.2 (10 ページ) 参照)

<sup>6</sup>第 2 セグメントは短くなるが、上方に移動するので  $V$  の増加速度は減少する (式 3.1 参照)。したがって、正味で第 2 セグメントの通過にかかる時間が短縮するかどうかは分からない。

- $n_{\infty}$  とセグメントの距離が増加する

ために  $dn/dt$  が増大することによってもセグメント通過の所要時間が短縮する。 $|dV/dt| \gg |dn/dt|$  であることから  $n$  が大きく変化するセグメント、すなわち第1・3セグメントが「律速段階」と考えられるので、第1セグメントに関するこれらの変化は発火頻度の上昇に大きく寄与していると考えられる。

### V-nullcline 形状変化の定性的説明

最後に入力電流  $I_{stim}$  の増加が V-nullcline の形状に上記のような変化をもたらす理由を定性的（直感的）に検討する。V-nullcline の形状変化の特徴は左の吸引領域と中央の反発領域が大きく上方に移動するのに対して、右の吸引領域はほとんど移動しないことであった。この特徴について3.3.4節と同様の観点から検討する。

V を固定した条件で、方程式3.3（40ページ）において  $I_{stim}$  が一定量増加して左辺が0より大きくなったとき、これを打ち消して等式を保つためには  $n$  を大きくして、内向きのNa電流を減らし外向きのK電流を増やす必要がある。 $n$  が大きくなることは V-nullcline が上方に移動することに対応する。必要な  $n$  の増加量は  $V$  と  $n$  に依存して変化する。 $V$  についてみると、図3.7より  $V$  が小さい範囲、特に  $V \leq -50\text{mV}$  ではNa電流の項とK電流の項の係数がともに小さいので、 $I_{stim}$  の増加分を打ち消すのに必要な  $n$  の増分は大きくなる。一方  $n$  については必要な  $n$  の増加量は元の  $n$  が小さいほど大きくなる（ $0 < n < 1$  で  $n^4$  のグラフの形状を考えれば分かる）。このように  $V, n$  とともにそれが小さいほど、 $I_{stim}$  の増加を相殺するのに必要な  $n$  の増加量が大きくなるので、左の吸引領域と中央の反発領域の境界（すなわち極小点）付近の  $n$  の増加量が大きくなる。その結果、 $I_{stim}$  の増加による V-nullcline の上方への移動量は極小点付近でもっとも大きくなると考えられる。

## 3.4 議論

### 3.4.1 従来の仮説との比較

ここでは導入で紹介した発火頻度上昇に関する従来の仮説と本章で得られた結果を比較する。スパイク間電位（スパイクとスパイクの間の膜電位変化）は第1セグメントに対応しているので、この区間に費やされる時間が短くなるとする点では従来の仮説と本章の結果は一致している。一方、この区間の所要時間が減少する原因を、従来の仮説ではスパイク間電位の上昇速度の増加に帰属したが、本研究では主に状態変数  $n$  の挙動の変化（速度の増加と変化量の減少）に帰着した。そのため、従来の仮説とは異なり、本研究では「閾値になったら自動的に活動電位が生じる」という前提に頼らずに発火頻度の上昇を説明できた。

従来の仮説には本章の導入で指摘した点以外にも、

- 閾値のあいまい性（測定条件によって変動する上に、Hodgkin-Huxley モデル上では数学的に明確に定義できない [11]。）
- スパイク間電位の開始電位も入力電流の増加に伴って上昇する点を考慮していない

という問題がある。従来の仮説は直感的に分かりやすいが、あいまいな閾値という概念に依存している以上便宜的なものにすぎず、本章で提案したような新たな説明によって置換されるべきである。

### 3.4.2 活動電位に関連した2変数モデル

3.2.1 節で述べたように FitzHugh はいくつかの2変数モデルを提案している [11; 12]。この節ではそれらのモデルについて簡単に説明し、本研究のモデルとの違いを説明する。

FitzHugh [11] では Hodgkin-Huxley モデルで  $V, m$  の変化が  $h, n$  の変化に比べて速い事に着目し、 $h, n$  を固定し  $V, m$  だけが変化する2変数モデルを構成しその挙動を解析した。その解析によって活動電位の発生や活動電位に閾値があることに直感的な説明を与えている。このモデルは単一の活動電位の生成について考えることには向いているが、本研究のモデルとは異なり連続的なスパイクを再現することができない。また、2つの変数はどちらも時定数の小さい変化の速いものである点も異なる。

もう一つの論文 [12] は有名な FitzHugh-Nagumo モデル (BVP モデル) に関するものである。BVP モデルは Van der Pol の方程式に Liénard 変換を施し、二三の項を加えた方程式で記述されるモデルである。BVP モデルはパラメータの値を変化させることで、静止状態と周期的に膜電位が変動する状態の両方を再現することができる。また、このモデルの位相平面は興奮性の細胞膜の様々な状態（静止・興奮・不応）に対応する領域に分割することができる。2つの変数のうち一方の nullcline は3次の多項式で記述される N 字型の曲線になり、本研究のモデルの  $V$ -nullcline と類似している。ただし、このモデルの変数は実際の興奮性膜の具体的な物理量との対応関係はなく、またモデルの構造も実際の物理現象と対応しない。

いずれにしても、これらのモデルは活動電位生成やそれに関連する閾値などの現象を検討するために構成されている点で本研究のモデルとは異なる。

## 3.5 結論と貢献

本章ではニューロンに入力する内向き電流を増加させたときに生じる

1. 発火頻度の増加と
2. 活動電位の振幅の減少

のメカニズムを Hodgkin-Huxley モデルを2変数に簡略化したモデルを用いて解析した。この2つの現象は2章の運動ニューロンの  $f$ - $I$  curve の形状決定のメカニズムを考える上で基盤とな

るものであった。

解析の結果、入力電流の増加に伴って膜電位が1周期変動する間のKコンダクタンスの透過性の

- 平均値が上昇し、
- 変動幅が縮小する

こと(図3.8, 3.9参照)が上記の現象の要因であることが示唆された<sup>7</sup>。

一方、本研究の本章における貢献は

- HHモデルを2変数化する手法を、内向き電流の増加に伴って生じる発火頻度の上昇とスパイク振幅の減少の解析という新たな題材に適用したこと
- 発火頻度の増加とスパイクの形状の変化という一見関連のない現象を位相平面による解析で結びつけたこと
- 発火頻度の上昇に関する新たな説明を提案したこと
- スパイクの閾値電位の上昇とピーク電位の降下に関する説明を提案したこと

の4つである。

---

<sup>7</sup> $h = -0.93n + 0.75$  の関係から  $h$  の平均値が減少し変動幅が縮小したことが要因とも言える。



## 第4章 要約および結論

### 4.1 要約

本研究ではニューロンの連続的発火現象（活動電位（スパイク）が連続的に生じること）を取り上げ、その生物物理的なメカニズムについて検討した。中心となる疑問は連続発火する際の発火頻度がどのようなメカニズムにより決定されるのかということであった。多くのニューロンでは連続発火が観測され、神経系における情報は発火頻度によって符号化されていることが多い。そのため、発火頻度を決めるメカニズムを解明することは神経系の働きを理解する上で鍵となる。

本研究では次の2つの具体的な現象を取り上げ、上記の問題に対する回答を試みた。その現象とは脊髄運動ニューロンの発火頻度-入力電流関係（ $f$ - $I$  relation または  $f$ - $I$  curve）と、ニューロン一般で見られる発火頻度や活動電位の振幅が入力電流の増減に応じて変わる現象である。活動電位の振幅の変化は発火頻度とは一見関係がないように思えるが、発火頻度制御におけるその重要性を本研究の前半で示した。

運動ニューロンの細胞体に電流を注入すると連続的に活動電位を発生する。この際、入力電流の強さと定常状態での発火頻度の関係をグラフにすると、直線状または2本ないし3本の線分からなる折れ線状になる。電流の大きさと発火頻度の関係がこのような形状になる理由については、いくつかの仮説が提案されているが、仮説の根拠となる数理モデルのコンダクタンス特性が実験と矛盾するなどの理由で、いずれも決定的なものではない。

本研究では最近の実験データに基づいてコンダクタンス特性を決定した Hodgkin-Huxley 型モデル上で“仮想実験”を行い、その結果に基づいて  $f$ - $I$  curve の形状を決定するメカニズムに関する新たな仮説を提案した。この仮説では Ca 依存性 K コンダクタンスのスパイク生成抑制作用と、入力電流の増加に伴ってスパイクのピーク電位が降下して電位依存性 Ca コンダクタンスの活性度が低下する点に着目した。電流の増加に伴ってスパイクのピーク電位が低下する現象は実験的には知られていたが、これまでほとんど注目されず、そのため連続発火特性に関する理論的研究において省みられることはなかった。本仮説はこのスパイクのピーク電位の低下が発火頻度制御に少なからぬ影響を与える可能性を指摘したおそらく最初の研究である。

入力電流の変化に応じたスパイク振幅の変化とは、入力電流が増加するとスパイクの立ち上がり始める（電位上昇が急激になる）電位は上昇し、ピーク電位は低下するという現象である。この現象は少なくとも運動ニューロンで観察され、また Hodgkin-Huxley 型モデルでも再現できるが、そのメカニズムに関する研究はほとんど行われていない。一方の発火頻度の増加に関

しては、内向き電流の増大によってスパイクとスパイクの間での膜電位の上昇が速くなり、閾値電位に到達するのにかかる時間が短くなるのが原因と考えられている。しかし、内向き電流の増加は閾値電位の上昇と、膜電位の再分極に必要な時間の増加をもたらすので、このようなナイーブな仮説では発火頻度の増加を説明するには不十分である。

スパイク振幅の減少と発火頻度の増加は一見無関係な現象であるが、本研究で採用する手法では同じ観点で扱うことができるので同時に検討した。ここでは Hodgkin-Huxley モデルを 2 変数に簡略化したモデルを構成し、その挙動からこれら 2 つの現象を解析した。2 変数化したモデルを用いるのはこのモデルでも解析対象である現象を定性的に再現可能で、位相平面を用いて視覚的に解析ができるからである。

2 変数化したモデルによる解析の結果は、入力電流の増加に伴って連続発火中の K コンダクタンスの挙動が以下のように変化することが先に述べた振幅の減少や発火頻度増加の要因であることを示唆した。K コンダクタンスの挙動の変化とは、内向き電流の増加によって K コンダクタンスの透過性の変動幅が縮小し、透過性の平均値が大きくなるということである。ニューロンの膜電位の変動においては、他のプロセスに比べて時定数の大きい K コンダクタンス透過性の変化が律速段階である可能性が高い。K コンダクタンスの透過性の変動幅が縮小すると共にその変動が時定数の小さい範囲に移ることで、律速段階である K コンダクタンスの変動の周期が短縮し、その結果発火頻度の上昇が生じるものと考えられる。

## 4.2 結論

本研究では連続発火に関わる 2 つの現象の解析を通して、発火頻度を定めるメカニズムを検討した。解析の結果はこれまで見落とされがちであった活動電位の振幅の変化が、発火頻度制御において重要な役割を果たしうることを明らかにした。今後の連続発火に関わる研究においてはこの点にもっと注意を払うべきである。

## 付録A 運動ニューロンモデルの詳細

### A.1 膜電位と各イオン電流の記述式

膜電位と各イオン電流の関係は次式で記述した。

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{Na} + I_{DR} + I_{SK} + I_P + I_N + I_{leak} + I_{stim} \quad (A.1)$$

左辺の  $V$  は膜電位（外側を 0V とした場合の細胞膜内外の電位差）を、 $C_m$  は膜の電気容量をあらわす。 $I_{leak}$  と  $I_{stim}$  はそれぞれリーク電流と入力（刺激）電流を示す。

各イオン電流（ $I_{Na}$ :Na 電流,  $I_{DR}$ :電位依存性 K 電流,  $I_{SK}$ :AHP 電流,  $I_P$ :P 型 Ca 電流,  $I_N$ :N 型 Ca 電流）は以下の式で表す。

$$I_{Na} = g_{Na} m^3 h (E_{Na} - V) \quad (A.2)$$

$$I_{DR} = g_{DR} n^4 (E_K - V) \quad (A.3)$$

$$I_{SK} = g_{SK} n_{SK} (E_K - V) \quad (A.4)$$

$$I_P = P_P m_P h_P \eta \quad (A.5)$$

$$I_N = P_N m_N^2 h_N \eta \quad (A.6)$$

$$\eta = \frac{4F^2 V}{RT} \left( \frac{[Ca^{2+}]_{R_{cell}} e^{2FV/RT} - [Ca^{2+}]_{out}}{1 - e^{2FV/RT}} \right) \quad (A.7)$$

$$I_{leak} = g_{leak} (E_{leak} - V) \quad (A.8)$$

ここで、 $g_x, P_x$  は最大コンダクタンスや最大透過度を、 $m_x, h_x, n_x$  はコンダクタンスの状態変数を、 $E_{Na}, E_K, E_{leak}$  は  $Na^+$ ,  $K^+$ 、リークコンダクタンスの平衡電位を、 $F, R, T, [Ca^{2+}]_{R_{cell}}, [Ca^{2+}]_{out}$  はそれぞれファラデー定数、気体定数、絶対温度、最外殻の  $Ca^{2+}$  濃度、細胞外の  $Ca^{2+}$  濃度を表す。平衡電位などの定数の値は後で示す。

### A.2 状態変数の記述式

コンダクタンスの状態変数 ( $x$ ) は以下の微分方程式にしたがって変化する。

$$\tau_x \frac{dx}{dt} = x_\infty - x \quad (A.9)$$

時定数 ( $\tau_x$ ) と定常値 ( $x_\infty$ ) は状態変数ごとに違い、それぞれ以下のような式で記述した。時定数の単位はすべて ms である。

$$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{-(V+38.9)/6.1}} \quad (A.10)$$

$$\tau_m = \max \left( 0.02, \frac{e^{0.0118(V+38.9)}}{0.7(1 + e^{0.059(V+38.9)})} \right) \quad (\text{A.11})$$

$$h_\infty = \frac{1}{1 + e^{(V+81.6)/10.2}} \quad (\text{A.12})$$

$$\tau_h = \max \left( 0.8, \frac{e^{0.071(V+81.6)}}{0.06(1 + e^{0.118(V+81.6)})} \right) \quad (\text{A.13})$$

$$n_\infty = \frac{1}{1 + e^{-(V+43.8)/8.5}} \quad (\text{A.14})$$

$$\tau_n = \max \left( 0.1, \frac{e^{0.0531(V+48)}}{0.008(1 + e^{0.118(V+48)})} \right) \quad (\text{A.15})$$

$$n_{SK,\infty} = \frac{1}{1 + (0.33/[Ca^{2+}]_{R_{cell}})^{5.3}} \quad (\text{A.16})$$

$$\tau_{n_{SK}} = 6.3 \quad (\text{A.17})$$

$$m_{P,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+17.2)/2.4}} \quad (\text{A.18})$$

$$\tau_{m_P} = \frac{1}{8.5/(1 + e^{-(V-8)/12.5}) + 35/(1 + e^{(V+74)/14.5})} \quad (\text{A.19})$$

$$h_{P,\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+34)/6.9}} \quad (\text{A.20})$$

$$\tau_{h_P} = \frac{1}{0.0015/(1 + e^{(V+29)/8}) + 0.0055/(1 + e^{(-V+23)/8})} \quad (\text{A.21})$$

$$m_{N,\infty} = \frac{1}{1 + e^{-(V+10)/3.5}} \quad (\text{A.22})$$

$$\tau_{m_N} = 4 \quad (\text{A.23})$$

$$h_{N,\infty} = \frac{1}{1 + e^{(V+45)/5}} \quad (\text{A.24})$$

$$\tau_{h_N} = 40 \quad (\text{A.25})$$

### A.3 Ca系

各殻（シェル）の  $Ca^{2+}$  濃度の変化は以下の式で求めた。

$$\frac{d[Ca^{2+}]_r}{dt} = \begin{cases} \delta[Ca^{2+}]_r^D + \delta[Ca^{2+}]_r^B & r \neq R_{cell} \\ \delta[Ca^{2+}]_r^D + \delta[Ca^{2+}]_r^B + \delta[Ca^{2+}]_r^E + \delta[Ca^{2+}]_r^I & r = R_{cell} \end{cases} \quad (\text{A.26})$$

ここで  $r$  はニューロンを表す球の中心からの距離を、 $\delta[Ca^{2+}]_r^D, \delta[Ca^{2+}]_r^B, \delta[Ca^{2+}]_r^E, \delta[Ca^{2+}]_r^I$  はそれぞれ拡散 (diffusion)・バッファリング (buffering)・Caポンプによる排出 (extrusion)・Caコンダクタンスからの  $Ca^{2+}$  の流入による  $Ca^{2+}$  濃度の変化を表す。 $R_{cell}$  は球の半径、すなわち最外殻の中心からの距離である。 $\delta[Ca^{2+}]_r^E$  と  $\delta[Ca^{2+}]_r^I$  は最外殻の濃度を計算する式だけに存在する。

### A.3.1 拡散

拡散による濃度変化は半径方向の拡散方程式

$$\frac{\partial(r[\text{Ca}^{2+}])}{\partial t} = D_{Ca} \frac{\partial^2(r[\text{Ca}^{2+}])}{\partial r^2} \quad (\text{A.27})$$

を  $r$  について離散化した式

$$\delta[\text{Ca}^{2+}]_r^D = \frac{D_{Ca} \{(r + \Delta r)[\text{Ca}^{2+}]_{r+\Delta r} - 2r[\text{Ca}^{2+}]_r + (r - \Delta r)[\text{Ca}^{2+}]_{r-\Delta r}\}}{r \cdot \Delta r^2} \quad (\text{A.28})$$

を用いた。  $D_{Ca}$  は  $\text{Ca}^{2+}$  の拡散係数、  $r, \Delta r$  は殻の半径と厚みである。

中心部と最外殻の境界条件は

$$\delta[\text{Ca}^{2+}]_{R_{cell}}^D = \frac{D_{Ca}(R_{cell} - \Delta r)([\text{Ca}^{2+}]_{R_{cell}-\Delta r} - [\text{Ca}^{2+}]_{R_{cell}})}{R_{cell} \cdot \Delta r^2} \quad (\text{A.29})$$

$$\delta[\text{Ca}^{2+}]_0^D = \frac{6D_{Ca}([\text{Ca}^{2+}]_{\Delta r} - [\text{Ca}^{2+}]_0)}{\Delta r^2} \quad (\text{A.30})$$

となる。

### A.3.2 バッファリング

バッファリングによる濃度変化は、

$$\delta[\text{Ca}^{2+}]_r^B = k_b[\text{Ca} - \text{B}]_r - k_f[\text{Ca}^{2+}]_r[\text{B}]_r \quad (\text{A.31})$$

で計算した。ここで、  $[\text{B}], [\text{Ca} - \text{B}]$  はそれぞれバッファー及び  $\text{Ca}^{2+}$  とバッファーの複合体の濃度に対応し、  $k_f, k_b$  はバッファーと  $\text{Ca}^{2+}$  の結合反応とその逆反応の速度定数を表す。バッファー濃度と複合体の濃度は以下の式で求めた。

$$\frac{d}{dt}[\text{B}]_r = k_b[\text{Ca} - \text{B}]_r - k_f[\text{Ca}^{2+}]_r[\text{B}]_r \quad (\text{A.32})$$

$$[\text{Ca} - \text{B}]_r = [\text{B}]_{total} - [\text{B}]_r \quad (\text{A.33})$$

$[\text{B}]_{total}$  はバッファーの総濃度ですべての殻で同一である。

### A.3.3 Ca ポンプによる排出

Ca ポンプによる排出によって生じる最外殻での濃度変化は、

$$\delta[\text{Ca}^{2+}]_{R_{cell}}^E = \frac{v_{max}K_m([\text{Ca}^{2+}]_{rest} - [\text{Ca}^{2+}]_{R_{cell}})}{(K_m + [\text{Ca}^{2+}]_{rest})(K_m + [\text{Ca}^{2+}]_{R_{cell}})} \quad (\text{A.34})$$

となる。  $v_{max}, K_m, [\text{Ca}^{2+}]_{rest}$  はそれぞれ、最大排出速度・最大半量活性濃度・静止時の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を表す。

## A.3.4 Ca 電流による濃度変化

Ca コンダクタンスからの  $\text{Ca}^{2+}$  の流入による濃度変化は、

$$\delta[\text{Ca}^{2+}]_{R_{cell}}^I = \frac{I_P + I_N}{2FV_N} \quad (\text{A.35})$$

で、 $V_N$  は最外殻の体積で 2 は  $\text{Ca}^{2+}$  の価数である。

## A.4 パラメータの値

最後に平衡電位など定数の値を示す。

$$\begin{aligned} R_{cell} &= 45\mu\text{m} \\ S_{cell} &= 4\pi R_{cell}^2 \\ V_{cell} &= \frac{4}{3}\pi R_{cell}^3 \\ \Delta r &= 1\mu\text{m} \\ C_m &= 1\mu\text{F}/\text{cm}^2 \cdot S_{cell} \\ E_{Na} &= 52\text{mV} \\ E_K &= -84\text{mV} \\ E_{leak} &= -70\text{mV} \\ g_{Na} &= 250\text{mS}/\text{cm}^2 \cdot S_{cell} \\ g_{DR} &= 25\text{mS}/\text{cm}^2 \cdot S_{cell} \\ g_{SK} &= 3.75\text{mS}/\text{cm}^2 \cdot S_{cell} \\ P_P &= 1.2 \times 10^{-4}\text{cm}/\text{s} \cdot S_{cell} \\ P_N &= 1.2 \times 10^{-4}\text{cm}/\text{s} \cdot S_{cell} \\ g_{leak} &= 1.0\text{mS}/\text{cm}^2 \cdot S_{cell} \\ F &= 9.65 \times 10^4\text{C}/\text{mol} \\ R &= 8.31\text{J}/\text{K} \cdot \text{mol} \\ T &= 310\text{K} \\ D_{Ca} &= 0.6\mu\text{m}^2/\text{ms} \\ k_f &= 0.1\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1} \\ k_b &= 0.1\text{ms}^{-1} \\ [\text{B}]_{total} &= 60\mu\text{M} \\ V_N &= V_{cell} - \frac{4}{3}(R_{cell} - \Delta r)^3 \\ v_{max} &= 0.02\mu\text{m} \cdot \mu\text{M} \cdot \text{ms}^{-1} \cdot S_{cell}/V_N \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 K_m &= 0.83\mu\text{M} \\
 [\text{Ca}^{2+}]_{out} &= 1\text{mM} \\
 [\text{Ca}^{2+}]_{rest} &= 0.1\mu\text{M}
 \end{aligned}$$

#### A.4.1 パラメータ値の選択基準

膜の電気容量と平衡電位は一般によく用いられる値（例えば Booth ら [5]）を採用した。実際の  $f$ -I curve に近いものを再現できるように最大コンダクタンスと最大透過度は試行錯誤で決定した。 $\text{Ca}^{2+}$  の挙動に関するパラメータは元のモデル [34] のものを用いた。ただし、 $[\text{Ca}^{2+}]_{rest}$  と  $[\text{Ca}^{2+}]_{out}$  はそれぞれ Palecek ら [29] と Alberts ら [2] を参考に決定した。また、 $[\text{B}]_{total}$  に関しては元のモデルの  $100\mu\text{M}$  から  $60\mu\text{M}$  に変えた（2.2 参照）。

### A.5 モデル方程式の積分方法

電位依存性コンダクタンスの状態変数の初期値は膜電位の初期値（ $-70\text{mV}$ ）に対応する定常値に等しいとした。また、 $\text{Ca}^{2+}$  濃度の初期値はすべての殻で  $[\text{Ca}^{2+}]_{rest}$  とし、バッファー濃度の初期値は  $d[\text{B}]_r/dt = 0$  となるように、

$$[\text{B}]_r = \frac{k_b B_{total}}{k_f [\text{Ca}^{2+}]_{rest} + k_b} \quad (\text{A.36})$$

と定めた。上記の初期条件で数値積分を開始し、 $100\text{ms}$  後に電流の注入を開始した。

モデルの方程式の解は科学技術計算ソフトウェア MATLAB 上で数値計算によって求め、そのアルゴリズムは Shampine と Reichelt [42] に従った。状態変数の時間平均を求める際の数値積分は台形法を用いた。

## 謝辞

本研究を遂行するに当り様々なコメントを下された HI 研究室の皆さんに感謝します。また、本論文の審査を担当してくださった先生方にもここに感謝の意を表します。



## 参考文献

- [1] D. Agin. Hodgkin-Huxley equations: Logarithmic relation between membrane current and frequency of repetitive activity. *Nature*, Vol. 201, pp. 625–6, 1964.
- [2] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and J.D. Watson. *The molecular biology of the cell*. Garland Publishing, New York, 3rd edition, 1994.
- [3] F. Baldissera and B. Gustafsson. Firing behaviour of a neurone model based on the afterhyperpolarization conductance time course and algebraical summation. adaptation and steady state firing. *Acta Physiol Scand*, Vol. 92, No. 1, pp. 27–47, 1974.
- [4] F. Baldissera, B. Gustafsson, and F. Parmiggiani. A model for refractoriness accumulation and secondary range firing in spinal motoneurons. *Biol Cybern*, Vol. 24, pp. 61–65, 1976.
- [5] V. Booth, J. Rinzel, and O. Kiehn. Compartmental model of vertebrate motoneurons for  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent spiking and plateau potentials under pharmacological treatment. *J Neurophysiol*, Vol. 78, No. 6, pp. 3371–85, 1997.
- [6] R. M. Brownstone. Beginning at the end: repetitive firing properties in the final common pathway. *Prog Neurobiol*, Vol. 78, No. 3-5, pp. 156–72, 2006.
- [7] K. P. Carlin, Z. Jiang, and R. M. Brownstone. Characterization of calcium currents in functionally mature mouse spinal motoneurons. *Eur J Neurosci*, Vol. 12, No. 5, pp. 1624–34, 2000.
- [8] K. P. Carlin, K. E. Jones, Z. Jiang, L. M. Jordan, and R. M. Brownstone. Dendritic L-type calcium currents in mouse spinal motoneurons: implications for bistability. *Eur J Neurosci*, Vol. 12, No. 5, pp. 1635–46, 2000.
- [9] S. H. Chandler, C. F. Hsaio, T. Inoue, and L. J. Goldberg. Electrophysiological properties of guinea pig trigeminal motoneurons recorded in vitro. *J Neurophysiol*, Vol. 71, No. 1, pp. 129–45, 1994.

- [10] E. De Schutter and J. M. Bower. An active membrane model of the cerebellar purkinje cell. I. Simulation of current clamps in slice. *J Neurophysiol*, Vol. 71, No. 1, pp. 375–400, 1994.
- [11] R. FitzHugh. Thresholds and plateaus in the hodgkin-huxley nerve equations. *J Gen Physiol*, Vol. 43, pp. 867–96, 1960.
- [12] R. FitzHugh. Impulse and physiological states in theoretical models of nerve membrane. *Biophysical Journal*, Vol. 1, pp. 445–466, 1961.
- [13] B. Frankenhaeuser and A. F. Huxley. The action potential in the myelinated nerve fiber of *Xenopus Laevis* as computed on the basis of voltage clamp data. *J Physiol*, Vol. 171, pp. 302–15, 1964.
- [14] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*, Vol. 117, No. 4, pp. 500–44, 1952.
- [15] J. Hounsgaard and I. Mintz. Calcium conductance and firing properties of spinal motoneurons in the turtle. *J Physiol*, Vol. 398, pp. 591–603, 1988.
- [16] M. Ito and T. Oshima. Temporal summation of after-hyperpolarization following a motoneurone spike. *Nature*, Vol. 195, No. 4844, p. 910, 1962.
- [17] D. Kernell. The adaptation and the relation between discharge frequency and current strength of cat lumbosacral motoneurons stimulated by long-lasting injected currents. *Acta Physiol Scand*, Vol. 65, pp. 65–73, 1965.
- [18] D. Kernell. High-frequency repetitive firing of cat lumbosacral motoneurons stimulated by long-lasting injected currents. *Acta Physiol Scand*, Vol. 65, pp. 74–86, 1965.
- [19] D. Kernell. The limits of firing frequency in cat lumbosacral motoneurons possessing different time course of afterhyperpolarization. *Acta Physiol Scand*, Vol. 65, pp. 87–100, 1965.
- [20] D. Kernell. The repetitive impulse discharge of a simple neurone model compared to that of spinal motoneurons. *Brain Res*, Vol. 11, No. 3, pp. 685–7, 1968.
- [21] D. Kernell and H. Sjöholm. Motoneurone models based on ‘voltage clamp equations’ for peripheral nerve. *Acta Physiol Scand*, Vol. 86, No. 4, pp. 546–62, 1972.

- [22] D. Kernell and H. Sjöholm. Repetitive impulse firing: comparisons between neurone models based on ‘voltage clamp equations’ and spinal motoneurons. *Acta Physiol Scand*, Vol. 87, No. 1, pp. 40–56, 1973.
- [23] M. Kobayashi, T. Inoue, R. Matsuo, Y. Masuda, O. Hidaka, Y. Kang, and T. Morimoto. Role of calcium conductances on spike afterpotentials in rat trigeminal motoneurons. *J Neurophysiol*, Vol. 77, No. 6, pp. 3273–83, 1997.
- [24] Y. Li, M. A. Gorassini, and D. J. Bennett. Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats. *J Neurophysiol*, Vol. 91, No. 2, pp. 767–83, 2004.
- [25] M. B. Lips and B. U. Keller. Endogenous calcium buffering in motoneurons of the nucleus hypoglossus from mouse. *J Physiol*, Vol. 511 (Pt 1), pp. 105–17, 1998.
- [26] C. Meunier and K. Borejsza. How membrane properties shape the discharge of motoneurons: a detailed analytical study. *Neural Comput*, Vol. 17, No. 11, pp. 2383–420, 2005.
- [27] J. G. Nicholls, A. R. Martin, and B. G. Wallace. *From Neuron to Brain*. Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 4th edition, 2001.
- [28] Y. Nishimura, P. C. Schwindt, and W. E. Crill. Electrical properties of facial motoneurons in brainstem slices from guinea pig. *Brain Res*, Vol. 502, No. 1, pp. 127–42, 1989.
- [29] J. Palecek, M. B. Lips, and B. U. Keller. Calcium dynamics and buffering in motoneurons of the mouse spinal cord. *J Physiol*, Vol. 520 Pt 2, pp. 485–502, 1999.
- [30] R. K. Powers. A variable-threshold motoneuron model that incorporates time- and voltage-dependent potassium and calcium conductances. *J Neurophysiol*, Vol. 70, No. 1, pp. 246–62, 1993.
- [31] J. Rinzel. On repetitive activity in nerve. *Fed Proc*, Vol. 37, No. 14, pp. 2793–802, 1978.
- [32] B. V. Safronov and W. Vogel. Single voltage-activated  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  channels in the somata of rat motoneurons. *J Physiol*, Vol. 487 (Pt 1), pp. 91–106, 1995.
- [33] P. Sah.  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  currents in neurones: types, physiological roles and modulation. *Trends Neurosci*, Vol. 19, No. 4, pp. 150–4, 1996.
- [34] F. Sala and A. Hernández-Cruz. Calcium diffusion modeling in a spherical neuron. relevance of buffering properties. *Biophys J*, Vol. 57, No. 2, pp. 313–24, 1990.

- [35] A. Sawczuk, R. K. Powers, and M. D. Binder. Contribution of outward currents to spike-frequency adaptation in hypoglossal motoneurons of the rat. *J Neurophysiol*, Vol. 78, No. 5, pp. 2246–53, 1997.
- [36] P. C. Schwindt. Membrane-potential trajectories underlying motoneuron rhythmic firing at high rates. *J Neurophysiol*, Vol. 36, No. 3, pp. 434–9, 1973.
- [37] P. C. Schwindt and W. H. Calvin. Membrane-potential trajectories between spikes underlying motoneuron firing rates. *J Neurophysiol*, Vol. 35, No. 3, pp. 311–25, 1972.
- [38] P. C. Schwindt and W. E. Crill. Effects of barium on cat spinal motoneurons studied by voltage clamp. *J Neurophysiol*, Vol. 44, No. 4, pp. 827–46, 1980.
- [39] P. C. Schwindt and W. E. Crill. Properties of a persistent inward current in normal and tea-injected motoneurons. *J Neurophysiol*, Vol. 43, No. 6, pp. 1700–24, 1980.
- [40] P. C. Schwindt and W. E. Crill. Factors influencing motoneuron rhythmic firing: results from a voltage-clamp study. *J Neurophysiol*, Vol. 48, No. 4, pp. 875–90, 1982.
- [41] P. Schwindt and W. E. Crill. A persistent negative resistance in cat lumbar motoneurons. *Brain Res*, Vol. 120, No. 1, pp. 173–8, 1977.
- [42] L. F. Shampine and M. W. Reichelt. The MATLAB ode suite. *SIAM Journal on Scientific Computing*, Vol. 18, No. 1, pp. 1–22, 1997.
- [43] R. D. Traub and R. Llinas. The spatial distribution of ionic conductances in normal and axotomized motoneurons. *Neuroscience*, Vol. 2, pp. 829–849, 1977.
- [44] M. Umemiya and A. J. Berger. Properties and function of low- and high-voltage-activated  $\text{Ca}^{2+}$  channels in hypoglossal motoneurons. *J Neurosci*, Vol. 14, No. 9, pp. 5652–60, 1994.
- [45] F. Viana, D. A. Bayliss, and A. J. Berger. Calcium conductances and their role in the firing behavior of neonatal rat hypoglossal motoneurons. *J Neurophysiol*, Vol. 69, No. 6, pp. 2137–49, 1993.
- [46] F. Viana, D. A. Bayliss, and A. J. Berger. Multiple potassium conductances and their role in action potential repolarization and repetitive firing behavior of neonatal rat hypoglossal motoneurons. *J Neurophysiol*, Vol. 69, No. 6, pp. 2150–63, 1993.
- [47] X. M. Xia, B. Fakler, A. Rivard, G. Wayman, T. Johnson-Pais, J. E. Keen, T. Ishii, B. Hirschberg, C. T. Bond, S. Lutsenko, J. Maylie, and J. P. Adelman. Mechanism of calcium gating in small-conductance calcium-activated potassium channels. *Nature*, Vol. 395, No. 6701, pp. 503–7, 1998.

[48] <http://senselab.med.yale.edu/senselab/modeldb/>.

[49] 宮川博義, 井上雅司. ニューロンの生物物理. 丸善, 東京, 2003.

## 関連論文の印刷公表の方法および時期

- (1) 全著者名: Katsumi Wada and Yutaka Sakaguchi  
論文題目: Repetitive firing of a model motoneuron: Inhibitory effect of a  $\text{Ca}^{2+}$ -activated potassium conductance on the slope of the frequency-current relationship  
印刷公表の方法及び時期: Neuroscience Research, Vol. 57 (2), pp. 259-267, 2007  
(第2章の内容)