

解説

神経回路のモデル化とシミュレーション

臼井支朗* 池野英利*
 神山斉己** 石井宏幸*

1. はじめに

外界からの刺激の受容や学習・記憶、運動の制御など、生物の高度な情報処理機構は、神経細胞を基本単位とする神経回路網によって実現されている。現在、脳、神経系メカニズムの解析は生理実験を中心に進められているが、神経回路は非線形ダイナミクスを持つ神経細胞が3次的に結合した超並列システムであり、実験を主体とした分析的アプローチでは同時に測定できる細胞数や解析できる範囲などに制限がある。このような状況の下、最近、生理実験データを基に細胞特性を再構成し、コンピュータシミュレーションによって神経回路の本質的メカニズムの解析を目指す、構成的アプローチが脳、神経系機構解明に対するブレイクスルーとして注目されている。

構成的アプローチでは、モデルの構造やパラメータが実験的に求まり、かつ、得られたモデルの特性が実験的に確認できることが望ましい。1952年に Hodgkin と Huxley が提案したイオン電流モデル¹⁾は、モデルの挙動と実験データとの対応付けが可能であることから、生理実験で観測される現象の再構成及びそのメカニズム解析を目的として様々な細胞に適用されている^{2),3)} さらに、実際の神経回路構造に基づき、イオン電流モデルを結合することによって、細胞の特性と神経回路機能との関連が解析されている⁴⁾

神経回路機構の工学的応用としては、現在、神経細胞を大幅に単純化した細胞モデルを用いた人

工ニューラルネットワークに関する研究が進められている。これについてはすでに多くの文献で紹介されており、本稿ではより基礎的な生理実験データに基づく生物神経細胞、及び、神経回路のモデル化、シミュレーション技法について概説し、さらに、こうした方法を網膜外網状層に対して適用した結果を報告する。このようなアプローチは生物神経回路メカニズムの解明のみならず、その工学的応用に対する基礎的研究として位置づけられる。

2. 神経細胞のイオン電流モデル

2.1 イオン電流と等価回路モデル

細胞の外壁である細胞膜は、細胞内外におけるイオン(カリウム, ナトリウム, カルシウムなど)濃度差を一定に保つメカニズムを備えると共に、これら各イオンに対して異なる透過性(選択的透過性)を示す。細胞内外における濃度差は、各イオンについて、次式で表される電位差(平衡電位)を発生させる。

$$E_{ion} = \frac{RT}{Z_{ion}F} \cdot \ln \frac{[ion]_o}{[ion]_i} \quad (1)$$

ただし、 E_{ion} はイオン種 ion の平衡電位、 $[ion]_i$ 、 $[ion]_o$ はそれぞれ細胞内外の濃度、 Z_{ion} はイオン価数、 R は気体定数、 T は絶対温度、 F はファラデー定数である。細胞膜における選択的透過性はイオンチャネルと呼ばれるイオン通過孔の特性によって生じ、その透過性をイオンコンダクタンス g_{ion} として表すことによって、各イオンの移動に起因する電流(イオン電流) I_{ion} が次式で記述される。

$$I_{ion} = g_{ion} \cdot (V - E_{ion}) \quad (2)$$

ただし、 V は細胞外部を基準とした時の細胞内電位(膜電位)であり、 $V - E_{ion}$ はイオンの移動を

平成4年5月6日受付

*豊橋技術科学大学情報工学系

**豊橋技術科学大学知識情報工学系

〒441 愛知県豊橋市天伯町字雲雀ヶ丘1-1

キーワード：神経回路網(Neural Network), イオン電流モデル(Ionic Current Model), 網膜外網状層(Retinal Outer Plexiform Layer), シミュレーション(Simulation)

引き起こす駆動力となる。また、コンダクタンス g_{ion} は、イオンチャネルの特性から、一般には時間及び膜電位に依存した特性となる。イオンチャネルの種類及び特性は細胞によって異なり、その違いが膜電位応答特性の違い（すなわち、各々の細胞の個性）となって現れる。

細胞膜の電気的特性は、(2)式で表されるイオン電流成分と、細胞膜の絶縁特性によって生じるキャパシタンス（膜容量）が、細胞の内と外の間並列に接続された図1の電気的等価回路でモデル

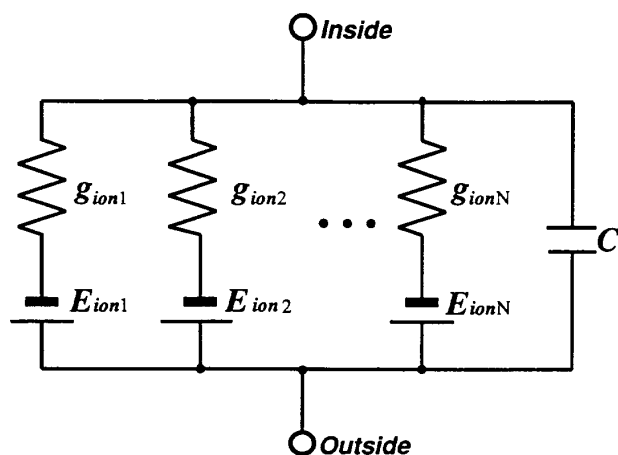


図1 神経細胞の電気的等価回路

E_{ionN} : イオン種 $ionN$ の平衡電位, g_{ionN} : イオンコンダクタンス, C : 膜容量

化される。図1より、膜電位 V と各イオン電流との関係は次式で表される。

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = I - \sum_{k=1}^N I_{ionk}$$

$$= I - \sum_{k=1}^N g_{ionk} \cdot (V - E_{ionk}) \quad (3)$$

ここで、 I は細胞外部からの要因によって生じる電流成分である。上式によって、他の細胞からのシナプス入力、膜の生化学的変化などに伴うイオンコンダクタンス変化や細胞内への電流注入に対する膜電位の変化（細胞応答）を求めることができる。

2.2 イオン電流パラメータの推定

前節で述べたように、イオン電流モデルを用いることによって、シナプス入力や細胞内メカニズムによる細胞膜特性変化と膜電位応答との関連を

解析することができる。しかしながら、そのためには細胞によって異なるイオン電流成分を抽出し、各成分の特性を実験的に求め、モデル記述に必要なパラメータを決定する必要がある。

イオン電流特性は、通常、目標とする電位（コマンド電位）と膜電位の差に応じた電流を細胞内に注入し、膜電位を強制的にコマンド電位に一致させる膜電位固定実験によって測定できる。膜電位を一定に保つことによって、(3)式の右辺における dV/dt は 0 となり、このとき外部から加えた電流がイオン電流の総和となる。複数のイオン電流が存在する場合に観測される電流は、時間及び膜電位依存特性の異なる成分が加算された結果であり、このことから、目的とするイオン電流成分を抽出、測定するためには、特定のイオンチャネルの働きを阻害させる薬物を付与するなどの方法が用いられている。

さて、イオン電流のモデル記述は(2)式で表されることから、その時間、膜電位依存特性はコンダクタンスの特性に帰着する。Hodgkin と Huxley は、このようなコンダクタンス特性を活性化、不活性化という 2 つの独立したプロセスの積として、次のように記述した¹⁾

$$g_{ion} = G_{ion} \cdot m(t, V)^M \cdot h(t, V) \quad (4)$$

ここで、 G_{ion} はコンダクタンスの最大値を表す定数、 m 及び h はそれぞれイオンチャネルが活性化、不活性化の状態にある割合（0 から 1 までの値に規格化）を表す変数である。Hodgkin と Huxley は、 m, h の時間的変化を状態遷移パラメータを含む 1 次の常微分方程式で記述したが、通常、実験データとの対応が付きやすく、これと等価な次式の記述が使用される場合も多い⁵⁾

$$\tau_m(V) \cdot \frac{dm}{dt} = m_\infty(V) - m \quad (5)$$

$$\tau_h(V) \cdot \frac{dh}{dt} = h_\infty(V) - h \quad (6)$$

上式において τ_m , τ_h 及び m_∞ , h_∞ は、一般に膜電位に対して非線形な依存特性を持つため、膜電位固定実験データからそれらの特性を決定すること

は容易ではなかった。

筆者らは、 τ_m 、 m_∞ などの膜電位依存パラメータの特性や定数 G_{ion} 、 M の値に関して4種類のコマンド電位波形プロトコルを用いて膜電位固定実験を行い、その時のイオン電流波形に対して非線形最適化手法などを適用して推定する方法を提案した⁶⁾。これによって、イオン電流特性が比較的簡単にしかも正確に記述することが可能となった。現在、本手法は、ウミウシ学習神経回路における神経細胞のイオン電流モデル構築などに適用されている。

2.3 シナプスのモデル

神経細胞どうしを結合するシナプスには、電気シナプス(ギャップジャンクション)と化学シナプスがあり、神経回路モデル構築のためにはこれらのモデル化が不可欠である。ギャップジャンクションは、隣接細胞の細胞膜が密着し、その間にチャネル(ギャップチャネル)が形成された状態であり、その電気的特性は細胞内部がコンダクタンスによって結合した構造とみなされる。すなわち、ギャップジャンクションによる神経回路のモデルは、細胞の等価回路モデルの内側端子をコンダクタンスで結合することによって構成できる。

一方、化学シナプスにおいては、シナプス前細胞から放出された化学伝達物質をシナプス後細胞が受容し、伝達物質感受性チャネルの開閉確率が変わることによって情報が伝達される。この過程には複雑な化学プロセスが介在するが、電気的には前細胞の膜電位変化によりシナプス後細胞における特定のイオンコンダクタンス値が変化する動的システムとして近似できる。

2.4 イオン電流モデルによる入力電流推定

細胞膜電位応答の測定は実験的に可能であるが、測定された膜電位応答に現れた特性が別の細胞からの入力によるものなのか、細胞自身の特性によるものなのかを判断することは難しい。さらに、神経細胞どうしの結合状態を形態学的に知ることはできても、実際にどのような信号が伝達されているかを測定することはまず不可能である。

しかしながら、細胞の等価回路モデル記述は、シナプス電流や細胞内への電流注入など、細胞外

からの要因によって生じた入力電流を陽に含んでおり、その細胞のイオン電流モデルが確立されていれば、膜電位応答 V からそれを生成する入力電流を求めることができる⁷⁾。

図2は、Hodgkin と Huxleyが提案したイオン電流モデル¹⁾に、パルス状(図2A)および正弦波状(図2B)の電流刺激を入力した時のモデル出力(膜電位応答)を模擬実験データ(上段)とし、これより容量性電流、各イオン電流および入力電流を推定した結果である。推定した入力電流は、振幅、時間幅共に膜電位応答を生成する際に注入した刺激電流とよく一致していることがわかる。なお、推定入力電流に重畳しているわずかなノイズ成分(図2矢印)は数値計算上の誤差である。

細胞間シナプス結合特性を解析するためには、各細胞への入力信号を知る必要がある。その意味で入力電流推定法は極めて有効であり、現在、この手法は網膜水平細胞層における細胞間の信号伝達メカニズムの解析などに適用されている⁸⁾。

3. シミュレーション技法

イオン電流モデルの構築や、そのシミュレーション解析においては、いくつかのテクニックや問題点がある。まず、イオン電流特性は極めて強い非線形性を持つことから、保持電位、コマンド電位を変えて記録した膨大な膜電位固定実験データから、未知パラメータ値を決定することは容易ではない。また、神経回路のモデル記述や、様々な入力(刺激)や内部パラメータ変化に対するシミュレーションのプロセスは、モデル規模の増大に伴って加速的に煩雑となる。

筆者らは、こうした様々な問題点を克服し、効率よく研究を進めていくための計算機環境として、システム解析総合支援環境: SATELITEをエンジニアリング・ワークステーション(EWS)上に構築している⁹⁾。SATELITEは、デジタル信号処理パッケージ(ISPP)、連続系シミュレータ(SIGMA)、神経回路シミュレータ(NCS)、ニューラルネットワークシミュレータ(BPS)、非線形パラメータ推定システム(NPE)、グラフィックサブシステム(GPM)、データ収集システム(DAS)

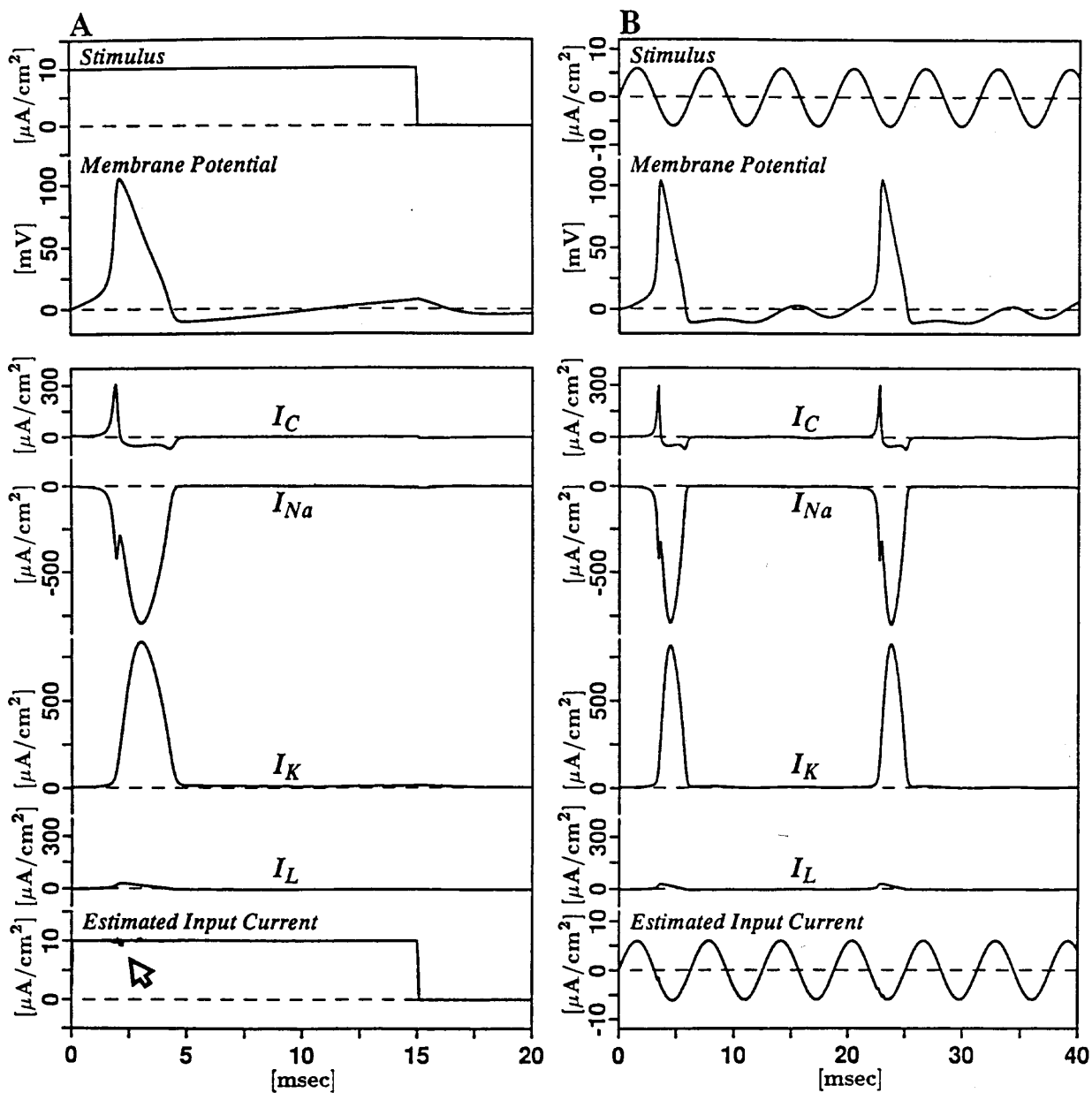


図2 Hodgkin-Huxley モデル応答を用いた入力電流推定⁷⁾

Hodgkin-Huxley モデルにパルス状(A) および正弦波状(B) の電流刺激 (Stimulus) を入力した時の膜電位応答 (Membrane Potential) を模擬実験データとし、容量性電流 (I_C), 各イオン電流 (I_{Na} , I_K , I_L) および入力電流 (Estimated Input Current) を推定した。

などの機能モジュールから構成され、これらを必要に応じて組み合わせることにより、データ解析からモデリング、シミュレーションに至る作業を効率よく快適に進めることができる。さらに、コンピュータの演算能力の飛躍的な向上とそれに対応したSATELITEのシミュレーション機能によって、イオン電流モデルに基づく大規模神経回路モデルのシミュレーションも比較的容易に行えるようになった。

さて、イオン電流モデルのように非線形微分方程式で記述されたモデルのシミュレーションは、数値計算法に頼らざるを得ない。しかしながら、数値計算法では、元来、連続的なシステムの挙動を離散化して扱うために必ず演算誤差が生じる。特に、演算誤差と密接に関係する計算刻み幅の決定は欠くことのできない問題であり、実際に数値計算によって方程式を解くことによって初めて解の振舞いがわかるイオン電流モデルなどでは、その決定が極めて困難である。SATELITEにおける各シミュレータ (SIGMA, NCS) では、被積分関数の形状や数値解に要求される精度に応じ、計算過程で逐次的に刻み幅を推定する自動刻み幅機能を搭載することによって、計算刻みの問題を克服し、計算結果の信頼性を保証している。¹⁰⁾

4. イオン電流モデルを用いた神経回路のシミュレーション

4.1 網膜水平細胞のイオン電流モデル

網膜は神経細胞層が多層に配置された3次元神経回路構造を持つ。外界の画像情報は視細胞により並列的に受容され、双極細胞を経て神経節細胞層に伝えられるが、その過程において水平細胞やアマクリン細胞の介在による実時間並列アナログ処理がなされている。この過程において、視細胞、水平細胞、双極細胞が相互に結合する外網状層では、3原色信号から反対色信号への変換や、中心一周辺拮抗型受容野といった視覚情報処理の基本形式が確立されている。¹¹⁾ 最近、こうした網膜内細胞を単離・培養することにより、細胞レベルでの情報処理の基本メカニズムであるイオン電流特性の測定が行われるようになってきており、筆者ら

はそうした実験データに基づき外網状層の生理工学的モデルを構築し、その時空間機構の解析を進めている。^{2), 4), 8), 13)}

水平細胞は化学シナプスによる視細胞との結合と共に、同種の水平細胞どうしは隣接細胞間でギャップジャンクションによる電氣的結合を持っている。光刺激による視細胞の過分極応答は、伝達物質の放出量を減少させ、その結果、水平細胞のイオン電流が変化し、過分極応答が引き起こされる。一方、水平細胞に生じた電位変化は、ギャップジャンクションを介して隣接する水平細胞へ直接伝搬されることになる。

膜電位固定実験により、単離水平細胞ではカルシウム電流 (I_{Ca})、3種のカリウム電流 (I_A , I_{Kv} , I_{Ka})、および、視細胞の伝達物質と考えられるグルタミン酸により活性化されるグルタミン酸感受性電流 (I_{glu}) が分離、抽出され、それらの特性が測定された。¹²⁾ 筆者らは、各イオン電流の電位・時間特性をHodgkin-Huxley型の数式で記述することにより、単離水平細胞のイオン電流モデルを構成した。また、視細胞からの伝達物質放出量変化に伴う光応答の過程は、グルタミン酸による I_{glu} , I_{Ka} の活性化、不活性化の作用を記述することによりモデル化した。各イオン電流のパラメータは、膜電位固定時の電流波形、電流-電圧特性などを各イオン電流についてフィットさせることによって決定した。こうして得られた水平細胞モデルをシナプスモデルによって結合させることにより、水平細胞層モデルが構成され、外網状層における水平細胞の機能解析が可能となった。

4.2 網膜水平細胞層モデル

図3は、赤、緑錐体、および、L型、R/G型水平細胞モデルによって構成された水平細胞層モデルである。L型は赤錐体から、R/G型は緑錐体からそれぞれ主入力を受けるものとし、各錐体の応答は線形3次系で記述した。ただし、L型は赤、緑錐体に、R/G型は緑錐体にフィードバック結合を持つとした。また、緑錐体へのフィードバックは、L型、R/G型水平細胞の膜電位応答の1次遅れ出力の線形和で記述した。

本モデルは、緑錐体がL型水平細胞から入力を

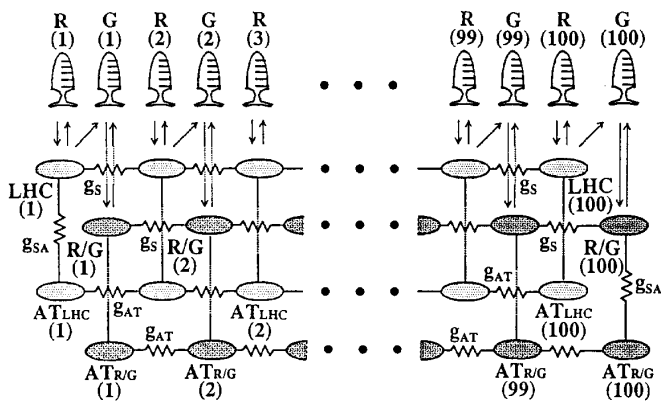


図3 赤錐体(R)と緑錐体(G), L型水平細胞(LHC), R/G型水平細胞(R/G)とそれらの軸索終末(AT)から構成される網膜外網状層モデル¹³⁾

受けることを除けば、両水平細胞層は全く同一の構造であり、ギャップジャンクションのコンダクタンス値は、形態学的な知見や定常状態での水平細胞層内の空間電位分布をもとに決定した。また、フィードバックの時定数などのモデルパラメータについても、実験データとモデル応答との比較により試行錯誤的に求めた。なお、スリット状の光刺激を仮定した1次元等価回路上では、細胞数100個のモデル(50 μm/cell)は、直径10mmの実網膜サイズに相当し、実験データとモデル応答とを直接対応づけることが可能である。

4.3 R/G型水平細胞の光応答とシミュレーション解析

図4(A)は、緑色光で過分極し、赤色光で脱分

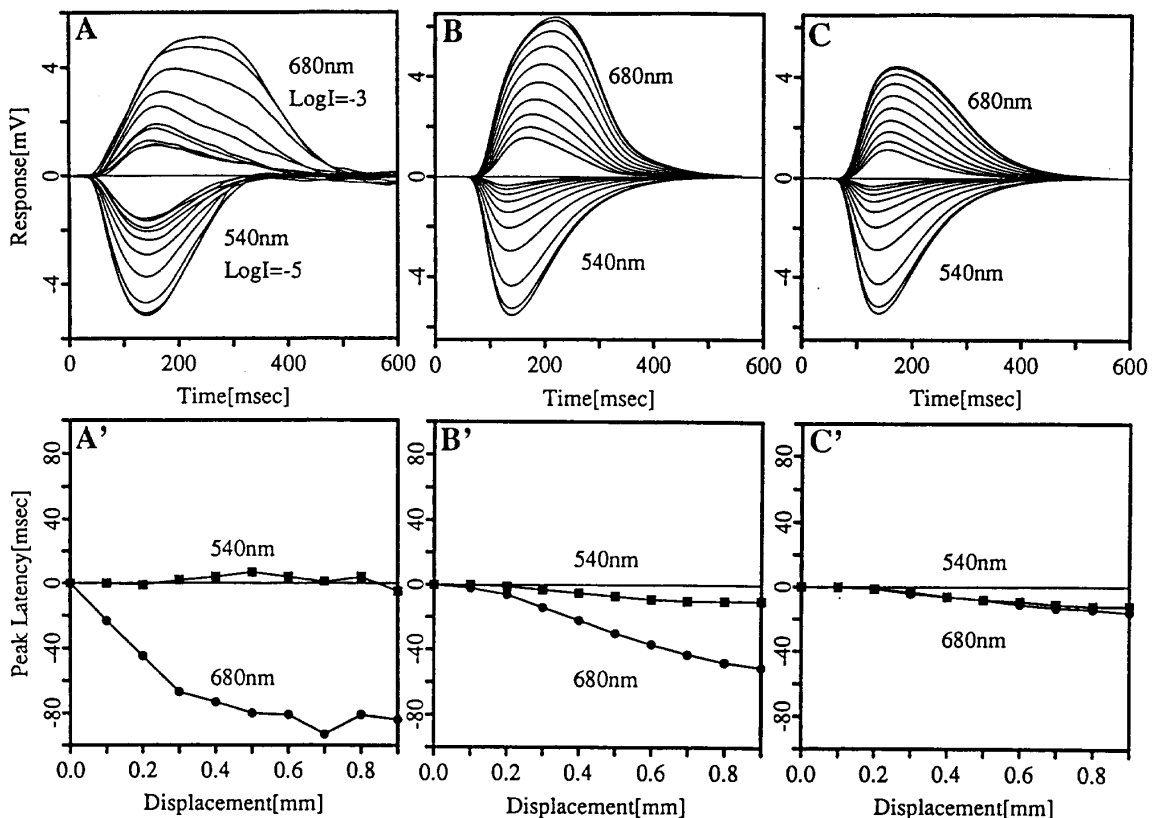


図4 R/G型水平細胞の刺激位置変化に対する応答特性(A)とモデル応答(B,C).¹³⁾

下段は各膜電位応答(上段)から刺激中心を基準に測定した頂点潜時を示す。カルシウム電流成分を除去した場合(C), 脱分極応答に見られた頂点潜時の著しい変化が消失している。

極する R/G 型水平細胞の刺激位置変化に対する応答電位である。光応答は、コイ遊離網膜にスリット状のフラッシュ光を 100 μm ずつ移動させながら与え記録した。いずれの刺激波長においても応答振幅は刺激位置から遠ざかるにつれて減衰している。刺激中心を基準に測定した応答の頂点潜時(図4(A'))は、緑色光刺激(540nm)の場合、刺激位置にかかわらずほぼ一定である。一方、赤色光刺激(680nm)の場合、刺激位置から離れるに従って著しく頂点潜時が減少していることがわかる。イオン電流モデルを用いて、各々の光応答時に流れる各イオン電流変化を解析したところ、こうした R/G 型水平細胞における光応答の動的性質は、 I_{Ca} の特性に帰因することが示唆された。¹³⁾

図4(B, B')は、図3の水平細胞層モデル上で光応答のシミュレーションを行った結果である。視細胞に対する刺激としては、錐体の分光感度特性に基づき、赤色光(680nm)刺激時には赤錐体のみ、緑色光(540nm)刺激時にはおよそ1:2の割合で赤、緑錐体に対してフラッシュ光に相当するパルスを入力した。入力パルスは、フラッシュ光と同じ20ms幅とし、パルスの大きさはモデル応答が実験データとほぼ同じ振幅を示す値とした。シミュレーションの結果、先に述べた生理実験データの特徴がモデル応答においてもほぼ再現されることが確認された。さらに、光応答時のイオン電流解析により得た考察に基づき、カルシウム電流の活性化を除去、すなわち、暗時の電流値に固定したシミュレーションを行った。その結果、図4(C, C')に示すように、図4(B, B')と比較して過分極応答はほとんど変化しないが、脱分極応答に見られた頂点潜時の著しい変化がなくなり過分極応答に近い形状を示すようになった。

以上の結果から、水平細胞の脱分極応答がカルシウム電流の活性化により修飾されるという解析結果の正当性が確認された。水平細胞の伝達物質である GABA の放出は、通常のシナプスとは異なり、カルシウムイオンによる制御を受けないことが示されており、これまでカルシウム電流の役割は明確ではなかった。シミュレーションにより示された結果は、カルシウム電流が水平細胞の脱

分極応答の感度を上昇させることを示唆しており、その存在に初めて機能的な意義付けを与えたものと言える。¹³⁾

5. まとめ

以上、本稿では、脳、神経系機構の解明におけるイオン電流モデルを用いた構成的アプローチの重要性について述べ、イオン電流モデルの構築法、イオン電流モデルを用いた入力電流推定法などを紹介した。また、こうしたアプローチにおける問題点を示し、筆者らが開発を進めている支援環境について述べた。さらに、こうしたアプローチの適用例として、網膜水平細胞のイオン電流モデルとそれを基に構成した水平細胞層モデルについて、そのシミュレーション解析の意義を示した。

イオン電流モデルを用いたシミュレーション解析は、網膜情報処理機構、ウミウシ学習神経機構¹⁴⁾、心筋興奮伝搬機構¹⁵⁾をはじめ、様々な神経系システムにおいて精力的に進められており、今後、こうしたアプローチによって神経細胞応答や神経回路機構の本質的メカニズムが明らかにされていくものと考えられる。

参 考 文 献

- 1) Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. : A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve., *J. Physiol.*, 117, 500-544(1952)
- 2) 臼井支朗, 池野英利 : 膜イオン電流に基づく単離網膜水平細胞応答の再構成, *電学論*, 108-C, 478-484 (1988)

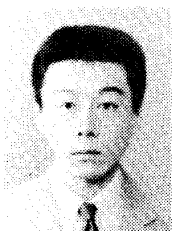
- 3) Koch, C. : Biophysics of computation: Toward the mechanisms underlying information processing in single neurons, In E. L. Schwartz (Ed), Computational Neuro-science, 97-113 (1990)
- 4) 神山齊己, 榊原学, 臼井支朗: 網膜L型水平細胞の時空間特性-イオン電流モデルによるシミュレーション解析-, 信学論, J73-D-11, No.3, 427-436 (1990)
- 5) Tam, D. C. and Perkel, D. H. : Quantitative modeling of synaptic plasticity., In R. D. Hawkins & G. H. Bower (Eds.), Computational Models of Learning in Simple Neural Systems, 1-30 (1989)
- 6) 池野英利, 神山齊己, 臼井支朗: 細胞イオン電流のモデルパラメータ推定法に関する一考察, 第6回生体・生理工学シンポジウム論文集, 2A2-3, 243-246 (1991)
- 7) 石井宏幸, 河合房夫, 神山齊己, 臼井支朗: イオン電流モデルを用いた神経細胞入力電流推定法, 第6回生体・生理工学シンポジウム論文集, 2A2-4, 247-250 (1991)
- 8) Usui, S., Ishii, H. and Kamiyama, Y. : An analysis of the retinal L-type horizontal cell responses by the ionic current model, Neurosci. Suppl. 15, S91-S105 (1991)
- 9) 小林巧, 臼井支朗, 長岡俊治: Lab用会話型システム解析総合支援環境 SATELITE, 信学技報, MBE 89-130, 37-44 (1990)
- 10) 臼井支朗, 白川正輝, 中内茂樹: シミュレーションにおける数値積分法の問題点と評価, 信学技報, MBE 88-83, 17-24 (1988)
- 11) 臼井支朗, 猿山秀一, 御手洗玄洋, 榊原学, 八木哲也: 脊椎動物網膜の視覚センサ機能と構造, バイオメカニズム, 7, 41-49 (1984)
- 12) Kaneko, A. and Tachibana, M. : Membrane properties of solitary retinal cells, Progress in retinal research, 5, 125-146, Pergamon Press (1986)
- 13) 神山齊己, 石井宏幸, 臼井支朗: イオン電流モデルによる網膜R/G型水平細胞応答のダイナミクス解析, 信学論, J74-D-11, 819-827 (1991)
- 14) 池野英利, 榊原学, 臼井支朗: イオン電流に基づくウミウシ視細胞応答の再構成, 信学論, J72-D-11, No.12, 2094-2102 (1989)
- 15) 白川正輝, 井澤卓司, 臼井支朗, 安野尚史, 谷口彰彦, 外山淳治: 改良Na電流モデルに基づく心筋興奮伝搬過程のシミュレーション解析, 信学技報, MBE91-112, 33-40 (1992)



臼井支朗(うすい しろ)昭和41年岐阜大・工・電気卒。昭和49年カリフォルニア大学大学院博士課程(電気工学計算機科学科)了。Ph. D. 同年名大・工・助手。昭和54年豊橋技科大講師, 助教授を経て, 昭和61年教授。生体情報科学, 生理工学, 神経情報科学などの研究に従事。著書「生体信号処理の基礎」, 「自動制御論」, その他。電子情報通信学会, 電気学会, 計測自動制御学会, 情報処理学会, 日本ME学会, 日本生理学会, 日本神経科学学会, 神経回路学会, IEEE, INNS 等各会員。



池野英利(いけの ひでとし)昭和58年豊橋技科大・工・情報卒。昭和60年同大学院修士課程了。同年, 舞鶴高専電気工学科助手, 昭和61~62年ウヅホール海洋生物学研究所研究員, 平成元年舞鶴高専電気工学科講師, 平成4年豊橋技科大・工・講師。神経系の学習・記憶メカニズムに関する生理工学的研究に従事。電子情報通信学会, 情報処理学会, 日本生理学会, 日本神経科学学会, 神経回路学会, INNS 各会員。



神山齊己(かみやま よしみ)昭和61年豊橋技科大・工・情報卒。平成3年同大学院博士課程了。工博。現在, 同大学・工・助手。神経系の並列情報処理機構に関する生理工学的研究に従事。電子情報通信学会, 日本生理学会, 日本神経科学学会, 神経回路学会各会員。



石井宏幸(いしい ひろゆき)平成1年豊橋技科大・工・情報卒, 平成3年同大学院修士課程了。現在, 同大学・工・教務職員。神経系の情報処理機構に関する生理工学的研究に従事。電子情報通信学会, 日本神経科学学会, 神経回路学会各会員。