

研究報告書

「神経系の過渡応答特性から神経系における情報キャリアを解明する」

研究期間：平成20年10月～平成24年3月

研究者：山野辺 貴信

1. 研究のねらい

神経系において、スパイクと呼ばれる電位変化の列が情報を伝えるために用いられるが、そのどの統計量により情報が伝えられているかは、未だに解決されていない問題である。デジタル回路では high と low のパターンによって情報が伝えられるが、そのためには high と low が過去のデバイスの状態とは独立に生成されなければならない。このためデジタル回路では立ち上がり時間、立ち下がり時間と呼ばれる過渡応答状態を十分に短くしてある。これと同様に考えれば、神経細胞がスパイクを生成するとき、神経回路の情報処理にかかる時間よりも十分に短い過渡応答状態でスパイクを生成するのであれば、デジタル回路のようにスパイクパターンで情報を運ぶ可能性がある。そうでない場合、連続するいくつかのスパイクが神経細胞のハードとしての特性が原因で互いに相関を持った形で発生し、情報が運ばれるのではないかと考えられる。そこで、神経細胞の過渡応答を調べるのが重要になる。しかし、神経細胞は非線形かつイオンチャネルなどの確率的挙動によるノイズを持つ素子であり、その過渡応答の解析方法は整備されていない。本研究では、まず、イカ巨大軸索を用いた実験を行い、神経細胞の過渡応答特性を調べ、さらに神経細胞モデルのようなノイズを持つ非線形システムの過渡応答解析法を開発することを目指した。これらを元に神経細胞モデルの過渡応答の解析を行い、神経細胞の過渡応答特性がどのようにスパイク列による情報伝達と関わるのか調べることをねらいとした。

2. 研究成果

(1) イカのパック輸送

イカ巨大軸索は活動電位を生成するのに必要な膜電位依存性ナトリウムチャネルと膜電位依存性カリウムチャネルをもち、また、その形状がほぼ円筒状の構造を持つため精密計測が行える。我々はこのイカ巨大軸索を用い、時間変化するパルス列入力に対する過渡応答特性を調べることを目指した。日本近海で実験に適した巨大軸索を持つイカは、ヤリイカ、ケンサキイカ、アオリイカである。これらのイカがとれる時期はそれぞれ限られており、一年中実験を途切れなく行うためには、イカを人工海水が入ったパックに入れ、航空便で輸送する必要がある。イカのパック輸送にはいくつかの方法があり、商業ベースに乗るためいくつかの業者が存在する。しかし、輸送時間、輸送時の気温によりパック中の海水温度と pH が変化するため、輸送中に死んでしまうイカや、イカを水槽に放したとき、水槽の環境に適応できなく、死んでしまう場合が多くあった。そこでイカの輸送に必要な条件を調べた。重要なのはパック内の人工海水の温度と pH であるが、例えば、ケンサキイカの場合、到着時のパック内の人工海水の温度がおおよそ 15°C 以上、19°C 以下、pH が約 6.9 以上であれば、イカを比較的良好な状態に保てる確率が高いことが分かった。

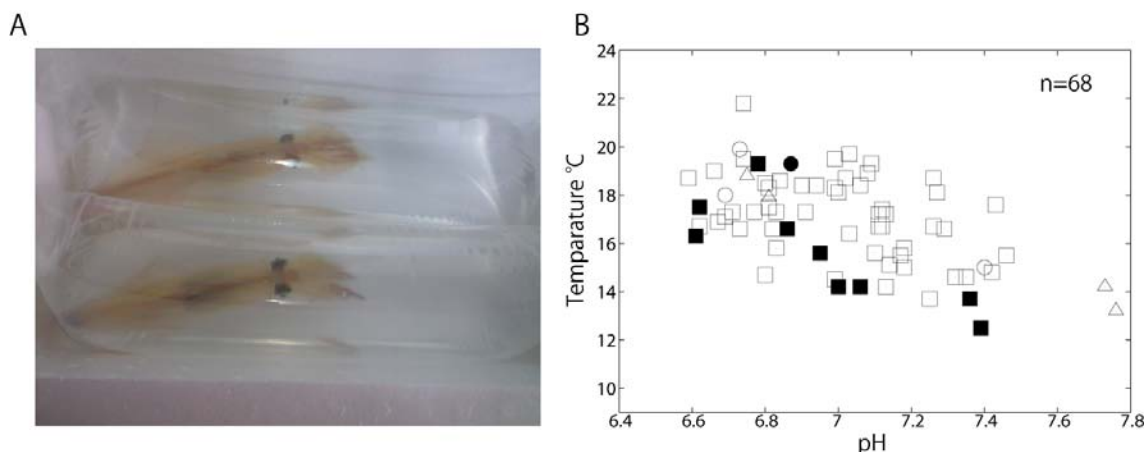


図1 A. 九州から到着したケンサキイカ。B. 到着時の人工海水の温度と pH。午前11時ごろにパック輸送が開始され翌日午前5～6時台に水槽室に到着したケンサキイカに関するデータ。
□: 生存、■: 反転しているが生存、○: 墨を吐き死亡、●: パックに穴をあけ死亡、△: その他の原因で死亡。

(2) イカ巨大軸索の過渡的パルス列入力に対する応答

神経回路を構成する神経細胞は他の神経細胞から時間変化するシナプス入力を受ける。この入力の変化が、神経細胞が定常状態へ収束するスピードより速ければ、神経細胞は過渡状態で動作する。そこで、神経細胞の過渡応答特性を調べるため、イカ巨大軸索を用い実験を行った。まず、イカ巨大軸索が自発的にスパイクを発生する状態にし、そこに振幅が一定、瞬時周波数(パルス間隔の逆数)が、ある固定された範囲で、一定の割合で単調増加または単調減少するパルス列入力を加えたときのイカ巨大軸索の応答を調べた。図2に示す結果は、入力瞬時周波数が単調増加するか、単調減少するかで、巨大軸索の膜電位応答が異なった。すなわち、神経細胞の応答は過去の神経活動に依存した。また、巨大軸索の内部状態の違いにより、同じ入力を加えても異なる膜電位変化がみられた(図2の太線と細線)。さらには入力と出力が入力瞬時周波数の変化とともに緩く同期する応答が見られた。このような応答特性がどのようにして生じるのかを調べるため、以下に述べるような理論的解析を行った。

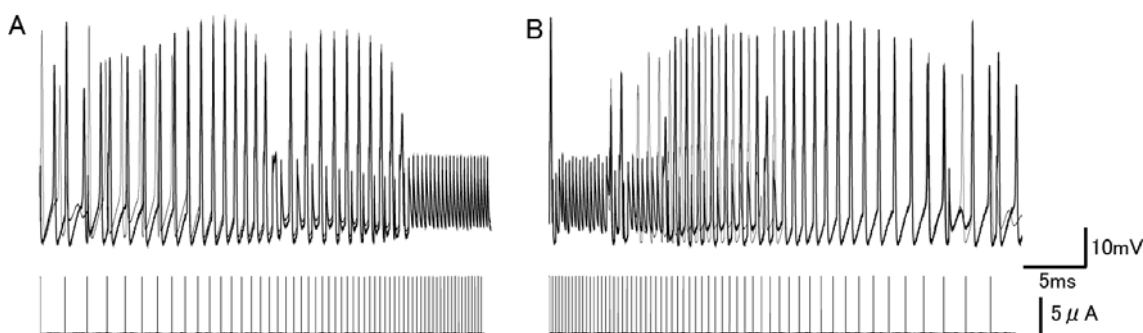


図2 パルス列入力の瞬時周波数が単調増加する場合(A)と単調減少する場合(B)のイカ巨大軸索の応答。

(3) ノイズを持つ非線形システムの過渡応答解析法の開発

神経細胞はイオンチャンネル、シナプスなど様々なノイズ源をもつ非線形システムである。こ

のようなシステムの過渡応答特性を調べる方法は整備されていなかった。そこで我々は確率微分方程式で表される内在性ノイズ項を含む神経細胞モデルを用い、このモデルがパルス入力を受けるとき、相空間全体で状態点の密度関数がどのように発展するかを示す、Markov 作用素を構築した(Phys. Rev. E に掲載)。Markov 作用素を構築するには、積分核として、神経細胞モデルのある初期点からの推移確率密度関数を求める必要があるが、これが困難だった。この困難を克服するため金融派生商品の理論価格を計算するために用いられる理論を用いた。この理論は、現時点からT時間だけ経過したときの金融派生商品の期待値を計算するために用いる方法である。Markov 作用素は線型作用素なので、その振る舞いはスペクトルを調べることで解析が可能である。実際、スペクトルの特性から Markov 作用素を定常状態成分と過渡状態成分に分解し、神経細胞モデルの相空間全体のダイナミクスを調べた。

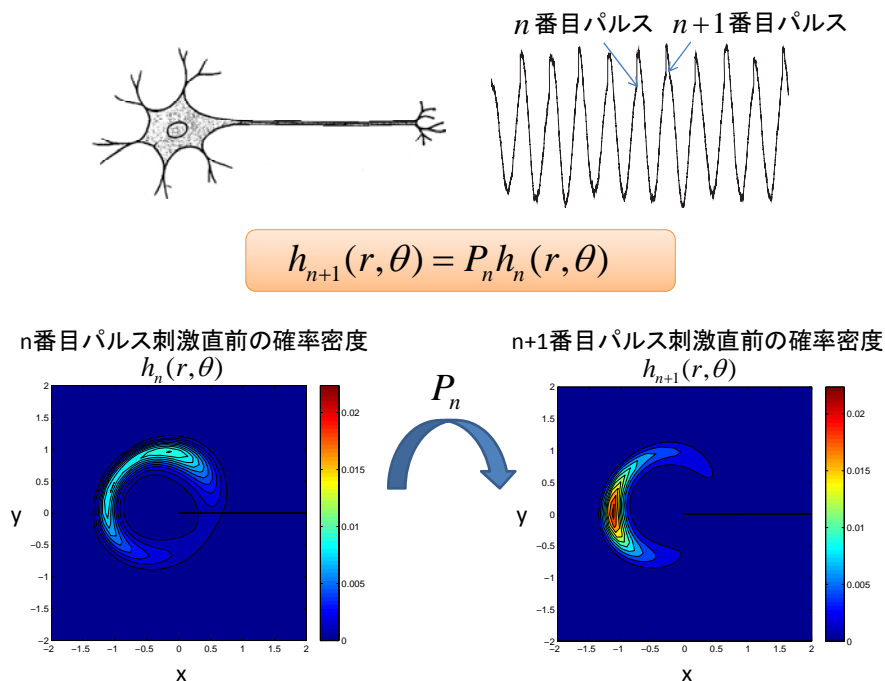


図3 ノイズを持つ非線形システムの解析法。n+1 番目のパルス直前の神経細胞モデルの状態(確率密度)が、n 番目のパルス直前の確率密度に、n 番目のパルスの入力に対応する Markov 作用素を作用させることにより計算される。ここで、Markov 作用素は入力パルス振幅およびパルス間隔に依存する。

3. 今後の展開

まず、3年半の研究期間で多くの成果およびその萌芽を得ることができた。これらを順次論文にする作業を進めていきたい。さらに、さきがけの研究を通して本研究で導入した Markov 作用素をパルス列入力だけでなく連続な入力が入る場合の神経細胞モデルの応答についても拡張し、解析を進めていきたいと考えている。このような拡張された Markov 作用素の性質をもとに、スパイク頻度などの生理学的に重要な統計量が、神経細胞モデルや入力のどのパラメータに依存して決まるのか解析し、神経系における情報キャリアとして適当なのはスパイク列のどの統計量な

のか明らかにしていきたいと考えている。

4, 自己評価

イカ巨大軸索を用いた実験では、イカ輸送の改良に多くの時間を費やした。最近のアオリイカを用いた輸送ではさらに到着時生存率が改善しているため、イカ巨大軸索を用いた実験を安定させることができたと考えている。理論研究においては、内在性ノイズを持つ神経細胞モデルで、相平面全体のダイナミクスを表す Markov 作用素を構築することが可能であることに気付いたことが当初の予想外の成果であった。また、Markov 作用素の特徴を用い、過渡状態成分を定量化することが可能であることを示すことができた。これにより、神経細胞の過渡応答特性がどのように情報キャリアと関わるのか論ずるための基礎ができたのではないかと考えている。

5, 研究総括の見解

神経系においては情報がスパイク列に変換されるが、スパイク列のパターンや生起頻度など、スパイク列のどの統計量が情報キャリアを担うのかというまだ未解決の重要問題に対して、神経系の過渡応答特性を実験と理論の両面から解析する事により明らかにするというチャレンジングな課題に取り組んだ。実験ではイカ巨大軸索に加えたパルス入力に対する応答が過去の神経活動に依存する事を見いだした。これに対し、ノイズを持つ非線形システムの過渡応答解析法を開発し、過渡状態成分の定量化を行った事は高く評価できる。今後は、情報キャリアを担うスパイク列のさらなる特定を目指して研究を進展させて欲しい。

6, 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Yamanobe T. Stochastic Phase Transition Operator, Phys. Rev. E, 84, 011924 (2011)

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

学会発表(国内)

・山野辺貴信、神経細胞のスパイク履歴を解析するための新しい方法、第46回日本生物物理学会年会、2008年12月5日、福岡国際会議場、福岡

・山野辺貴信、内在性ノイズを持つ神経細胞モデルのパルス刺激に対する応答、第47回日本生物物理学会年会、2009年11月1日、アスティ徳島、徳島

・Yamanobe, T., A method to analyze the global dynamics of a biological oscillator, 第49回生物物理学会年会、2011年9月16日～9月18日、兵庫県立大学、姫路

学会発表(国際)

・Yamanobe, T., Phase reduction of neuronal oscillators perturbed by Ito process,

Neuroscience 2010, 15, Nov., 2010

•Yamanobe, T., A new method to analyze hysteresis of neuronal response, Biophysical Society 55th annual meeting, 9, Mar., 2011

•Yamanobe, T., Global dynamics of an impulse-driven neuronal oscillator, Neuroscience 2011, 12-16, Nov., 2011

•Yamanobe, T. Relation between information carrier in nervous systems and the dependence of a neuron model on the past activity, Biophysical Society 56th annual meeting, 28, Feb., 2012