

細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析 Mathematical analysis on dynamical behavior of a cylindrical cable induced by extracellular electrical field

毛内 拓 (PY)^{†,††}, 青西 亨^{†,††††}, 大森 敏明^{†††,†††††}, 岡田 真人^{†††,†††††}, 井上 雅司^{††}, 宮川 博義^{††}
 Monai Hiroomu (PY)^{†,††}, Aonishi Toru^{†,†††}, Omori Toshiaki^{†††,†††††}, Okada Masato^{†††,†††††}, Inoue Masashi^{††}, Miyakawa Hiroyoshi^{††}
[†] 東京工業大学, ^{††} 東京薬科大学, ^{†††} 東京大学, ^{††††} 理化学研究所
 monai@acs.dis.titech.ac.jp

Abstract— In hippocampal CA1 pyramidal cell, it has been shown experimentally that extracellular electrical field applied parallel to the somato-dendritic axis induces unique changes in membrane potential. For example, extracellular DC field causes a monotonic change with slow time course near the cell body and biphasic changes in distal dendrite. A compartmental cable model with low membrane resistivity on one end shows similar profile of membrane potential change in response to DC field. To better understand the behavior of the model, here we tried to obtain solutions for the cable equation in which an extracellular electrical field is applied to a cable with a leaky end. We applied Green's function method to solving the equation with boundary conditions to describe the leakiness on one end of the cable. The solution analytically shows the numerically calculated features of the cable in the DC field.

Keywords— cable equation, extracellular electrical field, Green's function method, hippocampal CA1 pyramidal neuron

1 はじめに

生体の脳内では、神経細胞集団が同期して活動することによって細胞外電場が形成される [2][3]。我々は細胞外電場による神経応答の修飾が神経系における情報処理に参与している可能性を検討するため、細胞外電場の負荷によって神経細胞に生じる膜電位変化を膜電位イメージング法によって測定した。その結果、これまでに予想されていない特異な電位変化が生じることがわかった [1]。例えば、基底樹状突起から先端樹状突起方向に細胞外直流 (DC) 電場を負荷すると、基底樹状突起ではゆっくりとした過分極性膜電位応答が生じ、先端樹状突起遠位部では急速な脱分極応答の後に過分極応答に転じる二相性の膜電位応答が生じる (図 1)。このような実験を受け、樹状突起の先端の抵抗値が他の部分よりも小さく (リーキーに) なっている可能性が示唆されている。

本研究では、先端の抵抗値の低さを境界条件のみで表現した電位非依存性の受動的なケーブル方程式でこの現象の記述を試みる。細胞外電場負荷に対するケーブル

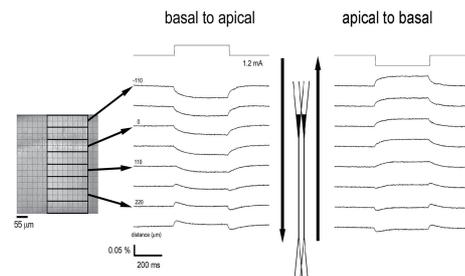


図 1: 細胞外 DC 電場負荷時の膜電位変化 [1]

方程式をグリーン関数法で解くことによって、細胞外電場負荷に対する単純ケーブルの膜電位変化を解析的に導出した。このような最小表現におけるケーブル方程式の線形応答の解が十分に実験結果を再現できることを示す。

2 グリーン関数の導出とケーブル方程式の解

ケーブルの外部空間に電場 $E(t)$ が負荷される場合を考える。この時、ケーブルの電位応答はデルタ関数を用いて (1) 式のように表される [5]。

$$\tau_m \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = \lambda^2 \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} - V(x,t) - \lambda^2 \delta(x-0)E(t) + \lambda^2 \delta(x-l_m)E(t) \quad (1)$$

ここではケーブルの片方の先端部分がリーキーな場合を解析する。 l_s [cm] は数値シミュレーションを行った際に用いたモデルにおけるリーキーな部分の長さ、 l_m [cm] はケーブルの他の部分の長さである。それぞれの単位長さあたりの膜の抵抗を r_s, r_m [Ω -cm] とする。ケーブルの空間定数は $\lambda^2 = \frac{r_m}{r_i}$ [cm^2]、膜の時定数は $\tau_m = r_m c_m$ [s] であり、 c_m [F/cm] は単位長さあたりの膜容量、 r_i [Ω/cm] は単位長さあたりの細胞内抵抗である。

ここでは解析を容易にするため、先端のリーキーな部分を以下のような第 3 種境界条件で近似する。両端の境界条件を以下のようにする。

$$\frac{\partial V(0,t)}{\partial x} = 0 \quad \frac{\partial V(l_m,t)}{\partial x} = hV(l_m,t) \quad (2)$$

ここで h は先端部分のコンダクタンスで $h =$

$\frac{r_m}{r_s} \frac{l_s}{\lambda^2}$ [cm⁻¹] となる．したがって，ここで取り扱うケーブル方程式は第 2 種境界条件と第 3 種境界条件をもつ非対称なシステムである．

この条件でケーブル方程式を解くのは困難なので，以下の境界条件を持つ鏡像システムを考える．

$$\frac{\partial V(-l_m, t)}{\partial x} = -hV(-l_m, t) \quad \frac{\partial V(l_m, t)}{\partial x} = hV(l_m, t)$$

この場合，原点 $x = 0$ では $\frac{\partial V(0, t)}{\partial x} = 0$ を満たす．

この下でグリーン関数を導出すると以下のように記述できる．

$$G(x, \xi, t - \tau) = \frac{1}{\tau_m l_m} \sum_{n=0}^{\infty} \exp\left(-\frac{\lambda_n^2 l_m^2 + 1}{\tau_m} (t - \tau)\right) \beta_n(\xi) \cos(\lambda_n x) \quad (3)$$

ただし， x は出力を観測する位置， ξ は入力的位置， $t - \tau$ は時間， λ_n は固有値を表している．固有値は $\lambda_n \tan(\lambda_n L) = h$ を満たす [6]．ここで注意すべきことは，基底 $\cos(\lambda_n x)$ は異なる n の値に対して直交しないということである．ゆえに各波数成分の係数 β_n は以下の有限波数の連立方程式で近似的に求めなければならない ($m = 0, 1, \dots, N$) ．

$$\cos\left(\frac{m\pi}{L} \xi\right) = \sum_{n=0}^N \beta_n(\xi) \left(\frac{\sin(\lambda_n l_m + m\pi)}{\lambda_n l_m + m\pi} + \frac{\sin(\lambda_n L - m\pi)}{\lambda_n L - m\pi} \right)$$

電位応答はグリーン関数と入力関数を畳み込み積分することで求められる．入力が電場強度 E の DC 電場の場合，式 (1) に示すようにケーブルの両端に符号が逆向きのステップ関数を入力することで記述できる．また鏡像システムを用いたので全体の出力は 2 倍する必要があり，出力 $V(x, t)$ は以下ようになる．

$$V(x, t) = \frac{2E\lambda^2}{\tau_m l_m^2} \sum_{n=0}^{\infty} (\beta_n(l_m) - \beta_n(0)) \cos(\lambda_n x) \frac{1 - \exp\left(-t \frac{\lambda_n^2 l_m^2 + 1}{\tau_m}\right)}{\frac{\lambda_n^2 l_m^2 + 1}{\tau_m}} \quad (4)$$

3 結果

以上を用いて数値計算を行った．図 2 の実線はグリーン関数により求めた曲線，点線は数値シミュレーションによって得られた曲線である．

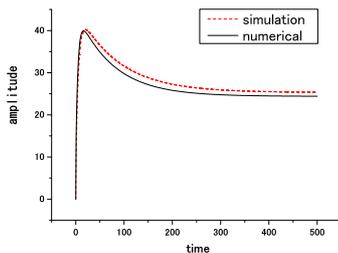


図 2: 先端の膜抵抗を他の部分の 1/10 に低くした際の膜電位の比較

4 二相性応答の原因の分析

DC 電場負荷に対する膜電位応答の式は以下のように変形できる．

$$V(x, t) = y_0 + \sum_{n=0}^{\infty} A_n \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right)$$

応答は係数 A_n と時定数 τ_n が決まれば一意に決定できる．ここでは，両端が第 2 種の境界条件の場合 (均一ケーブル) と片方が第 3 種境界条件の場合 (リーキーケーブル) で，係数 A_n の比較を行う．

図 3 左は細胞外 DC 電場を負荷した際のリーキーではない側 ($x = 0$) で観察された応答の係数を $n = 10$ まで順にプロットしたものである．この図からわかるとおり，係数の符号が全て同符号であるからこちら側の末端で観察される応答は単相性になると考えられる．

一方，二相性の応答が観察されるリーキー端側 ($x = l_m$) では均一ケーブルの係数が全て同符号になるのに対し，リーキーなケーブルでは一番長い時定数 (τ_0) に伴う係数だけが逆符号になる (図 3 右)． τ_0 以外の係数はリークがない場合のケーブルと同じ値になる．このことが二相性の応答を生み出す原因であると考えられる．

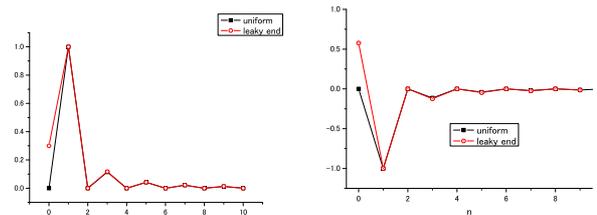


図 3: 左: $x = 0$ における A_n , 右: $x = L$ における A_n (いずれも最大値で規格化)

5 むすび

本研究では，受動的かつ最も単純化されたケーブルモデルを用いた．さらに得られた解はきわめて単純な線形応答であるにも関わらず，十分に実験結果を再現することができた．このことはケーブルの先端の膜抵抗値の低さを表現した境界条件によって誘発され，樹状突起の先端の膜抵抗値が低くなっている可能性を支持する結果となった．

参考文献

- [1] Bikson M et al., J.Physiol., vol.557, pp 175–195, 2004
- [2] Gardner–Medwin AR, Exp Brain Res. Suppl 1., pp 218–222, 1976
- [3] Lomo T , Exp Brain Res.,vol.12, pp 18–45,1971
- [4] Owa T et al., 信学技報, TECHNICAL REPORT IEICE., NC2004–171(2005–03)
- [5] Rattay F., IEEE Trans on Biomed.Eng.,vol.45 766–772, 1998
- [6] Svirskis et al., J.Neurophysiol.,vol.77, pp 579–586, 1997