

# ゆらぎを持つ電流注入による神経細胞の位相応答曲線の測定

## Measurement of Phase Response Curves with Fluctuating Current Injection

太田 絵一郎 (PY)<sup>†</sup>, 野村 真樹<sup>‡</sup>, 青柳 富誌生<sup>†</sup>

Kaiichiro Ota(PY), Masaki Nomura, and Toshio Aoyagi

<sup>†</sup> 京都大学情報学研究科 <sup>‡</sup>CREST, JST

kaiichiro@acs.i.kyoto-u.ac.jp

**Abstract**— We propose a novel method to measure phase response curves of neurons with fluctuating current injection. Phase response curves can be more efficiently measured by the present method than by the conventional perturbation methods. Applicability of the method is confirmed by numerical simulations, using neuron models such as Hodgkin-Huxley model.

**Keywords**— Phase Response Curve, Synchronization, Measurement, Noise

### 1 導入

生体の神経回路網において、神経細胞の同期発火現象が重要な役割を果たすことが示唆されている。周期的に発火する神経細胞のダイナミクスは、同期現象に関する本質を保ったまま一自由度の位相振動子

$$\frac{d\phi(t)}{dt} = \omega + Z(\phi)I(t), \quad (1)$$

に縮約して解析することができる [1]。ここで、 $\phi(t) \in [0, T)$  は位相変数で、周期発火中の細胞の状態を表している。なお縮約の条件として、細胞外部からの入力  $I(t)$  が十分弱い (入力により力学系の状態がリミットサイクル近傍を大きく逸脱しない) ことが必要である。このとき、外部入力の影響は発火周期の変化、すなわち位相変数の進みまたは遅れとして現れる。位相振動子の外部入力に対する応答を表す関数が位相応答曲線  $Z(\phi)$  である。神経細胞と言えばこれは、入力を加えるタイミングに対して次の発火タイミングがどう変化するかを表す関数で、同期現象の数理解析で不可欠な情報である。注目すべきことは、神経細胞の位相応答曲線がわかれば、その詳細なダイナミクス (膜電位やイオンチャネル、神経伝達物質など) についての知見無しに、同期現象を定量的に議論できることである。

神経細胞の位相応答曲線を求める方法は二つある。一つは神経細胞の力学系モデル (Hodgkin-Huxley モデルなど) から計算によって求める方法である。この方法は確実ではあるが、計算のもととなる力学系モデルが、同期現象に関する性質を正しく表している保証はないという問題がある。また、現実の神経細胞は多様である。

そのため、それら全ての詳細なモデルを構成するには大きな手間がかかり、現実的ではない。そこでもう一つの方法として、詳細なモデルを経由せず、実際の神経細胞から位相応答曲線を直接測定するという方法がある。これまでに提案された測定手法として、様々なタイミングでインパルス状の電流を神経細胞に加えて、それによる発火周期の変化から位相応答曲線を測定するものがある [2]。本研究では、より効率的に位相応答曲線を測定するため、連続的な電流刺激を用いる新しい手法を提案する。

### 2 方法

測定対象の神経細胞は周期的に発火していて、その位相縮約系が式 (1) で表せるとする。この細胞にゆらぎを持つ電流  $\sigma\xi(t)$  を加え、発火周期が発火ごとにゆらぐようにする (図 1(1))。ここで  $\sigma$  は電流のゆらぎの強さ、 $\xi(t)$  はその波形である。電流を加えながら、発火ごとに切り分けた波形  $\xi_i(t)$  及び対応する発火周期  $\tau_i$  を十分多く記録する。切り分けた波形は各々異なる時間幅で得られるが、それらを全て同じ時間幅 (ここでは平均発火周期  $T \equiv \sum_i \tau_i / T$ ) に揃える (同 (2))。そしてこれらの波形を、対応する発火周期の平均発火周期  $T$  との差  $\Delta\tau_i \equiv \tau_i - T$  を用いて、以下のように重み付け平均する (同 (3)):

$$\text{WSTA}(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{T}{\tau_i} (-\Delta\tau_i) \xi_i(T-t). \quad (2)$$

なお、 $T/\tau_i$  は波形の長さを揃えたことによる補正項である。ここで式変形により、

$$\text{WSTA}(t) = \sigma Z(T-t) + O(\sigma^2) \quad (3)$$

が示すことができる。すなわち、 $\text{WSTA}(t)/\sigma$  が求める位相応答曲線である。これはノイズ強度  $\sigma$  に関して 1 次の誤差を含むが、 $\sigma$  が十分小さければ、同期現象の解析に十分な精度で位相応答曲線が測定できる。

### 3 結果

神経細胞モデルの位相応答曲線を測定した数値実験の結果を示す。

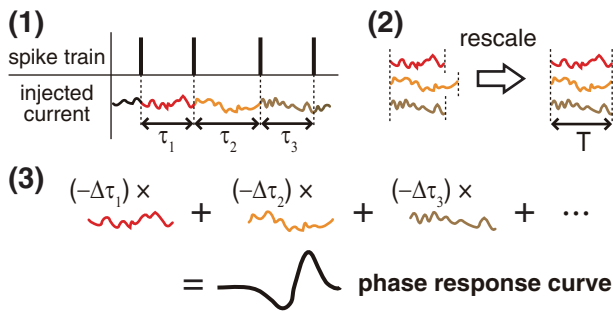


図 1: 測定方法の概略.

### 3.1 Hodgkin-Huxley モデルでの測定結果

図 2 は、周期発火を示す Hodgkin-Huxley モデルの位相応答曲線の測定例である。用いたモデルは約 68Hz で周期発火するようパラメータを設定した上で、生体に内在する背景ノイズを模倣するために弱いノイズ成分 (Gaussian white,  $\sigma_{bg} = 0.1$ ) を加えたものである。そこにさらにゆらぎを持つ電流 (Gaussian white,  $\sigma = 0.5$ ) を加えて測定を行った。結果、実験に妥当な長さの測定で、計算で求めた正しい理論曲線と定性的に等しい測定結果を得られた。

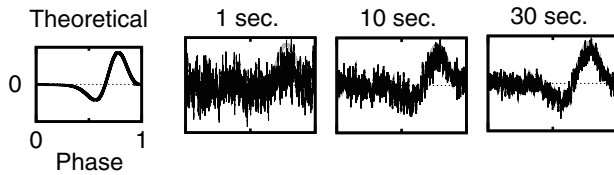


図 2: Hodgkin-Huxley モデルの測定例。左が数値計算により求めた正しい位相応答曲線、右が三通りの測定時間による測定結果である。

### 3.2 二つの異なる位相応答曲線の同時測定

次に、Chattering neuron モデル [3] に対する測定結果を示す (図 3)。これはカルシウムダイナミクスを取り入れた詳細な新皮質錐体細胞のモデルである。このモデルの特徴は、ガンマ周波数帯のバースト発火を示し、かつパラメータによりバーストの発火モードを切り替える点である。モデルに対する位相解析により、各発火モードに対しては大きく異なる位相応答曲線が対応しており、複数の細胞を結合した時には発火モードの切り替えによって細胞間の同期/非同期のシャープな切り替えが起こることがわかっている。ここでは、発火モードが singlet/doublet を遷移している状況で測定を行った (図 3(1))。このような状況での測定は、従来法では困難であると考えられる。本手法によれば、記録した電流波形を重み付け平均する際、発火が singlet か doublet により別々に計算することで、二つの異なる位相応答曲線を一度の測定から得られた (同 (2))。

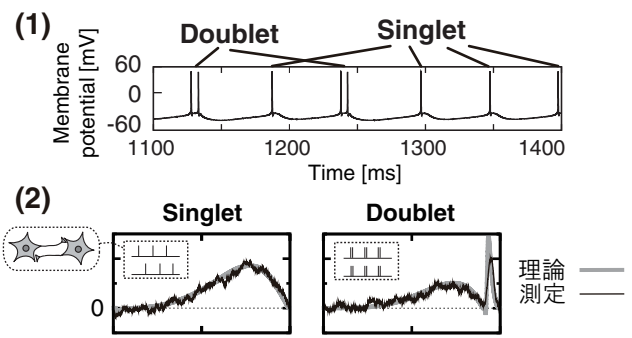


図 3: Chattering neuron モデルの測定例。このモデルは (1) のように二つの異なる発火モードを示す。各モードに対応する位相応答曲線が (2) のように異なるため、発火モードの変化により点線囲みのような同期/非同期の切り替えが起こる。

## 4 結論

本稿では、神経細胞の位相応答曲線を連続的な電流を用いて測定する新しい方法を提案し、数値実験による測定結果を示した。本手法では、従来のインパルス電流を用いる方法のように入力を加えるタイミングを調整する必要がなく、細胞の背景ノイズの影響を明示的に取り扱う必要がない。そのため実験で必要となる要件が少なく、測定対象が広がると思われる。特に chattering neuron モデルでの数値実験結果は、複雑な発火を示す細胞へも手法が適用できることを示唆している。今後は数値実験だけでなく、実際の様々な神経細胞での実験測定も行いたい。一方、本手法で測定に用いるノイズの強度  $\sigma$  には制限がある。すなわちノイズ強度が弱すぎると、生体細胞の持つ背景ノイズに打ち消されてしまう。逆に強すぎると、周期ダイナミクス自体がゆがんでしまうため、正しい位相応答曲線が得られない。そのため測定にあたっては、ノイズ強度を適切に調整する必要がある。なお本手法は、周期のゆらぎとその原因となるノイズが測定できるような系であれば神経細胞以外にも応用可能である。同期などの協同現象は様々な系で見つかり、神経細胞以外への手法の適用も検討している。

## 参考文献

- [1] Y. Kuramoto (2003) "Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence." Dover Publications, Inc., Mineola, New York.
- [2] T. Aonishi and K. Ota (2006) "Statistical estimation algorithm for phase response curves." Journal of the Physical Society of Japan, **75**, 114802.
- [3] T. Aoyagi, T. Takekawa, and T. Fukai (2003) "Gamma rhythmic bursts: Coherence control in networks of cortical pyramidal neurons." Neural Computation, **15**, 1035–1061.