

# 微分方程式を用いた周波数応答特性モデルの性能評価

Performance evaluation to frequency response model using differential equation

早川 博章\*, 中島 直樹\*\*, 相原 威\*,\*\*

Hirofumi Hayakawa\*, Naoki Nakajima and Takeshi Aihara \*\*

\*玉川大学工学部情報通信工学科, 194-8610 東京都町田市玉川学園6-1-1

\*\*玉川大学工学部ソフトウェアサイエンス学科, 194-8610 東京都町田市玉川学園6-1-1

\*Department of Information & Communication Technology, College of Engineering, Tamagawa University,  
6-1-1 Tamagawagakuen Machida-shi Tokyo 194-8610

\*Department of Software Science, College of Engineering, Tamagawa University,  
6-1-1 Tamagawagakuen Machida-shi Tokyo 194-8610

## Abstract

The Granule cells in the rat hippocampal dentate gyrus is received non-spatial information and spatial information. It was reported that, these received points on the granule cells dendrite is divided into the distal dendrite (DD) and the Medial dendrite (MD). In addition, short-term plasticity (facilitation at DD, depression at MD) has been reported as one of the input characteristics of dendrites in the granule cells. These reports suggest that, different information processing for DD and MD synapses are performed. When the performance of the frequency response characteristic of MD was evaluated by mutual information, MD had selectivity for burst input of  $\theta$  band. On the other hand, there was suggested the possibility that, when MD transient response is changed, the frequency band where the information can be best transmitted is also changed. It was reported that, the frequency response characteristic is influenced by the neuromodulator, there is a possibility that the selectivity to the burst input in the MD may also be controlled by the neuromodulator.

Keywords: Information Processing, NEURON, Model simulation, Dentate Gyrus

## 1. はじめに

人の脳は膨大な数の神経細胞で構成されている。これらの神経細胞は複雑なネットワークを構築することで様々な機能を実現している。今日の出来事や学んだことを記憶できるのも、海馬や大脳皮質連合野などによるネットワークが存在するからである。先行研究において、空間情報を記憶する際に匂いを嗅がせると海馬依存的な再認

課題の成績が有意に向上することが報告されていることから、非空間情報が空間情報の処理に影響を与えている可能性が考えられる<sup>1)</sup>。海馬歯状回顆粒細胞の樹状突起は、嗅内野Ⅱ層から場所などの空間情報と、匂いなどの非空間情報の2系統の異なった入力を受ける<sup>2)</sup>。そしてこれらの情報は、樹状突起の遠位部と中位部にわかれてそれぞれ独立に入力することが知られている<sup>3,4)</sup>。先行研

究において、空間情報を記憶する際に匂いを嗅がせると海馬依存的な再認課題の成績が有意に向上することが報告されていることから、非空間情報が空間情報の処理に影響を与えている可能性が考えられる。しかしながら歯状回で行われている情報処理および情報統合のメカニズムについては未だに解明されていない。本研究では、歯状回顆粒細胞の樹状突起に入力される空間情報が樹状突起中位部においてどのように処理されているのかモデルシミュレーションにより明らかにすることを試みた。

## 2. 実験方法

### 2-1. 生理実験による周波数応答特性の計測

生理実験には3～4週齢のウィスターラットから摘出した海馬を、厚さ400  $\mu\text{m}$ でカットした海馬急性スライスを使用した。海馬急性スライスはACFS (NaCl 124.0mM, KCl 3.0mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 1.25mM, MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O 2.0mM, NaHCO<sub>3</sub> 2.2mM, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O 2.5mM, C6H12O<sub>6</sub> 10mM) 中で一時間以上インキュベーションした後、実験に使用した。

細胞外電位 (fEPSP) を計測するためにACSFを満たした刺激電極 (3m $\Omega$ ) と記録電極 (3m $\Omega$ ) を樹状突起遠位部 (DD: Distal Dendrite) への刺激の場合には歯状回分子層の遠位部 (OML: Outer Molecular Layer) に、樹状突起中位部 (MD: Medial Dendrite) への刺激の場合には分子層の中位部 (MML: Middle Molecular Layer) に刺入した (図1)。刺入位置と目的とする刺激位置が実際に一致しているか確認するために、インターバル200msのpaired-pulse刺激を行い、facilitationまたはdepressionが起こる<sup>5)</sup>ことを確かめた上で本実験を行った。

顆粒細胞の樹状突起における応答特性を調べるために、5発のトレインパルスをインターバル20Hz～0.1Hzの範囲で変えながらDDまたはMDへ入力し、その応答を記録した。その際、歯状回に存在する抑制細胞が、周波数応答特性に及ぼす影響

を除外するために、GABA受容体のアンタゴニストであるPicrotoxin (50  $\mu\text{M}$ ) をACSFに加え実験を行った。記録された応答は一発目の刺激によるfEPSPの振幅を100%とし、二発目以降の応答を標準化し比較した。

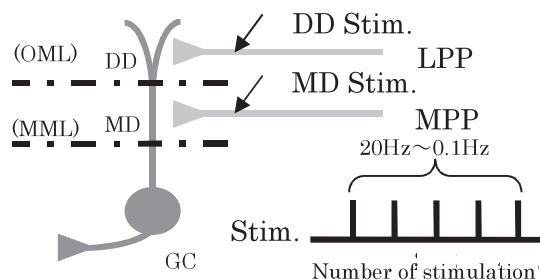


図1. 顆粒細胞への刺激位置

GC: granule cell, DD: Distal Dendrite, MD: Medial Dendrite, OML: Outer Molecular Layer, MML: Middle Molecular Layer

### 2-2. 周波数応答特性モデルの構築

実験で得られた顆粒細胞の応答特性を検証するために、神経細胞シミュレータ”NEURON”<sup>6)</sup>を用いてモデルシミュレーションを行った。本実験では細胞モデルとしてFerrant (2009) らによる歯状回顆粒細胞モデルを使用する<sup>7)</sup>。またDD, MDへの入力を再現するためにTsodyks (1998) ら<sup>8)</sup>によるダイナミックシナプスモデルを用いた。Tsodyksらのダイナミックシナプスモデルとは、シナプス伝達における神経伝達物質の総量が常に一定であると仮定した上で、神経伝達物質の状態遷移を3つの状態変数と4つの微分方程式で記述したモデルであり、次式で表される。

$$\frac{dR(t)}{dt} = \frac{I(t)}{\tau_{rec}} - u(t)R(t)\delta(t - t_{AP}), \quad \dots(1)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = -\frac{E(t)}{\tau_{inact}} + u(t)R(t)\delta(t - t_{AP}), \quad \dots(2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{I(t)}{\tau_{rec}} + \frac{E(t)}{\tau_{inact}}, \quad \dots(3)$$

$$\frac{du(t)}{dt} = -\frac{u(t)}{\tau_{facili}} + U_{se}(1 - u(t))\delta(t - t_{AP}), \quad \dots(4)$$

ここで状態変数 $R$ ,  $E$ ,  $I$ はそれぞれ, 放出前の神経伝達物質( $R$ ), 前シナプスから放出され EPSP を生じさせている状態( $E$ ), 不活性化し再利用されるまでの状態( $I$ )を表している. なお $\delta(t - t_{ap})$ は前シナプスの発火を表し, シナプス前細胞に活動電位が到達した場合に 1 となる(それ以外はゼロ). また $u(t)$ は(4)式によって定まる 0~1 の値を取る変数であり, 前シナプス内に存在する神経伝達物質の放出割合を定めている( $Use$ は $u(t)$ の増加量を決定する 0~1 の値を取る定数).

ダイナミックシナプスモデルを用いて顆粒細胞モデルに入力を行なうために, MD入力では樹状突起の中位部(細胞体から $140\ \mu\text{m}$ ~ $230\ \mu\text{m}$ の距離)に50個のシナプス結合があると仮定しランダムに入力位置を決定した. 同様にDD入力では樹状突起の遠位部(細胞体から $270\ \mu\text{m}$ 以上)に50箇所を入力位置を決定した. なお応答の評価には細胞体における膜電位変化を用いた. これらのモデルを用いて, 電気生理実験により計測された結果(Picrotoxinを加えた条件での結果)にモデルフィッティングを行った.

### 2-3. MDにおける周波数応答特性の検討

MDへ入力される空間情報は周期的なバースト入力であることが報告されている<sup>9, 10)</sup>. ここではバースト入力を再現するために単純マルコフ過程を用いたバースト入力を作成した. この単純マルコフ過程はSインターバル(短いインターバル)とLインターバル(長いインターバル)を生成し,

$S \rightarrow S$ の状態遷移確率 $p$ を変えることによって, バーストパターンを変えることができる(図2).

MDにおける周波数応答特性が情報処理にどのような影響を与えているのか調べるために, 単純マルコフ過程により生成したバースト入力をデータフィッティングにより作成した顆粒細胞モデルに入力しその応答を調べた. なおMDにおける情報処理の評価として, 2発以上の連続する入力をバーストと定義したときのMPP-顆粒細胞間の相互情報量により評価した(bin幅は50msに設定).

## 3. 実験結果

### 3-1. 周波数応答特性の計測結果

抑制細胞をブロックした条件下において, DDへトレインパルス刺激を行った場合, 2Hz以下の刺激では応答に変化は見られず, 常に一定のfEPSPを記録した(図3. abc). 5Hz~10Hzでは二発目のfEPSPの振幅に増加が見られた(図3. de)が, 20Hzでは2発目以降のfEPSPが減少する傾向が見られた(図3. f). このことから, DDの周波数応答は10Hz以下の入力であれば持続的であり, それ以上の周波数では応答が減少することがわかった.

一方でMDへ刺激を行った場合, 0.1Hzの刺激では応答に変化は見られない(図3. a). しかし1Hz以上のインターバルでは2~5発目のfEPSPがすべて減少する傾向が見られた. このことから, MDの周波数応答は1Hz以上の入力に対し過渡的な応答を示すことがわかった.

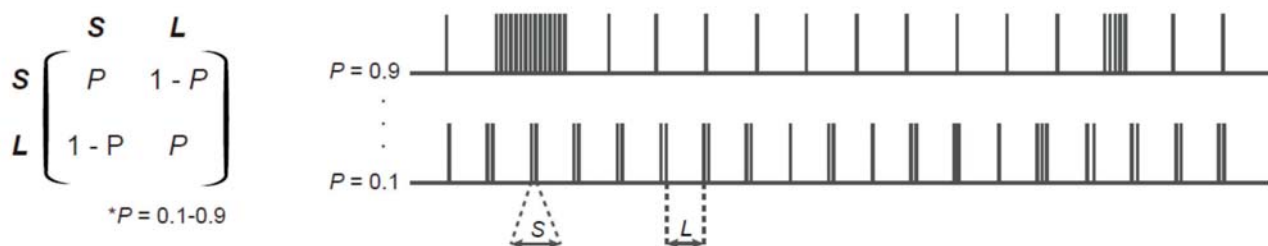


図 2. 単純マルコフ過程により生成されるバースト入力の例

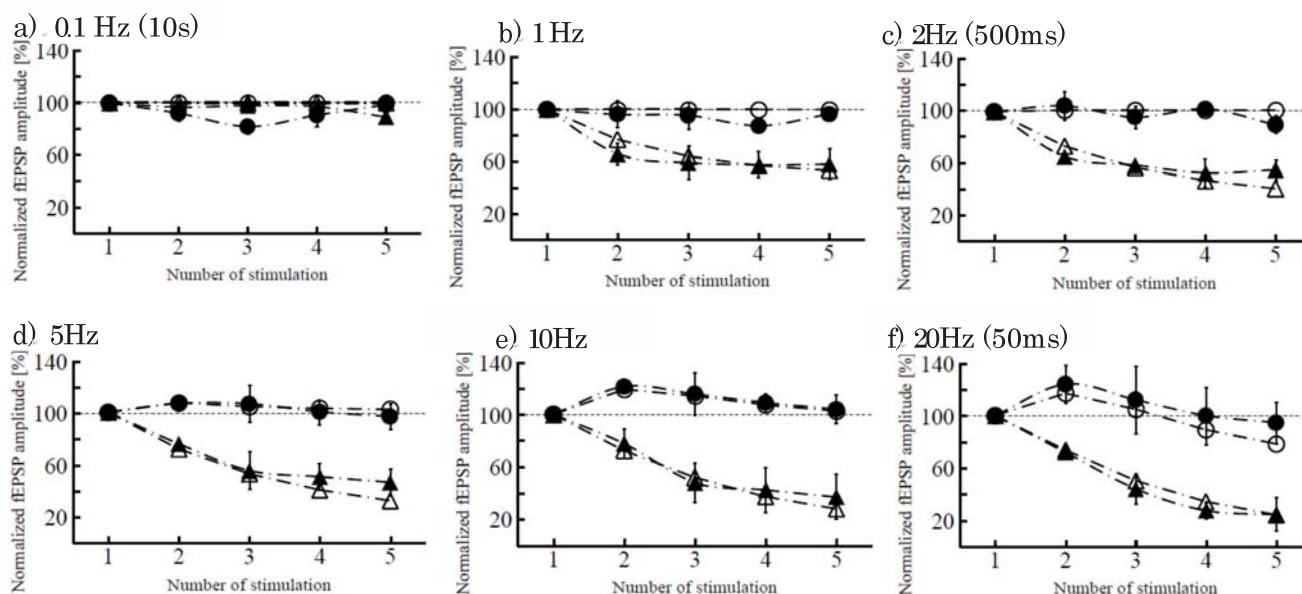


図3. 生理実験の結果とモデルの比較

丸のシンボルは Distal Dendrite の生理実験結果，三角のシンボルは Medial Dendrite の生理実験結果．丸・中抜きのシンボルは Distal Dendrite のシミュレーション結果，三角・中抜きは Medial Dendrite のシミュレーション結果を示している．また括弧内はトレインパルス刺激のインターバルを示している．

### 3-2. 周波数応答特性モデルの構築

フィッティングの結果，ダイナミックシナプスモデルを表1のパラメータにすることで生理実験により得られた応答特性を再現することが可能である(図3)．

表1. 設定したパラメータの値

	MD	DD
$\tau_{rec}$	3977 ms	248 ms
$\tau_{facili}$	27 ms	133 ms
$\tau_{inact}$	1 ms	1 ms
$Use$	0.3	0.2

DDとMDでは2つの時定数 $\tau_{rec}$ と $\tau_{facili}$ に大きな違いが見られた．MDのシナプス結合部位では $\tau_{rec}$ の値が3977msとDDの248msに比べ大きいことから，I状態の神経伝達物質がR状態に遷移しにくいと考えられる．これは一度不活性化した神経伝達物質は，再利用可能となるまでの時間が長くなることを示唆している．またDDでは $\tau_{facili}$ の値が133msとMDの27msに比べ大きいことから，シナプス前胞における神経伝達物質の放出割合が増加しやすい傾向があると考えられる．先行研究においてシナプス前細胞内のカルシウムイオン濃度は神経伝達物質の放出量に比例するという研究結果があることから，DDのシナプス前細胞においてもカルシウムイオン濃度の増加に伴って放出割合が増加していると考えられる．



### 3-3. MDにける周波数応答特性の検討

生理実験の結果から構築したモデルに、単純マルコフ過程により生成したバースト入力を行ったところ、 $L=8\text{Hz} \cdot 12\text{Hz}$ のときMPP-顆粒細胞間の相互情報量が大きくなることが分かった(図4)．MDにおける周波数応答特性はダイナミックシナプスモデルの $\tau_{rec}$ パラメータによって生じていると考えられる．そこで、 $\tau_{rec}$ パラメータを基準となる3977msから10%ずつ増減したときのシミュレーションを行った．その結果、図5, 6のように $\tau_{rec}=3977\text{ms}$ のときとは異なる結果が得られた． $\tau_{rec}=2784\text{ms}$ のとき $L=12\text{Hz} \cdot w=0.25$ のとき相互情報量が大きくなるが、 $\tau_{rec}=4772\text{ms}$ のときは $L=8\text{Hz} \cdot w=0.25$ のとき相互情報量が大きくなることが分かった．

$\tau_{rec}$ の値を変化させたときの相互情報量の最大値は図7のようになった．この結果から $\tau_{rec}=2784\text{ms}$ や $\tau_{rec}=3181\text{ms}$ のとき $L=12\text{Hz}$ で相互情報量が最大となり、 $\tau_{rec}=3579 \cdot 3977 \cdot 4374\text{ms}$ では $L=8\text{Hz}$ と $L=12\text{Hz}$ で共に同じ程度の値となった．一方で、 $\tau_{rec}=4772\text{ms}$ では $L=8\text{Hz}$ で相互情報量が最大となった．また $\tau_{rec}=5170\text{ms}$ ではすべての周波数帯域で相互情報量が小さくなった．

### 4. 考察

生理実験により周波数応答特性を計測した結果、DDとMDで異なる周波数応答特性を記録した．特にMDでは1 Hz以上の高周波入力に対して過渡的な応答を示すことが示唆された．ダイナミック

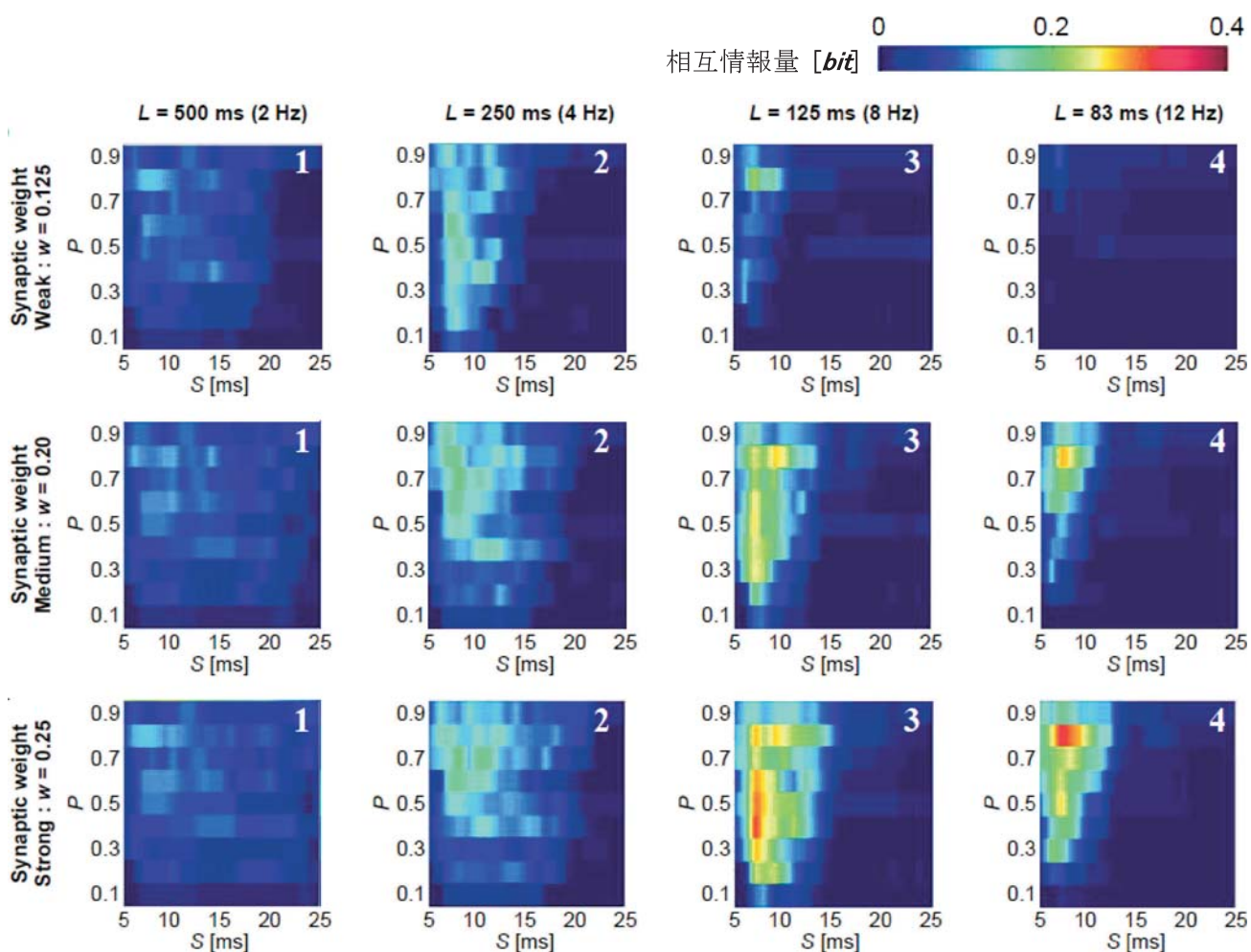


図 4.  $\tau_{rec}=3977\text{ms}$  における MPP-顆粒細胞間の相互情報量

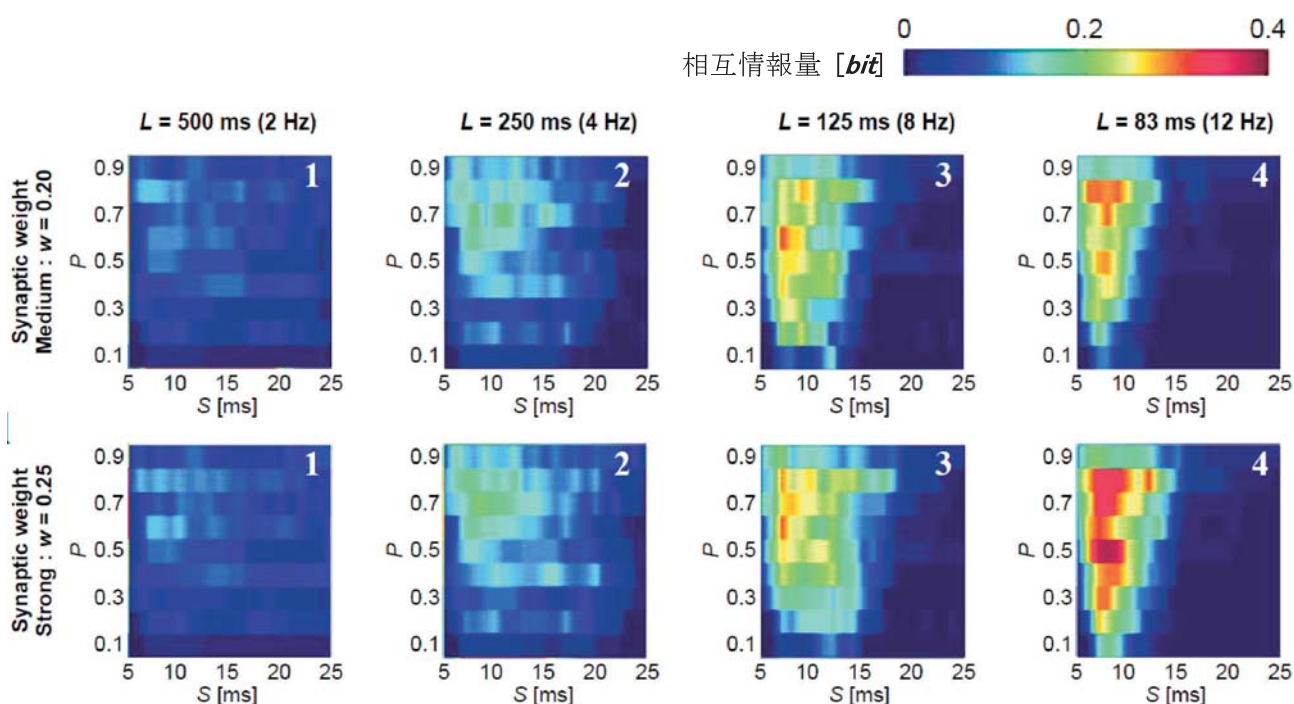


図 5.  $\tau_{rec}=2784$ ms における MPP-顆粒細胞間の相互情報量  
※ $w=0.125$  の結果は省略

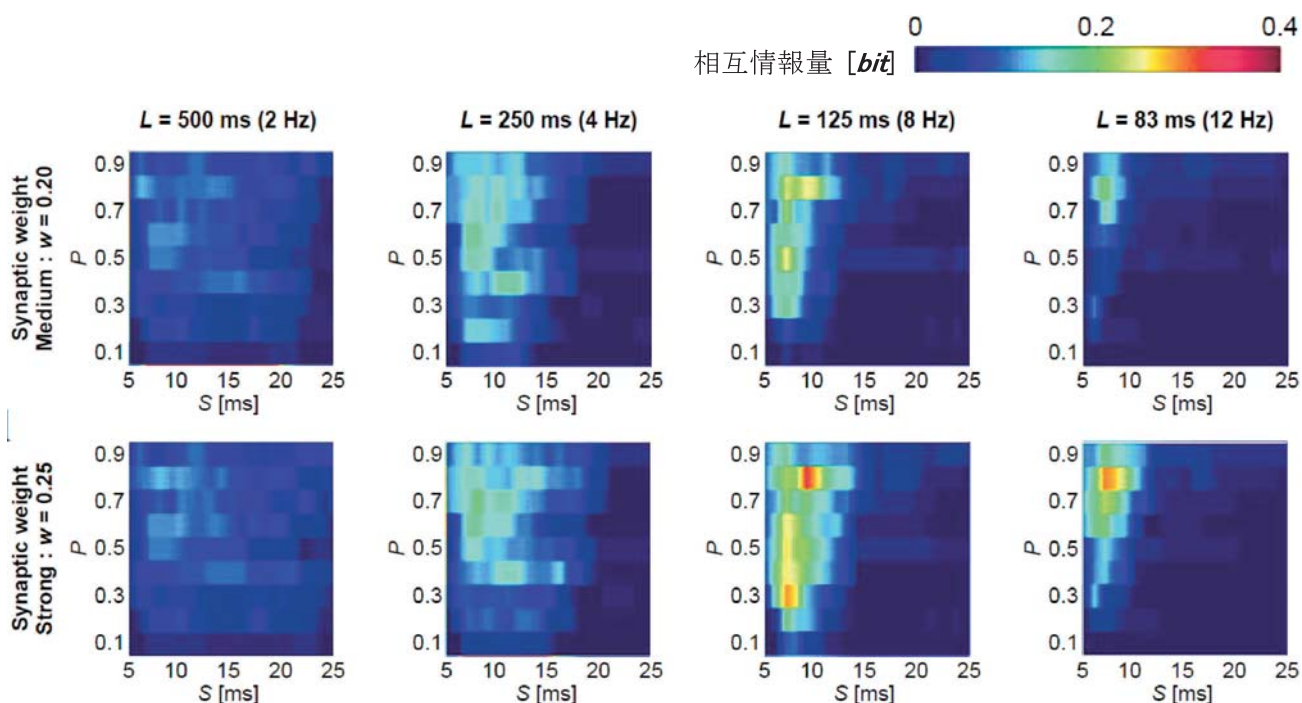


図 6.  $\tau_{rec}=4772$ ms における MPP-顆粒細胞間の相互情報量  
※ $w=0.125$  の結果は省略

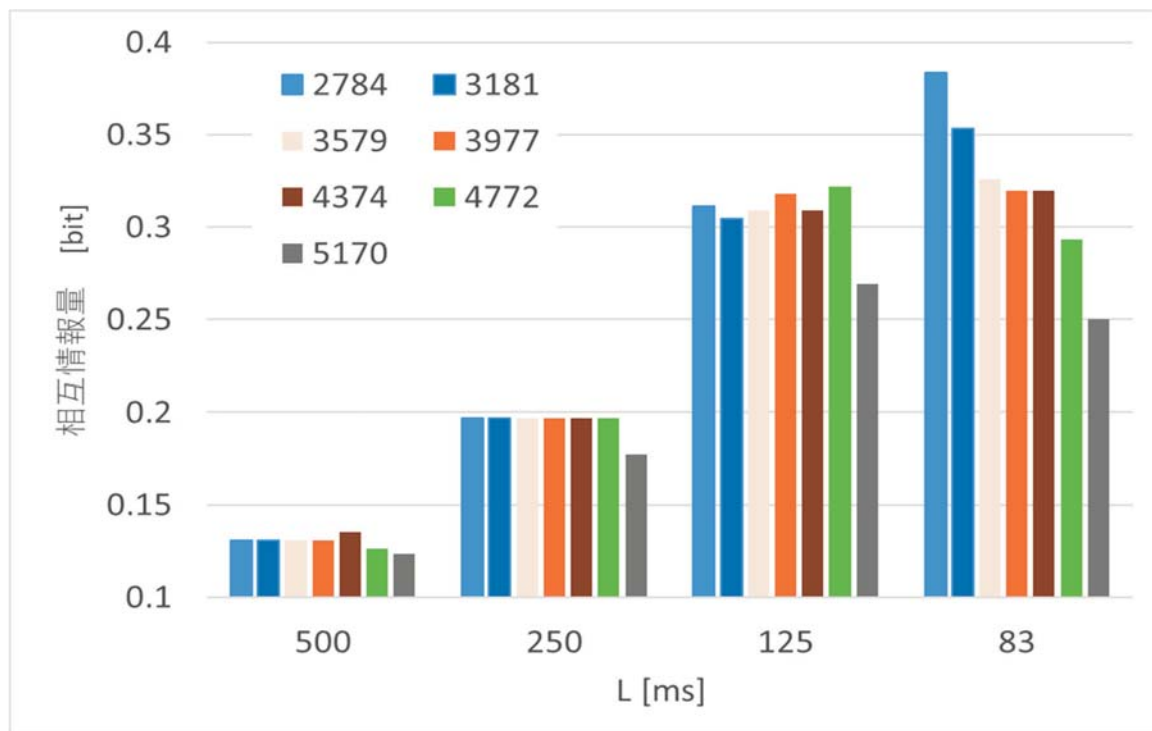


図 7. 各 $\tau_{rec}$ における MPP-顆粒細胞間の相互情報量の最大値

シナプスモデルを用いて生理実験の結果にデータフィッティングを行った結果、MDシナプスのモデルでは $\tau_{rec}=3977\text{ms}$ という大きな値の時定数が得られた。これは一度不活性化した神経伝達が再利用可能になるまでの時間が長くなることを意味している。したがって、MDで見られる過渡的応答はMPP-MDシナプスにおける神経伝達の枯渇が原因であると考えられる。

次にMDにおける過渡的な周波数応答特性が空間情報処理にどのような影響を与えているのかバースト入力中のMPP-顆粒細胞間の相互情報量を計算することにより評価した。その結果データフィッティングで求めた $\tau_{rec}=3977\text{ms}$ のときのパラメータでは $L=8\text{Hz} \cdot 12\text{Hz}$ のような $\theta$ 帯域のバースト入力の際相互情報量が大きくなることが分かった。一方で、 $\tau_{rec}=2784\text{ms}$ や $\tau_{rec}=3181\text{ms}$ のときでは $L=12\text{Hz}$ で相互情報量が最大となり、 $\tau_{rec}=4772\text{ms}$ では $L=8\text{Hz}$ で相互情報量が最大となった。これはMDにおける情報処理として8Hzから12Hzのバースト入力の情報を選択していることを示している。

周波数応答特性は広範囲調節系により影響を受けることが報告されていることから、MPP-MDシナプスにおいても周波数応答特性を変化させることで、バースト入力の選択性を8Hz側や12Hz側に移動できる可能性を示唆している。また $\tau_{rec}=3579 \cdot 3977 \cdot 4374\text{ms}$ では相互情報量の最大値はあまり変化しなかったことからMDにおける周波数応答特性が多少変化しても、MPP-MDシナプスの相互情報量に影響しにくく、堅牢なシステムとなっていることが分かった。

## 参考文献

- 1) Rasch, B, et al., Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 151, 426-429 (2007)
- 2) Hafting, T., et al., Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801-806.3 (2005)
- 3) Igarashi, et al., Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning.

- Nature*, 510(7503), 143-147 (2014)
- 4) Nishimura-Akiyoshi, S., et al., Axonal netrin-Gs transneuronally determine lamina-specific subdendritic segments.  
*Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(37), 14801-14806 (2007)
- 5) Colino A., et al, Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat Medial and Lateral Perforant Paths In Vitro.  
*APA*, 93,0022-3077 (1993)
- 6) Hines, M. L., et al., The NEURON simulation environment.  
*Neural Comput*, 9(6), 1179-1209. (1997)
- 7) Ferrante M., et al, Feed-forward inhibition as a buffer of the neuronal input-output relation.  
*PNAS*, 106,18004-18009 (2009)
- 8) Tsodyks M., et al, neural networks with dynamic synapses.  
*Neural Computation*, 10,821-835 (1998)
- 9) Alonso A., et al., Modulation of the oscillatory and repetitive firing properties of entorhinal cortex layer II neurons.  
*APA*, 97,0022-3077(1997)
- 10) Deshmukh, S. S., et al., Theta modulation in the medial and the lateral entorhinal cortices.  
*J Neurophysiol*, 104(2), 994-1006. (2010)

---

2018年2月28日原稿受付, 2018年3月20日採録決定  
Received, February 28, 2018; accepted, March 20, 2018