

微分方程式を用いた神経情報処理への数理的アプローチ

Mathematical approach for neural information processing using differential equations

舟崎 寛人、佐々木 寛、相原 威

Hiroto Funasaki, Hiroshi Sasaki, Takashi Aihara,

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 Software Science,

College of Engineering, Tamagawa University,

6-1-1 Tamagawagakuen machieda-shi Tokyo 194-8610

Abstract

Hippocampus is essential for memory formation. The dentate gyrus is the gate for information inputs to the hippocampus. The granule cells in dentate gyrus are principal excitatory neuron. Non-spatial information and spatial information are independently transported to separated sites, the distal dendrite and the medial dendrite of granule cells, respectively. In this study, model simulation of a hippocampal granule cell were performed by a simulator NEURON in which the model used in the simulation is reproduced by the characteristics for the frequency response of the granule cells. The point of my study is to elucidate the interaction of two inputs of non-spatial information and spatial information for the granule cells. As the result, the temporal sensitivity for spatial information was facilitated and stood out by non-spatial information.

Keywords Interaction, NEURON, Model simulation, Dentate Gyrus

1. 背景

人間の脳の記憶形成には海馬が必要不可欠であり、海馬への情報の入力部となる部位を歯状回という。歯状回の主な興奮性神経細胞は顆粒細胞 (GC : Granule Cells) である。GC には樹状突起内側部 (MD : Medial Dendrite) に空間情報が入力され、樹状突起外側部 (LD : Lateral Dendrite) に非空間情報が入力されている。非空間情報は嗅内野二層の外側から外側貫通枝 (LPP : Lateral Perforant Path) を通じて LD へ入力され、空間情報は嗅内野二層の内側から内側貫通枝 (MPP : Medial Perforant Path) を通じて MD へ入力される[1]。MD と LD ではシナプス結合にも違いがあり、MD のシナプスは高頻度な入力があると、興奮性シナプス後電位 (EPSP : Excitatory Postsynaptic Potential) が小さくなる特性 (短期抑圧 : depression) を持つ[2]。LD のシナプスは高頻

度な入力があっても、EPSP の大きさはほぼ一定である。また、このような特性は入力周波数に依存して変化することが分かっている。歯状回では同じ細胞に空間情報と非空間情報をそれぞれ MD と LD へ入力している。そのため、MD と LD を同時に刺激する実験と MD のみを刺激する実験を行い、非空間情報と空間情報の2つの入力の相互作用と情報統合のメカニズムを検証する。

2. 実験方法

Ferrant(2009)らの歯状回顆粒細胞モデル[3]と Tsodyks(1998)らのダイナミックシナプスモデル[4]を基に作製した GC の周波数応答特性モデルを使用した。GC の周波数応答特性とは、LD に高頻度な刺激を入力し続けるとほぼ一定の大きさで応答し続け、MD に高頻度な刺激を入力し続けると応答の大きさ下がっていく特

性である。モデルのパラメータと状態遷移の計算式(微分方程式)の詳細は付録にて記述する。
 実験 1・2 で使用するモデルは同じである。シミュレーションは NEURON[5] 上に構築したモデルして実行し、MATLAB で入力する刺激の作成とデータの解析を行った。

本研究では MD と LD へ入力する刺激として、実験 1 と実験 2 では異なる種類の刺激を入力した。またシミュレーション時間と結合強度(ウェイト)も 2 つの実験でそれぞれ異なる値を設定した。ウェイトが大きくなるほど 1 発の刺激の入力で GC モデルに生じる EPSP の大きさも大きくなる。入力する刺激がランダムな時間パターンになる場合(実験 1 の③・④・実験 2)は同じ時間パターンでも 6 パターン生成・入力し、その平均発火回数を記録した。

2.1 実験 1(MD 入力に対する LD 入力の影響)

シミュレーション時間は 5000ms・MD のウェイトは 0.13・LD のウェイトは 0.2 に設定した。先行研究から MD には 5~10Hz の θ 周期の入力があり、LD にはランダムな入力があることが分かっている[6][7]。また、嗅内野二層の外側部から LD へ情報が投射されているが、ラットが匂いを嗅いでいる時、嗅内野の外側部では 20~40Hz の波長帯の神経振動活動が起こることが報告されている[8]。以上のことから実験 1 で用いる MD と LD への入力プロトコルを次のように設定した。

<MD への入力>

200ms(5Hz) ごとに 1~6 発の刺激回数(number of burst: n)の θ バースト刺激(図 2)を入力した。バースト内の刺激のインターバル(Inter Stimulus Interval: Δt)は 1~25ms まで変化させた。

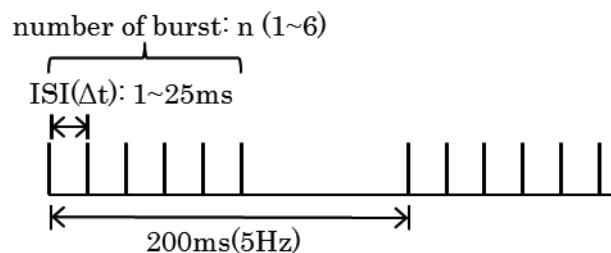


図 1. MD 入力プロトコル

<LD への入力>

①レギュラー刺激 (0~40Hz)

シミュレーション開始直後から一定のインターバルで 1 発刺激を入力する。

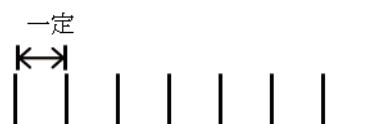


図 2. レギュラー入力プロトコル

②位相を持つ刺激 (20Hz)

MD 入力に対して、位相(τ)を 5~15ms 持つて一定のインターバルで 1 発刺激を入力する。

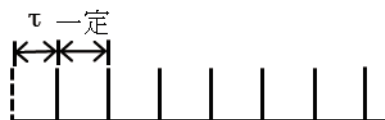


図 3. MD 入力に位相を持つ入力プロトコル

③正規分布インターバル刺激 (20Hz)

レギュラー刺激に正規分布の乱数群(平均値: 0・標準偏差(σ): 5~15)を足し合わせて作製した不定期なインターバルの刺激を入力する。乱数を足し合わせた結果、0 より小さい値になった場合はシミュレーション時間である 5000 を足し、5000 より大きい値になった場合は 5000 を引いた(例: 最初の 1 発目の刺激に乱数を足して -5 になった場合はシミュレーション開始から 4995ms 経過した時の刺激になる(-5+5000)。最後の 1 発の刺激に乱数を足して 5003 になった場合は 3ms の刺激になる

(5003-5000))。また、このような過程や乱数を足し合わせて同じ時間に刺激を行うことになった場合は、同じ標準偏差で乱数を作り直し、重複した時間の刺激が無くなるまで繰り返した。



図 4. 正規分布インターバル入力プロトコル

④ランダム刺激 (20・40Hz)

一様分布で生成した乱数を基に刺激を入力する。非定常刺激と同じくランダムなため、重複した時間の刺激が生成されたら作り直した。



図 5. ランダム入力プロトコル

2.2 実験 2 (2 入力の影響)

シミュレーション時間は 25000ms・MD のウェイトは 0.25・LD のウェイトは 0.2 に設定した。MD と LD へ同じ平均周波数の相関を-1~1 まで変化させたポアソン分布のランダムな刺激を入力する。

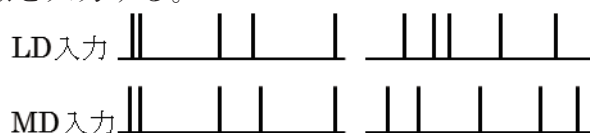


図 6. 実験 2 の入力例

3. 実験結果

3.1 実験 1 の結果

①図 7 に示すように、LD に入力するレギュラー刺激の周波数が 20Hz より低くなると GC の発火回数は MD 入力のどのパターンにおいても顕著に多いパターンは無く、40Hz になると

急に多くの MD 入力のパターンにおいて発火回数が増した。

②図 9 に示すように LD 入力と MD 入力の位相を変化させると、顕著に発火回数が増える MD 入力のパターンがあり、図 10 よりそれは MD 入力と LD 入力によって生じる EPSP の加算性が良くなるためであることがわかった。

③図 11 に示すように、LD に入力する刺激のインターバルの分散を大きくなると、各 MD 入力パターンの発火回数の差が小さくなっていった。

④図 12 に示すように、LD に入力するランダム刺激の周波数が 20Hz では MD のどの入力パターンでも顕著な発火回数は無かったが、周波数が高くなるほど 7ms インターバルで 4 発の MD 入力パターンを中心に、その周りの入力パターンも上がっていった。図 13 に示すように、LD 入力がレギュラー刺激から不規則な刺激に近づくほど、GC の細胞体の瞬間的な膜電位の最大値が高くなり最低値が低くなった。

3.2 実験 2 の結果

図 14 に示すように、全体的に MD 入力と LD 入力の相関が強いほど発火回数が増え、相関が弱いほど発火回数が下がった。入力周波数が 10Hz 以下の場合には生じる EPSP が加算されにくいため発火回数は少なく、60Hz 以上の場合には MD の depression の影響が強まるため発火回数は少なかった。この EPSP の加算性と depression の関係から、入力する平均周波数は 20~35Hz 程度が丁度 GC を発火させやすかった。また、相関は強いほど MD 入力によって生じる EPSP と LD 入力によって生じる EPSP の加算性が良くなるため発火回数が増えた。

実験 1 ①レギュラー刺激

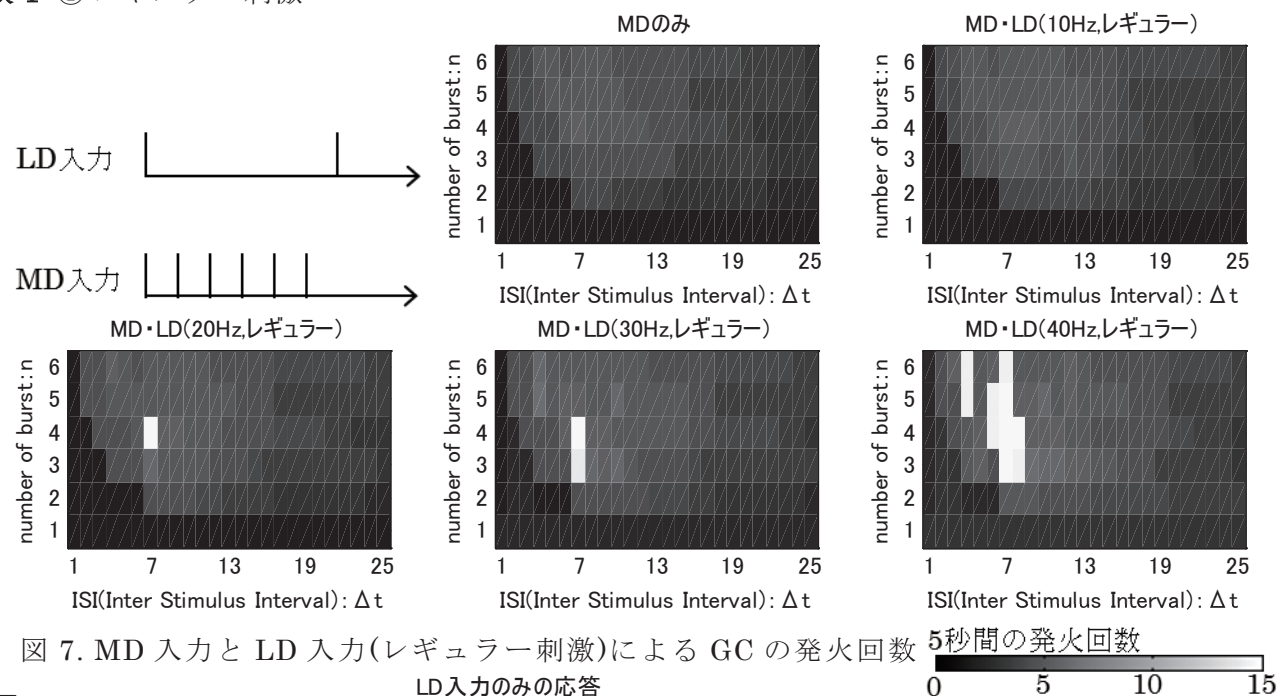


図 7. MD 入力と LD 入力(レギュラー刺激)による GC の発火回数

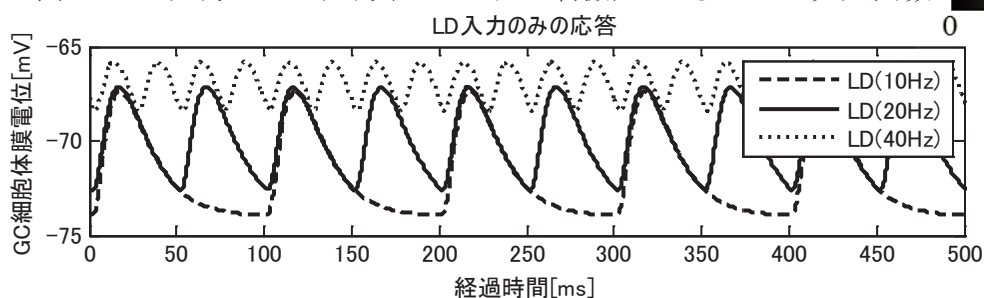


図 8. 周波数の異なるレギュラー入力による GC モデルの応答

実験 1 ②MD 入力に位相を持つ刺激

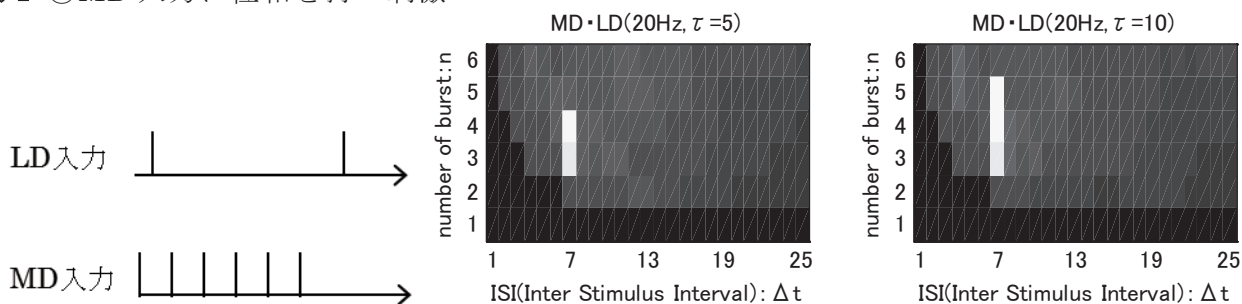


図 9. MD 入力と LD 入力(位相(τ)を持つ刺激)による GC モデルの発火回数

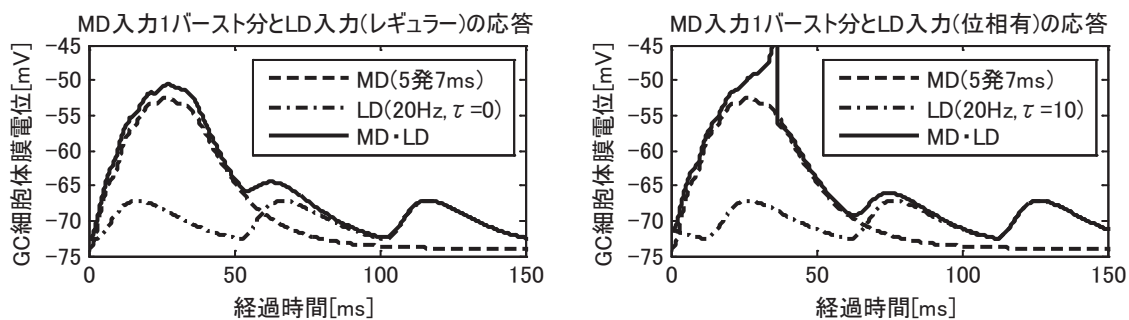


図 10. 2 入力の位相の有無による GC モデルの応答の違い

実験 1 ③ 正規分布インターバル刺激

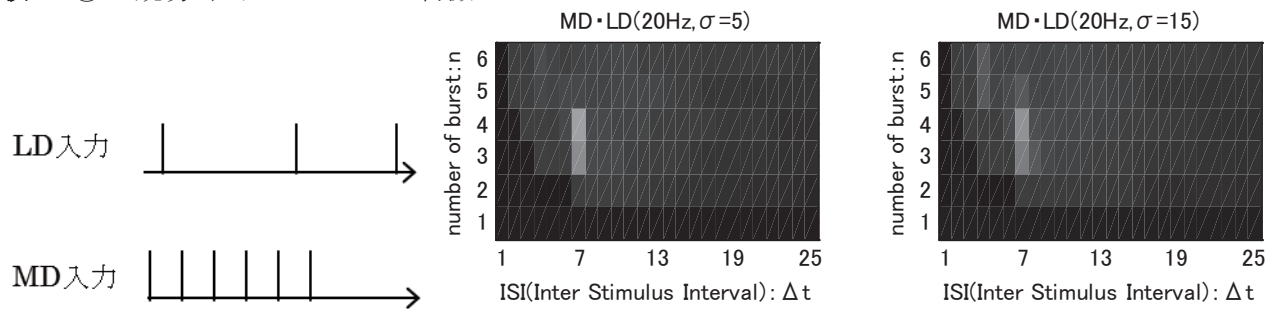


図 11. MD 入力と LD 入力(正規分布インターバル刺激)による GC モデルの発火回数

実験 1 ④ ランダム刺激

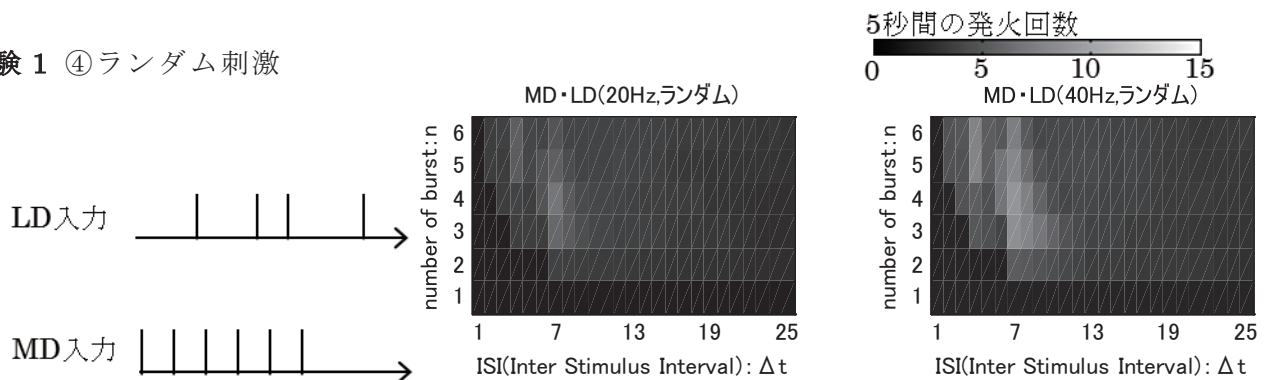


図 12. MD 入力と LD 入力(ランダム刺激)による GC モデルの発火回数

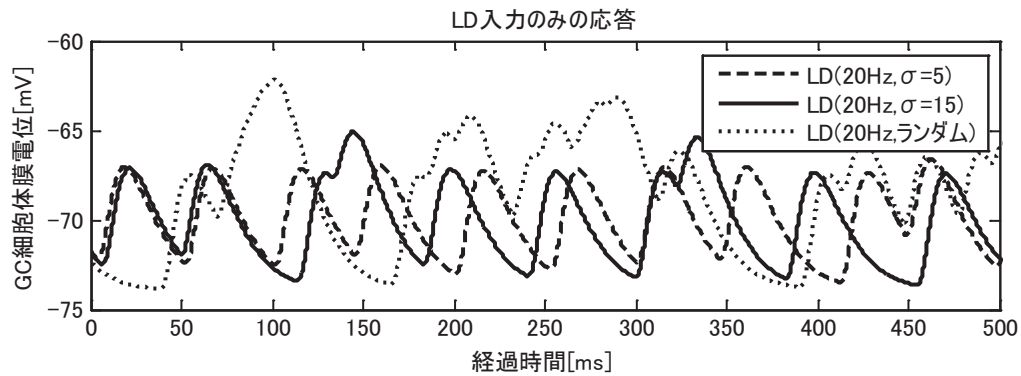


図 13. 不規則な LD 入力による GC モデルの応答

実験 2 異なる 2 入力の相関・平均周波数

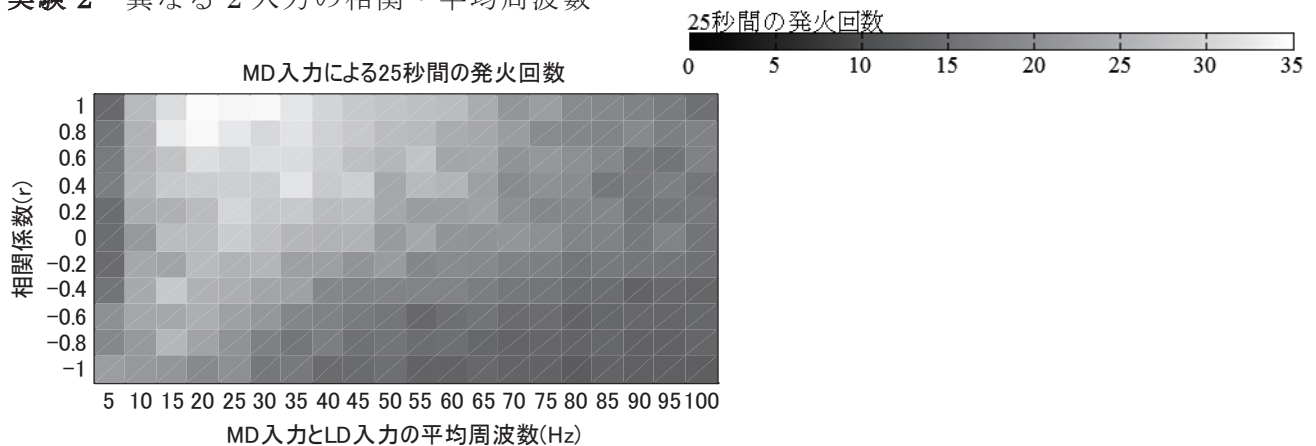


図 14. 相関・周波数の異なる 2 入力による GC モデルの応答

4. 考察

実験 1 の① (図 7,8) において LD に 20Hz のレギュラー刺激を入力し、MD に 7ms 間隔で 4 発の刺激と 7ms 間隔で 5 発の刺激の入力での発火回数を比較すると、5 発の入力パターンの方が高頻度な入力であるにも関わらず、4 発の入力パターンの方が多く発火している。これは 5 発の入力パターンの方が、バースト入力の間隔が狭く、かつ高頻度であるため、生じる EPSP は前のバースト入力による depression の影響を強く受けるためである。そのため生じる EPSP が小さくなってしまうと考えられる。①のレギュラー刺激の LD 入力の周波数を変化させる実験では、LD 入力の周波数が 20~30Hz であると、1,2 パターンの MD 入力において発火回数が顕著に上がっている。しかし LD 入力の周波数が 40Hz 以上になると、より多くの MD 入力のパターンの発火回数も顕著に上がっている。ラットが匂いを嗅いでいる時に嗅内野の外側部では 20~40Hz の波長帯の神経振動活動が起きているが[9]、LD への入力として 20~30Hz 程度の周波数が MD の時間パターンの識別機能を向上させる可能性が考えられる。

実験 1 の② (図 9, 10) の MD 入力と LD 入力の位相を変化させる実験では、位相を持たせると位相がない場合に比べて MD 入力のパターンを 1,2 パターンだけ多く顕著に発火させている。このことから嗅内野の外側部は同じ周波数の入力でも MD 入力との位相を使って海馬の神経細胞の情報処理を促進させている可能性がある。

実験 1 の③・④ (図 11, 12, 13) の LD 入力を不定期にする実験では、正規分布の乱数を作る際の標準偏差を大きくするほどに定常刺激に比べて特定パターンでの発火回数が下がっている。

図 8 と図 13 より、LD への不定期なインターバルの刺激の入力は、一定のインターバルの刺激の入力に比べて、膜電位の最大値が上がることで EPSP が起こらず静止膜電位を保っている時間が

延びることがわかる。そのため、入力される刺激のインターバルが不規則になるほど、レギュラー刺激ではほとんど発火しなかったパターンの MD 入力の発火頻度を上げてしまい、逆にレギュラー刺激ではより頻繁に発火していたパターンの MD 入力の発火頻度を下げてしまう。

実験 2 (図 14) の MD・LD 入力の相関と平均周波数を変化させる実験では、平均周波数 10Hz 以上では相関が 1 に近づくほど GC の発火回数が増えている。この実験から GC は嗅内野の外側部と内側部において神経振動活動がどの程度同期しているかを自身の発火頻度で表している可能性が考えられる。

参考文献

- [1] E. L. Hargreaves, G. Rao, I. Lee, and J. J. Knierim, "Major Dissociation Between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus," *Science*, vol. 308, no 5729, pp.1792-1794, June 2005.
- [2] A. Colino, and R. C. Malenka, "Mechanisms underlying induction of long-term potentiation in rat medial and lateral perforant paths in vitro," *J Neurophysiol*, Vol. 69, no 4, pp.1150-1159, April 1993.
- [3] M. Ferrante, M. Migliore, and G. A. Ascoli, "Feed-forward inhibition as a buffer of the neuronal input-output relation," *PNAS*, vol. 106, no 42, pp. 18004-18009, May 2009.
- [4] M. V. Tsodyks, K. Pawelzik, and H. Markram, "Neural Networks with Dynamic Synapses," *Neural Comput*, Vol. 10, no 4, pp.821-835, March 2006.
- [5] NEURON
<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>
- [6] Klink R, and Alonso. A, "Muscarinic modulation of the oscillatory and repetitive firing properties of entorhinal cortex layer II neurons," *J Neurophysiol*, Vol. 77, no 4, pp.1813-1828, April 1997.
- [7] Tahvildari B, Alonso A, "Morphological and electrophysiological properties of lateral entorhinal cortex layers II and III principal neurons," *J Comp Neurol*, Vol. 491, no 2, pp.123-140, October 2005.
- [8] Igarashi KM, Lu L, Colgin LL, Moser MB, Moser EI, "Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning," *Nature*, Vol. 510, no 7503, pp.143-147

付録： 微分方程式による神経細胞モデル

モデルシミュレーションに使った周波数応答特性モデルは神経伝達物質の総量を常時一定と仮定している。

このモデルは神経伝達物質の状態を、プレシナプスに結合してシナプス小胞内にある状態の R(Recovered)、放出されて他の神経細胞へ結合できる状態の E(Effective)、神経細胞の外にあるか再び放出可能になるまで待機する状態の I(Inactive)という確率変数でそれぞれ表している。それらの確率変数は次の Eq.1~4 の微分方程式で求められている。また顆粒細胞に入力される電流 i は Eq.5 の式で求められる。

$\delta(t - t_{AP})$ はプレシナプスの神経細胞の発火を表し、活動電位が到達すると 1 になるがそれ以外

は 0 となる。 $u(t)$ は神経細胞内の神経伝達物質を放出する割合を定めている。 Use は $u(t)$ の増加量を決定している。 $\tau_{inact} \cdot \tau_{rec} \cdot \tau_{facili}$ は状態遷移の時定数を表している。 τ_{inact} はシナプス間にある神経伝達物質が不活性化する時定数である。 τ_{rec} は不活性化した神経伝達物質が再度プレシナプスに入り放出できるようになるまでの時定数。 τ_{facili} はプレシナプスの神経細胞が発火することにより活性化できる時間を決定する時定数である。

また、これらの時定数を表1のように設定した。この設定で、生理実験で得られた周波数応答特性と使用するモデルの応答が最も近づいた。

Eq.5 の g_{max} は顆粒細胞のコンダクタンスの最大値・ V_m は膜電位・ E_{ver} はその反転電位である。

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

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

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

$$\frac{du(t)}{dt} = -\frac{u(t)}{\tau_{facili}} + Use(1 - u(t))\delta(t - t_{AP}) \quad (\text{Eq.4})$$

$$i = g_{max} \times E(t) \times (V_m - E_{ver}) \quad (\text{Eq.5})$$

表 1 モデルのパラメータ

	LD	MD
τ_{rec}	248ms	3977ms
τ_{facili}	133ms	27ms
τ_{inact}	1ms	1ms
Use	0.2	0.3

2015年3月15日原稿受付

Received, March 15, 2015