

## 単一細胞モデルによる発火タイミングの再現性の解析

大出 訓史<sup>†\*</sup>      村越 一支<sup>†</sup>      中村 清彦<sup>†</sup>

Analysis of the Reliability and Precision of Spike Timing by a Single Model Neuron

Satoshi OODE<sup>†\*</sup>, Kazushi MURAKOSHI<sup>†</sup>, and Kiyohiko NAKAMURA<sup>†</sup>

あらまし 変動電流に対する神経細胞の発火タイミングが標準偏差が 1 ms 以内の精度で再現性をもつという電気生理実験データを Hodgkin-Huxley の方程式を用いて解析し、入力電流の波形による発火タイミングの再現条件を求めた。結果：(1) 電気生理実験の計算機シミュレーションにより、定常電流に対する発火のタイミングには再現性がないのに対して、平均値が同じである変動電流に対しては再現性があるという実験結果が再現された。(2) モデルの解析からしきい値下の入力がある時間続いた後の強い興奮入力の上昇期間で発火タイミングのずれが小さくなることを示した。(3) これらから変動の分散が大きい入力に対して発火タイミングに情報が書き込まれている可能性を示した。

キーワード 発火タイミング, Hodgkin-Huxley の方程式, 再現性, 時間コーディング

### 1. ま え が き

脳内にはある特定の感覚刺激に発火頻度を増加させる神経細胞がある。神経伝達物質の放出量の不安定さ [1] や自然発火 [2] などから神経細胞は平均発火率で情報を伝えている [3] と考えられてきた。その一方で、もし個々のスパイクの発火タイミングを情報とすると情報処理能力が飛躍的に上昇する [4] ことが示された。生体内でも網膜神経節細胞 [5]、聴覚末端神経系 [6] での感覚刺激に応じたスパイク列の類似性を始め、視覚野の同期 [7] や前頭葉でも発火タイミングがそろう [8] という現象が報告され、神経細胞が発火タイミングを情報としている可能性が示唆されている [9], [10]。

このような発火タイミングを用いた情報処理を可能にするには神経細胞は同一入力に対して同じタイミングで発火する必要がある。Mainen と Sejnowski [11] は外部から刺激を与えた神経細胞の応答を測定し、その時間精度から発火タイミングに情報を載せることができる可能性を調べた。その結果、変動する電流に対して生じるスパイク列の発火時刻が標準偏差が 1 ms

以内の精度で再現されることを示した。異なる種類の細胞を用いた生理実験でも同様の結果が得られている [12]。すなわち神経系において発火タイミングは情報となり得ることが示された。本研究はこの生理実験を Hodgkin-Huxley 型の神経細胞モデルでシミュレートし、発火タイミングの再現性を可能にした神経機構を明らかにする。

Mainen らの実験を数理モデルで再現した研究として Schneidman ら [13] のイオンチャネルの確率現象を取り入れたモデル細胞がある。彼らの確率モデルはイオンチャネルの数が多いとき Hodgkin-Huxley の方程式 [14] と近似できるものであり、Mainen らの結果を含めて生体現象をいくつか再現できることを示した。また、Tang ら [15] は生理実験で変動電流に対する発火タイミングが代謝型受容体の効果の有無にかかわらず再現性をもつことを示し、それを数理細胞モデルのシミュレーションで再現している。これらの研究はそれぞれの数理モデルで実験データが再現できることは示しているがそれを可能にした神経機構の解析は行っていない。

Hodgkin-Huxley の方程式の特性を解析した研究としてはイオン濃度などの各定数値の変化による定常電流に対するカオス的振舞いの分岐点の解析などがある [16], [17]。これらは初期値の微小な差から生じる大きな分岐現象に注目したものでノイズに依存しない発

<sup>†</sup> 東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学専攻, 横浜市

Department of Computational Intelligence and System Science, Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology, 4259 Nagatsuta, Midori-ku, Yokohama-shi, 226-8502 Japan

\* 現在, NHK 放送技術局映像技術

火タイミングの再現性を調べたものではない．本研究では発火タイミングが再現されるための条件をモデルの解析によって明らかにすることを目的とする．

## 2. Mainen と Sejnowski の実験

### 2.1 生理実験

Mainen と Sejnowski [11] はラットの脳のスライスに神経伝達物質であるグルタミン酸，GABA の阻害剤を注入し，他の神経細胞からの入力をなくした状態で定常電流と変動電流を与えた．これを複数回行い，試行間での単一細胞の発火時刻を測定した．

時刻  $t$  における変動電流  $I(t)$  は時刻  $t_i$  ( $i = 0, 1, \dots$ ) に標準偏差  $\sigma_s$ ，平均値  $\mu_s$  で与えられるガウスノイズ  $N_{t_i}(\mu_s, \sigma_s^2)$  を時定数  $\tau_s$  によって決まる式，

$$f(t) = t \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_s}\right) \quad (1)$$

によりスムージングしたものを加算した式，

$$I(t) = \sum_i N_{t_i}(\mu_s, \sigma_s^2) \cdot f(t - t_i) \quad (2)$$

で与えた．変動電流は各時刻  $t_i$  で細胞外に生じたガウスノイズ  $N_{t_i}(\mu_s, \sigma_s^2)$  が式 (1) で与えられる変形の後に加算されたもので，神経系の電流信号の伝達過程を模擬したものとみなすことができる．図 1 に変動電流の例を示す．

定常電流の値と変動電流の平均値  $\mu_s$  が同じである入力電流に対する細胞応答をそれぞれ図 2 (a)，(b) に示した．定常電流を与えた場合は時間の経過とともに発火時刻がずれていくが，変動電流を与えた場合は試行間で類似したスパイク列が再現されている．

この結果は神経系において入力電流が変動している場合，神経細胞が平均発火率だけでなく発火時刻を情報とすることが可能であることを示している．

### 2.2 発火タイミングの解析

Mainen と Sejnowski は変動電流の各変数の違いに

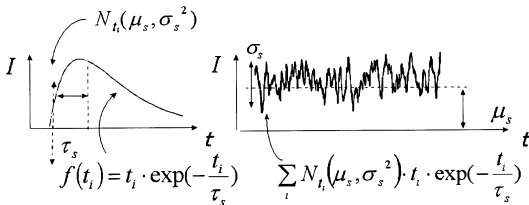


図 1 変動電流の生成

Fig. 1 Creating fluctuating current.

対する再現性の変化を定量的に調べるために，次の二つの指標確実性  $R$  と時間精度  $P$  を導入した．まず，同時とみなすスパイク集団を定義する．ある時刻  $t$  の前後  $[t - \Delta t, t + \Delta t]$  の区間で全 25 試行中に出たスパイクのうち 10 スパイクが入る最小の  $\Delta t$  をとり，

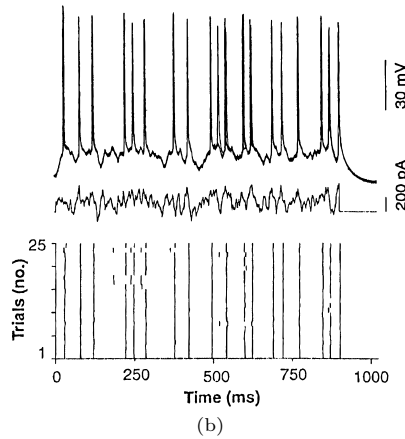
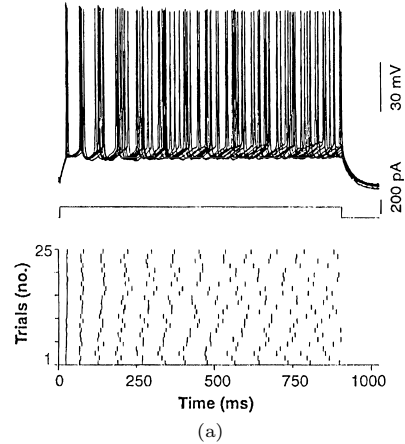


図 2 Mainen と Sejnowski の実験における 2 種類の入力電流に対する細胞応答 [11]．(a) 定常電流 (150 pA, 900 ms)，25 試行に対する細胞応答．横軸は時間，縦軸は上から膜電位，入力電流，一番下に各試行ごとの発火時刻をラスタ表示した．入力開始後の最初のスパイクの発火時刻の標準偏差 (SD) は  $0.62 \pm 0.25$  ms であり，入力停止前の最後のスパイクの発火時刻では  $SD = 31 \pm 19$  ms であった．(b) 変動電流 ( $\mu_s = 150$  pA,  $\sigma_s = 100$  pA,  $\tau_s = 3$  ms) に対する細胞応答．時間が経過しても試行間で対応する順番のスパイク時刻が  $SD = 1$  ms 以内の精度で再現された．

Fig. 2 Firing patterns of cortical neurons evoked by constant and fluctuating current. Reprinted with permission from Fig. 1 in Mainen and Sejnowski [11]. Copyright 1995 American Association for the Advancement of Science.

$10/2\Delta t$  を時刻  $t$  の発火率とする．入力電流を加えている時間の全試行の平均発火率の 3 倍以上の発火率となる区間をイベントと呼び，イベント内のスパイク集団を同時に発火したスパイクとした．

同時に発火したスパイク数を調べるための指標として全スパイクに対するイベント内スパイクの割合を確実性  $R$  とした．図 2 (b) で例えば時刻 490 ms 付近のスパイク群がイベントであり，520 ms 付近で試行 8 や試行 23 にあるスパイクがイベント外の孤立したスパイクである．確実性  $R$  が高いときこのような孤立したスパイクが少なくなる．変動電流の平均値  $\mu_s$ ，時定数  $\tau_s$  を固定し標準偏差  $\sigma_s$  のみを変化させたときの確実性  $R$  の値を図 3 (a) に示した． $\sigma_s$  の増加とともに確実性  $R$  が高くなることを明らかにした．

また，イベント内のスパイクがどの程度正確な時間

で発火しているかを調べるために時間精度  $P$  としてイベント内スパイクの発火時刻の標準偏差の平均値を求めた．時間精度  $P$  が小さいときイベント内スパイクの発火時刻のばらつきも小さくなる．変動電流の平均値  $\mu_s$ ，標準偏差  $\sigma_s$  を固定し時定数  $\tau_s$  のみを変化させたときの時間精度  $P$  の変化を図 3 (b) に示した． $\tau_s$  の減少とともに時間精度  $P$  が小さくなることを明らかにした．しかし， $\tau_s$  が 1 ms と小さくなると逆に時間精度  $P$  は大きくなっている場合があり，時間精度  $P$  を最適にする  $\tau_s$  が存在する可能性がある．

発火タイミングに再現性があるのは確実性  $R$  が高く時間精度  $P$  が小さくなるときである．これが満たされるのは変動電流の標準偏差  $\sigma_s$  が大きく時定数  $\tau_s$  が 1 ~ 3 ms のときであることを明らかにした．

### 3. シミュレーション

Mainen と Sejnowski の実験の計算機シミュレーションを行う．

#### 3.1 モデル

シミュレーションにはスパイク発生現象を精度良く表現している Hodgkin-Huxley の方程式 (式 (3) ~ (13)) [14] を用いた．

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_l (V - V_l) \quad (3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \phi \{ \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \} \quad (4)$$

$$\frac{dh}{dt} = \phi \{ \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \} \quad (5)$$

$$\frac{dn}{dt} = \phi \{ \alpha_n (1 - n) - \beta_n n \} \quad (6)$$

$$\phi = 3 \frac{\tau - 6.3}{10} \quad (7)$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(-V + 25)}{\exp(\frac{-V+25}{10}) - 1} \quad (8)$$

$$\beta_m = 4 \exp\left(\frac{-V}{18}\right) \quad (9)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp\left(\frac{-V}{20}\right) \quad (10)$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp(\frac{-V+30}{10}) + 1} \quad (11)$$

$$\alpha_n = \frac{0.01(-V + 10)}{\exp(\frac{-V+10}{10}) - 1} \quad (12)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp\left(\frac{-V}{80}\right) \quad (13)$$

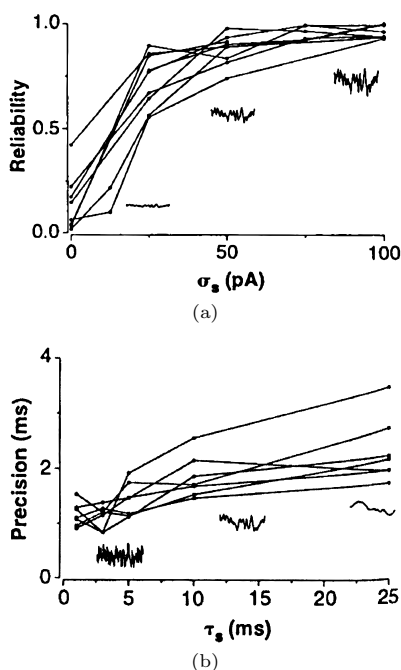


図 3 Mainen と Sejnowski の実験における確実性  $R$  と時間精度  $P$  [11] . (a) 変動電流の標準偏差に対する確実性  $R$  の変化．変動電流の平均値は 100 ~ 300 pA の値で固定している．(b) 変動電流の時定数に対する時間精度  $P$  の変化．変動電流の標準偏差は 25 ~ 50 pA，平均値は 100 ~ 200 pA の範囲で固定している．

Fig. 3 Reliability and precision of spike timing. Reprinted with permission from Fig. 2 in Mainen and Sejnowski [11]. Copyright 1995 American Association for the Advancement of Science.

- $V$ : 静止膜電位を基準にしたときの膜電位 ( mV )
- $Cm$ : 膜の電気容量 (  $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$  )
- $V_{Na}$ : 静止膜電位を基準にした  $Na^+$  平衡電位 ( 115 mV )
- $V_K$ : 静止膜電位を基準にした  $K^+$  平衡電位 ( - 12 mV )
- $V_l$ : 静止膜電位を基準にした漏れ平衡電位 ( 10.613 mV )
- $\bar{g}_{Na}$ : 最大  $Na^+$  コンダクタンス ( 120 mS/cm<sup>2</sup> )
- $\bar{g}_K$ : 最大  $K^+$  コンダクタンス ( 36.0 mS/cm<sup>2</sup> )
- $\bar{g}_l$ : 最大漏れ電流コンダクタンス ( 0.3 mS/cm<sup>2</sup> )
- $m$ :  $Na^+$  チャネル活性化変数 (  $0 < m < 1$  )
- $h$ :  $Na^+$  チャネル不活性化変数 (  $0 < h < 1$  )
- $n$ :  $K^+$  チャネル活性化変数 (  $0 < n < 1$  )
- $T$ : 細胞周囲の温度 (  $6.3^\circ\text{C}$  )
- $I_{ext}$ : 膜電流密度 ( 外向きを正とする ) (  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  )

無入力における生体内ノイズを以下のように与えた . 実験データ [11] によると , 記録した 10 個の細胞の静止膜電位の初期値の平均値は  $-68.4 \pm 5.1$  mV であり , バックグラウンドノイズは 200 ms 間測定して 0.05 ~ 0.5 mV であった . バックグラウンドノイズは静止膜電位の初期値の偏差に比べて十分に小さいと考えられるので無視し , ノイズとしては静止膜電位の分散のみを与えた . 入力がないとき各イオンチャネルは閉じていてほとんどイオンは透過していないが , 膜タンパク質が ATP ( アデノシン 5' -三リン酸 ) の加水分解エネルギーを利用して濃度こう配に逆らう方向にイオンを輸送するイオンポンプの働き [18] により漏れ電流が変化することによって静止膜電位が変化するというので , ノイズ項は漏れ電流の平衡電位に ,

$$V_l + N(0, 1.7^2) \tag{14}$$

として加えた . ノイズ項は最大偏差が 5.1 mV 程度になるように標準偏差を  $5.1/3 = 1.7$  mV とし<sup>(注1)</sup> , 平均 0 mV のガウス分布から試行ごとに生起させた値を用いた . 静止膜電位は短時間で大きく変化しないとして一試行中ノイズ項は一定とする . また , 膜電位が 30 mV を超えた時刻をスパイクが発生したとみなし , 発火時刻とした .

式 (2) の変動電流でガウス分布による入力を与える頻度が論文 [11] で明記されていないため , その頻度をシミュレーションでは 1 ms ごととした .

### 3.2 結 果

シミュレーションはすべてオイラー法を用い刻み幅 0.01 ms で行った .  $m, h, n$  の定常状態での値は静止

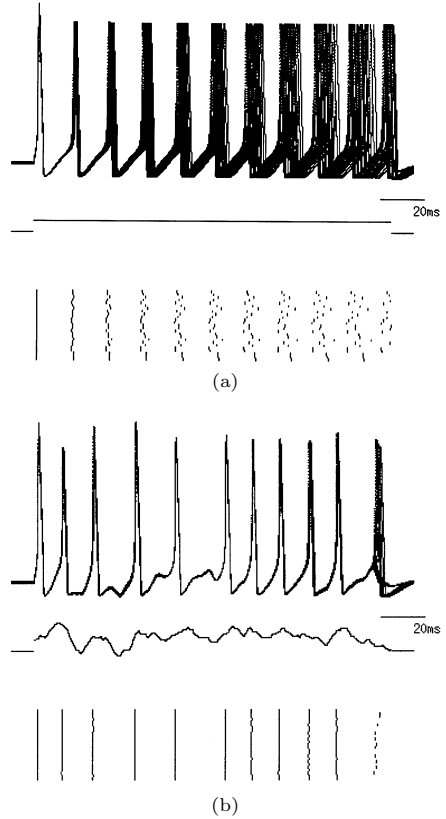


図 4 シミュレーション結果 . (a) 定常電流  $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  に対するモデル細胞の応答 . 横軸は時間で , 縦軸は上から膜電位 , 入力電流 , 試行数である . 最初のスパイクでは  $SD=0.0265$  ms , 最後のスパイクでは  $SD = 3.0496$  ms であった . 生理実験と同様に発火時刻にずれがみられた . (b) 変動電流  $\sigma_s = 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  ,  $\mu_s = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  ,  $\tau_s = 3$  ms に対するモデル細胞の応答 . 最初のスパイクでは  $SD=0.1533$  ms , 最後のスパイクでは  $SD=0.8222$  ms であった . 変動電流に対しては発火時刻に再現性がみられた .

Fig. 4 Firing patterns in a model of Hodgkin-Huxley evoked by constant and fluctuating current .

膜電位により変わるため ,  $m, h, n$  の初期値は適当に与え膜電位が定常状態になってから入力を与え記録をとった . シミュレーション結果の一例を図 4 に示す . 図 2 の生理実験と同様に定常電流に対しては時間の経過とともに発火時刻がずれるという傾向がみられた . 一方 , 変動電流に対する発火時刻は試行間でほぼ一致した .

次に , 変動電流の標準偏差  $\sigma_s$  , 時定数  $\tau_s$  , 平均値  $\mu_s$  を変化させて同様のシミュレーションを行い , 発火

(注 1) : ガウス分布において標準偏差の  $\pm 3$  倍の範囲に 99.8% 入るので最大偏差を 3 で割った値を標準偏差とした .

時刻の確実性  $R$  及び時間精度  $P$  を調べた．その結果を図 5 にまとめた．

まず，変動電流の  $\tau_s, \mu_s$  を固定して  $\sigma_s$  を変化させたときの確実性  $R$  の変化を図 5(a) に示した．標準偏差  $\sigma_s$  の増加とともに確実性  $R$  が高くなり，生理実験の結果（図 3(a)）と同様にある時刻内でスパイクがそろっていることがわかる．Mainen らの実験では明確ではないが，標準偏差  $\sigma_s$  が大きくなると確実性  $R$  が少し落ちる場合もある．

次に，変動電流の  $\sigma_s, \mu_s$  を固定して  $\tau_s$  を変化させたときの時間精度  $P$  の変化を図 5(b) に示した．時定数  $\tau_s$  の減少とともに時間精度  $P$  も小さくなっている．しかし， $\tau_s$  が 1 ms と小さいと時間精度  $P$  は逆に大きくなる場合がある．よって，時定数  $\tau_s$  は 1 ~ 5 ms に最適値があると考えられる．このような結果は図 3(b) の生理実験の結果と定性的に一致している．

更に， $\sigma_s$  と  $\tau_s$  を一定にしたときの平均値  $\mu_s$  の違いによる確実性  $R$  の変化を図 5(c) に示す．平均値  $\mu_s$  のほとんどの値で確実性  $R$  はほぼ一定だが， $\mu_s$  が上下すると確実性  $R$  が下がる場合がある．確実性  $R$  を最良にするには各変数の間に最適の組合せがあることが予想される．

確実性  $R$  は全スパイク中のイベント外の孤立したスパイクの割合を調べている．よって，あるイベントでスパイクがない試行が増えても全スパイク数も減少しイベント内スパイクとの割合が変わらなければ確実性  $R$  の値は変わらない．そこで各イベントにスパイクが存在する割合をみる新しい確実性として，

$$R_o = \frac{\text{イベント内のスパイク数}}{\text{試行数} \times \text{イベント数}} \quad (15)$$

を定義する． $R_o$  では孤立したスパイクに関係なく各試行の各イベントで発火した場合に値が大きくなる．図 6 に標準偏差  $\sigma_s$  と平均値  $\mu_s$  による  $R_o$  の変化を示した．図 6(a) にあるように  $\sigma_s$  に対しては確実性  $R$  と同様の傾向が見られるが， $\sigma_s$  が大きくなったときの落込みが著しい．また，図 6(b) のように変動電流の平均値  $\mu_s$  の値が上下すると  $R_o$  が低くなる場合が増える．これは  $\mu_s$  の変化により細胞応答が変化してもある試行のスパイクは各イベントのいずれかに含まれるが，ある時刻に必ず発火するわけではないことを示している．すなわち平均値  $\mu_s$  が  $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  付近であるとき再現性を高くすることがわかる．この  $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  は，Hodgkin-Huxley 方程式において静

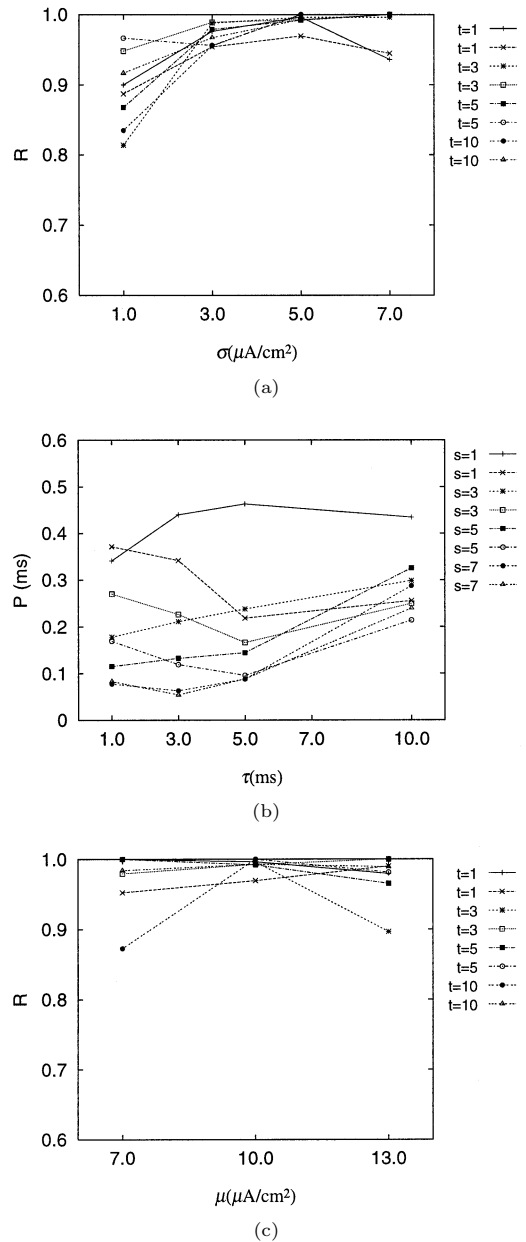


図 5 確実性  $R$  と時間精度  $P$  の変化．(a)  $\sigma_s$  に対する確実性  $R$  の変化． $\mu_s = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ， $\tau_s = 1 \sim 10$  ms で固定している．シミュレーションは各  $\tau_s$  について乱数を変え 2 試行行った．(b)  $\tau_s$  に対する時間精度  $P$  の変化． $\mu_s = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ， $\sigma_s = 1 \sim 7 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  で固定している．(c)  $\mu_s$  に対する確実性  $R$  の変化． $\sigma_s = 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ， $\tau_s = 1 \sim 10$  ms で固定している．

Fig. 5 Reliability and precision of spike timing in a model of Hodgkin-Huxley .

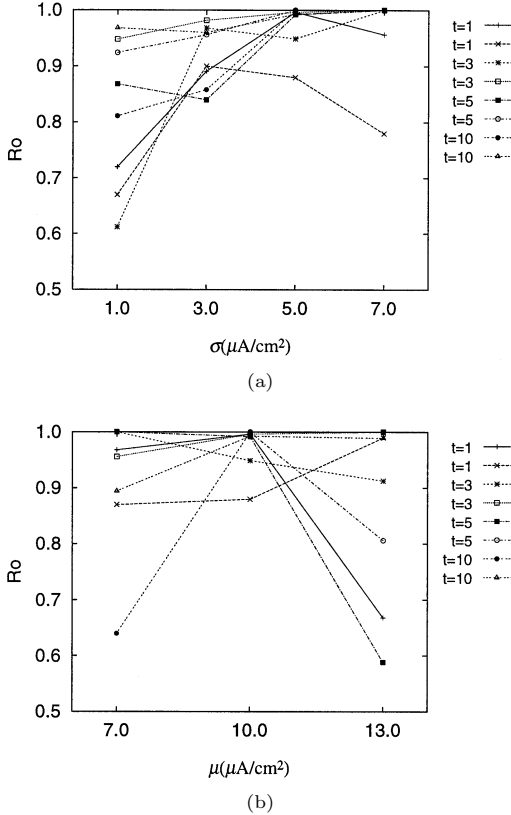


図 6  $R_o$  の変化 . (a)  $\sigma_s$  に対する  $R_o$  の変化 .  $\mu_s = 10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $\tau_s = 1 \sim 10 \text{ms}$  で固定している . (b)  $\mu_s$  に対する  $R_o$  の変化 .  $\sigma_s = 5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ ,  $\tau_s = 1 \sim 10 \text{ms}$  で固定している .  
Fig. 6 Reliability  $R_o$  of spike timing in a model of Hodgkin-Huxley .

止膜電位状態での面抵抗  $R_m$  は漏れ電流コンダクタンス  $\bar{g}_l = 0.3 \text{mS}/\text{cm}^2$  より  $R_m = 3333 \Omega\text{cm}^2$  であるから、電位としては  $33.3 \text{mV}$  に相当すると推定できる . したがって、平均値が  $33.3 \text{mV}$  ぐらいの入力に変動が加わっているときに再現性を高くするといえる . 一方、Mainen ら [11] の実験では抵抗値が  $222 \text{M}\Omega$  と記述されているので、 $150 \text{pA}$  が  $33 \text{mV}$  に相当し、再現性が高い平均値の値であるといえる .

発火タイミングの再現性を満たす入力条件は平均値  $\mu_s$  が  $10 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  付近、時定数  $\tau_s$  が  $1 \sim 5 \text{ms}$  程度、標準偏差  $\sigma_s$  は一般に大きい方がよいが他の変数との間に最適な組合せが存在する場合があるということになる .

#### 4. 解 析

入力電流の波形の違いによって発火タイミングの再現性に差が生じた原因を解析的に検討し、ノイズによらずに発火タイミングに再現性を示す入力電流の条件を求める .

##### 4.1 定常電流に対する発火タイミング

定常電流で発火時刻がずれていく理由を考える . ノイズが  $\Delta V_{m1}$ ,  $\Delta V_{m2}$  である試行を試行 1, 2 とする . 試行 1 において定常電流  $I_{ext}$  が与えられているときの Hodgkin-Huxley の方程式は、

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_{ext} - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_l (V - V_l - \Delta V_{m1}) \quad (16)$$

となる . 漏れ電流のコンダクタンス  $\bar{g}_l$  及び静止膜電位の差  $\Delta V_{m1}$  は試行中一定なので、定常電流  $I_1$  を、

$$I_1 = I_{ext} + \bar{g}_l \Delta V_{m1} \quad (17)$$

とすると、式 (16) は、

$$C_m \frac{dV}{dt} = I_1 - \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V - V_K) - \bar{g}_l (V - V_l) \quad (18)$$

と書くことができる . すなわち試行 1 の応答は定常電流  $I_1$  を受ける場合の応答である . 同様に試行 2 で受け取る定常電流  $I_2$  を  $I_2 = I_{ext} + \bar{g}_l \Delta V_{m2}$  と記すと、定常電流に対する試行間の発火タイミングの比較はノイズの値だけ異なる定常電流  $I_1, I_2$  に対する細胞応答を比較していることになる .

しきい値と膜電位の最小値との差を  $\Delta V_T$  とすると、その最小値から発火までに必要な時間  $\Delta t_1$  は式 (18) より、

$$\Delta t_1 = -\frac{C_m}{A} \ln \frac{B/A - \Delta V_T}{B/A} \quad (19)$$

$$A = \bar{g}_{Na} m^3 h + \bar{g}_K n^4 + \bar{g}_l$$

$$B = I_1 + \bar{g}_{Na} m^3 h V_{Na} + \bar{g}_K n^4 V_K + \bar{g}_l V_l$$

と書ける . 外部から定常電流  $I_{ext}$  を与えた場合、ノイズが  $\Delta V_{m1}$  である細胞は上記の時間  $\Delta t_1$  後に発火し、その後すぐに膜電位は再び単調増加を始め、しきい値に達するとスパイクを発生させるということを単純に繰り返す . 同様に試行 2 での発火に要する時間

を  $\Delta t_2$  とおくと、1 スpikeで生じる発火時刻の差は  $\Delta t_1 - \Delta t_2$  となる。これを  $\delta t$  とおくと図 7 のように発火時刻の若干のずれが  $2\delta t, 3\delta t, \dots$  と蓄積していき、発火タイミングは時間の経過とともに大きくずれていくことになる。

解析結果式 (19) は導出できたが、生体において意味のある程度の量の発火時刻のずれが生じるかを以下に数値計算する。式 (19) にシミュレーションに用いた値及び静止膜電位ノイズが 0 のときのパラメータ定常値  $m = 0.042, h = 0.608, n = 0.315$  はしきい値以下ではあまり変化しないとして近似して代入し、例えば  $\Delta V_T = 10 \text{ mV}$  としてノイズが  $-1.7 \text{ mV}$  と  $1.7 \text{ mV}$  の場合の 10 スpike後の発火時刻の差を求めると  $3.53 \text{ ms}$  となり、シミュレーション結果 (図 4 (a)) とかなりよい一致を示した。

以上のように、定常電流に対して発火タイミングに再現性がないのはノイズによって生じた微小な発火時刻の差が蓄積していくからである。

#### 4.2 変動電流に対する発火タイミング

変動電流に対して発火時刻のずれが蓄積しない、すなわち確実性  $R$  が高くなる理由について考える。

ノイズが  $\Delta V_m$  であり、かつ変動電流  $I(t)$  を受ける神経細胞の Hodgkin-Huxley の方程式は、

$$C_m \frac{dV}{dt} = I(t) - \overline{g_{Na}} m^3 h (V - V_{Na}) - \overline{g_K} n^4 (V - V_K) - \overline{g_l} (V - V_l - \Delta V_m) \quad (20)$$

$$= I(t, \Delta V_m) - \overline{g_{Na}} m^3 h (V - V_{Na}) - \overline{g_K} n^4 (V - V_K) - \overline{g_l} (V - V_l) \quad (21)$$

と書ける。ここで、 $I(t, \Delta V_m) = I(t) + \overline{g_l} \Delta V_m$  であ

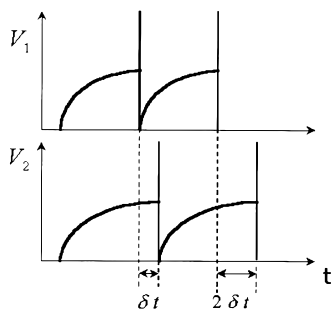


図 7 定常電流に対する発火時刻のずれ

Fig. 7 A gap of spike timing in the case of constant current input.

る。第 1 項  $I(t)$  はすべての試行で同一の変動電流であり、第 2 項  $\overline{g_l} \Delta V_m$  は試行ごとに異なるノイズ項である。ある時刻  $t^*$  において式 (20) の右辺が 0 となるような膜電位を  $V^*$  とすると、

$$I(t^*, \Delta V_m) + \overline{g_{Na}} m^3 h V_{Na} + \overline{g_K} n^4 V_K + \overline{g_l} V_l = (\overline{g_{Na}} m^3 h + \overline{g_K} n^4 + \overline{g_l}) V^* \quad (22)$$

と書け、式 (20) は、

$$C_m \frac{dV}{dt} = (\overline{g_{Na}} m^3 h + \overline{g_K} n^4 + \overline{g_l}) (V^* - V) \quad (23)$$

となる。 $V^*$  の値は入力電流値が時刻  $t^*$  での入力値  $I(t^*)$  に固定されたときの膜電位  $V$  の収束値である。膜電位の変化率  $dV/dt$  は  $V^*$  と  $V$  の差に比例し、係数  $(\overline{g_{Na}} m^3 h + \overline{g_K} n^4 + \overline{g_l}) / C_m$  は常に正である。よって、膜電位  $V$  は電位  $V^*$  に近づくように変化する。また、しきい値下では式 (22) により  $V^*$  は入力電流の変化に合わせて変動する。これらより、しきい値下では  $V$  は変動電流の波形を追従するような変化をする。

$V^*$  がしきい値以下であるような時間が長く続くと、膜電位は  $V^*$  に近づく。 $V^*$  は試行間でノイズ  $\Delta V_m$  の差だけ微小に異なるが、図 8 (a) に示すように二つの試行間の対応する時刻で膜電位  $V_1$  と  $V_2$  に大きな差があっても時間とともにその差は小さくなる。その

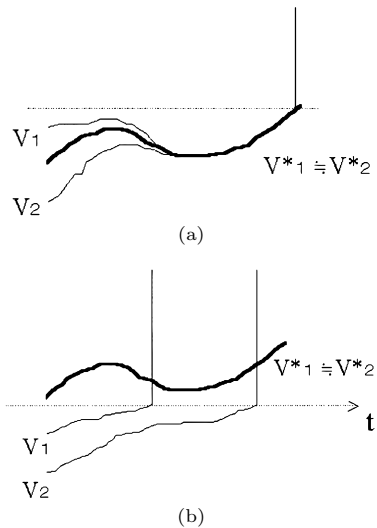


図 8 変動電流に対する膜電位の変化。  $V_1, V_2$  は試行 1, 2 での膜電位、 $V_1^*, V_2^*$  は各試行での目標電位  $V^*$  を示す。破線は発火のしきい値を示す。

Fig. 8 A change of the membrane potential in the case of fluctuating current input.

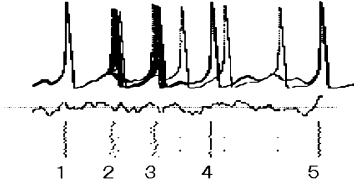


図9 変動電流における確実性  $R$ , 時間精度  $P$  の消失. 破線は発火のしきい値を示す.

Fig. 9 Disappearance of reliability and precision in the case of fluctuating current input.

後入力電流が増加して膜電位がしきい値を超えたとほぼ同じタイミングで発火することになる. 一方,  $V^*$  がしきい値より高今まで発火すると図 8(b) のように  $V_1$  と  $V_2$  は互いに近づく前にしきい値に到り発火タイミングはそろわない. 図 9 にシミュレーションにおけるこれらの例を示す. 2 番目のイベントではなだらかな入力電流に対し発火しているため発火時刻が乱れる. その後も  $V^*$  がしきい値下になる期間が十分に続かないため 3 番目のスパイクでも発火時刻のずれが蓄積される. 入力電流はその後大きく減少し  $V^*$  がしきい値下の値を十分長くとった後に急激に増加する. よって, 4, 5 番目のイベントでは発火時刻はそろう.

変動電流の標準偏差  $\sigma_s$  が小さい場合は入力電流の波形は定常電流のそれと近くなる. 実験において変動電流の平均値  $\mu_s$  は定常電流の値に等しく, かつ定常電流の場合に発火するようにしきい値より大きくしている.  $V^*$  の値はほとんどしきい値以下になることがない. すなわち  $V^*$  がしきい値以下となつて膜電位の差を縮めることがない. よって, 定常電流の場合と同様に発火時刻のずれが蓄積される. その結果図 5(a) と図 6(a) にあるように  $\sigma_s$  が小さいとき確実性が低くなる.  $\sigma_s$  が増加すると変動電流の波形の谷が大きくなり,  $V^*$  がしきい値以下になることがある. ここで膜電位  $V$  が  $V^*$  に近づくとその直前までの発火時刻のずれが打ち消され, 発火時刻がそろって確実性の値は大きくなる.  $\sigma_s$  が大きいときに確実性がさがる場合があるのは (図 6(a)) 入力波形の大きな谷の途中にある小さなピーク群の中で神経細胞を発火させることができるほどの大きさのものがある場合である. この小さなピーク値に対しノイズ  $\Delta V_m$  の大小によって神経細胞が発火したりしなかったりすると, たまたま発火したときのスパイクが孤立する場合があり, 確実性が下がることもある.

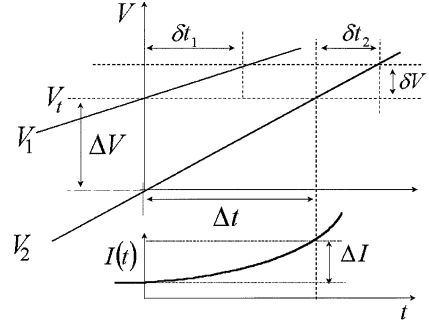


図 10 変動電流に対する微小な膜電位の変化

Fig. 10 A little change of the membrane potential in the case of fluctuating current input.

次に, 時間精度  $P$  について膜電位の微小な変化を考える. ノイズが  $\Delta V_{m1}$ ,  $\Delta V_{m2}$  である試行を試行 1, 2 とする. ある時刻  $t_0$  での試行 1 の膜電位を  $V_t$ , 試行 2 の膜電位を  $V_t - \Delta V$  とする. ここで  $\Delta V > 0$  としても一般性を失わない. 試行 2 の膜電位が差  $\Delta V$  だけ上昇するのに必要な時間を  $\Delta t$  とする (図 10). また, この間に生じた入力電流の変化量を  $\Delta I$  とする. しきい値下での微小変化を考え, 各イオン電流のコンダクタンスの変化量は小さいとして無視すると, 各試行の膜電位  $V_t$  における Hodgkin-Huxley の方程式は,

$$C_m \frac{dV_1}{dt} = G(V_t, t_0) + \bar{g}_l \Delta V_{m1} \quad (24)$$

$$C_m \frac{dV_2}{dt} = G(V_t, t_0) + \bar{g}_l \Delta V_{m2} + \Delta I \quad (25)$$

と近似できる. ここで  $G(V_t, t_0)$  は,

$$G(V_t, t_0) = I(t_0) - \bar{g}_{Na} m^3 h (V_t - V_{Na}) - \bar{g}_K n^4 (V_t - V_K) - \bar{g}_l (V_t - V_l) \quad (26)$$

である. ここから更に微小電位  $\delta V$  だけ膜電位が上昇するのに必要な各試行の微小時間  $\delta t_1$ ,  $\delta t_2$  の比は, 式 (24), (25) より,

$$C_m \frac{\delta V}{\delta t_1} = G(V_t, t_0) + \bar{g}_l \Delta V_{m1} \quad (27)$$

$$C_m \frac{\delta V}{\delta t_2} = G(V_t, t_0) + \bar{g}_l \Delta V_{m2} + \Delta I \quad (28)$$

$$\frac{\delta t_2}{\delta t_1} = \frac{G(V_t, t_0) + \bar{g}_l \Delta V_{m1}}{G(V_t, t_0) + \bar{g}_l \Delta V_{m2} + \Delta I} \quad (29)$$

となる.

$\Delta t$  の間に生じた入力電流の変化量  $\Delta I$  がノイズの差よりも大きくなるとき, つまり  $\Delta I > \bar{g}_l (\Delta V_{m1} -$



$\Delta V_{m2}$ ) のときは, 式 (29) は,

$$\frac{\delta t_2}{\delta t_1} < 1 \quad (30)$$

となる。膜電位が低かった試行 2 の方が同じ膜電位から同じ微小電位だけ増加するのに必要な時間が短くなるので, 発火時刻の差は縮まる。 $\Delta I$  が大きいということは, 入力電流が時間の経過とともに急激に増加するということである。変動電流の標準偏差  $\sigma_s$  が一定であるとき, 入力電流の急な増加はスムージングの時定数  $\tau_s$  が小さいときに生じる。よって,  $\tau_s$  が小さいほど試行間での発火時刻の差はより小さくなり, 図 5 (b) にあるように時間精度  $P$  が小さくなる。時定数  $\tau$  が極めて小さいときに時間精度  $P$  が大きくなる場合があったのは, 以下のように考えられる。時定数  $\tau$  が小さいと入力電流の増加時間が短くなる。ノイズによる発火時刻の差よりも先に入力の増加期間が終わったとき,  $\Delta I$  は負となる。このとき,  $\overline{g} \Delta V_{m1} > \overline{g} \Delta V_{m2} + \Delta I$  となるほど  $\Delta I$  が小さければ式 (29) より,  $\delta t_2 > \delta t_1$  となり, 発火時刻の差は広がってしまう。したがって,  $\tau_s$  が極端に小さい場合にも図 5 (b) にあるように時間精度  $P$  が大きくなることがある。

## 5. 考 察

上記の解析から, 神経細胞は変動入力電流のもつ性質のうちで次のような条件が満たされたときに発火タイミングに再現性をもつことがわかった。

- $V^*$  がしきい値下となるような入力値の小さい時間が膜電位が  $V^*$  に近づくのに要する時間より長い。
- 入力が時間とともに急激に増加し, その増加期間はノイズの差による発火時刻のずれより小さくなるほど短くない。

このような入力条件を満たす生体内の入力について考える。生体内では神経細胞は絶えず様々な入力を受けており, 入力の平均値が高く  $V^*$  がしきい値下になりにくい状態にある。膜電位をしきい値下の電位に下げることが可能にする入力の一つは抑制性細胞からの入力である。抑制性細胞は側枝の結合する付近の細胞を一齐に抑制し, その細胞集団の細胞の膜電位をしきい値下に下げる。そのため続いて入る興奮性入力によって細胞群を同時に発火させることができる。また, 細胞体付近のシナプス入力の時定数は 3 ms 程度と小さいのでこの入力による発火タイミングはそろう傾向

にある。樹状突起先端のシナプスや代謝型受容体からの入力は緩やかなので, 発火タイミングをそろえる効果は少ない。これらから, ノイズの多い生体内で発火タイミングに再現性を示す入力として抑制性入力直後の細胞体に近い位置への興奮性の同時入力を考えることができる。大脳皮質の V 層にある錐体細胞へは細胞体付近にシナプスを作る II/III 層の興奮性細胞と IV 層の抑制性細胞があり, これらは下位領野からの共通の入力を受けている。よって, 下位領野からの同時入力に対しては V 層の錐体細胞は発火タイミングに再現性をもち, これによって情報を伝達できる可能性がある。

## 6. む す び

各試行の静止膜電位の初期値の差を Hodgkin-Huxley の方程式に加えることで, 定常電流に対して発火時刻に再現性がなく変動電流に対して再現性があるという Mainen と Sejnowski の実験を定性的に再現できることを示した。定量的な議論には低頻度で発火する Morris-Lecar の式 [19] の細胞モデルを用い, 生理実験と同程度の発火頻度で発火時刻のずれも同程度となるという初期結果を得ている。細胞モデルは Hodgkin-Huxley の方程式と定性的には同じ性質をもつので本論文で求めた再現性を示す入力の条件が成立する。

ノイズとしてはイオンチャネルやイオンポンプの活性, 細胞内外のイオン及び神経調節物質の濃度, 自然発火によるスパイクやシナプス効率などがある。本研究で用いた静止膜電位の差はイオン濃度やイオンポンプの活性などを反映していると考えられる。本研究の解析はこれらの生体内でのノイズが緩やかか, 変動が小さい入力電流と近似できる場合の再現性を示した。

今後の課題としては, 脳を模擬したネットワーク上での様々なノイズに対する下位領野からの入力に対する再現性の解析及び情報の違いによる異なるスパイク列の生成と記憶などがある。

謝辞 本研究は未来開拓学術研究推進事業, 文部省科学研究費特定領域研究 10164215, 栢森情報科学振興財団の援助のもとに行われた。

## 文 献

- [1] D. Ferster and B. Jagadeesh, "EPSP-IPSP interactions in cat visual cortex studied with *in vivo* whole-cell patch recording," J. Neurosci., vol.12, pp.1262-1274, 1992.
- [2] H. Noda and W.R. ADEY, "Firing variability in

- cat association cortex during sleep and wakefulness,” *Brain Research*, vol.18, pp.513–526, 1970.
- [3] M.N. Shadlen and W.T. Newsome, “Noise, neural codes and cortical organization,” *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol.4, pp.569–579, 1994.
- [4] R.R. de Ruyter van Steveninck and W. Bialek, “Real-time performance of a movement-sensitive neuron in the blowfly visual system: Coding and information transfer in short spike sequences,” *Proc. R. Soc. Lond.*, vol.B 234, pp.379–414, 1988.
- [5] M.J. Berry, D.K. Warland, and M.Meister, “The structure and precision of retinal spike trains,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol.94, pp.5411–5416, 1997.
- [6] R.M. Arthur, R.R. Pfeiffer, and N.Suga, “Properties of ‘two-tone inhibition’ in primary auditory neurones,” *J. Physiol. (Lond.)*, vol.212, pp.593–609, 1971.
- [7] W. Singer and C.M. Gray, “Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol.18, pp.555–586, 1995.
- [8] M. Abeles, H. Bergman, E. Margalit, and E. Vaadia, “Spatiotemporal firing patterns in frontal cortex of behaving monkeys,” *J. Neurophysiol.*, vol.70, pp.1629–1638, 1993.
- [9] W.H. Calvin and C.F. Stevens, “Synaptic noise and other sources of randomness in motoneuron interspikeintervals,” *J. Neurophysiol.*, vol.31, pp.574–587, 1968.
- [10] R. Lestienne and B.L. Strehler, “Time structure and stimulus dependence of precisely replicating patterns present in monkey cortical neuronal spike trains,” *Brain Research*, vol.437, pp.214–238, 1987.
- [11] Z.F. Mainen and T.J. Sejnowski, “Reliability of spike timing in neocortical neurons,” *Science*, vol.268, pp.1503–1506, 1995.
- [12] L.G. Nowak, M.V. Sanchez-Vives, and D.A. McCormick, “Influence of low and high frequency inputs on spike timing in visual cortical neurons,” *Cerebral Cortex*, vol.7, pp.487–501, 1997.
- [13] E. Schneidman, B. Freedman, and I. Segev, “Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing,” *Neural Computation*, vol.10, pp.1679–1703, 1998.
- [14] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and excitation in nerve,” *J. Physiol. (Lond.)*, vol.117, pp.500–544, 1952.
- [15] A.C. Tang, A.M. Bartels, and T.J.J. Sejnowski, “Cholinergic modulation preserves spike timing under physiologically realistic fluctuating input,” *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol.9, pp.111–117, 1997.
- [16] J. Rinzel, “On repetitive activity in nerve,” *Fed. Proc.*, vol.37, pp.2793–2802, 1978.
- [17] J. Guckenheimer and I.S. Labouriau, “Bifurcation of the Hodgkin and Huxley equations: A new twist,” *Bull. Math. Biol.*, vol.55, pp.937–952, 1993.
- [18] T. Tsuda, S. Kaya, H. Funatsu, Y. Hayashi, and K. Taniguchi, “Fluorescein 5'-isothiocyanate-modified  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, at Lys-501 of the  $\alpha$ -chain, accepts ATP independent of pyridoxal 5'-diphospho-5'-adenosine modification at Lys-480,” *J. Biochem.*, vol.123, pp.169–174, 1998.
- [19] J. Rinzel and B. Ermentrout, “Analysis of neural excitability and oscillations,” in eds. C. Koch and I. Segev, *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks*, Computational Neuroscience, chapter 5, pp.135–169, MIT Press, 1989.

(平成 11 年 3 月 8 日受付, 7 月 5 日再受付)

#### 大出 訓史 (学生員)



平 9 上智大・理工・物理卒・平 11 東京工業大学大学院修士課程了。同年 NHK 入社。現在, NHK 放送技術局映像技術所属。ニューラルネット, 脳に興味をもつ。

#### 村越 一支 (正員)



平 3 千葉大・工・電気卒・平 5 同大学院修士課程(電子)了。平 9 同大学院自然科学研究科博士課程了。博士(工学)。同年, 東京工業大学大学院総合理工学研究科・知能システム科学・助手, 現在に至る。神経回路の情報処理の研究に従事。日本神経回路学会, 日本視覚学会, 日本認知科学会, 北米神経科学学会, 日本神経科学学会各会員。

#### 中村 清彦 (正員)



昭 52 京大・工・機械卒・昭 58 同大学院博士課程了。工博。昭 57~59 米国バージニア大留学。東京工業大学助手, 同大助教教授, 電気通信大学助教を経て, 現在, 東京工業大学大学院総合理工学研究科教授。脳における高速並列演算機構と強化学習機構の神経回路モデルの研究に従事。北米神経科学学会, 日本神経科学学会, 日本神経回路学会, 計測自動制御学会, システム制御情報学会各会員。