

連発刺激印加による振動抑制法に対する数理解析

上田 肇一（富山大学学術研究部理学系）

池田 昭夫（京都大学医学部）

松橋 眞生（京都大学医学部）

1 はじめに

ニューロンの異常活動の原因として細胞外カリウム濃度の影響が指摘されている。Cressman らはグリアによるカリウムイオンの取り込み効率とニューロン活動の関係性に着目し、細胞外カリウム濃度を考慮した数理モデルを導出した [1]。数値実験により、グリアによる細胞外カリウムの取り込みが少なくなった場合には、細胞外カリウム濃度、及び細胞内ナトリウム濃度の周期振動が起きる観察され、細胞外カリウム濃度が上昇した際にニューロンの異常活動が観察されることが示された。Cressman らのモデルの典型的な解の振る舞いを図 1 に示す。実際、細胞外カリウム ($[K^+]_{out}$) と細胞内ナトリウム ($[Na^+]_{in}$) の周期振動が発生した場合には、細胞外カリウムが高い時間帯にてニューロンの異常発火も連動して発生する。この数値実験結果により、ニューロンの異常活動を抑制する方法として細胞外カリウム濃度の振動を消滅させることが有効であることが示唆される。著者らはこれまで Cressman らが提案したモデルに外力項を追加した方程式の数値実験を行い、交流刺激を加えることによって（時間平均が 0 であるにもかかわらず）カリウム振動及びそれに伴うニューロンの異常活動が消滅する現象を発見した [2]。ここでは、研究 [2] にて提案した交流刺激で残された課題を解決するの手法を提案する。

2 数理モデル

ここでは、以下の Cressman らが提案したモデルを用いて数値実験を行う。ただし、外部刺激に対応する I_{ext} が追加されている。

$$\begin{aligned}
 \tau \frac{d[\text{K}^+]_{\text{out}}}{dt} &= -0.33I_{\text{K}\infty} - 2\beta I_{\text{pump}} - I_{\text{glia}} - I_{\text{diff}}, \\
 \tau \frac{d[\text{Na}^+]_{\text{in}}}{dt} &= 0.33 \frac{I_{\text{Na}\infty}}{\beta} - 3I_{\text{pump}}, \\
 I_{\text{K}\infty} &= -\alpha_{\text{K}}(g_1 g_2 g_3 + g_{\text{K}}) + I_{\text{ext}}, \quad I_{\text{Na}\infty} = \alpha_{\text{Na}}(g_1 g_2 g_3 + g_{\text{Na}}), \\
 I_{\text{pump}} &= \left(\frac{\rho}{1.0 + \exp((25.0 - [\text{Na}]_{\text{in}})/3.0)} \right) \times \left(\frac{1.0}{1.0 + \exp(5.5 - [\text{K}]_{\text{out}})} \right), \\
 I_{\text{diff}} &= \varepsilon([\text{K}]_{\text{out}} - k_{\text{bath}}), \\
 I_{\text{glia}} &= \frac{G_{\text{glia}}}{1.0 + \exp((18 - [\text{K}]_{\text{out}})/2.5)},
 \end{aligned} \tag{1}$$

ここで、 $[\text{K}^+]_{\text{out}}$ は細胞外カリウム濃度、 $[\text{Na}^+]_{\text{in}}$ は細胞内ナトリウム濃度、 g_* はフィッティングにより定めた関数である。 g_* の詳細、及び数値実験で用いたパラメーター値は付録 A に記載する。

Cressman らの研究により、 $[\text{K}^+]_{\text{out}}$ の周期振動の発生は図 1 (右図) のような分岐構造で出現することが知られている。 ρ が十分小さい場合には周期振動が安定解として存在し、大きい場合には定常解が安定解として存在する。それらの中間領域 (図 1 右図の灰色領域) は双安定状態であり、初期値に応じて周期解または定常解が観察される。双安定領域のパラメータにて解軌道を $[\text{K}^+]_{\text{out}} - [\text{Na}^+]_{\text{in}}$ 空間で観察すると、安定周期解の内側に不安定周期解を挟む形で安定定常解が存在する*。したがって、双安定領域における ρ において $[\text{K}^+]_{\text{out}}$ の振動を消滅させるためには、外部刺激の印加によって、安定周期解から安定定常解へ遷移させることに対応する。

3 交流刺激印加によるカリウム振動の消去

細胞外カリウム濃度の周期振動を消滅させることを目的とした刺激印加方法について考察する。これまでの研究 [2] より、双安定領域においては適切な交流刺激印加により時間平均が 0 であってもカリウム振動を消去することができることを数値実験により示した。図 2 (左図) は

$$I_{\text{ext}}(t) = \begin{cases} A \sin(2\pi f_0 t) & t \in [T_1, T_2] \\ 0 & \text{その他} \end{cases} \tag{2}$$

とした時の数値実験結果である。確かに、振動消去に成功しているパラメーター領域が存在するが、失敗している領域も存在し改良の余地が残されていた。そこで、周波数を時間依存させること

* ただし、この模式図は数値シミュレーションから推測されるものであるため、厳密に存在するかどうかは現時点では明らかではないことに注意する。

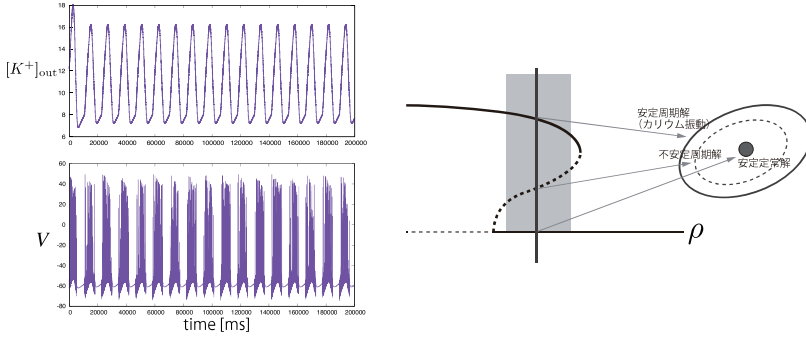


図1 $[K^+]_{\text{out}}$ 、及び V の時系列（左図）。分岐図の模式図（右図）。

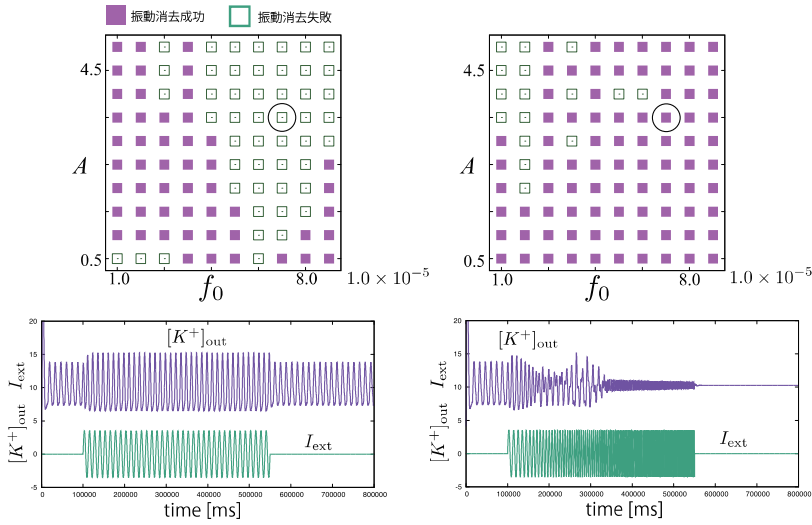


図2 刺激印加後の振動消去に関する相図（上図）。 V 、 I_{ext} の時系列（下図）。

により、消滅の失敗領域を減らす試みを行う。刺激関数を次のようにとる。

$$I_{\text{ext}}(t) = \begin{cases} A \sin(2\pi f_0(1 + k_f t)) & t \in [T_1, T_2] \\ 0 & \text{その他} \end{cases} \quad (3)$$

ただし、 $T_1 = 1.0 \times 10^5$ 、 $T_2 = 5.5 \times 10^5$ 、 $k_f = 4.0 \times 10^{-6}$ とする。図2（右図）に示すように、確かにカリウム振動の消滅領域は拡大することがあることを確認することができた。

この数理機構については解明されていない。今後、縮約理論を用いた詳細な数理解析を行うことによって解明できると期待している。

参考文献

- [1] Cressman, J. R., Ullah, G., Ziburkus, J., Schiff, S. J., and Barreto, E. (2009). The influence of sodium and potassium dynamics on excitability, seizures, and the stability of persistent states: I. Single neuron dynamics. *Journal of Computational Neuroscience*, 26(2), 159-170.
- [2] K. Ueda, A. Ikeda, M. Matsuhashi, in preparation.

付録 A 方程式の詳細

$$\begin{aligned}
 g_1 &= 420.0 \left(1 - A_1 (1 - B_1 \exp(-\mu_1 \text{Na}_{i/o}))^{0.3} \right), \\
 g_2 &= \exp(\sigma_2(1.0 - \lambda_2 \text{K}_{o/i}) / (1.94 + 1.98 \exp(-\mu_2 \text{Na}_{i/o}))), \\
 g_3 &= \left(\frac{1}{1 + \exp(\sigma_3(1.0 + \mu_3 \text{Na}_{i/o} - \lambda_3 \text{K}_{o/i}))} \right)^5 \times \left(\frac{1}{1 + \exp(\sigma_4(1.0 + \mu_4 \text{Na}_{i/o} - \lambda_4 \text{K}_{o/i}))} \right)^5, \\
 g_{\text{IK}} &= A_{\text{IK}} \exp(-\lambda_{\text{IK}} \text{K}_{o/i}), \quad g_{\text{INa}} = A_{\text{INa}}, \\
 \text{K}_{o/i} &= [\text{K}]_{\text{out}} / [\text{K}]_{\text{in}}, \quad \text{Na}_{i/o} = [\text{Na}]_{\text{in}} / [\text{Na}]_{\text{out}}, \\
 [\text{K}]_{\text{in}} &= 140 + (18 - [\text{Na}]_{\text{in}}), \quad [\text{Na}]_{\text{out}} = 144 - \beta([\text{Na}]_{\text{in}} - 18).
 \end{aligned} \tag{4}$$

方程式のパラメーターの値は次のように与える。 $\alpha_{\text{K}} = 0.94$, $\alpha_{\text{Na}} = 1.0$, $A_1 = 0.75$, $B_1 = 0.93$, $\mu_1 = 2.6$, $\lambda_2 = 7.41$, $\sigma_2 = 1.0$, $\mu_2 = 2.6$, $\sigma_3 = 35.7$, $\mu_3 = 1.94$, $\lambda_3 = 24.3$, $\sigma_4 = 0.88$, $\mu_4 = 1.48$, $\lambda_4 = 24.6$, and $A_{\text{INa}} = 1.5$, $A_{\text{IK}} = 2.6$, $\lambda_{\text{IK}} = 32.5$, $\beta = 7.0$, $G_{\text{glia}} = 20$, $\varepsilon = 1.2$, $k_{\text{bath}} = 10$.