

神経振動子の大量結合系における遅い同期振動について

恒木亮太郎[†] 土居 伸二[†]

[†] 京都大学大学院工学研究科電気工学専攻

〒 615-8510 京都市西京区京都大学桂

E-mail: {tneki716@rotary., doi@}kuee.kyoto-u.ac.jp

あらまし Hodgkin-Huxley (HH) 方程式は、神経細胞の活動電位発生ダイナミクスを表現する代表的な数理モデルである。HH 方程式を用いて、神経振動子の大量結合系が解析され、単一神経振動子の固有周期に比して非常に遅い同期振動や振動停止などの現象が示された。しかし、このような現象の発生機構はまだ明らかになっていない。本研究では、単一神経細胞モデルとして 3 次元の拡張 Bonhoeffer-van der Pol 方程式を用いて、大量結合した神経振動子集団の解析を行う。(単一神経振動子の固有周期に比して) 非常に遅い同期振動や振動停止などの興味深い現象が見られること、特に、速い振動子が遅い同期振動に寄与するという、一見矛盾した現象を示す。また、これらの現象の発生機構や生物リズム調節機構について議論する。

キーワード 大量結合系, 遅い同期振動, 神経振動子, 特異摂動系, ホップ分岐

On a slow phase-locked oscillation in globally coupled neuronal oscillators

Ryotaro TSUNEKI[†] and Shinji DOI[†]

[†] Department of Electrical Engineering, Graduate School of Engineering, Kyoto University

Kyotodaigaku-katsura Nishikyo-ku, Kyoto-shi, 615-8510 Japan

E-mail: {tneki716@rotary., doi@}kuee.kyoto-u.ac.jp

Abstract A population of neuronal oscillators globally coupled through a common buffer (a mean field) was analyzed using the Hodgkin-Huxley (HH) equations, which are famous as a single neuron model. In the system, it was observed that they oscillate in a phase-locked state very slowly compared with the inherent periods of each uncoupled neuronal oscillator or their firing are inhibited completely. However, the generation mechanism of these phenomena is not clear. In this study, a population of globally coupled neuronal oscillators is analyzed using the three dimensional Bonhoeffer-van der Pol equations, which are the simpler single neuron model than the HH equations. Similarly to the case of the HH equations, there are interesting phenomena such as very slow phase-locked oscillation (compared with the inherent periods of each uncoupled neuron oscillator) or the death of all oscillations. In particular, it may sound strange, but this slow phase-locked oscillation is caused by the existence of fast oscillators. We also analyze what interactions between neuronal oscillators generate this macroscopic biological rhythm.

Key words globally coupled system, slow phase-locked oscillation, neuronal oscillator, singular perturbation system, Hopf bifurcation

1. ま え が き

生体内には、心拍やサーカディアンリズム（概日リズム）などの様々な振動現象が存在する。多様な時間スケールを持つ振動子が相互作用することで、互いのリズムを調節して、マクロな生物リズムを生み出す。このような生物リズムは生命にとって重要な意味を持ち、生物リズムを解析することにより生命現象をより深く理解することができる。

各振動子が他のすべての振動子と相互作用するようなシステムのことを大量結合系という。このようなシステムの例としては、ホタルの周期的な集団発光や大観衆の同期的な拍手などがある [1]。本研究では、生物リズムの調節機構を調べるために、神経振動子の大量結合系を解析する。

ヤリイカの巨大軸索の実験に基づいて定式化された Hodgkin-Huxley (HH) 方程式 [2] は現象論的なモデルではあるが、神経細胞の電氣的興奮ダイナミクスを定量的に表現するモデルとし

て広く用いられている。4次元の非線形常微分方程式で記述される HH 方程式には、複数の時間スケールが存在し、特異振動系（緩和振動子、弛張振動子）としての性質を持つ。HH 方程式を用いて、神経振動子の大域結合系が解析され、（単一神経振動子の固有周期に比して）非常に遅い振動や振動の停止などの特異な現象が示された [3]。しかし、このような現象の発生機構はまだ明らかになっていない。

そこで、本研究では、より単純な神経細胞モデルである 3 次元の拡張 Bonhoeffer-van der Pol (BVP) 方程式 (FitzHugh-Nagumo (FHN) 方程式) [4], [5] を用いて、様々な固有周期の分布パターンに対して神経振動子の大域結合系を解析し、HH 方程式の場合と同様に特異な振動現象が見られることを示す。特に、（単一神経振動子の固有周期に比して）非常に遅い同期振動は速い振動子によって引き起こされるという興味深い事実を示す。また、これらの現象の発生機構について考察し、振動子間のどのような相互作用がマクロな生物リズムを調節しているのかを議論する。

2. 神経振動子の的大域結合系における振動現象

2.1 大域結合した拡張 Bonhoeffer-van der Pol 振動子

M 個の拡張 Bonhoeffer-van der Pol (BVP) 振動子が平均場または共通のバッファを通して大域結合したモデルを考える。これは以下のように定式化される [3], [6]。

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i - \frac{x_i^3}{3} - y_i - z_i + I_{\text{ext}} + D(w - x_i) \quad (1a)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \eta_i(x_i - ay_i) \quad (1b)$$

$$\frac{dz_i}{dt} = \varepsilon_i(x_i - bz_i), \quad \varepsilon_i \ll 1 \quad (1c)$$

$$\frac{dw}{dt} = \frac{D'}{M} \sum_{i=1}^M (x_i - w), \quad (i = 1, \dots, M) \quad (1d)$$

ここで、 x_i , y_i , z_i はそれぞれ i 番目の振動子の膜電位、回復変数、（遅い）回復変数、 w は平均場を表す変数である。 I_{ext} は外部から入力される電流を表す。また、 D と D' （以下では $D' \equiv D$ とする）は結合の強さを表す結合係数である。ただし、拡張 BVP 方程式は定性的な神経細胞モデルであり、これらの変数やパラメタはすべて無次元である。

式 (1) において、 $D = 0$ とすると、結合していない単独の拡張 BVP 方程式となる。この方程式は元の（2次元）BVP 方程式に遅い変数 z を導入したものである。このように複数の時間スケールを入れることにより、2次元のシステムにはなかったカオス解や非常に遅い振動などの興味深い現象が生じる [7]。

2.2 様々な固有周期の分布パターンにおける振動現象

$M = 10$ の場合を考える。また、 $a = 3.0$, $b = 1.0$, $\eta_i = 0.13$, $I_{\text{ext}} = -0.4$ とする。時定数の逆数 ε_i を振動子間で変えて、次のような 5 つの固有周期の分布パターンを考える。

パターン 1 $\varepsilon_i = 0.1 - 0.01(i - 1)$

パターン 2 $\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 0.1$, $\varepsilon_3 = \varepsilon_4 = \varepsilon_5 = 0.07$, $\varepsilon_6 = \varepsilon_7 = \varepsilon_8 = 0.04$, $\varepsilon_9 = \varepsilon_{10} = 0.01$

パターン 3 $\varepsilon_1 = \dots = \varepsilon_9 = 0.1$, $\varepsilon_{10} = 0.01$

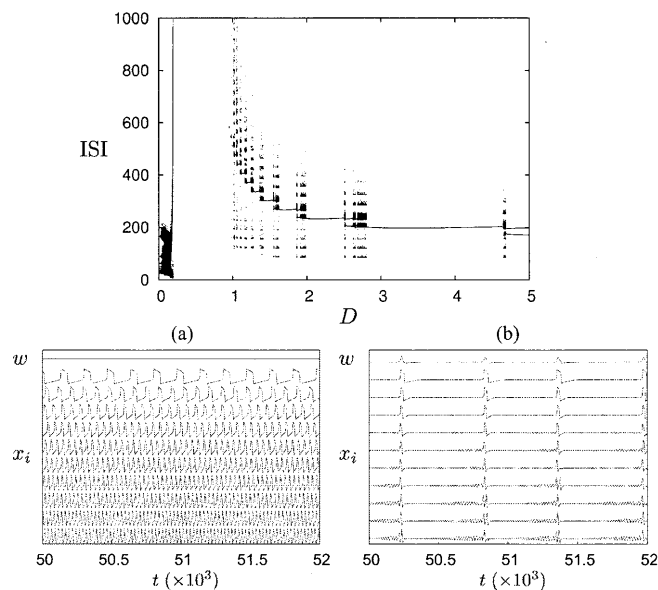


図 1 スパイク間隔 (ISI) と結合係数 D の関係と、(a) $D = 0.0$, (b) $D = 0.19$ のときの x_i 及び w の時間変化 (パターン 1)

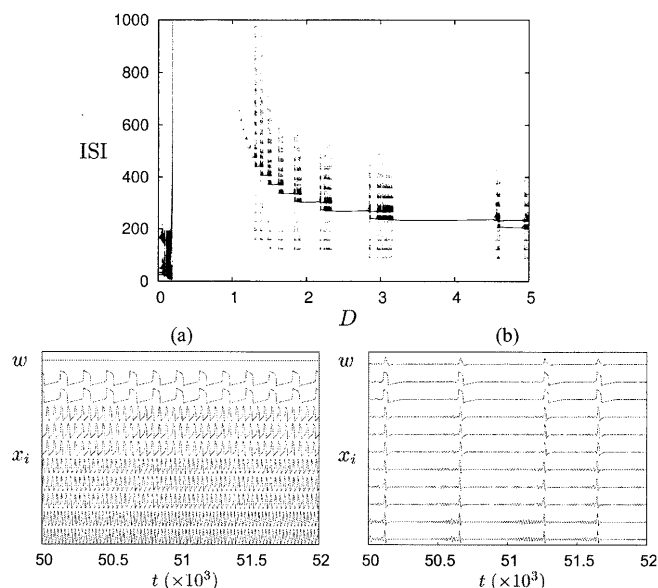


図 2 スパイク間隔 (ISI) と結合係数 D の関係と、(a) $D = 0.0$, (b) $D = 0.19$ のときの x_i 及び w の時間変化 (パターン 2)

パターン 4 $\varepsilon_1 = \dots = \varepsilon_5 = 0.1$, $\varepsilon_6 = \dots = \varepsilon_{10} = 0.01$

パターン 5 $\varepsilon_1 = 0.1$, $\varepsilon_2 = \dots = \varepsilon_{10} = 0.01$

このとき、各パターンの振動子の固有周期 ($D = 0$ のときの周期) は数十 ms から 百数十 ms となっている。それぞれのパターンについて、結合係数 D を変化させて定常状態でのスパイク間隔 (ISI) をプロットすると、図 1-5 のようになる。

まず、パターン 1 について考える。 $D = 0.0$ のときの x_i 及び w の時間変化を (下から $x_1, x_2, \dots, x_{10}, w$ の順に) 図 1(a) に示す。結合が弱いとき、各振動子は同期していないが、結合を強くしていくと同期するようになる ($D < 0.2$)。 $D = 0.2$ 付近でスパイク間隔が固有周期に比して急激に大きくなっている (図 1(b))。 $0.2 < D < 1.0$ では、各振動子の発火が阻害され、

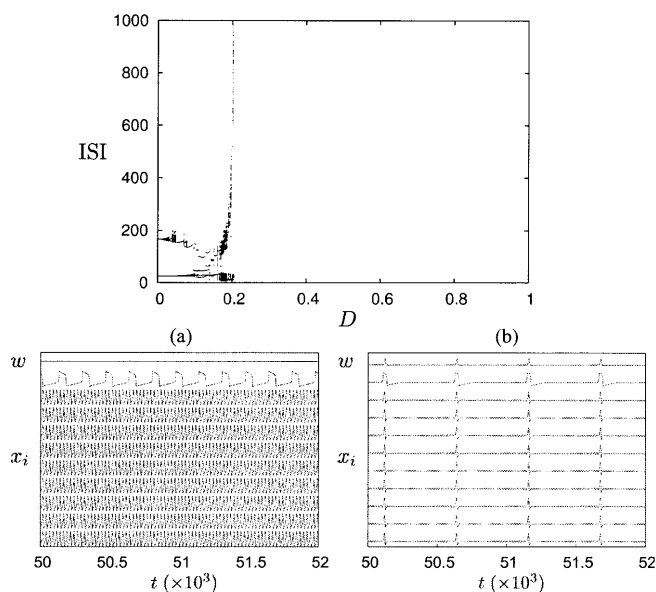


図3 スパイク間隔 (ISI) と結合係数 D の関係と, (a) $D = 0.0$, (b) $D = 0.2$ のときの x_i 及び w の時間変化 (パターン3)

振動が停止しており, 結合をさらに強くすると ($D > 1.0$), 再びスパイク間隔が比較的大きい同期振動が現れる. このとき, 各振動子は $1:1$ で位相同期している. 一般に, ホップ分岐から分岐した周期解の周期はそれほど大きくないため, ホモクリニック分岐などのような大域的分岐が起きていると考えられる.

パターン2の分岐図(図2)はパターン1の分岐構造に似ており, これらのダイナミクスはほとんど同じである. すなわち, $D = 0.0$ のときの x_i 及び w の時間変化は図2(a)のようになり, $D = 0.2$ 付近で遅い同期振動が起きる(図2(b)). その後, 振動は停止し ($0.2 < D < 1.0$), 結合をさらに強くすると ($D > 1.0$), 再びスパイク間隔が比較的大きい同期振動が現れる.

パターン3について考える. これは9個の速い振動子(時定数の逆数が0.1の振動子)と1個の遅い振動子(時定数の逆数が0.01の振動子)からなるシステムである. $D = 0.0$ のときの x_i 及び w の時間変化は図3(a)のようになる. 結合が弱いとき, 各振動子は同期していないが, 結合を強くしていくと同期するようになる ($D < 0.2$). $D = 0.2$ 付近で遅い同期振動が生じており(図3(b)), $D > 0.2$ では, 集団全体の振動が停止している.

速い振動子の個数を減らして, それぞれの振動子が5個ずつある場合(パターン4)を考える. $D = 0.0$ のときの x_i 及び w の時間変化を図4(a)に示す. この場合の分岐図はパターン3の分岐構造に似ており, $D = 0.2$ 付近でスパイク間隔が急激に大きくなり(図4(b)), その後振動が停止している ($D > 0.2$).

速い振動子の個数をさらに減らし, 速い振動子が1個しかない場合(パターン5)を考える. $D = 0.0$ のときの x_i 及び w の時間変化は図5(a)のようになる. D を変化させてもスパイク間隔はほとんど変化しておらず, 遅い同期振動は生じていない(図5(b)).

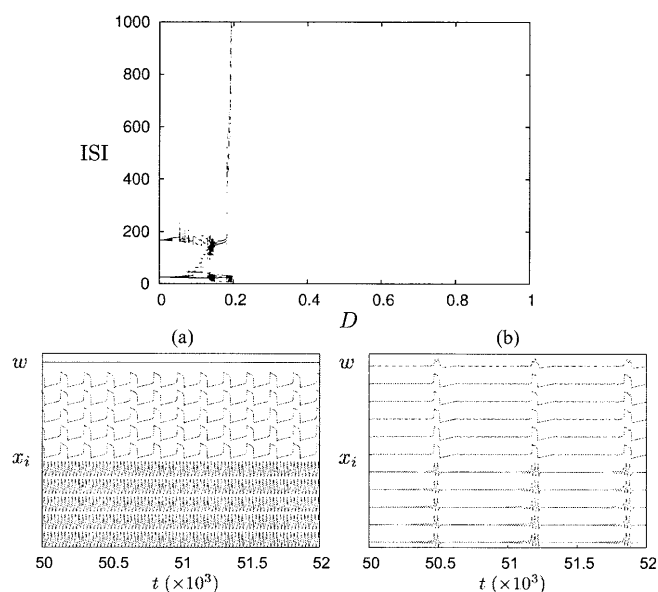


図4 スパイク間隔 (ISI) と結合係数 D の関係と, (a) $D = 0.0$, (b) $D = 0.19$ のときの x_i 及び w の時間変化 (パターン4)

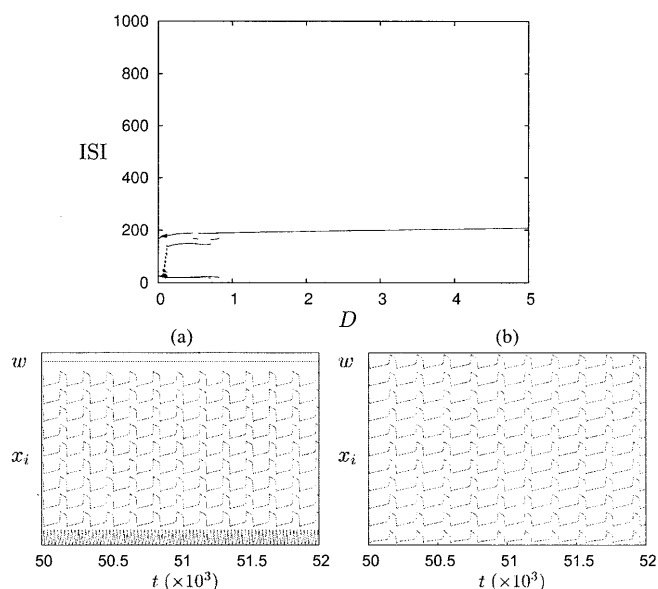


図5 スパイク間隔 (ISI) と結合係数 D の関係と, (a) $D = 0.0$, (b) $D = 2.0$ のときの x_i 及び w の時間変化 (パターン5)

以上のことから, (単一神経振動子の固有周期に比して) 非常に遅い同期振動や振動停止が生じるためには, 速い振動子の存在が重要であることが分かる. しかし, これが速い振動子の個数に依存するのか比率に依存して起きるのかは, 今までの考察からは何も言えない. 個数と比率のどちらに依存するのかを判別するために, 時定数の逆数が $\varepsilon_1 = 0.1$ と $\varepsilon_2 = 0.01$ の2つの振動子からなるシステムを考え, シミュレーションを行った. その結果を図6に示す. この場合の分岐図はパターン4の分岐構造とほとんど同じであり, $D = 0.0$ のときの x_i 及び w の時間変化は図6(a)のようになり, $D = 0.2$ 付近で遅い同期振動が起きている(図6(b)). このように, 速い振動子が1個の場合でも遅い同期振動が起きることから, 速い振動子の個数に依

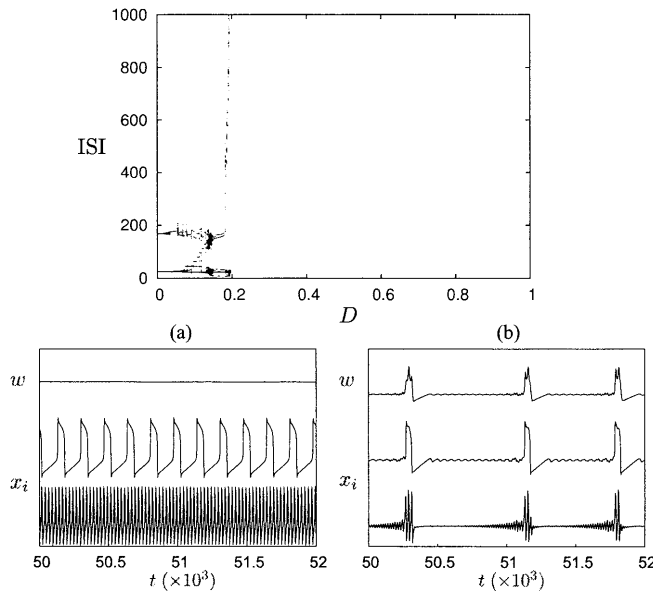


図6 スパイク間隔 (ISI) と結合係数 D の関係と, (a) $D = 0.0$, (b) $D = 0.19$ のときの x_i 及び w の時間変化 ($\varepsilon_1 = 0.1$, $\varepsilon_2 = 0.01$)

存して起きるのではなく, その比率に応じて生じる現象であると考えられる。

3. 平衡点の安定解析

図 1-4 から分かるように, 非常に遅い同期振動が発生する直後では, すべての振動が停止している (振動の停止には閾値に満たないような細かな振動も含まれる)。逆に, 図 5 から, 遅い同期振動が起きない場合, 振動が停止することはないことが分かる。閾値に満たないような細かな振動をする範囲を除けば, 振動が停止している領域では平衡点は安定である。したがって, 遅い同期振動と平衡点の安定性には何らかの関係があると予想される。そこで, 結合系の平衡点の安定解析を行い, 遅い同期振動の発生機構について考察する。

3.1 様々な固有周期の分布パターンに対する平衡点の安定性

各パラメータはこれまでと同じものを用いることとする。この場合, 単一の拡張 BVP 振動子の平衡点は唯一であり, それを $(x, y, z) = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ とする。このとき, 結合系は $(x_i, y_i, z_i, w) = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}, \bar{w})$ を平衡点として持つ。

固有周期の分布パターン 1-5 に対して, 結合系の平衡点 $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}, \bar{w})$ におけるヤコビ行列 (線形化行列) の固有多項式 $\Psi_1(\lambda), \dots, \Psi_5(\lambda)$ は以下ようになる。

$$\Psi_1(\lambda) = \det(H_1) \quad (2)$$

$$\Psi_2(\lambda) = \det(N_1) \cdot \{\det(N_4)\}^2 \cdot \{\det(N_7)\}^2 \cdot \det(N_{10}) \cdot \det(H_2) \quad (3)$$

$$\Psi_3(\lambda) = \{\det(N_1)\}^8 \cdot \det(H_3) \quad (4)$$

$$\Psi_4(\lambda) = \{\det(N_1)\}^4 \cdot \{\det(N_{10})\}^4 \cdot \det(H_4) \quad (5)$$

$$\Psi_5(\lambda) = \{\det(N_{10})\}^8 \cdot \det(H_5) \quad (6)$$

ただし,

$$\varepsilon_i = 0.1 - 0.01(i - 1) \quad (i = 1, \dots, 10) \quad (7)$$

$$N_i = \begin{pmatrix} 1 - \bar{x}^2 - D - \lambda & -1 & -1 \\ \eta & -a\eta - \lambda & 0 \\ \varepsilon_i & 0 & -\varepsilon_i b - \lambda \end{pmatrix} \quad (8)$$

$$d = \begin{pmatrix} D & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad (9)$$

$$H_1 = \begin{pmatrix} N_1 & \dots & O & d^T \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ O & \dots & N_{10} & d^T \\ d/10 & \dots & d/10 & -D - \lambda \end{pmatrix} \quad (10)$$

$$H_2 = \begin{pmatrix} N_1 & & O & d^T \\ & N_4 & & d^T \\ & & N_7 & d^T \\ O & & & N_{10} & d^T \\ 2d/10 & 3d/10 & 3d/10 & 2d/10 & -D - \lambda \end{pmatrix} \quad (11)$$

$$H_3 = \begin{pmatrix} N_1 & O & d^T \\ O & N_{10} & d^T \\ 9d/10 & d/10 & -D - \lambda \end{pmatrix} \quad (12)$$

$$H_4 = \begin{pmatrix} N_1 & O & d^T \\ O & N_{10} & d^T \\ 5d/10 & 5d/10 & -D - \lambda \end{pmatrix} \quad (13)$$

$$H_5 = \begin{pmatrix} N_1 & O & d^T \\ O & N_{10} & d^T \\ d/10 & 9d/10 & -D - \lambda \end{pmatrix} \quad (14)$$

である (ε_i は前章までのものと異なることに注意)。

まず, N_i について考える。 N_i の特性方程式は,

$$\lambda^3 + (a\eta + \bar{x}^2 - 1 + D + \varepsilon_i b)\lambda^2 + [\eta \{a(\bar{x}^2 - 1 + D) + 1\} + \varepsilon_i \{b(a\eta + \bar{x}^2 - 1 + D) + 1\}] \lambda + \varepsilon_i \eta \{a + b + ab(\bar{x}^2 - 1 + D)\} = 0 \quad (15)$$

となり, 左辺がフルビッツ多項式 (安定多項式) であるための必要十分条件は次のようになる。

$$(a\eta + \bar{x}^2 - 1 + D + \varepsilon_i b) \cdot [\eta \{a(\bar{x}^2 - 1 + D) + 1\} + \varepsilon_i \{b(a\eta + \bar{x}^2 - 1 + D) + 1\}] > \varepsilon_i \eta \{a + b + ab(\bar{x}^2 - 1 + D)\} \quad (16)$$

D は負の数としないことを考慮して, この不等式を満たす D の範囲を求めると, 表 1 のようになる。また, 各パターンに対して H_i の固有値の実部がすべて負となる D の範囲を表 2 に示す。なお, パターン 1-4 では, 安定領域の境界で固有値が共役な純虚数となる。

表 1 と表 2 から, 各パターンにおいて平衡点の安定性は N_i ではなく H_i によって決まることが分かる。また, パターン 1-4

表 1 N_i の固有値の安定性

ε_i (上から順に, $i = 1, 2, \dots, 10$)	N_i の固有値の安定領域
0.1	$D > 0.201$
0.09	$D > 0.203$
0.08	$D > 0.203$
0.07	$D > 0.202$
0.06	$D > 0.200$
0.05	$D > 0.197$
0.04	$D > 0.191$
0.03	$D > 0.182$
0.02	$D > 0.168$
0.01	$D > 0.145$

表 2 H_i の固有値の安定性

パターン	H_i の固有値の安定領域
パターン 1	$0.203 < D < 0.646$
パターン 2	$0.202 < D < 0.733$
パターン 3	$0.207 < D < 1.486$
パターン 4	$0.202 < D < 2.412$
パターン 5	なし

表 3 非常に遅い同期振動が終わる D の値

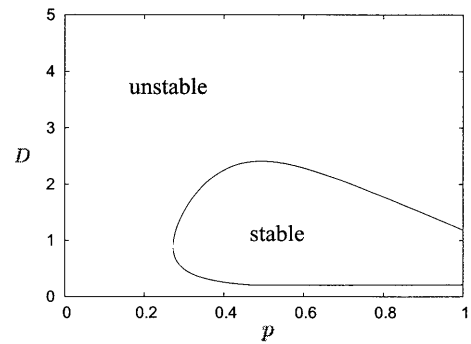
パターン	D
パターン 1	0.194
パターン 2	0.193
パターン 3	0.205
パターン 4	0.197
パターン 5	なし

では, 安定領域の境界で固有値が共役な純虚数となることから, ホップ分岐が起きている. 一方, パターン 5 では, D を変化させてもすべての固有値の実部の符号が負にならず, 安定性が変わらないことから, ホップ分岐は起きていない. 各パターンにおいて, 非常に遅い同期振動が終わる D の値をシミュレーションにより求め, 表 3 に示した. これより, 遅い同期振動はホップ分岐近傍で起きていることが分かる.

3.2 速い振動子の比率と非常に遅い同期振動の関係

$\varepsilon_1 = 0.1$ 及び $\varepsilon_{10} = 0.01$ の 2 種類の振動子だけからなるシステムを考え, その比率をそれぞれ $p, 1-p$ とする. パターン 3 では $p = 0.9$, パターン 4 では $p = 0.5$, パターン 5 では $p = 0.1$ となる. このとき, 平衡点 $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}, \bar{x})$ におけるヤコビ行列の固有多項式は次のようになる.

$$\Psi(\lambda) = \det \begin{pmatrix} N_1 & & & & & d^T \\ & \ddots & & & & \vdots \\ & & N_1 & & O & d^T \\ & & & N_{10} & & d^T \\ O & & & & \ddots & \vdots \\ & & & & & N_{10} & d^T \\ d & \cdots & d & d & \cdots & d & -D - \lambda \end{pmatrix}$$

図 7 (p, D) 平面における平衡点の安定領域

$$= \{\det(N_1)\}^{Mp-1} \cdot \{\det(N_{10})\}^{M(1-p)-1} \cdot \det(H) \quad (17)$$

ただし,

$$H = \begin{pmatrix} N_1 & O & d^T \\ O & N_{10} & d^T \\ pd & (1-p)d & -D - \lambda \end{pmatrix} \quad (18)$$

である.

速い振動子の占める割合 p や結合係数 D を変化させると, H の固有値の安定性がどのように変化するかを調べる. H の固有値の実部がすべて負となる p 及び D の範囲を (p, D) 平面にプロットすると, 図 7 のようになる. この図から分かるように, $p < 0.273$ のときは, D を変化させても平衡点は安定とならず, ホップ分岐も起きていない. したがって, 比率 p がこの範囲にあるときは, 結合係数 D を変えても非常に遅い同期振動は起こらないと考えられる.

4. あとがき

本研究では, 神経細胞モデルとして拡張 BVP 振動子を用いて, 様々な固有周期の分布パターンに対して神経振動子の全域結合系のダイナミクスを解析した. HH 方程式系と同様に, 非常に遅い同期振動や振動の停止などの特異な現象が見られた.

特に, 非常に遅い同期振動には速い振動子の存在が重要であることを示した. これは速い振動子の個数ではなく, その比率に依存して生じる現象である. 遅い同期振動が起きる直後では, すべての振動が停止し平衡点が安定になっていることから, 平衡点の安定性を解析することで, このような現象が起き得るような速い振動子の比率の限界値を求めた. また, 平衡点の安定解析により, 非常に遅い同期振動は(大域結合系の)ホップ分岐近傍で起きていることを示した.

様々な固有周期のパターンについて解析を行ったが, 図 1-4 から分かるように, 実は $0 < D < 0.2$ の範囲では, 分岐図の構造はほとんど同じである. したがって, 固有周期の分布パターンに応じて現象が敏感に変化した HH 方程式系に比べて, 拡張 BVP 方程式系のダイナミクスは単純であると言え, 理論的解析に向いていると考えられる.

今後の課題としては, 文献 [8], [9] にあるような縮約理論などを参考にして, 非常に遅い同期振動とホップ分岐の関係につい

て詳細に考察していくことが挙げられる。

謝辞 本研究の一部は、総合科学技術会議により制度設計された最先端研究開発支援プログラム（FIRST 合原最先端数理モデルプロジェクト）により、日本学術振興会を通して助成を受けた。また、科研費基盤研究 (C)(21500216) および栢森情報科学振興財団により助成を受けた。

文 献

- [1] A. Pikovsky, M. Rosenblum, J. Kurths: Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences, Cambridge University Press (2001) [徳田功訳: 同期理論の基礎と応用-数理科学, 化学, 生命科学から工学まで-, 丸善株式会社 (2009)]
- [2] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol.*, Vol.117, pp.500-544 (1952)
- [3] K. Sugimoto, Y. Nii, S. Doi, S. Kumagai: Frequency variability of neural rhythm in a small network of pacemaker neurons, *Proc. of AROB 7th '02*, pp.54-57 (2002)
- [4] R. FitzHugh: Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane, *Biophys. J.*, Vol.1, pp.445-466 (1961)
- [5] J. Nagumo, S. Arimoto, S. Yoshizawa: An active pulse transmission line simulating nerve axon, *Proc. IRE*, Vol.50, pp.2061-2070 (1962)
- [6] S. Doi, S. Sato: Regulation of differentiation in a population of cells interacting through a common pool, *J. Math. Biol.*, Vol.26, pp.435-454 (1988)
- [7] S. Doi, S. Kumagai: Generation of very slow neuronal rhythms and chaos near the Hopf bifurcation in single neuron models, *J. Comp. Neurosci.*, Vol.19, pp.325-356 (2005)
- [8] Y. Kuramoto: Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence, Springer (1984)
- [9] 蔵本由紀, 河村洋史: 同期現象の数理-位相記述によるアプローチ-, 培風館 (2010)