

Hodgkin - Huxley 方程式とその周辺

京大理 山口 昌哉

§0 はじめに

神経の興奮伝播の現象をダイナミカルに記述するためには多くの方法が提唱されている。この現象に限らず一般に生物学的な非定常の現象を記述して、その現象を説明するためには、数学特に偏微分方程式論はどのような役割りを果たすのか？ またその場合、数学の側は独目に現在まで進めてきた偏微分方程式研究の方法をそのまま適用するといえるのだろうか？ 変えるとすればどのようにその研究の方向を変えなければならぬのか？

上のような問いに対して、今までの偏微分方程式論研究に対する反省を含みながら答えた。

§1 Metaphor とその例

R. Rosen は生物学的な力学モデルについて、モデルという言葉よりむしろ Metaphor という言葉を提唱している。

それは次の3つの条件をみたすものである。

1°. 提言するべき力学的説明は、物理化学的な意味で組成の全く異なるいくつかの種類の現象を同時に説明するものである。

2°. 説明は global であって、その現象をそのはじめから終わりまで説明するものであること。

3°. その説明の *realization* として、個々の現象について物理化学的な組立てに基づいて説明 (モデル) として役立つ。

その最も簡単な例は N. Rashevsky による末梢神経の two factor model および M.A. Turing による形態形成についての model を説明することからはじめよう。

(1) 2 factor element theory.

2つの状態変数 x_1, x_2 の時間変化で定まる系があると考える。

それは1つのパラメータ S をとくことで次のように記述される。
 (x_1 は excitation とはたうし、 x_2 は inhibition と (relax) 弛緩的現象がある)

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = b_1 S(t) - \lambda_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = b_2 S(t) - \lambda_2 x_2 \end{cases} \quad b_1, b_2, \lambda_1, \lambda_2 > 0$$

ここで、 $S(t)$ は外部から与えられた刺激であるとして、

$$S(t) = S_0 \quad 0 \leq t \leq T$$

$$S(t) = 0 \quad t > T$$

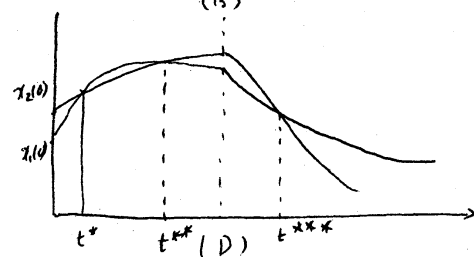
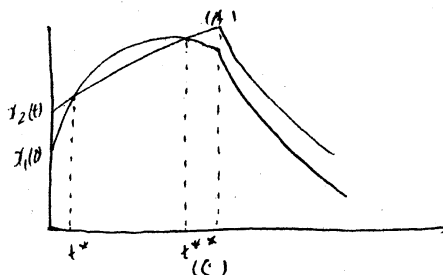
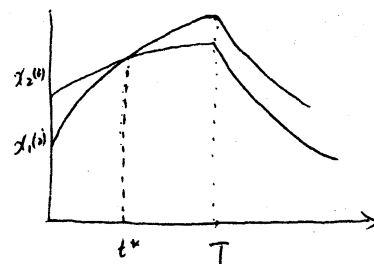
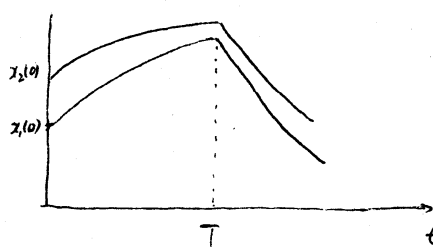
を決定する。一方 x_1, x_2 - 平面上で $x_2 \leq x_1$ なる領域と $x_2 > x_1$ なる領域とを区別し、前者の特性函数を $Y(x_1, x_2)$ とする。そして状態変数 (x_1, x_2) が上の領域 $x_2 \leq x_1$ のとき firing であるといふ、(その場合 $Y(x_1, x_2) = 1$) 更に下の領域にあるとき not firing といふ ($Y(x_1, x_2) = 0$)。この Y は観測で得る量であるとする。

上の微分方程式の解は初期値 $x_1(0), x_2(0)$ に依り、次の二つに簡単に与えられる。

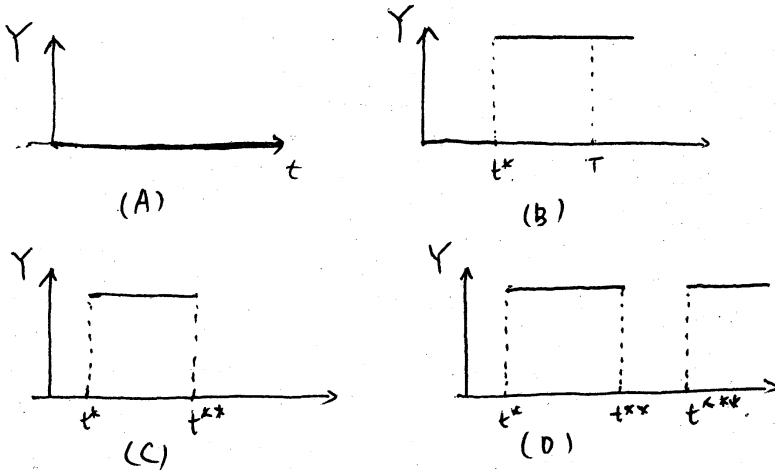
$$(2) \quad \begin{cases} x_1(t) = x_1(0)e^{-\lambda_1 t} + \frac{b_1 S_0}{\lambda_1} (1 - e^{-\lambda_1 t}) \\ x_2(t) = x_2(0)e^{-\lambda_2 t} + \frac{b_2 S_0}{\lambda_2} (1 - e^{-\lambda_2 t}) \end{cases} \quad 0 \leq t \leq T.$$

$$\text{よって} \quad x_1(t) = x_1(T)e^{-\lambda_1(t-T)}, \quad x_2(t) = x_2(T)e^{-\lambda_2(t-T)}$$

である。結局次のようないくつかの場合がある。



その他にもあるが、それより様子について、 $Y(x_1(t), x_2(t))$ なる t の函数 $Y(t)$ が下の図のようにある。



結局、 $S(t)$ といふ刺激の入力に応じて、 $Y(t)$ といふ応答といふ函数がある。 S_0 がある間値以下であればいつでも (A) で発火しない。これをシリーズにつなげたモデル：

$$(3) \quad \begin{cases} \frac{dx_v}{dt} = A_v Y(x_{v-1}, y_{v-1}) - \lambda_{v1} x_v \\ \frac{dy_v}{dt} = B_v Y(x_{v-1}, y_{v-1}) - \lambda_{v2} y_v \end{cases}$$

$$\lambda_{v1}, \lambda_{v2} > 0, \quad v=1, 2, \dots, \quad t=t^* \quad Y(x_0, y_0) = S(t).$$

と聞くと、 $v=1$ から次々とシリーズに繋がれた、2 factor element から、 S_0 が間値をこえれば、次々と発火してゆくことが記述される。

(2) Turing model

次は x, y がある細胞の形態を記述する 2 つの量^{*}があり

1つの細胞の状態は、2種類の化学反応と(2) (状態図)

$$(4) \begin{cases} \frac{dx}{dt} = ax + by + S_1 \\ \frac{dy}{dt} = cx + dy + S_2 \end{cases}$$

と(2)記述をまとめたとして、(4)の critical pt $\in (\bar{x}, \bar{y})$ としてそれが stable であるとして。2のようなものが2つ隣接したとき、 x, y という物質が濃度勾配に依って流

$$(5) \begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = ax_1 + by_1 + S_1 + D_1(x_2 - x_1) \\ \frac{dy_1}{dt} = cx_1 + dy_1 + S_2 + D_2(y_2 - y_1) \\ \frac{dx_2}{dt} = ax_2 + by_2 + S_1 + D_1(x_1 - x_2) \\ \frac{dy_2}{dt} = cx_2 + dy_2 + S_2 + D_2(y_1 - y_2) \end{cases}$$

れをとする、 x = の4象限の空間では $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{x}, \bar{y})$ という critical pt は、 D_1, D_2 のとり方によって不安定な特異点となり、たとえば、 $(\bar{x} + \varepsilon_1, \bar{y} + \varepsilon_2, \bar{x} - \varepsilon_1, \bar{y} - \varepsilon_2)$ というような点は2つの細胞の状態 $(\varepsilon_1, \varepsilon_2 > 0)$ がなつたとき、 x, y の大きい方への流れがつかえる場合がある。Turing が線調 (たのぼしのまがはら) とから、いくつかの細胞(全く同じ)がなるといって、polarization があることを示すところから、説明している。結局、 N 個の細胞がなるといえる場合には、隣接する2つと拡散があるとして、

$$(5') \quad \begin{cases} \frac{dx_r}{dt} = ax_r + by_r + S_1 + \mu(x_{r+1} - 2x_r + x_{r-1}) \\ \frac{dy_r}{dt} = cx_r + dy_r + S_2 + \nu(y_{r+1} - 2y_r + y_{r-1}) \end{cases}$$

$$r=1, 2, \dots, N.$$

という形を、形態形成のモデルに metaphor と (1=0

上の2つをまとめると、(5')には正則変換をほす $\tau = \tau$ は"よい"

$$(6) \quad \begin{cases} \frac{du_i}{dt} = \lambda_1 u_i + S_i(u_1, \dots, u_N, v_1, \dots, v_N, \alpha_i) \\ \frac{dv_i}{dt} = \lambda_2 v_i + T_i(u_1, \dots, u_N, v_1, \dots, v_N, \beta_i) \end{cases}$$

$$i=1, \dots, N$$

ここで α_i, β_i は"つねに" λ カをあらはすパラメーターとある。

特に、Rashevsky の 2factor element については

$$S_i = AY(u_{i-1}, v_{i-1}), \quad T_i = BY(u_{i-1}, v_{i-1})$$

であり、Turing については正則変換のためには

$$\begin{cases} S_i = \mu[a_{11}(u_{i+1} + u_{i-1} - 2u_i) + a_{12}(v_{i+1} + v_{i-1} - 2v_i)] \\ T_i = \nu[a_{21}(u_{i+1} + u_{i-1} - 2u_i) + a_{22}(v_{i+1} + v_{i-1} - 2v_i)] \end{cases}$$

とすれば(6)の特殊型であることがわかる。R. Rosen は(6)

の形を"一般に生きた反応拡散系"と稱し、"一般的な系"

味で多くの生物学的系をあらわす metaphor の一つであると

と(2)する。

§2. Non linear metaphor 特に B.V.P. model.

上の2つの例で, Turing のものは線型であり, Rashevsky のものも, piece wise linear である。Turing 自身も初めているように, 彼らモデルはもの経過とともにマイナスの値を x, y がとり得ることは, x, y が何らかの化学的物質の濃度をあらわすとすれば, むじゆんである。といって non-linear のモデルもつけ加えている。また Rashevsky のもので, x, y を observable な量であるという方針のもとで, 対応する model として, 有名な B.V.P. model が提議された。それは次の形である。

$$(7) \quad \begin{cases} \frac{dx}{dt} = -x + \varepsilon x - \frac{\varepsilon x^3}{3} + S(t) \\ \frac{dz}{dt} = kx - bz + A \end{cases}$$

ここで b と A は正の常数である。 $S(t)$ については (1) の場合と同じようにとることにする。 S_0 の大きさにより, (勿論 b, k, A の適当な条件のもとに,) (x, z) の第一象限中の実 P_0 (これは (7) の critical pt であるが) をめぐる小さい軌道か, あるいは P_0 をはなれた軌道と区別される。これによって fire したか又は firing となるかがまわり, 2 factor モデルと同じことがおこる。しかしこの場

念は、もつと realistic x , x は膜電位 v あり. observable v あり. しかし x の方は 2 factor element v の inhibitory 分量に對する non observable v あり. ことに ついて element と series について (3) と (4) のように, (又は (6))

$$(8) \quad \begin{cases} \frac{dx_i}{dt} = -x_i + \varepsilon x_i - \frac{\varepsilon x_i^3}{3} + \frac{C}{\gamma} (x_{i+1} - 2x_i + x_{i-1}) \\ \frac{dz}{dt} = kx_i - \theta z_i + A. \end{cases}$$

$i = 1, 2, \dots, N.$

又特に $i=0$ については

$$(8') \quad \begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = -x_0 + \varepsilon x_0 - \frac{\varepsilon x_0^3}{3} + S(t) \\ \frac{dz_0}{dt} = kx_0 - \theta z_0 + A \end{cases}$$

ただし, capacitance = 1 とおき置いた。

§3 Semi-linear partial differential equation. H-H 方程式.

今までの metaphor v , element & series について 1 つだけのは、これを連続的なものと考えれば、 $\Delta x \rightarrow 0$ とし、次のような形にまとめられる。((3) の x について)

$$(9) \quad \begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + d_1 \frac{\partial^2 u}{\partial s^2} \\ \frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) + d_2 \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} \end{cases}$$

(5)' に対応するものは Turing が述べている. 組織の場合の形態形成の metaphor であり, (8)(8') では $d_2 = 0$ であつて南雲氏の提唱されたゆわゆる Nagumo Model である. したがつて一般には $d_1 \neq d_2$ が意味があることに注意された (Turing もそうである. $d_1 = 0.5$, $d_2 = 4.5$ とつてゐる). 数学者は (9) のような形のものを semi-linear parabolic system とよんでゐる. component の数は 4 つになるが有名な Hodgkin-Huxley 方程式も (9) の一般化である.

$$(10) \quad \begin{cases} \frac{\partial u_1}{\partial t} = \frac{\partial^2 u_1}{\partial s^2} - K_1 u_1^4 (u_1 - K_2) - K_3 u_3^3 u_4 (u_1 - K_4) \\ \quad \quad \quad - K_5 (u_1 - K_6) \\ \frac{\partial u_i}{\partial t} = A_i(u_1)(1 - u_i) - B_i(u_1)u_i \\ c = 2, 3, 4 \end{cases}$$

u_1 : 膜電位. $K_1 \sim K_6$ 常數で $K_1 > 0$, $K_3 > 0$, $K_5 > 0$
 $K_2 > 0 > K_6 > K_4$

これまで述べたこととてわかるように, (10), (9) の項のうち最高階にのみ注目してまたのが従来の数学者の態度であり,

生物学として求められているのは、つねに $t \rightarrow \infty$ での解 $u_i(t, x)$ の"形"であり、その場合はむしろ微分のつかない項の方が(というより、微分の項と comparative で)重要なのである。

§4. Discretization. Mimura の方法

今までに述べて来た方程式系 (semi-linear system)

は、これを数値的に解いて見る = とが 意 呼がある。特に偏微分方程式については、その差分法は安定でなくてはならない。その点については、これらの方程式系は、他の生物

学的 metaphor にもあらわれないので、一般的な方法を三村昌泰が開発している。たとえば "H-H 方程式" は次の

ように差分化される。ここで $u^{n+1, j} = u((n+1)\Delta t, j\Delta k)$ である。

$$\begin{aligned} u_1^{n+1, j} = & \lambda u_1^{n, j+1} + (1-2\lambda) u_1^{n, j} + \lambda u_1^{n, j-1} \\ & - \Delta t f_1(u_1^{n, j}, u_2^{n, j}, u_3^{n, j}, u_4^{n, j}) \\ & - \Delta t \{ K_1 (u_2^{n, j})^4 + K_3 (u_3^{n, j})^3 u_4^{n, j} + K_5 \{ (u_1^{n+1, j}) - u_1^{n, j} \} \} \end{aligned}$$

$$u_i^{n+1, j} = u_i^{n, j} + \Delta t f_i(u_1^{n, j}, u_2^{n, j}, u_3^{n, j}, u_4^{n, j}) - \Delta t (A_i(u_1^{n, j}) + B_i(u_1^{n, j})) \times (u_i^{n+1, j} - u_i^{n, j}),$$

$i = 2, 3, 4$

$K_4 \leq u_1^0 \leq K_2$, $0 \leq u_i^0 \leq 1$ がこの差分法で保存される。

三村, 山口, 高橋. On a Certain Difference scheme for some semi-linear diffusion system.

Proc. Jap. Acad. Vol 47. No. 4. 1941.