

興奮・振動モデル —神経興奮現象と筋収縮現象に焦点をあてて—

京都大学基礎物理学研究所 非線形物理学部門 村瀬 雅 俊

A simple model is proposed to account for excitability and oscillation. Essential properties of the proposed model are discussed in the context of nonlinear dynamics. We explain how nerve-excitation and oscillatory contraction in muscle occur in terms of the model behavior.

Model/Nerve excitation/Muscle contraction/Oscillations/Phase plane/Nullcline

1. はじめに

今日、分子生物学の急速な進展により、様々な生命現象が遺伝子レベルから解明されはじめています。しかし、生命の本質的な理解は深まるどころか、逆にますます混沌としてきています。個別の生命現象を詳細に分析するばかりではなく、ときには、異なる生命現象を同一の基盤から捉え直す大胆な視点が必要ではないでしょうか。

本稿では、神経興奮現象と筋収縮現象という異なる生命現象を対象として、これらの現象に潜む興奮・振動機構を同一モデルによって捉えることを試みる。

2. 神経興奮現象

神経膜にしきい値以上の電流刺激を与えると、膜電位が鋭く脱分極したのちゆっくりともとの静止電位に回復する。この回復過程は、不応期にある。そのため、電流刺激を再び与えても、同様の活動電位を引き起こすことはない。このように、神経興奮現象は、しきい値や不応期を伴う一過性の活動電位として、特徴づけることができる。

この一見複雑に見える神経興奮現象を、異なる視点から解析したのがHodgkinとHuxleyである¹⁾。彼らは、膜電位をステップ的にある値に固定し、その時に見られる膜電流の時間変化を詳しく調べた。図1Aにその概略を示す。これらのグラフの特徴は、比較的速い時間スケールでピーク電流 I_p が発生し、その後ゆっくりと定常電流 I_s に緩和する点にある。このピーク電流 I_p と定常電流 I_s を、固定電位に対してプロットすると、膜特性が得られる。図1Bがその結果

である。2つの曲線は、それぞれの測定点を滑らかに結んで得られた電流-電圧関係である。この電流-電圧関係の特徴は、負性抵抗を示すN型特性関数 (I_p) から、オーム型抵抗を示す単調増加関数 (I_s) へ時間と共に変化する点である。

一見異なる2つの実験結果、すなわち電流刺激下で発生する活動電位と膜電位を固定して得られた電流-電圧関係は、実は同じ制御機構を反映しているはずである。ただ、その制御機構が異なる拘束条件の下で働くために、異なる現象として観察されているにすぎない。しかし、この2つの実験結果を直感的に結び付けて考えることは困難である。ここに来て、モデルを用いる有効性が生じてくる。

3. 神経興奮現象のモデル

3.1. BVP モデル

Hodgkin と Huxley は、膜電位固定法によって得ら

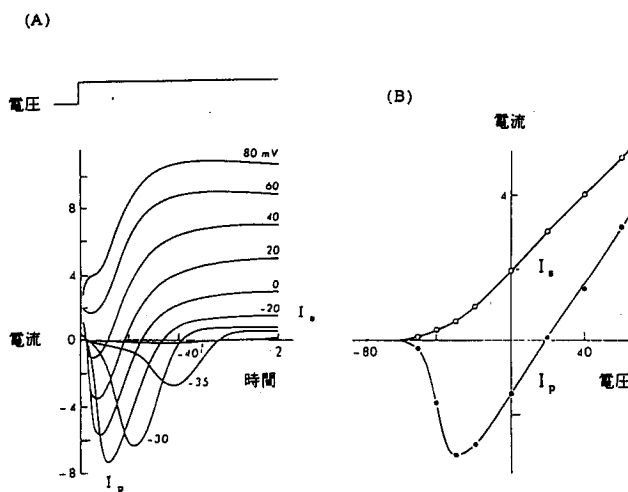


図1. 神経細胞の膜電位固定法に対する応答. A: 膜電流の時間変化. 各曲線の数値が固定電位を表す. B: 電流-電圧関係

A Model for Excitation and Oscillation

Masatoshi MURASE

Yukawa Institute for Theoretical Physics, Kyoto University

れた実験データを定量的に再現するために、4変数からなるモデル方程式を提出した¹⁾。このHodgkin-Huxleyモデルは、様々な実験を定量的に再現することは知られている。しかし、定性的に十分な議論ができるという理由で、ここではFitzHughによって提出されたBVPモデルを出発点にする²⁾。BVPモデルは、次のような2変数の微分方程式で記述される。

$$\epsilon \frac{dx}{dt} = x - x^3 + y + z \quad (1a)$$

$$\frac{dy}{dt} = -(x + a + by) \quad (1b)$$

ここで、 x は膜電位、 z は膜電流、 y は神経膜の活動状態を規定する変数に対応している。また、 a, b, ϵ は定数である。 ϵ は、極めて小さい値である。そのため、方程式(1a)と(1b)は、 x の速い変化と y の遅い変化を記述する。ここで、方程式(1a)は電流の釣り合いを表している。また、方程式(1b)は神経膜の緩和過程を表している。

3.2. BVPモデルの定常状態

図1に概略を示した膜電位固定法の実験結果を、モデルによって定性的に再現できることを示そう。まず、 x は早く変化し、 y はゆっくりと変化することに留意していただきたい。すると、膜電流がピーク値 I_p を示す時間スケールでは、方程式(1b)において y は変化しないと仮定できる。つまり、 $dy/dt = 0$ である。この定常解は、 $y = y_0$ (一定)として与えられる。この y の値を方程式(1a)に代入し、膜電位が固定されている条件($dx/dt = 0$)で、膜電流 z と膜電位 x の関係を導くことができる。これが、図2AのN型特性を持つ3次曲線(x)である。

次に、膜電流が定常値 I_s に達する時間スケールについて考察してみよう。この場合、時間が十分に経っているために、方程式(1b)で y は定常値に緩和していると仮定できる。そこで、 $dy/dt = 0$ の下で、方

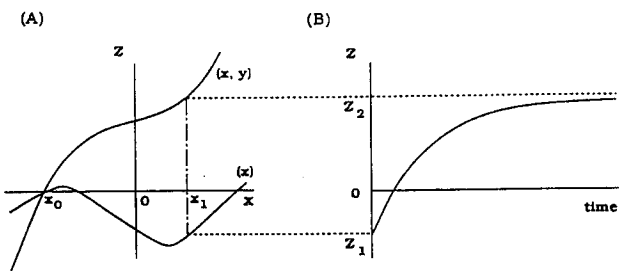


図2. BVPモデルの膜電位固定法に対する応答。A: 電流-電圧関係。B: 膜電流の時間変化。膜電位を x_1 に固定したときに、膜電流が z_1 から z_2 に変化する。

程式(1b)を解いて $y = -(x+a)/b$ を得る。これを、方程式(1a)に代入し、膜電位が固定されている条件($dx/dt = 0$)で、膜電流 z と膜電位 x の関係を導くことができる。その結果、図2Aの単調増加関数(x, y)となる。

このように、図1Bの電流-電圧関係が、モデル方程式(1a, 1b)の定常解として図2Aに示されたのである。さらに、図2Bに示すように、膜電位固定法による膜電流の時間変化は、2つの異なる電流-電圧曲線の間の遷移過程としてとらえることができるのである。

3.3. BVPモデルの挙動

方程式(1a)の右辺を x に関して積分して得たポテンシャルエネルギー U を、 x と y の関数として図3Aに示す。そこで、モデルの挙動を、このポテンシャルエネルギー曲面上のボールの運動として捉えることを試みてみよう。図3Bには、ボールの運動に対応する軌道を(x, y)位相平面上に x -nullcline ($dx/dt = 0$)と y -nullcline ($dy/dt = 0$)とともに示す。

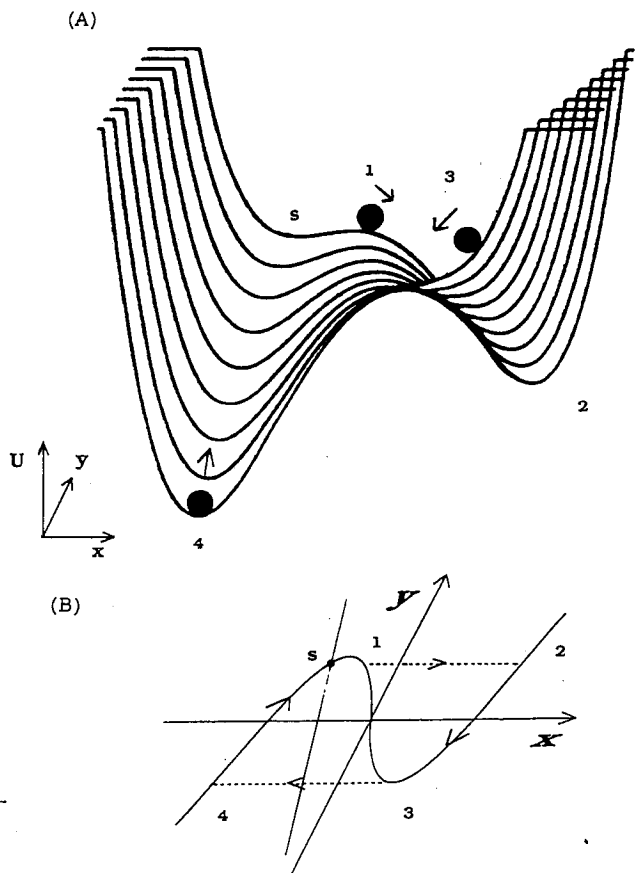


図3. BVPモデルの挙動。A: ポテンシャルエネルギー曲面上のボールの運動。B: x -nullcline ($dx/dt = 0$)と y -nullcline ($dy/dt = 0$)

x-nullcline とは、方程式 (1a) を $dx/dt=0$ のもとで解いて得られた x と y の関係式で、N型の曲線を示す。ここで、 $z=0$ とした。 $z \neq 0$ の場合は、x-nullcline が y 軸に沿って上下に移動する。また、y-nullcline は、方程式 (1b) を $dy/dt=0$ のもとで解いて得られた x と y の関係式で、直線となる。

いま $z=0$ の場合を考える。その時、図3Bに示されたように2つの nullcline の交点 s は、安定定常点を与える。これは、図3Aに描かれているポテンシャルエネルギー面上の s で示された局所安定点に対応する。ここで、ポテンシャル障壁を越えるだけの刺激が与えられて、ボールが1で示した位置にシフトしたとしよう。その結果、ボールはすばやく2に向かって転がり落ちる。これが、図3Bに示した右向きの矢印が付けられた点線の軌道に対応する。この x の速い変化に追従するように、 y が方程式 (1b) に従ってゆっくりと変化する。これが、各図の2→3の変化である。このゆっくりとした y の変化に引き続いて、 x が3→4と再び急激に変化する。そして、最終的には y が4→ s とゆっくり変化する。

BVP モデルの挙動は、このようにポテンシャルエネルギー曲面上をボールが急激に転がり落ちる、いわゆるエネルギー放出過程 (1→2と3→4) とポテンシャルエネルギー曲面が徐々に持ち上がる、いわゆるエネルギー蓄積過程 (2→3と4→ s) の組み合わせとして理解することができる。しきい値の存在は、ポテンシャルエネルギー障壁の存在に対応する。また、不応期は、ポテンシャルエネルギー曲面が徐々に変形していることを反映している。このように、同一のモデルをもとに異なる実験結果を定性的に再現することができた。

3.4. BVP モデルの欠点

ここで、BVP モデルには決定的な欠点があることを指摘しておきたい。その欠点とは、定常状態 s への回復途中の3→4の過程が速過ぎることである³⁻⁵⁾。これまで、BVP モデルは定性的に神経興奮現象を再現していると考えられていたが、実は最も重要な活動電位の時間変化を定性的にも再現できないのである。つまり、ポテンシャルエネルギー面上のボールの運動というアナロジーで言えば、興奮現象は2つの異なるエネルギー放出過程としてではなく、あくまでも1つのエネルギー放出過程と、それに続くゆっくりとしたエネルギー蓄積過程として捉えるべきなのである。

4. 新しいモデルの提出

BVP モデルの欠点を補うために、どのようにすれ

ばゆっくりとした回復過程を再現する単純なモデルが構築できるであろうか。もちろん4変数からなる Hodgkin-Huxley モデルは、ゆっくりとした回復過程を定量的に再現することができる。一方、3変数の Zeeman のモデルでも、ゆっくりとした回復過程が再現できる⁶⁾。しかし、このモデルでは3つの変数の生理学的解釈が十分満足のいくものではない。長い試行錯誤の末、次のようなモデルを考案することができた⁷⁾。

$$\epsilon \frac{dx}{dt} = yx^2(1-x) - kx + z \quad (2a)$$

$$\frac{dy}{dt} = \begin{cases} b(1-y) & (x \leq x_a) \\ -cy & (x > x_a) \end{cases} \quad (2b)$$

ここで、変数 x , y , x は、膜電位、膜の活性状態、膜電流にそれぞれ対応する。この対応関係は、BVP モデルの場合と同様である。また、活動状態をあらわす変数 y が、もう1つの変数 x によってフィードバックを受けることを陽に表すために、方程式 (2b) では活性化と不活性化が x の異なる領域で行われることを示している。

BVP モデルの時と同様に、方程式 (2a) の右辺を x に関して積分しポテンシャルエネルギー U を計算する。それを、 x と y の関数として図4Aに示す。すると、このポテンシャルエネルギー曲面上のボールの運動として、モデルの挙動を捉えることができる。これから分かるように、速い変化は1→2の過程のみで、それ以後は極めて遅い変化を示す。

図4Bに、 $z=0$ の場合に対応する、モデル方程式 (2a, 2b) の x-nullcline ($dx/dt=0$) と y-nullcline ($dy/dt=0$) を示す。x-nullcline は、下に凸の曲線と $x=0$ の直線からなる。一方、y-nullcline は、 $y=0$ と $y=1$ の値をとるステップ関数となる。2つの nullcline の交点は、 P_1 , P_2 , P_U の3つあり、それぞれ安定結節点 (stable node), 鞍点 (saddle point), および不安定点 (unstable point) に分類することができる。

この新しいモデルが、BVP モデルの欠点を克服できたのは、方程式 (2a) の非線形項 (右辺第一項) にある。つまり、変数 y が、0 から1に変化すると自己触媒的な反応項 $x^2(1-x)$ のスイッチが入る。すると、 x が急激に増加しはじめる。一方、 y が1から0に変化すると、この自己触媒的な反応項のスイッチは切られ、 x はゆっくりと減少する。このようにして、

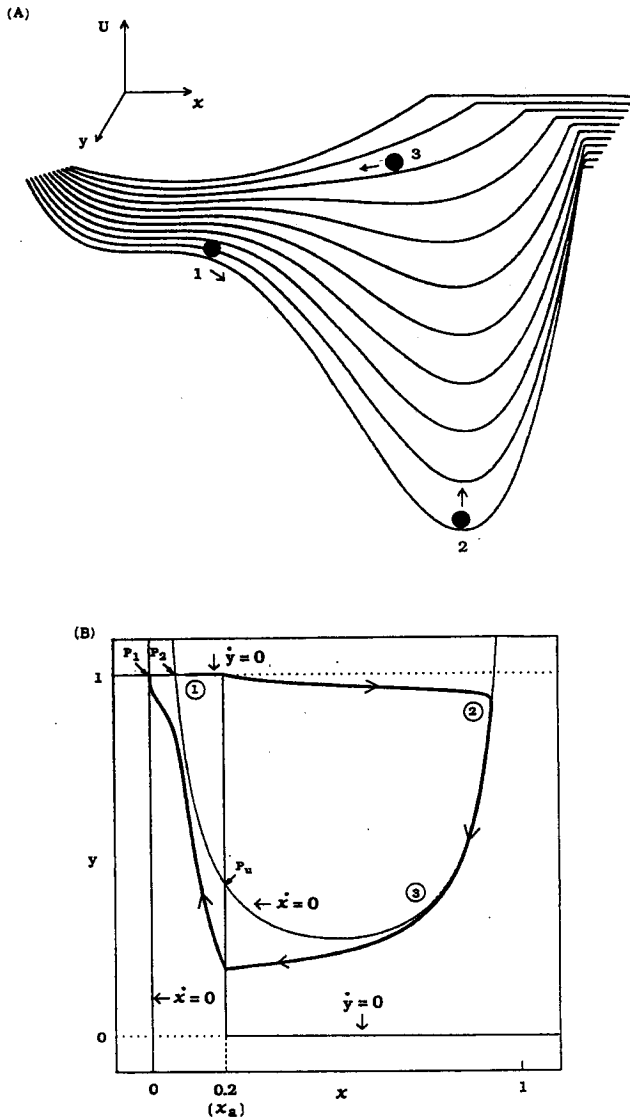


図4. モデル方程式 (2a, 2b) の挙動. A: ポテンシャルエネルギー曲面上のボールの運動. B: x -nullcline ($dx/dt=0$) と y -nullcline ($dy/dt=0$)

x は非常に速い変化とゆっくりとした変化を交互にスイッチする. しかも, y が 1 と 0 の値をそれぞれ取るとき, 方程式 (2a) の定常解は, 図1Bのような2つの電流-電圧関係を与えることになる.

このように, このモデルは2変数系でありながら, BVPモデルの欠点を克服するばかりでなく, 神経興奮現象を定性的に正しく再現することができた. なお, このモデルの詳細な解析は, 拙著⁷⁾を参照していただきたい.

5. むすびにかえて

—神経興奮現象と筋収縮現象の対応—

興奮・振動現象は, 神経膜ばかりでなく例えば昆虫の飛翔筋にも見られる⁷⁾. 結論から言うと, 膜電位が筋長に対応し, 膜電流が張力に対応し, また, 膜の活動状態をあらわす変数 y が運動性酵素の活性状態を表すと仮定すると, BVPモデルや新しく提出したモデルは振動的筋収縮現象にも適用することができるのである. この場合, 方程式 (1a), (2a) は力の釣り合いを表している. また, 方程式 (1b), (2b) は運動性酵素の緩和過程を表している. すると, 神経膜の電流-電圧関係は, 筋肉の筋長-張力関係に対応することになる.

神経膜の場合は, ϵ は膜容量に対応させることができた. 筋肉の場合は, ϵ は粘性係数と考えればよい. もちろん, 筋肉では粘性係数は0と考えられている. この場合, 各モデルは y に関する1次の微分方程式に帰着される. このとき, 方程式 (1b), (2b) の右辺 $f(y)$ が y に関して多価関数, つまり, ある y の領域に対して関数 $f(y)$ が2つ以上の値をとる場合, 振動解を持つ⁸⁾. つまり, ϵ が十分小さいという仮定で進めてきた神経膜に対する議論は, 筋肉系で想定される $\epsilon = 0$ の場合にも, 本質を損なうことなく拡張できる.

文 献

- 1) Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. (1952) *J. Physiol.* 117, 500.
- 2) FitzHugh, R. (1961) *Biophys. J.* 1, 445.
- 3) van Capelle, F. J. L. and Durrer, D. (1980) *Circ. Res.* 47, 454.
- 4) Game, C. J. A. (1982) *Biol. Cybern.* 44, 223.
- 5) Landau, M., et al. (1987) *J. Math. Biol.* 25, 491.
- 6) Zeeman, E. C. (1972) In *Towards a Theoretical Biology*. Vol. IV. ed. C. H. Waddington, pp8-67, Edinburgh Univ. Press, Edinburgh.
- 7) Murase, M. (1992) *The Dynamics of Cellular Motility*. Wiley, Chichester.
- 8) Andronov, A. A., Vitt, A. A. and Khaikin, S. E. (1966) *Theory of Oscillator*. Dover, New York.