

スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線

飯田 宗徳^{†1} 大森 敏明^{†1,†2}
青西 亨^{†2,†3} 岡田 真人^{†1,†2}

位相応答曲線は素子の集団的挙動を理解するために有効な手段の1つであり、神経細胞の位相応答曲線が、近年、生理学実験において測定されている。しかし、神経細胞の位相応答曲線と神経細胞の膜特性との関係は明らかになっていない。本論文において我々は、スパイクレスポンスモデルを用いて神経細胞の位相応答曲線を解析的に導出し、位相応答曲線と膜特性の関係を解析的に明らかにする。我々は位相応答曲線がスパイクレスポンスモデルの膜特性を表す関数で記述できることを示し、数値実験により検証する。

Phase Response Curve of Spike Response Model

MUNENORI IIDA,^{†1} TOSHIAKI OMORI,^{†1,†2}
TORU AONISHI^{†2,†3} and MASATO OKADA^{†1,†2}

Phase response curve (PRC) is one of useful tools to understand of population dynamics and has been measured in recent physiological experiments. However, the relation between subthreshold membrane property of a single neuron and its PRC is unclear. In this paper, we derive the PRCs of single neurons by using spike response model and analytically clarify the relation between the subthreshold membrane property and the PRC. We analytically show that the PRC is described by the kernels of the spike response model and verify our theory by numerical simulations.

^{†1} 東京大学大学院新領域創成科学研究科

Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

^{†2} 理化学研究所脳科学総合研究センター

RIKEN Brain Science Institute

^{†3} 東京工業大学大学院総合理工学研究科

Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology

1. はじめに

位相応答曲線は素子の集団的挙動を理解するために有効な手段の1つである^{1),2)}。位相応答曲線は、周期振動する素子が示す摂動刺激に対する応答に対応する非線形力学の重要な指標である。位相応答曲線を用いることで、我々は摂動刺激によって引き起こされる非線形現象の本質をとらえることができる^{1),2)}。周期的に膜電位が変化する神経細胞において、近年、位相応答曲線が測定されている^{3),4)}。実際の神経細胞では膜電位がある閾値に達するとスパイクが発生し、位相応答曲線は周期的に発生するスパイクより測定される。膜電位の時間変化は神経細胞の電気生理学的な応答特性（膜特性）によって特徴付けられるため、我々は神経細胞の膜特性と位相応答曲線との関係を議論する必要がある。

これまでの位相応答曲線に関する神経細胞の数理モデルを用いた研究⁵⁾⁻⁸⁾は、主に以下の2つに分けられる。1つは、積分発火型モデル (leaky integrate-and-fire model) など単純な神経細胞の数理モデルを用いて解析的に議論した研究^{5),6)}である。積分発火型モデルは解析計算可能であるが、神経細胞の膜特性など生理学的な知見との対応付けが困難である。もう1つは、コンダクタンスベースモデルを用いて数値的に議論した研究^{7),8)}である。コンダクタンスベースモデルは生理学的にもっともらしい神経細胞モデルであるが、非線形な数理モデルであるため解析的な取扱いが困難である。このように、神経細胞の膜特性と位相応答曲線との対応関係は数値的な関係のみ議論されており、神経細胞の膜特性と位相応答曲線との解析的な関係は十分明らかになっていない。

本論文では、神経細胞の膜特性と位相応答曲線との解析的な関係を議論するため、我々はGerstnerが提案したスパイクレスポンスモデル (spike response model)⁹⁾⁻¹¹⁾を用いる。スパイクレスポンスモデルは神経細胞の数理モデルであり、カーネルと呼ばれる関数で神経細胞の膜特性を取り扱うことができる。よって、本論文で我々は生理学的知見を持つスパイクレスポンスモデルを解析的に取り扱う。我々は、スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線を解析的に導出し、膜特性の違いが位相応答曲線に与える影響を議論する。我々は位相応答曲線がスパイクレスポンスモデルのカーネルで記述されることを解析的に示し、数値実験により検証する。

2. 定式化

2.1 モデル

本論文では、以下のスパイクレスポンスモデル (spike response model)⁹⁾⁻¹¹⁾を議論す

る．時刻 t における膜電位 $u(t)$ を以下の式で表す，

$$u(t) = \eta(t - t^f) + \int_0^\infty \kappa(s) I^{\text{ext}}(t - s) ds. \quad (1)$$

膜電位 $u(t)$ の基準電位は神経細胞の静止膜電位とする．膜電位 $u(t)$ が閾値に達したとき神経細胞は発火する． t^f は直前の発火時刻を表す．式 (1) の膜電位 $u(t)$ は 2 つの項からなる．

第 1 項は膜電位のダイナミクスを表す．本論文では第 1 項のカーネル $\eta(t - t^f)$ を以下のようにする，

$$\eta(t - t^f) = -\eta_0 \exp\left(-\frac{t - t^f}{\tau_\eta}\right) \Theta(t - t^f), \quad (2)$$

ここで $\Theta(x)$ はステップ関数を表し， $x > 0$ に対して $\Theta(x) = 1$ であり， $x \leq 0$ に対して $\Theta(x) = 0$ とする．図 1 A にカーネル $\eta(t - t^f)$ を示す．神経細胞が時刻 t^f で発火すると，図 1 A に示されるように，膜電位は静止膜電位から η_0 の値まで減少する．膜電位に対するカーネル $\eta(t - t^f)$ の影響はその後，時定数 τ_η の速さで指数関数的に減衰する．

第 2 項は膜電位に対する外部入力からの影響を表す．時刻 $t - s$ に外部入力 $I^{\text{ext}}(t - s)$ が与えられると，膜電位は $\kappa(s) I^{\text{ext}}(t - s) ds$ だけ上昇する．カーネル $\kappa(s)$ は，神経細胞の生理学実験で測定される膜電位のインパルス応答と対応する．図 1 B に示すように，カーネル $\kappa(s)$ は 2 種類の応答を示す．本論文では第 2 項のカーネル $\kappa(s)$ を以下のようにする，

$$\kappa(s) = s \cos(ws) \exp\left(-\frac{s}{\tau_s}\right) \Theta(s), \quad (3)$$

ここで τ_s は膜電位のインパルス応答が緩和する時定数を表す． w は膜電位のインパルス応答が示す振動を表す．まず，図 1 B 破線は式 (3) において $\tau_s = 1.0$ ， $w = 0.0$ とした場合である．図 1 B 破線が示すように，インパルス応答は，正の値のみをとる．本論文では， $w = 0$ の場合（破線）の $\kappa(s)$ を type1 カーネルと呼ぶ．また，図 1 B 実線は式 (3) において $\tau_s = 1.0$ ， $w = 1.0$ とした場合である．図 1 B 実線が示すように，カーネル $\kappa(s)$ は s の値により，負の値をとる．本論文では， $w \neq 0$ の場合（実線）の $\kappa(s)$ を type2 カーネルと呼ぶ．我々は，カーネル $\kappa(s)$ において w の値によりインパルス応答の種類を区別する．

本論文では外部入力 $I^{\text{ext}}(t)$ を以下のようにする，

$$I^{\text{ext}}(t) = I_0 + \epsilon \delta(t - t_0), \quad (4)$$

ここで $\delta(x)$ はディラックのデルタ関数である．式 (4) の I_0 は定常入力の値を表す． $\epsilon \delta(t - t_0)$ は時刻 t_0 に加える摂動刺激を表し， ϵ は摂動刺激の大きさを表す．

スパイクレスポンスモデルは，カーネル $\eta(t - t^f)$ とカーネル $\kappa(s)$ により，膜電位の時間

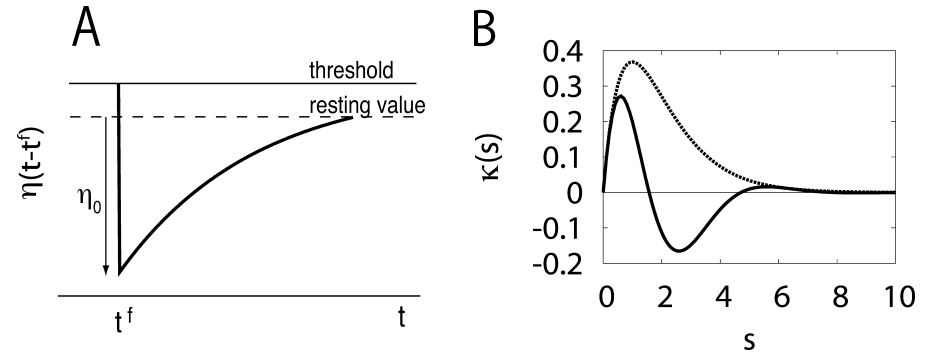


図 1 スパイクレスポンスモデルのカーネル $\eta(t - t^f)$ (A) とカーネル $\kappa(s)$ (B)
Fig. 1 The kernels $\eta(t - t^f)$ (A) and $\kappa(s)$ (B) in the spike response model.

変化を特徴付ける．カーネルを実際の神経細胞が示す挙動と対応させることにより，スパイクレスポンスモデルは細胞の種類ごとに異なる膜電位の応答を再現することができる．

2.2 位相応答曲線

本論文で用いる位相応答曲線 (phase response curve)^{1),2)} を議論する．位相応答曲線は，周期振動する素子に対し外部から摂動刺激を加え，摂動刺激を加えた位相と，加えた摂動刺激によって生じた位相差との関係を記述したものである．本論文では，定常入力により周期発火する神経細胞を考える．周期発火する神経細胞は，膜電位の変化が周期振動する素子と対応する．我々は周期発火する神経細胞に対して摂動刺激を加え，摂動刺激を加えた時刻と摂動刺激により生じた発火時刻の差より，神経細胞の位相応答曲線を得る．このように摂動刺激を加えることにより位相応答曲線を導出する方法を摂動法という．

まず我々は定常入力により神経細胞の膜電位が周期的に発火する様子を再現した結果を図 2 に示す．図 2 上段の横軸は時間を表し，縦軸は膜電位の値を表す．図 2 上段の実線は，2.1 節で定義したスパイクレスポンスモデルの膜電位の時間変化を示す．パラメータは，静止膜電位 -70 mV，膜電位の発火閾値 -35 mV， $w = 0$ ， $\eta_0 = 55.0$ ， $\tau_\eta = 1.5$ ， $\tau_s = 0.2$ ， $I_0 = 0.35$ mA である．図 2 下段の横軸は時間を表し，縦軸はスパイクレスポンスモデルに加えた外部入力の電流を表す．外部入力 $I^{\text{ext}}(t)$ は摂動刺激がない ($\epsilon = 0$) 場合，定常入力 I_0 となる．このとき神経細胞は周期発火し，図 2 実線矢印で示すように，我々は発火周期を T とする．

次に我々は，周期 T で発火する神経細胞に対し，時刻 t_0 ($t_0 \in (0, T]$) で摂動刺激を加

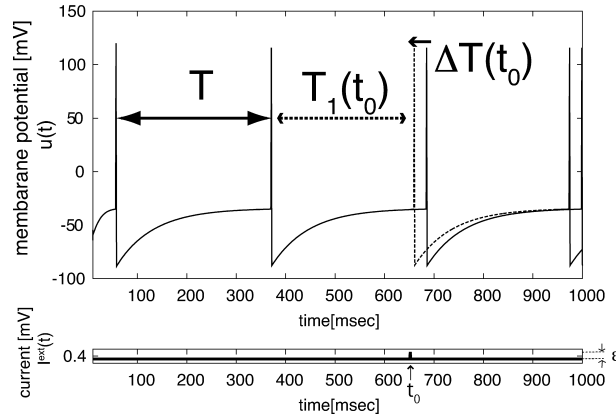


図2 スパイクレスポンスモデルの膜電位の周期発火と、摂動刺激に対する発火時刻の変化

Fig. 2 Periodic activity of the membrane potential in spike response model, and the time shift of the spike time in response to the perturbation stimulus. The time course of membrane potential without perturbation is shown by the solid line and the time course with perturbation is shown by the dotted line.

えた場合の膜電位の変化を図2上段の破線に示す。図2上段の破線に示すように、周期 T で発火していた神経細胞は、摂動刺激により次の発火時刻までの時間が変化する。このとき図2破線矢印で示すように、我々は次の発火時刻までの時間を $T_1(t_0)$ とする。 $T_1(t_0)$ は摂動刺激を加えた時間 t_0 に依存する。加えた摂動刺激によって生じた位相差 $\Delta T(t_0)$ は、 $T_1(t_0)$ と T より、

$$\Delta T(t_0) = \frac{T - T_1(t_0)}{T}, \tag{5}$$

と得られる。本論文では、 $T_1(t_0) < T$ のとき、摂動刺激により位相が進んだと表現する。一方、 $T < T_1(t_0)$ のとき、本論文では摂動刺激により位相が遅れたと表現する。

t_0 は周期 T における位相と対応するため、 t_0 は摂動刺激を加えた位相である。 $\Delta T(t_0)$ は位相 t_0 で摂動刺激を受けた神経細胞に生じた位相差である。よって、位相応答曲線 $Z(t_0)$ は t_0 が0から T まで変化したときの位相 t_0 と位相差 $\Delta T(t_0)$ の関係である。本論文では、位相応答曲線 $Z(t_0)$ を、摂動刺激の大きさと規格化し、

$$Z(t_0) = \frac{\Delta T(t_0)}{\epsilon}, \tag{6}$$

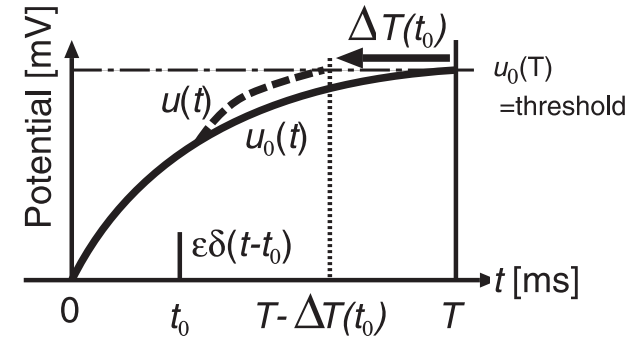


図3 スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線を導出するための概略図。周期 T で発火している神経細胞の1周期の膜電位の時間変化を示している。 $u_0(t)$ (実線) は摂動刺激がない場合の膜電位の時間変化を表している。摂動刺激を時刻 t_0 で受けたときの膜電位の時間変化は $u(t)$ (破線) で表している。一点鎖線は発火閾値を表す。 $\Delta T(t_0)$ は発火時刻の変化量を表す

Fig. 3 Schematic diagram used to derive the PRC of the spike response model theoretically. The time course of membrane potential without perturbation is shown by $u_0(t)$ (solid line), and the time course of membrane potential induced by perturbation at time t_0 is shown by $u_0(t)$ (dotted line). The dashed-dotted line denotes the firing threshold. T and $\Delta T(t_0)$ denote the period and the spike time shift, respectively.

と定義する。位相応答曲線の正の値は、摂動刺激により位相が進んだことを表し、位相応答曲線の負の値は、摂動刺激により位相が遅れたことを表す。

2.3 スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線の導出

本節では、スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線を導出する方法について示す。ここではスパイクレスポンスモデルのカーネルについては具体的な関数を定めず一般的な議論を行う。

本論文では、周期発火する神経細胞の膜電位に着目する。図3は、位相応答曲線導出のための概略図である。図3実線は摂動刺激がない場合 ($\epsilon=0$) の膜電位 $u_0(t)$ の時間変化を示す。摂動刺激がない場合 ($\epsilon=0$)、外部入力 $I^{ext}(t)$ は定常入力 I_0 のみであり、膜電位の値 $u_0(t)$ は、式(1)より以下の式に従う、

$$u_0(t) = \eta(t - t^f) + I_0 \int_0^\infty \kappa(s) ds. \tag{7}$$

摂動刺激がない場合、膜電位 $u_0(t)$ は周期 T ごとに発火閾値に達する。 $u_0(T)$ は発火閾値となる。

次に我々は時刻 t_0 に摂動刺激を加えた場合を考える．図 3 破線に示すように，摂動刺激を与えた場合の膜電位の変化は $u(t)$ に従い変化する．そのため，周期 T とは異なった時刻に発火が起きる．発火時刻の差を $\Delta T(t_0)$ とすると，発火の時刻は $t = T - \Delta T(t_0)$ と書ける．

ここで，我々は発火時刻 $T - \Delta T(t_0)$ における膜電位について議論する．まず，摂動刺激（大きさ ϵ ）による膜電位の変化量を考える．大きさ ϵ の摂動刺激による膜電位の変化は式 (1) および式 (4) より $\epsilon\kappa(t - t_0)$ となる．よって時刻 $T - \Delta T(t_0)$ における膜電位の変化量は， $\epsilon\kappa(T - \Delta T(t_0) - t_0)$ と表す．また，時刻 $T - \Delta T(t_0)$ において摂動刺激を与えていないときの膜電位は $u_0(T - \Delta T(t_0))$ である．そのため時刻 $T - \Delta T(t_0)$ における膜電位の値は， $u_0(T - \Delta T(t_0)) + \epsilon\kappa(T - \Delta T(t_0) - t_0)$ となる．この値は，膜電位の発火閾値 $u_0(T)$ と等しいため，以下の等式を得る，

$$u_0(T) = u_0(T - \Delta T(t_0)) + \epsilon\kappa(T - \Delta T(t_0) - t_0). \quad (8)$$

我々は式 (8) 右辺第 1 項と第 2 項を以下のように展開する，

$$u_0(T - \Delta T(t_0)) = u_0(T) - \left(\frac{d}{dt}u_0(T)\right)\Delta T(t_0) + \dots, \quad (9)$$

$$\kappa(T - \Delta T(t_0) - t_0) = \kappa(T - t_0) - \left(\frac{d}{ds}\kappa(T - t_0)\right)\Delta T(t_0) + \dots. \quad (10)$$

よって以下の式を得る，

$$u_0(T) \simeq u_0(T) - \left(\frac{d}{dt}u_0(T)\right)\Delta T(t_0) + \dots + \epsilon \left\{ \kappa(T - t_0) - \left(\frac{d}{ds}\kappa(T - t_0)\right)\Delta T(t_0) + \dots \right\}. \quad (11)$$

我々は位相応答曲線の定義式 (6) より， $\Delta T(t_0) = Z(t_0)\epsilon$ を式 (11) に代入する． ϵ に関して整理すると，以下の式を得る，

$$\kappa(T - t_0) - \left(\frac{d}{dt}u_0(T)\right)Z(t_0) + O(\epsilon) = 0, \quad (12)$$

ここで $O(\epsilon)$ は ϵ の次数が 1 次以上の項を表す．

位相応答曲線の導出では摂動刺激の大きさ ϵ が微小と考えられている．そのため我々は，摂動刺激の大きさ ϵ が小さいとして， $O(\epsilon)$ を無視する．式 (12) より，位相応答曲線 $Z(t_0)$ は以下となる，

$$Z(t_0) = \kappa(T - t_0) \left(\frac{d}{dt}u_0(T)\right)^{-1}. \quad (13)$$

よって我々は，位相応答曲線をスパイクレスポンスモデルにより解析的に記述することができた．

2.4 スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線の具体例

前節では，スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線を一般的に導出した．本節ではスパイクレスポンスモデルのカーネルに具体的な関数を用いた場合を議論する．

式 (2) および式 (3) で定義されるカーネル $\eta(t - t^f)$ および $\kappa(s)$ を用いると，式 (1) よりスパイクレスポンスモデルは以下となる，

$$u(t) = -\eta_0 e^{-(t-t^f)/\tau_\eta} + \int_0^\infty s \cos(ws) \exp(-s/\tau_s) I^{\text{ext}}(t-s) ds, \quad (14)$$

ここで， $I^{\text{ext}}(t-s)$ は式 (4) で与えられる．摂動刺激がない場合 ($\epsilon = 0$) の膜電位 $u_0(t)$ は以下となる，

$$u_0(t) = -\eta_0 e^{-(t-t^f)/\tau_\eta} + \frac{(1 - \tau_s^2 w^2) \tau_s^2}{(1 + \tau_s^2 w^2)^2} I_0. \quad (15)$$

次に我々は周期 T を解析的に導出する．図 2 に示すように，摂動刺激がない場合 ($\epsilon = 0$)，神経細胞は周期 T で発火する．このとき直前の発火時刻 t^f は $t^f = 0$ と考え，発火閾値 $u_0(T)$ を u_{thre} ，静止膜電位を u_{rest} とすると，我々は，式 (15) より以下の式を得る，

$$u_{\text{thre}} = u_{\text{rest}} - \eta_0 e^{-T/\tau_\eta} + \frac{(1 - \tau_s^2 w^2) \tau_s^2}{(1 + \tau_s^2 w^2)^2} I_0. \quad (16)$$

よって，式 (16) より周期 T を以下のように解析的に得る，

$$T = \tau_\eta \log \left\{ \frac{(1 + \tau_s^2 w^2)^2 \eta_0}{(1 + \tau_s^2 w^2)^2 (u_{\text{rest}} - u_{\text{thre}}) + (1 - \tau_s^2 w^2) \tau_s^2 I_0} \right\}. \quad (17)$$

式 (13) より位相応答曲線 $Z(t_0)$ を以下のように解析的に得る，

$$Z(t_0) = \frac{\tau_\eta}{\eta_0} \exp \left\{ \frac{\tau_s - \tau_\eta}{\tau_s \tau_\eta} T \right\} (T - t_0) \cos \{w(T - t_0)\} \exp \left\{ \frac{t_0}{\tau_s} \right\}. \quad (18)$$

ここで，摂動刺激を加えた時間 t_0 は周期 T の位相である．我々は摂動刺激を加えた位相 θ を以下の式，

$$\theta = \frac{2\pi}{T} t_0, \quad (19)$$

を用いて周期 2π の位相 θ で表す．また周期 2π の位相応答曲線 $\delta\theta$ は，以下の式，

$$\delta\theta = \frac{2\pi}{T} Z(t_0), \quad (20)$$

を用いると，

$$\delta\theta = \frac{\tilde{\tau}_\eta}{\tilde{\eta}_0} \exp\left\{\frac{\tilde{\tau}_s - \tilde{\tau}_\eta}{\tilde{\tau}_s \tilde{\tau}_\eta} 2\pi\right\} (2\pi - \theta) \cos\{\tilde{w}(2\pi - \theta)\} \exp\left\{\frac{\theta}{\tilde{\tau}_s}\right\}, \quad (21)$$

と得られる．ここで時定数 $\tilde{\tau}_\eta, \tilde{\tau}_s$ および定数 $\tilde{\eta}_0, \tilde{w}$ は，

$$\tilde{\tau}_\eta = \frac{T}{2\pi} \tau_\eta, \quad \tilde{\tau}_s = \frac{T}{2\pi} \tau_s, \quad \tilde{\eta}_0 = \frac{T}{2\pi} \eta_0, \quad \tilde{w} = \frac{2\pi}{T} w, \quad (22)$$

である．

3. 数値実験による検証

この章ではスパイクレスポンスモデルを用いた数値実験により前章で導出した理論の検証を行う．我々は 2.2 節において示した摂動法を数値的に行い，スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線を測定する．数値実験の結果得られる位相応答曲線と 2.4 節より解析的に得られる位相応答曲線の理論線と比較を行い，理論の妥当性を示す．

検証は，インパルス応答の種類によって分けた type1 カーネルおよび type2 カーネルを区別して行う．まず我々は，type1 カーネルを用いたスパイクレスポンスモデルの数値実験を行い，位相応答曲線を数値的に測定する．type1 カーネルは式 (3) で定義されるカーネル $\kappa(s)$ において， $w = 0$ とした場合である．膜電位 $u(t)$ は式 (14) に従う．数値実験は，静止膜電位を -70 mV，膜電位の発火閾値を -35 mV とし，式 (14) におけるパラメータを $\eta_0 = 55.0$ ， $\tau_\eta = 75.0$ ， $\tau_s = 10.0$ ， $w = 0$ ， $I_0 = 0.37$ mA， $\epsilon = 0.01$ として行った．

式 (14) に従うスパイクレスポンスモデルに定常入力のみを加え，膜電位を周期的に発火させ，その周期を T と得る．周期 T で発火しているスパイクレスポンスモデルに対して，時刻 t_0 で摂動刺激を加え，発火時刻 $T_1(t_0)$ を測定する． T および $T_1(t_0)$ より，発火時刻の差 $\Delta T(t_0)$ が得られる．式 (6) より発火時刻の差 $\Delta T(t_0)$ を加えた摂動刺激の大きさを規格化することで，位相応答曲線が数値的に得られる．

図 4 は，type1 カーネルを用いた場合の結果である．図 4 において，横軸は摂動を加えた位相 (θ) を，縦軸は位相応答曲線 ($\delta\theta$) を示している (図 5 も同様)．十印は，数値実験によって数値的に得られる位相応答曲線の結果である．実線は，本論文で導出した位相応答曲線の理論線である．数値実験の結果より，type1 カーネルを用いたスパイクレスポンスモデルの位相応答曲線は正の値のみをとることが確認できる．type1 カーネルを持つスパイ

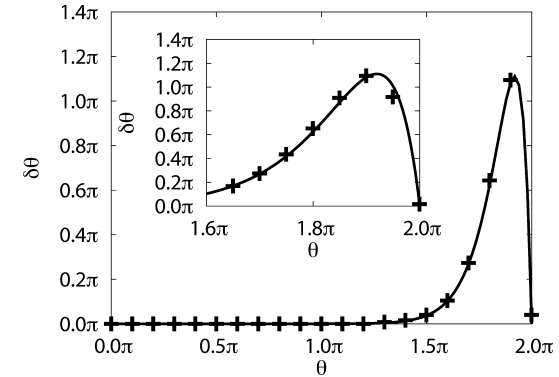


図 4 type1 カーネル ($w=0$) を持つスパイクレスポンスモデルの位相応答曲線の結果．十印は数値実験の結果を表す．実線は位相応答曲線の理論線を表す．横軸は摂動刺激を加えた位相 (θ) を表す．縦軸は位相応答曲線 ($\delta\theta$) を表す．我々は周期を 0 から 2π に対応させて表記した (式 (19) および (20) 参照)．挿入図は， 1.6π から 2.0π までの拡大図である

Fig. 4 The result of numerical simulations of the phase response curve by using the spike response model with the type1 kernel, and the corresponding PRC obtained from our analysis. The solid line is the theoretical line of the phase response curve. The plus symbols indicate the numerical results. The horizontal axis shows the perturbed phase $\theta(\theta \in (0, 2\pi])$, and the vertical axis shows the phase response curve $\delta\theta$. We show the phase 0 to 2π (see eqs.(19) and (20)). The inset is an enlargement of the region for the phase from 1.6π to 2.0π .

イクレスポンスモデルは，摂動刺激に対して，位相を進ませる働きのみがあることが明らかになった．そして，我々が理論的に導出した位相応答曲線は，数値的に得られた位相応答曲線の結果をとらえていることが確認できる．

次に我々は，type2 カーネルを用いたスパイクレスポンスモデルの数値実験を行い，位相応答曲線を数値的に測定する．type2 カーネルは式 (3) で定義されるカーネル $\kappa(s)$ において， $w \neq 0$ とした場合である．膜電位 $u(t)$ は式 (14) に従う．式 (14) における type2 カーネルのパラメータは $\tau_s = 3.3$ ，および $w = 0.2$ ， $I_0 = 20.0$ mA， $\epsilon = 0.1$ とした．他のパラメータは type1 カーネルを用いた場合の数値実験と同じである．type1 カーネルを用いた場合同様，式 (14) に従うスパイクレスポンスモデルに定常入力のみを加え，膜電位を周期的に発火させ，その周期を T と得る．

図 5 は，type2 カーネルを用いた場合の結果である．十印は，数値実験によって数値的に得られる位相応答曲線の結果である．実線は本論文で導出した位相応答曲線の理論線である．我々が導出した理論は，数値的に得られた位相応答曲線の結果をとらえていることが

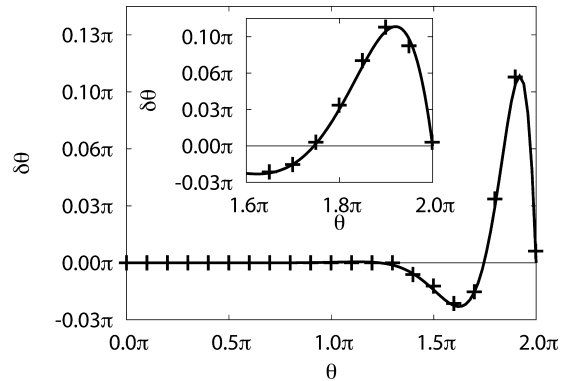


図5 type2 カーネル ($w \neq 0$) を持つスパイクレスポンスモデルの位相応答曲線の結果。他の注釈は図4と同様である

Fig.5 The result of numerical simulations of the phase response curve by using the spike response model with the type2 kernel, and the corresponding PRC obtained from our analysis. The notations are the same as in the Fig.4.

確認できる。数値実験の結果と理論より、type2 カーネルを用いたスパイクレスポンスモデルの位相応答曲線は、摂動刺激を加えた位相により、正の値と負の値のみをとることが確認できる。type2 カーネルを持つスパイクレスポンスモデルは、摂動刺激に対して、位相を進みと遅れの働きがあることが明らかになった。図1Bで示すように、 s の値によりtype2カーネル $\kappa(s)$ は負の値をとる。type2 カーネルを持つスパイクレスポンスモデルは、位相 1.6π 付近で摂動刺激を受けた場合、 $\kappa(s)$ の効果で、膜電位が低下したため、発火時間が遅くなったと考えられる。本論文で我々が導出した理論は、位相の遅れも理論的にとらえていることが確認できる。

4. おわりに

本研究において、我々はスパイクレスポンスモデルを用いて解析的に位相応答曲線を導出した。その結果、位相応答曲線をスパイクレスポンスモデルのカーネルにより記述することが可能であることが明らかになった。スパイクレスポンスモデルのカーネルは、神経細胞が示す膜電位のインパルス応答と対応する。そのため個々の神経細胞の膜電位が示す膜特性と、スパイクレスポンスモデルのカーネルには、生理学的な関係が存在する。よって、実際の神経細胞の膜電位の挙動を担う膜特性と、その神経細胞が示す位相応答曲線の関係を解析

的に明らかにすることができた。

また、我々は、解析的に導出した理論の検証を行うため、スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線を数値実験により測定し理論との比較を行った。検証は2.2節において示した摂動法を数値的に行った。我々は、膜特性が位相応答曲線に与える影響を議論するため、スパイクレスポンスモデルのカーネルをtype1およびtype2と区別して行った。type1カーネルを用いた数値実験では、位相応答曲線は正の値のみを示した。type1カーネルを用いて理論的に導出した位相応答曲線は、この数値実験の結果をとらえていた。type2カーネルを用いた数値実験では、位相応答曲線は、正の値だけではなく負の値も示す結果を得られた。type2カーネルを用いて理論的に導出した位相応答曲線は、数値実験で得られた位相応答曲線の遅れについてもとらえていた。本論文で導出したスパイクレスポンスモデルのカーネルと位相応答曲線の解析的関係の妥当性を、数値実験によって確認することができた。

本論文により、実際の神経細胞の膜電位のインパルス応答として得られる膜電位の変化を測定することにより、その神経細胞の位相応答曲線を推測することが可能になったと考えられる。

謝辞 本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金(20509001(T.O.), 20500201(T.A.), 18079003, 20240020, 20650019(M.O.))の援助の下で行われた。

参考文献

- 1) Winfree, A.T.: *The Geometry of Biological Time*, Springer (1990).
- 2) Kuramoto, Y.: *Chemical Oscillations, Waves and Turbulence*, Dover (2003).
- 3) Lengyel, M., Kwag, J., Paulsen, O. and Dayan, P.: Matching storage and recall: hippocampal spike timing-dependent plasticity and phase response curves, *Nat. Neurosci.*, Vol.8, No.12, pp.1677–1683 (2005).
- 4) Preyer, A. and Butera, R.: Neuronal oscillators in aplysia californica that demonstrate weak coupling in vitro, *Phys. Rev. Lett.*, Vol.95, No.13, p.138103 (2005).
- 5) Ermentrout, B.: Type I membranes, phase resetting curves and synchrony, *Neural Comput.*, Vol.8, No.5, pp.979–1001 (1996).
- 6) Moehlis, J., Shea-Brown, E. and Rabinovich, H.: Optimal inputs for phase models of spiking neurons, *J. Comput. and Nonlin. Dyna.*, Vol.1, No.4, pp.358–367 (2006).
- 7) Ermentrout, B., Pascal, M. and Gutkin, B.: The effects of spike frequency adaptation and negative feedback on the synchronization of neural oscillators, *Neural Comput.*, Vol.13, No.6, pp.1285–1310 (2001).
- 8) Stiefel, K., Gutkin, B. and Sejnowski, T.: The effects of cholinergic neuromodulation on neuronal phase-response curves of modeled cortical neurons, *J. Comput.*

Neurosci., Vol.26, No.2, pp.289–301 (2009).

- 9) Gerstner, W.: Associative memory in a network of biological neurons, *Advances in Neural Information Processing Systems 3*, Lippmann, R., Moody, J.E. and Touretzky, D.S. (Eds.), NIPS, pp.84–90, Morgan Kaufmann (1991).
- 10) Kistler, W., Gerstner, W. and Hemmen, J.: Reduction of the Hodgkin-Huxley equations to a single-variable threshold model, *Neural Comput.*, Vol.9, No.5, pp.1015–1045 (1997).
- 11) Gerstner, W. and Kistler, W.M.: *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*, Cambridge University Press (2002).

(平成 21 年 11 月 18 日受付)

(平成 22 年 1 月 6 日再受付)

(平成 22 年 1 月 12 日採録)



飯田 宗徳 (学生会員)

2007 年関西学院大学理工学部物理学科卒業, 2009 年東京大学大学院新領域創成科学研究科修士課程修了, 現在, 同博士課程在学中. 理論神経科学の研究に従事. 日本神経科学学会, 日本物理学会各会員.



大森 敏明 (正会員)

1999 年筑波大学第一学群自然科学類物理学専攻卒業, 2003 年日本学術振興会特別研究員 (DC), 2004 年東北大学大学院情報科学研究科博士課程修了, 2004 年科学技術振興機構研究員, 2006 年日本学術振興会特別研究員 (PD), 2007 年アリゾナ大学博士研究員, 2008 年東京大学大学院新領域創成科学研究科特任助教, 同年 10 月同助教. 博士 (情報科学). 理論神経科学, 数理生理学, 生物物理学, 神経回路網理論の研究に従事. 電子情報通信学会, 日本神経回路学会, 計測自動制御学会, Society for Neuroscience, 日本神経科学学会, 日本物理学会各会員.



青西 亨

1993 年九州工業大学情報工学部制御工学科卒業, 1995 年日本学術振興会特別研究員 (DC), 1998 年大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程修了, 1998 年日本学術振興会特別研究員 (PD), 1998 年理化学研究所脳科学総合研究センター研究員, 2004 年東京工業大学大学院総合理工学研究科講師, 2008 年同准教授. 博士 (工学). 非平衡統計力学, 非線型動力学, 生物物理学, 計算論的神経科学の研究に従事. 1994 年 ICONIP'94 Best Student Award, 1995 年日本神経回路学会奨励賞, 1996 年電子情報通信学会論文賞, 1998 年日本神経回路学会研究賞受賞. 電子情報通信学会, 日本神経回路学会, Society for Neuroscience, 日本神経科学学会, 日本物理学会各会員.



岡田 真人

1985 年大阪市立大学理学部物理学科卒業, 1987 年大阪大学大学院理学研究科博士前期課程修了, 同年三菱電機 (株) 入社, 1991 年大阪大学基礎工学部生物工学科助手, 1996 年科学技術振興財団川人学習動態脳プロジェクト研究員, 2001 年理化学研究所脳科学総合研究センター脳数理研究チーム副チームリーダー, 2004 年東京大学大学院新領域創成科学研究科教授. 博士 (理学). 物性物理, 統計力学, 半導体, 神経回路モデル, 計算論的神経科学, 統計的学習理論, 画像処理, 通信工学, 情報理論の研究・開発に従事. 1993, 1995 年神経回路学会研究賞, 1997 年度 (社) 計測自動制御学会生体・生理工学部会研究奨励賞, 第 17 回 AVIRG (視聴覚情報研究) 賞受賞. 計測自動制御学会, 日本神経回路学会, Society for Neuroscience, 日本神経科学学会, 日本物理学会各会員.