

てんかん様同期発火のネットワーク構造依存性

鈴木 大 助^{†1}

てんかんは一部ニューロンの異常興奮が集団全体の同期発火に発展する事で起こる。本研究では、どのようなネットワーク構造においててんかん様同期発火が起こりやすいのか計算機実験を通じて検討した。結合割合が同程度のネットワークであっても、ランダムネットワークよりスケールフリーネットワークにおいて、一部ニューロンの同期発火がネットワーク全体に拡大する傾向が見られた。また、スケールフリーネットワークの中でも output links のハブのみならず input links のハブが存在するものについては、同期の程度が抑えられる場合があることがわかった。

The Effect of Network Topology on Epileptic Synchronization

DAISUKE SUZUKI^{†1}

Epilepsy is an unintended synchronous firing of whole neural network, which is triggered by an abnormal firing of a part of neural assembly. In this study, we aim to demonstrate what kind of network prompts epileptic synchronization to emerge. It is observed that synchronous firing emerges more easily in a scale-free network than in a random network, even if both networks are equivalent in numbers of links. Moreover, the extent of synchrony is suppressed in some cases that a network has not only out-link hubs but in-link hubs.

1. 背 景

てんかんは一部ニューロンの過剰興奮が集団全体に伝播し異常な同期発火に発展する事で起こる。興奮性結合と抑制性結合のバランス、ネットワーク構造、結合確率など様々な要

因がてんかんの起こりやすさに影響を与えられられる。緒方¹⁾によると、てんかん波は、抑制性シナプス阻害薬である bicuculline を使用することで発生させることができる。さらに、Na⁺ チャネル阻害薬である tetrodotoxin や興奮性シナプス阻害薬である CNQX を投与するとてんかん波は阻害されたことから、てんかん波発生には神経発火と興奮性シナプスを介した神経回路が必要であると述べている。それでは、興奮性シナプスを介した神経回路であればどんなネットワーク構造であってもてんかん様同期発火が起こるのだろうか。

本研究では、ノードを Hodgkin-Huxley ニューロン、エッジを興奮性シナプス結合とした有向グラフを幾種類か用意し、てんかん様同期発火のネットワーク構造依存性を計算機実験を通じて検討する事を目的とする。今回はノード間の結合がランダムなランダムネットワークと、output links のみがべき分布に従うスケールフリーネットワーク、input links, output links ともにべき分布に従うスケールフリーネットワークについて、ニューロン集団の一部が同期発火した場合のネットワーク全体への影響を調べる。

2. モ デ ル

2.1 Hodgkin-Huxley neuron model

対象とする系は以下の微分方程式で表される。

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = -G_{Na} m_i^3 h_i (V_i - E_{Na}) - G_K n_i^4 (V_i - E_K) - G_l (V_i - E_l) - I_i^E(t) + \xi_i(t) + I_{i,stim}(t) \quad (i = 1, \dots, N). \quad (1)$$

ここで、 N はネットワークを構成するニューロンの総数であり、 V_i は i 番目のニューロンの静止電位を基準とした相対的な電位、 C_m は膜キャパシタンスである。また、 G_{Na} 、 G_K 、および G_l は、それぞれ、Na 電流、K 電流、およびリーク電流に対する最大コンダクタンスであり、 E_{Na} 、 E_K 、および E_l はそれぞれ対応する平衡電位である。 i 番目のニューロンの各イオン電流のゲート変数 $x_i (= m_i, h_i, n_i)$ は、次の一次反応速度式に従う事とする。

$$\frac{dx_i}{dt} = \alpha_x(V_i)(1 - x_i) - \beta_x(V_i)x_i \quad (x_i = m_i, h_i, n_i). \quad (2)$$

各パラメータは $C_m = 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ 、 $G_{Na} = 120.0 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 、 $E_{Na} = 115.0 \text{ mV}$ 、 $G_K = 36.0 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 、 $E_K = -12.0 \text{ mV}$ 、 $G_l = 0.3 \text{ mS}/\text{cm}^2$ 、 $E_l = 10.6 \text{ mV}$ とし、また、 $\alpha_m(V) = (25.0 - V)/(10.0(\exp[(25.0 - V)/10.0] - 1.0))$ 、 $\beta_m(V) = 4.0 \exp(-V/18.0)$ 、 $\alpha_h(V) = 0.07 \exp(-V/20.0)$ 、 $\beta_h(V) = 1.0/(\exp[(30.0 - V)/10.0] + 1.0)$ 、 $\alpha_n(V) = (10.0 - V)/(100.0(\exp[(10.0 - V)/10.0] - 1.0))$ 、 $\beta_n(V) = 0.125 \exp(-V/80.0)$ とした²⁾。

^{†1} 東京工科大学

Tokyo University of Technology

$I_i^E(t)$ は, i 番目のニューロンに対する興奮性シナプス電流を表しており,

$$I_i^E(t) = G_i^E(t)(V_i - V^E) \quad (3)$$

である. 反転電位は $V^E = 55.0 \text{ mV}$ とした. また, ポストシナプスゲート変数 $G_i^E(t)$ は alpha function³⁾ で与えられるとする. すなわち,

$$G_i^E(t) = \sum_{j,f} G_{ij}^E \frac{t - t_j^f}{\tau_E} (t - t_j^f) e^{-\frac{t - t_j^f}{\tau_E}} \quad (4)$$

であり, ここで $t_j^f(<t)$ は j 番目のニューロンの f 番目の発火, G_{ij}^E はシナプス前細胞 j とシナプス後細胞 i の間の興奮性シナプス結合の最大コンダクタンスを表す. これをどのように与えるかによってネットワークの構造が表現できるが, これについては後述する. τ_E は興奮性結合のシナプス時定数であり, 3.0 msec とした.

$\xi_i(t)$ は注目するネットワークの外からニューロン i へ入ってくるノイズを表し, $\langle \xi_i(t) \rangle = 0$, $\langle \xi_i(s)\xi_j(t) \rangle = D\delta_{ij}\delta(s-t)$, $D = 1.0$ とした.

$I_{i,stim}(t)$ はニューロン i に興奮を引き起こすための刺激入力であり, ここでは, 強度 A , 持続時間 τ なる矩形波電流を周期 T で繰り返し入力する事で, ニューロンの異常な発火状態を表現することにした. なお, $A = 5 \text{ mA/cm}^2$, $\tau = 2 \text{ msec}$, $T = 100 \text{ msec}$ とした.

2.2 ランダムネットワーク

有向ランダムネットワークは以下の手順で生成する. まず, 結合確率 $r_c \in [0, 1]$ を適当に決定する. 次に任意の有向ペア j から i について, 一様乱数 $r \in [0, 1]$ を生成し, $r \leq r_c$ なら $G_{ij}^E = \frac{G^E}{N}$, $r > r_c$ なら 0 とする. 自己結合 ($i = j$) については 0 とする. ここで G^E は興奮性の結合強度であり, $G^E = 2.0 \text{ ms/cm}^2$ とした.

2.3 output links のみがべき分布となるスケールフリーネットワーク

有向スケールフリーネットワークは以下の手順で生成する⁵⁾. まず, ニューロン j の output link 数 k_j について, 正規化された密度関数 $F(x) = Cx^{-\alpha}$ に従う実数 x を生成し, その整数部を k_j とすることで決定する. 次に, k_j 個のターゲットを, j 以外のニューロンからランダムに選択し, j から選択したターゲットへ興奮性シナプス結合させる. これをすべてのニューロンについて行った. なお, $\alpha = 2$ とし, 結合強度の値はランダムネットワークの場合と同様に設定した.

2.4 input links, output links とともにべき分布となるスケールフリーネットワーク

input links, output links がともにべき分布を持つ有向スケールフリーネットワークの生成法として, 今回は中村ら⁴⁾ の方法を用いた. ユニット i ($i = 1, \dots, N$) の二つの内部重

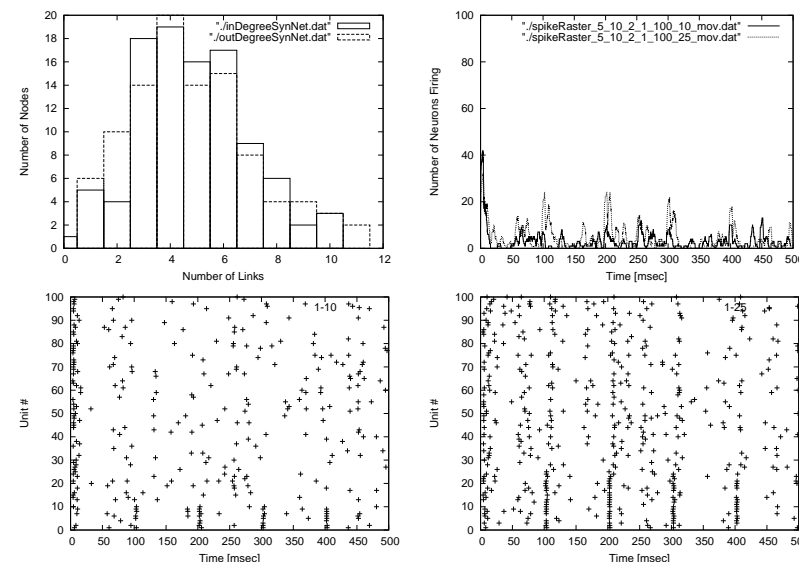


図1 ユニット数 100, 結合確率 0.05 のランダムネットワーク. 左上はリンク数のヒストグラムであり, 実線が input links, 点線が output links に対応している. 下二つはラスタグラムで, 左がユニット番号 1 から 10 を刺激した場合, 右が 1 から 25 を刺激した場合である. 右上は移動窓で見た発火ユニット数の推移を示している. 窓幅は 5 msec とし, 0.1 msec ずつ移動させた.

Fig.1 Random Network.

み outgoing weight w_i^{out} , incoming weight w_i^{in} , をそれぞれ分布関数 $F(x) = 1 - e^{-\lambda_1 x}$, $G(x) = 1 - e^{-\lambda_2 x}$ に従って与える. そして条件 $w_i^{in} + w_j^{out} \geq \theta$ が満たされる時にノード j から i へ興奮性シナプス結合させた. なお, パラメータは $\lambda_1 = 0.5, \lambda_2 = 0.5, \theta = 10.0$ とした.

3. 結 果

3.1 ランダムネットワーク

ユニット数 $N = 100$, 結合確率 $r_c = 0.05$ のランダムネットワークの結果を図 1 に示す. 左上はリンク数のヒストグラムであり, 実線が input links, 点線が output links に対応している. 全リンク数は 484 であった. このネットワークの構成ニューロンの一部に刺激電流を入力した結果が左下および右下のラスタグラムである. 横軸が時間, 縦軸がニューロ

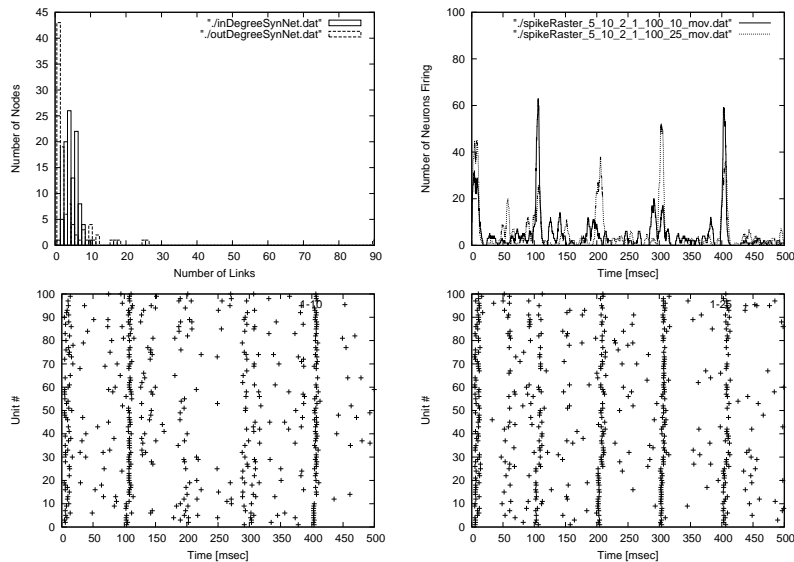


図2 output links のハブを持つスケールフリーネットワーク。
Fig.2 Scale-Free Network which has out-link hubs.

ン番号であり、ニューロンが発火した時刻に+印を打点してある。左がユニット番号1から10を刺激した場合、右が1から25を刺激した場合である。25 unitsに刺激入力を与えた場合において、やや同期発火する傾向が見て取れる。よりはっきりと確認できるように、窓幅5 msecの移動窓を0.1 msecずつずらした時の発火ユニット数の推移を図1右上に示す。点線が刺激ユニット数25に対応する。これを見ると、せいぜい全体の30%が同期しているに過ぎないことがわかる。

3.2 output links のみがべき分布に従うスケールフリーネットワーク

output links のみがべき分布に従うスケールフリーネットワークの結果を図2に示す。input links については、ランダムネットワークのinput links と同じく二項分布になっている。なお全リンク数は470で、先に述べたランダムネットワークと結合割合の点ではほぼ同程度である。このネットワークの構成ユニットの一部に刺激電流を入力した結果が図2左下および右下のラスタグラムである。output link 数の多いものほど若い番号になるよう並べてある。左がユニット番号1から10を刺激した場合、右が1から25を刺激した場合で

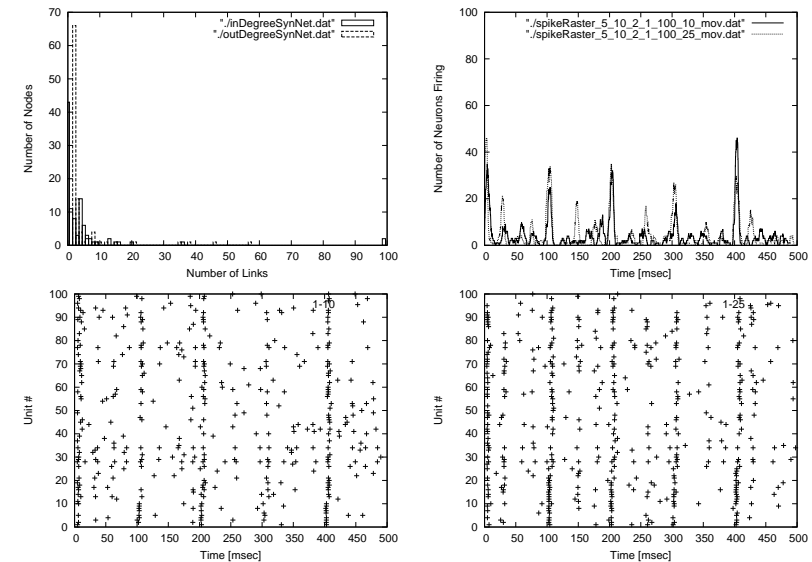


図3 output links, input links ともにべき分布となるスケールフリーネットワーク。
Fig.3 Scale-Free Network which has both in-link hubs and out-link hubs.

ある。ランダムネットワークと異なり、10 units程度に刺激入力があれば、ネットワーク全体での同期発火の傾向が見える。また全体の $\frac{1}{4}$ にあたる25 unitsに入力がある場合には同期するユニットの割合はかなり高くなる。移動窓で見た発火ユニット数の推移、図2右上を見ると、全体の50%から60%が同期発火している傾向が見える。

3.3 input links, output links ともにべき分布となるスケールフリーネットワーク

input links, output links ともにべき分布に従うスケールフリーネットワークの結果を図3に示す。合計リンク数は482で、先に述べたランダムネットワークと結合割合の点ではほぼ同程度である。このネットワークの構成ユニットの一部に刺激電流を入力した結果が図3左下および右下のラスタグラムである。output link 数の多いものほど若い番号になるよう並べてある。左がユニット番号1から10を刺激した場合、右が1から25を刺激した場合である。output links のみがべき分布となるネットワーク同様、10 units程度に刺激入力があれば、ネットワーク全体での同期発火の傾向が見える。しかし、25 unitsを刺激しても同期の程度は全体の半数程度であり、発火に至らないニューロンが存在する事が観察される。

4. ま と め

ユニット数 100, リンク数 500 弱, つまり結合割合 0.05 弱のネットワークであって, ランダムネットワークと output links だけがべき分布であるスケールフリーネットワークを比較した. ランダムネットワークにおいては全体の $\frac{1}{4}$ が同期発火した場合においてもネットワーク全体への同期の拡大は観察されなかった. 一方, output links がべき分布であるスケールフリーネットワークにおいては output links のハブを含む 10 units を刺激すれば同期発火がネットワーク全体に拡大している. 結局, 同じ程度の結合割合であっても, output links のハブが存在する事で, ハブニューロンの異常がネットワーク全体に拡大しやすくなることを示している. また, input links および output links がともにべき分布になっているネットワークにおいては output links のハブのみが存在するネットワークに比べて同期発火するユニットの割合が低い場合が観察された. これは, output links のハブから input links のハブへのリンクが大半を占めることになり, その分 input links の少ないノードが増えているためだと思われる. ただし今回の限られた結果からは有向スケールフリーネットワークにおける input links のハブがもたらす影響は明らかになったとはいえない. 今後, ネットワークサイズが大きくなった場合, out-link ハブ以外に異常が生じた場合, ノイズレ

ベルが上昇した場合などについてさらに調べる必要がある. また今回は便宜上, 一部ニューロンの異常興奮を同期発火を促進するような刺激入力で表したが, これをより自然に表現する必要があるだろう.

参 考 文 献

- 1) 緒方 元気, 夏目 季代久: 海馬スライスにおける bicuculline 誘導てんかん波に対する NMDA 阻害薬および Ca^{2+} /Calmodulin Kinase 阻害薬の効果, 第 25 回日本神経科学大会要旨集, pp. 281, 2002.
- 2) C. Koch: *Biophysics of Computation*, Oxford, 1999.
- 3) W. Rall: Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input, *J. Neurophysiol.* **30**, pp. 1138-1168, 1967.
- 4) 中村 和弘, 塩田 茂雄: ノートが二つの内部重みを持つ有向ネットワークのスケールフリー性, 信学技報, IN2007-3, pp.13-18, 2007.
- 5) G. Ginstain and R. Linsker: Synchronous neural activity in scale-free network models versus random network models, *PNAS* **102**, pp. 9948-9953, 2005.