神経細胞の同期発火に対するネットワーク構造の影響

鈴木大助†1

神経細胞の同期発火は脳の情報処理にとって極めて重要である.これまでの研究から,神経細胞発火の同期に対して,抑制性シナプス結合が重要な役割を果たしている可能性が指摘されている.本研究では,抑制性シナプス結合の神経細胞ネットワークにおいてネットワーク構造や結合密度の変化が同期発火に及ぼす影響について明らかにする事を目的とする.完全結合ネットワークにおいては1クラスタ状態および任意の2クラスタ状態が安定だが,疎なランダムネットワークでは1クラスタ状態でもクラスタ内の分散が拡大する傾向が見られた.これは相互に抑制結合しているペアについては同相発火,逆相発火ともに安定となるが,疎になるにつれて相互結合ペアの割合が減少していることにその一因を求める事ができる.

The Effect of Network Topology on Synchronous Neuronal Firing

Daisuke Suzuki^{†1}

Synchronous firing of neurons is important in terms of information processing in the Brain. Inhibitory synaptic connection is thought to play an important role in synchronization. In this study, we aim to clarify the effect of variety of topology and sparseness on synchronization of firing in inhibitory neural network. Fully-connected network stabilizes both one-cluster state and two-cluster state, but the sparseness of network destabilizes one-cluster state.

1. はじめに

神経細胞の同期発火は脳の情報処理にとって極めて重要である、これまでの研究から、神

†1 東京工科大学

Tokyo University of Technology

経細胞発火の同期に対して,抑制性シナプス結合が重要な役割を果たしている可能性が指摘されている $^{1)}$.また,神経細胞回路の詳細な構造についてはその全容は明らかとはなっていないが,抑制性ハブ細胞の存在が報告されている $^{2)}$.

本研究は抑制性シナプスで結合された,全結合ネットワーク,ハブを有するネットワーク, 疎なランダムネットワークについて,ネットワーク構造が神経細胞発火の同期に与える影響 を明らかにする事を目的とする.

2. モ デ ル

1

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.

$$C_m \frac{dV_i}{dt} = -G_{Na} m_i^3 h_i (V_i - E_{Na}) - G_K n_i^4 (V_i - E_k) - G_l (V_i - E_l) - I_i^I(t) + I_{i,stim}(t) \quad (i = 1, \dots, N).$$
(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 はニューロンi 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.ニューロンi 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.

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

各パラメータは $C_m=1.0\,\mu\mathrm{F/cm^2}$, $G_{Na}=120.0\,\mathrm{mS/cm^2}$, $E_{Na}=115.0\,\mathrm{mV}$, $G_K=36.0\,\mathrm{mS/cm^2}$, $E_K=-12.0\,\mathrm{mV}$, $G_I=0.3\,\mathrm{mS/cm^2}$, $E_I=10.6\,\mathrm{mV}$ 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 3 . $I_I^I(t)$ は,ニューロン $I_I^I(t)$ は $I_I^I(t$

$$I_i^I(t) = G_i^I(t)(V_i - V^I) \tag{3}$$

である. 反転電位は $V^I=-12.0\,\mathrm{mV}$ とした. また , ポストシナプスゲート変数 $G_i^I(t)$ は alpha function 4 で与えられるとする . すなわち ,

IPSJ SIG Technical Report

$$G_i^I(t) = \sum_{i,f}^N G_{ij}^I \frac{t - t_j^f}{\tau_I} e^{1 - \frac{t - t_j^f}{\tau_I}}$$
(4)

であり,ここで $t_j^f(< t)$ はニューロン j の f 番目の発火, τ_I は時定数で $3.0\,\mathrm{msec}$ とした. G^I_{ij} はシナプス前細胞 j とシナプス後細胞 i の間の抑制性シナプス結合の最大コンダクタンスであり,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. $I_{i,stim}(t)$ はニューロン i への刺激電流である.本研究ではニューロン単体でも周期発火するように, $I_{i,stim}(t)=20.0\,\mu\mathrm{A/cm}^2$ とした.

2.2 ネットワーク構造

全結合ネットワークは,任意のペアについて相互に抑制シナプス結合を持つものとする. すなわち, $i \neq j$ に関して, $G^I_{ji} = G^I_{ij} = \frac{G^I}{N}$ とする.ここで G^I は抑制性シナプスの結合強度であり, $G_I = 1.0~{
m ms/cm}^2$ とした.なお,自己結合(i=j)については 0 とする.

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 $G^I_{ij}=\frac{G^I}{N}$, $r>r_c$ なら 0 とする.自己結合 (i=j) については 0 とする. $G_I=1.0~{\rm ms/cm^2}$ とした.なお, $r_c=1.0$ とした時,これは全結合ネットワークに一致する.

ハブを持つ有向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抑制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.また本論文では,ニューロン総数Nは 100とする.

3. シミュレーション結果

3.1 ネットワーク構造と同期特性

まず全結合ネットワークについて,すべてのニューロンがほぼ同期している初期状態を与え,その推移を観察する.今回式 (1),(2) で与えたニューロンは単独で周期発火する.その周期を T とした時,ニューロンi の時刻t における位相は $\theta_i(t)\equiv \frac{t-t_i^{last}}{T}$ で定義できる.ここで t_i^{last} はニューロンi の最近の発火時刻である.初期位相は $\theta_i(0)\in [-\frac{\epsilon}{2},\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=1,\cdots,N)$ なる一様分布で与えた. $\epsilon=0.01$ とする.

図 1 左は横軸に時間 msec , 縦軸にニューロン番号 i を取り , ニューロン i の電位 V_i が

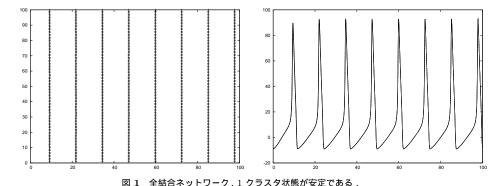


Fig. 1 Fully-connected network. One-cluster state is stable.

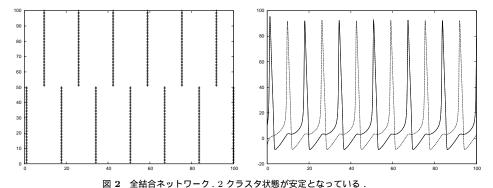


Fig. 2 Fully-connected network. Two-cluster state is stable.

閾値 $V_{th} (=70.0\,\mathrm{mV})$ を越えた時刻 (発火時刻) に打点したラスタグラム,右図は縦軸に電位 mV を取り,全ニューロンのうち適当に選んだ 4 つのニューロンの電位変化をプロットしたものである.開始まもなく,すべてのニューロンが完全に同期した.

続いて,ニューロン集団を二つに分け,初期位相を $\theta_i(0)\in[-\frac{\epsilon}{2},\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=1,\cdots,50)$, $\theta_i(0)\in[0.5-\frac{\epsilon}{2},0.5+\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=51,\cdots,100)$ とした.その結果が図 2 である.各クラスタ 内の位相のばらつきは間もなく修正され,完全な 2 クラスタ状態へと推移した.

次にランダムネットワークであるが,結合確率 $r_c=0.5$ の場合の結果を図3に示す.初期

情報処理学会研究報告

IPSJ SIG Technical Report

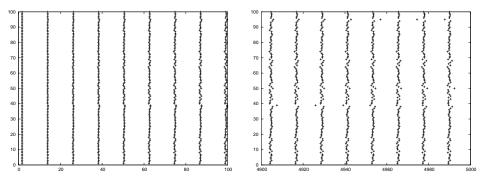


図 3 ランダムネットワーク、結合確率 0.5.クラスタ内の位相の分散が拡大している.

Fig. 3 Random Network. $r_c = 0.5$.

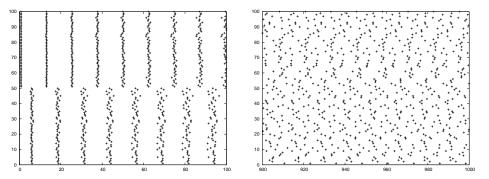


図 4 ランダムネットワーク. 結合確率 0.2.

Fig. 4 Random network. $r_c = 0.2$.

位相は $\theta_i(0)\in[-\frac{\epsilon}{2},\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=1,\cdots,N)$ で一様に与えた. $\epsilon=0.01$ である.時間の経過とともにクラスタ内の位相の分散が拡大している.これは全結合ネットワークの場合と逆の傾向である.結合確率 0.8,0.2 についても同様の実験を行ったところ,結合が疎になるほどクラスタ内の位相の分散が早く拡大する傾向があった. 図 4 は結合確率 0.2 のランダムネットワークに初期位相を $\theta_i(0)\in[-\frac{\epsilon}{2},\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=1,\cdots,50)$, $\theta_i(0)\in[0.5-\frac{\epsilon}{2},0.5+\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=51,\cdots,100)$ で与えた結果である.2 クラスタ状態が崩壊している様子がわかる.

ハブを持つネットワークの結果を図 5 に示す . 初期位相は $\theta_i(0) \in [-\frac{\epsilon}{2},\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=1,\cdots,N)$

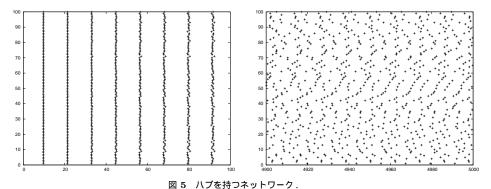


Fig. 5 Network with a hub structure.

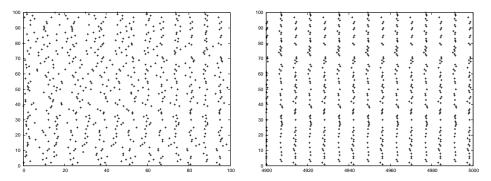


図 6 ランダムネットワーク. 結合確率 0.5. 初期位相は一様分布 [0,1] で与えた.

Fig. 6 Random network. $r_c=0.5$. Initial phases are sampled from uniform distribution [0, 1].

で一様に与えた. $\epsilon=0.01$ である.なお,output link 数が大きいニューロンほど若い番号となるように並べてある.これを見ると先のランダムネットワーク同様に初期位相の分散が拡大してやがて 1 クラスタ状態が崩壊しているのがわかる.

3.2 結合確率と同期特性

初期位相分布を $\theta_i(0)\in[0,1]$ $(i=1,\cdots,N)$ なる一様分布で与えた場合,どういう状態へと遷移するだろうか. 図 6 は結合確率 0.5 のランダムネットワークの結果である.最初はばらばらに発火していたが,徐々に 2 クラスタ状態へと移行した.

情報処理学会研究報告 IPSJ SIG Technical Report

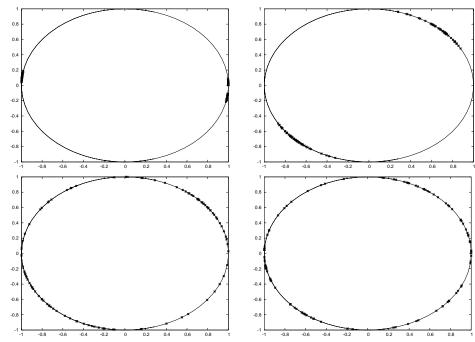


図 7 $t=5000\,\mathrm{msec}$ における位相分布の比較 . 左上から時計回りに結合確率 0.8 , 0.5 , ハブを持つネットワーク , $0.2\,\mathrm{ms}$

Fig. 7 Comparison of phase distritubtions at time t = 5000 msec. Clockwise from upper left, $r_c = 0.8, 0.5$, network with a hub structure, 0.2.

結合確率と同期特性の関係をより明らかにするため,結合確率 $r_c=0.2,0.5,0.8$ およびハブを持つネットワークについて, $\theta_i(0)\in[-\frac{\epsilon}{2},\frac{\epsilon}{2}]$ $(i=1,\cdots,N)$ なる一様な初期位相分布を与え,5000 msec 経過時の位相の分布を示したのが図 7 である.時刻 t におけるニューロンi の位相を $\theta_i(t)$ とするとき,対応する単位円上の点 $(\cos(2\pi\theta_i),\sin(2\pi\theta_i))$ $(i=1,\cdots,N)$ に打点した.左上から時計回りに結合確率 0.8,0.5,ハブを持つネットワーク,0.2 である.最初はばらばらに発火していたが,時間の経過とともに 2 クラスタ状態へと移行している事がわかる.ただし,ネットワークの結合が疎になればなるほど,同時刻では各クラスタ内の分散が大きい事がわかる.

全結合、0.8、0.5、0.2 を比較した上での傾向をまとめると、結合が疎になると1クラスタ

状態は不安定になる,任意に設定した 2 クラスタ状態も不安定になる,一様分布から開始するとネットワーク自らが選び取った 2 クラスタ状態に収束する,といった特性があることがわかる.こうした特性について,相互に抑制シナプス結合した N=2 のネットワークに関する位相解析に基づいて,その要因を考察したい.

4. 位相振動解析6)

 $X_i = (V_i, m_i, h_i, n_i)$ と置くと,式 (1),(2) は次のように記述できる.

$$\frac{dX_i}{dt} = F(X_i) + \epsilon \sum_{i=1}^{N} G_{ij}(X_i, X_j)$$
(5)

ここで,

$$F(X) = (-I_{Na}(V) - I_{K}(V) - I_{l}(V) + I_{i,stim}(t), 0, 0, 0)$$

$$G_{ij}(X_i, X_j) = (-I_i(t), 0, 0, 0)$$

であり, ϵ は相互作用が充分弱い事を表している.

今,相互作用が無い単体のニューロン

$$\frac{dX_i}{dt} = F(X_i) \tag{6}$$

に関して,このリミットサイクル解を $X_0(t)$ とし,リミットサイクル解とその近傍について位相 $\theta(t)=\theta(X(t))$ を, $\frac{d\theta}{dt}=\omega$,つまり角速度が定数になるように定義する.

ニューロンiの位相を $\theta_i = \theta(X_i)$ と書くと,

$$\dot{\theta}_i = \omega + \epsilon \sum_{i=1}^N \mathbf{Z}(\theta_i) \cdot \mathbf{G}_{ij}(\theta_i, \theta_j)$$
(7)

と表せる.ここで, $oldsymbol{Z}(heta) =
abla_X heta(X)|_{X=X_0(heta)}$ は位相感受関数である.

 $\phi_i = \theta_i - \omega t$ と置くと,

$$\dot{\phi}_i = \epsilon \sum_{j=1}^N \mathbf{Z}(\phi_i + \omega t) \cdot \mathbf{G}_{ij}(\phi_i + \omega t, \phi_j + \omega t)$$
(8)

ここで右辺は ϵ のオーダーであり, ϕ_i の時間変化は緩やかであるから,一周期での平均をとる. $\phi=\phi_i-\phi_j,\,\psi\equiv\phi_i+\omega t$ などと置いて,適切に積分すると,

情報処理学会研究報告

IPSJ SIG Technical Report

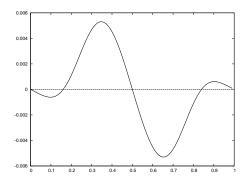


図 8 二体のニューロンが相互に抑制シナプス結合されている場合の $\Gamma_{odd}(\phi)$. 0 となる点が位相方程式の解であり,そのうち傾きが負となっている点が安定点,正の点が不安定点である.今のパラメータ設定では同相 $\phi=0$ および逆相 $\phi=0.5$ で安定になっていることがわかる.

Fig. 8 $\Gamma_{odd}(\phi)$ in the case that two neurons are connected with inhibitory synapses written in (3), (4). Both in-phase $\phi = 0$ and anti-phase $\phi = 0.5$ are stable.

$$\dot{\phi}_i = \epsilon \sum_{j=1}^N \Gamma_{ij}(\phi) \tag{9}$$

ただし,

$$\Gamma_{ij}(\phi) \equiv \int_0^1 \mathbf{Z}(\phi + \psi) \cdot \mathbf{G}_{ij}(\phi + \psi, \psi) d\psi \tag{10}$$

である.結局,

$$\dot{\theta}_i = \omega + \epsilon \sum_{j=1}^N \Gamma_{ij} (\theta_i - \theta_j)$$
(11)

となり、元の支配方程式 (1),(2) は N 組の位相方程式に帰着できる.

5. 考 察

全結合ネットワークにおいては、任意のニューロンペアが相互に等価な抑制シナプス結合をしている、そこでまず、相互に等価な結合をする二体のニューロンについて考える、これは以下の式で表せる、

$$\dot{\theta}_i = \omega + \epsilon \Gamma(\theta_i - \theta_j). \tag{12}$$

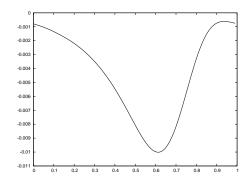


図 9 $\Gamma(\phi)$. 任意の位相差において $\Gamma(\phi)<0$ となっている . Fig. 9 $\Gamma(\phi)$. For any ϕ , $\Gamma(\phi)<0$.

さらに位相差 $\phi = \theta_i - \theta_i$ についての方程式は

$$\dot{\phi} = \epsilon \Gamma_{odd}(\phi) \tag{13}$$

ネットワークが疎になるに従って,相互結合しないペアの数が増えていくと考えられる. 今,j から i のみに抑制シナプス結合があるような二体のニューロンを考える.こうしたペアについては以下の式が成り立つ.

$$\dot{\phi}_i = \epsilon \Gamma(\phi_i - \phi_j)$$

$$\dot{\phi}_j = 0. \tag{14}$$

さらに

$$\dot{\theta}_i = \omega + \epsilon \Gamma(\theta_i - \theta_j)$$

$$\dot{\theta}_j = \omega \tag{15}$$

情報処理学会研究報告

IPSJ SIG Technical Report

となる。本研究でのパラメータ設定における $\Gamma(\phi)$ を図 9 に示す。ニューロン j はなんら影響を受けない事から,初期位相からスタートして一定の角速度 ω で位相が進む.一方ニューロン i についてであるが,任意の位相差において $\Gamma(\phi)<0$ であることから,j の影響で常に発火時刻が遅らされる.クラスタ内にこうしたペアが存在していた場合,クラスタ内の同期をみだす要因として働く事が想像される.ネットワークが疎になるほど,こうした非対称なペアの割合が増え,これがクラスタの同期の分散を拡大していると考えられる.初期位相を任意の 2 クラスタで安定させようとした場合においても,各クラスタ内での非対称ペアの割合が極端に多い場合はこれが原因で不安定化するだろう.

ハブを持つネットワークについてであるが,これも非対称なペアを多く含むと考えられる.ハブを持つネットワークにおけるクラスタの崩壊も,こうした事が原因ではないかと想像される.

初期位相を一様分布で与えた場合に 2 クラスタに向かう傾向があった.これについては 想像の域を出ないが,ネットワークの構造に依存して,非対称なペアの割合がバランスする ように 2 クラスタ化したのではないだろうか.

6. おわりに

本研究は、抑制性シナプス結合の神経細胞ネットワークにおいてネットワーク構造や結合 密度の変化が同期発火に及ぼす影響について明らかにする事が目的であった。シミュレーションを通じて、結合が疎になると1クラスタ状態は不安定になる、任意に設定した2クラスタ状態も不安定になる、初期位相分布を一様分布で与えるとネットワーク自らが選び取った2クラスタ状態に収束する、といった結果を得た。また、この理由を2体のニューロ

ンの位相解析に求めた.相互に抑制結合しているペアについては同相発火,逆相発火ともに 安定となる事,非対称な結合,一方向の抑制結合は,一方的にポストシナプスニューロンの 発火を遅らせる影響を与える事,などを踏まえて,集団の位相同期に対する説明を試みた.

今後の課題であるが,まず,今回取り扱っているネットワーク構造が十分一般的であるかどうかについて考えなくてはならない.また,ネットワーク構造そのものについての解析が十分とは言えないため,さらに詳細に解析する必要があろう.さらに,本来位相解析は N 体のままでも可能である. $\Gamma_{ij}(\phi)$ が複雑であるが,これを簡単化し平均場近似する事で体問題に帰着できるだろう.

参考文献

- 1) C. V. Vreeswijk, L. F. Abbott, and G. G. Ermentrout: When Inhibition not Excitation Synchronizes Neural Firing, J. Comp. Neurosci. 1, pp. 313-321, (1994).
- 2) P. Bonifazi, et al.: GABAergic Hub Neurons Orchestrate Synchrony in Developing Hippocampal Networks, Science **326**, pp. 1419-1424, (2009).
- 3) C. Koch: Biophysics of Computation, Oxford, (1999).
- 4) W. Rall: Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input, J. Neurophysiol. **30**, pp. 1138-1168, (1967).
- 5) G. Ginstein and R. Linsker: Synchronous neural activity in scale-free network models versus random network models, PNAS **102**, pp. 9948-9953, (2005).
- 6) Y. Kuramoto: Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence., Dover Publications, Inc., Mineola, New York. (2003).

(平成 年 月 日受付)

(平成 年 月 日採録)