

Hodgkin-Huxley 方程式をもとにした興奮性生体膜の 特性解析とその多元表示について

村井 忠邦・八木 寛

Characteristic analysis of excitable membrane and its multi
orthogonal description with Hodgkin-Huxley equation

Tadakuni MURAI・Hiroshi YAGI

Recently the biological research proceeds from cybernetic engineering. From the view point of information processing, our aim of this report is concerned with excitable membrane which plays important part in biological information processing, and its multi-orthogonal description with Hodgkin-Huxley equation.

1. ま え が き

電子計算機を中心とする情報処理により、最近の情報科学の進歩は目覚ましいものがある。一方、生体の情報処理機能は極めて微妙な精巧さを持つことはよく知られており、サイバネティクスの工学的側面として幾多の系統的な実験研究がなされている。この生体のすぐれた機能を工学的に活用する目的で我々も先にニューロンの電子回路モデルを作製しているが、初期の域を脱しきれないものがある¹⁾。本稿の目的は、生体の情報処理において、重要な役割を果たす興奮性膜の解析を行ない、より詳細

な膜の特性を示すことにある。

神経細胞の興奮の機構についての研究は、膜電位固定法、微小電極法などの実験技術の開発により、急速な進歩をとげた。その中でも、イカ (Loligo) の巨大神経線維の興奮現象に関する Hodgkin Huxley との精密な実験的検討とその数学的解析は、その後の電気生理学に多大の影響を及ぼしている²⁾。このイカの電気的現象を定量化した Hodgkin-Huxley 方程式 (以下 H-H 方程式と略記する) については、全く物理的な根拠を持たないパラメータを用いていること、膜を通過する各イオンに対する起電力は一定としていること、Na, K 等のイオ

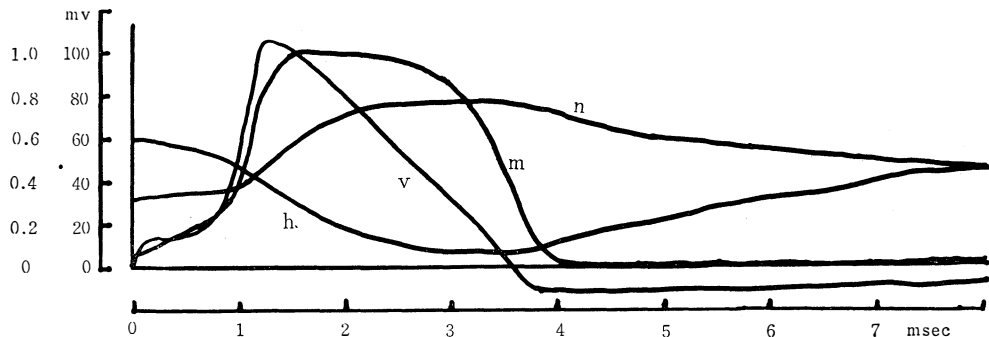


図-1 V, m, h, n の時間応答
縦軸の目盛は電位 (mV) と n, m, h の値を示す。

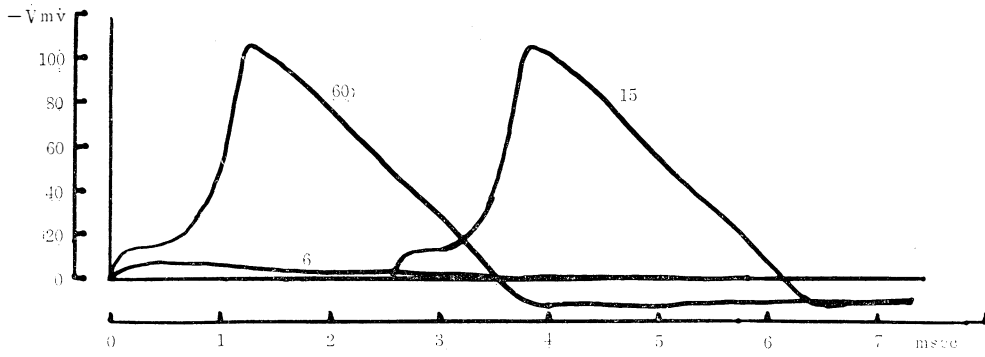


図-2 単一パルス出力に対する膜電位の応答
 図中の数字は刺激強度 (μA) を示している。

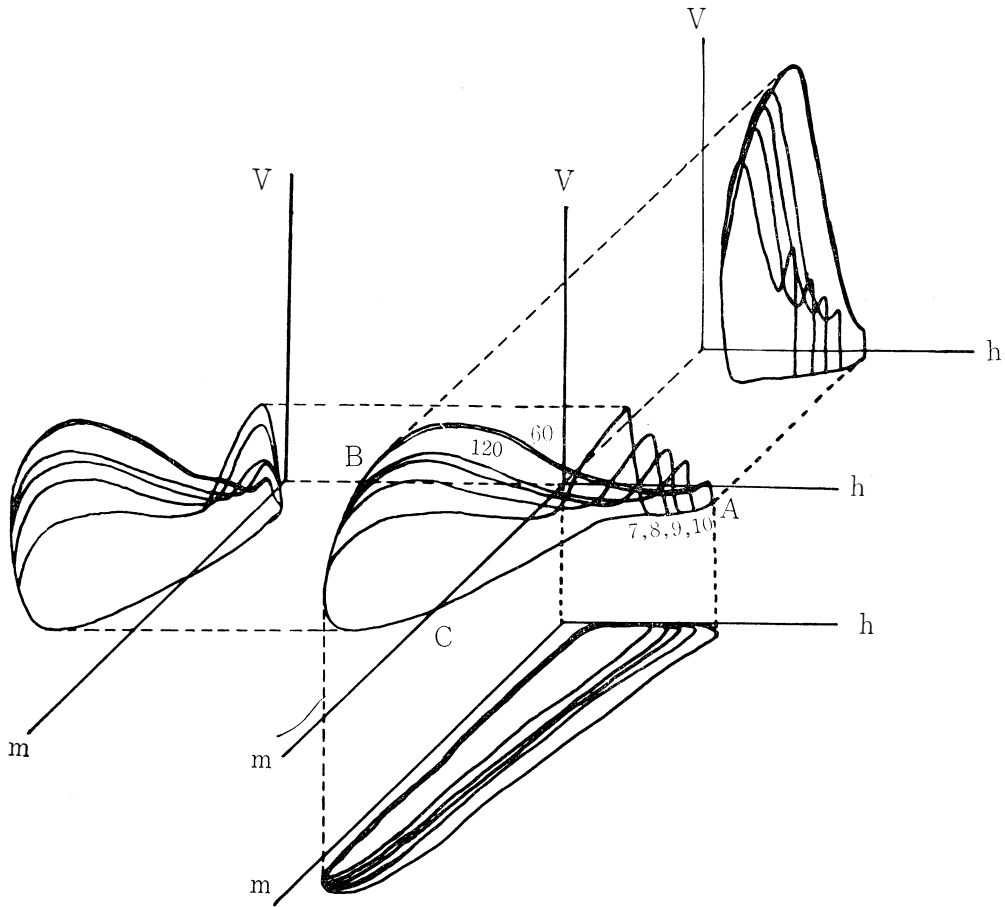


図-3 V, m, h の3次元相軌道図と各射影
 図中, 60, 120 の数字は単一パルス入力強度を示す。また, 曲線 CA 上の数字は図-5 の刺激時刻を示している。

ンは全く独立に動き相互間の干渉はないとしているなど、現在では種々の難点が指摘されている。それと共に、この式は生理学データに極めて忠実につくられた実験式であり、実験値とよく一致する点は動かし難い事実である。生体膜がはたして電気的なシステムだけで成立っているかは疑問視されるが、工学的応用の面から、この系が電気系か、それとも化学系か、あるいは力学系かをある程度無視しても、このH-H方程式の持つ性質を十分に検討することは意義あるものと思われる。

2. H-H方程式とその多元表示

神経線維の興奮を表現するH-H方程式の詳しい説明については、すぐれた綜説³⁾があるので省略する。その要点だけを示すと、興奮とは、まず一過性に外液中のNa⁺が細胞内部に流入し、ついで内部のK⁺が外液中に流出して行くことによって起るものと考え、これらのイオンに対する膜のコンダクタンスg_{Na}、g_Kの時間的変化を膜電位Vの関数として表現したものである。これを数式で示すと、

$$g_K = \bar{g}_K n^4; g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h$$

$$dn/dt = \alpha_n - (\alpha_n + \beta_n) \cdot n$$

$$dm/dt = \alpha_m - (\alpha_m + \beta_m) \cdot m$$

$$dh/dt = \alpha_h - (\alpha_h + \beta_h) \cdot h$$

$$\alpha_n = 0.01(V + 10) / [\exp(0.1 \times V + 1) - 1]$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(V/80)$$

$$\alpha_m = 0.1(V + 25) / [\exp(0.1 \times V + 2.5) - 1]$$

$$\beta_m = 4 \exp(V/18)$$

$$\alpha_h = 0.7 \exp(V/20)$$

$$\beta_h = 1 / [\exp(0.1 \times V + 0.3) + 1.0]$$

全イオン電流I_gは、

$$I_g = \bar{g}_K n^4 (V - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + \bar{g}_l (V - V_l)$$

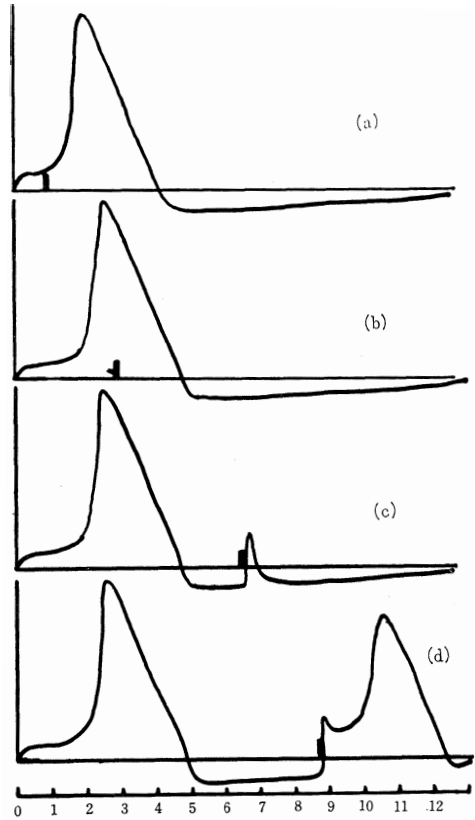


図-4 異なる刺激時刻の場合の電位応答
 図中、横軸上の縦線が第2の刺激時刻を示す。

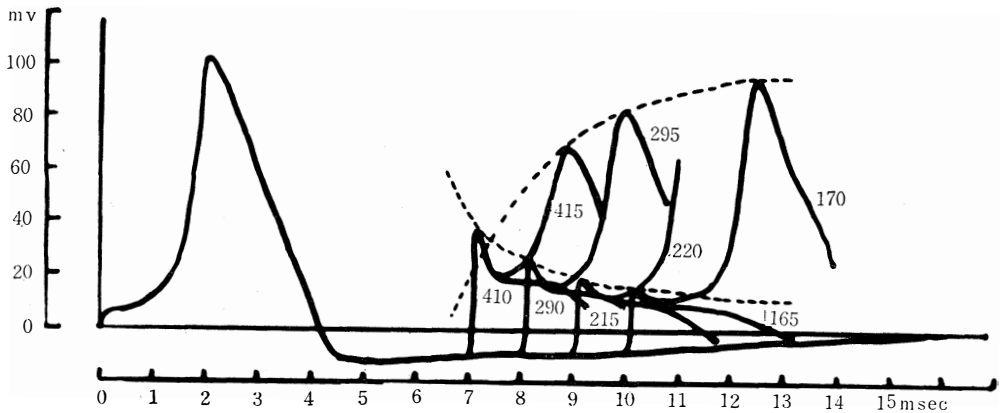


図-5 異なる時刻の閾値入力に対する時間応答
 図中の数字は刺激強度(μA)を示す。170, 200, 295, 415がそれぞれ時刻10, 9, 8, 7 msecにおける閾値を越す入力、165, 215, 290, 410が閾値以下の入力を示す。

$$\begin{aligned}\bar{g}_K &= 36 \text{ m}\Omega\text{cm}^{-2} ; V_K = 12 \text{ mV} \\ \bar{g}_{Na} &= 120 \text{ m}\Omega\text{cm}^{-2} ; V_{Ng} = -115 \text{ mV} \\ \bar{g}_l &= 0.3 \text{ m}\Omega\text{cm}^{-2} ; V_l = -10.5989 \text{ mV}\end{aligned}$$

全膜電流 I_m は

$$I_m = CdV/dt + I_g$$

で表現されている。ここで $\alpha_n, \beta_n, \alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h$ が全く測定不能現象論的なパラメータである。このH-H方程式の解析については過去いくつかの報告がある。この中で Cole⁴⁾, Fitzhugh⁵⁾⁶⁾等のものが比較的組織的に解析を行なっている。これらは種々の入力による膜電位の時間応答を求めたものが多く、唯一つの例外として、Fitzhughの2変数による相軌道表現がある。また、この2変数表示から南雲のトンネルダイオードシミュレーションが報告されている⁷⁾。しかし、このH-H方程式の4変数から2変数への変数削減による表示は物理的な意味づけが不明瞭であるばかりでなく、従来の2因子興奮理論になかったH-H理論の多変数表現による説得力をも希薄にさえしている。H-H方程式そのものは決して簡単な表現とはいえず、電子計算機の力を借りなければ数値計算ができない。図-1は V, n, m, h の時間に関する応答を示した。図において示されるように、 n と h の時間応答が非常に類似しているという結果から、3変数によっても膜の特性が表現できるとし、 V, m, h (または n) の3変数によってこれを表現する方法をとった。以下にその結果を示す。

3. 膜の特性

H-H方程式に与える入力電流 I としては、パルス状のものおよび階段波入力の2種を用いた。各刺激入力による応答は次の3種が考えられる。

(i) まず、膜の静止状態において、単一のパルス入力を加えた場合の膜電位 V の時間応答を図-2に示した。

この場合、刺激が小さいならば、スパイク状の電位が発生することなく、時間の経過と共に静止状態に復帰する。ここで刺激の大きさはその電流のパルス振幅と時間幅の積で与えられるが、別にことわらない限り、パルスの時間幅は0.15 msec とする。刺激が大きくなると閾値を越し、スパイク状の出力電圧を生ずる。この出力スパイクは刺激が大きいほど、その発生時刻が早まり、スパイク電位の大きさは刺激の大きさに依らず、ほぼ104 mV一定のものが得られる。図において、 $I = 60 \mu\text{A}$, $120 \mu\text{A}$ が閾値以上の入力を、 $I = 6 \mu\text{A}$ が閾値以下の入力を示している。以上を図-3の相軌道でみると、刺激が与えられることによって相軌道上の動作点Pは静止状態Aから動き出す。閾値以下の入力ของときは、静止状態へと、もとの軌道を逆行し、閾値を越す入力の場合は、 $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow A$ のような相軌道を描きながら時間の経過と共に静止点Aにおちつく。更に刺激が大きくなっても相軌道は、ほとんど変化せず、若干初期の状態が異なるだけである。これは図-3において $I = 60 \mu\text{A}$, $120 \mu\text{A}$ として記した。

(ii) 静止状態以外に刺激を加えた場合。このときの V の時間応答を図4~6にその相軌道は図-3に示した。この場合、種々の時刻での刺激が考えられる。まず相軌道のIの状態にあるとき、すなわち第1の刺激によって出力スパイクを生ずる前の時刻に第2の刺激を加えた場合、(i)で示した大きい刺激と同様の効果が認められる。すなわち相軌道は、初期状態の若干の変化にとどまり、出力スパイクの発生時刻が早まる。また、出力スパイクの発生時刻に近い刺激ほど影響は少ないことが認められた。(図-4(a))次に動作点が状態IIすなわちスパイクの発生時にあるとき。この場合、第2の刺激を加えても、刺激の大小によらず、相軌道、膜電位の時間応答とも変化が認められない。このことは、神経細胞の絶対不

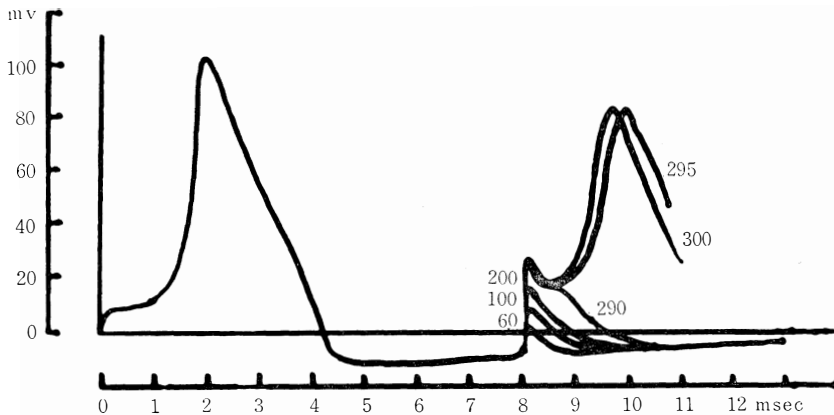


図-6 同一時刻における異なる刺激での応答
数字は刺激強度を示す。

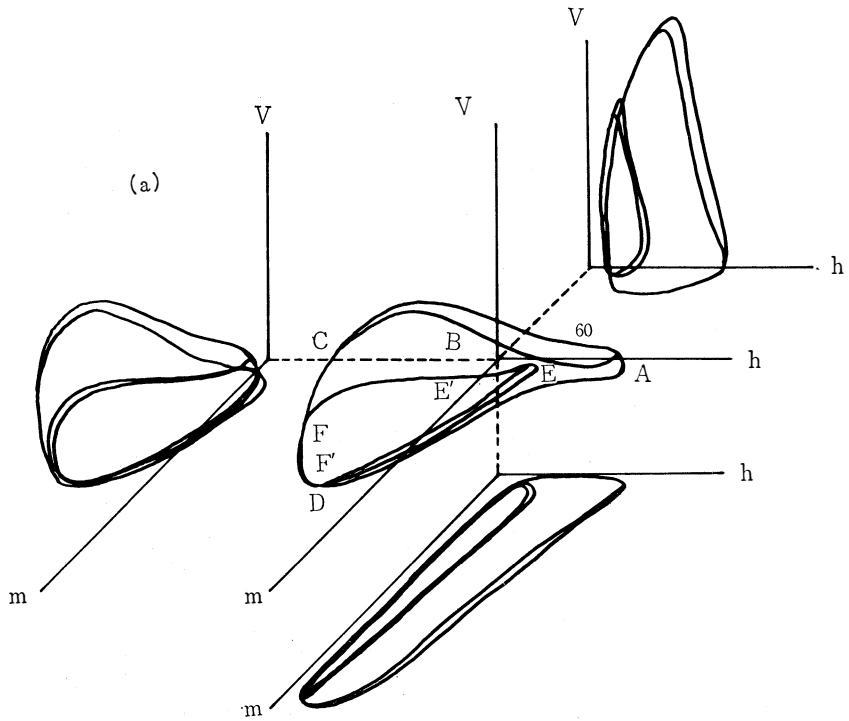


図-7(a) 階段波入力に対する相軌道

図中、60 と示した外側の曲線が単一の刺激 ($60 \mu A$) の場合を示し $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow \dots \rightarrow E' \rightarrow F'$ が階段波の場合を示している。

図(a)が刺激強度 $60 \mu A$ 、図(b)が $120 \mu A$ の場合を示している。

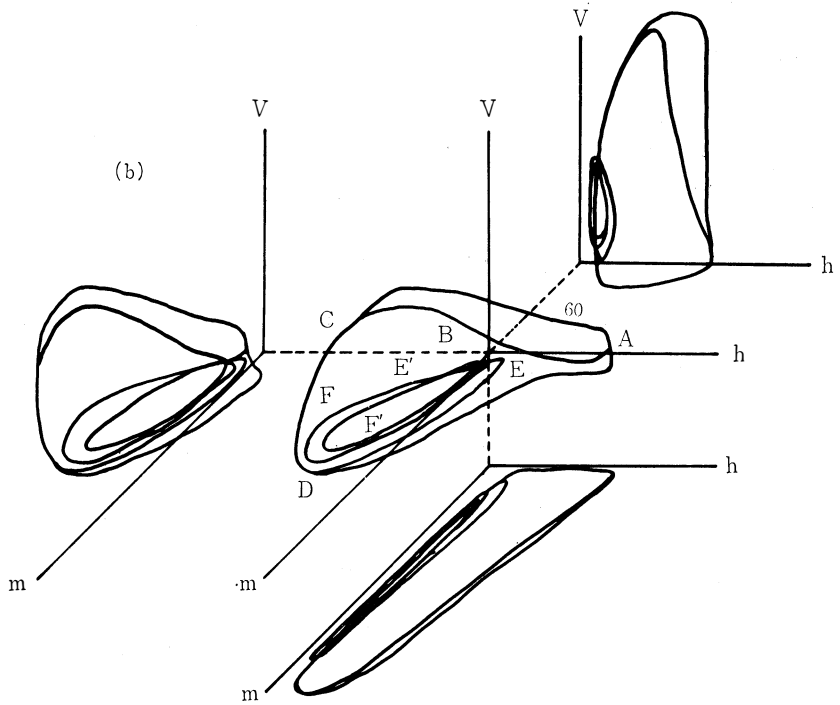
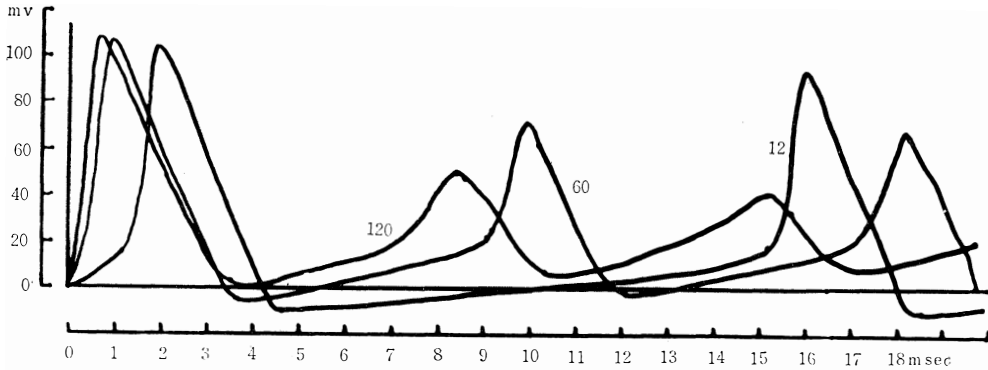


図7-(b)



図一八 階段波入力に対する電位の応答
図中の数字が刺激強度 (μA) を示す。

応期間を意味している。(図一4(b))。さらに、出力スパイク発生後の状態Ⅲは相対的な不応状態を示している。動作点がこの軌道上にあって、第2の刺激を加えた場合、動作点の位置および刺激強度によって出力スパイクが発生されるか否かが決定される。この場合、動作点が静止点に近づいているほどスパイク電位を発生しやすく、発生される電位も大きくなることが認められる。図一4(c), (d)には、異なる時刻に、同じ強さの第2の刺激を加えた時の時間応答を示した。これらの絶対および相対的な不応状態は神経細胞の重要な性質の一つであり、図一5に各時刻での閾値入力の時間応答を、また同一時刻で刺激の大きさを変えたときの応答を図一6に示した。これによると、第1の出力スパイク発生後で、回復状態が十分でないときほど、電圧のピークが2度発生することが認められる。図において点線は閾値入力のスパイク振幅と刺激直後のピーク値を示している。以上(i), (ii)の場合とも3次元相軌道の $m-h$ 平面への射影は Fitzhugh の行なった2変数平面表示の結果とよく一致している。なお、3次元特性がより理解されるように、 $V-h$, $V-m$ 平面への射影も付記した。

(iii) 階段波により連続的に膜を刺激した場合の相軌道および電位の時間応答を図一7, 8に示した。相軌道における動作点の移動は $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow \dots$ と動き、リミットサイクル $E' \rightarrow F'$ に近づく。このリミットサイクルは刺激が小さいほど外側へ広がり大きくなる。また図一8に示されるように、階段波入力による第2発目以降の出力スパイクの振幅は第1のスパイクより低くなっている。これは、(ii)における状態Ⅲと同様に相

対的な不応状態の効果を示すものである。

4. む す び

以上、H-H方程式を3変数と考え、その解の振舞いについて検討してきた。3変数の表示を行なうことにより、刺激強度と時間の関係、相軌道上の動作点の動き、とくにリミットサイクル等の特性がより詳しく理解されるようになった。反面、膜特性の複雑な機構も予測されるが、今後は、この結果をより生体に近い機能の回路モデルへの指針としていきたい。なお、本稿に記した計算は富山大学計算センター OKTAC 5090を使用した。最後に、図表の作製にあたって、本学部学生、米田章、島崎文雄両君に深謝する次第である。

参 考 文 献

- (1) 村井・八木；富山大学工学部紀要 vol1 22 (昭45)
- (2) A. L. Hodgkin and A. F. Huxley ; J. physiol. 117, 500~544 (1952)
- (3) Denis Nobles ; Physiological Reviews 46, 1, 1~50 (1966)
- (4) K. S. Cole et al ; J. soc. Indust. Appl. Math. 3, 153~172 (1955)
- (5) R. Fitzhugh et al ; J. soc. Indust. Appl. Math. 7, 447~459 (1959)
- (6) R. Fitzhugh et al ; Biophysical Journal 1, 445~466 (1961)
- (7) 南雲仁一他；医用電子と生体工学 1, 44~52 (1963)
- (8) 八木・村井；昭和46年電気四学会連合大会北陸支部 A-15