計測自動制御学会東北支部第252回研究集会　No. 6

膜電位依存性イオンチャネルのもつインダクタンス特性

Inductance property of the voltage-dependent ion channel

○ 瀬川友作、　北嶋龍雄　（山形大学工学部）
Yusaku Segawa、Tatsuo Kitajima (Yamagata Univ)
米沢市城南4-3-16　山形大学大学院理工学研究科　北嶋龍雄
0238-26-3366　kitajima@yz.yamagata-u.ac.jp

1．はじめに

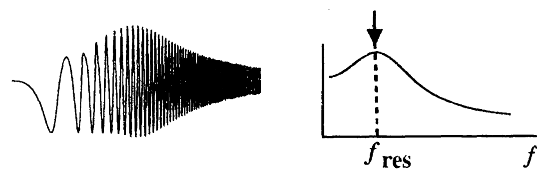
海馬や内嗅野等の興奮性／抑制性介在細胞おいて、時間と共に周波数が増加する入力電流を加えると、ある特定の周波数に対して、閾値下ではあるが出力の膜電位振幅が最大となる"閾値下共鳴振動"が観測されている。すなわち、神経細胞は刺激として入ってくる入力振動に対して周波数弁別の機能をもつことを示唆しているが、閾値下振動現象のもつ実際の生理学的機能・役割についてはまだはっきりした知見は得られていない。

神経細胞膜は"脂質二重層"であることから、従来，抵抗RとキャパシタンスCによるRC回路でモデル化されているが、神経細胞が入力周波数に選好的な応答特性を持つためには、細胞膜は、R、Cに加えて、L（インダクタンス）を加えたRLC回路としてモデル化されなければいけない。近年、実験技術の進歩により、海馬，内嗅野だけではなく、大脳新皮質、小脳など、脳内の各部位に存在する興奮性／抑制性神経細胞において共鳴振動が観測されており、その発現には、細胞膜に存在する種々の膜電位依存性チャネルの関与が示唆されている。

本論文では，海馬で観測される共鳴振動で明らかにされている実験的知見に基づいて、細胞膜に存在する膜電位依存性チャネルがある条件下でインダクタンス特性を持ち，このような共鳴振動の発現に密接に関わっていることを示す。

2．神経細胞の持つ共鳴振動現象

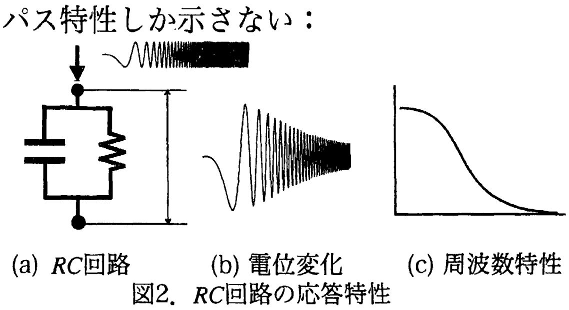
神経細胞に時間と共に周波数が増加する入力電流（Chirp電流、例えば $sin(\omega t^2)$）を加えると、図1(a)の膜電位変化を示し、周波数特性は (b) のバンドパス特性をもつ：



(a) 膜電位変化　　(b) 周波数特性
図1．共鳴振動現象

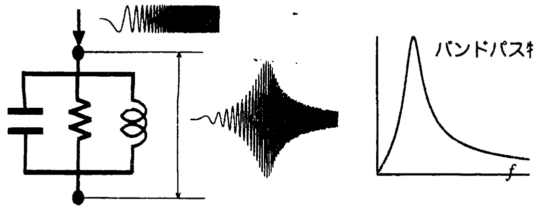
神経細胞がこのような入力周波数に対して選好的な応答特性をもつことは、Mauro, Kochらによって巨大ヤリイカの軸索において明らかにされた[1)2)]。その後，下オリーブ核細胞[3)]、三叉神経節細胞[4)]、視床細胞[5)]、さらに、皮質細胞[6)7)8)]、海馬CA1野錐体細胞[9)10)]、海馬CA3野錐体細胞[11)]で同様の共鳴振動現象が報告されている。海馬CA1野では興奮性細胞だけではなく抑制性介在細胞においても共鳴振動現象が観測されている[10)]。

神経細胞膜は、従来、RC電気回路によってモデル化されていた。しかし、図2(a)で示すRC回路にChirp電流を入力すると、(b)のような電位変化を示し、その周波数特性(c)は図1(b)のようなバンドパスではなく、ローパス特性しか示さない：



(a) RC回路　　(b) 電位変化　　(c) 周波数特性
図2．RC回路の応答特性

一方、 図3(a)のRLC回路にChirp電流を入力すると、(b)の電位変化を示し、その周波数特性(c)はのようなバンドパス特性を示す：



(a) RLC回路　(b) 電位変化　(c) 周波数特性
図3. RLC回路の応答特性

すなわち、神経細胞膜はRCに加えてインダクタンスLの機能を持たなければいけないことを意味しているが、細胞膜においてそのような機能を担うのは、スロー不活性型K^+チャネル（Krs-チャネル）、過分極活性型K^+チャネル（H-チャネル）、Ca^{2+}依存性K^+チャネル（K_{Ca}-チャネル）といった種々の膜電位依存性チャネルであるK^+チャネルであることが示唆されている。

3．H-チャネルと等価インピーダンス

膜電位依存性チャネルのうち、H-チャネル(過分極活性型K^+チャネル)は、新皮質，海馬を初め脳内の各部位に多く存在し、認知，行動といった高度な情報処理機能に重要な役割を持つチャネルとして知られている。

図４に示されるH-チャネルにおいて、チャネルコンダクタンスを$g_H(V)$、平衡電位をE_Hとすると、H-チャネルのHodgkin-Huxley型ダイナミックスは以下のように与えられる[7)]：

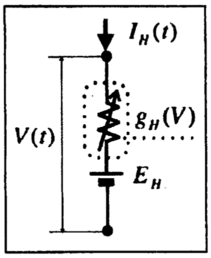


図4. H-チャネル

$$I_H = g_H(V)\cdot(V-E_H) \tag{1}$$

$$g_H(V) = \bar{g}_H\cdot\left\{k\cdot m_{hf} + (1-k)\cdot m_{hs}\right\} \tag{2}$$

$$\frac{dm_{hx}}{dt} = \frac{1}{\tau_{hx}}\cdot(m_{hx\infty}-m_{hx}),\quad [x=f,s] \tag{3}$$

$$m_{hf\infty}(V) = \frac{1}{1+\exp\left(\frac{V+79.8}{9.78}\right)} \tag{4}$$

$$\tau_{hf}(V) = 1+\frac{0.51}{\exp\left(\frac{V-1.7}{10}\right)+\exp\left(-\frac{V+340}{52}\right)} \tag{5}$$

$$m_{hs\infty}(V) = \frac{1}{1+\exp\left(\frac{V+71.3}{7.9}\right)} \tag{6}$$

$$\tau_{hs}(V) = 1+\frac{5.6}{\exp\left(\frac{V-1.7}{14}\right)+\exp\left(-\frac{V+260}{43}\right)} \tag{7}$$

膜電位$V(t)$が平衡電位V^*から$\delta V(t)$だけ微少変動したとき、電流$I_H(t)$の微少変動分$\delta I_H(t)$を求めると、$\delta V/\delta I_H$によってH-チャネルのインピーダンスZ_Hがえられる。Vが$V^*+\delta V$と表されるとき、I_Hが$I_H^*+\delta I_H(t)$と表されるものとすると、(1)、(2)、(3)式より以下の式が成立する：

$$\begin{aligned} I_H^*+\delta I_H &= g_H(V^*+\delta V)\cdot(V^*+\delta V-E_H) \\ &= \bar{g}_H\cdot\left\{k\cdot m_{hf}(V^*+\delta V) + (1-k)\cdot m_{hs}(V^*+\delta V)\right\} \end{aligned} \tag{8}$$

$$\frac{dm_{hx}(V^*+\delta V)}{dt} = \frac{1}{\tau_{hx}(V^*+\delta V)}\left\{m_{hx\infty}(V^*+\delta V) - m_{hx}(V^*+\delta V)\right\} \tag{9}$$

(8)、(9)式において$m_{hf}(V^*+\delta V)$、$m_{hs}(V^*+\delta V)$、$m_{hf\infty}(V^*+\delta V)$、$m_{hs\infty}(V^*+\delta V)$、$\tau_{hf}(V^*+\delta V)$、$\tau_{hs}(V^*+\delta V)$を、それぞれ、$V^*$のまわりでTaylor展開し、二次以上の変動分を打ち切って、$\delta I_H/\delta V$の形に整理すると、以下の式が得られる：

$$\frac{\delta I_H}{\delta V} = \bar{g}_H\cdot\left\{k\cdot m_{hf}^* + (1-k)\cdot m_{hs}^*\right\} + \frac{\frac{1}{\tau_{hf}^*}\cdot\left.\frac{dm_{hf\infty}}{dV}\right|_*\cdot\bar{g}_H\cdot k\cdot(V^*-E_H)}{p+\frac{1}{\tau_{hf}^*}} + \frac{\frac{1}{\tau_{hs}^*}\cdot\left.\frac{dm_{hs\infty}}{dV}\right|_*\cdot\bar{g}_H\cdot(1-k)\cdot(V^*-E_H)}{p+\frac{1}{\tau_{hs}^*}} \tag{10}$$

ただし，微分演算子d/dtをヘビサイド演算子pで表す。この時、(10)式左辺はアドミッタンスを表していることから、H-チャネルの等価インピーダンスをZ_H、右辺第一項、第二項、第三項を表すインピーダンスをそれぞれ、R_H、Z_{Lf}、Z_{Ls}とすると、(10)式は以下のように表されることを意味している：

$$\frac{1}{Z_H} = \frac{1}{R_H}+\frac{1}{Z_{Lf}}+\frac{1}{Z_{Ls}} \tag{11}$$

(10)、(11)式を比較すると、抵抗　R_H、二つのインピーダンスZ_{Lf}、Z_{Ls}は次の関係式で求められることが分かる：

$$R_h = \frac{1}{\bar{g}_H \cdot \left\{ k \cdot m^*_{hf} + (1-k) \cdot m^*_{hs} \right\}} \tag{12}$$

$$Z_{Lf} = L_f\, p + R_{Lf} \tag{13}$$

$$\begin{cases} R_{Lf} = \dfrac{1}{\bar{g}_H \cdot k \cdot \dfrac{dm_{hf\infty}}{dV}_* \cdot (V^* - E_H)} \\ L_f = \tau^*_{hf} \cdot R_{Lf} \end{cases}$$

$$Z_{Ls} = L_s\, p + R_{Ls} \tag{14}$$

$$\begin{cases} R_{Ls} = \dfrac{1}{\bar{g}_H \cdot (1-k) \cdot \dfrac{dm_{hs\infty}}{dV}_* \cdot (V^* - E_H)} \\ L_s = \tau^*_{hs} \cdot R_{Ls} \end{cases}$$

ただし、＊の添字を持つ変数は、変数Vに平衡電位V^*を代入して得られる変数値を示す。

(11)式より、H-チャネルのインピーダンスZ_Hは抵抗R_Hおよび二つのインピーダンスZ_{Lf}、Z_{Ls}の並列接続で表されることから，H-チャネルに対して、図５に示す等価RLC電気回路が得られる：

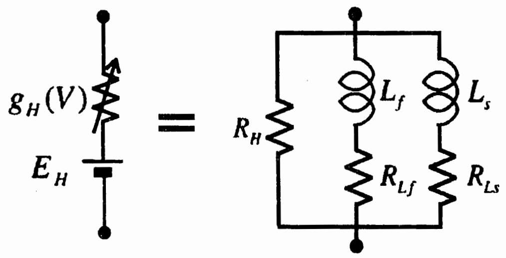


図5. H-チャネルと等価RLC電気回路

4．NaP-チャネルと等価インピーダンス

持続チャネル活性型Na^+チャネル(NaP-チャネル)も、神経細胞の持つ共鳴振動現象の特性に重要な関わりを持つことが示唆されている。NaP-チャネルの等価インピーダンス、すなわち等価RLC電気回路も、H-チャネルと同様の手順で求めることができる。ここではその結果のみを示す。

図６に示すNaP-チャネルのチャネルコンダクタンスを$g_{np}(V)$、平衡電位をE_Nとするとき，そのHodgkin-Huxley型ダイナミックスは以下のように与えられる[7]：

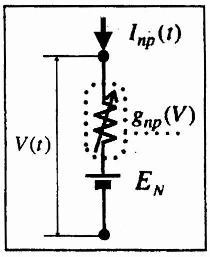


図6. NaP-チャネル

$$I_{np} = g_{np}(V) \cdot (V - E_N) \tag{15}$$

$$g_{np}(V) = \bar{g}_{np} \cdot m(V) \tag{16}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_{np} \cdot (1-m) + \beta_{np} \cdot m \tag{17}$$

$$\alpha_{np}(V) = \frac{1}{0.15\left(1+\exp\left(-\dfrac{V+38}{6.5}\right)\right)} \tag{18}$$

$$\beta_{np}(V) = \frac{\exp\left(-\dfrac{V+38}{6.5}\right)}{0.15\left(1+\exp\left(-\dfrac{V+38}{6.5}\right)\right)} \tag{19}$$

膜電位$V(t)$が平衡電位V^*から$\delta V(t)$だけ微少変動したとき、Taylor展開を用いる線形化によって電流$I_{np}(t)$の微少変動分$\delta I_{np}(t)$を求め、$\delta I_{np}/\delta V$の形に整理すると、以下の式が得られる：

$$\frac{\delta I_{np}}{\delta V} = \bar{g}_{np} \cdot m^* + \frac{\frac{1}{5} \cdot \left.\dfrac{dm_\infty}{dV}\right|_* \cdot \bar{g}_{np} \cdot (V^* - E_N)}{p + \frac{1}{5}} \tag{20}$$

NaP-チャネルの等価インピーダンスをZ_{np}、右辺第一項、第二項を表すインピーダンスをそれぞれ、R_{np}、Z_{Lnp}とすると、(20)式は以下のように表されることを意味している：

$$\frac{1}{Z_{np}} = \frac{1}{R_{np}} + \frac{1}{Z_{np}} \tag{21}$$

(20)、(21)式を比較すると、抵抗　R_{np}、インピーダンスZ_{Lnp}は次の関係式与えられる：

$$R_{np} = \frac{1}{\bar{g}_{np} \cdot m^*} \tag{22}$$

$$Z_{np} = L_{np}\, p + R_{Lnp} \tag{23}$$

$$\begin{cases} L_{np} = \dfrac{1}{\frac{1}{5} \cdot \bar{g}_{np} \cdot \dfrac{dm_\infty}{dV}_* \cdot (V^* - E_N)} \\ R_{Lnp} = \dfrac{1}{\bar{g}_{np} \cdot \dfrac{dm_\infty}{dV}_* \cdot (V^* - E_N)} \end{cases}$$

(21)式より、NaP-チャネルのインピーダンスZ_{np}は、抵抗R_{np}とインピーダンスZ_{Lnp}の並列接続で表されることから、 NaP-チャネルに対して、図7に示す等価RLC電気回路が得られる：

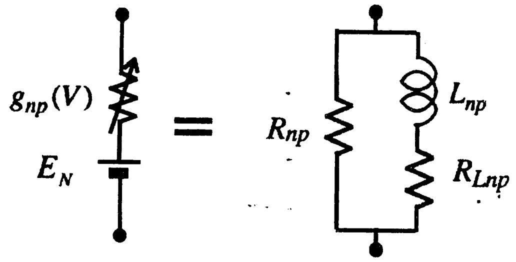
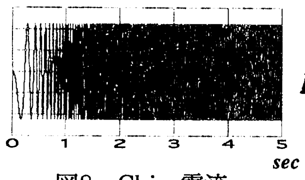


図7. NaP-チャネルと等価RLC電気回路

5. シミュレーション

H-チャネルとNaP-チャネルを持つ神経細胞膜を考える。Hodgkin-Huxley型ダイナミックスを持った細胞膜モデル、および3、4節で導出した等価RLC電気回路で表される細胞膜モデルに対して、図8に示すChirp電流を入力電流I_{inp}として与えた場合の膜電位応答、周波数応答の比較を行う。



$$I_{inp} = I_a \sin(20\pi t^2)$$

図8. Chirp電流

なお、シミュレーションに用いたパラメータは、C=1.5(μF/cm^2)、g_0=0.5(mS/cm^2)、g_H=1.5(mS/cm^2)、g_{np}=1.0(mS/cm^2)、E_H=-20(mV)、E_N=55(mV)、k=0.65、V^*=-65(mV)、I_a=-2.25(μA/cm^2)である。

<A> 細胞膜のHH型モデル

図9で示される細胞膜のH-H型モデルにChirp電流を入力する：

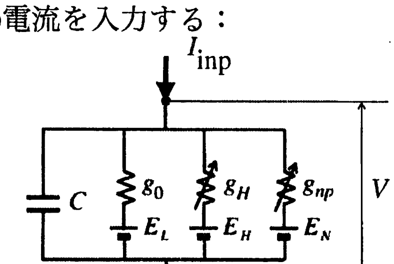


図9 細胞膜のHH型モデル

このとき、膜電位変化のダイナミックスは以下の式で与えられる：

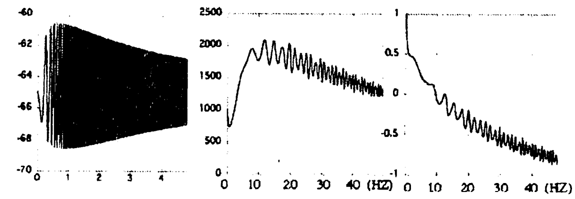
$$C\frac{dV}{dt} = -g_0\cdot(V-E_L) - \bar{g}_H\cdot\{k\cdot m_{hf} + (1-k)\cdot m_{hs}\}\cdot(V-E_K) + \bar{g}_{np}\cdot m(V)\cdot(V-E_N) + I_{inp}$$

$$\frac{dm_{hf}(V)}{dt} = \frac{m_{hf\infty}(V) - m_{hf}(V)}{\tau_{hf}(V)}$$

$$\frac{dm_{hs}(V)}{dt} = \frac{m_{hs\infty}(V) - m_{hs}(V)}{\tau_{hs}(V)}$$

$$\frac{dm(V)}{dt} = \frac{m_{\infty}(V) - m(V)}{\tau_{np}(V)}$$

シミュレーション結果を図10に示す。(a)は膜電位変化、(b)はH-チャネルインピーダンス振幅の周波数特性、(c)は位相の周波数特性を示す。



(a) 膜電位　(b) 振幅特性　(c) 位相特性

図10. HH型モデルの膜電位変化と周波数応答

<B> 細胞膜の等価RLC回路モデル

図11で示される細胞膜のRLC回路モデルにChirp電流を入力する：

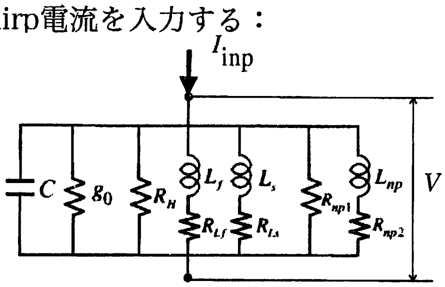


図11. 細胞膜の等価RLC方回路モデル

このとき、用いる膜電位変化のダイナミックスは以下の式で与えられる：

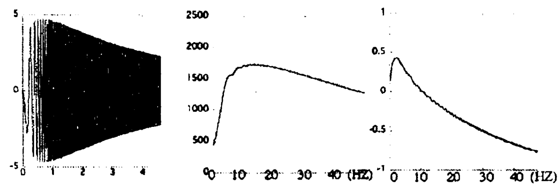
$$C\frac{dV}{dt} = -\left(g_0 + \frac{1}{R_H} + \frac{1}{R_{np1}}\right)\cdot V - I_{hfL} - I_{hsL} - I_{nL} + I_{inp}$$

$$L_f\frac{dI_{hfL}}{dt} = V - R_{Lf}\cdot I_{hfL}$$

$$L_s\frac{dI_{hsL}}{dt} = V - R_{Ls}\cdot I_{hsL}$$

$$L_{np}\frac{dI_{nL}}{dt} = V - R_{np2}\cdot I_{nL}$$

シミュレーション結果を図10に示す。(a)は膜電位変化、(b)はH-チャネルインピーダンス振幅の周波数特性、(c)は位相の周波数特性を示す。



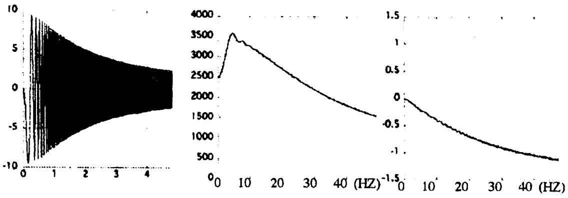
(a) 膜電位　(b) 振幅特性　(c) 位相特性

図12. RLC回路モデルの膜電位変化と周波数応答

<C>NaP-チャネルのみを持つ細胞膜モデル

図9、図11からH-チャネル要素を取り除き、NaP-チャネルのみを持つ細胞膜モデルに対してシミュレーションを行う。ここで

は等価RLC電気回路で表されたモデルに対してChirp電流を入力したシミュレーション結果を図13に示す。(a)は膜電位変化、(b)はインピーダンス振幅の周波数特性、(c)は位相の周波数特性を示す。



(a) 膜電位　　(b) 振幅特性　(c) 位相特性
図13. NaP-チャネルのみを持つモデルの膜電位変化と周波数応答

＜D＞ 考察

図10と図12を比較すると、Hodgkin-Huxley型ダイナミックスによる細胞膜モデルを用いたシミュレーションと、平衡電位の回りで線形化して得られた等価*RLC*電気回路で表したモデルを用いたシミュレーションにおいて、ほぼ同様の膜電位応答がえられ、インピーダンスの振幅・位相に関する周波数応答についても同様の結果が得られている。このことは、(12)〜(13)式、(22)、(23)式による抵抗R、インダクタンスLの各要素の導出が妥当であることを示している。一般に，周波数応答曲線に関して、H-H型モデルを用いた場合の応答より、*RLC*回路モデルを用いた応答の方がよりスムーズな曲線が得られる。これは、H-H型モデルの非線形ダイナミックスを解く場合の数値演算誤差が反映されてしまう結果と考えられる。

Hodgkin-Huxley型のダイナミックスから等価*RLC*電気回路を導出する際に、平衡電位の回りの線形化による一次近似を用いていることから、例えば、NaP-チャネルコンダクタンスの振幅が大きくなり、一次近似が成り立たなくなる等の場合には、H-チャネルとNaPチャネルを持つH-H型細胞膜モデルは共鳴振動現象を示さない。

図12と図13を比較すると、NaP-チャネルのみを持つ細胞膜モデルの場合は、共鳴振動現象が見られず、特に(c)の位相特性に着目すると、位相遅れのみが現れ、位相進みは生じない。その理由は、(23)式でる求められるNaP-チャネルのインダクタンス*Lnp*が負の値をとることによる。すなわち、負のインダクタンスは機能的にはキャパシタンスの働きをすることから、NaP-チャネルのみを持つ細胞膜の等価*RLC*電気回路モデルは*RC*回路モデルと考えられるからである。

6．おわりに

脳内の神経細胞で観測される共鳴振動現象は膜電位依存性チャネルが密接に関与するという生理学的な実験知見に対して、スロー不活性型K^+チャネル（Krs-チャネル）については既に報告したが[12]、本論文において、過分極活性型K^+チャネル（H-チャネル）もその機能を担うことを明らかにした。神経細胞が共鳴振動現象を持つためには、非線形ダイナミックスの"線形化"が保証されなければいけないが、チャネルコンダクタンスの振幅を決めるチャネル密度は脳内各部位により異なっている。本研究によって示された等価*RLC*回路を導出する手法を用いることにより、例えば平衡電位，入力電流の大きさが共鳴振動現象とどのように関わっているかを明らかにすることができ[13]，さらにはシナプス可塑性等にどのように関わっているかを明らかにすることは、脳内で行われている高度な情報処理機能のメカニズム解明のために重要である。

【参考文献】1) Mauro,A. et al.;J.Gen.Phys., 55,497-523,1970, 2)Koch,C.;Biol.Cyb.,50, 15-33,1984,3)Lampel,L. & Yarom,Y.;J. Neur.Phys., 70,2181-2186, 4)Puil,E. et al.; J. Neu.Phys., 55,995-1016, 5)Hutcheon,E. et al.; J.Neur.Phys., 71,583-594,1994, 6)Gutfreund,Y. et al.;J.Phys., 183,621-640, 7)Acker,C. et al.;J.Comp.NS, 15,71-90, 8)Dickson,CT. et al.;J.Neur.Phys., 83,2562-2579, 9)Leung,LS. & Yu,HW.;J.Neu.Phys., 79,1592-1596, 10)Pike,FG. et al.;J.Phys., 529,205*213, 11)Tiesinga,PH.;Neur.Comp., 16,251-275,2004, 12)北嶋&久保田;10-th NSMIY,No.1,2009, 13)Kitajima,T. & Kubota,S,;Society for Neuroscience Abstracts, 35, 486.3, 2009