解 説

プラットフォームシミュレータの意義

—可解神経回路モデルと複雑なニューロンモデル—

岡 田 真 人

東京大学・新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻*, (独) 科学技術振興機構 さきがけ 21

(独) 理化学研究所 脳科学総合研究センター**

概要

プラットフォームシミュレータの意義を可解神経回路モデルとの関係で述べる。これまで、主に統計力学的手法を用いて二値ニューロン系やアナログニューロン系の解析が行われており、アトラクターの安定性や引き込み領域等が理論的に求められて来た。一方、近年 Integrate-and-Fire ニューロンや Hodgkin-Huxley モデルに代表されるようなスパイクングニューロンモデルから構成される神経回路モデルが、主に数値解析の手法で研究されるようになってきた。本解説では、アナログニューロンや位相振動子から構成される解けるモデル（可解モデル）の知見が、より複雑なニューロンモデルから構成される系の性質の理解と設計に本質的な役割を果たす事を、我々のグループがおこなってきた研究を例にとり紹介し、現実的な観点からプラットフォームシミュレータが有用であることを示す。

1. は じ め に

ニューロンを動作を記述する微分方程式はとても複雑である。非線形動力学出身の高名なある方は「最初に Hodgkin-Huxley 方程式見た時は、頭くらくらしましたわあ」と感想を述べられていた事がある。はずかしながら、私は自分で Hodgkin-Huxley 方程式を数値的に解くプログラムを書いた事は無い。頭がくらくらするほど複雑な微分方程式をプログラミングする気力がわかないのである。

このような時の特効薬がプラットフォームシミュレータである。神経科学でもっとも有名なプラットフォームシミュレータの一つがニューロンシミュレータである。ニューロンシミュレータでは、hoc ファイルと呼ばれるスクリプトをダウンロードする事により、まさしく机上のものであった論文の中の図を自分のコンピュータで再現する事ができる。この特集では、このように便利なプラットフォームシミュレータが具体的にどのように開発されたり、使われているかの実例が解説されている。

プラットフォームシミュレータと聞いて、毛嫌いだされる方もおおいのではないだろうか？ その理由は大きく分けて二つ考えられる。一つは使いにくい事である。

たしかに、素人がニューロンシミュレータの hoc ファイルをダウンロードしても、すぐにプログラムがうごくとは限らない。ある程度の努力が必要である。この努力を払うためには、どの程度ご利益があるかに依存するであろう。我々のグループがおこなってきた研究の経験から、この答えは“すごくある”である。英語のマニュアルを読んで頑張る価値は確かにある。

もう一つの理由は、出て来た結果が信用できないというものである。一般にニューロンの方程式は非線形であり、数値的に取り扱うにはそれなりの注意が必要である。これに関しては、実際に自分でプログラムを組んで、その結果とニューロンシミュレータの結果を比較する必要がある。それなら最初からプログラムを組めば良いので、プラットフォームシミュレータのありがた味は無い。学術雑誌に掲載されているほとんどすべてのニューロンシミュレータの結果は他のプログラムでチェックはされていないであろう。下手をすると、間違えた知見が流布する可能性がある。これが毛嫌いだされる二つ目の理由である。上で述べたようにこれに正しく答えるのは不可能である。多くの場合、ニューロンシミュレータの結果は、生理実験の結果と比較対照されている。そのことを持って、数値計算が正しく行われている証拠には成らないが、ある一定の安心感を持つ事はできる。そのような背景であろうが、現実的に神経科学系の雑誌ではニューロンシミュレータの

* 〒 277-8561 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 東大基盤棟 409

** 〒 351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

結果は信用されている。現世利益的であるが、ニューロンシミュレータの数値計算の精度は問題にされないのである。

この解説では、ニューロンモデルの縮約という観点から、ニューロンシミュレータなどのプラットフォームシミュレータのご利益を解説してみたいと思う。縮約とは高次元の微分方程式で記述される非線形素子を、ある特殊な条件下で、それよりも次元が低いより簡単な方程式であらわすことをいう。

これまで、主に統計力学的手法を用いて二値ニューロン系やアナログニューロン系の解析が行われており、アトラクターの安定性や引き込み領域等が理論的に求められて来た。Amit らは Hopfield モデルのアトラクターである記憶パターンの安定性や記憶容量を統計力学的手法を用いて議論した^{1,2)}。この仕事が発端となり、数多くの連想記憶モデルが提案され、それらの記憶容量が勢力的に求められた³⁾。これらの議論は、系の定常状態に関してオーダーパラメーターと呼ばれる系の巨視的変数を用いたものである。系の過渡状態に関してオーダーパラメーターのダイナミクスを理論的に議論する事が可能であり、引き込み領域などの動的な性質を議論する事が可能である^{3,4)}。一方、近年 Integrate-and-Fire ニューロンや Hodgkin-Huxley モデルに代表されるようなスパイクングニューロンモデルから構成される神経回路モデルが主に数値解析的手法で研究されるようになってきた。驚くべきことに、二つの研究の流れには、これまで相互交流がほとんど無く、孤立したもののように見える。これら二つの間には本当に有機的なつながりは無いのだろうか。

もちろんスパイクングニューロンモデルの全てのパラメータ領域で対応をつけるのは難しいが、ある極限でアナログニューロンモデルに還元される場合があって、その還元されたアナログニューロンモデルで系の

巨視的な性質を求め、その知見を使って元のスパイクングニューロン系の性質を調べたり予測したりすることはできないのであろうか？ 本解説では、アナログニューロン、位相振動子から構成される解けるモデル(可解モデル)の知見が、より複雑なニューロンモデルから構成される系の性質の理解と設計に本質的な役割を果たす事を、我々のグループがおこなってきた研究を例にとり紹介する。

2. アナログ縮約

Miyawaki と Okada は経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation; TMS)の神経メカニズムを探るために、図 1A と B に示すようなコンダクタンススペースモデルから構成される視覚一次野の方位選択性のモデルを用いた⁵⁾。彼らは以下のようなシングルコンパートメントモデルを用いた、

$$C_m \frac{dV_i(t)}{dt} = g_i^{\text{leak}} (E_i^{\text{leak}} - V_i(t)) - I_i^{\text{ion}}(t) + I_i^{\text{inp}}(t), \quad (1)$$

ここで I_i^{ion} は i 番目のニューロンのイオン電流である。このイオン電流は Hodgkin-Huxley モデルに従う。Miyawaki と Okada はこの系の相転移などの巨視的な性質を求めるために、Hodgkin-Huxley 系をアナログニューロン系に縮約し、そのアナログニューロン系の巨視的な性質を求めて、元の Hodgkin-Huxley 系の性質を推定した。言い換えると、アナログ縮約を用いて元の Hodgkin-Huxley 系の性質を設計したのである。この詳細は^{5,6)}を参照されたい。

ニューロン間の相互作用は、 i 番目のシナプス入力電流 I_i^{inp} はネットワーク内のニューロン間相互作用と外部入力の和であらわされる、

図1 (A) 方位選択性モデル. (B) コンダクタンススペースモデルの模式図. (C) f - I カurve.

図2 (A) コンダクタンスベースモデルと同じ構造を持つアナログモデルの相図. 実線と点線は系が孤立極在興奮のみをアトラクターとして持つ領域 (Monostable) と孤立極在興奮と興奮無しの二つのアトラクターを持つ領域 (Bistable) の境界を示す. 二つの線の違いはアファレント入力の大さの差である. (B) コンダクタンスベースモデルの双安定性の一例.

$$I_i^{\text{imp}} = I_i^{\text{Esyn}} + I_i^{\text{Isyn}} + I_i^{\text{Eext}} \quad (2)$$

$$= \sum_{j=1}^N g_{ij}^{\text{Esyn}}(t)(E^{\text{Esyn}} - V_i(t)) \\ + \sum_{j=1}^N g_{ij}^{\text{Isyn}}(t)(E^{\text{Isyn}} - V_i(t)) \\ + g_i^{\text{Eext}}(E^{\text{Esyn}} - V_i(t)) \quad (3)$$

$$\frac{dg_{ij}^x}{dt} = -\frac{g_{ij}^x}{\tau^x} + g_{ij}^x \sum_{t_j} \delta(t - t_j), \quad (x = \text{Esyn}, \text{Isyn}, \text{Eext}) \quad (4)$$

$$G_{ij}^{\text{Esyn}} = J_2 \{1 + \cos(2(\theta_i - \theta_j))\}, \quad \left(\theta_i = -\frac{\pi}{2} + i\frac{\pi}{N}\right) \quad (5)$$

$$G_{ij}^{\text{Isyn}} = J_0 \quad (6)$$

$$J_i^{\text{ext}} = F^{\text{ext}} \{1 - \epsilon + \epsilon \cos(2(\theta_i - \theta_0))\}. \quad (7)$$

式 (5) と (6) に示される j 番目のニューロンから i 番目のニューロンへのシナプス加重はメキシカンハット型の相互作用を模擬しており, 均一な抑制結合 J_0 と振幅 J_2 を持つ $\cos$ 型の興奮性結合の二種類から構成されている.

Miyawaki と Okada の TMS のネットワークモデルの本質は, 0 でない入力に対して系が静止状態と孤立局在興奮の二つのアトラクターを持つことである^{5,7)}. 一般にここで議論しているような複雑なコンダクタンスベースモデル系のアトラクターの相図を解析的に直接求めるのは非常に困難である. そこで Miyawaki と Okada は以下の Shriki らの処方箋⁶⁾に従い, コンダクタンスベースモデルをアナログニューロンモデルに変換し, そのアナログモデルの相図を求めることにより, コンダクタンスベースモデル系の相図をほぼ定量的に

推定することに成功した. 彼らはまず, 図 1C に示すような相互作用をもたない一つのニューロンの入力-発火率関数 (f - I カープ) を数値的に計算し, 以下の入力 I に関する以下の関数で発火率 f を β と γ を用いてフィッティングした,

$$f(I) = \beta[I - I_c]_+ - \gamma[I - I_c]_+^2, \quad (8)$$

ここで $[I]_+$ は $I > 0$ では $[I]_+ = I$ となり, $I \leq 0$ では $[I]_+ = 0$ となる半波整流型の関数であり, I_c は閾値である. つぎにこの出力関数 $f(I)$ と式 (5) と (6) の相互作用を持ち, 式 (7) のアファレント入力を持つアナログモデルに関して相図を求めた (図 2A).

次に, アナログモデルのパラメータをそのままコンダクタンスベースモデルにそのまま使用する. 図 2B にコンダクタンスベースモデルが示す双安定性の一例を示す. コンダクタンスベースモデルのパラメータは, アナログモデルが双安定性を持つ領域内に設定した ($J_0 = 0.021 \text{ mS/cm}^2$, $J_2 = 0.007 \text{ mS/cm}^2$). 図からわかるように, アナログモデルから推定したパラメータセットはコンダクタンスベースモデルでも有効なことがわかる. 同様に, アナログモデルのパラメータをそのままコンダクタンスベースモデルにそのまま使用すると, アナログモデルとコンダクタンスベースモデルの相図はほぼ一致する.

この例から, アナログモデルから構成されるモデルの相図に関する知見が, より複雑なコンダクタンスモデルから構成される系の性質の理解に本質的な役割を果たす事がわかる. Miyawaki と Okada は, アナログ縮約を用いてより複雑なコンダクタンスモデルから構成される系の性質が設計できることを示したのである⁵⁾.

3. 位 相 縮 約

前の章はニューロンがアナログ縮約可能な場合をとり扱った。これはニューロンがランダムに発火している極限に対応する。今度はその逆にニューロンが周期的に発火している場合を考えよう。この時、ニューロンの微分方程式がどれほど複雑であろうが、その軌道はニューロンの変数に対応する高次元空間内で、図3左のように一筆書きを描く。今、ニューロンの状態変数はその軌道上に存在するので、周期発火している場合にニューロンの状態変数を決めるには、軌道上の位置する一変数だけを論じるだけで十分である。さらに、軌道上の位置に応じて時間もしくは空間の刻みを拡大・縮小し、発火の周期を 2π とすると、一定の角速度 ω で回転し、位相 ϕ $0 \leq \phi < 2\pi$ を一次元力学変数として持つ振動子が定義できる、

$$\frac{d\phi}{dt} = \omega. \quad (9)$$

ここで系を各速度 ω で回転する座標に変換しよう。この場合、図4右図のように各位相はすべて平衡点になっており、中立安定である。ここで図4左のように、ニューロンの状態が先ほどの軌道からずれることがなく、位相だけが変化するような“弱い”相互作用を考える。この場合は、ニューロンの状態を記述する変数全てのダイナミクスは必要なく、先ほどの位相の時間変化を追跡するだけでニューロンのダイナミクスは記述できる⁸⁾、

図3 複雑なニューロンモデルが周期発火する際の軌道の模式図と軌道への位相の導入

図4 弱い相互作用と弱い相互作用による位相の変調

$$\frac{d\phi_i}{dt} = \omega + \sum \Gamma(\phi_j - \phi_i). \quad (10)$$

ここで $\Gamma(\cdot)$ は位相応答関数と呼ばれ、ニューロン j から i への相互作用の位相への寄与をあらわす。弱い相互作用の極限では、位相の原点に関しては任意性があるので、ニューロン間の相互作用は位相差のみに依存する。相互作用が無い場合は、軌道は中立安定であったが、図4右図のように相互作用による摂動の結果、二つのニューロンの位相差は適切な値へ緩和していく。

この弱い相互作用近似は、非線形振動子の世界をとっても豊かなものにする。位相応答関数は周期関数であるから、フーリエ変換可能であり、0次項は周波数に繰り込めるので、最低次である1次の効果を議論することが多い。さらに1次成分のうち $\sin$ の成分のみを考慮し、各速度 ω で回転する系に座標変換する。これは図3左の軌道を図3右の軌道へ変換する事に対応する。この系は2次元の単位円に相当するXYスピンス系で記述することができ、そのハミルトニアンは、

$$H = - \sum J_{ij} \mathbf{W}_i \cdot \mathbf{W}_j, \quad \mathbf{W}_i = (\cos \phi_i, \sin \phi_i), \quad (11)$$

である。ここで J_{ij} はフーリエ1次モードの係数であり、XYスピンス間の相互作用と解釈できる。非平衡系である非線形振動子系が平衡統計力学と出会ったのである。この系ではハミルトニアンが定義できるので、統計力学的な取り扱いが可能になるため、一様な相互作用を持つ系、スピングラス、連想記憶モデルなどが議論されている。

振動子の振動数が素子依存性を持つと、ハミルトニアンが定義できなくなる。この系では、相互作用により振動子の振動数が変調を受け、同じ振動数を持つようになる、周波数引き込みと呼ばれる現象が存在する⁸⁾。周波数引き込みが、振動子系と先のハミルトニアンで記述される系を区別する重要な概念になっている。このような振動数にばらつきがあるような系に関しても、一様な相互作用を持つ系や連想記憶モデルが解析的に議論されている。Daido は、一様な相互作用を持ち任意の位相応答関数を持つモデルの周波数引き込みの理論を構築した⁹⁾。Aonishi, Kurata と Okada は、連想記憶モデルにおいて記憶想起と非想起状態で振動子の引き込み状態がことなることを発見し、振動子の引き込み状態が記憶想起の成功と失敗に関する情報のキャリアであることを示した¹⁰⁾。

このような理論的背景を踏まえると、周期発火と弱い相互作用の条件ではあるが、任意のニューロンモデルに関して位相応答関数を求めることにより、系の性

質を系統的に調べる可能性があることがわかる。しかしこのパラダイムを現実に実行するのはそれほどやさしいことではない。現実のニューロンを定量的に記述するためには、モデルのパラメータの推定が必要になり、そのためには数多くの生理学実験が必要になる。これは一つの理論グループだけでは、手におえるものではない。つぎに、この困難を克服して、そのようにして求めたニューロンのモデルから位相応答関数を求めたとして、ここでより本質的な問題が生じる。現実のニューロンで位相応答関数を求めるのがそれほど簡単ではないのである。この特集でも述べられているように、青西らはこの困難を次のように見事に解決した¹¹⁾。

ニューロンには逆行性伝播と呼ばれる現象が存在する。樹状突起には多種類のイオンチャネルが存在し、樹状突起で活動電位が発生するのである。ある条件では、樹状突起への興奮性シナプス入力に対して、最初に樹状突起で活動電位が発生し、樹状突起から細胞体へ活動電位が伝わる（順行性伝播）。またある条件では、樹状突起への興奮性シナプス入力に対して、最初に軸索で活動電位が発生し、細胞体そして入力側である樹状突起へ逆向きに活動電位が伝わる。これを逆行性伝播と呼ぶ¹²⁾。このように、樹状突起は単にシナプス入力を細胞体へ伝える電線ではない。樹状突起に存在するイオンチャネルは複雑なダイナミックスをもたらす。特に、高密度に分布する Na チャネルと A チャネルの機能的な役割に関しては様々な議論がある¹³⁾。青西らは、このように複雑な構造を持つニューロンの位相応答関数を導出することにより、樹状突起上の逆行性伝播とシナプス情報伝達における A チャネルと Na チャネルの役割を明らかにし、神経間相互作用には主に A チャネルが関与して、Na チャネルの関与が少ないことを示した。

彼らは、逆行性伝播がニューロン間相互作用に与える影響をニューロンシミュレータを用いた仮想生理実験により議論した。Migliore らが提案した逆伝播活動を再現する錐体細胞のコンパートメントモデルを用いた¹³⁾。これが一番目の困難である、モデルのパラメータの推定の問題を解決した事に対応する。前にも述べたように、ニューロンシミュレータは生理学者に広く使われており、生理学者が推定したパラメータが hoc ファイルの形で公開されているのである。この hoc ファイルを利用する事で、生理学実験ができない理論グループでも、ニューロンの特性を現実にそくした形で簡単に再現する事ができる。

青西らは実際のニューロンから生理学的手法により、

位相応答曲線を導出する方法を提案した¹¹⁾。彼らはより本質的な二番目の困難を解決する方法の一つを提案したのである。今は神経細胞の振動状態に注目しており、周期発火している神経細胞の発火タイミング（位相）が、シナプス入力の影響でどのように変化するか調べた。図 5(a) に実験の概略を示す。細胞の細胞体に定常電流を与え、周期的な活動電位を発生させる。T は発火周期である。この時、細胞体で発生した活動電位がデンドライトを逆伝搬する。そして、図 5(b) に示す時間窓内に、細胞体と同じ周波数で位相差 $\Delta\Phi_n$ ずらした EPSP をダイナミッククランプ法で樹状突起に与える。そして、細胞体での次の発火タイミングを測定することにより、位相応答関数 $\Gamma(\Delta\Phi_n)$ を求めることができる。n は今注目している細胞の発火回数である。

図 6 に Migliore らのモデルに関して求めた位相応答関数 $\Gamma(\Delta\Phi_n)$ を示す。ここで周期は 1 に正規化してある。発火周波数が高周波になればなるほど、位相応答関数は小さくなる。

この測定した位相応答関数は、あるニューロンからあるニューロンへの一方向の作用を記述している。この一方向の作用の推定により、2 細胞がレシプロカルに繋がった仮想回路の動的特性を両者の位相差 $\Delta\Phi_n$ から知ることができる。具体的には次の差分方程式を考える、

$$\Delta\Phi_{n+1} = F(\Delta\Phi_n) = \Delta\Phi_n - \Gamma(\Delta\Phi_n) + \Gamma(-\Delta\Phi_n). \quad (12)$$

この写像 F が $\Delta\Phi_{n+1} = \Delta\Phi_n$ と交わるところを平衡点とみなす。

図 6(a) の位相応答関数から、式 (12) の平衡点を求めた結果を図 6(b) に示す。図からわかるように、低周波領域において双安定状態が存在する。これは Aonishi と Okada が逆伝播を示す可解モデルと定性的に一致する知見である¹⁴⁾。この位相応答関数で得られた結果を評価するため、2 個の同一細胞がレシプロカルに繋がった回路の数値計算を行った。図 6(c) に数値実験で求めた 2 細胞の引込み状態を示す。この結果は、位相応答曲線で予測した結果と定性的に一致している。

青西らの例から、ニューロンが周期発火する条件では、重要な概念である位相応答関数が、複雑ニューロンモデルに関しても比較的簡易な数値的手法で推定でき、同じ手法で電気生理学的にも推定できることがわかった。また、推定した位相応答関数は、実際の系の相互作用の様子をほぼ説明できることがわかった。

図5 (a) ダブルホールセルクランプによる位相応答曲線の測定. (b) 細胞体の応答とシナプス入力（摂動）の時間関係.

図6 (a) 位相応答関数. シナプスの位置は細胞体からの距離 $300\ \mu\text{m}$. 発火周波数を $3\ \text{Hz}$ から $40\ \text{Hz}$ まで重ねて表示. (b) 周波数と位相差の平衡点の関係. $+$ は安定平衡点, $\times$ は不安定平衡点. シナプスの位置は細胞体からの距離 $300\ \mu\text{m}$. (c) 2細胞からなる局所回路に対する数値実験で求めた周波数と位相差の安定平衡点の関係. シナプスの位置は細胞体からの距離 $300\ \mu\text{m}$. $g_s = 0.5\ \text{nS}$.

4. 縮約とプラットフォームシミュレータ

これまで説明したように、統計力学的な可解モデルの知見は、複雑なニューロンや複雑なニューロンから構成される系の理解や設計に対して有効である。もちろん、複雑なニューロンモデルの性質が全て可解モデルを用いて解明されるわけではない。重要な事は、複雑な系がより単純な系の知見で説明される場合とそうでない場合の区別を明確にする事が必要である。アナログモデル・位相モデルと複雑なニューロンモデルを、縮約という手続きを通じて自由に行き来することが重要である。

神経回路学会の会員の多くの方はアナログモデルに精通されているであろう。このようなバックグラウンドをもつ方が、二つのモデルを行き来するときに、ニューロンシミュレーターなどのプラットフォームシミュレーターが現実的な観点からとても有用なことは理解できるであろう。実際に我々のグループでも、ニューロンシミュレーターを使った成果が予想以上に早い時間で出ている。

これまで培ったアナログモデルの知見を、プラットフォームシミュレーターを使って、いっきに複雑なニューロンモデルとその系に注ぎ込む。そこには豊か

な知見がねむっているとは思われないだろうか。

参考文献

- 1) Amit, D.J., Gutfreund, H., & Sompolinsky, H. (1985): Spin-glass models of neural networks, *Physical Review A*, Vol.32, pp.1007–1018
- 2) Amit, D.J., Gutfreund, H., & Sompolinsky, H. (1985): Storing infinite numbers of patterns in a spin-glass model of neural networks, *Physical Review Letters*, Vol.55, pp.1530–1533
- 3) Okada, M. (1996): Notions of associative memory and sparse coding, *Neural Networks*, Vol.9, pp.1429–1458
- 4) Okada, M. (1995): A hierarchy of macrodynamical equations for associative memory, *Neural Networks*, Vol.8, pp.833–838
- 5) Miyawaki, Y., & Okada, M. (2004): Neural mechanism of transcranial magnetic stimulation: spike inhibition in a recurrent cortical network, 電子情報通信学会技術報告, NC2004-10, pp.55–60
- 6) Shriki, O., Hansel, D., & Sompolinsky, H. (2003): Rate models for conductance-based cortical neuronal networks, *Neural Computation*, Vol.15, pp.1809–1841
- 7) Miyawaki, Y., & Okada, M. (2004): A network model of perceptual suppression induced by transcranial magnetic stimulation, *Neural Computa-*

- tion, Vol.16, pp.309–331
- 8) Kuramoto, K. (1984): *Chemical Oscillations, Waves and Turbulence*, Berlin: Springer-Verlag
 - 9) Daido, H. (1993): *Pro. of Theo. Phys.*, Vol.89, No.4, p.929
 - 10) Aonishi, T., Kurata, K., & Okada, M. (1999): Statistical mechanics of an oscillator associative memory with scattered natural frequencies, *Physical Review Letters*, Vol.82, pp.2800–2803
 - 11) 青西 亨, 宮川博義, 井上雅司, 岡田真人 (2003): 樹状突起を逆伝搬する活動電位の神経間相互作用への影響, 電子情報通信学会技術報告, NC2003-41
 - 12) Stuart, G.J., & Sakmann, B. (1994): *Nature*, Vol.367, p.69
 - 13) Migliore, M., Hoffman, D.A., Magee, J.C., & Johnston, D. (1999): *J. Compu. Neuroscience*, Vol.7, p.5
 - 14) Aonishi, T., & Okada, M. (2003): *Journal of Physical Society of Japan*, Vol.72, No.6, pp.1334–1337