B3　　システム応答のシミュレーション解析

実験準備品　：　実験テキスト（本書）、筆記用具、USB メモリ（実験データ持ち帰り用）

1. 実験目的

アナログコンピュータを利用して，システム応答をリアルタイムでシミュレーション，及び解析することを目的とする．本実習では，解析の対象システムとして神経細胞の等価回路モデルを用い，細胞に電流を注入した際の電気的応答をシミュレーションする．

2. 細胞の等価回路モデル

2.1 細胞の構成と等価回路

細胞膜は脂質で構成され，細胞内，細胞外共に電解質（イオン溶液）で満たされている（図1）．この脂質膜は絶縁体であり，その両側が導体であるため，等価回路としては，キャパシタ（コンデンサ: Cm）として表わされる．また，細胞膜にはイオンを通すタンパク質でできた穴（イオンチャネル）が存在し，膜を超えて電流を流すことができる．このチャネルは等価回路としては，コンダクタンス（抵抗: Rm）として表わされる．つまり，細胞の等価回路モデルは，球形の細胞の場合，キャパシタとコンダクタンスの並列回路として表わされる（図2）．

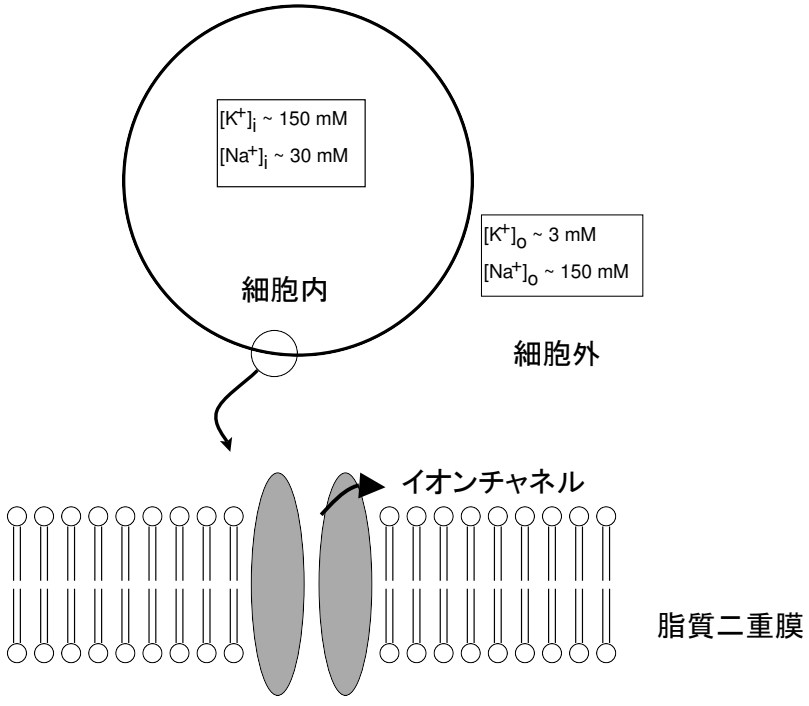

図1　細胞とは？

上図：細胞の模式図と細胞膜内外の K イオン，Na イオンの濃度を示している．
下図：細胞膜の拡大図（断面図）．細胞膜は脂質二重層により構成され，その中にイオンチャネルが挿入されている．

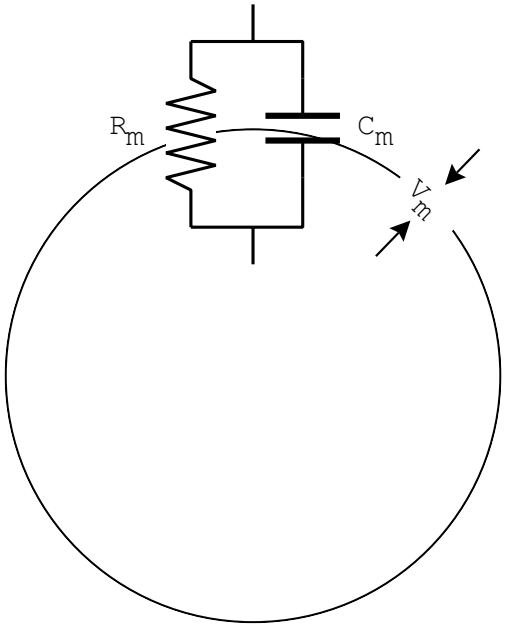

図2　細胞と等価回路

細胞膜は RC の並列回路で表わすことができる. また, 膜内外には電位差 Vm がある.

2.2 平衡電位

細胞内外の電解質溶液は, そのイオン組成が異なっており, この濃度差を保つような細胞機構が存在する. この時, 特定のイオンのみを通すチャネルが開口すると, 膜内外に電位差（膜電位） Vm が生じる. 言い換えると, この Vm は, 細胞膜を横切るイオン流の総和が 0 になる膜電位とも言える. このことから, この時の Vm はそのイオンに対する平衡電位 (E_{ion}) と呼ばれる. この平衡電位は, 膜内外のイオン濃度から導出される. この式は Nernst の式と呼ばれている. この式の導出はここでは示さないが, 半導体中のキャリアの移動と電界の関係と同様の方法で導出される（Fick の拡散の法則 (Fick's law for diffusion), ドリフトに対するオームの法則 (Ohm's law for drift), 拡散と移動度の間のアインシュタインの関係式 (The Einstein relation between diffusion and mobility) を用いれば導出可能）.

$$E_{ion} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[ion]_o}{[ion]_i}$$

$$= \frac{61}{z} \log \frac{[ion]_o}{[ion]_i} \quad \cdots\cdots (T = 37°C)$$

式1　Nernst の式

E_{ion}: 平衡電位, R: 気体定数, T: 絶対温度, z: イオンの価数, F: ファラデー定数（約 96500 C/mol), $[ion]_o$: 細胞外のイオン濃度, $[ion]_i$: 細胞内のイオン濃度

2.3 細胞の受動特性

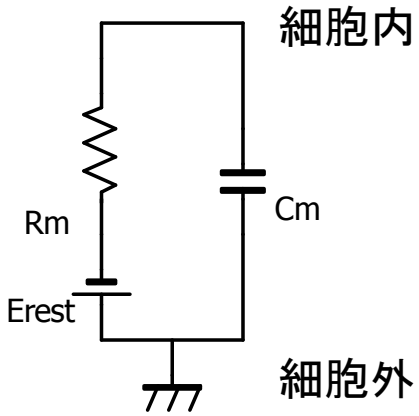

図3　静止時の細胞膜の等価回路

E_{rest}: 静止膜電位, R_m: 細胞膜抵抗, C_m: 膜容量

通常の細胞は, 静止時に K イオンを透過するチャネルが開いているため, 静止時の膜電位は K イオンの平衡電位に近く, およそ -80 ~ -60 mV に保たれている. この電位を静止膜電位 (E_{rest}) と呼ぶ. 静止膜電位を含む等価回路は, 図3のように表わされる.

図3において, 細胞膜を流れる電流の総量(膜電流) I_m と膜電位 V_m の関係は以下の微分方程式で表現できる(式2). この式2で表わされる細胞の特性を, 細胞の受動特性 (passive property) と呼ぶ.

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + \frac{\left(V_m - E_{rest}\right)}{R_m}$$

式2　膜電流と膜電位の関係

実際の細胞では, R_m は 100 MΩ のオーダーであり, C_m は 10 pF のオーダーである.

2.4 細胞の能動特性

細胞は情報を伝達するために, その膜電位変化を信号として用いている. この電位変化を生み出すために, 電位依存性チャネルという膜内外の電位差をセンシングして, スイッチングするチャネルが細胞膜に存在する. このチャネルは非線形コンダクタンスとして扱うことができる. 特に, Na イオンを選択的に通過させる電位依存性 Na チャネルは神経細胞に活動電位と呼ばれるインパルスを発生させるために重要である. また, K イオンを選択的に通過させる電位依存性 K チャネルは, 活動電位により上昇した膜電位を速やかに静止膜電位に戻すために重要な役割を果たしている. この非線形コンダクタンスである, 電位依存性 Na チャネル及び電位依存性 K チャネルを含む細胞膜の等価回路は図4のように表わすことができ, その際の膜電流と膜電位の関係は式3のように表現できる. このような非線形コンダクタンスを含んだ細胞の特性を細胞の能動特性 (active property) と呼ぶ.

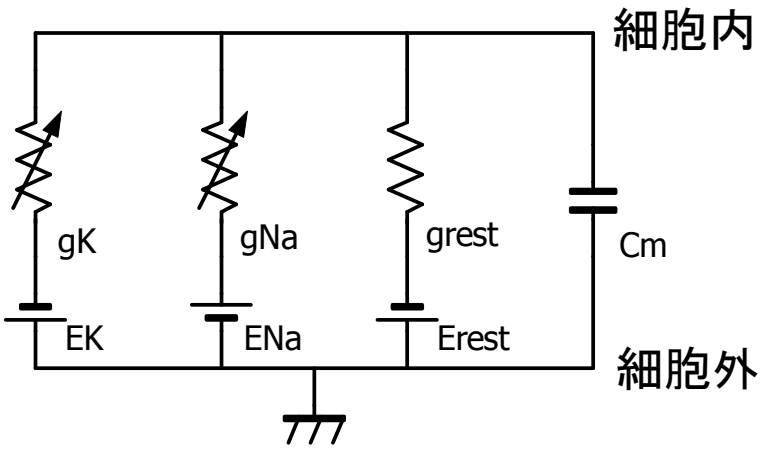

図4　非線形コンダクタンスを含む細胞膜の等価回路モデル(コンダクタンス表示)

E_{rest}: 静止膜電位, g_{rest}: 静止時の膜コンダクタンス, Cm: 膜容量, g_K: 電位依存性 K コンダクタンス, E_K: K イオンの平衡電位, g_{Na}: 電位依存性 Na コンダクタンス, E_{Na}: Na イオンの平衡電位

$$I_m = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{rest}(V_m - E_{rest}) + g_{Na}(V_m,t)(V_m - E_{Na}) + g_K(V_m,t)(V_m - E_K)$$

式 3　非線形コンダクタンスを含む細胞膜における膜電流と膜電位の関係

g_{Na}, g_K は膜電位 V_m と時間 t の関数である

2.5 Hodgkin & Huxley モデル

式3で示した非線形コンダクタンスのモデルには 1952 年に発表された Hodgkin & Huxley モデルが良く使われる. 式3に記述されている通り, g_{Na}, g_K は膜電位と時間の関数である非線形コンダクタンスであり, g_{ion} は次の式で記述される.

$$g_{ion}(V_m,t) = G_{ion} \cdot m(V_m,t)^M \cdot h(V_m,t)^H$$

$$\frac{dx(V_m,t)}{dt} = \alpha_x(V_m)(1 - x(V_m,t)) - \beta_x x(V_m,t)$$

$$x_\infty(V_m) = \frac{\alpha_x(V_m)}{\alpha_x(V_m) + \beta_x(V_m)}, \quad \tau_x(V_m) = \frac{1}{\alpha_x(V_m) + \beta_x(V_m)}$$

式4　非線形コンダクタンスの Hodgkin & Huxley モデル

g_{ion} はある ion に対する細胞の最大コンダクタンス g_{ion} の最大値に確率変数 m と h を乗じた形で表現できる. なお, x は m または h, α, β は状態遷移の速度を表わすパラメータ. x_∞ は定常状態の m または h, τ_m は m または h の変化の時定数.

このモデルの詳細は参考文献を参照されたいが, 以下にその概要を述べる. 細胞膜のあるイオンに対するコンダクタンスは, 細胞膜中の多数のチャネル分子により構成され, ある確率

を持って，チャネル分子中のゲートが開閉することを示している．通常電位依存性のチャネルは膜電位の上昇に伴い開口するが，時間と共に不活性化という現象により膜電位を固定していても，チャネルは閉じていくことが現象論として分かっていたため，活性化と不活性化という二種類のゲートが存在すると仮定している．また，一つのチャネル分子には活性化ゲートが M 個，不活性化ゲートが H 個存在すると仮定し，活性化の確率変数を m^M とし，不活性化の確率を h^H としている．最大コンダクタンス G_{ion} は単一チャネル分子のコンダクタンスに細胞に存在するチャネル分子の数を乗じたものに等しい．なお，x_∞ を実験結果から近似する際にはボルツマン分布の確率密度関数を用いることが多い（式5）．この関数を横軸膜電位としてプロットすると，ある種のシグモイド関数となる．生体の細胞における電位依存性 Na チャネルと K チャネルの m_∞ 関数を図5に示す．なお，本実験では複雑になりすぎるので，チャネルの不活性化は無視し，時間的には定常状態にあると仮定する．

$$x_\infty(V_m) = \frac{1}{1+\exp\left(-\dfrac{V_m - V_{1/2}}{k}\right)}$$

式5　m あるいは h の定常状態を示すボルツマン分布関数

$V_{1/2}$ は x_∞ が 1/2 を示す膜電位，k はスロープファクタ

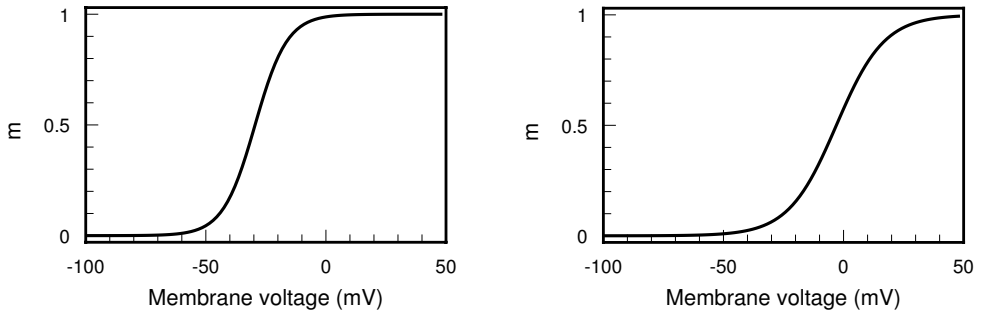

図5　電位依存性 Na チャネル（左）と電位依存性 K チャネル（右）の m_∞ 関数

横軸: 膜電位，縦軸: m_∞

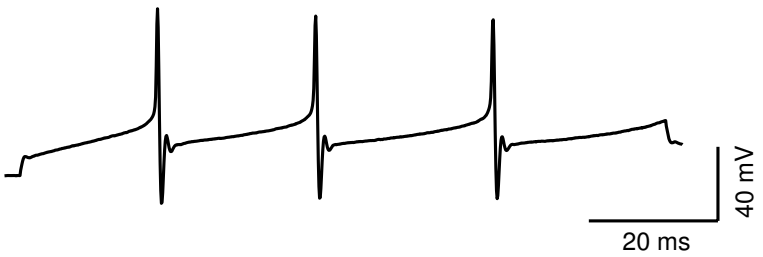

図6　実際の神経細胞に電流注入した際の電圧応答の例

鋭い電位変化を活動電位と呼ぶ．横軸: 時間，縦軸: 膜電位

この Hodgkin & Huxley モデル及び式3は，球形の細胞での，電流-膜電位関係を非常によく表わしている．なお，通常の細胞では g_{rest} : G_{Na} : G_K = 1 : 20 : 5 程度である．図6に実際の神経細胞に電流注入した際の電圧応答を示す．

3. FPAA を用いたシステム解析

3.1 アナログ回路によるシステム解析

上述のような細胞モデルは，等価電気回路として表現できるため，通常の電気回路の解法を用いることによりその振る舞いを解析することが可能である．しかしながら，一般に，微分方程式を解くことは難しく，場合によっては解析解が得られない場合もありうる．そこで，本実験では，システム解析の手法を用いて，細胞をシステムと捉えた応答特性のシミュレーションを行う．このような手法を用いることにより，微分方程式を解くことなく，システム応答の解析が可能である．

この手法の例として，コンデンサに電流を流した際の電圧応答を考える．コンデンサを流れる電流と電圧の関係は以下の微分方程式で表わすことが可能である．

$$I = C\frac{dV}{dt}$$

式6 コンデンサの両端の電圧 V とコンデンサを流れる電流の関係

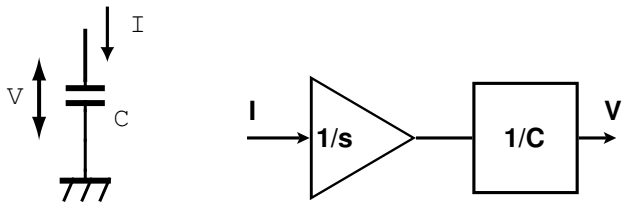

図7 容量 C のコンデンサに電流 I を流したときの電圧応答を示すブロック線図
左: 回路図，右:対応するブロック線図．1/s は積分を示す．

この微分方程式をブロック線図で表わしたのが図7である．このブロック線図で構成される回路をアナログコンピュータで解析することにより，図6に示した回路のシステム応答を調べることができる．

3.2 FPAA

本実験では，このアナログコンピュータとして Anadigm 社の FPAA (Field Progmabable Analog Array) AN221E04 が搭載された開発ボード AN221K04-DVLP3 を用いる．FPAA とはプログラムにより回路構成を変更可能なアナログ集積回路である．本実験で使用する AN221E04 には，4 つの CAB (Configurable Analog Block) より構成され，一つの CAB には，二つのオペアンプと 8 つのコンデンサ（キャパシタ），などから構成される．この FPAA の回路を書き換えるソフトウェア (AnadigmDesigner2) 上に，CAM (Configurable Analog

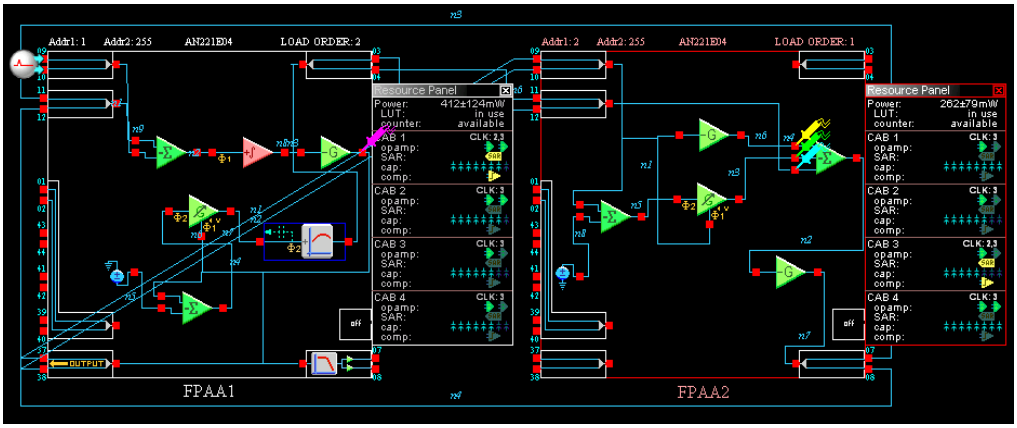

図8　FPAA 回路作成ソフト AnadigmDesigner で作成した演算回路

Module) と呼ばれる演算ユニットを配置し，配線することにより，ブロック線図で表わされた演算回路を構成する．図8に FPAA の構成を変更するユーザーインターフェース画面を示す．

なお本実験では，ブロック線図上で係数として表わされるものは，増幅器を用いる．また，回路の都合上極性が反転する演算ユニットが多いので注意すること．

3.3 シミュレーション実習

図7のブロック線図を FPAA 上に作成し，ソフトウェア上のシミュレータを用いて，図7のようにコンデンサに正弦波電流，ステップ電流を流した際の電圧変化を検証し，正しくシミュレーションできているか確認せよ．また，コンデンサの容量，入力電流の振幅，周波数などを変化させた時の動作を検証せよ．

4. 実験課題

これまで述べたことを参考に，以下の実験を行う．なお，本実験では，E_{rest} = -70 mV, E_{Na} = 50 mV, E_K = -100 mV とするが，回路動作の関係上，E_{rest} を基準電位(= 0 mV) として取り扱う．つまり，$E_{Na}' = E_{Na} - E_{rest}$ (= 120 mV)，$E_K' = E_K - E_{rest}$ (= -30 mV) と換算する．また，FPAA 上の 1 V は細胞膜電位の 100 mV に対応させることにする．さらに，FPAA 上では C_m は 10 pF を 0.1 に換算し，R_m (= $1/g_{rest}$) は 100 MΩ を 10 に換算し，この値を C_m, R_m (g_{rest}) の初期値とする．

1. 微小ガラス管電極などを用いて細胞内に電流を注入した際の受動特性計測を想定する．式2で示した微分方程式を解くためのブロック線図を作成せよ．
   このブロック線図を FPAA 上に実装し，図3で示した等価回路の上側から振幅 I のステップ電流を注入した際の電圧応答を調べよ．また，様々な周波数の正弦波電流を注入し，ボード線図を作成せよ．また，C_m, R_m を変更した際に応答がどのように変化するか調べる．

2. 神経細胞に電流注入した際の能動特性の計測を想定する.
   まず, 図4で示した等価回路から, g_K, E_K を開放除去した回路を考える. 式3で示した微分方程式のうち, C_m, g_{rest}, g_{Na} の項のみを含んだ微分方程式を解くためのブロック線図を作成し, FPAA 上に実装せよ. この回路を用いて, 振幅 I のステップ電流を注入した際の電圧応答を調べよ. また, 入力 I と 出力 V（最大振幅）の関係を示せ.
   g_{Na}, g_K の非線形コンダクタンスは式 4 に示したように, m に G_{Na}, G_K を乗じて実現する. ここでは m は時間に依存しないこととし (つまり, m_∞ に相当する), FPAA 上では, 入力電圧を数値に変換する Transfer Function という CAM を用いて実現する. この Transfer Function は, Look Up Table を用いて, 入力電圧と数値を対応させる構造になっている. この Look Up Table には, 実際の細胞の m_∞ と類似したシグモイド関数を用いる. G_{Na}, G_K, の値はそれぞれ, 1, 0.5 とする.
   なお, 実際の細胞の電位依存性 Na チャネルは不活性化が強く, 実際に開口しているのは 2 ms 程度である. この特性を FPAA 上で実現するために, FPAA の演算回路のうち g_{Na} に相当する演算回路の出力にカットオフ周波数 500 Hz 程度のハイパスフィルタ (FPAA の特性上実際はバンドパスフィルタ) を挿入する.

3. 次に, 図4で示した等価回路全体を考える (g_K を含んだ回路を考える). 式3の項全て含んだ微分方程式を解くためのブロック線図を作成し, FPAA 上に実装せよ. この回路を用いて, 3 と同様の解析をせよ.

4. 1－4の課題の結果より, 細胞の持つ受動特性, 能動特性を考察せよ. また, 電位依存性 Na チャネル, 電位依存性 K チャネルの役割について考察せよ.

【参考文献】

J. G. Nicholls, A. R. Martin, B. G. Wallace, P. A. Fuchs.
“From Neuron to Brain”, Sinauar Associates, Inc.
(「ニューロンから脳へ」というタイトルの訳本あり)

D. Johnston, M.-S. Wu.
“Foundations of Cellular Neurophysiology”, The MIT Press.

A. L. Hodgkin, A. F. Huxley.
“A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, Journal of Physiology **117**, 500-544, 1952.

Anadigm 社 web ページ (FPAA のマニュアル等):
http://www.anadigm.com/index.asp

制御工学, 回路理論の教科書