

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	神経組織のメゾスコピックモデルとその数理解析
Title(English)	
著者(和文)	毛内 拓
Author(English)	Hironu Monai
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9048号, 授与年月日:2013年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:青西 亨
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9048号, Conferred date:2013/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

学位論文  
神経組織のメゾスコピックモデルと  
その数理解析

毛内 拓  
東京工業大学 総合理工学研究科  
知能システム科学専攻  
青西研究室

## 謝辞

–In the mountains of truth you will never climb in vain: either you will get up higher today or you will exercise your strength so as to be get up higher tomorrow.– Friedrich Nietzsche, “Human, All Too Human”

本論文は、私が学部時代より一貫して行なってきた研究の成果の一環であり、本研究は、東京薬科大学 生命科学部 脳神経機能学研究室 宮川博義先生、井上雅司先生との共同研究です。また本研究は、日本学術振興会 特別研究員 研究課題「細胞外電場を介した非シナプスの相互作用による神経回路網の情報処理機構」に基づいた研究です。本研究を始めるきっかけとなった提案を頂いた、フロリダ国際大学の Jorge Riera さん、本研究の結果について貴重なご意見を頂いた、京都大学の浅見耕司さんに大変感謝致します。

本論文を執筆する上で、中間審査、予備審査、論文発表会、本審査と計 4 回に渡って親身に審査・指導を頂いた主査の青西亨先生、副査の樺島祥介先生、山村雅幸先生、木賀大介先生、宮下英三先生に深く感謝申し上げます。

東京薬科大学 生命科学部 宮川先生には学部の頃よりアドバイザー（担任）として大学生活を送る上でお世話になり、卒業研究では直接研究の指導を手取り足取りして頂きました。その後、東京工業大学の大学院に進学した後も、共同研究者として頻りに研究室に出入りすることを快諾して下さい、生理実験の環境を提供して頂きました。研究生活での大きな心の支えであり、研究者としての姿勢を始め、この 9 年間の間に宮川先生から学んだことは数えきれないほどです。非常に感謝しております。また、東京薬科大学の井上先生には、実験データの検討の仕方、研究の組み立て方、ものの考え方など、他の先生とは違った切り口において、研究者としての在り方を教えられました。週に一度のディスカッションは非常に有意義でした。深く感謝しております。主指導の青西先生には、卒業研究の頃より指導をして頂き、私に理論研究の

バックグラウンドがないにもかかわらず、進学先として受け入れて下さり、心より感謝しております。5年に渡って指導して頂き、その研究成果は2報の国際論文誌に採択され、数多くの国内・国際会議にも参加させて頂き、この度無事、博士課程を修めることができたのはひとえに青西先生のお陰であると思います。この5年間、理論の研究室で研究を行うことができた経験は、今後の私の研究者人生において非常に有意義であると確信しております。

また、研究生生活を行う上で、東京薬科大学の森本高子先生、上川内あづさ先生、関洋一先生、脳神経機能学研究室の皆さん、東京工業大学 樺島研究室・青西研究室の皆さんには大変お世話になりました。これまでたくさんの卒業生を見送って来ましたが、今度は私が見送られる立場となりました。皆さんと過ごした学生生活は私の宝物です。

博士課程に進学することを快諾し、暖かく見守ってくれた両親、妹、祖父母に深く深く感謝致します。最後に、いつも私を叱咤激励し支えてくれる妻の清香に特別の感謝を捧げます。

2013年2月 毛内 拓

本論文を執筆するにあたり、参考文献には記載しなかったが、特に参考とした図書(和書)を列挙します。

- (1) 宮川博義, 井上雅司, “ニューロンの生物物理”, 丸善株式会社 (2003)
- (2) 杉晴夫, “生体電気信号とはなにか”, 株式会社講談社 (2006)
- (3) 花井哲也, “不均質構造と誘電率”, 吉岡書店 (2000)
- (4) コール, “膜・イオン・インパルス(上)”, 吉岡書店 (1969)

## 要旨

脳波の発生機序や経頭蓋電気刺激の作用機序を正しく理解するためには、神経組織の電気的特性を知る必要がある。従来、神経組織のインピーダンスの周波数応答の変化が小さいことから、神経組織の誘電率の寄与は無視できるほど小さいとされてきた。一方で低周波領域において神経組織の誘電率が非常に高い値となることが報告されている。本研究では、これらの知見を説明するため、複数の神経突起と細胞外組織からなる神経組織のメゾスコピックモデルを構築し、神経組織の誘電率を解析的に導出した。その結果、インピーダンスの周波数応答の変化が小さいことと低周波領域における高い誘電率が両立できることが分かった。また、低周波領域における高い誘電率は、神経突起の電氣的に長い構造によるものであることを明らかにした。

## 目次

1	あらまし	6
2	生体組織の電気的特性	9
2.1	誘電分散現象 . . . . .	10
2.2	神経組織の導電体としての取り扱い . . . . .	22
3	本論文の目的	24
3.1	問題点 . . . . .	24
3.2	仮説 . . . . .	25
3.3	評価方法 . . . . .	25
4	ケーブル理論	27
5	神経組織の平均場モデルの数理解析	32
5.1	神経組織の平均場モデル . . . . .	32
5.2	ケーブル方程式の導出 . . . . .	35
5.3	境界条件 . . . . .	36
5.4	等価な単一ケーブルモデル . . . . .	38
5.5	解析解の導出 . . . . .	40
5.6	モデルパラメータ . . . . .	42

6	結果	44
6.1	直流刺激に対する電位応答 . . . . .	44
6.2	周波数応答 . . . . .	47
6.3	実効的な誘電率と導電率 . . . . .	50
6.4	ケーブルの長さや径が低周波-誘電分散に与える影響 . . . . .	53
7	考察	56
7.1	実効的な細胞外空間とは . . . . .	56
7.2	Maxwell-Wagner-dispersion . . . . .	58
7.3	細胞外組織のフィルタ特性 . . . . .	59
7.4	細胞外媒質の誘電率を考慮に入れた電流源密度解析 . . . . .	63
7.5	低周波領域における膜電位の周波数選好性応答 . . . . .	64
	参考文献	70
8	付録	79
8.1	解析解の導出の手順 . . . . .	79
8.1.1	グラウンドに接続した細胞外媒質 . . . . .	80
8.1.2	細胞外電位の近似解の導出 . . . . .	85
8.2	業績リスト . . . . .	90

# 1 あらまし

筋組織, 心臓, 神経組織に代表される生体組織は, 電気を用いた情報伝達を行なっていることが知られている. 1790 年, イタリアの Galvani は, カエルの足の筋肉を用いた観察から生体電気現象を発見した. 以来, 生体電気信号に関する研究が生理学の大きな興味となり, 生体電気信号の生理学は「電気生理学」として発展した. 一方, 同時期 Galvani の発見に興味を持ったイタリアの Volta は, イオン化傾向の異なる二種類の金属から電気を取り出せることを見出し, ボルタ電池を発明した. ボルタ電池の発明以来, Faraday や Ohm や Ampère など多くの研究者が電磁気現象について優れた研究を行い, 1864 年, Maxwell によってまとめられた知見は現在の「電磁気学」の基礎を成している. 電磁気学の発展に伴い, 電気刺激装置や電気を測定する装置が開発されたことによって電気生理学は更なる発展を遂げる. その後, 生体電気信号は, 生体膜を隔てたイオン勾配の異なる環境が作り出すイオン電流が生体膜上を伝わっていく「膜興奮」と呼ばれる現象であることが明らかとされた. 生体膜は, リン脂質からなる二重の分子層構造の電氣的絶縁体であり, この構造のために生体膜はキャパシターとしての性質を持つ. 1920 年代, アメリカの Cole によって生体細胞の膜キャパシタンスや膜抵抗, 容量性電流など様々な電氣的特性が定量的に研究された [1].

神経組織における電気生理学は, 1952 年, イギリスの Hodgkin と Huxley がヤリイカの巨大軸索繊維を用いて膜興奮の詳細なメカニズムを記述することに成功 [2] して以降, 急速に発展した. 今日では単一細胞からの微視的な記

録にとどまらず、細胞外組織の集合電位記録である、局所電場電位 (LFP) 記録やユニット記録、脳表面での集合電位である ECoG、頭蓋骨の外側から観測される脳波 (EEG) 記録や脳磁図 (MEG) 記録、等々、巨視的な電気信号に焦点が当てられつつある。ところが、これらの巨視的な記録方法や解析手法は、組織レベルの電氣的な特性について十分な理解を得られないまま実用化されているために、膜レベルの電気生理学との間には未だ隔たりがある。また、電気生理学で用いられる物理学と Maxwell の電磁気学との関係が明白ではないということの問題視する声もある [3]。

本論文では、これらの問題に取り組むために、神経組織のメゾスコピック (中視的) レベルの電氣的性質に焦点を当てる。近年、神経科学の分野では、ミクロスコピック (微視的) レベルの知見とマクロスコピック (巨視的) レベルの知見の隔たりを埋める見地から、メゾスコピック系を重要視する動きが高まっている (図 1.1)。本論文では、分子レベルから単一神経細胞レベルをミクロスコピックレベル、ある機能を司っている脳の領野のレベルやそれ以上の高次機能を論じる場合をマクロスコピックレベルと定義する。本研究で用いているモデルは、複数の神経細胞の束と細胞外媒質から構成される局所的な神経細胞集団・神経組織のモデルであり、これをメゾスコピックモデルと定義する。

第二章では、まず生体組織の電氣的性質に関する研究について振り返ることから始める。

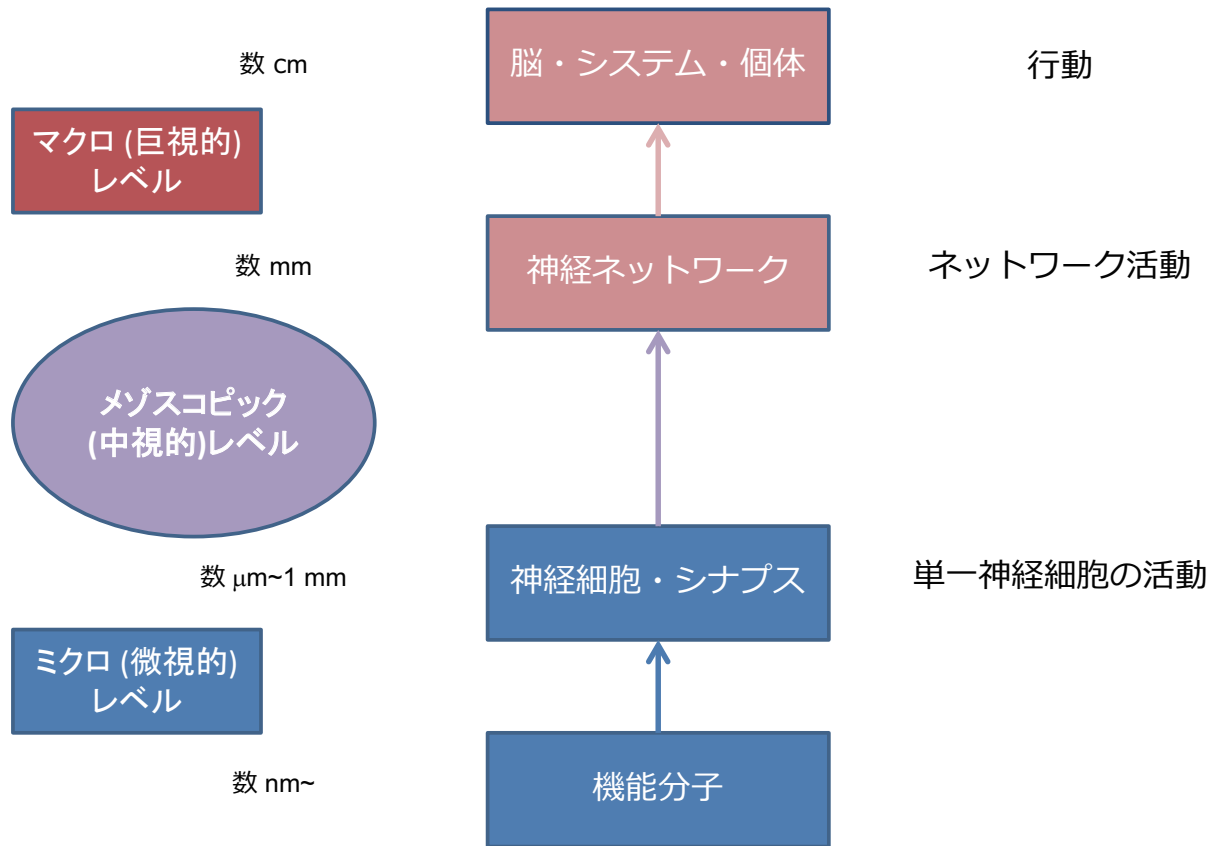


図 1.1 神経科学における機能レベルの階層性に対応する物理スケール. 分子生物学や単一神経細胞の電気生理学に代表されるミクロスコピック (微視的) レベルの神経科学と, 行動学や fMRI などを用いた脳機能イメージングに代表されるマクロスコピック (巨視的) レベルの神経科学がそれぞれ独自に発展した. その隔たりを埋める見地から, 回路レベルや組織レベルでのメゾスコピック (中視的) レベルの神経科学の重要性が注目を集めている. 本研究で用いるモデルは, 複数の神経細胞の束と細胞外媒質から構成される局所的な神経細胞集団・神経組織のモデルであり, これをメゾスコピックモデルと定義する.

## 2 生体組織の電気的特性

Galvani 以降, 古くから生体組織と血液の電気的性質は単なる電解質とは異なるという認識は既にあったようである. 19 世紀, 直流の電気刺激に対して生体組織が分極し, 異方性を示すことが既に解っていた. 例えばカエルの皮膚は電気を蓄積し放出するキャパシターとして振る舞うこと (Peltier, 1849) や, 生きた筋組織の直流電流に対する抵抗は方向によって異なり (異方性), 死んだ組織ではそれが失われること (Hermann, 1872) が実験によって示されている. また Tesla が交流電源を発展させると, 様々な周波数に対する生体組織の周波数応答が測定された. その結果, 組織の電気的性質の周波数依存性が発見された. 例えば, カエルの皮膚の 1kHz における抵抗値は直流の場合よりも小さいことが実験的に示された (Galler, 1913). 1902 年, Bernstein によって膜仮説が提唱され, 細胞膜がイオンに対して選択的透過性を示すことなどが予測されると, Höber は, 血液の抵抗値が強い周波数依存性を示すのは, 赤血球の膜が高周波の電流を通しやすい性質によるものである可能性を提唱した (Höber, 1910).

20 世紀初頭までの電気的特性の理解をまとめると以下の通りである. 生体組織はイオンの動きによって電気を作り出すことができ, 組織の抵抗は周波数とともに変わる. 細胞の構造や細胞膜が組織の電気的性質を決め, 神経組織や筋組織の電気的性質に異方性が存在する. また今日では容量性として知られている, 組織の分極という考えが提案された. 次節では, 組織の容量性 (誘電体特性) に焦点を当てる.

### 2.1 誘電分散現象

血液の複素アドミッタンスが 226 Hz-2 MHz の周波数領域において測定され (McClendon, 1926), 組織の抵抗とキャパシターとしての性質には, 組織を構成する細胞の構造や細胞膜が重要な役割を果たすということが認識された. 例えば, 死後組織のコンダクタンスが上昇するのは膜の透過性に変化が生じることに起因することが見出された (Osterhout, 1922). 細胞膜の電気的な性質は, 1920 年代, アメリカの Cole によって詳細に定量的に研究され [1], この時開発された「電位固定法」という方法は, 後に Hodgkin と Huxley がヤリイカの巨大軸索繊維を用いて膜興奮の詳細なメカニズムを記述するための重要な手法となった [2]. また Fricke, Curtis, Cole は広い周波数領域において導電率と誘電率を測定する方法を開発し, 様々な細胞懸濁液の誘電率を測定して, Maxwell の混合誘電体理論を拡張し適用した.

第二次世界大戦によって, マイクロ波の研究が進み, 数 GHz オーダーの周波数領域まで研究が進んだ. その結果, Schwan は, 生体組織の誘電率の周波数依存性が, マイクロ波オーダー (M-G Hz, ' $\gamma$ '), 音波オーダー (kHz, ' $\beta$ ') とそれ以下 (' $\alpha$ ') と 3 つの領域を示すこと, すなわち「誘電分散 (dielectric dispersion)」を見出した (図 2.1) [1, 4-6].

## 2 生体組織の電気的特性

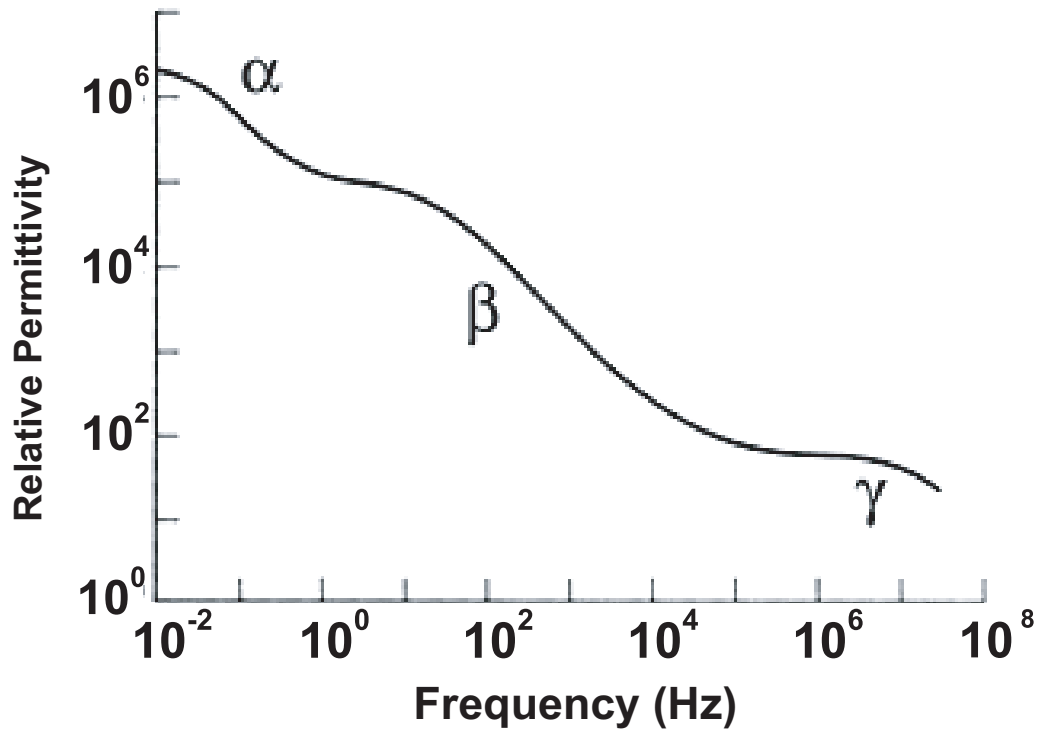


図 2.1 比誘電率の周波数依存性に見る誘電分散現象の代表的な例 (赤血球の細胞懸濁液).  $\beta$ -分散は細胞の持つ膜キャパシタンスによるものとされている.  $\alpha$ -分散は, 膜の表面のコンダクタンスまたはイオンコンダクタンスの緩和現象として説明されている.  $\gamma$ -分散は, 細胞内のタンパク質の誘電緩和によって説明されている (Cole 1968 [1] より改変).

## 2 生体組織の電気的特性

特に, 1 kHz よりも低い周波数における比誘電率は 10 の 6 乗を超える値を示す. これは, 生理食塩水の比誘電率として報告されている 80 という値に比べて極めて高い値である. Schwan は 1 Hz よりも低い超低周波領域における誘電分散 ( $\alpha$ -dispersion) の原因は 対イオンの分極 (counterion displacement) であることを見出した [7]. また Schwan は, Cole, Fricke, Dänzer の細胞懸濁液の誘電特性の理論をより単純化し, 拡張した. 1989 年, Foster と Schwan はこれまでの集大成となるような非常に重要な総説を発表し [8], 細胞懸濁液や赤血球などの単純な系における誘電体の特性やその理論は成熟し完成したように思える.

図 2.2 は, イヌの骨格筋における比誘電率と導電率の異方性を説明する図である [9]. 筋繊維に沿った方向で測定した場合の比誘電率と導電率 (白抜き丸と黒丸) は, 筋繊維に垂直な方向で測定した場合の比誘電率と導電率 (バツと三角) に比べて, 低周波領域では約 10 倍大きくなる. どちらの場合も低周波領域で  $10^6 - 10^7$  オーダーの非常に高い比誘電率を示す.

図 2.3 は, ウシの脳組織 (灰白質) における比誘電率と導電率を示している [10]. 脳組織の低周波における比誘電率は他の生体組織と比較して 100 倍程度高い  $10^8$  オーダーを示す. 1 [GHz] の高周波領域における比誘電率は水と同じ 80 程度となる. 低周波領域における脳組織の比誘電率は水と比べて  $10^8$  倍と非常に高い値である.

次の節では, Schwan が大成した誘電分散現象の理論について導入する.

## 2 生体組織の電気的特性

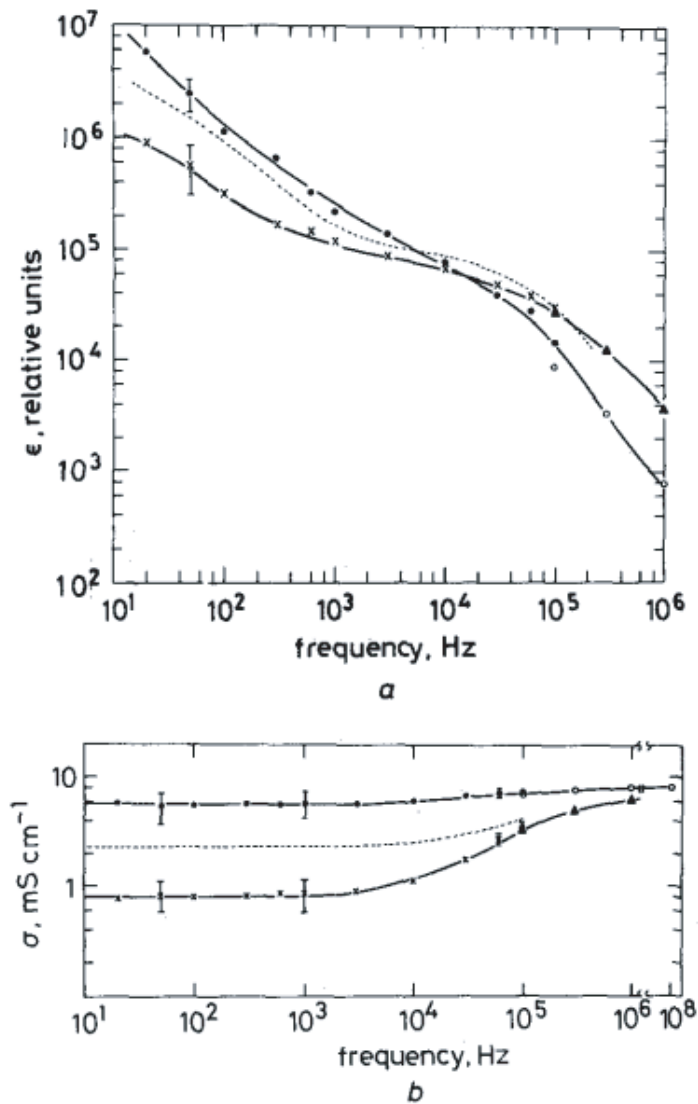


図 2.2 37°C におけるイヌ科の骨格筋より測定した (a) 比誘電率 と (b) 導電率の周波数依存性を表している (Epstein and Foster, 1983 [9] より). 白丸と黒丸は筋繊維に沿った方向で測定した場合の誘電率と導電率, バツと三角は筋繊維に垂直な方向で測定した場合の比誘電率と導電率を表している. 点線は, 方向性のない筋肉繊維 (細胞懸濁液) の測定から得られた結果である (Schwan, 1954). バツと黒丸は 4 本の電極から得られた結果, 白丸と三角は 2 本の電極から得られた結果を表している.

## 2 生体組織の電気的特性

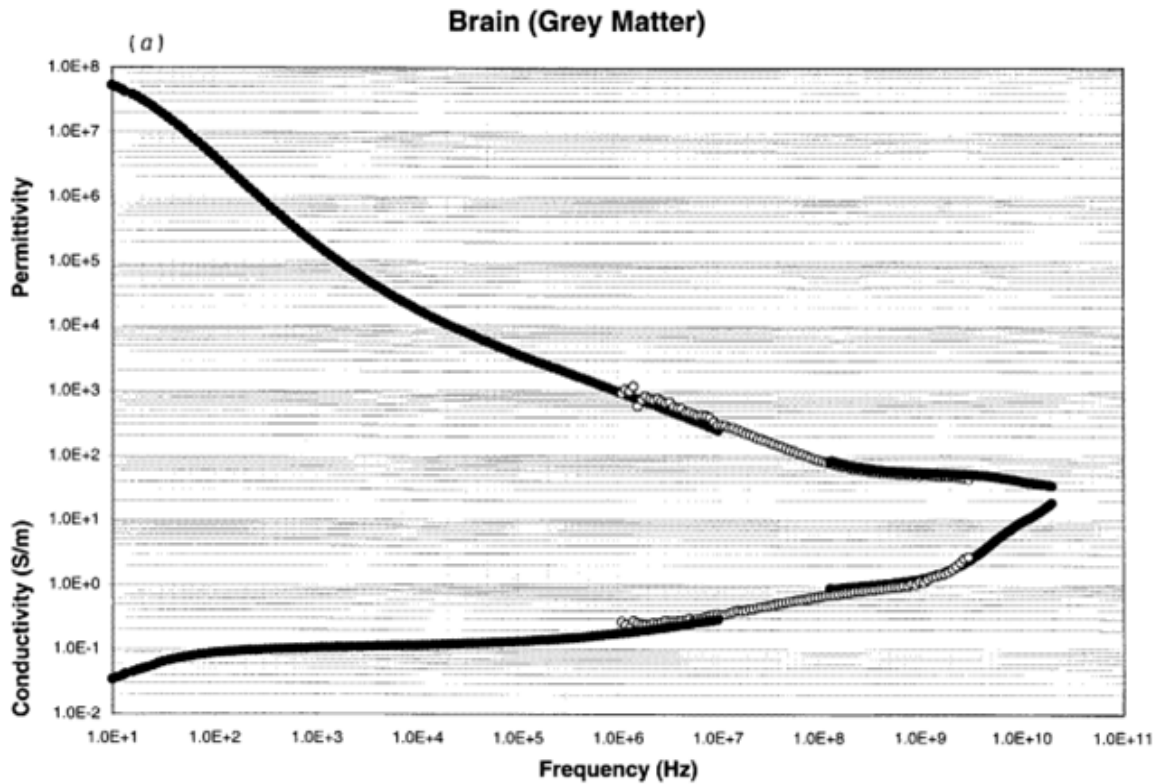


図 2.3 ウシ脳組織(灰白質)の示す比誘電率と導電率の周波数依存性 (Gabriel et al, 1996 [10] より). 低周波になるほど誘電率は高く, 導電率は小さくなる. 1 [GHz] 程度の高周波では比誘電率は 80 程度, 導電率は 1 [S/m] 程度, 100 Hz 程度の低周波では比誘電率は  $10^7$  程度, 導電率は 0.1 [S/m] 程度である.

## 単一の緩和過程

物質は固有の誘電率  $\epsilon$  と導電率  $\sigma$  を持っており、それぞれ、誘電体に外部から電場が作用した際に誘起される分極 (チャージ) と電流密度を定量的に表す量である。真空の誘電率は  $\epsilon_0 = 8.85 \times 10^{-12}$  [F/m] で表される。誘電体の誘電率と真空の誘電率の比は  $\epsilon/\epsilon_0 = \epsilon_r$  であり、 $\epsilon_r$  を比誘電率と呼ぶ。例えば純水 (20 度) の比誘電率は 80 程度、脂質の比誘電率は 5 程度と報告されている。

誘電分散は、電場変化に対する分極の遅れ、すなわち誘電緩和 dielectric relaxation の過程で生じると考えられている。誘電体の分極のメカニズムは多様であり、緩和の時間経過も多様である。上で述べたように、誘電分散が複雑な様相を示すのはこのためであると考えられる。まず、単一の緩和過程からなる単純な場合の誘電分散現象について説明する。

誘電体に交流電場  $E^* = E_0 e^{j\omega t}$  が作用する場合を考える。ここで、電場強度  $E_0$  は定数であるものとする。時刻  $t = 0$  において電場が作用した際の複素分極  $P^* \equiv P e^{j\omega t}$  は、時定数  $\tau_{\text{fast}}$  で瞬間的に飽和する速い分極  $P_{\text{fast}}^* \equiv P_{\text{fast}} e^{j\omega t}$  と時定数  $\tau_{\text{slow}}(t)$  の緩和時間で進行する分極  $P_{\text{slow}}^* \equiv P_{\text{slow}} e^{j\omega t}$  からなる。すなわち、以下の関係を満たす。

$$P^* = P_{\text{fast}}^* + P_{\text{slow}}^* \quad (2.1)$$

図 2.4 で模式的に表される、この過程はそれぞれ以下の微分方程式で記述で

## 2 生体組織の電気的特性

きる.

$$\frac{dP_{\text{fast}}^*}{dt} = -\frac{1}{\tau_{\text{fast}}} (P_{\text{fast}}^* - P_{\text{fast}}^*(\infty)) \quad (2.2)$$

$$\frac{dP_{\text{slow}}^*}{dt} = -\frac{1}{\tau_{\text{slow}}} (P_{\text{slow}}^* - P_{\text{slow}}^*(\infty)) \quad (2.3)$$

ただし, 十分な時間が経った後の分極の値をそれぞれ  $P_{\text{fast}}^*(\infty)$ ,  $P_{\text{slow}}^*(\infty)$  とした.

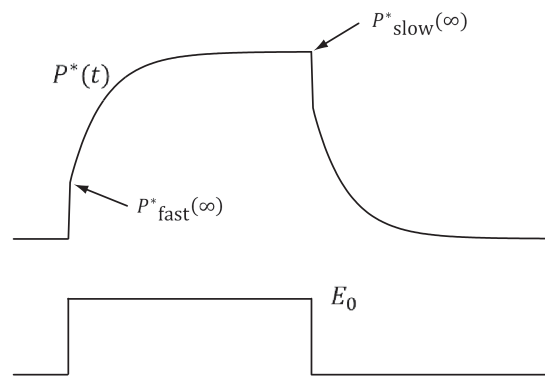


図 2.4 単一の緩和過程を持つ誘電体において, 電場強度  $E_0$  の電場によって生じる分極  $P^*(t)$  の模式図. 時刻  $t = 0$  において電場が作用した際の分極  $P^*(t)$  は, 時定数  $\tau_{\text{fast}}$  で瞬間的に飽和する速い分極  $P_{\text{fast}}^*(t)$  と時定数  $\tau_{\text{slow}}(t)$  の緩和時間で分極が進行する  $P_{\text{slow}}^*(t)$  からなる. 十分な時間が経った後の分極の値をそれぞれ  $P_{\text{fast}}^*(\infty)$ ,  $P_{\text{slow}}^*(\infty)$  とした.

## 2 生体組織の電気的特性

微分方程式 (2.2) – (2.3) を解くと,

$$P_{\text{fast}}^* = \frac{P_{\text{fast}}^*(\infty)}{1 + j\omega\tau_{\text{fast}}} \quad (2.4)$$

$$P_{\text{slow}}^* = \frac{P_{\text{slow}}^*(\infty)}{1 + j\omega\tau_{\text{slow}}} \quad (2.5)$$

となる.

速い分極  $P_{\text{fast}}^*$  は瞬間的に飽和するので  $\tau_{\text{fast}} \rightarrow 0$  とすると, 式 (2.1) から

$$P^* = P_{\text{fast}}^*(\infty) + \frac{P_{\text{slow}}^*(\infty)}{1 + j\omega\tau_{\text{slow}}} \quad (2.6)$$

が成り立つ.

ここで改めて,  $P_{\text{fast}}^*(\infty) \equiv P_{\infty}^*$ ,  $P_{\text{slow}}^*(\infty) \equiv P_S^*$ ,  $\tau_{\text{slow}} \equiv \tau$  と置き直すと,

$$P^* = P_{\infty}^* + \frac{P_S^*}{1 + j\omega\tau} \quad (2.7)$$

が成り立つ.

複素電束密度  $D^*$  は以下の式で定義される.

$$D^* = \epsilon_0 E^* + P^* = \epsilon^* E^* \quad (2.8)$$

ただし,  $\epsilon^*$  は複素誘電率を表している. 分極  $P_{\infty}^*$  に対応する誘電率を  $\epsilon_{\infty}$ , 分極が  $P_S^*$  に達した時点での誘電率を  $\epsilon_S$  で定義すると, 次の関係が成り立つ.

$$D_{\infty}^* = \epsilon_{\infty} E^* = \epsilon_0 E^* + P_{\infty}^*, \quad (2.9)$$

$$D_S^* = \epsilon_S E^* = \epsilon_0 E^* + P_S^*. \quad (2.10)$$

## 2 生体組織の電気的特性

式 (2.7) を式 (2.8) に代入して, (2.9) – (2.10) の関係を適用すると,

$$\begin{aligned} D^* &= \epsilon_0 E^* + P_\infty^* + \frac{P_S^*}{1 + j\omega\tau} \\ &= \left( \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_S - \epsilon_\infty}{1 + j\omega\tau} \right) E^*. \end{aligned} \quad (2.11)$$

となるので, 複素誘電率  $\epsilon^*$  は以下のようなになる.

$$\epsilon^* = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_S - \epsilon_\infty}{1 + j\omega\tau}. \quad (2.12)$$

これをデバイの分極方程式という [11, 12].

複素誘電率  $\epsilon^*$  を

$$\epsilon^* = \epsilon' - j\epsilon'' \quad (2.13)$$

と置くと,  $\epsilon^*$  の実部  $\epsilon'$  (誘電率) と虚部  $\epsilon''$  ( $\sigma/\epsilon$ ) と  $\sigma$  (導電率) はそれぞれ以下のようなになる [8].

$$\epsilon' = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_S - \epsilon_\infty}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (2.14)$$

$$\epsilon'' = \frac{\sigma_S}{\omega\epsilon_0} + \frac{(\epsilon_S - \epsilon_\infty)\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (2.15)$$

$$\sigma = \sigma_S + \frac{(\sigma_S - \sigma_\infty)(\omega\tau)^2}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (2.16)$$

ここで,

$$\sigma_S - \sigma_\infty = \frac{\epsilon_S - \epsilon_\infty}{\tau} \quad (2.17)$$

という関係が成り立つ.

図 2.5 は, 式 (2.12) – (2.16) から計算される, 単一緩和過程からなる単純な誘電分散現象を図示したものである. 観測に用いた生体試料 (図 2.5A) は図

## 2 生体組織の電気的特性

2.5B で示されるような等価回路でモデル化できる [8]. 用いたパラメータは Gabriel et al. の脳組織での観測から得られた値を用いて計算した. すなわち,  $\epsilon_{\infty} = 100 \epsilon_0$ ,  $\epsilon_S = 9 \times 10^9 \epsilon_0$ ,  $\sigma_S = 0.1 \text{ S/m}$ , 緩和の時定数  $\tau = 10 \text{ msec}$  とした. 図 2.5B は, 計算される比誘電率と導電率を表している. 比誘電率は単一の緩和過程 (誘電分散) を示しており, 高周波の極限では  $\epsilon_{\infty}$ , 低周波の極限では  $\epsilon_S$  になる. またこの結果から, この条件では低周波領域では  $10^8$  の非常に高い比誘電率を示すことから, 実験を再現できている. また導電率も周波数依存性を示しており, 高周波の極限では  $\sigma_{\infty}$ , 低周波の極限では  $\sigma_S$  となる. 図 2.5B は, インピーダンスの周波数依存性 [ $\Omega/\text{m}$ ] を表している. Höber, (1910) の予測通り, 高周波領域では, ハイカットフィルタとしての性質を示している. また低周波領域においてはローパスフィルタとしての性質を示していると考えられる. 最後に, 古くから議論となっていた生体組織の容量性電流の比を計算した. 図 2.5 は容量性電流と導電性電流との比  $2\pi f\epsilon/\sigma$  を表している. 高周波領域では容量性電流が大きくなる. また, 特に 1 Hz 以上 100 Hz 以下の低周波領域においても容量性電流の比が大きくなることが示唆されていることは注目に値する.

## 2 生体組織の電気的特性

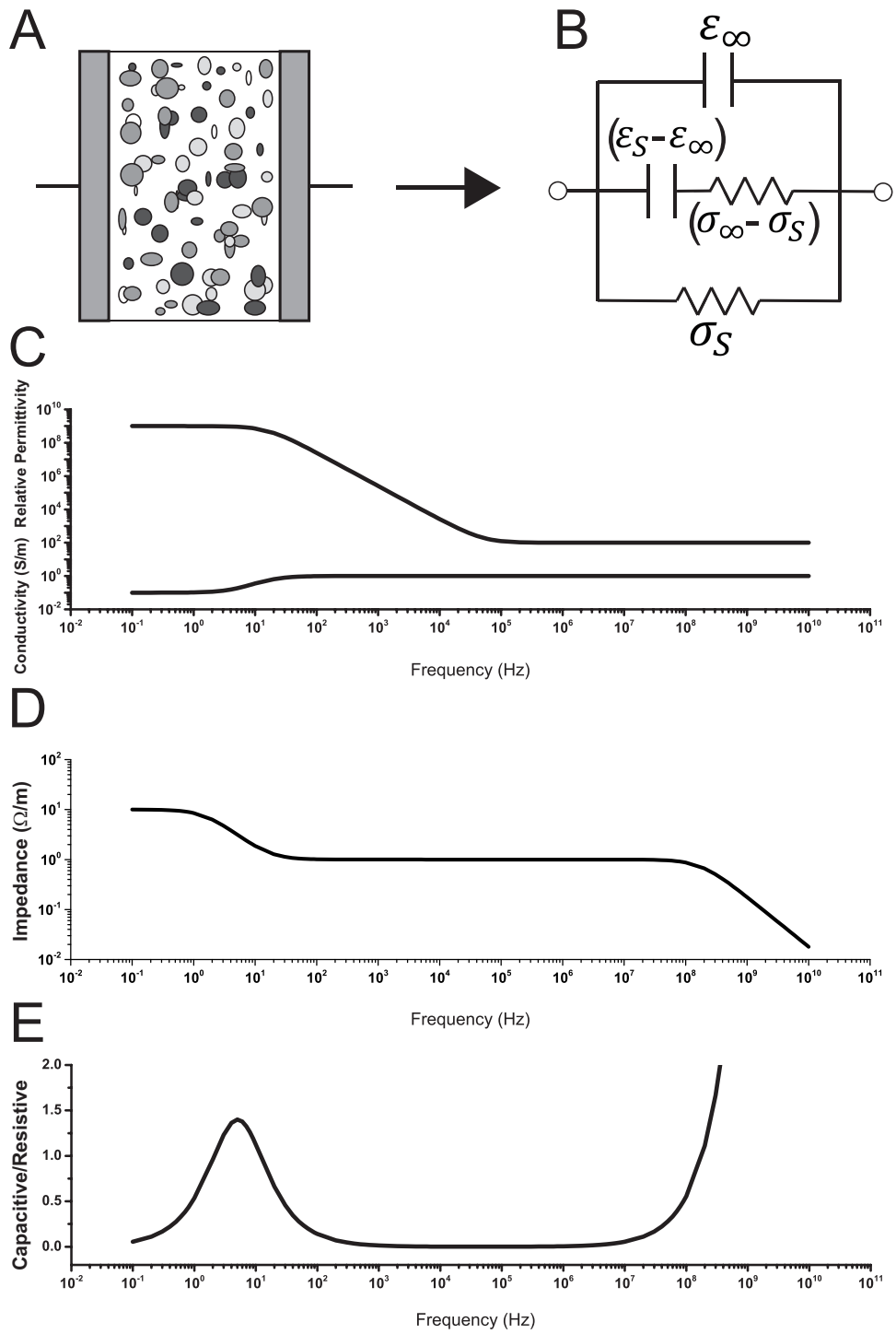


図 2.5

## 2 生体組織の電気的特性

図 2.5 単一の緩和過程による誘電分散.  $\epsilon_{\infty} = 100 \epsilon_0$ ,  $\epsilon_S = 9 \times 10^9 \epsilon_0$ ,  $\sigma_S = 0.1 \text{ S/m}$ , 緩和の時定数  $\tau = 10 \text{ msec}$  とし, 式 (2.12) – (2.16) を用いて計算した. A: 観測に用いられる細胞懸濁液と刺激電極の模式図 (B) A の模式図に相当する等価回路モデル (Foster and Schwan, 1989 [8] より改変) C: 単一の緩和過程からなる単純な誘電分散において, 誘電率は高周波の極限では  $\epsilon_{\infty}$ , 低周波の極限では  $\epsilon_S$  をとる. 導電率は高周波の極限では  $\sigma_{\infty}$ , 低周波の極限では  $\sigma_S$  をとる. D: インピーダンスの周波数依存性 [ $\Omega/\text{m}$ ]. Höber, (1910) の予測通り, 高周波領域では, ハイカットフィルターとしての性質を示している. また低周波領域においてはローパスフィルタとしての性質を示していると考えられる. E: 容量性電流と導電性電流との比 ( $2\pi f\epsilon/\sigma$ ). 高周波領域では容量性電流が大きくなる. 低周波領域においても時定数に対応する周波数の近傍において容量性電流が大きくなっていることに注目.

## 2.2 神経組織の導電体としての取り扱い

Cole や Schwan の功績により、生体組織の誘電体特性が超低周波から超高周波まで網羅的に研究された。その結果、生体組織の低周波領域における比誘電率は非常に高くなることが実験的に示され、抵抗性電流に対する容量性電流の比も大きくなる可能性が理論研究により示唆された (図 2.5E)。特に Gabriel et al. の実験結果から脳組織の低周波領域における比誘電率は  $10^8$  と非常に高い値を示すことが明らかとなった (図 2.3)。しかしながら、神経科学の分野では従来、神経組織は単なる抵抗と見なされ、容量性電流は抵抗性電流に比べて十分小さく無視しても良いとされてきた [13–15]。脳は、神経細胞 (ニューロン) とそれを支持するニカワのような働きをしていると考えられている神経膠細胞、すなわちグリア細胞から構成されている。脳におけるニューロングリア比はおよそ 1 : 1 と言われている。グリア細胞は、ニューロンとは異なり活動電位を発生せず、受動的な性質を示すため、細胞外組織は単なる抵抗、体積導体 (Volume conductor) と考えるのが一般的である。さらに近年、Logothesis らは、生きたサルの皮質組織より細胞外電位のインピーダンスを測定し [16]、細胞外組織のインピーダンスの振幅は 10 [Hz]-5 [kHz] で 1.9dB しか変化せず、周波数フィルタとしての特性はほとんどないことを報告している。この値は既知のキャパシターと比較しても非常に小さい値であることから「皮質組織は ohmic な導体とみなしてよく、周波数フィルタとしての特性は強くない」と主張している。Logothesis et al. によるこの観測は、図 2.5D で示した、単一緩和過程からなる誘電体のインピーダンスの周波数特性とは異なる結果である。以上のような理由から、脳波 (EEG) の解析などの巨視的

## 2 生体組織の電気的特性

な脳科学の分野においても、脳組織の容量性電流と抵抗性電流の比は 1 よりも十分小さいとして取り扱って良いとされてきた [17, 18].

細胞外組織の集合電位記録である、局所電場電位 (LFP) 記録やユニット記録、脳表面での集合電位である ECoG、頭蓋骨の外側から観測される脳波 (EEG) 記録や脳磁図 (MEG) 記録、等々、巨視的な電気信号に焦点が当てられつつあるが、その詳細な発生機序はよく解っていない。さらに、非侵襲治療の観点から、経頭蓋直流電流刺激や (tDCs)、電気痙攣療法 (ECT) などが注目を集めており、大脳機能修飾 [19] や学習機能の向上 [20] やうつ病などの精神疾患の治療に一定の効果を上げている [21] ことが報告されているが、なぜ効くかその作用機序は未だ明らかにされていない。

### 3 本論文の目的

#### 3.1 問題点

対立する2つの知見をまとめると以下のようなになる。

(1) 古くから生体組織では低周波領域において  $10^6$  という非常に高い比誘電率を示すことが知られており, Gabriel et al が報告しているように脳組織ではさらに高い  $10^8$  を示す [10]. このことは, 式 (2.12) – (2.16) で示された単一緩和過程の計算結果からも予想されている (図 2.5). 神経組織の低周波領域における高い比誘電率は, 実験・理論両側面から示唆されているが, この原因は未だによくわかっておらず, 様々な議論がなされている. その説明の一つとして, Bedard et al. は, 神経組織がローパスフィルタとしての特性を持っていることの結果であると主張している [22, 23]

(2) 一方, 脳科学の分野においては, 神経組織は単なる抵抗として取り扱って良いとされてきた. さらに, Logothetis et al はサルの皮質組織からインピーダンスの周波数依存性を測定した. その結果, 皮質組織は周波数フィルタとしての特性は小さいということを報告しており, この値は既知のキャパシターと比較しても非常に小さい値であることから, 脳組織は単なる抵抗として取り扱って良いと結論づけている [16]. この結果は, Gabriel et al の実験結果とも Bedard et al. の主張とも矛盾している.

EGG や LFP の発生機序や経頭蓋電気刺激の作用機序を理解するためには, 低周波領域における神経組織の誘電体特性 (誘電率や導電率) を正しく知る必要がある. 低周波領域における神経組織の誘電率は, (1) Cole や Schwan

### 3 本論文の目的

の流れを汲んで Gabriel et al が報告するように非常に高い値を示すのか, (2) 神経科学における従来からの流れを汲んで Logothesis et al が報告する通り, 神経組織の持つ周波数フィルタ特性は小さく, 脳は ohmic な導体であると結論づけて良いのか, (3) 両者の主張は両立し得るのか, を明らかにする必要がある.

### 3.2 仮説

神経組織は他の組織と異なり, 非常に細長い神経線維のネットワークで構成された組織である. 海馬や皮質では錐体細胞が束をなし, 規則正しく整列した層構造を持っている. また, 組織を構成する神経細胞は, 非常に複雑に分岐した長い突起構造 (樹状突起) をもつ錐体細胞や, 対称な構造を持つ介在細胞など多種多様である (図 4.1). 皮質や海馬の錐体細胞は, 非常に複雑に分岐した長い突起構造のために, その電気的性質が不均一になっている可能性がある [24–28]. 近年, 申請者らは, 電気的特性が不均一な神経細胞が直流の細胞外電場にさらされた際に, 突起の長軸方向にゆっくりとした二次電流が発生することを理論的に見出した [29]. この二次電流によって遅い分極が引き起こされている可能性がある. 本研究では, この遅い分極が低周波領域における誘電分散現象に寄与している可能性を検証する.

### 3.3 評価方法

神経組織の誘電体特性を完全に理解するためには, 神経組織のすべての電気生理学的な特性や形態を考慮に入れる必要がある. しかしながら, 能動的

### 3 本論文の目的

な特性や形態の特性を考える前に, 受動的な有限長ケーブルで細胞外電場に対する応答の基本的な理解をする必要がある. 本研究では, 神経組織を複数の電気的性質が不均一なケーブルと単なる抵抗からなる細胞外媒質によってモデル化し, 細胞外組織のインピーダンスと比誘電率の周波数依存性を計算し, 仮説の検証を行い, 問題点を解決する.

## 4 ケーブル理論

神経細胞は、活動電位を発生する細胞体、活動電位を伝える軸索、活動電位を受け取る樹状突起からなり、脳の部位によって様々な形態の神経細胞の種類があることが報告されている。海馬や皮質の主要細胞である錐体細胞は、細胞体に対して非対称な樹状突起を持ち、その長さは約 1 [mm] におよぶ。神経細胞は、軸索を通じて他の細胞からの入力を樹状突起上のシナプスで受け取り、細胞体で活動電位を発生し、軸索を通じて他の細胞に情報を送ることが知られている。神経突起は複雑に分岐した樹状突起上に様々な電位依存性のイオンチャネルが発現しているために複雑な電気的特性を示す [30].

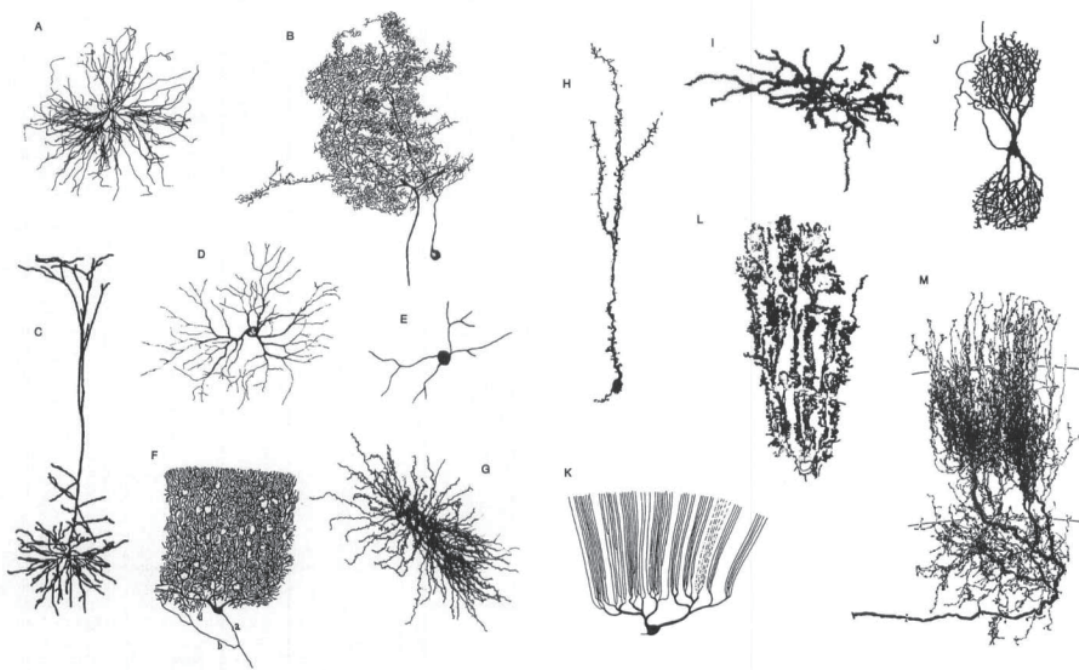


図 4.1 さまざまな中枢神経細胞に見られる発達した樹状突起 (Mel, 1993 より [30]) (A) ネコ脊髄運動ニューロン. (B) イナゴの介在ニューロン. (C) ラット皮質第 V 層錐体細胞 (D) ネコ網膜の神経節細胞. (E) サンショウウオ網膜のアマクリン細胞. (F) ヒト小脳プルキンエ細胞. (G) 視床 VB 核リレーニューロン. (H) マウス嗅球顆粒細胞. (I) ラット線条体ニューロン. (J) ヒト胎児 Burdach 核の細胞. (K) 魚のプルキンエ細胞. (L) 正常とリーラーマウスのキメラの小脳ゴルジ上皮細胞. (M) カメ isthomotectal 細胞.

## 4 ケーブル理論

Hodgikin と Huxley 以降, 単一神経細胞からの電位記録により神経細胞やシナプス伝達などの詳細なメカニズムが明らかにされてきた. 樹状突起は, シナプス入力を受け取る部位であり, 樹状突起の形態や膜の電気的性質によってシナプス電位の伝播の性質が決まるので, 非常に重要な場所であると考えられている. しかしながら, 樹状突起は微細な構造であり複雑に分枝しているために, 電極等を用いた電気生理学的な記録は困難であった. 1950 年代, Wilfrid Rall は樹状突起における理論的取り扱いの基礎となる理論を構築し, 樹状突起の電気的特性の解析を理論的に行うことを可能とした. Rall の業績により, 膜電位イメージング法や樹状突起からの膜電位記録が可能になるまで, 樹状突起の電気的性質の研究は理論的研究が先行して飛躍的に発展した. いわゆるケーブルの電気的特性については, 19 世紀の中頃にケルビン卿によって理論的な解析がなされていて, その理論は海底ケーブルの伝送理論から神経細胞における軸索の電気的性質まで, 今日まで幅広く応用されている. Rall はこの理論を, 樹状突起に応用した (図 4.2B).

樹状突起の理論研究を飛躍的に推し進めたのは, Rall によるコンパートメントモデル法と等価シリンダーモデルの発明である. 神経細胞は膜抵抗, 膜キャパシター, イオン電流から構成される回路モデルで記述される (図 4.2D 右上). この等価回路をたくさんつなげて樹状突起を表現したものがコンパートメントモデルであり (図 4.2C), 各コンパートメントにおける電流の流れや電位変化を離散的に計算するコンピューターシミュレーションによって樹状突起の特性を計算することが可能になった. 近年では, このコンパートメントモデルにさらにイオンチャネルの特性を記述することで, 非線形な特性を計算することも可能である.

さらに Rall はある条件が満たされれば、複雑な形態を持つ樹状突起でも一本のシリンダーとして取り扱って良いことを見いだした [31, 32]. その条件とは以下の 3 つである.

- (1) 膜抵抗, 膜キャパシタンス, 細胞質抵抗が部位によらず均一である .
- (2) 細胞体からすべての分枝の端までの電気緊張的距離が等しい.
- (3) 分岐点においてインピーダンスが等しい. そのためには枝分かれの親の枝の系 ( $d_p$ ) の  $3/2$  乗が娘の枝の径 ( $d_d$ ) の  $3/2$  乗の和に等しい. すなわち,

$$d_p^{3/2} = \sum d_d^{3/2},$$

が成り立つ.

樹状突起膜の時空間変化はケーブル方程式で記述可能であり, 適切な境界条件を置くことで, 任意の入力に対する膜電位応答の解析解を得ることが可能である. これまでに単一ケーブルにおけるケーブル方程式を解析的に解くことで様々な知見が得られてきた [15, 33–47]

本研究においても, 神経組織を等価シリンダーの束と細胞外媒質からなるメゾスコピックモデルとして取り扱う. 従来, ケーブル方程式は, 樹状突起の膜の性質が均一であることを前提としていたが, 近年, 樹状突起の膜抵抗が不均一であり, 先端部分の膜抵抗が優位に低くなっている可能性が示唆されている [24–28]. この膜抵抗の低さを境界条件によって表現することで, 樹状突起膜のより複雑な現象を説明できることが報告されており [29], 一端の膜抵抗が優位に低いケーブルが直流の細胞外電場に晒された際に, ケーブルの長軸方向に遅い分極が発生することが示唆されている. 本研究では, この遅い分極が低周波領域における誘電分散現象に寄与している可能性を検証する.

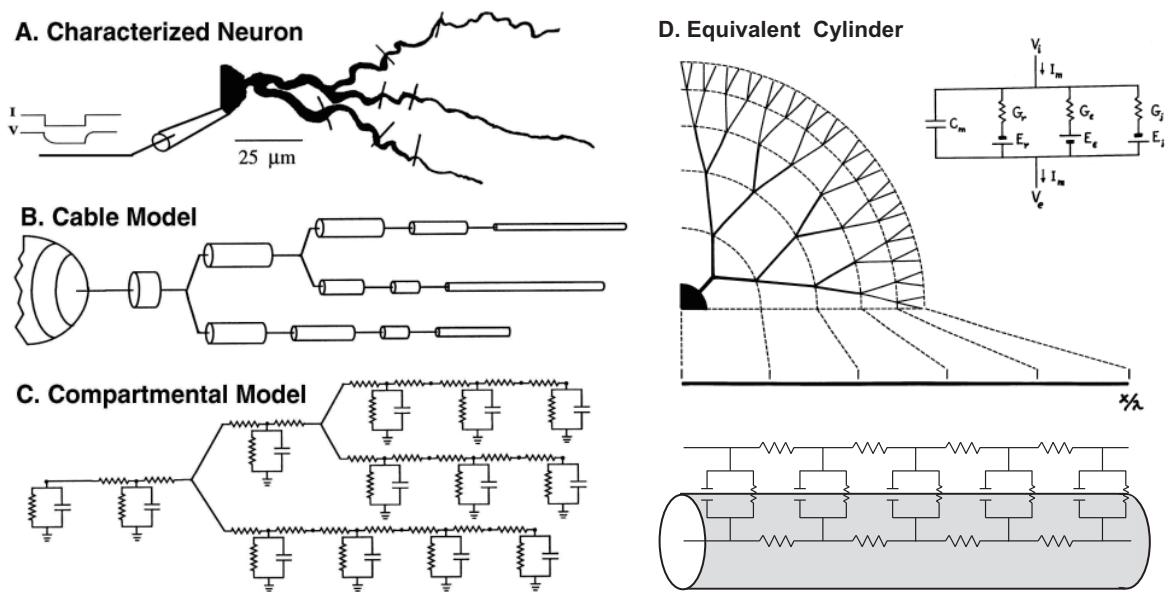


図 4.2 樹状突起 (A) は、ケーブル (B) や C-R 等価回路 (C) でモデル化される。(B) で示されるケーブルにおいては、任意の場所における膜電位  $V_{mem}$  がケーブル方程式と適切な境界条件によって計算可能である。ケーブルの受動的な性質、すなわち膜比抵抗  $R_{mem}$  や膜比キャパシタンス  $C_{mem}$  や細胞内抵抗  $R_{in}$  が決まれば、任意の電流刺激について解析解を求めることが可能である。(C) コンパートメントモデルにおいて、樹状突起膜は C-R 等価回路の細胞内抵抗  $R_{in}$  を介した連結によって離散的に表現される。コンパートメントモデル法において、各コンパートメントにおける膜電位の時空間特性が、任意の非線形の入力についても計算可能である。(D) 右上は、神経細胞膜の等価回路モデルである。分岐した樹状突起は等価回路で記述される一本の等価シリンダーに変換することが可能である。(Segev, 1999, Rall, 1967 より改変) [32, 48]

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

### 5.1 神経組織の平均場モデル

神経組織を図 5.1A に示すような, 同じ方向に整列した等価シリンダーケーブルの束と考える. 本論文では, 細胞外空間に設置した陰極と陽極から与えられる細胞外刺激に対する細胞外媒質の電氣的応答を解析的に記述することを目的としている.

電場にさらされている神経組織を,  $N$  本のケーブルと単なる抵抗からなる細胞外空間で構成されるモデルで記述する. 数学的な取り扱いやすさと簡便さのために,  $N$  本全てのケーブルは等価で, 同じ方向に整列しており, 細胞外媒質は空間的に均一で, 細胞内と細胞外を流れる電流はケーブルの長軸方向に流れ, 他の部分に均一に分布すると仮定する. これらの対称な仮定の下では, 三次元の細胞外空間は一次元の抵抗として記述でき, 組織は, 図 5.1B に示すように, 細胞外空間の一次元の抵抗でのみ互いに結合している  $N$  本の等価なケーブルで構成される平均場モデルとして記述できる [49].

5 神経組織の平均場モデルの数理解析

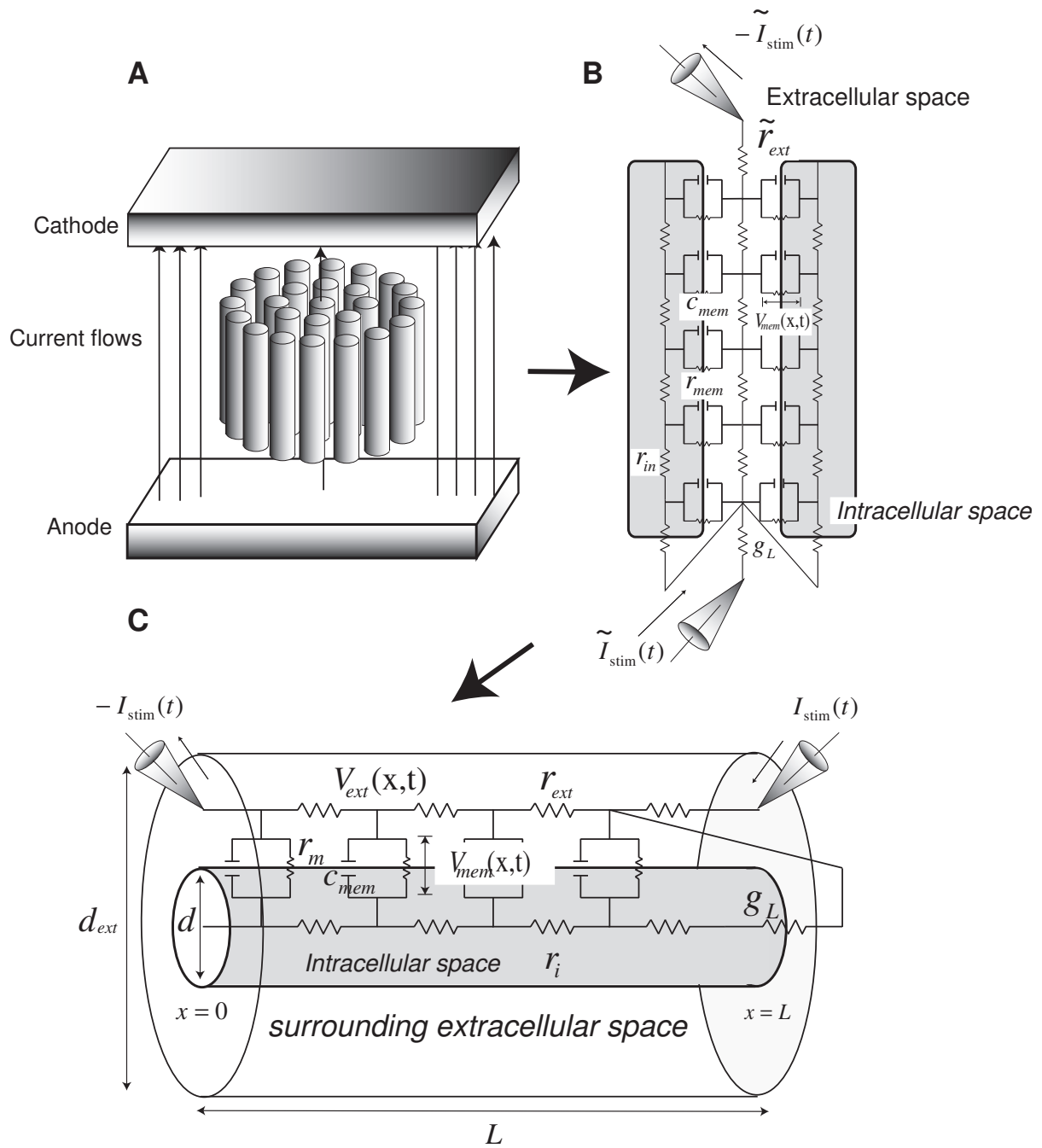


図 5.1

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

図 5.1 神経突起からなる神経組織のモデル. (A) 神経組織は同じ方向に伸びている神経突起で敷き詰められているものとする. 神経組織の誘電分散をモデル化するために, 細胞外空間に設置された陰極と陽極から与えられる細胞外刺激に対する細胞外組織の電氣的応答を解析的に記述する. 電場にさらされている神経組織を,  $N$  本のケーブルと単なる抵抗からなる細胞外空間で構成されるモデルで記述する. (B) 細胞外空間の一次元の抵抗でのみ互いに結合している  $N$  本の等価なケーブルで構成される平均場モデル.  $N$  本のケーブルが全て等価で同じ方向に並んでおり, 細胞外媒質は単なる抵抗で空間的に均一で, 細胞内と細胞外を流れる電流はケーブルの長軸方向に流れ, 他の部分に均一に分布するという仮定の下で, 複数のケーブルが詰まった組織は平均場モデルで記述できる. (C) 等価なケーブルモデル. 上で述べたような対称な条件下では, 平均場モデルは, 一本のケーブルとそれを取り巻く細胞外媒質からなる個別のシステムと等価になる. 細胞外空間は, 直径が  $d$  と  $d_{\text{ext}}$  ( $d_{\text{ext}} > d$ ) の2つのケーブルの間の部分であるとし, 細胞内空間とはすなわち内側のケーブルの内部のことであるとする.

## 5.2 ケーブル方程式の導出

図 5.1B で描かれている回路において、キルヒホッフの第一法則から以下のような、ケーブルの細胞内電位  $V_{\text{in}}^k(x, t)$  ( $k=1, 2, \dots, N$ ) と細胞外電位  $V_{\text{ext}}(x, t)$  を表す方程式が得られる。

$$I_m(x, t) = \frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V_i(x, t)}{\partial x^2} = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial^2 V_e(x, t)}{\partial x^2} + g_D V_e(x, t), \quad (5.1)$$

$$I_m(x, t) = c_m \frac{\partial(V_i(x, t) - V_e(x, t))}{\partial t} + \frac{1}{r_m} (V_i(x, t) - V_e(x, t)). \quad (5.2)$$

ここで、 $r_{\text{in}}$  と  $\tilde{r}_{\text{ext}}$  は各々のケーブルにおける細胞内抵抗 [ $\Omega/\text{cm}$ ] と細胞外抵抗 [ $\Omega/\text{cm}$ ] であり、 $r_{\text{mem}}$  と  $c_{\text{mem}}$  は膜抵抗 [ $\Omega \text{ cm}$ ] と膜キャパシタンス [ $\text{F}/\text{cm}$ ] である。

個々のケーブルは直接は相互作用せず、細胞外空間すなわち一次元の抵抗を介してのみ相互作用しているため、 $N$  本の等価なケーブルは皆同じ膜電位を持っている。

$$V_{\text{in}}^k(x, t) = V_{\text{in}}(x, t). \quad (5.3)$$

この条件で、 $V_{\text{mem}}(x, t)$  を  $V_{\text{in}}(x, t) - V_{\text{ext}}(x, t)$  と定義すると、式 (5.1) と式 (5.2) は以下のようになる。

$$r_{\text{mem}} c_{\text{mem}} \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial t} = \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - V_{\text{mem}}(x, t), \quad (5.4)$$

$$\frac{r_{\text{mem}}}{\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x^2} = -\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2}. \quad (5.5)$$

よって平均場モデルは単一ケーブルモデルと等価になる。ここで、式 (5.5) は

ポワソン方程式であり、従来の電流源密度 (CSD) 解析において用いられる式である。

### 5.3 境界条件

Stuart and Spruston [24], Inoue et al. [25], Golding et al. [26], Omori et al. [27] と Akiyama et al. [28] は皮質や海馬の錐体細胞の尖端樹状突起遠位部の膜抵抗が近位部や細胞体の膜抵抗と比べて有意に低くなっている可能性を報告している。図 5.1 に示したように、長さ  $L$  の  $N$  本の等価なケーブルが、細胞外空間に設置された陰極と陽極から与えられる交流電場にされる状況を考える [29, 36] 膜抵抗の不均一さは、ケーブルの一端  $x = L$  に接続したシャントコンダクタンスの存在によって近似できることが知られている [29]。平均場モデルにおいては、この状況は以下の境界条件によって表される [29]。

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial V_{\text{in}}^k(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} &= 0, \\ \left. \frac{\partial V_{\text{in}}^k(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} &= -r_{\text{in}} g_L \left( V_{\text{in}}^k(L, t) - V_{\text{ext}}(L, t) \right), \quad (k = 1, \dots, N), \end{aligned} \quad (5.6)$$

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} &= -\tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t), \\ \left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} &= -\tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t) + \tilde{r}_{\text{ext}} \sum_{k=1}^N g_L \left( V_{\text{in}}^k(L, t) - V_{\text{ext}}(L, t) \right). \end{aligned} \quad (5.7)$$

ここで、 $\tilde{I}_{\text{stim}}(t)$  は細胞外空間に設置した陰極と陽極から与えられる、時間と共に変化する刺激電流である。 $g_L = 0$  の時、ケーブルの両端はシールドされていて、ケーブルの長軸方向に対して対称である。この場合は、両端において

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

は電流が流れない.  $g_L \neq 0$  の場合は,  $x = L$  においてシャントコンダクタンスを介して細胞内組織と細胞外組織の間に電流が流れる. 上で述べたように, 平均場モデルにおいては,  $N$  本の等価なケーブルは全て同じ膜電位を持っている. 式 (5.3) を用いて, 細胞内電位に関する境界条件を細胞外電位に関する境界条件に代入すると, 以下のような膜電位に関する境界条件を得ることが出来る.

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = \tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t), \quad (5.8)$$

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = \tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t) - (r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}})g_L V_{\text{mem}}(L, t). \quad (5.9)$$

膜電位の定義を用いて, 細胞外電位に関する境界条件は以下のように書ける.

$$\left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = -\tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t), \quad (5.10)$$

$$\left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = -\tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t) + N\tilde{r}_{\text{ext}}g_L V_{\text{mem}}(L, t). \quad (5.11)$$

一般的に時間と共に変化する境界条件のもとで微分方程式を解くのは困難である. 困難さを避けるために, 以下のような細胞内と細胞外媒質に電流密度を負荷することで境界条件から時間依存性を取り除いた, 物理的には等価なシステムを考える.

$$\tilde{I}_{\text{cd}}(x, t) = \tilde{I}_{\text{stim}}(t)(\delta(x - \Delta x) - \delta(x - L + \Delta x)). \quad (5.12)$$

ここで,  $\delta(t)$  はディラックのデルタ関数で,  $\Delta x$  は無限小の距離を表している. 詳細な手順は付録に記した. 細胞外の境界条件 [式 (5.11)] に存在している,  $x = L$  におけるシャントコンダクタンスを通るリーク電流も電流密度

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

$\delta(x - L + \Delta x)g_L V_{\text{mem}}(L, t)$  に置き換えるこれらの数学的操作によって、式 (5.4) と式 (5.5) は以下の様な膜電位と細胞外電位の式に置き換えることが出来る。

$$r_{\text{mem}} c_{\text{mem}} \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial t} = \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - V_{\text{mem}}(x, t) - \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{cd}}(x, t), \quad (5.13)$$

$$\frac{r_{\text{mem}}}{\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x^2} = - \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - \delta(x - L) r_{\text{mem}} g_L V_{\text{mem}}(L, t) - \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} r_{\text{in}} \tilde{I}_{\text{cd}}(x, t). \quad (5.14)$$

このシステムにおいては境界条件は以下のようなになる。

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = -(r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}) g_L V_{\text{mem}}(L, t), \quad (5.15)$$

$$\left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = 0. \quad (5.16)$$

式 (5.15) は  $x = 0$  において反射端境界条件と  $x = L$  においてリーキー境界条件を示している、式 (5.16) は両端共に反射端境界条件を示している。

### 5.4 等価な単一ケーブルモデル

$N\tilde{r}_{\text{ext}}$  と  $\tilde{I}_{\text{stim}}(t)/N$  と  $\tilde{I}_{\text{cd}}(x, t)/N$  を、 $r_{\text{ext}}$  と  $I_{\text{stim}}(t)$  と  $I_{\text{cd}}(x, t)$  と置き直すと、式 (5.13) – (5.16) で記述されるシステムは、一端にシャントコンダクタンスが接続した単一ケーブルモデルになる (図 2.2C) [29]. 式 (5.12) から、新たに

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

導入した電流密度  $I_{cd}(x, t)$  は次のようになる.

$$I_{cd}(x, t) = I_{stim}(t)(\delta(x - \Delta x) - \delta(x - L + \Delta x)). \quad (5.17)$$

$N\tilde{r}_{ext}$  は, 平均場モデルの細胞外空間を均等に分割した  $N$  個のうちの一つの抵抗と解釈することができ,  $\tilde{I}_{stim}(t)/N$  は,  $N$  個の細胞外空間のうちの一つに流れ込む刺激電流の値であると解釈できる. よって, 上で述べたような対称な条件下では, 複数のケーブルが閉じ込められたような組織は, 一本のケーブルとそれを取り囲む細胞外媒質という独立したシステムによって, 以下のよう

$$\tau_{mem} \frac{\partial V_{mem}(x, t)}{\partial t} = \lambda_{mem}^2 \frac{\partial^2 V_{mem}(x, t)}{\partial x^2} - V_{mem}(x, t) - \lambda_{mem}^2 r_{ext} I_{cd}(x, t), \quad (5.18)$$

$$\begin{aligned} \frac{r_{mem}}{r_{ext}} \frac{\partial^2 V_{ext}(x, t)}{\partial x^2} &= -\lambda_{mem}^2 \frac{\partial^2 V_{mem}(x, t)}{\partial x^2} \\ &\quad - \delta(x - L) r_{mem} g_L V_{mem}(L, t) - \lambda_{mem}^2 r_{in} I_{cd}(x, t). \end{aligned} \quad (5.19)$$

ここで,  $\lambda_{mem}$  と  $\tau_{mem}$  は, それぞれ空間定数 [cm] と時定数 [msec] で, 以下の式で定義される.

$$\lambda_{mem} = \sqrt{\frac{r_{mem}}{r_{in} + r_{ext}}} \quad \text{and} \quad \tau_{mem} = r_{mem} \times c_{mem}.$$

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

このシステムにおいて、境界条件は以下ようになる。

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = -(r_{\text{in}} + r_{\text{ext}})g_L V_{\text{mem}}(L, t), \quad (5.20)$$

$$\left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = 0. \quad (5.21)$$

細胞内抵抗  $r_{\text{int}}$  と細胞外抵抗  $r_{\text{ext}}$  を定義するために、細胞外空間を、直径が  $d$  と  $d_{\text{ext}}$  ( $d_{\text{ext}} > d$ ) の2つのケーブルの間にある空間であるとする。一方、細胞内空間はケーブルの内部の空間を指すものとする (図 2.2C 参照)。式 (5.18)–(5.21) で与えられる等価システムを用いて、任意の刺激電流  $I_{\text{stim}}(t)$  に対する解析解を導出可能である。

### 5.5 解析解の導出

#### 膜電位

式 (5.18) は、膜電位は細胞外電位とは独立に計算できることを意味している。よって、膜電位のグリーン関数と式 (5.17) で与えられた電流密度  $I_{\text{cd}}(x, t)$  を畳込み積分することによって、以下のような細胞外刺激  $I_{\text{stim}}(t)$  に対するケーブルの応答の解析解を得ることができる [29]。

$$V_{\text{mem}}(x, t) = \frac{r_{\text{ext}}\lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\varphi_n(L) - \varphi_n(0)}{\alpha_n} \varphi_n(x) \int_0^t dt' \exp\left(-\frac{t-t'}{\kappa_n}\right) I_{\text{stim}}(t'), \quad (5.22)$$

$$\alpha_n = \frac{L}{2} + \frac{r_{\text{in}}g_L}{2} \left(\frac{\varphi_n(L)}{\mu_n}\right)^2. \quad (5.23)$$

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

固有値の集合  $\{\mu_n\}$  と固有関数の集合  $\{\phi_n(x)\}$  は式 (5.20) で表される境界条件を満たし、以下の式で与えられる [29, 31, 34, 35, 43]

$$\mu_n \tan(\mu_n L) = (r_{\text{in}} + r_{\text{ext}})g_L; \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (5.24)$$

$$\phi_n(x) = \cos(\mu_n x). \quad (5.25)$$

ただし、固有値  $\mu_n$  は超越方程式 [式 (5.24)] に従う。時定数  $\kappa_n$  は以下の式で与えられる。

$$\kappa_n = \frac{\tau_{\text{mem}}}{1 + \mu_n^2 \lambda_{\text{mem}}^2} \quad [\text{msec}]. \quad (5.26)$$

$g_L = 0$  の場合、式 (5.24) と式 (5.25) で与えられる、固有値と固有関数はそれぞれ次のようになる。

$$\mu_n = \frac{n\pi}{L}, \quad \phi_n(x) = \cos\left(\frac{n\pi}{L}x\right).$$

### 細胞外電位

次に、細胞外に設置した陰極と陽極から与えられる細胞外刺激に対する細胞外応答の解析解を求める。導出の詳細は付録に記した。

細胞外電位の値を一意に決めるためのグラウンドが存在しないため、一般的に、図 2.2B で表されるようなケーブルモデルの細胞外電位は定義不能である。しかしながら、特別な場合もある。もし、刺激が陰極と陽極から与えられる場合、刺激電流と回路に流れ込む電流の和は 0 になるため、陰極と陽極をグラウンド電極とみなすことが出来る。よって、この場合は細胞外電位は定義可能である。

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

上で述べたように、膜電位は細胞外電位とは独立に計算できる。よって、膜電位と刺激電流  $I_{\text{stim}}(t)$  からなる式 (5.19) の右辺は、細胞外媒質とは独立に決まる電流密度とみなすことが出来る。式 (5.22) を代入して、右辺と式 (5.19) のグリーン関数を畳み込み積分することによって、以下のような細胞外電位に関する解析解を得ることが出来る。

$$V_{\text{ext}}(x, t) = -\frac{I_{\text{stim}}(t)}{2} \frac{r_{\text{in}} r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} (2x - L) - \frac{r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} V_{\text{mem}}(x, t) + g_L \frac{r_{\text{ext}}^2 \lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\mu_n^2} \frac{\varphi_n(L) - \varphi_n(0)}{\alpha_n} \varphi_n(L) \int_0^t dt' \exp\left(-\frac{t-t'}{\kappa_n}\right) I_{\text{stim}}(t'). \quad (5.27)$$

$g_L = 0$  の時、解は以下のように簡単に書ける。

$$V_{\text{ext}}(x, t) = -\frac{I_{\text{stim}}(t)}{2} \frac{r_{\text{in}} r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} (2x - L) - \frac{r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} V_{\text{mem}}(x, t). \quad (5.28)$$

### 5.6 モデルパラメータ

本研究では、神経組織の低周波-誘電分散をモデル化するために、ケーブルが電場にさらされた際に、ケーブルの長軸方向に沿って観測されるゆっくりとした分極に着目する [29]。直流電場にさらされた海馬 CA1 錐体細胞の膜電位応答 [28, 50] を説明する目的で行われたこの研究で、非常に大きな二次電流に由来するゆっくりとした分極の存在が明らかとなった。本研究では、これらの研究との整合性を保つために、海馬 CA1 錐体細胞で報告されている以下のパラメータを用いた。膜比キャパシタンス  $C_{\text{mem}} = 1.5$  [ $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ] [25], 膜比抵抗  $R_{\text{mem}} = 30$  [ $\text{k}\Omega\text{cm}^2$ ] [25, 51, 52], 細胞内比抵抗  $R_{\text{in}} = 200$  [ $\Omega\text{cm}$ ] [52, 53]. ケーブルの直径は  $d = 1.2$  [ $\mu\text{m}$ ] [53], ケーブルの長さは,

## 5 神経組織の平均場モデルの数理解析

図 6.4 を除き,  $L = 700 [\mu\text{m}]$  [53] とした. 図 6.1 – 6.3 においては, ショントコンダクタンスは,  $g_L = 880 [\text{pS}]$  とした. 上で述べた通り, 細胞外空間は単なる抵抗で満たされたケーブルと考えることが出来る. 細胞外空間の直径は, 図 6.5 を除き,  $d_{\text{ext}} = 1.2 \times d [\mu\text{m}]$  で計算した (図 6.1 – 6.4). 細胞外比抵抗は  $R_{\text{ext}} = 100 (\Omega \text{ cm})$  とした. 細胞外媒質とケーブルの単位長さあたりの電気的特徴は以下の式によって計算した.

$$r_{\text{mem}} = \frac{R_{\text{mem}}}{\pi d}, \quad r_{\text{in}} = \frac{R_{\text{in}}}{\pi \left(\frac{d}{2}\right)^2}, \quad r_{\text{ext}} = \frac{R_{\text{ext}}}{\pi \left(\left(\frac{d_{\text{ext}}}{2}\right)^2 - \left(\frac{d}{2}\right)^2\right)}, \quad c_{\text{mem}} = C_{\text{mem}} \pi d.$$

式 (5.18) と式 (5.19) を境界条件 [式 (5.20) – (5.21)] の下で解くのは可能である. なぜなら, 反射端境界条件の下でポワソン方程式 [式 (5.19)] を解くのは本来不可能であるからである. 代わりに, 陰的解法を用いることで, グラウンドに接続した細胞外媒質と受動的ケーブルからなるモデルの細胞外電位応答を数値的に解くことが可能である (図 8.1 参照) 本論文で得られた解析解の結果は数値シミュレーションによって得られた値と非常に近い値を示すことが明らかとなった (図 8.2 参照) 拡張モデルの詳細については付録参照.

式 (5.22) – (5.28) で示されたように, 得られた解析解は, 固有関数  $\{\phi_n(x)\}$  と  $\{\cos(n\pi x/L)\}$  の中に, 無限フーリエ級数を有している. このフーリエ級数を数値的に計算する必要がある. 式に含まれる無限級数は  $n = 1000$  までの有限級数で近似し, 式 (5.24) を満たす固有値  $\mu_n$  はニュートン法 [54] を用いて近似計算した. ショント端の場合, 直流刺激に対して, 有限フーリエ級数から得られた結果と数値シミュレーションによって得られた値の誤差は, 定常状態において 0.382 % となった.

## 6 結果

### 6.1 直流刺激に対する電位応答

まず直流刺激の場合を考える. すなわち,  $I_{\text{stim}}(t) = I_0 \times u(t)$  の場合, ここで  $I_0$  は以下の式で定義される直流ステップ電流  $u(t)$  の振幅である.

$$u(t) = \begin{cases} 1 & (t \geq 0), \\ 0 & (t < 0). \end{cases}$$

式 (5.22), (5.27) より, 直流刺激に対する膜電位応答と細胞外電位応答は以下の式で表される.

$$V_{\text{mem}}(x, t) = I_0 \frac{r_{\text{ext}} \lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\varphi_n(L) - \varphi_n(0)}{\alpha_n} \varphi_n(x) \kappa_n \left( 1 - \exp\left(-\frac{t}{\kappa_n}\right) \right), \quad (6.1)$$

$$\begin{aligned} V_{\text{ext}}(x, t) = & -\frac{I_0 u(t)}{2} \frac{r_{\text{in}} r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} (2x - L) - \frac{r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} V_{\text{mem}}(x, t) \\ & + I_0 g_L \frac{r_{\text{ext}}^2 \lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\mu_n^2} \frac{\varphi_n(L) - \varphi_n(0)}{\alpha_n} \varphi_n(L) \kappa_n \left( 1 - \exp\left(-\frac{t}{\kappa_n}\right) \right). \end{aligned} \quad (6.2)$$

$g_L = 0$  (シールド端) の場合, これらの式はより簡単に表すことができる.

$$V_{\text{mem}}(x, t) = I_0 \frac{r_{\text{ext}} \lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\cos(n\pi) - \cos(0)}{\frac{L}{2}} \cos\left(\frac{n\pi}{L} x\right) \kappa_n \left( 1 - \exp\left(-\frac{t}{\kappa_n}\right) \right), \quad (6.3)$$

$$V_{\text{ext}}(x, t) = -\frac{I_0 u(t)}{2} \frac{r_{\text{in}} r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} (2x - L) - \frac{r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} V_{\text{mem}}(x, t). \quad (6.4)$$

## 6 結果

図 6.1 は直流刺激に対する膜電位応答と (図 6.1A と C) 細胞外電位応答 (図 6.1B と D) の時間変化を表している. 膜電位変化はシャント端において急激な脱分極応答の後にゆっくりとした過分極, すなわち二相性の応答を示した. この結果は実験結果を再現した [27–29, 43, 50]. 一方, 細胞外電位応答は, シャントの有無にかかわらず両端において速い单相性の応答を示した.

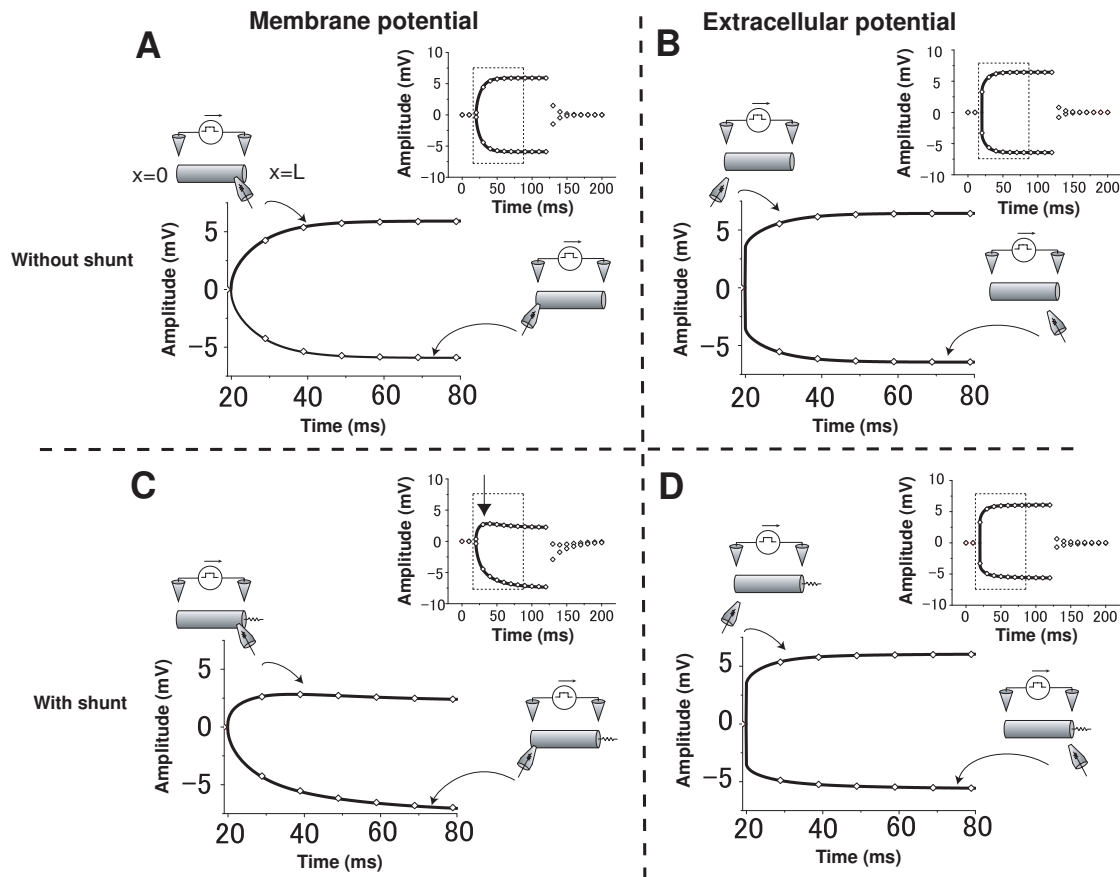


図 6.1 直流刺激に対する膜電位応答と細胞外電位応答 (A と C)  $g_L = 0$  [pS] (シャントなし) と  $g_L = 880$  [pS] (シャントあり) の場合の, 直流刺激に対する膜電位応答. (B と D)  $g_L = 0$  [pS] (シャントなし) と  $g_L = 880$  [pS] (シャントあり) の場合の, 直流刺激に対する膜電位応答. 実線は解析解の計算結果を表している. 直流刺激は 20 [msec] から 120 [msec] の間負荷した (挿絵). 図では 20 [msec] から 80 [msec] の部分を拡大して表示した. 白抜き菱形はケーブル方程式を数値的に解いた場合の結果を示している. ケーブルの  $x = L$  から出ている抵抗はシャントコンダクタンス  $g_L$  を表していて, 抵抗の入った円錐は記録電極を表している. ケーブルの直径は  $d = 1.2$  [ $\mu\text{m}$ ] で, 細胞外空間の直径は  $d_{\text{ext}} = d \times 1.2$  とした.

## 6.2 周波数応答

次に交流刺激  $I_{\text{stim}}(t) = I_0 \exp(j\omega t)$  を考える. ただし  $I_0$  は刺激の振幅であり,  $\omega$  は各周波数である. 式 (5.22) と式 (5.27) より, 膜電位と細胞外電位の交流刺激に対する応答は以下のように書ける.

$$V_{\text{mem}}(x, \omega) = I_0 \frac{r_{\text{ext}} \lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\varphi_n(L) - \varphi_n(0)}{\alpha_n} \varphi_n(x) \frac{1}{\frac{1}{\kappa_n} + j\omega}, \quad (6.5)$$

$$V_{\text{ext}}(x, \omega) = -\frac{I_0}{2} \frac{r_{\text{in}} r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} (2x - L) - \frac{r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} V_{\text{mem}}(x, \omega) \\ + I_0 g_L \frac{r_{\text{ext}}^2 \lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\mu_n^2} \frac{\varphi_n(L) - \varphi_n(0)}{\alpha_n} \varphi_n(L) \frac{1}{\frac{1}{\kappa_n} + j\omega}. \quad (6.6)$$

$g_L = 0$  の時は以下のようになる.

$$V_{\text{mem}}(x, \omega) = I_0 \frac{r_{\text{ext}} \lambda_{\text{mem}}^2}{\tau_{\text{mem}}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\cos(n\pi) - \cos(0)}{\frac{L}{2}} \cos\left(\frac{n\pi}{L} x\right) \frac{1}{\frac{1}{\kappa_n} + j\omega} \\ = \frac{r_{\text{ext}}}{2} \frac{I_0 \lambda_{\text{mem}}}{j\omega \sqrt{1 + j\omega \tau_{\text{mem}}}} \frac{\sinh\left(\frac{\sqrt{1 + j\omega \tau_{\text{mem}}}}{\lambda_{\text{mem}}} \frac{2x - L}{2}\right)}{\cosh\left(\frac{\sqrt{1 + j\omega \tau_{\text{mem}}}}{\lambda_{\text{mem}}} \frac{L}{2}\right)}, \quad (6.7)$$

$$V_{\text{ext}}(x, \omega) = -\frac{I_0}{2} \frac{r_{\text{in}} r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} (2x - L) - \frac{r_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}} V_{\text{mem}}(x, \omega). \quad (6.8)$$

となる. ここで, 膜電位の周波数応答は, 以前示されていたように, 双曲線関数で記述できる [29, 36, 42].

図 6.2A と B は振幅-周波数応答を, 図 6.2C と D は位相-周波数応答を示し

## 6 結果

ている。膜電位の振幅は  $g_L = 880$  のときシャントコンダクタンスを接続した側において、ある周波数で応答が最大となる周波数選好性を示し (図 6.2A)、位相はいったん前進した後に遅れていく応答を示した (図 6.2C)。シャント端 ( $x = L$ ) において周波数選好性の応答が観測されるのとは対照的に、シールド端 ( $x = 0$ ) における振幅応答は、シャントがある場合のケーブルにおいてもシャントがない場合のケーブルにおいても、刺激の周波数が増大するにつれて単調減衰する。よって、ケーブルのリーキーな部分のみが交流の細胞外刺激に対して周波数選好性の応答を示すということが言える。さらに、図 6.2A に示されているように、シャントがあるケーブルのシールド端 ( $x = 0$ ) では、シャントがないケーブルに比べて、低周波数領域で、周波数応答に対する振幅が明らかに増大しているということが読み取れる。一方、細胞外電位の振幅は、1-400 Hz の周波数変化に対して、シャントの有無にかかわらず、両端においてに 1.7 dB 程度しか減少せず、位相も全周波数領域においてほぼ一定となった (図 6.2B と D)。

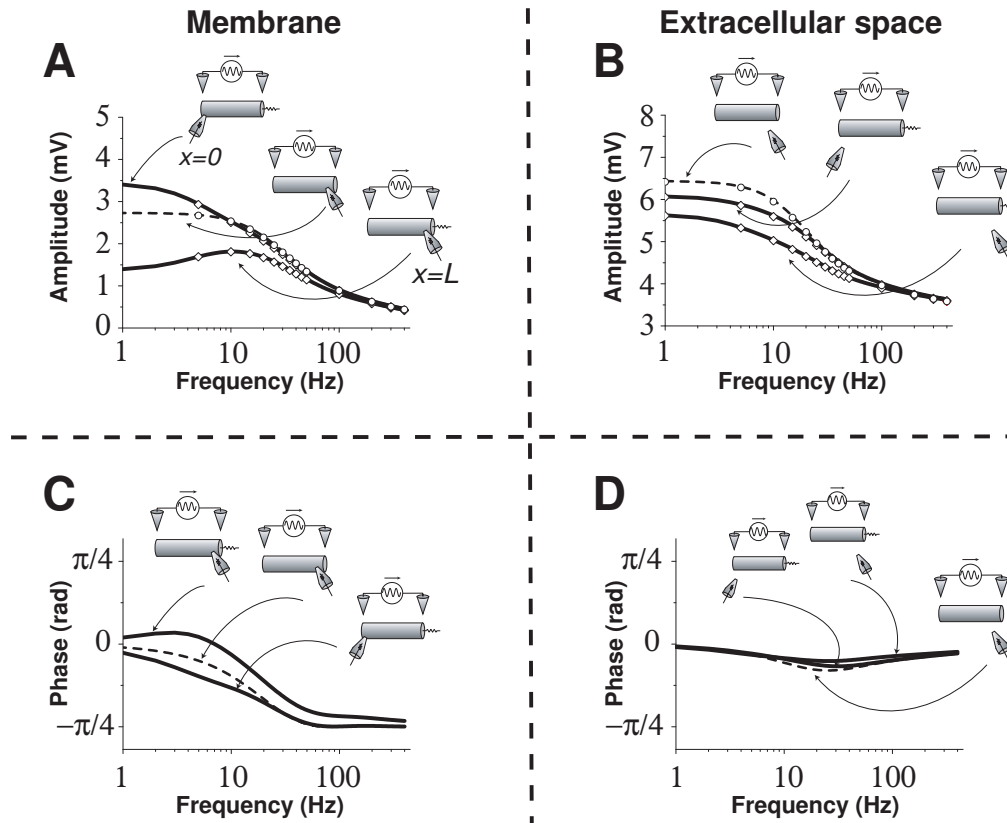


図 6.2 細胞外媒質のローパスフィルタ特性は弱い. (A と B) 膜電位と細胞外電位の振幅-周波数応答 (C と D) 膜電位と細胞外電位の位相-周波数応答破線と実線はそれぞれシャントがない場合  $g_L = 0$  [pS] とある場合  $g_L = 880$  [pS] を表している. 白抜き菱形はケーブル方程式を数値的に解いた場合の値を表している. 細胞外電位の振幅は 1-400 Hz の周波数変化において 1.7 dB 程度しか変化しない. また細胞外電位の位相は全ての周波数に対してほぼ一定となった. ケーブルの直径は  $d = 1.2$  [ $\mu\text{m}$ ] で, 細胞外空間の直径は  $d_{\text{ext}} = d \times 1.2$  とした.

### 6.3 実効的な誘電率と導電率

ケーブルを含む組織全体の導電率と誘電率を計算する。ケーブル両端の細胞外電位より、軸方向の細胞外電場は次のようになる。

$$E(\omega) = -\frac{V_{\text{ext}}(L, \omega) - V_{\text{ext}}(0, \omega)}{L}. \quad (6.9)$$

細胞外電場の定義から、細胞外組織の実効的な導電率  $\sigma(\omega)$  と誘電率  $\epsilon(\omega)$  は以下の関係を満たす。

$$\sigma(\omega) + j\omega\epsilon(\omega) = \frac{I_0}{E(\omega)}, \quad (6.10)$$

ここで、 $I_0$  は交流刺激電流の振幅である。

図 6.3A と B は、実効的な導電率 [S/m] と誘電率 [.] を、シールド端の場合とシャントがある場合のそれぞれについてプロットしたものである。シャントがある場合の誘電率 (図 6.3B;  $g_L = 880$  [pS]) はない場合 (図 6.3A;  $g_L = 0$  [pS]) と比べてわずかに大きくなった。

図 6.3C は、組織全体の誘電緩和を特徴付ける時定数  $\tau(\omega)$  を表していて、次の式で定義される。

$$\tau(\omega) = \frac{\epsilon(\omega)}{\sigma(\omega)}. \quad (6.11)$$

この場合、低周波領域における誘電緩和時定数は、シャントがある場合で約 4 [msec] となり、シャントがない場合は約 3 [msec] となった。

最後に、以下の式で定義される storage factor を計算した。

$$\frac{\text{capacitive current}}{\text{resistive current}} = \frac{\omega\epsilon(\omega)}{\sigma(\omega)}. \quad (6.12)$$

図 6.3A, B と D に示された通り, シャントの有無にかかわらず, storage factor が最大になる周波数は比誘電率の折点周波数と表裏の関係にある. storage factor の最大値は, シャントがある場合では約 0.15 となり, シャントがない場合では約 0.25 となった (図 6.3D).

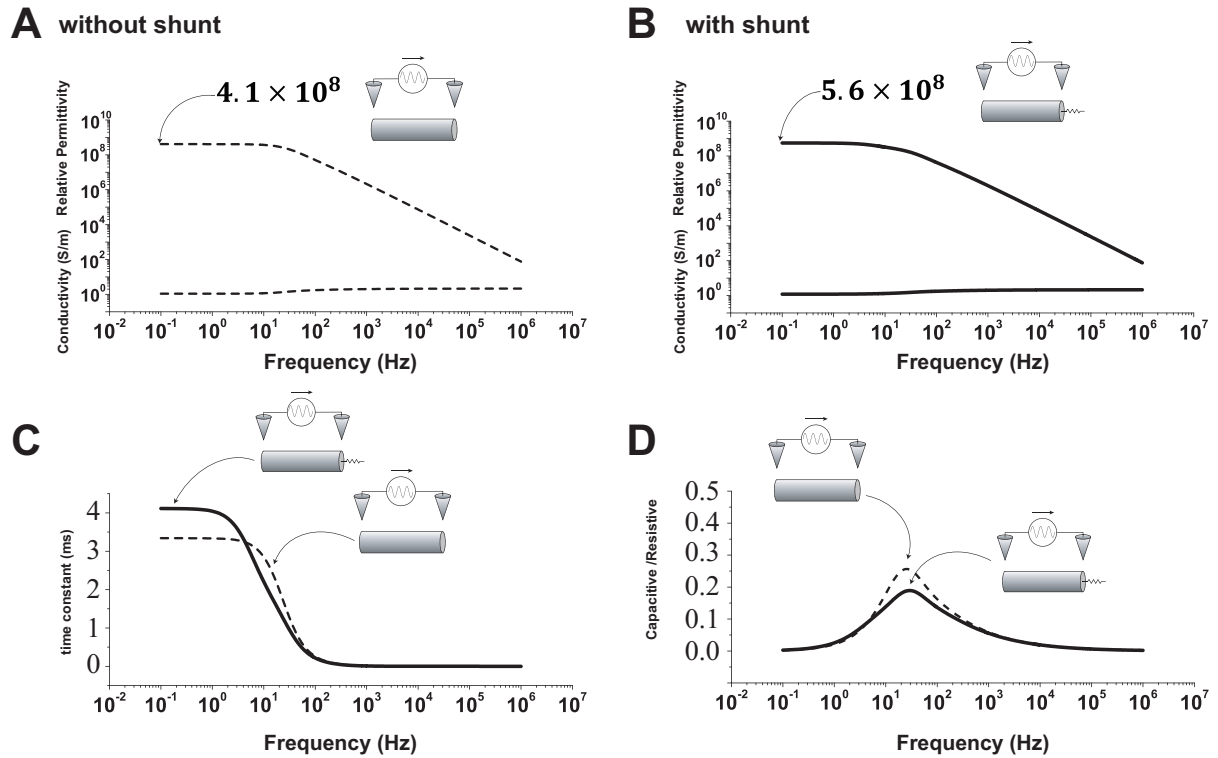


図 6.3 細胞外媒質の比誘電率と容量性電流. (A)  $g_L = 0$  [pS] の場合の実効的な導電率  $\sigma(\omega)$  [S/m] と実効的な比誘電率  $\epsilon(\omega)$  (シャントなし). (B)  $g_L = 880$  [pS] の場合の実効的な導電率  $\sigma(\omega)$  [S/m] と実効的な比誘電率  $\epsilon(\omega)$  (シャントあり). (C) 誘電緩和時定数  $\tau(\omega)$ , defined as  $\epsilon(\omega)/\sigma(\omega)$ . (D)  $\epsilon(\omega)/\sigma(\omega)$  で定義される storage factor (すなわち抵抗定電流に対する容量性電流の比). 実線と破線はそれぞれ,  $g_L = 880$  [pS] と  $g_L = 0$  [pS] の場合を示している. 誘電率は低周波領域でおよそ  $10^8$  と非常に高い値を示し, シャントが接続している場合には若干高くなった. storage factor の最大値は  $g_L = 0$  [pS] の時, 約 0.25 となった. ケーブルの直径は  $d = 1.2$  [ $\mu\text{m}$ ] で, 細胞外空間の直径は  $d_{\text{ext}} = d \times 1.2$  とした.

## 6.4 ケーブルの長さや径が低周波-誘電分散に与える影響

ケーブルの長さ ( $L$ ) を, 図 6.5A に示したように様々に変えて比誘電率と storage factor を計算した結果を図示した. 図 6.5B-C に示した通り, 1 Hz における比誘電率はケーブルが長くなるに従って, ベキ則に従って大きくなった. また数 Hz 以下の低周波における storage factor もケーブルの長さとともに上昇した. 図 6.5B-C に示した通り, storage factor の最大値を取る周波数と表裏の関係にある, 比誘電率の折点周波数は, ケーブルが長くなると共に低周波に移動した. 一方, storage factor の最大値はケーブルの長さによらずほぼ一定となった.

次に, 細胞外空間の径 ( $d_{\text{ext}}$ ) を, 図 6.5A に示したように様々に変えて比誘電率と storage factor を計算した結果を図示した. 図 6.5B-C に示した通り, 1 Hz における比誘電率は細胞外空間の径が大きくなるに従って, ベキ則に従って小さくなった. また storage factor の最大値は, 細胞外空間の径が小さくなるとともに上昇した. 一方, storage factor の最大値を取る周波数と表裏の関係にある, 比誘電率の折点周波数は, どの径においてもほぼ一定となった.

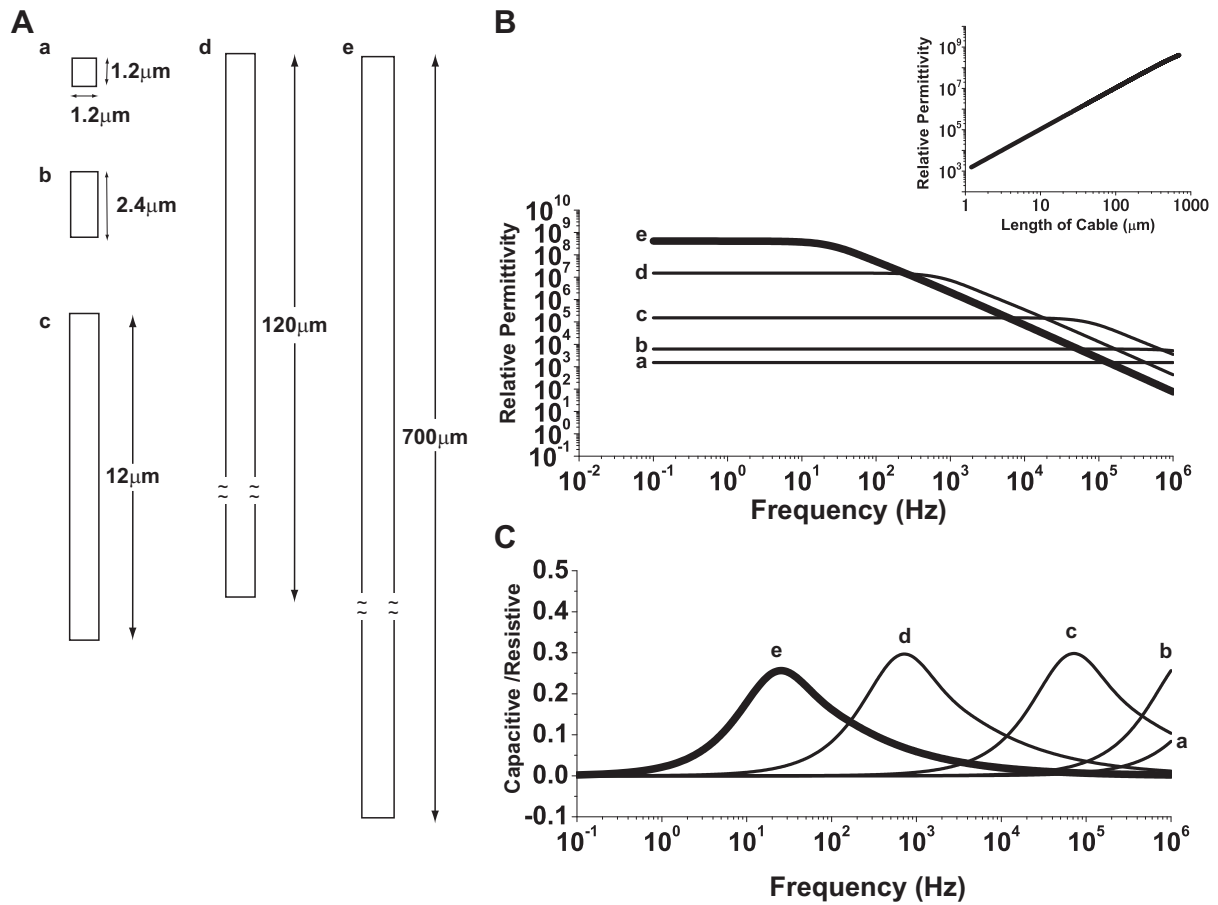


図 6.4 低周波-誘電分散にケーブルの長さが与える影響. (A) ケーブルを様々な長さに変えた.  $L =$  (a)  $1.2\ [\mu\text{m}]$ , (b)  $2.4\ [\mu\text{m}]$ , (c)  $12\ [\mu\text{m}]$ , (d)  $120\ [\mu\text{m}]$ , (e)  $700\ [\mu\text{m}]$ . 全ての場合についてしたケーブルの直径は  $d = 1.2\ [\mu\text{m}]$  で用いたケーブルは両端シールドの場合である. (B) 各長さについての比誘電率. (Inset) 1 Hz における比誘電率を長さに対する関数で表した. (C) 各長さにおける storage factor. B と C における太線 (b) は図 6.3A と D の破線と同様のパラメータで得られた線を表している. 1 Hz における比誘電率は細胞外空間の長さに従って、ベキ則に従って大きくなった.

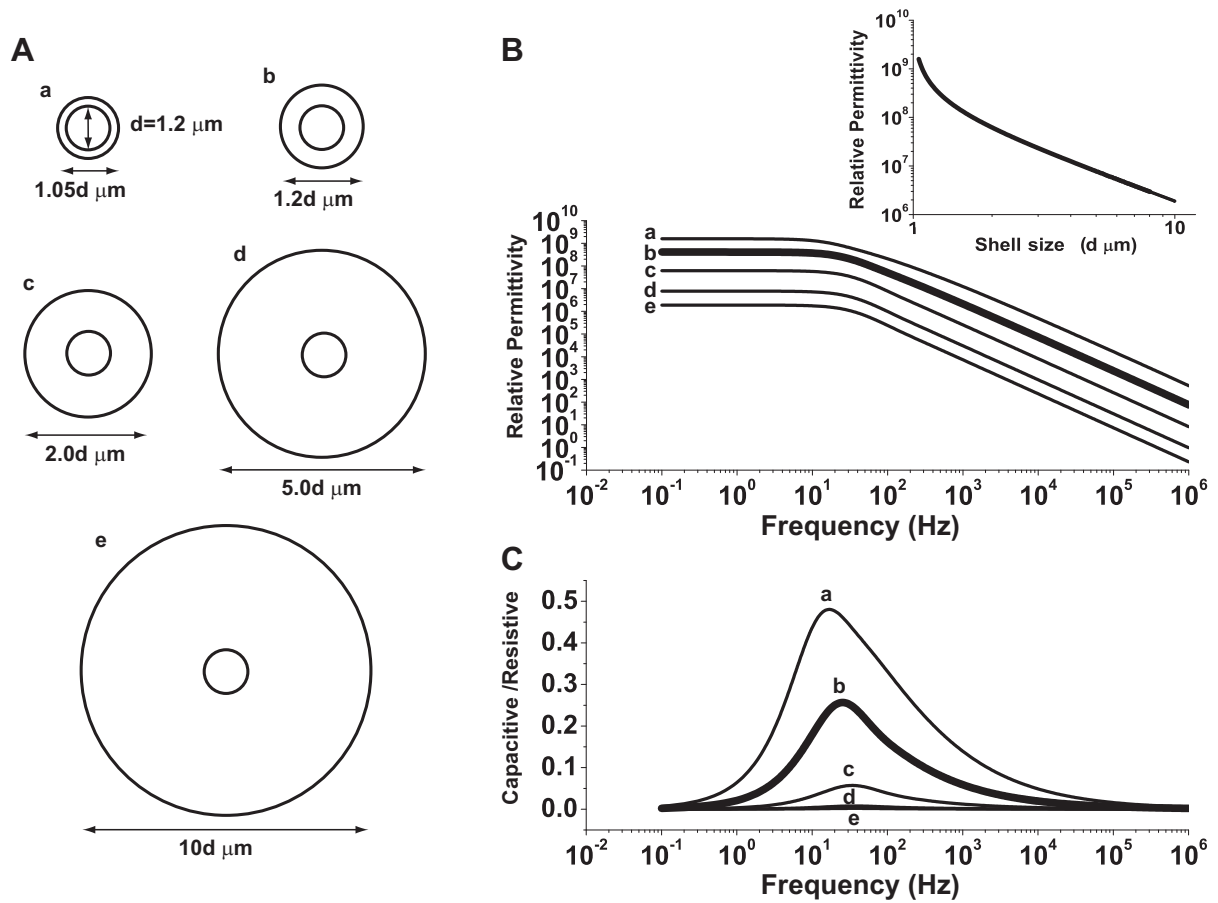


図 6.5 低周波-誘電分散に細胞外空間の径が及ぼす影響. (A) 細胞外空間の径  $d_{\text{ext}} =$  (a)  $1.05 \times d$  [ $\mu\text{m}$ ], (b)  $1.2 \times d$  [ $\mu\text{m}$ ], (c)  $2 \times d$  [ $\mu\text{m}$ ], (d)  $5 \times d$  [ $\mu\text{m}$ ], (e)  $10 \times d$  [ $\mu\text{m}$ ] と様々に変えた. 全ての場合についてしたケーブルの直径は  $d = 1.2$  [ $\mu\text{m}$ ] で用いたケーブルは両端シールドの場合である. (B) 各径における比誘電率 (Inset) 1 Hz における比誘電率を径に対する関数で表した. (C) 各径における storage factor. B と C における太線 (b) は図 6.3A と D の破線と同様のパラメータで得られた線を表している. 1 Hz における比誘電率は細胞外空間の径が大きくなるに従って、ベキ則に従って小さくなった.

## 7 考察

本論文では、単なる抵抗からなる細胞外媒質と複数の受動的なケーブルから構成される神経組織のメゾスコピックモデルが、低周波領域において高い誘電率を示す可能性を、ケーブルモデルを用いた理論的な解析を行うことで明らかにした。低周波領域における実効的な誘電率は、ケーブルの長さに強く依存していることを明らかにした。この結果は、ケーブルの長軸を流れる二次電流によって引き起こされる、ゆっくりとした分極が、低周波領域における誘電分散を引き起こすという仮説を強く支持するものである。理論的な解析の結果は、(1) 神経組織がローパスフィルタとしての特性を示さないこと、(2) 低周波領域において示す非常に高い実効的な誘電率は長い神経突起の存在によって引き起こされること、(3) 神経組織における抵抗性電流に対する容量性電流の割合は、有意に大きくなっている可能性があることを示唆しており、神経組織がローパスフィルタとしての性質を示さないことと、低周波領域における容量性電流の比が無視できないほど高くなることが両立できるということを示唆している。

### 7.1 実効的な細胞外空間とは

生体組織におけるイオンや伝達物質などの拡散を考える際、「細胞外空間」というのは細胞間隙のことを意味していると思われる。神経組織における細胞間隙は、体積にして 10-30 % であることが数多く報告されている [55-57]。しかしながら、細胞膜を透過するイオン電流の拡散や人工的に与えられた電

流の拡散を考える場合「細胞外空間」は単なる細胞間隙を意味するわけではない。電流の場合は、細部間隙のみならず膜を透過することで近隣の細胞内部にも流れる可能性がある。本研究で取り扱う細胞外空間は、細胞間隙も近隣の細胞内部も含めた空間として用いている。

何を細胞外空間と指すかは電流の周波数に依存している。極端に高周波の電流の場合、電流は細胞の膜のキャパシターを簡単に透過する。この場合の細胞外空間とは、細胞間隙と近隣の細胞内部を含めた空間全体のことを指す。また、極めて低周波の電流は、膜のキャパシターを透過できず、また細胞膜の抵抗は非常に高いので、近隣の細胞膜を透過することなく細胞間隙を通ることになる。この状況では、細胞外空間は細胞間隙そのものである [58]。これらの極端な場合を除けば、電気的な意味での細胞外空間は、細胞間隙に加えて、グリア細胞を含む近隣の細胞の膜や細胞内空間によって構成される、実効的な(見かけ上の)空間である。本文中で用いた、実効的な誘電率と実効的な導電率というのは、このような実効的な細胞外空間における誘電体特性のことを記述している。これらは厳密には、細胞間隙や細胞内空間や膜における電気的特性とは異なる。

本研究においては、細胞外空間の体積が実効的な誘電率と導電率を決める要素の一つであることを示した(図 6.5)。皮質におけるグリア細胞の割合はニューロピルの 10–20% と報告されている [59, 60] (ラット海馬 CA1 領域の放線層では 5% [61])。グリア細胞の主要細胞であるアストロサイトの膜抵抗は神経細胞よりも高く、アストロサイトはギャップジャンクションにより結合しているため、グリア細胞は、実効的な細胞外空間を構成し、神経組織の誘電体特性に寄与している可能性がある。本研究では、細胞間隙とアストロ

サイトの体積の割合の平均を考えて、細胞外空間の体積を 44 % として計算を行った [図 6.2 – 6.4 と図 6.5A(b)]. 図 6.5A(a) においては、細胞外空間の体積をさらに狭く、10.25% とおいた。この値は、以前報告された値の中でも最も小さい値 (海馬 CA1 領域) に近い値である。どちらの場合も、図 6.5B で示したように、定性的には同様の結果が得られており、細胞外空間の体積を小さくするとより高い比誘電率と容量性電流の比が得られる。

## 7.2 Maxwell-Wagner-dispersion

本研究で用いたモデルは、本質的には、 $\beta$ -dispersion (1 kHz から 1 MHz) を説明するために発展した界面分極理論 (Maxwell-Wager-Sillars theory) [8, 12] の拡張である。界面分極理論は、細胞懸濁液の誘電分散を、誘電率の異なる誘電体の界面における分極として説明している。Takashima らはこれを拡張し、楕円形の物質の誘電分散がその長軸の長さに依存して変化すること、すなわち細胞の長さによって低周波領域における誘電率が上昇することを見出した。Takashima は楕円座標系におけるラプラス方程式を解くことによって [12]、Asami は有限要素法を用いた数値計算によって計算を行った [62]。本研究では、極端に長い細胞が細胞外媒質に取り囲まれている組織の誘電率を、有限長のケーブル方程式を解くことによって計算した。よって、本研究で用いたモデルは従来円形や楕円形の細胞に適用されてきた Maxwell-Wagner-dispersion を長いケーブルに適用した極端な場合であると言える。

Schwan らは 1 Hz よりも低い超低周波領域における誘電分散 ( $\alpha$ -dispersion) を対イオン分極理論 (counterion displacement) によって説明しているが [7, 8, 63, 64]。さらに近年では、Bedard et al. が、界面分極理論と対

イオン分極理論の統合による低周波-誘電分散のメカニズムの説明を提案した [22, 23, 65]. いくつかの仮定をおいて,  $\alpha$ -dispersion の周波数領域における Gabriel et al. の実験結果を説明しようと試みていた. Grosse と Foster によれば [63], 誘電分散の時定数  $\tau_d (= \epsilon/\sigma)$  は径  $R$  と応答するイオンの拡散係数  $D_{\text{ion}}$  を用いて, 次のような関係を満たす.

$$\tau_d = \frac{R^2}{D_{\text{ion}}}. \quad (7.1)$$

$R = 1 [\mu\text{m}]$  の時,  $\tau_d$  は 1 [msec] となり,  $R = 100 [\mu\text{m}]$  の時, 10 [sec] となる. 本研究の数値計算の結果では, ケーブルの長軸方向の分極の時定数は数 [msec] であり (図 6.3C), ケーブルの長軸方向の分極を説明するのに対イオン分極理論は不適切である. 一方, 神経突起の径は  $1.2[\mu\text{m}]$  程度であるので, ケーブルに垂直方向の誘電分散現象を説明するのには有用であるかもしれない. 実際の神経組織では様々な長さや方向を持った神経突起が混在しており, また電場は必ずしも突起の長軸に平行に負荷されているわけではないので, 実際の神経組織全体の電気的特性を理解するためには, 対イオン分極とケーブルが長いことによる分極の両方を理解する必要があると考えられる.

### 7.3 細胞外組織のフィルタ特性

図 6.2B は, 本モデルのフィルタ特性を表している. 両端がシールドの場合も, 一端にシャントがある場合もローパスフィルタ特性は弱く, 振幅は 1 Hz から 0.5 kHz の間で, 1.7b [dB] しか変化しない. この値は, Logothesis et al. が 10 Hz から 5 kHz の間で皮質のインピーダンスを測定した際に報告した 1.9 dB と近い値である [16]. 皮質のインピーダンスの周波数依存性を測定

したこの実験では, Logothesis et al. は, 「皮質は単なる抵抗として取り扱って良い」という結論を下している. 一方, 本研究では, 細胞外組織がローパスフィルタ特性を示さなかったにも関わらず, 1 Hz から 1 kHz の周波数領域では, 容量性電流と抵抗性電流の比が有意に大きくなった (図 6.2). この結果は誘電分散特性によるものであると考えている.

Bedard et al. によって発展した対イオン分極モデルにおいては, Logothesis et al. がサルの皮質で観測したよりも強くローパスフィルタ特性を示すことが予測されている [22, 23, 65]. 2.2 節で考えたように, 単一の緩和過程しか存在しない場合の誘電率と導電率はデバイの分極方程式 (2.12) – (2.16) で書ける [8, 11] Gabriel et al の実験結果から得られた, 生理学的に妥当なパラメータを選ぶと, 図 7.1A (a) で示した通り誘電率と導電率に周波数依存性が認められる. 図 7.1A (b) で示したように, 単一緩和過程からなるモデルのインピーダンスはハイカット・ローパスフィルターとしての性質を示しており, Bedard et al. らの主張と矛盾がない. しかしながら, Logothesis et al. の観測事実とは矛盾する. Bedard et al. は, この不一致は測定に用いた電極の電位が飽和してしまっていることに起因すると主張している.

一方, ケーブルモデルのインピーダンスは, ローパスフィルタ特性を示さなかったにもかかわらず (図 7.1B (b)), 低周波領域で高い比誘電率を示し, 低周波領域における抵抗性電流に対する容量性電流の比が約 0.25 という値をとることが明らかとなった (図 7.1A (c)). この結果は, Gabriel et al. の実験結果とも Logothesis et al. の観測事実とも矛盾がない. よって, 誘電率が非常に高い値をとることと容量性電流が無視できないことと, ローパスフィルタ特性が弱いことは, 他の要因を考えることもなく直接的に同時に存在し得る. 本

研究で用いたモデルにおいては, 対イオン分極などを考える必要はないと考えられる. また従来, 容量性電流の比は無視できるほど小さいと言われてきたが, 本研究の結果は無視できないほど寄与がある可能性を示唆している.

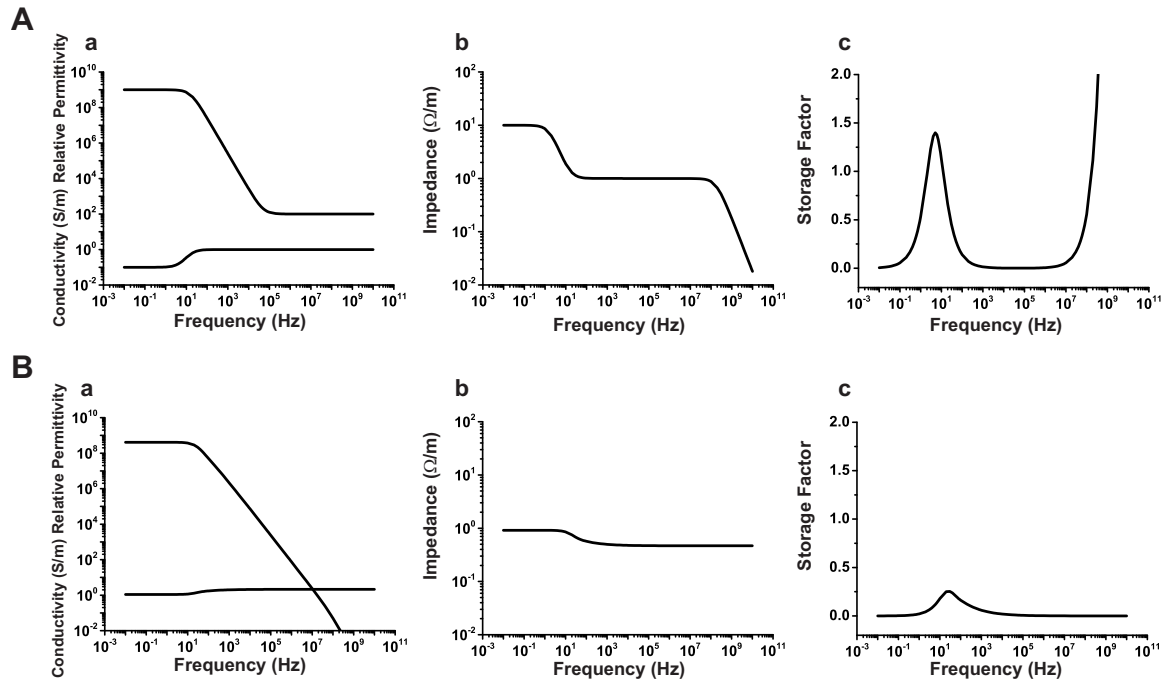


図 7.1 ケーブルの誘電緩和過程と単一緩和過程の比較. (A) 単一緩和過程 (a) 比誘電率  $[\cdot]$  と導電率  $[S/m]$ . (b) 単位長さあたりのインピーダンス  $[\Omega/m]$ . (c) Storage factor  $[\cdot]$ . (B) ケーブルの誘電緩和過程. “a”, “b” と “c” の意味は上と同様である.  $\epsilon_{\infty} = 100 \times \epsilon_0$ ,  $\epsilon_S = 10^9 \times \epsilon_0$ ,  $\sigma_{\infty} = 0.1 [S/m]$ ,  $\sigma_S = 1 [S/m]$ ,  $\tau = 0.01 [sec]$ , を選ぶと, デバイの分極方程式 (2.12 – 2.16) によって, ケーブルと同様, 誘電率と導電率は周波数依存性を示し, ローパスフィルタ特性は示さない. 両モデルの結果から, 低周波領域において誘電率が非常に高い値を示すことローパスフィルタとしての性質がないことは両立できる.

## 7.4 細胞外媒質の誘電率を考慮に入れた電流源密度解析

電流源密度 (CSD) 解析は, 局所電場電位 (LFP) の解析のために発展した [13, 14]. 電場電位を発生させる膜電流源の場所とタイミングを推定するのに用いられてきた, 神経細胞の膜電流と細胞外電位との関係を記述する方法である. 以下の式で表される, 従来の CSD 解析では, 細胞外空間は単なる抵抗として取り扱われてきた.

$$\sigma \nabla^2 V_{\text{ext}} = -I_{\text{CSD}} \quad (7.2)$$

近年, 細胞外電位 ( $V_{\text{ext}}(x, \omega)$ ) から計算された, 周波数依存性の誘電率 ( $\epsilon(x, \omega)$ ) と導電率 ( $\sigma(x, \omega)$ ) を考慮に入れた, より一般的な CSD の式 ( $I_{\text{CSD}}(x, \omega)$ ) の導出方法が報告されている [3]. それによると,  $I_{\text{CSD}}(x, \omega)$  は以下のように記述できる.

$$I_{\text{CSD}}(x, t) = (2\pi) \int \nabla \cdot (\sigma(x, \omega) + j\omega\epsilon(x, \omega)) (-\nabla V_{\text{ext}}(x, \omega)) e^{j\omega t} d\omega \quad (7.3)$$

もし, 容量性電流と抵抗性電流の比 (すなわち, storage factor,  $2\pi f\epsilon/\sigma$ ) が十分に小さければ, この式における容量性成分を無視することが可能であり, 従来の CSD 解析の式が得られる. 一方, 解析したい周波数領域において, この比が小さくない場合は, CSD 解析に誘電率を考慮に入れる必要がある. 特に, LFP 解析に CSD 解析を用いる場合, 記録は通常 100-200 [ $\mu\text{m}$ ] 間隔で行われ, sink と source はおよそ 100-300 [ $\mu\text{m}$ ] 間隔で発生するとされている. 図 6.4 において, ケーブルの長さが 120 [ $\mu\text{m}$ ] の場合は, 低周波領域において実効的な誘電率と容量性電流と抵抗性電流の比が, 生理学的に妥当な有意に高い値

を示すことから, 少なくとも  $120 [\mu\text{m}]$  の距離の sink/source の解析においては組織の誘電率を考慮にいれる必要がある. 神経科学の分野で焦点が当てられる周波数領域においては, 誘電率や容量性電流と抵抗性電流の比が重要になるため, 細胞外空間の容量性電流を安易に無視するべきではないということが示唆される.

## 7.5 低周波領域における膜電位の周波数選好性応答

図 6.2A は, 一端の膜抵抗が低くなっている樹状突起の膜電位は, 低膜抵抗端 ( $x = L$ ) では, 交流の細胞外刺激に対して周波数選好性の応答を示すことを示唆している. 図 7.2A と 7.2D に示されているように, シールド端における周波数応答の振幅はシャントコンダクタンス  $g_L$  と膜の時定数  $\tau_{\text{mem}}$  が増加するにつれて大きくなる. 図 7.2B-1, 7.2B-2, 7.2C と 7.2E は, シャント端 ( $x = L$ ) で観測した交流の細胞外刺激に対する振幅応答が最大になる周波数のパラメータ依存性を示している. シャントコンダクタンス  $g_L$  と膜の時定数  $\tau_{\text{mem}}$  に依存して, 選好性を持つ周波数はデルタ領域からベータ領域 (1-30Hz) の間で変化する. 振幅が最大になる周波数は主にデルタ領域からシータ領域 (1-12 Hz) の間に存在している.

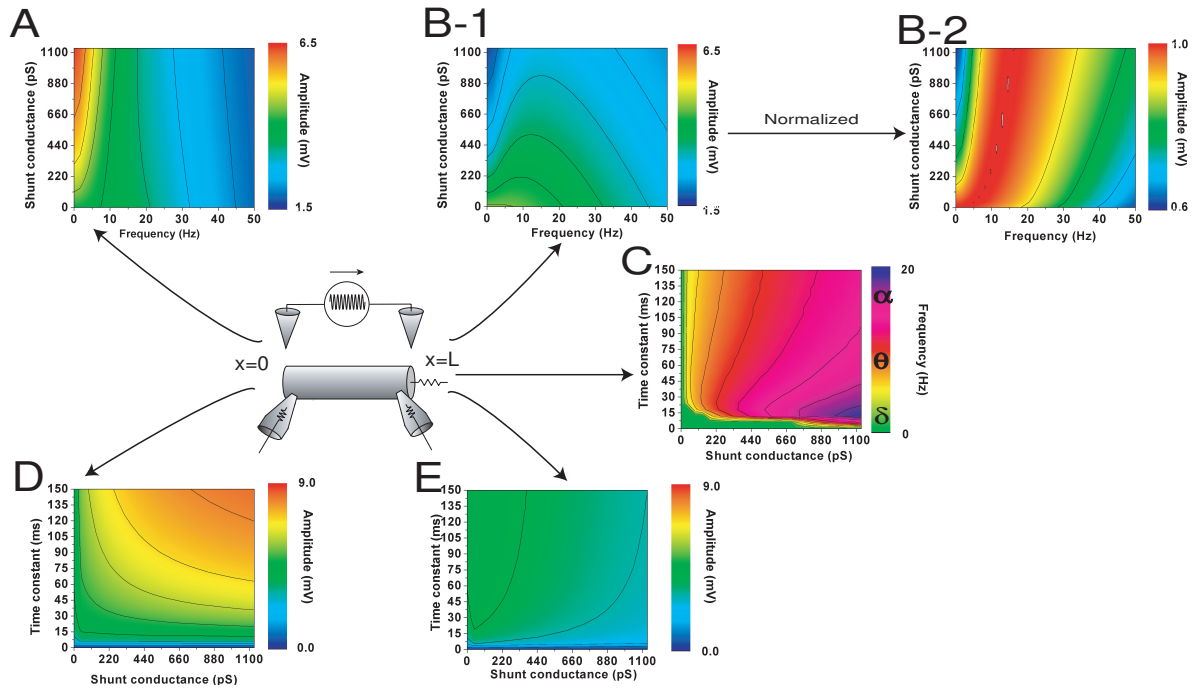


図 7.2 膜電位-周波数応答のパラメータ依存性. (A) シールド端 ( $x = 0$ ) における振幅-周波数特性はシャントコンダクタンス  $g_L$  に依存して変化する. (B1, B2) シャント端 ( $x = L$ ) における振幅-周波数特性とこれらの特性を正規化したものは  $g_L$  に依存して変化する. ここで, 膜の時定数  $\tau_{\text{mem}} = 45[\text{ms}]$  とした. (C) シャント端 ( $x = L$ ) において振幅応答を最大にする周波数は  $g_L$  と  $\tau_{\text{mem}}$  に依存して変化する. (D) シールド端 ( $x = 0$ ) において振幅が最大になる周波数 (0 Hz) における最大振幅は  $g_L$  と  $\tau_{\text{mem}}$  に依存して変化する. (E) シャント端 ( $x = L$ ) において振幅が最大になる各周波数における最大振幅は  $g_L$  と  $\tau_{\text{mem}}$  に依存して変化する. これらの結果は式 6.5 から計算したものである.  $x = L$  において選好性を持つ周波数はこれらのパラメータに依存して, デルタ領域からベータ領域の間で変化する. 特に振幅応答を最大にする周波数は主にデルタ領域からシータ領域の間に存在する. 一方,  $x = 0$  において周波数応答の振幅は  $g_L$  と  $\tau_{\text{mem}}$  が増加するにつれて増大する.

特にもし、膜の時定数が 20 msec 以上であれば、有限長ケーブルは、シャントコンダクタンスの存在の影響で 0 Hz から 20 Hz の周波数に対して振幅が最大になるように調整されている。この結果は、中枢神経系の神経細胞の遠位樹状突起における膜抵抗のリーキーさに依存して、広い領域の周波数で、周波数選好性の応答を示すかもしれないということを示唆している。例えば、脳波測定において、海馬は特徴的な 4-12 Hz の振動、すなわちシータリズムを示す。上で述べたように、海馬 CA1 錐体細胞のリーキーな樹状突起遠位部は、シータ波で振動する細胞外電場に対して特に感受性が高くなるように調整されているかもしれない。

図 6.2A と図 7.2D において、低周波数領域において、シャントのあるケーブルのシールド端における応答の振幅が、シャントがないケーブルに比べて増大するということが示されている。このことはシャントがある膜よりもシールドされた膜を通過するとき、電位の降下が大きいため起こる。この事実からケーブルのシールド端における応答は、ケーブルの逆端側にシャントを接続することによって増幅されている可能性が示唆される。

いくつかの研究において、中枢神経系の神経細胞の細胞体部位に交流の電流を注入すると周波数選好性の応答が誘起され、周波数選好性の応答は電位感受性の膜コンダクタンスに依存して発生することが報告されている [66–70] が、本研究で用いた刺激は、電位感受性のイオンチャネルを活性化させない程度の強度のため、電位感受性の膜コンダクタンスの影響を考慮する必要がない。もし、Na チャネルや Ca チャネルといった内向きの電流を流す電位依存性のイオンチャネルがケーブルのシールド端に分布していたとしたら、これらのチャネルは、逆端側にリークが存在すると、細胞外電流に対し

てより活性化しやすくなる。リーキーな樹状突起を持つ細胞体やイニシャルセグメントは、リーキーでないものに比べて細胞外電場に対する感受性が高まっているのかもしれない。

皮質や海馬では幾つかの樹状突起が束になった”dendritic bundle”を形成しているという報告がある [49] (図 7.3)。図 6.5 で示したように、細胞外空間の径が小さくなると、(シータ領域付近の) 低周波領域における組織の実効的な誘電率や容量性電流の比が高まる。このことは、樹状突起は束をなし、細胞外空間を狭くすることで、組織全体のキャパシターとしての能力をさらに高めている可能性を示唆している。

また近年、皮質や海馬や嗅球などの局所回路においては、細胞外電場を介した非シナプスの相互作用 (ephaptic interaction) による情報処理を行なっているという報告があり [29, 50, 71–75], 細胞外空間を狭くして dendritic bundle を形成することで細胞外電場による近接的な相互作用の効率を高めている可能性がある。

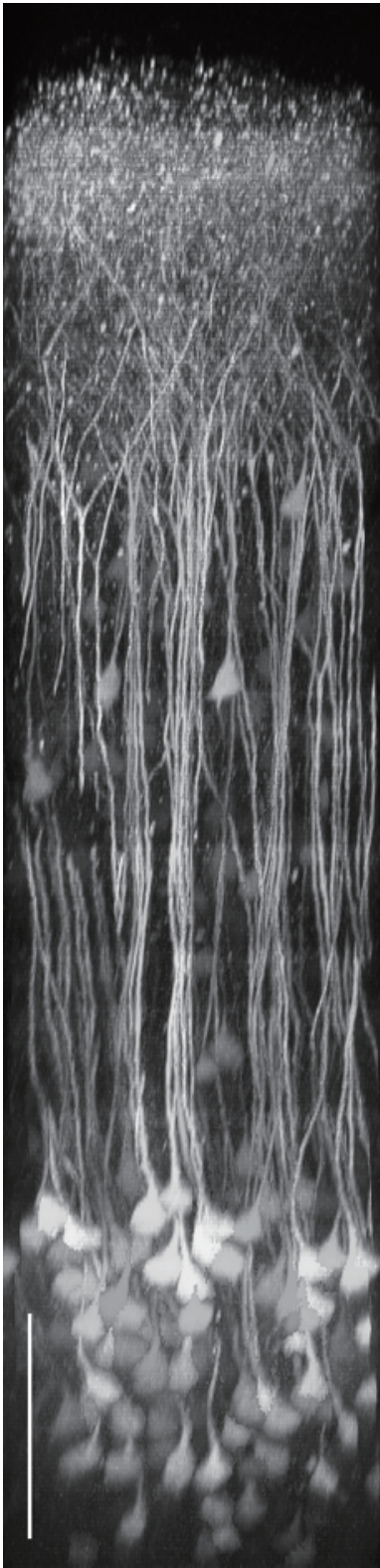
以上のように、樹状突起は、以下 3 つの方法で低周波領域の細胞外電場に対して修飾を受けていると考えられる。

(1) 複雑に分岐することで実効的に一端の膜抵抗を低くし、樹状突起先端部分の細胞外電場に対する感受性を高めている。さらに細胞体部位ではより発火しやすくなるように調節を受けている。

(2) 束を形成することで、細胞外空間を狭くし組織全体のキャパシターとしての能力を高めている。

(3) 細胞外空間を狭くすることで、近接的な相互作用の効率を高めている。

樹状突起は従来, 他の細胞からのシナプス入力を受け取り, 細胞体に送るだけの受動的なアンテナであると考えられてきたが, 脳内の情報処理に積極的に関わっている可能性がある. さらに, 細胞外電場を介した近接的な相互作用を行なっている可能性を考慮に入れると, Cajal 以来受け入れられてきたニューロン・ドクトリンを超えた, 新しい理解を行う必要があるのかもしれない.



皮質 V 層の錐体細胞の樹状突起束 (Dendritic bundle) 複数の細胞の樹状突起が束になって存在しているのがわかる. 図の下の丸い構造は細胞体で, 図の上の部分では複雑に分岐した樹状突起が密集している. スケールバーは, 100 [ $\mu\text{m}$ ] を表している. (Nathalie Le Bot, 2009 より [76])

図 7.3 錐体細胞の樹状突起束

## 参考文献

- [1] Cole, K. S., 1968. Membranes, ions and impulses: A chapter of classical biophysics (Biophysics series, vol.1). Cambridge U.P.
- [2] HODGKIN, A. L., and A. F. HUXLEY, 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)* 117:500–544.
- [3] Miyakawa, H., and T. Aonishi, 2012. Apparent extracellular current density and extracellular space: basis for the current source density analysis in neural tissue. *arXiv: 1209.4722* .
- [4] Schwan, H. P., 1957. Electrical properties of tissue and cell suspensions. *Adv Biol Med Phys* 5:147–209.
- [5] Schwan, H. P., and K. S. Cole, 1960. Bioelectricity: alternating current admittance of cells and tissues. Yearbook Publishers, Inc.,
- [6] Schwan, H. P., 1963. Determination of biological impedances. *Phys Tech Biol Res* 6:323–407.
- [7] Schwan, H. P., G. Schwartz, J. Maczuk, and H. Pauly, 1962. On the low frequency dielectric dispersion of colloidal particles in electrolyte solution. *J. Phys. Chem.* 66:pp. 2626–2636.
- [8] Foster, K. R., and H. P. Schwan, 1989. Dielectric properties of tissues and biological materials: a critical review. *Crit Rev Biomed Eng* 17:25–104.
- [9] Epstein, B. R., and K. R. Foster, 1983. Anisotropy in the dielectric prop-

- erties of skeletal muscle. *Med Biol Eng Comput* 21:51–55.
- [10] Gabriel, S., R. W. Lau, and C. Gabriel, 1996. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Phys Med Biol* 41:2251–2269.
- [11] Debye, P., 1929. *Polar molecules*. New York: Chemical Catalog.
- [12] Takashima, S., 1989. *Electrical Properties of Biopolymers and Membranes*. Adam Hilger.
- [13] Nicholson, C., and J. A. Freeman, 1975. Theory of current source-density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. *J Neurophysiol* 38:356–368.
- [14] Mitzdorf, U., 1985. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 65:37–100.
- [15] Plonsey, R., and R. C. Barr, 1998. Electric field stimulation of excitable tissue. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 17:130–137.
- [16] Logothetis, N. K., C. Kayser, and A. Oeltermann, 2007. In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation. *Neuron* 55:809–823.
- [17] Nunez, P., and R. Srinivasan, 2005. *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. Oxford University Press, USA., 2nd edition.
- [18] Pettersen, K. H., A. Devor, I. Ulbert, A. M. Dale, and G. T. Einevoll, 2006. Current-source density estimation based on inversion of electrostatic forward solution: effects of finite extent of neuronal activity and conductivity

- discontinuities. *J Neurosci Methods* 154:116–133.
- [19] Nitsche, M. A., and W. Paulus, 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 527 Pt 3:633–639.
- [20] Iyer, M. B., U. Mattu, J. Grafman, M. Lomarev, S. Sato, and E. M. Wassermann, 2005. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 64:872–875.
- [21] Perrin, J. S., S. Merz, D. M. Bennett, J. Currie, D. J. Steele, I. C. Reid, and C. Schwarzbauer, 2012. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109:5464–5468.
- [22] Bedard, C., H. Kroger, and A. Destexhe, 2004. Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space. *Biophys J* 86:1829–1842.
- [23] Bedard, C., H. Kroger, and A. Destexhe, 2006. Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 73:051911.
- [24] Stuart, G., and N. Spruston, 1998. Determinants of voltage attenuation in neocortical pyramidal neuron dendrites. *J. Neurosci.* 18:3501–3510.
- [25] Inoue, M., Y. Hashimoto, Y. Kudo, and H. Miyakawa, 2001. Dendritic attenuation of synaptic potentials in the CA1 region of rat hippocampal slices detected with an optical method. *Eur. J. Neurosci.* 13:1711–1721.
- [26] Golding, N. L., T. J. Mickus, Y. Katz, W. L. Kath, and N. Spruston,

2005. Factors mediating powerful voltage attenuation along CA1 pyramidal neuron dendrites. *J. Physiol.* 568:69–82.
- [27] Omori, T., T. Aonishi, H. Miyakawa, M. Inoue, and M. Okada, 2006. Estimated distribution of specific membrane resistance in hippocampal CA1 pyramidal neuron. *Brain Res.* 1125:199–208.
- [28] Akiyama, H., Y. Shimizu, H. Miyakawa, and M. Inoue, 2011. Extracellular DC electric fields induce nonuniform membrane polarization in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Brain Res* 1383:22–35.
- [29] Monai, H., T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, 2010. An analytic solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive shunt-end cylindrical cable in response to extracellular oscillating electric fields. *Biophys J* 98:524–533.
- [30] Mel, B. W., 1993. Synaptic integration in an excitable dendritic tree. *J. Neurophysiol.* 70:1086–1101.
- [31] Rall, W., 1959. Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. *Exp. Neurol.* 1:491–527.
- [32] Rall, W., 1967. Distinguishing theoretical synaptic potentials computed for different soma-dendritic distributions of synaptic input. *J. Neurophysiol.* 30:1138–1168.
- [33] Plonsey, R., and D. B. Heppner, 1967. Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems. *Bull Math Biophys* 29:657–664.
- [34] Durand, D., 1984. The somatic shunt cable model for neurons. *Biophys. J.* 46:645–653.

- [35] Kawato, M., 1984. Cable properties of a neuron model with non-uniform membrane resistivity. *J. Theor. Biol.* 111:149–169.
- [36] Cartee, L. A., and R. Plonsey, 1992. The transient subthreshold response of spherical and cylindrical cell models to extracellular stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 39:76–85.
- [37] Costalat, R., and B. Delord, 1999. Ephaptic Interactions Between Neurons. In R. R. Poznanski, editor, *Modeling in the Neurosciences: From Ionic Channels to Neural Networks*, CRC, 321–355.
- [38] Klee, M., 1973. Intracellular biopotentials during static extracellular stimulation. *Biophys. J.* 13:822–831.
- [39] Krassowska, W., and J. C. Neu, 1994. Response of a single cell to an external electric field. *Biophys. J.* 66:1768–1776.
- [40] McIntyre, C. C., and W. M. Grill, 2002. Extracellular stimulation of central neurons: Influence of stimulus waveform and frequency on neuronal output. *J. Neurophysiol.* 88:1592–1604.
- [41] McIntyre, C. C., W. M. Grill, D. L. Sherman, and N. V. Thakor, 2004. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J. Neurophysiol.* 91:1457–1469.
- [42] Rattay, F., 1999. The basic mechanism for the electric stimulation of the nervous system. *Neuroscience* 89:335–346.
- [43] Svirskis, G., A. Gutman, and J. Hounsgaard, 1997. Detection of a membrane shunt by DC field polarization during intracellular and whole cell recording. *J. Neurophysiol.* 77:579–586.

- [44] Tranchina, D., and C. Nicholson, 1986. A model for the polarization of neurons by extrinsically applied electric fields. *Biophys. J.* 50:1139–1156.
- [45] Jack, J. J. B., D. Noble, and R. W. Tsien, 1983. Electric current flow in excitable cells. Oxford University Press, USA.
- [46] Tuckwell, H. C., 1988. Introduction to Theoretical Neurobiology: Volume 1, Linear Cable Theory and Dendritic Structure (Cambridge Studies in Mathematical Biology). Cambridge University Press.
- [47] Koch, C., 1998. Biophysics of Computation: Information Processing in Single Neurons. Oxford University Press, USA., 1st edition.
- [48] Segev, I., 1998. Cable and Compartmental Models of Dendritic Trees. *In* J. M. Bower, and D. Beeman, editors, The Book of GENESIS: Exploring realistic neural models with the GEneral NEural SIMulation System, Springer-Verlag New York., 149–168. 2nd edition.
- [49] Bokil, H., N. Laaris, K. Blinder, M. Ennis, and A. Keller, 2001. Ephaptic interactions in the mammalian olfactory system. *J Neurosci* 21:RC173.
- [50] Bikson, M., M. Inoue, H. Akiyama, J. K. Deans, J. E. Fox, H. Miyakawa, and J. G. Jefferys, 2004. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J. Physiol.* 557:175–190.
- [51] Spruston, N., and D. Johnston, 1992. Perforated patch-clamp analysis of the passive membrane properties of three classes of hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* 67:508–529.
- [52] Bekkers, J. M., and C. F. Stevens, 1996. Cable properties of cultured hippocampal neurons determined from sucrose-evoked miniature EPSCs.

- J. Neurophysiol.* 75:1250–1255.
- [53] Major, G., A. U. Larkman, P. Jonas, B. Sakmann, and J. J. Jack, 1994. Detailed passive cable models of whole-cell recorded CA3 pyramidal neurons in rat hippocampal slices. *J. Neurosci.* 14:4613–4638.
- [54] Press, W. H., S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery, 2007. *Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press., 3rd edition.
- [55] Nicholson, C., 2004. Extracellular space as the pathway for neuron-glia cell interaction. In H. Kettenmann, and B. R. Ransom, editors, *Neuroglia*, Oxford University Press, 387–397.
- [56] Chen, K. C., and C. Nicholson, 2000. Changes in brain cell shape create residual extracellular space volume and explain tortuosity behavior during osmotic challenge. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97:8306–8311.
- [57] Thorne, R. G., and C. Nicholson, 2006. In vivo diffusion analysis with quantum dots and dextrans predicts the width of brain extracellular space. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103:5567–5572.
- [58] Attwell, D., 2003. Interaction of low frequency electric fields with the nervous system: the retina as a model system. *Radiat Prot Dosimetry* 106:341–348.
- [59] Wolff, J., 1968. The role of the astroglia in the brain tissue. *Acta Neuropathol.* 33–39.
- [60] Reichenbach, A., and H. Wolburg, 2004. Astrocytes and ependymal glia. In H. Kettenmann, and B. R. Ransom, editors, *Neuroglia*, Oxford Univer-

- sity Press, 19–35. Second edition.
- [61] Ventura, R., and K. M. Harris, 1999. Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. *J. Neurosci.* 19:6897–6906.
- [62] Asami, K., 2006. Dielectric dispersion in biological cells of complex geometry simulated by the three-dimensional finite difference method. *Journal of Physics D: Applied Physics* 39:492.
- [63] Grosse, C., and K. R. Foster, 1987. Permittivity of a suspension of charged spherical particles in electrolyte solution. *J. Phys. Chem.* 91:3073–3076.
- [64] Grosse, C., 1988. Permittivity of a suspension of charged spherical particles in electrolyte solution. II. Influence of the surface conductivity and asymmetry of the electrolyte on the low- and high frequency relaxations. *J. Phys. Chem.* 92:3905–3910.
- [65] Bedard, C., and A. Destexhe, 2009. Macroscopic models of local field potentials and the apparent 1/f noise in brain activity. *Biophys J* 96:2589–2603.
- [66] Narayanan, R., and D. Johnston, 2007. Long-term potentiation in rat hippocampal neuron is accompanied by spatially widespread changes in intrinsic oscillatory dynamics and excitability. *Neuron* 56:1061–1075.
- [67] Hu, H., K. Vervaeke, and J. F. Storm, 2002. Two forms of electric resonance at theta frequencies, generated by M-current, h-current and persistent Na<sup>+</sup> current in rat hippocampal pyramidal cells. *J. Physiol.* 545:783–805.
- [68] Ulrich, D., 2002. Dendritic resonance in rat neocortical pyramidal cells.

- J. Neurophysiol.* 87:2753–2759.
- [69] Hutcheon, B., and Y. Yarom, 2000. Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci.* 23:216–222.
- [70] Hutcheon, B., R. M. Miura, Y. Yarom, and E. Pail, 1994. Low-threshold calcium current and resonance in thalamic neurons: a model of frequency preference. *J. Neurophysiol.* 71:583–594.
- [71] Jefferys, J. G., 1995. Nonsynaptic modulation of neuronal activity in the brain: electric currents and extracellular ions. *Physiol Rev* 75:689–723.
- [72] Francis, J. T., B. J. Gluckman, and S. J. Schiff, 2003. Sensitivity of neurons to weak electric fields. *J Neurosci* 23:7255–7261.
- [73] Anastassiou, C. A., S. M. Montgomery, M. Barahona, G. Buzsaki, and C. Koch, 2010. The effect of spatially inhomogeneous extracellular electric fields on neurons. *J Neurosci* 30:1925–1936.
- [74] Frohlich, F., and D. A. McCormick, 2010. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron* 67:129–143.
- [75] Weiss, S. A., and D. S. Faber, 2010. Field effects in the CNS play functional roles. *Front Neural Circuits* 4:15.
- [76] Nathalie, L. B., 2009. It takes two photons to tango. *Nature Milestones* S17.

## 8 付録

### 8.1 解析解の導出の手順

一般的に, 図 6.1B で示されるような平均場モデルの細胞外電位は, 細胞外媒質がグラウンドに接続されていないため定義不可能である. しかしながら, もし刺激が陰極と陽極から与えられた場合, 刺激電流と回路に流れる電流の合計が 0 になるため, 両電極がグラウンドとみなせる. この場合は, 細胞外電位が定義可能である.

細胞外電位の解析解を導出は, 以下のステップで行う. まず, 細胞外電位を定義するために, 本文中の図 6.1B で表される平均場モデルを, 図 8.1A で表されるような,  $N$  本の等価な受動的ケーブルが, コンダクタンス  $\tilde{g}_D$  でグラウンドに接続した細胞外媒質で互いに結合しているようなモデルに拡張する.  $\tilde{g}_D = 0$  の時, このモデルは, 本文で用いた平均場モデルと等価になる. ここで用いられる平均場モデルは, コンダクタンス  $\tilde{g}_D/N$  でグラウンドに接続している単一ケーブルモデルに縮約することが出来る (図 8.1B).  $\tilde{g}_D = 0$  の時, このモデルは本文中の図 6.1C で示されるような単一ケーブルモデルに等価になる. 次に, 平均場モデルと等価な単一ケーブルモデルの, 陰極と陽極から与えられる細胞外刺激に対する細胞外電位の近似の解析解を求める. この近似解を求める方法は  $\tilde{g}_D$  が十分に小さい時のみ厳密である. よって, 刺激が陰極と陽極から与えられる場合に,  $\tilde{g}_D \rightarrow 0$  の極限で細胞外電位が定義可能であることを確かめる. 結論として, 本文中で図 6.1B で示された平均場モデルの細胞外電位の解析解を用いても良いことを示す.

### 8.1.1 グラウンドに接続した細胞外媒質

まず, 本文中の図 6.1B で表される平均場モデルを, 図 8.1A で表されるような,  $N$  本の等価な受動的ケーブルと, コンダクタンス  $\tilde{g}_D$  でグラウンドに接続した細胞外媒質からなる平均場モデルに拡張する. 細胞外媒質はグラウンドコンダクタンス  $\tilde{g}_D$  でグラウンドに接続しているので, 細胞外電位  $V_{\text{ext}}$  の値をグラウンドに対して相対的に決めることができる.

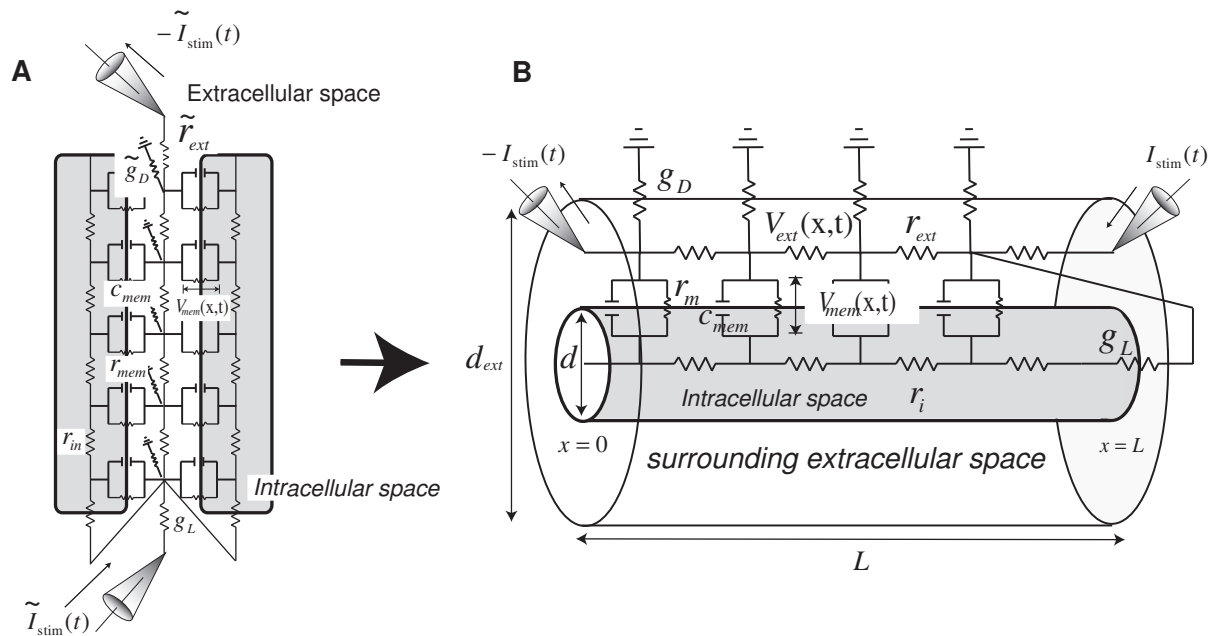


図 8.1

(A) 等価な受動的ケーブルと、コンダクタンス  $\tilde{g}_D$  でグラウンドに接続している細胞外媒質からなる平均場モデル細胞外媒質はグラウンドコンダクタンス  $\tilde{g}_D$  でグラウンドに接続しているので、細胞外電位  $V_{ext}$  の値をグラウンドに対して相対的に決めることが出来る。 $\tilde{g}_D = 0$  の場合、このモデルは本文中の図 6.1B で示される平均場モデルと等価になる。(B) 平均場モデルと等価な単一ケーブルモデル。 $g_D = 0$  の場合、このモデルは本文中の図 6.1C で表される単一ケーブルモデルと等価になる。

キルヒホッフの第一法則から  $k$  ( $k = 1, \dots, N$ ) 番目のケーブルに関する, 細胞内電位  $V_{\text{in}}^k(x, t)$  と細胞外電位  $V_{\text{ext}}(x, t)$  を表す式は以下のように書ける.

$$\frac{1}{r_{\text{in}}} \sum_{k=1}^N \frac{\partial^2 V_{\text{in}}^k(x, t)}{\partial x^2} = -\frac{1}{\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x^2} + \tilde{g}_D V_{\text{ext}}(x, t), \quad (8.1)$$

$$\frac{1}{r_{\text{in}}} \frac{\partial^2 V_{\text{in}}^k(x, t)}{\partial x^2} = c_{\text{mem}} \frac{\partial(V_{\text{in}}^k(x, t) - V_{\text{ext}}(x, t))}{\partial t} + \frac{1}{r_{\text{mem}}} (V_{\text{in}}^k(x, t) - V_{\text{ext}}(x, t)),$$

$$(k = 1, \dots, N). \quad (8.2)$$

等価なケーブルは直接は相互作用しないが, 細胞外空間を介して相互作用するため,  $N$  本の等価なケーブルは同じ膜電位  $V_{\text{in}}^k(x, t) = V_{\text{in}}(x, t)$  を持つ. この条件では,  $V_{\text{mem}}(x, t)$  を  $V_{\text{in}}(x, t) - V_{\text{ext}}(x, t)$  と定義することで, 式 (8.1) と式 (8.2) は以下のように書くことができる.

$$c_{\text{mem}} \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial t} = \frac{1}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - \frac{1}{r_{\text{mem}}} V_{\text{mem}}(x, t) + \frac{\tilde{r}_{\text{ext}}\tilde{g}_D}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} V_{\text{ext}}(x, t), \quad (8.3)$$

$$-\frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} = \frac{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}}{N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x^2} - \frac{\tilde{g}_D}{N} r_{\text{in}} V_{\text{ext}}(x, t). \quad (8.4)$$

式 (8.3), (8.4) の右辺の最終項はグラウンドに接続している効果を表している.  $\tilde{g}_D = 0$  の時, 式 (8.3), (8.4) は式 (5.9), (5.11) と等しくなる.

平均場モデルでは, 式 (5.4) と式 (5.5) で表される境界条件を用いる. 上で述べたように, このモデルでは,  $N$  本の等価なケーブルは同じ膜電位を持つ

ている. 境界条件に式 (5.3) を適用して, 細胞内電位に関する境界条件の式を細胞外電位に関する境界条件の式に代入すると, 以下の式で表される, 膜電位と細胞外電位に関する境界条件を得ることが出来る.

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = \tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t), \quad (8.5)$$

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = \tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t) - (r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}})g_L V_{\text{mem}}(L, t). \quad (8.6)$$

$$\left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = -\tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t), \quad (8.7)$$

$$\left. \frac{\partial V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = -\tilde{r}_{\text{ext}} \tilde{I}_{\text{stim}}(t) + N\tilde{r}_{\text{ext}}g_L V_{\text{mem}}(L, t). \quad (8.8)$$

ここで,  $\tilde{I}_{\text{stim}}(t)$  は, 細胞外空間に設置した陰極と陽極から与えられる時間とともに変化する刺激電流である.  $g_L = 0$  のとき, ケーブルは両端がシールド端となり, 両方向について対称となる.

一般的に, このような時間と共に変化する境界条件の下で微分方程式を解くのは困難である. 故に, 境界条件から時間依存性を排除するために, 細胞内と細胞外媒質に電流密度を導入した物理学的に等価なシステムを考える. この数学的な操作によって式 (8.3) と式 (8.4) は以下のように書ける.

$$\begin{aligned} r_{\text{mem}}c_{\text{mem}} \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial t} &= \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - V_{\text{mem}}(x, t) \\ &+ \frac{r_{\text{mem}}\tilde{r}_{\text{ext}}\tilde{g}_D}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} V_{\text{ext}}(x, t) - \frac{r_{\text{mem}}\tilde{r}_{\text{ext}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \tilde{I}_{\text{cd}}(x, t), \quad (8.9) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{r_{\text{mem}}}{N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x^2} - r_{\text{in}} \frac{\tilde{g}_D}{N} \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} V_{\text{ext}}(x, t) \\
& = - \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - \delta(x - L) r_{\text{mem}} g_L V_{\text{mem}}(L, t) - \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}} r_{\text{in}} \tilde{I}_{\text{cd}}(x, t),
\end{aligned} \tag{8.10}$$

ここで、 $\tilde{I}_{\text{cd}}(x, t) = \tilde{I}_{\text{stim}}(t)(\delta(x - \Delta x) - \delta(x - L + \Delta x))$ .  $\delta(t)$  はディラックのデルタ関数であり、 $\Delta x$  は微小の距離を表している. このシステムにおける境界条件は以下のようなになる.

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = -(r_{\text{in}} + N\tilde{r}_{\text{ext}}) g_L V_{\text{mem}}(L, t), \tag{8.11}$$

$$\left. \frac{\partial V_e(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_e(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = 0. \tag{8.12}$$

これらは式 (5.15), (5.16) と等しい.

$N\tilde{r}_{\text{ext}}$ ,  $\tilde{g}_D/N$ ,  $\tilde{I}_{\text{stim}}(t)/N$  と  $\tilde{I}_{\text{cd}}(x, t)/N$  をそれぞれ,  $r_{\text{ext}}$ ,  $g_D$ ,  $I_{\text{stim}}(t)$  と  $I_{\text{cd}}(x, t)$  で置き換えると, 式 (8.9) – (8.12) で記述されるシステムは, 単一ケーブルとグラウンドに接続された細胞外媒質からなるモデルと等価となる (図 8.1B). 式 (5.12) から, 新しく導入された電流密度  $I_{\text{cd}}(x, t)$  は  $I_{\text{cd}}(x, t) = I_{\text{stim}}(t)(\delta(x - \Delta x) - \delta(x - L + \Delta x))$  となる.  $N\tilde{r}_{\text{ext}}$  と  $\tilde{I}_{\text{stim}}(t)/N$  と  $\tilde{g}_D/N$  はそれぞれ, 数学的には, 平均場近似モデルにおける細胞外空間が均等に  $N$  等分されたうちの一つの細胞外抵抗, 刺激電流, グラウンドコンダクタンスであると解釈できる. よって, 平均場近似モデルは, 以下の様な独立の  $N$  個の要素に分解して考えることが出来る.

$$\begin{aligned}
\tau_{\text{mem}} \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial t} & = \lambda_{\text{mem}}^2 \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - V_{\text{mem}}(x, t) \\
& \quad + \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{ext}} g_D V_{\text{ext}}(x, t) - \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{ext}} I_{\text{cd}}(x, t),
\end{aligned} \tag{8.13}$$

$$\begin{aligned} & \frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x^2} - \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} g_D V_{\text{ext}}(x, t) \\ &= -\lambda_{\text{mem}}^2 \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - \delta(x-L) r_{\text{mem}} g_L V_{\text{mem}}(L, t) - \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} I_{\text{cd}}(x, t), \quad (8.14) \end{aligned}$$

ここで、 $\lambda_{\text{mem}}$  と  $\tau_{\text{mem}}$  は空間定数 [cm] と時定数 [msec] で、以下の式で定義される。

$$\lambda_{\text{mem}} = \sqrt{\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}}} \quad \text{and} \quad \tau_{\text{mem}} = r_{\text{mem}} \times c_{\text{mem}}. \quad (8.15)$$

$g_D = 0$  の時、式 (8.13), (8.14) は式 (5.18), (5.19) と等しくなる..

境界条件式 (8.11) と式 (8.12) は以下のようなになる。

$$\left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = -(r_{\text{in}} + r_{\text{ext}}) g_L V_{\text{mem}}(L, t), \quad (8.16)$$

$$\left. \frac{\partial V_e(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial V_e(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = 0. \quad (8.17)$$

これらは式 (5.20), (5.21) と等しい..

### 8.1.2 細胞外電位の近似解の導出

平均場近似モデルと等価な単一ケーブルモデルの解析解を導出するために式 (8.13) における  $g_D$  を無視できるほど小さいと仮定し、式 (8.13) の第3項を消去すると以下のようなになる。

$$\tau_{\text{mem}} \frac{\partial V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial t} = \lambda_{\text{mem}}^2 \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} - V_{\text{mem}}(x, t) - \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{ext}} I_{\text{cd}}(x, t). \quad (8.18)$$

ここでは、式 (8.14), (8.18) の解を境界条件 [式 (8.16) – (8.17)] の下で求める。もし  $g_D$  が十分小さい場合、膜電位と細胞外電位の近似的な値を与える解

を得ることが出来る.

この近似のもとでは, 膜電位は細胞外電位と独立に計算することができるので, 膜電位  $V_{\text{mem}}(x, t)$  と刺激電流  $I_{\text{stim}}(t)$  からなる, 式 (8.14) の右辺を, 細胞外媒質に独立に与えられる電流密度  $I_T(x, t)$  とみなすことが出来る.

$$\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{ext}}} \frac{\partial^2 V_{\text{ext}}(x, t)}{\partial x^2} - \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} g_D V_{\text{ext}}(x, t) = -I_T(x, t), \quad (8.19)$$

$$I_T(x, t) = \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} I_{\text{cd}}(x, t) + \lambda_{\text{mem}}^2 \frac{\partial^2 V_{\text{mem}}(x, t)}{\partial x^2} + \delta(x - L) r_{\text{mem}} g_L V_{\text{mem}}(L, t). \quad (8.20)$$

式 (8.20) に式 (5.22) を代入すると,  $I_T(x, t)$  をリーキー端境界条件式 (8.16) を満たす固有関数  $\{\varphi_n(x)\}$  のフーリエ級数展開によって表すことが出来る

$$I_T(x, t) = \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} I_{\text{cd}}(x, t) - \lambda_{\text{mem}}^2 \sum_{n=0}^{\infty} A_n \mu_n^2 \varphi_n(x) \int_0^t dt' \exp\left(-\frac{t-t'}{\kappa_n}\right) I_{\text{stim}}(t') \\ + \delta(x - L) r_{\text{mem}} g_L \sum_{n=0}^{\infty} A_n \varphi_n(L) \int_0^t dt' \exp\left(-\frac{t-t'}{\kappa_n}\right) I_{\text{stim}}(t'). \quad (8.21)$$

反射単境界条件 [式 (8.17)] における式 (8.19) のグリーン関数は以下のようになる.

$$G_e(x, x', t, t') = \delta(t - t') \frac{2}{L} \sum_{m=-\infty}^{\infty} \frac{\cos\left(\frac{n\pi}{L} x'\right)}{\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{ext}}} \left(\frac{m\pi}{L}\right)^2 + \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} g_D} \cos\left(\frac{n\pi}{L} x\right), \quad (8.22)$$

ここで  $x$  と  $t$  はインパルス応答の観測地点と時間であり,  $x'$  と  $t'$  はインパルスが入力された場所と時間を表している. このグリーン関数は, 反射端境界条件式 (8.17) を満たす, 固有関数  $\{\cos\left(\frac{n\pi x}{L}\right)\}$  のフーリエ級数展開である.

細胞外電位の初期値を  $V_{\text{ext}}(x, 0) = 0$  と仮定すると, 式 (8.21) と式 (8.22) を畳み込み積分することで細胞外電位の解析解を求めることが出来る. この畳み込み積分には異なる境界条件を満たす 2 つの固有関数の内積を計算する必要がある.

$$\int_0^L dx \cos\left(\frac{n\pi x}{L}\right) \varphi_k(x) = \begin{cases} \frac{\mu_k \cos(\pi n) \sin(\mu_k L)}{\mu_k^2 - \left(\frac{n\pi}{L}\right)^2} & (g_L > 0) \\ \frac{L}{2} \delta_{nk} & (g_L = 0) \end{cases},$$

ここで,  $\delta_{nk}$  はクロネッカのデルタである.

最終的に, 得られる細胞外電位の近似解は以下ようになる.

$$\begin{aligned} V_{\text{ext}}(x, t) = & \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} I_{\text{stim}}(t) \frac{2}{L} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1 - \cos(m\pi)}{\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{ext}}} \left(\frac{m\pi}{L}\right)^2 + \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} g_D} \cos\left(\frac{m\pi}{L} x\right) \\ & + r_{\text{mem}} g_L \frac{2}{L} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{\cos(m\pi)}{\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{ext}}} \left(\frac{m\pi}{L}\right)^2 + \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} g_D} \cos\left(\frac{m\pi}{L} x\right) \\ & \times \sum_{n=0}^{\infty} \frac{A_n \varphi_n(L) \left(\frac{m\pi}{L}\right)^2}{\left(\frac{m\pi}{L}\right)^2 - \mu_n^2} \int_0^t dt' \exp\left(-\frac{t-t'}{\kappa_n}\right) I_{\text{stim}}(t'). \quad (8.23) \end{aligned}$$

$g_L = 0$  の時 (両端シールドの場合), 解はより簡単に表すことができる.

$$\begin{aligned} V_{\text{ext}}(x, t) = & \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} I_{\text{stim}}(t) \frac{2}{L} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1 - \cos(m\pi)}{\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{ext}}} \left(\frac{m\pi}{L}\right)^2 + \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} g_D} \cos\left(\frac{m\pi}{L} x\right) \\ & - \lambda_{\text{mem}}^2 \sum_{m=1}^{\infty} \frac{A_m \left(\frac{m\pi}{L}\right)^2}{\frac{r_{\text{mem}}}{r_{\text{ext}}} \left(\frac{m\pi}{L}\right)^2 + \lambda_{\text{mem}}^2 r_{\text{in}} g_D} \cos\left(\frac{m\pi}{L} x\right) \int_0^t dt' \exp\left(-\frac{t-t'}{\kappa_m}\right) I_{\text{stim}}(t'). \quad (8.24) \end{aligned}$$

式 (8.23), (8.24) は固有関数  $\{\cos\left(\frac{n\pi x}{L}\right)\}$  のフーリエ級数展開である. 細胞外空間に設置した陰極と陽極から細胞外電流  $I_{\text{stim}}(t)$  と  $-I_{\text{stim}}(t)$  が与えられた場

合, この式のフーリエ級数の直流項は 0 になる.

もし刺激が細胞外空間に設置した陰極と陽極によるものであった場合,  $g_D \rightarrow 0$  において細胞外電位が定義可能であることを説明する. 一般的に,  $g_D = 0$  の場合, 細胞外媒質がグラウンドへ接続していないため, 細胞外電位  $V_{\text{ext}}(x, t)$  は定義不可能である.  $g_D = 0$  においては, グラウンドに接続していないために, グリーン関数 [式 (8.22)] におけるフーリエ級数の直流項は特異点を持つために, どんな刺激についても細胞外電位の一般解を求めることは不可能である. しかしながら, 上で述べたように, 式 (8.23), (8.24) におけるフーリエ級数の直流項が 0 の場合, 細胞外電位は  $g_D \rightarrow 0$  においても定義可能である. よって, 図 6.1C で表されるケーブルモデルにおける式で定義される細胞外電位の解析解を導出することが出来る. このようにして, 本文中の解析解は導出された.

ポワソン方程式 [式 (5.5)] を反射端境界条件で解くことが困難であるので, 式 (5.4), (5.5) を式 (5.9), (5.11) の下で解くのは不可能である. 代わりに陰的解法を用いることで, 式 (8.13), (8.14) で与えられる, 平均場モデルと等価な単一ケーブルモデルの細胞外電位応答を, 境界条件 [式 (8.16), (8.17)] の下で数値的に解くことが可能である. 図 8.2 に示した通り,  $g_D$  が十分小さい時, 数値シミュレーションによって求めた値と解析解を計算することで得られた値は非常に近い値をとる. 以上の理由から, 本文中の数値計算の結果は全てグラウンドコンダクタンス  $g_D$  は  $g_D = 1.0 \times 10^{-15}$  [S-cm] として計算した.

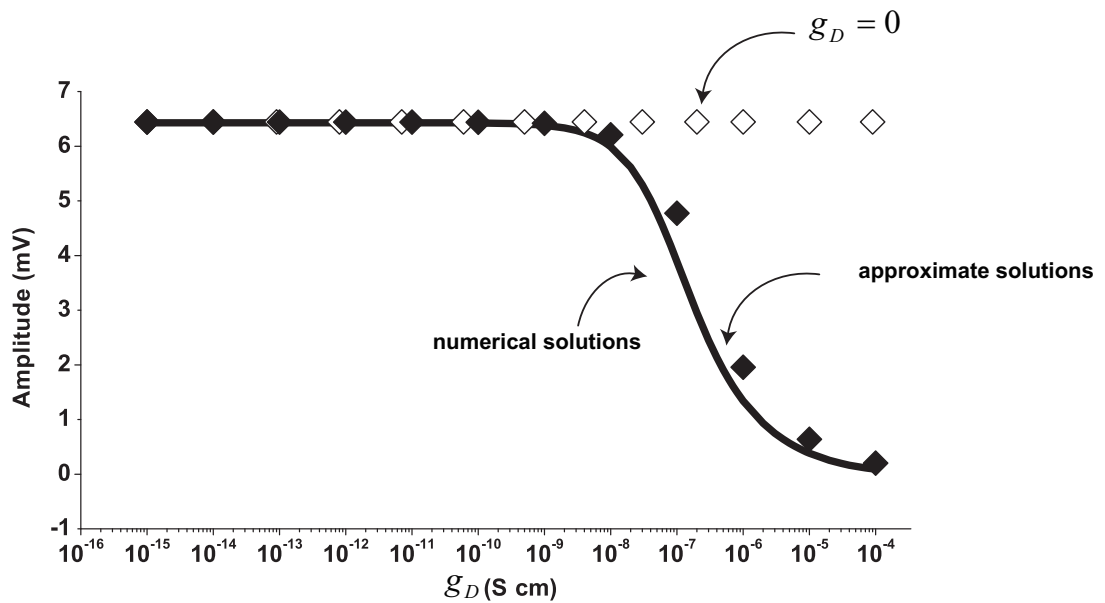


図 8.2  $g_D \neq 0$  の時の解析解と数値シミュレーションの結果を比較した.  $g_D$  を  $1.0 \times 10^{-15}$  から  $1.0 \times 10^{-4}$  [S-cm] まで変化させた時の直流刺激に対する細胞外電位の定常応答を図示した. 実線は, 式 (8.13), (8.14) で与えられる, 平均場モデルと等価な単一ケーブルモデルの細胞外電位応答を, 境界条件 [式 (8.16), (8.17)] の下で, 陰的解法を用いて直接数値計算によって求めた結果を示している. 黒塗りの菱形は,  $g_D \neq 0$  の時の, 式 (8.23) で表される近似的な解析解を表しており, 白抜きの菱形は式 (6.2), すなわち,  $g_D = 0$  の際の式 (8.23) をプロットしたものである. 式 (8.23) の中の無限級数は  $n = 1000$  まで計算した.

## 8.2 業績リスト

(1) 学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文, 著書 (査読あり)

3. H. Monai, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, Low-frequency dielectric dispersion of brain tissue due to electrically long neurites. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2012 Dec 26; 86(6-1) 061911. PubMed ID: 23367980

2. H. Monai, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, Dielectric properties of a passive long cable placed in a purely resistive extracellular medium. *Proceedings of Asian Science and Technology Pioneering Institutes of Research and Education (ASPIRE LEAGUE)*. 2012;

1. H. Monai, T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, An analytic solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive shunt-end cylindrical cable in response to extracellular oscillating electric fields. *Biophys J.* 2010 Feb 17; 98 (4): 524-533. PubMed ID: 20159148

学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文, 著書 (査読なし)

11. 毛内 拓, 宮川博義, 青西亨, 受動的なケーブルによる低周波誘-電分散特性, *信学技報*, vol. 111, No. 315, NC2011-72, pp. 5-10, 2011.

10. H. Monai, T. Ueta, H. Miyakawa, and T. Aonishi, Effects of passive membrane properties of dendrite on dielectric dispersion of neural tissues. – Numerical experiment solving the extended cable equation including the effect of extracellular media.–, *Neuroscience Research*, Volume 71, Supplement, September 2011, Page e316

9. H. Monai, and T. Aonishi, An analytic solution of a passive shunt-end cable model reproduces large somatic voltage-clamp errors in central neurons., *Neuroscience Research*, Volume 68, Supplement 1, 2010, Page e228

8. 毛内拈, 青西亨, 膜電位固定法に於ける空間固定問題の数理解析, 日本神経回路学会 JNNS 2009 第 19 回全国大会 講演論文集, pp. 6-7. (O1-3), 2009.

7. H. Monai, T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a cylindrical cable in response to extracellular electrical fields., Neuroscience Research, Volume 65, Supplement 1, 2009, Page S136

6. 毛内拈, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析 II, 日本物理学会講演概要集, 第 64 巻 第 1 号, p. 298. (28pTJ-10), 2009.

5. 毛内拈, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析 II, 信学技報, vol. 108, No. 480, NC2008-117, pp. 81-86, 2009.

4. 毛内拈, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析, 日本物理学会講演概要集, 第 63 巻 第 2 号, p. 221. (21pVB-16), 2008.

3. 毛内拈, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析, 日本神経回路学会 JNNS 2008 第 18 回全国大会 講演論文集, pp. 194-195. (P3-4), 2008.

2. H. Monai, T. Aonishi, T. Omori, M. Okada, M. Inoue and H. Miyakawa, Mathematical analysis on dynamical behavior of cylindrical cable induced by extracellular electrical field. Neurosci. Res., Vol. 61, Suppl. 1, p.71, 2008.

1. 毛内拈, 青西亨, 井上雅司, 宮川博義, 細胞外電場負荷時のシリンダーケーブルの振る舞いの数理解析, 信学技報, Vol.107, No. 542, NC2007-138, pp. 157-162, 2008.

(2) 学術雑誌等又は商業誌における解説, 総説

なし

## (3) 国際会議における発表 (口頭発表・査読あり)

1. H. Monai, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, Dielectric properties of a passive long cable placed in a purely resistive extracellular medium. International Symposium on Soft Computing, Kanagawa. Nov. 2012.

## (4) 国際会議における発表 (ポスター・査読あり)

2. H. Monai, H. Miyakawa, and T. Aonishi, Possible contribution of passive cable property on dielectric properties of neural tissues.-An analytic solution of the extended cable equation, including the extracellular media-. JNNS2011, Okinawa, Dec. 2011.

1. H. Monai, T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields. Computational Neuroscience, Berlin. Jul. 2009.

## 国際会議における発表 (ポスター・査読なし)

4. H. Monai, H. Miyakawa, and T. Aonishi, Possible contribution of passive membrane properties of dendrites on dielectric properties of neural tissues.

3. H. Monai, H. Miyakawa, and T. Aonishi, An analytic solution of the extended cable equation including the extracellular media-. Society for Neuroscience, Washington DC, Nov. 2011.

2. H. Monai, T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields. Society for Neuroscience, Chicago, Oct. 2009.

1. H. Monai, T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, and T. Aonishi, Mathematical analysis on dynamical behavior of cylindrical cable induced by

extracellular electrical field. Society for Neuroscience, 44-27, Washington DC, Nov. 2008.

(5) 国内学会・シンポジウム等における発表 (ポスター・査読なし)

5. 毛内拓, 宮川博義, 青西亨, 樹状突起の受動的な膜特性が神経組織の誘電体特性に与える影響 -細胞外媒質を考慮に入れた拡張ケーブル方程式を用いた数値実験による検証-, 第 34 回 神経科学大会, パシフィコ横浜, Sep. 2011.

4. 毛内拓, 青西亨, ショット端を持つ受動的ケーブルモデルの解析解は中枢神経における大きな細胞体-電位固定誤差を再現する, 第 33 回 神経科学大会, 神戸コンベンションセンター, Sep. 2010.

3. 毛内拓, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位応答は周波数選好性の応答を示す, 第 32 回 神経科学大会, 名古屋国際会議場, Sep. 2009.

2. 毛内拓, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析, 第 18 回 神経回路学会 全国大会, 産業技術総合研究所 つくば共用講堂, Sep. 2008.

1. 毛内拓, 青西亨, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析, 第 31 回 神経科学大会, 東京国際フォーラム, Jul. 2008.

国内学会・シンポジウム等における発表 (口頭発表・査読あり)

1. 毛内拓, 青西亨, 膜電位固定法に於ける空間固定問題の数理解析, 第 19 回 日本神経回路学会 全国大会 2009, 東北大学 片平さくらホール, Sep. 2009.

国内学会・シンポジウム等における発表 (口頭発表・査読なし)

6. 毛内拓, 宮川博義, 青西亨, 受動的なケーブルによる低周波-誘電分散特性, ニューロコンピューティング研究会 NC2011, 東北大学, Nov. 2011.

5. 毛内拓, 青西亨, ショット端を持つ受動的ケーブルモデルの解析解は中

中枢神経における大きな細胞体-電位固定誤差を再現する, ニューロコンピューティング研究会 NC2010, 玉川大学, Mar. 2010.

4. 毛内拓, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析 II, 日本物理学会 全国大会, 立教大学, Mar. 2009.

3. 毛内拓, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析 II, ニューロコンピューティング研究会 NC2009, 玉川大学, Mar. 2009.

2. 毛内拓, 大森敏明, 岡田真人, 井上雅司, 宮川博義, 青西亨, 細胞外電場負荷に対するシリンダーケーブルの膜電位変化の数理解析, 日本物理学会 秋季大会, 岩手大学, Sep. 2008.

1. 毛内拓, 青西亨, 井上雅司, 宮川博義, 細胞外電場負荷時のシリンダーケーブルの振る舞いの数理解析, ニューロコンピューティング研究会 NC2008, 玉川大学, Mar. 2008.

#### (6) 特許等

なし

#### (7) 受賞歴

3. JNNS (Japan Neural Network Society) Student Travel Awards, Okinawa, Japan, Dec, 2011

2. SFN (Society for Neuroscience) Special Travel Awards, Washington DC, USA, Nov, 2011

1. OCNS (Organization for Computational Neuroscience) Student Travel Awards CNS\*2009, Berlin, Germany, Jul, 2009