

# 微小電極アレイ基板上の神経細胞の同期バーストを評価する マルチスケールモデルの構築

西浦 学\*, 赤尾 旭彦, 榛葉 健太, 小谷 潔, 神保 泰彦 (東京大学)

A multi-scale model for population dynamics of neurons on microelectrode array  
Manabu Nishiurai\*, Akihiko Akao, Kenta Shimba, Kiyoshi Kotani, Yasuhiko Jimbo (The University of Tokyo)

## Abstract

Microelectrode array has been used to measure the population dynamics of synchronized bursting events of neurons. However, little has been achieved about appropriate mathematical model for population dynamics of neurons on microelectrode array. We constructed a model for population dynamics of neurons on microelectrode array. Results on the model will be reported.

キーワード： 微小電極アレイ, 同期発火, メゾスケールとマクロスケール, 遅い同期発火現象, 時空間パターン, 不均一性

(Keywords, microelectrode array, synchronized bursting event, meso-scale and macro-scale, slow synchronized bursting event, spatio-temporal pattern, heterogeneity)

## 1. 序論

脳内の神経回路網における同期的な活動は、脳内情報処理において重要な役割を果たしていると考えられている<sup>(1)</sup>。同期バースト活動の正確な評価のため、神経回路網における同期バースト活動を計測する様々な手法が開発されている。in vivoでの計測は脳の3次元的構造に起因する複雑さ、計測の時間制限などの点で課題がある。一方で、図1に示したin vitroでの計測手法としての微小電極アレイ(multi electrode array: MEA)<sup>(2)</sup>では、神経細胞を継続的に培養し、神経細胞集団の状況を調整可能な状態に保った状態で、比較的長期間計測することが可能なため、同期バーストの活動計測に適している。しかし、MEAには計測に使うことができる電極が中心部にしか存在せず、電極がない領域の神経細胞集団からの影響を評価できないという課題があった。加えて、神経細胞集団の活動をモデル化する数理モデルは、MEA上の高度に不均一な系をモデル化するには適さない。したがって、電極がない領域の神経細胞集団からの影響について評価する方法が存在していない。本研究では、不均一性を含んだMEA上の神経細胞集団全体を評価可能なモデルを構築することが目的である。

また、MEA上の培養神経細胞集団の活動特性として、図2のような特徴的な遅い同期発火が知られている<sup>(3)</sup>。本研究では構築するモデルがもつべき特性として、図2のような遅い同期発火をあげ、これを再現すること、さらに同期発火現象を遅くする要因についても考察を深めることを目的とする。

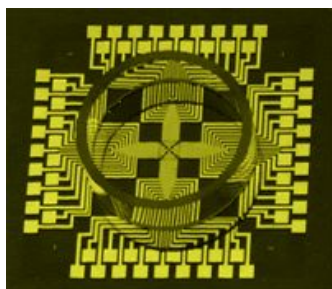


図1 MEAを用いた計測システム<sup>(2)</sup>

Fig. 1 MEA device

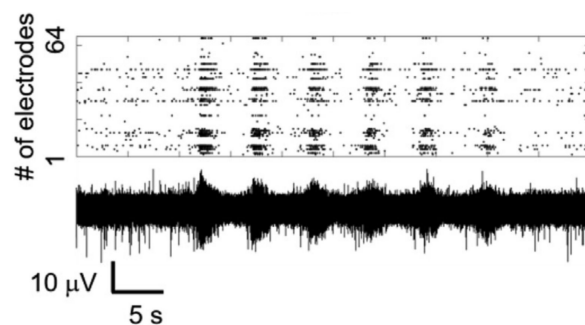


図2 MEA上の神経細胞集団で見られる遅い集団リズム<sup>(3)</sup>

Fig. 2 Slow bursting event in neurons on MEA

## 2. マルチスケールモデル

### 〈2・1〉 概要

MEA全体における神経細胞集団の活動を評価できるモデルを構築するため、MEAの電極がない領域も含めた直径22mmのMEAデバイス全体を9×9のグリッドに離散化して表現する(図3右)。それぞれのセルにはおよそ100個の神経細胞が含まれていると仮定する。このメゾスケールの神経細胞集団が互いに結合したマクロスケールな系としてMEA全体の神経細胞集団をモデル化する。今回モデルに採用した要素は、①MEAの形状に起因するセル同士の結合間の不均一性、②平均場近似によるメゾスケールモデル、③ダイナミックシナプスモデルの3つである。

### 〈2・2〉 MEAの形状に起因する不均一性

図3左に示すように、MEAの端に存在する神経細胞は、デバイスの側面に向かって軸索を伸ばすことができないため、壁に沿って強い結合が形成されることが想定される。これを100個ほどの神経細胞集団を表したメゾスケールモデル同士の結合力の差としてモデルに組み込む(図3右の矢印)。

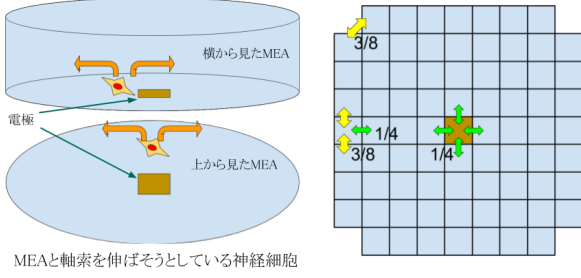


図3 MEAの形状に起因する不均一性と離散化したMEA  
Fig. 3 Heterogeneity due to the structure of MEA and discretized representation of MEA

### 〈2・3〉 メゾスケールにおける平均場モデルとダイナミックシナプスモデル

100個ほどの神経細胞集団活動を表すメゾスケールモデルを、平均場モデルを用いて以下のように表現する。

$$\begin{cases} \tau \frac{dE_i}{dt} = -E_i + g(J_i u_i x_i E_i + \sum_{j=1}^4 c_j E_j u_j x_j - c_{thre} z_i + E_0) \\ \frac{du_i}{dt} = \frac{U_i - u_i}{\tau_F} + U_i(1 - u_i)E_i \\ \frac{dx_i}{dt} = \frac{1 - x_i}{\tau_D} - u_i x_i E_i \\ \frac{dz_i}{dt} = \frac{E_i - z_i}{\tau_{th}} \end{cases} \quad (1)$$

それぞれの力学変数の下付き添え字*i*は図3右の離散化したMEAにおける*i*番目のセルの力学変数であることを表している。*E*はメゾスケールにおける神経細胞集団の平均発火率を表している。 $\tau$ がメゾスケールの平均化された膜時定数、*J*がメゾスケールモデル内の神経細胞同士の結合の強さ、*g(w)*は*g(w) = \alpha \log(1 + \exp(w/\alpha))*の形をした神経利得関数である。*j*は*i*番目のセルに隣接するセルを表し、*c<sub>j</sub>*は*i*番目のセルと*j*番目のセルとの結合の強さを表す。*E*は隣接するセル以外の外部からの入力を表す。

図4にダイナミックシナプスモデル<sup>(4)</sup>の概要を示す。式(1)における*x*と*u*はそれぞれメゾスケールにおいて平均化されたシナプス間伝達物質とシナプス間伝達効率を表している。前シナプスに連続したスパイクが入力された時に、シナプス間伝達物質の効率である*u*が上昇し、スパイクが入力されるたびにシナプス間伝達物質*x*が減っていくモデルになっている。さらに、前シナプスからのスパイクがない状況では、シナプス間の伝達効率、シナプス間伝達物質はそれぞれの回復時定数 $\tau_u$ ,  $\tau_x$ にしたがって、シナプス間の伝達効率は*U*、シナプス間伝達物質は1に回復していく。*z*は発火閾値を表しており、同期発火が続くと発火しにくくなる生理学的効果 (Adaptation current) をモデル化している。*c<sub>j</sub>*はAdaptation current項の係数、 $\tau_{th}$ 発火閾値*z*の時

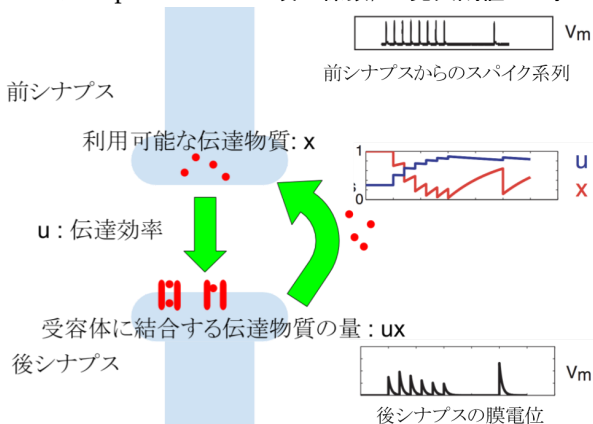


図4 ダイナミックシナプスモデルとその挙動  
Fig. 4 Dynamic synapse model

定数である。

### 3. 遅い集団同期発火を再現する機構に関する考察

#### 〈3・1〉 概要

MEA上で見られる遅い集団同期発火を再現するためのモデルとして、本研究では2つのモデルによるバースト間インターバルへの影響を検討した。シナプス間伝達物質の減衰回復を含んだモデルは、遅い集団同期発火を再現する長い時定数を含んだモデルとして採用し、Adaptation currentを含んだモデルは、イオンチャネルが前シナプスからのスパイク活動に応じて適応的に振る舞いを変え、発火が続くと発火しにくくなる効果をモデルに含めるために採用した。

#### 〈3・2〉 ダイナミックシナプスモデルによる影響

ダイナミックシナプスモデルによる影響は、分岐解析をすることで、シナプス間伝達物質の減衰回復に関わる時定数がバースト間インターバルに及ぼす影響を網羅的に調べた。結果としては、実際にMEA上で見られている遅い集団同期発火を再現するために必要な時定数を求めることができた。

#### 〈3・3〉 Adaptation current項による影響

Adaptation current項の影響を定性的に評価する。いま、*E*に対する*z*の影響を考えたいので、式(1)において*u*, *x*を定数とみなし、それぞれのオーバーライン付きで表す。また、隣接するセルからの影響も無視し、以下のように表す。

$$\begin{cases} \tau \frac{dE}{dt} = -E + g(J\bar{u}\bar{x}E - c_{thre}z + E_0) \\ \frac{dz}{dt} = \frac{E - z}{\tau_{th}} \end{cases} \quad (2)$$

まず、Adaptation current項を無視した系

$$\tau \frac{dE}{dt} = -E + g(J\bar{u}\bar{x}E + E_0) \quad (3)$$

のバースト近傍での挙動を図5、図6に図示する。

図5、図6において赤線は*dE/dt=E*、青線・緑線は*dE/dt=g(w)*を示す。平均場モデルは*dE/dt=g(w)-E*で表されるので、青線・緑線が赤線より上の領域が*dE/dt>0*を表し、青線・緑線と赤線の交点は*dE/dt=0* (停留点)、青線・緑線が赤線より下の領域が*dE/dt<0*を表している。したがって、青線・緑線が赤線より上の領域でかつ青線・緑線と赤線の差が少ない領域では*E*はゆるやかに成長し、青線・緑線が赤線より上の領域でかつ青線・緑線と赤線の差が大きい領域では*E*は急激に成長する。

*g(w)*が下に凸な関数なので、赤線(*dE/dt=E*)と青線・緑線(*dE/dt=g(w)*)は、常に*dE/dt>0*となるような*g(w)*では、一度接近した後差が広がり続けるため、再帰的に*E*が成長する。一方、*dE/dt<0*となるような領域を含む*g(w)*では、*dE/dt=0*の解が安定点となり、*E*の再帰的な成長は見られない。

したがって、バーストつまり平均発火率の急激な上昇は図5、図6において、赤線で示される*dE/dt=E*と青線・緑線で示される*dE/dt=g(w)*が最接近する点の近傍で発生している。そして、その最接近点まで*E*が発展する時間つまりバーストが発生するまでのインターバルはパラメータ*J*によっても*E<sub>0</sub>*によっても変動を受ける。パラメータ*J*は活性化関数をY軸に対して拡大縮小する作用を持ち(図5)、パラメータ*E<sub>0</sub>*は活性化関数をY軸に対して左右に平行移動する作用を持つ(図6)。図5のsmall *J*は*J=1*、large *J*は*J=2*の時の*g(w)*を表し、図6のsmall *E<sub>0</sub>*は*E<sub>0</sub>=-1*、large *E<sub>0</sub>*は*E<sub>0</sub>=0*のときの*g(w)*を表している。

次に、Adaptation current項の影響を加味した(2)を考える。*E*と*z*はバースト1周期分のタイムスケールで見たときに同じような挙動をするので、*E=z*と近似し、以下の系を考える。

$$\begin{cases} \tau \frac{dE}{dt} = -E + g\{(J\bar{u}\bar{x} - c_{thre})E + E_0\} \\ \frac{dz}{dt} = \frac{E - z}{\tau_{th}} \end{cases} \quad (4)$$

このとき、バースト近傍での $E$ の挙動は図5と同様に図7のようになる。つまり、 $c_{thre}$ は活性化関数をY軸に対して拡大縮小する作用がある。

図7では、 $E=z$ の近似の下で考えたが、実際は $E$ と $z$ は $\tau_{th}$ を通した一次遅れの関係があり、 $E=z$ で近似したときよりも $dE/dt=E$ との交点が右にずれることになる(図8)。

以上をまとめると、Adaptation current項は、 $J$ と同じように活性化関数をY軸に対して拡大縮小する効果があるが、 $E$ と一次遅れの関係にあるため、さらに $E_0$ のように活性化関数をY軸に対して左右に遷移する方向に作用し、バースト間インターバルを長くする効果があることがわかった。

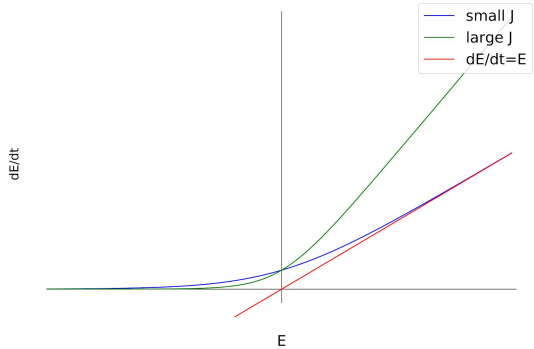


図5 活性化関数へのパラメータ $J$ の影響  
Fig. 5 Effect of  $J$  to activation function  $g(w)$

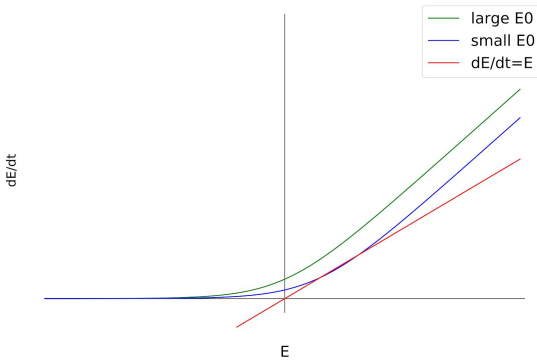


図6 活性化関数へのパラメータ $E_0$ の影響  
Fig. 6 Effect of  $E_0$  to activation function  $g(w)$

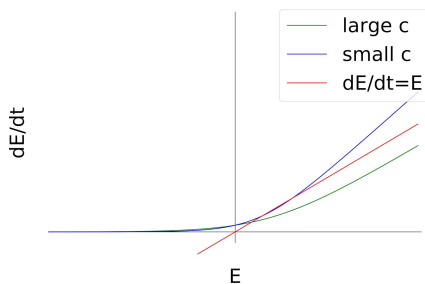


図7 Y軸に対して拡大縮小する作用  
Fig. 7 Effect of  $c_{thre}$  to the activation function

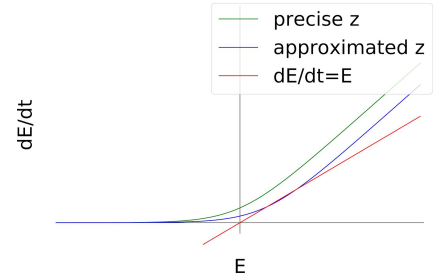


図8 Y軸に対して左右に遷移する作用  
Fig. 8 Effect of precise  $z$

### 〈3・4〉 実データとの統計量比較

MEA上での実験において、興奮性抑制性神経細胞の比率によって、バースト間インターバルが影響を受けることが示唆されている<sup>(5)</sup>。この現象が構築したモデルにおいて再現できていることが確認でき、構築したモデルの妥当性を示すことができた。

### 〈3・5〉 まとめ

遅い集団同期発火を再現するモデルとして、本研究では2つのモデルを考えた。さらにそれらのモデルがどのようなメカニズムで遅いバーストを生み出すのかを論じた。また、従来計算論的神経科学において別々に考えられていた要素を統合的に扱うことで、遅いバーストを生み出す機構に関して理解を深めることができた。

## 4. 時空間的な伝搬

### 〈4・1〉 概要

MEAマルチスケールモデルにおける数値計算の結果として二つの結果が得られた。MEA全体に及ぶ同期バースト開始時刻の伝搬と不均一性を導入したことによる特異解である。それぞれのグラフにおいて縦軸は平均発火率を表している。

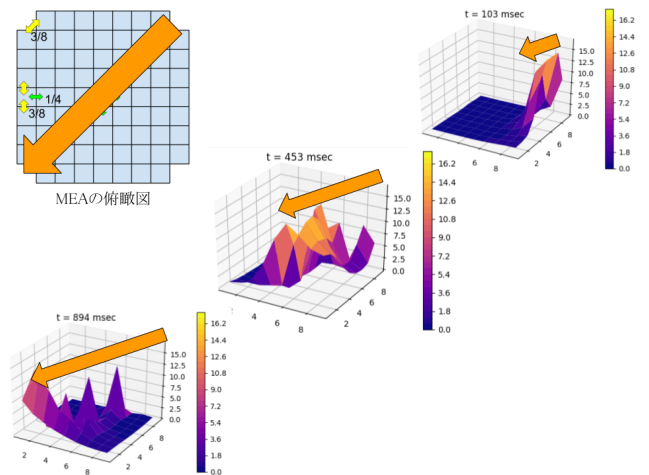


図9 時空間的な伝搬  
Fig. 9 Spatio-temporal propagation

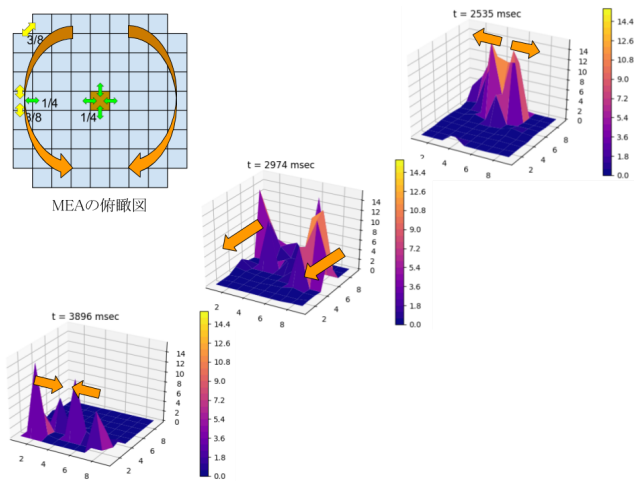


図10 不均一性によって生じたと考えられる伝搬パターン  
Fig. 10 Propagation pattern due to heterogeneity

図9では、空間的に一様に伝搬するパターンを示している。図10では、不均一性を導入した周辺領域を伝搬する解が見られている。

#### 〈4・2〉 考察

図7における一様な伝搬に関しては、振動場理論から導出される振幅方程式の解と整合性が取れることを確認し、さらにMEA上の神経細胞集団で見られる時空間的な伝搬と合致し、実データとの整合性も取れていることが確認できた。また、振動場理論で説明可能な一様伝搬解だけでなく、不均一性を導入したことによる特異解も見られた。

さらに、十分長いタイムスケールで数値計算を行っても過渡的な振る舞いが観測され、これに対して位相モデルへの縮約を行うことでモデルへの理解を深めることができた。

#### 〈4・3〉 まとめ

MEAマルチスケールモデルにおける数値計算で得られた結果を実験データと数理モデルの双方と比較することにより数値計算結果の妥当性を検討した。結果としては、数値計算の結果は実験データと数理モデルの双方と整合性があることが示され、数値計算の結果さらには今回構築したマルチスケールモデルの妥当性を確認することができた。さらに、十分長いタイムスケールで数値計算しても見られた、過渡的な振る舞いに対して位相モデルに縮約することで議論を深めた。

## 5. 結論

微小電極アレイ上の培養神経細胞集団の特性を表す3つの特徴を組み込んだ比較的単純なモデルの挙動をシミュレーション上で確認した。結果としては、in vitroでの実験事実・数理モデルによる解析の双方との整合性が複数のケースで確認できた。十分長いタイムスケールで数値計算を行っても残る過渡的な振る舞いに対して、すでに知られている数理モデルとの対応や位相モデルにおける多数の振動子の結合系モデルでの解析が今後の課題である。

#### 謝辞

本研究の一部は科研費(15H05324と18H04122)の助成を受けて行われた。

#### 参考文献

- (1) Lisman JE : "Bursts as a unit of neuronal information: making unreliable synapses reliable", TINS, Vol.20, No.1 p.38-43 (1997)
- (2) Jimbo Y, Kasai N : "A system for MEA-based multisite stimulation", IEEE Trans Biomed Eng, Vol.50, No.2 pp.241-8 (2003)
- (3) Shoko Iida, Kenta Shimba, and Koji Sakai : "Synchronous firing patterns of induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons depend on the network structure consisting of excitatory and

inhibitory neurons", Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol.501, No.1 pp.152-157 (2018)

- (4) Mongillo G, Barak O, and Tsodyks M : "Synaptic theory of working memory", Science, Vol.319, No.5869 pp.1543-1546 (2008)
- (5) Kenta Shimba, Kiyoshi Kotani and Yasuhiko Jimbo : "棲葉 健太 : 「培養神経回路網における興奮・抑制性ニューロンの割合に依存した同期活動パターン」, 電気学会C部門大会, 神経工学セッション, TC1-6 (2018)