数理解析研究所講究録
第181巻 1973年 68-77

Hodgkin-Huxley 方程式とその周辺

京大理　　山口昌哉

§0 はじめに

神経の興奮伝播の現象をダイナミカルに記述するためには多くの方法が提案されている。この現象に限らず一般に生物学的な非定常の現象を記述して、その現象を説明するためには、数学特に偏微分方程式論はどのような役割りをになうのか？ またその場合、数学の側は独自に現在まで進めてきた偏微分方程式研究の方法そのまま適用することができるのだろうか？ 変えるとすればどのようにその研究の方向を変えなければならないのか？

上のような問いに対いして、今までの偏微分方程式論研究に対する反省を含みながら答えたい。

§1. Metaphor とその例

R. Rosen は生物学的な力学モデルについて、モデルという言葉より広い Metaphor という言葉を提唱している。

それは次の3つの条件をみたすものである。

1°. 提案するべき力学的説明は，物理化学的な意味で組成の全く異なるいくつかの種類の現象を同時に説明するものである。

2°. 説明は global であって，その現象をそのはじめからおわりまで説明するものであること。

3°. その説明の realization として，個々の現象について物理化学的な組立てに基づく説明（モデル）として役立つ。

その最も簡単な例は N. Rashevsky による末梢神経の two factor model および M.A. Turing による形態形成についての model を説明することからはじめよう。

(1) 2 factor element theory.

2つの状態変数 x_1, x_2 の時間変化で定まる系があるとする。それは1つのパラメタ S をふくんで次のようにかけているとする。（x_1 は exitation としてはたらき，x_2 は inhibition としてはたらく）
抽象的な量である。

$$(1)\quad \begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = b_1 S(t) - \lambda_1 x_1 \\ \dfrac{dx_2}{dt} = b_2 S(t) - \lambda_2 x_2 \end{cases} \qquad b_1, b_2, \lambda_1, \lambda_2 > 0$$

ここで，$S(t)$ は外部からあたえられた刺激であるとして，

$$S(t)=S_0 \qquad 0\le t\le T$$

$$S(t)=0 \qquad t>T$$

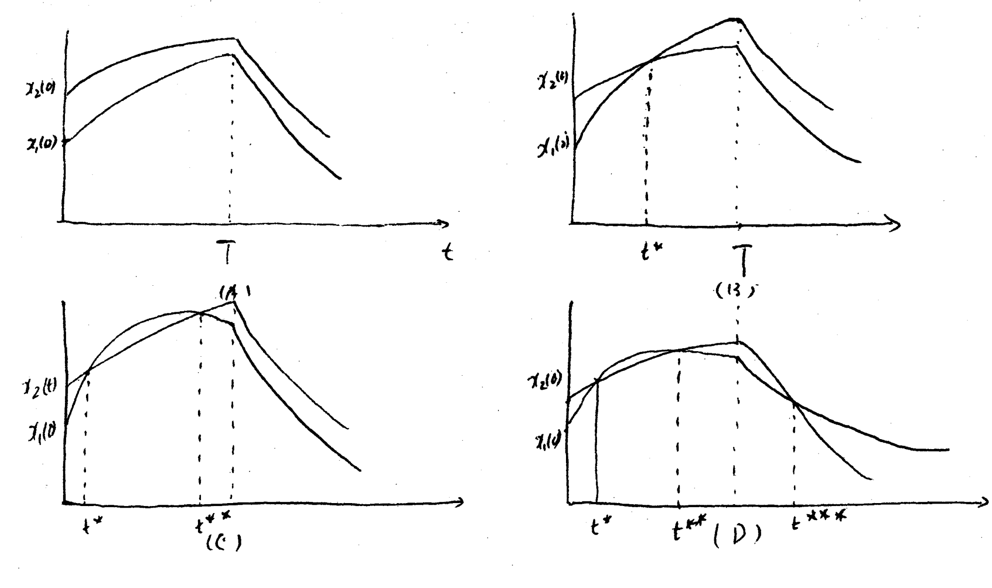
を仮定する。一方 x_1x_2 - 平面上で $x_2\le x_1$ なる領域と $x_2>x_1$ なる領域を区別し、前者の特性函数を $Y(x_1,x_2)$ とする。そして状態変数 (x_1,x_2) が上の領域 $x_2\le x_1$ のとき firing であるといい、(その場合 $Y(x_1,x_2)=1$) 更に下の領域にあるとき not firing とよぶ ($Y(x_1,x_2)=0$)。このYは観測できる量であるとする。

上の微分方程式の解は初期値 $x_1(0), y_1(0)$ に応じて、次のごとく簡単にとける。

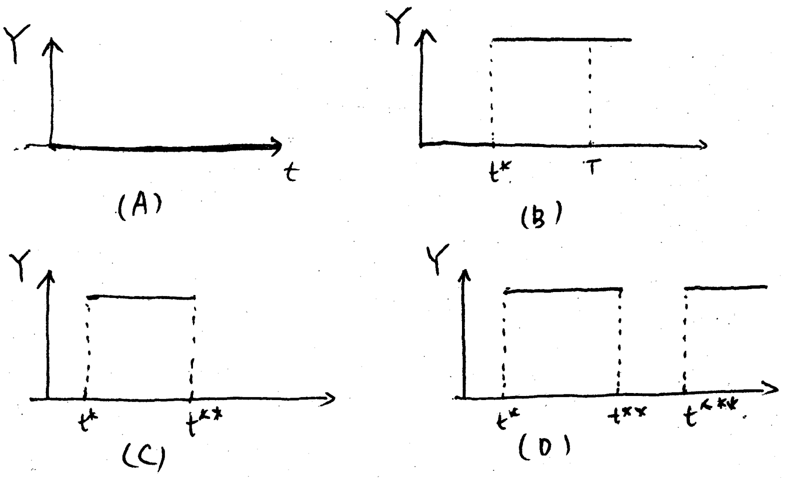
$$(2)\quad \begin{cases} x_1(t)=x_1(0)e^{-\lambda_1 t}+\dfrac{b_1S_0}{\lambda_1}\left(1-e^{-\lambda_1 t}\right) \\[2ex] x_2(t)=x_2(0)e^{-\lambda_2 t}+\dfrac{b_2S_0}{\lambda_2}\left(1-e^{-\lambda_2 t}\right) \end{cases} \qquad 0\le t\le T.$$

なおまた $\quad x_1(t)=x_1(T)e^{-\lambda_1(t-T)},\quad x_2(t)=x_2(T)e^{-\lambda_2(t-T)}$

である。結局次のようないくつかの場合がある。



その他にもあるが、それぞれの様子に応じて、$Y(x_1(t), x_2(t))$ なる t の函数 $Y(t)$ が下の図のようにきまる。



結局、$S(t)$ という、刺激の入力に対して、$Y(t)$ という応答としての函数があらわれる。S_0 がある閾値以下であればいつまでも (A) で発火しない。これらをシリーズにつなげたモデル：

$$
(3)\quad \begin{cases} \dfrac{dx_\nu}{dt} = A_\nu Y(x_{\nu-1}, y_{\nu-1}) - \lambda_{\nu 1} x_\nu \\[2ex] \dfrac{dy_\nu}{dt} = B_\nu Y(x_{\nu-1}, y_{\nu-1}) - \lambda_{\nu 2} y_\nu \end{cases}
$$

$\lambda_{\nu 1}, \lambda_{\nu 2} > 0$　　$\nu = 1, 2, \cdots,$　　ただし $Y(x_0, y_0) = S(t)$

を用いると、$\nu=1$ から次々とシリーズに並べられた 2 factor element が、S_0 が閾値をこえれば、次々と発火してゆくことが記述される。

(d) Turing model

次は x, y がある細胞の形態を記述する2つの量*であり

1つの細胞の状態は，ある種の化学反応として（形態因子）

$$(4)\quad \begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = ax + by + S_1 \\ \dfrac{dy}{dt} = cx + dy + S_2 \end{cases}$$

として記述されるものとしよう，(4)の critical pt を $(\bar{x}, \bar{y})$ としてそれが stable であるとしよう。このようなものが2つ隣接したとき，x，y という物質が濃度勾配に応じて流

$$(5)\quad \begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = ax_1 + by_1 + S_1 + D_1(x_2 - x_1) \\ \dfrac{dy_1}{dt} = cx_1 + dy_1 + S_2 + D_2(y_2 - y_1) \\ \dfrac{dx_2}{dt} = ax_2 + by_2 + S_1 + D_1(x_1 - x_2) \\ \dfrac{dy_2}{dt} = cx_2 + dy_2 + S_2 + D_2(y_1 - y_2) \end{cases}$$

れるとする，とこの4変数の空間では $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{x}, \bar{y})$ という critical pt は D_1，D_2 のとり方によっては不安定な特異点となり，たとえば，$(\bar{x}+\varepsilon_1, \bar{y}+\varepsilon_2, \bar{x}-\varepsilon_1, \bar{y}-\varepsilon_2)$ というような点に2つの細胞の状態 $(\varepsilon_1, \varepsilon_2 > 0)$ がなったとすると，x，y の大きい方への流れがつくられる場合がある。Turing が強調したのはこの点でこのことから，いくつもの細胞（全く同じ）がならんでいても，polarization がおこることを上のことから，説明している。結局 N 個の細胞がならんでいる場合には，隣接する2つと拡散があるものとして

$$(5')\quad \begin{cases} \dfrac{dx_r}{dt} = a x_r + b y_r + S_1 + \mu(x_{r+1} - 2x_r + x_{r-1}) \\ \dfrac{dy_r}{dt} = c x_r + d y_r + S_2 + \nu(y_{r+1} - 2y_r + y_{r-1}) \end{cases}$$

$$r = 1, 2, \cdots, N.$$

という形で、形態形成のモデル metaphor とした。

上の2つをまとめると、(5')には正則変換をほどこせばよい。

$$(6)\quad \begin{cases} \dfrac{du_i}{dt} = \lambda_1 u_i + S_i(u_1, \cdots, u_N, v_1, \cdots, v_N, \alpha_i) \\ \dfrac{dv_i}{dt} = \lambda_2 v_i + T_i(u_1, \cdots, u_N, v_1, \cdots, v_N, \beta_i). \end{cases}$$

$$i = 1, \cdots, N.$$

ここで α_i, β_i はいずれも、入力をあらわすパラメーターとする。

特に、Rashevsky の 2-factor element では

$$S_i = A\gamma(u_{i-1}, v_{i-1}), \quad T_i = B\gamma(u_{i-1}, v_{i-1})$$

であり、Turing では正則変換のために

$$\begin{cases} S_i = \mu[a_{11}(u_{i+1} + u_{i-1} - 2u_i) + a_{12}(v_{i+1} + v_{i-1} - 2v_i) \\ T_i = \nu[a_{21}(u_{i+1} + u_{i-1} - 2u_i) + a_{22}(v_{i+1} + v_{i-1} - 2v_i) \end{cases}$$

とすれば(6)の特殊型であることがわかる。R. Rosen は(6)の形を"一般化された反応拡散系"と称して、一般的な意味で多くの生物学的系をあらわす metaphor の一つであるとしている。

§2. Non linear metaphor 特に B.V.P. model.

上の2つの例で、Turingのものは線型であり、Rashevskyのものも、piece weise linear である。Turing自身もみとめているように、彼のモデルはその経過とともにマイナスの値をx, yがとり得ることは、x, yが何らかの化学的物質の濃度をあらわすとすれば、むじゅんである。といってnon-linearのモデルもつけ加えている。またRashevskyのもので、x, yをobservableな量でおきかえるという方針のもとで、対応するmodelとして、有名なB.V.P modelが提案された。それは次の形である。

$$
(7)\quad \begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = -z + \varepsilon x - \dfrac{\varepsilon x^3}{3} + S(t) \\[2ex] \dfrac{dz}{dt} = kx - bz + A \end{cases}
$$

ここでbとAは正の常数である。$S(t)$については(1)の場合と同じようにとるとすると。S_0の大きさにより（勿論b, k, Aの適当な条件のもとに、）(x, z)の第1象限中の点P_0（これは(7)のcritical ptであるが）それをまわる小さい軌道か、又はうんとP_0をはなれた軌道をうごくかが区別される。それによってfireしないか又はfiringとなるかがきまり、2 factorモデルと同じことがおこる。しかしこの場

合は，もっと realistic で，x は膜電位であり．observable である。しかし z の方は 2 factor element での inhibitory な量に対応する non observable である。これについても element をシリーズにつなげると (3) と同じように，(又は(6))

$$
(8)\quad \begin{cases} \dfrac{dx_i}{dt} = -z_i + \varepsilon x_i - \dfrac{\varepsilon x_i^3}{3} + \dfrac{S}{r}(x_{i+1} - 2x_i + x_{i-1}) \\ \\ \dfrac{dz}{dt} = k x_i - b z_i + A. \end{cases}
$$

$i = 1, 2, \cdots, N.$

又特に $i=0$ については

$$
(8')\quad \begin{cases} \dfrac{dx_0}{dt} = -z_0 + \varepsilon x_0 - \dfrac{\varepsilon x_0^3}{3} + S(t) \\ \\ \dfrac{dz_0}{dt} = k x_0 - b z_0 + A \end{cases}
$$

ただし，capacitance $= 1$ としてみちびいた。

§3 Semi-linear partial differential equation. H-H 方程式.

今までの metaphor で，element を series につなげたものは，それを連続的なものと考えれば，$\Delta x \to 0$ としてすべて次のような形にまとめられる。((3)をのぞいて)

$$
(9)\quad \begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) + d_1 \dfrac{\partial^2 u}{\partial s^2} \\[2ex] \dfrac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) + d_2 \dfrac{\partial^2 v}{\partial s^2} \end{cases}
$$

(5)′に対応するものはTuringが述べている組織の場合の形態形成のmetaphorであり，(8)(8′)では $d_2 = 0$ であつて南雲氏の提唱されたいわゆるNagumo Modelである。しだがつて一般には $d_1 \neq d_2$ が意味があることに注意されたい（Turingもそうである。$d_1 = 0.5$，$d_2 = 4.5$ ととつている）。数学者は(9)のような形のものをsemi linear parabolic systemとよんでいる。componentの数は4つになるが有名なHodgkin－Huxley方程式も(9)の一般化である。

$$
(10)\quad \begin{cases} \dfrac{\partial u_1}{\partial t} = \dfrac{\partial^2 u_1}{\partial s^2} - K_1 u_2^4 (u_1 - K_2) - K_3 u_3^3 u_4 (u_1 - K_4) \\ \qquad\qquad - K_5 (u_1 - K_6) \\[2ex] \dfrac{\partial u_i}{\partial t} = A_i(u_1)(1 - u_i) - B_i(u_1) u_i \\ i = 2, 3, 4 \end{cases}
$$

u_1：膜電位．$K_1 \sim K_6$ 常数で $K_1 > 0$，$K_3 > 0$，$K_5 > 0$
$K_2 > 0 > K_6 > K_4$

これまで述べたことでわかるように，(10)，(9)の項のうち最高階にのみ注目してきたのが従来の数学者の態度であり，

生物学として求められているのは、つねに $t \to \infty$ での解 $u_i(t,x)$ の"形"であり、その場合はむしろ微分のつかない項の方が(というより、微分の項と comparative で)重要なのである。

§4 Discretization. Mimura の方法

今までに述べてきた方程式系 (semi-linear system) は、これを数値的に解いて見ることが意味がある。特に偏微分方程式については、その差分法は安定でなくてはならない。その点については、これらの方程式系は、他の生物学的 metaphor にもあらわれるので、一般的な方法を三村昌泰が開発している。たとえば H-H 方程式は次のように差分化される。ここで $u^{n+1,j} = u((n+1)\Delta t, j\Delta k)$ である。

$$
\begin{aligned}
u_1^{n+1,j} &= \lambda u_1^{n,j+1} + (1-2\lambda) u_1^{n,j} + \lambda u_1^{n,j-1} \\
&\quad - \Delta t f_1(u_1^{n,j}, u_2^{n,j}, u_3^{n,j}, u_4^{n,j}) \\
&\quad - \Delta t \{ K_1^{4} (u_2^{n,j})^4 + K_3 (u_3^{n,j})^3 u_4^{n,j} + K_5 \} (u_1^{n+1,j} - u_1^{n,j})
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
u_i^{n+1,j} &= u_i^{n,j} + \Delta t f_i(u_1^{n,j}, u_2^{n,j}, u_3^{n,j}, u_4^{n,j}) - \Delta t (A_i(u_1^{n,j}) + B_i(u_1^{n,j})) \\
&\qquad \times (u_i^{n+1,j} - u_i^{n,j}).
\end{aligned}
$$

$i = 2, 3, 4.$

$K_4 \le u_1^0 \le K_2$, $0 \le u_i^0 \le 1$ がこの差分法で保存される。

三村, 山口昌彦. On a Certain Difference scheme for some semi-linear diffusion system. Proc. Jap. Acad. Vol 47. No. 4. 1941.