

# 動的反応の最適化による *C. elegans* の神経回路の推定

## Numerical Estimation of Configuration in the Nematode Nervous System

植田 毅<sup>1)</sup>、吉田真悟<sup>2)</sup>

Tsuyoshi UETA and Shingo YOSHIDA

- 1) 千葉大学総合メディア基盤センター (〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町1-33, E-mail: ueta@faculty.chiba-u.jp)  
 2) 千葉大学大学院自然科学研究科 (〒263-8522 千葉市稲毛区弥生町1-33)

The connectivity of the nervous system producing forward and backward locomotion of the nematode *C. elegans* has been well described. The signs or polarities of the synapses, excitatory or inhibitory, however, are not clear. The purpose of the present paper is to estimating the configuration of the nerve-network. The ion current model employed by Wicks *et al.* can investigate the dynamic response property of a nematode to stimuli. We have estimated the configuration of the network using the model of Wicks *et al.* by additionally considering the response of normal nematodes to touch stimuli and response time, that is, time delay of the response to a tap stimulus, and besides the characteristic is defined for every synaptic connection.

**Key Words:** *C. elegans*, Ionic Current Model, Nervous Network System, Genetic Algorithm, Dynamic Response

### 1. はじめに

線虫 *C. elegans* は土壌線虫の一種であり、その雌雄同体についてはニューロンの結合様式がほぼ完全に知られるようになってきている。ここで、結合様式とは化学シナプスや電気シナプスがどのニューロンからどのニューロンへ何本つながっているかを意味する。化学シナプス結合が引き起こすシナプス後膜の電位変化には、興奮性と抑制性があるが、個々のシナプス結合がそのどちらに属するかは解っていない。線虫の刺激に対する動的反応特性を調べるには、Hodgkin と Huxley が定式化したイオン電流モデルが用いられている<sup>(1)</sup>。しかし、線虫にはナトリウムイオンチャネルがないことが解っており、Hodgkin-Huxley モデルをそのまま用いることはできない。また、*C. elegans* のシナプスの特性を決定づける計測はまだなされていない。そこで、Wicks ら<sup>(2)</sup> は *C. elegans* と良く似た膜特性を持っていると考えられている回虫の運動ニューロンからの計測データ<sup>(3)</sup> を基にシナプスモデルを構築し、シナプスの結合特性（興奮性、抑制性）を推定している。この研究では細胞の電位変化の時間経過は考慮に入れず、その積分値を基にネットワークの性質を評価している。また、シナプスの性質をネットワーク毎ではなく細胞毎に与えている。これは同一の神経細胞からでているシナプス結合には同一の化学伝達物質が使われているという Dale の法則

<sup>(4)</sup> に基づくが、最近では同一の伝達物質がシナプス後ニューロンの受容体によって興奮性に働く場合と、抑制性に働く場合があることが発見されている<sup>(5)</sup>。

本研究では、Wicks らのモデルを、シナプス結合毎に拡張し、線虫の前進後退運動に関わる個々のシナプス結合が興奮性、抑制性のどちらに属するのかを推定する。

### 2. モデル

#### 2.1. モデルに含まれるニューロン

*C. elegans* の刺激-応答に関係する神経回路に含まれるニューロンとして Wicks らによるものを考える (Fig.1)。すなわち、感覚ニューロンとして ALM, AVM, PLM, PVD, 介在ニューロンとして AVA, PVC, AVD, AVB である。運動ニューロンは介在ニューロンとの電気シナプスにより発火していると考えられるからモデルに含めない。

#### 2.2. イオン電流モデル

個々のニューロンの電位  $V$  は支配方程式

$$C \frac{dV}{dt} = \frac{1}{R} (V_{LEAK} - V) + \sum I_{SYN} + I_{EXT} \quad (1)$$

に従う。ここで、 $C$  は細胞の膜全体の膜静電容量、 $R$  は漏れ抵抗、 $V_{LEAK}$  は漏れ電位、 $I_{SYN}$  はシナプス入力、 $I_{EXT}$  は外部からの注入電流を表す。漏れ電位  $V_{LEAK}$  は  $-35$  mV であり、個々のニューロン（細胞）の  $C$ ,  $R$  の値は文献 2 の table 2 に示される通りである。式 (1) の右辺の和はその細

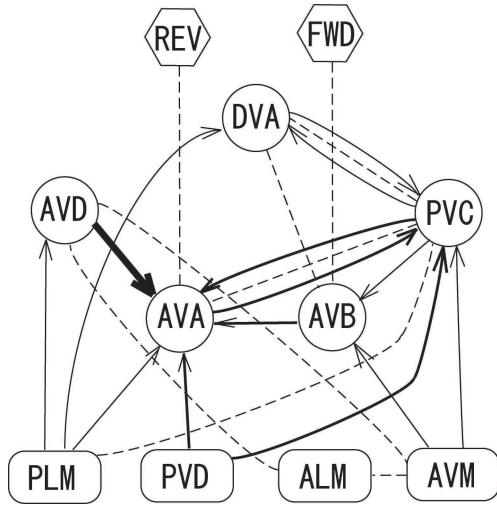


Fig. 1 Modeled neural network producing forward and backward locomotion of the nematode *C. elegans*. The circuit consists of seven sensory neurons (roundish squares), nine interneurons (circles) and two motorneuron pools (hexagons). All cells represent bilateral classes of cells except AVM and DVA, which are single cells. Chemical connections are indicated by arrows whose thickness is proportional to the number of synaptic contacts. Gap junctions are shown by dotted lines. FWD and REV are motorneuron pools producing forward and backward locomotion, respectively. AVA and AVB are connected with REV and FWD by gap junctions, respectively.

胞に結合している化学シナプス全てについてとる。

### 2.3. 電気シナプス

電気シナプスはオームの抵抗によってモデル化される。細胞  $i$  から細胞  $j$  に流れ込む電流は

$$\hat{I}_{ij} = \hat{\omega}_{ij} \hat{g}_{ij} (V_j - V_i) \quad (2)$$

と定義される。ここで、 $\hat{g}_{ij}$  は電気シナプスのコンダクタンス、 $\hat{\omega}_{ij}$  は  $j$  から  $i$  への電気シナプス結合の強さである。

### 2.4. 化学シナプス

チャネルの影響によるシナプス後ニューロンへの電流は

$$I = g(t)(E_{SYN} - V_{POST}) \quad (3)$$

と表される。ここで、 $g(t)$  はシナプス後膜のコンダクタンスである。これは、シナプス前ニューロンの電位によって開閉する。 $E_{SYN}$  はシナプスコンダクタンスの反転電位で、興奮性シナプスの場合は  $0$  mV、抑制性の場合は  $-45$  mV とする。本研究ではこれが結合毎に異なるものとする。 $I_{ij}$  はニューロン  $i$  に  $j$  からシナプスによって流れる電流、 $\omega_{ij}$  はニューロン  $j$  への  $i$  からのシナプス結合の強さである。

### 2.5. 化学シナプスのコンダクタンス

*C. elegans* のシナプスの特性を決定付ける直接的な計測は未だなされていない。Wicks らは *C. elegans* のシナプスの活性化と伝達は回虫<sup>(3)</sup>と同様であると考え、平衡電位  $V_{EQ}$  に

対称なシグモイド型の定常状態のシナプス後膜コンダクタンス  $g_{\infty}(V)$  を用いた。本研究では  $V_{SHIFT}$  によってコンダクタンスが対称のシグモイド型ではないものも考慮し、定常状態のシナプス後膜コンダクタンスを

$$g_{\infty}(V_{PRE}) = \frac{\bar{g}}{1 + e^{K \left( \frac{V_{PRE} - V_{EQ} + V_{SHIFT}}{V_{RANGE}} \right)}} \quad (4)$$

と定義した。 $V_{SHIFT}$  については後述する。ここで、 $\bar{g}$  はシナプスの最大シナプス後膜コンダクタンスである。 $V_{EQ}$  は平衡状態でのシナプス前電位である。また、 $V_{RANGE}$  はシナプスが活性化した時にとるシナプス前電位の値域幅である。因子  $K$  は Wicks らに従い

$$K = 2 \ln \left( \frac{0.1}{0.9} \right) = -4.3944 \quad (5)$$

とし、 $V_{RANGE}$  の範囲でシナプス前電位が変動する時、コンダクタンスが  $10$  から  $90\%$  の範囲で変動するようにしている。

### 2.6. スケールされた支配方程式

感覚ニューロンへの刺激に相当する細胞  $i$  への外部電流を  $I_i$  とする。 $R_i$ ,  $C_i$  をそれぞれ ALM の漏れ抵抗、膜静電容量として、

$$R_i = R_l \tilde{R}_i, \quad C_i = C_l \tilde{C}_i \quad (6)$$

により、細胞  $i$  の無次元化された漏れ抵抗  $\tilde{R}_i$  と膜静電容量  $\tilde{C}_i$  を定義する。また、抑制性のシナプス結合の反転電位  $E_{inhibit}$  を用いて、

$$V_i = -E_{inhibit} \tilde{V}_i, \quad E_{ij} = -E_{inhibit} \tilde{E}_{ij}, \quad (7)$$

$$t = R_l C_l \tilde{t}, \quad \tau_{ij} = R_l C_l \tilde{\tau}_{ij}, \quad (8)$$

$$g_{ij} = \bar{g} \tilde{g}_{ij}, \quad (9)$$

$$\alpha_{ij} = R_l \omega_{ij} \bar{g}, \quad \beta_{ij} = R_l \hat{\omega}_{ij} \hat{g} \quad (10)$$

のように、無次元量  $\tilde{V}$ ,  $\tilde{E}$ ,  $\tilde{t}$ ,  $\tilde{\tau}_{ij}$ ,  $\tilde{g}$ ,  $\alpha_{ij}$ ,  $\beta_{ij}$  を導入する。このとき、無次元化した支配方程式は

$$\tilde{R}_i \tilde{C}_i \frac{d\tilde{V}_i}{dt} = \tilde{V}_{leak} - \tilde{V}_i + \tilde{R}_i \sum \{ \alpha_{ij} (\tilde{E}_{ij} - \tilde{V}_i) + \beta_{ij} (\tilde{V}_j - \tilde{V}_i) \} + \tilde{I}_i, \quad (11)$$

$$\frac{d\tilde{g}_{ij}}{d\tilde{t}} = \frac{\tilde{g}_{\infty ij}(\tilde{V}_j) - \tilde{g}_{ij}}{\tilde{\tau}_{ij}}, \quad (12)$$

$$g_{\infty ij}(V_j) = \frac{1}{1 + e^{K_{ij} \left( \frac{\tilde{V}_j - \tilde{V}_{EQ, j} + \tilde{V}_{SHIFT}}{V_{RANGE, ij}} \right)}} \quad (13)$$

と書ける。最適化するパラメータは、 $\tilde{E}_{ij}$ ,  $\alpha_{ij}$ ,  $\beta_{ij}$ ,  $\tilde{\tau}_{ij}$  であり、 $\tilde{E}_{ij}$ ,  $\alpha_{ij}$ ,  $\tilde{\tau}_{ij}$  が  $14$  個、 $\beta_{ij}$  が  $7$  個あるため総数  $49$  次元の最適化問題となる。 $\tilde{E}_{ij}$  は  $\alpha_{ij}$  の符号に含めて最適化を行い、 $\tilde{E}_{ij} = 0$  の時、 $\alpha_{ij}$  の符号は正で、 $\tilde{E}_{ij} = -1$  の時、 $\alpha_{ij}$  の符号は負になる。

### 2.7. 刺激の与え方

このモデルでは神経系に対する刺激は感覚ニューロン  $i$  への刺激電流  $\tilde{I}_i$  (式 (11) 右辺の最後の項) で与えられる。頭部、尾部タッチ刺激ではそれぞれ感覚ニューロン ALM と AVM, PLM へ刺激電流が与えられる。タップ刺激では感覚ニューロ

ン ALM, AVM, PLM 全てに刺激電流を与える。感覚ニューロンへの刺激は、一定の強さ ( $I_0$ ) の刺激が刺激開始時刻  $\tau_b$  から一定時間 ( $\tau_c$ ) 継続されるものとして、刺激電流は

$$I_{stim}(\tilde{t}) = I_0\theta(\tilde{t} - \tau_b)(1 - \theta(\tilde{t} - \tau_b - \tau_c)) \quad (14)$$

で与える。ここで、 $\theta(t)$  は単位階段関数である。シミュレーションにおいては刺激の強さ  $I_0$  および刺激の継続時間  $\tau_c$  をさまざまに変化させて計算を試みているが、本論文に示す計算では  $I_0 = 2.0$ ,  $\tau_b = 0.5$ ,  $\tau_c = 4.0$  とした。

### 3. 評価関数

タッチ刺激, タップ刺激に対する線虫の反応を評価する。タップ刺激については Wicks らは、正常な線虫のタップ刺激に対する反応と、細胞を破壊された線虫の反応を用いて、破壊実験を実現の結果を再現出来るよう最適化した。しかし、細胞の破壊実験における細胞の破壊状況は線虫が小さいため確率的なものになる。そのため、細胞の破壊実験に対する線虫の反応は、正常な線虫のタッチ刺激, タップ刺激に対する反応に比べると信頼性が低い。そこで、本研究では破壊実験の評価の代わりに、新にタップ刺激後の線虫の応答時間も評価に加える。

細胞の発火は、AVA もしくは AVB の電圧の平衡状態からの変化分の積分値によって評価する。積分は刺激を与え始める時刻から、数値計算を行った時間内で最後の変曲点を与える時刻まで行う。

#### 3.1. タッチ, タップ刺激に対する反応の評価関数

線虫へのタッチ, タップ刺激に対する反応の評価関数は

$$F_{res} = \left(1 - \tanh\left(K_{res} \frac{\int V_{tar} dt}{\int I_{stim} dt}\right)\right) \quad (15)$$

と定義した。ここで、 $V_{tar}$  は特定の刺激において、実験により発火が観察されている細胞の電圧の平衡状態からの変化分、もしくは、頭部, 尾部を入れ替えた刺激によって発火が観察されている細胞の電圧の平衡状態からの変化分の符号を反転したものである。 $I_{stim}$  は式 (14) で定義した刺激電流である。 $K_{res}$  は電圧の変動に対する評価関数への影響の大きさを決めるパラメータである。望ましい反応が見られた時、 $F_{res}$  は小さくなる。

頭部タッチ刺激の場合、後退を引き起こす運動ニューロン AVA の電位を  $V_{tar}$  とした項と、前進を引き起こす AVB の電位を反転したものを  $V_{tar}$  とした項ができる。尾部タッチ刺激の場合はその逆となる。タップ刺激の場合は後退を引き起こす AVA のみを評価し  $V_{tar}$  とする。

#### 3.2. タップ反応への応答時間の評価関数

本研究ではタップ刺激に対する応答時間を最適化に加える。生垣らの実験<sup>(6,7)</sup>によると線虫はタップ刺激後 0.75 秒ほどたってから反応する。介在ニューロンである AVA の発火から、運動ニューロン, 筋肉細胞へ信号が伝達するのにかかる時間を考慮し、刺激終了後から 0.5 秒後に AVA の電位がピークの 1/2 になるように最適化した。

タップ刺激に対する応答時間の評価関数は次のように定義した。

$$F_{restime} = \left(1 - \frac{T_{model}}{T_{emp}}\right)^2 \quad (16)$$

$T_{model}$  は線虫が反応し始める時間 (応答時間) であり, AVA の電圧の平衡状態からの変化分が最大値の 1/2 になる時間と定義した。 $T_{emp}$  は実験において線虫が反応する時間である。

#### 3.3. その他の評価

式 (11) ~ (13) を数値的に解いた時間範囲で各細胞の電位の振動が止まらない場合がある。実際の線虫では刺激を加えた後、運動が終わらなくなるということはない。本研究では、電位の時間変化の変曲点のうち傾きが (電圧の平衡状態からの変化分のピーク)/(シミュレーション終了の時間 - 電圧がピークになる時間) を越える最後のものの時刻が、シミュレーション時間の 80% より大きい場合、不適であるとみなした。この評価関数

$$F_{os} = \begin{cases} 0 & \text{適切な場合} \\ 1 & \text{不適な場合} \end{cases} \quad (17)$$

を定義する。

#### 3.4. 全評価関数

全評価関数は、各評価関数の加重和により

$$F = w_{res} \sum F_{res} + w_{restim} F_{restim} + w_{os} F_{os} \quad (18)$$

と定義する。右辺第 1 項の  $\sum F_{res}$  は

- 頭部刺激に対する AVA の評価
- 頭部刺激に対する AVB の評価
- 尾部刺激に対する AVA の評価
- 尾部刺激に対する AVB の評価
- タップ刺激に対する AVA の評価

の 5 項の和である。

$w_{res}$ ,  $w_{restim}$ ,  $w_{os}$  はそれぞれ  $F_{res}$ ,  $F_{restim}$ ,  $F_{os}$  の重みである。 $w_{os}$  は常に  $w_{res}$ ,  $w_{restim}$  に比べて非常に大きく、 $w_{os} = 100$  と設定した。

#### 4. 遺伝アルゴリズムによる最適化

最適化するパラメータは、 $\tilde{E}_{ij}$ ,  $\alpha_{ij}$ ,  $\beta_{ij}$ ,  $\tilde{\tau}_{ij}$  である。反転電位  $\tilde{E}_{ij}$  はシナプス結合が興奮性か抑制性かを決定しており、 $\alpha_{ij}$  とまとめて扱う。 $\alpha_{ij}$  は興奮性のときに正、抑制性のときに負とする。 $|\alpha_{ij}|$  の最小値を 0, 最大値  $\alpha_{max}$  を 100 ~ 200 と変化させた。 $\beta_{ij}$  の最大値  $\beta_{max}$  は 150 ~ 200,  $\tilde{\tau}_{ij}$  の最大値は 2 ~ 10 程度, 最小値は 0.1 とした。適応度は評価関数 (18) の逆数

$$f_{fit} = \frac{1}{F} \quad (19)$$

で定義される。

文献 2, 6 では、シナプス結合が興奮性か抑制性かのみを考慮しているため、全ての結合の組合せについて計算するこ

	$\tilde{C}_m$	$\tilde{R}_m$
ALM	1.0	1.0
PLM	1.0	1.0
AVM	1.5	0.5494
PVD	0.7	1.7582
PVC	0.7	1.7582
AVA	0.7	1.648
AVB	0.7	1.538
AVD	0.7	1.538
DVA	0.7	1.658

Table 1 Values of  $\tilde{C}_i$  and  $\tilde{R}_i$  of each neuron.

	Value
$\tilde{V}_{leak}$	-0.729
$\tilde{E}$ (EPSP)	0.0
$\tilde{E}$ (IPSP)	-1.0
$V_{Range}$	0.72 or 0.36
$V_{SHIFT}$	0.0 or 0.1
$\tilde{\tau}$	2 ~ 20
刺激の持続時間	4.0

Table 2 Values of parameters common to all neurons.

とで最適解を求めることが可能だった。他方、本研究では結合の強さ、コンダクタンスの時定数も最適化を行うので、全ての組合せから最適解を求めることは不可能である。

本研究では、ランダムにパラメータを振った 1000 ~ 10000 個の個体の中から 100 個の適応度の高い個体を取り出し初期サンプルとし、遺伝的アルゴリズム (8) により最適化を行った。

文献 2, 9, 10 では、シナプス結合の強さに実験値を用いてシナプス結合の本数に比例するものとしているが、結合の強さは細胞の形やシナプス結合の面積や形などに依存し、必ずしも比例するとは言えない。結合の強さを含めて、最適化すれば、結合が強い必要がある部分は必ず強い結合として得られる。これにより、結合の強さと、実際の結合本数との比較が行える。

## 5. パラメーター値

平衡電位でのコンダクタンスの値を変化させるため、シグモイド型の関数を平衡移動するパラメータ  $V_{SHIFT}$  を導入し、この値を -1.0 と 0.0 としてシミュレーションを行った。  $V_{SHIFT} = -1.0$  の時ネットワークは川村らによる McCulloch-Pitts ニューロンモデルに近いものとなる。電圧に対するコンダクタンスの時間変化の幅を決める  $V_{RANGE}$  については、  $\tilde{V}_{RANGE} = 35$  mV から得られた 0.72 と、その半分当たる 0.36 を用いてシミュレーションを行った。シミュレーションに用いた各ニューロンの  $\tilde{C}_i$ ,  $\tilde{R}_i$  の値を Table 1 に、全ニューロン共通のパラメータ値を Table 2 に示す。

## 6. 結果

さまざまなパラメータについて、多数の初期条件から試行を行い、統計的にニューロンの結合特性を推定する。

1つの初期条件からの最適化の結果は、得られた各ニューロン間の  $\alpha_{ij}$ ,  $\beta_{ij}$  の値を表に示す。行がシナプス後ニューロンを表し、列がシナプス前ニューロンを表している。結合のない部分は“-”で表す。

タッチ、タップ刺激応答に応答時間の評価に加えた影響を見るために、その重みを大きくした計算例を見る。パラメータを

$\alpha_{ij}$ (化学シナプス)									
	ALM	PLM	AVM	PVD	PVC	AVA	AVB	AVD	DVA
ALM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AVM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	-	-	-111	25	-	-15	-	-	-33
AVA	-	-23	-	65	74	-	-137	103	-
AVB	-	-	-45	-	43	-	-	-	-
AVD	-	-109	-	-	115	-	-	-	-
DVA	-	67	-	-	71	-	-	-	-

$\beta_{ij}$ (電気シナプス)									
	ALM	PLM	AVM	PVD	PVC	AVA	AVB	AVD	DVA
ALM	-	-	55	-	-	-	-	9	-
PLM	-	-	-	-	46	-	-	-	-
AVM	55	-	-	-	-	-	-	11	-
PVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	-	46	-	-	-	16	-	-	23
AVA	-	-	-	-	16	-	-	-	-
AVB	-	-	-	-	-	-	-	-	3
AVD	9	-	11	-	-	-	-	-	-
DVA	-	-	-	-	23	-	3	-	-

Table 3 Values of  $\alpha_{ij}$ 's and  $\beta_{ij}$ 's optimized by the touch, the tap stimulus response, and the response time (sample 1), namely ( $w_{res} = 1$ ,  $w_{abl} = 0$ ,  $w_{restim} = 5$ ).  $V_{RANGE} = 0.35$ ,  $V_{SHIFT} = 0.1$ ,  $\alpha_{max} = 150$ ,  $\beta_{max} = 150$ ,  $\tau = 0.1 \sim 4.0$ .

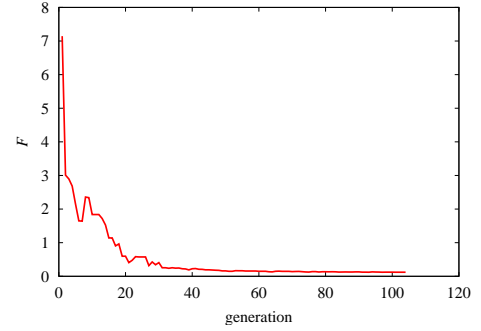


Fig. 2 Generation evolution of the fitness function  $F$  for the case of table 3.

$w_{res} = 1$ ,  $w_{abl} = 0$ ,  $w_{restim} = 5$ ,  $\alpha_{max} = 150$ ,  $\beta_{max} = 150$ ,  $\tau = 0.1 \sim 4.0$ ,  $V_{RANGE} = 0.35$ ,  $V_{SHIFT} = 0.1$  とした場合の特徴的な 2つの結果を Table 3 と Table 4 に示す。統計的に主流な解の例が Table 3 であり、これは Dale の法則に反している。他方、Table 4 は例が少ない、Dale の法則を満たす解である。Table 3 の場合の評価関数の収束のようすを Fig. 2 に示す。

**PVC→AVA** タッチ、タップ刺激に応答時間の評価を加えることで、最も差の生じる結合は PVC→AVA である。応答時間を評価しないとき PVC→AVA は抑制性であった。これは線虫が前進する AVB 発火時に、後退を司る AVA は抑制されている方が望ましいからと解釈できる。しかし、応答時間の評価を加えることにより、刺激に対する線虫の反応が遅れることを要求されると PVC→AVA は興奮性になる。タップや頭部タッチ刺激があったとき、PVC は AVM からの抑制性の結合により抑制される。PVC→AVA が興奮性であるとすると PVC の抑制は AVA の発火に不利になる。この効果により AVD の発火による AVA の発火が妨げられるのである。

$\alpha_{ij}$ (化学シナプス)									
	ALM	PLM	AVM	PVD	PVC	AVA	AVB	AVD	DVA
ALM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AVM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	-	-	-116	103	-	-72	-	-	-33
AVA	-	-112	-	139	132	-	-82	71	-
AVB	-	-	-52	-	125	-	-	-	-
AVD	-	-115	-	-	69	-	-	-	-
DVA	-	-62	-	-	-37	-	-	-	-

$\alpha_{ij}$ (電気シナプス)									
	ALM	PLM	AVM	PVD	PVC	AVA	AVB	AVD	DVA
ALM	-	-	99	-	-	-	-	45	-
PLM	-	-	-	-	45	-	-	-	-
AVM	99	-	-	-	-	-	-	8	-
PVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	-	45	-	-	-	27	-	-	49
AVA	-	-	-	-	27	-	-	-	-
AVB	-	-	-	-	-	-	-	-	71
AVD	45	-	8	-	-	-	-	-	-
DVA	-	-	-	-	49	-	71	-	-

Table 4 Values of  $\alpha_{ij}$ 's and  $\beta_{ij}$ 's optimized by the touch, the tap stimulus response, and the response time (sample 2), namely ( $w_{res} = 1, w_{abl} = 0, w_{restim} = 5$ ).  $V_{RANGE} = 0.35, V_{SHIFT} = 0.1, \alpha_{max} = 150, \beta_{max} = 150, \tau = 0.1 \sim 4.0$ .

**PLM→AVA PVC→AVA** の次に大きな差を生じる結合は PLM→AVA である。応答時間を評価しないとき、この結合は興奮性にも抑制性にも変動していた。尾部タッチ刺激では PLM が抑制性に働くとき、AVA を抑制し後退をさせない効果があり都合が良い。しかし、タップ刺激ではこの効果により入力刺激に対して即時には後退し難くなるため抑制性であることは望ましくない。この2つの効果の拮抗により PLM→AVA は、興奮性にも抑制性にもならなかったと考えられる。しかし、応答時間を評価し、タップ刺激に対しゆっくりとした線虫の反応が要求されるとき、PLM→AVA は抑制性でなければならなくなる。この結合が抑制性であることにより、タップ刺激中に PLM の発火により AVA は抑制される効果が生じる。しかし、刺激を終え PLM の発火が終わると AVA の抑制が解かれる AVA は発火する。この効果が AVA の遅い発火に重要な役割を果たしている。

**AVA→PVC** 応答時間を評価する最適化では AVA→PVC が抑制性になる可能性が高いことについて触れておく。この結合は PVC→AVA の結合による PVC から AVA の入力に対するフィードバックになっている。応答時間を評価すると PVC→AVA が興奮性となるから、もし、AVA→PVC が興奮性であるとすると、正のフィードバックをかけていることになり、PVC の発火に対して AVA は大きく反応することになる。しかし、このことは PVC→AVB が興奮性であることが確定的であることからすると、前進にかかわる介在ニューロン AVA と後退に関わる介在ニューロン AVB を同時に発火させていることになり都合が悪い。したがって、この AVA→PVC の結合は抑制性である可能性が高いと考えられる。Wicks らは PVC を興奮性としながらも AVA の符号を不明としている。これは、本研究が AVA と AVB の電位が正か負であることを評価しているのに対し、Wicks らは電位の差を評価して

$\alpha_{ij}$ (化学シナプス)									
	ALM	PLM	AVM	PVD	PVC	AVA	AVB	AVD	DVA
ALM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AVM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	-	-	-117	90	-	-125	-	-	45
AVA	-	-111	-	-39	19	-	-133	116	-
AVB	-	-	-143	-	111	-	-	-	-
AVD	-	1	-	-	-1	-	-	-	-
DVA	-	23	-	-	7	-	-	-	-

$\alpha_{ij}$ (電気シナプス)									
	ALM	PLM	AVM	PVD	PVC	AVA	AVB	AVD	DVA
ALM	-	-	77	-	-	-	-	123	-
PLM	-	-	-	-	19	-	-	-	-
AVM	77	-	-	-	-	-	-	102	-
PVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	-	19	-	-	-	5	-	-	54
AVA	-	-	-	-	5	-	-	-	-
AVB	-	-	-	-	-	-	-	-	121
AVD	123	-	102	-	-	-	-	-	-
DVA	-	-	-	-	54	-	121	-	-

Table 5 Values of  $\alpha_{ij}$ 's and  $\beta_{ij}$ 's optimized by the touch, the tap stimulus response, and the response time (Example 3), namely ( $w_{res} = 1, w_{abl} = 0, w_{restim} = 1$ ).  $V_{RANGE} = 0.72, V_{SHIFT} = 0.0, \alpha_{max} = 150, \beta_{max} = 150, \tau = 0.1 \sim 4.0$ .

いるため AVA の尾部刺激に対して電位が正だとしても問題にならなかったのが原因ではないかと考えられる。

Table 5 はタッチ、タップ刺激応答の評価と応答時間の評価の重みを対等にした  $w_{res} = 1, w_{abl} = 0, w_{restim} = 1, \alpha_{max} = 150, \beta_{max} = 150, \tau = 0.1 \sim 4.0, V_{RANGE} = 0.72, V_{SHIFT} = 0.0$  の場合の計算例である。

Table 5 のネットワークでのタップ刺激に対する AVA, AVB の反応を頭部タッチ刺激の場合と合わせ Fig.3 に示す。また、比較のために応答時間を評価せずにタッチ、タップ刺激のみで最適化した場合の AVA, AVB の反応を Fig.4 に示す。図にはそれぞれ AVA と AVB の電位変化を示している。Fig.3, Fig.4 の比較により、確かに応答時間による評価を導入することにより反応が遅くなっていることがわかる。このネットワークでは PVC→AVB が興奮性であること、PLM→AVA が強い抑制性であることが効いている。また、PVC→AVB が興奮性であることに対応し AVA→AVB は抑制性になっていることが分かる。

## 7. むすび

本研究では従来行われていたタッチ、タップ刺激に対する線虫の応答に加え、タップ刺激に対する応答時間を評価対象に加えた。そして、Wicks らの用いたイオン電流モデルによってシミュレーションを行い、線虫の動的な反応に基づいて神経ネットワークの解析を行い、シナプス結合が興奮性か抑制性かを推定した。また、Wicks らは Dale の法則にもとづき、細胞毎に興奮性か抑制性かを決定していたが、本研究ではシナプス結合毎にそれを行った。

タッチ、タップ刺激および応答時間により最適化したシナプスの性質の推定結果を Table 6 に示す。PVD からの結合は未定となっているが、これは PVD からの入力をほとんど

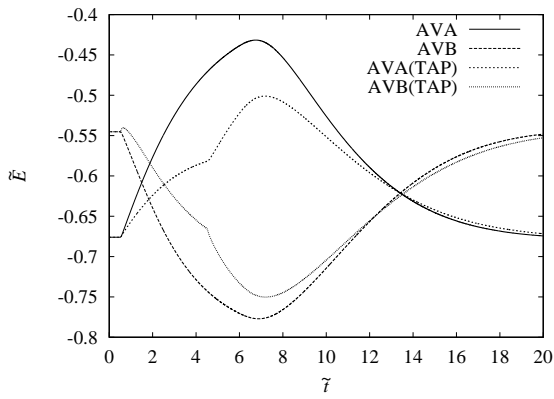


Fig. 3 Time evolution of the potentials of AVA and AVB in the network of Table 5. AVA(TAP) and AVB(TAP) are for a tap stimulus, and AVA, AVB for a head touch stimulus.

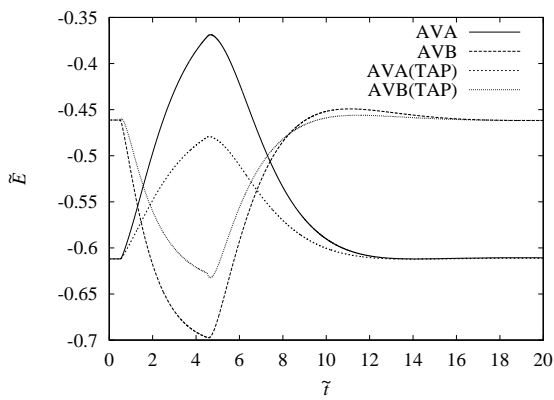


Fig. 4 Time evolution of the potentials of AVA and AVB in the network optimized with  $w_{restim} = 0$ . AVA(TAP) and AVB(TAP) are for a tap stimulus, and AVA, AVB for a head touch stimulus.

行っていないためである。また、DVA に関するシナプス結合については推定できなかった。このネットワークにおける DVA の存在意義はあまり明確でない。DVA に関するネットワークは PLM→PVC や PVC→DVA によって代用でき、本研究の範囲では必要性がないと言える。PLM→DVA は興奮性と推定したが、この部分は Dale の法則を破っている。本研究により確率的で信頼を置きにくい細胞の破壊実験を評価しなくとも、タッチ、タップ刺激と応答時間をもってネットワークが推定できることが解った。タッチ、タップ刺激応答のみによる推定と応答時間を含めた推定では PVC→AVA がまったく逆になることは興味深い。後退運動を引き起こす介在ニューロン AVA からのシナプス結合 AVA→PVC については、Wicks らは不明としていたが、本研究では抑制性と推定できた。

#### 謝辞

文献などを提供頂き、様々な面から議論頂いた慶應義塾大学理工学部 川村 清名誉教授に心より感謝いたします。国立国際医療センター 尾又一実 博士から頂いた文献、議論が本研

化学シナプス									
	ALM	PLM	AVM	PVD	PVC	AVA	AVB	AVD	DVA
ALM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PLM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AVM	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVC	-	-	抑制	未定	-	抑制	-	-	未定
AVA	-	抑制	-	未定	興奮	-	抑制	興奮	-
AVB	-	-	抑制	-	興奮	-	-	-	-
AVD	-	抑制	-	-	興奮	-	-	-	-
DVA	-	興奮	-	-	未定	-	-	-	-

Table 6 Characteristics of synaptic connections predicted by the optimization by the touch, the tap stimulus response and the response time to a tap stimulus.

究につながりました。感謝の意を表します。

#### 参考文献

- (1) 白井支朗編：脳・神経システムの数理モデル—視覚系を中心に—，共立出版 (1997)。
- (2) Stephen R. Wicks, Chris J. Roehrig and Catharine H. Rankin：A dynamic network simulation of the nematode tap withdrawal circuit: predictions concerning synaptic function using behavioral criteria, *J. Neurosci.*, **16** (1996), pp. 4017–4031.
- (3) Ralph E. Davis, Antony O. W. Stretton：Signaling properties of ascaris motorneurons: graded active responses, graded synaptic transmission, and tonic transmitter release, *J. Neurosci.*, **9** (1989), pp. 415–425.
- (4) H. H. Dale, W. Feldberg and M. Vogt：Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings, *J. Physiol.*, **86** (1936), pp. 353–380.
- (5) 竹内昭博：新生理学，日本医事新報社 (2003)。
- (6) 川村ら：複雑系物理モデルによる生命情報システムの研究，第 2 巻 (1999)，慶應義塾大学理工学部未来開拓学術研究プロジェクト編。
- (7) K. Oshio, S. Morita, Y. Osana and K. Oka：Technical Report, CCEP, Keio Future No.1 (1998)。
- (8) 石田良平, 村瀬治比古, 小山修平：パソコンで学ぶ遺伝的アルゴリズムの基礎と応用，森北出版 (1997)。
- (9) Yasuhiro Funabashi, Kiyoshi Kawamura, Ken-ichi Oshio, Satoru Morita, Yuko Osana, Eizo Akiyama and Kotaro Oka：Native Response of *C. elegans* Encoded in Its Neuron Network, *J. Phy. Soc. Jpn.*, **70** (2001), pp. 1154–1161.
- (10) Kiyoshi Kawamura, Yasuhiro Funabashi, Satoru Morita, Kazumi Omata, Ken-ichi Oshio, Yuko Osana and Kotaro Oka：Does a Randomly Organized Electrical Circuit Function as a Neuronal System?, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **40** (2001), pp. 2095–2099.