

論 文

筋肉の Hodgkin-Huxley 方程式の 2 パラメータ分岐

寺田 和子[†] 田中 久陽^{††} 吉澤 修治^{†††}

Two-Parameter Bifurcations in the Hodgkin-Huxley Equations for Muscle Fibres

Kazuko TERADA[†], Hisa-Aki TANAKA^{††}, and Shuji YOSHIKAWA^{†††}

あらまし カエル骨格筋の Hodgkin-Huxley 方程式 (HHM) において, 筋緊張症と周期性四肢麻痺が生じる機序を示すことを目的として, これらイオンチャネル疾患にかかわる生理特性値であるリークコンダクタンス g_l と Na チャネルに関連する $\overline{V_m}$ とをパラメータとした分岐現象を, 数値計算によって調べた. g_l と $\overline{V_m}$ の空間上で, 余次元 1 の分岐である saddle node 分岐, homoclinic 分岐, Hopf 分岐, double cycle 分岐曲線を追跡し, 余次元 2 の分岐である twisted resonant, Bogdanov-Takens, inclination-flip (if), degenerate Hopf, cusp 点を見出した. 生理的に意味のある g_l が正值の範囲において, 膜の静止状態にあるときに通常の刺激入力が入った場合の HHM の振舞いは, if 点を 3 さ (又) 点とする 3 領域で異なっており, 1 回のみ発火, 周期的発火, 脱分極電位へ収束の 3 種であった. これらは, それぞれ, 正常な状態, 筋緊張症, 周期性四肢麻痺に対応すると考えられる. if 点周辺に分岐は, 理論的にも完全には明らかにされておらず, 数理的にも興味深い.

キーワード 筋肉の Hodgkin-Huxley 方程式, 分岐現象, inclination-flip 分岐, イオンチャネル疾患, 筋緊張症, 周期性四肢麻痺

1. ま え が き

我々は, 筋肉のイオンチャネル疾患の発生機序を理解する目的で, 筋肉の Hodgkin-Huxley 方程式 (以下で HHM 式とする) [1] の分岐現象を調べている. イオンチャネル疾患には, 種々のタイプがある. 先に, 先天性筋緊張症というタイプと関連し, リークコンダクタンス g_l をパラメータとした分岐現象について報告した. その中で, 膜の静止状態に対応する平衡点のほかに二つの脱分極電位の平衡点が, saddle node 分岐によって生じること, また, 周期解が, 最も脱分極電位側の平衡点から supercritical な Hopf 分岐により生じ, 中間電位の平衡点に漸近する homoclinic orbit となって消失することを示した. また, 分岐現象として, 周期倍分岐を見出し, これが, twisted resonant

分岐に由来するであろうことを示した. ここで示した周期解は, g_l が標準値より小さい (すなわち低 Cl コンダクタンスの) ときに存在すること, 静止状態に対応する平衡点と共存すること, 通常の刺激入力により静止状態から周期解へ状態が移行すること, という点で先天性筋緊張症およびイオン環境やチャネル修飾実験下の筋で生じる連続発火に関する電気生理的知見と定性的に対応しており, HHM 式は, ヤリイカ神経軸索の Hodgkin-Huxley 方程式 (以下で HH 式とする) [2] と同様に, 膜の電気活動をよく記述していることが確認できた [3].

本論文では, リークコンダクタンス g_l と Na チャネル活性化因子の電位依存性を規定する定数 $\overline{V_m}$ とを分岐パラメータとした分岐現象について報告する. 2 パラメータ空間での分岐を調べる目的は, 先に報告した 1 パラメータ分岐の相互の関係や起源を明らかにするためと, 生理特性値の変化と病気との関連を更に詳しく把握するためである. g_l と $\overline{V_m}$ を分岐パラメータに選んだのは, イオンチャネル疾患に関連するものだからである. g_l については, 先の論文 [3] に記したように, その 7 割程度を Cl コンダクタンスが占めており, 先天性筋緊張症において Cl コンダクタンスの低

[†] 東邦大学医学部医学情報学研究室, 東京都

Department of Medical Informatics, Toho University School of Medicine, Tokyo, 143-8540 Japan

^{††} ソニーコンピュータサイエンス研究所, 東京都

Sony Computer Science Laboratory Inc., Tokyo, 141-0022 Japan

^{†††} 東京大学大学院工学系研究科機械情報工学専攻, 東京都

Department of Mechano-Informatics, the University of Tokyo, Tokyo, 113-8656 Japan

下が電気生理的に古くから知られている [4]. g_l が負になることは生理的にはないが, 分岐現象の全体像を得るために, ここでは, 負の範囲も調べた. また, $\overline{V_m}$ は, パラミオトニアと高 K 血性周期性四肢麻痺で, Na イオン透過性の増大 [5], 筋肉の Na チャネル遺伝子上の点変異 [6] が知られていること, また, 筋緊張症の治療薬に, Na イオン透過性を抑制する作用をもつものが使われていること [7] から, 分岐パラメータとして選んだ. $\overline{V_m}$ が大きくなる方向の変化が Na イオン透過性の抑制を意味する.

2. 準備

2.1 筋肉の Hodgkin-Huxley 方程式

本研究の対象となる力学系は, [3] で扱ったものと同一であり, カエル骨格筋より実験的に導出された Hodgkin-Huxley 形の方程式である [1]. HHM 式は, 四つの変数 (V, m, h, n) に関する 1 階連立常微分方程式である.

$$\begin{aligned}\dot{V} &= -\{\overline{g_{Na}}m^3h(V - V_{Na}) + \overline{g_K}n^4(V - V_K) \\ &\quad + g_l(V - V_l)\}/C_M, \\ \dot{m} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m, \\ \dot{h} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h, \\ \dot{n} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n.\end{aligned}$$

ここで V は膜電位 [mV] であり, m, h, n はコンダクタンスの変化を表すために導入された変数であり, t は時間 [ms] である. m は Na コンダクタンスの活性化 (増加) の度合いを表し, 同様に, h は Na コンダクタンスの不活性化 (減少), n は K コンダクタンスの活性化の度合いを表す. 上式中の m, h, n の増加速度 α_x , 減少速度 β_x ($x = m, h, n$) は V の関数として以下のように与えられる.

$$\begin{aligned}\alpha_m(V) &= \frac{\overline{\alpha_m}(V - \overline{V_m})}{1 - \exp\{-(V - \overline{V_m})/K_{\alpha m}\}}, \\ \beta_m(V) &= \overline{\beta_m} \exp\{-(V - \overline{V_m})/K_{\beta m}\}, \\ \alpha_h(V) &= \overline{\alpha_h} \exp\{-(V - \overline{V_h})/K_{\alpha h}\}, \\ \beta_h(V) &= \frac{\overline{\beta_h}}{1 + \exp\{-(V - \overline{V_h})/K_{\beta h}\}}, \\ \alpha_n(V) &= \frac{\overline{\alpha_n}(V - \overline{V_n})}{1 - \exp\{-(V - \overline{V_n})/K_{\alpha n}\}}, \\ \beta_n(V) &= \overline{\beta_n} \exp\{-(V - \overline{V_n})/K_{\beta n}\}.\end{aligned}$$

表 1 生理特性値の標準値 (22 °C)
Table 1 Normal constants at 22 °C.

記号	標準値	単位
$\overline{g_{Na}}$	110.0	[mS/cm ²]
V_{Na}	50	[mV]
$\overline{g_K}$	45	[mS/cm ²]
V_K	-70	[mV]
g_l	0.3	[mS/cm ²]
V_l	-95	[mV]
C_M	1	[μF/cm ²]
$\overline{\alpha_m}$	0.250	[ms ⁻¹]
$\overline{\beta_m}$	2.50	[ms ⁻¹]
$K_{\alpha m}$	10	
$K_{\beta m}$	18	
$\overline{V_m}$	-46	[mV]
$\overline{\alpha_h}$	0.0187	[ms ⁻¹]
$\overline{\beta_h}$	4.06	[ms ⁻¹]
$\overline{V_h}$	-41	[mV]
$K_{\alpha h}$	14.7	
$K_{\beta h}$	7.6	
$\overline{\alpha_n}$	0.0275	[ms ⁻¹]
$\overline{\beta_n}$	0.1156	[ms ⁻¹]
$\overline{V_n}$	-40	[mV]
$K_{\alpha n}$	7	
$K_{\beta n}$	40	

HHM 式に現れる定数は, イオンチャネルの特性などに関する生理特性値である. g_l と $\overline{V_m}$ の空間での分岐現象を調べるに当たって, この二つ以外のものは, 表 1 に挙げた標準値に固定した.

2.2 数値計算方法

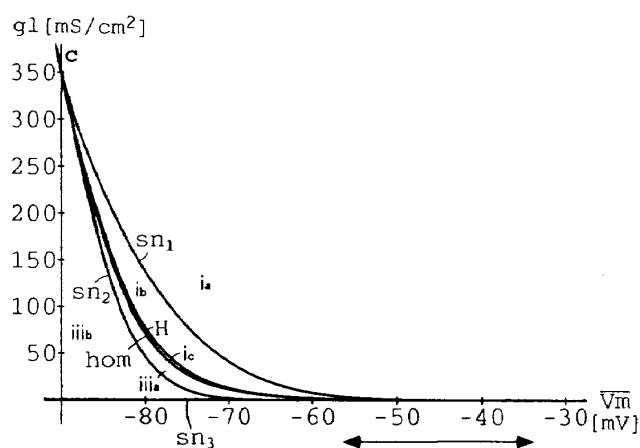
数値計算を行うに当たって, 数値積分には, 4 次の可変刻みの Runge-Kutta 法 [8] または Mathematica [9] の組込み関数である NDSolve (アルゴリズムは文献 [10], [11]) を用いた.

2 パラメータの空間での分岐図を構成するに当たっては, Hopf 分岐, saddle node 分岐, double cycle (または saddle node of periodic orbit) 分岐については, 各分岐が成立する条件を満たすパラメータ対を, パラメータ値を少しずつずらしながら追って, 分岐曲線を求めた. homoclinic 分岐 (**hom** とする) が生じるパラメータ値は, HHM 式では, homoclinic orbit が漸近する平衡点の線形化固有値がすべて実数でかつ正のものが一つであることに着目して, 1 次元不安定多様体の行き先が, パラメータ空間上 **hom** を境界とするパラメータ値で, 平衡点の 3 次元安定多様体の異なる側に向かうことを利用した簡便な 2 分法で追跡した. この方法は, [12] で用いられている方法と同様のアイデアに基づいている.

3. 結果

3.1 平衡点の個数

HHM 式の平衡点は、 V のみを変数とする式で書け、その分岐解析は容易である（詳細は [13] Appendix）。平衡点の個数を $\bar{V}_m \times g_l$ 平面全体にわたって調べ、以下の結果を得た。図 1 は、平衡点の個数に変化が生じるパラメータ範囲の分岐図である。平衡点の個数は、saddle node 分岐 (sn) により、変化する。 $\bar{V}_m \times g_l$ 平面では、sn が生じるパラメータ値がなす曲線が 3 本ある。図 1 では、これらの曲線に、上方にあるものから順に番号をつけて示した。sn₁ と sn₂ は、 $(\bar{V}_m, g_l) = (-89.99, 352.98)$ なる cusp 点 **c** で交わる。 \bar{V}_m が大きくなっていった図の右外側では、この 2 本の線は交わらない、すなわち cusp 点はない。平衡点は、その内側の領域 *i_b*, *i_c*, *iii_a* では 3 個有り、それを、過分極側の（負に大きい）電位のものから A, B, C とする。平衡点 A は、正常時の静止状態に対応するものであり、その電位は -95 mV 付近である。上側の sn₁ の線上のパラメータ値では平衡点 B と C が合致して消失し、この線の上側の領域 *i_a* では平衡点は A のみである。下側の sn₂ の線では A と B が合致して消失し、この線の下側かつ sn₃ より上側の領域 *iii_b* では、平衡点は脱分極電位の平衡点 C のみである。sn₃ は、 $g_l = 0$ なる直線である。 g_l 負では、平衡点 C の



- (1) codimension one bifurcation (curve)
 sn saddle node bifurcation
 H Hopf bifurcation
 hom homoclinic bifurcation
 (2) codimension two bifurcation (point)
 c cusp point

図 1 $g_l \times \bar{V}_m$ 平面での分岐図

Fig. 1 Bifurcation diagram on $g_l \times \bar{V}_m$ plane.

ほかに、過分極電位の平衡点 A' がある。A' の電位は、A と同じく電位 -95 mV 付近であるが、 g_l が 0 に近づくと急速に $-\infty$ に向かう。

sn 曲線の近くの広い領域にわたって生じている余次元 1 の分岐としては、以下の二つがある。

(1) homoclinic 分岐 (hom)

中間電位の平衡点 B に漸近する homoclinic orbit が存在するときの分岐である。平衡点 B の線形化固有値は、すべて実数で、3 個が負、1 個が正である。

(2) Hopf 分岐 (H)

脱分極電位の平衡点 C の複素共役な線形化固有値の実部の符号が変わるときに生じる分岐である。この平衡点 C の他の 2 個の固有値は負の実数であり、複素固有値の実部が負である H の下側の領域では、平衡点 C は安定である。

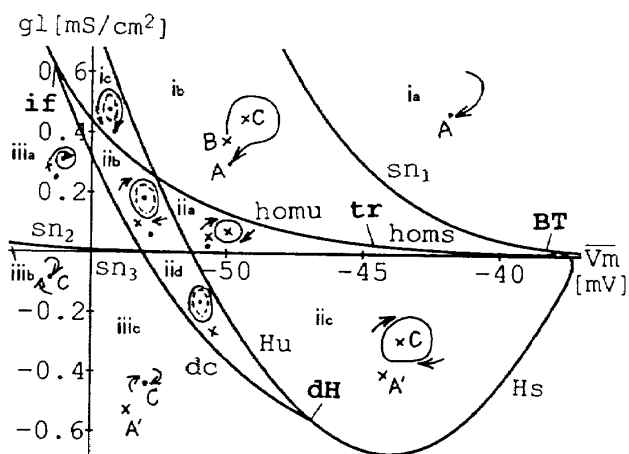
パラメータの標準値の近傍でのダイナミクスがイオンチャネル疾患との関連で重要であり、また、種々の分岐が生じる領域でもあるので、 $\bar{V}_m \times g_l$ 平面上の標準値の近傍のパラメータ領域での分岐を詳細に調べた。その結果を次節に記す。

3.2 パラメータ空間の標準値の近傍の分岐

HHM 式の標準値の近傍での分岐図を、図 2 に示す。この図は、図 1 の一部の領域の拡大である。図 1 に、図 2 の \bar{V}_m の範囲を \longleftrightarrow で示した。 g_l の範囲は 0 付近で絶対値 0.7 以下であり、狭いため図 1 中に示していない。図 2 には、それぞれの領域における系の振舞いの概念図も同時に示した。●印は安定平衡点、×印は不安定平衡点を示しており、実線の円は安定な周期解を示し、破線の円は不安定な周期解を示している。また、平衡点 B から出る曲線は、B の 1 次元不安定多様体の行き先を示している。余次元 1 の分岐の記号は、図 1 と同様である。但し、hom と H については、分岐によりアトラクタが新たに出現するタイプには **s** の字を加え、リペラが出現するタイプには、**u** の字を加えた。

図 2 の範囲で新しく現れた余次元 1 の分岐としては、double cycle 分岐 (dc) がある。これは、上から下にこの曲線を横切ると、安定周期解と、より振幅の小さい不安定周期解が合致して消失する分岐である。

余次元 2 の分岐としては、図 2 のパラメータ範囲では、以下の四つのタイプのものが、余次元 1 の分岐曲線の上の点として見出された。以下で、homoclinic orbit が漸近する平衡点 B の線形化固有値を、 $\lambda_{sss} < \lambda_{ss} < \lambda_s < 0 < \lambda_u$ とする。



Symbols are as follows:

- / × : stable/unstable equilibrium point, respectively
- / ○ : stable/unstable periodic orbit, respectively

(1) codimension one bifurcation (curve)

- sn saddle node bifurcation
- Hs supercritical Hopf bifurcation
- Hu subcritical Hopf bifurcation
- homs homoclinic bifurcation where a stable periodic solution occurs
- homu same as the above, where an unstable periodic solution occurs
- dc double cycle (or saddle node of periodic orbit)

(2) codimension two bifurcation (point)

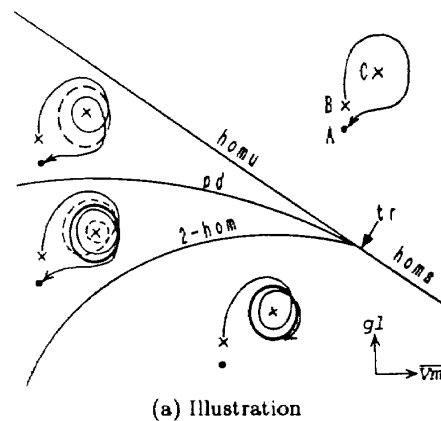
- BT Bogdanov-Takens bifurcation
- tr twisted resonant bifurcation
- dH degenerate Hopf bifurcation
- inclination-flip bifurcation of homoclinic orbit

図2 $g_1 \times \overline{V}_m$ 平面の標準値の近傍の分岐図と挙動の概念図。図1の一部拡大

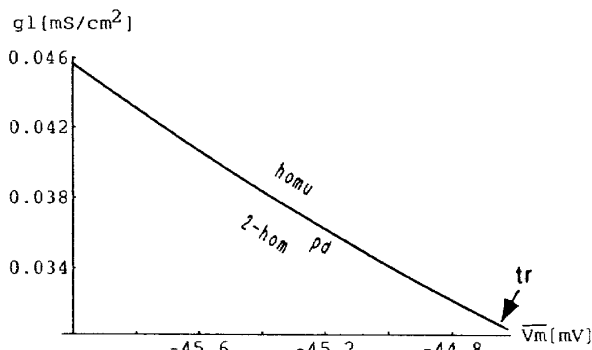
Fig.2 Bifurcation diagram and illustration of phase portrait on $g_1 \times \overline{V}_m$ plane in the neighborhood of the normal values of the parameters. A blown up of Fig.1.

(1) twisted resonant 分岐 (tr)

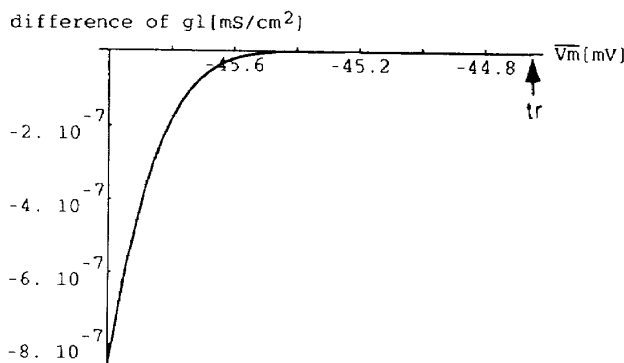
resonant homoclinic doubling 分岐ともいう。twisted homoclinic orbit が漸近する平衡点が resonant な固有値をもつ、すなわち、 $|\lambda_s| = \lambda_u$ のときの分岐である。この点 tr は、homoclinic 分岐の線上で homs と homu の境界点であり、この点で、homoclinic orbit から分岐する周期解の安定性が変化する。もとの homoclinic orbit の管状近傍を2回通る homoclinic orbit を、2回巻きの homoclinic orbit (2-hom) とよぶ。図3(a)に概念図で示したように、パラメータ空間上、2-hom が存在するパラメータ値がなす曲線と period doubling (pd) の曲線とが、tr 点から、出ていく(これらの曲線は、図2には示していない)。図3(b)は、図2の tr 付近の拡大図であるが、このスケールで



(a) Illustration



(b) A blown up of Fig.2.



(c) Difference of g_1 value between homoclinic and 2-homoclinic bifurcation curves.

図3 twisted resonant (tr) 分岐点近傍の分岐図
Fig.3 Bifurcation diagram near a twisted resonant bifurcation (tr) point.

みると、1-hom と 2-hom は重なって見える。図3(c)に、同じ \overline{V}_m に対するもとの hom と 2-hom の g_1 の差を示した。

(2) Bogdanov-Takens 分岐 (BT)

平衡点の線形化固有値が0の重根をもつときの分岐である。図4に示したように、この分岐点で、saddle node 分岐の線 sn に、Hopf 分岐の線 H と homoclinic 分岐の線 hom が接して終わる。

(3) degenerate Hopf 分岐 (dH)

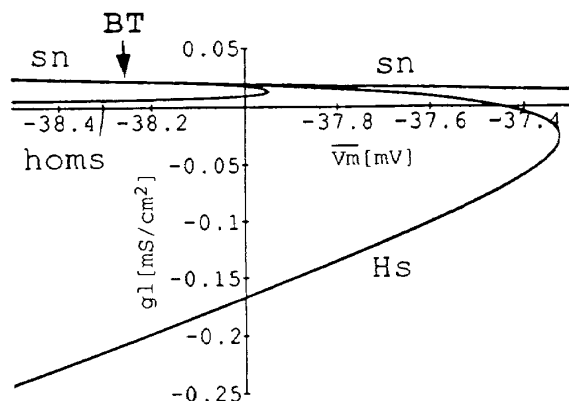


図4 the Bogdanov-Takens 分岐 (BT) 点近傍の分岐図
Fig.4 Bifurcation diagram near the Bogdanov-Takens bifurcation (BT) point.

Hopf 分岐のタイプが変わる点 (**Hs** と **Hu** のつなぎ目) であり, この点で, double cycle **dc** の線が Hopf 分岐の線 **H** に接して終わる.

(4) inclination-flip 分岐 (if)

hom 上の点であり, homoclinic orbit の twistedness が変わるタイプの分岐の一つである. この点で **dc** の線が **hom** に接して終わる. この点で, **hom** の線のどちら側に周期解が出現するかが変わる. 従って, homoclinic orbit の twistedness が変化しているので, この点は inclination-flip ないしは orbit-flip 分岐点である. homoclinic orbit が平衡点 **B** に近づいていく方向が, 分岐点をはきんで変化していないことから, orbit-flip 分岐ではなく, inclination-flip 分岐が生じていると考えられる. **if** の位置は, $(\bar{V}_m, g_1) = (-56.6, 0.66625)$ で, そのとき homoclinic orbit が漸近する鞍状平衡点 **B** の位置は, $(V, m, h, n) = (-75.5, 0.104, 0.822, 0.21)$ で, 線形化固有値が $(\lambda_{sss}, \lambda_{ss}, \lambda_s, \lambda_u) = (-11.21, -0.2874, -0.2098, 2.41)$ である.

3.3 パラメータと HHM 式の振舞いのタイプ

標準値の近傍でのパラメータ値の, 生理的に意味のある $g_1 > 0$ の領域での HHM 式の電氣的振舞いとして, 静止状態にある系に刺激入力があったときに観測されるものは, 以下の 3 種類であった.

i. 正常: **homu** と **homs** の線より上側の領域. 静止状態に対応する安定平衡点 **A** (電位 -81 mV 付近) の吸引域が広い. 発火閾値を超える入力があると, 1 個の活動電位が生じて, もとの平衡点 **A** に戻る. この領域には (\bar{V}_m, g_1) の標準値 $(-46, 0.3)$ が含まれている.

この領域には安定周期解は存在せず, アトラクタは平衡点のみで, 以下のようなものである.

- i_a 安定平衡点が 1 個 (**A**), 不安定平衡点なし.
- i_b 安定平衡点が 1 個 (**A**), 不安定平衡点が 2 個 (**B** と **C**).
- i_c 安定平衡点が 2 個 (**A** と **C**), 不安定平衡点が 1 個 (**B**), 不安定周期解 1 個 (注: この場合, 通常的刺激入力では, 平衡点 **C** に収束することはない).
- ii. 周期的発火: **hom** と **dc**, **Hs** の線に囲まれた領域. 安定周期解が存在し, その吸引域が広い. いったん活動電位が生じるとそのまま発火が続き, この周期解に収束する. 安定周期解以外に平衡点が 3 個あり, 以下の二つの領域にわけられる.

- ii_a 安定平衡点が 1 個 (**A**), 不安定平衡点が 2 個 (**B** と **C**),
- ii_b 安定平衡点が 2 個 (**A** と **C**), 不安定平衡点が 1 個 (**B**),
- iii. 脱分極安定電位: **dc** および **Hs** より下側の領域. 最も脱分極側の平衡点 **C** (電位 $-40 \sim -50$ mV 付近) の吸引域が広い. この平衡点の線形化固有値は, 複素共役な一組と 2 個の負実数からなる. 通常刺激入力が増えられると, 相空間でみると点の周りを回転しながら, 電位でみると振動しながら (固有値の値によっては振動は実際の波形で目に見えるほどではない), 平衡点 **C** に収束する. また, **C** にあるときに, 通常発火閾値を超える程度を入力を加えても, 発火波形は生じず, 小振幅の正弦波状の振動が生じ, 平衡点 **C** に収束していく.

iii_a 安定平衡点が 2 個 (**A** と **C**)

iii_b 安定平衡点が 1 個 (**C**)

の二つの領域がある.

4. 考 察

4.1 分岐について

余次元 1 の homoclinic 分岐については, 固有値がすべて実数の場合は, 周期解が唯一つ生じることが証明されている. また, 固有値と安定性の関係, twisted の場合と non-twisted の場合それぞれの系の振舞いについても明らかにされている (初出 [14], 解説 [15] 等). ここで描出した HHM 式の振舞いの概念図は, 理論的にも裏付けのあるものである.

HH 式の 2 パラメータ分岐の他の研究としては, 温度と Na に関連する項を分岐パラメータとした [16], [17], 電流入力と K 平衡電位を分岐パラメータとした [18]~

[20]がある.[18]は, 広いパラメータ範囲を扱い,[19]は, 電流0付近を詳細に扱ったものであり,[20]は, その中で更に Bogdanov-Takens 分岐付近の homoclinic 分岐を扱っている.

余次元2の分岐について, 本研究では, HHM 式の $g_l \times \overline{V_m}$ 平面の標準値の近傍に, 4種類の分岐点を見出した.

このうち, Bogdanov-Takens 分岐は, 神経の HH 式でも,[18],[19]で知られている.

また, degenerate Hopf 分岐については, 文献[21],[22]で, HH 式を題材に, その近傍で起こりうる分岐現象が分類されており, 数値的には,[16]~[18]で孤立周期解の出現を中心に詳細に扱われ,[19]の分岐図にも現れている.

resonant 分岐については, non-twisted の場合には特段の分岐が生じないことと, twisted の場合に少なくとも 2-homoclinic 分岐と period doubling 分岐がこの点の近傍から分岐することが証明されており[23], 更に, twisted の場合に $N > 2$ なる N-homoclinic orbit は分岐しないことが証明されている[24]. 従って, twisted resonant 分岐 **tr** 近傍で起きている分岐は, 本研究で示した 2-hom までがすべてである. 先に HHM 式の1パラメータ分岐で報告した subcritical 周期倍分岐 (**pd**) [3]は, **tr** に起源があることが確認された. 文献[28]で, resonant, orbit-flip, inclination-flip のすべてにかかわる定理として, 任意の n 次元系で, 1-hom から分岐した 2-hom がやはり twisted かつ $0 < \nu \equiv |\lambda_s|/\lambda_u < 1$ なら, 同じ分岐点から 4-hom が分岐すること, 帰納的に, 1-hom から分岐した N-hom が twisted かつ $0 < \nu < 1$ なら, 同じ分岐点から 2N-hom が分岐することが証明されている. 上記の[24]の定理と, この定理の対偶から, **tr** で hom から分岐した 2-hom が non-twisted または $1 < \nu$ であることが保証される. HHM 式の **tr** 近傍の 2-hom は, $\nu < 1$ であるので, non-twisted である. **tr** は, HH 式においても,[19]で報告がある.

homoclinic orbit の twistedness が変わる分岐について, HH 式に関する研究では,[19]の分岐図に twistedness が変わる点が現れているが, この点について論文中では言及されていない. twistedness が変わる分岐について, 理論的には, inclination-flip 分岐 (**if**) 点については, 任意の n 次元系で, 固有値がある条件を満たすときに 2 より大きい N の N-hom が生じないことが証明されており, それ以外の $\nu < 1/2$ の

とき N が 3 以上の N-hom が生じることが予想されている[24]. HHM 式の **if** 点の平衡点 **B** の固有値は, $\nu < 1/2$ であり, 3 以上の N の N-hom が生じることが予想されている範囲にある. また, 特に 3次元系では, 実固有値 $\lambda_{ss} < \lambda_s < 0 < \lambda_u$ が, $|\lambda_s| < |\lambda_{ss}| < \min(\lambda_u, 2|\lambda_s|)$ を満たすとき, **if** 点近傍に horseshoe が存在するパラメータ領域があることが証明されている[25]. HHM 式の最小固有値を除いた 3 固有値は, この条件を満足している. orbit-flip についても, 同様の定理が証明されている[26]. inclination-flip では, 証明がなされていない固有値の値の範囲があったが, orbit-flip では, 固有値の値の範囲のすべての場合をつくして, 証明されている.

ラットの HHM 式で見出した周期倍分岐のカスケードからカオスに至るルート[27]を含む複雑なダイナミックスが, **if** 点の近傍で生じていると考えられる. この点の周りのダイナミックスの詳細な解析は, 今後の課題の一つである. 先に記述した文献[28]の定理より, N-hom の twistedness を調べることも, **if** 点のまわりのダイナミックスを知る上で重要である.

今回報告したパラメータ範囲では, **if** と **tr** との間でどのような分岐が生じているかも不明である.

これらの部分を数値的に調べるためには homoclinic orbit に関する分岐集合を精密に求める必要がある. そのための計算手法はいくつか考案されている(例えば[29], 数値的証明を与える例として[30]). HHM 式での計算に当たって問題となるのは, 初期値と数値積分方法である. 初期値を定めるには, 本研究で行った 2 分法によりパラメータ対を絞り込む方法が有効であろう. 数値積分については, HHM 式が **if** の近くではとりわけ stiff なので, 手法の選択が問題である.

4.2 実際の現象との対応

HHM 式において, 生理的に意味のある g_l 正の範囲で, 膜の静止状態にあるときに通常の刺激入力が入った場合の HHM の振舞いは, **if** 点を 3 さ(又)点とする 3 領域で異なり, 1 回のみ発火, 周期的発火, 脱分極電位へ収束の 3 種であった. これらは, それぞれ, 正常な状態, 筋緊張症, 周期性四肢麻痺に対応すると考えられる.

HHM 式のパラメータのわずかな違い, すなわち膜の機能のわずかな違いにより HHM 式の振舞いが大きく変わりうることは, 遺伝子上の点変異位置のわずかな違いにより, 筋の緊張と麻痺という一見大きく異なる症状が生じることを説明するものとして興味深い.

HHM 式上, 標準値の近傍で作成した分岐図を, 実際の筋肉を用いた実験で再構成することは, グローバルには可能であろう. それは, 同じ試みがヤリイカ神経軸索で成功していること, 従来のチャンネル修飾実験の結果や個別の病気に関する知見と HHM 式の挙動が定性的にはよくあっていること, また, 個々のチャンネルを修飾する薬物や毒物は種々知られていて, これらの濃度を調節してチャンネルの機能の修飾の程度をある程度コントロールできると思われることからである.

余次元 2 の分岐点 tr , if の近くのローカルな領域での複雑な分岐構造を実験的に観測することは, 困難だと思われる. それは, これらも現実に実現しうるパラメータ範囲にはあるが非常に狭いパラメータ領域で起きること, これらの解の吸引域が狭く初期値の設定が困難なためである.

4.3 生理特性値が変化した場合について

筋肉のイオンチャンネル疾患で, どの生理特性値が標準値から変化すると連続発火や静止膜電位の脱分極化といった異常な振舞いが出現するか, また逆に, 異常な振舞いが出現しているときに, どの生理特性値をどの方向に変化させればそれを消失させられるかは, 治療の観点から重要である. 我々は, こういった条件を網羅的に明らかにする解析も進めている [31].

そもそも HHM 式は, HH 式と式に現れる定数すなわち生理特性値のみが異なる同型の式である. その HH 式の生理特性値の標準値に近いところでは, 平衡点は 1 個のみであり, 今回 HHM 式で報告した, 平衡点が 3 個存在して if が存在する構造は出現しない ([13] Appendix).

神経や筋の電氣的振舞いを詳細に理解するためには, HH 式と HHM 式を包含する広い範囲の生理特性値の分岐現象を理解する必要があるだろう.

筋肉のイオンチャンネル疾患の臨床像をみると, パラミオトニアというタイプでは, 低温で筋の緊張が起こりやすくなり, その他のタイプでは, そのような温度依存性はみられない. HHM 式でこの現象が説明できないか検討することも, 医学的に重要な課題である.

5. む す び

カエル骨格筋の Hodgkin-Huxley 方程式 (HHM) において, 連続発火 (筋緊張症) と膜電位の脱分極 (周期性四肢麻痺) が生じる機序を示すことを目的として, これらイオンチャンネル疾患にかかわる生理特性値であるリークコンダクタンス g_l と Na チャンネルに関

連する $\overline{V_m}$ をパラメータとした分岐現象を, 数値計算によって調べた. その中でも特に, homoclinic orbit の twistedness が変化する, inclination-flip とと思われる分岐点の存在が興味深い. この点は, HHM 式の 3 種類の振舞い (正常, 連続発火, 脱分極) の 3 さ (又) 点となっており, 医学的, 生理学的観点からも重要である. また, この点の近傍で, HHM 式は複雑なダイナミックスを示すと予想されるが, これについては, 理論的にも完全には明らかにされておらず, 数理的な興味も提供している.

謝辞 医学的, 生理学的観点から御教示を頂いている東邦大学医学部第 4 内科の栗原照幸教授, 岸雅彦博士, 計算機利用について多大な支援をして下さっている東京大学大学院工学系研究科機械情報工学専攻の寺田実助教授に, 筆頭著者は, 深く感謝します.

本研究の一部は, 文部省科学研究費奨励研究 A 課題番号 07750086, 財団法人神奈川科学技術アカデミー研究助成金課題番号 9971057 の援助によってなされた.

文 献

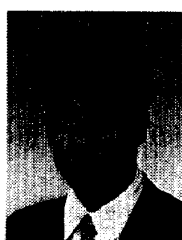
- [1] R.H. Adrian, W.K. Chandler, and A.L. Hodgkin, "Voltage clamp experiments in striated muscle fibres," *J. Physiol.*, vol.208, pp.607-644, 1970.
- [2] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve," *J. Physiol.*, vol.117, pp.500-544, 1952.
- [3] 寺田和子, 吉沢修治, 西村千秋, "筋肉の Hodgkin-Huxley 方程式の周期解の分岐," *信学論 (A)*, vol.J80-A, no.11, pp.1960-1967, Nov. 1997.
- [4] A.H. Bretag, "Muscle chloride channels," *Physiological Reviews*, vol.67, no.2, pp.618-724, April 1987.
- [5] R. Rüdell and F. Lehmann-Horn, "Membrane changes in cells from myotonia patients," *Physiological Reviews*, vol.65, no.2, pp.310-356, April 1985.
- [6] S.C. Cannon, "Ion-channel defects and aberrant excitability in myotonia and periodic paralysis," *Trends in Neurosciences*, vol.19, no.1, pp.3-10, Jan. 1996.
- [7] H. Kwicinski, B. Ryniewicz, and A. Ostrzycki, "Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol.86, no.4, pp.371-375, Oct. 1992.
- [8] 三井斌友, "数値解析入門: 常微分方程式を中心に," §15 (pp.82-86), 朝倉書店, 1985.
- [9] S. Wolfram, "Mathematica," Second Edition, Addison-Wesley, 1991.
- [10] A.C. Hindmarsh, "ODEPACK: A systemized collection of ODE solvers," in *Scientific Computing*, eds. R.S. Stepleman, et.al., pp.55-64, Northholland, Amsterdam, 1983.
- [11] L.R. Petzold, "Automatic selection of methods for solv-

- ing stiff and nonstiff systems of ordinary differential equations," SIAM J. of Scientific and Statistical Computing, vol.4, no.1, pp.136-148, March 1983.
- [12] J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, "An active pulse transmission line simulating nerve axon," Proceedings of the IRE, vol.50, no.10, pp.2061-2070, Oct. 1962.
- [13] K. Terada, S. Yoshizawa, and C. Nishimura, "Periodic firing in muscle membrane at low chloride conductance," IEICE Trans., vol.E74, no.5, pp.999-1002, May 1991.
- [14] L.P. Shil'nikov, "On the generation of a periodic motion from trajectories doubly asymptotic to an equilibrium state of saddle type," Math. USSR Sbornik, vol.6, no.3, pp.427-438, 1968.
- [15] Y.A. Kuznetsov, "Bifurcations of Orbits Homoclinic and Heteroclinic to Hyperbolic Equilibria," in Elements of Applied Bifurcation Theory (Applied mathematical sciences vol.112), pp.178-213, Springer-Verlag, New York, 1995.
- [16] B.D. Hassard and L.J. Shiau, "Isolated periodic solutions of the Hodgkin-Huxley equations," J. theor. Biol., vol.136, pp.267-280, 1989.
- [17] L.J. Shiau and B.D. Hassard, "Degenerate Hopf bifurcation and isolated periodic solutions of the Hodgkin-Huxley model with varying sodium ion concentration," J. theor. Biol., vol.148, pp.157-173, 1991.
- [18] 深井英和, 野村泰伸, K. Pakdaman, 土居伸二, 佐藤俊輔, "Hodgkin-Huxley 方程式の大域分岐構造," 日本神経回路学会誌, vol.4, no.21, pp.83-91, June 1997.
- [19] J. Guckenheimer and I.S. Labouriau, "Bifurcation of the Hodgkin and Huxley equations: A new twist," Bulletin of Mathematical Biology, vol.55, no.5, pp.937-952, 1993.
- [20] E.J. Doedel, M.J. Friedman, and J. Guckenheimer, "On computing connecting orbits: General algorithm and applications to the Sine-Gordon and Hodgkin-Huxley Equations," IEICE Trans. Fundamentals, vol.E77-A, no.11, pp.1801-1804, Nov. 1994.
- [21] I.S. Labouriau, "Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse," SIAM J. Math. Anal., vol.16, no.6, pp.1121-1133, Nov. 1985.
- [22] I.S. Labouriau, "Degenerate Hopf bifurcation and nerve impulse, Part II," SIAM J. Math. Anal., vol.20, no.1, pp.1-12, Jan. 1989.
- [23] S.N. Chow, B. Deng, and B. Fiedler, "Homoclinic bifurcation at resonant eigenvalues," J. Dynam. Diff. Eq., vol.2, no.2, pp.177-244, 1990.
- [24] M. Kisaka, H. Kokubu, and H. Oka, "Bifurcations to N-homoclinic orbits and N-periodic orbits in vector fields," J. Dynam. Diff. Eq., vol.5, no.2, pp.305-357, 1993.
- [25] A.J. Homburg, H. Kokubu, and M. Krupa, "The cusp horseshoe and its bifurcations from inclination-flip homoclinic orbits," Ergod. Th. Dynam. Sys., vol.14, pp.667-693, 1994.
- [26] B. Sandstede, "Verzweigungstheorie homokliner Verdopperungen," Ph.D. thesis University of Stuttgart, Stuttgart, 1993.
- [27] K. Terada and S. Yoshizawa, "A period doubling route to chaos in the Hodgkin-Huxley Equations for muscle," Proc. 1994 Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, Kagoshima, Japan, pp.177-180, Oct. 1994.
- [28] S. Nii, "N-Homoclinic bifurcations for homoclinic orbits changing their twisting," J. Dynam. Diff. Eq., vol.8, no.4, pp.549-572, 1996.
- [29] A.R. Champneys and Yu.A. Kuznetsov, "Numerical detection and continuation of codimension-two homoclinic bifurcations," Int. J. Bifurcation and Chaos, vol.4, no.4, pp.785-822, 1994.
- [30] 大石進一, "精度保証付数値計算に基づく計算機援用解析," 数理科学, no.394, pp.69-77, サイエンス社, 1996.
- [31] K. Terada, S. Yoshizawa, C. Nishimura, T. Kurihara, M. Kishi, and M. Kinoshita, "Theoretical analysis of all the possible muscle membrane changes which can cause myotonia and depolarizing block," Electromyography and Motor Control, vol.97, no.4, p.S131, 1995.
(平成9年9月22日受付, 10年2月23日再受付)



寺田 和子 (正員)

昭56東大・工・計数卒。昭58同大大学院修士課程了。同年日立入社。平1より東邦大医学部助手, 現在に至る。生体現象の数理的手法による研究に従事。生物物理学会, 日本神経学会, 日本ME学会各会員。



田中 久陽 (正員)

平2早大・理工・電気卒。平7同大大学院博士課程了。同年より, 日本学術振興会特別研究員(PD)。平8カリフォルニア大バークレイ校客員研究員。現在, ソニーコンピュータサイエンス研究所研究員。通信システム, 神経回路, 非線形物理等の横断的分野に興味をもつ。工博。IEEE等会員。



吉澤 修治 (正員)

昭37東大・工・応物卒。昭39同大大学院修士課程了。同年日立・中研勤務。昭41東京大学工学部計数工学科助手, 昭49同助教授, 平3同機械情報工学科教授。非線形力学, 生体情報工学の研究に従事。工博。IEEE, 計測自動制御学会, 日本神経回路学会各会員。