

同調現象における概日リズムを発生する神経回路の特性

遠 藤 秀 治

福岡教育大学技術科電気工学教室

(1983年8月27日 受理)

Entrainment Characteristics in a Neural Network Generating Circadian Rhythms

Shuji ENDO

Department of Technology, Fukuoka University of Education

Abstract

It is known that the life being has a rhythm of about 24 hours in period. The rhythm is called circadian rhythm and has a property that the rhythm entrains a environmental cycle which is zeitgeber.

We have previously proposed a neural network generating circadian rhythms from the view point of neural functions.

In this report, the behavior of the neural network on the entrainment phenomenon is considered and the stable region of the entrainment is obtained from a approxiamte analysis. Additionally the precise influence of some parameters to the entrainment are shown.

1. 序 言

生物のあらゆる生命活動には周期を約24時間とする概日リズム (*circadian rhythm*) がある。このリズムは内因性の自律振動であると言われ、外界の環境サイクルに同調する。この環境サイクルとしては多くの動物で光の明暗サイクルや大きな温度差のある周期的な温度変化などがある。また、ヒトにとっては社会的な環境サイクル（時差ボケ、夜勤等の生活リズムの変化）なども挙げられる。つまり、生物にとって、同調因子である環境サイクルに同調することにより時刻測定が可能となり生物の自らの行動を予測することができる。このことから環境に適応し生体維持に利用できる訳である。なお、多くの生物で概日リズムが同調できる範囲は18~29時間くらいの周期と言われている¹⁾。

ところで、最近の報告によれば、種々の動物において概日リズムの発生源として神経系の一部がペースメーカーであると言われている²⁾。例えば、アメフラシの複眼や腹部神経節、昆虫の視葉、さらにはゲッ歯類の視交叉上核など。

よって、概日リズムの発生機構に何らかの形で神経系が寄与している点に注目し、神経系の機能に立脚したアナログニューロンから成る概日リズムが発生できる神経回路を提案した³⁾。

即ち、2つの神経振動体と入力加重、及び入出力変換が2乗特性を持つニューロン回路2つから低周波リズムである概日リズムが生成できることを示した。さらに、この神経回路から、生体概日リズムに本質的な性質である同調現象とアショフの法則で知られる周期変化現

象が説明できることを計算機シミュレーションにて行なった。

今回、同調現象においてこの神経回路がどのように振舞うのか近似解析を行ない、安定な同調領域を求めたので報告する。

また、合わせて同調現象のシミュレーションに関するパラメータがどのように同調に影響を及ぼすか詳しい考察を行なう。

2. 神経回路の動作記述

概日リズムを発生するアナログニューロンから成る神経回路を図1に示す。

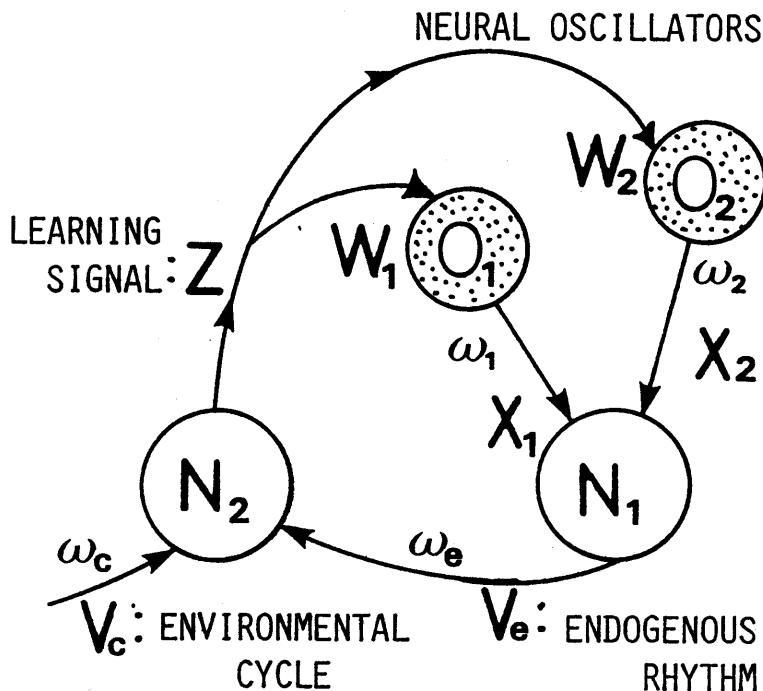


Fig. 1 The neural network generating a circadian rhythm.

2つの神経振動体 O_1, O_2 はその出力周波数 ω_1, ω_2 がそれぞれの振動体内部のシナプス荷重 W_1, W_2 から次式により一意的に決まるものとする。

$$\omega_i = \omega_{0i} \sqrt{1 - W_i^2} \quad (i=1, 2) \quad \cdots(1)$$

故ち、このことは W_i を変化させることにより任意の出力周波数が得られることを意味する。また、この振動体からの出力リズムを次式で与えられるものとする。

$$X_1 = \cos(\omega_1 t + \theta_0), \quad X_2 = \cos \omega_2 t \quad \cdots(2)$$

但し、 θ_0 は X_1 と X_2 の位相差とする。

今、振動体 O_1 と O_2 からの出力リズムがニューロン回路 N_1 へ入力されるとする。この N_1 回路は入力加重と入出力変換が2乗特性であるため、 N_1 からの出力 $\varphi_1(x)$ は次のように

表現される。

$$\varphi_1(X) = [\text{直流分}] + K_1 \cos(\omega_e t + \theta_0) + [\omega_1, \omega_2 \text{ を含む高周波}] \quad \cdots(3)$$

但し、 $X=X_1+X_2$, K_1 は N_1 の内部構造による定数、 $\omega_e = \omega_1 - \omega_2$ とする。

ここで、先回の報告³⁾で述べた通り直流分は N_1 への一定入力で消去し、また ω_1, ω_2 から成る高周波分は学習作用の時間的オーダから無視することができる事がわかっている。

従って、結局 N_1 からの出力は次式のように入力周波数差 ω_e から成るリズムとできる。

$$V_e = K_1 \cos(\omega_e t + \theta_0) \quad \cdots(4)$$

このリズムを低周波内因性リズムである概日リズム V_e と呼んだ。

次に、この V_e リズムは外部環境サイクル V_c と同調を行なうために N_2 回路に入力される。ここで、環境サイクル V_c を周波数 ω_c として次式とおく。

$$V_c = K_2 \sin(\omega_c t) \quad \cdots(5)$$

ニューロン回路 N_2 の特性は N_1 回路と同様であるから、 N_2 からの出力 $\varphi_2(X)$ は次式とおける。

$$\varphi_2(X) = [\text{直流分}] + K_2 \sin[\omega_c t - (\omega_e t + \theta_0)] + [\omega_e, \omega_c \text{ を含む高周波}] \quad \cdots(6)$$

但し、 $X=V_e + V_c$, K_2 は N_2 の内部構造による定数とする。

ここでも、直流分は N_2 回路への一定外部入力で省略できる。しかし、 ω_e と ω_c から成る高周波成分は学習作用の時間的オーダと極端な差がないために無視できない。

従って、 $\varphi_2(X)$ は次のようになる。

$$Z = K_2 \sin[\omega_c t - (\omega_e t + \theta_0)] + [\omega_e, \omega_c \text{ を含む高周波}] \quad \cdots(7)$$

さて、この N_2 からの出力 Z は V_e と V_c 間の同調を行なうため両者の位相差 $\omega_e t - (\omega_e t + \theta_0)$ を零とするように作用する。つまり、 Z は振動体 O_1 と O_2 にフィードバックされ、内部パラメータである W_1 と W_2 を変化させる学習信号であり、 V_e と V_c 間の位相差がなくなるまで学習を続ける。 Z による W_1 と W_2 の変化は結果的に ω_e をえるものであり、最終的に V_e と V_c の同調が成立する。

Z による W_i 変化は次式によるものとする。

$$\tau_w \cdot dW_i/dt + W_{ii} - W_{ii} = \eta Z_i \quad (i=1, 2) \quad \cdots(8)$$

但し、 τ_w は W_i 変化の時定数、 W_{ii} は W_i の最終値、 η は学習効率、そして $Z_1 = -Z$, $Z_2 = Z$ とする。

以上のように、概日リズムを発生する神経回路の動作を定式化することができる。

次に、この神経回路が同調現象においてどのように振舞うか解析する。

3. 同調現象の解析

神経回路の同調現象での挙動を調べるために解析を行なう。簡単化のため、 N_2 回路からの出力式(7)を基本成分のみから成るものとして高周波を省略し、次式とおく。

$$Z = K_2 \sin[\omega_c t - (\omega_e t + \theta_0)] \quad \cdots(9)$$

また、式(1)より次式を得る。

$$\omega_e = \omega_1 - \omega_2 = -\alpha_0(W_1 - W_2) \quad \cdots(10)$$

但し、 $\omega_{01} = \omega_{02} = \omega_0$ として、

$$\alpha_0 = \omega_0^2(W_1 + W_2) / (\omega_1 + \omega_2)$$

ここで、 α_0 は明らかに学習過程で変化しているが、一般的に言って、

$$|\omega_1 - \omega_2| \ll \omega_1, \omega_2, \text{ 及び } |W_1 - W_2| \ll W_1, W_2$$

の範囲で動作しているため、 W_1 と W_2 及び ω_1 と ω_2 の α_0 に与える影響は小さいものと考える。

従って、以下の解析では α_0 は定数として取扱うものとする。

また、式(8)から次式を得る。

$$\tau_w d(W_1 - W_2) / dt + (W_1 - W_2) - (W_{s1} - W_{s2}) = -2\eta Z \quad \cdots(11)$$

ここで、概日リズム V_e の位相 $\omega_e t + \theta_0$ を θ_e 、環境サイクル V_c の位相 $\omega_c t$ を θ_c とし、位相差 $\phi = \theta_e - \theta_c$ を考える。すると ω_e は次のようになる。

$$\omega_e = d\theta_e / dt = \omega_c - d\phi / dt \quad \cdots(12)$$

従って、式(10)を考慮すると式(11)は次式と変形できる。

$$\tau_w d^2\phi / dt^2 + d\phi / dt - [\omega_c + \alpha_0(W_{s1} - W_{s2})] = -2\eta\alpha_0 K_2 \sin \phi \quad \cdots(13)$$

さらに、改めて t/τ_w を t とおき、 $\beta = \tau_w[\omega_c + \alpha_0(W_{s1} - W_{s2})]$ 、及び $\gamma = 2\tau_w\eta\alpha_0 K_2$ とすると式(13)は次のようになる。

$$d^2\phi / dt^2 + d\phi / dt = \beta - \gamma \sin \phi \quad \cdots(14)$$

この式が神経回路の同調現象における挙動を表わす方程式であり、通信回路で良く使用される PLL の動作方程式と酷似している⁴⁾。

さて、式(14)の平衡解 ϕ_s は、

$$\phi_s = \sin^{-1}(\beta / \gamma) \quad \cdots(15)$$

で与えられるが、 ϕ の大きさによる ϕ_s の安定、不安定を考慮すると以下のようになる。

(i) $|\phi| \ll 1$ の場合；

この時は $\sin \phi \approx \phi$ となり、式(14)は次式と変形できる。

$$d^2\phi / dt^2 + d\phi / dt + \gamma\phi = \beta \quad \cdots(16)$$

式(16)の特性方程式から固有値 $\lambda_{1,2}$ を求めると、

$$\lambda_{1,2} = \frac{1}{2}(-1 \pm \sqrt{1 - 4\gamma}) \quad \cdots(17)$$

であるので、実部が常に負となることがわかる。よって、平衡解 $\phi_s = \beta / \gamma \ll 1$ は安定な平衡解である。

(ii) $|\phi - \pi| \ll 1$ の場合；

この時は $\sin \phi \approx -(\phi - \pi)$ より式(14)は次式となる。

$$\frac{d^2\phi}{dt^2} + \frac{d\phi}{dt} - \gamma\phi = -\gamma\pi + \beta \quad \cdots(18)$$

この時の固有値 $\lambda'_{1,2}$ は次式となる。

$$\lambda'_{1,2} = \frac{1}{2}(-1 \pm \sqrt{1+4\gamma}) \quad \cdots(19)$$

よって、実数部が正となる場合があるので平衡解 $\phi_s = \pi - \beta/\gamma$ は不安定な平衡解となることがわかる。

(iii) $|\phi - 2n\pi| \ll 1$ の場合;

この時 $\sin \phi \approx \phi - 2n\pi$ となり、式(14) は次のようにになる。

$$\frac{d^2\phi}{dt^2} + \frac{d\phi}{dt} + \gamma\phi = \gamma \cdot 2n\pi + \beta \quad \cdots(20)$$

よって、この場合は (i) と同等となり、平衡解 $\phi_s = 2n\pi + \beta/\gamma$ は安定な平衡解である。

(iv) $|\phi - (2n+1)\pi| \ll 1$ の場合;

この時、 $\sin \phi \approx -\phi + (2n+1)\pi$ となり、式(14) は次式となる。

$$\frac{d^2\phi}{dt^2} + \frac{d\phi}{dt} - \gamma\phi = -\gamma \cdot (2n+1)\pi + \beta \quad \cdots(21)$$

従って、これは (ii) と同等になるので平衡解 $\phi_s = (2n+1)\pi - \beta/\gamma$ は不安定な平衡解となる。

以上の結果を踏まえ、また、 $(d_2\phi/dt_2)/(d\phi/dt) = d\dot{\phi}/d\phi$ であることを利用して、式(14) の $\dot{\phi}-\phi$ 平面におけるトラジェクトリーを求める方程式を求めると次のようにになる。

$$\frac{d\dot{\phi}}{d\phi} = (-\dot{\phi} + \beta - \gamma \sin \phi)/\dot{\phi} \quad \cdots(22)$$

図2は式(21)によるトラジェクトリーを平衡解 $\phi_s = \sin^{-1}(\beta/\gamma)$ の代表的な大きさ4種類について描いたものである。

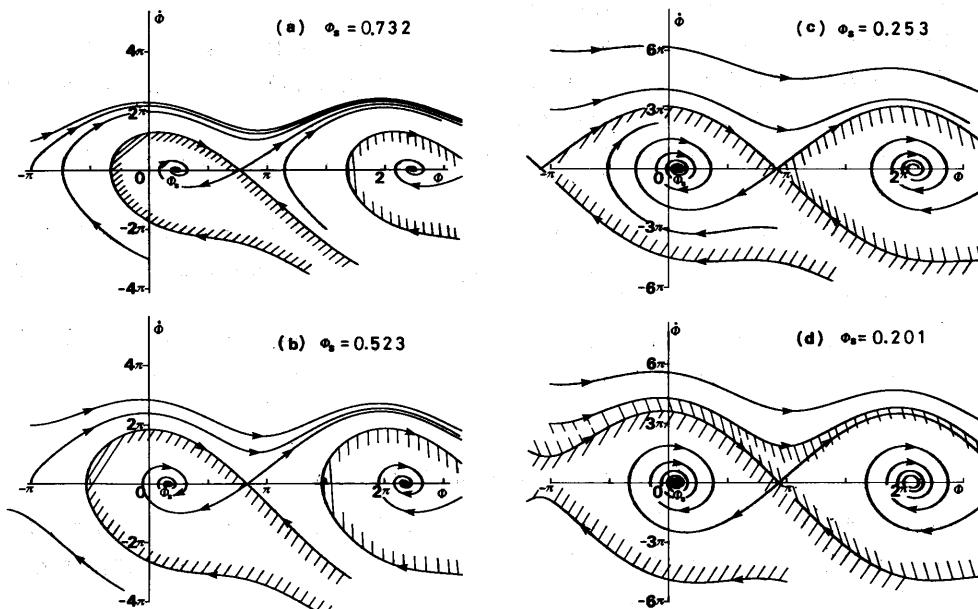


Fig. 2 Stable region on the entrainment phenomenon.

(a) $\phi_s = 0.732$, (b)=0.523, (c)=0.253 and (d)=0.201

なお、 γ は学習効率 γ に比例する値であるので、 β/γ が小さいほど学習は強く行なわれることを意味している。

まず、図 2(a) は比較的大きな β/γ 値であるが、 $\beta/\gamma=0.668$ 即ち、平衡解 $\phi_s=n\pi+(-1)^n \cdot 0.732$ となる。但し、 n が偶数の場合が安定で、 n が奇数の場合は不安定な平衡解であることを表わし、以下同様である。

安定な同調領域は斜線をほどこした部分であるが、明らかに位相差 ϕ と周波数差 $\dot{\phi}$ ともに強い制限があることがわかる。

(b) は $\beta/\gamma=0.5$ 、平衡解 $\phi_s=n\pi+(-1)^n \cdot 0.523$ の場合を示している。この場合にも位相差 ϕ 、及び周波数差 $\dot{\phi}$ とも少しあ制限領域が拡がるが、双方ともに制限のあることには変りないことがわかる。

(c) は $\beta/\gamma=0.25$ 、平衡解 $\phi_s=n\pi+(-1)^n \cdot 0.253$ を持つ場合について表したものである。この時は同調領域の位相差 ϕ の制限が隣り合う場合となるクリティカルな状態となる。

明らかに、周波数差 $\dot{\phi}$ がある範囲内にあれば位相差 ϕ の制限はなくなり、どのような初期位相差から出発しても必ずどこかの平衡解に収束することがわかる。

また、(d) はさらに β/γ が小さくなり、 $\beta/\gamma=0.2$ 即む、平衡解 $\phi_s=n\pi+(-1)^n \cdot 0.201$ の場合であるが、この時は位相差 ϕ と周波数差 $\dot{\phi}$ ともに全く制限がなくなり、どんな ϕ 及び $\dot{\phi}$ の初期値から出発しても必ずどこかの収束値に落着くことがわかる。即ち、どのような初期値にあっても必ず同調することがわかる。

以上、代表的な β/γ の値に対する同調領域を示したが、この神経回路はいずれの場合とも、 $\beta/\gamma < 1$ で初期位相差 ϕ と初期周波数差 $\dot{\phi}$ が適当な範囲にあれば必ず同調する性質を持っていることがわかる。

生物の概日リズムにも外界環境サイクルとの同調に時間的な範囲があることが知られている。例えば、ショウジョバエの羽化リズムは 19~28 時間の光サイクルに同調、またムササビやハムスターなどの活動リズムでは 21~27 時間の同調範囲があると言われている¹⁾。

また、温度サイクルに対する同調性もゴキブリ、カナヘビの歩行活動やショウジョバエの羽化リズムなどで報告がある⁵⁾。これら同調の範囲は生物の種類（あるいは生物現象の種類）によってさまざまになることが知られている。

この生物の同調範囲に制限があるという事実は上記結果の (a) や (b) の場合に対応すると考えられる。

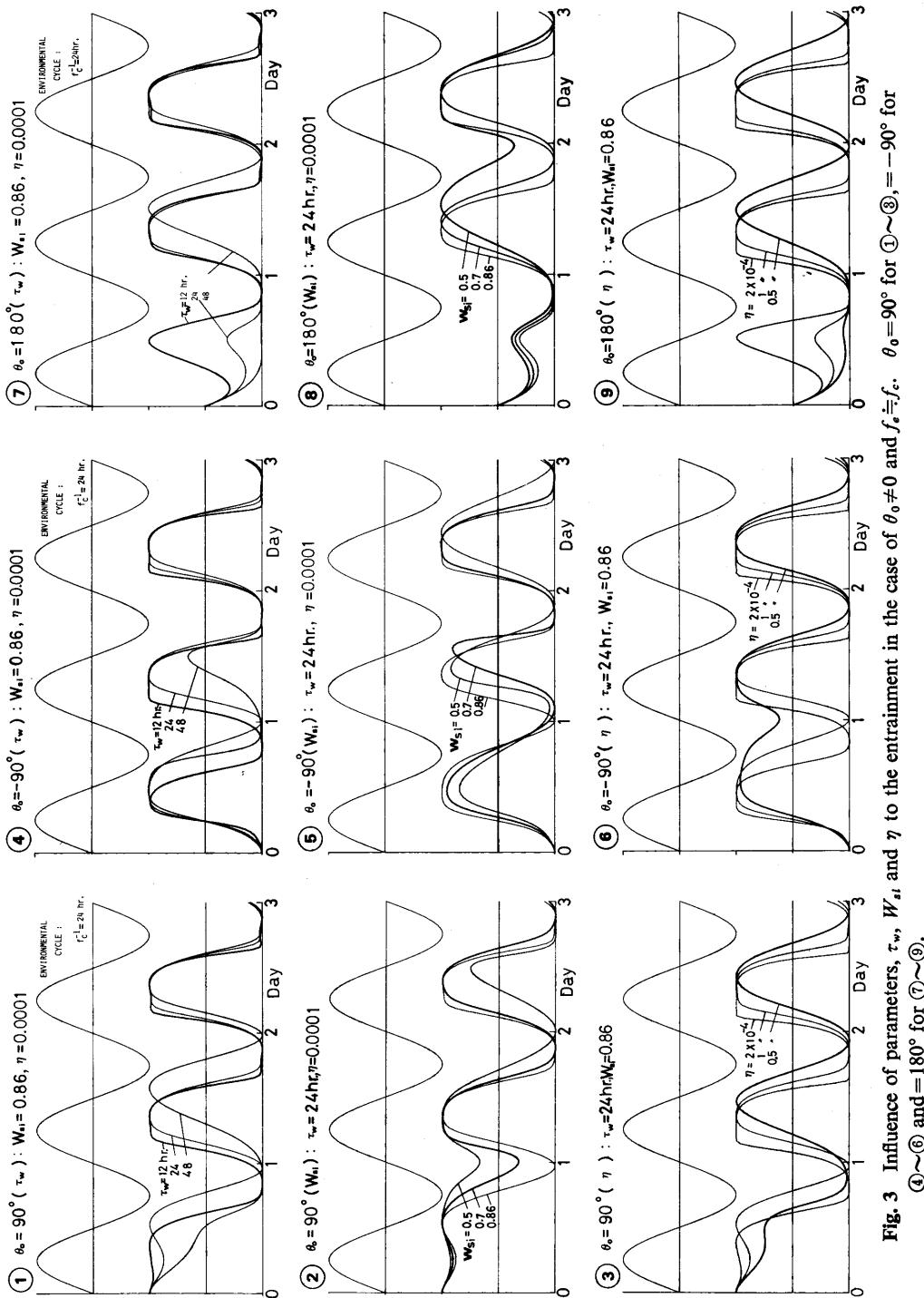
一方、ヒトの社会的環境サイクル、例えば交替制勤務、時差ボケなど、への同調については、どのような条件下にあっても必ず同調を最終的には強いられる訳であるから、(c) や (d) の結果と対応すると考えられる。

さて、この神経回路により同調現象が説明できることを先回の報告で示したが³⁾、同調現象に関係するパラメータの大きさが同調にどう影響するかを次に詳しく考察する。

4. パラメータの同調現象への影響

内因性概日リズムと環境サイクルとの同調には N_2 回路からの出力 Z により振動体の W_1 と W_2 の学習変化によるものである。従って、式(8) から明らかなように同調に関係するパラメータには τ_w 、 W_{11} 、及び γ がある。

以下には、これらのパラメータがそれぞれどのように同調現象に影響を与えるか、位相差のある場合、及び周波数差のある場合について考察する。



4-1：位相差のある場合

概日リズム V_e と環境サイクル V_c とが位相差 θ_0 を持つ場合のパラメータ効果について計算機シミュレーションからの結果を図 3 ①～⑨に表わす。①～③までは位相差 $\theta_0=90^\circ$ の場合であり、④～⑥までは $\theta_0=-90^\circ$ の場合、そして⑦～⑨には $\theta_0=180^\circ$ の場合について示す。ここで、 V_e のリズムは V_c との比較を容易にするためサイン波で描いてある。

また、初期値の W_1 と W_2 は $f_e \neq f_c$ となるように選定してある。さらに、神経振動体 O_1 と O_2 の出力周波数を決定する式(1)の ω_{0i} には神経系のインパルスの周波数を考慮し、 $\omega_{01} = \omega_{02} = \omega_0 = 2\pi \times 360$ に選んである。

まず、図 3 ①には τ_w の効果について示されているが、式(8)から明らかのように τ_w の大きさは学習効果として $1/\tau_w$ で与えられるので小さいほど学習効果が大きい。このことが図からも示されている。よって、 τ_w の値の大きい場合にはまだ同調状態に入っていないことがわかる。

②には W_i の最終値 W_{si} の効果について表わされたものであるが、明らかに W_i の初期値と最終値との差が大きい 0.5 の場合には同調に入らないことがわかる。即ち、最終値との差が大きければ学習作用に時間が必要となり同調にも時間がかかる訳である。

③は学習作用に直接影響する学習率 η の影響について表わしたものである。 η 値の大きい 2×10^{-4} の方がより早く同調状態となっていることがわかる。

④は $\theta_0=-90^\circ$ における τ_w の効果について表わしたもので、 τ_w 値の小さい方ほど同調に早くのることがわかる。

⑤は、 W_{si} の影響について表わしたものであり、初期値との差が大きい 0.5 の場合は同図でまだ同調していないことがわかる。

⑥は、 η の効果について表わしたもので、学習効果の直接パラメーター故に 2×10^{-4} の場合は強烈な同調状態に入っていることがわかる。

⑦から⑨は $\theta_0=180^\circ$ の場合で、上記で述べた同様の傾向が見られる。即ち、⑦では $\tau_w = 12 \text{ hr.}$ 、⑧では $W_{si}=0.86$ の場合、⑨では $\eta=2 \times 10^{-4}$ の場合が早く同調状態に入っていることがわかる。

なお、以上は $f_c^{-1}=24 \text{ hr.}$ の各場合であるが、 $f_c^{-1} \neq 24 \text{ hr.}$ の場合である、 $f_c^{-1}=18 \text{ hr.}$ から $f_c^{-1}=28 \text{ hr.}$ の場合についても同様の傾向となる結果を確認している。

4-2：周波数差のある場合

概日リズムと環境サイクルの周波数間が異なる場合の同調について図 4 ①～③は、 $f_e=0.5f_c$ の場合、及び④～⑥は、 $f_e=2f_c$ に W_i の初期値を選定した時の各パラメータ効果について表わした。ただし、 $\theta_0=0^\circ$ であり、同じく $\omega_{01}=\omega_{02}=\omega_0=2\pi \times 360$ とした。

図 4 ①は $f_e=0.5f_c$ に初期値 W_1 と W_2 を選定し、 τ_w の影響について表現したものである。明らかに初期にはゆるやかな波形を保っているが、同調には $1/\tau_w$ の効果であるため $\tau_w=12 \text{ hr.}$ の場合が早急に同調状態に入っていることを示している。

②は最終値 W_{si} の影響について表現したものであるが、初期値と最終値との差が大きい $W_{si}=0.5$ の場合は同図で同調に入らないことが示されている。

③は学習に直接影響する η の効果について表わしたものである。 η の大きい 2×10^{-4} に比べ 0.5×10^{-4} の場合は同調に入らないことがわかる。

④から⑥は $f_e=2f_c$ と言う場合の各パラメータの効果について表わしたものである。

この場合は W_i の初期値が $f_e=2f_c$ に選定されているので、概日リズムの初期の立ち上りは

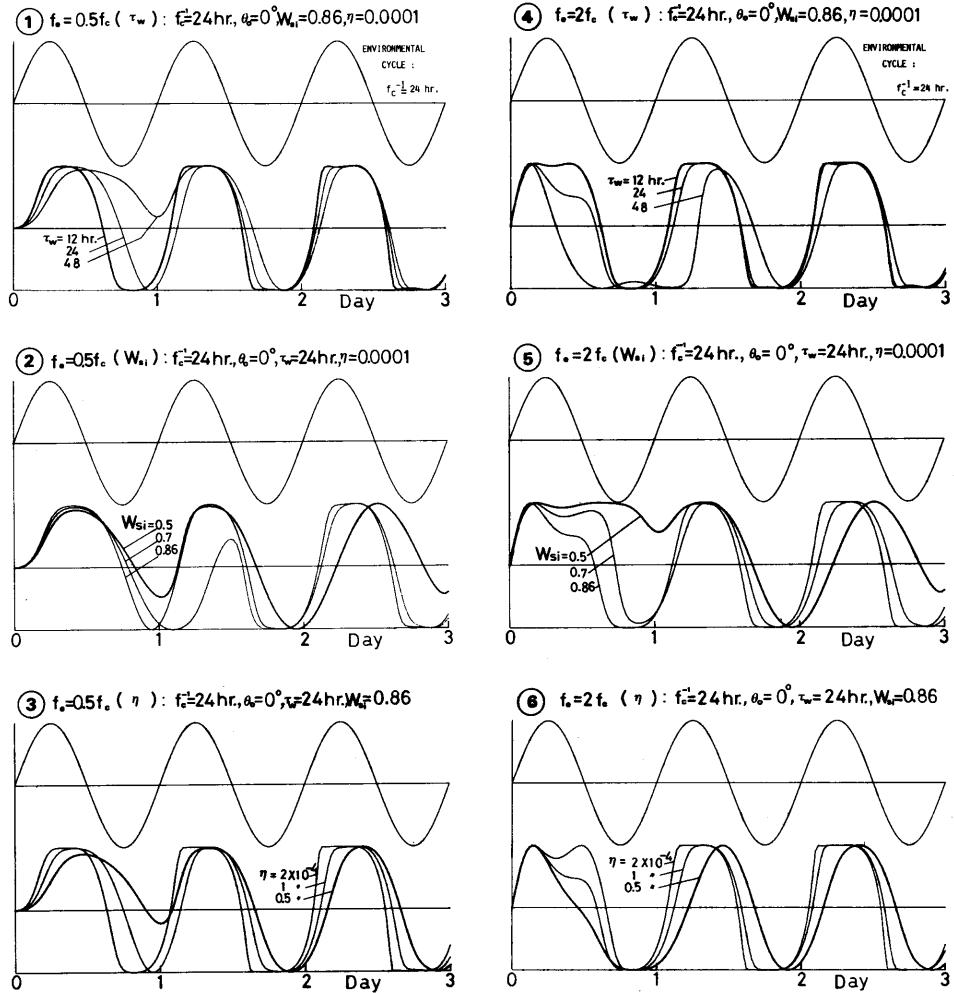


Fig. 4 Influence of parameters, τ_w , W_{si} and η to the entrainment in the case of $f_s \neq f_c$ and $\theta_0 = 0$. $f_c = 0.5 f_s$ for ①~③ and $f_c = 2 f_s$ for ④~⑥.

鋭い波形を保っているが各パラメータの値により、それぞれ $f_c^{-1} = 24$ hr. の波形に変ってゆく。

④では同調のための学習効果が $1/\tau_w$ であるため $\tau_w = 12$ hr., ⑤では初期値との差が大きい $W_{si} = 0.5$ 、また⑥では学習効率の大きい $\eta = 2 \times 10^{-4}$ の方がそれぞれ早い時期に同調状態となっていることがわかる。

以上、 $f_c^{-1} = 24$ hr. についての考察であるが、同様な結果は $f_c^{-1} \neq 24$ hr. の場合についても確認している。

また、同調に関係するパラメータ τ_w , W_{si} 及び η の単独の効果について詳細に述べたがそれ相互に変化させることにより、図中で同調に入らない場合も、 τ_w をもっと小さく選び、 W_{si} は初期値との差を縮め、そして η を大きく選定すればすみやかに同調に入ることが可能である。

5. 結 論

神経系の機能に立脚し、アナログニューロンから成る概日リズムの発生可能な神経回路が同調現象においてどのように振舞うのか解析を行ない、安定な同調領域を求めた。

また、同調現象をシミュレーションする場合、同調に関係するパラメータ τ_w , W_{st} , 及び η の大きさがどのように同調に影響するか詳しく考察した。そして、 τ_w 値は小さな場合、 W_{st} と η は大きな値の方が早く同調状態に入ることがわかる。

今後の課題としてはより安定した神経回路の改善と回路全体の詳細な解析を行ないたいと思っている。このことから生体リズムの本質解明に貢献したいと考えている。

謝 辞

本研究を進めるに多大なご助力とご支援をいただきました徳島大学工学部牛田富之教授並びに木内陽介助教授に謝意を表します。

また、報告の整理を行なうための機会を与えて下さいました福岡教育大学技術科の先生がたに感謝致します。

参 考 文 献

- 1) D. S. ソーンダース/宇尾訳：“生物リズム学入門”，理工学社（昭53）
- 2) 伊藤, 入沢, 小幡, 鳥居, 松尾（編）：“脳の統御機能 1-生体リズム”，医歯薬出版（昭53）
- 3) 遠藤秀治：“サークルディアンを生成する神経回路”，福岡教育大学第3分冊, vol. 32, pp. 103-115 (1982)
- 4) 畑, 古川：“PLL-ICの使い方”，産報出版（昭51）
- 5) 佐々木, 千葉（編）：“時間生物学”，朝倉書店（昭53）
- 6) 遠藤, 木内, 牛田：“神経回路による概日リズムの発生”，電子通信学会論文誌(A), vol. J66-A, No. 2, pp. 164-165 (1983)
- 7) 川人, 鈴木：“睡眠・覚醒の規則性と不規則性”，数理科学, No. 237, pp. 71-76 (1983)
- 8) Aschoff J. (ed.): “Biological Rhythms”, Plenum Press (1981)
- 9) Follett B. K. & D. E. Follett (ed.): “Biological Clocks in Seasonal Reproductive Cycles”, John Wright & Sons (1981)
- 10) Menaker M. (ed.): “Biochronometry”, National Academy of Science (1971)
- 11) Pavlidis T.: “Biological Oscillators”, Academic Press (1973)