

博士論文

論文題目 結合した遅延確率微分方程式の近似解法と
生命科学への応用

氏 名 山口郁博

目次

第1章	序論	4
1.1	背景	4
1.2	目的	8
1.3	概要	8
第2章	モデル	10
2.1	視床-皮質モデル	10
2.1.1	脳の電氣的活動と脳波	10
2.1.2	Pre-Compact Model	12
2.1.3	Compact Model	14
2.1.4	解析上の課題と本研究における解決手法	16
2.2	遺伝子発現モデル	17
2.2.1	ゼブラフィッシュ体節形成時の遺伝子発現	17
2.2.2	Lewis Model	17
2.2.3	Schröterらのモデル	18
2.2.4	解析上の課題と本研究における解決手法	19
第3章	ダイナミクスの低減	20
3.1	微小時定数の次数展開による方法	20
3.1.1	Compact Modelの階数低減	20
3.1.2	Lewis Modelの一変数化と階数低減	23
3.1.3	Fully-extended Full Modelの導出	26
3.1.4	本節のまとめ	29
3.2	準平衡近似	29
3.2.1	Corrected Minimal Modelの導出	29
3.2.2	近似妥当性の数値計算による確認	33
3.2.3	パラメータの再設定	34
3.3	随伴固有関数を用いた縮約	46
3.3.1	縮約方程式の導出	46
3.3.2	アトラクタへの引き込み過程への適用	58
3.3.3	位相応答関数の導出	63
第4章	結合効果	77
4.1	Ginzburg-Landau方程式への縮約	77
4.1.1	自由エネルギーの存在	79

4.2	2体問題	82
4.2.1	RGLの2体問題	83
4.2.2	CGLの2体問題(振動数差)	86
4.2.3	CGL二体問題(負の平均活性度)	88
4.3	拡張2体問題	88
4.3.1	問題設定と理論	89
4.3.2	数値計算による検証	92
第5章	確率的挙動	103
5.1	線形化 Compact Model による周波数解析	103
5.1.1	理論	103
5.1.2	実測脳波解析への適用	106
5.2	縮約 Compact Model による自由エネルギー解析	115
5.2.1	理論	115
5.2.2	実測脳波解析への適用	117
5.3	ノイズと結合の相乗効果	124
5.3.1	同型放物線型ポテンシャルの結合	124
5.3.2	異型放物線型ポテンシャルの結合	128
第6章	結論と展望	130
6.1	結論	130
6.2	展望	132
6.2.1	皮質-視床モデル	132
6.2.2	遺伝子発現モデル	133
	謝辞	136
	参考文献	137
	付録A CMの線形安定領域	144
	付録B 脳波パワースペクトルの平均化に関して	148
	付録C 遺伝子発現モデルのパラメータ値とダイナミクス低減の妥当性	156

第1章 序論

1.1 背景

複雑な現象の中から本質を抽出する数理的アプローチが様々な分野で盛んに研究されている。数理的アプローチの利点は多いが、環境学的立場からは、諸分野で扱われている諸現象を俯瞰し統合的に捉える上で、数理を通じて得られるアナロジーが特に有用であると考えられる。たとえば本研究の着眼点の一つである「遅延」効果は、生態系における個体数（人口）の変化の数理的研究が端緒として発展した [5]。個体数が周期的に変動する現象が観測されその原因が不明であったが、誕生してから繁殖に寄与できる成体になるまでの「遅延」を考慮することによって、この周期性を説明できることが分かった。この現象は「遅延起因振動」と呼ばれ、類似の現象は気象学におけるエルニーニョ現象 [6, 7]、経済学における景気循環 [8]、地球規模での感染症の広がり [9, 10]、工学的なコントロールシステム [11] など、多くの分野で見られるものである。振動を生む物理的媒体は異なるが、数理的には遅延微分方程式 [77, 78] として同じ枠組みで捉えられる。従ってその数理的研究は自ずから分野横断的な側面を持つ。一つの分野で開発された解法が別な分野でも役に立つことはもちろん、アナロジーを使うことで直観的な理解が容易になる。

本研究はこのような数理的アプローチを方法論の基軸に置き、特に生命系に対して現象を理解することを目指すものである。生命系に的を定めるのは、人間と環境を考えると、人間の持っている生物学的側面が重要であるという認識に基づいている。「人間」とそれを取り巻く「環境」を二分的に扱う立場もあるが、そうではなく両者を一体と捉えることは持続可能な環境を保持していく一つの切り口だと言える。その立場においては、人間と環境の境を超えるだけでなく、非生物・人工物と生物との境界をも超えた視野が望まれる。数理的アプローチの原形をニュートン力学 [93] に求めるならば、それは機械的、非生物的世界で発展してきた。この手法を生命系にまで拡張できれば、世界を統一的に理解する道が開ける。これは環境学に求められている方向性と軌を一にするものと言える。まだまだ遠い距離があるのが現状であるが、統一的な理解へ向けて研究を進めることは大きな意義を持つ。本研究では生命系で普遍的に見られる「遅延」「結合」「確率」の3つの側面に着目し、この視点を推し進める。

遅延

「遅延」については既に記したように、生態学などが発端になっているが、近年では遺伝子発現における遅延効果の重要性が指摘されている。転写と翻訳からなる発現サイクルにおいて、翻訳されたタンパク質が転写に対して負のフィードバック制御を行う際に、こ

の過程の遅延時間が原因して発現に周期的なリズムが生じる場合があり、ゼブラフィッシュの体節形成ではこの振動が積極的に利用されていることが判明している [13, 14, 16]。遺伝情報を持たないとされるイントロンは「遅延」を作ることによって振動生成においては本質的であることが確かめられている [17, 18]。一方、ヒトの脳においては皮質と視床との間に神経ループがあり、ある種のフィードバック回路と見なされている。このフィードバック回路が病的に発振してしまうことがてんかん発作のメカニズムの一部であると考えられている [39]。この発振に神経ループ間の信号伝達遅延が深く関係している。この場合には遅延が病的な振動の誘因となっている。類似の病理に Cheyne-Stokes 呼吸がある。これは呼吸深度が 1 分程度の周期で振動するものであるが、そのメカニズムは血中の二酸化炭素濃度を感知して呼吸量を調節する負のフィードバックにおいて、血流が肺から二酸化炭素濃度を感知する受容器に達するまでの遅延に起因すると理解されている [26]。

このように遅延（正確に言うと「フィードバック遅延」だが以後単に「遅延」と呼ぶ）は生物系の至る所で現れる重要な側面であるが、その数学的解析は遅延の無い場合に比べると格段に難しくなる。これは自由度の無限次元性に起因すると言え、一般解・厳密解を解析的に求められるのは非常に限られた場合のみである。しかしながら、その状況下で妥当と考えられる近似を適用することで、見通しの良い解析が行える場合がある。中心多様体理論と呼ばれるものがその一つであるが、本論ではその基礎となっている中心部分空間の随伴固有関数に着目し、従来を中心多様体理論よりも広い適用を提案する。

従来を中心多様体理論では系がその多様体上に事実上拘束されている描像を描くが、本論においては系がアトラクタに引き込まれる過程（たとえば外乱を受けた直後）の解析においても随伴固有関数が有用であることを示す。この観点は遅延起因振動に対する位相応答関数を考える際にも基礎となる。

また、振動しない系への随伴固有関数の適用も本論の特徴である。ここで「振動しない系」が指している内容は二つある。一つは分岐点における線形化方程式の最大固有値（実部が最大のもの）が実数 0 であるような分岐、具体的には pitchfork 分岐を指す。遅延微分方程式に対する中心多様体理論の研究は、多くが Hopf 分岐近傍、すなわち遅延起因振動を解析している。遅延起因振動は確かに振動論として興味を持たれるが、そのモデル（遅延微分方程式）の持っている局所的な性質の一つである。モデルを全体として理解するためには pitchfork 分岐を典型とする非振動型の分岐の解析が必要である。本論では特に皮質-視床モデルの解析においてその観点を強調した。「振動しない系」のもう一つの内容は、Hopf 分岐の近傍であっても分岐が起きる手前を意味する。この場合、線形化方程式の最大固有値は実部が負の複素共役対となる。中心多様体理論は本来分岐点直上でのみ正当化されるが、いくつかの処方によってその近傍に拡張される。その際に分岐を超えて生じる小さな振動を解析するのが通常である。この場合もモデル全体を統一的に解析するには、分岐手前に目をやる必要がある。この視点は第 4 章で示す焦点性てんかんの新しい解析方法の基礎になっている。

時間領域でなく周波数領域で考えることも遅延微分方程式に対する有用な方法の一つである。特に線形安定な固定点については、周波数応答を解析的に求めることが可能である。本論で考える皮質-視床モデルでは安静時脳波は視床へのホワイトノイズ入力に対する（ほぼ線形な）応答として理解される。そこで周波数領域の解析については確率的挙動として第 5 章で述べる。

結合

「結合」については、システム論的、あるいはスケーリング論的に考える必要がある。つまり、ある系を考えると、その構成要素が何であるかは、見方に依存する。生物系で言うと、生態学においては個体を構成要素とするが、医学や生理学では心臓や肺などの器官をひとつのまとまりと見なすことが多い。さらに子細に分析する際には細胞や遺伝子にまで遡る。従って構成要素とその結合（相互作用）については多様な捉え方が存在するが、本研究においては、「おおよそ同等な複数の構成要素が、比較的弱く相互作用している」状況を考える。それはそのような状況が生物において頻繁に見られるからである。

「結合振動子論」と呼ばれている枠組みはこの視点に立っている。ホタルの群れが同期して発光する現象などが、この枠組みで解析されている。生命系で重要な役割を果たしていると考えられる同期現象を解析的に扱えることから、この枠組みは大きな成功を収めてきた。本論においても「結合」に対するストラテジーの基本として、結合振動子論を踏まえる。しかし、従来の枠組みの拡張として大きく2つの内容を示す。一つは、結合振動子論の枠組みを「遅延起因振動」に拡張することである。従来の結合振動子論においても、結合（相互作用）に遅延がある場合は多く研究されている。しかしその際の遅延は本論での遅延とは異なる。本研究では振動自体が遅延に起因しており、そのような振動子間に結合がある場合を問題にしている。このような遅延起因振動が結合振動子論で扱われなかった理由は前述の無限次元性に起因していると考えられるが、本論では随伴固有関数を用いた次元低減により、遅延起因振動の場合であっても結合振動子論の標準形へと変換（縮約）できることを示す。著者の知る限り本研究が初めての提示となる。

また、「振動していない系」を振動している系とともに統一的な方法で解析する立場について前項「遅延」で述べたが、その観点は特に「結合」を考えたときに有用となる。具体的には、pitchfork 分岐後の双安定素子の結合効果の解析と、Hopf 分岐前後の活性振動子と不活性振動子の結合効果の解析を行った。前者については Ising モデルなどで見られるスピンの整列 [91] が解析の動機になっている。結合の強さが中間的な場合、正負反対向きの場合と向きがそろう場合のいずれもが安定になるという Ising モデルにない特徴があることを示した。後者は皮質-視床モデルを用いた焦点性てんかんの解析に対応しているが、結合振動子論としては大同らによる Aging transition [73] の議論を二次元格子に拡張したものと言える。Aging transition とは振動子の結合系において一部の振動子が不活性で振動していないとき、それと結合している本来は活性の振動子までもが停止してしまう現象である。本論では、皮質-視床モデルにおける焦点性てんかんの発作解析 [39] がこの問題設定の枠組みでうまく再定式化できることを示し、その解析を行った。ただし従来の Aging transition 解析は大域的結合が仮定されており、二次元格子（離散ラプラシアン）については解析的結果が得られていない。二次元格子の場合には厳密解を得ることは望めないが、問題設定の単純化と近似的な解法を考えることで半定量的に transition を予測できることを示した。方程式自体ではなく方程式を導く「自由エネルギー」を近似するところに手法の特徴がある。この解析も著者の知る限り本研究が初めての提示となる。

確率

「確率」はさまざまな現象においてそれぞれの様相で出現する。原子や分子などのミクロな粒子を単独で考える際には量子力学的揺らぎ（確率）が問題となるが、多くの場合は多体系を考えるのでそれが顕在化することは少なく、統計力学的な確率が熱揺らぎとして観測される。熱揺らぎは分子数が多くなる程減少するので、多くの場合は無限大極限（熱力学極限）で置き換える。その場合、確率的な側面（揺らぎ）は温度やエントロピーなどのマクロなパラメータの中に繰り込まれてしまうので、事実上決定論的な扱いとなるが、希薄な分子集団の化学反応では揺らぎを直接考慮する必要があることが指摘されている [19]。

一方実験データを処理する現場においては、平均をとる、分散をとる、最小二乗法でフィッティングするなどの処理が日常的に行われている。そこでも確率概念が使われるが、その場合は制御や測定における偶然誤差が確率的に扱われていることになる。この意味での揺らぎは「データばらつき」などと呼ばれることが多く、小さい方が好ましいが不可避免的に混入するものと見なされる。信号伝達系における「ノイズ」もそれに近いものと言える。

生命系においてはたとえば遺伝子発現においては分子の希薄性に起因する揺らぎが無視できないという指摘がある [20, 21]。また、実験における偶然誤差や不定性が非生物系よりも大きいことも当然考えられる。しかし生命科学においては、これらのいずれの揺らぎともやや異なる揺らぎ（ノイズ）をシステム論的・現象論的に考えることがしばしばある。すなわち、ある系を入出力系と見なしたとき、入力が常に完全に（決定論的に）把握されることは実際にはなく、不規則で不確定な部分がある。その不確定な部分を確率論的に扱うことで、単純にそれを無視してしまうと説明できないような現象を理解しようとする。不規則性の起源が分子の熱運動ではない点が物理・化学的揺らぎとは異なるが、測定とは別に現象そのものの揺らぎを問題にしている点では共通しており、測定論的な誤差と異なる点である。本論で扱う皮質-視床モデルにおける視床への末梢からの入力がそれに相当している。このモデルにおいては脳波は「ノイズ駆動」されるものであるので本質的に noisy なもので、それは測定誤差とは関係がない。他に心拍揺らぎなども生命系に特有な揺らぎとして知られる。このような生命系に特有な揺らぎは、信号伝達系における誤差のように小さいほど良いとはされていない。むしろ揺らぎが小さいことが病的であるとか [28]、生命系はノイズを積極的に利用しているなどの理解がされている [22]。本論ではそのような生物学的側面に深入りはしないが、ノイズの描像としてはそのようなものを考える。

以上、「確率」描像について異なる側面を強調したが、数学的な扱いの共通性やアナロジーに着目することはここでも有用である。Langevin 方程式に代表される確率微分方程式や、それを確率分布の時間発展として記述する Fokker-Planck 方程式は、統計力学を通じて研究されて来たものであり、その成果に学ぶことが多くある。本論でしばしば考える「自由エネルギー」はその一つで、物理的な実体の違いには注意が必要であるが、概念的には共通するものであり、見通しの良い解析の助けになる。尚、本論では議論しないが自由エネルギーという用語は機械学習の分野などでも使われる。当然物理的な自由エネルギーと別なものではあるが、確率論的な類似性を強調する意図があるものと思われる。

以上説明したように、「遅延」「結合」「確率」は生命系で広く共通して見られる側面であるが、各側面が同時に現れ相乗効果を生む状況も考えられる。数学的には「結合した遅

「遅延率微分方程式」で記述される場合がそうである。しかし、3つの側面を同時に厳密に扱うことは数学的に困難であり、一般論は完成していない。3つの側面をすべて盛り込んでモデル化を行うことはできても、解析的に解を求めることができる場合は非常に限定されている。その対応策としては、解析的に解くことを断念し数値計算を行う方向と、状況に応じて許容される範囲で近似を行い、近似的に解析解を求める方向が考えられる。本研究では、後者の解析性を重視する立場をとる。数値計算は定量的に正確で、また忠実な境界条件を反映できることなどが利点であるが、一方で結果が限定的であり一般的洞察には弱い。できる限り解析的な立場に立つことにより、一般性のある結果と洞察を得ることを目指した。

1.2 目的

生命現象を理解するための数理的解析方法の構築とその応用による新しい洞察の獲得を目的とする。特に、生命系で普遍的に見られかつ厳密な取り扱いが困難である「遅延」「確率」「結合」の3つの側面に焦点を当て、これらに対する有効な近似解法を提示し、その応用を示す。ヒトの皮質-視床系モデル、および遺伝子発現モデル（ゼブラフィッシュの体節形成）に対して手法を適用することで、手法の有効性を具体的に検証すると同時に、それぞれについて新しい知見を得る。

1.3 概要

本論文では、ヒトの皮質-視床系、およびゼブラフィッシュの体節形成を具体例として、「遅延」「確率」「結合」の3つの側面に対する有効な近似的解析法を提示する。これらの3側面を同時に厳密に扱うことは困難であるが、状況に応じて適切に近似することで、様々な問題に対する洞察が解析的に得られることを示す。「遅延」「確率」「結合」の3つの側面は生命科学で普遍的に見られるものであり、従ってここで提示した手法は広く生命科学に応用展開が図れるものである。以下本論の構成を示す。

第2章では本論で扱う「皮質-視床モデル」と「遺伝子発現モデル」について概要を説明し、各モデルの解析上の課題を抽出する。

第3章ではダイナミクスの低減について述べる。力学系の自由度が多次元、あるいは無限次元である場合、各自由度の時間スケールの違いに着目した次元低減が有効である。最初の節ではモデルパラメータの中に微小な時定数がある場合の系統的な低減法を示し、遺伝子発現モデルと皮質-視床モデルに適用する。次の節では皮質-視床モデルに対して固定点の線形安定性解析を行い、その結果を踏まえた低減を行う。pitchfork 分岐点近傍の縮約方程式と Hopf 分岐近傍の縮約方程式がそれぞれ導出される。最後の節では遺伝子発現モデルのダイナミクス低減を行う。遺伝子発現モデルにおいては時間スケールの違いが物理・化学的に明確であるので、その知見を踏まえた低減を行う。

第4章では結合効果について述べる。皮質-視床モデルにおいて、第3章で議論した随伴固有関数による次元低減を相互作用項に拡張的に適用する。双安定素子の合体安定性、振動子の振動停止、同期について2体問題を解析し、臨界結合強度の解析表示を得る。本論で考える拡散結合においては多体問題を厳密に解析的に解くことは不可能であるが、適切な問題設定と近似解法によって2体問題に還元できる場合があることを示す。これは焦点性てんかんの発作性の解析に有用な知見となる。

第5章ではノイズに対する応答について述べる。ノイズの効果が顕著に現れる線形化皮質-視床モデルの周波数領域での解析を行い、安静時脳波の実測データへフィッティングを行う。また統計力学・熱力学であらわれる「自由エネルギー」に相当する量を理論・実験両面から解析する。

最後に結論と課題について第6章で述べる。

第2章 モデル

本章では「視床-皮質モデル」と「遺伝子発現モデル」について生理学・生物学的な背景とともに概要を説明し、解析上の課題を抽出する。

2.1 視床-皮質モデル

本節では本論でとり上げる視床-皮質モデルについて説明する。皮質の電氣的活動に起因する脳波 (EEG) は Brain-Computer Interface などの工学的応用の他、てんかんなどの診療にも用いられており既に欠かせないものとなっているが、その機序については未解明な部分も多い [64, 29]。本モデルは其中にあって、脳波で見られるさまざまな特徴的な現象を統一的に説明する点で、有力視されているモデルである。本節では、このモデルについて、その基礎となっている背景的な知見とともに説明する。

2.1.1 脳の電氣的活動と脳波

本副節では、モデルを理解する上で重要となる背景知識として、脳波の物理的ソース、リズムを担う神経回路、平均場アプローチについて述べる。

脳波の物理的ソース

脳波の物理的ソースについてはシナプス後電位説が有力になっている [30]。すなわち、皮質の錐体細胞の先端樹状突起におけるシナプス後電位に伴い電流双極子 (湧き出しと吸い込みの対) が形成され、導体としての脳 (脳脊髄液、硬膜、頭蓋骨、頭皮) に電流が流れることで頭皮上の電位が変動し、それが脳波として観測されるというものである。錐体細胞樹状突起には皮質興奮性神経細胞、皮質抑制性神経細胞、視床中継核からのシナプス接合があり、それぞれが EEG に寄与すると考えられるが、その中で皮質興奮性神経細胞からのシナプス接合が支配的であると考えられている。これは皮質錐体細胞の先端樹状突起が細胞体から皮質と垂直に頭皮方向に伸びており、その頭皮に近い側に皮質興奮性細胞からのシナプス接合があり、皮質抑制性神経細胞および視床中継核からのシナプス接合は頭皮から遠い側にあることから妥当であると考えられる。

リズムを担う神経回路

物理的ソースが上記の電流双極子であるとしても、どのようにして特徴的なリズムが生まれるかについては、より広く神経回路に基づいて考える必要がある。その際に脳のどの

部位まで含めて回路を考えるかが問題となる。これは脳波リズムの起源がどこにあるのかという問題と呼応している。例えば 波について言えば、皮質がそのリズムを基本的に担っているという考え方があり [31, 32]、その場合には皮質だけを考えればよいことになる。また視床がペースメーカーになっているという考え方 [34, 35] もあり、その場合は視床を皮質に対する入力のように記述する必要がある。このようにいくつかの可能性がある中、本論で扱うモデルでは皮質と視床の作るループがリズムを生成するという立場に立つ。視床へはランダムなホワイトノイズ的な信号が入力されるが、皮質-視床ループが共振回路のように働き、特定の周波数帯域が増強あるいは減衰されるとするものである。一回りの信号伝達時間は約 100msec とされるので、このループによるフィードバックが正のフィードバックであれば $10\text{Hz}(=1/100\text{msec})$ とその整数倍が増強され、負のフィードバックであればその周波数が減衰し 5Hz, 15Hz などが相対的に大きくなる。これらがそれぞれ 波、波の基本的な生成メカニズムであると考えられる。

平均場アプローチ

神経細胞の数理モデルとしては Hodgkin-Huxley 方程式が良く知られているが、本論で考えるモデルはこのような神経細胞単独レベルの活動をモデル化したものではなく、平均場アプローチあるいはニューラルマスモデリングと呼ばれる手法によって、神経集団について平均化されたマクロな記述を行うものである [36]。平均場アプローチと一概に呼ばれているものであっても子細な部分で若干の差異があるが、ここでは Robinson らに従って説明する [41]。

皮質の神経細胞はカラム構造と呼ばれる直径 0.5mm 程の円柱状の単位を形成し、それが横に並ぶことで皮質を形成していると考えられている。一つのカラム構造には数万個の神経細胞が存在するとされているが、平均場アプローチではこれを粗視化して数個の平均化された神経細胞で代表して考え、その特性は平均細胞体電位だけで記述されるとする。平均細胞体電位は集団外からの信号を受け取って値を変化させ (樹状突起部)、またその値に対応して集団外に信号を与える (軸索部)。平均場アプローチではこのような信号をパルス密度 [パルス数/時間] で表現する。図 2.1 に Robinson らのモデルの神経回路を示すが、図中の各神経細胞はその集団を平均化したものである。以下神経細胞集団と言ったとき、常にこのように平均化されたものを指すことにする。図中の円、四角、三角はすべて細胞体を示している。三角は錐体細胞の形をシンボリックに示しているが、神経回路の機能としてはこれらの形は関係ない。

Robinson らのモデルでは各神経細胞集団の中で皮質興奮性神経細胞集団だけが他のカラムへも信号を与えるとしている。その際、元の神経細胞集団から発せられた信号は周辺のカラムへ拡散していくので、各カラムが受け取る信号 ψ_e は送出する信号 Q_e とは一般に異なる。 ψ_e と Q_e の関係は回路ブロックとは別に定める必要があり、平均場アプローチでは減衰波動方程式で記述するのが一般的である。

尚、カラムという用語は皮質に対して用いられるが、本論文では視床も含めて図 2.1 で表された一つの回路ブロックを指すものとする。Robinson らのモデルではそのような回路ブロックが横に並んでいるとする。ただし、カラム直径などの構造的な側面は捨象され、連続的な描像をとる。

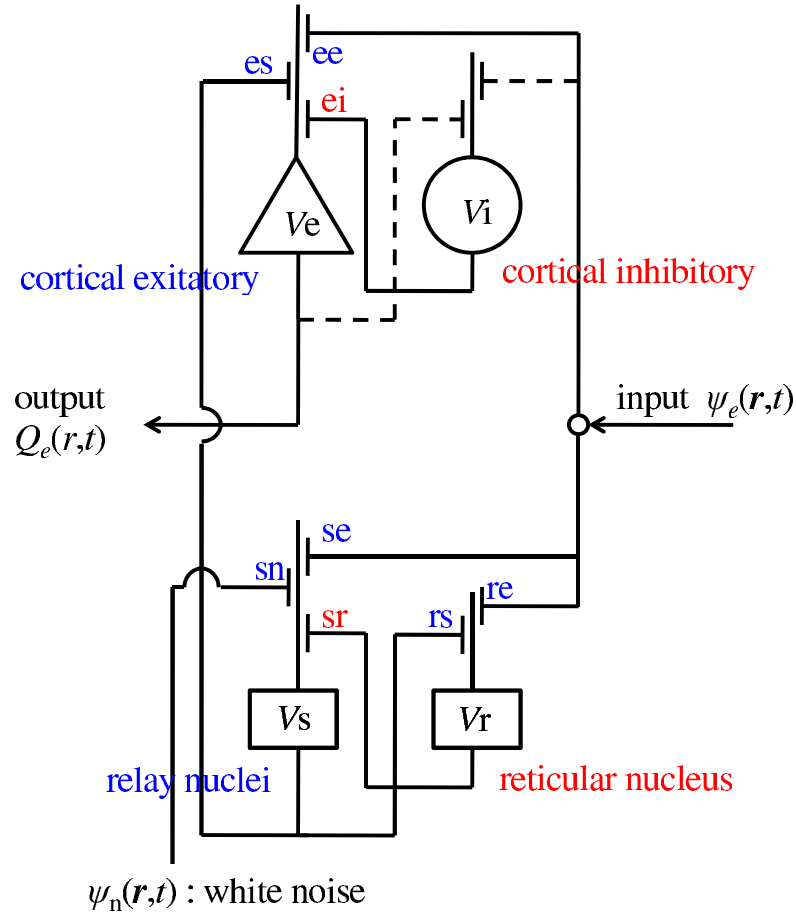


図 2.1: 皮質興奮性 (e)、皮質抑制性 (i)、視床中継核 (s)、視床網様体 (r) の各神経集団の回路. 例えば rs は s からの r への投射を意味している. [3]

2.1.2 Pre-Compact Model

本論では以上の考え方に基づいた皮質-視床モデルを3種扱う。3種のモデルは一つのモデルから順に簡略化されたものとなっている。詳細さの順に、Pre-Compact Model、Compact Model、階数低減 Compact Model と呼ぶことにする。最後の階数低減 Compact Model は本研究によって独自に導出されたものであり、第3章で記述する。本副節では Pre-Compact Model について記述し、続いて次副節で Compact Model について記述する。

皮質興奮性、皮質抑制性、視床中継核、視床網様核の各神経細胞集団に対してそれぞれ e, i, s, r の識別子を用いる。それぞれの平均細胞体電位を V_a , $a = e, i, s, r$ としたとき、各神経細胞集団が他の集団に対して与えるパルス密度は次のシグモイド関数で表されるとする。

$$S(V_a) = \frac{Q_{max}}{1 + \exp\left(-\frac{V_a - \theta}{\sigma'}\right)} \quad (2.1)$$

ここで Q_{max} は出力の最大値 (250Hz 程度) である。 θ は出力がちょうど最大値の半分になる平均細胞体電位、 σ' は平均細胞体電位 V_a の増大に対する出力パルス密度の増大の緩やかさに対応するもの (3.3mV 程度) で、これを 0 に近付けた極限でシグモイド関数はヘビサイド関数 (階段関数) になる。つまり閾値を θ として V_a が閾値以下では出力ゼロ、閾値より大きければ最大出力となる。神経細胞を単体として扱う場合にはそのような段階的な特性を考えるが、平均場アプローチでは集団を考えているので閾値それ自体のバラツキに加え、細胞体電位を一つの平均細胞体電位で置き換えている代償としても、実効的により緩やかな関係を考える必要がある。

シグモイド関数 S は平均細胞体電位に応じて他の神経細胞集団へ送出的るパルス密度を与えるが、一方で平均細胞体電位は他の神経細胞集団からパルスを受けることでその値を増減させる。それを記述するために、先ずポテンシャル変化の立下り逆時定数 α (50Hz 程度) と立ち上がり逆時定数 β (200Hz 程度) を持つ微分演算子 $D_{\alpha\beta}$ を

$$D_{\alpha\beta} \equiv \left(\frac{1}{\alpha} \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right) \left(\frac{1}{\beta} \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right) \quad (2.2)$$

と定義し、これを使って各神経細胞集団の平均細胞体電位変化を次の各微分方程式で記述する。

$$D_{\alpha\beta} V_e(\mathbf{r}, t) = v_{ee} \psi_e(\mathbf{r}, t) + v_{ei} S[V_e(\mathbf{r}, t)] + v_{es} S[V_s(\mathbf{r}, t - t_0/2)] \quad (2.3)$$

$$D_{\alpha\beta} V_r(\mathbf{r}, t) = v_{re} \psi_e(\mathbf{r}, t - t_0/2) + v_{rs} S[V_s(\mathbf{r}, t)] \quad (2.4)$$

$$D_{\alpha\beta} V_s(\mathbf{r}, t) = v_{se} \psi_e(\mathbf{r}, t - t_0/2) + v_{sr} S[V_r(\mathbf{r}, t)] + v_{sn} \psi_n(\mathbf{r}, t) \quad (2.5)$$

ここで \mathbf{r} は皮質上の位置を表す。 t_0 は皮質-視床間を信号が往復するのに要する時間 (80 ~ 100msec 程度) である。また ψ_n は視床中継核への入力を表す。安静時 EEG を考える場合にはホワイトノイズを与える。 v_{ab} は神経細胞集団 a をシナプス後細胞、神経細胞集団 b をシナプス前細胞としたときのシナプス結合強度である。各式の右辺は他の細胞集団からの信号の受け取りを表しており、図 2.1 の神経回路図から導くことができる。ただし簡単のために皮質抑制性神経細胞集団のセル電位は興奮性神経細胞集団の電位に等しいとしている (図中では点線で表現している)。

各神経細胞集団が受け取る信号は皮質興奮性神経細胞集団からの信号を除いてそのカラム内の神経細胞集団から受け取るので $v_{ab} S(V_b)$ の形になっている。皮質興奮性神経細胞集団については他のカラムへと軸索を伸ばし信号を送る。従って各神経細胞集団が皮質興奮性神経細胞集団から受け取る信号 ψ_e は図 2.1 とは別に皮質興奮性神経細胞集団の軸索の広がり方から定める必要がある。Pre-Compact Model ではそれを次の方程式で記述する。

$$\left[\left(t_e \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right)^2 - r_e^2 \nabla^2 \right] \psi_e(\mathbf{r}, t) = Q_e(\mathbf{r}, t) \quad (2.6)$$

ここで $Q_e(\mathbf{r}, t)$ はカラムが送出する信号であり、図 2.1 と (2.1) より、

$$Q_e(\mathbf{r}, t) = S[V_e(\mathbf{r}, t)] \quad (2.7)$$

で与えられる。また、 $\nabla = \partial/\partial\mathbf{r}$ であり、 t_e は皮質興奮性神経細胞集団が送出する信号が減衰波動として皮質内を拡散して行くときの減衰時定数である。 r_e は実効軸索長である。式 (2.6) に従う基本解 (Green 関数) は速度 r_e/t_e で伝わり、時定数 t_e で減衰していくので [43]、 r_e は一つのカラムから送出された信号がどこまで届くかを実効的に表すものと言える。第 4 章で焦点性てんかんの解析を行うが、その際に r_e は重要なパラメータとなる。

式 (2.6) から分かるように、 ψ_e と Q_e は一般には異なるが時間的定常と空間的均一が成り立っている場合には一致する。つまり、一つのカラムから外に向かって拡散して行く信号と、逆にそのカラムが周りから受け取る信号が釣り合っていることになる。

減衰波動方程式による神経網の数学的記述は 1963 年に Griffith が提案したのが最初と思われるが [37]、彼は電磁気学などの場の理論とのアナロジーを明確に述べている。 ψ_e を「場」と呼ぶ背景にはこのアナロジーがあると思われる。神経場という用語は甘利も用いているが、甘利も Griffith の論文を引用している [38]。このアナロジーに従うと、 Q_e は場を生み出す「ソース (電荷)」と見なされる。それに対して ψ_e は電荷に作用する場 (電場) と見なされる。神経科学の観点では、 Q_e は細胞体側から見た送出パルス密度であり発火率 (firing rate) と呼ばれることが多い。 ψ_e は受け取る側からの見方になる。同じパルス密度として表すが、電荷と電場のような描像の違いがあるので注意されたい。

2.1.3 Compact Model

Pre-Compact Model は変数やパラメータが多く解析が難しい。Kim と Robinson は一部の時定数を 0 とするなどの近似によって Pre-Compact Model を簡略化した一変数モデル (Compact Model) を提案した [40]。本副節ではその記述を行う。

Compact Model (線形版) は、(2.2) で表される微分演算子 $D_{\alpha\beta}$ を 1 に置き換える近似と平衡点まわりの線形化近似を使って Pre-Compact Model より導かれる。先ず各変数を

$$\psi_e(\mathbf{r}, t) = \psi_e^*(\mathbf{r}) + \chi_e(\mathbf{r}, t) \quad (2.8)$$

$$\psi_e(\mathbf{r}, t - t_0) = \psi_e^*(\mathbf{r}) + \chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) \quad (2.9)$$

$$V_a(\mathbf{r}, t) = V_a^*(\mathbf{r}) + \Delta V_a(\mathbf{r}, t), \quad a = e, s, r \quad (2.10)$$

$$\psi_n(\mathbf{r}, t) = \psi_n^*(\mathbf{r}) + \chi_n(\mathbf{r}, t) \quad (2.11)$$

のように平衡点 (* をつけたもの) とそこからの微小なずれとして表現する。シグモイド関数 (2.1) は次のように線形化する。

$$S[V_a(\mathbf{r}, t)] = S[V_a^*(\mathbf{r})] + \Delta S_a(\mathbf{r}, t) \quad (2.12)$$

ここで次の略記を用いた。

$$\Delta S_a(\mathbf{r}, t) \equiv \frac{dS}{dV}[V_a^*(\mathbf{r})]\Delta V_a(\mathbf{r}, t), \quad a, b = e, r, s \quad (2.13)$$

(2.8) から (2.13) を (2.3), (2.4), (2.5) に代入し $D_{\alpha\beta} = 1$ の近似を用い、さらに * をつけた変数が平衡値であることを用いると、次の連立一次方程式が得られる。

$$\begin{aligned} & \begin{bmatrix} 1 - \mu_{ei} & 0 & -\mu_{es} \\ 0 & 1 & -\mu_{rs} \\ 0 & -\mu_{sr} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta S_e(\mathbf{r}, t) \\ \Delta S_r(\mathbf{r}, t - \frac{t_0}{2}) \\ \Delta S_s(\mathbf{r}, t - \frac{t_0}{2}) \end{bmatrix} \\ & = \begin{bmatrix} \mu_{ee}\chi_e(\mathbf{r}, t) \\ \mu_{re}\chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) \\ \mu_{se}\chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) + \mu_{sn}\chi_n(t - \frac{t_0}{2}) \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (2.14)$$

ここで次の略記を用いた。

$$\mu_{ab} \equiv v_{ab} \frac{dS}{dV}[V_a^*], \quad a, b = e, r, s \quad (2.15)$$

ΔS に関して閉じた連立方程式を得るために ΔS_r と ΔS_s に関しては時間を $t_0/2$ だけずらしている点に注意されたい。その結果 χ_e に関しては t_0 だけ遅れた項、すなわち皮質視床ループによるフィードバック項が現れる。

一方、(2.6) を線形化した式は

$$\left[\left(t_e \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right)^2 - r_e^2 \nabla^2 \right] \chi_e(\mathbf{r}, t) = \Delta S_e(\mathbf{r}, t) \quad (2.16)$$

となるので、この式に式 (2.14) を解いて得られる $\Delta S_e(\mathbf{r}, t)$ を代入することにより線形微分方程式が得られるが、3次の非線形項を付加することで Compact Model を次式のように得る。

$$\begin{aligned} & \left[\left(t_e \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right)^2 - r_e^2 \nabla^2 \right] \chi_e(\mathbf{r}, t) = (1 + c_1)\chi_e(\mathbf{r}, t) \\ & + c_2\chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) + \epsilon\chi_e(\mathbf{r}, t)^3 + \kappa_n\chi_n(\mathbf{r}, t - t_0/2) \end{aligned} \quad (2.17)$$

ここで c_1, c_2, κ_n は次式で与えられる。

$$c_1 = -1 + \frac{\mu_{ee}}{1 + (-\mu_{ei})} \quad (2.18)$$

$$c_2 = \frac{\mu_{es}\{\mu_{se} - (-\mu_{sr})\mu_{re}\}}{\{1 + (-\mu_{ei})\}\{1 + (-\mu_{sr})\mu_{rs}\}} \quad (2.19)$$

$$\kappa_n = \frac{\mu_{es}\mu_{sn}}{\{1 + (-\mu_{ei})\}\{1 + (-\mu_{sr})\mu_{rs}\}} \quad (2.20)$$

Kim と Robinson の導出では 2 次の非線形項も与えているが、ここでは簡単のため 2 次の項は省いた。非線形効果の詳細を議論する目的には Compact Model は適さない。その際には Pre-Compact Model を用いる必要がある。そこで Compact Model においては必要最低限の非線形項を与えることがより適切と考えた。線形不安定性が破れても振幅が発散しないためには 3 次項を考える必要がある。2 次項の省略により発散が生じるようなことはなく、また省略することで解析が著しく容易になる。これは鏡映変換 $\chi_e \rightarrow -\chi_e$ での対称性を仮定して単純化することと同等である。

2.1.4 解析上の課題と本研究における解決手法

Compact Model は Pre-Compact モデルと比べると解析の容易さが向上したものの、尚困難な点がある。

その最大のもは遅延項の存在である。遅延項が存在する微分方程式は遅延微分方程式と呼ばれ、解析学上の一分野を形成している。見かけ上は通常微分方程式からのわずかな差異ではあるが、数学的には無限次元系となり厳密な解析は著しく制約される。数学者による基礎理論の構築も進んでいるが、応用に適した解析手法は未開発な状態と言える。本研究ではこの状況を打開するために、Hale らによって整備された遅延微分方程式の理論の中核的概念である随伴固有関数を活用する解析手法を第 3 章で提示する。

また一変数化されたとは言え二階微分の式であるので、二変数一階微分の式と等価である。一変数一階微分の式にまで低減できればより解析が簡易になる。この低減を第 3 章で示す。

以上は時間的なダイナミクスと関係しているが、空間的な相互作用項 (ラプラシアン Δ の項) の扱いも課題となる。ラプラシアンによる空間的連続描像がこのモデルの特徴の一つになっているが、減衰波動解などの単純な解は求めることができてもそれ以上に実際の解析は難しい。本研究では連続描像を離れ離散描像に立つことで、結合振動子の枠組みにモデルを変換 (縮約) する手法を提示する。結合振動子の枠組みにおいては多くの事が研究され豊富な知見が得られているので、この変換の意義は大きい。ただしここで二つの事に注意する。一つは単なる離散化によって結合振動子の標準形に変換される訳ではないことである。つまり随伴固有関数の活用がここでも重要な意味を持つ。言い換えると遅延微分方程式の基礎理論と結合振動子の基礎理論を融合させることが必要で、そこに本研究の新規性の一つがあるということである。もう一つの注意は、結合振動子論の考え方に基づいているが、「振動しない素子」の結合をも含む形に拡張していることである。第 4 章で双安定素子の結合と不活性振動子と活性振動子の結合について例示する。

2.2 遺伝子発現モデル

2.2.1 ゼブラフィッシュ体節形成時の遺伝子発現

遺伝子全体を解読するゲノム解析はいわゆるゲノムビッグバンとして近年生命科学にパラダイム変換をもたらしたが、現在では遺伝子配列の読み取りだけでなく遺伝子発現に重点が移行しつつある。中でも発生過程における遺伝子発現は生物学の基礎として興味深い。ゼブラフィッシュは人間を含む脊椎動物の一種であり、体節の周期的形成が観察しやすく、かつ世代交代期間が早いため発生のモデル生物として良く利用されている。中でもその後の構造の基本を作る過程である体節形成は、遺伝子発現の仕組みとしても一般的な興味を持たれている。

さまざまな実験・観察、および数理モデルの研究があるが、体節の空間的周期構造の形成に「遅延起因振動」が重要な役割を果たしていると考えられている。遺伝子発現、すなわち特定のタンパク質の合成は、その発現を指示する遺伝子によって生じるが、遺伝子が mRNA に転写されそれがさらにタンパク質に翻訳されるまでに時間がかかること（遅延）そして合成されたタンパク質自身が mRNA への転写に対して抑制因子となることから振動が起こると考えられている。このような「遅延を伴う負のフィードバック」は振動の仕組みとしてはもっともシンプルなものであり、生命で見られる多くの振動現象がこのメカニズムで理解されている [17]。

2.2.2 Lewis Model

この振動を再現する簡単なモデルは以下に示すものである [13]。

$$\begin{aligned}\frac{dp(t)}{dt} &= am(t - T_p) - bp(t) \\ \frac{dm(t)}{dt} &= f(p(t - T_m)) - cm(t) \\ f(p) &= \frac{k}{1 + p^2/p_0^2}\end{aligned}\tag{2.21}$$

ここで p は該当するタンパク質の量（濃度）、 m はそのタンパク質に対応する mRNA の量である。mRNA からタンパク質が翻訳されるが、その速度は T_p だけ以前の mRNA の量に比例するとしてその係数を a としている。また mRNA の生成（遺伝子からの転写）は合成されたタンパク質の量で抑制されるとし、その様子を関数 f で記述している。 k は mRNA の最大生成速度、 p_0 は抑制におけるタンパク質基準濃度である。ここで抑制は T_m だけ以前のタンパク質量で決まるとしている。これらの遅延時間が生じる理由は、タンパク質や mRNA が高分子であり合成に時間がかかるため、抑制などの調整を合成開始時に受けても、その効果が現れるのは合成が完了した時点であるためである。 b はタンパク質の劣化速度、 c は mRNA の劣化速度である。このモデルは極めて単純化されたものではあるが、生命系における遅延効果の意義を示唆した点で重要である。

2.2.3 Schröter らのモデル

Lewis のモデルは遺伝子発現において遅延のある負のフィードバック機構の重要性を示唆したが、その後の実験から発現過程の記述としては簡略化され過ぎであることが分かっている。実際には複数の遺伝子が相互に関わっており、タンパク質については各タンパク質が単量体、ホモ二量体、ヘテロ二量体などの形態をとっている。現段階においても完全な特定には至っていないが、ここでは有力な候補として次式で表される Schröter らのモデル [14] を取り上げる。

$$\begin{aligned} \frac{dH_1(t)}{dt} = & \frac{k_1}{1 + \left(\frac{H_{11}(t-\tau_1)}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t-\tau_1)}{x_{76}}\right)^{n_1}} - c_1 H_1(t) \\ & - 2a_{11}H_1(t)^2 + 2b_{11}H_{11}(t) - a_{16}H_1(t)H_6(t) + b_{16}H_{16}(t) - a_{17}H_1(t)H_7(t) + b_{17}H_{17}(t) \end{aligned} \quad (2.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_6(t)}{dt} = & k_6 - c_6 H_6(t) \\ & - 2a_{66}H_6(t)^2 + 2b_{66}H_{66}(t) - a_{16}H_1(t)H_6(t) + b_{16}H_{16}(t) - a_{76}H_6(t)H_7(t) + b_{76}H_{76}(t) \end{aligned} \quad (2.23)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_7(t)}{dt} = & \frac{k_7}{1 + \left(\frac{H_{11}(t-\tau_7)}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t-\tau_7)}{x_{76}}\right)^{n_7}} - c_7 H_7(t) \\ & - 2a_{77}H_7(t)^2 + 2b_{77}H_{77}(t) - a_{76}H_7(t)H_6(t) + b_{76}H_{76}(t) - a_{17}H_1(t)H_7(t) + b_{17}H_{17}(t) \end{aligned} \quad (2.24)$$

$$\frac{dH_{11}(t)}{dt} = a_{11}H_1(t)^2 - b_{11}H_{11}(t) - c_{11}H_{11}(t) \quad (2.25)$$

$$\frac{dH_{17}(t)}{dt} = a_{17}H_1(t)H_7(t) - b_{17}H_{17}(t) - c_{17}H_{17}(t) \quad (2.26)$$

$$\frac{dH_{66}(t)}{dt} = a_{66}H_6(t)^2 - b_{66}H_{66}(t) - c_{66}H_{66}(t) \quad (2.27)$$

$$\frac{dH_{76}(t)}{dt} = a_{76}H_7(t)H_6(t) - b_{76}H_{76}(t) - c_{76}H_{76}(t) \quad (2.28)$$

$$\frac{dH_{77}(t)}{dt} = a_{77}H_7(t)^2 - b_{77}H_{77}(t) - c_{77}H_{77}(t) \quad (2.29)$$

ここで H_1 や H_{16} など H で表現される量はすべてタンパク質発現量（濃度）を示している。mRNA は変数として扱わず、転写プロセスの遅延（ τ_1, τ_7 ）を通じて数式中に取り込まれ

ている。考えられている遺伝子は $her1, hes6, her7$ であり、対応するタンパク質単量体をそれぞれ H_1, H_6, H_7 としている。さらにそれらの二量体を考え、 $H_{\mu\nu}$ ($\mu, \nu=1, 6, 7$) と表している。これは H_μ と H_ν の二量体という意味である。 $a_{\mu\nu}$ はそれぞれの単量体が結合し二量体を形成するときの化学反応速度係数である。 $b_{\mu\nu}$ はその逆過程の係数である。 $c_\mu, c_{\mu\nu}$ はタンパク質の劣化過程の係数である。 x_{11}, x_{76} および n_1, n_7 はタンパク質が mRNA を抑制する際の、それぞれ基準タンパク質濃度、抑制の急峻さに相当するパラメータである。本論ではこのモデルを Schröter らに従って Full Model (FM) と呼ぶ [14]。

2.2.4 解析上の課題と本研究における解決手法

FM は Lewis モデルに比べると、複数の遺伝子種、タンパク質種の相互作用を記述している点はずっと複雑なモデルになっているが、一方で mRNA は式の中に無い。この点は第 3 章で提示する Lewis モデルの一変数化と階数低減の方法が論拠を与え、またこれらの方法を「逆近似」的に用いることで、より精緻なモデルである FFM (Fully-extended Full Model) を導出する。

変数の多さについては 3 種のタンパク質を考えているだけでなくその単量体と二量体を別々に独立変数としていることが原因している。しかし単量体-二量体間が平衡へ向かう速度が考えているダイナミクスに比べてずっと早ければ、単量体と二量体が常に平衡にあるとする近似が良く成り立つ。第 3 章でその近似を適用し変数の半減を行う。この近似はモデル提唱者のグループが論文で試みているが誤った適用をしているため、誤ったパラメータの絞り込みをしている。本論では正しい適用を示し、正しいパラメータの絞り込みを行う。

第3章 ダイナミクスの低減

本章においては、時間的な意味でのダイナミクス低減について有効な方法を提示する。第4章で提示する空間的な意味での低減と相まって本論で提示する近似手法の基礎を構成するものである。時間的な意味での低減においては、早いモードを消去することが基本であるが、早いモードの選び方の違いに対応して3種類の低減法を提示する。

第一の低減法はモデルパラメータの中に微小と見なせる時定数が含まれるとき、その高次項を省略する方法である。この観点は既にあるモデルを解析する場合だけでなく新しくモデリングを行うときにも重要な視点と考えられる。

第二の低減法は、早く平衡に達する過程がダイナミクスの中に含まれている場合の低減である。第一の低減法に比べると複数の早い時定数が関係しているのでその関係を数式から見出すことは自明ではないが、物理的な描像に着目することで抽出することができる。

第三の低減法は分岐点において特定モードに対する固有値実部（時定数の逆数に相当する）が0になり残りが負になる、言い換えると特定モードを除くすべてのモードが早い減衰と見なせることに着目するもので、随伴固有関数を使った低減法である。第一、第二の低減法に比べると分岐点近傍に限ることに注意が必要ではあるが、モデル中に微小時定数があからさまに含まれていなくてもよいので、適用可能なモデルの範囲は格段に広く、数学的に洗練された一般性のある手法である。特に遅延微分方程式を遅延を含まない通常の有限次元微分方程式に変換（縮約）できるので、遅延微分方程式において非常に有力な解析手法になる。

3.1 微小時定数の次数展開による方法

微小時定数の次数展開によるダイナミクスの低減を Compact Model と Lewis Model を用いて具体的に提示する。粗い近似に属するが、モデルの骨格を理解する上で有効な方法となる。

3.1.1 Compact Model の階数低減

皮質-視床系の神経活動を記述する簡明なモデルである Compact Model の式を再記する。

$$\begin{aligned} \left[\left(t_e \frac{\partial}{\partial t} + 1 \right)^2 - r_e^2 \nabla^2 \right] \chi_e(\mathbf{r}, t) &= (1 + c_1) \chi_e(\mathbf{r}, t) \\ + c_2 \chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) + \epsilon \chi_e(\mathbf{r}, t)^3 + \kappa_n \chi_n(\mathbf{r}, t - t_0/2) \end{aligned} \quad (3.1)$$

このモデルは一変数モデルであるが、時間について二階微分であるので、これを一階微分

の標準的な形に直すと2変数モデルと見なせる ($d\chi_e/dt$ を新たな力学変数とする)。もし一変数でかつ一階微分に階数低減できればより簡明になる。これを行うため、パラメータ t_e に着目する。このパラメータは 10msec 程度の大きさであるとされるのでそれに比べて遅いダイナミクスだけを問題にするときは高次を省略することが一定の妥当性を得る。(3.1)でこれを実施すると結果は

$$\begin{aligned} \left[(2t_e \frac{\partial}{\partial t} + 1) - r_e^2 \nabla^2 \right] \chi_e(\mathbf{r}, t) &= (1 + c_1) \chi_e(\mathbf{r}, t) \\ + c_2 \chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) + \epsilon \chi_e(\mathbf{r}, t)^3 + \kappa_n \chi_n(\mathbf{r}, t - t_0/2) \end{aligned} \quad (3.2)$$

となる。このモデルを階数低減 Compact Model と呼ぶことにする。この低減の妥当性については数学的観点よりも観測事実 (脳波の測定データ) との照合を通じて行うのが適切と思われる。第5章でこれを行う。

さらに t_e の一次項も省略すると、式を理解する上で有用な洞察を得ることができる。(3.1)で $t_e \rightarrow 0$ とする。もっとも単純な場合を考えるので非線形項、ラプラシアン項、ノイズ項を落とすと次の式が得られる。

$$c_1 \chi_e(t) + c_2 \chi_e(t - t_0) = 0 \quad (3.3)$$

この式はもはや微分方程式ではない。しかし、遅延項の存在によってダイナミクスを記述する最低限の役割は保持している (非自明なダイナミクスとなるためには $c_2 \neq 0$ かつ $t_0 \neq 0$ 、つまり (3.3) が真の遅延方程式になっていることが必要で、以下ではそれを仮定する)。特に (3.3) は、その特性方程式を解析的に解くことができるという非常に有用な特徴を持っている。(3.3) に $\chi_e(t) = e^{\lambda t}$ という Ansatz を代入すると、次の特性方程式が得られる。

$$c_1 + c_2 e^{-\lambda t_0} = 0 \quad (3.4)$$

(3.4) は解析的に解くことができ、固有値 $\lambda = \lambda_r + i\omega$ は

$$\lambda_r = -\frac{1}{t_0} \ln \left[(-1)^{(n+1)} \left(\frac{c_1}{c_2} \right) \right] \quad (3.5)$$

$$\omega = \frac{n\pi}{t_0} \quad (3.6)$$

となる。ここで n は整数であるが、 $(-1)^{(n+1)} c_1/c_2$ が負のときはそれに相当する解はないとする。遅延 (微分) 方程式の特徴として、その線形化方程式の固有値が無数現れることをあげることができるが、その特徴を (3.3) は保持しており、それが (3.5) で解析的に明白に

示されている。この解は簡単化の極限ではあるが、大きな意義を三点指摘できる。

一つ目は、固有値実部が負になる条件（線形安定条件）を近似的に与えることである。
(3.5) より負になるのは

$$\left| \frac{c_1}{c_2} \right| > 1 \quad (3.7)$$

となる場合である。 t_e が有限の場合には補正が必要であるが、大きな傾向として把握しておくことは有用である。実際の脳波を再現するパラメータとしては $c_1 < 0$ と考えられている [40]。付録 A に $t_e = 10\text{msec}$ としたときの線形安定領域を示すが、 $c_1 < 0$ かつ $|c_1/c_2| > 1$ の領域にほぼ等しくなっている。大まかな理解においては $t_e = 0$ の結果でも十分なことが分かる。

二つ目は、Compact Model の解析から得られる脳波パワースペクトルの解釈に役立つことである。この解析は第 5 章でおこなうが、Compact Model から得られるパワースペクトルの大きな特徴として、0Hz, 10Hz, 20Hz, ... 付近にピークを持つようなパラメータ領域と 5Hz, 15Hz, 25Hz, ... 付近にピークを持つようなパラメータ領域がパラメータ空間をおよそ二分し、そのどちらに属するかは c_2 の符号が決める。10Hz 付近にピークを持つ状態を α 波状態、5Hz 付近にピークを持つ状態を θ 波状態と呼ぶことにすると、Compact Model では α 波状態と θ 波状態とは c_2 を媒介として交替的に起こるものであり、同時には起きないものと解釈される。これは大雑把な描像ではあるが、有限の t_e を用いて数値計算をより厳密に行っても、実用パラメータの範囲でこの性質が保持されていることが確認できる（第 5 章および付録 A 「CM の線形安定領域」参照）。Compact Model のこの特性を (3.5) は抽出したものと言える。

三つ目の意義は、 $t_e > 0$ の場合の固有値をより正確に求める場合にも、(3.5) を出発点に解法を考えることができる点である。 t_e を 0 としない場合の特性方程式

$$(t_e \lambda + 1)^2 = 1 + c_1 + c_2 e^{-\lambda t_0} \quad (3.8)$$

を λ を t_e の関数とみて t_e で微分すると次の式が得られる。

$$\frac{d\lambda}{dt_e} = -\frac{2(t_e \lambda + 1)\lambda}{2(t_e \lambda + 1)t_e + c_2 t_0 e^{-\lambda t_0}} \quad (3.9)$$

この式を $t_e = 0$, $\lambda = \lambda_0$ (3.5) から所望の t_e まで積分することで有限 t_e に対する固有値が求められる。この積分は数值的に行う必要があるが、被積分関数があらわに表示されているので、Newton 法などの繰り返し計算に比べると収束判定などの煩わしさがなく、また無数にあらわれる固有値に対してラベル付けが可能なので ($t_e = 0$ のときの値をラベルにす

れば良い) 見通しに優れる。特に有用なのは $t_e = 0, \lambda = \lambda_o$ での微分係数で、(3.9) にこれらを代入すると、

$$\frac{d\lambda}{dt_e} \Big|_{t_e=0, \lambda=\lambda_o} = -\frac{2\lambda_o}{c_2 t_o e^{-\lambda_o t_o}} = \frac{2\lambda_o}{c_1 t_o} \quad (3.10)$$

となる。ここで第2の等号は $\lambda = \lambda_o$ が (3.4) の解であることを使った。この式から、 t_e が微小なときの固有値は

$$\lambda \approx \left(1 + \frac{2t_e}{c_1 t_o}\right) \lambda_o \quad (3.11)$$

となることが分かる。固有値虚部は角振動数におよそ対応しているので、(3.5) と合わせると t_e が小さいときの振動数 (周期の逆数) を

$$f \approx \frac{n}{2t_o} \left(1 + \frac{2t_e}{c_1 t_o}\right) \quad (3.12)$$

のように見積もることができる。(3.11) はまた、近似妥当性の目安も与えている。つまり、(3.11) が微小量の一次のべき展開のとみなせるためには補正因子 $2t_e/(c_1 t_o)$ が 1 に比べて小さいこと、すなわち

$$\frac{t_e}{t_o} \ll \left|\frac{c_1}{2}\right| \quad (3.13)$$

が必要である。一般に何かを微小量とみなすときにはその比較対象が存在する。 t_e の比較対象が t_o と関係していることは直観的に想像できるが、より正確には c_1 も関係していることが分かった。特に $c_1 = 0$ のときには近似が破綻するという自明でない結果が得られた。

典型的な値とされる $c_1 = -0.5, t_e = 10\text{msec}, t_o = 80\text{msec}$ を代入すると補正因子が 0.5 程度になり、実用域での近似はあまり良くないことが分かる。それでも、 t_e の増大により振動数が遅くなるなどの定性的な理解の助けになる。

3.1.2 Lewis Model の一変数化と階数低減

遺伝子発現を記述する簡明なモデルである Lewis Model を再記する。

$$\frac{dp(t)}{dt} = am(t - T_p) - bp(t) \quad (3.14)$$

$$\frac{dm(t)}{dt} = f(p(t - T_m)) - cm(t) \quad (3.15)$$

このモデルの Compact Model との類似、特に線形化方程式の範囲での一致を指摘し、Compact Model で行った階数低減を適用する。先ず二変数モデルの一変数化を示す。

一変数化

(3.15) は力学変数 p と m からなる二変数モデルであるが、変数 m を消去することで一変数モデルにできる。先ず (3.14) をもう一度時間微分すると

$$\frac{d^2 p(t)}{dt^2} = a \frac{dm(t - T_p)}{dt} - b \frac{dp(t)}{dt} \quad (3.16)$$

となるが、ここに (3.15) を用いると

$$\frac{d^2 p(t)}{dt^2} = a[f(p(t - T_m - T_p)) - cm(t - T_p)] - b \frac{dp(t)}{dt} \quad (3.17)$$

が得られる。ここで今度は (3.14) を使って $m(t - T_p)$ を消去し、

$$T \equiv T_m + T_p \quad (3.18)$$

とすると、最終的に

$$\frac{d^2 p(t)}{dt^2} = -bcp(t) - (b + c) \frac{dp(t)}{dt} + af(p(t - T)) \quad (3.19)$$

が得られる。類似の一変数化は Pre-Compact Model から Compact Model を導く際にも行っているが、その際には線形化を経由しており、さらに随所で近似が行われた。Lewis Model では非線形のまま近似なしに一変数化できた。そのような経緯の違いはあるが、結果として (3.19) を Compact Model (2.17) と類似した形に書き換えることができた。

階数低減

Compact Model と同様な階数低減を Lewis Model についても考える。そのために先ず、パラメータを時定数の形に書き換える。 $b > 0, c > 0, a > 0$ であるのでこれらの代わりに時定数 $t_b \equiv 1/b, t_c \equiv 1/c, \tau_a \equiv a/(bc)$ を使うと (3.19) は

$$(t_b \frac{d}{dt} + 1)(t_c \frac{d}{dt} + 1)p = \tau_a f(p(t - T)) \quad (3.20)$$

となり Compact Model との類似、差異がより明確になる。ここで $\tau_a \equiv a/(bc)$ のようにした意図は、この因子を t_b, t_c とは独立に扱うことを明確にしたものである。つまり、 $t_b = 1/b, t_c = 1/c$ を小さくしていったときに a を固定したままであると $a/(bc)$ は二次の微小量のよ

うになるが、そうではなく一次以下の量と考える。言い換えるとそのような極限を考えるときには $1/a$ もまた小さくなり、結果的に $a/(bc)$ が一次以下の微小量になるとする。この注意のもとで t_b と t_c の二次微小量を省略する近似を行いもとのパラメータに戻すと次のようになる。

$$\frac{dp}{dt} = -\frac{bc}{b+c}p + \frac{a}{b+c}f(p(t-T)) \quad (3.21)$$

第2章で示した Schröter らのモデルは、タンパク質濃度のみを変数とし mRNA 濃度は使っていない。また、一階微分の式になっている。論文 [14] には説明がなく、現象論的に導いたものと思われるが、本項で示した一変数化と階数低減の方法はその論拠を与える。

さらに階数を 0 にまで低減した極限を Compact Model と同様に考えることができ、

$$p = \frac{a}{bc}f(p(t-T)) \quad (3.22)$$

となる。

固有値近似への応用も同様に行える。Lewis Model では平衡点が $p \equiv 0$ ではないので、平衡点を p^* とし、 $df/dp|_{p=p^*} \equiv f'$ とする。階数低減をする前の線形化方程式に対する特性方程式は時定数形式のパラメータを使って

$$(t_b\lambda + 1)(t_c\lambda + 1) = \tau_a f' e^{-\lambda T} \quad (3.23)$$

なり、階数 0 に対しては

$$1 = \tau_a f' e^{-\lambda T} \quad (3.24)$$

となる。(3.24) を (3.4) と比較すると (3.5) において c_1 を 1 に、 c_2 を $(-\tau_a f')$ に置き換えれば良いことが分かる。Lewis Model においては生物学的に $f' < 0$ となる (合成されたタンパク質が自身の抑制の方向に働く) ので \ln の中身が正である条件から n は奇数のみが許されることがわかる。これより $\omega = 0 (n=0)$ とはならないので、線形不安定化は振動の発生を意味する。基本角周波数 ($n=1$ のときのもの) は

$$\omega_1 = \frac{\pi}{T} \quad (3.25)$$

となる。振動が生じる条件は

$$-af' > bc \quad (3.26)$$

となる。次に (3.23) を t_b, t_c で微分して固有値の近似式を導く。微分は

$$\frac{\partial \lambda}{\partial t_b} = -\frac{\lambda(t_c \lambda + 1)}{t_b(t_c \lambda + 1) + t_c(t_b \lambda + 1) + \tau_a f' T e^{-\lambda T}} \quad (3.27)$$

$$\frac{\partial \lambda}{\partial t_c} = -\frac{\lambda(t_b \lambda + 1)}{t_b(t_c \lambda + 1) + t_c(t_b \lambda + 1) + \tau_a f' T e^{-\lambda T}}$$

となり、特に $t_b = 0, t_c = 0, \lambda = \lambda_o$ の点では

$$\left. \frac{\partial \lambda}{\partial t_b} \right|_{t_b=0, t_c=0, \lambda=\lambda_o} = \left. \frac{\partial \lambda}{\partial t_c} \right|_{t_b=0, t_c=0, \lambda=\lambda_o} = -\frac{\lambda_o}{\tau_a f' T e^{-\lambda_o T}} = -\frac{\lambda_o}{T} \quad (3.28)$$

となる。最後の等式で (3.24) を使った。これより固有値の近似式は

$$\lambda \approx \lambda_o \left(1 - \frac{t_b}{T} - \frac{t_c}{T} \right) \quad (3.29)$$

となる。固有値虚部は角振動数の近似を与えること、また (3.25) の結果を使うと、周期 T_{per} の近似として

$$T_{per} \approx 2T \left(1 + \frac{t_b}{T} + \frac{t_c}{T} \right) \quad (3.30)$$

が得られる。また近似妥当性の目安として $t_b \ll T, t_c \ll T$ が得られる。実際には $T_b/T, T_c/T$ はおよそ 0.5 程度とされるので [13]、非常に良い近似ではないが、Compact Model のときに生じる近似の破綻 (3.13 参照) がなく、定性的な理解を得る上で非常に有効な手段となる。

3.1.3 Fully-extended Full Model の導出

Schröter らのモデル (FM) はタンパク質種の濃度だけを変数として定式化されている。前副節の議論から捉え直すと、実際には mRNA をも含む上位モデルがあり、その近似 (一

変数一階微分) とみるのが自然である (論文には詳しい記述がないが)。そこで、本節ではそのような上位モデルを定式化し、ある特定の極限操作によりそれが FM に移行することを確認する。この上位モデルを以下では FFM (Fully-extended Full Model) と呼ぶことにする。

FM から FFM への「逆近似」

今、係数 $\alpha_1, \alpha_6, \alpha_7$ と $\beta_1, \beta_6, \beta_7$ および mRNA 劣化率 d_1, d_6, d_7 を導入し、遅延時間を $\tau_1 = \tau_{1h} + \tau_{1m}, \tau_7 = \tau_{7h} + \tau_{7m}$ のように分解することで Schröter らのモデルを次のように拡張 (逆近似) する。

$$\begin{aligned}
\frac{dH_1(t)}{dt} &= \alpha_1 m_1(t - \tau_{1h}) - c_1 H_1 + D_1(\mathbf{H}) \\
\frac{dH_6(t)}{dt} &= \alpha_6 m_6(t - \tau_{6h}) - c_6 H_6 + D_6(\mathbf{H}) \\
\frac{dH_7(t)}{dt} &= \alpha_7 m_7(t - \tau_{7h}) - c_7 H_7 + D_7(\mathbf{H}) \\
\frac{dm_1(t)}{dt} &= \beta_1 f_1(\mathbf{H}(t - \tau_{1m})) - d_1 m_1 \\
\frac{dm_6(t)}{dt} &= \beta_6 f_6(\mathbf{H}(t - \tau_{6m})) - d_6 m_6 \\
\frac{dm_7(t)}{dt} &= \beta_7 f_7(\mathbf{H}(t - \tau_{7m})) - d_7 m_7 \\
\frac{dH_{11}(t)}{dt} &= a_{11} H_1(t)^2 - b_{11} H_{11}(t) - c_{11} H_{11}(t) \\
\frac{dH_{17}(t)}{dt} &= a_{17} H_1(t) H_7(t) - b_{17} H_{17}(t) - c_{17} H_{17}(t) \\
\frac{dH_{66}(t)}{dt} &= a_{66} H_6(t)^2 - b_{66} H_{66}(t) - c_{66} H_{66}(t) \\
\frac{dH_{76}(t)}{dt} &= a_{76} H_7(t) H_6(t) - b_{76} H_{76}(t) - c_{76} H_{76}(t) \\
\frac{dH_{77}(t)}{dt} &= a_{77} H_7(t)^2 - b_{77} H_{77}(t) - c_{77} H_{77}(t)
\end{aligned} \tag{3.31}$$

ここで

$$\begin{aligned}
D_1(\mathbf{H}) &= -2a_{11} H_1(t)^2 + 2b_{11} H_{11}(t) - a_{16} H_1(t) H_6(t) + b_{16} H_{16}(t) - a_{17} H_1(t) H_7(t) + b_{17} H_{17}(t) \\
D_6(\mathbf{H}) &= -2a_{66} H_6(t)^2 + 2b_{66} H_{66}(t) - a_{16} H_1(t) H_6(t) + b_{16} H_{16}(t) - a_{76} H_6(t) H_7(t) + b_{76} H_{76}(t) \\
D_7(\mathbf{H}) &= -2a_{77} H_7(t)^2 + 2b_{77} H_{77}(t) - a_{76} H_7(t) H_6(t) + b_{76} H_{76}(t) - a_{17} H_1(t) H_7(t) + b_{17} H_{17}(t)
\end{aligned}$$

$$f_1(\mathbf{H}(t - \tau_{1m})) = \frac{k_1}{1 + \left(\frac{H_{11}(t - \tau_{1m})}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t - \tau_{1m})}{x_{76}} \right)^{n_1}} \tag{3.32}$$

$$f_6(\mathbf{H}(t - \tau_{6m})) = k_6$$

$$f_7(\mathbf{H}(t - \tau_{7m})) = \frac{k_7}{1 + \left(\frac{H_{11}(t - \tau_{7m})}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t - \tau_{7m})}{x_{76}} \right)^{n_7}}$$

とおいた。hes6 の遅延時間 τ_{6h}, τ_{6m} を導入しているが、式を同じ形に書くためのものであり、実際には使っていない。

FFM から FM への極限移行

本項では前項で導出した FFM について前副節で議論した変数および階数低減を適用する。係数 α, β について適当な条件を課し、さらに時定数 d_1, d_6, d_7 の大きい極限を考えると、FFM は FM に移行することを示す。

二量体の時間微分を与える式は FM と FFM で共通であるので、一量体の時間微分の式と mRNA の時間微分の式だけを考えればよい。先ず、(3.32) は her1, hes6, her7 のいずれについても次の形をしていることに注意する。

$$\begin{aligned}\frac{dH_\mu(t)}{dt} &= \alpha_\mu m_\mu(t - \tau_{\mu h}) - c_\mu H_\mu + D_\mu(\mathbf{H}) \\ \frac{dm_\mu(t)}{dt} &= \beta_\mu f_\mu(\mathbf{H}(t - \tau_{\mu m})) - d_\mu m_\mu\end{aligned}\quad (3.33)$$

これは、二量体に関係した項 $D_\mu(\mathbf{H})$ を除いて Lewis Model と同じ形である。そこで Lewis Model と同様に一変数化すると次のようになる。

$$\frac{1}{c_\mu + d_\mu} \frac{d^2 H}{dt^2} + \frac{dH_\mu}{dt} + \frac{c_\mu d_\mu}{c_\mu + d_\mu} H_\mu - \frac{1}{c_\mu + d_\mu} \frac{\partial D_\mu}{\partial \mathbf{H}} \frac{d\mathbf{H}}{dt}\quad (3.34)$$

$$= \frac{\alpha\beta}{c_\mu + d_\mu} f(H(t - \tau_\mu)) + \frac{d_\mu}{c_\mu + d_\mu} D_\mu(\mathbf{H})\quad (3.35)$$

今、

$$\lim_{d_\mu \rightarrow \infty} \frac{\alpha_\mu \beta_\mu}{c_\mu + d_\mu} \rightarrow 1\quad (3.36)$$

となるように係数 α_μ, β_μ に条件を課すと、この極限で (3.35) は

$$\frac{dH_\mu}{dt} = f_\mu(\mathbf{H}(t - \tau_\mu)) - c_\mu H_\mu + D_\mu(\mathbf{H}(t))\quad (3.37)$$

となり、FM に一致する。図 3.1 はこの一致を数値計算で確認したものである。見やすくするために H_1 についてのみ示す。FM のパラメータは $a_{\mu v} = 101, b_{\mu v} = 100, c_{\mu v} = 1, x_{11} = 1, x_{76} = 1, k_1 = 10, k_6 = 90, k_7 = 10, \tau_1 = 1.02, \tau_7 = 1.00, n_1 = 4, n_7 = 4$ としている。FFM で追加されたパラメータにおいては d_μ をコントロールパラメータとし、 $\alpha_\mu = (c_\mu + d_\mu)/d_\mu, \beta_\mu = d_\mu$ としている。遅延時間の分解は $\tau_\mu = \tau_{\mu m}$ 、すなわち $\tau_{\mu h} = 0$ とした。これはタンパ

ク質濃度について同じ初期条件を与えたとき、定常化したときの位相のずれが生じないようにするものである。分解のしかたを変えても位相のずれを除いて結果が変わらないことを確認している。

$d_\mu = 1000$ としたとき、FFM と FM はほとんど一致している。 d_μ が 100, 10, 1 と低下するにつれて差が目立ってくる。

3.1.4 本節のまとめ

本節においては、モデルに含まれるパラメータの中で時間微分演算子に乘じられる時定数に着目し、それが微小だとするダイナミクス低減を議論した。遅延微分方程式においては、本質的なダイナミクスが遅延項で大きく規定されていることに起因して、通常の微分方程式に比べこの近似が許される範囲が広くまた有効性も大きいことが分かった。特に微分項を完全に消去した「遅延方程式」は、その固有値を解析的に解くことができ、固有値の近似計算に応用できるだけでなく振動数など系の大まかな性質を推定する有力な手段となることが分かった。

3.2 準平衡近似

本節では物理・化学的に早い減衰の存在が予測される場合の低減法、準平衡近似について Schröter らの遺伝子発現モデルを例に具体的に提示する。Schröter ら自身もこの低減法を試みているのであるが、不適切な適用のために誤った近似モデル (Minimal Model) を導出しており、しかもその Minimal Model を用いてパラメータ探索を行っているために、適切なパラメータの設定についても再検討が必要である。本節では先ず最初の副節で正しい準平衡近似モデル (Corrected Minimal Model) を導出し、次の副節で近似の妥当性を数値計算で確認する。最後の第三の副節で適切なパラメータの再設定を行う。

3.2.1 Corrected Minimal Model の導出

Schröter らの遺伝子発現モデルを再記する。

$$\begin{aligned} \frac{dH_1(t)}{dt} = & \frac{k_1}{1 + \left(\frac{H_{11}(t-\tau_1)}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t-\tau_1)}{x_{76}}\right)^{n_1}} - c_1 H_1(t) \\ & - 2a_{11} H_1(t)^2 + 2b_{11} H_{11}(t) - a_{16} H_1(t) H_6(t) + b_{16} H_{16}(t) - a_{17} H_1(t) H_7(t) + b_{17} H_{17}(t) \end{aligned} \quad (3.38)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_6(t)}{dt} = & k_6 - c_6 H_6(t) \\ & - 2a_{66} H_6(t)^2 + 2b_{66} H_{66}(t) - a_{16} H_1(t) H_6(t) + b_{16} H_{16}(t) - a_{76} H_6(t) H_7(t) + b_{76} H_{76}(t) \end{aligned} \quad (3.39)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_7(t)}{dt} = & \frac{k_7}{1 + \left(\frac{H_{11}(t-\tau_7)}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t-\tau_7)}{x_{76}}\right)^{n_7}} - c_7 H_7(t) \\ & - 2a_{77} H_7(t)^2 + 2b_{77} H_{77}(t) - a_{76} H_7(t) H_6(t) + b_{76} H_{76}(t) - a_{17} H_1(t) H_7(t) + b_{17} H_{17}(t) \end{aligned} \quad (3.40)$$

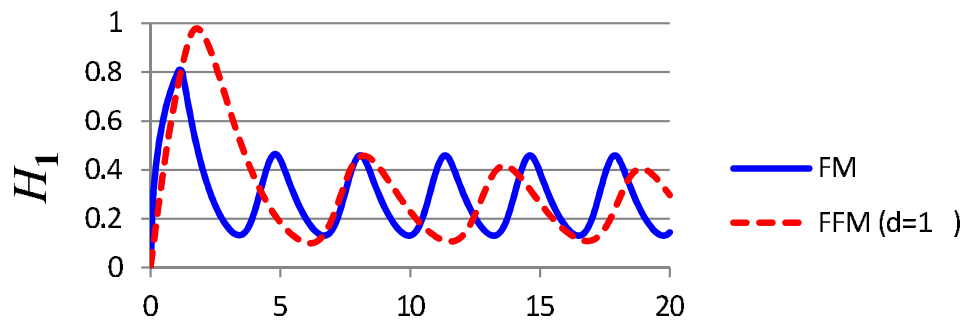
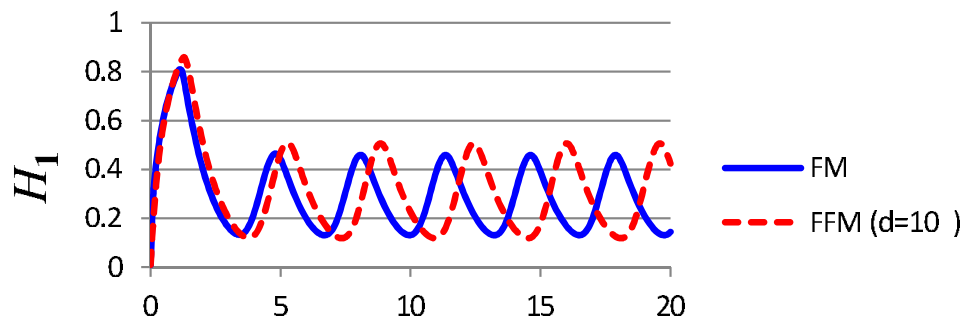
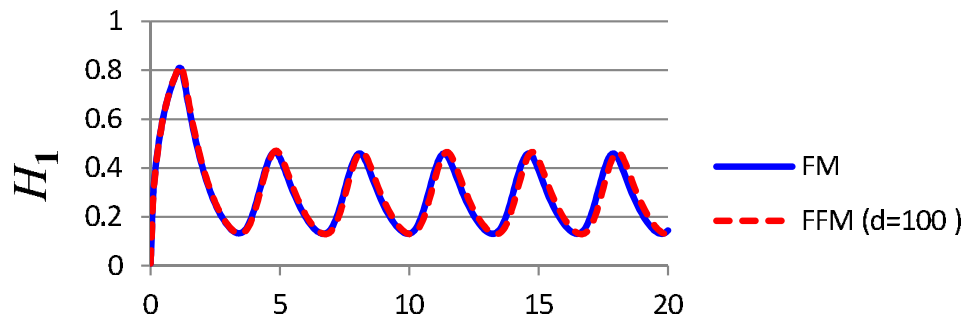
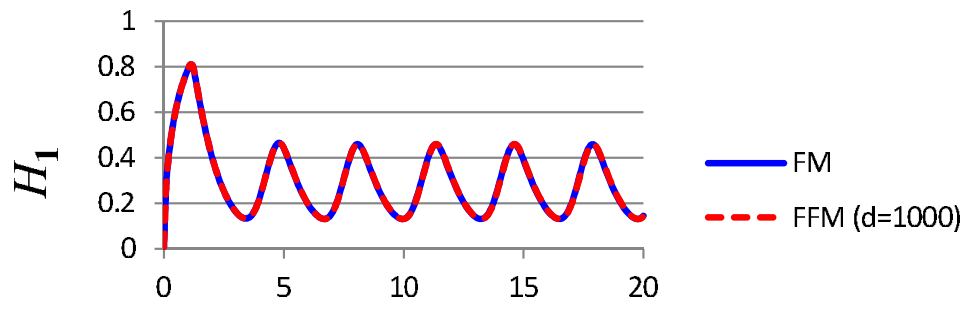


図 3.1: FFM の FM への移行

$$\frac{dH_{11}(t)}{dt} = a_{11}H_1(t)^2 - b_{11}H_{11}(t) - c_{11}H_{11}(t) \quad (3.41)$$

$$\frac{dH_{17}(t)}{dt} = a_{17}H_1(t)H_7(t) - b_{17}H_{17}(t) - c_{17}H_{17}(t) \quad (3.42)$$

$$\frac{dH_{66}(t)}{dt} = a_{66}H_6(t)^2 - b_{66}H_{66}(t) - c_{66}H_{66}(t) \quad (3.43)$$

$$\frac{dH_{76}(t)}{dt} = a_{76}H_7(t)H_6(t) - b_{76}H_{76}(t) - c_{76}H_{76}(t) \quad (3.44)$$

$$\frac{dH_{77}(t)}{dt} = a_{77}H_7(t)^2 - b_{77}H_{77}(t) - c_{77}H_{77}(t) \quad (3.45)$$

これらの式の右辺を見ると、 $a_{\mu\nu}H_\mu H_\nu - b_{\mu\nu}H_{\mu\nu}$ で記述される項が共通して現れている。これはタンパク質単量体が二量体を形成する過程とその逆方向の過程の正味の変化に対応している。もし系が完全な平衡状態にあれば正味の変化は0であるが、実際には刻々と変わる非平衡状態を考えるので0ではない。ただし非平衡からのずれは小さく、かつ平衡へと向かう変化が十分に速やかに行われるとすれば、変化の過程において平衡条件が満たされているという近似（平衡近似とも呼ばれるが本論では完全な平衡ではないことを強調して準平衡近似と呼ぶ）が良い精度でなりたつ。その事に注意して、先ず式中から $a_{\mu\nu}H_\mu H_\nu - b_{\mu\nu}H_{\mu\nu}$ を消去すると次式が得られる。

$$\begin{aligned} \frac{dH_1}{dt} &= \frac{k_1}{1 + \left(\frac{H_{11}(t-\tau_1)}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t-\tau_1)}{x_{76}}\right)^{n_1}} - c_{11}H_1 \\ &\quad - 2\left(\frac{dH_{11}}{dt} + c_{11}H_{11}\right) - \left(\frac{dH_{16}}{dt} + c_{16}H_{16}\right) - \left(\frac{dH_{17}}{dt} + c_{17}H_{17}\right) \end{aligned} \quad (3.46)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_6}{dt} &= k_6 - c_6H_6 \\ &\quad - 2\left(\frac{dH_{66}}{dt} + c_{66}H_{66}\right) - \left(\frac{dH_{16}}{dt} + c_{16}H_{16}\right) - \left(\frac{dH_{76}}{dt} + c_{76}H_{76}\right) \end{aligned} \quad (3.47)$$

$$\begin{aligned} \frac{dH_7}{dt} &= \frac{k_7}{1 + \left(\frac{H_{11}(t-\tau_7)}{x_{11}} + \frac{H_{76}(t-\tau_7)}{x_{76}}\right)^{n_7}} - c_7H_7 \\ &\quad - 2\left(\frac{dH_{77}}{dt} + c_{77}H_{77}\right) - \left(\frac{dH_{76}}{dt} + c_{76}H_{76}\right) - \left(\frac{dH_{17}}{dt} + c_{17}H_{17}\right) \end{aligned} \quad (3.48)$$

次に平衡条件を用いて単量体だけの式にする。二量体 $H_{\mu\nu}$ に関する (3.41) から (3.45) はどれも次の形に変形できる。

$$\begin{aligned}\frac{dH_{\mu\nu}}{dt} &= -(b_{\mu\nu} + c_{\mu\nu})(H_{\mu\nu} - \delta_{\mu\nu}H_{\mu}H_{\nu}) \\ \delta_{\mu\nu} &\equiv \frac{a_{\mu\nu}}{b_{\mu\nu} + c_{\mu\nu}}\end{aligned}\quad (3.49)$$

この (3.49) の解釈が準平衡近似において非常に重要である。(3.49) の左辺は二量体の変化を表す。この変化自体はゼロでなく有限である。一方右辺に現れた $(b_{\mu\nu} + c_{\mu\nu})$ は非常に大きな反応速度に対応し ($c_{\mu\nu}$ は大きくないが $b_{\mu\nu}$ が大きい) 従って右辺の $(H_{\mu\nu} - \delta_{\mu\nu}H_{\mu}H_{\nu})$ がほとんど 0 であると考えられる。これは平衡条件を表し、これを用いるのが準平衡近似であるが、 $(b_{\mu\nu} + c_{\mu\nu})$ が非常に大きいことからの帰結であり、従って $(b_{\mu\nu} + c_{\mu\nu})$ と $(H_{\mu\nu} - \delta_{\mu\nu}H_{\mu}H_{\nu})$ の掛け算を 0 としてしまうことは論理的に誤りである。この掛け算は単量体の式 (3.38) から (3.40) にもあるがこれらを 0 としてしまっている。本論においてはこの掛け算を先ず消去した ((3.46) から (3.48))。そのため掛け算の扱いの難点が避けられている。ただしそのかわり二量体 $H_{\mu\nu}$ がまだ消去できていないが、ここで平衡条件を用いる。平衡条件

$$H_{\mu\nu} = \delta_{\mu\nu}H_{\mu}H_{\nu}\quad (3.50)$$

を時間微分すると

$$\frac{dH_{\mu\nu}}{dt} = \delta_{\mu\nu} \left(\frac{dH_{\mu}}{dt} H_{\nu} + H_{\mu} \frac{dH_{\nu}}{dt} \right)\quad (3.51)$$

となる。これを (3.50) と (3.51) を (3.46), (3.47), (3.48) に代入する。すると次式が得られる。

$$\begin{aligned}& \begin{bmatrix} 1 + (4\delta_{11}H_1 + \delta_{16}H_6 + \delta_{17}H_7) & \delta_{16}H_1 & \delta_{17}H_1 \\ \delta_{16}H_6 & 1 + (\delta_{16}H_1 + 4\delta_{66}H_6 + \delta_{67}H_7) & \delta_{67}H_6 \\ \delta_{17}H_7 & \delta_{67}H_7 & 1 + (\delta_{17}H_1 + \delta_{67}H_6 + 4\delta_{77}H_7) \end{bmatrix} \\ & \times \begin{bmatrix} \frac{dH_1}{dt} \\ \frac{dH_6}{dt} \\ \frac{dH_7}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{k_1}{1 + \left(\frac{\delta_{11}H_1^2(t-\tau_1)}{x_{11}} + \frac{\delta_{76}H_7(t-\tau_1)H_6(t-\tau_1)}{x_{76}} \right)^{n_1}} - c_1H_1 - H_1(2c_{11}\delta_{11}H_1 + c_{16}\delta_{16}H_6 + c_{17}\delta_{17}H_7) \\ k_6 - c_6H_6 - H_6(c_{16}\delta_{16}H_1 + 2c_{66}\delta_{66}H_6 + c_{67}\delta_{67}H_7) \\ \frac{k_7}{1 + \left(\frac{\delta_{11}H_1^2(t-\tau_7)}{x_{11}} + \frac{\delta_{76}H_7(t-\tau_7)H_6(t-\tau_7)}{x_{76}} \right)^{n_7}} - c_7H_7 - H_7(c_{17}\delta_{17}H_1 + c_{67}\delta_{67}H_6 + 2c_{77}\delta_{77}H_7) \end{bmatrix}\quad (3.52)\end{aligned}$$

すなわち

$$\begin{aligned}
& \begin{bmatrix} \frac{dH_1}{dt} \\ \frac{dH_6}{dt} \\ \frac{dH_7}{dt} \end{bmatrix} = \\
& \begin{bmatrix} 1 + (4\delta_{11}H_1 + \delta_{16}H_6 + \delta_{17}H_7) & \delta_{16}H_1 & \delta_{17}H_1 \\ \delta_{16}H_6 & 1 + (\delta_{16}H_1 + 4\delta_{66}H_6 + \delta_{67}H_7) & \delta_{67}H_6 \\ \delta_{17}H_7 & \delta_{67}H_7 & 1 + (\delta_{17}H_1 + \delta_{67}H_6 + 4\delta_{77}H_7) \end{bmatrix}^{-1} \\
& \times \begin{bmatrix} \frac{k_1}{1 + \left(\frac{\delta_{11}H_1^2(t-\tau_1)}{x_{11}} + \frac{\delta_{76}H_7(t-\tau_1)H_6(t-\tau_1)}{x_{76}} \right)^{n_1}} - c_1H_1 - H_1(2c_{11}\delta_{11}H_1 + c_{16}\delta_{16}H_6 + c_{17}\delta_{17}H_7) \\ k_6 - c_6H_6 - H_6(c_{16}\delta_{16}H_1 + 2c_{66}\delta_{66}H_6 + c_{67}\delta_{67}H_7) \\ \frac{k_7}{1 + \left(\frac{\delta_{11}H_1^2(t-\tau_7)}{x_{11}} + \frac{\delta_{76}H_7(t-\tau_7)H_6(t-\tau_7)}{x_{76}} \right)^{n_7}} - c_7H_7 - H_7(c_{17}\delta_{17}H_1 + c_{67}\delta_{67}H_6 + 2c_{77}\delta_{77}H_7) \end{bmatrix} \quad (3.53)
\end{aligned}$$

(3.53) を Corrected Minimal Model (CMM) と名付ける。これは Schröter らが導出した Minimal Model を正したということを明示するためである。Minimal という中にはパラメータを最低限にまで単純化したという意味も含まれているが、その点に関しては後の副節で議論する。

3.2.2 近似妥当性の数値計算による確認

近似の妥当性を明確にするために、Schröter らが議論している突然変異体を考える。この変異体は *Hes6* 遺伝子および *her7* 遺伝子に同時に異常がありこれらのタンパク質が発現しない。モデル的には H_1 あるいは H_{11} のみ考えればよいので式が簡明になり、近似の妥当性を確認するには適している。それを記すと次のようになる。

FM

$$\begin{aligned}
\frac{dH_1(t)}{dt} &= \frac{k_1}{1 + \left(\frac{H_{11}(t-\tau_1)}{x_{11}} \right)^{n_1}} - c_1H_1(t) - 2a_{11}H_1(t)^2 + 2b_{11}H_{11}(t) \\
\frac{dH_{11}}{dt} &= -c_{11}H_{11}(t) + a_{11}H_1(t)^2 - b_{11}H_{11}(t)
\end{aligned} \quad (3.54)$$

CMM

$$\frac{dH_1(t)}{dt} = \frac{1}{1 + 4\delta_{11}H_1} \left[\frac{k_1}{1 + \left(\frac{\delta_{11}H_1^2(t-\tau_1)}{x_{11}} \right)^{n_1}} - c_1H_1 - 2c_{11}\delta_{11}H_1^2 \right] \quad (3.55)$$

比較結果

図 3.2 はパラメータを $a_{11} = 101, b_{11} = 100, c_{11} = 1$, (従って $\delta_{11} = a_{11}/(b_{11} + c_{11}) = 1$), $x_{11} = 1, k_1 = 10, \tau_1 = 1.02, n_1 = 2$, として両者を比較したものである。Schröter らの Minimal Model についての結果も示している。FM と CMM の結果に着目すると両者はほとんど重なっている。図 3.3 は $a_{11} = 11, b_{11} = 10$ とし他は同じにしたものである。FM と CMM でわずかな差異が認められる。これは平衡に達する速さが遅くなったことで準平衡近似の近似精度が幾分落ちたことによる。差異が立ち上がりの波形変化の激しいところで比較的大きくなっていることも分かる。図 3.4 はさらに $a_{11} = 2, b_{11} = 1$ とした場合であり、はっきりとした差異が分かる。平衡に達する速度 ($a_{\mu\nu}$ および $b_{\mu\nu}$) がタンパク質の劣化率 ($c_{\mu}, c_{\mu\nu}$) に比べて大きい極限で準平衡近似は厳密となるが、実用上は両者に 2 桁程度の違いがあれば十分に良い近似となることが数値計算から理解できる。一方この結果から分かるように Schröter らの Minimal Model(MM) は Full Model(FM) と定性的に異なった結果を与えてしまっていることが分かる。

3.2.3 パラメータの再設定

Schröter らは論文でパラメータの絞り込みを行い、適当な設定のもとで実験事実と良く整合することを主張している [14]。しかし、その際に用いているモデルは FM ではなく MM である。前副節で述べたようにこのモデルには見落としがあり、FM の良い近似にはなっていない。そのため、彼らが設定したパラメータを用いると、MM では実験と整合するが、それよりもより正しいはずの FM では整合しないという論理矛盾に陥る。本副節ではこの点を正し、パラメータの再検討を行う。

数式からの推定

パラメータの再設定を行うにあたり、闇雲に行うのではなく見通しを持って行うために、MM と CMM の数式上の違いに着目する。両者の違いは次に示す行列 A^{-1} が右辺に掛っているかいないかの違いである。

$$A^{-1} \equiv \begin{bmatrix} 1 + (4\delta_{11}H_1 + \delta_{16}H_6 + \delta_{17}H_7) & \delta_{16}H_1 & \delta_{17}H_1 \\ \delta_{16}H_6 & 1 + (\delta_{16}H_1 + 4\delta_{66}H_6 + \delta_{67}H_7) & \delta_{67}H_6 \\ \delta_{17}H_7 & \delta_{67}H_7 & 1 + (\delta_{17}H_1 + \delta_{67}H_6 + 4\delta_{77}H_7) \end{bmatrix}^{-1} \quad (3.56)$$

A は単位行列に近いが単位行列ではなく、その差がまさに *Corrected* の内容に対応している。そこで A^{-1} の中身を考えると、変数 H_{μ} がすべて 0 のときには単位行列になる。 H_6 と H_7 が 0 のときは (3.55) に示したように単純な逆数になる。 H_{μ} は濃度を表すので、意味のある領域において $H_{\mu} \geq 0$ であることを考えると、 A^{-1} は基本的に振幅を抑える方向に働くことが推測される。図 3.2、3.2、3.2 において FM と CMM においては振動が減衰しているのに対し、MM では振動が持続しているのはそのためと理解できる。従って、適切なパラメータは、Schröter らの設定したものを振動性を高める方向に修正すれば得られると予測できる。

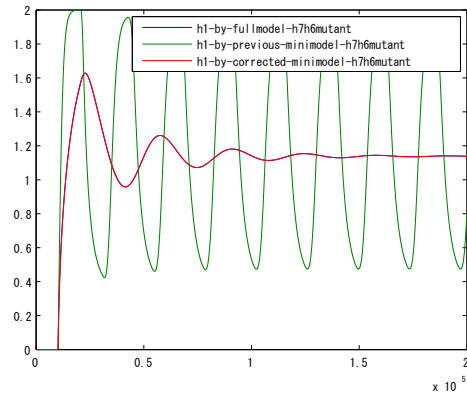


図 3.2: 準平衡近似の妥当性 1

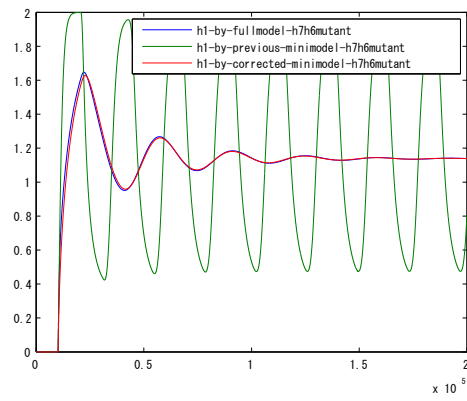


図 3.3: 準平衡近似の妥当性 2

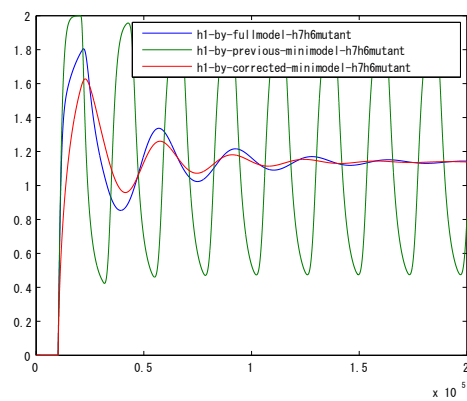


図 3.4: 準平衡近似の妥当性 3

CMM の固有値計算法

次にパラメータ探索の有効な手段として固定点まわりで線形化した方程式の固有値を調べる方法を CMM に適用することを考える。固有値からは振動波形の詳細（非線形効果）は分からないが、振動するしないについての判断としては単純に時間発展式を数値的に解くことよりも確実である。実部が最大の固有値（最右固有値あるいは最大固有値とも呼ばれる）に着目し、その実部が負であれば振動は生じない。正である場合には虚部に着目し、それが 0 である場合には振動が生じない（その固定点が線形安定である）が、0 でない場合（つまり固有値が純虚数の場合）には振動が生じる。固有値計算はたとえ数値的に解く場合であっても Newton 法などの繰り返し計算により所望の精度まで行える。これに対して時間発展の数値計算には差分化に伴う誤差が不可避免的に存在することや、振動/非振動の判定誤差（例えばわずかながら減衰していることを見落とすなど）があり、固有値計算に比べると精度が落ちやすく、また計算労力もかかりやすい。

さて、CMM の固有値計算を行うにあたり、前項で述べた行列 A^{-1} (3.56) について一考を要する。 A^{-1} を \mathbf{H}_μ の関数として具体的に書き下すことも可能であるが、それは煩雑なものになる。しかし固有値計算においてはその必要がないことが以下のようにして分かる。それを示すため、CMM をシンボリックに次のように記述する。

$$\frac{d\mathbf{H}}{dt} = A(\mathbf{H})^{-1} \mathbf{b}(\mathbf{H}, \mathbf{H}_{\tau_1}, \mathbf{H}_{\tau_7}) \quad (3.57)$$

ここで \mathbf{H} は H_1, H_6, H_7 をまとめてベクトルとして表記したもので、 $\mathbf{H}_{\tau_1}, \mathbf{H}_{\tau_7}$ はそれぞれ τ_1, τ_7 だけ遅延した時点での値を意味する。 A, \mathbf{b} はそれぞれ行列値、ベクトル値の関数である。 \mathbf{b} は遅延変数 $\mathbf{H}_{\tau_1}, \mathbf{H}_{\tau_7}$ を含むが A は含まない。モデルが成立する前提から A を正則行列とする。すると、

$$\frac{d\mathbf{H}}{dt} = 0 \iff \mathbf{b}(\mathbf{H}, \mathbf{H}_{\tau_1}, \mathbf{H}_{\tau_7}) = 0 \quad (3.58)$$

である（は必要十分条件を示す）。この条件を満たす平衡点を \mathbf{H}^* とし、 $\mathbf{H} = \mathbf{H}^* + \Delta\mathbf{H}$, $\mathbf{H}_{\tau_1} = \mathbf{H}^* + \Delta\mathbf{H}_{\tau_1}$, $\mathbf{H}_{\tau_7} = \mathbf{H}^* + \Delta\mathbf{H}_{\tau_7}$ とする。これを \mathbf{b} に代入して展開すると

$$\mathbf{b}(\mathbf{H}, \mathbf{H}_{\tau_1}, \mathbf{H}_{\tau_7}) = \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}} \Delta\mathbf{H} + \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_1}} \Delta\mathbf{H}_{\tau_1} + \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_7}} \Delta\mathbf{H}_{\tau_7} \quad (3.59)$$

ここで $\partial \mathbf{b} / \partial \mathbf{H}$ などは Jacobian で値は $\mathbf{H} = \mathbf{H}^*$, $\mathbf{H}_{\tau_1} = \mathbf{H}^*$, $\mathbf{H}_{\tau_7} = \mathbf{H}^*$ のところで評価する。これから線形化方程式が次のようになることが分かる。

$$\frac{d\Delta\mathbf{H}}{dt} = A(\mathbf{H}^*)^{-1} \left[\frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}} \Delta\mathbf{H} + \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_1}} \Delta\mathbf{H}_{\tau_1} + \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_7}} \Delta\mathbf{H}_{\tau_7} \right] \quad (3.60)$$

ここで A の値は $\mathbf{H} = \mathbf{H}^*$ で評価する。これは \mathbf{b} の Jacobian から既に $\Delta\mathbf{H}$ の一次が現れているので 0 次を見ればよいからである。これより線形化方程式の特性方程式は

$$\det \left[\lambda I - A(\mathbf{H}^*)^{-1} \left(\frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}} + \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_1}} e^{-\lambda \tau_1} + \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_7}} e^{-\lambda \tau_7} \right) \right] = 0 \quad (3.61)$$

となる。これは

$$\det \left[\lambda A(\mathbf{H}^*) - \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}} - \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_1}} e^{-\lambda \tau_1} - \frac{\partial \mathbf{b}}{\partial \mathbf{H}_{\tau_7}} e^{-\lambda \tau_7} \right] = 0 \quad (3.62)$$

とも書くことができる。いずれを用いるにしても行列値関数 $A^{-1}(\mathbf{H})$ は \mathbf{H}^* での値を代入して定行列として扱えば良い。通常の遅延微分方程式の固有値計算のアルゴリズムをわずかに修正すればよいことが明らかになった。

パラメータの再設定と遺伝子変異体実験との整合性

本項では前項で説明した固有値計算を使って、パラメータの再設定を行う。Schröter らに習い実験事実を説明できる範囲で出来得る限り簡単化されたパラメータを考える。具体的には $c_{\mu\nu} = c_\mu$, $\delta_{\mu\nu} = \delta$ のように劣化率と平衡定数に関するタンパク質種依存性を無視する。さらに $c = 1$ とする。これは時間の単位をそのように取った (劣化率でスケールリングした) ことを意味している。さらに発現抑制が生じる閾値濃度に相当する x_{11}, x_{76} についても $x_{11} = x_{76} = 1$ とする。これもタンパク質種依存性の無視と濃度のスケールリングを同時に行うことを意味する。

既に $hes6$ と $her7$ の同時変異体については MM では振動するが CMM では $her1$ の振動を再現しないことが判明しているが (3.2)、より基本的な対象である wild type (遺伝子変異を起こしていない野生種) について同様な比較を行う。図 3.5 は Schröter らが示した wild type に対するパラメータ (表 3.1) による固有値と時間発展の計算結果である。

表 3.1: パラメータ

パラメータ	k1	k6	k7	δ	τ_1	τ_7	n
値	10	90	10	1	1.02	1.00	2

固有値は複素平面上にプロットされている。遅延微分方程式においては無数の固有値が現れるが実部が大きい一部の固有値だけがプロットされている。最右固有値は複素共役の対であることが分かるが、虚軸の左側にある。つまりこのパラメータでは振動が生じないことが固有値計算から読み取れる。右側の図は時間発展の結果としてそれを表している。時間発展のグラフで $H1_total$ とはタンパク質種 $her1$ の総量を表す。 $H6_total$, $H7_total$ も同様で、次のように計算される。

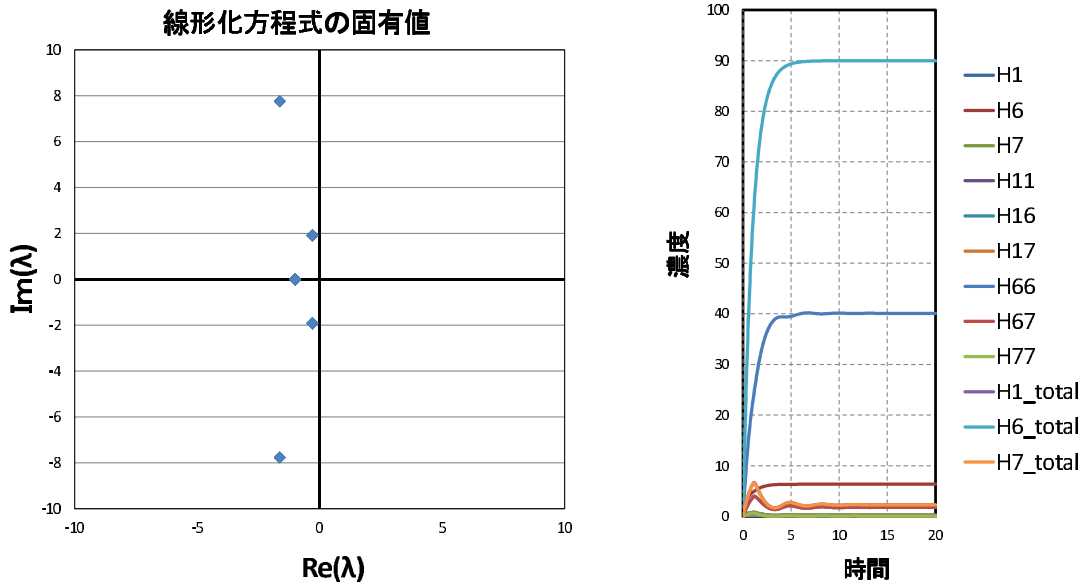


図 3.5: wild type ($n=2$)

$$\begin{aligned}
 H_{.1total} &= H_1 + 2H_{11} + H_{16} + H_{17} = H_1 + \delta H_1(2H_1 + H_6 + H_7) \\
 H_{.6total} &= H_6 + 2H_{66} + H_{16} + H_{67} = H_6 + \delta H_6(2H_6 + H_1 + H_7) \\
 H_{.7total} &= H_7 + 2H_{77} + H_{17} + H_{67} = H_7 + \delta H_7(2H_7 + H_1 + H_6)
 \end{aligned}
 \tag{3.63}$$

$n = 2$ において振動が生じないことは、前項で述べた抑制的な補正効果として理解できるが、このままでは wild type が周期的な発現をしない、すなわち体節を正しく形成しないことになりパラメータとして不適切である。より振動的な方向に変えるときに変化させるパラメータはいくつか考えられるが、本論においては抑制曲線の急峻さに対応する n を変えることとする。これは遅延時間 τ , 生成率 k 平衡定数 δ など物理化学的描像がはっきりしているものに比べると不確定要素が大きくフィッティングパラメータ（現象に合うように設定する）に近い性質を持つものと思われるからである。図 3.6 はその結果を横軸を n にプロットした結果である。縦軸は最大（最右）固有値である。図 3.7 と 3.8 はそれぞれ $n = 3$, $n = 4$ における固有値の詳細と時間発展のグラフである。

図 3.6 において $Re\lambda$ が $n = 3$ 付近でほぼ 0 になっている。また図 3.7 の固有値プロットを見ると最大固有値がほぼ虚軸上にある。つまり $n=3$ がほとんど臨界点になっている。臨界点では固有値実部が 0 になることに起因して臨界緩和などの特異的な現象が生じる（本章次節および第 4 章, 第 5 章参照）。このような特異性を生物が利用しているという議論もあるが [23]、体節形成においては安定した振動が必要になることからむしろ臨界点からある程度離れた状態であると考えられる。そこで臨界点に非常に近い $n=3$ ではなくある程度離れた $n=4$ を適切なパラメータの暫定的な候補とすし、次にこの値が他の実験結果（変異体実験）と整合するかどうかを調べる。

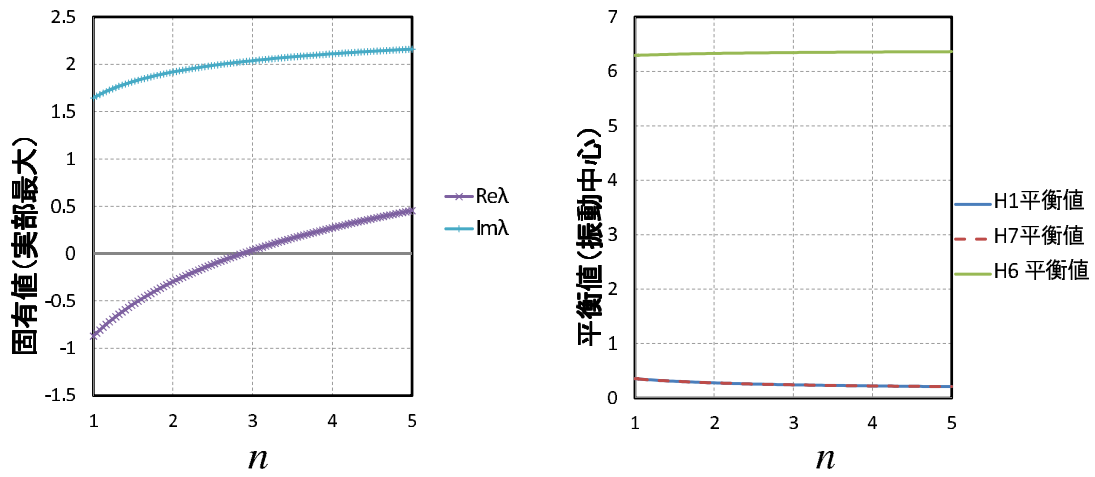


図 3.6: n を変化

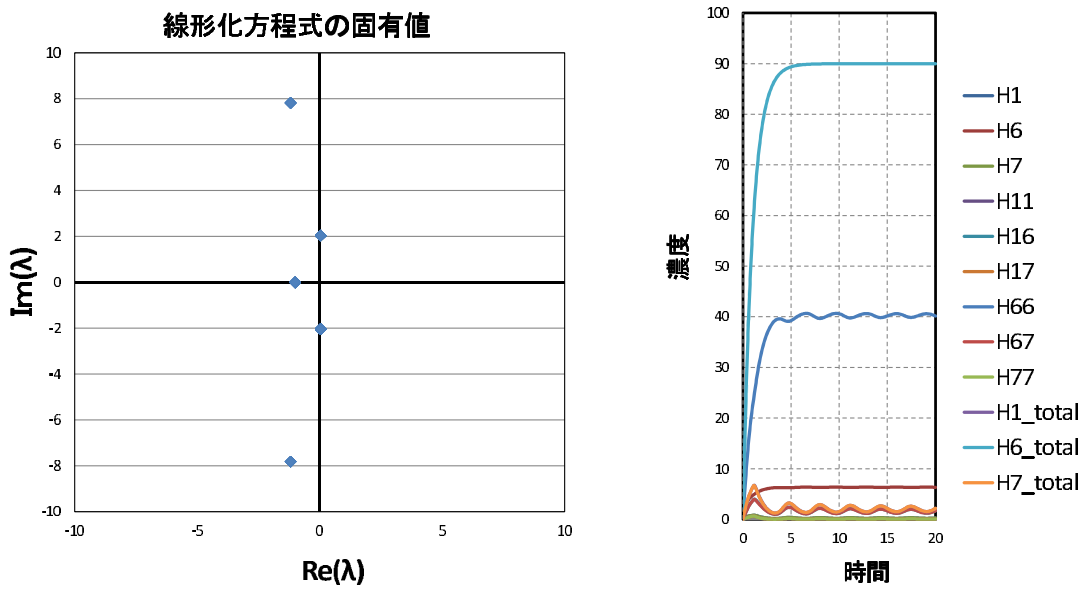


図 3.7: wild type ($n=3$)

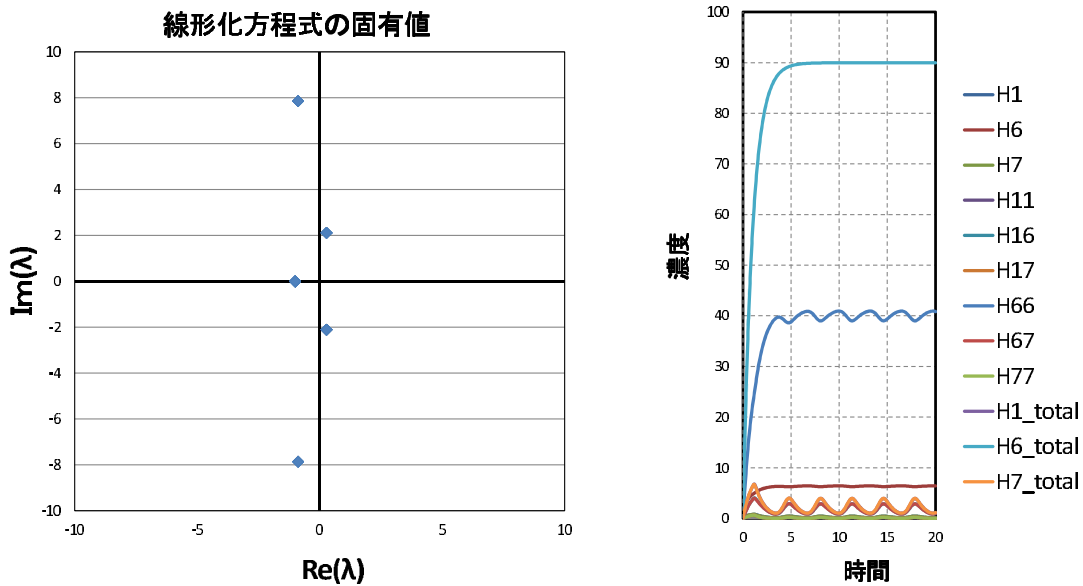


図 3.8: wild type ($n=4$)

図 3.9 は *hes6* の変異体に関する結果である。

Schröter らの実験によれば *hes6* を阻害した変異体は体節に多少の異常はあっても遺伝子発現の周期振動は生じる。図 3.9 はそれと整合した結果になっている。

図 3.10 は *her7* の変異体に関する結果である。同じく彼らの実験によると *her7* を阻害した変異体においては遺伝子発現の振動が生じない。図 3.10 はそれと整合した結果になっている。

図 3.11 は *hes6* と *her7* の同時変異体に関する結果である。この場合には *her1* の振動が復活するという興味深い現象が起きるが [14]、図 3.11 はそれと整合し、振動が復活している。

各パラメータの変化による挙動の確認

前項の計算により Schröter らのパラメータ設定で $n = 2$ を $n = 4$ に改めれば変異体実験と整合することが明らかになった。そこでこの新設定パラメータを基準として n 以外のパラメータ、すなわち $\tau_1, \tau_7, k_1, k_6, k_7, \delta$ が変化したときの最大固有値および平衡値の挙動を調べた。これは n について既に行ったように新設定パラメータが臨界値ぎりぎりではなく比較的安定したところにあることを確認する意図があるが、モデルのダイナミクスを大まかに調べる上で有効である。

図 3.12 は遅延時間 τ_1 と τ_7 を比を保ちながら変化させた場合の結果である。基準の 0.4 倍くらいのところで最大固有値虚部に不連続な飛びがある（実際には 2 つの固有モードの交差であるが、最大固有値のモードだけをプロットしているので不連続になる）。また 0.6 倍くらいのところで最大固有値実部が 0 から正に変わる。この挙動は遅延起因振動の典

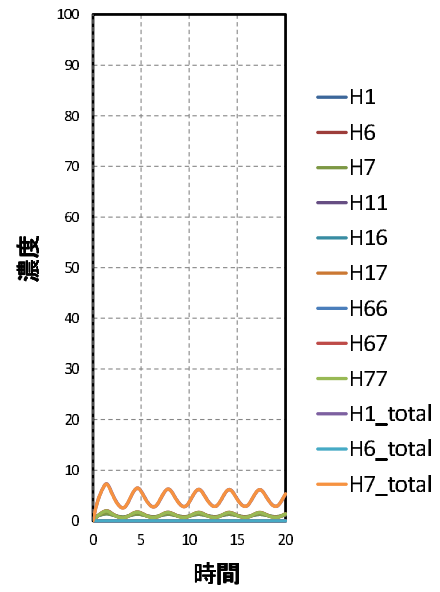
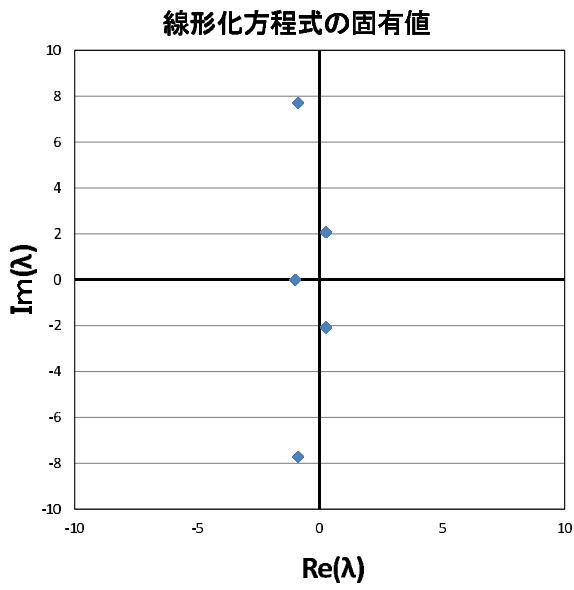


図 3.9: hes6 変異体

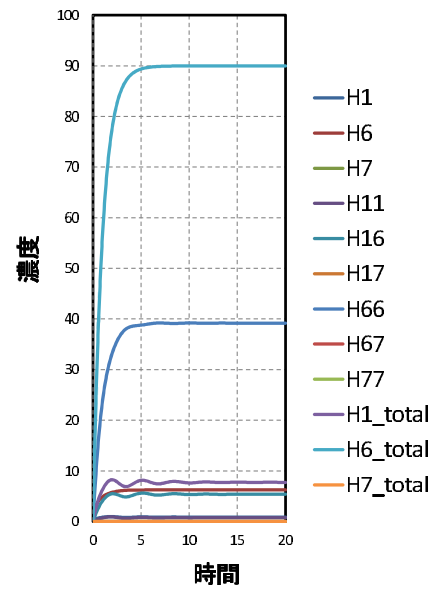
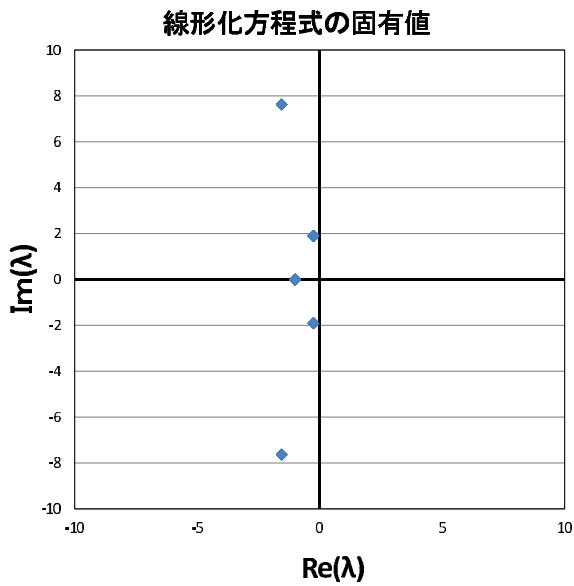


図 3.10: her7 変異体

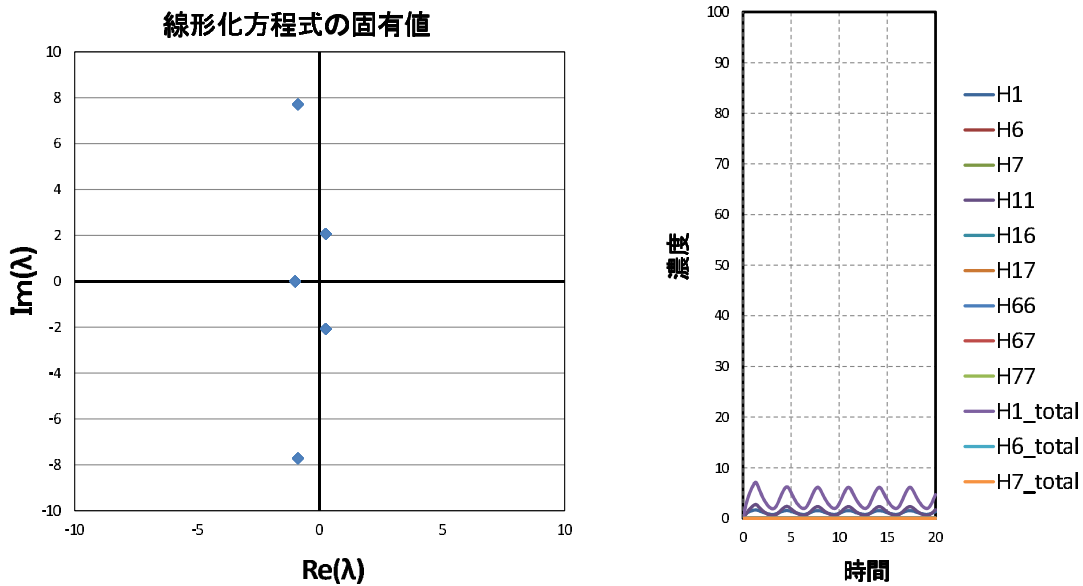


図 3.11: hes6 と her7 の同時変異体

典型的な挙動である。遅延が小さい領域 (横軸 0.6 付近より左) では、固定点 (平衡点) は線形安定 (最大固有値の実部が負) であるが、横軸 0.4 の辺りでその特徴が非振動的 (最大固有値の実部が正) から振動的 (最大固有値の虚部が正) に変わる。周波数応答の描像でいうと、非振動的な場合には最大ピークが DC (周波数ゼロ) のところに現れるが、振動的な場合には所定の周波数 (最大固有値の虚部に対応) のところにピークが現れる。時間発展の描像でいうと平衡値と異なる初期値からの緩和が、非振動的な場合には単調な減衰になるが、振動的な場合には減衰振動を示す。さらに遅延が増大し 0.6 付近より右になると振動が顕在化し、非線形振動 (リミットサイクル) が出現することになる。実際には二番目以降に大きい固有値が影響する場合もあるが、大まかな描像は以上の通りである。

図 3.13 はタンパク質生成速度 k_1, k_6, k_7 を比を保ちながら変化させた場合の結果である。この場合も遅延時間を変化させたときと同様に、生成速度が 0 から増大するに伴い非振動的減衰、振動的減衰、振動の顕在化という転移を示すことが分かる。 k が増大は生成時定数 ($1/k$) の減少を意味し、それによって遅延時間が相対的に大きくなるためと直観的に理解できる。図 3.14 はタンパク質生成速度のうち k_1 を基準値に固定したままで k_6 と k_7 を比を保ちながら変化させた場合の結果である。これは hes6 と her7 の同時変異体が振動を保つという実験事実に動機づけられた解析で、 $k_6 = k_7 = 0$ のところは既に示した (3.11)。本結果から比を保って変化させたとき、最大固有値は広い領域でほぼ平坦な挙動を示すことが分かる。her1, hes6, her7 のそれぞれのタンパク種が振動に及ぼす影響を理解する手掛かりとなる。図 3.15 は平衡定数 δ を変化させたときの結果である。 δ の変化に対しては最大固有値は鈍感であることが分かる。以上調べた結果から、暫定的に設定したパラメータ基準 (横軸で 1 のところ) における振動は、パラメータの変動に関して安定であり、基準として適切なことが確認された。これでパラメータ設定の目的は達したが、結果を総括して得られる生物学的に重要な知見について指摘しておきたい。

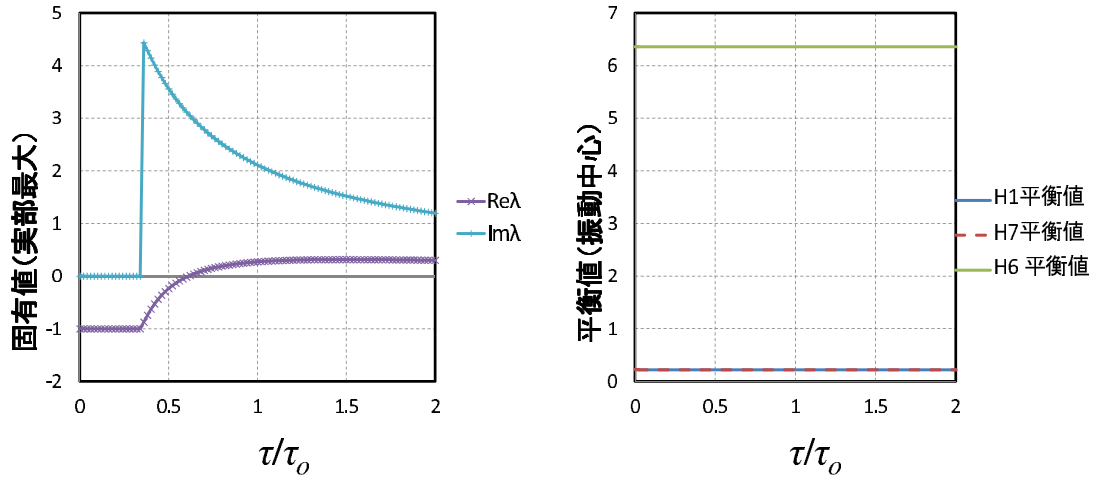


図 3.12: τ を変化

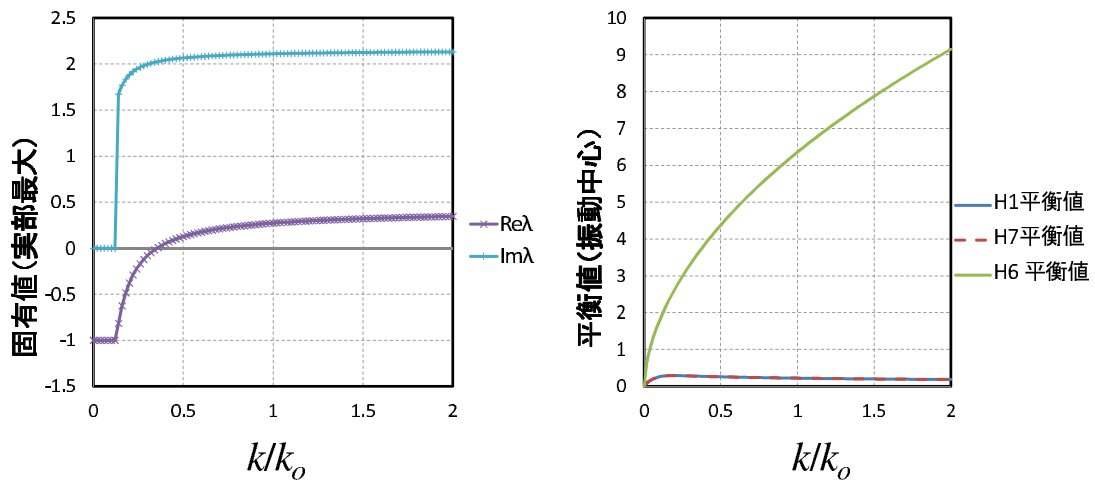


図 3.13: k を変化

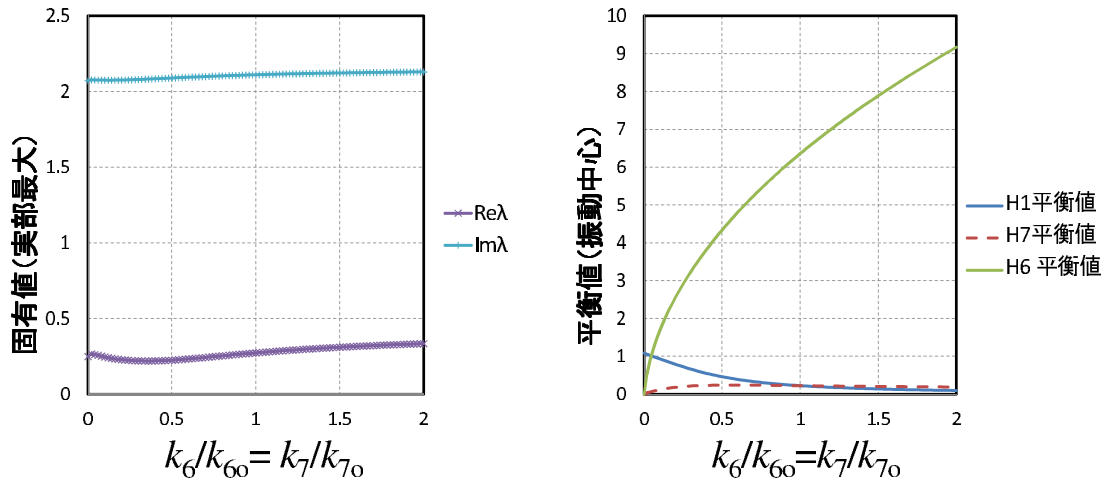


図 3.14: k_6 と k_7 の比を保って変化

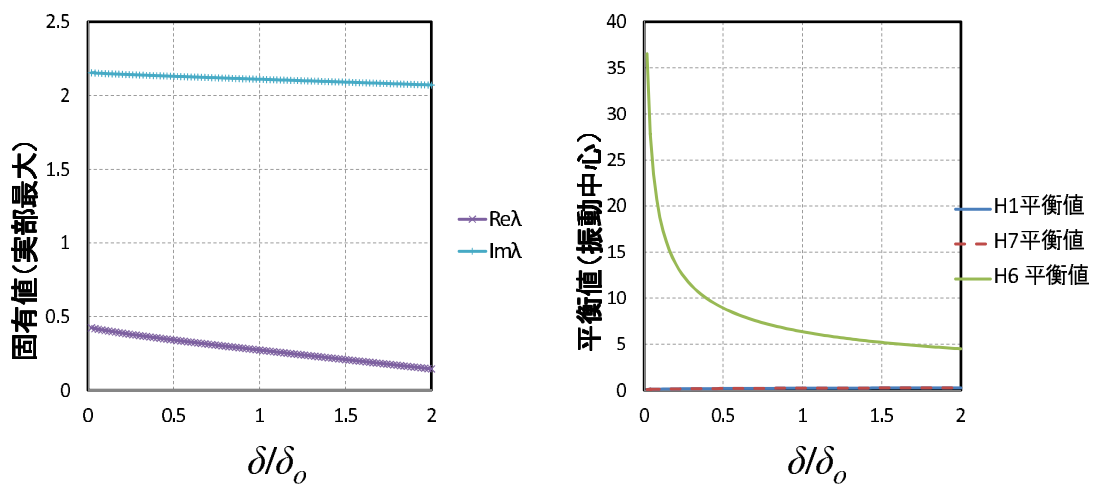


図 3.15: δ を変化

最大固有値の虚部に着目して以上の結果を見渡してみる。すると遅延時間 τ_1, τ_7 を比率一定で変えた場合を除いてほぼ平らになっていることが分かる。特に δ を変えた場合が顕著であるが、他の場合も基準（横軸 1）のところでの勾配が小さい。最大固有値の虚部は振動周波数の良い近似と見なせるので、このことは振動の周期に対しては遅延時間を除くパラメータの依存性が小さいことを意味している。一方、図 3.16 は図 3.12 の横軸を逆数にしたものであるが（最大固有値が複素数になる領域だけをプロットしている）、ほぼ比例した関係が確認できる。これは振動周波数が遅延時間にほぼ反比例することを表している。

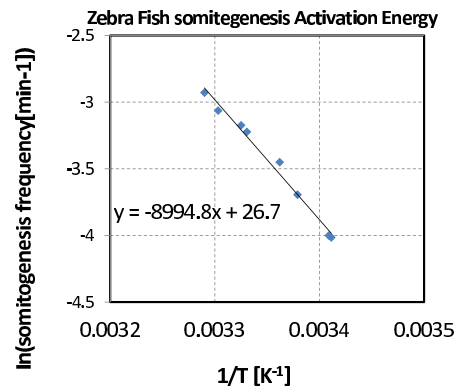
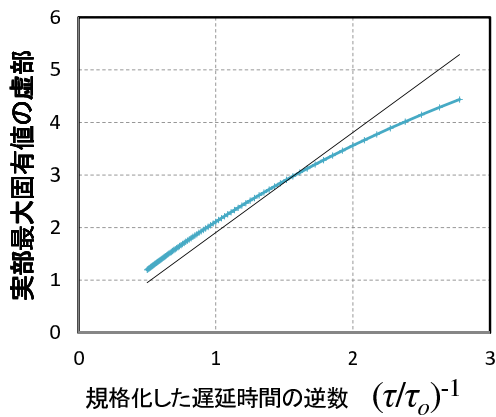


図 3.16: τ_1 と τ_7 を比率を一定に変化させたときの固有値虚部の挙動

図 3.17: ゼブラフィッシュの体節形成周期の温度依存性

この知見は振動周期（最大固有値の虚部に対応）の温度依存性のメカニズム解明の手掛かりとなる。実験事実から、振動周期が顕著な温度依存性を持つことが知られている [15]。図 3.17 は文献 [15] のデータをあらためてプロットしたものである。振動周期が Arrhenius プロットにほぼ乗っていること点が興味深い、顕著な温度依存性を示すことが分かる。

そのメカニズムとして直ぐに想起されるのは、化学反応に起因する温度依存性である。 k_1, k_6, k_7 などのタンパク質生成速度や平衡定数 δ は化学反応論的な温度依存性が予測される。 δ について言えば、高温になる程小さくなり一量体への分解が優勢になると予想される。このような化学反応は活性化エネルギー型を示す場合が多いので、図 3.17 とも整合するように思える。

しかし、これらのパラメータが温度変化しても、その振動周期への影響は小さいことが解析から分かった。従って、周期の温度依存性の支配要因はこれらの化学的パラメータではなく遅延時間の温度変化であると推測される。本モデルは遅延時間の中身を捨象した遅延微分方程式として定式化されているので、この問題は本モデルの範疇には属さず、その解明には遅延メカニズムをあらためてブレイクダウンしたモデル化が必要になる。しかしその手掛かりが本モデルの解析から得られた点を強調しておきたい。

3.3 随伴固有関数を用いた縮約

本節では分岐点における随伴固有関数を用いた縮約を行う。この方法はさまざまなモデルに適用できるが、本論では Compact Model に対して行う。このモデルは結合項（ラブラシアン項）を含むので結合振動子系への縮約の方法を提示する良い例になる。随伴固有関数自体は Hale らによって整備された遅延微分方程式の基礎理論 [77] に依拠しているが、これを用いた結合振動子標準形への縮約は本研究で初めて示された。

3.3.1 縮約方程式の導出

出発点となる式

Compact Model の結合項およびノイズ項を落とし次の式を出発点とする。

$$\ddot{x}(t) = \gamma \dot{x}(t) + \alpha x(t) + \beta x(t - t_0) + \epsilon x(t)^3 \quad (3.64)$$

ここで後の都合を考え時間を無次元化し、さらに変数およびパラメータの記号を変えている。本章の記号を前章のものに読み替えるためには、 $x = \chi_e$, $t(\text{本章}) = t(\text{前章})/t_e$, $\gamma = -2$, $\alpha = c_1$, $\beta = c_2$ とすれば良い。

ノイズ項だけでなく結合項も落とすことは摂動論の考え方に基づくものである。すなわちこの式を「振動子本体」の式と考え、その基本解（固有関数）を求め、それを用いて摂動項（ここでは結合項とノイズ項）を表現するという道筋を取る。その実施はそれぞれ第 4 章、第 5 章で行う。

分岐パラメータの導入

パラメータを変化させたときの挙動の変化を調べる際に特定のパラメータ（制御パラメータ）だけを変化させ残りを固定するということが良く行われる。制御パラメータの選択においては数学的観点の他にパラメータの持つもとの意味に留意する必要がある。遅延微分方程式の解析においては遅延時間を制御パラメータとすることが多い。この選択は数学的な観点では自然な選択であるが、ここで考える Compact Model の生理学的な内容を考えるとむしろ不自然と思われる。つまり、皮質-視床ループでの信号伝達時間についての個人差や経時的な変化は大きくはなく、むしろ一定と見なす方が自然である。そのような観点から、本研究においては α を制御パラメータとする。これは皮質の興奮性に対応するので個人差や経時的な変化が大きく、その変化が重要な意味を持つものと考えられる。

α はまた分岐点を表すパラメータとしても適当である。 α が十分小さい（負で絶対値が大きい）とき固定点 $x \equiv 0$ は安定であることが分かる。 $\alpha \rightarrow -\infty$ の極限を考えると方程式中の他の係数 (β, γ, ϵ) の絶対値が相対的に小さくなり、結果として単純な減衰振動の方程式に近づくことから直ぐに分かる。逆に $\alpha \rightarrow \infty$ の極限では解が発散する方程式に近づいて

行くことから、どこか途中の α を臨界値として固定点が不安定化し分岐が生じる（付録 A 参照）。その臨界値を A とし、分岐パラメータ μ を $\mu \equiv \alpha - A$ と定義する。 μ が 0 を超えて正になると線形安定性が破れる。その際リミットサイクルが出現するものを Hopf 分岐と呼ぶが、Compact Model においてはこのとき生じる 4Hz 程度の発振をてんかん発作と理解する。本論もこの理解に従い、第 4 章で焦点性てんかんの解析を行う。Compact model の場合 Hopf 分岐の他に pitchfork 分岐も起こるが、当面はそれらを区別せず分岐点における一般形を考え、後に pitchfork 分岐と Hopf 分岐の具体形を与える。

(3.64) を固定点 $x \equiv 0$ の周りで線形化するとそれは (3.64) から 3 次項を除いたものに等しい。その線形化方程式に $x = e^{\lambda t}$ と $\alpha = A + \mu$ を代入することで次の特性方程式が得られる。

$$\lambda^2 - \gamma\lambda - A - \mu - \beta e^{-\lambda t_0} = 0 \quad (3.65)$$

行列形式への書き換え

分岐パラメータ μ を含め、次のように力学変数 x^1, x^2, x^3 を定義する。

$$x(t) = x^1(t), \quad \dot{x}(t) = x^2(t), \quad \mu_j = -\epsilon(x^3(t))^2 \quad (3.66)$$

ここで上付き添え字は行列の行を示しベキ乗ではない。また後に出てくるが、行列の列に対しては下付き添え字を用いる。このような記法は「双対性」を明示する意図があり微分幾何学や情報幾何学、テンソル解析で慣用されるが、解析学ではほとんど用いられていない。これは解析学で扱う対象の多くが自己随伴、あるいは自己共役な形で定式化されていることと関係していると思われる。解析学は量子力学を契機に発展を遂げたと言われているが量子力学で現れる作用素は Hermite 内積を持つ Hilbert 空間に作用する自己共役作用素である。Compact Model に限らず非線形現象の分野の多くの対象は自己随伴な理論構成にはなっていない。その場合、元の空間とその双対空間、あるいは元の作用素とその随伴作用素の本質的な違いに留意しなければならない。それを明示的に行う意図で上下添え字を導入している。

分岐パラメータ μ を力学変数に含めるのは、パラメータが分岐点にある場合に適用される中心多様体理論を分岐点からやや離れた場合へも適用できるように拡張する意味を持っている。分岐パラメータ μ をこのように力学変数に加えると、力学変数の作る空間が拡張され、その代わりにパラメータ空間が制約される形になるが、その枠組みで考えると、 $x^1 = 0, x^2 = 0, x^3 = 0$ は「パラメータ的には分岐点上にあり、力学変数的には平衡点」となる。つまり中心多様体の前提条件が整う。拡張された中心多様体は拡張された平衡点の近傍で定義されるので、 $x^3 > 0$ 、すなわち $\mu > 0$ の場合を合理的に理論の中に組み込めたことになる。方程式 (3.64) は次のように書き換えられる。

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x^1(t) \\ x^2(t) \\ x^3(t) \end{bmatrix} = A^0 \begin{bmatrix} x^1(t) \\ x^2(t) \\ x^3(t) \end{bmatrix} + A^1 \begin{bmatrix} x^1(t-t_0) \\ x^2(t-t_0) \\ x^3(t-t_0) \end{bmatrix} + \mathbf{F}(x(t)) \quad (3.67)$$

$$A^0 = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ A & \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.68)$$

$$A^1 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.69)$$

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} 0 \\ \epsilon x^1(t)[-(x^3(t))^2 + (x^1(t))^2] \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.70)$$

ここで \mathbf{F} は () 内のベクトルを引数とするベクトル値関数である。

固有空間とその双対空間

Hale によって整備された遅れ微分方程式のスペクトル理論 [77] に基づき、中心多様体を構成する基礎となる中心部分空間を求める。非線形項を除き線形部分のみを考える。すると線形遅延微分方程式が得られるが、力学変数を $\mathbf{x}^{(t)}(\eta) \equiv \text{col}(x^1(t+\eta), x^2(t+\eta), x^3(t+\eta))$ のように関数空間 $C \equiv C([-t_0, 0] \rightarrow \mathbb{R}^3)$ の元とみなすことにより、この線形微分方程式は次のような関数微分方程式として書き換えられる。

$$\frac{d}{dt} \mathbf{x}^{(t)}(\eta) = \begin{cases} \frac{d}{d\eta} \mathbf{x}^{(t)}(\eta) & (-t_0 < \eta < 0) \\ A^0 \mathbf{x}^{(t)}(0) + A^1 \mathbf{x}^{(t)}(-t_0) & (\eta = 0) \end{cases} \quad (3.71)$$

この関数微分方程式の解を求めるために

$$\mathbf{x}^{(t)}(\eta) = e^{t\eta} \phi(\eta) \quad (3.72)$$

とおく。ここで $\phi(\eta)$ は固有関数を表し、 $[-t_0, 0]$ を定義域とし \mathbb{R}^3 を値域とするベクトル値関数であるが、慣例にしたがって太字ではなく細字で記す。通常の線形微分方程式における固有ベクトルを遅れ微分方程式の場合に拡張したものになっており、固有ベクトル値関数と呼ぶべきものであるが、慣例に従って単に固有関数と呼ぶ。固有ベクトルとしての側

面と固有関数としての側面を併せ持っていることを理解されたい。これを (3.71) に代入すると二つの方程式が得られる。

$$[\lambda I - A^0 - e^{-\lambda t_0} A^1] \phi(0) = 0 \quad (3.73)$$

$$\frac{d\phi}{d\eta} = \lambda \phi(\eta) \quad (3.74)$$

ここで I は単位行列である。(3.73) で $\phi(\eta)$ が非自明な (0 でない) 解を持つためには

$$\det[\lambda I - A^0 - e^{-\lambda t_0} A^1] = 0 \quad (3.75)$$

が必要十分である。

以上の各式より求められる固有関数に対して双対基底の関係にある関数を随伴固有関数と呼ぶ。随伴固有関数は C に対する双対空間 $C^* = C([0, t_0] \rightarrow \mathbb{R}_3)$ の元であって、次式より求められる。

$$\psi(0)[\lambda I - A^0 - e^{-\lambda t_0} A^1] = 0 \quad (3.76)$$

$$\frac{d\psi}{d\xi} = -\lambda \psi(\xi) \quad (3.77)$$

式 (3.76) より得られる ψ が非自明な解を持つ条件は (3.75) と同じになる。

固有関数と随伴固有関数は双対基底の関係にあるが、その双対性を表す内積 (双対積) は次の式で与えられる [77]。

$$\langle \psi, \phi \rangle = \psi(0)\phi(0) + \int_{-t_0}^0 \psi(\sigma + t_0) A^1 \phi(\sigma) d\sigma \quad (3.78)$$

ここでは固有関数と随伴固有関数の双対積として示したが、相空間 C の任意の元と双対空間 C^* の任意の元の対に対して定義される。

固有関数と随伴固有関数およびそれらの属する固有値は無数にある。これは遅れ微分方程式の無限次元性的一端であり、非常にシンプルな形であっても遅延微分方程式を扱うことが難しい要因の一つになっているが、分岐条件と直交性を考慮することで対応が可能である。つまり、分岐点では有限個の固有関数だけが非減衰的 (固有値の実部ゼロを意味し以下これをゼロ固有関数と呼ぶ) で、残りの固有関数についてはすべて減衰的である。従ってゼロ固有関数の成分だけを拾い、それ以外の成分は捨てることになるが、これを可能にするのが直交性 (厳密には双対直交性) である。すなわち、固有関数と随伴固有関数は次の関係を満たすように規格化できる。

$$\langle \psi^a, \phi_b \rangle = \delta_b^a; a, b = 1, 2, \dots \quad (3.79)$$

ここで δ_b^a クロネッカーのデルタである。

ゼロ固有関数の張る空間を中心部分空間という。中心部分空間の次元、すなわちゼロ固有関数の個数は考えている分岐条件によって異なる。Hopf 分岐においては固有値が純虚数となる共役ペアと固有値が実数ゼロである 1 つで計 3 個となる。pitchfork 分岐においては実数ゼロ 2 個になる。記述の煩雑性をさけるため以下では中心部分空間の次元を当面 2 とするが、n 次元の場合も同様である。

先ず 2 個の基底をまとめて表記する際に便利な行列表記とその演算について説明する。2 つの独立なゼロ固有関数 (中心部分空間の基底) を ϕ_1 と ϕ_2 とし、

$$\Phi \equiv [\phi_1, \phi_2] \quad (3.80)$$

のように基底行列を定義する。対応するゼロ随伴固有関数についても同様に

$$\Psi \equiv \begin{bmatrix} \psi^1 \\ \psi^2 \end{bmatrix} \quad (3.81)$$

と双対基底行列を定義する。これは厳密には行列値関数になっており、従って行列としての側面と関数としての側面を併せ持つ。(3.78) で定義した双対積を次のように行列値関数どうしの双対積に拡張する。

$$\langle \Psi, \Phi \rangle \equiv \begin{bmatrix} \langle \psi^1, \phi_1 \rangle & \langle \psi^1, \phi_2 \rangle \\ \langle \psi^2, \phi_1 \rangle & \langle \psi^2, \phi_2 \rangle \end{bmatrix} \quad (3.82)$$

(3.79) の規格化がされているとするとこの右辺は単位行列となる。同様に双対基底行列 Ψ とベクトル値関数 ϕ の双対積を

$$\langle \Psi, \phi \rangle \equiv \begin{bmatrix} \langle \psi^1, \phi \rangle \\ \langle \psi^2, \phi \rangle \end{bmatrix} \quad (3.83)$$

のように定義する。中心部分空間空間の任意の元は u^1, u^2 を任意係数として、

$$\phi = u^1 \phi_1 + u^2 \phi_2 = \begin{bmatrix} \phi_1 & \phi_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u^1 \\ u^2 \end{bmatrix} = \Phi \mathbf{u} \quad (3.84)$$

のように基底行列とベクトルの積で記述できるが、この場合には通常の積である。同様に中心部分空間の双対空間の任意の元は

$$\psi = v_1\psi^1 + v_2\psi^2 = \begin{bmatrix} v_1 & v_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \psi^1 \\ \psi^2 \end{bmatrix} \quad (3.85)$$

のように記述できる。それらの双対積をこれらの係数で表すと、双対積の双線形性から

$$\langle \psi, \phi \rangle = u_1v^1 + u_2v^2 \quad (3.86)$$

となる。列ベクトル表記と行ベクトル表記の使い分け、および上付き添え字と下付き添え字の使い分けが双対性に対応しているに点に注意されたい。もう一つ重要な行列として固有値が作る行列 B を定義しておく。個々の基底に対して成り立つ (3.74) を基底行列 Φ に適用すると、

$$\frac{d\Phi}{d\eta} = \Phi B \quad (3.87)$$

となることが分かる。ここで

$$B \equiv \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{bmatrix} \quad (3.88)$$

は中心部分空間の基底 (ゼロ固有関数) の固有値である。これを用いると可解条件式 (3.73) は行列 B の指数関数を使って

$$A^0\Phi(0) + A^1\Phi(0)e^{-Bt_0} = \Phi(0)B \quad (3.89)$$

となるが、式 (3.87) の積分から

$$\Phi(\eta) = \Phi(0)e^{B\eta} \quad (3.90)$$

が得られるのでこの式で $\eta = -t_0$ としたものを (3.89) に使うと

$$A^0\Phi(0) + A^1\Phi(-t_0) = \Phi(0)B \quad (3.91)$$

となる。同様に双対基底行列 Ψ と B に関して

$$\Psi(0)A^0 + \Psi(t_0)A^1 = B\Psi(0) \quad (3.92)$$

が成り立つことが分かる。この関係式は縮約方程式を得る際に使われる。

次節に進む前に通常の微分方程式の場合への移行 ($t_0 \rightarrow 0$ 、あるいは $A^1 \rightarrow 0$) を議論しておくことは有用であろう。この場合 (3.75) は行列 A^0 の固有値を求める式に還元される。固有関数 ϕ は行ベクトル値関数から単なる行ベクトル $\phi(0)$ に移行し、これは行列 A^0 の右固有ベクトルになる ((3.73) 参照)。同じく随伴固有関数 ψ も単なる列ベクトル $\psi(0)$ になり、行列 A^0 の左固有ベクトルになる ((3.76))。双対積は単なる行ベクトルと列ベクトルの積 (内積) になる。基底行列と双対基底行列の積の定義 (3.82) は通常の行列の積となり、従って一方が求められれば他方はその逆行列として容易に求めることができる。中心部分空間だけでなく相空間 (解空間) 全体で考えたとしても、有限次元問題であるので相空間の基底 (すべての右固有ベクトル) を求め、その逆行列として双対基底 (すべての左固有ベクトル) を求めることに困難はない。そのため、通常の微分方程式においては問題の双対性が意識されることは少ないが、遅れ微分方程式の場合には明確に意識することが必要であって、その際の鍵が双対積 (3.78) である。

非線形効果

本節では省略していた非線形項の効果について考える。もし非線形項がなければ、系は定常状態においては中心部分空間内に閉じ込められる。中心部分空間を除いた直交補空間の成分は固有値実部が負の成分であるので減衰してしまうからである。しかし非線形項があると原点からある程度離れたところに系がある場合、非線形項が 0 とはならずその影響を受ける。この影響を考えて中心部分空間 (平面の抽象概念) を補正した多様体 (曲面の抽象概念) を中心多様体と呼ぶ。本節では中心部分空間と中心多様体の関係を議論する。

まず原理的に中心多様体と中心部分空間は相空間の原点 (平衡点が原点となるように力学変数がとられているとする) で接する。このことは原点に近づく極限で非線形効果が消失し中心多様体と中心部分空間が一致することを考えると理解できる。そこで中心多様体と中心部分空間の差異を $\mathbf{h}(\mathbf{u})$ のように中心部分空間の座標 \mathbf{u} を使って表すと $\mathbf{h}(\mathbf{u})$ は \mathbf{u} に関して 2 次の微小量となる。この微小量 \mathbf{h} は $\Phi\mathbf{u}(t) + \mathbf{h}(\mathbf{u}(t))$ が運動方程式を満たすようにべき展開を使って求められる。しかし縮約前の方程式に 2 次の非線形項がなく、かつ縮約方程式の非線形項を 3 次までの展開とすると、 $\mathbf{h}(\mathbf{u}(t))$ を無視できることが分かる。これを示すため、3 次の展開をシンボリックに示すと次のようになる。

$$(\Phi\mathbf{u} + \mathbf{h})^3 = (\Phi\mathbf{u})^3 + 3(\Phi\mathbf{u})^2\mathbf{h} + 3(\Phi\mathbf{u})\mathbf{h}^2 + \mathbf{h}^3 \quad (3.93)$$

\mathbf{h} が \mathbf{u} に関して 2 次の微小量であることから、右辺の第 2 項は 4 次、第 3 項は 5 次、第 4 項は 6 次の微小項となる。従って 3 次までの展開とする限りにおいて \mathbf{h} を考慮する必要がない。そこで本論文においては中心多様体と中心部分空間の差異を無視する。

縮約方程式の一般形

相互作用がない場合の個体の運動を中心部分空間上の座標を使って表す。

まず関数微分方程式の形で書かれた方程式を非線形項も含めて書き直す。

$$\frac{d}{dt}\mathbf{x}^{(t)}(\eta) = \begin{cases} \frac{d}{d\eta}\mathbf{x}^{(t)}(\eta) & (-t_0 < \eta < 0) \\ A^0\mathbf{x}^{(t)}(0) + A^1\mathbf{x}^{(t)}(-t_0) + \mathbf{F} & (\eta = 0) \end{cases} \quad (3.94)$$

ここで \mathbf{F} は (3.70) に対応するものでベクトル値関数であるが、当面の計算では単に \mathbf{F} と記す。

中心部分空間上の点は基底行列 Φ と座標ベクトル \mathbf{u} の積として記述されるが、時間パラメータ t を明示すると $\mathbf{x}^{(t)} = \Phi\mathbf{u}(t)$ のようになる。これに左から Ψ をかけて先に定義した双対積をとると

$$\mathbf{u}(t) = \langle \Psi, \mathbf{x}^{(t)} \rangle \quad (3.95)$$

が得られる。これを時間微分し、双対積の定義式、基本方程式 (3.94)、関係式 (3.92) を用いることで \mathbf{u} の従う方程式を求めることができる。

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{u}}{dt} &= \frac{d}{dt}\langle \Psi, \mathbf{x}^{(t)} \rangle \\ &= \langle \Psi, \frac{d\mathbf{x}^{(t)}}{dt} \rangle \\ &= \Psi(0)\frac{d\mathbf{x}^{(t)}}{dt}(0) + \int_{-t_0}^0 \Psi(\sigma + t_0)A^1\frac{d\mathbf{x}^{(t)}}{dt}(\sigma)d\sigma \\ &= \Psi(0)[A^0\mathbf{x}^{(t)}(0) + A^1\mathbf{x}^{(t)}(-t_0) + \mathbf{F}] + \int_{-t_0}^0 \Psi(\sigma + t_0)A^1\frac{d\mathbf{x}^{(t)}}{d\sigma}(\sigma)d\sigma \\ &= \Psi(0)[A^0\mathbf{x}^{(t)}(0) + A^1\mathbf{x}^{(t)}(-t_0) + \mathbf{F}] + [\Psi(\sigma + t_0)A^1\mathbf{x}^{(t)}(\sigma)]_{-t_0}^0 - \int_{-t_0}^0 \frac{d\Psi(\sigma + t_0)}{d\sigma}A^1\mathbf{x}^{(t)}(\sigma)d\sigma \\ &= \Psi(0)[A^0\mathbf{x}^{(t)}(0) + A^1\mathbf{x}^{(t)}(-t_0) + \mathbf{F}] + \Psi(t_0)A^1\mathbf{x}^{(t)}(0) - \Psi(0)A^1\mathbf{x}^{(t)}(-t_0) + \int_{-t_0}^0 B\Psi(\sigma + t_0)A^1\mathbf{x}^{(t)}(\sigma)d\sigma \quad (3.96) \\ &= \Psi(0)\mathbf{F} + [\Psi(0)A^0 + \Psi(t_0)A^1]\mathbf{x}^{(t)}(0) + B \int_{-t_0}^0 \Psi(\sigma + t_0)A^1\mathbf{x}^{(t)}(\sigma)d\sigma \\ &= \Psi(0)\mathbf{F} + B\Psi(0)\mathbf{x}^{(t)}(0) + B \int_{-t_0}^0 \Psi(\sigma + t_0)A^1\mathbf{x}^{(t)}(\sigma)d\sigma \\ &= \Psi(0)\mathbf{F} + B[\Psi(0)\mathbf{x}^{(t)}(0) + \int_{-t_0}^0 \Psi(\sigma + t_0)A^1\mathbf{x}^{(t)}(\sigma)d\sigma] \\ &= \Psi(0)\mathbf{F} + B\langle \Psi, \mathbf{x}^{(t)} \rangle \\ &= \Psi(0)\mathbf{F} + B\mathbf{u} \end{aligned}$$

\mathbf{F} は (3.70) で定義されるものであるが、同式で \mathbf{x} の関数であったものを \mathbf{u} の関数に読み替える必要がある。すなわち $\mathbf{F} = \mathbf{F}(\Phi(0)\mathbf{u})$ である (非線形項に遅れがないため $\Phi(0)$ だけが使われるが遅れ非線形項があるとたとえば $\Phi(-t_0)$ も現れる)。以上より縮約方程式が次のように得られた。

$$\frac{d}{dt}\mathbf{u} = \mathbf{B}\mathbf{u} + \Psi(0)\mathbf{F}(\Phi(0)\mathbf{u}) \quad (3.97)$$

縮約方程式の具体形 (pitchfork 分岐近傍)

(3.97) をゼロ固有値が 0 である (すなわち虚部も含めてゼロである) ときを考える。まず $\lambda = 0$ と $\mu = 0$ を (3.65) に代入すると $A = -\beta$ 、従って $\mu = \alpha - A = \alpha + \beta$ となることが分かる。次に $\lambda = 0$ を (3.73), (3.74), (3.76), (3.77) に代入すると固有関数および随伴固有関数は定関数であり、行列 $A^0 + A^1$ のそれぞれ右固有ベクトルと左固有ベクトルに他ならないことが分かる。それらは容易に求めることができ、式 (3.79) の規格化を行うと

$$\Phi_j(\xi) = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad (3.98)$$

$$\Psi_j(\eta) = \begin{bmatrix} -\gamma/(-\gamma + \beta t_0) & 1/(-\gamma + \beta t_0) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.99)$$

となる。また行列 B はゼロとなる。基本形 (3.97) にこれらを代入し、 u^2 を再び μ へ戻す。結果的に \mathbf{u} は一変数となるのでそれを単に u と書くと、最終的に次の縮約方程式が得られる。

$$x(t) = u(t) \quad (3.100)$$

$$\dot{u}(t) = \frac{\epsilon}{-\gamma + \beta t_0} \left\{ (u(t))^2 - \left(\frac{\mu}{-\epsilon} \right) \right\} u(t) \quad (3.101)$$

(3.100) は縮約前の力学変数と縮約後の力学変数との変換を表すものであるが、今の場合には両者を区別する必要がないことを示している。ただし系が中心多様体上あることを前提にしているので、たとえば外乱を受けた直後などは別途考察が必要であり、その点は 3.3.2 で述べる。

(3.101) は遅れ項を含んでおらず、通常の微分方程式として扱える。すなわち縮約を行うことで、見通しの悪い遅れ項の効果を見かけ上消すことができた。特に (3.101) はまさに pitchfork 分岐の標準的な形になっている。

(3.101) は u について奇関数であるので、 u の符号については不定性がある。つまり、系が $\mu < 0$ の状態から $\mu > 0$ の状態に変化したとすると、もともとの平衡点 $x(t) \equiv 0$ は不安定化し $\sqrt{\mu_j/(-\epsilon)}$ だけシフトするが、+方向にシフトするか、-方向にシフトするかはこの式だけでは決まらない。これはまさに座屈現象 [75] と同じである。この事と関連して (3.101) は中心多様体縮約とは少し異なった近似的アプローチからも導出することができることを示しておく。

まず、遅れのない場合を考える。この場合もとの運動方程式は摩擦抵抗のあるときの質点の運動方程式と同形である。そこで、慣性項 $\ddot{x}(t)$ が摩擦抵抗の項 $-\gamma\dot{x}(t)$ に比べ小さく、無視できるとすると、運動方程式は

$$\dot{x}(t) = -\frac{1}{\gamma}(\alpha x(t) + \epsilon x(t)^3) \quad (3.102)$$

となり、(3.101)で $\beta = 0$ とした式、あるいははじめから遅れ項がないとして中心多様体縮約を実行した式 [75] と同形になる。次に遅れ項の効果を考える。遅れ時間 t_0 が小さければ一次のテーラー展開

$$x(t - t_0) \simeq = x(t) - \dot{x}(t)t_0 \quad (3.103)$$

が妥当するはずである。すると一次項の係数が $\alpha + \beta (= \mu)$ に、一階微分項の係数が $\gamma - \beta t_0$ になるので、(3.102)で α を μ に、 γ を $\gamma - \beta t_0$ に置き換えれば良いことになり、(3.101)と同形になる。すなわち縮約方程式、(3.101)は、慣性項を無視するという近似（言いかえると摩擦効果が支配的であるという近似）と、遅れ時間は短く Taylor 展開の一次で十分であるという近似の2つを組み合わせた結果と一致する。一見異なるアプローチから同じ結果がでてくることは興味深い。

ただし、結果が一致すると言っても、慣性項無視や遅れ時間の一次展開近似については、妥当性が不透明である。特に、これらの近似が分岐現象の解析に影響しないという保証がない。中心多様体縮約の方法に沿った議論を展開し、その結果の確認（極限での一致）や直感的な解釈にこれらの近似法を用いるのが有効であると考え。特に系が何らかの外乱を受けた直後の状態について、これらの直観的な近似は役に立たない。これは先にも注意したように x と u の同一視可能性と関係しており、3.3.2 で詳述する。

縮約方程式の具体形 (Hopf 分岐近傍)

まず固有関数を求める。(3.73), (3.74), (3.75) に (3.68), (3.69) を代入して解き、実ジョルダン標準形にすると次のようになる。

$$\Phi(\eta) = \begin{bmatrix} \cos \Omega\eta & \sin \Omega\eta & 0 \\ -\Omega \sin \Omega\eta & \Omega \cos \Omega\eta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad (3.104)$$

随伴固有関数は2段階に分けて計算される。まず固有関数と同様に (3.76), (3.77), (3.75) から規格化前の随伴固有関数を求め、それを (3.79) が成り立つように規格化する。規格化においては双線形形式 (3.78) を使う。この計算は難解なものではないが、積分を含むかな

り長い計算となるため、ここでは結果だけ示すと次のようになる。

$$\Psi(\xi) = \begin{bmatrix} (a\Omega_j + b\gamma) \sin \Omega\xi + (-a\gamma + b\Omega) \cos \Omega\xi & -b \sin \Omega\xi + a \cos \Omega\xi & 0 \\ (b\Omega - a\gamma) \sin \Omega\xi - (b\gamma + a\Omega) \cos \Omega\xi & a \sin \Omega\xi + b \cos \Omega\xi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.105)$$

ここで a と b は次に定義する l と m 、

$$l = (-\gamma + \beta t_0 \cos \Omega t_0)/2 \quad (3.106)$$

$$m = (2\Omega - \beta t_0 \sin \Omega t_0)/2 \quad (3.107)$$

を使って次のように表されるものである。

$$a = \frac{l}{l^2 + m^2} \quad (3.108)$$

$$b = \frac{m}{l^2 + m^2} \quad (3.109)$$

最後に基本形 (3.97) の行列 B を求める。これは (3.87) より得られ次のようになる。

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & \Omega & 0 \\ -\Omega & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.110)$$

となる。ここで Ω は分岐点における固有値の虚部である。 \mathbf{h} は高次の微小量として無視する。 u^3 から再び分岐パラメータ μ へ戻すと最終的に次の縮約方程式が得られる。

$$\begin{bmatrix} \dot{u}^1(t) \\ \dot{u}^2(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mu a & \Omega \\ -\Omega + \mu b & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u^1 \\ u^2 \end{bmatrix} + \epsilon (u^1)^3 \begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \quad (3.111)$$

さらに平均化の方法 [74] を使うと次の標準形が得られる。

$$\dot{u}(t) = -i\Omega u + (a + ib) \left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon|u|^2 \right) u \quad (3.112)$$

ここで複素表示

$$u = u^1 + iu^2 \quad (3.113)$$

を導入している。以下もこの表示を採用する。

pitchfork 分岐を示すパラメータ領域

導出された縮約方程式を実際に用いるときに pitchfork 分岐と Hopf 分岐のどちらの縮約方程式を用いるべきか決める必要がある。数学的には、モデルパラメータが与えられたとき、線形化したモデル方程式の固有値虚部が 0 であるか否かが判定基準となる。これに対して次の命題が成り立つ。

[命題]

$$\frac{\gamma}{t_0} < \beta < \frac{\gamma}{t_1} \quad (3.114)$$

が成り立てば Hopf 分岐 (てんかん発作に対応) は生じず、分岐は pitchfork 分岐となる。ここで $t_1 \simeq -0.217t_0$ である：
これを示すために再び (3.64) の相互作用を除く線形部分に注目する。 $\mathbf{x} \propto \exp(\lambda t)$ を代入して得られる特性方程式は次のようになる。

$$\lambda^2 - \gamma\lambda - \alpha - \beta e^{-\lambda t_0} = 0 \quad (3.115)$$

式 (3.75) から類似した式

$$\lambda(\lambda^2 - \gamma\lambda - A - \beta e^{-\lambda t_0}) = 0 \quad (3.116)$$

が得られるが、この式では分岐パラメータが力学変数化され、残りのパラメータについて分岐点上にあるという前提が置かれている。そのため自明解 $\lambda = 0$ が余分にあることと、 α が臨界値 A になっている点が異なる。(3.116) はその実部が 0 であるゼロ固有値を求める式になっているのに対し、(3.115) は固有値一般を求める式になっている点に注意されたい。そこで解の実部と虚部をそれぞれ χ 、 ω とし、 $\lambda = \chi + i\omega$ を (3.115) に代入し、実部と虚部に分け若干整理すると次の二つの式が得られる。

$$(\chi^2 - \omega^2) - \gamma\chi - \alpha = \beta e^{-\chi t_0} \cos(\omega t_0) \quad (3.117)$$

$$(\gamma - 2\chi)\omega = \beta e^{-\chi t_0} \sin(\omega t_0) \quad (3.118)$$

この式の ω がゼロでない解を振動解と呼ぶことにする。もし Hopf 分岐が生じるとすると $\chi > 0$ となる振動解があることになる。従って、式 (3.114) が成り立っているとき $\chi > 0$ となる振動解がないことが示せば命題の前半 (Hopf 分岐にならないこと) が証明できる。そこで (3.118) に着目し少し変形すると次の式が得られる ($\beta \neq 0$ 、 $t_0 \neq 0$ とする)。

$$\frac{\gamma - 2\chi}{\beta t_0} e^{\chi t_0} = \text{sinc}(\omega t_0) \quad (3.119)$$

ここで右辺の sinc は次式で定義される sinc 関数である。

$$\text{sinc}(\theta) \equiv \frac{\sin \theta}{\theta} \quad (3.120)$$

sinc 関数の値域は、 $[s, 1)$ のように表される。上限の 1 は $\theta \rightarrow 0$ の極限に対応する。最小値 s は $\frac{d}{d\theta} \text{sinc}(\theta) = 0$ より得られる極小条件 $\theta = \tan \theta$ の解の中で正で最小のものを数値計算で求めそれを定義式 (3.120) に代入して得られる。結果は小数点以下 3 桁で -0.217 となる。

今度は (3.119) の左辺に着目する。今 $\chi > 0$ となる解を問題にしているので、定義域を $(0, \infty)$ とすると左辺の値域は $\beta < 0$ のときは $(\gamma/(\beta t_0), \infty)$, $\beta > 0$ のときは $(-\infty, \gamma/(\beta t_0))$ となる。従ってもし $\beta < 0$ かつ $\gamma/(\beta t_0) > 1$ または $\beta > 0$ かつ $\gamma/(\beta t_0) < s$ だと右辺と左辺の値域の共通集合が空となり、 $\chi > 0$ の振動解が現れないことになる。これらの不等式を書き換えるとそれぞれ、 $\gamma/t_0 < \beta < 0$, $0 < \beta < \gamma/(s t_0)$ となる。変形の際に $\beta \neq 0$, $t_0 \neq 0$ としたがどちらかが 0 のときは $\omega \neq 0$ に対して $\chi = \gamma/2 < 0$ となることが (3.118) より分かる。すなわち $\beta = 0$ の場合でも $\chi > 0$ の振動解はない。以上をまとめると、(3.114) が成り立つとき、 $\chi > 0$ となる振動解が現れないこと、すなわち命題が示された。

3.3.2 アトラクタへの引き込み過程への適用

固定点への引き込み

(3.101) は解析的に積分することができ、次のようになる。

$$u(t) = u(0) \left[e^{-\frac{t}{\tau}} \left\{ 1 - \left(\frac{u(0)}{u(\infty)} \right)^2 \right\} + \left(\frac{u(0)}{u(\infty)} \right)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \quad (3.121)$$

$$\tau = \frac{1 - \gamma + \beta t_0}{2\mu} \quad (3.122)$$

ここで $u(0)$ は初期条件であるが、注意すべき重要な事項がある。先に u を x と同一視して良いと記したが、それが妥当するのは状態が中心部分空間に乗っている場合である。一般の状態を初期条件として考えると中心部分空間から離れている場合もある。

しかし、その場合であっても良い近似で縮約方程式が使えることが期待できる。なぜなら、中心部分空間から離れていたとしても、それは速く減衰する成分であるので、その減衰時定数に比べてゆっくりした時間スケールで考える限りやはり無視して良いと考えられるからである。

ただしその際に重要なのは $u(0)$ の決定である。系が中心部分空間上に乗っていないときを想定すると (3.100) は使えず、(3.95) に遡って $u(0)$ を求める必要がある。通常の微分方程式の場合は射影概念を持ち出すまでもなく $u(0)$ が求められる場合が多いが、遅れ微分方程式の場合には関数空間という抽象的でしかも無限次元の空間を相空間とするので、この手続きは重要である。ダイナミクスの観点からこの事を言いかえると次のようになる：

「遅れ微分方程式場合、時刻 $t = 0$ での値 $x(0)$ が同じであっても過去の履歴 $x(\eta), \eta < 0$ に依存してその後の時間発展が多様なものとなるが、(3.95) を使って求めた $u(0)$ が同じであるような初期状態であれば、それらは大局的には(ゆっくりしたダイナミクスで見れば)、その後の時間発展を同一視できる」

この様子を確認するため、初期状態(初期関数)を \cos 関数、ヘビサイド関数、定関数として $u(0)$ を求めてみる。初期関数 $x^{(0)}$ を (3.95) に代入し $t = 0$ とすることで $u(0)$ が次のように求められる。

(a) \cos 関数

$$x^{(0)}(\eta) = \cos(\omega\eta) \quad \text{のとき} \quad (3.123)$$

$$u(0) = \frac{-\gamma + \frac{\beta}{\omega} \sin(\omega t_0)}{-\gamma + \beta t_0} \quad (3.124)$$

(b) ヘビサイド関数

$$x^{(0)}(\eta) = \begin{cases} 0 & (-t_0 \leq \eta < 0) \\ 1 & (\eta = 0) \end{cases} \quad \text{のとき} \quad (3.125)$$

$$u(0) = \frac{\gamma}{\gamma - \beta t_0} \quad (3.126)$$

(c) 定関数

$$x^{(0)}(\eta) = 1 \quad \text{のとき} \quad (3.127)$$

$$u(0) = 1 \quad (3.128)$$

(a) の場合で $\omega \rightarrow \infty$ とすると (b) に、 $\omega \rightarrow 0$ とすると (c) に移行する。また $|\beta t_0/\gamma| \rightarrow 0$ とするとどれも 1 に近づくことが分かる。これは通常の微分方程式への移行である。

以上の結果を数値計算で確認した。平衡点への緩和過程を (3.64) の数値計算 (Euler 法) と縮約方程式の積分 (3.121) のそれぞれで求め、比較した。 $\beta = 0.5, \mu = 0.01, \gamma = -2, \epsilon = -10$ とし、初期状態は $A_{mp} \equiv \sqrt{\mu/(-\epsilon)}$ を使って $u(0) = 0.1A_{mp}$ となるようにした。

図 3.18 の上のグラフは初期状態関数として定関数を選んだ場合である。左は全体図で右は $t = 0$ 付近の拡大となっている。数値計算を青点線で、解析式 (3.121) を赤線で示している。式 (3.121) の結果と数値計算は非常に良く一致している。pitchfork 分岐における固有関数 Φ が定関数であることを考えると当然期待されることである。

一方、図 3.18 の下のグラフは初期状態関数をヘビサイド関数にした場合である。この場合 $t = 0$ 付近での短時間の逸脱があるが、これが速やかに消失し、時間発展全体を見ればこの場合も式 (3.121) は数値計算と良く一致している。 $t = 0$ での逸脱はヘビサイド型の初期状態関数が中心部分空間に対して直交成分を多く含んでいるためであるが、それでも式 (3.121) が良い近似を与えているのは、初期振幅 $u(0)$ を (3.95) で求めているからに他ならない。

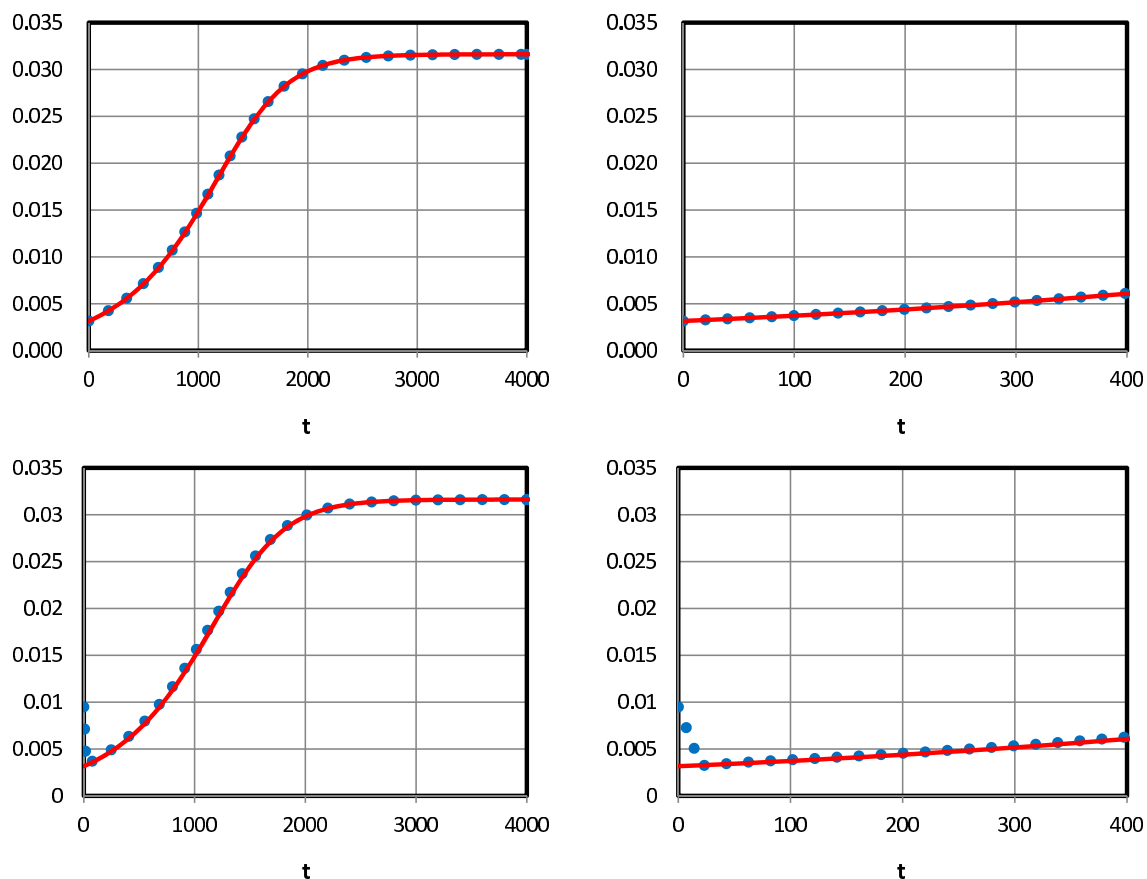


図 3.18: オリジナル方程式 (青点線) と縮約方程式 (赤実線) を用いて計算した緩和過程. 定数初期関数 (上段) およびヘビサイド型初期関数 (下段). 右側は左側の出発点付近を拡大したもの.[2]

リミットサイクルへの引き込み

(3.111) において振幅 $|u|$ の緩和過程について解析解を求めると、結果は次のようになる。

$$|u(t)| = |u(0)| \left[e^{-\frac{t}{\tau}} \left\{ 1 - \left(\frac{|u(0)|}{|u(\infty)|} \right)^2 \right\} + \left(\frac{|u(0)|}{|u(\infty)|} \right)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \quad (3.129)$$

ここで

$$|u(\infty)| = \sqrt{4\mu/(-3\epsilon)} \quad (3.130)$$

はリミットサイクルの振幅、

$$\tau = \frac{1}{a\mu} \quad (3.131)$$

はリミットサイクルへの緩和時定数である。 $u(0)$ は初期値を表す。初期状態として \cos 関数 (中心部分空間の基底関数)、ヘビサイド関数、定関数の3種類を具体的に設定し、(3.95) から $u(0)$ を求めると次のようになる。

(a) \cos 関数 (中心部分空間の基底関数)

$$x^{(0)}(\eta) = \cos(\Omega\eta) \quad \text{のとき} \quad (3.132)$$

$$u = 1 \quad (3.133)$$

(b) ヘビサイド関数

$$x^{(0)}(\eta) = \begin{cases} 0 & (-t_0 \leq \eta < 0) \\ 1 & (\eta = 0) \end{cases} \quad \text{のとき} \quad (3.134)$$

$$u = -(a + ib)(\gamma + i\Omega) \quad (3.135)$$

(c) 定関数

$$x^{(0)}(\eta) = 1 \quad \text{のとき} \quad (3.136)$$

$$u = i \frac{A + \beta}{\Omega} (a + ib) \quad (3.137)$$

$x^{(0)}(0)$ は同じであってもそれぞれ異なる u を与える点に注意されたい。この点に注意した上でオリジナル方程式 (3.64) の数値計算と縮約方程式の積分 (3.129) を比較した。 $\beta = -1.8$, $\mu = 0.012$, $\gamma = -2$, $\epsilon = -10$ とし、初期状態は $|u(0)| = 0.00492$ となるようにした。

図 3.19 は初期状態関数として (a) \cos 関数を選んだ場合である。左は全体、右は $t = 0$ 付近を拡大したものである。青線がオリジナル方程式 (3.64) の数値計算で赤線が (3.129) が与える振幅の時間発展である。(3.129) は数値計算の波形の振幅を非常に良く再現している。Hopf 分岐における固有関数 Φ を用いているので当然期待されることである。

一方、図 3.20 は初期状態関数を (b) ヘビサイド型にした場合である。この場合 $t = 0$ 付近での短時間の逸脱があるが、これが速やかに消失し、(3.129) はその後の時間発展を良く再現している。これは上述した理論的予測が妥当することを示すものである。

臨界緩和

統計物理学における相転移論の主要な概念として臨界緩和 (critical slowing down) と呼ばれる現象が知られている [91]。この概念は生体を含む一般の複雑系に対して使われること

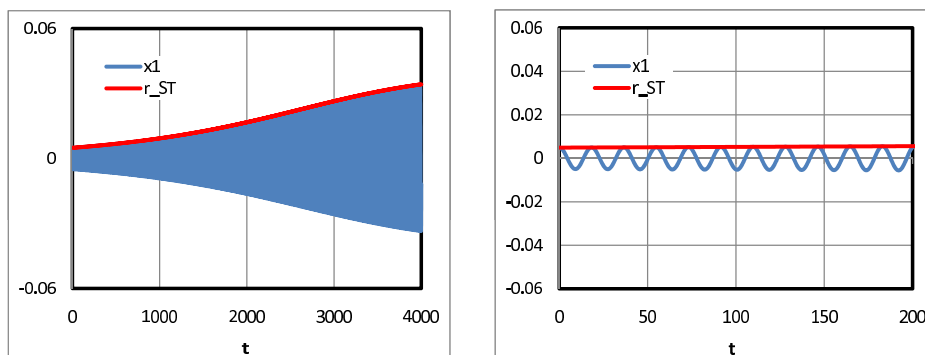


図 3.19: リミットサイクルへの引き込み過程 cos 型初期関数 [2]

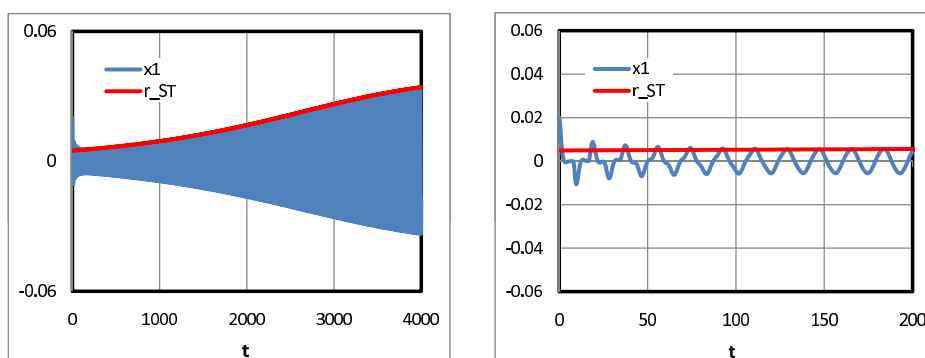


図 3.20: リミットサイクルへの引き込み過程 ヘビサイド型初期関数 [2]

もあるが、漠然としたアナロジーであることが多いように思える [56]。縮約方程式 (3.112) や (3.101) を使うとこのアナロジーを明確な形で提示できる。ここでは (3.101) を用いて提示する。

$$\tau = \frac{-\gamma + \beta t_0}{\mu} \quad (\mu < 0) \quad (3.138)$$

$$\tau = \frac{-\gamma + \beta t_0}{2\mu} \quad (\mu > 0) \quad (3.139)$$

式 (3.138) および式 (3.139) は分岐点直上 $\mu = 0$ では発散する。これは分岐点直上では指数関数的な緩和ではなく、特定の時定数を持たないべき乗則的な緩和となることを示す。今の場合、(3.121) の 3 次の項から、 $-1/2$ 乗に漸近する緩和となることが分かる。

べき乗則の出現は培養神経系でも知られており、その場合は発火規模と出現頻度の間にべき乗則が成り立つ [53]。Benayoun らによるとこのべき乗則は興奮性ニューロンの活動と抑制性ニューロンの活動とが拮抗した条件において現れる [52]。面白い事に分岐条件式 $\mu = \alpha + \beta = 0$ はその条件と対応したものになっている。培養系を皮質のカラムのように考えると視床の影響はないので $\beta = 0$ であるが、さらに $\alpha = 0$ はこのカラムの興奮性と抑制

性の拮抗を意味している。すなわちもし興奮性優位であれば $\alpha \ll 0$ 、抑制性優位であれば $\alpha \gg 0$ でありちょうど 0 付近が拮抗条件を与える [40]。培養系と in vivo の皮質-視床系とを同列に扱うことには慎重でなくてはならないが、培養系の示すべき乗則と皮質-視床系の示すべき乗則とに関連が予想される。

3.3.3 位相応答関数の導出

本副節では Hopf 分岐した状態、すなわち振動子として振る舞っているときを考える。このとき、振幅の自由度も落として振動の位相だけに着目する方法を位相縮約と呼ぶ。現象によっては、例えば生体の概日リズムなどは振幅があまり重要でないか、あるいは振幅の概念がそもそも不明な現象も多い。そのようなリズムの解析においては、理論的にも実験的にも位相に着目した解析が有用になる。本副節では外力が位相に与える影響を記述する位相応答関数を縮約方程式から先ず第 1 項で導出する。ただしこの位相応答関数は中心部分空間の座標で表現されているので、パルス摂動を与えて求めたものとは直ちには一致しない。そこで第 2 項では両者の対応関係を求め、数値計算でそれを確認する。

標準形からの導出

次の縮約方程式を出発点にする。

$$\dot{u}(t) = -i\Omega u + (a + ib) \left\{ \left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon|u|^2 \right) u \right\} \quad (3.140)$$

この方程式は振動子論で盛んに研究されている標準形であるので、適当なスケール変換を行うだけでこの方程式の位相応答関数を求めることができ、スケールを元に戻して結果を示すと次のようになる。

$$Z_u = -i(1 + ic)e^{-i\theta} \sqrt{\frac{-3\epsilon}{4\mu}} \quad (3.141)$$

ここで

$$c = \frac{b}{a} \quad (3.142)$$

とおいた。(3.141) につけた添え字 u は座標 u に対応していることを表している。この点は理論的に重要な意味を持っているので次にこれを考える。

随伴固有関数による定式化

位相応答関数の捉え方(定義)には等価ないくつかのものが知られているが、ここではアイソクロン(等位相面)の考え方 [66] に基づいて議論する。すなわち、相空間に等位相面アイソクロンが存在することを仮定する。このとき、相空間 C 内の任意の2点の微小な差を $\delta\mathbf{x}$ 、その差に対応する位相差を $\delta\theta$ とすると、ある $\mathbf{Z} \in C^*$ があって、

$$\langle \mathbf{Z}, \delta\mathbf{x} \rangle = \delta\theta \quad (3.143)$$

となる。ここで C^* は C の双対空間、 $\langle \cdot, \cdot \rangle$ は双対性を表す双線形形式であって、遅れ微分方程式においては (3.78) で与えられる。遅れのない場合に $\langle \cdot, \cdot \rangle$ は通常の内積の形になるので、この関係から

$$\mathbf{Z} = \nabla\theta \quad (3.144)$$

が導かれる。遅れ微分方程式においては $\delta\mathbf{x}$ を $\delta\mathbf{x}(\eta), \eta \in [-t_0, 0]$ のような関数と見なさなくてはならず、従って (3.144) は直ちには従わない。つまり、(3.143) は (3.144) よりも一般的な定義になっている。

そこで、摂動を加えると言うことをこの定義に沿って具体的に考えてみる。摂動 \mathbf{p} が関数微分方程式で

$$\frac{d}{dt}\mathbf{x}^{(t)}(\eta) = f(\mathbf{x}^{(t)}(\eta)) + \mathbf{p}^{(t)}(\eta) \quad (3.145)$$

のように与えられているとする。時刻 t_a にパルス状の摂動を与えるとすれば

$$\mathbf{p}^{(t)} = \delta\mathbf{x}(\eta) \cdot \delta(t - t_a) \quad (3.146)$$

のように書ける。ここで右辺最終項の δ はディラックのデルタ関数 [92] を意味している。このとき t_a の前後で \mathbf{x} に不連続な飛びが現れる。すなわち

$$\mathbf{x}^{(t_a+0)}(\eta) - \mathbf{x}^{(t_a-0)}(\eta) = \delta\mathbf{x}(\eta) \quad (3.147)$$

それにもなう位相 θ の不連続な飛びが (3.143) で与えられる。ここで重要なことは、このような位相の不連続な飛びは摂動を与えたその瞬間だけで生じると言うことである。それ

はアイソクロンの定義から言って、摂動がない状態では系は相空間内を等角速度 ($\equiv d\theta/dt$) で運動するからに他ならない。遅れ系を従来の有限次元の枠組みで捉えようと一回のパルス摂動の影響が遅れ時間 t_0 ごとに繰り返し現れるような描像になるが、無限次元の相空間の捉え方をするとそうならない。言うなれば最初に摂動を受けた段階でその後繰り返し現れる影響をすべて受け取ることになる。

さて、パルスのな摂動を第二成分に与えるとして具体的に位相差を求めてみる。(3.146) から従ってデルタ関数を除いた因子で示すと、

$$\delta \mathbf{x} = p \begin{bmatrix} 0 \\ H(\eta) \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3.148)$$

のようになる。ここで $H(\eta)$ はヘビサイド関数であり、 $\eta < 0$ のとき $H(\eta) = 0$ 、 $\eta \geq 0$ のとき $H(\eta) = 1$ となるものである [92]。 p はパルスの大きさを表す。

相空間 C の基底に固有関数 ϕ_i を C^* の基底にそれと双対な随伴固有関数 ψ^j をそれぞれ選んだとき、双対関係をもう一度書くと

$$\mathbf{Z}^{(i)}(\xi) = Z_1(t)\psi^1(\xi) + Z_2(t)\psi^2(\xi) + \dots \quad (3.149)$$

$$\delta \mathbf{x}(\eta) = \delta u^1 \phi_1(\eta) + \delta u^2 \phi_2(\eta) + \dots \quad (3.150)$$

$$\langle \mathbf{Z}, \delta \mathbf{x} \rangle = Z_1 \delta u^1 + Z_2 \delta u^2 + \dots \quad (3.151)$$

$$Z_i = \frac{\partial \theta}{\partial u^i} \quad (3.152)$$

のようになる。(3.151) と (3.152) の右辺は慣例的な記法を使えばそれぞれ $\mathbf{Z} \cdot \delta \mathbf{u}, \nabla(\theta)$ となるが、双対基底を選んでいるからこの形になるという理解が重要である。この基底における位相応答関数 (の第 i 成分) Z_i が分かっているとき、摂動 \mathbf{p} によって生じる位相差は

$$\Delta \theta = \langle \mathbf{Z}, \delta \mathbf{x} \rangle = Z_1 \langle \psi^1, \delta \mathbf{x} \rangle + Z_2 \langle \psi^2, \delta \mathbf{x} \rangle + \dots \quad (3.153)$$

となる。

(3.148) の摂動においては $\eta < 0$ に対して $\mathbf{p}(\eta) = 0$ なので

$$\langle \psi^i, \delta \mathbf{x} \rangle = \psi^i(0) \delta \mathbf{x}(0) + \int_{-t_0}^0 \psi^i(\sigma + t_0) A^1 \delta \mathbf{x}(\sigma) d\sigma = \psi^i(0) \delta \mathbf{x}(0) \quad (3.154)$$

となり、さらに

$$\psi^1(0)\delta\mathbf{x}(0) = \begin{bmatrix} \psi_1^1(0) & \psi_2^1(0) & \psi_3^1(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \psi_2^1(0) = a \quad (3.155)$$

$$\psi^1(0)\delta\mathbf{x}(0) = \begin{bmatrix} \psi_1^2(0) & \psi_2^2(0) & \psi_3^2(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix} = \psi_2^2(0) = b \quad (3.156)$$

となるので

$$\Delta\theta \simeq p(Z_1a + Z_2b) \quad (3.157)$$

となる。ここで中心固有空間の補空間に相当する成分を無視する近似を使っている。この近似は前節の結果からも分かるように通常は妥当する。

パルスの摂動から得られる位相応答関数を

$$Z \equiv \frac{\partial(\Delta\theta)}{\partial p} \quad (3.158)$$

と定義すると、パルスの摂動による位相応答関数と縮約した標準形から得られた位相応答関数 $Z_u = Z_1 + iZ_2$ とは

$$Z \simeq Z_1a + Z_2b \quad (3.159)$$

という関係で結ばれることが分かる。さらに (3.141) の結果と (3.142), (3.106), (3.107), (3.108), (3.109) を使うと最終的に Z の解析表示が次のように得られる。

$$Z \simeq Z_1a + Z_2b = \sqrt{\frac{-3\epsilon}{4\mu}} \frac{2}{(-\gamma)[1 - \Omega t_0 \cot(\Omega t_0)]} \cos \phi \quad (3.160)$$

図 3.21a は数値計算で (3.148) の摂動を与えて定義 (3.158) に従って求めた位相応答関数と (3.160) の右辺を分岐点近傍において比べたものである。両者は良い一致を示していることが分かる。図 3.21b はこの位相応答関数を用いて計算した位相結合関数の同様な比較である。本論文では位相結合関数について議論しないが参考のため示した。

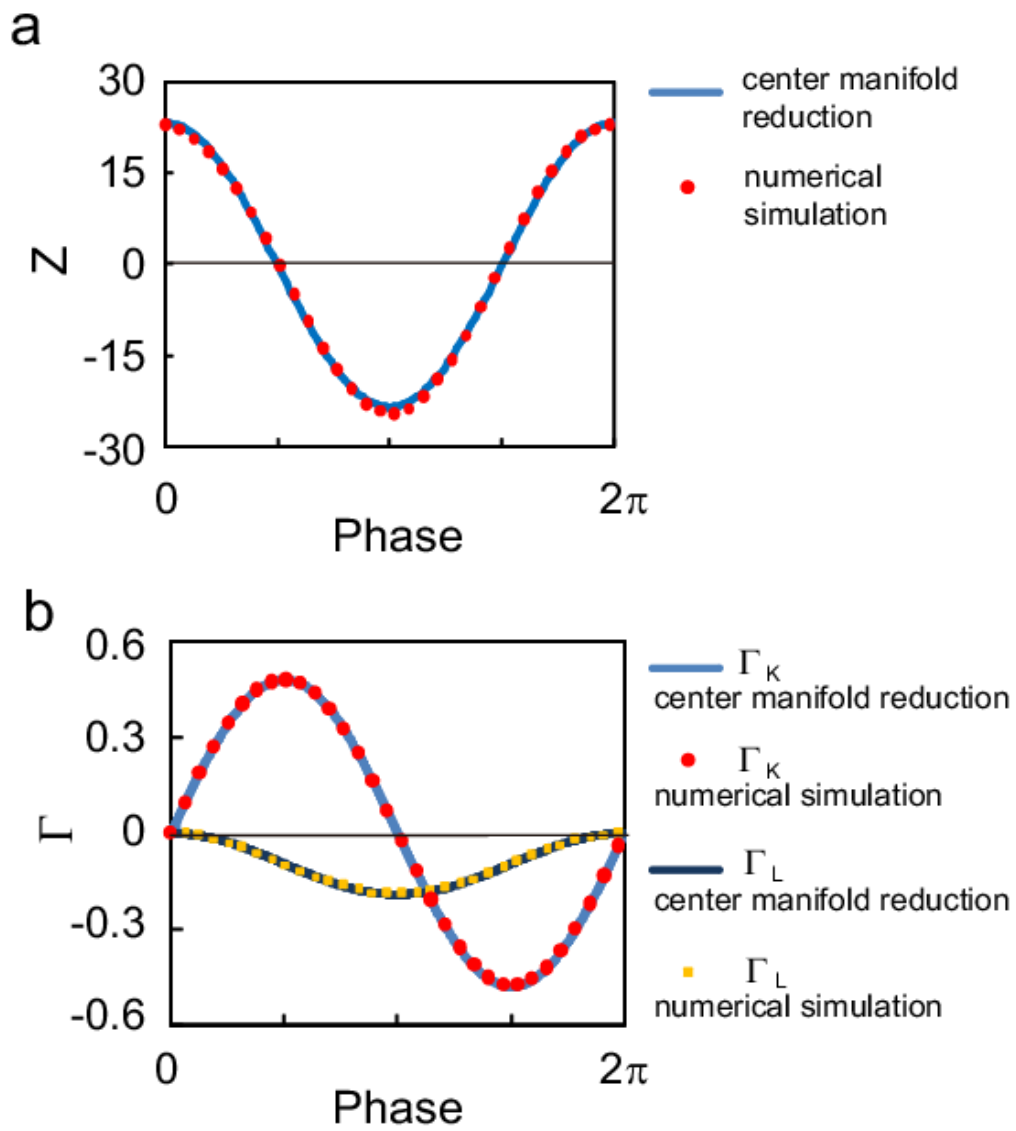


図 3.21: 位相応答関数および位相結合関数 解析式と数値計算 (摂動法) [1]

動標構を用いた導出

位相縮約は系の自由度を位相成分だけで記述しようとするものであるが、近年、状況によっては動径方向の応答も考慮する必要があることが指摘されている [71, 72]。本論では本項と次項でこれに関係した議論を行う。本項ではリミットサイクルとともに運動する動標構 (moving frame) を考えることで位相方向だけでなく動径方向の応答が自然に導出できることを示す。

本項でも次の縮約方程式を考える。

$$\dot{u}(t) = -i\Omega u + (a + ib) \left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon|u|^2 \right) u \quad (3.161)$$

ここで u は複素数であるが、適宜実 2 次元の表示に読み替えることができる。たとえば

$$a + ib \iff \begin{pmatrix} a & -b \\ b & a \end{pmatrix} \quad (3.162)$$

これから分かるように、複素表示に読み替えることのできる 2×2 実行列は特定の形に限られている。本稿の途中でこの形でない行列 Λ が出てくる。この行列は Floquet 理論における monodromy 行列の対数に対応するものであって、その固有値が Floquet 指数と呼ばれるものになっている [79, 80]。

(3.161) で $\mu + 3\epsilon|u|^2/4 = 0$ とすると $\dot{u} = -i\Omega u$ となることから (3.161) は円軌道 $|u|^2 = 4\mu/(-3\epsilon) \equiv A^2$ の解をもち、その角速度が Ω (複素平面上を右回り) となっている。

この軌道の安定性を動標構を使って考える。動標構は、図 3.22 のように軌道 (不変多様体、今の場合は円 $|u|^2 = A^2$) の各点ごとに動く標構 (枠、frame とも言う。基底と原点を合わせたもの。) を考えるものである。

同じベクトルであっても固定標構 $(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2; O)$ (O は原点) で表すときと、動標構 $(\tilde{\mathbf{e}}_1, \tilde{\mathbf{e}}_2; p)$ (p は動点) で表すときで、その成分が異なる。位置ベクトルでなければ原点の違いは効かない。式で書くと

$$(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2) \begin{pmatrix} V^1 \\ V^2 \end{pmatrix} = (\tilde{\mathbf{e}}_1, \tilde{\mathbf{e}}_2) \begin{pmatrix} \tilde{V}^1 \\ \tilde{V}^2 \end{pmatrix} \quad (3.163)$$

と表される。しかし、本項では複素平面での話に限るので、座標変換は単に

$$V = \tilde{V} e^{i\Omega t} \quad (3.164)$$

とすればよい。 V は固定標構での成分の複素表示、 \tilde{V} は動標構での複素表示である。これ

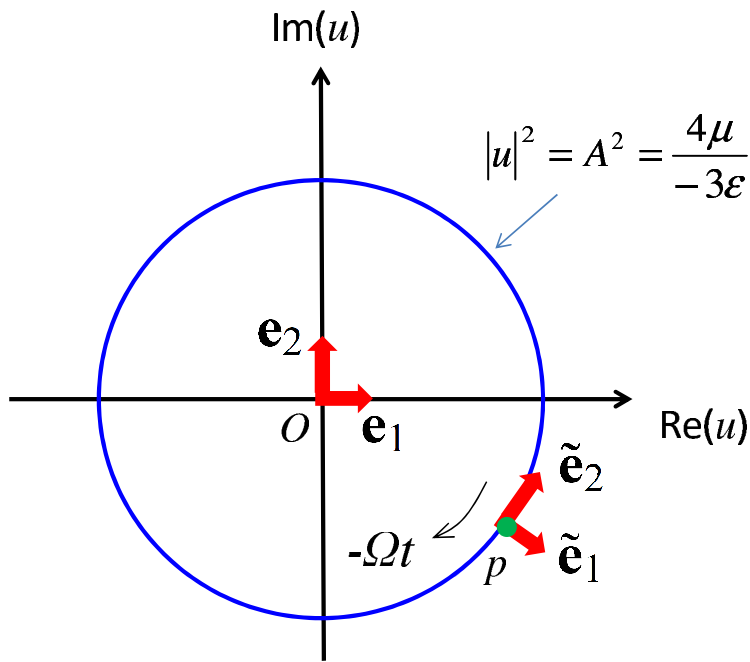


図 3.22: 固定標構 $(\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2; O)$ と動標構 $(\tilde{\mathbf{e}}_1, \tilde{\mathbf{e}}_2; p)$

を使うと、円軌道からのズレ（線形化）に対する運動方程式の、動標構による表示が直ちに得られる。今、

$$u = -i\Omega A e^{i\Omega t} + \tilde{v} e^{-i\Omega t} \quad (3.165)$$

とおく。第一項は円軌道、第二項はそこからのズレの動標構表示である。これを (3.161) に代入し、 \tilde{v} に関する一次の項から

$$\frac{d}{dt} \tilde{v} = -\mu(a + ib) \Re e(\tilde{v}) \quad (3.166)$$

が得られる。最初に注意したように、複素表示になじまない線形変換 $\Re e(\tilde{v})$ が出てきた。そこでこれを実 2×2 行列に読み替える。 $\tilde{v} = \tilde{v}_{real} + i\tilde{v}_{imag}$ とおくと、 $-\mu(a + ib) \Re e(\tilde{v}) = -\mu(a + ib)\tilde{v}_{real} = -\mu a \tilde{v}_{real} + i(-\mu b \tilde{v}_{real})$ なので

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \tilde{v}_{real} \\ \tilde{v}_{imag} \end{bmatrix} = -\mu \begin{bmatrix} a & 0 \\ b & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{v}_{real} \\ \tilde{v}_{imag} \end{bmatrix} \quad (3.167)$$

となる。この方程式は動標構の導入によって回転成分（位相発展）を消去した方程式になっており、従って

$$\Lambda \equiv -\mu \begin{bmatrix} a & 0 \\ b & 0 \end{bmatrix} \quad (3.168)$$

の指数関数 $e^{\Lambda t}$ (3.167 の積分) は Floquet 理論の monodromy 行列 [79, 80] となっている。次に Floquet 指数を計算する。先ず Λ の固有値および固有ベクトルを求めると次のようになる。

$$\lambda = 0 : \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.169)$$

$$\lambda = -\mu a : \begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \quad (3.170)$$

ここで固有ベクトルと言っているものは正確にはその動標構に関する成分であることに注意する。つまり、

$$\begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (3.171)$$

は円軌道の接線方向を示している。一方、

$$\begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \quad (3.172)$$

は動径方向を定義するものである。ここで2つの事に注意する。第一にこれらは通常のドット積の意味では直交していないが、後に導入する双対直交基底の意味において直交した2つのベクトルである。第二にここで導出された動径方向の固有値 $-\mu a$ は既に導出した時定数 (3.131) の逆数に一致している。

次に位相応答関数 Z と動径応答関数を導出する。 Λ の固有ベクトルに対する随伴固有ベクトルを求め、接線方向の随伴固有ベクトルを位相応答関数に、また動径方向の随伴固有ベクトルを動径応答関数とみなす。

$\mathbf{v}_0, \mathbf{v}_1$ をそれぞれ接線方向、動径方向の固有ベクトルとすると、動標構での結果を固定標構に戻すことによって

$$\begin{bmatrix} \mathbf{v}_0 & \mathbf{v}_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \phi & \sin \phi \\ -\sin \phi & \cos \phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & a \\ 1 & b \end{bmatrix} \quad (3.173)$$

これらに対する双対基底（随伴固有ベクトル）は

$$\begin{aligned}
 \begin{bmatrix} \mathbf{v}_0^* \\ \mathbf{v}_1^* \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} \mathbf{v}_0 & \mathbf{v}_1 \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & a \\ 1 & b \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \cos \phi & \sin \phi \\ -\sin \phi & \cos \phi \end{bmatrix}^{-1} \\
 &= -\frac{1}{a} \begin{bmatrix} b & -a \\ -1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \cos \phi & -\sin \phi \\ \sin \phi & \cos \phi \end{bmatrix} \\
 &= -\frac{1}{a} \begin{bmatrix} b \cos \phi - a \sin \phi & -b \sin \phi - a \cos \phi \\ -\cos \phi & \sin \phi \end{bmatrix}
 \end{aligned} \tag{3.174}$$

位相応答関数 \mathbf{Z}_0^* は規格化定数を C として $\mathbf{Z}_0^* = C\mathbf{v}_0$ となる。規格化定数 C は円軌道上の動点の速度ベクトルとの双対積が角速度 Ω となるように定める。円軌道は複素表示で $u_0 = Ae^{-i\Omega t}$ であるので速度ベクトルは複素表示で $\dot{u}_0 = -\Omega Ae^{-i\Omega t}$ 、ベクトル表示では

$$\dot{\mathbf{u}}_0 = -\Omega A \begin{bmatrix} \sin \phi \\ \cos \phi \end{bmatrix} (-\Omega A) \tag{3.175}$$

となる。従って

$$\begin{aligned}
 \mathbf{Z}_0^* \dot{\mathbf{u}}_0 &= -\frac{1}{a} \begin{bmatrix} b \cos \phi - a \sin \phi & -b \sin \phi - a \cos \phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sin \phi \\ \cos \phi \end{bmatrix} (-\Omega A) \\
 &= -\Omega A
 \end{aligned} \tag{3.176}$$

より $C = -1/\Omega A$ が得られ、最終的に位相応答関数 \mathbf{Z}_0^* を

$$\begin{bmatrix} Z_1(\phi) & Z_2(\phi) \end{bmatrix} = -\frac{1}{aA} \begin{bmatrix} b \cos \phi - a \sin \phi & -b \sin \phi - a \cos \phi \end{bmatrix} \tag{3.177}$$

と求められる。(3.159) によりパルスの摂動から得られる位相応答関数を求めると

$$Z \simeq Z_1 a + Z_2 b = -\frac{a^2 + b^2}{aA} \sin \phi \tag{3.178}$$

となる。ここまでは前項で導出した位相応答関数の再導出であるが、動標構を用いた利点は動径方向の応答関数が同時に得られる点にある。 \mathbf{v}_1^* をそのまま動径応答関数と見なすと

$$\begin{bmatrix} B_1(\phi) & B_2(\phi) \end{bmatrix} = -\frac{1}{aA} \begin{bmatrix} \cos \phi & \sin \phi \end{bmatrix} \tag{3.179}$$

位相応答関数と同様にパルスの摂動から得られる応答を求めると

$$B = B_1 a + B_2 b = \cos \phi + \frac{b}{a} \sin \phi \quad (3.180)$$

となる。

曲線座標による拡張位相応答関数と拡張動径応答関数の導出

前項で位相および動径応答関数を導出した。ただしそれらはリミットサイクル上でのものであった。本項では、リミットサイクルから少し離れた場所におけるそれら（拡張位相応答関数、拡張動径応答関数と呼ぶことにする）を導出する。これはノイズに対する応答を考えたときに必要になる場合がある [71, 72]。

まずどのような場合に拡張応答関数が必要になるのか、整理してみる。一般に相空間（力学変数の作る空間）内にアイソクロン（等位相面）を考えることができる（実際に求めることは容易ではなくても、理論的にその存在を示すことができる [66]）。つまり位相 ϕ は

$$\phi = \phi(u^1, u^2, \dots, u^n) \quad (3.181)$$

のように書くことができる。このアイソクロンを使うと位相応答関数は

$$d\phi = Z_1 du^1 + Z_2 du^2 + \dots + Z_n dx^n \quad (3.182)$$

あるいはこれと等価であるが

$$Z_i = \frac{\partial \phi}{\partial u^i} \quad (3.183)$$

で定義される。通常この定義 (3.182) または (3.183) において u としてリミットサイクル上での値のみを考え、それを位相応答関数と呼ぶ。しかしこの定義は ϕ が (3.181) で与えられている各点で意味を持つ。つまり、リミットサイクルから離れていてよい。ただし、(3.182) が微分形式（多様体論ではこれを 1-形式と呼ぶ）で書かれている事から分かるように、外力の扱いは一次の摂動であって、従って外力が大きくなると破綻する。この破綻は応答関数がリミットサイクル上に制約されていることとは別種のことであり、本論ではこれを議論しない。一般の強さでの応答に対して応答関数と呼び、限りなく小さい極限でのそれを感受性と呼ぶ立場もあるが、本論では限りなく小さい外力のみ考え、応答関数と感受性を同じ意味に用いる。

これと反対に、外力は限りなく小さいにも関わらず応答関数をリミットサイクル上のもので常に置き換える事に起因する誤差が問題となる場合がある。状況としては、連続的に(たて続けに)外力を受けている事を考えると、その外力を受ける時点(その直前)で既にリミットサイクル上にはない(多少外れている)ので、その直後に印加された外力が限りなく小さくても、応答の予言に誤差が乗る。本項では拡張位相応答関数と拡張動径応答関数を具体的に求めることで、このタイプの誤差を議論する。拡張応答関数は当然、リミットサイクル上で通常の応答関数に一致する。

本項でも次の縮約方程式を考える。

$$\dot{u}(t) = -i\Omega u + (a + ib) \left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon|u|^2 \right) u \quad (3.184)$$

ここで u は複素数であるが、以下適宜 $u = u^1 + iu^2$ のように実二変数に読み替える。これは Stuart-Landau 方程式 (以下 SL モデル) と呼ばれ、アイソクロンは

$$\phi = -\theta + \frac{b}{a} \ln\left(\frac{R}{A}\right) \quad (3.185)$$

となることが分かっている [70]。ここで $R = |u|$, $A = \sqrt{4\mu/(-3\epsilon)}$ である。これを用いると拡張位相応答関数は

$$Z_1 = \frac{\partial\phi}{\partial u^1}, \quad Z_2 = \frac{\partial\phi}{\partial u^2} \quad (3.186)$$

より求められる。ただし、通常の位相応答関数が $Z(\phi)$ のように ϕ の関数として表されるのに対して、今の場合、もう一つの座標 r を使って点を特定する必要があり、この r をどのように導入するかが主要な問題となる。

しかし、SL モデルの相空間が二次元であることから、(3.185) が既に r 軸を決めている (通常の $x-y$ 座標で y 軸とは $x=0$ である点の集合であることを想起されたい)。つまり、等位相線

$$\phi = -\theta + \frac{b}{a} \ln\left(\frac{R}{A}\right) \equiv \text{const} \quad (3.187)$$

が r 軸である。ただし座標軸 (曲線) が定められていても目盛づけが残っている。これについては、当面通常の動径 $R = |u|$ をそのまま使ってよい。これは等 R 線と等 r 線が等しくなるからである。等 r 線は ϕ 座標曲線を定義するが、今の場合円となり、等 R 線と同じになる。これは系が回転対称性を持っているからである。そこで目的にかなうように目盛づけされた動径座標 r と当面採用した動径座標 R との関係を $r = r(R)$ と表す。そして、外力の無いときの引き込み過程が

$$\dot{r} = -\frac{1}{\tau} \quad (3.188)$$

となるようにする。つまり r で見ると単純な緩和過程となるようにする。

今考えている SL モデルでは R に関する時間発展の解析解が求められている。その途中の式を書くと

$$\ln \left[\frac{(R-A)(R+A)}{R^2} \right] = -\frac{t}{\tau} + const \quad (3.189)$$

となる。従って

$$r = \frac{(R-A)(R+A)}{R^2} \quad (3.190)$$

とすれば

$$r \propto e^{-\frac{t}{\tau}} \quad \text{i.e.} \quad \dot{r} = -\frac{1}{\tau} \quad (3.191)$$

となる。(3.185) と (3.190) で (ϕ, r) を相空間内の各点 (原点 $R = 0$ を除く) で定義することができた。あとは (3.185) と (3.190) を微分して

$$d\phi = h_1^\phi(\phi, r)du^1 + h_2^\phi(\phi, r)du^2 \quad (3.192)$$

$$dr = h_1^r(\phi, r)du^1 + h_2^r(\phi, r)du^2 \quad (3.193)$$

の形にできれば、拡張位相応答関数、拡張動径応答関数 f, g を

$$f(\phi, r) = ah_1^\phi(\phi, r) + bh_2^\phi(\phi, r) \quad (3.194)$$

$$g(\phi, r) = ah_1^r(\phi, r) + bh_2^r(\phi, r) \quad (3.195)$$

と求めることができる。(3.185) の微分から

$$\begin{bmatrix} d\phi \\ dr \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & \frac{b}{a} \frac{1}{R} \\ 0 & \frac{2A^2}{R^3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d\theta \\ dR \end{bmatrix} \quad (3.196)$$

次に $u^1 = R \cos \theta, u^2 = R \sin \theta$ より

$$\begin{bmatrix} du^1 \\ du^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -R \sin \theta & \cos \theta \\ R \cos \theta & \sin \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d\theta \\ dR \end{bmatrix} \quad (3.197)$$

よって

$$\begin{bmatrix} d\theta \\ dR \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{R} \sin \theta & \frac{1}{R} \cos \theta \\ \cos \theta & \sin \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} du^1 \\ du^2 \end{bmatrix} \quad (3.198)$$

ゆえに

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} d\phi \\ dr \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} -1 & \frac{b}{a} \frac{1}{R} \\ 0 & \frac{2A^2}{R^3} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -\frac{1}{R} \sin \theta & \frac{1}{R} \cos \theta \\ \cos \theta & \sin \theta \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{1}{R} \sin \theta + \frac{b}{a} \frac{\cos \theta}{R} & -\frac{1}{R} \cos \theta + \frac{b}{a} \frac{\sin \theta}{R} \\ \frac{2A^2}{R^3} \cos \theta & \frac{2A^2}{R^3} \sin \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} du^1 \\ du^2 \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (3.199)$$

さらに

$$R = \frac{A}{\sqrt{1-r}} \quad (3.200)$$

$$\theta = -\phi + \frac{b}{a} \ln\left(\frac{1}{\sqrt{1-r}}\right) = -\phi - \frac{b}{2a} \ln(1-r) \quad (3.201)$$

を用いて

$$\begin{aligned} h_1^\phi(\phi, r) &= \frac{\sqrt{1-r}}{A} \left[-\sin\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) + \frac{b}{a} \cos\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) \right] \\ h_2^\phi(\phi, r) &= \frac{\sqrt{1-r}}{A} \left[-\cos\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) - \frac{b}{a} \sin\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) \right] \\ h_1^r(\phi, r) &= \frac{2(1-r)^{\frac{3}{2}}}{A} \cos\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) \ln(1-r) \\ h_2^r(\phi, r) &= -\frac{2(1-r)^{\frac{3}{2}}}{A} \sin\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) \ln(1-r) \end{aligned} \quad (3.202)$$

これらにより拡張位相応答関数 f, g は

$$\begin{aligned} f(\phi, r) &= -\frac{\sqrt{1-r}}{A} \frac{a^2 + b^2}{a} \sin\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) \\ g(\phi, r) &= \frac{2(1-r)^{\frac{3}{2}}}{A} \left[\cos\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) - \sin\left(\phi + \frac{b}{2a} \ln(1-r)\right) \right] \end{aligned} \quad (3.203)$$

となる。 r で展開し 0 次の項が前項で求めた位相応答関数および動径応答関数を与えることを見る。

$$\begin{aligned}
 \sin(\phi + \delta) &= \sin \phi \cos \delta + \cos \phi \sin \delta = \sin \phi + \delta \cos \phi + O(2) \\
 \cos(\phi + \delta) &= \cos \phi \cos \delta - \sin \phi \sin \delta = \cos \phi - \delta \sin \phi + O(2) \\
 (1 - r)^c &= 1 - cr + O(2) \\
 \ln(1 - r) &= -r + O(2)
 \end{aligned}
 \tag{3.204}$$

などを用いて

$$\begin{aligned}
 f(\phi, 0) &= -\frac{a^2 + b^2}{Aa} \sin(\phi) \\
 g(\phi, 0) &= \frac{2}{A} [a \cos \phi - b \sin \phi]
 \end{aligned}
 \tag{3.205}$$

となる。 $f(\phi, 0)$ は位相応答関数 Z に一致する。また $g(\phi, 0)$ は前項で求めたものと $2a/A$ 倍の因子を除いて一致する。

第4章 結合効果

縮約における相互作用項の考え方は大きく2つある。一つは、相互作用をそのまま本体部分と区別することなく扱うものであり、もう一つは摂動的につまり本体に対して付加的に扱うものである。前者の非摂動的な扱いは厳密ではあっても系全体の自由度(次元)が増え扱いは非常に複雑になる。固有関数が多次元ベクトル値関数となることから、その複雑さは容易に想像できる。多数の類似した固体が互いに弱く結合しているような系を扱うには適さない。これに対して摂動的な考え方では相互作用のない時の基本解(固有関数)を相互作用を含む場合にもそのまま使う。従って極めて扱いが容易である。相互作用が比較的弱いことが要請されるが、振動子に対しては多くの複雑な現象がこの理論的枠組みで説明され、大きな成功を収めている。その考え方に則して第3章では Compact Model において相互作用項とノイズ項を落とした本体部分について先ず縮約を行い、その挙動を調べた。本章では落としていた結合項を摂動的に縮約方程式に取り込むことを行う。その結果得られる方程式は Ginzburg-Landau 方程式と呼ばれる標準的な方程式になる。

4.1 Ginzburg-Landau 方程式への縮約

ラプラシアン項の離散化

先ず出発点の方程式を次のように置き直す。

$$\begin{aligned} \ddot{x}_j(t) = & \gamma \dot{x}_j(t) + \alpha_j x_j(t) + \beta_j x_j(t - t_0) \\ & + \epsilon x_j(t)^3 + \sum_{k=1}^N [K_{jk}(x_k - x_j) + L_{jk}(\dot{x}_k - \dot{x}_j)] \end{aligned} \quad (4.1)$$

つまり、今まで考えていた x という個体が複数個線形に結合しているとしている。 j, k は個体の識別子である。 K_{jk} と L_{jk} は結合強度(の係数)である。もし相互作用がなければ各個体は同じ形の方程式に従う。その意味で全個体が似ていることを仮定しているが、まったく同じではなくパラメータ α, β を通じて個々で異なるものとしている。この描像は Compact Model のもともとのラプラシアンを差分によって離散化して得られるが、ここではもう少し一般的なものとして考える。たとえば通常のラプラシアンの他に結合の強さに異方性のある場合なども扱えるようになる。

(4.1) を縮約するために相互作用項に対して随伴固有関数 Ψ を適用する。非線形項と同様に相互作用項に遅れは入っていないので $\Psi(0)$ を左から乗じれば良いことになる。相互

作用項は

$$H = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ K_{jk} & L_{jk} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

という行列を使って書けるので、これを使うと相互作用項の縮約形は

$$\Psi_j(0)H(\mathbf{x}_j - \mathbf{x}_k) = \Psi_j(0)H[\Phi_j(0)\mathbf{u}_j - \Phi_j(0)\mathbf{u}_k] \quad (4.3)$$

となる。ただし \mathbf{h} の差は小さいとして無視している。ここまでは pitchfork 分岐と Hopf 分岐に共通した一般形である。

実 Ginzburg-Landau 方程式への縮約

第 3 章で求めた pitchfork 分岐の場合の本体部分の縮約方程式と $\Psi(0)$ を用いた (4.3) を結合することで pitchfork 分岐点近傍における縮約方程式が次のように求められる。

$$\dot{u}_j(t) = \frac{\epsilon}{-\gamma + \beta t_0} \left\{ (u_j)^2 - \left(\frac{\mu}{-\epsilon} \right) \right\} u_j + I_j \quad (4.4)$$

$$I_j = \frac{1}{-\gamma + \beta t_0} \sum_{k=1}^N (K_{jk} - \gamma L_{jk}) (u_k - u_j) \quad (4.5)$$

これは離散版あるいはネットワーク版の実 Ginzburg-Landau 方程式 (RGL) と呼ばれる。 $L_{jk} = 0$ で K_{jk} が離散ラプラシアンだとし、さらに格子定数を 0 に近付け、結合定数がオリジナルなものに対応するようにすると次の式が導出される。

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{\epsilon}{-\gamma + \beta t_0} \left\{ (u)^2 - \left(\frac{\mu}{-\epsilon} \right) \right\} u + \frac{1}{-\gamma + \beta t_0} r_e^2 \Delta u \quad (4.6)$$

これは (連続版) 実 Ginzburg-Landau 方程式と呼ばれる非線形科学における標準的な方程式である。

複素 Ginzburg-Landau 方程式への縮約

第 3 章で求めた Hopf 分岐の場合の本体部分の縮約方程式と $\Psi(0)$ を用いた (4.3) を結合することで Hopf 分岐点近傍における縮約方程式が次のように求められる。

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} \dot{u}_j^1(t) \\ \dot{u}_j^2(t) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} \mu_j a_j & \Omega_j \\ -\Omega_j + \mu_j b_j & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_j^1 \\ u_j^2 \end{bmatrix} \\ &+ \left[\epsilon(u_j^1)^3 + \sum_{k=1}^N \{K_{jk}(u_k^1 - u_j^1) + L_{jk}(\Omega_k u_k^2 - \Omega_j u_j^2)\} \right] \begin{bmatrix} a_j \\ b_j \end{bmatrix} \end{aligned} \quad (4.7)$$

となり、さらに平均化の方法を使うと最終的に複素表示の標準形

$$\dot{u}_j(t) = -i\Omega_j u_j + (a_j + ib_j) \left\{ \left(\frac{1}{2}\mu_j + \frac{3}{8}\epsilon|u_j|^2 \right) u_j + I_j \right\} \quad (4.8)$$

$$I_j = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^N (K_{jk} - iL_{jk}\bar{\Omega})(u_k - u_j) \quad (4.9)$$

が得られる。ただし各振動子の固有周波数 Ω_j は平均値 $\bar{\Omega}$ の周りに分布し、その分布幅は $(\sqrt{\mu})$ 以下のオーダーだとしている。

pitchfork 分岐の場合と同様に連続ラプラシアンに戻すと次のようになる。

$$\dot{u}(t) = -i\Omega + (a + ib) \left\{ \left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon|u|^2 \right) u + \frac{1}{2}r_e^2 \Delta u \right\} \quad (4.10)$$

これは(連続版)複素 Ginzburg-Landau 方程式 (CGL) と呼ばれる非線形科学において標準的な方程式である。

4.1.1 自由エネルギーの存在

RGL は自由エネルギーを持つ。CGL は制限付きで自由エネルギーを持つ。自由エネルギーは結合効果を考える上で有用である。第5章で確率的な扱いをするときにも有効である。本副節ではその存在を示す。結合項は離散または連続のラプラシアン Δ とする。離散ラプラシアンは2次元正方格子の場合

$$\begin{aligned} \Delta u &\equiv \frac{1}{d^2} [u(i_x + 1, i_y) + u(i_x, i_y + 1) + u(i_x - 1, i_y) + u(i_x, i_y - 1) \\ &\quad - 4u(i_x, i_y)] \end{aligned} \quad (4.11)$$

のようになる。ここで d は正方格子の間隔である。これに対応する離散ナブラを

$$\nabla A(i_x, i_y) \equiv \left(\frac{A(i_x + 1, i_y) - A(i_x, i_y)}{d}, \frac{A(i_x, i_y + 1) - A(i_x, i_y)}{d} \right) \quad (4.12)$$

のように定義する。

RGLでの存在

先ず連続版で示す。前副節で導出されたRGLはパラメータをまとめると

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{1}{\tau}u + n(u) + D_u \Delta u \quad (4.13)$$

と書ける。ここで τ は時定数で $n(u)$ は非線形関数、 D_u は拡散係数(拡散結合の結合定数)。今、

$$\frac{dU(u)}{du} = -\frac{1}{\tau}u + n(u) \quad (4.14)$$

となるポテンシャル関数 U を用いて

$$f = U(u) + \frac{1}{2}D_u |\nabla|^2, \quad F = \int_D f d^2x \quad (4.15)$$

とする。ここで積分は考えている領域 D とする。Compact Modelの場合は皮質表面領域全面である。これを用いると(4.13)は次のように表せる。

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\delta f}{\delta u} \equiv -\left[\frac{\partial f}{\partial u} - \nabla \left(\frac{\partial f}{\partial(\nabla u)} \right) \right] \quad (4.16)$$

これより

$$\frac{dF}{dt} = \int_D \frac{\delta f}{\delta u} \frac{du}{dt} d^2x = - \int_D \left(\frac{\delta f}{\delta u} \right)^2 d^2x \leq 0 \quad (4.17)$$

となる。このように時間的に常に減少していくような量を本論では自由エネルギーと呼ぶ。

離散版の場合はラプラシアンとナブラを離散ラプラシアンと離散ナブラに置き換え、積分を和にすれば良い。つまり、

$$f = U(u) + \frac{1}{2}D_u |\nabla|^2, \quad F = \sum_D f d^2 \quad (4.18)$$

とする。連続の場合 u と ∇u は別の変数のように考えて変分をとるが、離散の場合は同じ変数(∇ の中身が u で書かれている)とした方が自然である。また偏微分も常微分で置き換える。そうすると(4.16)は

$$\frac{du(i_x, i_y; t)}{dt} = -\frac{\partial F}{\partial u(i_x, i_y; t)} \quad (4.19)$$

となり、(4.17)は

$$\frac{dF}{dt} = \sum_D \frac{\partial f}{\partial u(i_x, i_y; t)} \frac{du(i_x, i_y; t)}{dt} d^2 = -\sum_D \left(\frac{\partial f}{\partial u(i_x, i_y; t)} \right)^2 d^2 \leq 0 \quad (4.20)$$

となる。

CGLでの自由エネルギーの存在

先ず連続版で示す。前節で導出されたCGL

$$\dot{u}(t) = -i\Omega + (a + ib) \left\{ \left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon|u|^2 \right) u + \frac{1}{2}r_e^2 \Delta u \right\} \quad (4.21)$$

を考える。CGLの場合には自由エネルギーを持つための条件が存在するが、(4.21)はそれを満たしている [12]。今

$$u(x, t) = A(x, t)e^{-i\Omega} \quad (4.22)$$

とおいて(4.21)に代入すると

$$\frac{\partial A}{\partial t} = (a + ib) \left[\left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon|A|^2 \right) A + \frac{1}{2}r_e^2 \Delta A \right] \quad (4.23)$$

が得られる。そこで

$$f \equiv -\frac{1}{2}\mu - \frac{3}{16}\epsilon|A|^4 + \frac{1}{2}r_e^2|\nabla A|^2, \quad F = \int_D f d^2x \quad (4.24)$$

とすれば、(4.21)を

$$\frac{\partial A}{\partial t} = -(a + ib)\frac{\delta F}{\delta A^*}, \quad \frac{\partial A^*}{\partial t} = -(a - ib)\frac{\delta F}{\delta A} \quad (4.25)$$

の形に書くことができ、次のように単調減少を示せる。

$$\begin{aligned}
\frac{dF}{dt} &= \int_D \left(\frac{\delta F}{\delta A} \frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\delta F}{\delta A^*} \frac{\partial A^*}{\partial t} \right) d^2x \\
&= - \int_D \left(\frac{\delta F}{\delta A} (a + ib) \frac{\delta F}{\delta A^*} + \frac{\delta F}{\delta A^*} (a - ib) \frac{\delta F}{\delta A} \right) d^2x \\
&= -2a \int_D \left| \frac{\delta F}{\delta A} \right|^2 d^2x \leq 0
\end{aligned} \tag{4.26}$$

離散版の場合は

$$\begin{aligned}
f(A) &\equiv \frac{1}{2} \left[-\frac{1}{2} \mu |A|^2 - \frac{3}{16} \epsilon |A|^4 + \frac{1}{2} r_e^2 |\nabla A|^2 \right] \\
F &\equiv d^2 \sum_{i_x, i_y} f(A(i_x, i_y))
\end{aligned} \tag{4.27}$$

とする。ここで ∇ は離散ナブラである。(4.25) は

$$\frac{dA}{dt} = -(a + ib) \frac{\partial F}{\partial A^*}, \quad \frac{dA^*}{dt} = -(a - ib) \frac{\partial F}{\partial A} \tag{4.28}$$

のようになり、次のように F の単調減少を示せる。

$$\begin{aligned}
\frac{dF}{dt} &= d^2 \sum_{i_x, i_y} \left(\frac{\partial f}{\partial A} \frac{dA}{dt} + \frac{\partial f}{\partial A^*} \frac{dA^*}{dt} \right) \\
&= -d^2 \sum_{i_x, i_y} \left(\frac{\partial f}{\partial A} (a + ib) \frac{\partial f}{\partial A^*} + \frac{\partial f}{\partial A^*} (a - ib) \frac{\partial f}{\partial A} \right) \\
&= -2ad^2 \sum_{i_x, i_y} \left| \frac{\partial f}{\partial A} \right|^2 \leq 0 \quad (a > 0)
\end{aligned} \tag{4.29}$$

4.2 2体問題

解析的に解ける2体問題はより複雑な場合を理解する足がかりになる。本節ではRGLおよびCGLの2体問題を考える。RGLの2体問題は第5章で考察する安静時脳波の頻度分布とも関連がある。またCGLの2体問題は本章4.3で拡張されるがこれは焦点性てんかんの解析に対応している。

4.2.1 RGL の 2 体問題

同じパラメータを持つ弱く対称的に結合した 2 体問題を考える。2 体の識別子を $j = 1, 2$ として $\mu_1 = \mu_2 \equiv \mu, \beta_1 = \beta_2 \equiv \beta, K_{12} = K_{21} \equiv K$ と記す。縮約方程式は次のようになる。

$$\dot{u}_1(t) = \frac{\epsilon}{-\gamma + \beta t_0} \left[\left\{ (u_1)^2 - \left(\frac{\mu}{-\epsilon} \right) \right\} u_1 + K(u_2 - u_1) \right] \quad (4.30)$$

$$\dot{u}_2(t) = \frac{\epsilon}{-\gamma + \beta t_0} \left[\left\{ (u_2)^2 - \left(\frac{\mu}{-\epsilon} \right) \right\} u_2 + K(u_1 - u_2) \right] \quad (4.31)$$

結合の存在による線形安定性の変化を調べるため、2 体問題としての原点 $(u_1, u_2) = (0, 0)$ の周りで式 (4.30)、(4.31) を線形化すると次の行列が得られる。

$$M_o = \begin{bmatrix} \frac{\mu - K}{-\gamma + \beta t_0} & \frac{K}{-\gamma + \beta t_0} \\ \frac{K}{-\gamma + \beta t_0} & \frac{\mu - K}{-\gamma + \beta t_0} \end{bmatrix} \quad (4.32)$$

この固有方程式を解いて固有値は

$$\lambda_s = \frac{\mu}{-\gamma + \beta t_0} \quad (4.33)$$

$$\lambda_a = \frac{\mu - 2K}{-\gamma + \beta t_0} \quad (4.34)$$

となる。それぞれの固有ベクトルは

$$\lambda_s : \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (4.35)$$

$$\lambda_a : \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix} \quad (4.36)$$

となる。基底の変換（自然基底から固有ベクトル）に対応する成分の変換則は

$$\begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix} u_1 + \begin{bmatrix} 0 \\ 1 \end{bmatrix} u_2 = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \end{bmatrix} v_s + \begin{bmatrix} 1 \\ -1 \end{bmatrix} v_a \quad (4.37)$$

を解いて、

$$\begin{bmatrix} v_s \\ v_a \end{bmatrix} = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} u_1 + u_2 \\ u_1 - u_2 \end{bmatrix} \quad (4.38)$$

となる。つまり λ_s に属する固有ベクトルは2体の対称成分に対応し、 λ_a に属する固有ベクトルは2体の反対称成分に対応している。 $\mu > 0$ のとき $\lambda_s > 0$ であり、2つの固有値が共に負となることはないので、原点 $(u_1, u_2) = (0, 0)$ は不安定平衡点である。従って別な平衡点にずれていくわけであるが、反対称成分の符号によって、2体が近づきながらずれるか、互いに離れながらずれるかが決まる。

ただしそれは原点を外れるときの話で、最終的に分離した状態で安定化するか否かは別途考えなくてはならない。それを次に考える。分離した平衡点は、対称性から $(u_1, u_2) = (u_1, -u_1)$ とおける。これを縮約方程式 (4.30),(4.31) に代入すると

$$u_1 = -u_2 = \pm \sqrt{\frac{\mu - 2K}{(-\epsilon)}} \quad (4.39)$$

が得られる。そこで今度はこの点における線形化を行うと、次の行列が得られる。

$$M_o = \begin{bmatrix} \frac{-2\mu + 5K}{-\gamma + \beta t_0} & \frac{K}{-\gamma + \beta t_0} \\ \frac{K}{-\gamma + \beta t_0} & \frac{-2\mu + 5K}{-\gamma + \beta t_0} \end{bmatrix} \quad (4.40)$$

固有値は

$$\lambda = \frac{-2\mu + 4K}{-\gamma + \beta t_0}, \frac{-2\mu + 6K}{-\gamma + \beta t_0} \quad (4.41)$$

となる。両者が負となるためには次の条件が必要である。

$$K < \mu/3 \quad (4.42)$$

以上をまとめると次の事が予想される。初期に2体が原点付近であり、かつ「ほぼ」反対称に位置しているとする。結合定数 K の大きさによって次のように時間発展する。[1] $K < \mu/3$ のとき、2体は離れながらお互いに反対称な位置へとずれて行く。[2] $\mu/3 \leq K < \mu/2$ のとき、2体は最初は離れて行くが、やがて近づき最後は同じ位置に落ち着く。[3] $\mu/2 \leq K$ のとき、2体は最初から近づきそのまま同じ位置に落ち着く。

図 4.1 はそれを数値計算 (Euler 法) で確認したものである。 $K/\mu=0, 0.3, 0.35, 0.45, 0.55$ で計算した。初期関数は定数関数とし $x^1(0) = \pm 0.1A_{mp}(1 \pm p)$, $p = 0.0001$ となるようにし

た。 p は完全な反対称性を僅かに破る為のものである (完全に反対称にしてしまうと不安定さが反映されることがなく計算上は完全対称の解しか現れない)。それ以外は図 3.18 と同じパラメータ値を用いた。 K が増大するに従って上述の振る舞いをしていることが確認できる。 $K/\mu = 0, 0.3$ が上記 [1] であり、 $K/\mu = 0.35, 0.45$ が [2] であり、 $K/\mu = 0.55$ が [3] である。

自由エネルギーを使った議論

実 Ginzburg-Landau 方程式はポテンシャル関数 F を持つ。このポテンシャル関数は時間発展において常に減少していくという特徴を持っており、系の時間発展、特に安定性に対して良い見通しを与える。超伝導などの物理学的な系においてはヘルムホルツ自由エネルギーという熱力学ポテンシャルと対応する。つまり系はこのポテンシャルエネルギーを小さくする方向に変化し平衡状態においてはその最小(あるいは極小)が実現しているという描像である。本論で考えている神経系で定義されるポテンシャル関数は熱力学的な自由エネルギーとは異なるが、系がそれを小さくする方向に変化し平衡状態で極小となるという点では共通するものである。これを活用することで理論の見通しを良くすることが期待できる。

そこで、前章で考えた 2 体問題をポテンシャル関数 F を使って捉え直してみる。2 体問題については F を次のように定義すれば良い。

$$F = \frac{-\epsilon}{4}[(u_1)^4 + (u_2)^4] - \frac{\mu}{2}[(u_1)^2 + (u_2)^2] + \frac{K}{2}(u_1 - u_2)^2 \quad (4.43)$$

このポテンシャル関数は次の変換で不変である。

$$G_1 : (u_1, u_2) \rightarrow (u_2, u_1) \quad (4.44)$$

$$G_2 : (u_1, u_2) \rightarrow (-u_1, -u_2) \quad (4.45)$$

$K = 0$ のときには

$$G_3 : (u_1, u_2) \rightarrow (-u_1, u_2) \quad (4.46)$$

でも不変であるが、結合がこの不変性を破っている。

時間発展により F は常に減少し、平衡点において極小となる。ここでいう平衡点は、単体問題の平衡点とは異なり 2 体問題としての平衡を意味している。そのような平衡点

(u_1, u_2) は極小条件 $\partial F/\partial u_1 = 0$ かつ $\partial F/\partial u_2 = 0$ より求めることができる。実際に求めると最大で 9 個の平衡点が存在することが分かるが、 G_1, G_2 の対称性を使うとそれを 4 つの類 (Class) に分類できる。図 4.2 は $\mu/\epsilon = -1, K/\mu = 0, 1/4, 1/3, 1/2$ の場合に平衡点の分類と (u_1, u_2) 平面での位置を図示したものである。各 Class に属する平衡点は変換 G_1, G_2 あるいはその積によって互いに移ることができる。各 Class の代表元を数式で示すと $A(0, 0), B(b, b), C(c, -c), D((d_1 + d_2)/2, (d_1 - d_2)/2)$ のようになる。ここで $b = \sqrt{\mu/(-\epsilon)}, c = \sqrt{(\mu - 2K)/(-\epsilon)}, d_1 = \sqrt{(\mu - 3K)/(-\epsilon)}, d_2 = \sqrt{(\mu + K)/(-\epsilon)}$ である。根号の中が負になるときは、その平衡点が存在しないことを示す。

平衡点が線形安定であるためには二階微分係数行列 $\partial^2 F/\partial u_i \partial u_j, i = 1, 2$ の trace(Tr) および determinant(Det) がいずれも正であることが必要十分条件である。各 Class について求めてみると次のようになる。

$$\text{Tr}(A) = -2(\mu - K) \quad (4.47)$$

$$\text{Det}(A) = \mu(\mu - 2K) \quad (4.48)$$

$$\text{Tr}(B) = 2(2\mu + K) \quad (4.49)$$

$$\text{Det}(B) = 4\mu(\mu + K) \quad (4.50)$$

$$\text{Tr}(C) = 2(2\mu - 5K) \quad (4.51)$$

$$\text{Det}(C) = 4(\mu - 3K)(\mu - 2K) \quad (4.52)$$

$$\text{Tr}(D) = -(2\mu + K) \quad (4.53)$$

$$\text{Det}(D) = -2(\mu - 3K)(\mu + 2K) \quad (4.54)$$

これらの式から $\mu > 0, K > 0$ においては Class A と Class D は常に不安定, Class B は常に安定であることが分かる。Class C は $K < \mu/3$ で安定となり前章の結果と一致する。このように、ポテンシャル関数を使うと平衡点とその安定性をより系統的に解析できる。

4.2.2 CGL の 2 体問題 (振動数差)

固有周波数の大きく異なる 2 つの結合振動子においては、互いの結合が強くなっていくとあるところで振動が停止することがある。通常系では良く知られているが、遅れ系でも生じることが予測できる。このときの臨界結合係数を求めるには数値計算が必要になるが、縮約された形を用い、さらに摂動展開の方法を適用することで、近似値を簡単に求めることができる。

この問題を考えるには (4.8) よりも (4.7) の方が適している。2 体の固有振動数に差があるので平均化の近似があまり良くない可能性があるからである。そこで (4.7) を考える。振

動停止の条件は (4.7) の平衡点 $col(u_j^1, u_j^2) = col(0, 0)$ for $(j = 1, 2)$. の周りでの線形安定性から得られる。今、振動子 1 と 2 はいずれも分岐点近傍にあり同じ分岐パラメータ値 μ をもつが固有周波数 Ω_j が異なるとする。このとき、(4.7) を線形化して得られる行列は次のように分解できる。

$$M = M_0 + \Delta M \quad (4.55)$$

$$M_0 = \begin{bmatrix} 0 & \Omega_j & 0 & 0 \\ -\Omega_j & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \Omega_k \\ 0 & 0 & -\Omega_k & 0 \end{bmatrix} \quad (4.56)$$

$$\Delta M = \begin{bmatrix} a_j(\mu - K) & 0 & a_jK & 0 \\ b_j(\mu - K) & 0 & b_jK & 0 \\ a_kK & 0 & a_k(\mu - K) & 0 \\ b_kK & 0 & b_k(\mu - K) & 0 \end{bmatrix} \quad (4.57)$$

M_0 の左右固有ベクトルを行列に並べると次のようになることが分かる。

$$U^* = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{bmatrix} 1 & -i & 0 & 0 \\ 1 & i & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -i \\ 0 & 0 & 1 & i \end{bmatrix}, U = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{bmatrix} 1 & 1 & 0 & 0 \\ i & -i & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & i & -i \end{bmatrix}. \quad (4.58)$$

これを使って U^*MU を計算し、その対角成分より相互作用の摂動を考慮した固有値が次のように求められる。

$$\lambda_j \approx \frac{a_j}{2}(\mu - K) \pm i \left(\Omega_j - \frac{b_j\mu}{2} \right) \quad (j = 1, 2). \quad (4.59)$$

と求められる。この式から、 $Kc = \mu$ であると予見できる。図 4.3 はこれを数値計算で確認したものである。確かに予見されたところ (図中切断面) で振動が停止している様子が分かる。2 つの振動子は共通パラメータとして $\gamma = -2, \epsilon = -10$ とし、個別パラメータとして $\alpha_1 = -0.039, \beta_1 = -0.4, \alpha_2 = -1.77, \beta_2 = -1.8$ とした。振動子 1 と 2 はいずれも分岐点近傍にあり同じ分岐パラメータ値をもつが固有周波数が異なる。図の青線が振動子 1、赤線が振動子 2 に対応している。

4.2.3 CGL 二体問題 (負の平均活性度)

通常単に振動停止といったときには固有振動数差による停止を指す。本副節では固有活性度 (分岐パラメータ μ) の平均が負であることによる振動停止を考える。ここでの議論は後に示す拡張二体近似を使った焦点性てんかんの解析の基礎となる。(4.8), (4.9) を $n = 2$ の二体で考え、 μ を除くパラメータは二体で同じとする。さらに結合項の L_{jk} は 0 とし、 $a + ib = c$ とおくと次式が得られる。

$$\begin{aligned}\dot{u}_1(t) &= -i\Omega u_1 + c \left[\left(\frac{1}{2}\mu_1 + \frac{3}{8}\epsilon|u_1|^2 \right) u_1 + \frac{1}{2}K(u_2 - u_1) \right] \\ \dot{u}_2(t) &= -i\Omega u_2 + c \left[\left(\frac{1}{2}\mu_2 + \frac{3}{8}\epsilon|u_2|^2 \right) u_2 + \frac{1}{2}K(u_1 - u_2) \right]\end{aligned}\quad (4.60)$$

この式を $(u_1, u_2) = 0$ の周りで線形したときの線形部分は次の行列で表される。

$$M = \begin{bmatrix} -i\Omega + \frac{1}{2}c(\mu_1 - K) & \frac{1}{2}cK \\ \frac{1}{2}cK & -i\Omega + \frac{1}{2}c(\mu_2 - K) \end{bmatrix}\quad (4.61)$$

M の二つの固有値実部がともに負であるためには次の条件が必要十分である。

$$\mu_1 + \mu_2 < 0, \quad K > \frac{\mu_1\mu_2}{\mu_1 + \mu_2}.\quad (4.62)$$

第一の条件は結合によって振動が停止するためには平均の μ が負でなければならないことを意味している。第二の条件は第一の条件が成り立つときに振動が停止する臨界値結合強度を与える。

図 4.4 はオリジナル方程式 (3.64) についてこの解析式の予言を確認したものである。 $\Omega = 0.25$ としている。左側は $\mu_1=0.01, \mu_2=-0.02$, 右側は $\mu_1=0.01, \mu_2=-0.005$ としている。左側では μ の平均が負であるために結合を強めていくと振動が止まる。(4.62) より予測される臨界値は 0.02 で数値計算と良く一致していることが確認できる。一方右側では μ の平均が正であるため振動停止が起こらずにほぼ結合を強めてもほぼ飽和した結果となっている。これも (4.62) の予測と一致している。

4.3 拡張 2 体問題

二体問題は結合効果の洞察を得る上で有用であるが、より現実的な問題を考える基礎にもなる。ここでは、多体問題を近似的に 2 体問題に還元することを考える。その手法を焦点性てんかんの発症性の解析に応用する。

4.3.1 問題設定と理論

出発点となる式

次の離散版 CGL を考える。

$$\frac{du}{dt} = -i\Omega u + (a + ib) \left[\left(\frac{1}{2}\mu + \frac{3}{8}\epsilon |u|^2 \right) u + \frac{1}{2}r_e^2 \Delta u \right] \quad (4.63)$$

ここで $u(i_x, i_y)$ は格子点上の複素振幅振動子として扱う。 Ω は振動の角周波数、 a, b は実数パラメータ、 r_e は拡散係数に対応するパラメータ、パラメータ μ は分岐パラメータであり、 $\mu > 0$ が Hopf 分岐後 (活性)、 $\mu < 0$ が Hopf 分岐前 (不活性) を表す。

問題設定

(4.63) を正方領域の二次元正方格子に並ぶ $N \times N = N^2$ 個の振動子集団に対する方程式と考える。その内の $\alpha_S N^2$ 個については $\mu = \mu_S > 0$ であり、 $\alpha_H N^2$ 個については $\mu = \mu_H < 0$ であるとする。これらは焦点性てんかんにおいてそれぞれてんかん領域 S と健常域 H に対応させている。 μ 以外のパラメータはすべて両領域で同じとする。

仮定

今 μ_S, μ_H, A_S, A_H を実数として次式を仮定する。

$$\begin{aligned} \mu(i_x, i_y) &= \mu_S, \quad A(i_x, i_y) = A_S e^{i\theta(t)}, \quad (i_x, i_y) \in S \text{ 領域} \\ \mu(i_x, i_y) &= \mu_H, \quad A(i_x, i_y) = A_H e^{i\theta(t)}, \quad (i_x, i_y) \in H \text{ 領域} \end{aligned} \quad (4.64)$$

ここで θ は位相をあらわす実関数である。つまり分岐パラメータ μ だけでなく力学変数 A も二値化されており、かつ位相がそろっているとする。この仮定は空間的相互作用をあらわす r_e が 0 のとき、あるいは S 振動子と H 振動子が交互に並ぶ最細分布のときには矛盾なく成立するが、一般に厳密には成立しない。つまり、空間的相互作用の拡散効果により、完全に二値化されることはなく、中間的な部分が現ればやけたパターンになる。正弦波を矩形波で近似することに相当し、やや粗い近似である。しかし、この仮定を置くことで自由エネルギーが A_S と A_H の二変数関数に簡単化され、その極値条件から安定性に関する条件を解析的に導くことが可能になる。(4.27) においてこの近似を適用すると

$$\frac{4F}{D} = -(\alpha_S \mu_S A_S^2 + \alpha_H \mu_H A_H^2) + \alpha_S \alpha_H r_e^2 k_m^2 (A_S - A_H)^2 + O(|A|^4) \quad (4.65)$$

が得られる。ここで D は皮質領域の面積、 α_S, α_H はそれぞれ S 領域、 H 領域の割合 ($\alpha_H + \alpha_S =$

1)、 k_m は μ の二次元分布を特徴づける実効波数である。この導出を次項にまわし、先に線形性安定条件を示す。条件は二値化された自由エネルギー (4.65) の Jacobi 行列

$$M \equiv \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 F}{\partial A_S \partial A_S} & \frac{\partial^2 F}{\partial A_S \partial A_H} \\ \frac{\partial^2 F}{\partial A_H \partial A_S} & \frac{\partial^2 F}{\partial A_H \partial A_H} \end{bmatrix}_{(A_S, A_H)=(0,0)} \quad (4.66)$$

$$= D^2 \begin{bmatrix} \alpha_S (\alpha_H r_e^2 k_m^2 - \mu_S) & -\alpha_S \alpha_H r_e^2 k_m^2 \\ -\alpha_S \alpha_H r_e^2 k_m^2 & \alpha_H (\alpha_S r_e^2 k_m^2 - \mu_H) \end{bmatrix}$$

について tr (跡) と det (行列式) が共に正であることである。結果は次の連立不等式になる。

$$\alpha_S \mu_S + \alpha_H \mu_H < 0, \quad \frac{\mu_S \mu_H}{\alpha_S \mu_S + \alpha_H \mu_H} < r_e^2 k_m^2 \quad (4.67)$$

自由エネルギーの二値変数化

後回しにしていた自由エネルギーの二値化を示す。自由エネルギーの式 (4.27) に仮定 (4.64) を使うと、まず振幅二乗項について次式が得られる。

$$d^2 \sum_{i_x, i_y} \mu(i_x, i_y) |A(i_x, i_y)|^2 = D (\alpha_S \mu_S A_S^2 + \alpha_H \mu_H A_H^2) \quad (4.68)$$

勾配二乗項については、次のフーリエ変換を行うと

$$A(i_x, i_y) = \sum_{\mathbf{k}} A(\mathbf{k}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{x}}$$

$$\mu(i_x, i_y) = \sum_{\mathbf{k}} \mu(\mathbf{k}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{x}} \quad (4.69)$$

$$\mathbf{k}\mathbf{x} \equiv k_x i_x d + k_y i_y d$$

まず

$$\begin{aligned}
d^2 \sum_{i_x, i_y} |\nabla A|^2 &= d^2 \left| \nabla \sum_{\mathbf{k}} A(\mathbf{k}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{x}} \right|^2 \\
&= d^2 \sum_{i_x, i_y} \left(\nabla \sum_{\mathbf{k}} A(\mathbf{k}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{x}} \right) \left(\nabla \sum_{\mathbf{k}'} A^*(\mathbf{k}') e^{-i\mathbf{k}'\mathbf{x}} \right) \\
&= d^2 \sum_{i_x, i_y} \left(\sum_{\mathbf{k}} i\mathbf{k}_d A(\mathbf{k}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{x}} \right) \left(\sum_{\mathbf{k}'} (i\mathbf{k}'_d)^* A^*(\mathbf{k}') e^{-i\mathbf{k}'\mathbf{x}} \right) \\
&= \sum_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} \mathbf{k}_d (\mathbf{k}'_d)^* A(\mathbf{k}) A^*(\mathbf{k}') d^2 \sum_{i_x, i_y} e^{i(\mathbf{k}-\mathbf{k}')\mathbf{x}} \\
&= \sum_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} \mathbf{k}_d (\mathbf{k}'_d)^* A(\mathbf{k}) A^*(\mathbf{k}') D \delta_{\mathbf{k}, \mathbf{k}'} \\
&= \sum_{\mathbf{k}} |\mathbf{k}_d|^2 |A(\mathbf{k})|^2 D
\end{aligned} \tag{4.70}$$

ここで

$$\mathbf{k}_d \equiv \left(\frac{2 \sin\left(\frac{k_x d}{2}\right)}{d} e^{i\frac{k_x d}{2}}, \frac{2 \sin\left(\frac{k_y d}{2}\right)}{d} e^{i\frac{k_y d}{2}} \right) \tag{4.71}$$

である。Discrete nablа であるために単なる \mathbf{k} ではない点に注意する。ここでさらに次の3つの式を用いる。

$$\frac{\sum_{\mathbf{k}} |\mathbf{k}_d|^2 |A(\mathbf{k})|^2}{\sum_{\mathbf{k} \neq 0} |A(\mathbf{k})|^2} = \frac{\sum_{\mathbf{k}} |\mathbf{k}_d|^2 |\mu(\mathbf{k})|^2}{\sum_{\mathbf{k} \neq 0} |\mu(\mathbf{k})|^2} \equiv k_m^2 \tag{4.72}$$

$$\sum_{\mathbf{k} \neq 0} |A(\mathbf{k})|^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i_x, i_y} |A(i_x, i_y) - A(DC)|^2 \tag{4.73}$$

$$\begin{aligned}
&\frac{1}{N^2} \sum_{i_x, i_y} |A(i_x, i_y) - A(DC)|^2 \\
&= \left\{ \alpha_S [A_S - (\alpha_S A_S + \alpha_H A_H)]^2 + \alpha_H [A_H - (\alpha_S A_S + \alpha_H A_H)]^2 \right\} \\
&= \left\{ \alpha_S [\alpha_H A_S - \alpha_H A_H]^2 + \alpha_H [\alpha_S A_H - \alpha_S A_S]^2 \right\} \\
&= \alpha_S \alpha_H (\alpha_S + \alpha_H) (A_S - A_H)^2 \\
&= \alpha_S \alpha_H (A_S - A_H)^2
\end{aligned} \tag{4.74}$$

(4.72)、(4.73)、(4.74) を (4.70) に代入すると

$$d^2 \sum_{i_x, i_y} |\nabla A|^2 = D k_m^2 \alpha_S \alpha_H (A_S - A_H)^2 \tag{4.75}$$

振幅二乗項 (4.68) と勾配二乗項 (4.75) を自由エネルギーの表式 (4.27) に代入することで最終的に (4.65) が得られる。

有効波数と有効結合手数

以上で実際に近似計算を行う理論が整ったが、この近似理論の意味を理解するのに有用な数学的命題を示しておく。前項で導出した近似は μ と A の空間的な波形が同型 (DC 成分と振幅の違いはあるが) としている。従って μ の分布が矩形波 (二値分布) の場合には ∇ は領域 S と領域 H の境界でのみゼロでない。このことから前項で定義した k_m は各格子点の持つ 4 つの結合手 (上下左右) のうち S 領域と H 領域を結ぶ結合だけを数え上げた個数 (以下これを有効結合手数と呼ぶ) と関連していることに気がつく。実際、次の命題が成り立つ。

命題

実際領域 S と領域 H の間の結合手の数を n_b とすると

$$n_b = D\alpha_S\alpha_H k_m^2 \quad (4.76)$$

の関係がある。

証明

これを示すには、空間的に矩形波の μ 分布においては $|\nabla\mu|^2$ は分布の境界でだけ値を持ち、総和が $n_b(A_S - A_H)/d^2$ に等しくなることに注意する。これと前項の結果 (4.75) を合わせて整理すると (4.76) が得られる。

(4.76) を使うと線形安定条件 (4.67) は次のように書き換えられる。

$$\alpha_S\mu_S + \alpha_H\mu_H < 0, \quad \frac{\alpha_S\mu_S\alpha_H\mu_H}{\alpha_S\mu_S + \alpha_H\mu_H} < n_b\left(\frac{r_e}{L}\right)^2 \quad (4.77)$$

4.3.2 数値計算による検証

本副節では前副節で展開した近似について数値計算と比較を行い妥当性を検証する。

各パターン一覧

6×6 の正方格子上に 2 種の振動子が並ぶパターンを考える。図 4.5 はその一例であり、36 個の振動子中 4 個の振動子が活性 ($\mu = \mu_S > 0$) であり、残りの 32 個が不活性

($\mu = \mu_H < 0$) である。活性を黄色、不活性を白で示す。定義から $\alpha_S = 4/36$ である。また (4.72)、(4.76) を用いて計算した k_m と n_b を図中に示した。 k_m は領域の一辺の長さ $L (= 6d)$ でかけて無次元化している。 n_b の値は図の目視から数え上げた異種結合手の数に等しくなっていることを確認できる (周期的境界条件に注意する)。各パターンの左に記された K0 などの記号は便宜上のものである。このパターン群を K 群と名付ける。

図 4.6 は α_S の異なるパターン群である。(4.67) から分かるように α_S が大きくなるとどんなに r_e を大きくしても安定化しなくなることが予測される。この予測の正しさを例示するためのパターン群である。このパターン群を V 群と名付ける。

Kim 論文の再現

先ず Kim らの論文 [39] で示されている内容を本論の枠組みで捉え直す。これは皮質を一辺 60cm の正方領域とし、その中央に一辺 20cm の焦点性てんかん領域があるとするものである。皮質領域の境界条件は周期的条件を用いている。モデルパラメータの値を表 4.1 に示す。

表 4.1: モデルパラメータ

パラメータ	c_1	c_2	t_e	t_0	ϵ	Ω	μ
てんかん領域 (S)	-0.1	-0.5	10	80	-0.1	24	0.116
健常領域 (H)	-0.4	-0.5	10	80	-0.1	24	-0.184

Kim らは r_e を変化させた計算を行い r_e がおよそ 2.5cm 以上で振動 (てんかん) が消失することを示した。これはてんかん焦点のようなもの (過興奮性領域) が存在しても必ずしも発作が起きるのではなく、周囲の安定領域がそれを抑えるという可能性を理論的に示したものである。

図 4.7 はその結果である。100sec 分の計算を行い最後の一秒を表示したものである。100sec で十分定常に達していることを確認している。グレイスケールと波形を示している。グレイスケールは振幅が最大で白に、振幅 0 で黒になるように線形にスケールしている (Bitmap フォーマット使用)。波形はすべての振動子のものを重ね書きしている。 r_e の値は振動が止まる (線形安定) 臨界値の予測値 r_e^* で規格化した値が 0, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1 となる値を用いている (図中上段に示す)。

r_e の値が大きくなるにつれて振幅が小さくなり、あるところから消失することが分かる。臨界予測値ちょうどのところでは振幅が残存しているが、1.1 倍では消えている。このことから、本論で与えた拡張 2 体近似が予測誤差 10% 未満で打倒していることが分かる。

パターン群 K の結果

図 4.8 はパターン群 K についての結果をグレイスケールで示したものである。最上段の数字は r_e/r_e^* を表す。K6 と K9 のパターンは 1.2 倍までの結合で消失するが、その他は 1.1 倍までに消失していることが分かる。図 4.9 と図 4.10 は同じデータに関して縦軸をにしたプロットである。パワーは各振動子の振幅の二乗平均である。図 4.9 は横軸を r_e としたものであり、パターンによる r_e の効き方の違いが分かる。図 4.10 は横軸を r_e/r_e^* としたものでありどのパターンもおよそ予測値のところで振動が消失することがあらためて分かる。

パターン群 V の結果

図 4.11 はパターン V 群の結果についての同様にグレイスケールで示したものである。ただし V3, V4, V8, V9 は振動が止まらないことが予想され r_e^* が求められないのでこの図からは省いている。K 群のときと同様に $r_e/r_e^* = 1$ では若干振動が残存するが、ほぼ予測値を少し超えたところで消失している。図 4.12 は同じデータをパワーで示したものである。パワーは各振動子の振幅の二乗平均である。振動が止まることが予想される r_e^* に対応する点を赤の × で示している。 r_e^* が大きくなる領域で r_e^* の予測ズレが幾分大きくなっている。ただし 30% 程度のズレであり、また r_e^* の大小関係が近似と数値計算で反転したりはしていないことから、半定量的な予測としては許容範囲と言える。一方、V3, V4, V8, V9 は (4.67) の第一式を満たさないために結合を強くしても振動を抑えることはできないと予測されるが、数値計算はその予測の正しさを示している。この予測に対しては近似法の誤差は入り込まない。それは $r_e \rightarrow \infty$ で振動子全体が一体化し、一体化された振動子の実効的な μ が (4.67) の第一式左辺と等しくなることから明らかである。

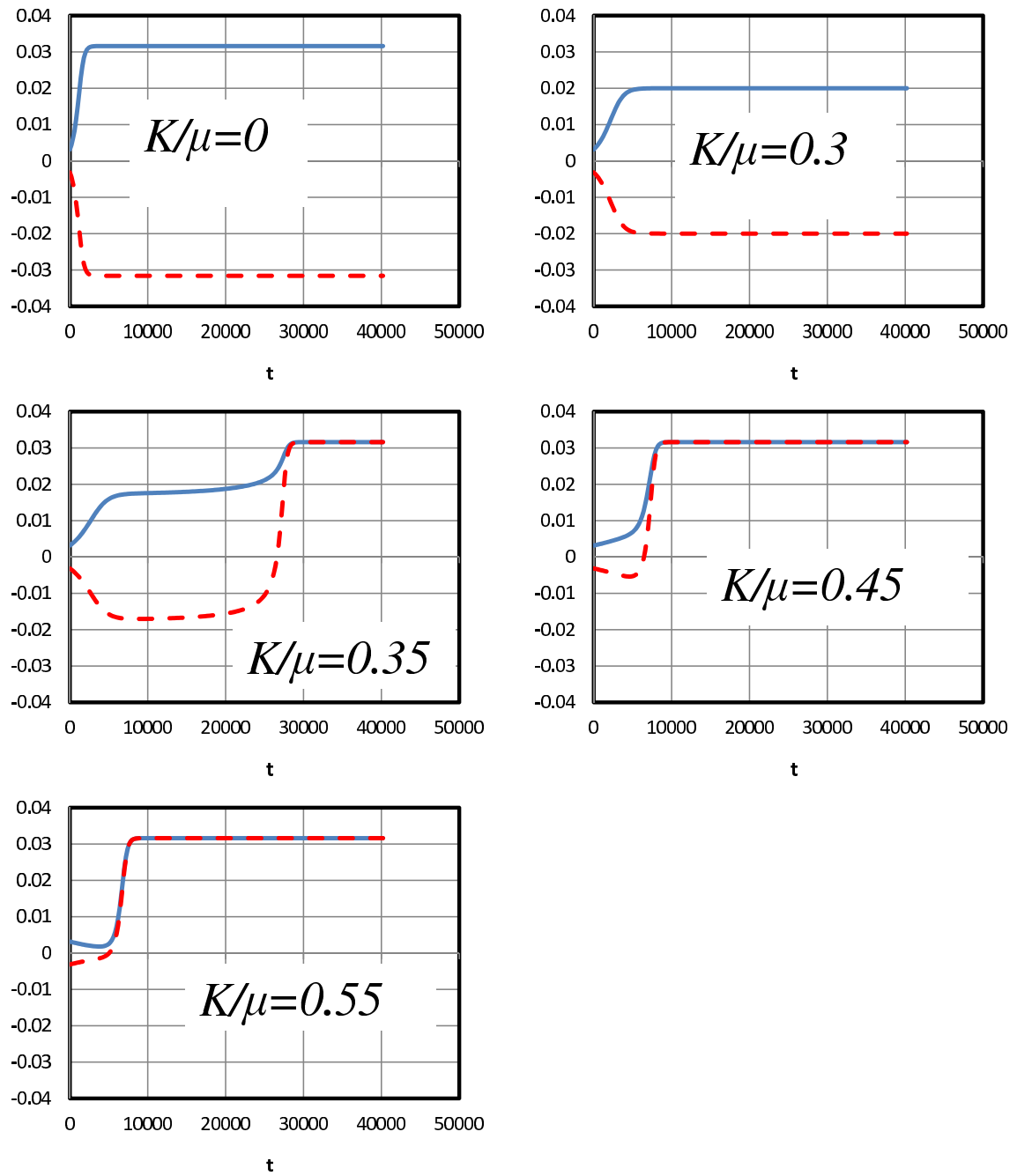


図 4.1: 結合定数 K を変化した二体問題の緩和過程. $K = 0$ のときに分離するように初期値に微小差を与えている. 結合定数が臨界値を超えると引力が斥力を上回る. [2]

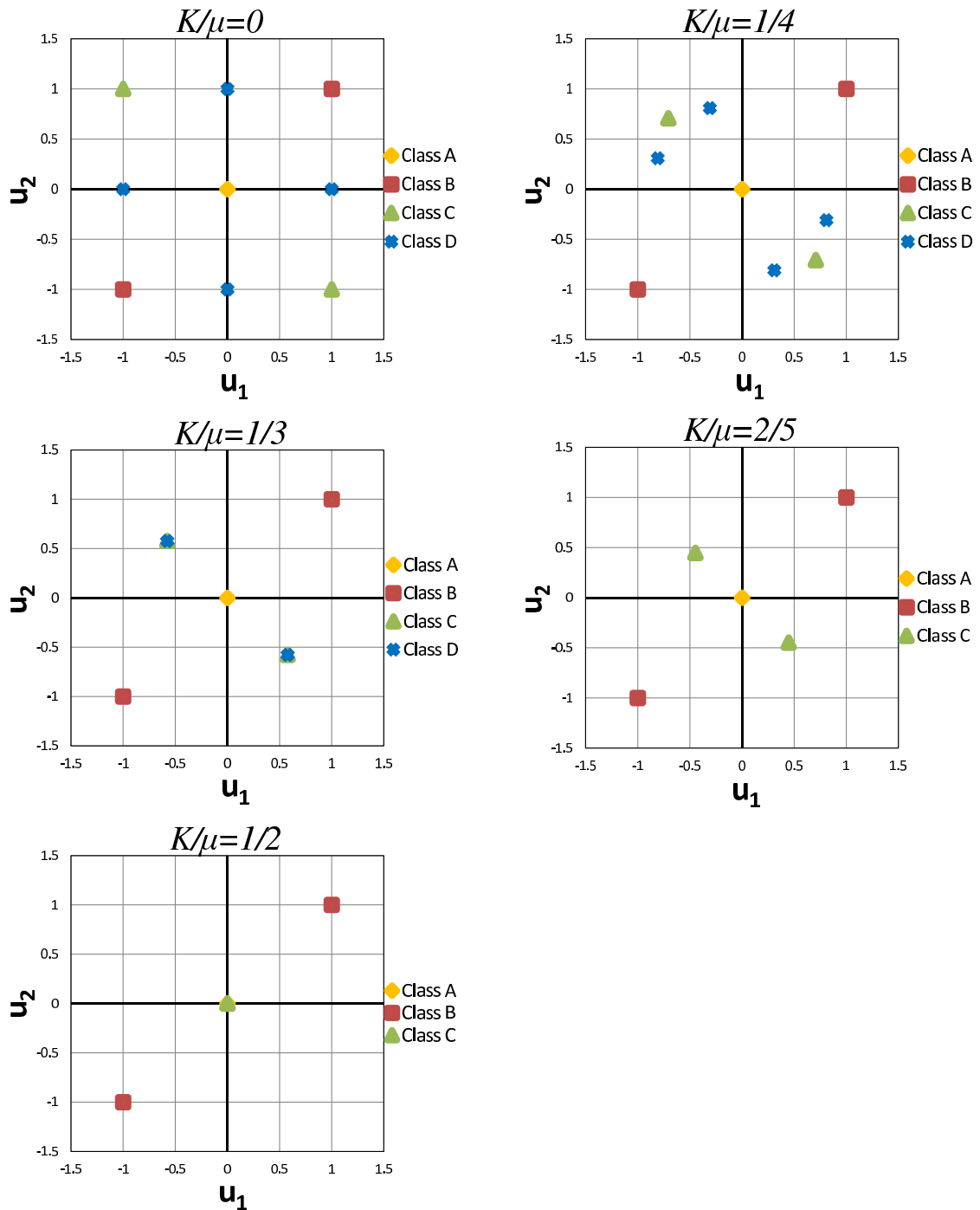


図 4.2: (u_1, u_2) 平面で 4 つのクラスに分類された 2 体問題の平衡点. 同じクラス内の平衡点は $G_1 : (u_1, u_2) \rightarrow (u_2, u_1)$ または $G_2 : (u_1, u_2) \rightarrow (-u_1, -u_2)$ で同じクラスに変換される.

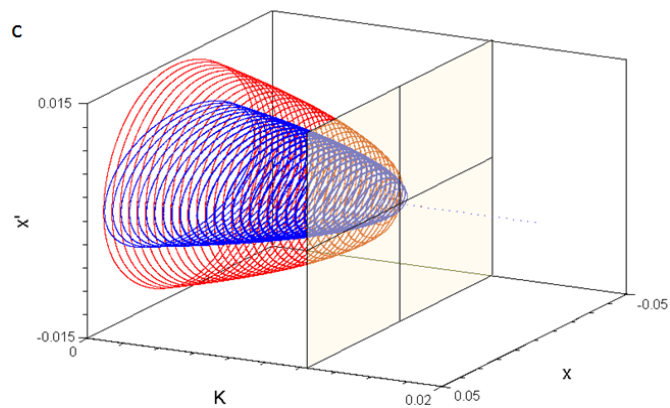


図 4.3: 振動停止臨界結合定数 数値計算による検証 [1]

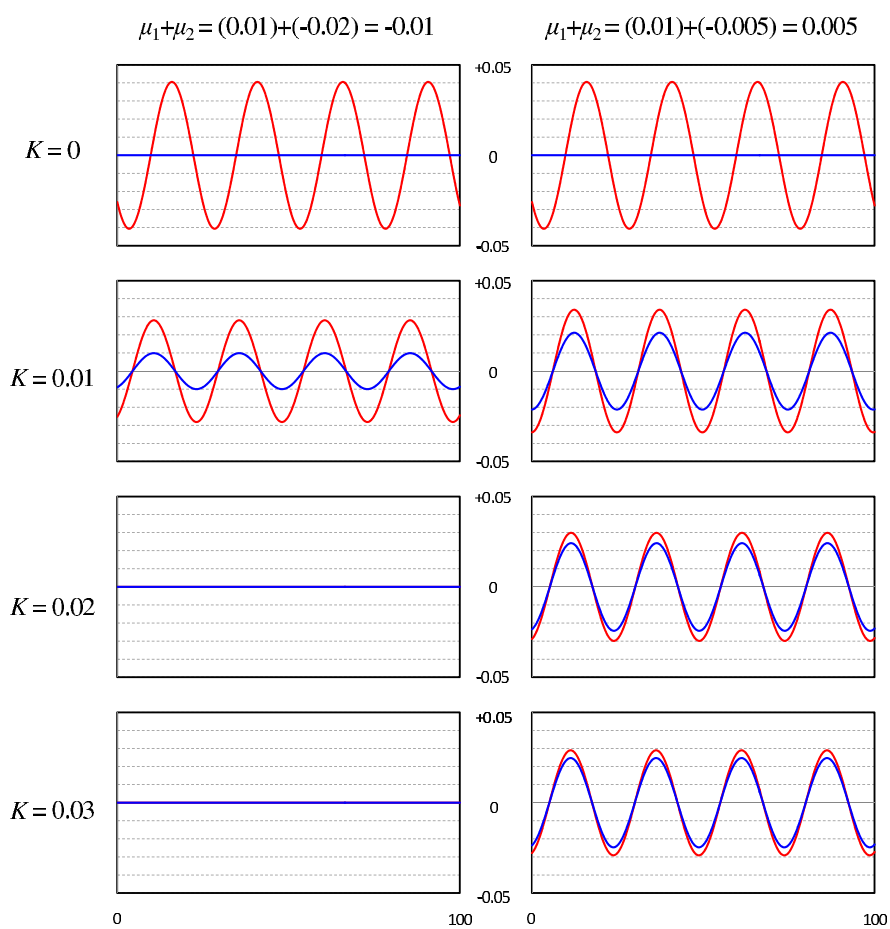


図 4.4: 負の平均活性度による振動停止 [4]

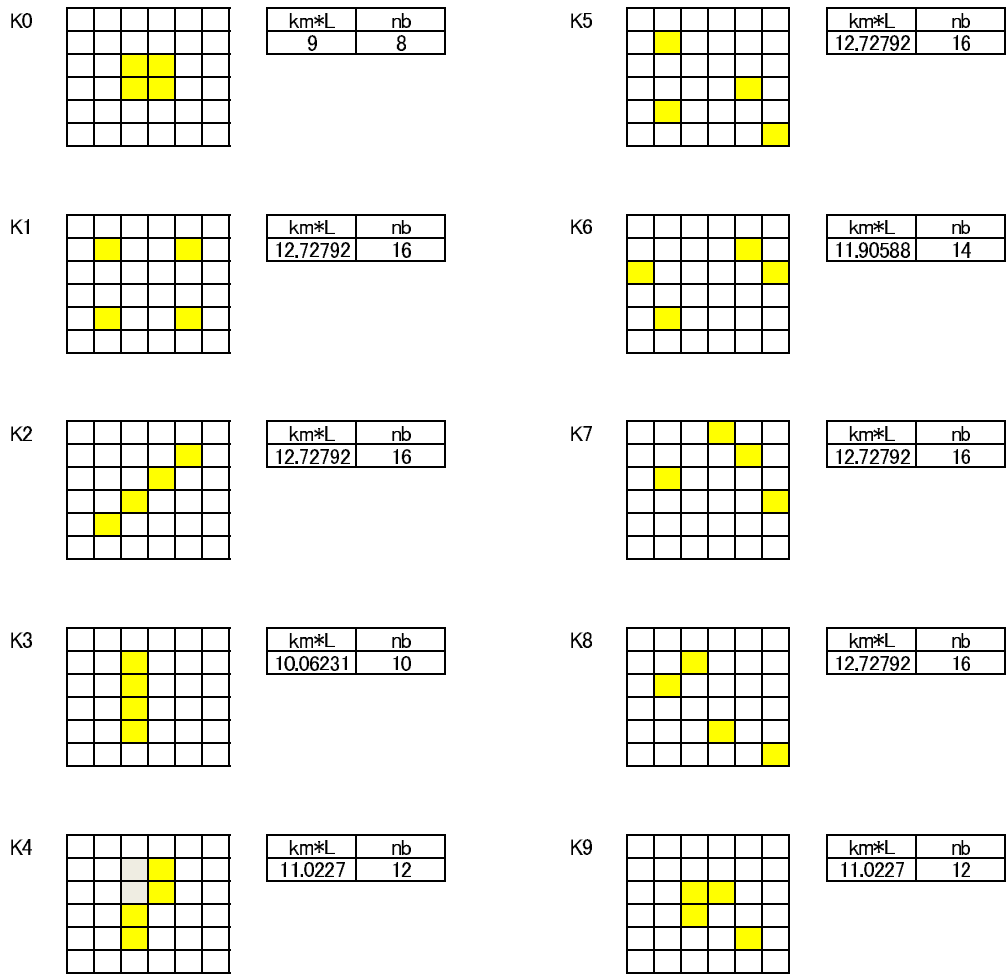


図 4.5: パターン群 K 36 個の振動子のうち 4 個の振動子が活性 (黄色)、残りが不活性 (白)

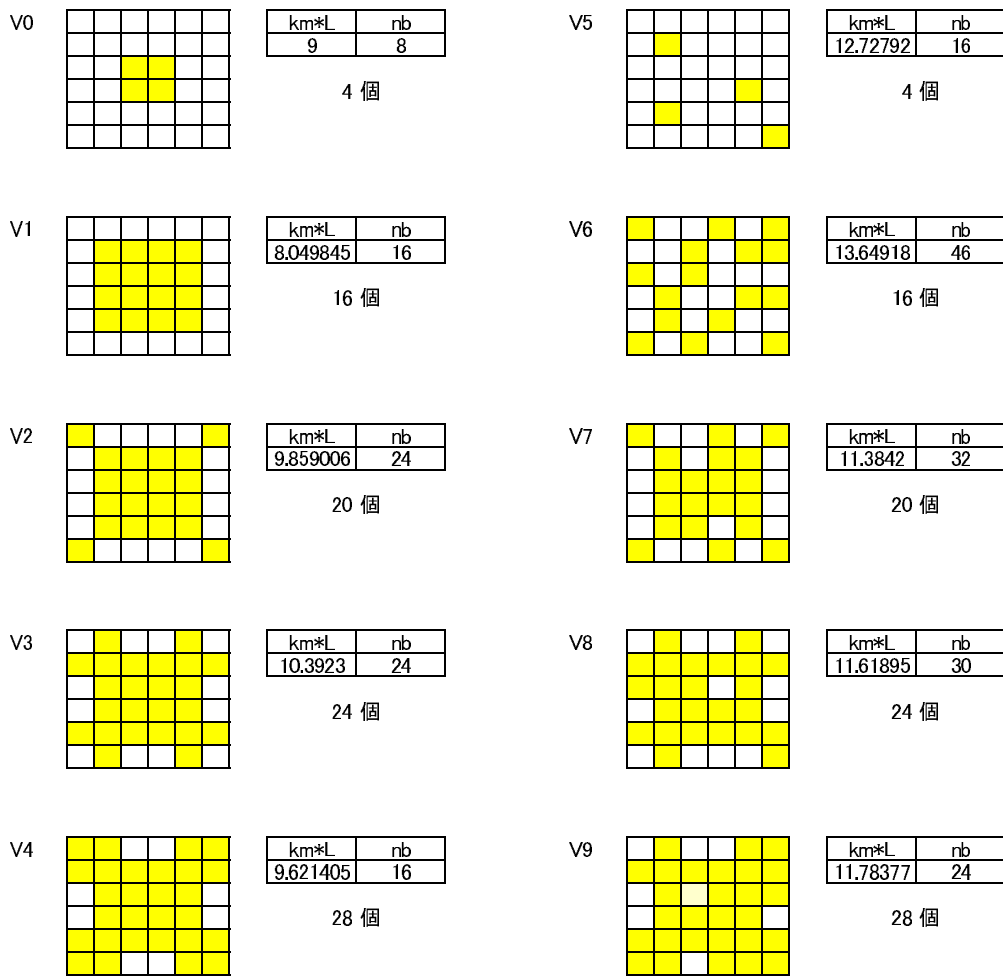


図 4.6: パターン群 V 活性振動子数が 4 から 28 個まで

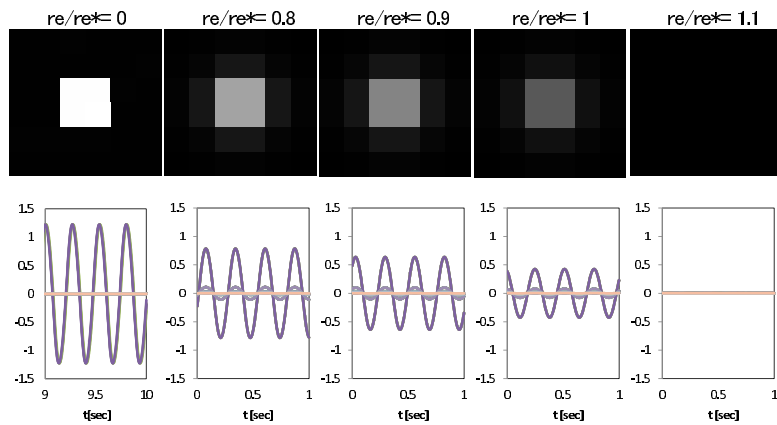


図 4.7: Kim 論文の再現

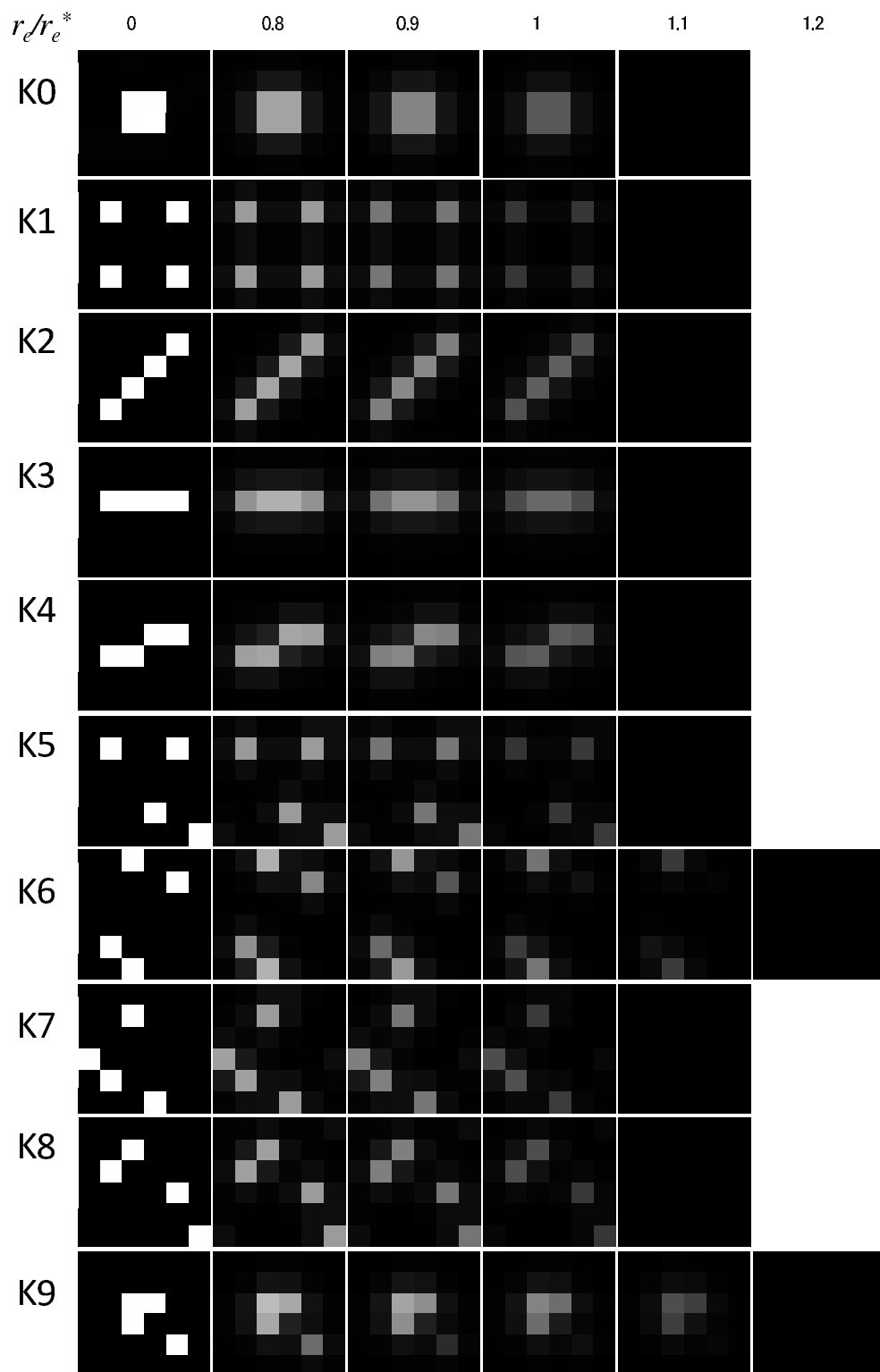


図 4.8: パターン群 K の結果 (グレイスケール)

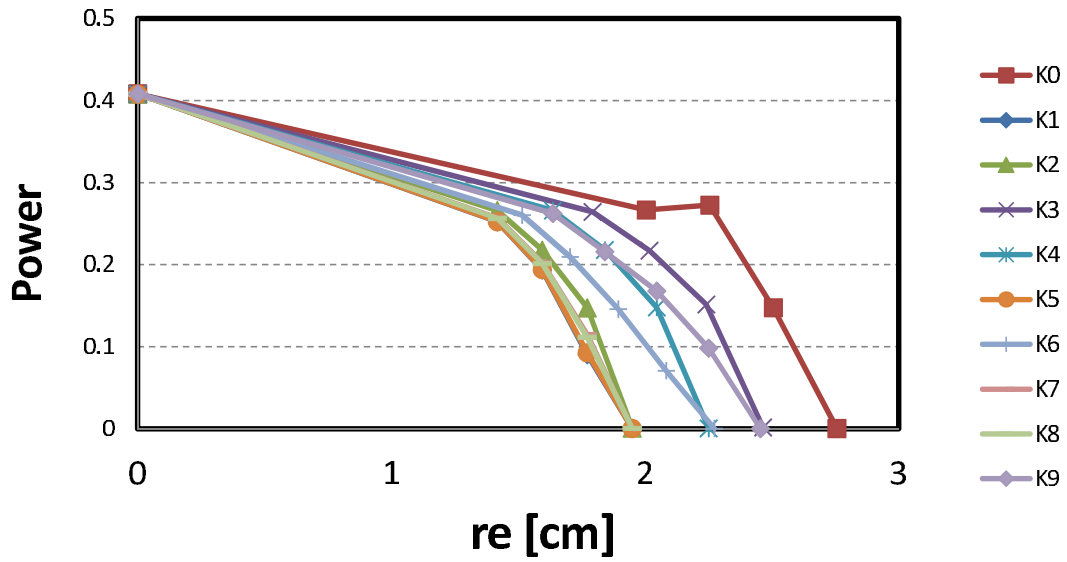


図 4.9: パターン群 K の結果 (パワー)

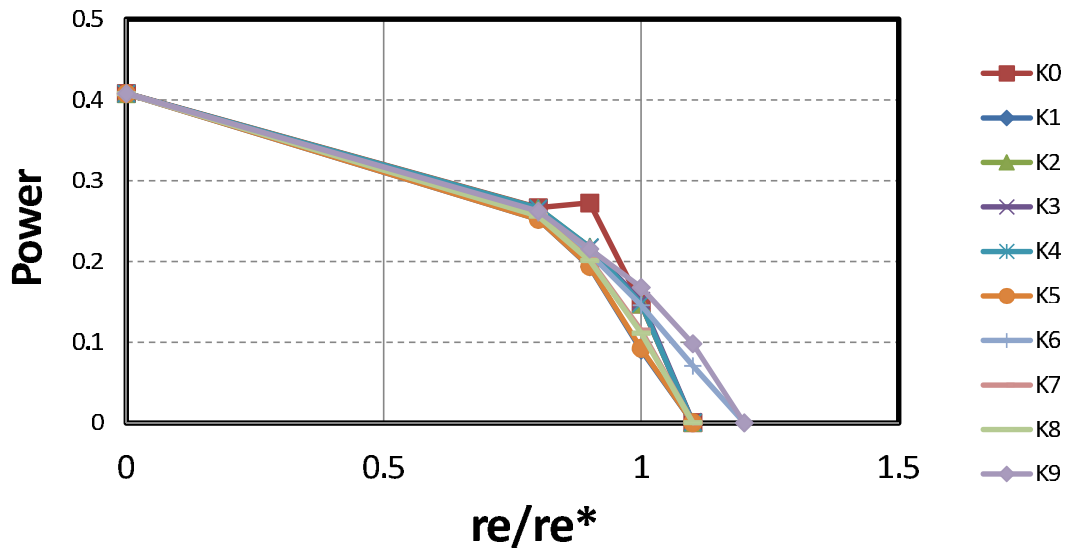


図 4.10: パターン群 K の結果 (パワー) 横軸規格化結合強度

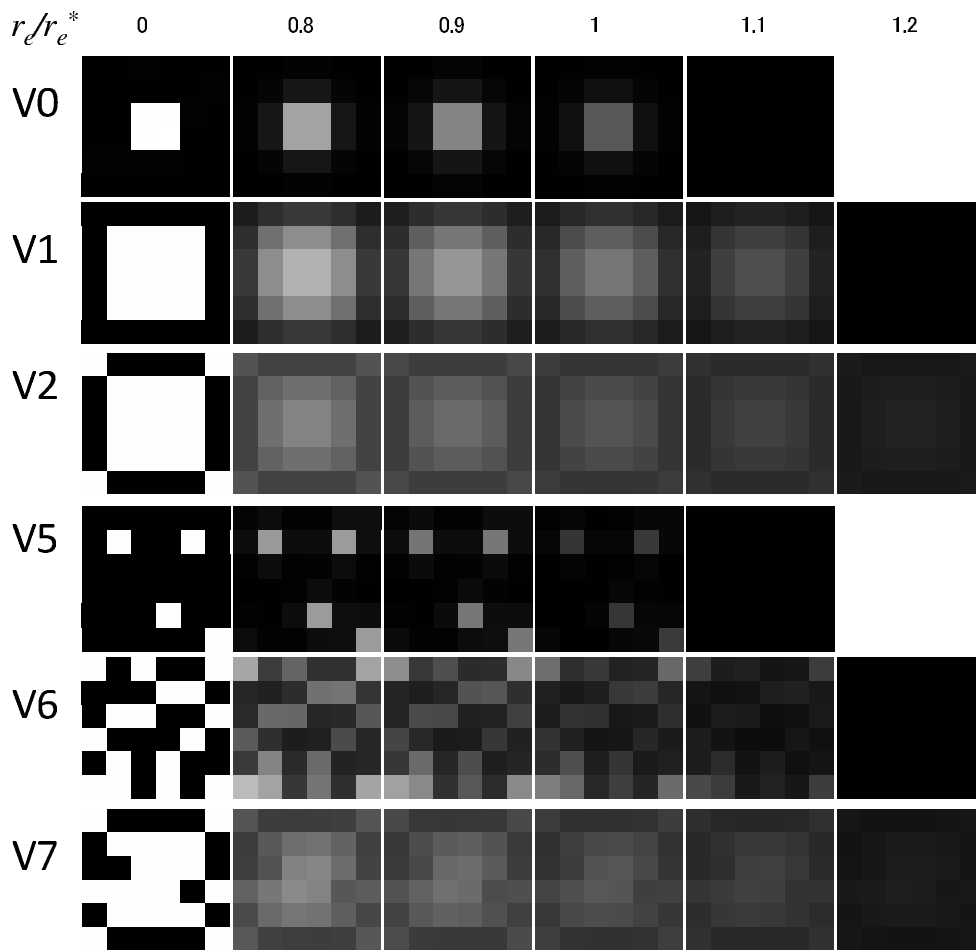


図 4.11: パターン群 V の結果 (グレイスケール)

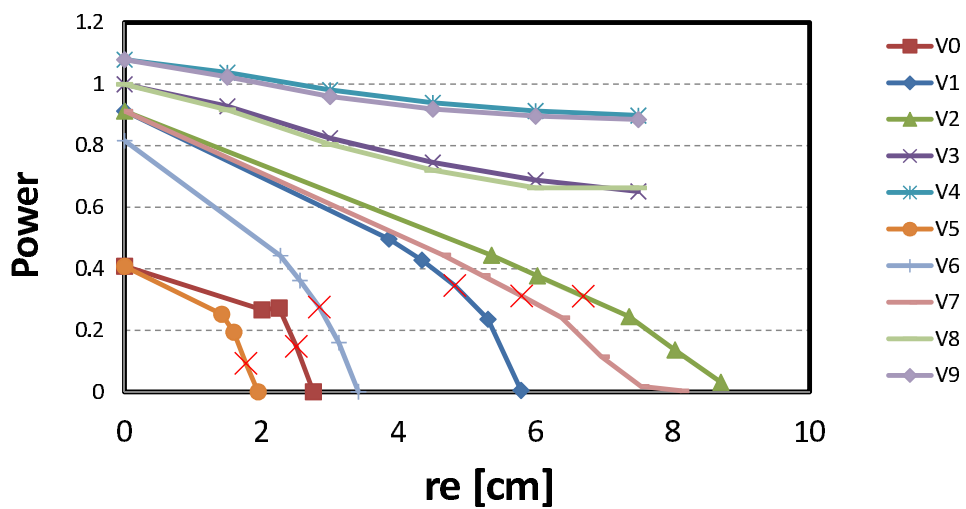


図 4.12: パターン群 V の結果 (パワー)

第5章 確率的挙動

本章では皮質-視床モデルにおいて省略していたノイズ項の効果を考える。生理学的には中枢のゲートの役割を持つ視床に、体性感覚器からのランダムな信号が入力されることに対応する。従って、てんかん発作のような自励振動（非線形振動）と見なされる場合はその効果は顕著ではなく付加的なものと考えられるが、安静時脳波のような線形安定状態において顕在化し、波形の本質を与える。そこで本章ではモデルパラメータは線形安定領域にあるものとして解析を行う。

第1節では周波数領域での解析方法を示す。この方法においては非線形効果が無視されるが、遅延項の効果は正確に扱える。実測脳波データへの実用的な Fitting 法を示し、モデルと実測とがおおよそ整合することを確認する。

第2節では Fokker-Planck 方程式を用いて確率分布の平衡解を求める方法を示す。これは第3章で導いた縮約方程式（pitchfork 分岐近傍）を基礎にするもので、遅延効果は「縮約」されるが、非線形効果を容易に取り込める利点を持つ。この方法を用いた実測脳波データの解析法を示し、モデルと実測とがおおよそ整合することを確認する。

第3節では第2節で示した方法を拡張し、結合と確率の相乗効果について理論的考察を行う。

5.1 線形化 Compact Model による周波数解析

5.1.1 理論

線形安定な固定点がノイズ駆動されている状況においては、線形化した方程式が良い近似と考えられる。また、周波数領域で考えると遅延項の取り扱いが時間領域よりも容易になる。従って線形化と周波数解析は確率遅延微分方程式の特徴を抽出する有効な手法と言える。皮質-視床モデルにおいては安静時脳波の解析として生理学的に重要である。ここでは Pre-Compact、Compact、階数低減 Compact の各モデルに対して線形化と周波数領域の解析を行う。

Compact Model を導く過程で無視された平均細胞体電位応答時間の無視がどの程度妥当するか、安静時の nominal 値とされるパラメータ値 [44] に対してパワースペクトルを Pre-Compact Model と Compact Model の両方で計算し比較した。

パワースペクトルは線形化された基本式を周波数領域にフーリエ変換し、ホワイトノイズを入力としたときのゲインを見ることで求められる。

先ず Pre-Compact Model でのパワースペクトル導出を説明する。Compact Model を導いたときと同様な線形化を行うが、微分演算子 $D_{\alpha\beta}$ を 1 にせずそのまま残すと次の形の線形微分方程式が得られる。

$$\frac{d}{dt}\mathbf{V}(t) = A\mathbf{V}(t) + B\mathbf{V}(t - t_0/2) + \mathbf{N} \quad (5.1)$$

ここで $\mathbf{V} = (\chi_e, \dot{\chi}_e, \Delta V_e, \Delta \dot{V}_e, \Delta V_r, \Delta \dot{V}_r, \Delta V_s, \Delta \dot{V}_s)^T$ 、 A と B は 8 行 8 列の定行列、 $\mathbf{N} = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, \alpha\beta v_{sn}\chi_n(t))^T$ である。これを角周波数領域で解くと

$$\mathbf{V}(\omega) = (i\omega I - A - Be^{-i\omega t_0/2})^{-1}\mathbf{N}(\omega) \quad (5.2)$$

となる。この式の第一成分から $\chi_e(\omega)$ が得られ、 $P(\omega) = |\chi_e(\omega)|^2$ よりパワースペクトル $P(\omega)$ が求められる。

Compact Model においては既に平衡点の周りで線形化されており、かつ一変数化されているので逆行列の部分がちょうど特性方程式 (3.115) の左辺に $s = i\omega$ を代入して逆数をとったものになる。結果を示すと次のようになる。

$$P(\omega) = \frac{\kappa_n^2}{(-\omega^2 t_e^2 - c_1 - c_2 \cos \omega t_0)^2 + (2\omega t_e + c_2 \sin \omega t_0)^2} \quad (5.3)$$

図 5.1 は以上述べた方法で求めた Pre-Compact Model と Compact Model のパワースペクトルを重ねて示したものである。細胞体電位の応答速さに相当する α, β に対して $\beta/\alpha = 4$ と固定した上で α を 50Hz から 200Hz まで変化させている。その他のパラメータはすべて前述の nominal 値 [44] である。 $\alpha=400\text{Hz}$ とすると 30Hz 程度までの帯域でほぼ一致する。nominal とされる $\alpha=50\text{Hz}$ においては 5Hz 程度から両者の乖離が認められる。このことから、Compact Model を生理学的モデルとして適用するには数 Hz 以下の帯域に限るべきであると言える。てんかん発作は数 Hz の振動であるとされているので [64]、これに Compact Model を適用することは妥当と言える。一方、本論文で対象としている安静時 EEG においては、アルファ波帯域と呼ばれる 10Hz 付近が重要であると考え、Compact Model の完全な妥当域とは言えないことがわかる。しかしながら、Compact Model の簡明さは Pre-Compact Model に遥かに勝るものである。そこで、以下ではこのような制約を念頭に置いた上で Compact Model を半現象論的あるいは半生理学的モデルと位置づけて解析を行う。

v_{ab} と (c_1, c_2) の関係

パワースペクトルの比較をする際に Compact Model の係数 (c_1, c_2) は式 (2.15), (2.18), (2.19) を使って Pre-Compact Model から求めている。この手続きをパラメータを変えて繰り返す

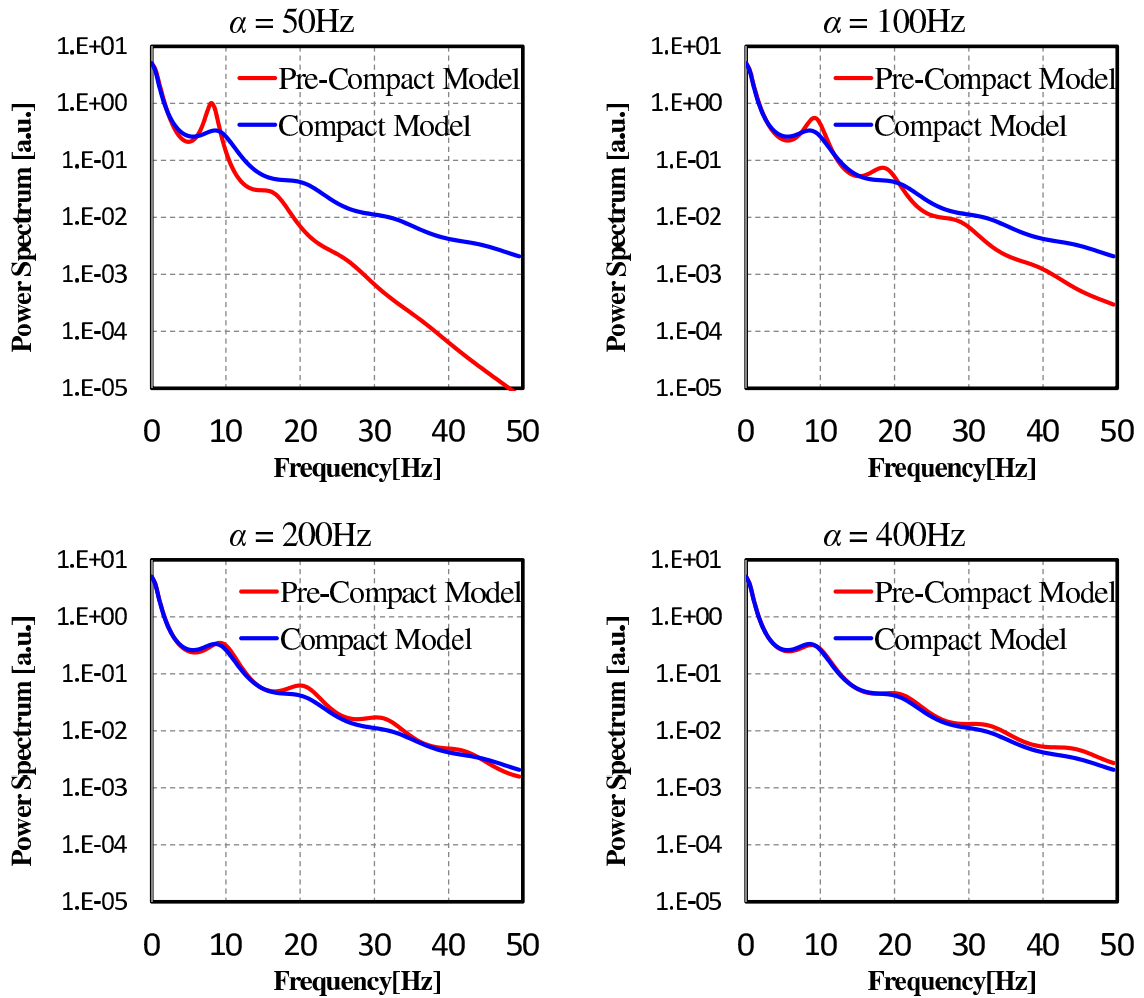


図 5.1: Pre-Compact Model と Compact Model より計算されたパワースペクトル. [3]

ことによって、図 2.1 に現れる各シナプス強度が変化したときに (c_1, c_2) がどのように変化するかを調べた。

図 5.2 はその一例で、各曲線は nominal 値から $v_{ee}, v_{ei}, v_{es}, v_{se}, v_{sr}, v_{re}, v_{rs}$ がそれぞれ単独に変化 (0.6 倍 ~ 1.4 倍) したときの (c_1, c_2) 平面上の軌跡である。 v_{ee}, v_{es}, v_{se} においてはシナプス強度の増大で c_1 が増大する方向に、残りでは逆向きとなった。

式 (2.18), (2.19) から予想されるように、皮質だけに関連したシナプス強度 v_{ee}, v_{ei} の強度変化は c_1 を大きく変え、視床に関連したシナプス強度 $v_{es}, v_{se}, v_{sr}, v_{re}, v_{rs}$ の変化は c_2 を大きく変えている。従って、おおよそは c_1 を皮質関連、 c_2 を視床関連と解釈できることが分かる。ただし、 v_{ab} と (c_1, c_2) との対応は直線的にはなっていない。それは、一つのシナプス強度が変わると神経回路において細胞体電位バランスが再編成され、その効果が非線形に現れるためである。式 (2.18), (2.19) は係数に対して直観的な理解を与えるが、実効的なものであり、詳細にシナプス強度との対応を評価するためには数値計算が必要なことが分かった。

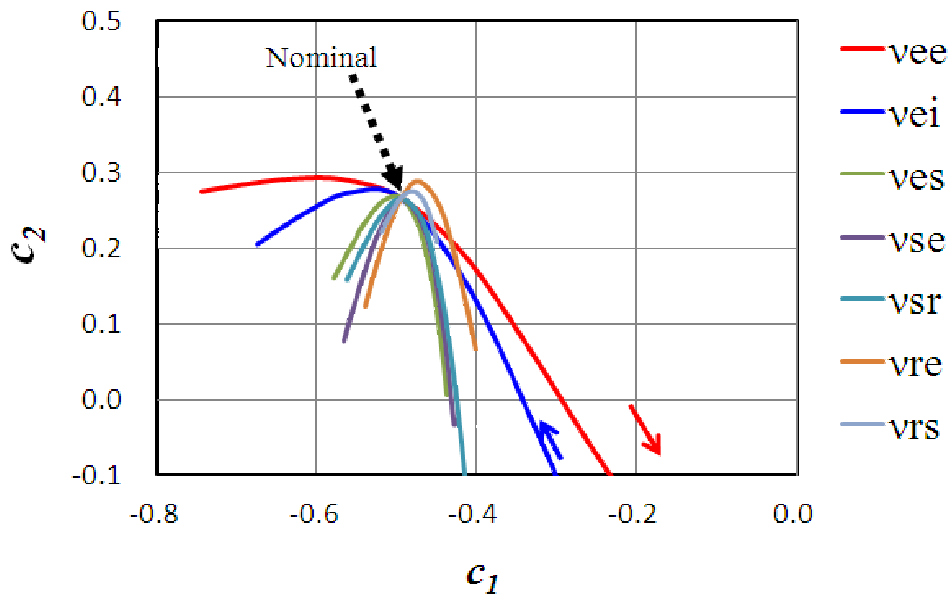


図 5.2: シナプス結合強度を通じた (c_1, c_2) の変化. “ ee ”, “ ei ”, “ es ”, “ se ”, “ sr ”, “ re ”, and “ rs ” については図 2.1 参照. 皮質におけるシナプス結合は主に c_1 を変え、視床におけるものは c_2 を変える. [3]

5.1.2 実測脳波解析への適用

既に述べたように安静時 EEG に対しては Compact Model を純粹に生理学的なモデルとして適用するには無理があると考えられる。しかしながら、パワースペクトルの表式 (5.3) は簡明さの上で Pre-Compact Model に遥かに勝るものであり、半現象論的あるいは半生理学的モデルと位置づけて活用することによって、新しい洞察を得ることが期待できる。

特に Compact Model のパワースペクトル式 (5.3) が特性方程式の逆数の形をしていることに着目した。パワースペクトル解析においてはそのピークに着目するのが通常である。確かにそれはスペクトル解析の基本と言えるが、そのピークを生むメカニズムが特定されていない状況では意味が曖昧である。それに対して Compact Model は (正しさが証明されている訳ではないが) パワースペクトルの「逆」に対して特性方程式という理論的な意味を与える。

以上の動機から、また実際上の解析の簡便さから、パワースペクトルそのものではなく、その逆数で実測値とフィッティングする手法を考え、実験を行った。被験者の状態は休息状態 (開眼/閉眼) とした。閉眼状態においては開眼状態に比べ 波と言われる 8~10Hz 帯域のピークが増強されることが良く知られているが、そのメカニズムは特定されていない。Compact Model の立場でどのように理解されるか確認することに重点をおいた。

実験は東京大学新領域創成科学研究科研究倫理委員会の承認に基づいて行った。健常な男性 5 人 (20 歳代 4 人、50 歳代 1 人) の被験者に閉眼/開眼それぞれ 3 分間安静を保ってもらいその間の脳波を測定した。リファレンスを両側耳たぶの平均とし、国際 10-20 法における全電極のデータを 500Hz のサンプリング周波数で AD 変換し 0.1Hz~120Hz のバンドパスでフィルタリングした後、全電極の平均を算出した。

これはすでに注意したように理論的な計算において空間的 DC 成分を仮定しているため、実験データもそれに対応するようにしたものである。厳密には空間的な積分と全電極平均は同じではなく、電極ごとに何らかのウェイトをつけた平均となると考えられるが、最適なウェイトに対する確かな情報は無いため、近似として単純平均をとった。

次に離散フーリエ変換し Gauss 関数 ($\sigma=0.5\text{Hz}$) で平滑化してパワースペクトル $P(\omega)$ を求め、その逆数 $1/P(\omega)$ に対して式 (5.3) を適用して最小二乗法によってフィッティングした。 c_1, c_2, t_e, t_0 および κ_n が未知パラメータであるが、次の関係式を使ってフィッティングの自由度を 1 つ減らした。

$$c_1 + c_2 = -\frac{\kappa_n}{\sqrt{P_{measure}(0)}} \quad (5.4)$$

この関係式は式 (5.3) において $\omega = 0$ とし $P(0)$ を実測の値で置き換えることで得られる。特性方程式 (3.115) より線形安定であるためには $c_1 + c_2 < 0$ が必要条件であることが分かるが、式 (5.4) を使って $\kappa_n > 0$ の範囲で最適化すればこの条件が満たされる。ただし EEG の時間的 DC 成分そのものは基準電位の取り方に依存し意味を持たない。モデルにおける $P(0)$ は $\omega \rightarrow 0$ としたときの $P(\omega)$ と解釈できるので、 $P_{measure}(0)$ もそれと整合するように求めた。すなわち、DC 成分それ自体のパワーではなく上述の平滑化により低周波領域から補間される値を $P_{measure}(0)$ としている。

二乗誤差を評価するウェイトは 0Hz で 1、23Hz 以上では 0、その間は直線的に変化するように与えた。パワースペクトルの特徴を捉えるためには 20Hz 程度までのデータが必要であるが、一方で Pre-Compact Model との比較から高周波領域での生理学的妥当性が減少するので、このようなウェイトの分配とした。

図 5.3 にフィッティング結果を、また表 5.1 にその結果抽出されたパラメータ値を示す。

表 5.1: 図 5.3 に示した実験データへのカーブフィッティングにより評価されたパラメータ値

subject	c_1		c_2		κ_n		t_e [msec]		t_0 [msec]	
	EO	EC	EO	EC	EO	EC	EO	EC	EO	EC
1	-1.02	-1.12	0.75	0.89	1.54	2.36	14.5	16.4	81.6	86.7
2	0.00	-0.79	0.00	0.59	0.01	1.35	0.1	16.6	85.5	83.7
3	-0.17	-0.45	0.13	0.38	0.36	0.96	3.9	10.3	78.9	73.6
4	-0.02	-0.67	0.01	0.60	0.02	1.04	0.4	12.8	88.0	78.7
5	-0.61	-1.05	0.40	0.90	0.78	1.31	10.9	14.7	66.0	73.2

まずフィッティング結果をみると被験者 5 人すべてにおいて概ね良好なフィッティングが確認できる。これは Compact Model を安静時 EEG に適用することにおいて、少なくともフィッティングモデルとしては有効だということを示している。

次にフィッティングから抽出されたパラメータ値を見ると、先ず閉眼では Robinson らが nominal としている値 [44] に近く生理学的に妥当な結果と考えられる。一方開眼時の値においては、被験者 2,3,4 のパラメータ抽出値で t_e が異常に小さくなっている。これは実際を反映している訳ではなく、おそらくモデルと実際の差異がパラメータ抽出誤差に逆伝播したものと考えられる。この点に関しては次項で「階数低減 Compact Model」を用いた Fitting 改善を行う。

従って閉眼/開眼のいずれでも妥当な結果となったのは被験者 1 と 5 の 2 名であるが、この 2 名のいずれにおいても閉眼では開眼に比べ c_1 が減少し c_2 が増大している (形式的には他のすべての被験者でもそうなっている)。モデルパラメータの意味から閉眼によって皮質の興奮性は減少し、視床-皮質間のフィードバックが強くなった結果と解釈できる。

図 5.4 は同じ EEG データから算出した電極間相互相関係数 R_{ECz} をプロットしたものである。ここで E は各電極、 Cz は正中中心に対応する電極を表す。 R_{ECz} は電極 Cz と各電極 E との同時刻での電極間相互相関係数で、各電極の EEG 時系列データ v_E を用いて次式で定義される。

$$R_{ECz} = \frac{\langle (v_E - \langle v_E \rangle)(v_{Cz} - \langle v_{Cz} \rangle) \rangle}{\sqrt{\langle (v_E - \langle v_E \rangle)^2 \rangle} \sqrt{\langle (v_{Cz} - \langle v_{Cz} \rangle)^2 \rangle}} \quad (5.5)$$

ここで、 $\langle v \rangle$ は EEG 時系列データ v の時間平均を表す。横軸 θ は図 5.5 に示すように各電極の方位を表す。頭部を真上から見たとき、 $\theta > 0$ が右半球、 $\theta < 0$ が左半球に、また $\theta = 0$ が鼻の向き、 $\pm\pi/2$ が耳の向きに対応する。

国際 10-20 法の電極記号 (図 5.5) を使うと C3, C4, Fz, Pz が Cz を中心とした内側の同心円上に並び、これらの電極に対応する値を図 5.4 では の記号で示している。また Fp1, Fp2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, O1, O2 が外側の同心円上に並び、これらの電極に対応する値を図 5.4 では の記号で示している。閉眼時の値を赤で、開眼時の値を青で示している。

パラメータが空間的に一様でかつノイズ入力も空間的にも「ホワイト」とであるとすれば電極間相互相関係数は θ によらず電極間距離だけに依存し、 Cz に近い方 () に比べて遠い方 () が小さいと考えられる。被験者 1 のデータはその描像にかなり近くなっている (右前頭極、右前側頭部で相関が著しく低くなっているがその原因は不明である)。一方他の被験者では θ 依存性が強かったり、また距離依存性も関係が反転したりしている。従って前述の仮定はこれらの被験者にとってはあまり妥当しないと考えられる。このような空間依存性をどのように解析するかは今後の課題となる。

階数低減 Compact Model による Fitting の安定化

前項に記述した Compact Model による実測脳波への Fitting では、Fitting 自体は良好であってもその結果抽出されたパラメータ値がモデルのもともとの意味から解釈すると異常値になる場合があった。異常値を示す場合、 t_e の抽出値がほとんど 0 になっている。 t_e はおよそ 10msec くらいの微小な時定数であり、その効果が顕在化するのには周波数が高い領域である。そのようなパラメータを低周波領域から決定することに無理があると考えられる。一方 Compact Model は Pre-Compact Model を低周波領域で近似するものなので、高

周波領域へ Fitting 範囲を広げることにも無理がある。むしろ、第 3 章第 1 節で導出した、「階数低減 Compact Model」が Fitting の安定化には向いていると予想される。先ず階数低減 Compact Model を再記する。

$$\begin{aligned} \left[(2t_e \frac{\partial}{\partial t} + 1) - r_e^2 \nabla^2 \right] \chi_e(\mathbf{r}, t) &= (1 + c_1) \chi_e(\mathbf{r}, t) \\ + c_2 \chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) + \epsilon \chi_e(\mathbf{r}, t)^3 + \kappa_n \chi_n(\mathbf{r}, t - t_0/2) \end{aligned} \quad (5.6)$$

この式から非線形項を落として線形化すると次のようになる。

$$\begin{aligned} \left[\left(\frac{\partial}{\partial t} \right) - \frac{r_e^2}{2t_e} \nabla^2 \right] \chi_e(\mathbf{r}, t) &= \frac{c_1}{2t_e} \chi_e(\mathbf{r}, t) \\ + \frac{c_2}{2t_e} \chi_e(\mathbf{r}, t - t_0) + \frac{\kappa_n}{2t_e} \chi_n(\mathbf{r}, t - t_0/2) \end{aligned} \quad (5.7)$$

この式から分かるように線形化された階数低減 Compact Model による Fitting ではオリジナルモデルのパラメータはもはや決定できず、 $c_1/(2t_e)$ などの比が求められるだけである。そのかわりパラメータ数が減るので Fitting が安定する（異常な飛びがない）ことが期待できる。この点はパワースペクトルを表す式からも理解できる。Compact Model のパワースペクトル (5.3) の右辺を変形すると次のようになる。

$$P(\omega) = \frac{\frac{\kappa_n^2}{t_e^2}}{(-\omega^2 t_e - \frac{c_1}{t_e} - \frac{c_2}{t_e} \cos \omega t_0)^2 + (2\omega + \frac{c_2}{t_e} \sin \omega t_0)^2}$$

これはパラメータの組を $(t_e, c_1, c_2, \kappa_n)$ から $(t_e, c_1/t_e, c_2/t_e, \kappa_n/t_e)$ へ変換したものである。この式の中で ω の最高次の係数が t_e になっている。これを微小項とみなし落とすと階数低減 Compact Model のパワースペクトルの式が得られ、それは c_1/t_e などの比だけで記述される。 t_e が実際に微小なことから、この省略によって c_1/t_e などのパラメータについては、その抽出結果が大きく変わらないと予想できる。一方 t_e 自体は高次の微小項から抽出するので非常に不安定な抽出となり、その結果をもとのパラメータの組に戻して考えると c_1 などの抽出も不安定となる。

図 5.6 は以上の考察のもとに階数低減 Compact Model を用いて Fitting をやり直した結果である。Fitting 領域は 15Hz まで下げた。最上段にパラメータの抽出値を示す。ここで $f_1 \equiv c_1/t_e, f_2 \equiv c_2/t_e, f_3 \equiv \kappa_n/t_e$ としている。異常な飛びがなく安定した抽出となっている。スペクトルの Fitting は階数低減前に比べると若干劣るが、それでも 15Hz くらいまではかなり良く Fit していることが分かる。このことから、階数低減 Compact Model は安定した Fitting を行うためのモデルとして利用できることが確認された。

平均と標準偏差の一致

ここでは以上述べた実験から得られた知見について述べる。図 5.7 はパワースペクトルを 10sec 区間で計算し、それを 16 回行った結果 (160sec の連続時間) の平均と標準偏差を示したものである。どの被験者においても平均と標準偏差がほとんど同じであることが分かる。

この事実は次のように自然に理解できる。脳波はノイズ駆動された確率過程であり、従ってそのパワースペクトルも確率変数と見なされる。今ノイズが Gauss ノイズであり、かつ系が線形であるとすれば、フーリエ係数の実部と虚部がそれぞれ独立な (同じ標準偏差を持つ) Gauss 分布になる (これはモデルの線形性とフーリエ変換の線形性からの帰結でありモデルの詳細にはよらない)。するとパワースペクトルは母数 $k=2$ の場合の二乗分布、すなわち指数分布になる。平均と標準偏差の一致は指数分布の特性として自然に理解できる。

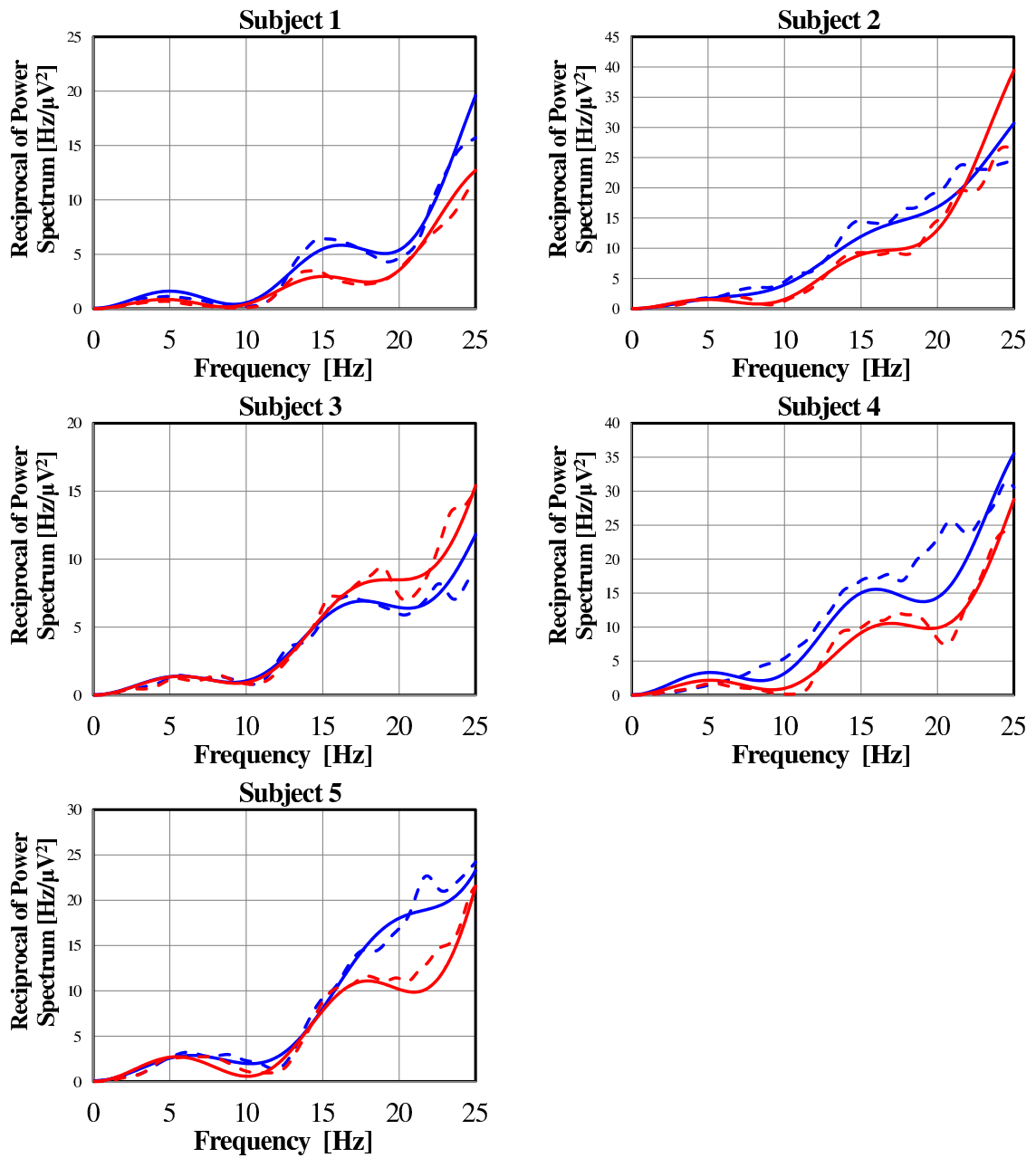


図 5.3: 5 人の被験者のパワースペクトル逆数. 実線は理論、点線が実測. 青および赤はそれぞれ開眼、閉眼に対応. [3]

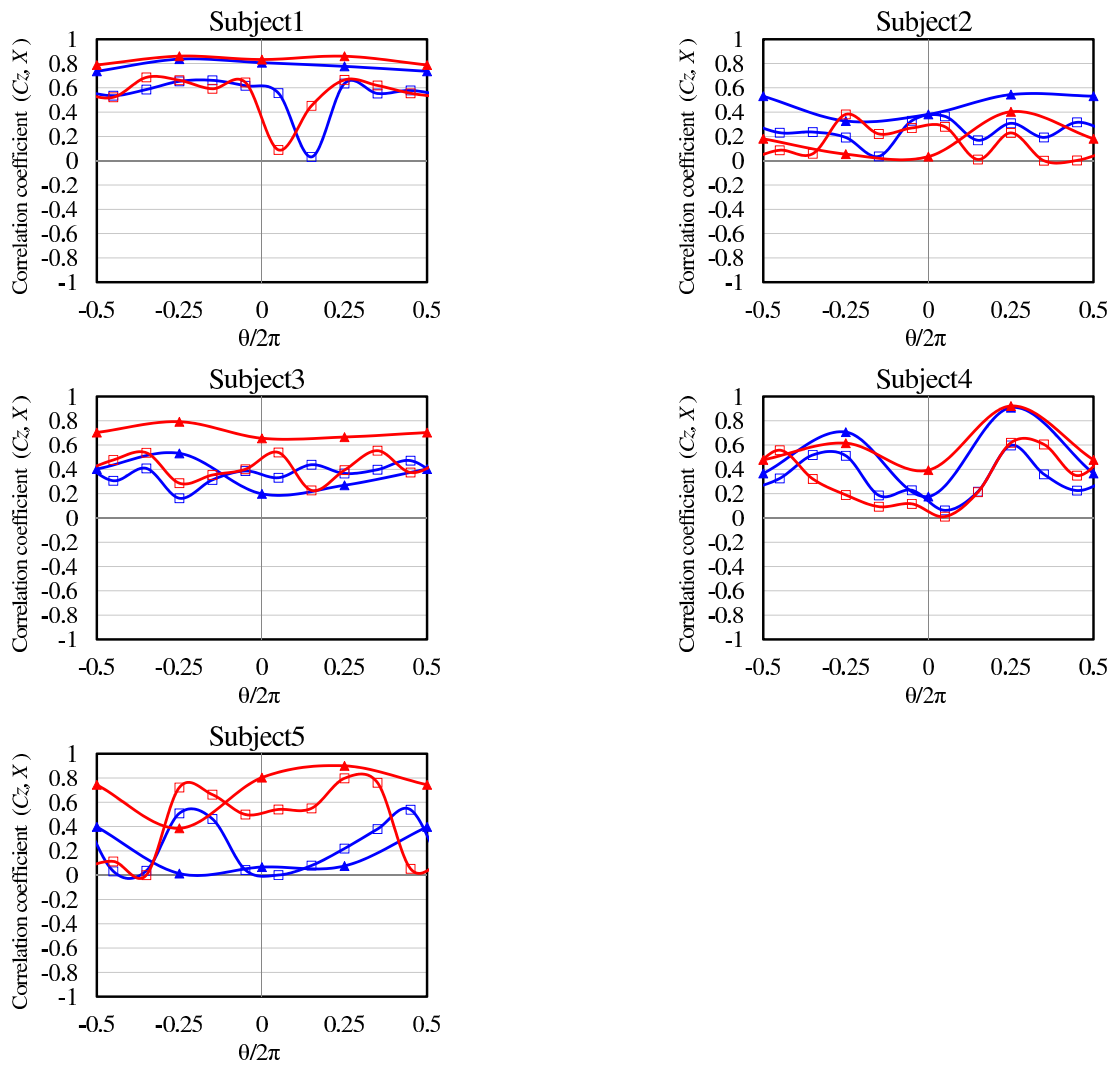


図 5.4: 図 5.3 と同じデータから計算した相関係数. と については図 5.5 を参照. [3]

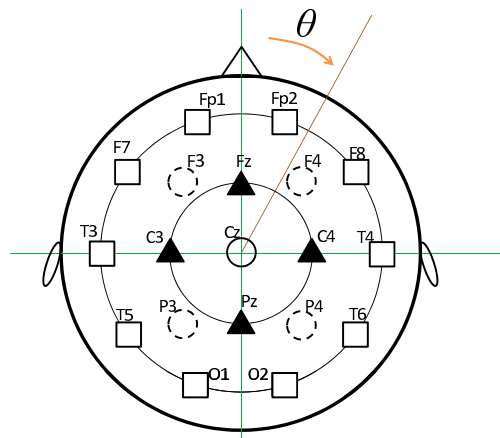


図 5.5: 図 5.4における θ の定義 [3]

被験者	f1 [1/sec]		f2 [1/sec]		f3		t0 [sec]	
	EO	EC	EO	EC	EO	EC	EO	EC
1	-64.6	-59.2	46.3	46.2	104.1	133.3	0.086	0.089
2	-22.8	-42.7	15.7	34.7	53.2	116.0	0.078	0.089
3	-43.3	-42.2	32.1	34.6	95.6	95.2	0.080	0.078
4	-19.3	-50.1	10.9	45.3	48.8	78.9	0.087	0.086
5	-61.9	-62.8	41.2	53.3	75.9	85.1	0.073	0.075
average	-42.4	-51.4	29.2	42.8	75.5	101.7	0.081	0.084

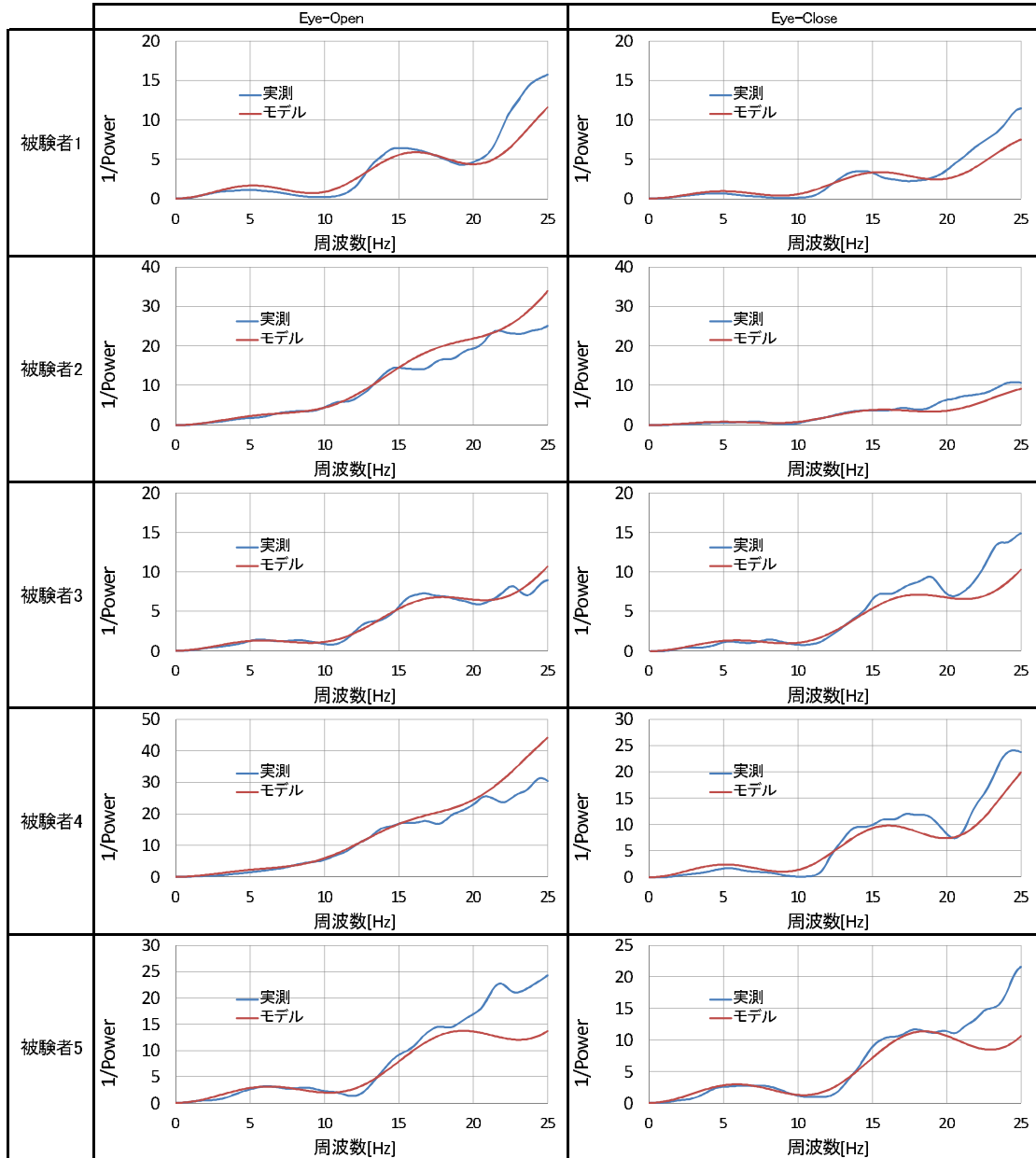


図 5.6: 階数低減 Compact Model による Fitting

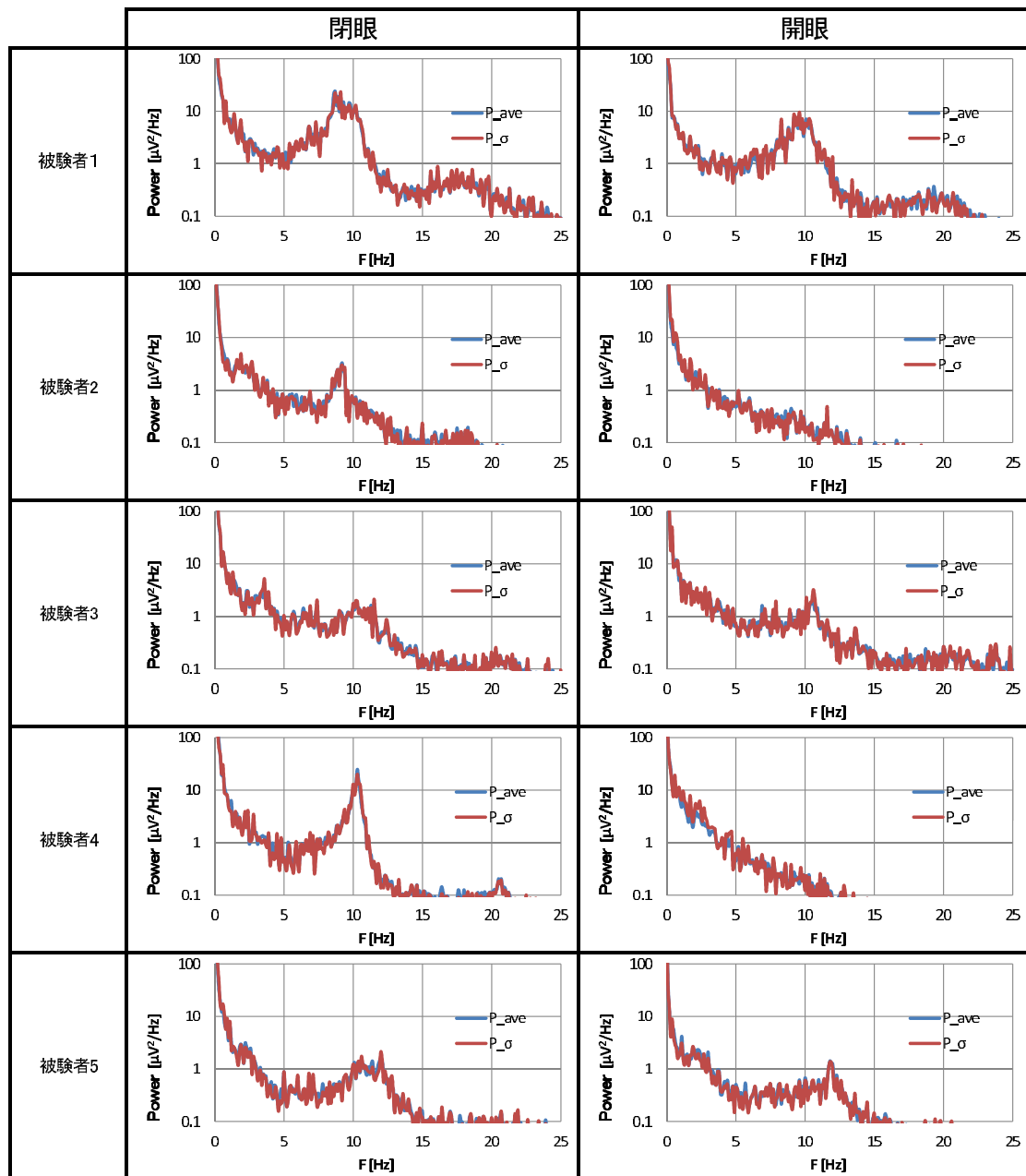


図 5.7: 10sec 間のパワースペクトル. 平均と標準偏差

5.2 縮約 Compact Model による自由エネルギー解析

周波数領域ではなく時間領域で遅延確率微分方程式を扱うことは難しい。そこで遅延効果を消去した縮約方程式を用いることが考えられる。ここでは縮約方程式をノイズ駆動に適用し、Fokker-Planck 方程式の形に変換し、確率分布の定常解を求める手法を示す。確率分布の定常解は自由エネルギーに対応する。本節においても安静時脳波の解析を前提とする。

5.2.1 理論

第3章で省いていたノイズ項に対して縮約を行う。結合項に対しておこなったように $\Psi(0)$ を左から乗じれば良い。その後の複素数表示も全く同様に行える。ここでは簡単のため非線形項と結合項を落とした形を示すと次のようになる。

$$\frac{d}{dt}u(t) = (S + c\mu)u(t) + c\chi_n(t - t_0/2) \quad (5.8)$$

S は実部最大の固有値を s としたときその分岐点における値であり、Hopf 分岐のときはある純虚数になり、pitchfork 分岐のときはゼロになる。 c は分岐点 ($\mu = 0$) から c_1 が (すなわち μ が) わずかに変化したときの固有値の変化率 ($\partial s / \partial \mu$) で Hopf 分岐では複素数に (第3章では $a + ib$ と表記していた)、pitchfork 分岐では実数になる。右辺第一項に現れる $S + c\mu$ は μ が小さいときには s の近似値になっている。

このように縮約方程式を線形化することは形式的に行えるが、その妥当性については注意が必要である。特定の固有値成分を抽出するというのが中心多様体縮約の原理であるが、その妥当性がもっとも保証されるのは分岐点直上かあるいは少し不安定化した後であると考えられるからである。不安定化した後で妥当なのは、無数にある固有成分の中で特定の成分だけが正実部固有値をもち活性的になるが、それを除いた成分は負実部固有値を持つため減衰的だからである。線形安定領域ではすべての固有成分が減衰的であるので、この成分分離機構は威力を半減させる。

そこで線形安定領域において縮約方程式がどの程度妥当するのか、数値計算で確認を行った。図 5.8 に計算例を示す。上段が pitchfork 分岐近傍、下段が Hopf 分岐近傍の場合であり、また左列が時間領域、右列がパワースペクトルでの比較である。パラメータは上段では $c_2 = +0.1$, $t_e = 10\text{msec}$, $t_0 = 80\text{msec}$, $c_1 = -0.5$, 下段では $c_2 = -0.4$, $t_e = 10\text{msec}$, $t_0 = 80\text{msec}$, $c_1 = -0.5$ としている。図 5.8 右 (周波数領域での比較) を見ると、Compact Model と縮約方程式の差が大きいのは周波数の高い低振幅領域であることが分かる。実際、左の時間領域での比較を見ると差は目立たない。そこで、この程度の差異があることを念頭に置いた上で、線形安定化領域に縮約方程式を適用する。

その際に Hopf 分岐、pitchfork 分岐のどちらの縮約方程式を用いるか決める必要がある。これについては、前節で行った実測への Fitting 結果と判定条件 (3.114) より pitchfork 分岐近傍と判断できる。そこで pitchfork 分岐の縮約方程式を適用することにする。確率微分方程式として改めて表記し直すと、次のようになる。

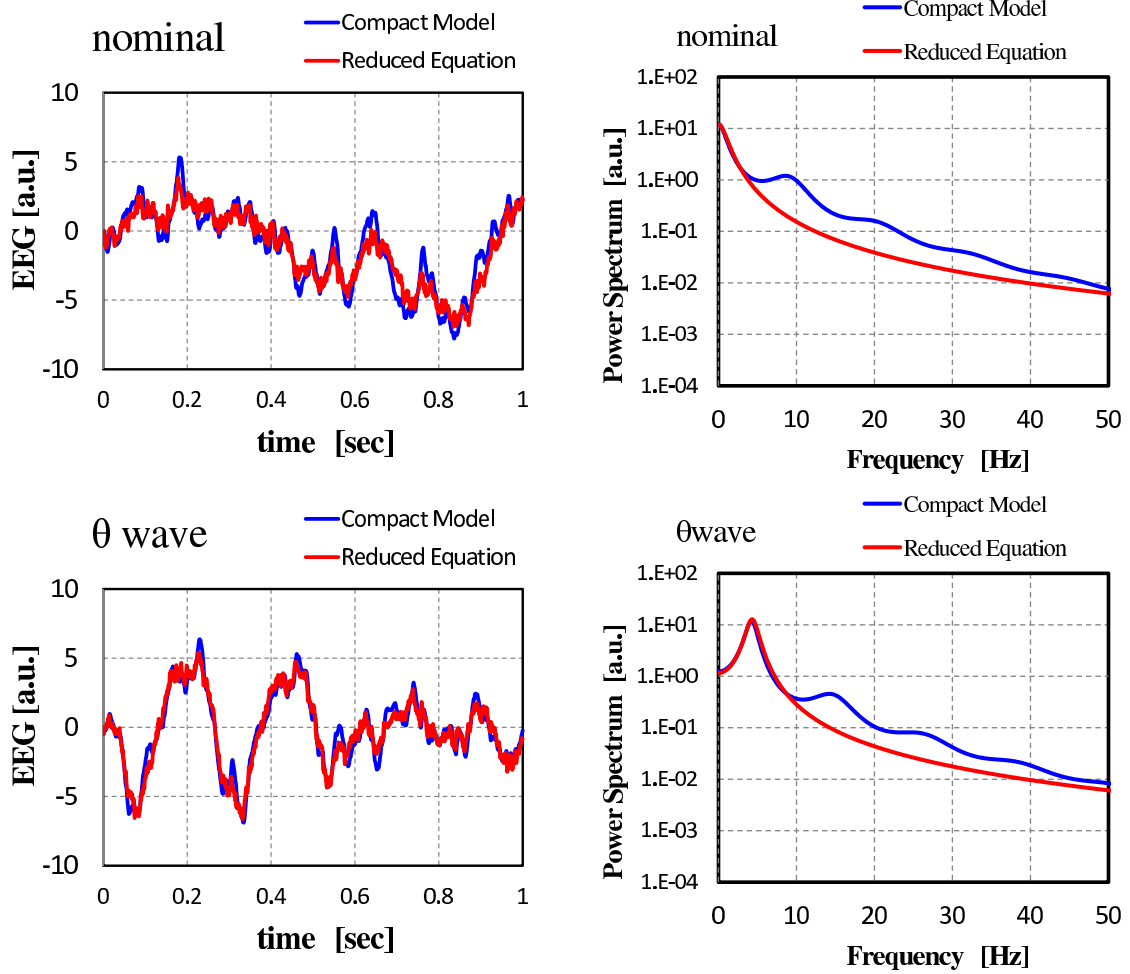


図 5.8: Compact Model と縮約方程式の比較. 時間領域 (左) と周波数パワースペクトル (右). [3]

$$du = f(u)dt + \sigma dW \quad (5.9)$$

$f(u)$ は (5.8) では一次式で考えたが、以降では一般に非線形関数とする。 W は Wiener 過程を表す。 $f(u)dt$ は決定論的項、 σdW は確率論的項と呼ばれる。

$$f(u) = -\frac{dF}{dt} \quad (5.10)$$

となるポテンシャル関数 (自由エネルギー) F を考えると、(5.9) はポテンシャル F 中をランダムな外力を受けながら運動する粒子の運動方程式と同型である。(5.9) に対応する Fokker-Planck 方程式は次のようになる。

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial u} \left[Pf - \frac{1}{2}\sigma^2 \frac{\partial P}{\partial u} \right] \quad (5.11)$$

この式は確率分布 P の時間変化を表すものであるが、安静時脳波を念頭にその定常解を求めると次のようになる。

$$P \propto \exp\left(-\frac{2F}{\sigma^2}\right) \quad (5.12)$$

これは統計力学で頻りに現れる Boltzmann 分布の形をしている。前述の粒子のアナロジーで考えれば自然に理解できる。

5.2.2 実測脳波解析への適用

データ処理の方法

(5.9) を実測脳波解析に適用することを考える。(5.9) の実測脳波への適用としては、焦点性てんかん患者（焦点切除後）の脳波に適用したもの [54] や麻酔をかけたラットの脳波（帯域、帯域）解析 [55] などがある。本研究ではヒトの安静時（開眼・閉眼）の脳波に帯域を制限することなく適用する点でこれらと異なるが、出発点となる (5.9) を「導出」している点をもっとも異なる点である。つまり、本研究における (5.9) は Compact Model を縮約 (5.8) して得られたもので、単なる Ansatz ではない。その意味で本研究はこの解析方法に対して理論的な根拠を与えるものと言える。

実測データを (5.8) で扱うために、先ず時間を時間幅 Δt で離散化する。

$$\frac{u(t_{i+1}) - u(t_i)}{\Delta t} = f(u_i) + \frac{\sigma \Delta W}{\Delta t} \quad (5.13)$$

本研究では Δt を実測脳波のサンプリング周期 (2msec) と同じとした。次に u についても適当な bin で区切る。本研究ではこれを $5\mu V$ とした。図 5.9 はこの離散化を説明するものである。bin 内の平均から決定論的項の $f(u)$ が、分散から確率論的項の $\sigma^2/\Delta t$ が求められる。

シミュレーション疑似脳波による手法の検証

本項では、実測脳波に上記の理論を適用する前に疑似脳波による手法の検証を行う。疑似脳波は Compact Model と縮約方程式 (RGL 方程式) を用いて発生させる。縮約方程式が Compact Model の良い近似になっていれば両疑似脳波の解析結果は良く一致するはずである。

$$du = f(u)dt + \sigma dW \quad \xrightarrow{\text{離散化}} \quad \frac{u(t_{i+1}) - u(t_i)}{\Delta t} = f(u_i) + \frac{\sigma \Delta W}{\Delta t} \sim N\left(0, \frac{\sigma^2}{\Delta t}\right)$$

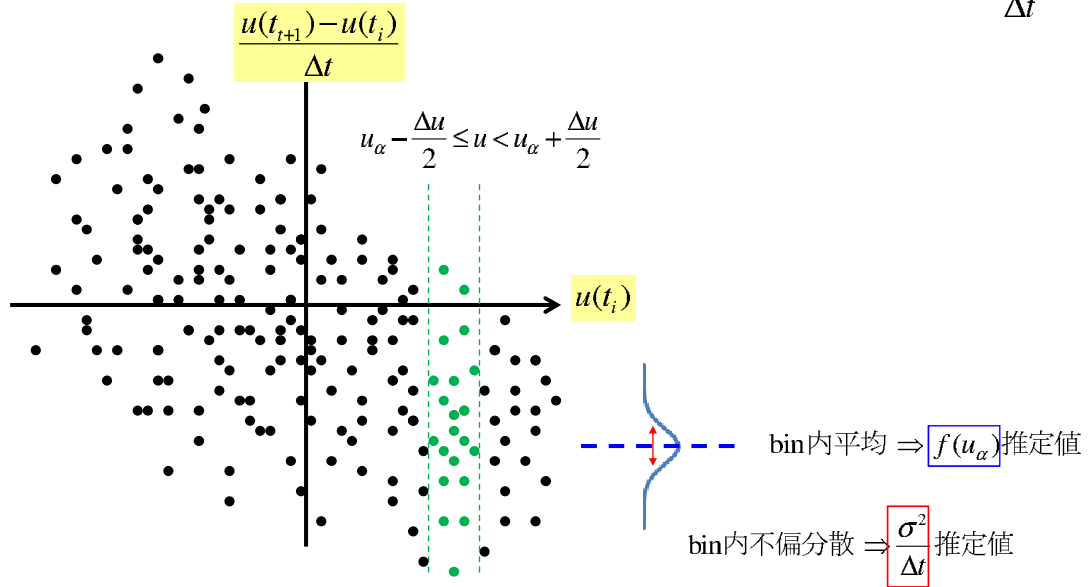


図 5.9: データ処理の説明図

図 5.10, 5.11, 5.12, 5.13 にその結果を示す。図 5.10 は安静時脳波の Nominal 条件 ($c_1 = -0.543$, $c_2 = 0.254$, $t_e = 10\text{msec}$, $t_0 = 80\text{msec}$, $\kappa_n = 2$, $\epsilon = -0.0001$) である。残りの図では Nominal 条件から c_1 だけを変化させている。図 5.11 はちょうど pitchfork 分岐点上 ($\mu \equiv c_1 + c_2 = 0$)、図 5.12 は分岐点をやや超えた状態 ($\mu = 0.1$)、図 5.13 は分岐点をより超えた状態 ($\mu = 0.3$) である。青が original(Compact Model)、赤が縮約方程式を表す。自由エネルギー F のグラフにおいて赤点線は縮約方程式から直接得られる理論曲線である。1800sec 分の疑似脳波を発生させて前項の解析法により自由エネルギー F および標準偏差を求めた。発生させた疑似脳波に対しては 1sec 分の拡大図と 180sec 分 (全体の 10 分の 1) の図を示す。両疑似脳波による結果は完全には一致していないが、定性的な傾向を捉える上では十分に一致していることが確認できる。

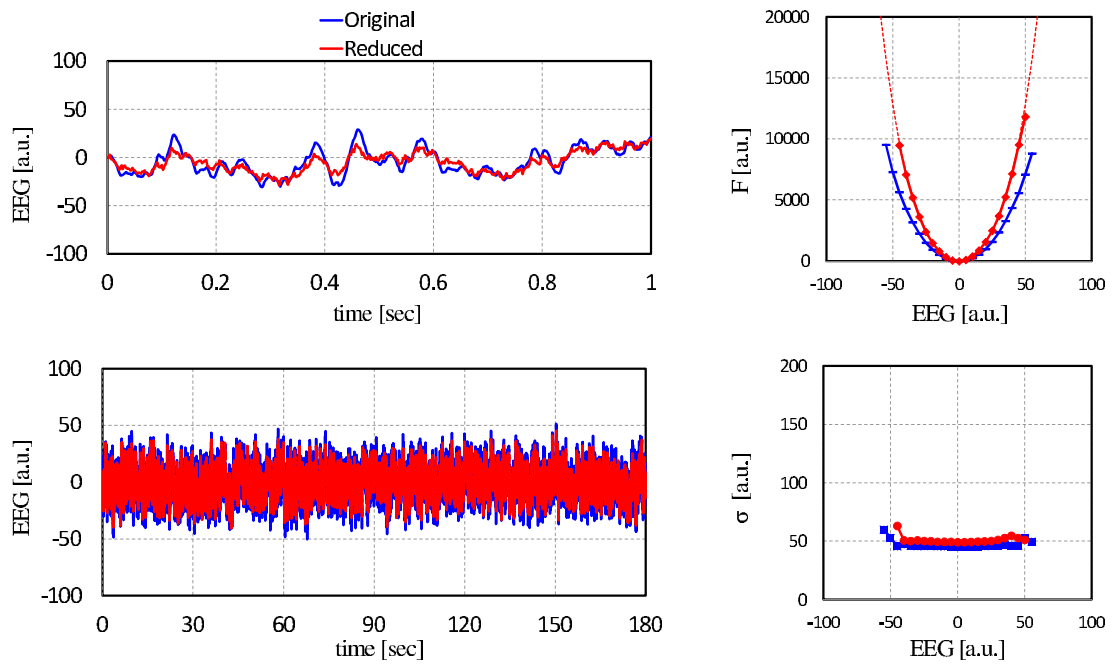


図 5.10: 疑似脳波による解析手法の検証 (Nominal)

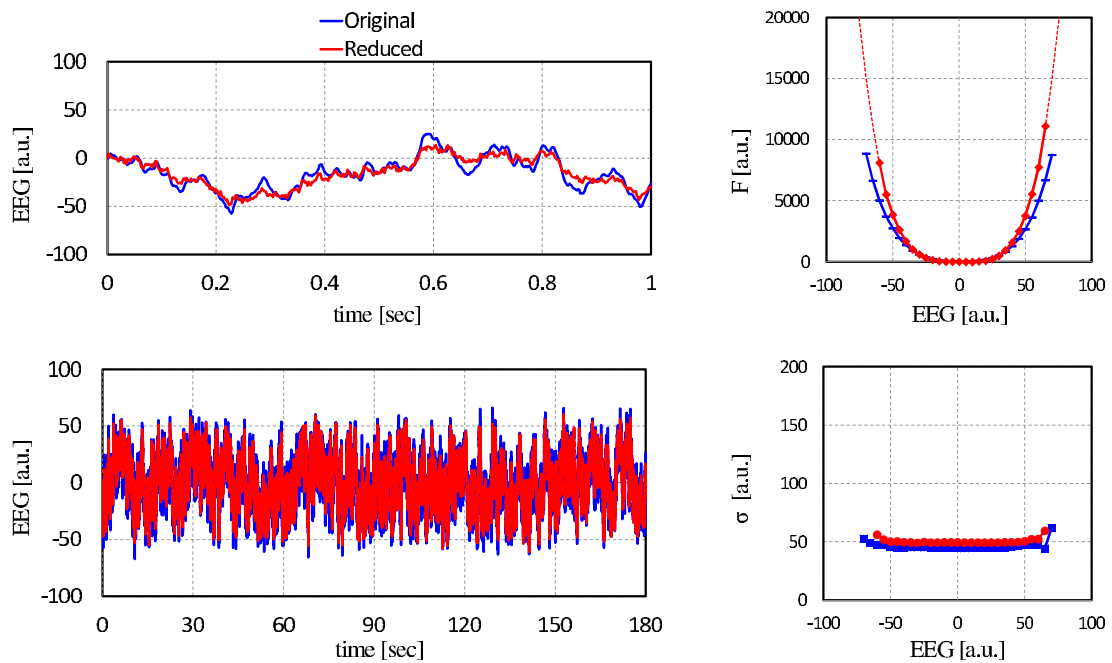


図 5.11: 疑似脳波による解析手法の検証 (Critical)

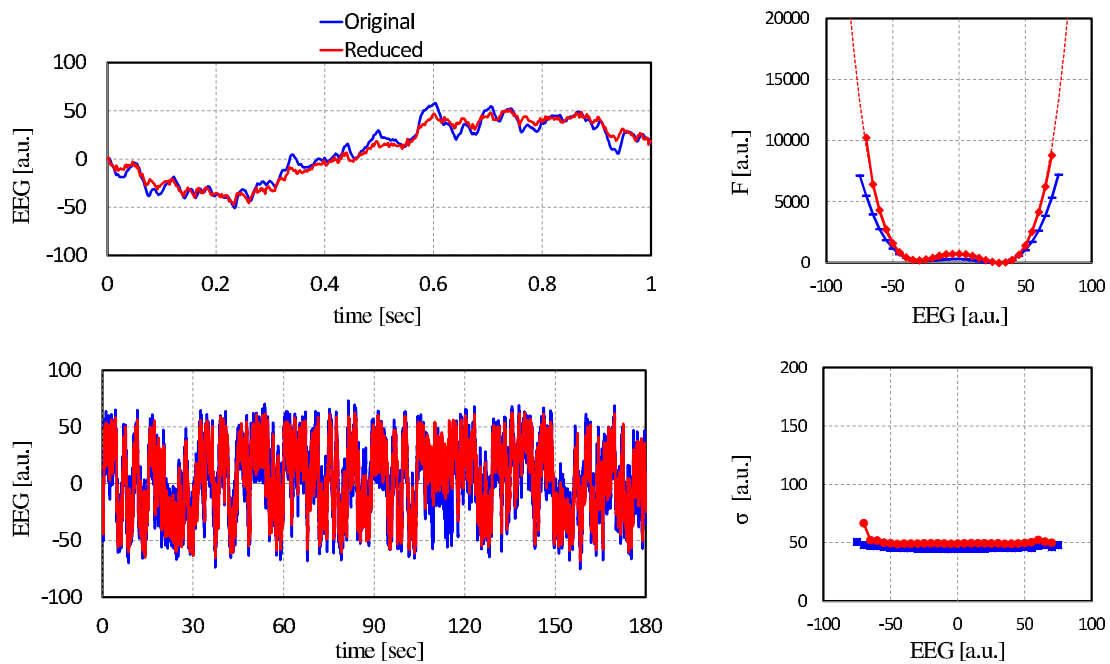


図 5.12: 疑似脳波による解析手法の検証 ($\mu = 0.1$)

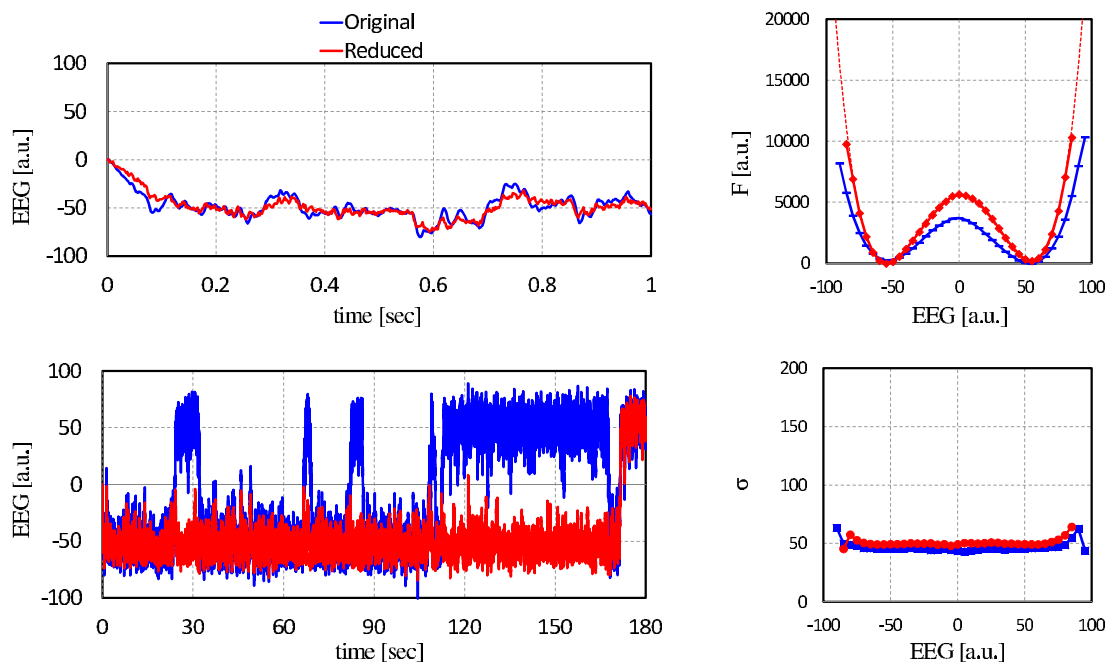


図 5.13: 疑似脳波による解析手法の検証 ($\mu = 0.3$)

実験

実験は東京大学新領域創成科学研究科研究倫理委員会の承認に基づいて行った。健康な男性 5 人 (20 歳代 4 人、50 歳代 1 人) の被験者に閉眼/開眼それぞれ 3 分間安静を保ってもらいその間の脳波を測定した。リファレンスを両側耳たぶの平均とし、国際 10-20 法における全電極のデータを 500Hz のサンプリング周波数で AD 変換し 0.1Hz ~ 120Hz のバンドパスでフィルタリングした後、全電極の平均を算出した。

図 5.14 から図 5.18 に結果を示す。中段は決定論的項の f を、上段はそれを積分して得られる自由エネルギー F を、下段は確率論的項の σ を示している。すべて横軸は脳波測定値 u である。左側に開眼での結果を、右側に閉眼での結果を示している。図中細線は二次曲線での Fitting (上段) と直線での Fitting (中段) で、出現頻度で重みづけされている。

被験者 1 では F がほとんど放物線となっており、また σ が u に依らずほぼ平らになっている。これは (5.9) で f を一次関数にしたもので非常にうまく説明できることを表している。被験者 2 でも同様であるが、 F の形にやや歪みがみられる。被験者 3 では開眼と閉眼の F の幅に大きな差があり、開眼では F 、 σ ともに歪みがみられる。被験者 4 では、 F が開眼時に W-Well 型に近い形になっている。W-Well 型は被験者 5 の閉眼時にもみられる。

以上の結果から、(5.9) は安静時脳波においてかなり良く妥当していることが分かる。 $f(u)$ は線形性が良い (F が放物線で近似される) 場合が多いが、そうでない場合もあることも明らかになった。これは縮約方程式から pitchfork 分岐を起こしている、すなわち双安定状態になっているものと解釈される。縮約方程式からそれは $\mu = c_1 + c_2 > 0$ を意味し、皮質の興奮性 (c_1) と視床から皮質への正のフィードバック (c_2) の和が大きくなっていると推定される。この内容の生理学的な検証が課題となるが、縮約方程式が実測脳波データをかなり良く再現できることが確認された。尚、ここで観測された W-Well 型の自由エネルギーについては、体動の影響による見かけ上のものである可能性も否定できない。今後被験者数を増やすとともに再現性を確認していく必要がある。

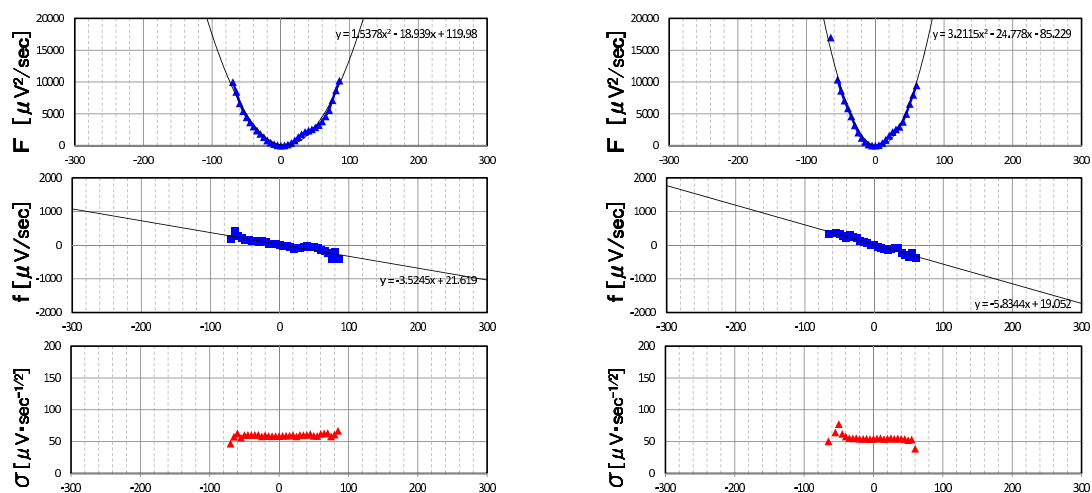


図 5.14: 被験者 1 閉眼 (左) と開眼 (右)

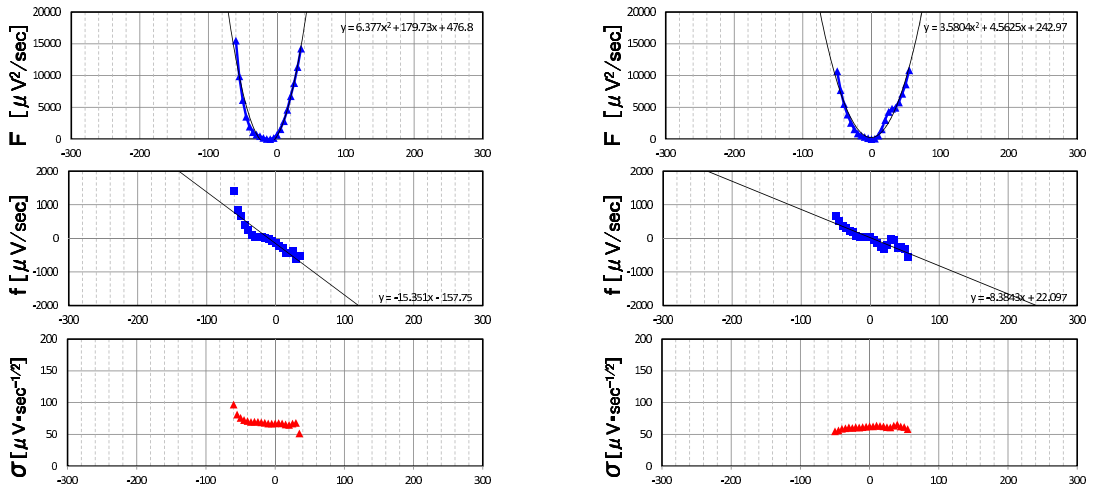


図 5.15: 被験者 2 閉眼 (左) と開眼 (右)

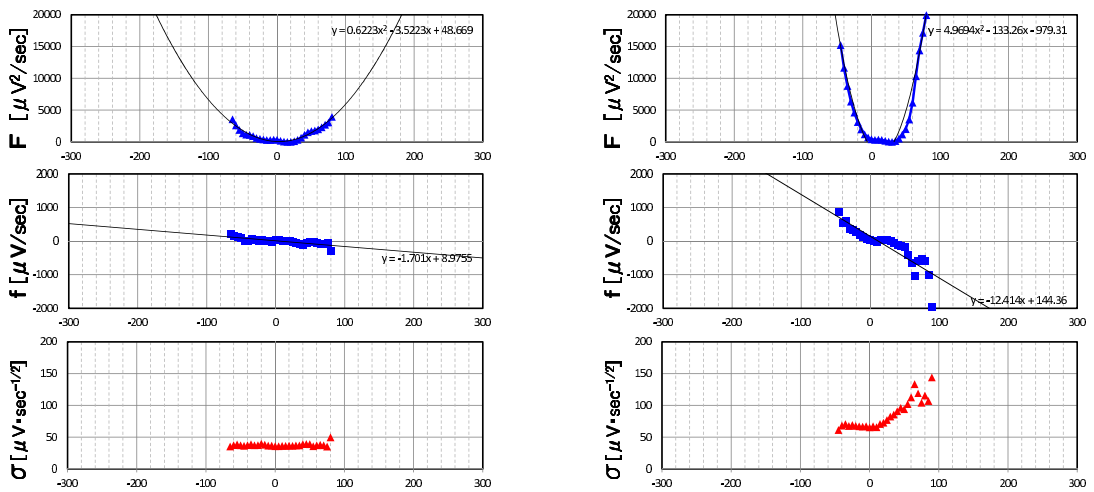


図 5.16: 被験者 3 閉眼 (左) と開眼 (右)

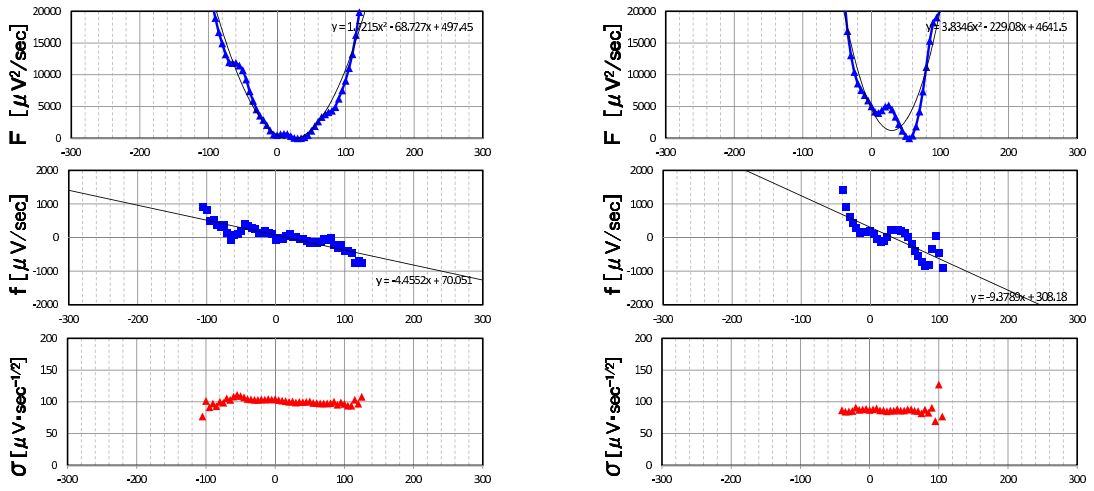


図 5.17: 被験者 4 閉眼 (左) と開眼 (右)

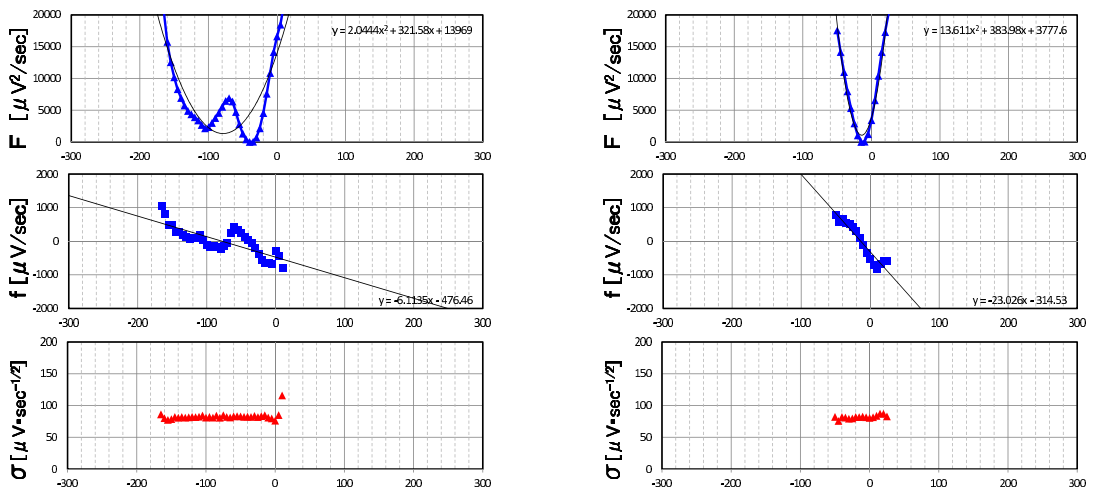


図 5.18: 被験者 5 閉眼 (左) と開眼 (右)

5.3 ノイズと結合の相乗効果

本節ではノイズと結合の相乗効果を理解するために独立なノイズで駆動される二体の問題を理論的に考える。

5.3.1 同型放物線型ポテンシャルの結合

出発点となる式

$$\begin{aligned}\frac{du_+}{dt} &= f_+ + K(u_- - u_+) + \sigma\xi_+ \\ \frac{du_-}{dt} &= f_- + K(u_+ - u_-) + \sigma\xi_-\end{aligned}\tag{5.14}$$

$$\begin{aligned}f_+ &= \frac{dV_+(u_+)}{du_+} \\ f_- &= \frac{dV_-(u_-)}{du_-}\end{aligned}\tag{5.15}$$

$$\begin{aligned}V_+ &= \frac{(u_+ + a)^2}{2\tau} \\ V_- &= \frac{(u_- - a)^2}{2\tau}\end{aligned}\tag{5.16}$$

ここで ξ_+, ξ_- は独立な White Gaussian Noise とする。つまり

$$\begin{aligned}\langle \xi_+(t)\xi_+(t') \rangle &= \delta(t - t') \\ \langle \xi_-(t)\xi_-(t') \rangle &= \delta(t - t') \\ \langle \xi_+(t)\xi_-(t') \rangle &= 0\end{aligned}\tag{5.17}$$

対称成分と反対称成分への分解

結合があるとき ($K \neq 0$)、 u_+ と u_- は確率的に独立成分ではない。しかし次のように変数変換を行うと独立な 2 成分に分解できる。

$$\begin{aligned}u_s &= \frac{u_+ + u_-}{2} \\ u_a &= \frac{u_+ - u_-}{2}\end{aligned}\tag{5.18}$$

新しい変数に対する微分方程式は

$$\begin{aligned}\frac{du_s}{dt} &= -\frac{u_s}{\tau} + \frac{\sigma}{2}(\xi_+ + \xi_-) \\ \frac{du_a}{dt} &= -\frac{u_a - a}{\tau} - 2Ku_a + \frac{\sigma}{2}(\xi_+ - \xi_-) = -\frac{u_a - \frac{a}{1+2\tau K}}{\frac{\tau}{1+2\tau K}} + \frac{\sigma}{2}(\xi_+ - \xi_-)\end{aligned}\quad (5.19)$$

新しいノイズについて、

$$\begin{aligned}&\left\langle \frac{\xi_+(t) + \xi_-(t)}{2} \frac{\xi_+(t') + \xi_-(t')}{2} \right\rangle \\ &= \frac{1}{4} (\langle \xi_+(t)\xi_+(t') \rangle + \langle \xi_+(t)\xi_-(t') \rangle + \langle \xi_-(t)\xi_+(t') \rangle + \langle \xi_-(t)\xi_-(t') \rangle) = \frac{1}{2}\delta(t-t') \\ &\left\langle \frac{\xi_+(t) - \xi_-(t)}{2} \frac{\xi_+(t') - \xi_-(t')}{2} \right\rangle \\ &= \frac{1}{4} (\langle \xi_+(t)\xi_+(t') \rangle - \langle \xi_+(t)\xi_-(t') \rangle - \langle \xi_-(t)\xi_+(t') \rangle + \langle \xi_-(t)\xi_-(t') \rangle) = \frac{1}{2}\delta(t-t') \\ &\left\langle \frac{\xi_+(t) + \xi_-(t)}{2} \frac{\xi_+(t') - \xi_-(t')}{2} \right\rangle \\ &= \frac{1}{4} (\langle \xi_+(t)\xi_+(t') \rangle - \langle \xi_+(t)\xi_-(t') \rangle + \langle \xi_-(t)\xi_+(t') \rangle - \langle \xi_-(t)\xi_-(t') \rangle) = 0\end{aligned}\quad (5.20)$$

となる。(5.19)より新しい変数における固定点（ノイズ駆動の中心）は

$$\begin{aligned}u_s^o &= 0 \\ u_a^o &= \frac{a}{1+2\tau K}\end{aligned}\quad (5.21)$$

となり、これより元の変数における固定点が、

$$\begin{aligned}u_+^o &= u_s^o + u_a^o = \frac{a}{1+2\tau K} \\ u_-^o &= u_s^o - u_a^o = \frac{-a}{1+2\tau K}\end{aligned}\quad (5.22)$$

のように求められる。結合が強くなると固定点間の隔たりが小さくなり、結合が強い極限で $u = 0$ に重なることが分かる。また分散について

$$\begin{aligned}\langle u_s u_s \rangle &= \frac{1}{4} \tau \sigma^2 \\ \langle u_a u_a \rangle &= \frac{1}{4} \tau \sigma^2 \frac{1}{1+2\tau K} \\ \langle u_s u_a \rangle &= 0\end{aligned}\quad (5.23)$$

となり、これより元の変数における相関係数を

$$\frac{\langle u_+ u_- \rangle}{\sqrt{\langle u_+ u_+ \rangle \langle u_- u_- \rangle}} = \frac{\langle (u_s + u_a)(u_s - u_a) \rangle}{\sqrt{\langle (u_s + u_a)^2 \rangle \langle (u_s - u_a)^2 \rangle}} = \frac{\tau K}{1 + \tau K} \quad (5.24)$$

と求めることができる。結合がなく $K = 0$ のとき相関係数は 0 であり、 K の増大とともに増加し、 $K \rightarrow \infty$ で 1 となる。さらに、 $K \neq 0$ のとき $\tau \rightarrow \infty$ でも 1 になることに注意することは重要である。相転移現象における臨界点では、ダイナミクスが遅くなる臨界緩和 ($\tau \rightarrow \infty$) とともに相関長が発散する現象が良く知られているが [91]、それと数理的に同一の現象と言える。

周辺分布の導出

u_+, u_- に対する Fokker-Planck 方程式は自由エネルギーを

$$F = V_+(u_+) + V_-(u_-) + \frac{K}{2}(u_+ - u_-)^2 \quad (5.25)$$

として

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial u_+} \left[P \left(-\frac{\partial F}{\partial u_+} \right) - \frac{1}{2} \sigma^2 \frac{\partial P}{\partial u_+} \right] - \frac{\partial}{\partial u_-} \left[P \left(-\frac{\partial F}{\partial u_-} \right) - \frac{1}{2} \sigma^2 \frac{\partial P}{\partial u_-} \right] \quad (5.26)$$

で与えられる。平衡解が A を規格定数として

$$P(u_+, u_-) = A e^{-\frac{2F}{\sigma^2}} \quad (5.27)$$

の形になることは容易に確かめられる。 A は積分

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} P(u_+, u_-) du_+ du_- = 1 \quad (5.28)$$

を実行することで次のように求められる。

$$A = \frac{\sqrt{1 + 2\tau K}}{\tau \sigma^2 \pi} e^{-\frac{4a^2 K}{\sigma^2(1+2\tau K)}} \quad (5.29)$$

$K = 0$ のとき

$$A = \left(\sqrt{\frac{1}{\tau\sigma^2\pi}} \right)^2 \quad (5.30)$$

となり、ちょうど一体問題のときの規格化定数の二乗になる。

(5.27) は二変数 u_+ と u_- に関する同時分布を与える。今 u_+ だけ、あるいは u_- だけが観測されている状況を考えると、次で与えられる周辺分布に興味を持たれる。

$$\begin{aligned} P_+(u_+) &\equiv \int_{-\infty}^{\infty} P(u_+, u_-) du_- \\ P_-(u_-) &\equiv \int_{-\infty}^{\infty} P(u_+, u_-) du_+ \end{aligned} \quad (5.31)$$

この積分は解析的に実行でき、結果は

$$\begin{aligned} P_+(u_+) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{\sigma}^2}} e^{-\frac{(u_+ - u_+^0)^2}{2\tilde{\sigma}^2}} \\ P_-(u_-) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{\sigma}^2}} e^{-\frac{(u_- - u_-^0)^2}{2\tilde{\sigma}^2}} \end{aligned} \quad (5.32)$$

となる。ここで u_+, u_- は (5.22) で与えられる。分散 $\tilde{\sigma}^2$ は

$$\tilde{\sigma}^2 = \frac{1}{2} \frac{\tau\sigma^2(1 + \tau K)}{1 + 2\tau K} \quad (5.33)$$

となる。この分散は次のような計算からも求められる。

$$\begin{aligned} \tilde{\sigma}^2 &= \langle u_+ u_+ \rangle = \langle (u_s + u_a)(u_s - u_a) \rangle \\ &= \langle u_s^2 \rangle + \langle u_a^2 \rangle = \frac{1}{4} \tau\sigma^2 + \frac{1}{4} \tau\sigma^2 \frac{1}{1 + 2\tau K} \end{aligned} \quad (5.34)$$

これらの結果から、今考えている結合系は、平衡分布を考える限り、見かけ上は放物線型ポテンシャルの一体問題と同型となることが分かる。ただし固定点（見かけ上のポテンシャルの底）の位置の差は小さくなり、また、見かけ上の分散は $(1 + \tau K)/(1 + 2\tau K)$ 倍となる。この因子には a が現れず τK だけの関数となっている。 $\tau K = 0$ のときにこの因子が 1 となるのは当然であるが、 $\tau K \rightarrow \infty$ のときに $1/2$ に近づくことに注意されたい。これはこの極限においては二体が実質的に一体となり、その一体が 2 つの独立ノイズを加算的に受けるので、ノイズの平均化が起こるものとして直観的に理解できる。相転移論とのアナロジーはここでも有用である。つまり、 $K \rightarrow \infty$ のときだけでなく、 $K \neq 0$ であれば $\tau \rightarrow \infty$ のときにもこのような一体化（相関長の発散）が生じる。

5.3.2 異型放物線型ポテンシャルの結合

ここではポテンシャルの底はともに原点にあるが、形の異なる2つの放物線型ポテンシャルの結合を考える。一方が他方に比べてポテンシャルが緩い場合や、上に凸と下に凸のポテンシャルの結合に対して解析する。上に凸のポテンシャルは単独には不安定であるが、結合によって安定化することが予測される。このような安定化は第4で議論したが、本章ではノイズの側面から解析する。

この問題に対する自由エネルギーは次のようになる。

$$F = \frac{u_1^2}{2\tau_1} + \frac{u_2^2}{2\tau_2} + \frac{1}{2}K(u_1 - u_2)^2 \quad (5.35)$$

同時確率分布の平衡解はこの F を用いて

$$P(u_1, u_2) = Ae^{-\frac{2F}{\sigma^2}} \quad (5.36)$$

となる。 u_1, u_2 に対する周辺分布は解析的に求められ、次のようになる。

$$P_1(u_1) \equiv \int P(u_1, u_2) du_2 = \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{\sigma}_1^2}} e^{-\frac{u_1^2}{2\tilde{\sigma}_1^2}} \quad (5.37)$$

$$\tilde{\sigma}_1^2 = \frac{1}{2} \frac{\tau_1 \sigma^2 (1 + \tau_2 K)}{1 + (\tau_1 + \tau_2) K}$$

$$P_2(u_2) \equiv \int P(u_1, u_2) du_1 = \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{\sigma}_2^2}} e^{-\frac{u_2^2}{2\tilde{\sigma}_2^2}} \quad (5.38)$$

$$\tilde{\sigma}_2^2 = \frac{1}{2} \frac{\tau_2 \sigma^2 (1 + \tau_1 K)}{1 + (\tau_1 + \tau_2) K}$$

この式で結合がないとき ($K = 0$) を考えると、 $\tilde{\sigma}_1^2 = \tau_1 \sigma^2 / 2, \tilde{\sigma}_2^2 = \tau_2 \sigma^2 / 2$ となり、それぞれが単独な場合に帰着する。

逆に結合が強い極限を考えると

$$\lim_{K \rightarrow \infty} \tilde{\sigma}_1^2 = \lim_{K \rightarrow \infty} \tilde{\sigma}_2^2 = \frac{1}{2} \frac{\tau_1 \tau_2}{\tau_1 + \tau_2} \sigma^2 \quad (5.39)$$

となり、実効時定数が $\tau_1 \tau_2 / (\tau_1 + \tau_2)$ であるような一体問題の形になる。この極限におい

ても確率分布が意味を持つ（すなわち定義域全体で積分して1となる）ためには $\tilde{\sigma}_1 (= \tilde{\sigma}_2)$ が正、すなわち実効時定数が正であることが必要十分となる。今、 $\mu_1 \equiv -\frac{1}{\tau_1}, \mu_2 \equiv -\frac{1}{\tau_2}$ と書き換えると μ_1, μ_2 は pitchfork 分岐の分岐パラメータと見なせる。これらを用いると、条件は $\mu_1 + \mu_2 < 0$ となり、分岐パラメータ平均が負という条件であることが分かる。この条件が成り立っていれば、結合がないときには不安定な固定点であっても十分強い結合により安定化し、定常状態が実現することが分かる。またこの条件がちょうど成り立つ臨界点では実効時定数が無限大、すなわち $\tilde{\sigma}_1 (= \tilde{\sigma}_2)$ が無限大となり、臨界現象で特徴的な揺らぎの発散がここでも生じることが分かる。

第6章 結論と展望

6.1 結論

本論文では結合した遅延確率微分方程式の近似解法を提示し、皮質-視床モデルと遺伝子発現モデルにおいてその有用性を実証した。以下の3点を本研究で最も新規性・独自性のある結果として主張したい。

第一点として、随伴固有関数を用いた遅延微分方程式の縮約理論と、弱い結合の振動子理論（摂動論）を融合させ、新しい理論的枠組みを提示したことである。従来より、遅延微分方程式の縮約理論（中心多様体縮約）と弱い結合の振動子理論はそれぞれに存在していたが、両者を融合させた枠組みについては本研究が最初と思われる。遅延微分方程式論における中心多様体縮約は、線形化した方程式の基本解（固有関数および随伴固有関数）を非線形項の摂動展開に適用するものであるが、本研究においてはこの方法をさらに結合項、確率項（ノイズ入力項）にまで適用する近似手法を提示している点が新しい。また振動子理論は、非線形振動一般を扱う枠組みではあるが、「遅延起因振動」は除外されていた。より基礎的な問題として、遅延起因振動を一般の振動と同等に扱うことが妥当なのか、妥当だとすれば具体的にどうすれば良いのか不明であった。本研究においては、随伴固有関数を用いた縮約形を介することによって、この問題を部分的に解消した。つまり分岐点近傍という制約・近似はあるが、結合した遅延微分方程式を振動子論の基本形（Ginzburg-Landau方程式）に等価的に変形することに成功した。これは従来の振動子論で除外されていた「遅延起因振動」を振動子論の枠組みへと引き込む最初の糸口として重要な結果と考える。

第二点として、格子結合振動子系の安定性について、新しい手法として「拡張二体近似」を提示した。振動子集団において、一部が活性的であり残りが不活性であるとき、全体が活性になる（活性が勝つ）か、あるいは不活性となる（不活性が勝つ）かという問題については、振動子間の結合が大域的（All to All）な場合には解析的な結果が得られているが、格子結合（離散 Laplacian）の場合には得られていない。本研究においては、活性と不活性が分布する二値化空間パターンと振動振幅の空間分布を同型とする近似を置くことで、解析的な結果を得ることに成功した。この結果は、第一点としてあげた縮約に関する成果の応用としての側面を持っているが（より具体的には焦点性てんかんの発作性解析の結果でもあるが）、それとは独立に振動子理論としての一般性を持っている。すなわち、自由エネルギーを持つ振動子系に対して広く適用できる。

第三点として、近似解法を活用した実験データ解析を行い、近似手法の実用性を確認し、新しいデータ解析法を提示した（皮質-視床モデル）。理論モデルを現象の理解に活用する

場合二つの方向が考えられる。すなわち、モデルから現象を予測する方向（順方向）と、現象の側からモデル、あるいはモデルパラメータを推定する方向（逆方向）である。近似解法は基本的には順方向の改善に寄与するものであるが、これを逆方向の改善に活用している点に独自性がある。

以下、各章ごとにより詳細に結論を述べる。

第2章では本論で主に解析を行う皮質-視床モデルと遺伝子発現モデルについて生理学的・生物学的背景とともにモデル式を記述し解析上の課題と本研究における解決手法の概要を記述した。

第3章ではモデルのダイナミクスを低減できる3種類の手法を示した。第1節ではモデルパラメータ中の微小時定数に着目し低減化することで、モデル化段階での近似に対する示唆をあたえた。

第2節では遺伝子発現モデルにおいて単量体・二量体間の平衡に達する速さが遺伝子発現のスケールと比べて速いことに着目したダイナミクス低減法を提示した。低減されたモデルをさらに線形化することで系統的なパラメータ探索手法を開発し、解析を実施した。振動周期が単量体・二量体間の平衡定数にあまり依存しないなどの重要な結果を得た。

第3節では分岐点における遅いモードの出現に着目したダイナミクス低減を Compact Model に対して行った。この手法は中心多様体縮約と呼ばれる方法に基づいているが、外力によって系が中心多様体から離れた場合への拡張的適用を示した。この観点を基礎にさらにダイナミクスを低減することで、Compact Model の位相応答関数の解析的表示を得た。遅延微分方程式の位相応答関数の解析的表示として初めての成果である。

第4章では第3章での縮約法をさらに結合項を含む形に拡張した。これは遅延微分方程式の中心多様体理論の枠組みと弱い結合の振動子論の枠組みを融合させたものと言えるが、本論文では振動していない素子の結合をも扱えるようにし、安静時脳波や焦点性てんかんなど、線形安定状態を含む解析を統一的に行う枠組みを提示した。

第5章ではノイズ駆動された線形安定系と考えられる安静時脳波の解析を念頭に、Compact Model の確率微分方程式としての側面に着目した解析法を提示した。

第1節では線形化方程式の周波数応答（脳波のパワースペクトルに対応）の解析式を導出し、遅延効果と確率的効果の相乗効果を抽出し、実測とおおよそ整合することを示した。

第2節では第3章で得られた縮約方程式を用いることで、非線形効果も考慮できる方法を示し、実測とおおよそ整合することを示した。

第3節では第2節でおこなった解析を第4章の結果をつかって結合を含む場合に拡張し、2体問題に対する基礎的な解析を行った。その結果、同じ下に凸のポテンシャルを持つ2体が結合した場合の揺らぎの減少と、逆に上に凸と下に凸のポテンシャルが結合した場合の揺らぎの増大に対して、有効ポテンシャルの形で解析的表示を得ることができた。

6.2 展望

本研究では生命科学に関するモデルとして皮質-視床モデルと遺伝子発現モデルの解析を行った。それぞれのモデルごとに展望を述べる。

6.2.1 皮質-視床モデル

Robinson らの皮質-視床モデルについてこれを否定する観測事実は見当たらない。むしろ近年スタンダードなモデルとして地位を確立しつつあるように思える。そのような中で本研究は、他の研究とは異なる角度からこのモデルを捉え、解析手法に関して大きく2つの提案を行っている。一つは遅延微分方程式を通常の微分方程式へと縮約してから解析をおこなうという提案であり、もう一つは空間的相互作用を表すラプラシアン項に対して結合振動子として扱うという提案である。それぞれの提案に即して展望を述べる。

遅延微分方程式の通常の微分方程式への縮約

通常の微分方程式への縮約は、解析が困難な遅延微分方程式を解析がしやすくかつ非線形科学の標準形でもある実 Ginzburg-Landau 方程式 (RGL) あるいは複素 Ginzburg-Landau 方程式 (CGL) へ変換するもので、これにより解析的な見通しが格段に向上した。今後の課題としては、分岐点を離れると理論的な妥当性が低下するため、適用範囲を見極めることと、それと関連して、一般的な状況が与えられたときにそれをどのような分岐点近傍と見なすのがより適切か、判定法を開発することがあげられる。つまり、解析の容易さの代償として「場合分け」の必要性が生じたが、合理的かつ実用的な場合分けを検討する余地が残されている。本研究では安静時脳波については RGL を、またてんかん解析では CGL を用いた。それらはおよそ実験事実と整合するものであるが、てんかん発作の前駆症状を考えたとき、それは安静状態でもなく発作状態でもない。従って RGL と CGL が交錯する状態と考えられる。このような遷移の状態にあるとき、脳波実測値を解析して RGL 状態に近いのか、あるいは CGL 状態に近いのかの判定することは本研究の拡張として意義があるだけでなく、臨床的な意義も大きいものと考えられる。場合分けの必要性が生じたということは一面ではデメリットのように思えるが、状態判定の観点ではむしろメリットにできる。

この点をいわゆる Critical Slowing Down (臨界緩和) との関連で議論することは有意義と思われる。臨界緩和は臨界点 (分岐点) においてダイナミクスが非常に遅くなる現象で、臨界現象一般で観測されるものである [91]。ヒトが病気になることも一種の相転移とみなせ、病的な状態に陥る臨界点において類似の緩和がみられるという描像が提案されている [56]。ただし観測データに関する概念的解釈に留まっている場合が多いと思われるが、本研究ではそれとは逆に具体的な数理モデル (Compact Model) から出発し、解析の結果として臨界緩和を示した。これは線形化方程式の固有値で言うと、固有値の「実部」が負から正に変わる遷移に対応している。これに対して RGL か CGL かの場合分けは、固有値の「虚部」に関するものである。固有値の実部変化の重要性は臨界緩和として認識が広まりつつあるように思えるが、虚部の遷移に対して重要性を指摘するものは見当たらない。本研究で導出された RGL と CGL は近似理論として解析に資するものであるが、それと同時に

固有値「虚部」の重要性を指摘するものである。この観点を深めていくことは、数理的な観点だけでなく臨的に大きな意義を持つものと考えられる。第5章で行った確率微分方程式としての解析は、今回 RGL の形でのみ行ったが CGL へ拡張することが一つの鍵となる。

結合振動子

次に結合振動子としての扱いに関して述べる。最初に述べたように Robinson らの皮質-視床モデルをベースにした研究は近年多く報告されている。しかしその場合、ラプラシアン型の結合項をそのまま扱うことは、Robinson らのグループと本研究を除くと見当たらない。多くは、皮質領域のある範囲を均質と見なしラプラシアン項を落とした「一体」として扱い、その上で領域どうしがなんらかの結合（ラプラシアン型とは異なる）をしているとする新たなモデル化を試みている [47]。このような流れは、Robinson モデルの持っている妥当性を基礎に、より現実的な脳内結合をモデル化しようとする意図があるものと思えるが、ラプラシアン項を落とす「近似」については慎重に検討すべきであると考えている。

もともとこの項は脳内の電気的活動が減衰波動的に伝播するという観測事実を論拠にしており、また解剖学的知見すなわちシナプス結合の実際とも整合するようにモデル化されている [41]。新たな結合形態を考える必要があるにしても、ラプラシアン項を完全に落としてしまうことはモデルの思想にはそぐわないと思われる。特にてんかんの解析においては、全般てんかん、部分てんかん、焦点性てんかんのいずれにしても発作波の波動的・拡散的性質が重要な役割を果たすと思われるので、ラプラシアン項がむしろ主役となる。それでも多くの研究者がこの項を落とす背景には、この項を取り入れると解析が格段に困難になり、解析的な方法がさらに使えなくなるだけでなく数値計算を行うにしても変数が爆発的に増大し相当な労力・ハードウェア・ソフトウェアが必要になるからと考えられる。本研究で示した離散版 RGL、離散版 CGL はこの難点を解消するひとつの提案である。これらは結合振動子論の枠組みをベースにしているが、RGL のように振動しない素子も取り入れている。これは上述した固有値「虚部」の重視と呼応するものである。また結合振動的な扱いが特に成功するものとして、拡張二体近似の手法を提案した。本論文では問題設定の段階ですでに二値化された状況を考えてが、適用性のある手法にしていくためには一般的な状況（パラメータが空間的に連続的に分布している状況）において、その状況のあるアルゴリズムに従って二値に低減する手法が必要になる。そのアルゴリズムの開発は興味深い課題である。これとは逆に、大型コンピュータを使った有限要素法的な大規模解析も方向性としてあり得るが、その場合でも解の概略を事前に調べておくことや、数値計算の初期値の設定など、近似的方法の果たす役割は益々増えるものと考えられる。

6.2.2 遺伝子発現モデル

次に遺伝子発現モデルに関して展望を述べる。ゼブラフィッシュの体節形成時の遺伝子発現について Lewis が遅延微分方程式として定式化して以来、数理面からもさかんに研究されて来たが、全容の解明には至っておらず、関連するタンパク質種の特定についても不

確定の状態である。従って、モデル解析やその手法の整備とならんで、モデルそのものを改良していくことや、そのための実験の提案、あるいはより広く視点の提案を数理の立場から行っていく必要があるものと思える。ここでは温度依存性の視点と適応論的視点について述べる。

温度依存性の視点

モデルの物理化学的な側面を強化するものとして温度依存性に着目することを提案したい。これは広い意味で第5章で扱ったノイズに対する応答解析の一環とも言える。温度依存性は通常ノイズと別枠で議論されるが、確率過程の理論の発端となったブラウン運動がそうであるように、分子レベルでの揺らぎ現象は温度と密接に関連している。実際ブラウン運動をランジュバン方程式で記述する際のノイズの大きさが温度であると理解できる。このような温度持つ物理的特質から、多くの現象は厳密にあるいは近似的に次のアレニウスプロットに乗ることが知られている。

$$x = A \exp\left(-\frac{F}{kT}\right) \quad (6.1)$$

ここで x は何らかの観測量であり、 k は Boltzmann 定数、 T は絶対温度、 A は係数である。 F はこのプロットにおいては活性化エネルギーと呼ばれることが多いが、物理学的にその理論的根拠がはっきりしている場合もあれば、実験式として現象論的に扱われる場合もある。たとえば化学反応速度の場合には反応前後での Gibbs の自由エネルギーの差として理解される。他に半導体中の電子が結晶粒界を超える際に感じる電子ポテンシャル障壁などがある。皮質-視床モデルの解析で活用した自由エネルギーの概念は「遅延」「結合」「確率」に次ぐ第4のキーワードとなっているが、その概念はもともと熱・統計力学で確立されたものであり [89]、遺伝子発現の温度依存性解析においても当然キーとなると思われる。

適応論的視点

生物学的理解は物理化学的理解とは異なる側面があるように思える。それが適応論的視点である。この点に関して長谷川らは示唆に富む研究を報告している [100]。概日リズムをつかさどる分子振動の位相応答関数の形は一種の最適化問題から求めたものと良く一致するというものである。最適化は振動周期の揺らぎ（分散）が一定のもとで、外光への同期性が最大になるように行う。これとよく似た説明に、魚の形の研究がある [101]。この場合は一定の頑強さ（体の太さなど）のもとで泳ぎやすさを最大にするように最適化すると実際の魚の形と良く似た形が得られるというものである。

このような説明は構成要素から基本法則を使って全体を説明するという物理学の典型的な方向とは逆方向のように思える。しかし、数理面だけをみればそれは工学における最適設計として古くから研究されて来たものと類似しており [102]、また物理学の中にも似た概念がある。「自由エネルギー」がそうである [89]。上述したようにその起源は熱・統計力学にあり、その場合は「温度一定」などが拘束条件（環境）になる。「自由エネルギーの

最小化」が最適化に相当する。工学的な最適化問題においては、「自由エネルギー」だけでなく「温度」など、熱・統計力学に起源を持つ用語が使われることがあるが [103]、この数理的類似性に基づくものと思われる。

つまり、適応論的視点は生物学独特の発想に基づいてはいるが、それを数理的に扱う手法については工学や物理学の中に原形を見出すことができる。その原形を積極的に見出し、整備していくことは、手段として生物学に資するだけでなく、現象を広く俯瞰的にみるという環境学的な立場と呼応する。そのような立場から本研究をより深めて行きたいと考えている。

謝辞

本論文を作成するにあたり、指導教員の小谷潔准教授には研究テーマの設定からはじまり研究遂行の各段階でとても丁寧な御指導を賜った。ここに深く感謝の意を表す。神保泰彦教授には神経科学に関する御教授の他、学生生活に対する相談にも応じて頂いた。ここに深く感謝の意を表す。本学本研究科の佐々木健教授ならびに陳 准教授、情報理工学系研究科の眞溪歩准教授には本論文を御精読頂き有用な御指摘を頂いた。ここに深く感謝の意を表す。東京工業大学大学院情報理工学研究科の中尾裕也准教授には多くの御教示を頂いた。ここに深く感謝の意を表す。東京工業大学大学院総合理工学研究科の石松愛博士および本学理学系研究科博士課程の Craig Hamilton さんにはゼブラフィッシュの分節時計について御教授と有意義な議論を頂いた。ここに深く感謝する。人間環境支援学研究室博士課程2年の小川雄太郎君には位相同期の計算プログラムの雛型を作って頂いたり、セミナーを通じて有意義な議論を頂いた。ここに深く感謝の意を表す。同研究室博士課程1年の磯村拓哉君には有意義な議論を頂いた。ここに深く感謝の意を表す。精密工学科4年生の赤尾旭彦君には遺伝子発現のプログラム作成を手伝って頂いた。ここに深く感謝の意を表す。そのほか研究室の先輩および後輩の各氏には、中間発表などの際にアドバイス、励ましを頂いた。ここに深く感謝の意を表す。最後に亡き父母、山口敏夫と山口トシ子に深く感謝の意を表す。研究に疲れた時、母が私にかけてくれた励ましの言葉を思い出し、前進することができた。父は、会社を辞して大学院に入学したいという私の我儘に対し、二つ返事で承諾してくれ、支持してくれた。入学直後に脳梗塞で倒れ、その後2年の間寝たきりであったが、3年前に他界した。両親の霊前に本論文を捧げたい。

参考文献

- [1] Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Yasuhiko Jimbo, Hiroya Nakao, Kiyoshi Kotani “ Reduction theories elucidate the origins of complex biological rhythms generated by interacting delay-induced oscillations ” *PloS one*, 6(11),e26497 (2011)
- [2] 山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔「時間遅れを持つ皮質-視床モデルの実 Ginzburg-Landau 方程式への縮約」 *電気学会論文誌 C*, 132(10) pp.1563-1574 (2012)
- [3] 山口郁博, 小川雄太郎, 中尾裕也, 神保泰彦, 小谷潔「時間遅れを持つ皮質-視床モデルの線形解析」 *電気学会論文誌 C*, 132(11) pp.1787-1797 (2012)
- [4] Ikuhiro Yamaguchi, Yutaro Ogawa, Yasuhiko Jimbo, Hiroya Nakao, Kiyoshi Kotani “ Ginzburg-Landau Equations Reduced from Coupled Delay Differential Equations ” *Non-linear Theory and its Applications*, pp.915-918 (2012)
- [5] Gurney WSC, Blythe SP, Nisbet RM (1980) , Nicholson’s blowflies revisited, *Nature*, 287, pp.17
- [6] Suarez MJ, Schopf PS (1988), A delayed action oscillator for ENSO, *Journal of the Atmospheric Sciences*, 45(21), pp.3283
- [7] Battisti DS, Hirst AC (1989), Interannual variability in a tropical atmosphere-ocean model: Influence of the basic state, ocean geometry and nonlinearity, *Journal of the Atmospheric Sciences*, 46(12), pp.1687.
- [8] Soper JC (1978) ,The long swing in historical perspective: an interpretive study , *Arno Press New York*
- [9] Méndez V (1998), Epidemic models with an infected-infectious period, *Physical Review E*, 57(3), pp.3622.
- [10] Zhou X, Cui J (2010), Stability and Hopf bifurcation analysis of an eco-epidemiological model with delay, *Journal of the Franklin Institute*, 347(9), pp.1654.
- [11] Sipahi R, Niculescu SI, Abdallah CT, Michiels W, Gu K (2011), Stability and stabilization of systems with time delay, *Control Systems*, 31(1), pp.38.
- [12] Aranson I.S, Kramer L (2002), The world of the complex Ginzburg-Landau equation. *Reviews of Modern Physics* 74:99-143.

- [13] Lewis J (2003), Autoinhibition with transcriptional delay: a simple mechanism for the zebrafish somitogenesis oscillator, *Current Biology*, 13(16), pp.1398.
- [14] Schröter C, Ares S, Morelli LG, Isakova A, Korneel H, Daniele S, Martin G, Jülicher F, Maerkl SJ, Deplancke B, Oates AC (2012) Topology and dynamics of the Zebrafish segmentation clock core circuit. *PLoS biology* 10(7):e1001364.
- [15] Schröter C, Herrgen L, Cardona A, Brouhard GJ, Feldman B, Oates AC (2008), Dynamics of zebrafish somitogenesis, *Developmental Dynamics*, 237(3), pp.545
- [16] Harima Y, Kageyama R (2013), Oscillatory links of Fgf signaling and Hes7 in the segmentation clock, *Current opinion in genetics & development*, 23(4), pp.484.
- [17] Takashima Y, Ohtsuka T, González A, Miyachi H, Kageyama R (2011), Intronic delay is essential for oscillatory expression in the segmentation clock, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(8), pp.3300.
- [18] Harima Y, Takashima Y, Ueda Y, Ohtsuka T, Kageyama R (2012), Accelerating the Tempo of the Segmentation Clock by Reducing the Number of Introns in the *Hes7* Gene, *Cell reports*, 3, pp.1.
- [19] Gillespie DT (1977), Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions, *The journal of physical chemistry*, 81(25), pp.2340.
- [20] Erban R, Kevrekidis IG, Adalsteinsson D, Elston TC (2006), Gene regulatory networks: A coarse-grained, equation-free approach to multiscale computation, *The Journal of chemical physics*, 124, 084106.
- [21] Ay A, Knierer S, Sperlea A, Holland J, Özbudak E (2013), Short-lived Her proteins drive robust synchronized oscillations in the zebrafish segmentation clock, *Development*, 140(15), pp.3244.
- [22] Hänggi P (2002), Stochastic resonance in biology how noise can enhance detection of weak signals and help improve biological information processing, *ChemPhysChem*, 3(3), pp.285.
- [23] Solé RV, Manrubia SC, Benton M, Kauffman S, Bak P (1999), Criticality and scaling in evolutionary ecology, *Trends in ecology & evolution*, 14(4), pp.156.
- [24] Horikawa K, Ishimatsu K, Yoshimoto E, Kondo S, Takeda H (2006), Noise-resistant and synchronized oscillation of the segmentation clock, *Nature*, 441, 7094, pp.719
- [25] Keener J, Sneyd J (1998) *Mathematical Physiology* (Springer)
- [26] Mackey MC, Glass L (1977) Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science* 197:287-289.

- [27] Glass L, Mackey MC (1988) *From clock to chaos: the rhythms of life* (Princeton University Press).
- [28] Kiyono K, Struzik ZR, Aoyagi N, Togo F, Yamamoto Y (2005), Phase transition in a healthy human heart rate, *Physical review letters*, 95(5), 058101.
- [29] 武田常広 脳工学 コロナ社
- [30] Schomer DL. and da Silva FHL (Edit.): "Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields", Lippincott Williams & Wilkins(2010)
- [31] Liley DTL, Bojak I, Dafilis MP, van Veen L, Frascoli F and Foster BL, "Bifurcations and state changes in the human alpha rhythm: Theory and experiment", Chapter 6, Steyn-Ross DA and Steyn-Ross M (Edit.): "Modeling Phase transition in the brain", Springer(2010)
- [32] Nunez PL: "Wavelike properties of the alpha rhythm", *Biomedical Engineering*,6, 473(1974)
- [33] Srinivasan R, Nunez PL, Silberstein RB (1998), Spatial filtering and neocortical dynamics: estimates of EEG coherence, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(7), pp.814.
- [34] Llinás R and Jahnsen H: "Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro", *Nature*, 297, 406(1982).
- [35] Buzsaki G: "The thalamic clock: emergent network properties", *Neuroscience*, 41, 351(1991)
- [36] Deco G, Jirsa VK, Robinson PA, Breakspear M, Friston K (2008), The dynamic brain: from spiking neurons to neural masses and cortical fields, *PLoS computational biology*, 4(8), e1000092.
- [37] Griffith JS: "A field theory of neural nets: I: Derivation of field equations", *Bulletin of Mathematical Biology*, 25, 111(1963)
- [38] 甘利俊一 (1978) 神経回路網の数理 産業図書
- [39] Kim J, Roberts J, Robinson P (2009): Dynamics of epileptic seizures: Evolution, spreading, and suppression. *J. Theor. Biol.* 257-4:527-532.
- [40] Kim J, Robinson P (2007) Compact dynamical model of brain activity. *Phys.Rev. E* 75:031907.
- [41] Robinson PA, Rennie CJ, Rowe DJ (2002) Dynamics of large-scale brain activity in normal arousal states and epileptic seizures. *Phys. Rev. E* 65:041924.

- [42] Robinson PA, Rennie CJ, Rowe DL, O'Connor SC (2004) Estimation of multiscale neurophysiologic parameters by electroencephalographic means. *Human Brain Mapping* 23:53-72.
- [43] Robinson PA, Rennie CJ, Wright JJ: "Propagation and stability of waves of electrical activity in the cerebral cortex", *Physical Review E*, 56, 826(1997)
- [44] Robinson PA, Rennie CJ and Rowe DL, "Dynamics of large-scale brain activity in normal arousal states and epileptic seizures", *Physical Review E*, 65, 041924(2002)
- [45] Rennie CJ, Robinson PA. and Wright JJ: "Unified neurophysical model of EEG spectra and evoked potentials", *Biological Cybernetics*, 86,457(2002).
- [46] Robinson PA: "Neurophysical theory of coherence and correlations of electroencephalographic and electrocorticographic signals", *Journal of theoretical biology*, 222, 163(2003)
- [47] Victor JD, Drover JD, Conte MM, Schiff ND (2011), Mean-field modeling of thalamocortical dynamics and a model-driven approach to EEG analysis, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(3), pp.15631.
- [48] Liley DTJ, Bojak I (2005), *Journal of Clinical Neurophysiology*, 22, 5
- [49] Haken H (2008), *Brain Dynamics*
- [50] Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ (1993) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679-685.
- [51] Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB Jr, Lüders HO (2001) Deep brain stimulation in epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology* 18-6:514-532.
- [52] Benayoun M, Cowan JD, Van Drongelen W, Wallace E: Avalanches in a stochastic model of spiking neurons, *PLoS computational biology*, 6, e1000846(2010)
- [53] Beggs JM and Plenz D: Neuronal avalanches in neocortical circuits. *The Journal of Neuroscience*, 23, 11167(2003)
- [54] Prusseit J, Lehnertz K (2007), Stochastic qualifiers of epileptic brain dynamics, *Physical review letters*, 98(13), 138103.
- [55] Bahraminasab A, Ghasemi F, Stefanovska A, McClintock PVE, Friedrich R (2009), Physics of brain dynamics: Fokker-Planck analysis reveals changes in EEG δ - θ interactions in anaesthesia, *New journal of physics*, 11(10), 103051.
- [56] Scheffer M, Bascompte J, Brock WA, Brovkin V, Carpenter SR, Dakos V, Held H, Van Nes EH, Rietkerk M, Sugihara G (2009), Early-warning signals for critical transitions, *Nature*, 461(7260), pp.53.

- [57] Kotani K, Struzik ZR, Takamasu K, Stanley HE, Yamamoto Y (2005) Model for complex heart rate dynamics in health and diseases. *Phys. Rev. E* 72:041904.
- [58] Seidel H, Herzog H (1998) Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex. *Physica D* 115:145-160.
- [59] Sriram K, Gopinathan M.S (2004) A two variable delay model for the circadian rhythm of *Neurospora crassa*. *J. Theor. Biol.* 231:23-38.
- [60] Scheper T, Klinkenberg D, Pennartz C, Pelt J (1999) A mathematical model for the intracellular circadian rhythm generator. *The Journal of Neuroscience* 19(1):40-47.
- [61] Lema M. A., Golombek DA, Echave J (2000) Delay model of the circadian pacemaker. *J. Theor. Biol.* 204:565-573.
- [62] Takamatsu, A. et al. (2001) Spatiotemporal Symmetry in Rings of Coupled Biological Oscillators of *Physarum Plasmodial* Slime Mold, *Phys. Rev. Lett.* 87 078102
- [63] Haberman R (1987) *Mathematical Models* (Society for Industrial Mathematics)
- [64] Bear MF, Connors BW, Paradiso MA *Neuroscience*
- [65] Winfree A.T (1980) *The Geometry of Biological Time* (Springer, New York)
- [66] Kuramoto Y (1984), *Chemical oscillations, waves, and turbulence* (Springer, New York).
- [67] Pikovsky A, Rosenblum M, Kurths J (2001) *Synchronization: A universal concept in nonlinear science* (Cambridge University press, Cambridge).
- [68] Nakao H, Mikhailov A.S (2009) Diffusion-induced instability and chaos in random oscillator networks. *Phys. Rev. E* 79:036214.
- [69] Hoppensteadt FC, Izhikevich EM (1997), *Weakly Connected Neural Networks*
- [70] Kawamura Y, Nakao H, Arai K, Kori H, Kuramoto Y (2008), Collective phase sensitivity, *Physical review letters*, 101(2), 024101.
- [71] Yoshimura K, Arai K (2008), Phase reduction of stochastic limit cycle oscillators, *Physical review letters*, 101(15), 154101.
- [72] Goldobin DS, Teramae J, Nakao H, Ermentrout GB (2010), *Physical review letters*, 105(15), 154101.
- [73] Daido H, Nakanishi K (2004), Aging transition and universal scaling in oscillator networks, *Physical review letters*, 93(10), 104101.
- [74] Guckenheimer J, Holmes P (1983) *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields* (Springer-Verlag New York).

- [75] 藪野浩司 (2004) 工学のための非線形解析入門 サイエンス社
- [76] 龍野智哉 (2002) 流れと非エルミート性 *J. Plasma Fusion Res.* 78,9,930
- [77] Hale JK, Lunel SM.V (1993) *Introduction to functional differential equations* (Springer-Verlag NewYork).
- [78] 内藤敏機, 原惟行, 日野義之, 宮崎倫子 (2002) タイムラグを持つ微分方程式 牧野書店.
- [79] 申正善, 内藤敏機 (2007), 線形微分方程式序説.
- [80] ポントリャーギン (1968) 常微分方程式 共立出版.
- [81] Wischert W, Wunderlin A, Pelster A (1994) Delay-induced instabilities in nonlinear feedback systems. *Phys. Rev. E* 49:203-219.
- [82] Balachandran B, Kalmar-Nagy T, Gilsinn DE *Editors* (2009) *Delay Differential Equations*
- [83] Stone E, Campbell SA (2004) Stability and bifurcation analysis of a nonlinear DDE model for drilling. *J. Nonlinear Sci.* 14:27-57.
- [84] Shayer L.P, Campbell SA (2000) Stability, bifurcation, and multistability in a system of two coupled neurons with multiple time delays. *SIAM Journal on Applied Mathematics* 61:673-700.
- [85] Campbell SA, Ncube I, Wu J (2006) Multistability and stable asynchronous periodic oscillations in a multiple-delayed neural system. *Physica D* 214:101-119.
- [86] Campbell SA, Yuan Y, Bungay SD (2005) Equivariant Hopf bifurcation in a ring of identical cells with delayed coupling. *Nonlinearity* 18:2827-2846.
- [87] Ncube I, Campbell SA, Wu J (2002) Change in criticality of synchronous Hopf bifurcation in a multiple-delayed neural system. *Fields Institute Communications* 36:1-15.
- [88] Montbrio E, Pazo D, Schmidt J (2006) Time delay in the Kuramoto model with bimodal frequency distribution. *Physical Rev. E* 74, 056201
- [89] 碓井恒丸 (1990) 熱・統計力学
- [90] ランダウ, リフシッツ 統計物理学 岩波書店
- [91] 西森秀稔 (2005) 相転移・臨界現象の統計物理学 培風館
- [92] 沢田昭二 (1990) 物理数学 丸善
- [93] Arnold VI, 安藤韶一訳 (2003) 古典力学の数学的方法 岩波書店
- [94] 河合俊治 (2005) 特殊相対性理論の数学的基礎 裳華房
- [95] Neumann Jv, 井上他訳 (1957) 量子力学の数学的基礎 みすず書房

- [96] Landau LD, Lifshitz EM, 佐々木、好村訳 (1983) 量子力学 東京図書
- [97] Sakurai JJ (1967) *Advanced Quantum Mechanics*
- [98] Bogoliubov NN, Shirkov DV (1959), *Introduction to the theory of quantized fields*
- [99] Bishop CM (2006), *Pattern Recognition and Machine Learning*
- [100] Hasegawa Y, Arita M (2013), Enhanced entrainability of genetic oscillators by period mismatch, *Journal of The Royal Society Interface*, 10(81).
- [101] Kagenoto H, Yue DKP, Triantafyllou M (1997) , Optimization of a fish-like swimming body, *APS Division of Fluid Dynamics Meeting Abstracts*
- [102] G, Dupuy M, Lemonnier P (1975), History matching by use of optimal theory, *Old SPE Journal*, 15(1), pp.74.
- [103] Bishop CM, Nasrabadi NM (2006), Pattern recognition and machine learning, *springer New York*

付録A CMの線形安定領域

ここでは皮質-視床モデルである CM(Compact Model) の線形安定領域について述べる。モデル方程式中のパラメータは空間的に一様だと仮定する。また入力となるノイズは空間的ランダム、言いかえると空間的ホワイトノイズであると仮定する。従って、解自体は一般に空間的一様にはならない。その意味で空間的弱一様性の仮定と呼ぶことにする。特定の刺激を強く受けない安静時 EEG においてはこの仮定が妥当すると考える。

Compact Model では、安静時 EEG をノイズで駆動された線形安定な力学系として捉える。従ってパラメータがどの領域にあるときに線形安定であり、どこからその安定性が破れるか(分岐)は議論の前提となる。しかしそれ以上に重要なのは、線形安定な状態も実際には「パラメータ空間内で隣接する不安定境界の性質を反映している」という数学的観点である。

議論の前提として、既に述べた空間的弱一様性を仮定する。すると線形微分方程式の重要な性質として、解を時間的・空間的にフーリエ変換で分解して考えることが可能になる。今、時間角周波数 ω 、空間角周波数(波数)を \mathbf{k} としたとき、この固有成分の安定性は $\chi_e = \exp[i(\omega t - \mathbf{k} \cdot \mathbf{r})]$ を(2.17)の入力をゼロとした式に代入することで調べることができる。 ω は一般に複素数となるが後の都合から $i\omega = s$ と置くと次の結果が得られる。

$$t_e^2 s^2 + 2t_e s - (c_1 - k^2 r_e^2) - c_2 e^{-st_0} = 0 \quad (\text{A.1})$$

ここで $k = |\mathbf{k}|$ であり、 k は c_1 を実効的に小さくすることが分かる。このことを念頭に置いた上で、当面 $k = 0$ として考える。

式(2.17)が遅れ微分方程式であることを反映して、その特性方程式(A.1)は超越方程式となる。超越方程式は一般に解析的に解くことはできず、ここに遅れ微分方程式の難しさの一端がある。ただし解析的な方法と数値計算を組み合わせた半解析的な方法で解(固有値 s)を調べることができる。

図 A.1 はそうして求めた固有値の例である。パラメータは (a): $c_2 = -0.4$, $t_e = 10\text{msec}$, $t_0 = 80\text{msec}$, $c_1 = -0.5$ (青点)、 $c_1 = 0$ (赤点) (b): $c_2 = +0.1$, $t_e = 10\text{msec}$, $t_0 = 80\text{msec}$, $c_1 = -0.5$ (青点)、 $c_1 = 0$ (赤点) である。

固有値は一般に共役複素数の形で現れるが、遅れ微分方程式に関してはそれが無数現れる。線形安定性を規定するのはその中で実部のもっとも大きなものの符号で、負であれば線形安定、正であれば線形不安定となる。図 A.1 では (a),(b) ともに c_1 増大により $\text{Re}(s) > 0$ となる固有値が出現し線形安定性が破れることが分かる(赤点)。図 A.1(a) のように複素共役の対として分岐する固有値が出現する場合は振動の発生を意味しこのような分岐を Hopf

分岐と言う。図 A.1(b) では分岐する固有値は実軸上にあり、このような場合には振動ではなく平衡点のずれが生じる。ずれ方は非線形項に依存するが、Compact Model の場合、正負の二通りにずれ、双安定性が生じる。これを pitchfork 分岐と言う。

このような分岐は生理学的にはてんかん発作の発症や入眠による状態変化など、重要な相転移に対応すると考えられている [31]。そこで分岐がどのように生じるかを詳細に調べた。図 A.1 に示したような数値解析を行い線形安定領域、すなわち特性方程式の解 s すべてについて $Re(s) < 0$ となる範囲を求めた。図 A.2 は $t_e=10\text{msec}$, $t_0=80\text{msec}$ として線形安定領域を (c_1, c_2) 平面で表現したものである。各色の線は無数にある固有値のある一つがちょうどその線上で実部ゼロになることを表している。各色の違いはモードの違いを意味しており、基本的には固有角周波数(固有値虚部)の違いに対応している。

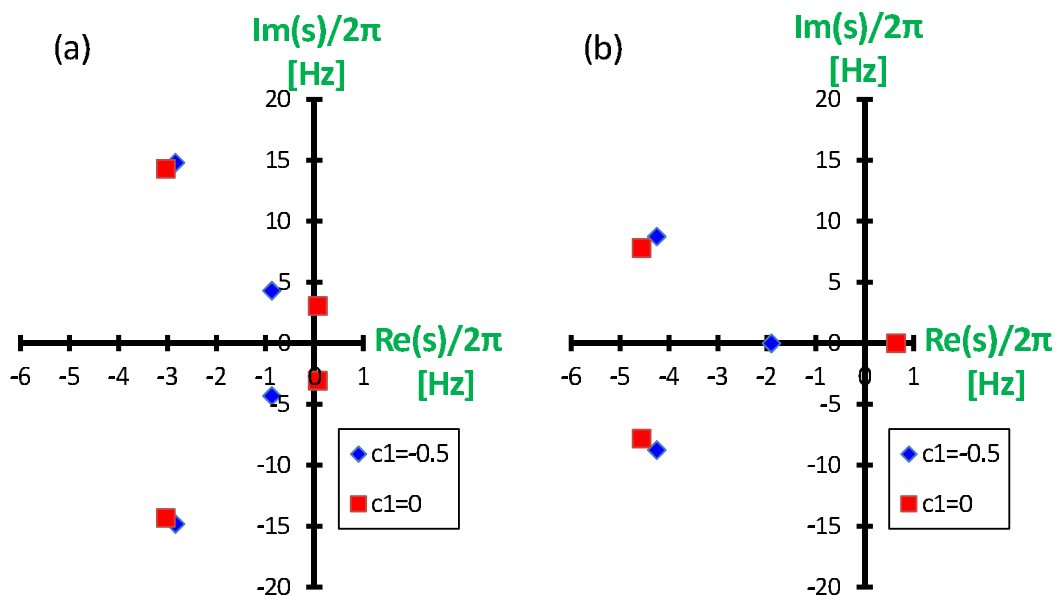


図 A.1: 複素平面における固有値. 青点は線形安定、赤点は線形不安定な場合. (a) では非零虚部をもつ最右固有値が線形安定性を破っている (Hopf 分岐). (b) では零虚部を持つ最右固有値が線形安定性を破っている (pitchfork 分岐). [3]

安静時に観測される細かい振動の脳波は、このモデルにおいては線形安定な領域でノイズ駆動される波と解釈されている。図 A.2 で c_1 を線形安定領域から右にたどっていき線形不安定状態に分岐する。そのうち、大きな振動が生じるものはてんかん発作の発症と解釈されている。式 (2.18), 式 (2.19) より分かるように c_1 が大きくなるのは興奮性シナプスの結合が実効的に強い (μ_{ee} が大) か抑制性シナプスの結合が実効的に小さい ($-\mu_{ei}$ が小) ときに対応する。これは一般に知られている知見と一致する [64]。

空間角周波数の大きさ k は c_1 を $c_1 - k^2 r_e^2$ のように実効的に小さくすることをはじめに注意した。空間的弱一様性の仮定の下では、解は様々な空間周波数成分の重ね合わせで表現されるので、各成分が図 A.2 上に分布すると考えると、空間的 DC 成分 ($k=0$) が右端に来る。そのため、線形安定状態から徐々に c_1 を増大させていき分岐点に達したとき、不安定化する振動は空間的に一様な振動(つまり空間的 DC 成分)である。ノイズ入力によって

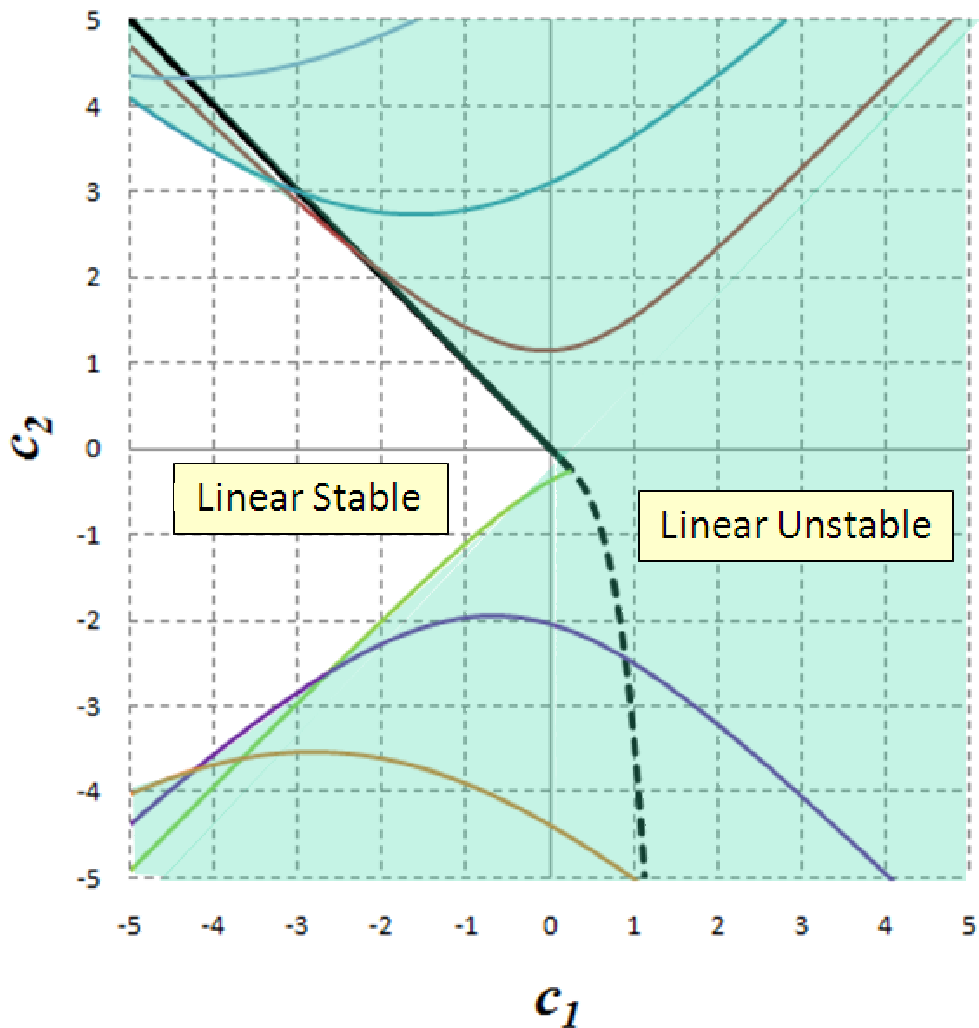


図 A.2: (c_1, c_2) 平面における線形安定領域 [3]

空間的高周波の振動も発生はするが、それらは減衰し、減衰のない空間的 DC 成分が支配的になる。線形安定な場合にはすべての空間周波数成分が減衰する点で分岐点直上と事情が異なるが、その場合でも空間的 DC 成分が最も遅い減衰であり、従ってそれが主要な成分となる。言い換えると、入力のノイズが空間的にホワイトであっても、解(出力)はちょうど空間的ローパスフィルタがかけられたような空間的相関を持つことになる。実効軸索長 r_e はそのような効果の強さを表していることが分かる。

固有値の実部と虚部に対して成り立つ関係

遅延微分方程式の固有値計算は解析的に解けずに数値計算に頼る部分が多いが、次に示す不等式は解の探索に有用である。

今、特性方程式の形を次のように仮定する。

$$(\tau_1\lambda + 1)(\tau_2\lambda + 1) = \alpha + \beta e^{-\lambda T} \quad (\text{A.2})$$

ここで $\tau_1 > 0, \tau_2 > 0, T > 0$ とする。Compact Model の場合は $\tau_1 = \tau_2 = t_e, \alpha = c_1, \beta = c_2$ とすれば良い。また Lewis Model の場合は $\tau_1 = 1/b, \tau_2 = 1/c, \alpha = 0, \beta = af'/bc$ とすれば良い。

$\lambda = \lambda_r + i\omega$ のように λ を実部と虚部に分解し (A.2) の右辺に代入すると、

$$\left| \frac{(\tau_1\lambda + 1)(\tau_2\lambda + 1) - \alpha}{\beta} \right| = e^{-\lambda_r T} \quad (\text{A.3})$$

が得られる。今 $\lambda_r \geq M \geq 0$ とすると、

$$\begin{aligned} e^{-MT} &\geq \left| \frac{(\tau_1\lambda + 1)(\tau_2\lambda + 1) - \alpha}{\beta} \right| \geq \left| \frac{\Im[(\tau_1\lambda + 1)(\tau_2\lambda + 1) - \alpha]}{\beta} \right| \\ &= \left| \frac{\omega[2\tau_1\tau_2\lambda_r + (\tau_1 + \tau_2)]}{\beta} \right| \geq \left| \frac{\omega(\tau_1 + \tau_2)}{\beta} \right| \end{aligned} \quad (\text{A.4})$$

これより

$$|\omega| \leq \frac{|\beta|}{\tau_1 + \tau_2} e^{-MT} \quad (\text{A.5})$$

従って線形不安定性（実部が正の固有値があるか否か）を調べるには、(A.5) で $M = 0$ として、 $|\omega| \leq |\beta|/(\tau_1 + \tau_2)$ の範囲で解を数値的に探索すれば良い。

付録B 脳波パワースペクトルの平均化に関して

脳波パワースペクトルを解析する際に、本論文第5章においては、先ず脳波測定値の電極間平均を先に算出し、その平均化脳波に対するパワースペクトル(以下「平均のパワー」)を算出した。これは平均化によりモデル中に含まれる相互作用項を消去する意図を持っていた。しかしながら、データ処理の実際として、各電極ごとにパワースペクトルを算出し、それらの平均をとる手法(以下「パワーの平均」)も行われている。本付録においては、第5章で解析している安静時脳波(閉眼/開眼)について「平均のパワー」と「パワーの平均」を比較し、さらにそれに対する理論的考察を行う。

実験

図B.1に「平均のパワー」と「パワーの平均」を示す。

「平均のパワー」は「パワー平均」に比べ0.3~0.5倍程度に小さくなっているが、ほぼ同様な事が分かる。すなわち縦軸をlogスケールにしたとき、ほぼ上下に平行移動の関係になっている。被験者3に関しては周波数の増大に対して差(比)が拡大する傾向がみられる。このことから、第5章で行ったパラメータ推定などの結果は、平均の仕方を変更しても(ノイズ強度に対するパラメータを除いて)差異は大きくないことが分かる。

理論(モデル式の導出)

図B.2にパワースペクトルの表式を導出するためのモデル図を示す。上付き添え字*i*は空間的な位置を表している。

錐体細胞への入力パルス密度 x^i と感覚器からの入力(ホワイトノイズ) ξ^i の関係を第5章と同じく次の式(線形化した Copact Model)で与える。結合行列 K の具体形は後に与える。

$$(t_e \frac{d}{dt} + 1)^2 x^i(t) = (1 + c_1)x^i(t) + c_2 x^i(t - t_0) + \sum_j K_j^i x^j(t) + \xi^i(t) \quad (\text{B.1})$$

これを時間的に Fourier 変換すると

$$(i\omega t_e + 1)^2 x^i(\omega) = (1 + c_1)x^i(\omega) + c_2 e^{-i\omega t_0} x^i(\omega) + \sum_j K_j^i x^j(\omega) + \xi^i(\omega) \quad (\text{B.2})$$

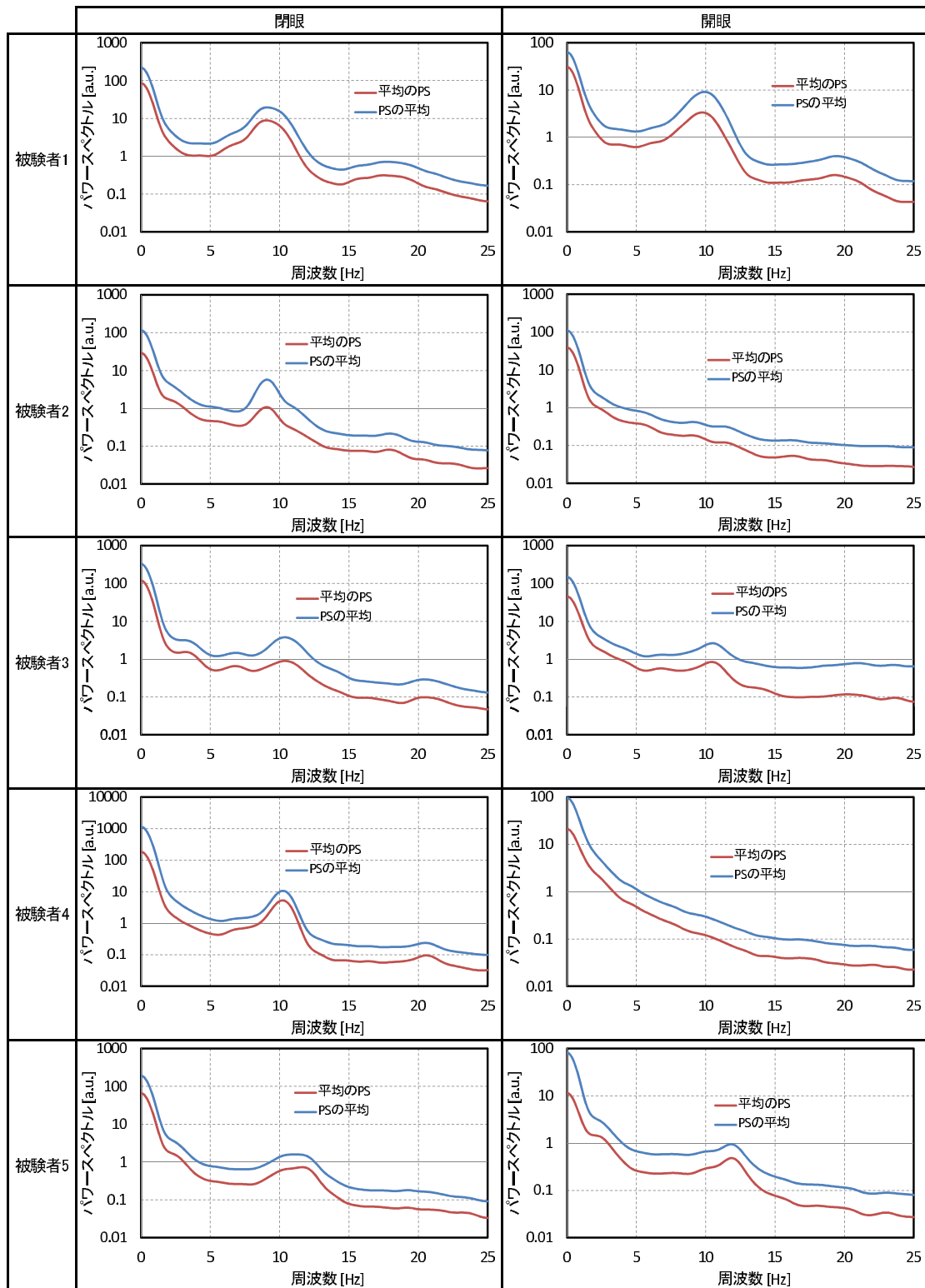


図 B.1: 「平均のパワー」と「パワーの平均」の実測

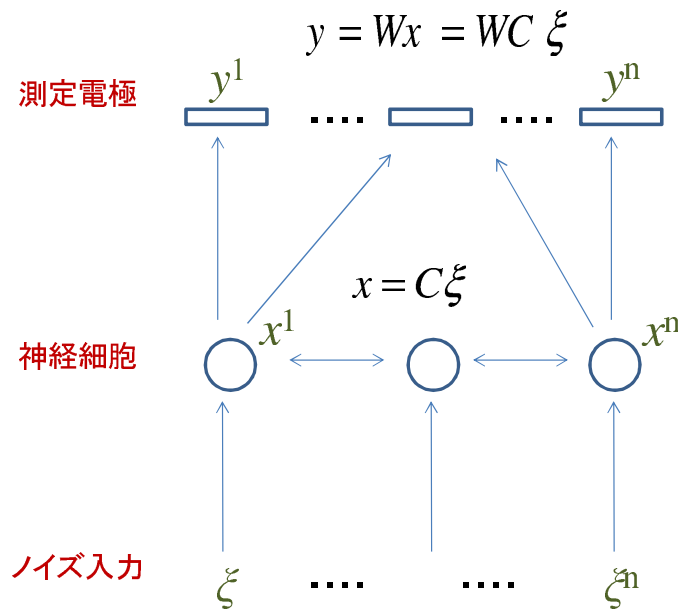


図 B.2: パワースペクトルを導出するためのモデル図

これを x について解いたものを行列を使って次のように表す (以下で $x(\omega)$ を単に x と書く)。

$$\mathbf{x} = C\xi \tag{B.3}$$

測定される脳波 y は x について空間的なローパスフィルターが掛けられたものになると考えられる。その作用に線形性を仮定する。すなわち、フィルターに対応する行列を W とし、

$$\mathbf{y} = W\mathbf{x} \tag{B.4}$$

とする。

$$D = WC \tag{B.5}$$

とおくと、

$$\mathbf{y} = D\xi \tag{B.6}$$

となる。

これを用いてパワースペクトルを求めていく。先ず各電極ごとのパワースペクトル P^i は

$$P^i \equiv |y^i|^2 = \sum_{j,k,l} D_j^i \overline{D_k^i} \xi_j \overline{\xi_k} = \sum_j |D_j^i|^2 \quad (\text{B.7})$$

ここで

$$\xi^i \overline{\xi^j} = \delta^{ij} \quad (\text{B.8})$$

を使った。従って「パワーの平均」(各電極ごとのパワースペクトルを電極間で平均したもの)は

$$\langle P \rangle \equiv \frac{1}{n} \sum_{i,j} |D_j^i|^2 \quad (\text{B.9})$$

となる。

次に「平均のパワー」(電極間平均脳波のパワースペクトル)を考える。

$$\langle y \rangle = \frac{1}{n} \sum_i y^i \quad (\text{B.10})$$

とすれば「平均のパワー」は

$$P_{\langle y \rangle} \equiv |\langle y \rangle|^2 = \left| \frac{1}{n} \sum_i y^i \right|^2 = \frac{1}{n^2} \sum_{i,j,k,l} D_j^i \overline{D_l^k} \xi_j \overline{\xi_l} = \frac{1}{n^2} \sum_{i,j,k} D_j^i \overline{D_j^k} \quad (\text{B.11})$$

となる。

理論 (数値計算結果)

以上導いた理論式を実測と比較するため、理論式に対して具体的に数値を与えて計算を行った。結果を図 B.3 に示す。

第 5 章と同様に、皮質領域を一辺が 60cm の正方領域とし、その中を 4×4 の正方格子で離散化し、周期的境界条件を課した。結合行列 K_j^i は離散ラプラシアンを与えるようにした。つまり、対角成分については $K_i^i = -4(r_e/d)^2$ であり、点 i と点 j が格子上で隣接しているとき $K_j^i = (r_e/d)^2$ とした。また、空間フィルター行列 W は標準偏差 r_0 の Gauss 型を仮定した。つまり、

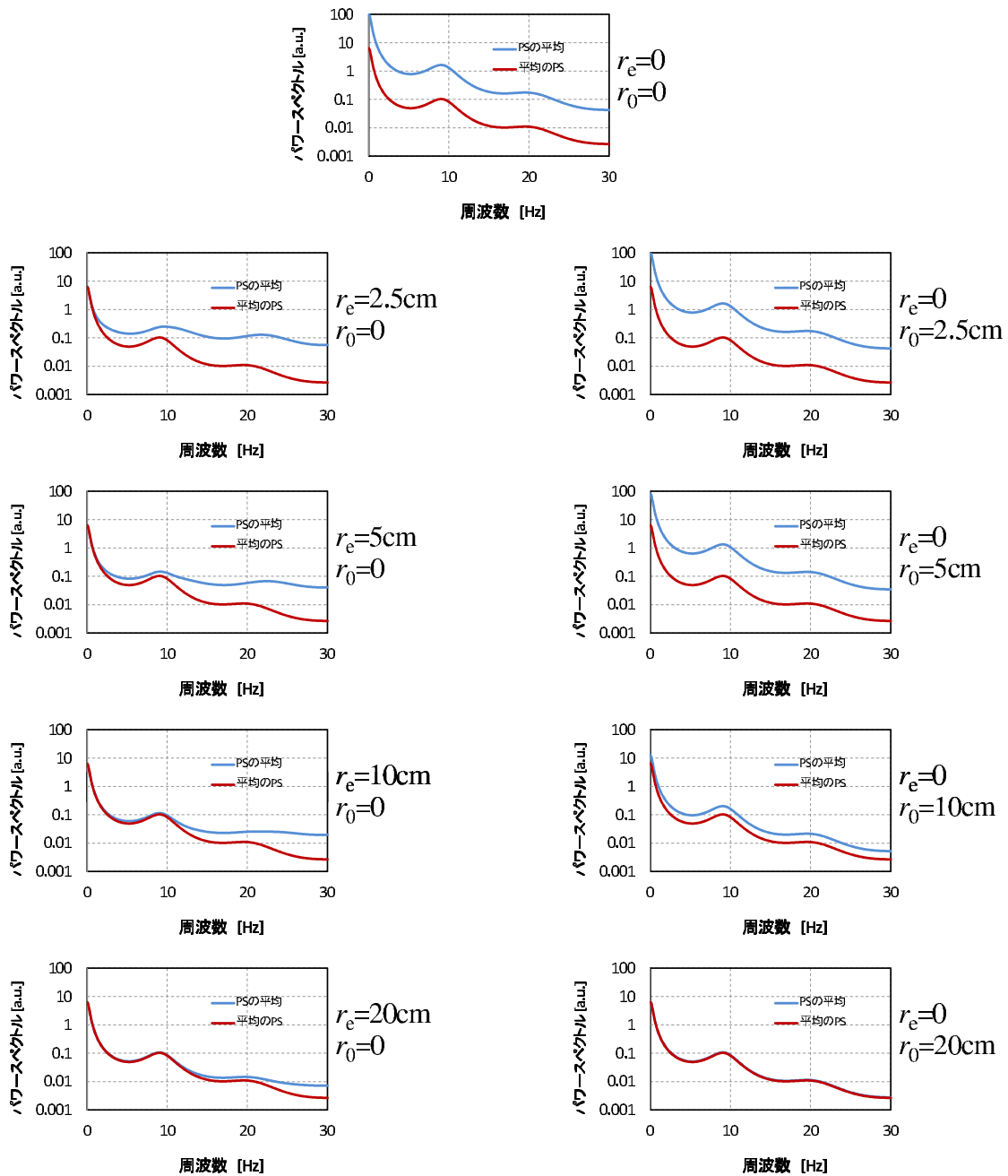


図 B.3: パワースペクトル計算結果. 左側は r_e を増大、右側は r_0 を増大させた結果.

$$W(i, j) = \frac{e^{-\Delta(i, j)^2/2r_0^2}}{\sum_{j=1}^n e^{-\Delta(i, j)^2/2r_0^2}} \quad (\text{B.12})$$

とした。ここで Δ は二格子点間の距離であるが、周期的境界条件を考慮した。つまり正方向格子をトーラス ($= S^1 \times S^1$) と見なし、点 i と点 j の相対的な位置関係を位相差 (θ_1, θ_2) で表し、

$$\Delta(i, j)^2 = \frac{L^2}{2\pi^2} [(1 - \cos \theta_1) + (1 - \cos \theta_2)] \quad (\text{B.13})$$

とした。この定義は点 i と点 j が近づく極限で通常の距離に一致する。 r_0 が 0 の極限では y は x と等しくなるが、 $r_0 > 0$ においては y は x を空間的にぼやかしたものになる。これは電気的活動のソースとしての錐体細胞と測定電極の間にある体積（頭蓋骨、脳脊髄液など）に関係していることから、「体積効果」と呼ばれる。

パラメータ値は安静時で典型的な $c_1 = -0.5$, $c_2 = 0.4$, $t_e = 10\text{msec}$, $t_0 = 80\text{msec}$ とし、空間的な分布は無いとした。

図 B.3 の結果を見ると、先ず「平均のパワー」は振動子の結合 r_e と体積効果による結合の強さ r_0 のいずれにも依存していないことが確認できる。言い換えると、「平均のパワー」においては r_e や r_0 の効果は完全にキャンセルされている。このキャンセル効果を期待して第 5 においては「平均のパワー」を採用した（ただし、キャンセルが完全に成立するのは、パラメータ値の空間的一様性や周期境界条件などの理想化が成り立つ場合であり、今後のさらなる検証が必要）。

次に、「パワーの平均」について見ると、 r_e の増大と r_0 の増大で特徴的な違いがある。 r_e の増大と r_0 の増大のいずれにおいても「パワー平均」は「平均のパワー」と近づいて行くが、 r_0 を増大させた場合には周波数によらず一様に近づくのに対して、 r_e を増大させた場合には低周波側から一致していくことが分かる。

安静時脳波の実測（図 B.1）においては「平均のパワー」と「パワー平均」がほぼ「平行」になっている。従って、実効軸索長 r_e の効果は顕在化していないものと考えられる。およそ r_e は数 cm 以下であると見積もられる。一方、「平均のパワー」と「パワー平均」の比が 1/2 程度であることから、 r_0 は 10cm 程度と見積もられる。これは別な方法で見積もられた結果と良く一致している [33]。

各電極ごとの Fitting

脳波の電極間平均をとることは r_e による結合効果を消去することを意図していたが、安静時脳波においては r_e 効果はそもそも大きくないことが前項より推定される。この推定

が正しければ、Fitting においてこの項をはじめから無視する近似が妥当する。そこで電極間平均をとらず、各電極ごとの Fitting(パラメータ推定)を実施した。モデルは階数低減 Compact Model を用いた。最も興味を持たれる遅延時間 t_0 の結果を図 B.4 に示す。横軸は電極を表しており、図中に記号(国際 10-20 規格)を付した。Me は電極間電位を先に平均化したのちパワースペクトルを求め Fitting し求めたもの、Mp は各電極のパワースペクトルを平均したものに Fitting をし求めたものを表す。前部側(Fp1,Fp2,F3,F4,Fz など F で始まるもの)で遅延時間が大きく、後部側(O1,O2,T3,T4,T5,T6,P3,P4,Pz など)で小さい傾向がみられる。特に被験者 2 で顕著である。皮質-視床ループの解剖学的な長さの場所依存性と対応している可能性が考えられる。

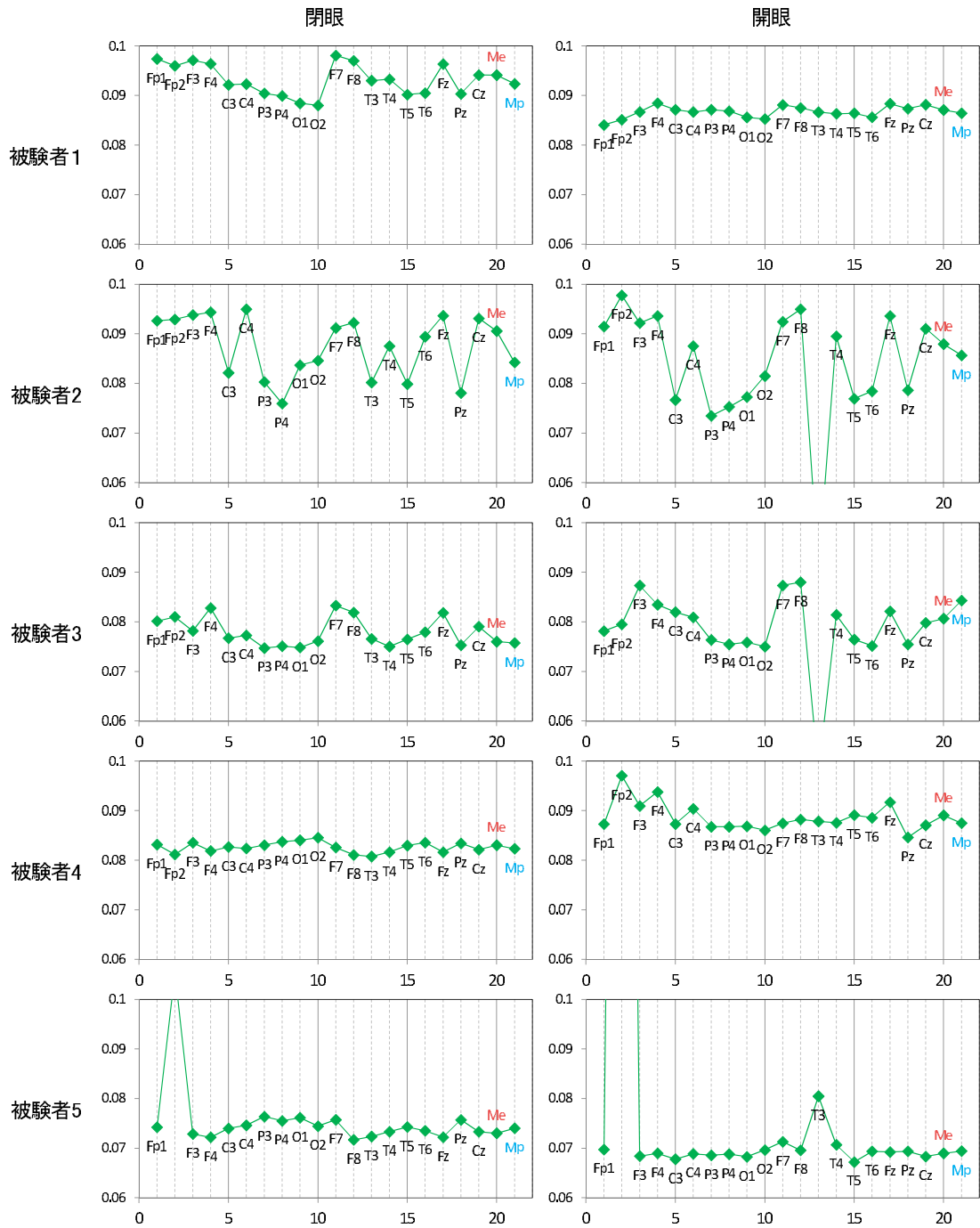


図 B.4: 各電極ごとの遅延時間 t_0 の推定値 [sec]

付録C 遺伝子発現モデルのパラメータ値と ダイナミクス低減の妥当性

本論文中において、遺伝子発現モデルのダイナミクス低減手法として変数・階数低減の方法、および準平衡近似の方法を提示し、これらがパラメータのある極限においてオリジナルモデルに一致することを確認した。実際のパラメータ値がこれらの近似を許容する範囲にあるか否かについては別途実験的研究が必要となるが、最近になってAyらは包括的なモデル（本論文で提示したFFMとほぼ同等）とともにそのパラメータ値を示している[21]。Fittingを中心にパラメータを求めているが、それだけでなく別な観測事実なども考慮されている点で現段階ではもっとも信憑性の高い値と考えられる。そこで本付録では、彼らの提示したモデルおよびパラメータ値に基づいて「変数・階数低減」と「準平衡近似」の妥当性を調べる。

Ayらのモデルとそのパラメータ

Ayらのモデルを示す。

$$\begin{aligned}
\frac{dH_1(t)}{dt} &= \alpha_1 m_1(t - \tau_{1h}) - c_1 H_1 + D_1(\mathbf{H}) \\
\frac{dH_6(t)}{dt} &= \alpha_6 m_6(t - \tau_{6h}) - c_6 H_6 + D_6(\mathbf{H}) \\
\frac{dH_7(t)}{dt} &= \alpha_7 m_7(t - \tau_{7h}) - c_7 H_7 + D_7(\mathbf{H}) \\
\frac{dH_d(t)}{dt} &= \alpha_d m_d(t - \tau_{dh}) - c_d H_d \\
\frac{dm_1(t)}{dt} &= f_1(\mathbf{H}(t - \tau_{1m})) - d_1 m_1 \\
\frac{dm_6(t)}{dt} &= f_6(\mathbf{H}(t - \tau_{6m})) - d_6 m_6 \\
\frac{dm_7(t)}{dt} &= f_7(\mathbf{H}(t - \tau_{7m})) - d_7 m_7 \\
\frac{dm_d(t)}{dt} &= f_d(\mathbf{H}(t - \tau_{dm})) - d_d m_d \\
\frac{dH_{11}(t)}{dt} &= a_{11} H_1(t)^2 - b_{11} H_{11}(t) - c_{11} H_{11}(t) \\
\frac{dH_{16}(t)}{dt} &= a_{16} H_1(t) H_6(t) - b_{16} H_{16}(t) - c_{16} H_{16}(t) \\
\frac{dH_{17}(t)}{dt} &= a_{17} H_1(t) H_7(t) - b_{17} H_{17}(t) - c_{17} H_{17}(t) \\
\frac{dH_{66}(t)}{dt} &= a_{66} H_6(t)^2 - b_{66} H_{66}(t) - c_{66} H_{66}(t) \\
\frac{dH_{76}(t)}{dt} &= a_{76} H_7(t) H_6(t) - b_{76} H_{76}(t) - c_{76} H_{76}(t) \\
\frac{dH_{77}(t)}{dt} &= a_{77} H_7(t)^2 - b_{77} H_{77}(t) - c_{77} H_{77}(t)
\end{aligned} \tag{C.1}$$

ここで

$$D_1(\mathbf{H}) = -2a_{11} H_1(t)^2 + 2b_{11} H_{11}(t) - a_{16} H_1(t) H_6(t) + b_{16} H_{16}(t) - a_{17} H_1(t) H_7(t) + b_{17} H_{17}(t)$$

$$D_6(\mathbf{H}) = -2a_{66} H_6(t)^2 + 2b_{66} H_{66}(t) - a_{16} H_1(t) H_6(t) + b_{16} H_{16}(t) - a_{76} H_6(t) H_7(t) + b_{76} H_{76}(t)$$

$$D_7(\mathbf{H}) = -2a_{77} H_7(t)^2 + 2b_{77} H_{77}(t) - a_{76} H_7(t) H_6(t) + b_{76} H_{76}(t) - a_{17} H_1(t) H_7(t) + b_{17} H_{17}(t)$$

$$f_1(\mathbf{H}(t - \tau_{1m})) = \gamma_1 \frac{1 + \frac{H_d(t - \tau_{1m})}{X_d}}{1 + \frac{H_d(t - \tau_{1m})}{X_d} + \left(\frac{H_{11}(t - \tau_{1m})}{x_{11}}\right)^2 + \left(\frac{H_{76}(t - \tau_{1m})}{x_{76}}\right)^2}$$

$$f_6(\mathbf{H}(t - \tau_{6m})) = \gamma_6 \tag{C.2}$$

$$f_7(\mathbf{H}(t - \tau_{7m})) = \gamma_7 \frac{1 + \frac{H_d(t - \tau_{7m})}{X_d}}{1 + \frac{H_d(t - \tau_{7m})}{X_d} + \left(\frac{H_{11}(t - \tau_{7m})}{x_{11}}\right)^2 + \left(\frac{H_{76}(t - \tau_{7m})}{x_{76}}\right)^2}$$

$$f_d(\mathbf{H}(t - \tau_{dm})) = \gamma_d \frac{1}{1 + \left(\frac{H_{11}(t - \tau_{7m})}{x_{11}}\right)^2 + \left(\frac{H_{76}(t - \tau_{7m})}{x_{76}}\right)^2}$$

変数やパラメータの意味は本論文中の FFM とほぼ同等であり、対応するものについて

は同じ記号を用いた。her1, her6, her7 の他に DeltaC と呼ばれるタンパク質の発現を組み込んでおり、その識別子を d とした。つまり H_d は DeltaC タンパク質、 m_d はそれに対応する mRNA を表す。DeltaC は Notch 受容体を介して（自細胞ではなく）隣接細胞に信号伝達する。従って同期に重要な役割を果たしているが、細胞単体が示す自律的振動への寄与は小さいことが知られている [24]。ここでは自律振動に着目するため、DeltaC を落として議論することも可能であるが、近似的に扱うことにする。すなわち、各細胞は既に同期しており、細胞内で発現し隣接細胞に与える DeltaC と隣接細胞から受け取る DeltaC はちょうど等しくなっているものとする。

このモデルに対して第 3 章で提示した近似法を用いた計算結果を近似なしの結果とともに図 C.1 に示す。図の上に用いたパラメータ値 [21] を示す。一変数・一階微分化を施したものは近似なしに比べて若干振幅が増大しているが、全体として近似が良く妥当していることが分かる。また、準平衡近似においては近似無しと差異が見られない。結果として両方の近似を施したものも良い近似になっている。このことからこれらの近似法が実際のパラメータ領域で有効なことが確かめられた。一変数・一階微分化を行うと変数が、また準平衡近似を行うとパラメータがほぼ半減できるので、これらの近似を活用することでシュミレーション効率が大きく向上する。特に逆シュミレーション（パラメータ推定）は変数やパラメータの数が増えると著しく困難になることが知られており（「次元の呪い」curse of dimensionality[99]）これらの近似法の活用が期待される。

単量体の転写・翻訳、劣化

	her1	her6	her7	DeltaC
タンパク質生成率 α	49.9	34.3	28.6	37.8
mRNA生成率 γ	48.3	36.4	39.7	60.6
タンパク質劣化率 c [1/min]	0.350	0.148	0.250	0.324
mRNA劣化率 d [1/min]	0.323	0.146	0.382	0.352
mRNA遅延 τ_m [min]	10.0	0.00	10.5	7.74
タンパク質遅延 τ_h [min]	1.54	0.886	0.540	13.27

転写抑制閾値

転写抑制閾値 X_{H1}	587
転写抑制閾値 X_{H6}	770
転写抑制閾値 X_d	490

二量体劣化率 c [1/min]

	her1	her6	her7	DeltaC
her1	0.391	0.298	0.320	
her6		0.268	0.352	
her7			0.352	
DeltaC				

単量体の二量体化率 a [1/min]

	her1	her6	her7	DeltaC
her1	0.018	0.027	0.001	
her6		0.015	0.022	
her7			0.020	
DeltaC				

二量体の単量体化率 a [1/min]

	her1	her6	her7	DeltaC
her1	0.221	0.092	0.258	
her6		0.251	0.189	
her7			0.161	
DeltaC				

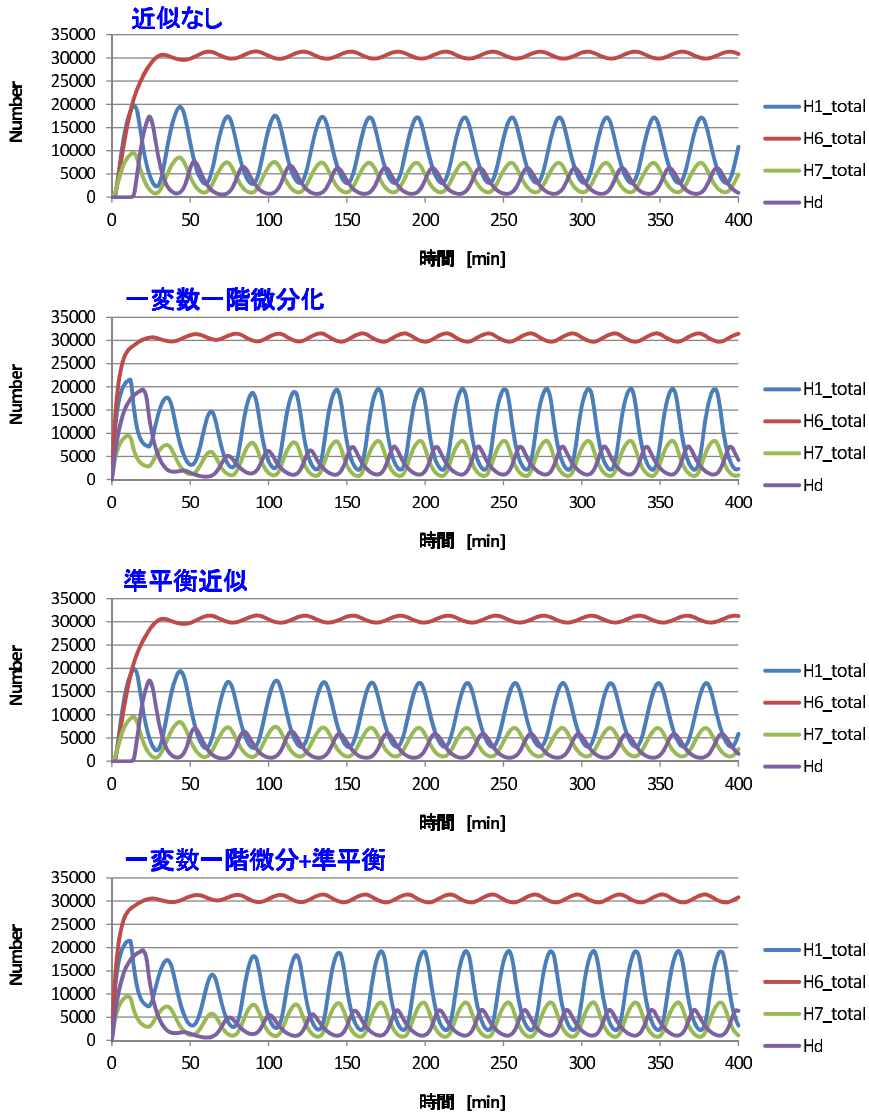


図 C.1: Ay らの Model に各近似を施した結果の比較