

生化学反応系を応用したオン・オフシステムの開発

Development of biochemical switching devices

代表研究者 九州工業大学情報工学部助教授 岡本正宏
Assoc. Prof., Fac. of Computer Sci. & Systems Engineering,
Kyushu Institute of Technology
Masahiro OKAMOTO

There are many examples of enzymes that share substrates or cofactors in a cyclic manner. Techniques have been developed that use cyclic enzyme systems to assay quantitatively small amounts of biochemical substances (cofactor, substrate), however, only a few studies of the control of these systems have been published. The author previously showed with computer simulations cyclic enzyme systems (Fig. 1) have the reliability of ON-OFF types of operation (threshold-logic function or McCulloch-Pitts' neuron equation) capable of storing short-memory, and the applicability for a switching circuit in a biocomputer. My great concerns are; How we interconnect basic switching elements (cyclic enzyme system, Fig. 1) each other to build large network (artificial neural networks)? What kind of informational processing will be feasible in such a large network system? As a first step to a network study, I wish to focus attention on series excitatory interaction among several switches and to investigate the dynamic response of the integrated switching system to external stimuli in comparison with neuro-physiological results. By building the integrated biochemical switching system being composed of the basic switching element (Fig. 1), I could show one of the well-known neuro-physiological phenomena named as "selective elimination of synapses" generally produced as a result of low-frequency train of electrical stimuli to the synapses.

研究目的

脳や代謝系は多くの制御素子によって高度に制御されている生化学反応系と考えられる。しかし、現在のところ、それらの素子の構造と機能との関係には不明な点が多い。これらの中に工学的な素子と比較して、特異な制御特性を持つものがあれば、その構造を模倣することにより新規な工学的素子をデザインすることが可能である。筆者らは、スイッチ機能（オン・オフ機能）を有する生化学反応系をコンピュータシミュレーションの手法を用いて代謝系より検索してきた。その結果、代謝系に数多く存在する酵素共役反応系が基質濃度の変化に対応してオン・オフ的応答を示すスイッチ回路であることを明らかにした。さらに、シミュレーションの結果より、この反応系の持つオン・オフ機能は神経系の一つのニューロン

細胞の電気的応答と酷似しており、しきい値論理機能（興奮性の入力量と抑制性的入力量が一定のしきい値をこえた時にのみ応答が現れる）と同一であることも明らかにした。本反応系は過去の入力履歴を記憶する性質も有しており、新機能制御素子としての応用が期待される。この入力履歴記憶のメカニズムはヘブの学習法則（教師なし学習）に類似していることも現在まで明らかになっている。本研究は、この反応系を模倣した工学的素子を開発する前段階として、本反応素子をコネクションさせた人工神経回路網モデルを構築し、生理学的現象の一つとして実験で明らかになっている“選択的シナプス削除 (selective elimination of synapses)”がモデル系で実現できるか検討し、モデルの有効性を明らかにすることを目的とする。また、本反応素子をコネクションするこ

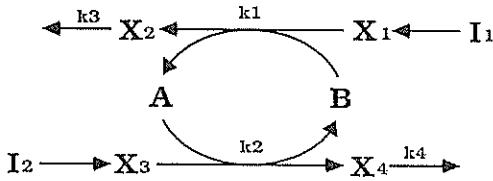


Fig. 1. A cyclic enzyme system: I_1, I_2 , input (substrate precursor pool); X_1, X_3 , substrate; X_2, X_4 , product; A, B , interconvertible coupling cofactor; k_i , rate constant.

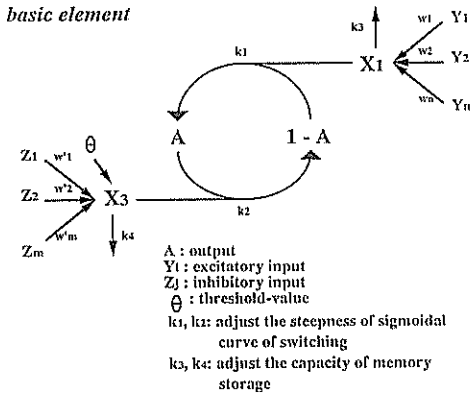


Fig. 2. Schematic circuit model of artificial neuron based on biochemical reactions (Fig. 1). The X_i represents the reactant and the A shows the output of the circuit. The k_i is the rate constant of the corresponding steps. The Y_i and Z_j are excitatory input signals and inhibitory input signals, respectively. The w_i and w'_i show the arbitrary coefficients. The θ is a threshold-value. The capacity of memory storage of X_1 or X_3 is adjustable by the values of k_3 and k_4 .

とでどのような情報処理が可能なのかについても検討する。これらの知見は、将来、神経回路網解析用シミュレータ（ニューロシミュレータ）を構築する上での基礎データになりうるものと期待される。

研究経過

1) 基本スイッチ素子の設定

酵素共役反応系モデル (Fig. 1) を一般化した、基本スイッチ素子 (Fig. 2) を設定した。Fig. 2 において、 A はこの素子の出力であり、 Y_i, Z_j, θ はそれぞれ、興奮性入力、抑制性入力、しきい値を

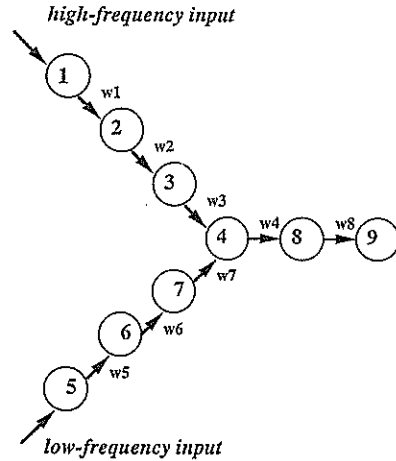


Fig. 3. Branched series excitatory scheme. Each element is assumed to be composed of basic reaction scheme (Fig. 2).

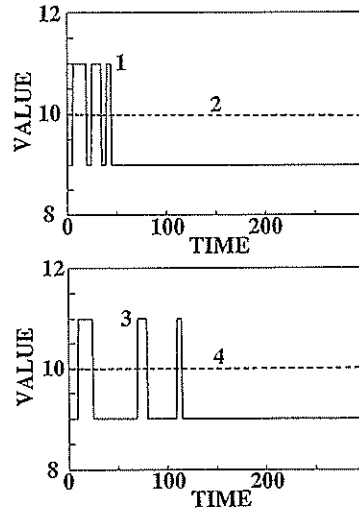


Fig. 4. External stimuli introduced to the 1st and the 5th elements in Fig. 3. 1, excitatory stimuli introduced to the 1st element; 2, threshold-value of the 1st element; 3, excitatory stimuli introduced to the 5th element; 4, threshold-value of the 5th element.

表す。 w, w', k は任意係数であり、 k_1 および k_2 はスイッチのシグモイド曲線の勾配を、 k_3 および k_4 は入力履歴を記憶する容量（キャパシタ）を調整するパラメータである。

2) 基本スイッチ素子のコネクションおよび人工神経回路網の構築

もし、基本素子 1 の出力が基本素子 2 に対し興

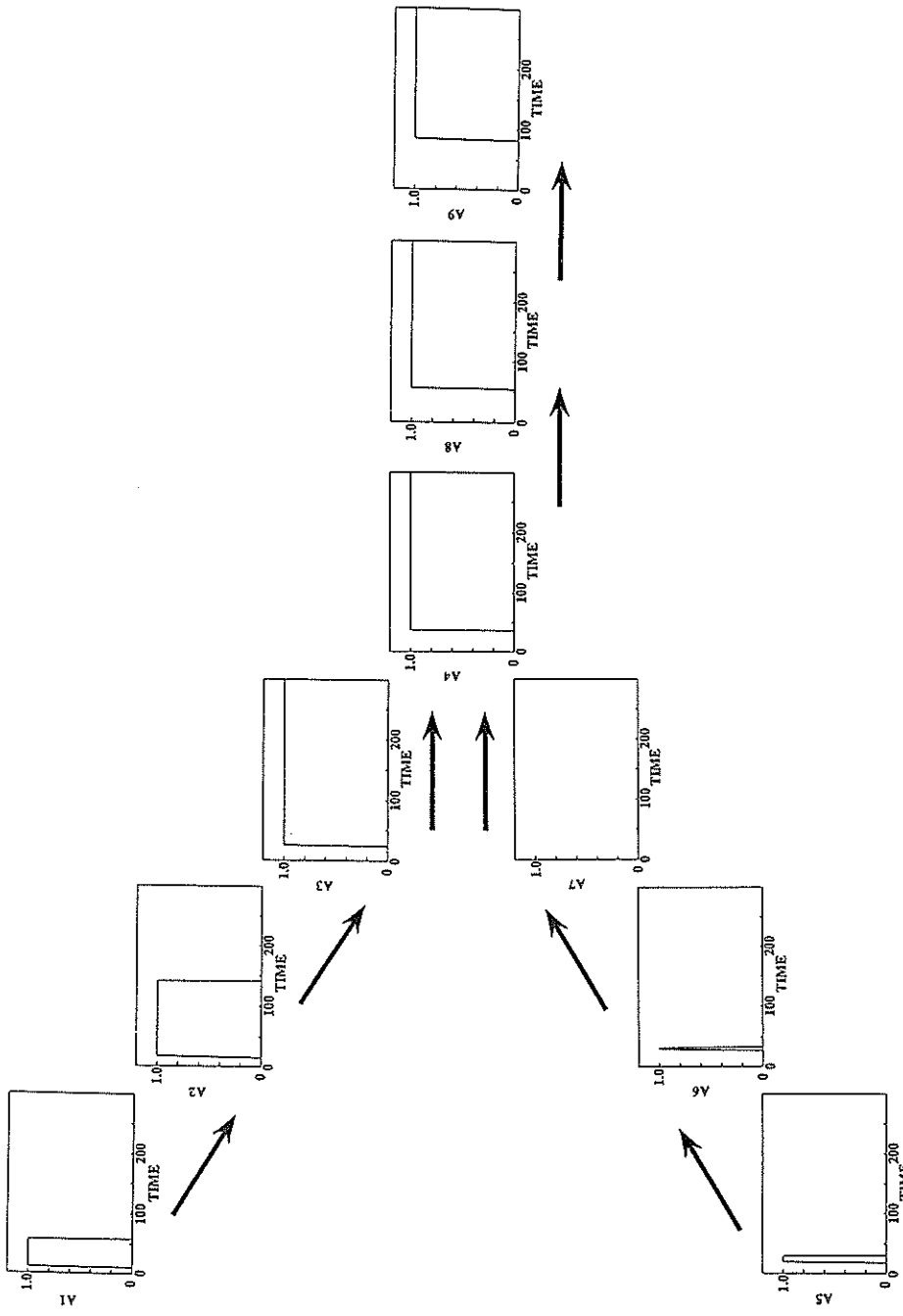


Fig. 5. Dynamic response of output $A_i(t)$ in the scheme of Fig. 3 against external stimuli shown in Fig. 4.

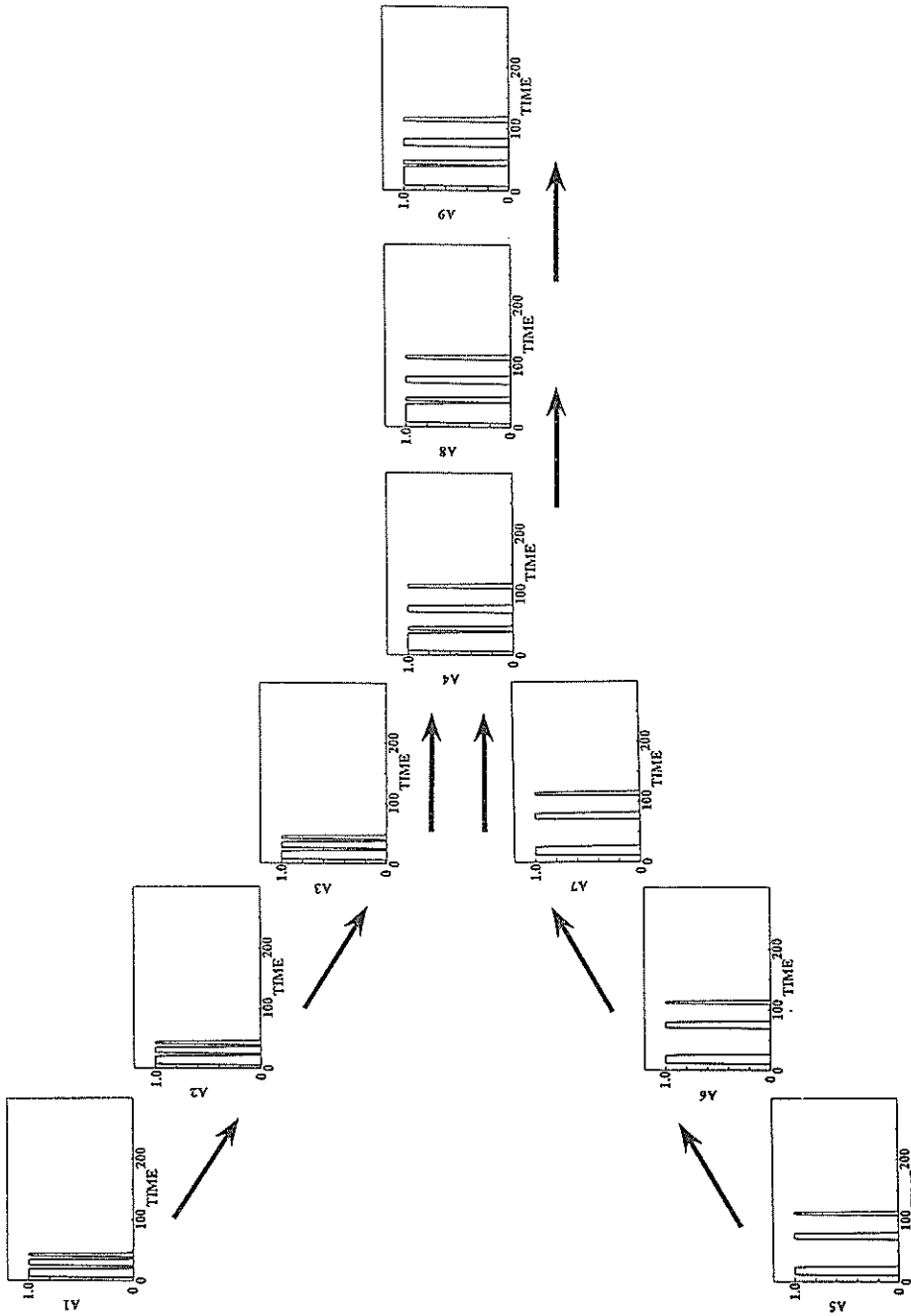


Fig. 6. Dynamic response of output $A_i(t)$ in the scheme of Fig. 3 where each element is assumed to be composed of simple threshold-logic device without the capacity of memory storage. The external stimuli introduced to the 1st and the 5th elements are shown in Fig. 4.

奮的に働くならば、基本素子1の出力 (A_1 とする)を基本素子2の Y_1 としてコネクションする。反対に、抑制的に働くならば、 A_1 を基本素子2の Z_1 としてコネクションする。このようなコネクション法を用いて回路網が構築できる。

3) 選択的シナプス削除 (selective elimination of synapses) の現象把握

ネコの視覚系の発生期におけるシナプス競合とその後のシナプス結合の固定化については、“redundant synapses are made and selected later.”という synaptic competition theory がある。これによると、活発に利用されているシナプスは生き残り、ほとんど使用されていないシナプス取り除かれるという。さらに、異なる入力間に刺激のアンバランスがあると、優勢なものが使われ、劣勢なものは抑制がかかって最終的には削除される。

4) 3)の生理的現象を説明する人工神経回路網の構築およびシミュレーション

後述

5) 人工神経回路網の各ニューロンの時間的発火パターンを画像化するためのプログラム開発

UNIX ワークステーション上で走るグラフィックライブラリーを用いて4)の過渡現象を画像化するプログラムを開発する。

研究成果

Fig. 2を基本要素とし、それを9つ excitatory にコネクションした人工神経回路網を Fig. 3 のように構築した。各○印がニューロンを表している。全ての要素を resting させ、基本要素1と5に Fig. 4 で示す興奮性刺激を導入し、各要素に時間的に刺激がどのように広がっていくかを調べた。なお、Fig. 4において、1が基本要素1に導入される興奮性刺激パターン、2が基本要素1のしきい値、3が基本要素5に導入される興奮性刺激パターン、4が基本要素5のしきい値である。つまり、基本要素1には高頻度の興奮性刺激が、基本要素5には低頻度の興奮性刺激が導入されることになる。“selective elimination of synapses”説から推察すると、基本要素1に導入さ

れた刺激が優先的に伝わり広がっていくはずである。そして、基本要素5からの刺激には抑制がかかり最終的に削除される。コンピュータシミュレーションの結果を Fig. 5 に示す。予想どおり、高頻度の刺激が優先的に伝わり、増幅されているが、低頻度の刺激は抑制がかかり、基本要素7でほとんど削除されている。Fig. 6の結果は、各基本要素の構造を Fig. 2 ではなく、McCulloch-Pitts 型にした場合である。刺激頻度による選択的シナプス削除の現象が見られない。このように、現在広く用いられている McCulloch-Pitts 型のニューロンで神経回路網を想定しても神経生理的現象を説明することは不可能であり、入力履歴を記憶する機構を有したしきい値論理素子 (Fig. 2) の重要性が示唆された。

また、研究経過の5)のプログラム開発をスーパーグラフィックワークステーション TITAN 上で走るグラフィックライブラリ Doré を使用して行った。

今後の課題と発展

- (1) 基本要素 (Fig. 2) と等価の動作をする電子回路設計 (Fig. 2 のハード化) 電子回路シミュレータ PSpice を使って現在設計中である。
- (2) 線虫、アメフラシ、ナメクジなどの神経回路網の一部をこの素子回路網でモデル化し、ニューロシミュレータを設計する。
- (3) Hebbian rule を備えた神経回路網でどのような情報処理が可能なのか検討する。

発表論文

- 1) 酵素スイッチ回路の設計開発。日本農芸化学会 1990 年度大会シンポジウム S-4-6.
- 2) Development of Biochemical Threshold-Logic Device Capable of Storing Short-Memory. Ann. Int. Conf. of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vol. 12, No. 4, pp. 1770~1771 (1990).
- 3) Biochemical Threshold-Logic Device Capable of Storing Short Memory: Mathematical Model and Network Study. 3rd. Symp. on Bioelectronic and Molecular Electronic Devices, pp. 71~72 (1990).