

位相応答曲線の統計的推定

太田 桂輔[†] 青西 亨[†]

[†] 東京工業大学大学院総合理工学研究科

〒 226-8502 神奈川県横浜市緑区長津田町 4259

E-mail: †keisuke@acs.dis.titech.ac.jp, ††aonishi@dis.titech.ac.jp

あらまし 位相応答曲線 (PRC) は振動系のインパルス応答を表し、小さい外乱によって生じる非平衡ダイナミクスの本質を捕らえている。単一神経細胞のダイナミクスとそれらから構成されるネットワークダイナミクスとの隔たりを埋めるためには、位相応答曲線の測定が重要であるが、位相応答曲線の推定方法は未だ確立されていない。本稿では、摂動応答実験によって測定されたノイズを帯びたデータから位相応答曲線をベイズ統計の枠組みで推定する手法を提案する。まず摂動応答実験における観測過程を記述する確率過程を解析した。その結果、位相応答曲線の劣化過程の確率分布を導くことができた。続いて、位相応答曲線の事前分布を導入することによって事前確率最大化 (MAP) 推定アルゴリズムを用いて位相応答曲線を推定した。

キーワード 位相応答曲線, 線形応答理論, フォッカープランク方程式, ベイズ統計, MAP 推定

Statical Estimation of Phase Response Curve

Keisuke OTA[†] and Toru AONISHI[†]

[†] Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology
,4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, 226-8503, Japan
E-mail: †keisuke@acs.dis.titech.ac.jp, ††aonishi@dis.titech.ac.jp

Abstract The phase response curves (PRCs) represent an impulse response of oscillatory system to capture an essence of a nonequilibrium dynamics induced by a small disturbance. Whereas measuring PRCs is important for bridging single neuron dynamics and network dynamics, estimating methods for PRCs have not yet been established. In this paper, we proposed a Bayesian approach to estimate PRCs from noisy data measured by perturbation-response experiments. First, we analyzed the stochastic process describing the observation process in perturbation-response experiments, and obtained a probability distribution of the deterioration process of PRCs. Then, by introducing a prior generating PRCs, we proposed the Maximum A Posteriori (MAP) estimation algorithm for PRCs.

Key words Phase Response Curve, Linear Response Theory, Fokker-Planck Equation, Bayesian Approach, MAP Estimation

1. はじめに

脳内では神経細胞による振動現象が観測されており、知覚や認識などの高次機能に大きな役割を果たしているという研究報告がある。この振動現象は神経細胞の発火の同期によって生じていると考えられている。このような神経集団の同期性を数理的に解析する手法として、位相応答曲線 (PRC) を用いた手法がある [1]~[3]。位相応答曲線は電気生理実験により直接摂動計測が可能である。つまり、他の神経細胞からの入力を模擬した人工的な摂動を単一神経細胞に与えることにより、発火タイミングが定常状態における周期的な発火タイミングからどれほ

どシフトするかを計測することにより、位相応答曲線を直接測定できる [4]~[9]。Netoff らによる研究によって、神経細胞をダイナミッククランプを用いて人工的に繋いだ回路における発火タイミングと位相応答曲線で予測した発火タイミングが定量的に一致することが示された [4]。これは位相応答曲線による解析手法の有効性を示唆している。

しかしながら、先行研究で扱われている位相応答曲線は実際はある特定の摂動入力に対する応答を示す STRC (Spike Time Response Curve) である。この場合、神経間相互作用が実験で用いた摂動に限定されるため理論が適用できる回路の構造に制限が生じて、2 細胞回路は適用可能であるが多細胞回路は適用

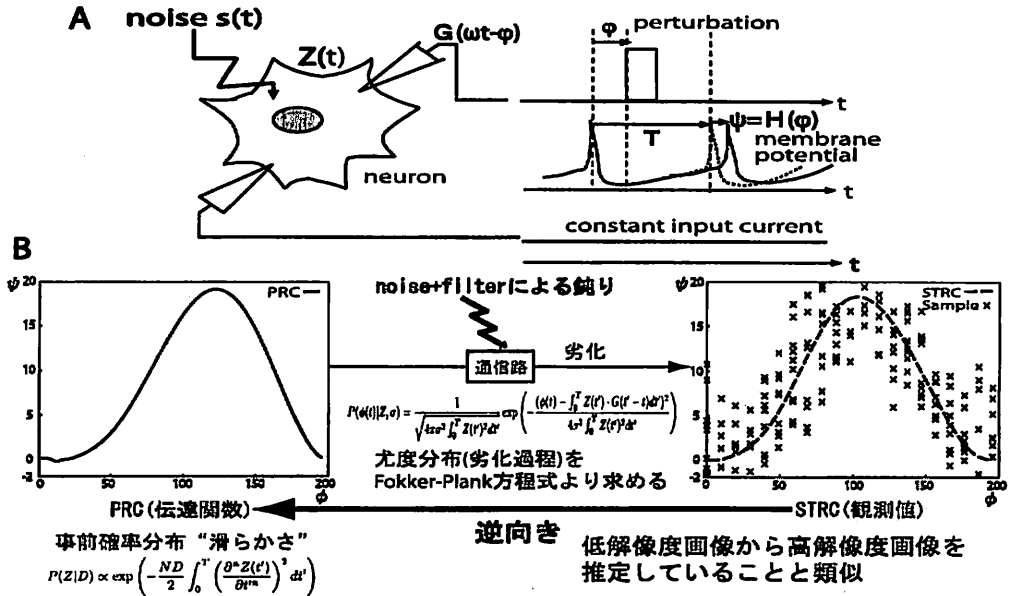


図1 測定モデル (電気生理実験における振動応答計測の模式図) と提案手法 (画像修復の確率モデルとのアナロジー)

A. 測定モデル 外部駆動電流として定常電流や正弦波を与えることによって、周期 T で発火をする神経細胞の活性化状態を理想的に実現することができる。ここで神経細胞は外部から白色雑音 $s(t)$ が与えられていると仮定する。この活性化状態において $0 \leq \phi < T$ を満たす様々なタイミング (位相) で細胞外電極やダイナミッククランプ法を用いて模擬的な EPSC や IPSC、人工的なパルス電流を微小振動 $G(\omega t - \phi)$ として与えると発火タイミングが $\psi = H(\phi)$ だけシフトして計測される。

B. 提案手法 画像修復の確率モデルとの類似より位相応答曲線を求める。この提案手法では求めるべき位相応答曲線 (Phase Response Curve) は原画像に、観測されるサンプルは劣化画像にそれぞれ相当する。画像における劣化は通相路を通るときにノイズやフィルタによる鈍りによって生じるが、位相応答曲線の劣化はノイズや有限幅の振動によって生じる。この劣化したサンプルから真の位相応答曲線を逆向きに推定することは低解像度画像から高解像度画像を推定していることと同じであり、本研究の目的である。

不可能である。また、生理実験による観測データはノイズに埋もれているため、先行研究ではガウシアンフィルタによる平滑化や非線形曲線の回帰により STRC を推定している。これらの先行研究において、これらの統計的推定を行う際、陰に仮定している観測過程の確率モデルはアドホックである。

これらの問題を解決する方法として、以下に述べるベイズ統計の枠組みで位相応答曲線を推定する手法を提案する。STRC は位相応答曲線と振動入力との畳み込み積分で表すことができる [1], [2]。この STRC と位相応答曲線の関係に注目すると、位相応答曲線が劣化して STRC が観測される過程を厳密に導出できる。この観測過程の逆過程を求めれば、STRC から位相応答曲線が推定できる。ベイズの定理を用いれば、この逆過程を記述している位相応答曲線の事後確率分布を得ることができる。本提案手法では、この事後確率を最大化することにより、すなわち MAP 推定により位相応答曲線を求める。

次章では、振動応答実験における観測過程を記述した確率過

程を解析して、位相応答曲線の劣化過程を表す確率分布の導出する。そして、位相応答曲線に対する事前分布を導入し、ベイズの定理により位相応答曲線の事後確率分布を求める。続いて 3 章では、事前確率最大化 (MAP) 推定アルゴリズムにより得られた位相応答曲線の推定結果を示す。最後に 4 章では、本稿の総括をし、今後の課題を示す。

2. 提案手法

2.1 測定モデルの記述

神経細胞に定常電流を与えると定常状態において一定の周期 T で発火を続ける (図 1A) 場合を考える。この系は以下の多次元の力学系で記述できる。

$$\frac{dX}{dt} = F(X) \quad (1)$$

そしてこの系は以下のリミットサイクル解をもつ。

$$X(t) = \Phi(\phi(t)), \quad \phi(t) = t \quad (2)$$

このとき力学系の本質は位相 ϕ の 1 自由度のみと考えることができる。摂動理論に基づいて大自由度の力学系を位相 ϕ という 1 自由度に縮約を行う位相縮約が可能である [1], [2]。位相力学系は以下のようなになる。

$$\frac{d\phi}{dt} = 1 = \frac{\partial \phi}{\partial X} \cdot \frac{dX}{dt} = Z(\phi) \cdot F(\Phi(\phi(t))) \quad (3)$$

$Z(\phi)$ は推定すべき位相応答曲線である。これは $Z(\phi) = Z(\phi + T)$ を満たす周期関数である。

図 1A に電気生理実験における摂動応答計測の概要を示す。外部駆動電流として定常電流や正弦波を注入することにより、活性化状態を模擬的に実現する。この活性化上で、様々なタイミングで細胞外電極やダイナミッククランプ法で模擬的に EPSC や IPSC を誘発して細胞に摂動を与えたり、人工的なパルス電流を摂動として与えて、周波数のズレを計測する。この摂動応答実験を定式化すると、神経細胞ダイナミクスは以下のように記述できる、

$$\frac{dX}{dt} = F(X) + G(t - t_0) + \sigma s(t) \quad (4)$$

$G(t - t_0)$ はタイミング t_0 で外部から与える摂動入力であり、 $\sigma s(t)$ は雑音であり、次式を満たす白色雑音だと仮定する、

$$\langle s(t) \rangle = 0, \quad \langle s(t)s(t') \rangle = 2\delta(t - t') \quad (5)$$

式 (4) を式 (3) に代入すると、以下のように位相縮約された方程式が得られる。

$$\begin{aligned} \frac{d\phi}{dt} &= Z(\phi) \cdot (F(\Phi(\phi)) + G(t - t_0) + \sigma s(t)) \\ &= \omega + Z(\phi) \cdot G(t - t_0) + \sigma Z(\phi) \cdot s(t) \end{aligned} \quad (6)$$

これは位相だけの自由度をもつランジュバン方程式である。

2.2 ISI 分布の導出

白色雑音 $s(t)$ を含んだ位相のランジュバン方程式である式 (6) に対して、第 0 近似のもとフォッカー・プランク方程式を用いて時刻 t における位相の分布 (ISI 分布) を解析的に導出することができる

$$\begin{aligned} P(\phi(t) | Z, \sigma) &= \frac{1}{\sqrt{4\pi\sigma^2 \int_0^t Z(t')^2 dt'}} \\ &\times \exp\left(-\frac{(\phi(t) - \int_0^t Z(t') \cdot G(t' - t) dt')^2}{4\sigma^2 \int_0^t Z(t')^2 dt'}\right) \end{aligned} \quad (7)$$

これは図 1B の通信路における劣化過程を解析したことに相当し、式 (7) は神経細胞の位相応答をノイズと有限幅摂動で汚す劣化過程を記述した確率分布と見なすことができる。また、 $\sigma \rightarrow 0$ の極限では、

$$P(\phi(t) | Z, \sigma) = \delta\left(\phi(t) - \int_0^t Z(t') \cdot G(t' - t) dt'\right) \quad (8)$$

となる。すなわち、 $\phi(t) = \int_0^t Z(t') \cdot G(t' - t) dt'$ となり、通常の位相縮約の結果と一致する。

図 2 は式 (7) で表されるフォッカー・プランク方程式より求めた理論値の ISI 分布と Morris-Lecar の神経細胞モデルを用いてシミュレーションにより求めた ISI 分布との比較を行った結

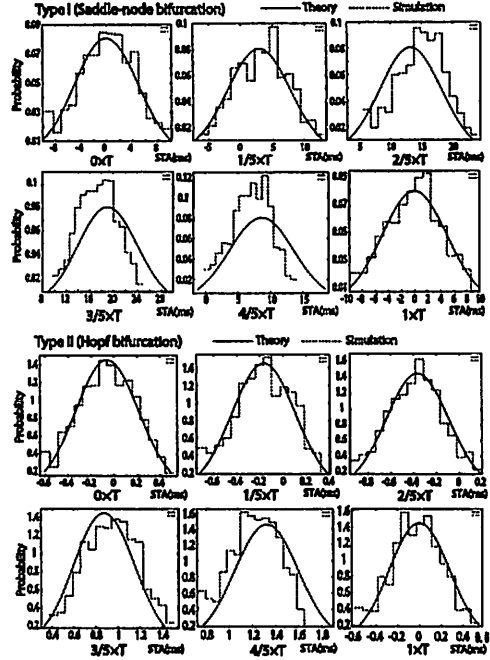


図 2 劣化過程の理論値とシミュレーションとの比較

TypeI, TypeII それぞれに対して周期 T を 5 分割した各位相における式 (7) が表す理論値の分布 (実線) と Morris-Lecar 神経細胞モデルによる Simulation の分布 (点線) を比較したグラフである。ここで TypeI はサドルノード分岐をする周期 $T = 195.837473\text{msec}$ で発火をする神経細胞であり、TypeII はホップ分岐をする周期 $T = 91.177961\text{msec}$ で発火をする神経細胞である。

果である。摂動による位相応答シフトが大きい場合、すなわちシステムの感度が高い場合、理論値とシミュレーションの結果が一致していない。これは、分布を求める際の第 0 近似が破れたため生じていると考えられる。その他の部分では、解析的に求めた ISI 分布とシミュレーションで得た分布が一致している。また、ここで式 (7) の分散は、与えた摂動に依存せず、

$$2\sigma^2 \int_0^T Z(t')^2 dt' = \Sigma^2 \quad (9)$$

と定数である。これは、スパイクの揺らぎが位相応答曲線 Z のエネルギーに比例していることを示唆している。これは、位相応答曲線 Z を推定すれば、背後にある神経細胞のノイズの大きさ σ を逆推定することが可能である。この点も本手法の注目すべきところである。

2.3 位相応答曲線の推定

位相応答曲線の推定を行うために、まず位相応答曲線が滑らかであるという先見的知識から事前分布を導入する。

$$P(Z|D) = \frac{1}{Z_{pr}} \exp\left(-\frac{ND}{2} \int_0^T \left(\frac{\partial^n Z(t')}{\partial t'^n}\right)^2 dt'\right) \quad (10)$$

この事前分布は推定される位相応答曲線に $2n$ 次の滑らか拘束を与える。ここで、 N は各振動タイミングごとに測定する位相応答のサンプル数である。画像で例えれば、 N 枚の同一画像を伝送したことに相当する。このように D をサンプル数 N でスケールすることにより、以下の推定アルゴリズムで一致推定値が得られる。

式 (7) で表された位相応答の劣化過程の逆過程をベイズの定理で求める。式 (10) の事前確率の導入により、ベイズの定理により以下の事後確率分布が得られる、

$$P(Z|\phi(t), \Sigma, D) = \frac{P(Z|D) \prod_{i=1}^N P(\phi(t)_i|Z, \Sigma)}{\int_{-\infty}^{\infty} P(Z|D) \prod_{i=1}^N P(\phi(t)_i|Z, \Sigma) dZ} \quad (11)$$

$$P(Z|D) \prod_{i=1}^N P(\phi(t)_i|Z, \Sigma) = \frac{1}{Z_L Z_{pr}} \exp\left(-\frac{ND}{2} \int_0^T \left(\frac{\partial^n Z(t')}{\partial t'^n}\right)^2 dt'\right) \exp\left(-\frac{\sum_{i=1}^N \left(\phi(t)_i - \int_0^T Z(t') \cdot G(t' - t) dt'\right)^2}{2\Sigma^2}\right) \quad (12)$$

(ただし $Z_L = \sqrt{2\pi\Sigma^2 N}$)

先に述べたように、 N は各振動タイミングごとに測定する位相応答のサンプル数である。

ここでは、事後確率最大化 (MAP 推定) により、位相応答曲線 Z を推定する。式 (11) において、 $\int_{-\infty}^{\infty} P(Z|D) \prod_{i=1}^N P(\phi(t)_i|Z, \Sigma) dZ$ は分配関数であり、位相応答曲線 Z に依存しない。事後確率を最大化する位相応答曲線を Z を求めるには、以下のハミルトニアン

$$\mathcal{H} = \frac{ND}{2} \int_0^T \left(\frac{\partial^n Z(t')}{\partial t'^n}\right)^2 dt' + \frac{\sum_{i=1}^N \left(\phi(t)_i - \int_0^T Z(t') \cdot G(t' - t) dt'\right)^2}{4\sigma^2 \int_0^T Z(t')^2 dt'} \quad (13)$$

を最小すればよい。式 (13) は変数 Z とする下に凸の 2 次関数であるため、 $\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial Z} = 0$ を満たす Z が推定すべき位相応答曲線 \hat{Z} となる。ここで求めた MAP 推定のアルゴリズムは、図 1 に示すように画像修復アルゴリズムと等価である。

3. 推定結果

図 3 はノイズの大きさ $\sigma = 0.45$ 、2 次の滑らか拘束のもと TypeI, TypeII における位相応答曲線を 200 サンプルから推定した結果である。電気生理実験における振動応答計測では 200 サンプルをとることが上限であると考えられる。

本稿では位相応答曲線の推定値のハイパーパラメータ D 依存性を調べるため、数値的に求めた真の位相応答曲線 Z と推定値 \hat{Z} の平均 2 乗誤差のハイパーパラメータ D の依存性を調べた。図 3 に示すように、平均 2 乗誤差が最小となるハイパーパラメータ D が存在する。最適な D における位相応答曲線の推定値 \hat{Z} を同図に示す。拘束を緩める (D を小さくする) と推定

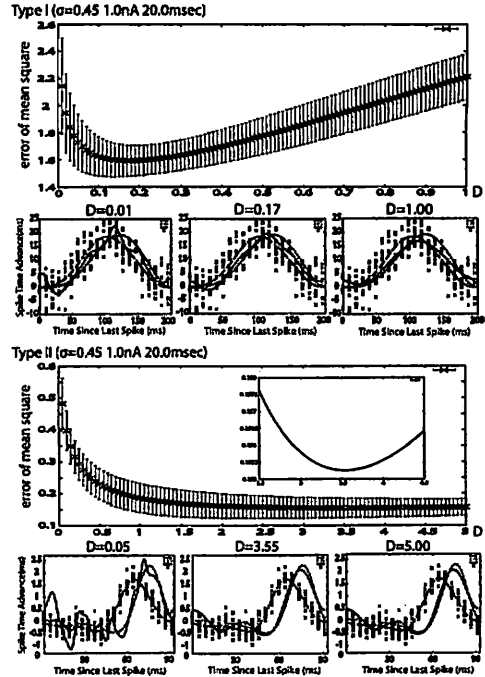


図 3 $n = 1$ における位相応答曲線の推定結果

ノイズの大きさ $\sigma = 0.45$ 、矩形振動 $1.0\mu\text{A}, 20.0\text{msec}$ を与え、式 (10) において $n = 1$ とする 2 次の滑らか拘束のもと TypeI, TypeII における位相応答曲線を 200 サンプルから推定した結果である。TypeI, TypeII それぞれの上図は、あるハイパーパラメータ D に対して推定した位相応答曲線 \hat{Z} と adjoint 法を用いて求めた真の位相応答曲線 Z との平均 2 乗誤差とその分散を表す。また、それぞれの下図は各ハイパーパラメータ D の値における推定結果を示した。プロットが各位相におけるサンプル、破線がノイズなし微小振動における STRC (Spike Time Response Curve)、点線が adjoint 法によって求めた真の位相応答曲線 Z 、実線が本手法によって推定した位相応答曲線 \hat{Z} である。下図中央のグラフは平均 2 乗誤差が最小となるハイパーパラメータ D による推定結果を示している。TypeII については $D = 2.5$ から $D = 4.5$ の平均 2 乗誤差の値を拡大したグラフを表示した。 $D = 3.55$ のとき最も平均 2 乗誤差の値が小さくなっていることがわかる。

される位相応答曲線 \hat{Z} は上下に大きく揺らぎ、滑らか拘束を強める (D を大きくする) と推定される位相応答曲線 \hat{Z} は平坦な曲線を描いている。これは、導入した 2 次の滑らか拘束が拡張項であるためである。

TypeII では本手法の有効性が顕著に表れている。視測されるサンプルは大幅に真の位相応答曲線 Z からずれているにも関わらず、推定した位相応答曲線 \hat{Z} は真の位相応答曲線 Z に沿っていることがわかる (図 3: TypeII)。これは、有限幅振動によりカットされた位相応答曲線の高周波成分を、本アルゴリズムが復元していることと示している。

Type II (sample10 1.0nA 20.0msec) second-order

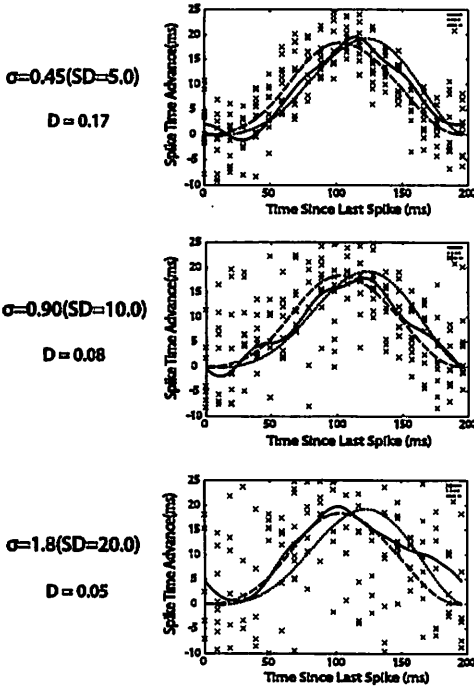


図4 ノイズを変えた推定結果

図3と同様の1.0pA,20.0msecの矩形振動を与えるが、ノイズの大きさ σ を0.45,0.90,1.80と変化させたときの平均2乗誤差が最小となるハイパーパラメータDにおける位相応答曲線の推定結果を示したものである。それぞれのノイズの大きさはサンプルの標準偏差が5.0,10.0,20.0msになるように選んだ。この標準偏差の大きさは実際の電気生理実験における振動応答計測で観測された大きさから決めている。

図4はノイズを大きくした時の位相応答曲線の推定結果である。サンプルの標準偏差が20になるノイズにおいても位相応答曲線を推定できていることがわかる。今回は2次の滑らか拘束による推定結果のみであるが、4次の滑らか拘束で推定をおこなうことによって、より精度の高い推定結果が得られている。

4. おわりに

本稿では、ベイズ統計の枠組みで位相応答曲線を推定する手法を提案した。まず、振動応答実験における観測過程を記述した確率過程をフォッカー-プランク方程式を用いて解析し、位相応答曲線の劣化過程を表す確率分布の導出した。そして、位相応答曲線の先見的知識として滑らか拘束を記述した事前分布を導入し、ベイズの定理により位相応答曲線の事後確率分布を求めた。そして、位相応答曲線のMAP推定アルゴリズムを導出した。本提案手法は画像修復の確率モデルと等価の構造をもっている。本手法の有効性を検証するため、Morris-Lecar神経細胞モデルを用いて数値計算実験を行った。有限幅振動により

カットされた位相応答曲線の高周波成分を、本アルゴリズムが復元できることを確かめた。

劣化過程の解析の際の第0近似のもとでは、本確率モデルはガウス性が成り立っている。したがって、本モデルの自由エネルギーを厳密に求めることができる。今後の課題としては、自由エネルギー最小化によりハイパーパラメータ推定を行うアルゴリズムを導出する予定である。このアルゴリズムにより、位相応答曲線の推定に最適な事前確率分布の設計や、実験に使用する最適な振動の設計が可能となる。

我々の研究グループは、In Vitro 振動応答計測実験を行う予定である。本提案手法を用いて、「生きた神経細胞」の位相応答曲線を推定する計画である。

文 献

- [1] A. T. Winfree: "Biological rhythms and the behavior of populations of coupled oscillators", J. Theor. Biol., 16, p. 15 (1967).
- [2] Y. Kuramoto: "Chemical oscillations, waves and turbulence", Springer-Verlag (1984).
- [3] G. B. Ermentrout: "Type I membranes, phase resetting curves, and synchrony", Neural computation, 8, pp. 979-1001 (1996).
- [4] T. I. Netoff, M. I. Banks, A. D. Dorval, C. D. Acker, J. S. Haas, N. Kopell and J. A. White: "Synchronization in hybrid neuronal networks of the hippocampal formation", J. Neurophys., 93, pp. 1197-1208 (2005).
- [5] R. F. Galan, G. B. Ermentrout and N. N. Urban: "Efficient estimation of phase-resetting curves in real neurons and its significance for neural-network modeling", Phys Rev Lett., 94, p. 158101 (2005).
- [6] B. S. Gutkin, G. B. Ermentrout and A. D. Reyes: "Phase-response curves give the responses of neurons to transient inputs", J. Neurophysiol., 94, pp. 1623-1635 (2005).
- [7] M. Lengyel, J. Kwag, O. Paulsen and P. Dayan: "Matching storage and recall: hippocampal spike timing-dependent plasticity and phase response curves", Nature Neurosci., 8, pp. 1677-1683 (2005).
- [8] S. Stoop, K. Schindler and L. A. Bunimovich: "Neocortical networks of pyramidal neurons: from local locking and chaos to macroscopic chaos and synchronization", Nonlinearly, 13, pp. 1515-1529 (2000).
- [9] A. D. Reyes and E. E. Fetz: "Two modes of interspike interval shortening by brief transient depolarizations in cat neocortical neurons", J. Neurophysiology, 69, pp. 1661-1672 (1993).