

ショウジョウバエの初期視覚系モデルの比較研究

池田 英彬^{†1} 鈴木 力憲^{†2} 森本 高子^{†3} 青西 亨^{†4}

概要: ハエの初期視覚系の動き検知細胞 lobula plate tangential cells(LPTCs)のモデルとして correlation-type モデルがある。correlation-type モデルを改良した複数のモデルがある、それは four-detector (4D)モデル、six-detector (6D)モデル、two-detector (2D)モデルである。ここで、我々はこれら3種のモデルの中から LPTC 膜電位応答データに最適なモデルを選択する。我々は交差検証法により各モデルの汎化誤差を導出した。導出した汎化誤差の大小関係について Wilcoxon 符号付き順位検定を行った。交差検証および、最適パラメータの 4D、6D モデルが不合理な性質を持つことにより、我々は 2D モデルを支持する結果を得た。

キーワード: ハエの動き検知能力, Correlation-type モデル, モデル選択, ニューラルコーディング, LPTC, Elementary motion detector, 電気生理データ

Model selection of early vision system of *Drosophila melanogaster*

Ikeda Hideaki^{†1, a)} Suzuki Yoshinori^{†2} Morimoto Takako^{†3} Aonishi Toru^{†4}

Abstract: Several quantitative models of motion-sensitive neurons called lobula plate tangential cells (LPTCs) in the fly visual system have been proposed: The four-detector (4D), six-detector (6D) models and the two-detector (2D) model. Here, we select the most suitable model from the above three ones by fitting electrophysiological data of LPTCs in responses to motion stimuli. We calculated generalization errors(GEs) of the models by cross-validation method. Due to the result of cross-validation and non-reasonability of the 4D and 6D models fitted to the electrophysiological data, we can select the 2D model.

Keywords: Fly's motion vision, Correlation-type model, Model selection, Neural coding, Lobula plate tangential cell, Elementary motion detector, Electrophysiological data

1. 背景

動画像中から物体の動きを検知することは視覚情報処理の基礎であり、動物にとっては他の動物の検知や自身の運動の制御に必要である[1]。昆虫の動き検知能力は視覚系の情報処理の代表例として多くの研究がなされており、特にハエの視覚系は近年の遺伝子操作技術の普及と神経回路の解剖学的研究の積み重ねがあり神経科学のモデル器官として注目されている[1, 2]。人間を含む脊椎動物の神経系は十億単位の神経細胞で構成されているのに対して、ハエの神経系は十万単位の神経細胞で構成されている[1, 2]。その単純さから昆虫の神経システムはモデル化もしやすく、ドローン等への工学的応用が研究されている[3]。さらに、ハエの視覚神経系は脊椎動物との類似性があるとの報告があり、昆虫や人間に共通した動き認識機能の基盤がある可能性が指摘されている[4]。

ハエに与えられた視覚刺激は、まず複眼で電気信号へ変換され視覚神経節へ送られる。ショウジョウバエの視覚神経節は第1層 lamina, 第2層 medulla, 第3層の lobula と lobula plate で構成される[1, 2]。視覚神経節には2個の主要な動き情報伝達経路が存在する[2]。これら経路は Lamina Monopolar Cells(LMCs)である L1 細胞, L2 細胞から始まり

medulla を通過し, lobula plate または lobula へ分岐することが知られており、これらは L1 経路, L2 経路と呼ばれる[2]。これら2つの経路は lobula plate の lobula plate tangential cells(LPTCs)で統合される[1, 2]。LPTC は動き刺激に対して特徴的な細胞膜電位応答を行うことが知られており、動き情報をコーディングしていると考えられる[1, 2]。近年、明度が増加する視覚刺激(ON 刺激)と明度が減少する刺激(OFF 刺激)の組み合わせを用いた実験が行われ、LPTC 膜電位応答が ON-OFF 刺激・OFF-ON 刺激をコーディングしているかどうかで議論がある[5-7]。

Reichardt と Hassenstein は 1956 に昆虫の動き検知能力を動き刺激の相関を計算するアルゴリズムで表す HR モデル(図 1A)を提案した[1, 7, 8]。HR モデルは後にハエの LPTC の膜電位応答をよく再現していることが発見された[1, 7]。具体的に HR モデルは以下の計算をする。まず、光受容器で受け取った入力信号を時間遅延させ、1 つ隣の光受容器からの時間遅延していない信号との積をとる。同時に、これとは逆の組み合わせの遅延と非遅延の信号の積をとり、両者の差を出力とする(本論文ではこのアルゴリズムを Standard Reichardt Detector unit: SRD ユニットと呼ぶ)。HR モデルのように遅延信号と非遅延信号の相互相関を計算する動き検知細胞モデルは correlation-type モデルと呼ばれる。

^{†1} 東京工業大学大学院 総合理工学研究科

^{†2} Department of Biology, University of Maryland

^{†3} 東京薬科大学生命科学部

^{†4} 東京工業大学 情報理工学院

a) ikeda.h.al@m.titech.ac.jp

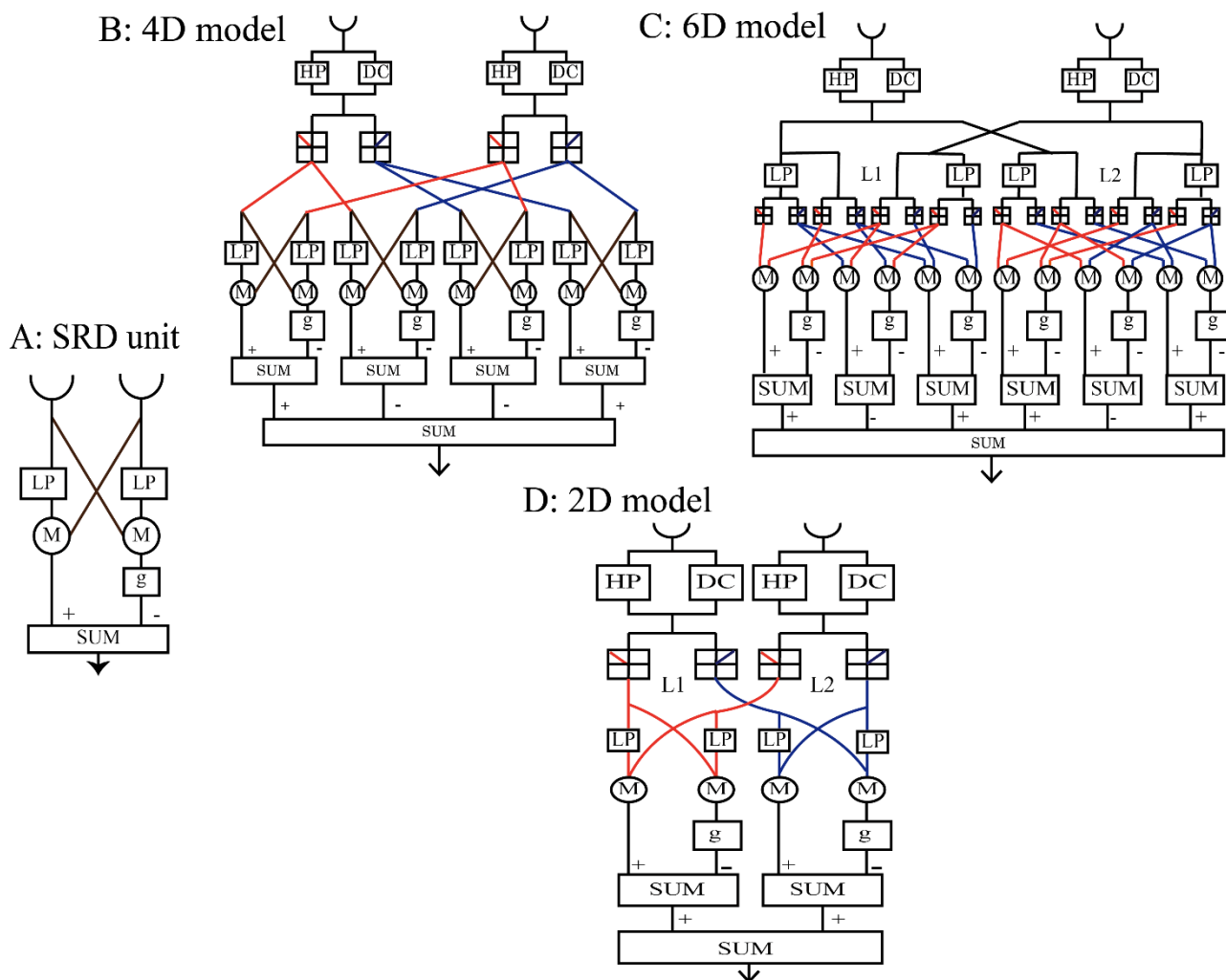


図 1. 本研究で比較する Elementary Motion Detection(EMD)モデル図. A: Standard Reichardt Detector(SRD) ユニット. 以下の 3 モデルは SRD ユニットを共通する構造として持つ. B: SRD ユニットを 4 つ持つ 4D モデル. C: SRD ユニットを 6 つ持つ 6D モデル. D: SRD ユニットを 2 つ持つ 2D モデル. 各モデル図において M は乗算を SUM は加算を表す. HP はハイパスフィルタ(Eq. 1), LP はローパスフィルタ(Eq. 2). DC は信号の強度を 10%にして下流に送る直接結合要素. g は信号の強度を減衰させるシナプス荷重($0 \leq g \leq 1$)を示す. 各モデルは半波整流器を持ち, 入力信号を ON 刺激による信号 (赤線), OFF 刺激による信号 (青線) に分離する. B, C, D の 3 モデルは HP の時定数 τ_h , LP の時定数 τ_l , シナプス荷重 g の 3 つのパラメータを持つ.

さらに SRD ユニットを複数持つ correlation-type モデルが提案されている. 4D モデル(図 1B)は SRD ユニットを 4 つ持ち, 6D モデル(図 1C)は 6 個の SRD ユニットをもち, 2D モデル(図 1D)は 2 個の SRD ユニットを持つ[9, 10]. ここで, 2D モデルには 4D モデル, 6D モデルと大きく異なる点がある. それは 4D モデル, 6D モデルは ON-OFF 刺激と OFF-ON 刺激がコーディングされているが, 2D モデルは両者がコーディングされていない点である.

本研究は, 上記の 3 種のモデルの中から実データに最適なモデルを選択する. 具体的には移動する縦縞模様ノイズを付加して明瞭さを变化させた視覚刺激に対する LPTC 膜電位応答データ(in-vivo)とモデル出力を比較し, 各モデルの最適パラメータを探索する[11]. 加えて, 交差検証法に

より各モデルの汎化誤差を導出する. 導出した最適パラメータと汎化誤差にもとづき各モデルの妥当性を比較・検討する.

2. 手法

2.1 数理モデル

(1) 全モデルに共通する構造

2D モデル, 4D モデル, 6D モデルは SRD ユニットを共通の構造として持つ(図 1A). SRD ユニット中のローパスフィルタ(LP)には既存研究で用いられている 1 次遅れ系を用いる[9, 10]. LP の伝達関数を以下に示す.

$$LP(s) = \frac{1}{1 + \tau_l s}, \quad (1)$$

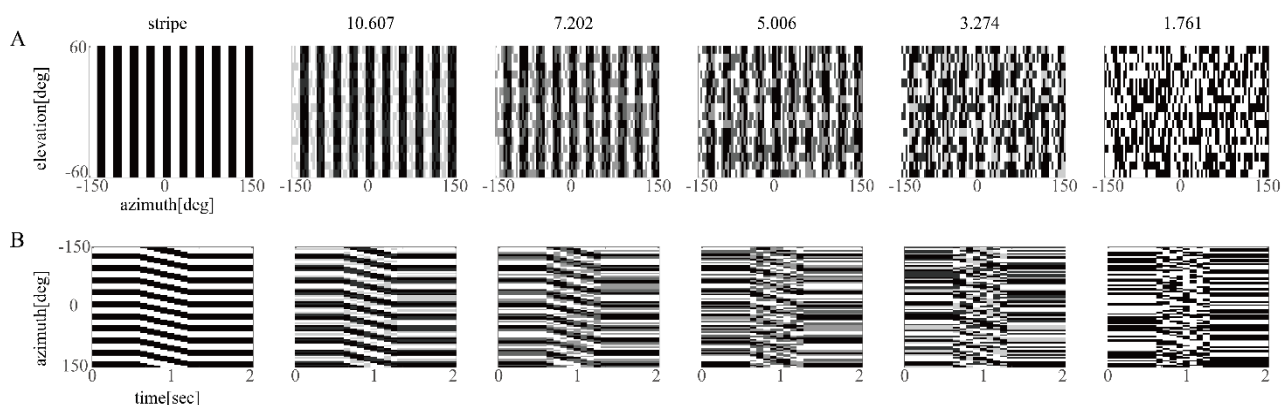


図 2. 先行研究で使用された視覚刺激[11]. 本研究の数値シミュレーションではこれと同じ条件の刺激を用いた. A と B とともに 6 種の刺激の代表例を示しており, 各刺激の SNR(Eq. 3)をパネルの上部に示した. A: 動き刺激の空間プロット (垂直方向[deg] vs 水平方向[deg]). B: 動き刺激の時空間プロット水平方向[deg] vs 時間[sec]. 動き刺激を提示する LED アリーナは左右 300 度, 上下 +60 度に 80x16 ピクセルの刺激を表現でき, これを時計回り・反時計回り (i.e. PD または ND)に 8Hz のフレームレートで移動させることができる. 刺激が回転する速さは 30 度/sec であり, 刺激の持続時間は 1 秒である.

ここで, τ_1 は LP の時定数である.

モデル間で条件をそろえて比較するため, 全てのモデルにハイパスフィルタ(HP)と直接結合(direct connection: DC)を並列に配置する. この並列回路はバンドストップフィルタとして作用する. HP もまた既存研究で用いられている 1 次遅れ系を用いる[9, 10]. HP の伝達関数を示す.

$$HP(s) = \frac{\tau_h s}{1 + \tau_h s}, \quad (2)$$

ここで, τ_h は HP の時定数である. DC は元信号の強度の 10%を通過させる[9, 11]. 本研究ではローパスフィルタの伝達関数, ハイパスフィルタの伝達関数は全モデルで共通であるとする. また, 簡単化のため, 各モデル中の全ハイパスフィルタは同一の τ_h をもち, 全ローパスフィルタは同一の τ_l を持つとする.

g は SRD ユニットの引き算要素の手前で信号の強度を減衰させる(ただし, $0 \leq g \leq 1$), これは相対的なシナプス荷重を表す[12, 13].

数値シミュレーションの際に, 我々は各モデルを 80x16 の 2 次元グリッド上に配置した. そのため, 各モデルの持つ 2 つの光受容器もまた 80x16 の 2 次元グリッド上に配置される(Fig. 2A in [11]). グリッド上のモデルの出力を合計したものを最終的な出力として採用する.

(2) 4D モデル

Hassenstein らは HR モデルが信号の乗算を行うことについて, 符号の違う信号の乗算を神経回路で行うのは困難であることを指摘し, 生物学的な実装を考慮して正負の半波整流器と 4 つの SRD ユニットのなる 4D モデルを提案した(図 1B) [9, 10]. したがって, 4D モデルは ON-ON 刺激, OFF-OFF 刺激, ON-OFF 刺激, OFF-ON 刺激に応答する SRD ユニットが一つずつ存在する. この 4D モデルは HR モデ

ルと本質的に等価である[9, 10]. 我々は, 2D モデル, 6D モデルと条件をそろえて性能を比較するため, オリジナルの 4D モデルにハイパスフィルタと DC を加えた.

(3) 6D モデル

Clark らはカルシウムイメージング実験により L1, L2 経路は複雑な応答性を示すと主張した[10]. Clark らは L1, L2 経路をそれぞれ 3 個の SRD ユニットの出力の合計であるとし, ハエの行動応答と細胞のカルシウム応答を再現できる 6D モデルを提案した(図 1C)[10]. 6D モデルは他のモデルとフィルタの配置が一部異なる. 具体的には半波整流器がローパスフィルタの下流に存在する. そのため, モデルの出力も 4D モデルとはやや異なる. 我々は, 4D モデル, 2D モデルと条件をそろえて性能を比較するため, オリジナルの 6D モデルに DC を加えた.

(4) 2D モデル

Eichner らは彼らの取得した LPTC 膜電位応答データから LPTC は ON-OFF 刺激と OFF-ON 刺激をコーディングされておらず, L1 経路は ON-ON 刺激のみに応答する ON-ON 経路, L2 経路は OFF-OFF 刺激のみに応答する OFF-OFF 経路であると主張し, 2D モデルを採用した(図 1D)[9, 14]. オリジナルの 2D モデルでは OFF-OFF 経路に出力する半波整流器のしきい値が 0 ではなく, 正の値を持つ. しかし, 我々は 4D モデル, 6D モデルと条件をそろえて性能を比較するため, このしきい値を 0 に設定し直した.

2.2 LPTC 膜電位応答データ

本研究は Suzuki らの先行研究[11]で報告されている膜電位応答のデータをモデル選択に使用した. このデータはショウジョウバエの右脳の LPTC 膜電位応答を whole-cell

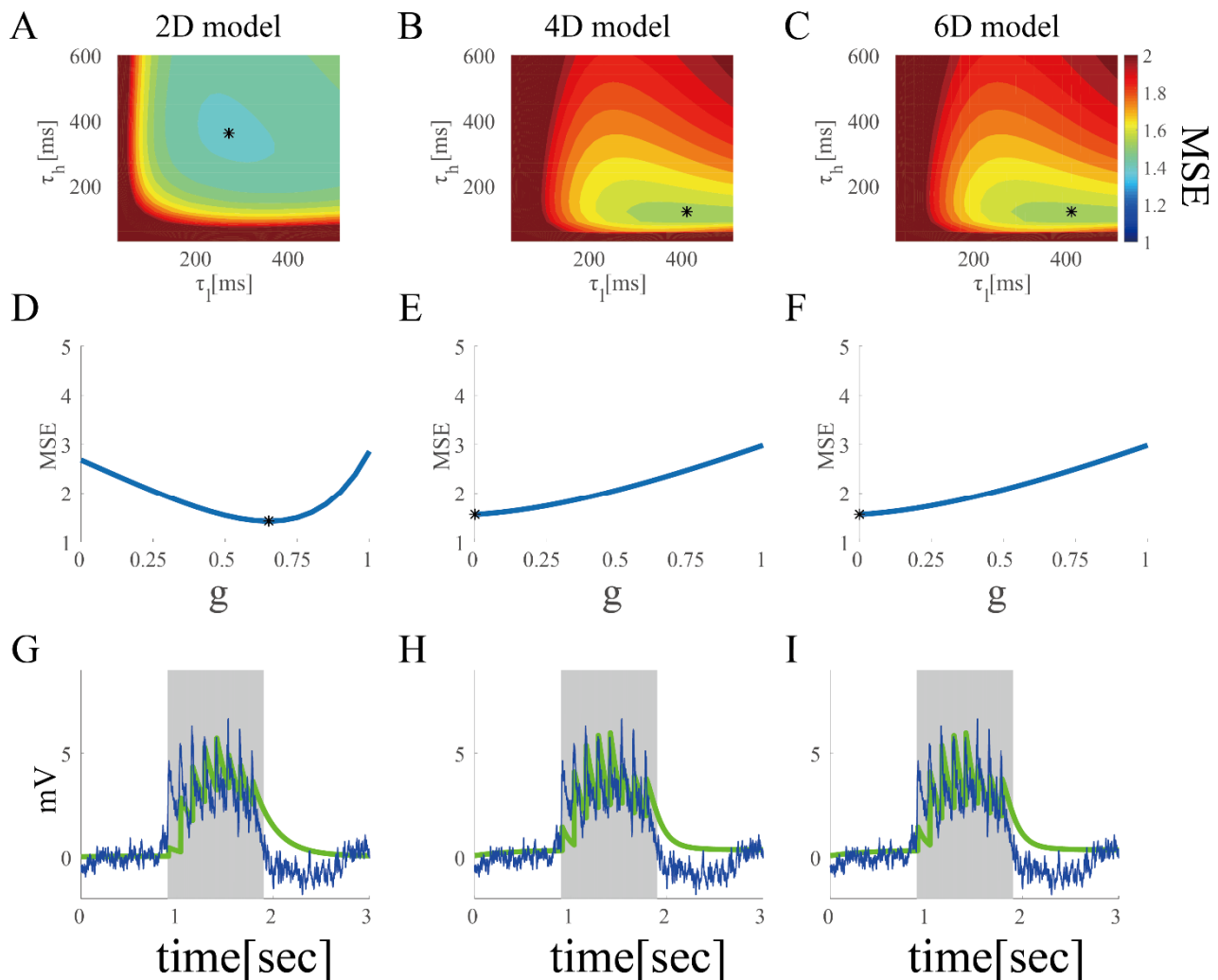


図3. 各モデルのパラメータ探索結果と最適パラメータでのシミュレーション例. A, D: 2D モデルのパラメータ探索結果. B, E: 2D モデルのパラメータ探索結果. C, F: 6D モデルのパラメータ探索結果. A, B, C は横軸がハイパスフィルタの時定数, 縦軸がローパスフィルタの時定数. D, E, F は横軸がゲイン g , 縦軸は MSE. A-F において MSE が最小であったパラメータをアスタリスク(*)で示した. G: 2D モデルのシミュレーション結果(緑線). H: 4D モデルのシミュレーション結果(緑線). I: 6D モデルのシミュレーション結果(緑線). G, H, I ともに比較対象として, stripe(図2. A)の PD 刺激を提示した時の, ある1個体の LPTC 膜電位応答を平均したものを示した(青線). また, 刺激提示期間をグレーで表示した.

patch clamp 法により測定したものである. 測定した LPTC は Horizontal System(HS)細胞であり. サンプル周波数は 1 kHz, 実験に使用した個体数は 7 個体である. 使用した視覚刺激は HS 細胞の選好方向(preferred direction, PD)と非選好方向(non-preferred direction, ND)に動く刺激である(合計 12 種類, 後述). このデータは個体ごと・刺激条件ごとに 8 回以上, 合計 888 回の膜電位測定結果である.

本研究は膜電位データのトライアル平均をとった. よって, 我々は 84 種類の膜電位のサンプルを得た(12 刺激条件 $\times$ 7 個体).

2.3 動き刺激

Suzuki らが LPTC 膜電位応答データを取得した際に使用した動き刺激を図2に示す. 彼らは刺激にノイズを付加す

ることにより, 動き刺激の曖昧さを 6 種類に変化させた. 具体的には, 刺激の提示に使用した LED アリーナの全ピクセルの内 40%をランダムに選びノイズを挿入する. このとき挿入するノイズの強度を RI(intensity of the random dot)とし, 選択されたあるピクセルが元の刺激の明るい縞に割り当てられていた時は, その明度から RI を引く. これに対して, 選択されたピクセルが暗いバーに割り当てられていた場合はその明度に RI を足す. RI の具体値として, 明るいバーの強度が 1.0 として, RI: 0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 の 6 種類を用いた. さらに, 動き刺激の曖昧さを表す signal-noise ratio (SNR)は以下のように定義される.

$$\text{SNR} = 10 \log_{10} \frac{1 - 0.4R_I}{0.4R_I} \quad (3)$$

図2の各パネルの上部に使用した視覚刺激に対応する SNR

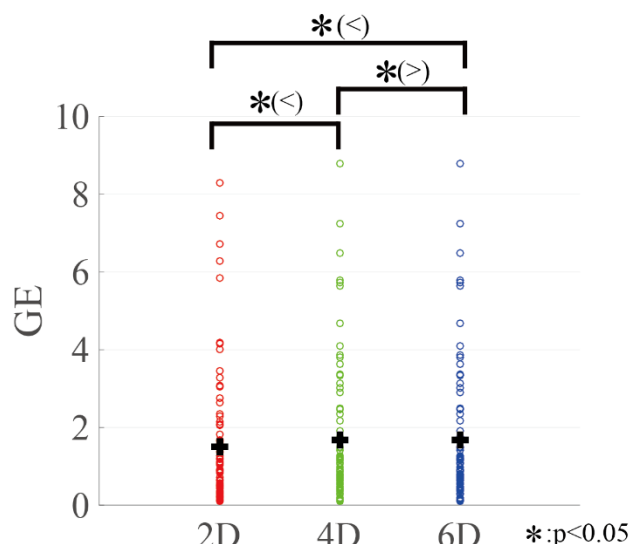


図 4. モデル選択のための交差検定結果. MSE(図 3)で定められる汎化誤差(Generalization Error, GE)の散布図を示す.我々は LOOCV によって, 7 個体から得たすべてのデータ(84 サンプル)を検証した. また, GE の大小関係について Wilcoxon 符号付き順位検定を行った. 有意差がある場合, アスタリスク(*)で表示した. 比較演算子(<,>)はどちらの GE が有意に小さいかを示している

を示す.

我々はこの動き刺激と同じ条件で動き刺激(1 フレームごとに 80x16 ピクセル)を数値シミュレーション用に構成し, グリッド上に配置したモデルに入力した.

2.4 パラメータ推定とモデルの汎化能力

(1) 膜電位応答データとモデル出力のスケール合わせ

モデルの出力は無次元の任意単位であるため, 膜電位応答データとスケールを合わせなければ両者を比較できない. 我々は刺激提示中の膜電位応答データの時間平均とモデル出力の時間平均が一致するように, モデル出力のスケールを調整した.

(2) グリッドサーチ

我々は 4D モデル, 6D モデル, 2D モデルのパラメータをグリッドサーチで探索した. 探索するパラメータは 3 つのモデルで共通で τ_h , τ_i と g である. 探索する範囲は, τ_h は 30msec から 600msec まで, τ_i は 20msec から 1,000msec まで, g は 0.0 から 1.0 までである. これらのシミュレーション結果と膜電位応答データとの平均二乗誤差(Mean Square Error, MSE)を計算し, 各モデルの適合度の尺度とした.

(3) 1 個抜き交差検証法

本研究はモデルの汎化能力を求めるために 1 個抜き交差検証法(Leave-One-Out Cross-Validation, LOOCV)を用いた.

LOOCV では 84 サンプルの中から 1 サンプルを取り出しテスト事例とし, 残りを訓練事例とする. この訓練事例に対して MSE が最小となる各モデルのパラメータをグリッドサーチで探索する. モデルの出力とテスト事例との MSE はモデルの未知の事例への予測平均二乗誤差となるためこれを汎化誤差(Generalization Error, GE)とし, モデルの汎化能力の尺度とする. さらにノンパラメトリック検定である Wilcoxon 符号付き順位検定を用いて求めた各モデルの GE の大小関係を検定する.

3. 結果

3.1 電気生理実験で用いたパラメータ推定

図 3A, D に 2D モデルのパラメータ探索結果を示す. 最適パラメータは $\tau_h=360\text{ms}$, $\tau_i=260\text{ms}$, $g=0.70$ である. 最適なパラメータを使用したときの応答例を図 3G に示す.

図 3B, E に 4D モデルのパラメータ探索結果を示す. 最適パラメータは $\tau_h=120\text{ms}$, $\tau_i=400\text{ms}$, $g=0$ である. 最適なパラメータを使用したときの応答例を図 3H に示す.

図 3C, F に 6D モデルのパラメータ探索結果を示す. 最適パラメータは $\tau_h=120\text{ms}$, $\tau_i=400\text{ms}$, $g=0$ である. 最適なパラメータを使用したときの応答例を図 3I に示す.

3.2 汎化誤差

LOOCV により各モデルの GE を比較した(図 4). 2D モデルの GE は他のモデルのものより統計的に有意に小さい. また, 6D モデルの GE は 4D モデルのものより有意に小さい.

4. 結論

LOOCV の結果, 2D モデルが他の 2 つのモデルよりも有意に汎化能力が良いことが分かった.

さらに各モデルの最適パラメータに注目する. 図 4E, F に示す通り, 4D モデルと 6D モデルのゲイン g の推定値は 0 である. 4D モデルと 6D モデルの入出力関係は SRD ユニット(図 1A)と本質的に等しい. そのため, $g=0$ のとき, 4D モデルと 6D モデルは ND へ動く単体のエッジ刺激に過分極応答(負の応答)することができない[7]. 図 5A に $g=0$ とした 6D モデルの単体のエッジ刺激への応答例を示す. これに対して, 連続する縞模様の刺激(図 2)の場合は $g=0$ であったとしても, 4D モデルと 6D モデルは ND 刺激への過分極応答ができる. なぜなら, 刺激中の 2 つ連続する縞による ON 刺激による信号と OFF 刺激による信号が ON-OFF 経路と OFF-ON 経路へ入力され, 最後にその出力が符号逆転し負の応答となるからである(図 5B).

つまり, 最適パラメータの 4D モデルと 6D モデルは ND へ動く単体のエッジ刺激に応答しないという生理学的に不

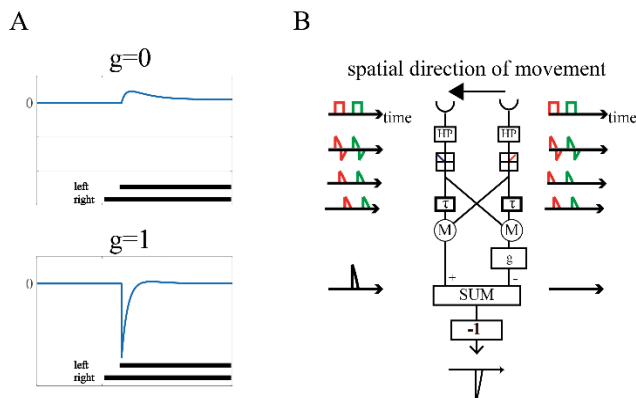


図 5. $g=0$ とした時の 6D モデルの応答. A: ND のエッジ刺激に対する $g=0$ とした時の 6D モデルの応答(上パネル), $g=1$ とした時の 6D モデル(下パネル). B: $g=0$ であっても OFF-ON 経路が ND の縞刺激に応答できるアルゴリズム上の仕組み. 2 つの連続した縞刺激が OFF 刺激と ON 刺激を OFF-ON 経路に与えると, この刺激の相互相関により OFF-ON 経路が応答する. ON-OFF 経路も同様の仕組みで応答する.

合理的な性質を持つことが分かる. これに対して 2D モデルは g の最適値が 0.70 であるため(図 3D), 同様の生理学的な不自然さを有していない.

したがって, 我々は先行研究[11]のデータに最も適合するモデルとして 2D モデルを支持する. この結論は初期視覚系において ON-OFF 経路・OFF-ON 経路の寄与が小さいことを示唆している.

5. 議論

5.1 先行研究での 3 モデルの比較と評価

Joesch らは 2D モデルおよび 6D モデルの応答と, L1 経路または L2 経路を遺伝子操作によりブロックしたハエの LPTC 膜電位応答との定性的な一致を比較し, 2D モデルがより一致すると報告した[5].

これに対して, 本研究は LPTC 膜電位応答データに対する汎化誤差から複数のモデルを定量的に比較した. 先行研究ではモデルとデータを定性的に比較しているため, 研究者の恣意性が入り込む可能性がある. 本研究は複数のデータに対しての定量的な一致から統計的に最も適合したモデルを選択しているため, このような恣意性を排除している.

結果的に, 我々は Joesch らの先行研究を支持する結論を得た.

5.2 L1 経路と L2 経路は ON-OFF 刺激・OFF-ON 刺激に 応答するか

Eichner らは L1 経路が ON-ON 経路であり, L2 経路が OFF-OFF 経路であると比定している[9]. しかし, 本研究の

枠組みでは L1 経路・L2 経路の応答を個別に評価することはできない. なぜなら, 本研究で用いた LPTC 膜電位応答データは L1 経路, L2 経路の応答が重畳しているため, データから両経路の寄与を分離することができないからである. 今後の課題として遺伝的操作技術(e.g. GAL4/UAS[15])を用いて L1 経路または L2 経路をブロックしたハエから計測したデータとモデルの応答とを比較する必要がある.

参考文献

- [1] A. Borst, et al., Fly Motion Vision, Annual Review of Neuroscience, 33, 2010, pp.49-70.
- [2] A. Borst, Fly visual course control: Behaviour, Algorithms and circuits, Nature Reviews Neuroscience, 15, 2014, pp.590-599
- [3] N. Franceschini, 'Small Brains, Smart Machines: From Fly Vision to Robot Vision and Back Again', Proceedings of the IEEE, Vol. 102, No. 5, 2014, pp.751-781
- [4] J. R. Sanes et al., Design Principles of Insect and Vertebrate Visual Systems, Neuron, 66, 2010, pp.15-36.
- [5] M. Joesch et al., Functional Specialization of Parallel Motion Detection Circuits in the fly, The Journal of Neuroscience, 33(3), 2013, pp.902-905.
- [6] F. Gabbiani et al., A Genetic Push to Understand Motion Detection, Neuron 70, 2011, pp.1023-1-025
- [7] A. Borst, In search of the holy grail of fly motion vision, European Journal of Neuroscience, Vol. 40, 2014, pp. 3285-3293,
- [8] B. Hassenstein, A Cross Correlation Process in the Nervous Center of an Insect Eye, Nuovo Cimento, Vol. 13, Series 10, Supplement, 1959
- [9] H. Eichner, et al., Internal Structure of the Fly Elementary Motion Detector, Neuron, 70, 2011, pp.1155-1164.
- [10] D. A. Clark et al., Defining the Computational Structure of the motion Detector in Drosophila, Neuron, 70, 2011, pp.1165-1177
- [11] Y. Suzuki et al., Noise-robust recognition of wide-field motion direction and the underlying neural mechanisms in Drosophila melanogaster, Scientific Reports 5, Article number: 10253, 2015, doi: 10.1038/srep10253.
- [12] M. Egelhaaf et al., Computational structure of a biological motion-detection system as revealed by local detector analysis in the fly's nervous system, Journal of Optical Society of America, Vol. 6, No. 7, 1989, pp.1070-1087.
- [13] M. Egelhaaf et al., Are there separate ON and OFF channels in fly motion vision?, Visual Neuroscience, 8, 1992, pp.151-164
- [14] N. Franceschini et al., Directionally Selective Motion Detection by Insect Neurons, in: D. G. Staenga et al.(Eds.), Facets of Vision, softcover reprint of the hardcover 1st edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989, pp.360-390.
- [15] A. H. Brand et al., Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating, Development 118, 1993, pp.401-415