

樹状突起膜電位の非線形ダイナミクスを統計的に推定する ～ベイズ統計に基づく情報抽出～

Statistical Estimation of Nonlinear Dynamics of Dendritic Membrane Potentials
- Information Extraction Based on Bayesian Statistics -

大森 敏明*
Toshiaki Omori

1. まえがき

近年の計測技術の進展により、大規模かつ高次元のバイオイメージングデータが得られつつある。神経システムでは、膜電位イメージングやカルシウムイメージングにより、樹状突起における時空間応答の計測や複数細胞の電位応答の同時計測が実現されつつある。生命システムの動態を解明する上で、イメージングデータの背後に存在する動的システムのダイナミクスを抽出する方法の確立が重要である。

脳神経システムを構成する神経細胞は、樹状突起と呼ばれる複雑な分岐構造を有しており、樹状突起における非線形ダイナミクスが神経局所回路による情報統合の機序に本質的な役割を担うと考えられている[1, 2]。従来の研究において、樹状突起膜電位の時空間ダイナミクスの推定が提案されているが[3, 4]、従来研究では、閾値下の膜電位の推定に限定されており、その重要性にもかかわらず、樹状突起膜電位の非線形ダイナミクスの推定法は未だ確立されていない。

本発表では、神経樹状突起より計測されるデータに基づいて、膜電位ダイナミクスを推定するための統計的アルゴリズムを提案する。本研究では、分布定数型の時空間ダイナミクスに従う状態空間モデルを構成し、ベイズ統計の枠組みを適用することにより、部分的に観測されるデータから時空間ダイナミクスを推定可能であることを示すと同時に、その背後にある電気特性分布の同時抽出が可能であることを示す。

2. 分布定数型の神経細胞モデルに基づく樹状突起膜電位の非線形ダイナミクス推定

本研究では、樹状突起膜電位の非線形ダイナミクス推定を実現するために、部分的に計測されるデータ $\{Y_t\}$ から、膜電位やチャネル変数からなる多次元の時空間応答 $\{X_t\}$ とその背後に存在する電気特性などのパラメータ群 Θ を同時推定する方法を提案する(図1)。この目的のために、神経細胞の空間構造に関する知見を確率モデルに組み入れた推定方法を構築する。

まず、樹状突起の各場所での非線形ダイナミクスを表すシステムモデルの確率モデル $p(\mathbf{X}_{t+1}|\mathbf{X}_t)$ を導出する(図2)。樹状突起の空間構造を考慮した神経細胞の数理モデルであるケーブル方程式に基づいて、樹状突起における膜電位 v が次に示す分布定数型の確率微分方程式に従うとする。

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \tilde{D} \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \tilde{f}(v) + \tilde{u}(x, t) + \tilde{\sigma}s(x, t) \quad (1)$$

ここで、右辺は細胞内電流、膜電流、外部入力電流、雑音電流からなっており、膜電流は膜電位とチャネル変数から

*神戸大学 大学院工学研究科, Graduate School of Engineering, Kobe University

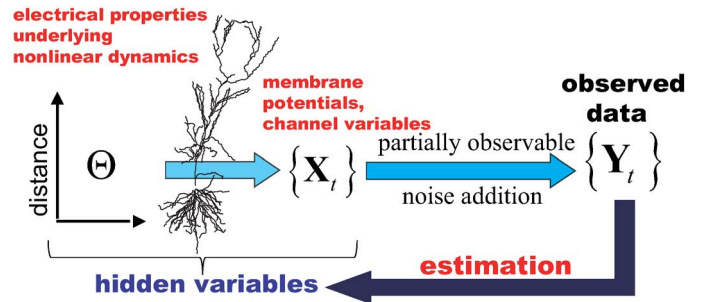


図1. 樹状突起膜電位の非線形ダイナミクスの推定を実現する提案法の枠組み。部分的に計測されるデータ $\{Y_t\}$ から、非線形ダイナミクスに従う樹状突起膜電位やチャネル変数を含む隠れ状態 $\{X_t\}$ とその背後にある電気特性 Θ の同時推定を実現する。

なる多次元変数 \mathbf{x} に依存する。雑音電流としてガウス白色雑音を仮定し、離散化を施すと、時刻 $t+1$ における膜電位 $v_{x,t+1}$ が従う確率モデルは、次のように表される。

$$P(v_{x,t+1}|v_{x-1,t}, v_{x,t}, v_{x+1,t}, \{m_{X,x,t}\}, \{h_{X,x,t}\}) \propto \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} \left(v_{x,t+1} + v_{x,t} - \Delta D(v_{x-1,t} - 2v_{x,t} + v_{x+1,t}) - \Delta f_{x,t}(\mathbf{x}_{x,t}) - \Delta u_{x,t} \right)^2 \right] \quad (2)$$

D は細胞内抵抗, $f_{x,t}(\mathbf{x}_{x,t})$ は膜電流, $u_{x,t}$ は外部入力電流, Δ は定数である。ここで、膜電流 $f_{x,t}(\mathbf{x}_{x,t})$ は、

$$f_{x,t}(\mathbf{x}_{x,t}) = \sum_X g_{X,x} m_{X,x,t}^{M_X} h_{X,x,t}^{N_X} (v_{x,t} - E_X) \quad (3)$$

に従うとする。 X は、膜電流の種類を示し、 $g_{X,x}$, E_X は各膜電流の最大コンダクタンス、反転電位を示す。 $m_{X,x,t}$, $h_{X,x,t}$ は非線形ダイナミクスに従うとし、各種のチャネル変数に対しても確率モデルを導入することにより、膜電位 $v_{x,t}$ とチャネル変数 $m_{X,x,t}$, $h_{X,x,t}$ に対する確率モデル $p(\mathbf{X}_{t+1}|\mathbf{X}_t)$ を構成する。

次に、観測モデルの確率モデル $p(Y_t|\mathbf{X}_t)$ を定式化する。図2に示すように、多次元の状態変数 \mathbf{X}_t のうち、雑音が重畳された膜電位 $y_{x,t}$ のみが、部分的に観測される状況を想定すると、観測モデルは、確率モデルを用いて次式のようにあらわされる。

$$P(y_{x,t}|v_{x,t}) \propto \exp \left[-\frac{(y_{x,t} - cv_{x,t})^2}{2\eta^2} \right] \quad (4)$$

ここで、 c は定数であり、 η は観測ノイズの強度である。観測可能な場所に対してこの確率モデルを導入することにより、観測モデル $p(Y_t|\mathbf{X}_t)$ を構成する。

これらの確率モデルを用いて、部分的に観測される雑音

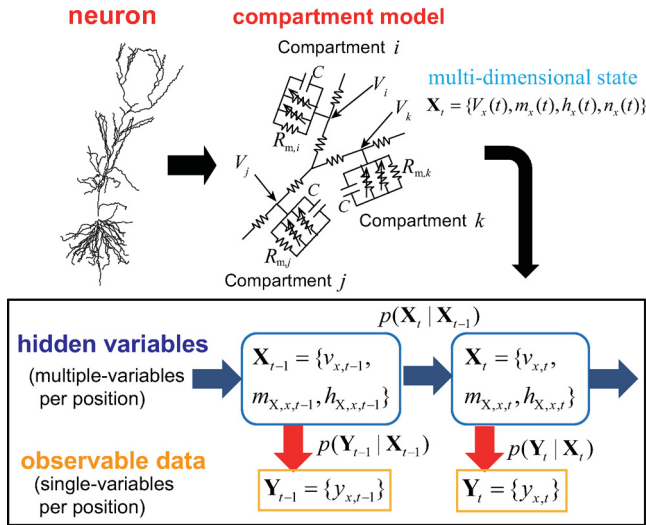


図2. 樹状突起の数理モデルに基づいた非線形ダイナミクス推定法の導出. 神経細胞の空間構造を考慮した分布定数回路に基づいて確率モデルを構成し, 確率伝搬法に基づく再帰的な推定法を構築することにより, 多次元の隠れ状態のうち, 部分的に観測される雑音が重畳された膜電位データのみからの推定を行う.

が重畳された時系列データ $\{y_{x,t}\}$ から樹状突起における膜電位の分布 $\{v_{x,t}\}$ とチャネル変数の分布 $m_{X,x,t}$, $h_{X,x,t}$ を推定する. 時刻 t における隠れ状態 \mathbf{X}_t は, 同時刻 t における観測値 $\mathbf{Y}_{1:t}$ を用いて次式のように推定される.

$$p(\mathbf{X}_t | \mathbf{Y}_{1:t}) = \frac{p(\mathbf{Y}_t | \mathbf{X}_t) p(\mathbf{X}_t | \mathbf{Y}_{1:t-1})}{\int p(\mathbf{Y}_t | \mathbf{X}_t) p(\mathbf{X}_t | \mathbf{Y}_{1:t-1}) d\mathbf{X}_t} \quad (5)$$

ここで, $p(\mathbf{X}_t | \mathbf{Y}_{1:t-1})$ は, 予測分布であり, ベイズの定理を用いて次式のように導かれる.

$$p(\mathbf{X}_t | \mathbf{Y}_{1:t-1}) = \int p(\mathbf{X}_t | \mathbf{X}_{t-1}) p(\mathbf{X}_{t-1} | \mathbf{Y}_{1:t-1}) d\mathbf{X}_{t-1} \quad (6)$$

樹状突起の数理モデルから導出したシステムモデルと観測モデルをこれらの2つの更新式に交互に適用し, 隠れ状態 \mathbf{X}_t の推定を実現する. 更に, 電気特性の不均一性分布 $g_{X,x}$ やノイズ強度などのパラメータを推定するために, EMアルゴリズムを用いた推定法を構成する. 以上のように構成される統計的アルゴリズムにより, 神経細胞の非線形ダイナミクスとその背後にあるパラメータの同時推定を実現する.

3. 提案法に基づく推定結果

本研究で構築した樹状突起膜電位の非線形ダイナミクスの推定法の有効性を検証するために, 数値実験データを用いた推定を行う. ナトリウム電流, 遅延整流性のカリウム電流を有するマルチコンパートメントモデルを想定し, コンパートメント1に外部入力電流を与える. 観測ノイズが重畳された膜電位のみが観測されるものとして, 提案法を用いた非線形ダイナミクスの推定を行う.

膜電位に雑音が重畳された観測値に提案法を適用し, 各種の状態変数と電気特性を同時に推定した結果を図3(a)に示す. 各コンパートメントでの膜電位 $v_{x,t}$ が正確に推定されるとともに, 各種のチャネル変数 $m_{x,t}^X$, $h_{x,t}^X$ も正しく推定されていることがわかる. 図3(b)に, 推定アルゴリズムのステップ数に対するコンダクタンスの推定値を示す. 図

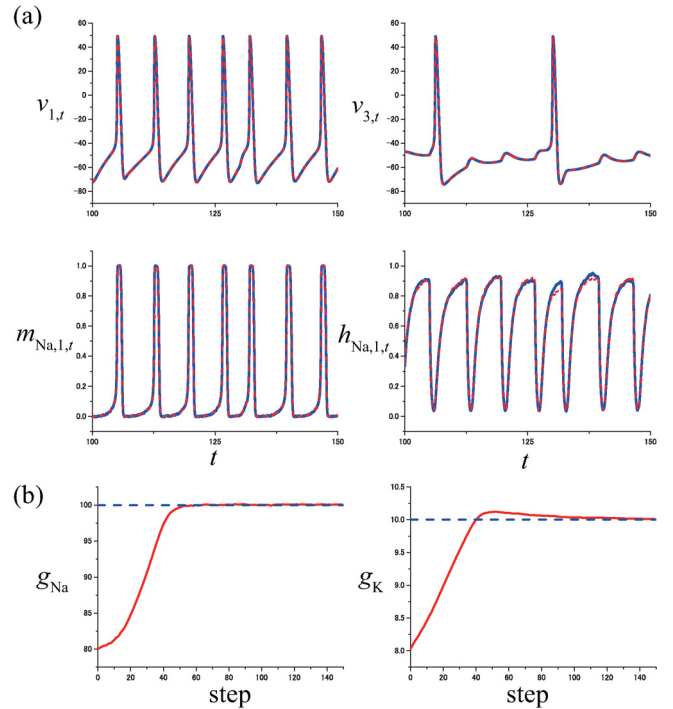


図3. 樹状突起膜電位の非線形ダイナミクスとその背後にある電気特性の同時推定の結果. (a): 状態変数の推定. 破線は真の値を示し, 実線は推定値を示す. 上図: 膜電位 $V_{1,t}$, $V_{3,t}$, 下図: チャネル変数 $m_{1,t}$, $h_{1,t}$. (b): 非線形ダイナミクスの背後にあるパラメータの推定. 左図: g_{Na} の推定結果, 右図: g_K の推定結果. 実線は推定値, 破線は真値を示す.

3(b)より, 正しいコンダクタンス値も正確に推定されている. 以上の結果より, 提案法によって, 部分的に観測されるデータから, 神経細胞の非線形ダイナミクスとその背後にある電気特性が同時に推定可能であることが示された.

4. まとめ

本研究では, 神経細胞における非線形時空間ダイナミクスを推定するためにベイズ統計学に基づく推定方法を提案した. ベイズ統計学の枠組みに神経細胞の数理モデルを組み入れた統計的推定法を構成することにより, 樹状突起膜電位の非線形時空間ダイナミクスとその背後にある電気特性を同時に推定可能であることを示した.

謝辞

本研究の一部は, 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究「スパースモデリングの深化と高次元データ駆動科学の創成」[課題番号25120010], 若手研究(B) [課題番号25730147]の援助の下で, 行われた.

参考文献

- [1] Häusser, M., *Science* **290**, 739-744 (2000)
- [2] Spruston, N., *Nature Rev. Neurosci.* **9**, 206-221 (2008)
- [3] Omori, T., Aonishi, T., Miyakawa, H., Inoue, M., and Okada, M., *Neurosci. Res.* **64**, 83-95 (2009)
- [4] Omori, T., Aonishi, T., and Okada, M., *Advances in Cognitive Neurodyn.* **3**, 649-655 (2013)