

樹状突起における電氣的応答特性の推定

清水 裕一郎^{†1} 大森 敏明^{†1,†3}
青西 亨^{†2,†3} 岡田 真人^{†1,†3}

樹状突起における電氣的な応答特性は、神経細胞が受け取る多種多様な情報の統合様式を決定づける重要な因子である。しかしながら、樹状突起の計測には、空間分解能の限界やノイズ重量の問題が存在しており、樹状突起上の電氣的応答特性や膜電位の時空間分布を直接的に測定するのは困難である。本研究では、樹状突起の数理モデルに基づいて分布定数型カルマンフィルタを構成することにより、樹状突起上の一部の観測データのみから樹状突起全体の膜電位の時空間分布を推定するアルゴリズムを提案する。さらに、EM アルゴリズムを用いて直接測定が困難な樹状突起の電氣的応答特性を推定する。提案アルゴリズムの有効性を検証するために、数値実験データを提案アルゴリズムに適用し、観測データ数と推定精度の関係を検討する。

Estimation of Membrane Property of Dendrite

YUICHIRO SHIMIZU,^{†1} TOSHIAKI OMORI,^{†1,†3}
TORU AONISHI^{†2,†3} and MASATO OKADA^{†1,†3}

Membrane property in dendrite is one of important determinants for integration of information received by neurons. However, it is difficult to directly measure the membrane property as well as spatiotemporal distribution of membrane potential, since there exists limitation of spatial resolution in experimental measurements of dendrites and the observed data from the dendrites by means of voltage imaging are noisy. In this study, we propose a statistical estimation algorithm using distributed constant type Kalman filter which estimates spatiotemporal distribution from noisy data observed at limited locations. Membrane properties of dendrites are estimated by using the EM algorithm. We verify the effectiveness of the proposed method by applying simulation data to the proposed method and evaluate the relation between the spatial resolution of observation and estimate error.

1. はじめに

神経細胞の構成要素のひとつである樹状突起は、複雑な形態構造を持っており、脳の多数の部位から受け取る入力情報を統合する上で重要な情報処理を担っていることが知られている^{1),2)} 情報処理に対する重要性から、樹状突起に関して理論・実験の両面から盛んに研究がなされている³⁾⁻⁶⁾ 近年の実験技術の進展により、樹状突起における多彩な膜応答が観測され、樹状突起上の空間的に不均一な膜応答が脳の情報処理に重要な役割を担うことが示唆されている^{7),8)} しかしながら、樹状突起は、特にその先端部において軸が非常に細いため、直接測定が困難であり、樹状突起上の不均一な膜電位の時空間分布やその応答様式を定める電氣的応答特性を測定するのは困難である。

直接の観測に関する困難性は、電位感受性色素を用いたイメージング計測と樹状突起の数理モデルを用いた数値実験により回避が可能である⁹⁾ 数値実験において、仮定した樹状突起における電氣的応答特性の中で、イメージング計測を再現できる結果をもたらす応答特性が適切なものであると考えることで、推定を行うことができる。しかしながら、樹状突起における電氣的応答特性は多数存在するため^{1),2),10)} この方法で推定を行うには、膨大な数値実験を行わなければならないという問題点がある。さらに、現状の実験技術では、イメージング計測における空間分解能に限界があると同時に、ノイズが付加されるという問題点も存在している。したがって、限られた位置で観測された、ノイズを含む膜電位の測定値から、樹状突起全体の膜電位分布の時空間分布や電氣的応答測定を効率的かつ高精度で推定する方法の考案が望まれている。

本研究では、樹状突起の数理モデルに基づいて分布定数型カルマンフィルタを構成することにより、膜電位の時空間分布を推定するアルゴリズムを提案する。さらに、EM アルゴリズムの用いることにより、直接測定することが困難な樹状突起の電氣的応答特性を推定する。提案手法の有効性を検証するために、数値実験のデータを提案にアルゴリズムに適用し、まず、電氣的応答特性に対応するパラメータが既知である場合、観測データ数を減少させても、精度の高い膜電位分布推定が可能であることを示す。さらに、電氣的応答特性が不

†1 東京大学・大学院 新領域創成科学研究科 複雑理工学専攻
Graduate School of Frontier Science, The University of Tokyo

†2 東京工業大学・大学院 総合理工学研究所 知能システム科学専攻
Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology

†3 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
RIKEN Brain Science Institute

明であり、樹状突起全体の膜電位が測定されない場合においても、一定割合の観測点が与えられることで高精度の電気的応答特性の推定が可能であることを検証する。

2. モデル化および推定手法

本節では、樹状突起のモデル化および膜電位推定アルゴリズムの構成について述べる。ケーブル方程式を用いて樹状突起をモデル化し、対象の各部位における真の膜電位間の関係を表す状態方程式、観測値と真の膜電位との関係を表す観測方程式からなる状態空間モデル¹¹⁾を導出する。そしてこれらを確率モデルを用いて表現することにより、膜電位推定のための分布定数型カルマンフィルタを構成する。

2.1 分布定数型回路を用いた樹状突起のモデル化

まず、樹状突起の性質および、それをもとにどのようなモデル化が適切であるかについて述べる。前節で述べた内容からも分かるように、樹状突起は多様なシナプス入力を受け、神経細胞の情報統合に深く関わっている。特に、閾値下における情報統合様式を理解するうえで、受動的な膜特性が重要であることが、理論・実験の両面から示唆されている。¹⁰⁾ 樹状突起において、膜応答が受動的な膜特性で記述されるものとし、またその形態が分岐の無い円筒と電気的に等価であると仮定することにより、図1中央に表わされるような分布定数型回路によって樹状突起をモデル化することができる。このモデルにおける位置 x 、時刻 t での膜電位 $v(x, t)$ は、膜電位は次に示すケーブル方程式で記述することができる。^{12)–14)}

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

ここで、 \tilde{D} は拡散定数であり、 $\tilde{f}(v(x, t))$ 、 $u(x, t)$ はそれぞれ、膜電流、外部入力電流である。 $s(x, t)$ は、細胞のダイナミクスに含まれる白色ガウス雑音であり、 $\langle s(x, t) s(x', t') \rangle = \delta(x - x') \delta(t - t')$ に従う。 $\tilde{\sigma}$ は定数である。

2.2 分布定数型カルマンフィルタ

カルマンフィルタは、時系列データに雑音が重畳しており、かつその量が不十分な場合において有力なデータ推定手法である。¹¹⁾ 本節の導入でも述べたようにカルマンフィルタの構成には、膜電位の観測値が従う観測方程式と真の膜電位が従う状態方程式からなる状態空間モデルが必要となる。

(1) 膜電位の状態空間モデル

まず、真の膜電位が従う状態方程式を求める。前節で記したケーブル方程式 (1) を時間と空間に対し離散化すると、状態方程式として、次式が得られる。

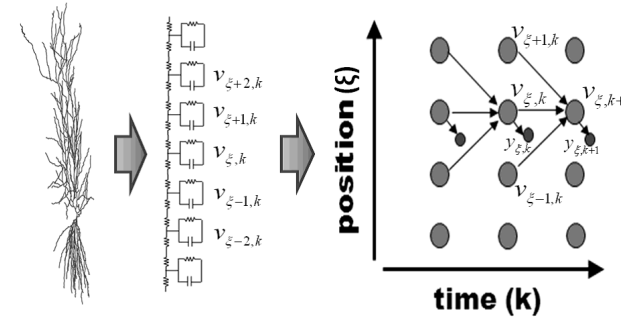


図1 樹状突起のモデル化およびカルマンフィルタにおいて用いたグラフ構造。左図の樹状突起は、中図で示す分布定数型回路を用いてモデル化することができる。右図の大小のノードはそれぞれ、各位置・時刻における膜電位 $v_{\xi, k}$ および観測値 $y_{\xi, k}$ を表している。また図のグラフ構造にあるように、各地点の電位は、同地点および隣接地点の1時刻前の電位、観測データが存在する箇所に関してはさらに観測データから確率的に決定されるとし、部分的に観測されるデータを元に、対象全体の膜電位を推定する。

Fig. 1 Mathematical model of dendrite and graphical structure of Kalman filter. Dendrite(left figure) can be modelled using distributed constant circuit(central figure). Each large node and small one in right figure represents true membrane potential and observed membrane potential, respectively. As shown in right figure, membrane potential at each time and position is determined stochastically in terms of the voltage of neighboring compartments.

$$v_{\xi, k+1} = D(v_{\xi-1, k} - 2v_{\xi, k} + v_{\xi+1, k}) + f(v_{\xi, k}) + u_{\xi, k} + \sigma s_{\xi, k} \quad (2)$$

添え字 ξ, k はそれぞれ、膜電位分布を考える際に用いる離散化された位置、時刻を表わしており、 $v_{\xi, k}$ は、位置 ξ 時刻 k における膜電位を示している。ここで、 $D = \frac{\Delta t}{\Delta x^2} \tilde{D}$ 、 $f(v_{\xi, k}) = \Delta t \tilde{f}(v_{\xi, k}) + v_{\xi, k}$ 、 $\sigma = \sqrt{\Delta t} \tilde{\sigma}$ であり、 $\langle s_{\xi, k} s_{\xi', k'} \rangle = \delta_{\xi, \xi'} \delta_{k, k'}$ であり、樹状突起の電気的応答特性は、 $D, f(\cdot)$ に対応する。

次に、観測方程式を定める。樹状突起全体の内、一部の場所だけが観測可能であるとする。観測可能な場所のコンパートメントの膜電位の観測値 $y_{\xi, k}$ は次の式で表される観測方程式に従うものとする。

$$y_{\xi, k} = c v_{\xi, k} + \eta w_{\xi, k} \quad (3)$$

ここで、 $w_{\xi, k}$ は観測過程に重畳される白色雑音であり、 $\langle w_{\xi, k} w_{\xi', k'} \rangle = \delta_{\xi, \xi'} \delta_{k, k'}$ である。 η はノイズの標準偏差であり、 c は定数である。

分布定数型回路によって記述された樹状突起に、これらの離散化された膜電位・観測データを導入することで、樹状突起の状態空間モデルが構成できる。右図は状態空間モデルにおけ

るグラフ構造を表している．大小のノードはそれぞれの膜電位・観測値を表しており，縦軸は樹状突起の位置，横軸は時間の進行を表している．以下では，図のグラフ構造に示されているように，各時刻の膜電位推定におけるマルコフ性および，各地点の膜電位が同地点・隣接地点のみから決定されるという仮定の下で分布定数型カルマンフィルタを構成し，対象の膜応答特性の推定を行う．

次節で述べる膜電位推定のため，この状態空間モデルから確率的な性質を抽出する．まず，状態方程式 (2) のノイズ項に着目し，これがガウス分布に従うことから，以下の条件付確率密度関数が導かれる^{15),16)}．

$$P(v_{\xi,k+1}|v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}, u_k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} \left\{ v_{\xi,k+1} - D(v_{\xi-1,k} - 2v_{\xi,k} + v_{\xi+1,k}) - f(v_{\xi,k}) - u_{\xi,k} \right\}^2 \right] \quad (4)$$

同様に式 (3) のノイズ項に着目することで，条件付確率密度関数

$$P(y_{\xi,k}|v_{\xi,k}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\eta^2}} \exp \left[-\frac{(y_{\xi,k} - cv_{\xi,k})^2}{2\eta^2} \right] \quad (5)$$

が導かれる．式 (4), (5) を用いることで，以下カルマンフィルタを構成する．

(2) 観測データを伴わない膜電位推定

観測データを用いない地点の膜電位推定においては，図 1 の右端図の内，膜電位ノード間をつなぐグラフのみに着目し，推定式を導出する．

まず，時刻 $k+1$ ，位置 ξ における膜電位の周辺化確率密度関数 $P(v_{\xi,k+1})$ を近似的に導出する．時刻 $k+1$ におけるコンパートメント ξ の膜電位 $v_{\xi,k+1}$ は，時刻 k において同じ位置にあるコンパートメントの膜電位 $v_{\xi,k}$ と隣接する 2 つのコンパートメントの膜電位 $v_{\xi-1,k}$ ， $v_{\xi+1,k}$ によって定まるとしていることから，時間軸に関して階層的に周辺化を行うことにより，周辺化確率密度 $P(v_{\xi,k+1})$ が以下のように近似的に求まる．

$$P(v_{\xi,k+1}) = \frac{W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})}{\int dv_{\xi,k+1} W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})} \quad (6)$$

$$W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) = \int dv_{\xi-1,k} dv_{\xi,k} dv_{\xi+1,k} P(v_{\xi,k+1}|v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}, u_{\xi,k}) \times W_{\xi-1,k}(v_{\xi-1,k}) W_{\xi,k}(v_{\xi,k}) W_{\xi+1,k}(v_{\xi+1,k}) \quad (7)$$

一般に，周辺化確率密度を求めるには大自由度の周辺化をする必要があるが，ケーブル方程式が従う分布定数型回路の場合には確率経路の階層性に注目することにより，式 (7) で示し

た 3 変数に関する周辺化を繰り返すことによって近似的に周辺化確率密度を求めることができる．ここで，境界条件は

$$W_{\xi,1}(v_{\xi,1}) = P(v_{\xi,1}|v_{\xi-1,0}, v_{\xi,0}, v_{\xi+1,0}, u_{\xi,0}) \quad (8)$$

とする．この境界条件を基に各地点，時刻に関して式 (6), (7) を順次計算していくことで $v_{\xi,n+1}$ の確率密度関数が求められる．

膜電位 $v_{\xi,k}$ は次に示すガウス分布に従うとし，式 (7) に代入する．

$$W_{\xi,k}(v_{\xi,k}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_{\xi,k}^2}} \exp \left(-\frac{1}{2\sigma_{\xi,k}^2} (v_{\xi,k} - \bar{v}_{\xi,k})^2 \right) \quad (9)$$

ここで， $\bar{v}_{\xi,k}$ と $\sigma_{\xi,k}$ は膜電位の平均と分散である．膜電流 $f(x)$ は $f(x) = ax + b$ に従うとし，式 (7), (9) の指数部分を計算・比較すると平均と分散について以下の更新式が導出される．

$$\bar{v}_{\xi,k+1} = u_{\xi,k} + b + D\bar{v}_{\xi-1,k} + (a - 2D)\bar{v}_{\xi,k} + D\bar{v}_{\xi+1,k} \quad (10)$$

$$\sigma_{\xi,k+1}^2 = \sigma^2 + D^2\sigma_{\xi-1,k}^2 + (a - 2D)^2\sigma_{\xi,k}^2 + D^2\sigma_{\xi+1,k}^2 \quad (11)$$

ケーブルの両端では境界条件を適切に定めることにより同様の更新式が求められる．これらを繰り返し計算することで，観測データを用いない地点における膜電位推定が実行できる．

(3) 観測データを伴う部位の膜電位推定

膜電位の観測データを用いることが可能な部位に関しては，図 1 のグラフ構造の内にある，観測ノードの影響も周辺化確率密度関数の計算に加え，推定式の導出を行う．つまり真の膜電位 $v_{\xi,k+1}$ が，膜電位 $v_{\xi,k}$ ， $v_{\xi-1,k}$ ， $v_{\xi+1,k}$ および，観測値 $y_{\xi,k+1}$ によって定まるとする．すると，式 (6), (7) の計算に，式 (5) で記した観測過程の確率密度関数 $P(y_{\xi,k}|v_{\xi,k})$ が組み込まれることとなる．したがって，周辺化確率密度関数 $P(v_{\xi,k+1}|y_{\xi,k+1})$ は以下のように求めることができる．

$$P(v_{\xi,k+1}|y_{\xi,k+1}) = \frac{W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})}{\int dv_{\xi,k+1} W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})} \quad (12)$$

$$W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) = P(y_{\xi,k+1}|v_{\xi,k+1}) \int dv_{\xi-1,k} dv_{\xi,k} dv_{\xi+1,k} \times P(v_{\xi,k+1}|v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}, u_k) \times W_{\xi-1,k}(v_{\xi-1,k}) W_{\xi,k}(v_{\xi,k}) W_{\xi+1,k}(v_{\xi+1,k}) \quad (13)$$

これらにベイズの定理を用いることで，状態変数に関する周辺化事後確率密度関数が導出されることになる．式 (13) の周辺化部分に着目し，次に示す補助分布 $\tilde{W}_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})$ を導入する．

$$W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) = P(y_{\xi,k+1}|v_{\xi,k+1})\tilde{W}_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) \quad (14)$$

$$\tilde{W}_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2}} \exp\left[-\frac{(v_{\xi,k+1} - \tilde{v}_{\xi,k+1})^2}{2\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2}\right] \quad (15)$$

すると、式 (10), (11) より $\tilde{W}_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})$ の平均と分散は、次式で表わされる。

$$\tilde{v}_{\xi,k+1} = u_{\xi,k} + b + D\tilde{v}_{\xi-1,k} + (a - 2D)\tilde{v}_{\xi,k} + D\tilde{v}_{\xi+1,k} \quad (16)$$

$$\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 = \sigma^2 + D^2\tilde{\sigma}_{\xi-1,k}^2 + (a - 2D)^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2 + D^2\tilde{\sigma}_{\xi+1,k}^2 \quad (17)$$

式 (13), (14) の指数部分に着目することにより

$$\tilde{v}_{\xi,k+1} = \frac{\eta^2\tilde{v}_{\xi,k+1}^2}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2} + \frac{c\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 y_{\xi,k+1}}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2} = \tilde{v}_{\xi,k+1} + G_{\xi,k+1}(y_{\xi,k+1} - c\tilde{v}_{\xi,k+1}) \quad (18)$$

$$\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 = \frac{\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 \eta^2}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2} = (1 - cG_{\xi,k+1})\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 \quad (19)$$

が得られる。 $G_{\xi,k}$ は、カルマンゲインであり、次式で表される。

$$G_{\xi,k} = c\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2(\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2)^{-1} \quad (20)$$

よって、式 (18) に対しては式 (16) を代入し、式 (19) に対しては式 (17) を代入することで、膜電位・観測値と膜電位の分散における更新式が導出できる。

$$\tilde{v}_{\xi,k+1} = \tilde{v}_{\xi,k} + D(\tilde{v}_{\xi-1,k} - 2\tilde{v}_{\xi,k} + \tilde{v}_{\xi+1,k}) + u_{\xi,k} - (a - 1)\tilde{v}_{\xi,k} + b + G_{\xi,k+1}(y_{\xi,k+1} - \hat{y}_{\xi,k+1}) \quad (21)$$

$$\hat{y}_{\xi,k+1} = c(\tilde{v}_{\xi,k} + D(\tilde{v}_{\xi-1,k} - 2\tilde{v}_{\xi,k} + \tilde{v}_{\xi+1,k})) + u_{\xi,k} - (a - 1)\tilde{v}_{\xi,k} + b \quad (22)$$

$$\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 = \sigma^2 + D^2\tilde{\sigma}_{\xi-1,k}^2 + (a - 2D)^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2 + D^2\tilde{\sigma}_{\xi+1,k}^2 - \frac{D^2c^2\tilde{\sigma}_{\xi-1,k}^4}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi-1,k}^2} - \frac{(a - 2D)^2c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^4}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2} - \frac{D^2c^2\tilde{\sigma}_{\xi+1,k}^4}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi+1,k}^2} \quad (23)$$

観測データを伴う地点については式 (21)-(23) を各時刻・各地点について計算することで、対象とする樹状突起全体の膜電位の推定を行うことができる。

2.3 EM アルゴリズムによる状態推定

また更新式中に含まれる各パラメータは膜比抵抗などの樹状突起における電氣的応答特性やノイズの強度を表している。本研究では観測データを基に、EM アルゴリズムによってこれらのパラメータを推定する¹⁷⁾ 通常、モデルパラメータの対数尤度関数の最大化による最尤推定値の導出は非線形最適化問題に属し解析的に解くことは困難である。EM アルゴリズムでは対数尤度関数の条件付期待値の最大化を行うことで、この問題に対応することができる。実際の統計モデルの多くは指数分布族に属するため、観測データと潜在変数から構成される完全データの対数尤度関数が観測データの対数尤度関数よりも簡単な式になることが知

られている¹⁷⁾

推定アルゴリズムにおいては以下に記した関数 $Q(\Theta_n|\Theta_{n+1})$ を最大化させるパラメータの集合 $\Theta_{n+1} = (a_{n+1}, b_{n+1}, D_{n+1}, \sigma_{n+1}, \eta_{n+1}, c_{n+1})$ を各ステップ毎に求め、それらを最適パラメータの値とする。

$$Q(\Theta_n|\Theta_{n+1}) = \int \Pi_{\xi}\Pi_k dv_{\xi,k}\Pi_{\xi}\Pi_k P(v_{\xi,k}|y_{\xi,k}, \Theta_n) \log \Pi_{\xi}\Pi_k M(v_{\xi,k+1}, v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}|\Theta_{n+1}, y_{\xi,k+1}) \quad (24)$$

上式における $M(v_{\xi,k+1}, v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}|\Theta_{n+1}, y_{\xi,k+1})$ は、パラメータ尤度を表しており、以下の関係を満たす。

$$M(x_{\xi,k+1}, v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}|\Theta_{n+1}, y_{\xi,k+1}) \propto \exp\left[-\frac{1}{2\eta_{n+1}^2}(y_{\xi,k+1} - c_{n+1}v_{\xi,k+1})^2 - \frac{1}{2\sigma_{n+1}^2}(v_{\xi,k+1} - D_{n+1}(v_{\xi-1,k} - 2v_{\xi,k} + v_{\xi+1,k} - a_{n+1}v_{\xi,k} - b_{n+1} - u_{\xi,k}))^2\right] \quad (25)$$

式 (24), (25) から分かるように、EM アルゴリズムの推定は観測値に依存するため、推定結果には観測可能な空間点の個数が大きな影響力を持つことが予想される。

また同時刻における異なる位置での膜電位は独立である ($P(v_{\xi,k}, v_{\xi',k}) = P(v_{\xi,k})P(v_{\xi',k})$) とすると、 Q 関数の計算には、膜電位の平均 $\langle v_{\xi,k} \rangle$ と相関 $\langle v_{\xi+i,k} v_{\xi,k+1} \rangle (i = \{-1, 0, 1\})$ が必要である。膜電位の平均 $\langle v_{\xi,k} \rangle$ は、前節で求めたものを用いる。一方、相関 $\langle v_{\xi,k+1}, v_{\xi+i,k} \rangle (i = \{-1, 0, 1\})$ を求めるためには、前節において 3 変数に関して周辺化していた箇所を、2 変数のみについて周辺化することにより得られる確率分布を用いる。

3. 推定結果

3.1 最適パラメータ下での観測データ数と膜電位時空間分布の推定精度

提案した推定アルゴリズムの推定能力を検証するため、数値実験から得られるデータを用いて推定を行う。特に、観測可能な空間点の個数の減少に対し、どの程度まで推定精度を維持できるかを検証する。観測技術の限界によるデータの不足状況を想定した場合、必要とするデータに比べ、観測データの間隔が荒い状況が考えられる。数値実験においては、11 個のコンパートメントからなる樹状突起のコンパートメントモデルを用い、その端 ($\xi = 1$) に外部入力を加えた時の膜電位の時空間分布を推定した。各コンパートメントにおいて、パラメータ

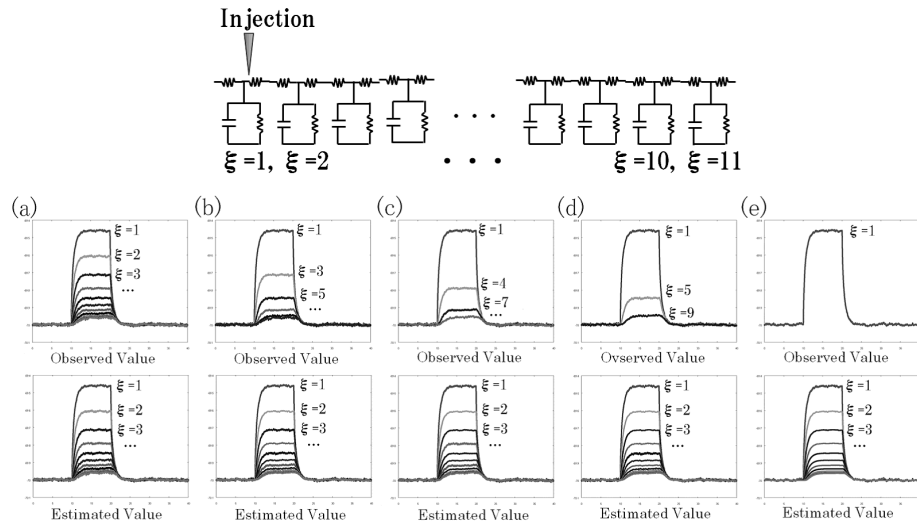


図2 最適パラメータ下での膜電位の時空間分布の推定結果．上図に示すように，マルチコンパートメントモデルの左端 ($\xi = 1$) に外部入力電流を与えた場合において，上側のグラフで観測データを，下側のグラフで膜電位推定結果を表わしている．(a)-(e) はそれぞれ全地点の観測データを用いた場合，1 地点おき，2 地点おき，3 地点おきに用いた場合，そして $\xi = 1$ の観測データのみを用いた場合に対応している．

Fig.2 Estimation of spatiotemporal distribution of membrane potential over the dendrite. Each symbol (a)-(e) indicates the number of spatial points where observed value can be used for estimation; observed data of all points is used for (a), data of every other points, and every two points, three points, is used for (b)-(c), and data of only $\xi = 1$ is used for (e). Thick lines in the top figures are observed value used for membrane potential estimation and those in bottom figures are estimated membrane potential.

の最適値は既知として用いるが，外部電流を加えた位置および，その大きさについての情報は未知であるとしている．パラメータ最適値が未知の場合に関しては次節 3.2 で扱う．

図2は，膜抵抗やノイズ強度などのパラメータを既知であるとしたとき，観測データの利用間隔を徐々に広げていくにしたがって，膜電位の推定結果がどのように影響を受けるかを示したものである．(a) から (e) のそれぞれにおいて，上側のグラフは用いた観測データを，下側のグラフの各線は膜電位推定結果を表している．(a) は全箇所の観測データを用いた場合であり，(b)，(c)，(d)，はそれぞれ1 地点，2 地点，3 地点おきに観測データを用いた場合，(e) は $\xi = 1$ の観測データのみを用いて推定を行った場合である．図2 からわかるよう

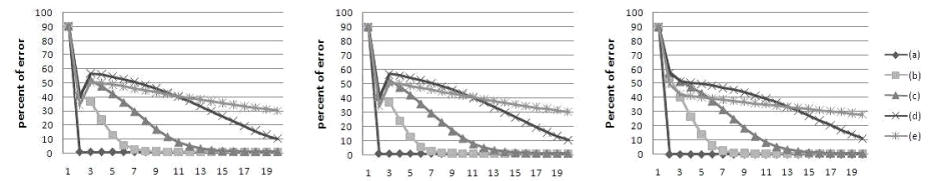


図3 樹状突起における電氣的応答特性に対応するパラメータ \tilde{a} (左)， \tilde{b} (中央)， \tilde{D} (右) の推定結果．パラメータを最適値より 90 % 離れた値から推定を開始し，EM アルゴリズムのステップ数が進むにつれパラメータ値の最適値との差異がどの程度まで減少するかを示している．(a)-(e) は，図2 と同じく，それぞれ全地点の観測データを用いた場合，1 地点おき，2 地点おき，3 地点おきに用いた場合， $\xi = 1$ の観測データを用いた場合に対応している．

Fig.3 Estimation of parameters \tilde{a} (left)， \tilde{b} (center)，and \tilde{D} (right). Each parameter was inferred from the initial parameter value 90 % different from optimal one. As used in figure 2, each symbol (a)-(e) indicates the number of spatial points where observed value can be used for estimation.

に，外部入力に関する情報が一切与えられていないにもかかわらず，一部の観測データから精度の高い膜電位の時空間分布の推定が実現されていることが確認できる．

3.2 観測データ数と電氣的応答特性の推定精度

2.3 節で紹介した EM アルゴリズムにより，樹状突起における電氣的応答特性を推定する．特に，予想されるデータの不足に対し，推定アルゴリズムがどの程度まで対処可能かについて述べる．関数 $M(v_{\xi,k+1}, v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k} | \Theta_{n+1}, y_{\xi,k+1})$ の式から分かるように，パラメータの推定精度は，観測データの数と正確さ，そして推定される膜電位の各値の正確さに大きな影響を受ける．ここでは，データ数に対してパラメータの収束値，収束の早さはどの程度変化するかを示す．

図3は，図2の (a) ~ (e) の各場合において，諸パラメータの内，特に推定が重要視される電氣特性を決定する \tilde{a} ， \tilde{b} ， \tilde{D} を最適値から 90 % ずらした状態から推定を開始させた際のパラメータの収束状況を示している．また表1は，EM アルゴリズムを 100 ステップまで繰り返し，最終的に収束したパラメータ値の，最適値との差異を百分率で示している．(a) ~ (c) のように，全地点ないしは 1 地点・2 地点おきに観測データを用いることができる場合は，短時間でパラメータの収束が見られ，また推定結果の精度も高い．一方，観測データを 3 地点おきに用いた (d) においては，収束までに要する時間が増大するが，高い推定精度は維持することができる．コンパートメントの端 ($\xi = 1$) の観測データのみを用いた (e) は，収束に要する時間が長く推定精度も低い．

表 1 膜応答特性を決定するパラメータ \bar{a} , \bar{b} , \bar{D} の, 最終収束値と最適値との誤差 (%)
Table 1 Estimate error of parameters for membrane properties(%).

	\bar{a}	\bar{b}	\bar{D}
(a)	0.8602	0.8591	0.8569
(b)	1.083	1.083	0.426398
(c)	1.240	1.256	0.672306
(d)	1.389	1.439	1.042385
(e)	6.258	6.437	7.482064

以上から分かるように, 観測データを利用する地点がごく一部の場合は, その推定時間・推定誤差は増大が顕著となるが, その数が一定割合を超えていれば, 短時間でかつ精度の高い推定が十分可能である. このことから, この推定手法が, 空間分解能に限られるイメージング計測のデータにおいて有効性があると判断できる.

4. おわりに

樹状突起における膜電位の時空間分布を推定するための分布定数型カルマンフィルタを用いたアルゴリズムを提案し, 対象の諸パラメータが正確に分かっている状況下では, 一部の膜電位観測データから, 対象全体の膜電位の時空間分布の推定が可能であることを確かめた. さらに, EM アルゴリズムを用いてパラメータの値を推定するアルゴリズムを定式化し, 一部の膜電位観測データを元に樹状突起膜応答特性に対応するパラメータの推定も可能であることを示し, パラメータ推定においては観測データ数が一定量以下になるとその収束状況に大きな影響が生じることを検証した.

提案した推定アルゴリズムでは, 樹状突起のモデリングの際, イオンチャネルや形態について, ケーブル方程式の適用が可能な状況下にするための制約を与えたが, 樹状突起の多彩な膜応答を理解していくうえでは, これらの一部ないしは全てを取り扱う必要性も生じ得る. そのような場合, 本提案アルゴリズムに基づいた拡張を行う必要がある. またグラフ構造を考える際にも, 同時刻における異なる位置にある膜電位同士は独立であると仮定していたが. 実際には 2 回以上の時間ステップを考えると同時刻における隣り合う膜電位同士は相関をもつ可能性があり, より高い精度で膜電位の時空間分布を推定するためには, 同時刻における空間的な相関を考える必要が生じることも考えられる.

謝 辞

本研究の一部は, 文部科学省科学研究費補助金 (20509001(T.O.), 20500201(T.A.), 18079003, 20240020, 20650019(M.O.)) の援助の下で行われた.

参 考 文 献

- 1) Stuart, G., Spruston, N. and Häusser, M.: Dendrites, *Oxford University Press* (2007).
- 2) Koch, C.: Biophysics of Computation, *Oxford University Press* (2004).
- 3) Katayama, N., Nakao, M., Mizutani, Y. and Yamamoto, M.: Thickness Controls Spatial Cooperation of Calcium-activated Dynamics in Neuronal Dendrite System, *IEICE Trans. Fundamentals*, Vol.E80-A, pp.197-205 (1997).
- 4) Spruston, N.: Pyramidal neurons: Dendritic Structure and Synaptic Integration, *Nature Reviews Neuroscience*, Vol.9, pp.207-221 (2008).
- 5) Segev, I. and London, M.: Untangling Dendrites with Quantitative Models, *Science*, Vol.290, pp.744-750 (2000).
- 6) Häusser, M., Spruston, N. and Stuart, G.J.: Diversity and Dynamics of Dendritic Signaling, *Science*, Vol.290, pp.739-744 (2000).
- 7) Omori, T., Aonishi, T., Miyakawa, H., Inoue, M. and Okada, M.: Steep Decrease in the Specific Membrane Resistance in the Apical Dendrites of Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons, *Neuroscience Research*, Vol.64, pp.83-95 (2009).
- 8) Golding, N.L., Mickus, T.J., Katz, Y., Kath, W.L. and Spruston, N.: Factors Mediating Powerful Voltage Attenuation along CA1 Pyramidal Neuron Dendrites, *The Journal of Physiology*, Vol.568, pp.69-82 (2005).
- 9) Omori, T., Aonishi, T., Miyakawa, H., Inoue, M. and Okada, M.: Estimated Distribution of Specific Membrane Resistance in Hippocampal CA1 Pyramidal Neuron, *Brain Research*, Vol.1125, pp.199-208 (2006).
- 10) 宮川博義, 井上雅司: ニューロンの生物物理, 丸善 (2003).
- 11) Kalman, R.E.: A New Approach to Linear Filtering and Prediction Problems, *Journal of Basic Engineering*, Vol.82 pp.35-45(1960).
- 12) Holmes, W.R., Rall, W.: Estimating the Electrotonic Structure of Neurons with Compartmental-Models, *Journal of Neurophysiology*, Vol.68, pp.1438-1452(1992).
- 13) Dayan, P. and Abbott, L.F.: Theoretical Neuroscience, *MIT Press*(2001).
- 14) Segev, I., Rinzel, J. and Shepherd, G.: The Theoretical Foundation of Dendritic Function, *MIT Press* (1995).
- 15) 田中和之: 確率モデルによる画像処理技術入門, 森北出版 (2006).
- 16) 安田宗樹, 大久保潤, 田中和之: ガウシアングラフィカルモデルを用いた画像補修アルゴリズム, 情報科学技術レターズ (Information Technology Letters), Vol.5, pp.225-228 (2006).
- 17) Dempster, A., Laird, N. and Rubin, D: Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm, *Journal of the Royal Statistical Society*, Vol.39, pp. 1-38 (1977).