

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畳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、膜電位の推定と並行して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、提案アルゴリズムを数値実験データに適用し、観測データ数と推定精度の関係を検討する。

Estimation of Membrane Electric Property of Dendrite

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

The membrane electric property of dendrites are important determinants for the integration of information received by neurons. However, the spatial resolution in experimental measurements of dendrites is limited, and data obtained for dendrites by means of voltage imaging are noisy. It is thus difficult to directly measure the membrane properties and the spatiotemporal distribution of membrane potentials. In the present study, we have developed a statistical algorithm with a distributed constant type Kalman filter for estimating the spatiotemporal distribution of membrane potentials from noisy data observed at limited locations. In conjunction with estimating the membrane potentials, we estimate the membrane electric properties of dendrites by using the expectation maximization algorithm. To evaluate this method we apply it to the simulation data and examine the relation between the number of observable points and the estimated accuracy.

1. はじめに

神経細胞の構成要素の1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うえ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・実験の両面からさか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ともに、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、提案アルゴリズムを数値実験のデータに適用し、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、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明な場合におい

†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科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

ても、樹状突起の一部の膜電位観測値をもとに、他の部分の膜電位および樹状突起の膜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

本章では、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。ケーブル理論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を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。そしてこれらを確認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、そしてモデル化の方法について述べる。前章で述べた内容から分かるように、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ない円筒と電氣的に等価であると仮定することにより、図1中央に表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、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。また、ケーブルの境界条件については、ケーブル長を L として、以下のように定義する。

$$\left. \frac{\partial v(x, t)}{\partial x} \right|_{x=0} = \left. \frac{\partial v(x, t)}{\partial x} \right|_{x=L} = 0 \quad (2)$$

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⁾。本章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。

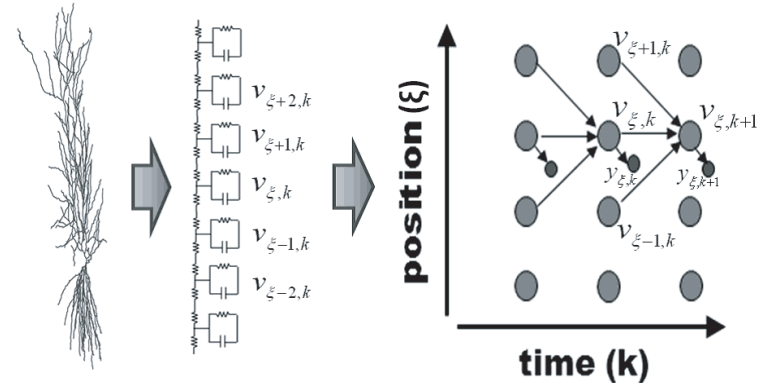


図1 樹状突起のモデル化およびカルマンフィルタにおいて用いたグラフ構造。左図の樹状突起は、中図で示す分布定数型回路を用いてモデル化することができる。右図の大小のノードはそれぞれ、各位置・時刻における膜電位 $v_{\xi, k}$ および観測値 $y_{\xi, k}$ を表している。また図のグラフ構造にあるように、各地点の電位は、同地点および隣接地点の1時刻前の電位、観測データが存在する箇所に関してはさらにその時刻における観測データから確率的に決定されるとし、部分的に観測されるデータを元に、対象全体の膜電位を推定する

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.

(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。

$$v_{\xi, k+1} = D(v_{\xi-1, k} - 2v_{\xi, k} + v_{\xi+1, k}) + f(v_{\xi, k}) + u_{\xi, k} + \sigma s_{\xi, k} \quad (3)$$

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、樹状突起の電氣的応答特性は、 D 、 $f(\cdot)$ に対応する。

次に、観測方程式を定める。樹状突起全体のうち、一部の場所だけが観測可能であるとす。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。

$$y_{\xi, k} = cv_{\xi, k} + \eta w_{\xi, k} \quad (4)$$

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。図 1 右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を仮定し、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したうえで分布定数型カルマンフィルタを構成し、対象の膜電位特性の推定を行う。

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 (3) のノイズ項に着目し、これがガウス分布に従うことから、以下の条件付き確率密度関数が導かれる^{15),16)}。

$$\begin{aligned} & P(v_{\xi,k+1} | v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}, u_k) \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[-\frac{1}{2\sigma^2} \left\{ v_{\xi,k+1} - D(v_{\xi-1,k} - 2v_{\xi,k} + v_{\xi+1,k}) \right. \right. \\ & \quad \left. \left. - f(v_{\xi,k}) - u_{\xi,k} \right\}^2 \right] \end{aligned} \quad (5)$$

同様に式 (4) のノイズ項に着目することで、条件付き確率密度関数

$$P(y_{\xi,k} | v_{\xi,k}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\eta^2}} \exp \left[-\frac{(y_{\xi,k} - cv_{\xi,k})^2}{2\eta^2} \right] \quad (6)$$

が導かれる。式 (5), (6) を用いることで、以下カルマンフィルタを構成する。

(2) 観測データをとみなさない膜電位推定

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 の右端図のうち、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、周辺確率密度関数 $P(v_{\xi,k+1})$ が関数 $W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})$ を用いて以下のように近似的に求まる。

$$P(v_{\xi,k+1}) = \frac{W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})}{\int dv_{\xi,k+1} W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) &= \int dv_{\xi-1,k} dv_{\xi,k} dv_{\xi+1,k} P(v_{\xi,k+1} | v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}, u_{\xi,k}) \\ & \quad \times W_{\xi-1,k}(v_{\xi-1,k}) W_{\xi,k}(v_{\xi,k}) W_{\xi+1,k}(v_{\xi+1,k}) \end{aligned} \quad (8)$$

一般に、周辺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 (8) 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

$$W_{\xi,1}(v_{\xi,1}) = P(v_{\xi,1} | v_{\xi-1,0}, v_{\xi,0}, v_{\xi+1,0}, u_{\xi,0}) \quad (9)$$

とする。この境界条件をもとに各地点、時刻に関して式 (7), (8) 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 (8) に代入する。

$$W_{\xi,k}(v_{\xi,k}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\bar{\sigma}_{\xi,k}^2}} \exp \left(-\frac{1}{2\bar{\sigma}_{\xi,k}^2} (v_{\xi,k} - \bar{v}_{\xi,k})^2 \right) \quad (10)$$

ここで、 $\bar{v}_{\xi,k}$ と $\bar{\sigma}_{\xi,k}$ は膜電位の平均と分散である。膜電流 $f(x)$ は $f(x) = ax + b$ に従うとして式 (8) を計算し、その結果と式 (10) の指数部分を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。

$$\bar{v}_{\xi,k+1} = u_{\xi,k} + b + D\bar{v}_{\xi-1,k} + (a - 2D)\bar{v}_{\xi,k} + D\bar{v}_{\xi+1,k} \quad (11)$$

$$\bar{\sigma}_{\xi,k+1}^2 = \sigma^2 + D^2\bar{\sigma}_{\xi-1,k}^2 + (a - 2D)^2\bar{\sigma}_{\xi,k}^2 + D^2\bar{\sigma}_{\xi+1,k}^2 \quad (12)$$

ケーブルの両端では、式 (2) の境界条件を用い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) 観測データをとみなす部位の膜電位推定

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 (7), (8) の計算に、式 (6) 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、周辺確率密度関数 $P(v_{\xi,k+1} | y_{\xi,k+1})$ は、関数 $W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})$ を用いて以下のように求めることができる。

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

$$W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) = P(y_{\xi,k+1}|v_{\xi,k+1}) \int dv_{\xi-1,k} dv_{\xi,k} dv_{\xi+1,k} \\ \times P(v_{\xi,k+1}|v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}, u_k) \\ \times W_{\xi-1,k}(v_{\xi-1,k}) W_{\xi,k}(v_{\xi,k}) W_{\xi+1,k}(v_{\xi+1,k}) \quad (14)$$

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(14)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。

$$W_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) = P(y_{\xi,k+1}|v_{\xi,k+1}) \tilde{W}_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) \quad (15)$$

$$\tilde{W}_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\tilde{\sigma}_{k+1}^2}} \exp\left[-\frac{(v_{\xi,k+1} - \tilde{v}_{\xi,k+1})^2}{2\tilde{\sigma}_{k+1}^2}\right] \quad (16)$$

すると、式(11)、(12)より $\tilde{W}_{\xi,k+1}(v_{\xi,k+1})$ の平均と分散は、次式で表される。

$$\tilde{v}_{\xi,k+1} = u_{\xi,k} + b + D\bar{v}_{\xi-1,k} + (a-2D)\bar{v}_{\xi,k} + D\bar{v}_{\xi+1,k} \quad (17)$$

$$\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 = \sigma^2 + D^2\bar{\sigma}_{\xi-1,k}^2 + (a-2D)^2\bar{\sigma}_{\xi,k}^2 + D^2\bar{\sigma}_{\xi+1,k}^2 \quad (18)$$

式(14)の左辺に式(15)を代入し、右辺に式(5)、式(16)を代入し、積分を実行すると、式(14)は両辺ともに定数とガウス分布の積になる。両辺のガウス分布の指数部分を比較することで、

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

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

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。

$$G_{\xi,k} = c\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2(\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2)^{-1} \quad (21)$$

よって、式(19)に対しては式(17)を代入し、式(20)に対しては式(18)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。

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

$$\hat{y}_{\xi,k+1} = c(\bar{v}_{\xi,k} + D(\bar{v}_{\xi-1,k} - 2\bar{v}_{\xi,k} + \bar{v}_{\xi+1,k})) + u_{\xi,k} - (a-1)\bar{v}_{\xi,k} + b \quad (23)$$

$$\tilde{\sigma}_{\xi,k+1}^2 = \sigma^2 + D^2\tilde{\sigma}_{\xi-1,k}^2 + (a-2D)^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2 + D^2\tilde{\sigma}_{\xi+1,k}^2 \\ - \frac{D^2c^2\tilde{\sigma}_{\xi-1,k}^4}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi-1,k}^2} - \frac{(a-2D)^2c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^4}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi,k}^2} - \frac{D^2c^2\tilde{\sigma}_{\xi+1,k}^4}{\eta^2 + c^2\tilde{\sigma}_{\xi+1,k}^2} \quad (24)$$

観測データをともなう地点については式(22)–(24)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

更新式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気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もとに、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 $\Theta_{n+1} = (a_{n+1}, b_{n+1}, D_{n+1}, \sigma_{n+1}, \eta_{n+1}, c_{n+1})$ を各ステップごとに求め、その収束値を最適パラメータとする。

$$Q(\Theta_n|\Theta_{n+1}) = \int \Pi_{\xi} \Pi_k dv_{\xi,k} \Pi_{\xi} \Pi_k P(v_{\xi,k}|y_{\xi,k}, \Theta_n) \\ \log \Pi_{\xi} \Pi_k M(v_{\xi,k+1}, v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}|\Theta_{n+1}, y_{\xi,k+1}) \quad (25)$$

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。

$$M(x_{\xi,k+1}, v_{\xi-1,k}, v_{\xi,k}, v_{\xi+1,k}|\Theta_{n+1}, y_{\xi,k+1}) \\ \propto \exp\left[-\frac{1}{2\eta_{n+1}^2}(y_{\xi,k+1} - c_{n+1}v_{\xi,k+1})^2 - \frac{1}{2\sigma_{n+1}^2}(v_{\xi,k+1} - D_{n+1}(v_{\xi-1,k} - 2v_{\xi,k} + v_{\xi+1,k} - a_{n+1}v_{\xi,k} - b_{n+1} - u_{\xi,k}))^2\right] \quad (26)$$

式(25)、(26)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とする、 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粗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、パラメータの最適値は既知として用いるが、外部電流を加えた位置、時刻、そして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3.2節で扱う。

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従って、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から分かるように、外部入力に関する情報がいっさい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。また推定精度について評価を行うため、膜電位の変動が生じる時刻10msから20msにおいて、膜電位の変動に対する、推定値と観測値との差を計算したところ、観測不能な点が存在する(b), (c), (d)において、それぞれ平均1.71%, 1.44%, 2.05%となっている。また1地点の観測データのみを用いた(e)においては、平均3.12%という結果が得られた。

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

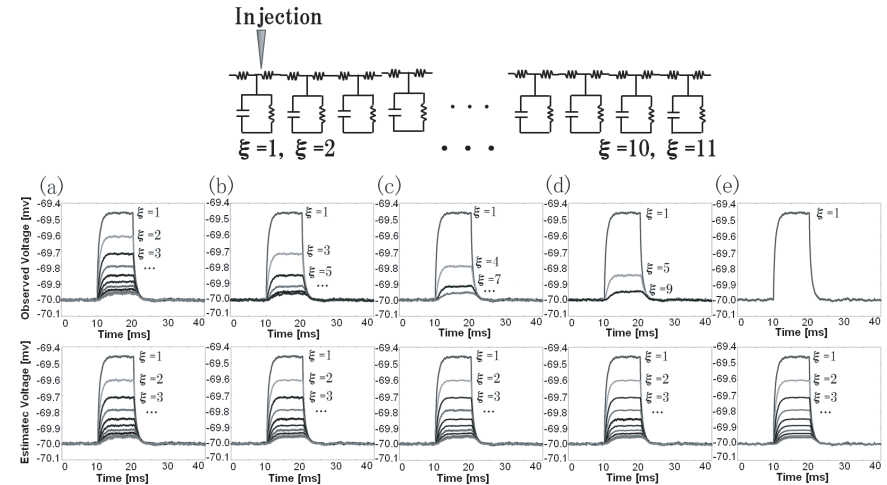


図2 最適パラメータ下での膜電位の時空間分布の推定結果。上図に示すように、マルチコンパートメントモデルの左端 ($\xi = 1$) に外部入力電流を与えた場合において、上側のグラフで観測データを、下側のグラフで膜電位推定結果を表している。(a)–(e)はそれぞれ全地点の観測データを用いた場合、1地点おき、2地点おき、3地点おきに用いた場合、そして $\xi = 1$ の観測データのみを用いた場合に対応している

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.

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、諸パラメータのうち、特に推定が重要視される電気特性を決定する \bar{a} , \bar{b} , \bar{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、また推定結果の誤差は1%前後の範囲に収

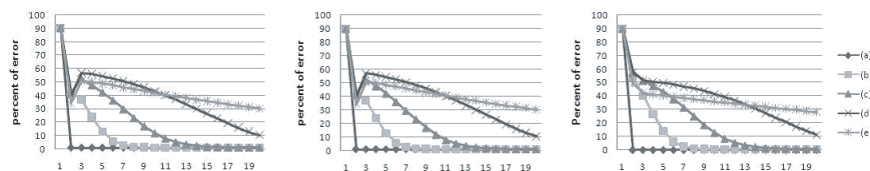


図3 樹状突起における電気的応答特性に対応するパラメータ \tilde{a} (左), \tilde{b} (中央), \tilde{D} (右) の推定結果. パラメータを最適値より 90% 離れた値から推定を開始し, EM アルゴリズムのステップ数が進むにつれパラメータ値の最適値との差異がどの程度まで減少するかを示している. (a)–(e) は, 図 2 と同じく, それぞれ全地点の観測データを用いた場合, 1 地点おき, 2 地点おき, 3 地点おきに用いた場合, $\xi = 1$ の観測データを用いた場合に対応している.

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.

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

	\tilde{a}	\tilde{b}	\tilde{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

まっている. 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, 推定誤差は 1% 前後の範囲内にある. 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結果の誤差も 6% 以上生じる.

以上から, 誤差 1% 前後の範囲内で膜応答特性推定を行うのであれば, 要求する空間分解能の 1/3 程度の観測データが得られればよいことが分かる. したがって, このような状況においては, 提案した推定手法が, 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において, 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もと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, 推定誤差 1% 前後での膜応答特性推定が, 観測可能な地点の割合が全体の 1/3 程度あれば可能となることを確かめた.

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すべてを取り扱う必要性も生じる. 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. 分岐構造を考慮した場合への拡張は, 樹状突起の分岐構造を反映させたコンパートメントモデルを用意し, それに合ったグラフ構造を定義することにより, 容易に行うことができる. また膜特性の空間的な不均一性についても, EM アルゴリズムの各パラメータを必要に応じて位置に関する関数で表すことにより, 提案手法の拡張が可能である.

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どうし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どうしは相関を持つ可能性があり, 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, New York (2007).
- 2) Koch, C.: *Biophysics of Computation*, Oxford University Press, New York (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. and 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, Massachusetts (2001).
- 14) Segev, I., Rinzal, J. and Shepherd, G.: *The Theoretical Foundation of Dendritic Function*, MIT Press, Massachusetts (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).

(平成 21 年 10 月 29 日受付)

(平成 22 年 1 月 6 日再受付)

(平成 22 年 1 月 13 日採録)



清水裕一郎

2008 年大阪府立大学工学部数理工学科卒業, 現在, 東京大学大学院新領域創成科学研究科修士課程在学中. 理論神経科学の研究に従事.



大森 敏明 (正会員)

1999 年筑波大学第一学群自然科学類物理学専攻卒業, 2003 年日本学術振興会特別研究員 (DC), 2004 年東北大学大学院情報科学研究科博士課程修了, 2004 年科学技術振興機構研究員, 2006 年日本学術振興会特別研究員 (PD), 2007 年アリゾナ大学博士研究員, 2008 年東京大学大学院新領域創成科学研究科特任助教, 同年 10 月同助教. 博士 (情報科学). 理論神経科学, 数理生理学, 生物物理学, 神経回路網理論の研究に従事. 電子情報通信学会, 日本神経回路学会, 計測自動制御学会, Society for Neuroscience, 日本神経科学会, 日本物理学会各会員.



青西 亨

1993 年九州工業大学情報工学部制御工学科卒業, 1995 年日本学術振興会特別研究員 (DC), 1998 年大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程修了, 1998 年日本学術振興会特別研究員 (PD), 1998 年理化学研究所脳科学総合研究センター研究員, 2004 年東京工業大学大学院総合理工学研究科講師, 2008 年同准教授. 博士 (工学). 非平衡統計力学, 非線型動力学, 生物物理学, 計算論的神経科学の研究に従事. 1994 年 ICONIP'94 Best Student Award, 1995 年日本神経回路学会奨励賞, 1996 年電子情報通信学会論文賞, 1998 年日本神経回路学会研究賞受賞. 電子情報通信学会, 日本神経回路学会, Society for Neuroscience, 日本神経科学会, 日本物理学会各会員.



岡田 真人

1985 年大阪市立大学理学部物理学科卒業, 1987 年大阪大学大学院理学研究科博士前期課程修了, 同年三菱電機 (株) 入社, 1991 年大阪大学基礎工学部生物工学科助手, 1996 年科学技術振興財団川人学習動態脳プロジェクト研究員, 2001 年理化学研究所脳科学総合研究センター脳数理研究チーム副チームリーダー, 2004 年東京大学大学院新領域創成科学研究科教授. 博士 (理学). 物性物理, 統計力学, 半導体, 神経回路モデル, 計算論的神経科学, 統計的学習理論, 画像処理, 通信工学, 情報理論の研究・開発に従事. 1993, 1995 年神経回路学会研究賞, 1997 年度 (社) 計測自動制御学会生体・生理工学部会研究奨励賞, 第 17 回 AVIRG (視聴覚情報研究) 賞受賞. 計測自動制御学会, 日本神経回路学会, Society for Neuroscience, 日本神経科学会, 日本物理学会各会員.