

神経スパイク列からのモデルベースシナプス同定法

吉本 潤一郎^{†1,†2} 銅谷 賢治^{†1,†2}

本研究では、多ニューロンから同時記録されたスパイク列データからそのニューロン集団に存在するシナプス結合性を同定するための統計的手法を提案する。提案手法では、まず、積分発火型ニューロンモデルを多重指数関数型後シナプス電流モデルと統合し、生成モデルが導出される。この生成モデルのパラメータは、最尤推定法およびスパース推定法に基づいて推定される。その後、生成モデルを用いて、シナプス前ニューロンのスパイク発生による後ニューロンの電位変化が評価され、シナプス結合性が分類される。人工データを用いた2つのベンチマーク問題に適用した結果、提案手法は非常に高い精度でシナプス結合性を同定できる能力を持つことが示された。

Model-based identification of synaptic connectivity from multi-neuronal spike train data

JUNICHIRO YOSHIMOTO^{†1,†2} and KENJI DOYA^{†1,†2}

The paper presents a method to identify synaptic connectivity from multi-neuronal spike train data. In this method, a stochastic spiking neural network model is derived on the basis of generalized leaky integrate-and-fire neurons connected with multi-exponential post-synaptic current function. The model parameters are fitted based on maximum likelihood estimation and a sparse Bayesian framework. Then, the model is employed to quantify how much a spike of the pre-neuron changes the potential of the post-neuron. Based on the quantities, the synaptic connectivity between two neurons are identified. The basic performance was demonstrated by applying the method to two synthetic benchmarks. The results showed that the method was able to identify the synaptic connectivity in the benchmarks with a high precision.

†1 沖縄科学技術研究基盤整備機構 神経計算ユニット

Neural Computation Unit, Okinawa Institute of Science and Technology

†2 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科

Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology

1. はじめに

近年の計測技術の向上によって、多数のニューロンから同時に時間解像度よく神経スパイクデータを記録できるようになってきた。このような実験を行う一つの目的は、記録したニューロン集団がどのような構造のネットワークを形成し、その構造と機能の間にどのような一般原理が存在するのかを解明するためである。この目標に向けた第1ステップとして、記録された多ニューロンのスパイク列からそれらのニューロン間に存在するネットワーク、言い換えれば、ニューロン間の結合性を同定する過程は欠かせない作業である。

ニューロン間の結合性の同定に向けての古典的なアプローチは cross-correlogram⁸⁾ や joint peri-stimulus time histogram¹⁾ を利用した記述統計に基づくものである。このアプローチでは、2ニューロン間の神経活動の因果関係が定量化できる一方で、その因果関係が直接的なものなのか、他のニューロンを仲介した間接的なものなのかを判別することができない。そのため、計測されるニューロン数が増加するにつれて、そのニューロン集団が持つネットワークの構造を正確に捉えることが困難になる。この問題解決のために、partial directed coherence⁹⁾ や Granger causality³⁾ などが提案されてきたが、対象とするニューロン数が増加するにつれて必要となる計算量は原理的に組合せ爆発的に大きくなる。

これらに代わるものとして、近年、モデルを積極的に利用したアプローチ^{6),11)} が注目されている。ここではデータ生成の過程が統計モデルとして明に表現され、測定データからそのモデルが逆推定される。この時、モデルにはあらゆる結合性の可能性が含まれているため、いわゆる explaining away の効果によって間接的な相互作用の影響が推定結果として除去されるようになり、古典的なアプローチの問題点が改善できるようになる¹²⁾。

本研究では、特にニューロン間の構造的な結合であるシナプス結合性の同定問題に焦点をあて、これを解くためのモデルに基づく統計的手法を提案する。

2. 手 法

2.1 スパイクングニューロンモデル

P 個のニューロン集団から同時記録されたスパイク列データ $D \equiv \{i_i^{(k)}\}$ が得られているものとしよう。ここで、 $i_i^{(k)}$ ($i = 1, \dots, P$) は i 番目のニューロンから記録された k 番目のスパイク発火時間を表すものとする。本研究の主目的は、スパイク列データ D からこのニューロン集団内に存在するシナプス結合性を同定することである。

この目的のために、本研究では、積分発火モデルの拡張版である multi-timescale adaptive

threshold (MAT) モデル^{4),10)} を利用する。MAT モデルでは、通常の積分発火モデルと同様に、各ニューロン i の膜電位ダイナミクスは以下の微分方程式で与えられる。

$$\tau_i^m \frac{dV_i(t)}{dt} = -V_i(t) + R_i^m I_i(t) \quad (1)$$

ここで、 τ_i^m 、 $V_i(t)$ 、 R_i^m 、および、 $I_i(t)$ は、それぞれ、ニューロン i の膜時定数、膜電位、膜抵抗、および、外部からの入力電流であり、 t は物理時間を表す。決定論的 MAT モデル⁴⁾ では、各ニューロン i は膜閾値 $\theta_i(t)$ を超えたときにスパイクを発生するが、通常の積分発火モデルと異なり、膜電位がスパイク発生後にある電位へと不連続的にリセットされることはない。その代わりに、膜閾値 $\theta_i(t)$ が過去のスパイク履歴 $H_i(t) \equiv \sum_{\{k: \hat{t}_i^{(k)} < t\}} \delta(t - \hat{t}_i^{(k)})$ に依存して変化する。具体的には、膜閾値 $\theta_i(t)$ は、 $H_i(t)$ が時定数が互いに異なる L 個の指数関数によって畳み込まれたものの和として、以下の式で与えられる。

$$\theta_i(t) = \int_0^t \eta_i(s) H_i(t-s) ds + \omega_i, \quad \eta_i(s) \equiv \sum_{l=1}^L \alpha_{i,l}^{\text{th}} \exp\left(-\frac{s}{\tau_l^{\text{th}}}\right) \quad (2)$$

ここで、 $\{\alpha_{i,l}^{\text{th}}\}$ と $\{\tau_l^{\text{th}}\}$ は、それぞれ、 L 個の指数関数の最大値と時定数を表す係数の集合であり、 ω_i は、静止状態での膜閾値である。

MAT モデルはスパイク発生条件を修正することによって、確率モデルに拡張することができる¹⁰⁾。この確率モデルでは、各スパイクの発生が独立に生じる確率的事象とみなされ、その確率分布は以下で与えられる。

$$\Pr(\text{時刻 } [t, t + \delta t) \text{ の間にニューロン } i \text{ がスパイク発生}) = \delta t \cdot r_i(t) \quad (3a)$$

ただし、

$$r_i(t) \equiv \exp\left(\beta_i (V_i(t) - \theta_i(t))\right) \quad (3b)$$

である。ここで、 δt は微小時間間隔であり、 β_i はスパイク発生閾値 $\theta_i(t)$ の厳格さを表すパラメータである。この確率モデルは、ニューロン i のスパイク列が平均 $r_i(t)$ の非定常ポアソン過程によって生成されるものとみなしており、また、 $\beta_i \rightarrow \infty$ の極限では、決定論的 MAT モデルと等価なモデルを与える。

2.2 ネットワークモデル

MAT モデルは単一ニューロンの振舞いを現象論的にモデル化したものであるが、以下の仮定を置くことによって、ネットワークモデルへと拡張できる。

- (1) ニューロン i への入力電流源の主要素は、前ニューロンのスパイクによって誘発される後シナプス電流のみであり、他の要素が持つ影響は微小なものである。
- (2) 前ニューロン j から後ニューロン i へのシナプス電流 $I_{ij}(t)$ は、(2) 式の同じようにニューロン j のスパイク履歴 $H_j(t)$ が L 個の指数関数によって畳み込まれたものの

和、すなわち、以下の式で与えられるものとする。

$$I_{ij}(t) = \int_0^t \kappa_{ij}(s) H_j(t-s) ds, \quad \kappa_{ij}(s) \equiv \sum_{l=1}^L \alpha_{i,j,l}^{\text{sy}} \exp\left(-\frac{s}{\tau_l^{\text{f}}}\right) \quad (4)$$

ここで、 $\{\alpha_{i,j,l}^{\text{sy}}\}$ はフィルタリング関数 $\kappa_{ij}(s)$ の形状を調節する係数である。後シナプス電流のモデルとしてフィルタリング関数 $\kappa_{ij}(s)$ には指数関数、二重指数関数やアルファ関数が良く用いられるが²⁾、(4) 式はこれらも特別の場合として含んでいることに注意する。

- (3) 各後シナプス電流源の間に相互作用はないものとする。すなわち、 $I_i(t) = \sum_{j=1}^P I_{ij}(t)$ が成り立つものとする。

これらの仮定を用いて整理すると、(3b) 式は以下のように簡単化することができる。

$$r_i(t) = \exp\left(\sum_{j=1}^P \sum_{m=1}^{L+1} W_{i,j,m} X_{i,j,m}(t) - \omega_i\right) \quad (5a)$$

$$X_{i,j,m}(t) = \sum_{\{k: \hat{t}_j^{(k)} < t\}} \exp\left(-\frac{t - \hat{t}_j^{(k)}}{\tau_{i,m}}\right) \quad (5b)$$

ここで、 $\{W_{i,j,k}\}$ は、 $\{\tau_i^m\}$ 、 $\{\tau_l^{\text{f}}\}$ 、 $\{\alpha_{i,l}^{\text{th}}\}$ 、 $\{\alpha_{i,j,l}^{\text{sy}}\}$ 、および、 β_i の関数として与えられる時間に依存しない係数であり、 $\{\tau_{i,m}\}$ は、 $\{\tau_i^m\}$ と $\{\tau_l^{\text{f}}\}$ の関数として与えられる指数関数の時定数の集合である。データ D の生成モデルは、(3a) と (5) によって完全に記述できるので、以下では、これらの 2 つの式を合わせて MAT ネットワークモデルと呼ぶことにする。

2.3 パラメータ推定

データ D からそれを生成するモデルの逆推定問題を簡単化するために、(5) 式の時定数の集合 $\{\tau_{i,m}\}$ は何らかの事前知識によって与えられているものと仮定する^{*1}。言い換えると、 $W \equiv \{W_{i,j,m}\} \cup \{\omega_i\}$ のみがデータ D から推定すべきモデルパラメータの集合であるものとする。本節では、パラメータ W の推定に関して 2 つの統計的手法を述べる。

2.3.1 最尤推定法

時定数 $\{\tau_{i,m}\}$ とデータ D が与えられると、 $\{X_{i,j,m}(t)\}$ のすべての要素は既知の独立変数となる。この時、MAT ネットワークモデルは linear-nonlinear Poisson (LNP) モデルの特殊な場合とみなすことができ、最尤推定法によってパラメータ W を推定することができる⁷⁾。

*1 理論上、 $\{\tau_{i,m}\}$ は $\{\tau_i^m\} \cup \{\tau_l^{\text{f}}\}$ の上位集合となるくらい十分に大きな集合でなければならないが、実際には、この条件を厳密に満たしていなくても 3 節の結果が示す通りパラメータ推定精度が極端に劣化することはない。

スパイクデータ D が非定常ポアソン分布に従って生成されるという仮定から, MAT ネットワークモデルの対数尤度関数は以下で与えられる.

$$L(W) = \ln p(D|W) = \sum_{i=1}^P \left(\sum_k \ln r_i(\hat{t}_i^{(k)}) - \int_0^T r_i(t) dt \right) \quad (6)$$

ここで, T は全記録時間長である.十分に短い時間間隔 Δ で時間軸を離散化すると (6) 式は以下で近似できる.

$$\tilde{L}(W) = \sum_{i=1}^P \sum_{n=0}^{N-1} (z_i[n] \ln r_i(n\Delta) - \Delta r_i(n\Delta)) \quad (7)$$

ここで, $N \equiv \lceil T/\Delta \rceil$ は離散時間における時点の総数であり, $z_i[n]$ は以下で定義される.

$$z_i[n] = \begin{cases} 1 & (\hat{t}_i^{(k)} \in (n\Delta, (n+1)\Delta) \text{ を満たす } k \text{ が存在する場合}) \\ 0 & (\text{その他の場合}) \end{cases}$$

最尤推定法では, $\tilde{L}(W)$ を最大にするようにモデルパラメータ W が決定され, このパラメータ値を最尤推定量と呼ぶ.本研究では, 最尤推定量は (7) 式を最大化の目的関数とする Newton-Raphson 法によって求めるものとした.

2.3.2 階層事前分布と MAP 推定法

最尤推定法では, データ量に対して推定すべきパラメータ数が過剰な場合, しばしば over-fitting の問題が生じる. MAT モデルのパラメータ推定においても, 推定すべきパラメータ W の総要素数は $R = P + P^2(L+1)$ となるため, 測定したニューロン数 P が大きい場合に over-fitting の問題が無視できなくなる.この問題解決のために, 本節ではモデルパラメータのスパース性を推奨する階層的な事前分布を導入したベイズのパラメータ推定法を提案する.

今, W の全要素をベクトル形式で表現されているものとし, その r 番目の要素を w_r で表すものとして.この時, W の事前分布を以下で与える.

$$p(W|\Phi) = \prod_{r=1}^R \mathcal{N}(w_r; 0, \phi_r) \quad (8)$$

ここで, $\mathcal{N}(\cdot; \cdot, \cdot)$ は正規分布の密度関数を表している^{*1}. また, $\Phi \equiv \{\phi_r\}$ は以下の確率密度関数にしたがう潜在変数の集合とする.

$$p(\Phi) = \prod_{r=1}^R \mathcal{G}(\phi_r; a_0, a_0) \quad (9)$$

*1 $\mathcal{N}(x; \mu, \phi) = \sqrt{\frac{\phi}{2\pi}} \exp\left(-\frac{\phi(x-\mu)^2}{2}\right)$.

ここで, $\mathcal{G}(\cdot; \cdot, \cdot)$ はガンマ分布の密度関数であり^{*2}, a_0 ($a_0 > 0$) は W のスパース性を制御する設計パラメータである.この階層事前分布は, 線形帰帰モデルにおける automatic relevance determination (ARD) 法⁵ で用いられるものと同じであり, 非零の値を持つ実効的なパラメータ数の削減に寄与すると考えられる.

この階層事前分布のもう一つの利点は, MAP 推定量を簡単な反復アルゴリズムによって求めることができる点である.今, $q(\Phi)$ を潜在変数 Φ の試験分布とし, 以下の汎関数を考える.

$$J(W, q) \equiv \int q(\Phi) \ln p(D, W, \Phi) d\Phi - \int q(\Phi) \ln q(\Phi) d\Phi \\ = \ln p(D, W) - KL(q(\Phi) || p(\Phi|D, W)) \leq \ln p(D, W) \quad (10)$$

ここで, $KL(\cdot || \cdot)$ は 2 つの確率分布間の KL divergence であり, (10) 式の等号は, ほぼ至るところにおいて $q(\Phi) = p(\Phi|D, W)$ の時, かつ, その時に限り成り立つ.また, (10) 式の関係に注意すれば, 以下の関係が成り立つことが分かる.

$$\operatorname{argmax}_W \left(\max_q J(W, q) \right) = \operatorname{argmax}_W \ln p(D, W) = \operatorname{argmax}_W \ln p(W|D)$$

すなわち, パラメータ W の MAP 推定量は $J(W, q)$ の最大化を行うことによって得ることができる.また, $J(W, q)$ の最大化は EM アルゴリズムと呼ばれる以下の 2 ステップの反復アルゴリズムによって実行することができる.

- (1) **E-step:** W を固定して, $J(W, q)$ を $q(\Phi)$ に関して最大化する.この最大化の解は, $q(\Phi) = p(\Phi|D, W)$ となるが, これは (8) 式と (9) 式で定義される階層事前分布を用いる場合には解析的に求めることができる.
- (2) **M-step:** $q(\Phi)$ を固定して, $J(W, q)$ を W に関して最大化する.この最大化は Newton-Raphson 法を用いて実行することができる.

2.4 シナプス結合性の推定

推定されたモデルを利用すれば, 与えられた 2 つのニューロンの間にシナプス結合があるかないかを判別できるようになる.ニューロン j からニューロン i へのスパイク応答関数を以下で定義しよう.

$$\rho_{i,j}(s) = \sum_{m=1}^{L+1} W_{i,j,m} \exp\left(-\frac{s}{\tau_{i,m}}\right). \quad (11)$$

これは, s 時間前に発生したニューロン j のスパイクがニューロン i の電位の上昇にどれだけ寄与したかを表す指標となる.そこで, 前ニューロン j から後ニューロン i への最大シナ

*2 $\mathcal{G}(x; a, b) = \frac{b^a}{\Gamma(a)} x^{a-1} e^{-bx}$, where $\Gamma(a) \equiv \int_0^\infty x^{a-1} e^{-x} dx$.

プス伝達効率率は以下で評価することができる．

$$E_{i,j} \equiv \rho_{i,j}(s'), \quad s' = \operatorname{argmax}_s |\rho_{i,j}(s)| \quad (12)$$

この評価基準に基づいて，記録されたニューロン集団に存在するあらゆる 2 ニューロンの組合せ $\Omega \equiv \{(i, j) : i, j = 1, \dots, P \text{ and } i \neq j\}$ を以下の 3 つのタイプに分類する．

- シナプス結合なし: $C_0(\epsilon) = \{(i, j) \in \Omega : |E_{i,j}| \leq \epsilon\}$
- 興奮性シナプス結合: $C_+(\epsilon) = \{(i, j) \in \Omega : E_{i,j} > \epsilon\}$
- 抑制性シナプス結合: $C_-(\epsilon) = \{(i, j) \in \Omega : E_{i,j} < -\epsilon\}$

ここで， ϵ は判別のための閾値であり，設計パラメータとする．

3. シミュレーション実験

MAT ネットワークモデルを用いたシナプス結合性推定法の基本性能を調べるために，提案手法を 2 つの人工データを用いたベンチマーク問題に適用した．

3.1 ベンチマーク 1: データが MAT ネットワークモデルによって生成される場合

第 1 のベンチマーク問題では，図 1(A) で示される $P = 6$ 個のニューロンからなる MAT ネットワークモデルを想定し，このモデルから人工的にスパイク列データ D を生成した．データ生成用モデルの時定数は， $(\tau_{i,1}, \tau_{i,2}, \tau_{i,3}, \tau_{i,4}) = (5, 10, 20, 50)$ ミリ秒とした．パラメータ W は図 1(A) のネットワーク構造を反映するように設定した．スパイク記録は $\Delta = 1$ ミリ秒ごとに 60 秒間継続されるものとした．図 1(B) は，以上の条件で生成されたスパイク列データ D の一例を示したものである．

このように生成されたスパイク列データ D に対して本手法を適用し，MAT ネットワークモデルの逆推定およびシナプス結合性の同定を試みた．この過程を計 100 回繰り返し，最尤推定法によってパラメータ推定を行った場合と MAP 推定法によってパラメータ推定を行った場合の平均的な性能を比較した．また，提案手法では MAT ネットワークモデルの時定数の集合 $\{\tau_{i,m}\}$ を事前に設定する必要があるが，それが真のデータ生成モデルと一致する場合と，すべての i に対して $(\tau_{i,1}, \tau_{i,2}, \tau_{i,3}, \tau_{i,8}) = (2^0, 2^1, \dots, 2^7)$ のように事前知識をもとに大まかに設定されている場合で性能に違いがみられるかについても調査した．

図 1(C) は，パラメータ推定法とモデル時定数の設定方法の計 4 通りの組合せに対して，スパイク応答関数の推定精度（平均絶対誤差）を評価したものである．モデル時定数が真のデータ生成モデルと一致している場合，2 つのパラメータ推定法の間に大きな差は見られなかった．一方，モデル時定数が真のデータ生成モデルを含んでいない場合，最尤推定法では

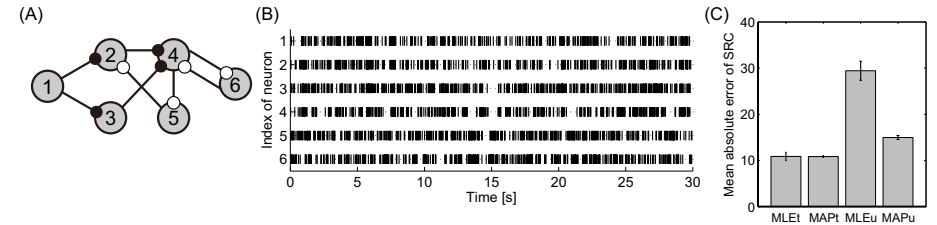


図 1 (A) ベンチマーク 1 でデータ生成に用いたネットワークの構造．各ノードはニューロンを表し，黒丸および白丸の終点を持つ有向辺は，それぞれ，興奮性および抑制性のシナプス結合を表している．(B) 生成したスパイク列データの例．ここでは，最初の 30 秒間のみデータを抜粋している．(C) 各パラメータ推定法およびモデル時定数の設定方法に対する推定スパイク応答関数の推定精度．ここで，推定精度は真のデータ生成モデルのスパイク応答関数 $\rho_{i,j}^{\text{true}}(s)$ と推定モデルのスパイク応答関数 $\rho_{i,j}^{\text{est}}(s)$ との平均絶対誤差 $\sum_{ij} \int |\rho_{i,j}^{\text{est}}(s) - \rho_{i,j}^{\text{true}}(s)| ds / 36$ によって評価し，図はその試行平均と標準偏差を表している．各列のラベルにおいて，MLE および MAP は，それぞれ，パラメータ推定法に最尤推定法および MAP 推定法を用いたことを，また，t および u は，それぞれ，モデル時定数をデータ生成に用いた真の値に設定した場合，および，そうでない場合を表している．

スパイク応答関数の推定精度が大きく劣化したのに対して，MAP 推定法ではその劣化が比較的少なかった．

図 2 は，真のデータ生成モデルに含まれないモデル時定数を用いた場合の推定スパイク応答関数の分布を示したものである．いずれのパラメータ推定法を用いた場合でも，試行平均の意味でスパイク応答関数の特徴的な形状は良く推定できたが，MAP 推定法を用いた方が最尤推定法よりも分散を小さく抑えることができた．これは，階層事前分布の導入によって実効的なパラメータ数を削減している効果であると考えられる．ただし，その副作用として MAP 推定法は，真のスパイク応答関数の最大値が大きい場合に，その値を過小評価する傾向が見られた．なお，モデル時定数が真のデータ生成モデルと一致する場合でも，推定スパイク応答関数の分布は図 2 と同じような傾向を示した．

次に，推定されたモデルに基づくシナプス結合性の同定能力を評価した．ここでは，『興奮性シナプス結合』を正例，その他のタイプの結合性を負例とみなした場合にどれだけ精度よく分類できる能力を持つかを ROC 解析によって評価し，同じことを『抑制性シナプス結合』を正例とみなした場合，『シナプス結合なし』を正例とみなした場合，それぞれに対しても行った．図 3 はその解析結果を示している．ここで示されるように，モデル時定数が真のデータ生成モデルと一致する場合でも，そうでない場合でも，MAP 推定法を用いてパラメータ推定を行った場合にはほぼ完全に分類することができた．一方で，最尤推定法を用いてパラメータ推定を行った場合には，over-fitting の影響によって最大シナプス伝達効率

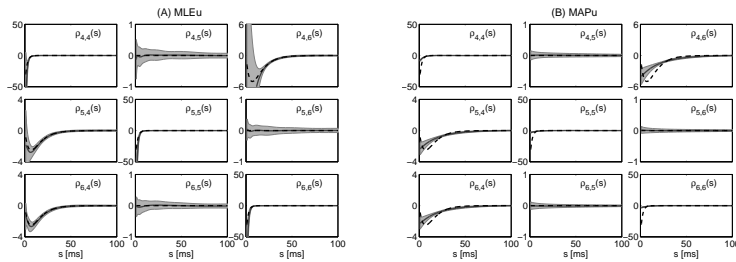


図 2 ベンチマーク 1 で真の生成モデルに含まれないモデル時定数を用いて推定されたスパイク応答関数の分布．ニューロン 4,5,6 の間の開数のみを抜粋している．(A) と (B) は、それぞれ、パラメータ推定に最尤推定法と MAP 推定法を用いた時の結果である．黒色の波線は真の生成モデルのスパイク応答関数であり、灰色の実線および領域は、それぞれ、推定されたスパイク応答関数の試行平均および標準偏差を表している．

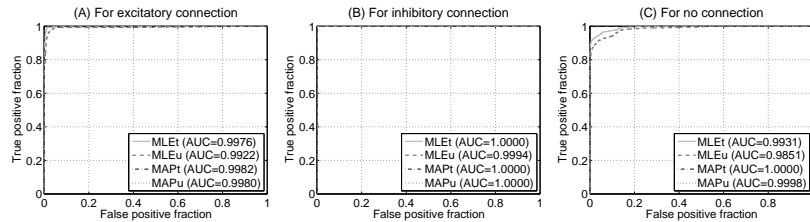


図 3 各パラメータ推定法とモデル時定数の設定方法を用いた時の ROC 曲線の比較．凡例のラベルの意味は、図 1(C) のものと同じである．(A) から (C) は、順に『興奮性シナプス結合』、『抑制性シナプス結合』、『シナプス結合なし』を正例とみなした場合の結果を示している．

$E_{i,j}$ を過大評価することが原因となり、『シナプス結合なし』かどうかの判別が曖昧になる場合が見られた (図 3(C) を参照)．

3.2 ベンチマーク 2: データが Hodgkin-Huxley モデルに基づいて生成される場合
より現実的なデータへの適用可能性を調べるために、第 2 のベンチマークでは、各ニューロンの振る舞いが Hodgkin-Huxley モデルにしたがうネットワークからスパイク列データ D を生成した．ここでは、 $P = 15$ 個のニューロンが図 4 のようなシナプス結合を持つネットワークを形成していることを想定し、すべてのニューロンは標準的な Hodgkin-Huxley モデルにしたがって活動しているものとした．また、確率的な振る舞いを模倣するために、各ニューロンは、ポアソン過程にしたがって発火をする多数の興奮性のニューロンからの投射を受けていることを仮定した．各ニューロンの記録は $\Delta = 2$ ミリ秒ごとに 600 秒間継続されるものとし、各記録時点で膜電位が -40mV を超えたときにスパイクが検出されるもの

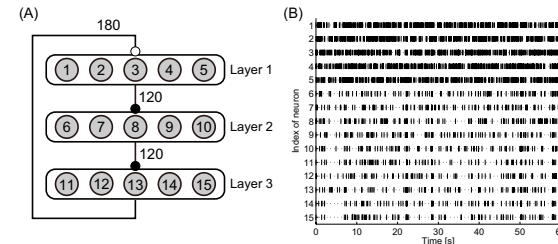


図 4 (A) ベンチマーク 2 でデータ生成に用いたネットワーク構造．5 個のニューロン 1 組で層を形成しており、黒丸および白丸の終点を持つ有向辺は、それぞれ、層間に興奮性および抑制性の結合があることを、有向辺が示されていない層間には全くシナプス結合がないことを表している．層間に結合がある場合、2 つの層のニューロンは all-to-all の結合をしており、有向辺に付随する数値はそのシナプス強度 (後シナプス電流の最大値．単位は pA) を表している．(B) このネットワークにより生成されたスパイク列データの例．

とした．以上の条件で疑似的に測定されたスパイクデータ D に対して、提案手法を適用し、シナプス結合性を推定を試みた．この時、MAT ネットワークモデルの時定数は、すべての i に対して $(\tau_{i,1}, \tau_{i,2}, \tau_{i,3}, \tau_{i,10}) = (2^1, 2^2, \dots, 2^{10})$ に設定した．この過程を計 100 回繰り返すことによって平均的な推定性能を評価した．

図 5 は、パラメータ推定に最尤推定法および MAP 推定法を用いた場合に推定されたスパイク応答関数の分布を示している．このベンチマークでは、データ生成モデルが MAT ネットワークモデルでないため真のスパイク応答関数を求めることができないが、いずれのパラメータ推定法を用いても、試行平均の意味で 3 つのタイプのシナプス結合性を持つ特徴的な関数の形状を良く捉えられていることが分かる．また、ベンチマーク 1 の時に見られたように、最尤推定法に比べて MAP 推定法の方が、推定の分散が小さくなる一方で、スパイク応答関数の最大値は小さめに推定されていることが分かる．

次に、推定されたモデルに基づくシナプス結合性の同定能力をベンチマーク 1 と同じ方法で評価した．図 6 に示されるように、いずれのパラメータ推定法を用いたとしても高い精度で正しいシナプス結合性を分類できる能力を持つが、その能力は MAP 推定法の方が高いことが分かる．

4. まとめと議論

本研究では、多ニューロンから同時記録されたスパイク列データからそのニューロン集団に存在するシナプス結合性を同定するための統計的手法を提案した．提案手法では、積分発火モデルの拡張版である MAT モデルと多重指数関数を用いた後シナプス電流モデルとを

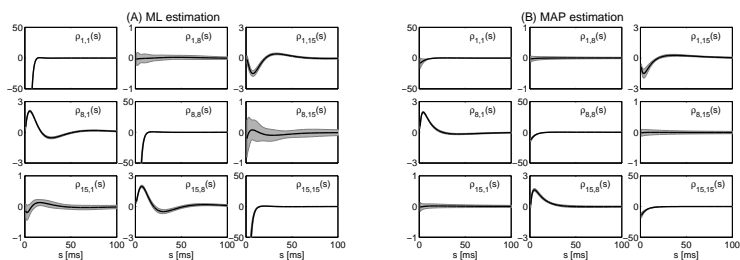


図5 ベンチマーク2で(A) 最尤推定法, および, (B) MAP 推定法を用いて推定されたスパイク応答関数の分布. ニューロン 1,8,15 の間の関数のみを抜粋している. 黒色の実線および灰色の領域は, それぞれ, 推定されたスパイク応答関数の試行平均および標準偏差を表している.

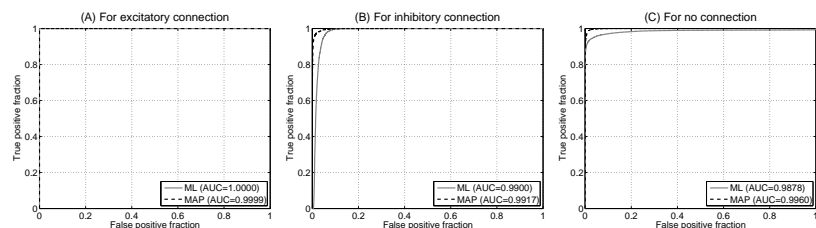


図6 最尤推定 (ML) 法および MAP 推定法を用いた場合の ROC 曲線の比較. (A) から (C) は, 順に, 『興奮性シナプス結合』, 『抑制性シナプス結合』, 『シナプス結合なし』を正例とみなした場合の結果を示している.

統合した MAT ネットワークモデルが導出された. このモデルは, LNP モデルの特殊な場合となり, 測定データを良く説明できるモデルパラメータが最尤推定法によって決定できることを示した. また, over-fitting による悪影響を防ぐために, パラメータのスパース性を推奨する階層事前分布を導入したベイズ的パラメータ推定法も提案した. シナプス結合性の同定は, パラメータ推定後の MAT ネットワークモデルに基づいて行われ, その同定能力を2つのベンチマークに適用して調べたところ非常に高い性能を示した.

本研究の一つの意義は, 現象論的モデルとして用いられてきた LNP モデルのあるクラスが, 神経生理学的単一ニューロンモデルの簡略化である積分発火モデルをもとに導くことができることを示した点である. これにより, LNP モデルが単なる機能的結合性の同定だけでなく, シナプス結合性の同定にも応用できることを支持する理論的基盤を与えることになる. 一方で, 本手法では測定したニューロン集団だけでネットワークが閉じていることを暗に仮定している. もし, 複数のニューロンが測定できない共通の外部入力を受けている場合

に LNP モデルを利用すると, 結合性の同定精度が悪くなることが知られており¹²⁾, このような状況下での性能の検証やこの問題点の解決策については今後の課題である.

参考文献

- Gerstein, G.L. and Perkel, D.H.: Simultaneously Recorded Trains of Action Potentials - Analysis and Functional Interpretation, *Science*, Vol.164, No.3881, pp. 828-840 (1969).
- Gerstner, W. and Kistler, W.: *Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity*, Cambridge University Press (2002).
- Granger, C. W.J.: Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods, *Econometrica*, Vol.37, No.3, pp.424-428 (1969).
- Kobayashi, R., Tsubo, Y. and Shinomoto, S.: Made-to-order spiking neuron model equipped with a multi-timescale adaptive threshold, *Frontiers in Computational Neuroscience*, Vol.3, p.9 (2009).
- Mackay, D. J.C.: Bayesian Interpolation, *Neural Computation*, Vol.4, No.3, pp. 415-447 (1992).
- Okatan, M., Wilson, M.A. and Brown, E.N.: Analyzing functional connectivity using a network likelihood model of ensemble neural spiking activity, *Neural Computation*, Vol.17, No.9, pp.1927-1961 (2005).
- Paninski, L.: Maximum likelihood estimation of cascade point-process neural encoding models, *Network-Computation in Neural Systems*, Vol.15, No.4, pp.243-262 (2004).
- Perkel, D.H., Gerstein, G.L. and Moore, G.P.: Neuronal Spike Trains and Stochastic Point Processes II. Simultaneous Spike Trains, *Biophysical Journal*, Vol.7, No.4, pp.419-440 (1967).
- Sameshima, K. and Baccala, L.A.: Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions, *Journal of Neuroscience Methods*, Vol.94, No.1, pp.93-103 (1999).
- Shinomoto, S.: Fitting a stochastic spiking model to neuronal current injection data, *Neural Networks*, Vol.23, No.6, pp.764-769 (2010).
- Stevenson, I.H., Rebesch, J.M., Hatsopoulos, N.G., Haga, Z., Miller, L.E. and Kording, K.P.: Bayesian Inference of Functional Connectivity and Network Structure From Spikes, *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, Vol.17, No.3, pp.203-213 (2009).
- Stevenson, I.H., Rebesch, J.M., Miller, L.E. and Kording, K.P.: Inferring functional connections between neurons, *Current Opinion in Neurobiology*, Vol.18, No.6, pp. 582-588 (2008).