

## スパイク信号列に基づく 神経細胞間ネットワーク構造推定 :group LASSO によるアプローチ

安 藝 俊 介<sup>†1</sup> 大 羽 成 征<sup>†1,†2</sup>  
中 江 健<sup>†1</sup> 石 井 信<sup>†1</sup>

複数ニューロンにおけるスパイク信号時系列データから回路構造を推定するための手法として、多変量ポアソン自己回帰モデルを適用する方法が知られており、ニューロン間のスパイク応答関数を推定することによって動力的因果モデル (DCM) を構築することができる。本研究では、この方法に対してニューロン間結合がスパースであることを想定したグループ LASSO 型正則化項と、応答関数推定の時間解像度に制限を加えた基底関数とを導入することで、推定精度、計算速度、計算安定性の向上を実現する、新しい回路構造推定法を提案する。シミュレーションによって用意したスパイク信号時系列データに対して提案法を適用することで、時系列が比較的短く情報が少ない場合にも応答関数、回路構造の両方の推定において高い性能が得られることが分かった。

### 1. はじめに

脳神経局所回路における情報処理機能の研究において、ニューロン間の結合構造の同定は

<sup>†1</sup> 京都大学大学院情報学研究所  
Graduate school of informatics, Kyoto University  
<sup>†2</sup> (独) 科学技術振興機構さきがけ研究員  
PRESTO, Japan Science and Technology Agency

重要な課題である。

ニューロン間の結合において、シナプスの有無によって定義される生物学的結合と、その上に存在し、場合により状況依存で作動する機能的結合とがあると考えられている。例えば、シナプス構造としてはあるものの、実際には機能していない場合、生物学的結合はあるが、機能的結合はないということができる。前者は、電子顕微鏡などによって、あるいは、シナプスマーカーと蛍光顕微鏡とを用いることで、シナプス構造の有無を調べることで決定される。後者は、パッチクランプレコーディング法<sup>3)</sup>により直接調べる、あるいは、ニューロンの多細胞にわたる電気生理的活動を調べることによって推測できると考えられている。双方とも重要であるが、本研究では後者を対象とする。

近年、複数個のニューロンの電気生理学的活動を観測する手法の進化が著しい。多点電極アレイ (multi-electrode array:MEA)<sup>4)</sup> は剣山のような構造の電極を脳皮質に差し込むことで、同時に数十～数百の神経細胞の活動を見ることを目指した手法であり多くの研究がなされてきたが、電極の形状から侵襲の度合いが高いこと、ひとつの電極で複数細胞からの信号を受け取るため、信号分離が難しいこと、などの問題があった。機能的多ニューロンカルシウム画像法 (functional multineuron calcium imaging:fMCI)<sup>9)</sup> は、近年になって応用の進みつつある手法である。カルシウムイオン濃度に反応する蛍光マーカーをつけたニューロンを顕微鏡下で光学的に観測することで、同時記録できるニューロン数を数百～数千以上にまで飛躍的に高めるとともに、侵襲の度合いを低くすることで、麻酔下および覚醒下の動物脳皮質における局所神経回路研究を可能にすることが期待されている。

本研究では、ニューロンの電気生理的活動をスパイクタイミングに限って考慮し、複数のニューロン間の機能的結合を同定するための統計的手法を考える。スパイクタイミングに基づくニューロン間結合関係推定を行う手法は、大きく、グレンジャー因果モデル (Granger Causal model; GCM) に基づくものと動力的因果モデル (Dynamic Causal Model; DCM) に基づくものの2つに分けられる<sup>5),11)</sup>。GCM は、観測された時系列をもとに、2ノード間の因果関係の有無と方向を判定する一般的な枠組みである。一般に、ノード B の過去時系列履歴情報を考慮に入れることによって、ノード A の時系列予測精度が有意に向上するとき、ノード B からノード A へのグレンジャー因果が存在するという。近年 Kim ら (2011) は、スパイクタイミングデータから、GCM に基づき回路構造を有効グラフの形で推定する手法を開発した<sup>6)</sup>。一方で DCM は全ノードの参加するパラメトリックな動力的モデル全体を推定する中で、動力的モデルの要素であるノード間の結合を推定する手法である。GCM がノードペアの関係のみを取り扱うのに対して、DCM では3ノード以上が複雑に

関わる高次相関を表現できる可能性がある。DCM を実装した近年の研究として Stevenson らによるものが挙げられる<sup>8)</sup>。彼らは、スパイクを非定常ポアソン過程からのサンプルとみなすモデルに基づき、ニューロン間の機能的結合をスパイク応答関数として表し、これを多変量ポアソン自己回帰係数の形で推定した。推定パラメータにおいて、ニューロン間をつなぐ項に対応する成分（スパイク応答関数）が全てゼロであればそのニューロン間の結合は無いものとみなせる。したがって、パラメータ推定結果から回路構造推定が可能である。Stevenson らは回路構造がスパースであるという事前知識を入れるために複雑な正則化項を適用し、全体の推定は事後確率最大化（MAP）推定により行った。

本研究では、DCM の立場から応答関数および回路構造を求めるために、Stevenson らの定式化を基礎として以下の3点の工夫を加えた新しい手法を提案する。まず、ポアソン自己回帰による応答関数の推定において対数コサイン関数を基底関数として適用することでパラメータ探索空間を狭めつつなめらかな解が得られるようにした。次に、グループ LASSO 型正則化項を用いた定式化を行うことによって、ニューロン間結合がスパースに推定されるようにした。さらに、グループ LASSO 型正則化を用いた多変量ポアソン回帰を行うために、凸最適化による効率のよいアルゴリズム (Dual augmented Lagrangian ;DAL) 法<sup>7)</sup>を適用した。

非定常ポアソン過程に基づくシミュレーションによってスパイク時系列データを生成し、これに対して提案法を適用し、応答関数とネットワーク構造を推定した。また比較のため、Kim らによる GCM の枠組みによる回路構造推定の実装を利用した。両者の結果の比較により、提案手法では、時系列が比較的短く情報が少ない場合にも応答関数、および、回路構造の両者の推定において良い性能が得られることが分かった。

## 2. 複数神経細胞間スパイク応答モデル

本節では Stevenson らの GLM<sup>8)</sup> を簡単に紹介した後、対数コサイン基底の導入と、グループ LASSO 型の正則化項の導入を行う。

### 2.1 非定常多変量ポアソン自己回帰過程モデル

スパイク発火を変数  $N_i(t)$  により表す。 $N_i(t) = 1$  は第  $i$  ニューロンが第  $t$  時間フレーム内で1度スパイク発火したことを表し、 $N_i(t) = 0$  はその時間フレーム内で発火しなかったことを表す。

Stevenson らのモデルによれば、ニューロン  $i = 1, \dots, C$  の時刻  $t = 1, \dots, T$  における発火は、ポアソン強度関数  $\lambda_i(t)$  で定義される非定常ポアソン過程にしたがう<sup>1),2)</sup>。ここで時

間は適当なサンプリング時間  $\Delta t$  によって離散化されているものとし、離散的に表現された時刻  $t$ （より正確には、離散化された時刻の連続時間上での値）を中心とした幅  $\Delta t$  の時間フレームの中で、一つのニューロンが2つ以上のスパイクを生成しないものと仮定する。 $\Delta t \lambda_i(t)$  が十分に小さくなるように  $\Delta t$  を決めることで、上記の条件を満たす  $\Delta t$  はゼロでない正值として得られる。以上のノテーションにより、第  $i$  ニューロンが第  $t$  時間フレームで発火する確率は  $P(N_i(t) = 1 | \lambda_i(t)) = 1 - \exp(-\lambda_i(t)\Delta t)$  となる。

Stevenson らは、ポアソン強度関数  $\lambda_i(t)$  が以下の自己回帰関数によって決まるものと仮定した。

$$\lambda_i(t) = \lambda_i(t; \alpha_i) = \exp \left( \alpha_{i,0} + \sum_{c=1}^C \sum_{m=1}^M \alpha_{i,c,m} N_c(t-m) \right) \quad (1)$$

ここで  $\alpha_i \equiv (\alpha_{i,0}, \alpha_{i,c,m}, i = 1, \dots, C, c = 1, \dots, C, m = 1, \dots, M)$  は自己回帰関数の重みパラメータである。 $\alpha_{i,c} \equiv (\alpha_{i,c,m})$  はニューロン  $c$  からニューロン  $i$  への結合の様式を表現しており、スパイク応答関数とも呼ばれる。

Stevenson らは上記のモデルを一般化線形モデル (GLM) と呼んだが、本研究では、ポアソン型のロス関数と自己回帰にもとづくデザイン行列を考えた場合の一般的な回帰モデルであることから、多変量ポアソン自己回帰モデルと呼ぶことにする。

### 2.2 基底関数の適用

前節で導入したモデルによれば、ニューロンペア  $(i, c)$  に対するスパイク応答関数  $\alpha_i$  は、時間遅延  $m$  の各々について個別な値をもつパラメータ集合で表現され、スパイク応答関数は  $M$  次元の離散関数として表現されている。しかし、大きな時間遅延を考える（すなわち  $M$  が大きくなる）際にはパラメータの自由度が大きくなりすぎる。また、時間遅延  $m$  が大きいときほど、応答関数はなめらかに変化する（すなわち、 $\alpha_{i,c,m} - \alpha_{i,c,m+1}$  の絶対値は小さくなる）といった、生物学的な自然さを考慮すると、実質的な関数次元は  $M$  以下であると考えられる。

そこで本研究では、応答関数推定における実質的な自由度（次元）に制限を加えるために、スパイク応答関数を時間的になめらかな基底関数の和により表現した。

$$\lambda_i(t) = \lambda_i(t; \alpha_i) = \exp \left( w_{i,0} + \sum_{c=1}^C \sum_{k=1}^K w_{i,c,k} \sum_{m=1}^M b_k(m) N_c(t-m) \right) \quad (2)$$

ここで  $b_k(m)$ ,  $k = 1, \dots, K$  は  $K$  個の基底関数であり、 $z_i \equiv (w_{i,0}, w_{i,c,k}, i = 1, \dots, C, c = 1, \dots, C, k = 1, \dots, K)$  は新たに定義直された基底関数の重みパラメータである。 $K \ll M$  のとき、スパイク応答関数に関わるパラメータ数が小さくなることでパラメータ推定のバリ

アンスが小さくなり、また、計算量も減ることが期待できる。

$z_i$  が求まることは、 $\alpha_{i,0} = w_{i,0}$ ,  $\alpha_{i,c,m} = \sum_{k=1}^K w_{i,c,k} b_k(m)$  によって  $\alpha_i$  が求まることと等価である。また、 $K = M$ ,  $b_k(m) = I(k = m)$  のとき、基底関数を用いたスパイク応答関数の表現法はオリジナルの GLM におけるものと同等になり  $\alpha_{i,c,m} = w_{i,c,m}$  であれば両者における応答関数は等価である。ただし  $I(A)$  は条件  $A$  が成り立つときに 1、成り立たないときに 0 をとる指標関数である。このことから、基底関数を用いた応答関数の表現法は GLM の拡張になっていることが分かる。

本研究では、基底関数  $b_k(m)$  として以下で定義される対数コサイン基底を用いた。

$$b_k(m) \equiv \begin{cases} (-1)^k \cos(\log(m)) & (\log(m) \in [-\pi/2 + k\pi, \pi/2 + k\pi]) \\ 0 & (\log(m) \notin [-\pi/2 + k\pi, \pi/2 + k\pi]) \end{cases} \quad (3)$$

この関数形状を図 1 に示す。この基底関数では、遅延が大きい領域ほどスパイク応答関数形状の時間解像度が粗くなる、すなわちなめらかになるように定めてある。これによって、遅延時間の小さい領域でのスパイク応答の急激な変化を精密に表すことができるとともに、スパイク応答関数の実質的な次元を下げることで安定した推定を可能としている。

### 2.3 対数尤度関数

本研究では基底関数の重み  $z_i$  (すなわちスパイク応答関数の形状) の推定を、以下のような正則化項つきロスの最小化問題として定式化する。

$$z_i^* = \operatorname{argmin}_{z_i} \mathcal{L}_i(z_i) + \Lambda \mathcal{G}(z_i) \quad (4)$$

ここで  $\mathcal{L}_i(z_i)$  は第  $i$  ニューロンに対するロス関数、 $\mathcal{G}(z_i)$  は第  $i$  ニューロンに対する正則化項であり本研究では次節で示すようなグループ LASSO 型正則化項を用いる。 $\Lambda$  は正値の正則化係数であり、その値は汎化性能が高くなるように交差検証などの方法によって決定する。

観測されるスパイクデータ  $N_i(t) \in \{0, 1\}$ ,  $i = 1, \dots, C$ ,  $t = 1, \dots, T$  が、ポアソン強度  $\lambda_i(t)$  に基づく非定常ポアソン過程にしたがって生成されると仮定するとき、全データの対数尤度関数は以下で与えられる。

$$\sum_{t=1}^T \log P(N_i(t) | \lambda_i(t)) \quad (5)$$

ここでポアソン強度  $\lambda_i(t)$  が前節で定義された自己回帰モデルに基づいてパラメータ  $z_i$  で表現されると仮定しているため、右辺全体をパラメータ  $z_i$  の関数として考えることができる。ポアソン過程モデルの対数尤度のパラメータに関する最大化(最尤推定)は、ポアソンロス関数を以下のように設定した際のロス関数最小化と等価である。

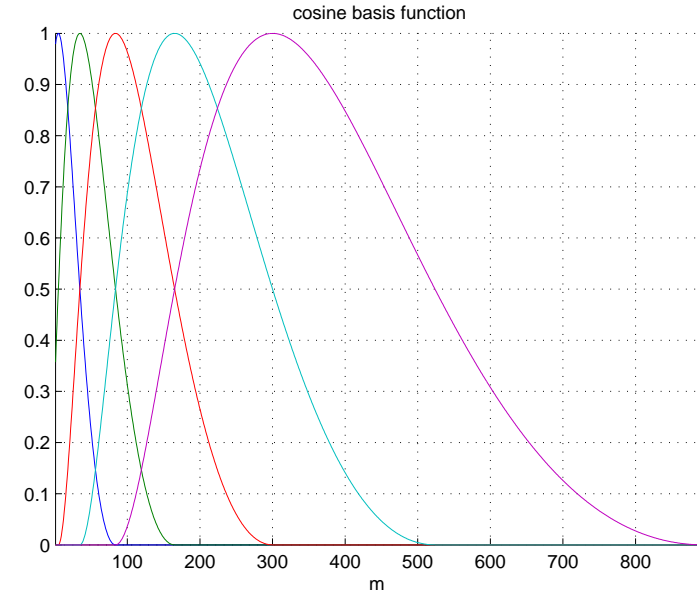


図 1 本研究で用いた対数コサイン基底の関数形状。横軸は時間遅延  $m$  を表す。縦軸は各基底のピークが 1 になるように正規化されており、左から順番に 5 個の基底  $b_k(t)$ ,  $k \in 1, 2, \dots, K = 5$  を図示している。インデックス  $k$  が小さい基底は、スパイク受信直後の急激な変化を表現し、インデックスが大きい基底は、遅延時間の大きなスパイク入力のなめらかな影響を表現している。

$$\mathcal{L}(z_i) = - \sum_{t=1}^T (N_i(t) \log \lambda_i(t) - \lambda_i(t)) \quad (6)$$

### 2.4 グループ LASSO 型正則化

本研究では正則化項を以下で与えるものとする。

$$\mathcal{G}_i(z_i) = \sum_{c=1}^C \sqrt{\sum_{k=1}^K w_{i,c,k}^2} \quad (7)$$

これはグループ LASSO 型正則化の一種である。L1 型正則化項  $\mathcal{G}_i^{(L1)} = \sum_{c=1}^C \sum_{k=1}^K |w_{i,c,k}|$  を用いた線形回帰は LASSO と呼ばれ、パラメータの成分ごとにゼロをとるというスパース

な解が得られやすくなる。これが変数グループ単位で働くようにしたのがグループ LASSO である。式 (7) の正則化項を用いると、平方根記号の中に入っている項  $w_{i,c,k}, k = 1, \dots, K$  がひとつのグループとなり、グループに属するパラメータの推定値がまとめてゼロとなるスパース解が得られやすくなる。ニューロンペア  $(i, c)$  に結合がなければ、 $w_{i,c,k}, k = 1, \dots, K$  は全て 0 になるべきであるので、神経回路構造推定においてはグループ LASSO による正則化項が有効に働くことが期待される。

## 2.5 DAL 法によるパラメータ推定

式 (4) のようなグループ LASSO 型正則化項つきポアソン回帰問題を解くために、本研究では DAL 法 (Dual Augmented Lagrangian method)<sup>7)</sup> を適用した。

DAL 法は一定の形式にしたがう凸最適化問題を高速に解くための一般的手法であり、主問題と双対問題を交互に解きながら漸近的に解を求めるアルゴリズムである。ロス関数と正則化項の両方が凸であるときに DAL 法は適用可能であるが、とくにこれらが微分不可能点を持つ場合、具体的には  $L1$  正則化やグループ LASSO 型の正則化によるスパース回帰問題において、高速な収束が保証されている<sup>10)</sup>。MATLAB による実装が公開されているため、これを用いた<sup>\*1</sup>。

DAL 法の MATLAB 実装では、ロス関数と正則化項をユーザが定義することができる。一般化線形モデルに対するロス関数、特に、二乗誤差による線形回帰、ロジスティック回帰が既に実装、公開されていたが、ポアソン回帰は公開されていなかったため、ポアソン回帰の実装を行った。ポアソン回帰問題の主問題と双対問題のロス関数は以下で定義される。

$$\begin{aligned} \text{Loss}_P(Z) &= \sum_{t=1}^T \{\exp(Z(t)) - Z(t)Y(t)\} \\ \text{Loss}_D(A) &= \sum_{t=1}^M (Y(t) - A(t)) \{\log(Y(t) - A(t)) - 1\} \end{aligned} \quad (8)$$

ここで、 $Z(t)$  は  $\log \lambda_i(t)$  に対応する変数であり、求めたいパラメータ  $w_{i,c,k}$  の関数である。 $A(t)$  は双対変数である。

パラメータの推定において、その初期値はゼロベクトルとした。また、正則化係数  $\Lambda$  の複数設定値における解を求めるとき、 $\Lambda$  の大きい順に計算を行い、最初の計算における初期値はゼロベクトル、二度目以降の計算では、直前の結果を次の計算における初期値として利

用するという工夫を行った。

## 2.6 関連手法について

Kim ら<sup>6)</sup> は、GCM 法による回路構造推定法を提案した。GCM 法はグレンジャー因果の考え方に基いて回路構造推定を行う一般的な枠組みである。特定のニューロン B の過去のスパイク時系列履歴情報を考慮に入れることによって、ニューロン A のスパイク時系列モデルの回帰度合いが有意に向上するとき、ニューロン B からニューロン A への方向つき因果関係が存在するとみなす。Kim らは、Stevenson らと同様の多変量ポアソン自己回帰モデルに基づき、有向グラフ結合の各々について、「結合がない」とする帰無仮説と、「結合がある」とする対立仮説の各々に対して最尤推定を行い、尤度比統計量に基づく仮説検定を行うことで、全体として回路構造の推定を行った。

Stevenson ら<sup>8)</sup> は、ベイジックの階層モデルの枠組みを利用した回路構造推定法を提案した。接続関係を 2 値のハイパーパラメータとして推定するとともに、応答関数がなめらかになる正則化項と、応答関数がスパースになる正則化項とを同時に実現する複雑な事前分布を使用している。論文には MAP 推定を行うアルゴリズムとして、確率の正規化項の計算などに近似を加えた勾配法を使っていると書かれているが、実装コードは公開されていない。複雑な事前分布と階層性を持っているため実装は困難であることが分かったため、以降の比較実験では対象としていない。

## 3. 比較実験

提案手法の評価のため、シミュレーションによって生成されたスパイク発火時系列に対して応答関数および回路構造の推定を行った。

### 3.1 シミュレーション

#### シミュレーション 1

Kim ら<sup>6)</sup> は、図 3.1 に示す 9 ニューロンからなる回路を人工的に用意し、これに対して適当な応答関数をデザインすることでシミュレーションを行い、スパイク発火データを生成した。生成されたスパイク系列が公開されているが、応答関数の形状については公開されていない<sup>\*2</sup>。スパイク系列として、9 ニューロンの発火の有無がフレームレート 1000 Hz で 100000 フレーム分 (100 秒間) として公開されている。

\*1 <http://www.ibis.t.u-tokyo.ac.jp/ryotat/dal/>

\*2 <http://www.neurostat.mit.edu/gcpp>

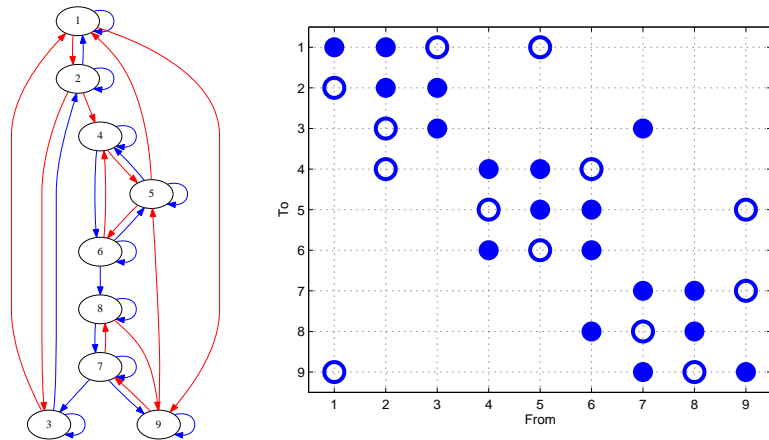


図 2 9 ニューロンからなる回路 (左) と、回路構造を示す行列 (右)。右の行列の各要素において、' ' であれば、From のニューロンから To のニューロンへの結合は興奮性、' ' であれば抑制性、いずれでもなければ結合がないことを示している。

### シミュレーション 2

Kim らのオリジナルデータでは真の応答関数の形状が未知であるので、Kim らと同じ構造の回路を用いて、独自の応答関数形状によりシミュレーションを行った。図 3 の太い実線は、ここで設定した応答関数の形状の一部である。この応答関数に基づき、式 (2) のポアソン過程をシミュレートすることで、フレームレート 100 Hz で 100000 フレーム (1000 秒間) 分のスパイクデータを生成した。1000 秒間に一つのニューロンあたりの平均で、45 個ほどのスパイクを生成している。

#### 3.2 応答関数予測

図 3 は、シミュレーション 2 において生成したスパイクデータに対して提案手法を適用することで応答関数推定を行った結果である。ここでは、提案手法である対数コサイン基底を用いた場合 (太い実線) と、単純な基底関数  $b_k(m) = I(k = m)$  を用いた場合 (細い実線) を比較することで、基底関数設定の効果を示している。両者において、正則化係数は  $\Lambda = 10$  とした。図から、対数コサイン基底の適用によって、なめらかな推定結果が安定的に得られていることがわかる。

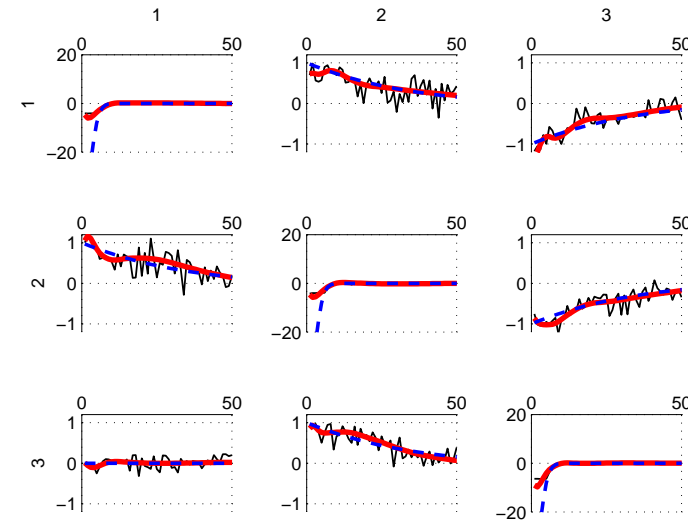


図 3 応答関数と、その推定結果。全 9 ニューロンのうち、3 ニューロン間の応答関数を示す。破線は真の応答関数、太い実線は対数コサイン基底を用いた場合、細い実線は用いなかった場合の推定結果を示す。

#### 3.3 ネットワーク予測

次に、提案手法により回路構造の推定を行った。

提案モデルにおいて、ニューロンペア  $(i, c)$  に対する応答関数の値  $\alpha_{i,c,m}$  が全ての遅延フレーム  $m = 1, \dots, M$  において正 (もしくは負) の値をとるとき、ニューロン  $c$  からニューロン  $i$  へは興奮性 (もしくは抑制性) の入力結合があるという。また  $\alpha_{i,c,m} = 0$  が全ての  $m$  について成り立つとき、ニューロン  $i$  は  $c$  からの入力結合がないという。しかし、提案手法の推定時には、単一のニューロンペア  $(i, c)$  において、遅延フレーム  $m$  によって正の値、負の値両方を持つように推定される場合もある。そこで、結合の大きさ  $Q_{i,c} = \sqrt{\sum_{m=1}^M \alpha_{i,c,m}^2}$  と結合の極性  $R_{i,c} = \text{sign}(\sum_{m=1}^{M_0} \alpha_{i,c,m})$  を定義し、以下の基準により、推定された応答関数に基づき、ニューロン  $c$  からニューロン  $i$  への結合が、興奮性、抑制性、なし、のいずれであるのかを決めた。

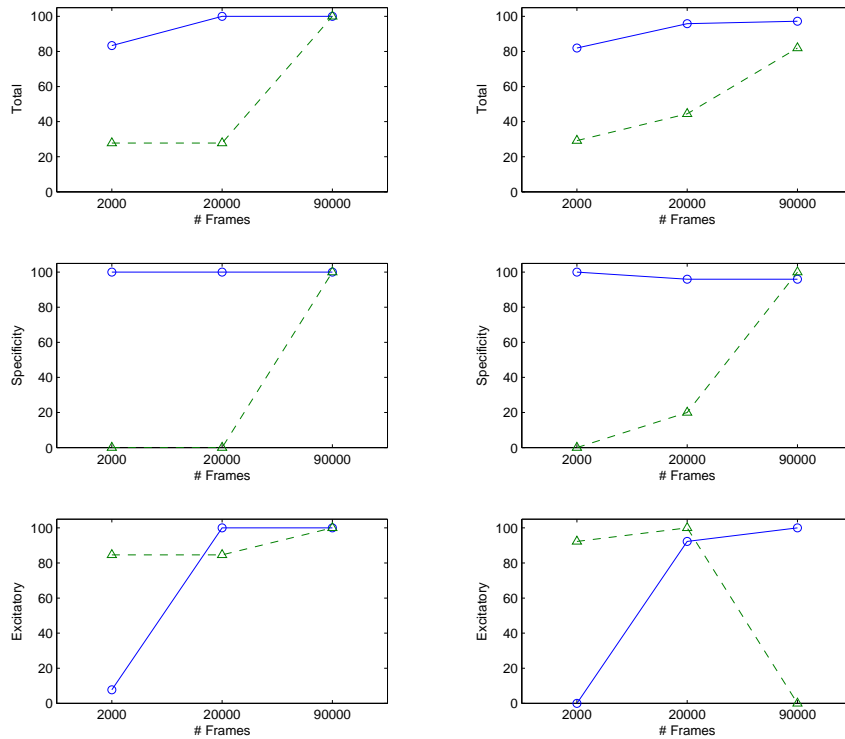


図 4 シミュレーションデータ 1 に対する回路構造推定の結果。上中下のパネルはそれぞれ、全ニューロンペアに対する正解率 (Total)、結合のないニューロンペアに対する正解率 (Specificity)、興奮性結合を有するニューロンペアに対する正解率 (Excitatory) を表す。縦軸は正解率、横軸はスパイク時系列データのフレーム数である。各パネルで、点線が Kim らの手法による結果、実線が提案手法による結果である。なお抑制性結合を有するニューロンペアに対する正解率は全ての場合で 100% であった。

図 5 シミュレーションデータ 2 に対する回路構造推定の結果。表記法は図 4 と同じ。抑制性結合を有するニューロンペアに対する正解率は全ての場合で 100% であった。

- $Q_{i,c} > h$  かつ  $R_{i,c} = 1$  のとき、興奮性結合
- $Q_{i,c} > h$  かつ  $R_{i,c} = -1$  のとき、抑制性結合
- $Q_{i,c} < h$  のとき、結合なし

なお、上記で  $h$  は調整を必要とするしきい値であり、次節の実験では、手で適当に調整した。実際の回路構造推定の際には、偽陽性率をコントロールするように調整する必要があると考えられる<sup>6)</sup>。

提案手法では、スパイクデータから回路モデルの推定を行い、得られた応答関数に上記の基準を適用することで、回路構造の推定を行った。また、Kim らの GCM に基づく回路構造の推定も行い、両者による結果を比較した。推定においてはデータ数の多寡が重要な要素であるので、使用するフレーム数を 90000, 20000, 2000 の三種類用意し、結果を比較した。

シミュレーションデータ 1 に対する結果を図 4 に示す。シミュレーションデータ 2 に対する結果を図 5 に示す。

シミュレーションデータ 1 を用いた際に、使用するフレーム数が大きい (すなわちデータ数が多い) と、Kim らの手法、提案手法ともに 100% の構造推定結果が得られたが、フレーム数が小さくなる (すなわちデータ数が減る) につれて両手法とも構造推定が悪化した。しかし、フレーム数減少時には、Kim らの手法の性能悪化は顕著であったのに対し、提案手法は大きく悪化する程ではなかった。フレーム数減少時に全ニューロンペアに対する正解率の低下は、結合のないニューロンペアに対する正解率 (Specificity) の低下が主要因である。結合のあるニューロンペアに対して結合の符号 (興奮性・抑制性の別) に関する誤りは両手法ともに少なかった。

シミュレーションデータ 2 に対する結果においても、似た傾向が観察された。

我々は、この性能差は GCM の枠組みと DCM の枠組みの枠組みの違いによるものと考えているが、強い結論を出すにはさらなる検討が必要である。枠組みの違い以外にも、応答関数の滑らかさ制約の違い、推定方法の違いなど、様々な要因があり、また、ここでテストしたのは 2 つのシミュレーションデータのみだからである。

我々は、暫定的に以下のような理由が有力であろうと考えている。提案手法では、グループ LASSO 型の正則化項の効果によって、結合のないニューロンペアに対する応答関数の重みが全体的にゼロ値に押し付けられやすく、そのため、結合の有無が明確に推定されやすい。一方で、Kim らによる GCM 法では結合ごとに独立に推定が行われるために、結合の有無の推定は明確とはなりにくい。このことをもう少し定式的に説明する例として、 $y(t) = w_1x_1(t) + w_2x_2(t) + w_3x_3(t)$  のように、観測変数  $y$  の変動に対する 3 変数  $x_1, x_2, x_3$

の影響を回帰係数パラメタ  $w_1, w_2, w_3$  の推定によって調べる場合を考える。GCM で帰無仮説  $w_2 = 0$  に関する尤度比検定を行うとき、さらに詳しくは帰無仮説「 $w_1 \neq 0, w_2 = 0, w_3 \neq 0$ 」対立仮説「 $w_1 \neq 0, w_2 \neq 0, w_3 \neq 0$ 」を対比較して尤度比を求める。しかしこのとき  $w_2 = 0, w_3 = 0$  が真であった場合、帰無仮説に含まれる  $w_3 \neq 0$  の誤った仮定が帰無仮説の尤度を向上させてしまい、そのため尤度比統計量の検出力を低下させてしまう。一方でスパースネス制約付きの DCM では  $w_1, w_2, w_3$  のゼロ / 非ゼロパターンの組み合わせを同時決定する。とくに使用フレーム数が少ない際に両者で差がみられたのは、このことが影響したと思われる。この効果は、ニューロン数が大きく、かつ観測フレーム数が小さい場合にとくに大きな影響を与えるだろうと考えられるが、その検証は今後の課題である。

#### 4. まとめと今後の課題

スパイクデータから神経回路構造を推定することを目的として、本研究では、多変量ポアソン自己回帰モデルに基づく手法を提案した。提案手法では、スパイク応答関数の滑らかさとニューロン間接続のスパース性に関する仮定を、それぞれ対数コサイン基底とグループ LASSO 型正則化項として表現した。提案手法は、とくにスパイクデータが少ない場合に対しても、高い構造推定精度を示し、GCM 型の最新の研究である Kim らの手法を超えるものであった。

提案手法の評価は多変量ポアソン自己回帰過程に基づくシミュレーションデータに基づいており、実際の神経スパイクデータへの適用には至っていない。また、本研究では、高速で安定な推定アルゴリズムを導入したが、現実問題である、数百個のニューロンからなる回路の構造推定において、十分な計算速度が確保されるのかについての評価は、今後の課題である。

吉本ら (2011) は、ベイズ的階層モデルに基づいた Stevenson モデルの拡張を図っている<sup>12)</sup>。スパース性を ARD 事前確率として表現したベイズ的な正則化法は、正則化係数にあたるハイパーパラメタをエビデンス基準によりデータから決めることができるという長所を有するものの、凸最適化アルゴリズムとの相性が悪いことから通常は EM アルゴリズムなどの非線形最適化手法に頼らざるを得ないという問題点もある。正則化法とアルゴリズムとは合わせた形で、その適切さを評価する必要がある。

謝 辞

富岡亮太博士 (東京大学大学院情報理工学系研究科) には DAL におけるポアソン回帰実装

について助言と協力をいただいた。本研究の一部は文部科学省科研費 (新学術領域 22115012) の助成を受けている。

#### 参 考 文 献

- 1) E. Brown, R. Barbieri, U. Eden, L. Frank, and J.E. Feng. Computational neuroscience: a comprehensive approach. Chapman and Hall, 2003.
- 2) D. Daley and D. Vere-Jones. An introduction to the theory of point processes. Springer, 2003.
- 3) F.A. Edwards, A. Konnerth, B. Sakmann, and T. Takahashi. A thin slice preparation for patch clamp recordings from neurones of the mammalian central nervous system. *European Journal of Physiology*, 414(5):600–612, 1989.
- 4) M.O. Heuschkel, M. Fejtli, M. Ragenbass, D. Bertrand, and P. Renaud. A three-dimensional multi-electrode array for multi-site stimulation and recording in acute brain slices. *Journal of Neuroscience Methods*, 114(2):135–148, 2002.
- 5) N.D. Penny, K.E. Stephan, R.J. Moran, H.D. Ouden, J. Daunizeau, and K.J. Friston. Ten simple rules for dynamic causal modeling. *NeuroImage*, 49(4):3099–3109, 2010.
- 6) S. Kim, D. Putrino, S. Ghosh, and E.N. Brown. A granger causality measure for point process models of ensemble neural spiking activity. *PLoS Computational Biology*, 7(3):e1001110, 2011.
- 7) R. Tomioka, T. Suzuki, and M. Sugiyama. Augmented Lagrangian Methods for Learning, Selecting, and Combining Features, in Optimization for Machine Learning. S. Sra, S. Nowozin, and J. Stephen Eds. MIT Press, 2011.
- 8) I.H. Stevenson, J.M. Rebesco, N.G. Hatsopoulos, Z. Haga, L.E. Miller, and K.P. Kording. Bayesian inference of functional connectivity and network structure from spikes. *Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 17(3):203–213, 2009.
- 9) N. Takahashi, T. Sasaki, A. Usami, N. Matsuki, and Y. Ikegaya. Watching neuronal circuit dynamics through functional multineuron calcium imaging (fmci). *Neuroscience Research*, 58(3):219–225, 2007.
- 10) R. Tomioka and M. Sugiyama. Dual augmented lagrangian method for efficient sparse reconstruction. *IEEE Signal Processing Letter*, 16:1067–1070, 2009.
- 11) P.A. Valdes-Sosa, A. Roebroeck, J. Daunizeau, and K. Friston. Effective connectivity: Influence, causality and biophysical modeling. *NeuroImage*, 2011.
- 12) 吉本潤一郎, 銅谷賢治. 神経スパイク列からのモデルベースシナプス同定法. *IPSI SIG Technical Report*, 2011-BIO-25(4), 2011.