

網膜入出力ニューロン間結合の推定手法に関する研究

芹澤 弘和

指導教員：神山 齊己

1 はじめに

ヒトの網膜は、波長の異なる 3 タイプ (L, M, S) の錐体 (cone) が光を受容し、双極細胞などの 2 次ニューロンを介して、網膜神経節細胞 (RGC) へと光情報を伝達する。1 つの RGC は、2 次ニューロンを介して複数の錐体と機能的に結合することで神経スパイク列として光情報を視覚中枢へと伝達する。受容野の形態や空間的な特性の違いから、RGC にはいくつかのサブタイプが存在する。Midget RGC は細胞体と樹状突起の広がり小さく、受容野内の光に対して線形性であり、Parasol RGC は細胞体と樹状突起の広がりが大きく、非線形性を有する。

2 次ニューロンを介しているため、解剖学的手法で、1 つの RGC と機能的に結合している錐体の位置・タイプを求めることは困難である。しかしながら、最近、逆相関法を用いて、錐体-RGC 間の機能的結合を推定する手法が提案された [1]。この手法は、網膜への入力刺激と、RGC のスパイクを観測するだけというシンプルな方法である。機能的な結合状態が明らかになれば、網膜内の複雑な情報経路の解明へとつながり、人工網膜などのヒューマンインタフェースへの応用が期待される。しかしながら、この手法には 2 つの問題点がある。1 つ目として、逆相関法は線形システムを前提とした手法であるが、RGC には空間的非線形性を有するサブタイプが存在し、その影響が不明なことである。2 つ目として、実際の網膜では個々の錐体-RGC 間の機能的結合が分からないため、同定精度が明らかとなっていないことである。

そこで、本研究では、網膜数理モデル上で逆相関法により、RGC と機能的に結合している錐体の位置・タイプを推定し、RGC の空間特性が及ぼす影響と、推定した機能的結合の同定精度を解析した。

2 網膜数理モデル

本研究では、錐体応答モデル [2] と、光刺激に対する RGC のシナプス前電流を再現する数理モデル [3]、RGC のスパイク発火モデル [4] を組み合わせることで、錐体-RGC 間の結合状態を反映したネットワークモデルを構築した。図 1 は構築したモデルの流れ図である。入力刺激は、R, G, B の 3 成分からなるものとし、それぞれを変化させることで、カラーを表現した。視細胞の数は 25×25 とし、その内の約 30[%] を錐体として、錐体モザイクを作成した。Parasol RGC のシナプス前電流は、Midget RGC のシナプス前電流を空間的に畳み込むことで表現した。図 2 は、空間的な明るさが正弦波状に変化する刺激と一様なグレー刺激を切り替えた時の RGC の発火頻度のシミュレーションである。受容野中心に対して奇対称となる正弦波刺激を与えたとき (位相 90[deg])、Midget RGC では刺激を切り替えても発火頻度が変化しない null 応答が現れるが、Parasol RGC では現れない。つまり、Midget RGC は空間的な線形性、Parasol RGC は非線形性を有することを再現している。以上から、構築したモデルが RGC の応答特性を十分表現した妥当なものと言える。

3 スパイク誘発平均刺激 (STA)

スパイク誘発平均刺激 $C(x, y, c, \tau)$ は、RGC のスパイクが発生する τ 前の、位置 (x, y) 、入力刺激成分 $c(c: R, G, B)$ に関する入力刺激の平均である。試行時間 T においてスパイクが n 回発生、時刻 t の時の刺激を $\text{stim}(t)$ とすると、 i 回目のスパイクの発生時刻 $t_i (i = 1, 2, \dots, n)$ の τ 前の、位置 (x, y) 、成分 c の刺激は、 $\text{stim}(x, y, c, t_i - \tau)$ と表すことができる。このとき、スパイク誘発平均刺激 $C(x, y, c, \tau)$ は式 (1) となる。

$$C(x, y, c, \tau) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{stim}(x, y, c, t_i - \tau) \quad (1)$$

図 3 は、RGC の STA を求める手順である。入力刺激は R, G, B 成分で表現しているため、STA も各成分ごとを求める必要がある。

4 シミュレーション結果

4.1 錐体・RGC タイプごとのスパイク誘発平均刺激

錐体、RGC タイプの違いが STA に及ぼす影響を解析するため、1 個の錐体と RGC から構成したモデルにおいてそれぞれの

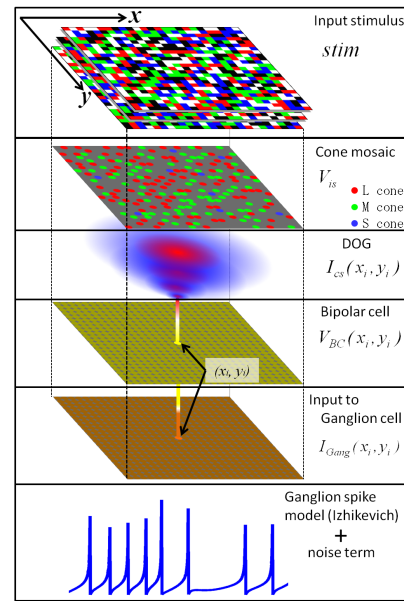


図 1 構築した数理モデル

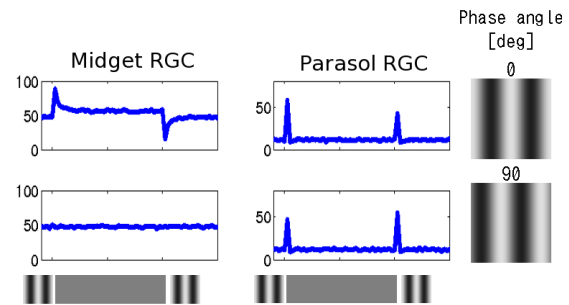


図 2 Midget, Parasol 網膜神経節細胞の発火頻度の変化

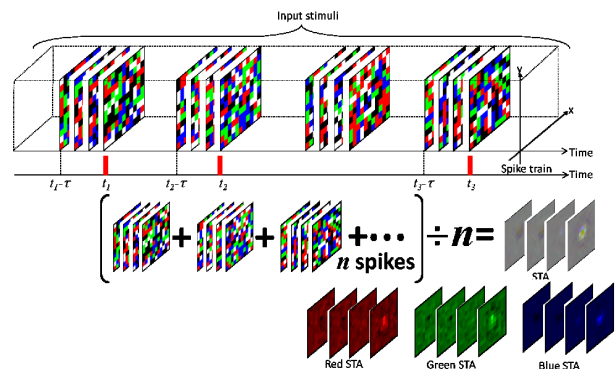


図 3 STA を求める手順

表 1 錐体タイプと STA の R, G, B の変化の関係

錐体タイプ	STA(R)	STA(G)	STA(B)
L	大	大	小
M	小	大	小
S	小	小	大

タイプを変えて STA を求めた (図 4, 5)。STA は基本的に二相性となった。また、結合している錐体タイプにより、STA の R, G, B 成分の変化量に違いが生じた。これは、錐体タイプごとに波長感度が異なるためである。表 1 は錐体タイプと STA の変化の特徴を示しており、これらの比較より、RGC と結合している錐体タイプが推定出来ると考えられる。

一方、RGC のタイプは、STA の R, G, B 成分の変化量ではなく、時間変化に影響を及ぼす。ここで、図 4, 5 における二相性変化の上向きを ON 成分、下向きを OFF 成分とすると、

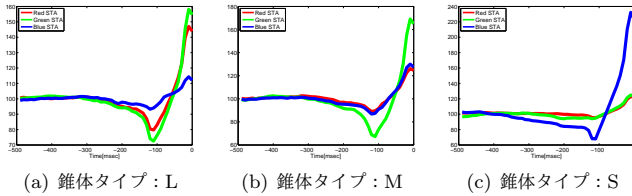


図 4 Midget RGC を単一錐体と結合させたときの STA

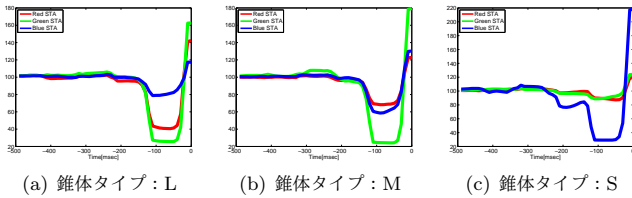


図 5 Parasol RGC を単一錐体と結合させたときの STA

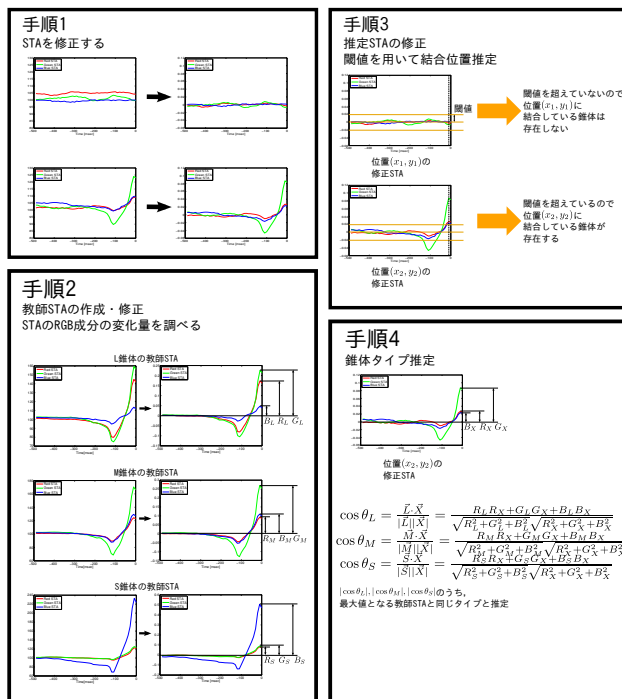


図 6 錐体位置・タイプの推定アルゴリズム

Midget RGC では OFF 成分よりも ON 成分の方が変化が大きいが、Parasol RGC ではほぼ等しかった。また、Midget RGC における STA はスパイク発火の 100[msec] 前から発火直前にかけて緩やかに変化しているのに対し、Parasol RGC における STA はスパイク発火の 50[msec] 前から発火直前に急激に変化することが分かった。

4.2 錐体モザイク推定

逆相関法を用いて、複数の錐体をランダムに配置したモデルで STA を求め、1 個の RGC と機能的に結合している錐体モザイクを推定した。与えた錐体モザイクと推定結果を比較することで同定精度や、正答率を解析した。図 6 は RGC と結合している錐体の位置・タイプの推定方法である。図 7(a) は観測スパイク数を変化させたときの同定精度である。10 種類の錐体モザイクで同定精度を解析した結果、スパイクを 10 万回観測したとき、Parasol RGC の同定精度は約 45[%] であったのに対し、Midget RGC では約 60[%] であった。RGC のタイプにより同定精度が異なる原因は、Parasol RGC の空間的非線形性によるものと考えられる。

次に、複数の RGC を観測する事で、網膜内錐体モザイクを推定したときの同定精度を解析した。図 7(b) はその結果である。観測する神経節細胞間の距離が近い場合、モデル内の錐体モザイクをほぼ 100[%] 同定出来た。

5 生理実験における推定結果との比較

図 8(a) は Field らが実際の網膜の Midget RGC において逆相関法を用いて推定した錐体モザイクである。本研究では、図

8(a) から、RGC の大まかな受容野を推測し、その受容野内の錐体-RGC 間の機能的結合の推定結果について解析した。受容野は、RGC の中心を仮定し、最も速く機能的に結合していると推定された錐体との距離を求め、その距離を半径とした円であると仮定した。この時、受容野内には 166 個の錐体が存在した。そのうち、RGC と機能的に結合していると Field らが推定した錐体は約 57[%] であった。図 8(a) のうち、受容野内において、機能的に結合していないと推定された錐体のみを表示した。図 8(b) はその結果である。

シミュレーションでは、1 個の Midget RGC と機能的に結合している錐体を推定した結果、60[%] 程度しか同定できなかった。また、図 8(b) に示す錐体が実際に RGC と結合しているか不明であるが、仮定した受容野内に存在しているため、結合している可能性は高いと考えられる。以上より、Field らが推定した機能的結合は、実際の機能的結合を 100[%] 同定できていない可能性があると考えられる。

6 まとめと今後の展望・課題

本研究では、逆相関法による錐体-RGC 間結合の推定を行い、推定結果の精度を解析した。STA の R, G, B 成分の変化の相対的な大きさは、RGC と結合している錐体タイプに依存しており、その大きさを比較することで、RGC と結合している錐体の位置、タイプを推定出来ることが分かった。また、STA のダイナミクスは RGC のタイプに依存しており、Midget RGC では、STA の OFF 成分よりも ON 成分が大きかったが、Parasol RGC ではほぼ等しかった。

1 個の RGC の受容野内の機能的結合を推定したところ、Midget RGC で約 60[%]、Parasol RGC で約 45[%] 同定できた。Parasol RGC における同定精度の方が低い原因は、空間的非線形性の影響であると考えられる。Field らの生理実験の結果において、推定した機能的結合から受容野を仮定したところ、Midget RGC の受容野内に存在する錐体のうち、機能的に結合していると推定された錐体は約 57[%] であった。受容野内に結合していないと推定された錐体が存在する点が、シミュレーション結果と同様であることなどから、Field らが推定した結果は受容野内の機能的結合状態を 100[%] 同定できていない可能性が高いことが示唆された。

また、1 個の RGC のみでは、受容野内の機能的結合を 100[%] 同定することが困難であるが、複数の RGC を観測することでほぼ 100[%] 同定出来ることが確認された。しかしながら、実際の生理実験で複数の RGC を同時に計測することは容易ではない。そのため、今後、簡単に複数の RGC を同時に計測する方法の確立が望まれる。

参考文献

- [1] Field, G.D. et al. (2010), Nature, Vol.467, 673-678.
- [2] 曾根 大樹 (2011), 信学技報, NC2011-83, 1-6.
- [3] Wohrer, A. and Kornprobst, P. (2009), J. Comput. Neurosci., **26**(2), 219-249.
- [4] Izhikevich, E. M. (2003), IEEE Neural, **14**(6), 1569-1572.

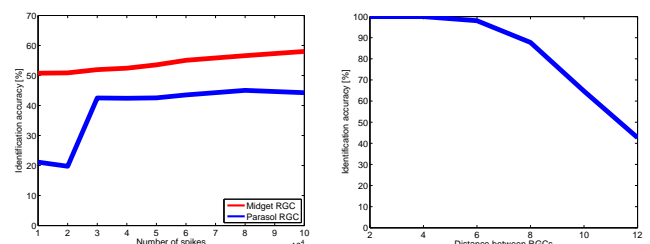


図 7 同定精度

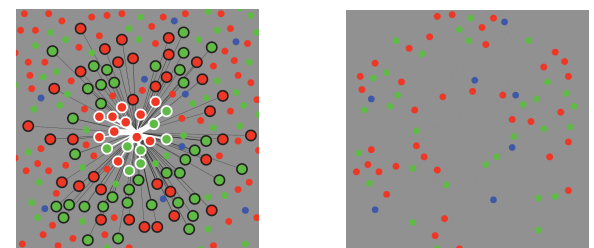


図 8 生理実験で推定した錐体モザイク