

網膜神経節細胞の確率論的数理モデルとスパイク発火特性に関する研究

上坂 周平 指導教員：神山 齊己

1 はじめに

網膜神経節細胞は、網膜内神経回路でアナログ的に処理された視覚情報を神経スパイク列に変換し、脳へと伝達する役割を担うニューロンである。網膜内での視覚情報メカニズムを解明するため、網膜出力ニューロンである網膜神経節細胞のスパイク生成メカニズムの解析は重要と考えられる。このような考えの下、ニューロインフォマティクスの分野において、生理学的知見に基づいた数理モデルによるシミュレーション解析が進められてきている [1]。

これまで報告されている網膜神経節細胞の数理モデルは、スパイク生成において各イオン電流の振る舞いをイオンチャンネル全体の特性を微分方程式で記述した決定論的なモデルであるため、生理実験 [3] で観測された変動性の刺激に対してスパイク発火タイミングの再現性が高まるという特性を再現することが不可能だった。そこで、網膜神経節細胞においても、個々のイオンチャンネルの確率論的な振る舞いを記述したモデルが構築された [4]。しかしながら、このモデルでは、個々のイオンチャンネルの開閉を詳細に記述しているため、シミュレーション解析に膨大な計算時間を要する。このため、スパイク誘発平均刺激算出や情報量解析などの計算時間の掛かるシミュレーションが出来ないという問題が挙げられている。一方、確率論的モデルのシミュレーションを高速化する手法が Linaro らによって提案された [5]。

そこで本研究では、この高速化手法を導入した確率論的網膜神経節細胞モデルを構築し、高速化手法の有効性を確認すると共に、網膜神経節細胞のスパイクタイミング特性の詳細なメカニズムをシミュレーション解析した。

2 確率論的網膜神経節細胞モデル

Linaro らは、Hodgkin-Huxley によって構築された、Na, K の 2 種類のイオンチャンネルを考慮したモデルに高速化手法を導入することによって計算量を大幅に削減した [5]。この高速化手法はマルコフ過程に従う確率論 Hodgkin-Huxley モデルにおける Na, K の 2 種類のイオンチャンネルの振る舞いをイオンチャンネルノイズとして近似する手法である。この手法を導入したモデルは、状態遷移モデルの振る舞いを忠実に再現することができ、かつ計算量を大きく削減できる。しかし、この手法は、Na, K の 2 種類のイオンチャンネル成分しか考慮しておらず、多様なイオンチャンネル成分を持つモデルには適用できない。そこで、本研究では、この手法をこの手法を Na, Ca(T), Ca(L), K_V, K_A, K_{Ca}, h の 7 種類のイオンチャンネルを近似できるように拡張し、パラレルコンダクタンス型の網膜神経節細胞モデルに導入した。

イオンチャンネルの開閉によって生じるイオン電流のノイズ成分を式 2 で算出し、開閉確率を表す確率変数 $m_{Na}^3 h_{Na}$ に加算することによって確率論的な振る舞いを再現している。例えば Na コンダクタンスの場合、式 (2) の確率変数 $m_{Na}^3 h_{Na}$ にノイズ項 χ_i を加算することによって、イオンチャンネルの確率論的動作を表している。

$$\begin{aligned} \tau_{x,i} \dot{\chi}_i(t) &= -\chi_i(t) + \sigma_{x,i} \sqrt{2\tau_{x,i}} \xi_{x,i}(t) \\ x &= Na, K_v, A, h, Ca(T), Ca(L), KCa \\ i &= 1, 2, \dots, M-1 (M: \text{状態数}) \end{aligned} \quad (1)$$

 $(\xi_{x,i}(t) : \text{正規乱数})$

$$g_{Na} = \overline{g_{Na}} \cdot (m_{Na}^3 \cdot h_{Na} + \sum_{i=1}^{M-1} \chi_{Na,i}) \quad (2)$$

チャンネルノイズ χ_i は各状態に遷移する確率を近似している。このイオンチャンネルノイズを井脇らの網膜神経節細胞モデルにおける各確率変数に加算することによってイオンチャンネルの開閉特性を再現可能なモデルとした。

3 確率論的モデルのシミュレーション

構築した確率論的網膜神経節細胞モデルのスパイク再現性を解析するために、電流注入シミュレーションを行った。網膜神経節細胞モデルに定電流刺激とノイズ性電流刺激を与え、その時の膜電位応答を観測した。図 1 は高速化手法を導入したモデルに定電流刺激とノイズ性電流刺激を注入した時の注入電流 (図上段) 膜電位応答図 (中段), ラスタプロット (図下段) である。

膜電位応答は、同一の条件下で 30 回のシミュレーションを行い、その結果を重ね描きしている。また、ラスタプロットは、膜電位が 0[mV] を超えたときの時刻をプロットした。この結果から、本モデルにおいても、同一な刺激に対しても異なる応答を示していることがわかる。さらに、入力刺激が定電流の場合、各シミュレーションごとのスパイクタイミングがばらついている。一方、ノイズ性電流を注入した場合、定電流を加えた場合に比べて各シミュレーションごとのスパイクタイミングの再現性が高まる特性が観測できる。これは生理実験で観測されたスパイク発火特性を再現している。よって本モデルは、イオンチャンネルの確率論的特性を解析するために充分有効であると考えられる。さらに、従来モデルに比べ、高速化モデルでは、大幅な計算時間の削減に成功した。従って、高速化手法を導入したモデルを利用すれば、今まで困難であった複雑なシミュレーション解析を行うことが出来ると考えられる。

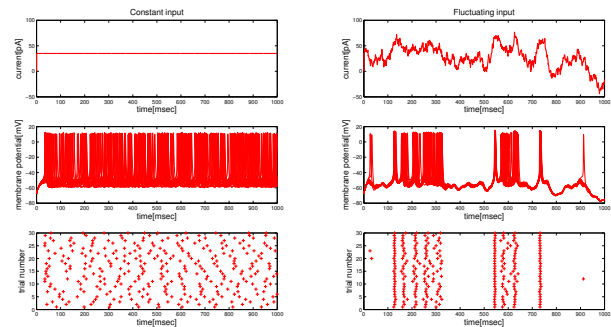


図 1 電流注入シミュレーション

4 スパイク発火特性の解析

4.1 入力刺激がスパイク発火特性に与える影響の解析

構築した確率論的網膜神経節細胞モデルにノイズ性の入力刺激を注入した場合には、スパイク発火タイミングの再現性が高まるという特性が見られた。その特性を詳細に解析するために、様々な変動幅、平均刺激強度の入力刺激を注入した場合について、Event synchronicity 法 [6] を用いて評価した。入力刺激の平均値を 35[pA] から 50[pA]、標準偏差を 0[pA] から 80[pA] まで、平均は 1 刻み、標準偏差は 5 刻みで変化させた 240 パター

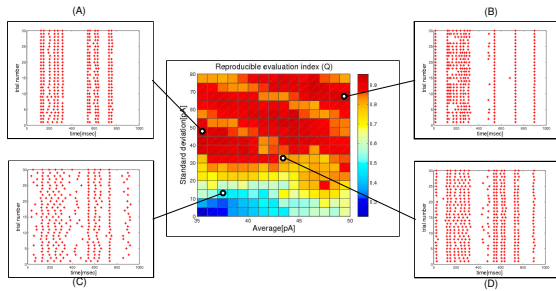


図2 ノイズ刺激パラメータがスパイクタイミング特性に与える影響の入力を注入し、Event synchronicity 法によってスパイクタイミングの再現性を評価した。図2は、各ノイズ性入力刺激の平均値 (Average) と標準偏差 (Standard deviation) に対するスパイクタイミングの再現性の高さをカラーマップとして表現したものである。

図2を見ると、ノイズ性入力刺激の標準偏差が比較的高い(A), (B)ではシミュレーションごとのスパイク発火タイミングが安定しており、高い再現性を示している。対して、標準偏差、平均ともに低い(C)では、スパイク発火タイミングにばらつきが見られ再現性は低くなっている。また、平均は(A), (C)より高く、標準偏差は(A)より低い(D)は、(C)よりは再現性が高く(A)より低いという結果になった。この結果から、標準偏差が高くなるにつれてスパイク発火タイミングが安定し、再現性が高まる傾向があることが考えられる。しかしながら、カラーマップをみると必ずしも標準偏差が高くなればなるほど再現性が高まるわけではなく、再現性が高くなる最適な刺激強度が存在することが考えられる。

4.2 各イオンチャンネルがスパイク発火特性に与える影響の解析

各イオンチャンネルがスパイク発火特性にどのような影響を与えるのかを明らかにするために、各イオンチャンネル成分ごとに確率論的な特性を持たせシミュレーション解析を行った。構築したモデルではチャンネル成分ごとに加算しているチャンネルノイズの偏差を0にすることで任意の成分のみに確率的特性を与えることができる。この操作を各チャンネル成分すべてに行い、どの程度スパイク発火特性に影響するのかをシミュレーションした。

図3は本モデル内で考慮されているイオンチャンネルのなかでも、スパイク発火特性に特に大きな影響を与えたA, KCa, Kvの3種類及び、影響があまり見られなかったNaチャンネルにそれぞれチャンネルノイズを加えた場合のスパイク発火タイミング再現性である。図3を見ると、A, KCa, Kvの3種類は標準偏差が高くなるにつれて再現性が高まるといった、図2に近い特徴を持つ再現性が見られた。一方、Naチャンネルにチャンネルノイズを加えた場合では、どのような刺激においても各シミュレーションごとのばらつきが見られなかった。また、中でも特にA, KCaの2種類に図2と同様な再現性の特徴が見られた。これによって、特に再現性に大きな影響を与えるイオンチャンネル成分はA, KCaの2種であることが示唆された。

5 まとめと考察

本研究では、イオンチャンネルの確率的開閉特性をチャンネルノイズとして近似する手法を網膜神経細胞モデルに導入し確率論的網膜神経節細胞モデルを構築し、スパイク発火特性の解析を行った。このモデルで、電流注入シミュレーションをしたところ、同一の刺激に対してもシミュレーションごとにスパイクの応答が異なるにも関わらず、ノイズ性電流刺激を与えた場合で

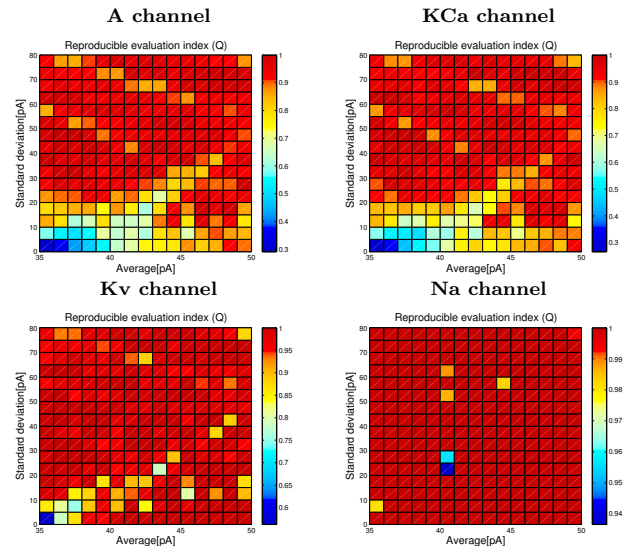


図3 各イオンチャンネル成分がスパイク特性へ与える影響はスパイク発火タイミングの再現性が高まるという生理実験と同様の網膜神経節細胞のスパイク発火特性が再現された。

この結果は、イオンチャンネルの確率的開閉特性がスパイク発火特性に大きく影響を及ぼしていることを示唆するものである。また従来モデルに比べ、大幅な計算時間の削減に成功した。また、ノイズ性刺激とスパイク発火特性の関係を定量的に評価するため、Event synchronization 法を用いて、平均と標準偏差を様々変化させたシミュレーションのスパイク再現性を解析した。ノイズ刺激の強度が高まるにつれて、再現性が高まる傾向があり、再現性を特に高める刺激範囲が存在することが分かった。さらに、各イオンチャンネル成分がスパイク発火特性に与える影響を解析するためにチャンネルノイズを一種類のイオンチャンネルにのみ加えシミュレーションを行った。その結果、スパイク発火特性に特に影響を与えているのは、A, KCaチャンネルであることが示唆された。今後、視覚システムの重要な機構であるイオンチャンネルの開閉特性の詳細な解析は、人工視覚システムの構築に応用されることが期待される。

参考文献

- [1] 神山齊己, 白井支朗 (2002) “網膜神経回路のニューロインフォマティクス” 脳の科学, **24**, 43-52.
- [2] 井脇洋, 青山俊弘, 石原彰人, 神山齊己, 白井支朗 (1999), “網膜神経節細胞のイオン電流モデル”, 信学技報, NC99-97, 117124.
- [3] Keat, J., Reinagle, P., Clay, R. and Meister M. (2001) “Predicting every spike: A model for the responses of visual neurons” *Neuron*, **30**, 803-817.
- [4] 桜木雄一郎, 神山齊己 (2009), “確率論的網膜神経節細胞モデルによるスパイクタイミング特性の解析”, 電子情報通信学会技術研究報告, NC2009-70, 43-48.
- [5] Linaro, D., Storace, M. and Giugliano, M. (2011), “Accurate and fast simulation of channel noise in conductance-based model neurons by diffusion approximation”, *PLoS Computational Biology*, **7**, 1-17.
- [6] Quiroga, R. Q., Kreuz, T. and Grassberger, P. (2002) “Event synchronization: a simple and fast method to measure synchronicity and time delay patterns” *Phys. Rev. E*, **66**, 041904, 1-9.