

氏 名 川合 成治

学位（専攻分野） 博士（統計科学）

学位記番号 総研大甲第 1235 号

学位授与の日付 平成 21 年 3 月 24 日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 非線形確率過程としてみた神経回路モデルにおける
統計的解析

論文審査委員 主 査 教授 田村 義保
教授 石黒 真木夫
准教授 伊庭 幸人
教授 川田 誠一（産業技術大学院大学）

論文内容の要旨

本研究は神経回路におけるニューロン活動について、モデリング・シミュレーション解析と実験データ解析の立場から非線形確率過程の視点で新しい統計解析手法を確立することを目的とする。モデリング・シミュレーションからのアプローチとして、ニューロンのモデルとして有名な Hodgkin-Huxley モデルを確率過程として扱い、膜電位の観測データからモデルパラメータと外部入力電流を推定する課題の解決を図った。実験データからのアプローチとして、ラットの呼吸活動において多点同時記録された呼吸神経活動データと呼吸運動データに対し、非線形動的モデルを導入し呼吸運動データの推定とモデルに基づく呼吸神経活動の解析を行った。本論文ではこれらの内容を以下の3部に分けて報告する。

I ニューロン活動の統計的推定問題

II 膜電位イメージングデータによる呼吸中枢神経活動解析における非線形動的モデルの適用

III 膜電位イメージングデータ解析からみた呼吸神経活動の数式モデル

I ニューロン活動の統計的推定問題

ニューロンの活動は細胞膜の電位差（膜電位）で表現され、膜電位はイオンチャンネルを通して各種イオン電流が流れることにより変化する。Hodgkin と Huxley は 1952 年にヤリイカを用いてナトリウムチャンネルとカリウムチャンネルから流れる電流をコンデンサーと抵抗素子からなる電気回路の単一ニューロンモデル(Hodgkin-Huxley モデル：以下 HH モデルと略す)を考案した。HH モデルは 4 変数の非線形常微分方程式であり、今日にいたるまで神経生理学の分野では単一ニューロンモデルとして広く使用されている。本研究は活動中の神経回路のニューロンの活動を解析するためこの HH モデルを非線形確率過程と捉え、計測値である膜電位の時系列データからモデルパラメータと外部入力電流を推定することを目的とする。

第 1 章では神経活動モデルのこれまでの研究と本研究で取組方針について説明する。第 2 章では HH モデルの導出過程を原著論文にそって説明し、生理学の観点からみたモデルの狙いと数学的な観点からみたモデルの特性について述べ、計測データから統計的手法による推定を行う場合の課題を明らかにする。第 3 章では非線形確率微分方程式の統計解析を行う際に最も重要な離散化とカルマンフィルタの適用方法について説明する。HH モデルの離散化は局所線形化法を採用し、HH モデルに適用したときの離散化の精度を検証し、カルマンフィルタを適用した結果、多変数で非線形性の強い HH モデルに状態変数の推定が可能であることを示す。第 4 章では HH モデルにおいて外部入力電流が未知な場合にカルマンフィルタを用いた推定方法を説明する。外部入力電流のモデルとして簡単な離散型のトレンドモデルを仮定し、局所線形化で求めた状態方程式の状態変数に外部電流を組み込んだ新しい状態方程式を再構成し、カルマンフィルタの平滑化を用いて外部入力電力を効果的に推定できることを示す。さらにモデルパラメータが未知の場合でも、最尤法により外部入力電流とモデルパラメータを同時推定することが正当なことを示し、シミュレーションによりモデルパラメータと外部入力電流が精度よく推定できたことを示す。第 5 章で

はHHモデルを確率過程として捉えることによって得られた成果と今後の課題について述べる。

II 膜電位イメージングデータによる呼吸中枢神経活動解析における非線形動的モデルの適用

近年、神経回路の光学的計測法の1つである膜電位イメージング法を用いて、*in vitro* 標本の神経活動の同時多点測定が可能になり、呼吸活動関連領域のニューロン活動の計測にも応用されている。哺乳類の呼吸中枢神経は延髄内の左右の腹側部に縦方向のカラム上に密集して存在し、呼吸活動に関連する2個の領域が生理学実験により特定されている。吸息に関連する呼吸活動はC4VR(C4 ventral root)と呼ばれる部分の筋電力でモニターされる。これらの信号を同時計測して呼吸活動の解析がなされている。しかしながら二つの領域の動的な相互関係と呼吸運動出力を形成する動的なプロセスは多くの仮説があるがまだ解明されていない。本研究は膜電位イメージング法で得られたデータを用いた神経活動の統計的解析方法を確立するとともに、呼吸神経活動におけるニューロン相互のダイナミックな関係と呼吸運動のリズム形成のしくみを解明することを目的とする。

第6章では脳神経回路の各種計測方法と呼吸神経活動における適用状況と本研究における目的を明らかにした。第7章では呼吸中枢神経活動の特徴と膜電位イメージング法によるデータ収集方法と、データ前処理方法について述べる。本計測方法で得られた信号はS/N比が悪いため従来は複数の呼吸活動データを平均して解析することが多かった。本研究ではデータの前処理方法として1回の呼吸活動に対し空間平均と移動平均を行うことにより、ノイズが大幅に軽減されることが判明し呼吸活動毎の解析が可能になった。第8章ではC4VR出力の推定の説明変数として有効なピクセルが呼吸活動に関連するニューロンであるという考え方から、オプティカルデータからC4VR出力を推定する方法を考える。C4VR出力の推定式としてシグモイド関数と一次遅れ+無駄時間の動的モデルを想定し、C4VR出力の推定値の誤差分散を最小にするパラメータを求めた。本モデルを用いるとC4VR出力が単峰性の場合には1個のピクセルで精度よく推定できるピクセルが多く存在することが判明した。このモデルパラメータとC4VR出力の推定誤差からピクセルの活動パターンを分類すると部位的な特徴が確認できた。多峰性を有するC4VR出力の活動についても、C4VR出力を精度よく推定可能性のある複数のピクセルからC4VR出力の活動も推定できることを示す。第9章では従来の呼吸毎のアベレージデータでは見えなかった呼吸運動毎の呼吸神経活動のばらつきを、相関係数と本モデルによる分類法を用いて解析した結果、ラット毎の呼吸活動でC4VR出力の波形が多峰性のものを含むラットは4VR出力の波形が単峰性の呼吸活動でもピクセル間の同期性が悪いことなど新たな生理学的な知見が得られた。第10章では呼吸神経回路における膜電位イメージングデータ解析の本研究の成果と呼吸神経回路モデルの構築に向けた今後の課題について述べる。

III 膜電位イメージングデータ解析からみた呼吸神経活動の数式モデル

膜電位イメージングデータ解析を反映したHHモデルをベースにした呼吸神経モデルを紹介し、確率過程と見たときの特性と外部電力入力方法を適用した結果を示す。

第11章ではHHモデルをベースにした呼吸中枢神経モデルにおいて、周期的な活動を行うペースメーカーニューロンと同期活動を行うシナプス結合のモデルを紹介する。次にI部と同様これを確率過程と見たときの特性と外部電力入力方法を適用した結果を示す。第12

章ではⅠ部とⅡ部の両方から見た呼吸神経回路解析の今後の課題について述べる。

論文の審査結果の要旨

本論文は細胞レベルから小領域での平均までのいわばセミマクロレベルの神経活動データを解析する統計的手法の開発を目指す研究における成果をまとめたものである。研究は非線形確率過程の視点で行われており、物理化学的モデルのパラメータをデータから推定するアプローチ、実験データに統計的モデルをあてはめるアプローチ、両者を融合させる部分の3部構成になっている。全体で100頁、12章からなり、日本語で執筆されている。

第Ⅰ部「神経活動モデルの統計的推定問題」では活動中の神経回路内のニューロンの動作を解析するため、Hodgkin-Huxleyモデル(HHモデル)にノイズ項を加え、非線形確率過程とし、スパイク活動の計測データからモデルパラメータと外部入力電流を推定する方法を提案している。最初にHHモデルの導出過程を原著論文にそって説明し、生理学の観点と数学的な非線形確率過程としてみたHHモデルの特徴を簡潔にまとめている。膜電位の時系列データからモデルパラメータと外部入力電流を同時に推定する方法を新たに提案している。HHモデルの局所線形化を用いた離散化、カルマンフィルタによる状態推定、最尤法によるパラメータ推定を組み合わせた方法であり、シミュレーションデータを用い、その有効性を示している。

第Ⅱ部「膜電位イメージングデータによる呼吸中枢神経活動解析における非線形動的モデルの適用」ではラットの呼吸中枢の神経活動を、電圧感受性色素を用いて計測した時空間データ(膜電位イメージングデータ)を統計的に解析することによって、呼吸神経活動におけるニューロン相互のダイナミックな関係と呼吸運動のリズム形成のしくみを解明することを目的とする研究における成果をまとめたものである。膜電位イメージングデータのSN比は極めて低く、従来はcycle average法と呼ばれる複数の呼吸活動データを平均して相互相関解析が行われていた。本論文ではデータに対し空間平均と移動平均を行う方法を提案し、cycle average法では不可能であった呼吸活動毎の解析を可能にした。また、呼吸運動出力をイメージのピクセル輝度の変動に回帰させるために、シグモイド関数と一次遅れ+無駄時間オペレータで構成されるSTFモデル(Sigmoid and Transfer Function model)を提案している。このモデルによって複雑な多峰性の呼吸運動出力でも精度よく説明できること、モデルパラメータと呼吸運動出力の推定誤差からピクセルの活動パターンを分類することで相互相関解析に勝る精度で部位的な特徴が確認できることを示した。

第Ⅲ部「呼吸中枢神経活動の数式モデルと膜電位イメージングデータ解析」においては、膜電位変位の元となっている呼吸中枢神経回路のHHモデルをベースにしたモデル化を行い、分析している。ペースメーカーニューロンとシナプス結合を通した外部入力を加えたモデリングを行っており、膜電位の実験データがシミュレートできるか否かを調べている。

第Ⅰ部において、膜電位の時系列データからモデルパラメータと外部入力電流を同時に推定するために提案した方法は申請者独自のものであり、この方法を提案したことは高く評価できる。第Ⅱ部で提案したモデルの活用によって、すでに述べたように、生理学的に新たな知見、呼吸運動毎のニューロン活動の同期性が弱まると呼吸運動出力が多峰性になる傾向があることを示唆する結果が得られている。従来の方法では、得られなかったような新たな知見を得ており、その実用性は高く評価できる。また、本論文の内容にかかわる

研究に関して、4報の査読つき雑誌（日本語1、英語3）への掲載が確定している。以上から、博士論文審査委員会は、申請者の学位請求論文が学位に十分値する水準にあると全員一致で判定した。