

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11518

研究課題名（和文）次元の呪いを克服した固有値問題数値解法による確率的神経細胞モデルの解析

研究課題名（英文）Analysis of Stochastic Neuronal Models Using Eigenvalue Numerical Solution Methods that Overcome the Curse of Dimensionality

研究代表者

山野辺 貴信（Yamanobe, Takanobu）

北海道大学・医学研究院・助教

研究者番号：00322800

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：神経系でスパイク列により情報が運ばれるがどの統計量が情報キャリアか不明である。神経回路網理論によれば構成素子への入力に回路網構造が反映され、活性化関数に神経回路モデルの情報キャリアが依存する。神経細胞はノイズを持つ非線形の素子であり、スパイク生成は過去の神経活動に依存する。従って、スパイク生成が過去の神経活動へ依存する構造を調べる必要がある。我々は確率的神経細胞モデルの入出力特性を調べるため統計的大域挙動を表す線形作用素を構築した。この線形作用素の特性から確率的神経細胞モデルの挙動がわかる。しかし、線形作用素に必要な推移確率密度関数の構築には困難が伴う。これを克服することを目標に研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経系においてスパイク列のどの統計量が情報キャリアか明らかになっていない。この情報キャリアを明らかにすることは脳の正常機能を理解するための基礎となり、さらに臨床においては脊椎損傷患者の失われた運動機能を補綴する装置に必須である。このためにはスパイク生起時刻列データを扱うための適切な数学的枠組みを構築する必要がある。そのために我々は確率的神経細胞モデルの解析を行った。特に、神経細胞に存在するノイズのモデリング、確率的神経細胞モデルで入力がスパイク列へどのように変換されるかを調べる方法の構築を試みた。

研究成果の概要（英文）：Information in the nervous system is transmitted by spike trains, but it's unclear which statistic acts as the carrier. Neural network theory suggests the inputs to elements mirror the network structure and the carrier relies on the activation function. Neurons are noisy, nonlinear elements; spike generation depends on past activity. Hence, it's crucial to explore this dependency structure. We have developed a linear operator to depict statistical behavior and scrutinize the stochastic neuron model's input-output traits. This operator illuminates the model's behavior. However, deriving the transitional probability density function for the operator is challenging. Our research aims to overcome these hurdles.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：確率的神経細胞モデル ジャンプ-拡散過程 イオンチャネルノイズ 情報キャリア 推移確率密度 線形作用素

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

神経回路網理論に基づけば、ネットワーク構造は構成要素への入力に反映され、神経回路モデルの情報キャリアはその要素の出力関数に依存する。実際に、この構造は実験に基づく神経細胞モデルに現れている。情報キャリアの候補として代表的なものに、スパイク発生時刻を情報キャリアとする temporal coding や、スパイク頻度を情報キャリアとする rate coding などがある。直観的には、神経細胞がハードウェアとしてデジタル回路のように各スパイクを独立に発生する場合、temporal coding が可能となる。一方、神経活動の履歴に依存する場合、その実現は難しくなる。従って、スパイクの発生が過去の神経活動にどの程度依存するかが重要な問題である。

また、神経細胞は、拡散過程で近似されるイオンチャンネルノイズ、シナプス小胞の自発的放出によるジャンプノイズなどを持つ確率的な挙動をする素子でもある。これらのノイズにより神経細胞の応答特性が変わることも考えられる。そこで、各神経細胞において過渡応答特性とノイズの影響を反映した活性化関数の特性を実験的に求めることが、情報キャリアを解明するために必要であると考えられる。実験で神経細胞の活性化関数を調べる方法を構築するため、確率的神経細胞モデルの発火活動がどのような確率過程であるか知ることが重要である。我々は確率的神経細胞モデルの入出力特性を調べるため統計的大域挙動を表す線形作用素を構築してきた。我々が導入した線形作用素は、有限次元の行列で近似できる。この近似行列の固有値、固有関数を求めれば確率的神経細胞モデルの統計的大域挙動がわかる。すなわち非線形問題を線形の枠組みで解析できる。しかし、確率的神経細胞モデルによっては推移確率密度関数の近似の計算が困難になるため、線形作用素の構築が困難となる場合、線形作用素の近似が数値計算で扱うには大きすぎる行列になる場合もあるなどの困難があった。

## 2. 研究の目的

イオンチャンネルの確率的開閉によりノイズが生じる。このノイズがイオンチャンネル数の増加とともにどのような確率過程で近似されるかは、神経細胞モデルの挙動解析に必要な情報であり、神経細胞モデルの式にどのようなノイズを加えれば良いのかという問題と関連している。神経細胞に存在する電位依存性イオンチャンネルは、その挙動がマルコフ連鎖で表される場合がある。他の研究者は、この場合、流体力学極限という確率解析の成果を用いて、イオンチャンネル数の増加とともにイオンチャンネルノイズがある拡散過程で近似されることを示した。

しかしながら、この近似では変数の範囲が生理学的に妥当な範囲を超えてしまう欠点があった。そこで我々は、この欠点を解消することを目的に研究を行った。

確率的神経細胞モデルの性質を決定する推移確率密度の計算と、推移確率密度を用いて確率的神経細胞モデルへの入力がスパイク生起時刻列へどのように変換されるかという構造を明らかにする必要がある。この目標を達成するために、我々は推移確率密度の近似を用いて確率的神経細胞モデルの統計的な大域挙動を表す線形作用素を構築した。

これまでに我々は、Stuart-Landau 方程式のようにベクトル場の変化が穏やかな比較的扱いやすい数理モデルにノイズを加え、その挙動を調べてきた。さらに、一般の神経細胞モデルの入出力特性を調べるため、確率的 FitzHugh-Nagumo モデルおよび確率的 Morris-Lecar モデルを用いた。確率的 Stuart-Landau 方程式で行った時と同様に、推移確率密度の漸近展開の第一項であるガウス関数を用いた近似で、その統計的な大域挙動が十分に捉えられるかを検討した。

## 3. 研究の方法

神経細胞に存在する電位依存性イオンチャンネルはその挙動がマルコフ連鎖を用い表される。このイオンチャンネルノイズが拡散過程で近似されることが他の研究者により示された。しか

し、この近似ではモデルが生理学的妥当性を失ってしまう場合があるという欠点があった。我々はこの欠点を克服するための研究を行った。また、イオンチャネルノイズの近似の妥当性を調べるために、マルコフ連鎖に基づくイオンチャネルモデルの厳密な数値シミュレーションを行い検証した。

神経細胞モデルが2変数までであれば、推移確率密度を容易に比較できるが、多変数の場合でも推移確率密度の漸近展開の妥当性を調べられるよう、どの統計量を用いるのが適切なかの研究を行った。

推移密度関数の高次の漸近展開の計算には、数百になると見積もられる常微分方程式を解く必要があり、手計算でこの計算を行うのは困難である。この計算を行わせるための数式処理プログラムを構築した。このために必要な数式処理プログラム、数値計算プログラムを作成した。これらを用い確率的神経細胞モデルの推移確率密度を近似し、密度比を用いた推移確率密度の評価をする。

#### 4. 研究成果

本研究では、拡散過程を含むMorris-Lecarモデル及びFitzHugh-Nagumoモデルの推移確率密度関数の漸近展開を計算した。漸近展開の第一項はガウス分布となるが、これらのモデルの決定論的解は解析的に解くことができず、さらに変分方程式も解析的に解くことが困難であった。これらの課題に対処するため、我々は決定論的解の数値解法、変分方程式の数値後退基本解法、そして数値積分法を組み合わせることで、これらの問題を解決した。その有効性を確認するために、我々は推移確率密度関数の漸近展開とモンテカルロシミュレーションによる推移確率との密度比を用いたカルバック・ライブラー情報量で比較し、その精度を評価した。

ガウス関数による近似の限界を明らかにするために、我々は2変数で記述される確率的FitzHugh-Nagumoモデルを詳細に調査した。その結果、モデルの閾値付近のダイナミクスが原因で、ガウス分布による近似では十分な精度が得られないことが明らかとなった。このことから、神経細胞モデルの統計的大域挙動を十分に理解するためには、推移確率密度の近似精度を向上させる必要があることが示唆された。

近似精度を向上させるための計算過程を詳細に検討した結果、確率微分方程式のドリフト項と拡散項をもとに構築される常微分方程式系の数が、次数に応じて数百、数千にも及ぶことが解明された。このことから、近似精度を向上させるための計算を手計算で実施することは非常に困難であることが明らかになった。そのため、我々は確率的神経細胞モデルのドリフト項と拡散項を入力とし、与えられたモデルの推移確率密度関数の漸近展開の高次項を計算するためのプログラムを開発した。このプログラムにより、推移確率密度関数の漸近展開を高次項まで行うことが可能となった。

我々の研究によって得られたこの数式処理プログラムは、確率的神経細胞モデルの漸近展開の計算を効率化し、その精度を向上させることが可能となる重要なツールとなりうると考えている。これだけでは不十分であるが確率的神経細胞モデルにおける推移確率密度関数の近似計算が困難であるという問題に対しても解決手法の一部を提供できると期待される。現在は計算方法を発展させさらに精度の良いものに改善し、その結果を論文として出版する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takanobu Yamanobe
2. 発表標題 Approximation of transition density of the conductance based neuronal model with noise
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanobu Yamanobe
2. 発表標題 Approximation of transition density of the Morris-Lecar model including a diffusion term
3. 学会等名 12th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanobu Yamanobe
2. 発表標題 Asymptotic expansion of a stochastic FitzHugh-Nagumo model
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
フランス	Sorbonne Universite			