

スパース性に基づくスパイクトリガー平均と位相応答曲線の同時推定

Sparse Simultaneous Estimation of Spike-Triggered Average and Phase Response Curve

新垣万^{*1} 五十嵐康彦^{*1} 大森敏明^{*2} 岡田真人^{*1*3}
 Man Arakaki Yasuhiko Igarashi Toshiaki Omori Masato Okada

^{*1}東京大学大学院新領域創成科学研究科 Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo
^{*2}神戸大学大学院工学研究科 Graduate School of Engineering, Kobe University

^{*3}理化学研究所 脳科学総合研究センター
 RIKEN Brain Science Institute

The phase response curve (PRC) has been used extensively to estimate the response properties of neurons. Recently, a measurement method of the PRC is proposed to reconstruct PRC using the weighted spike-triggered average (WSTA). A recent theoretical study proposed a method to estimate the PRC from the WSTA by means of linear regression with Fourier basis functions. In this paper, we propose sparse estimation with weighted L1 regularization to extract substantial low frequency components of PRC and with PRC data and spike-triggered average data that can be measured simultaneously with WSTA to take more information into estimation. Using simulated data obtained by spike response model, we show that our method extracts the basis functions with higher generalization performance than the recently proposed one and achieves a more accurate estimation of the PRC.

1. 序論

ニューロンは、入力刺激をスパイクへと変換し、互いに情報を交換する。入力刺激に対する応答は、ニューロンによって異なるため、入力に対するニューロンの応答特性を解明することが非常に重要である。周期発火するニューロンの応答特性の指標の一つとして、位相応答曲線 (PRC; Phase Response Curve) が用いられている [Preyer 05]。ニューロンの発火活動における PRC は、ニューロンの外部からの摂動刺激による、発火周期の位相差を記述したものであり、PRC を用いることで脳の各領域の神経細胞の特徴が明らかになりつつある [Tsubo 07]。

PRC の計測手法として、近年、Ota *et al.* によって重みづけされたスパイクを誘起する入力の時系列平均値 (WSTA; Weighted Spike-Triggered Average) を用いる手法が提案されている [Ota 09]。しかし、実際の電気生理学実験では、観測可能なスパイクの数は限られるため、WSTA の測定データにノイズが重畳され、それから得られる PRC も測定精度が悪くなる。そこで、これまでノイズが重畳された PRC のデータから、精度良く推定するための方法として、L1 正則化に基づく線形回帰が提案されている [Hong 12]。PRC をフーリエ基底関数の和として回帰する際 [Galan 05]、通常の線形回帰で用いられる最小二乗法に、回帰係数の絶対値の和の上限に関する制約 (L1 正則化) を付加することで、スパースに基底選択を行う手法である。

本研究では、基底選択に対してスパースであるという事前知識に加え、PRC が滑らかであるという事前知識を導入した PRC 推定の枠組みを提案する。そのため、従来法ではフーリエ基底の任意の波数における各回帰係数に加える正則化項は等しくしていたが、本研究ではフーリエ基底の係数の絶対値が高周波になるほど小さくなるという正則化を行う [Yotsukura 14a]。さらに本研究では、この高周波に対する正則化の強さに対して、最適化も行った。

また、我々は、PRC の測定時に計測できる、スパイクトリガー平均 (STA; Spike-Triggered Average) の計測データも同

時に用いて、PRC 推定精度を向上させる手法を提案する。ここで、我々は、PRC とスパイクトリガー平均 (STA; Spike-Triggered Average) の関係性に着目した。上記で述べたように、本研究では WSTA を用いて PRC を測定する手法を想定している。その場合、PRC だけでなく、同時に STA のデータが得られる。さらに、PRC を微分すると STA が理論的に導出されるため [Ermentrout 07]、この仮定のもとでは STA は PRC と同様のフーリエ基底関数で表現することが可能である。そこで、得られた PRC および STA データとの誤差を同時に評価することで、両方のフーリエ基底選択を同時に行うことができる。我々は、PRC データを単独に用いる従来の推定法と、STA データの情報を組み込んで行う本推定手法の PRC の推定結果を比較検証し、本提案手法が、PRC の推定精度向上に寄与することを示す。

2. スパイクレスポンスモデル

本研究では、PRC のスパース推定手法についての評価を行うために、ニューロンの数値モデル、スパイクレスポンスモデル (SRM; Spike-Response Model) を用いて、SRM のニューロンにおける PRC の計測精度を求める。SRM を用いる利点としては、シンプルなニューロンモデルであり、解析的に PRC を導出することができるため、推定手法の評価が容易である点が挙げられる [Iida 10]。

SRM におけるニューロンの状態は、時刻 t におけるニューロンの膜電位を $V(t)$ とした時、閾値 V_{th} に対して、 $V(t) < V_{th}$ では非発火状態となり、 $V(t) > V_{th}$ では発火状態と定義される。ここで、 $V(t)$ は時刻 t における外部入力電流 $I(t)$ とニューロンのカーネル関数 $\kappa(t)$ の畳み込み積分、

$$V(t) = \int_{t_f}^t \kappa(t-s)I(s)ds + \eta(t-t_f) \quad (1)$$

である。第 1 項は膜電位に対する外部入力からの影響を表し、第 2 項は膜電位のダイナミクスを表す。本研究では、簡単のため、 $\eta(t-t_f) = 0$ とする。 t_f は直前の発火時刻であり、カー

連絡先: 岡田真人, okada@k.u-tokyo.ac.jp

ネル関数は,

$$\kappa(t) = \frac{t}{\tau_\alpha} \exp\left(-\frac{t}{\tau_\alpha}\right) \quad (2)$$

と表される． τ_α は時定数である．外部入力電流は，定常入力 I_0 と雑音入力 $\xi(t)$ の和， $I(t) = I_0 + \xi(t)$ とする． $\xi(t)$ は平均 0，分散 σ^2 のガウスノイズである． I_0 は，雑音入力を与えない場合でも，周期発火するほど大きいとする．

3. 位相応答曲線 (PRC)

3.1 PRC の定義

周期発火するニューロンにおける PRC について記す．周期 T で発火するニューロンに摂動刺激を加えると，次の発火までの時間間隔が変化する．発火時刻より τ だけ前に刺激を加えた時の発火までの時間を $T_1(t_0)$ とおく．加えた刺激によって生じた位相差 $\Delta T(t_0)$ は，次のように表される．

$$\Delta T(t_0) = \frac{T - T_1(t_0)}{T} \quad (3)$$

この時，PRC， $Z(\tau)$ ，は次のように定義される．

$$Z(\tau) = \frac{\Delta T(\tau)}{\sigma^2} \quad (4)$$

また，今回取り扱うニューロンモデルである SRM に関して，PRC は次のように解析的に導出される [Iida 10]．

$$Z(\tau) \simeq \frac{\kappa(\tau)}{H'(T)} \quad (5)$$

ここで， $H(t)$ は，

$$H(t) = I_0 \int_0^t \kappa(t-s) ds + \eta(t) - V_{th} \quad (6)$$

である．式 (5) は入力の摂動刺激の大きさが十分小さい時成り立ち，この理論式をもとに，推定手法を評価する．

3.2 WSTA による PRC の測定

ニューロンの応答特性を表す指標の一つとして，スパイクトリガー平均 (STA; Spike-Triggered Average) がよく用いられる．時間方向における STA， $C(\tau)$ ，はスパイクを誘起する雑音入力の時系列平均値であり，次の式で定義される．

$$C(\tau) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M \xi(\tau) \quad (7)$$

一方で，周期発火するニューロンに雑音刺激を加えると，発火間の時間が変化する．Ota *et al.* は，この発火の時間間隔の変化量で STA を重みづけして得られる WSTA によって，PRC を測定する方法を提案した [Ota 09]．ここで，WSTA を定義する． i 回目のニューロンの発火時刻を t_i ，ニューロンの発火周期を T とし，雑音入力を与えた場合の $i-1$ 回目から i 回目の発火が起こるまでの時間を $T_i = t_i - t_{i-1}$ とおく．この時，WSTA， $W(\tau)$ ，は次式のようにして得られる．

$$W(\tau) = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \frac{T - T_i}{T_i} \xi\left(\frac{T}{T_i} \tau\right) \quad (8)$$

ここで， $\tau = t_i - t$ で， M はスパイク観測数である． $\xi(t)$ の分散 σ^2 が十分小さい時，PRC， $Z(\tau)$ ，と $W(\tau)$ の間には，

$$Z(\tau) \simeq \frac{T}{\sigma^2} W(\tau) \quad (9)$$

が成り立つ．この式より，PRC は WSTA の定数倍で得られる．

4. L1 正則化に基づく PRC のスパース推定

4.1 PRC のスパース推定の最適化

限られたスパイク数で得られた WSTA から PRC の精度良く求めるため，L1 正則化に基づいて PRC をフーリエ基底によって回帰する．本研究では，フーリエ基底の係数の絶対値が高周波ほど小さくなっているという事前知識を組み込むために，高周波成分のフーリエ基底の係数に対して大きい L1 正則化を付加して，PRC の基底選択を行う．具体的には， $Z(\tau)$ の基底関数としてフーリエ基底を用い，以下のように表す．

$$Z(\tau) = a_0 + \sum_{k=1}^K \left\{ a_k^c \cos\left(\frac{2\pi}{T} k\tau\right) + a_k^s \sin\left(\frac{2\pi}{T} k\tau\right) \right\} \quad (10)$$

ここで， K は推定に用いるフーリエ基底の個数である．係数 $a_0, \{a_k^c\}, \{a_k^s\}$ は，次のように L1 正則化を加えた目的関数 E を最小化することで求められる．

$$E = \sum_{n=1}^N \{Z_d(\tau_n) - Z(\tau_n)\}^2 + \lambda \sum_{k=1}^K k^\alpha |a_k^c| + \lambda \sum_{k=1}^K k^\alpha |a_k^s| \quad (11)$$

ここで $(\tau_n, Z_d(\tau_n))$ はデータ点であり， N はその個数である．高周波のフーリエ基底に強い罰則を課すため，正則化項に k^α をかける．ここで α は重みづけを最適化するための正のパラメータである．Hong *et al.* は， $\alpha = 0$ としている [Hong 12]． λ は正の定数であり， α とともに，10 分割交差検定における汎化誤差が最小となる値を選択する．

4.2 数値実験・結果

SRM における，PRC のスパース推定の数値実験検証を行った．膜電位の発火閾値を $V_{th} = 0.99\text{mV}$ ，カーネル関数においては時定数を $\tau_\alpha = 1\text{ms}$ とした．入力に関しては $I_0 = 1.0\text{mA}$ ， $\sigma = 0.002$ ，選択するフーリエ基底関数の個数は $K = 20$ とした．スパイクの観測数を $M = 10^3$ とし，各観測数において，Dual Argumented Lagrangian (DAL) アルゴリズムを用いてスパース推定を行った [Tomioka 11]．目的関数 (11) を最小にする基底関数の組において，10 分割交差検定における汎化誤差の最小値をとるものを選択した．

図 1(a) に，波数に対する重みづけパラメータ α と正則化パラメータ λ における汎化誤差を示し，各 α において，汎化誤差の最小値を図 1(b) に示す． $\alpha = 1$ 近傍で汎化誤差が最小となり， $\alpha \geq 1$ では汎化誤差に大きな変化は見られなかった．これより，重みづけパラメータの値を $\alpha = 1$ と固定し，図 1(c) に， $\alpha = 1$ とした PRC のスパース推定の結果 (黒の実線) を示す．比較のため，従来と同様の $\alpha = 0$ とした PRC のスパース推定の結果を灰色の破線で示す [Hong 12]．図 1 より，本手法における PRC の推定結果は，従来法における推定結果に比べ，汎化誤差が減少し，滑らかな曲線となった．

5. PRC と STA のスパース同時推定

ニューロンにおける PRC は式 (9) より，WSTA より得られる．一方で，WSTA とは重みづけされたスパイクトリガー平均であるので，PRC データと同時にスパイクトリガー平均 (STA; Spike-Triggered Average) データを得る．また，Ermentrout *et al.* によって，PRC と STA の間には，微分関係が成立することが明らかにされた [Ermentrout 07]．この両者の関係性に着目し，PRC と STA を同時に評価することで，さらなる高精度かつ効率的な PRC 推定の可能性について検証する．

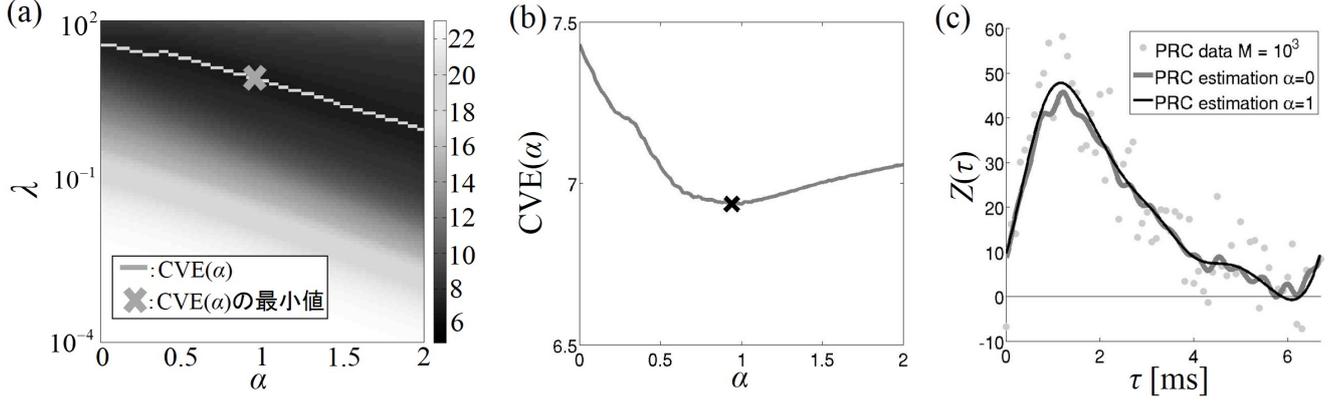


図 1: 波数に対して重みづけを加えた PRC のスパース推定の結果 . (a) 波数に対する重みづけのパラメータ α と、正則化パラメータ λ に対する汎化誤差の図 . \times 印は汎化誤差が最小となる点である . (b)(a) において、各 α で汎化誤差の最小値 ((a) の灰色の線) をプロットした図 . \times 印は (a) と対応しており、 $\alpha \approx 1$ で汎化誤差は最小となった . (b) 従来法 ($\alpha = 0$) と、本手法 ($\alpha = 1$) における PRC の推定結果 .

5.1 PRC と STA のスパース同時推定手法

Yotsukura *et al.* は、高精度な STA 推定手法として、STA と PRC の関係性に着目し、両方のデータを同時に用いて、フーリエ基底および多項式基底によって、SRM における STA 推定を行った [Yotsukura 14b]. 本研究では、式 (9) より得られた SRM のニューロンにおける PRC データと、式 (7) より得られる STA データを併用して、フーリエ基底によって、PRC の理論値 (5) を推定する .

STA と PRC の間には微分関係、

$$C(\tau) \simeq \sigma^2 \frac{dZ(\tau)}{d\tau} \quad (12)$$

が成り立つ [Ermentrout 07] ので、STA も PRC と同様にフーリエ基底で表される .

$$C(\tau) = \sigma^2 \sum_{k=1}^K \left\{ -\frac{2\pi}{T} k a_k^c \sin\left(\frac{2\pi}{T} k\tau\right) + \frac{2\pi}{T} k a_k^s \cos\left(\frac{2\pi}{T} k\tau\right) \right\} \quad (13)$$

本手法では、STA および PRC の微分関係を考慮し、両者の二乗誤差に L1 正則化を付加して、基底選択を行う . 各基底の係数 $a_0, \{a_k^s\}, \{a_k^c\}$ は、次のように設定した目的関数 $E(a_0, \{a_k^s\}, \{a_k^c\})$ を最小化することで求められる .

$$E = \sum_{n=1}^N \left\{ r (Z(\tau_n) - Z_d(\tau_n))^2 + (1-r) (C(\tau_n) - C_d(\tau_n))^2 \right\} + \lambda |a_0| + \lambda \sum_{k=1}^K k^\alpha |a_k^s| + \lambda \sum_{k=1}^K k^\alpha |a_k^c| \quad (14)$$

推定には N 個の PRC のデータ点 $(\tau_n, Z_d(\tau_n))$ 、および STA のデータ点 $(\tau_n, C_d(\tau_n))$ を用いる . ここで K は用いるフーリエ基底の最大波数である . T は SRM の発火周期である . λ は各基底の係数の重みづけを表す正定数であり、 r は PRC と STA の二乗誤差のオーダーの差を考慮する混合比である . ここで r は、 $0 \leq r \leq 1$ であり、 $r = 0$ の場合は、PRC の二乗誤差項が 0 になるので、STA のみからの推定となり、 $r = 1$ の場合は、

STA の二乗誤差項が 0 になるので、PRC のみからの推定となる . また高周波ノイズを抑えるため、正則化項には波数に対して k^α をかける . λ および r は 10 分割交差検定を行い、PRC における汎化誤差が最小となる値を選択する .

5.2 数値実験・結果

SRM における PRC を、STA も併用してスパース推定を行った . SRM におけるパラメータは 4.2 節と同様にし、選択するフーリエ基底関数の個数は $K = 20$ とした . 波数に対する重みづけのパラメータ α は、図 1 の結果を踏まえ、 $\alpha = 1$ と固定した . スパイクの観測数を $M = 10^3, 10^4, 10^5, 10^6$ とし、各観測数において、Dual Argumented Lagrangian (DAL) アルゴリズムを用いてスパース推定を行った [Tomioka 11]. 目的関数 (14) を最小にする基底関数の組において、10 分割交差検定における汎化誤差の最小値をとるものを選択した . 従来法と提案手法の推定精度を比較するため、式 (5) より求められた PRC の理論値との誤差を求める .

図 2(a) は、スパイク観測数 $M = 10^3$ で得られた WSTA から PRC (灰色の点) をもとに、提案手法 (黒の実線) による PRC の推定結果である . SRM における STA と PRC の理論値 (灰色の破線) を示す [Iida 10]. 得られた曲線は非常に滑らかであり、理論曲線に近い結果が得られた . この時の推定曲線と理論曲線との平方平均二乗誤差 (RMSE) は 2.38 となった .

さらに、スパイク観測数を変化させたデータに対してもスパース同時推定を行い、STA および PRC を単独に用いる従来手法における推定結果と、汎化誤差 (図 2(b)) および理論値 (式 (5)) との RMSE (図 2(c)) を比較した . 図 2(b), (c) に、50 個のデータセットにおける誤差の平均を示す . 提案手法による推定結果は、PRC のみを用いた結果に比べ、汎化誤差および理論値との誤差が小さくなった . スパイク観測数が少ない場合においては、STA のみを用いた結果に比べ、大幅に理論値との誤差が減少した .

6. 議論

図 1 より、波数 k に対して重みづけが強くなるように評価関数を設定することで、重みづけが一定の従来法に比べ、滑らかかつ誤差の小さい推定が可能であることがわかった . これより、式 (11) の正則化項における波数に対する k^α の重みづ

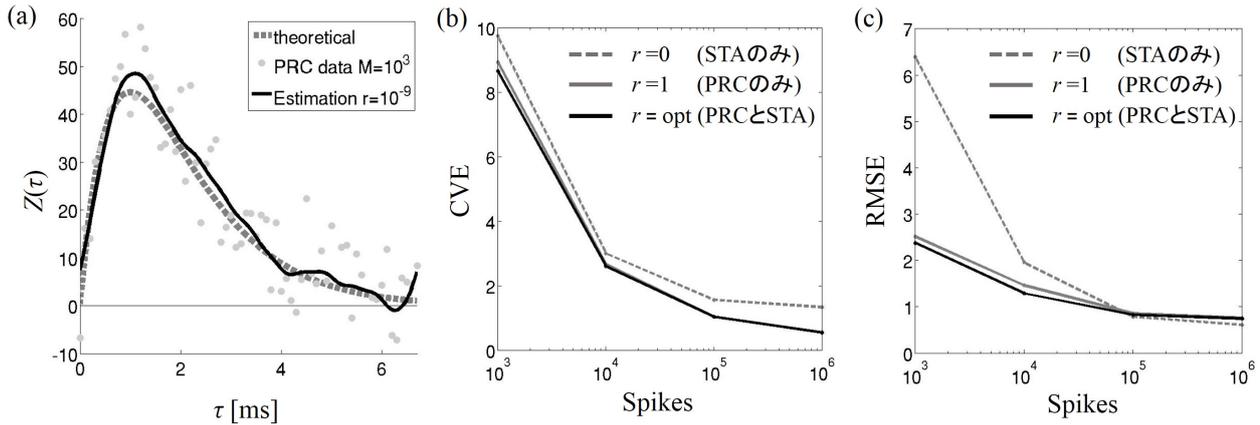


図 2: SRM における PRC と STA のスパース同時推定結果 . (a) r を最適化し, STA を併用した PRC の推定結果 . スパイク観測数は 10^3 としたデータを用いた . (b) 同時推定と, 単独推定 ($r = 0, 1$) における汎化誤差 . (c) 同時推定と, 単独推定 ($r = 0, 1$) における理論値との平方平均二乗誤差 .

けが, 高周波ノイズを抑制すると考えられる . この重みづけにより, 同時推定における推定結果においても, 高周波ノイズが抑制され, 滑らかな推定結果が得られた (図 2(a)) . 今回, 同時推定を行う際, 波数に対する重みづけパラメータ α を, 図 11 の結果を踏まえて $\alpha = 1$ と固定した . しかし, 同時推定において, $\alpha = 1$ が最適値となるとは限らない . したがって, 評価関数 (14) におけるパラメータ α も同様に, 交差検証によって最適化すべきである .

提案した同時推定の結果, PRC を単独に用いて得られた PRC の推定結果との誤差の減少量に比べ, STA を単独に用いて得られた PRC の推定結果に比べると大きく誤差が減少した (図 2(c)) . これは, スパイク観測数が少ないと, PRC に対して STA が強くノイズに影響されるため, ノイズの影響が比較的小さい PRC を用いた単独推定および同時推定の結果の誤差は大幅に減少するといえる . 一方で, 同時推定結果が僅かながらも PRC の単独推定結果よりも誤差が減少したことから, 非常に多くのノイズが重畳した STA を同時に評価することで, PRC を単独に用いて推定するよりも精度良く PRC を推定することが可能であることが示唆される .

7. 結論

本研究では, ノイズの重畳したデータから PRC を高精度かつ滑らかに推定する手法を確立した . 高周波ノイズを抑制するために, 波数に対して強く重みづけがかかるように評価関数を設定した . さらに, PRC と STA が同時に計測可能であり, 微分関係を持つことに着目し, 両方の誤差関数を組み込んだ評価関数を設定し, L1 正則化に基づくスパース推定を行った . その結果, 従来通りの STA と PRC をそれぞれ単独に推定した結果に比べ, 推定結果は滑らかとなり, 理論値との誤差が減少した . これより, 本提案手法は, ニューロンの応答特性の推定精度向上に寄与することが示された .

参考文献

[Preyer 05] Amanda J. Preyer and Robert J. Butera : Neuronal Oscillators in *Aplysia californica* that Demonstrate Weak Coupling In Vitro, *Phys. Rev. Lett.*, **95**, 138103, (2005).

[Tsubo 07] Yasuhiro Tsubo *et al.* : Layer and frequency dependencies of phase response properties of pyramidal neurons in rat motor cortex, *European Journal of Neuroscience*, **25**, 3429-3441, (2007).

[Ota 09] K. Ota *et al.* : Weighted Spike-Triggered Average of a Fluctuating Stimulus Yielding the Phase Response Curve, *Phys. Rev. Lett.*, **103**, 024101, (2009).

[Hong 12] S. Hong *et al.* : Efficient estimation of phase-response curves via compressive sensing, *J. Neurophysiol.*, **108**, 2069, (2012).

[Galan 05] R. F. Galan *et al.* : Efficient Estimation of Phase-Resetting Curves in Real Neurons and its Significance for Neural-Network Modeling, *Phys. Rev. Lett.*, **94**, 158101, (2005).

[Yotsukura 14a] S. Yotsukura *et al.* : Sparse Estimation of Spike-Triggered Average, *IPSSJ Trans. Math. Modeling Appl.*, **7**, 15, (2014).

[Ermentrout 07] B. Ermentrout *et al.* : Relating Neural Dynamics to Neural Coding, *Phys. Rev. Lett.*, **99**, 248103, (2007).

[Iida 10] M. Iida *et al.* : Phase Response Curve of Spike Response Model, *IPSSJ*, **3**, No.2, 44-50, (2010).

[Tomioka 11] R. Tomioka *et al.* : Super-Linear Convergence of Dual Augmented Lagrangian Algorithm for Sparsity Regularized Estimation, *J. Mach. Learn. Res.*, **12**, 1537, (2011)

[Yotsukura 14b] S. Yotsukura *et al.* : Sparse Simultaneous Estimation of Spike-Triggered Average and Phase Response Curve, *The 24th Annual Conference of JNNS*, (2014).