

ショウジョウバエの初期視覚系モデルの比較研究

Model selection of early vision system of *Drosophila melanogaster*

池田 英彬*¹
Ikeda Hideaki

鈴木 力憲*¹
Suzuki Yoshinori

森本 高子*²
Morimoto Takako

青西 亨*¹
Aonishi Toru

*¹ 東京工業大学大学院総合理工学研究科
Interdisciplinary Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology

*² 東京薬科大学生命科学部
School of Life Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

It has been reported that in lobula plate of fly's visual ganglion, neurons called lobula plate tangential cells (LPTCs) have motion selectivity. Mathematical models of motion detection cells have been proposed. One of typical models is correlation-type motion detection model (W. Reichardt et al., 1956). Several motion detection models classified into the correlation-type motion detection model have been proposed; 4D model (composed of four Reichardt -type units), 2D model (composed of two Reichardt -type units) and 6D model (composed of six Reichardt -type units). These models are proposed based on different hypotheses on response manner of L1 and L2 pathways in visual ganglion. Here, we evaluated these three models to select most plausible hypothesis. Using electrophysiological data obtained from LPTCs in response to visual stimuli with various ambiguities, we calculated generalization errors of the above three models by cross-validation method, and selected the most feasible model from the three candidates. Consequently, we found that the generalization error of 2D model was smaller than the others.

1. 背景

視覚刺激の中から動きについての情報を抜き出すことは生存に有利に働く。なぜなら、環境中に動きが起こることは何らかの動物の存在を示すからである [Borst 2010]。環境中の動き情報は網膜上の 2 次元画像から直接に得ることはできないため、網膜上の画像の変化を計算する必要がある [Borst 2004]。人間を含む脊椎動物の神経系は十億単位の神経細胞で構成されているのに対して、ハエの神経系は十萬単位の神経細胞で構成されており、この単純さはハエの神経系の研究を行い易くしている [Borst 2010]。また、ハエの視覚系と脊椎動物の視覚系に類似性が存在するという報告がある [Sanes 2010]。さらに、昆虫の脳は小さいが優れた視覚情報処理能力を有し [Suzuki submitted]、モデル化もしやすいことから Green Brain Project (英シェフィールド大学) のような昆虫の神経システムを応用したロボットの研究・開発が行われており、昆虫の動き情報処理の工学的応用が注目されている [The Green Brain Project]。

ショウジョウバエの視覚神経節 (visual ganglion) は lamina, medula, lobula そして lobula plate からなる [Borst 2010]。加えて、視覚神経節には 2 個の別々の視覚情報処理経路が存在する。その 2 個の経路は Lamina Monopolar Cells(LMC)である L1 細胞、L2 細胞から始まり medulla を通過し、L1 から始まる経路は lobula plate へ L2 から始まる経路は lobula へ分岐することが知られており、これらは L1 経路、L2 経路と呼ばれる [Bausenwein 1992, Joesch 2010]。L1 経路と L2 経路がどのような種類の信号を運ぶかについて複数の仮説が提案され議論されている。さらに、lobula plate 内の Lobula Plate Tangential Cell(LPTC)は動き選択性の膜電位応答

を示すことが報告されており、選好方向や選好速度が異なる約 60 種類の LPTC が発見されている [Borst 2010]。

ハエの初期視覚系の数値モデルとして動き検知細胞モデルが提案されている。代表的な動き検知細胞モデルとして correlation 型モデルが挙げられる。correlation 型モデルは Reichardt らが 1956 に提唱した Reichardt 型モデルを基本構造としている [Hassenstein 1959, Poggio 1973]。Reichardt 型モデルは、光受容器からの信号を時間遅延させたのちに 1 つ隣りの光受容器からの時間遅延していない信号との積をとる。同時に、これとは逆の組み合わせの遅延と非遅延の信号の積をとり、両者の差を出力とする (以後、本論文ではこの演算部分を Reichardt 型ユニットと呼ぶ)。このように Reichardt 型モデルは 2 つの光受容器の遅延と非遅延の信号の相関を計算するため、correlation 型と呼ばれる [Mallot 2013]。Reichardt 型モデルが導入した標準的な Reichardt 型ユニットを基本構造にもつ複数のモデルが提案されている。2 個の Reichardt 型ユニットからなる 2D モデル、6 個の Reichardt 型ユニットからなる 6D モデル、4 個の Reichardt 型ユニットからなる 4D モデルがある (図 1) [Eichner 2011, Clark 2011]。これらの 3 つのモデルは L1 経路、L2 経路の異なる仮説にそれぞれ準拠しており、仮説の検証のため構築されている。

本研究は L1、L2 経路について対立した仮説に基づいて構築された 2D モデル、6D モデル、4D モデルの中で、どのモデルが最も妥当かを統計的かつ定量的に比較して選択することで、L1、L2 経路の仮説の検証を行う。本研究では、移動する縦縞模様雑音に雑音を付加して明瞭さを変化させた視覚刺激に対する LPTC の応答を計測した in-vivo の電気生理実験データを用いる [Suzuki submitted]。を一個抜き交差検証法により、異なる仮説に基づいた各モデルの妥当性を比較する。

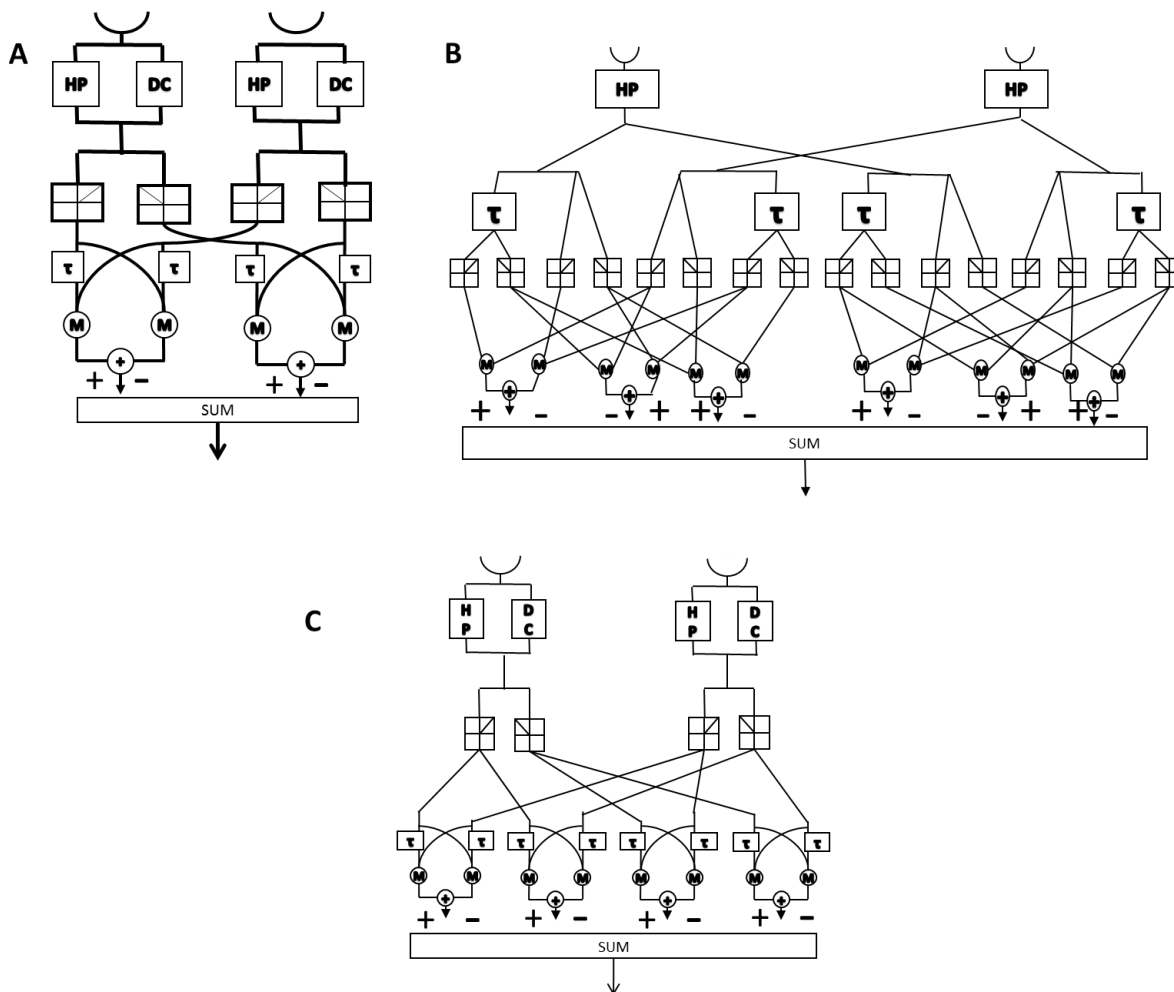


図 1.A:2D モデル。B:6D モデル。C:4D モデル。HP はハイパスフィルタ、DC は直接結合要素、 τ は時間遅延要素。時間遅延要素は 1 次のローパスフィルタ、ハイパスフィルタは 1 次のハイパスフィルタであり、全てのモデルで共通である。

2. 手法

2.1 数理モデル

我々は、移動する縦縞模様雑音に雑音を付加して明瞭さを変化させた視覚刺激に対する LPTC の応答をパッチクランプ法により記録した電気生理実験データを用いて、下記の 3 種のモデルの妥当性を検証した。

(1) 2D モデル

Joesch らは L1 経路が ON 信号だけを運ぶ ON 経路であり、L2 経路は OFF 信号だけを運ぶ OFF 経路であると主張する [Joesch 2010]。Flanceschini らは 2 つの標準的な Reichardt 型ユニットで構成される 2D モデルを提案した [Eichner 2011]。Eichner らは Joesch らの仮説に基づき 2D モデルの持つ Reichardt 型ユニットの片方が ON 信号を処理するため L1 経路に、もう片方が OFF 信号を処理するため L2 経路に相当すると

ON 信号と OFF 信号、ON 経路と OFF 経路：視覚刺激の明度の増加を表現した信号を ON 信号、明度の減少を表現した信号を OFF 信号とよぶ。ON 信号を伝達する経路を ON 経路、OFF 信号を伝達する経路を OFF 経路と呼ぶ。 [Eichner 2011, Clark 2011]

考えた。これにハイパスフィルタと光受容器からの直接結合要素 (Direct Connect, DC) を追加した。2 本研究では、先行研究に従い、時間遅延要素は 1 次のローパスフィルタ、ハイパスフィルタは 1 次のハイパスフィルタとして実装した。これらは以下の 6D と 4D で共通である。

この 2D モデルにおいて、ハイパスフィルタとローパスフィルタの時定数と図中に + と - に示す引き算部分の 2 つのシナプス荷重の相対割合を探索した。ここでは簡単化のため、全てのハイパスフィルタ、ローパスフィルタ、シナプス荷重は共通であるとする。また、DC 要素は、全信号の 10% を通すものとして、先行研究に従った値を設定した。加えて、Eichner らは半端整流器のしきい値は入力信号のゼロ点ではないとして負の成分を分離するときのしきい値をゼロ点よりもわずかに大きい正の値である 0.05 に設定した [Eichner 2011]。これにより、半波整流器により分離された負の成分は入力信号の正の成分の一部を含む。本研究においても 2D モデルの半波整流器のしきい値について先行研究に従った値に設定した。

(2) 6D モデル

Clark らは彼ら自身の実験により L1、L2 経路は ON 経路、OFF 経路に明確に分かれておらず、より複雑な応答性を示すと主張した [Clark 2011]。Clark らは L1、L2 経路をそれぞれ 3 個の Reichardt 型ユニットの出力の合計として考え、ハエの行動応答とカルシウム応答を再現できる 6D モデルを提案した (図 1B)

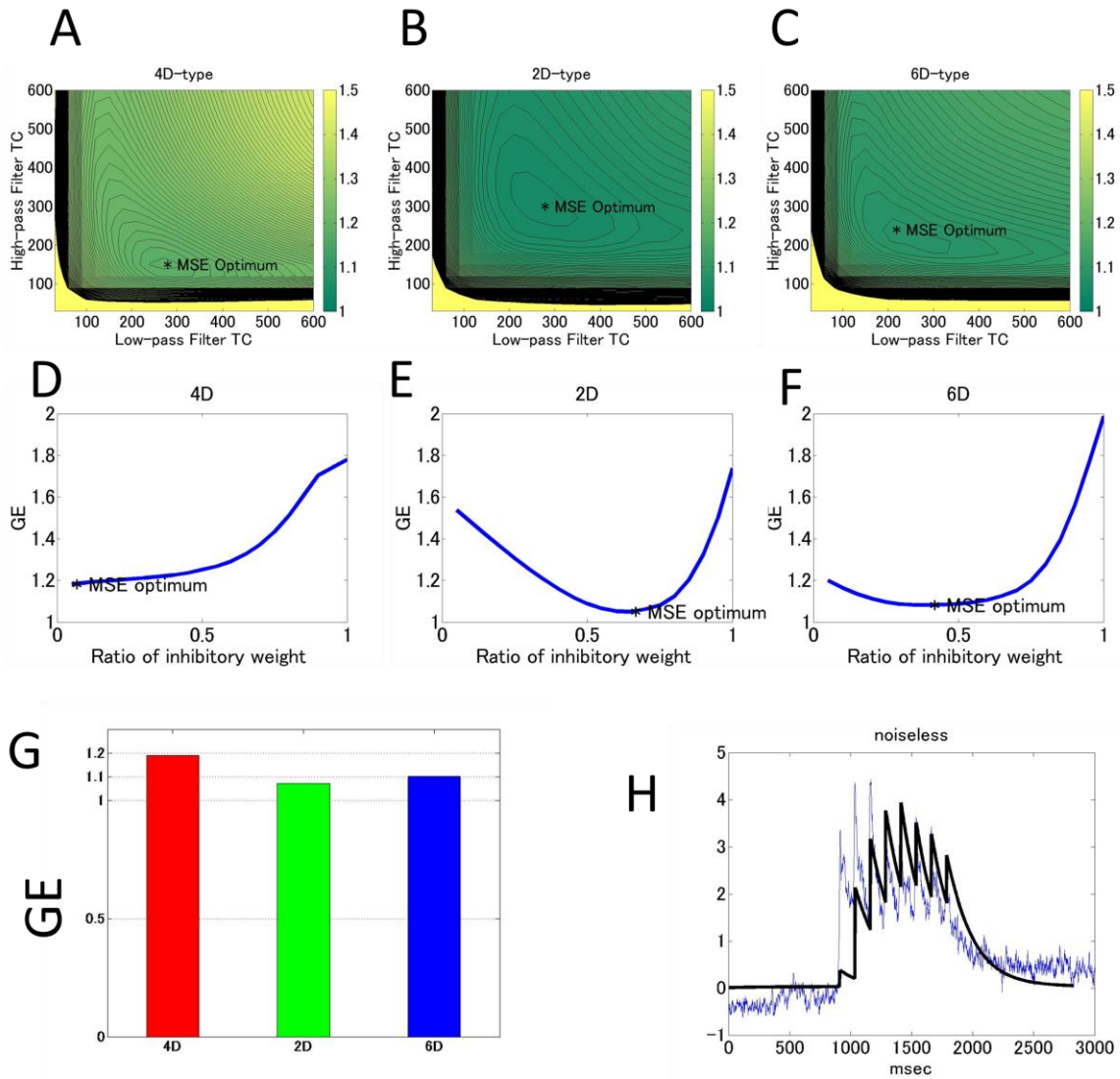


図 2.A, D:4D モデルのパラメータ探索結果。B, E:2D モデルのパラメータ探索結果。C, F:6D モデルのパラメータ探索結果。A, B, C は横軸がハイパスフィルタの時定数、縦軸がローパスフィルタの時定数として各パラメータでの最小 MSE。D, E, F は横軸が興奮性に対する抑制性シナプス結合の相対割合、縦軸が各パラメータでの最小 MSE。MSE が最適となったパラメータ上に点を打った。G は各モデルの般化性能。縦軸は GE。H は推定されたパラメータを用いた 2D モデルのシミュレーション結果 (黒) と電気生理データ (青)

[Clark 2011, Joech 2013]. 6D モデルは光受容器からの信号をハイパスフィルタに通し、さらに一部を時間遅れ要素に通す。その後、半波整流器により正の成分と負の成分に分解し下流の Reichardt 型ユニットへ送る。

この 6D モデルにおいて、ハイパスフィルタとローパスフィルタの時定数と図中に+と-に示す引き算部分の2つシナプス荷重の相対割合を探索した。ここでは簡単化のため、全てのハイパスフィルタ、ローパスフィルタ、シナプス荷重は共通であるとする。

(3) 4D モデル

Hassenstein らは Reichardt 型モデルに存在する乗算要素について符号の違う入力信号の乗算を神経回路で行うのは困難であることを指摘し、生物学的な実装を考慮して Reichardt 型モデルに正負の半波整流器を加え、4つの Reichardt 型ユニットからなる 4D モデル (HR モデル) を提案した [Eichner 2011, Clark 2011]。したがって、4D モデルは ON-ON 信号、OFF-OFF 信号、ON-OFF 信号、OFF-ON 信号を処理する Reichardt 型ユニットが

一つずつ存在する。この 4D モデルは Reichardt 型モデルと数学的に等価である [Eichner 2011, Clark 2011]。我々は、2D モデル、6D モデルとの比較を行うため、オリジナルの 4D モデルにハイパスフィルタと直接結合要素を加えた。(図 1C)。

この 4D モデルにおいて、ハイパスフィルタとローパスフィルタの時定数と図中に+と-に示す引き算部分の 2 つシナプス荷重の相対割合を探索した。ここでは簡単化のため、全てのハイパスフィルタ、ローパスフィルタ、シナプス荷重は共通であるとする。また、DC 要素は、全信号の 10% を通すものとして、2D モデルと同じ値を設定した。

2.2 シミュレーションで用いる視覚刺激

電気生理実験で用いた視覚刺激と同じものをモデルに与える [Suzuki submitted]。異なる強度の雑音を付加した計 6 種類を生成して、モデルに与えて、モデルの出力と対応する生理実験データと比較した。

2.3 パラメータ推定とモデルの汎化能力

(1) 電気生理データとのスケール合わせ

これらのモデルの出力は無次元である。膜電位とスケールを合わせる必要がある。視覚刺激を提示中の電気生理データの時間平均にシミュレーション結果の時間平均を合わせることでより電気生理データとシミュレーションのスケールを一致させた。

(2) グリッドサーチ

4D モデル、2D モデル、6D モデルのパラメータをグリッドサーチで探索した。前述のように、探索するパラメータは 3 つのモデルで共通で、ハイパスフィルタの時定数、ローパスフィルタの時定数と正と負のシナプス結合の相対割合である。これらのシミュレーション結果と電気生理データとの平均二乗誤差 (Mean Square Error, MSE) を計算し、各モデルの適合度の尺度とした。

(3) 1 個抜き交差検証法

本研究はモデルの汎化能力を求めるために 1 個抜き交差検証法 (Leave-One-Out Cross-Validation, LOOCV) を用いた。LOOCV では 8 個体の標本から 1 個体の事例を抜き出してテスト事例とし、残りの個体の事例をパラメータ推定のための訓練事例とする。この訓練事例に対して MSE が最小となる各モデルのパラメータをグリッドサーチで探索し、このように求めたパラメータを用いてモデルの出力とテスト事例との MSE を求める。この MSE はモデルの未知の事例への予測平均二乗誤差となるためこれを汎化誤差 (Generalization Error, GE) とし、汎化能力の尺度とする。この汎化誤差の平均を求めた。

3. 結果

3.1 パラメータ推定

図 2A は 4D モデルのグリッドサーチの結果を示している。MSE を最小とするハイパスフィルタの時定数が 120ms から 180ms であり、ローパスフィルタの時定数が 240ms から 300ms の間である。加えて、正と負のシナプス間の相対割合においては抑制性の寄与が小さいほど MSE が低い。

図 2B はグリッドサーチによる 2D モデルのパラメータ探索結果である。MSE を最小とするハイパスフィルタの時定数は 270ms から 330ms であり、ローパスフィルタの時定数は 240ms から 300ms であり、正と負のシナプス結合の相対割合は 1.00:0.55 から 1.00:0.65 である。

図 2C は 6D モデルのグリッドサーチ結果である。MSE を最小とするハイパスフィルタの時定数は 210ms から 270ms であり、ローパスフィルタの時定数は 180ms から 240ms であり、正と負のシナプス結合の相対割合は 1.00:0.55 から 1.00:0.65 である。図 2H に推定されたパラメータを用いた 2D モデルのシミュレーション結果と電気生理データの代表例を示す。

3.2 汎化能力

1 個抜き交差検証法により、明瞭さを変化させた視覚刺激による実験によるデータでは 4D モデルの汎化誤差が最も多い。さらに 2D モデルの汎化誤差が 6D モデルよりもわずかに少なく、我々のデータにおいては 2D モデルの汎化能力が最大であることが分かった (図 2G)。

4. 議論

一般的に、モデルは複雑になるとデータへのオーバーフィッティングが発生し、モデルの汎化性能が悪くなると考えられる。しかし、図 2G を見ると単純な 4D モデルよりも複雑な 6D モデルの汎化誤差が小さい。モデルの複雑さでなく、モデルがハエの

初期視覚系を正確に捉えているかが汎化誤差の差となって現れていると考えられる。

Joesch らによる遺伝子操作をしたショウジョウバエの実験結果から L1, L2 経路は ON 経路と OFF 経路であり、2D モデル適切であると報告している [Joesch 2013]。本研究は、Joesch らとは異なるアプローチにより、2D モデルが最も適切であることを統計的に示した。これは、Joesch らの仮説を支持する結果である。

近年、Behnia らは、時間遅れ要素の時定数は 15ms 以下と報告している [Behnia 2014]。この結果は、本研究で推定した時定数の約 10 分の 1 である。2D モデルを提案した Eichner らは 2D モデルを彼らの電気生理データに手動で合わせることでよりローパスフィルタの時定数を 50ms 以下と推定している。また、6D モデルを提案した Clark らは行動応答からローパスフィルタの時定数は約 25ms とした [Eichner 2011, Clark 2011]。本研究のパラメータ推定は、Behnia らと異なり、人間の先入観を排している。また、先行研究と異なり本研究では、多種類の視覚刺激に対する応答データにモデルをフィットさせている。これが本研究の有利な点である。先行研究の結果との違いに関して、実験データの特性の違い等から検証することが必要である。

参考文献

- [Borst 2010], A. Borst et al.: 'Fry Motion Vision', Annual Review of Neuroscience, 33, pp.49-70, 2010
- [Borst 2004], A. Borst et al.: 'Modelling Fly Motion Vision', Computational Neuroscience a Comprehensive Approach, Chapman & HLL/CRC, pp397-430, 2004
- [Sanes 2010], J. R. Sanes et al.: 'Design Principles of Insect and Vertebrate Visual Systems', Neuron, 66, pp.15-36, 2010
- The Green Brain Project: <http://greenbrain.group.shef.ac.uk/>, 最終閲覧年月日 2015 年 3 月 5 日
- [Suzuki submitted], Y. Suzuki et al.: 'Noise-robust recognition of wide-field motion direction and the underlying neural mechanisms in *Drosophila melanogaster*', submitted
- [Bausenwein 1992], B. Bausenwein et al.: 'Activity labeling patterns in the medulla of *Drosophila melanogaster* caused by motion stimuli', Cell Tissue Reserch, 270, pp.25-35, 1992
- [Joesch 2010], M. Joesch et al.: 'ON and OFF pathways in *Drosophila* motion vision', Nature, vol. 468, pp.300-304, 2010
- [Hassenstein 1959], B. Hassenstein: 'A Cross Correlation Process in the Nervous Center of an Insect Eye', Supplemento al Nuovo Cimento, volume XIII, Series X, pp617-619, 1959
- [Poggio 1973], T. Poggio et al.: 'Considerations on Models of Movement Detection', Kybernetik 13, pp.223-227, 1973
- [Mallot 2013], H. A. Mallot: 'Computational Neuroscience A First Course', Springer, pp23-55, 2013
- [Eichner 2011], H. Eichner et al.: 'Internal Structure of the Fly Elementary Motion Detector', Neuron, 70, pp.1155-1164, 2011
- [Clark 2011], D. A. Clark et al.: 'Defining the Computational Structure of the motion Detector in *Drosophila*', Neuron, 70, pp.1165-1177, 2011
- [Joesch 2013], M. Joesch et al.: 'Functional Specialization of Parallel Motion Detection Circuits in the fly', The Journal of Neuroscience, 33(3), pp.902-905, 2013
- [Behnia 2014], R. Benia et al.: 'Processing properties of ON and OFF pathways for *Drosophila* motion detection', Nature, 512(7515), pp.427-430, 2014