

- |    |                                    |    |   |
|----|------------------------------------|----|---|
| 1  | one inch + <code>\hoffset</code>   | 2  | one inch + <code>\voffset</code>              |
| 3  | <code>\oddsidemargin = 14pt</code> | 4  | <code>\topmargin = -14pt</code>               |
| 5  | <code>\headheight = 12pt</code>    | 6  | <code>\headsep = 30pt</code>                  |
| 7  | <code>\textheight = 654pt</code>   | 8  | <code>\textwidth = 426pt</code>               |
| 9  | <code>\marginparsep = 10pt</code>  | 10 | <code>\marginparwidth = 68pt</code>           |
| 11 | <code>\footskip = 40pt</code>      |    | <code>\marginparpush = 7pt</code> (not shown) |
|    | <code>\hoffset = 0pt</code>        |    | <code>\voffset = 0pt</code>                   |
|    | <code>\paperwidth = 597pt</code>   |    | <code>\paperheight = 845pt</code>             |

# 修 士 論 文

## 時差入力に特異応答をみせる単一神経細胞の 形態とコンダクタンス分布について

氏 名： 村上 敦彦

学 籍 番 号： 6612130070-3

指 導 教 員： 北野 勝則

提 出 日： 2014年2月6日

立命館大学院 情報理工学研究科

# 内 容 梗 概

生命の神経活動

# 目 次

第 1 章	序論	1
第 2 章	研究手法・原理	2
2.1	方法	2
2.1.1	神経細胞の機能	2
2.1.2	神経細胞形態の作成方法	2
2.1.3	シミュレーション	8
2.1.4	遺伝アルゴリズム	9
第 3 章	結果	12
第 4 章	考察	13
第 5 章	結論	14
	謝辞	15
	参考文献	15

## 図 目 次

2.1	神経細胞の例 . . . . .	3
2.2	input-order detection . . . . .	3
2.3	神経細胞形態に関する定義 . . . . .	3
2.4	シナプティックゾーン, シナプス . . . . .	8

# 表 目 次

2.1	パラメータセット . . . . .	5
2.2	シミュレーションパラメータ . . . . .	9

# 第1章 序論

いんとろ

## 第2章 研究手法・原理

### 2.1 方法

Torben-Nielsen et al[4] の方法をもとに、以下のようにして追試を行った。方法の概要としては、遺伝的アルゴリズムを用いてあらかじめ設定した機能をうまく実現するような細胞の形態やコンダクタンスの分布を探索するというものである。神経細胞の形態生成には確率的な手法を用い、その際に用いる確率分布を遺伝的アルゴリズムの遺伝子として用いる。

#### 2.1.1 神経細胞の機能

神経細胞に設定する機能は時間差のある 2 つの入力刺激に対して、その入力順番に応じて細胞体での脱分極の大きさを変化させる機能、input-order detection である。具体的には、神経細胞の上下にシナプティックゾーンを設定し、その上下からのシナプス入力の順番を脱分極量の大小によって識別する機能である。以下の図 2.1 に神経細胞と、シナプティックゾーンを例示する。この機能を持った神経細胞について、時間的に上シナプティックゾーン、下シナプティックゾーンの順番で入力刺激を受け取り、細胞体での最大脱分極量を  $R_{u \rightarrow l}$  とする。また逆の順番で入力を与えられた場合の最大脱分極量を  $R_{l \rightarrow u}$  と定義すると、input-order detection の機能  $F$  は

$$F = \frac{R_{l \rightarrow u}}{R_{u \rightarrow l}} \quad (2.1)$$

と表すことができる。ここでは大きい  $F$  の値を示す神経細胞について、機能性の高い神経細胞であると定義する。input-order detection についての概念図を以下の図 2.2 に示す。また、神経細胞の細胞膜の電気的特性については、特定のイオンチャネルを考慮ない passive なパターン、K<sub>a</sub> チャネルが存在するパターン、CaT チャネルが存在するパターン、K<sub>a</sub> チャネル、CaT チャネルが両方存在するパターンの 4 つを仮定した。

#### 2.1.2 神経細胞形態の作成方法

簡単のため、神経細胞の形態は細胞体と樹状突起のみからなるとする。細胞体の形態はあらかじめ設定しておくので、神経細胞の形態生成とは樹状突起形態を生成することである。また樹状突起形態の生成は確率的に行う。



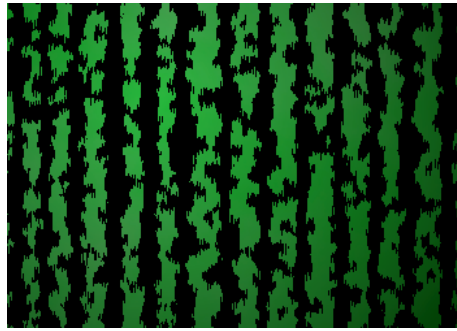


図 2.1: 神経細胞の例

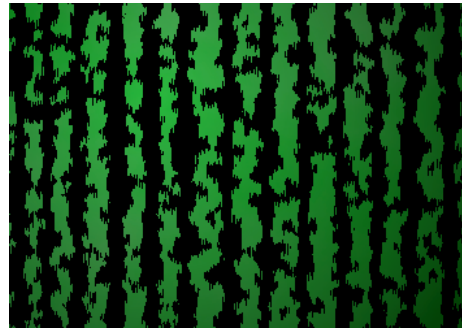


図 2.2: input-order detection

### 神経細胞形態の表現

神経細胞の形態を3次元空間上に再現する。ここで細胞体は直径  $25\mu m$  の球として表現し、樹状突起は円柱の集合体として表現する。円柱端部の中心は他の円柱や細胞体と結合し、樹状の構造を形成する。ここで、細胞体に直接結合している円柱を Stem, それ以外の円柱を Branch とし、Stem と、その後に伸びる Branch からなる樹状構造を1つの樹状突起であると定義する。よって1つの神経細胞は複数の樹状突起を持つ。この神経細胞形態に関する定義を以下の図 2.3 に示す。

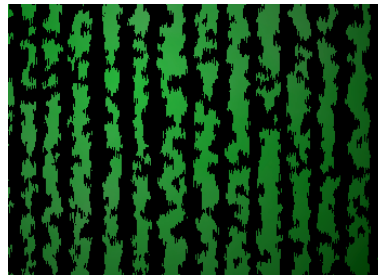


図 2.3: 神経細胞形態に関する定義

### 樹状突起形態生成手法の基本概念

樹状突起形態生成手法の基本は L-system[2] である。L-system は、ある記号の集合とその置き換え規則からなり、初期状態が与えられると、それを再起的に変更していくシステムである。L-system の例 [3] をあげる。まず記号の集合  $\{B, F, X, Y\}$  を定義する。次にその置き換え規則として

$$rules : F \rightarrow YF$$

$$X \rightarrow BX$$

を定義する。初期状態として文字列  $FX$  が与えられたとすると、L-system は置き換え規則に従ってこの文字列の置き換えを再起的に行う。2回目の置き換え終了までの

文字列の変化は以下になる.

$$\begin{aligned} \text{initial} &: FX \\ 1^{\text{st}}\text{cycle} &: YFBX \\ 2^{\text{nd}}\text{cycl} &: YYFBBX \end{aligned}$$

1つの樹状突起形態の生成方法として, 三宮 et al[5] を参考にすると以下のような L-system が考えられる. 使用する記号の集合として  $\{1, 2\}$  を定義する. 置き換え規則としては

$$\begin{aligned} \text{rules} : 1 \rightarrow & \begin{cases} 2 & \text{if-Termination} \\ \begin{cases} 21 < 21 > & \text{if-Bifurcation} \\ 21 & \text{else} \end{cases} & \text{else} \end{cases} \quad (*) \\ 2 \rightarrow & 2 \end{aligned}$$

が考えられる. 記号 1, 2 を樹状突起構造に置き換えて考えると, 記号 1 は樹状構造における未成長の点を表し, 記号 2 は伸張済みの円柱構造を表すと考えられる. また  $< >$  は樹状構造の分岐を表している. 記号 1 の置き換え規則 (\*) は決定的ではなく, 後に述べる分岐確率や終端確率によって決定される. 樹状突起構造は初期状態  $\{1\}$  から開始し, 樹状構造が変化しなくなるまで置き換えを行うことで得られる. ただし最初の置き換えは必ず記号 1 が含まれるようにする.

最終的に得られる文字列は記号 2 のみからなり, 文字列の先端の記号 2 が Stem を表し, それ以外は Branch を表す.

### パラメータセットからの Stem, Branch 生成

1つの樹状突起は1組のパラメータセットから作成される. このパラメータセットは前項の樹状突起生成 L-system における記号  $\{1\}$  の置き換え (\*) や生成される Stem, Branch の形態の決定に使用する. 1つの神経細胞は複数のパラメータセットを持ち, 複数の樹状突起が生成される. パラメータセットの項目を以下の表 2.1 に示す.

以下に Stem, Branch の生成方法を述べる.

- 長さの決定

Stem, Branch の長さはパラメータセットにある *Segment Length* の値そのものである.

- 太さの決定

Stem, Branch の太さを決定する. Stem の場合は,

– 太さ: *Stem diameter*

Branch の場合は, その Branch の親となる Stem, Branch の太さを  $diam_P$  とし,

表 2.1: パラメータセット

パラメータ名	説明
Stem elevation MIEW [ $^{\circ}$ ]	Stem の仰角決定に用いる平均値
Stem elevation SIGMA [ $^{\circ}$ ]	Stem の仰角決定に用いる標準偏差値
Stem rotation MIEW [ $^{\circ}$ ]	Stem の回転角決定に用いる平均値
Stem rotation SIGMA [ $^{\circ}$ ]	Stem の回転角決定に用いる標準偏差値
Stem diameter [ $\mu m$ ]	Stem の直径
Segment Length [ $\mu m$ ]	Stem および Branch の長さ
Branch elevation MIEW [ $^{\circ}$ ]	Branch の仰角決定に用いる平均値
Branch elevation SIGMA [ $^{\circ}$ ]	Branch の仰角決定に用いる標準偏差値
Branch rotation MIEW [ $^{\circ}$ ]	Branch の回転角決定に用いる平均値
Branch rotation SIGMA [ $^{\circ}$ ]	Branch の回転角決定に用いる標準偏差値
Bifurcation $\alpha$	樹状構造の分岐導入判定に用いる $k$ 値
Bifurcation $\beta$	樹状構造の分岐導入判定に用いる $\theta$ 値
Termination $\alpha$	樹状構造の終端点導入判定に用いる $k$ 値
Termination $\beta$	樹状構造の終端点導入判定に用いる $theta$ 値
K Stem conductance [ $S/cm^2$ ]	Stem の Ka コンダクタンス値
K taper rate	Ka コンダクタンスの伝搬率
Ca Stem conductance [ $S/cm^2$ ]	Stem の CaT コンダクタンス値
Ca taper rate	CaT コンダクタンスの伝搬率

– 太さ:  $diam_P + diam_P \times taper\ rate$

ここで,  $taper\ rate = -0.125$  である.

- 仰角の決定

Stem, Branch の仰角は正規分布から確率的に決定する. 使用するパラメータは Stem の場合,

- 平均値: *Stem elevation MIEW*
- 標準偏差: *Stem elevation SIGMA*

Branch の場合,

- 平均値: *Branch elevation MIEW*
- 標準偏差: *Branch elevation SIGMA*

- 回転角の決定

Stem, Branch の回転角は正規分布から確率的に決定する。使用するパラメータは Stem の場合,

- 平均値: *Stem rotation MIEW*
- 標準偏差: *Stem rotation SIGMA*

Branch の場合,

- 平均値: *Branch rotation MIEW*
- 標準偏差: *Branch rotation SIGMA*

- コンダクタンスの決定

Stem, Branch が持つコンダクタンスの値について決定する。各種のコンダクタンスについて, Stem のコンダクタンス値は

- コンダクタンス値: *Stem conductance*

である。Branch の場合はその Branch の親の Branch や Stem のコンダクタンス値を  $Conductance_P$  とし、

- コンダクタンス値:  $Conductance_P \times taper\ rate$

で算出する。

形態生成 L-system における記号 2 は Stem や Branch などの形態情報に対応する。よって記号 1 には 3 次元空間上の座標情報を設定することができる。初期状態の記号 1 の座標を原点  $(0, 0, 0)$  とする。また原点から記号  $1_x$  に至るまでに通過する Stem や Branch の長さの和を  $path(1_x)$  とする。ここで記号 1 の置き換え規則 (\*) の選択方法を以下に示す。

1. Termination  $1 \rightarrow 2$

$[0, 1]$  の範囲で一様乱数を一つ生成し, その値を  $rand$  とする。累積ガンマ分布  $Cumulative\ \gamma(x)$  を用いて,

$$Cumulative\ \gamma(path(1_x)) > rand$$

のとき慎重停止とする。ただし累積ガンマ分布のパラメータとして,

- $k$ : *Termination alfa*
- $\theta$ : *Termination beta*

を用いる

2. Bifurcation  $1 \rightarrow 21 < 21 >$ 

上記の条件を満たさなかった場合のみ Bifurcation の判断を行う.  $[0, 1]$  の範囲で一様乱数を一つ生成し, その値を  $rand$  とする. 最大値が 0.8 になるように実数倍したガンマ分布  $Scaled \gamma(x)$  を用いて,

$$Scaled \gamma(path(1_x)) > rand$$

のとき分岐を行う. ただしガンマ分布のパラメータとして,

- $k$ : Bifurcation  $\alpha$
- $\theta$ : Bifurcation  $\beta$

を用いる

3. Elongation  $1 \rightarrow 21$ 

上記の条件を満たさなかった場合, Stem, Branch を伸張させる.

## 仰角, 回転角について

Stem, Branch の角度の設定には, 親となる Stem, Branch の向きにあわせた相対的な座標軸を用いる. 具体的には以下のようにする.

- Stem の角度設定

## 1. 仰角の設定

仰角を  $elevation^\circ$  とする. まず, Stem は 3 次元空間の原点から  $x$  軸と同じ方向に伸びているとする. ここから  $z$  軸を中心として右ねじの方向に  $elevation^\circ$  回転させる. この際  $y$  軸,  $x$  軸も同様に回転を行い, それぞれ  $y'$  軸,  $z'$  軸とする.

## 2. 回転角

次に, 回転角を  $rotation^\circ$  とする. 仰角と同様に,  $y'$  軸の右ねじの向きに  $rotation^\circ$  回転させる. また,  $x'$  軸,  $z$  軸についても同様の回転を行い, それぞれ  $x''$  軸,  $z'$  軸とする.

- Branch の角度設定

Stem と同様に行う. ただし, その Branch の親となる Stem, Branch によって回転を与えた  $x'', y', z'$  軸を用いる.

最終的に得られた樹状突起形態は, 細胞体の表面まで Stem の方向に平行移動させる.

### シナプティックゾーンとシナプスの付与

3次元空間上の原点に細胞体を配置し,  $y$  軸方向の  $170 < y < 190$  の範囲を Red シナプティックゾーン,  $y$  軸方向の  $-170 > y > 190$  の範囲を Blue シナプティックゾーンと定義する. 上記の手法で形成した樹状突起が上下のシナプティックゾーンに入った場合, 樹状突起上の  $5\mu m$  ごとに1つのシナプスを付与する. 上下のシナプティックゾーン, シナプスが付与された樹状突起の例を図 2.4 に示す.

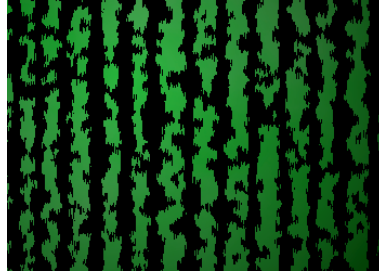


図 2.4: シナプティックゾーン, シナプス

### 2.1.3 シミュレーション

前項の神経細胞形態によって作成した神経細胞に対して, 機能性を検証するための数理シミュレーションを行った. このシミュレーションには NEURON シミュレータを用いた. 以下にシミュレーションに用いた神経細胞モデルの詳細を述べる

#### 数理モデル

L-system によって作成された神経細胞形態は, 数理シミュレーションを行えるように  $5\mu m$  ごとに1つのコンパートメントとして, その膜電位の挙動を数理モデル化した. 神経細胞全体ではマルチコンパートメントモデルを形成している. コンパートメントの膜上にシナプスや, 特定のイオンチャネルが分布していない場合, 単一コンパートメントの膜電位 ( $V_i$ ) は以下の式によって計算される.

$$cm \frac{dV_i}{dt} = g_{leak}(V_i - E_{leak}) + g_{i,i-1}(V_{i-1} - V_i) + g_{i,i+1}(V_{i+1} - V_i) \quad (2.2)$$

コンパートメントの膜上にシナプスが分布している場合は上式 2.2 の右辺に以下の項を追加する.

$$(e^{-\frac{t}{\tau_2}} - e^{-\frac{t}{\tau_1}})g_{syn}(V_i - E_{syn}) \quad (2.3)$$

細胞膜上に  $K_a$  チャネル,  $CaT$  チャネルを分布させる場合は, Migliore et al[1] に示されるイオンチャネルのモデルを用いた.

また, シミュレーションに関わるパラメータを以下の表 2.2 に示す. シミュレーションは NEURON を用いて, CVode アルゴリズムを用いて行った. CVode アルゴリズムを用いる際のエラーは  $10^{-5}$  未満に設定した.

表 2.2: シミュレーションパラメータ

パラメータ名	説明
Simulation time [ $ms$ ]	50 または 100
$Ra$ [ $\Omega cm$ ]	100
$Cm$ [ $\mu F/cm^2$ ]	0.8
$\tau_1$ [ $ms$ ]	0.5
$\tau_2$ [ $ms$ ]	2
$V_{init}$ [ $mV$ ]	-70
$g_{pas}$ [ $S/cm^2$ ]	$2.5 \times 10^{-5}$
$E_{pas}$ [ $mV$ ]	-70
$T$ [ $^{\circ}C$ ]	37

#### 2.1.4 遺伝アルゴリズム

神経細胞を個体として 200 個体, 世代数 650 で遺伝アルゴリズムを用いたパラメータ最適化を行った. この遺伝アルゴリズムにおける遺伝子とは個体の持つパラメータセット 2.1 である. 遺伝アルゴリズムでは, エリート保存, 一点交叉, 突然変異を用いた. 以下にその詳細を述べる.

##### 個体評価

上述の通り各神経細胞の形態を生成しシミュレーションを行い, その結果をもとに個体の評価を行う. しかし個体によっては上下のシナプティックゾーンに樹状突起を伸ばせず, そもそもシミュレーションを行うことができないこともある. また神経細胞をより実物に近づけることと, 妥当なシミュレーションを行うことを目的としていくつかのヒューリスティクスを導入した.

以下に個体の評価方法を述べる. まず個体の評価としてペナルティが与えられる場合を以下に示す.

- 形態的エラー

以下の場合にはシミュレーションを行わず, 平均値-100, 標準偏差 5 のガウス分布から乱数を発生させ, その値を評価値とした.

- 神経細胞全体で Stem と Branch の個数が合計 15 未満の場合
- 神経細胞全体で樹状突起の分岐が一つもない場合
- 上下のシナプティックゾーンにシナプスを作れなかった場合

- EPSP エラー

シミュレーションを行った場合でも以下の場合には平均値-50, 標準偏差 5 のガウス分布から乱数を発生させ, その値を評価値とした.

- 各シナプティックゾーン単体での発火による細胞体での膜電位の脱分極が 2mV 以下の場合

以下の項目は神経細胞の膜状に  $K_a$  チャネル,  $CaT$  チャネルを分布させる場合にのみ考慮する. これは神経細胞での発火や, 膜電位の振動を抑制するためである.

- 細胞体での脱分極量が 25mV を超えた場合
- シミュレーションの最後の 5 ステップで膜電位の上昇が起こった場合

以上の場合には個体の input-order detection の機能性について考慮することなくペナルティを与える.

次にそれ以外の場合を述べる.

- Bad performance

式 2.1 における  $F$  の逆数  $F^{-1}$  が 0.9 以上の場合, 以下の式により評価値を与える.

$$\text{評価値} : -F^{-1} \quad (2.4)$$

- Good performance

式 2.1 における  $F$  の逆数  $F^{-1}$  が 0.9 未満の場合, 以下の式により評価値を与える.

$$\text{評価値} : 100 - \text{Function ratio} \times F^{-1} - \text{Morphology ratio} \times \left(1 - \frac{L_0}{\text{Neuro size}}\right) \quad (2.5)$$

ここで  $L_0$  は細胞体から上下のシナプティックゾーンまでの距離の和 ( $340\mu m$ ) であり,  $\text{Neuro size}$  は神経細胞の樹状突起の長さの総和である. また  $\text{Function ratio}$  と  $\text{Morphology ratio}$  はそれぞれ評価値に与える機能性, 細胞サイズの影響度を表し,  $\text{Function ratio} = 75$ ,  $\text{Morphology ratio} = 25$  とした.

よって評価値は 100 に近いほど良い評価であるとする.

## エリート保存

各世代において最大の評価値をとった個体の遺伝子はそのまま次世代に引き継がれる.



### 一点交叉, 突然変異

次世代の個体は一点交叉または突然変異のどちらかの手法によって作成される. 一点交叉は評価値上位  $\mu$  個の個体を親として,  $\lambda$  個の子個体を生成する. この  $\lambda$  個の子個体は評価値下位  $\lambda$  個の個体と交換される. 突然変異は残りの  $200 - \lambda$  個の個体に対して適用される. ここで  $\mu = 10$

- 一点交叉

評価値上位の  $\mu$  個体から確率的に親を 2 個体選択する. 評価値  $i$  番目の個体が選択される可能性を  $P_i$  とすると,

$$P_i = \begin{cases} \left(\frac{1}{2}\right)^i & (i < \mu) \\ \left(\frac{1}{2}\right)^{i-1} & (i = \mu) \end{cases} \quad (2.6)$$

なお, 同じ個体が重複して選択されないようにした.

- 突然変異

## 第3章 結果

## 第4章 考察

## 第5章 結論

## 謝辞

しゃじ

## 参考文献

- [1] M Migliore, EP Cook, DB Jae, DA Turner, and D Johnston. Computer simulations of morphologically reconstructed ca3 hippocampal neurons. *Journal of neurophysiology*, Vol. 73, No. 3, 1995.
- [2] P Prusinkiewicz and A Lindenmayer. A.[1990] the algorithmic beauty of plants.
- [3] Benjamin Torben-Nielsen. Evolving virtual neuronal morphologies: a case study in genetic l-systems programming. In *Advances in Artificial Life*, pp. 1089–1099. Springer, 2007.
- [4] Benjamin Torben-Nielsen and Klaus M Stiefel. Systematic mapping between dendritic function and structure. *Network: Computation in Neural Systems*, Vol. 20, No. 2, pp. 69–105, 2009.
- [5] 三宮信夫, 喜多一, 玉置久, 岩本貴司. 遺伝アルゴリズムと最適化. 朝倉書店, 1998.