確率過程と見たHodgkin-Huxleyモデルの統計的推定問題[1]

総合研究大学院大学　川合　成治　石黒真木夫[2]

1　はじめに

HodgkinとHuxleyは単一ニューロンモデルとして4変数の非線形常微分方程式のモデル(Hodgkin-Huxley モデル：以下HHモデルと略す)を考案した．このHHモデルはニューロンの膜電位の変動をナトリウムとカリウムイオン電流を通すチャネルが埋込まれたコンデンサーと抵抗素子の電気回路に模擬したものである．彼らはHHモデルの作成にあたってVoltage clamp法と呼ばれる実験方法で，対象のイオンだけが活動するようにもう一方のイオンをブロックして行った実験データをもとに関数の形やパラメータを定めた[1)-4)]．以後現在に至るまで神経回路の解析ではHHモデルをベースにして，カルシウムなどの様々なイオン電流を付加したモデル[5)]や，持続性のあるナトリウムイオン電流などを仮定したペースメーカモデル[6)]など種々のニューロンモデルが提案されている．HHモデルの理論的な非線形特性解析については，HHモデルを2変数モデルに簡略化して相平面解析がなされており，不安定な特異点の存在が示されているほか[7)]，カオス的な挙動も報告されている[8)]．モデルのパラメータ推定については最適化問題の観点から，シミュレーションデータから逆にモデルパラメータを求める試みがなされている[9)10)]．これらはいずれもHHモデルを決定論的モデルとしてとらえたものである．

しかしながら活動中の神経回路のニューロンには様々なシステムノイズが存在するので，この動きを解析するため確率過程ととらえる必要がある．さらに外乱としては白色ノイズだけでなく未知のゆっくりと変動する外乱も存在する．本報告では，HHモデルを確率過程としてとらえ，カルマンフィルタを用いてモデルパラメータに加えて未知の外部入力電流を同時に推定する方法を通して，不安定な非線形特性と確率過程が絡まったときの統計的推定の特性について述べる．

2　HHモデルとその非線形特性

HHモデルは膜電位vと各種電流（ナトリウムイオン電流I_{Na}，カリウムイオン電流I_{k}，リーク電流I_{leak}，外部入力電流I_e）の関係を表す(1)式と，イオンチャネルのゲート変数であるm, h, nの動特性を表す(2)-(4)式の4次元非線形の常微分方程式からなる．

[1]統計数理研究所「非線形科学と統計解析の対話」での発表内容である。

[2]kawai@ism.ac.jp　　ishiguro@ism.ac.jp

$$C_m\frac{dv}{dt} = -I_{Na} - I_k - I_{leak} + I_e$$
$$= \quad -g_{Na}m^3h(v-E_{Na}) - g_kn^4(v-E_k) - g_{leak}(v-E_{leak}) + I_e \tag{1}$$

$$dm(t)/dt = \alpha_m v(1-m(t)) - \beta_m(v)m(t) \tag{2}$$

$$dh(t)/dt = \alpha_h v(1-h(t)) - \beta_h(v)h(t) \tag{3}$$

$$dn(t)/dt = \alpha_n v(1-n(t)) - \beta_n(v)n(t) \tag{4}$$

ここで C_m は膜容量，各電流式の g はイオン電流の最大コンダクタンス，E は平衡電位，$\alpha(v)$，$\beta(v)$ は v の指数関数で与えられるゲート開閉のスピードである．

図 1A に 5msec の時点で外部電流 Ie をステップ状に変化させた時の各変数の挙動を示す．静止活動状態から v が上昇して発火状態となると，m も上昇してポジティブフィードバックで v に加算され，両者とも急激に上昇する．その後 h が減少し v を上昇させる電流を抑えるとともに，n が増加して v を抑制する電流が発生して，v は下降しアンダーシュートした後元の値に回復する．この動作を繰り返してスパイクと呼ばれる約 $10msec$ の頻度の振動が発生する．

この現象を相平面解析で説明する[7]．4 つ変数のなかで v と m が速く h と n が遅いことに着目し，v と m の速い現象の特性を見るため h,n を h_0,n_0 と固定した時，dv/dt，dm/dt が 0 となる (5)，(6) 式の v と m の相平面図である図 1B を考える．

$$m = \alpha_m(v)/(\alpha_m(v) + \beta_(v) \tag{5}$$

$$v = \frac{g_{Na}m^3h_0E_{Na} + g_kn_0^4E_k + g_{leak}E_{leak} + I_e}{g_{Na}m^3h_0 + g_kn_0^4 + g_{leak}} \tag{6}$$

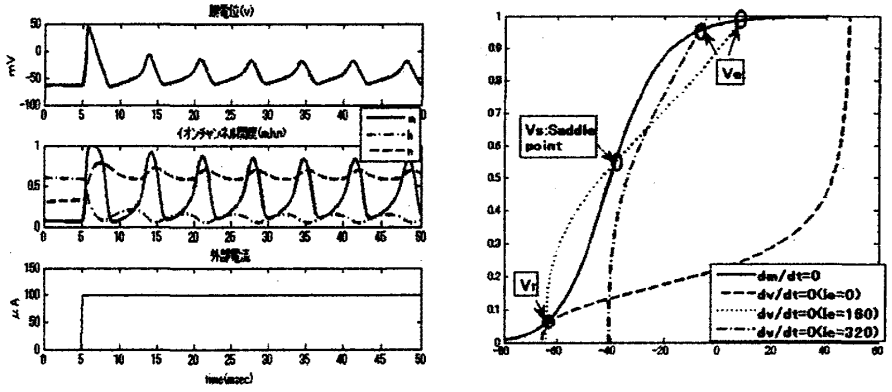

図 1: HH モデルのステップ応答 (A) と相平面図 (B)

I_e が 0 のときは (5) の曲線（実線）と (6) の曲線（破線）は交叉しないので安定な状態が継続される．一方 I_e が $160\mu A$ のときは，(5) と (6) の曲線（点線）は $v = V_r, V_s, V_e$ の 3 点で交差する．ここで V_r と V_e は安定な準定常点であるが V_s は鞍点であるため，V_s を越えると急激に V_e まで上

昇する．v と m だけだと v は V_e の近辺に留まったままだが，h と n の抑制チャンネルが遅れて開くため，v は下降して V_s を超えて V_r の近辺で安定領域に入る．$I_e = 320\mu A$ のときは (5) と (6) の曲線（一点鎖線)）交点が１個しかないので，v が V_s を越えると同様に V_e まで上昇するが，h と n の抑制するチャンネルが開いても v は V_s まで降下せず V_e の近辺で安定になるため，スパイクは継続されない．

3 確率過程とみたＨＨモデル

ＨＨモデルを確率過程として考えるため (1) 式に白色ノイズ I_w 付加する．

$$C_m \frac{dv}{dt} = -g_{Na} m^3 h(v - E_{Na}) - g_k n^4 (v - E_k) - g_{leak}(v - E_{leak}) + I_e + I_w \tag{7}$$

ここで白色ノイズの分散を大きくすると，先に述べた鞍点 V_s の近辺になると急激に v が上昇するため，新たなスパイク現象が発生したり，発生タイミングがずれる．このことは，ＨＨモデルはある程度の大きさのシステムノイズがある場合，連続型のＨＨモデルを用いて常微分方程式を解いても，外乱を含む v の観測データから最小二乗法や最尤法などの統計的手法を用いてＨＨモデルの状態変数 (v, m, n, h) やモデルパラメータを推定することが困難であることを意味している．

雑音を含んだ観測データから状態変数を推定する方法として，連続型非線形微分方程式のＨＨモデルを離散型の時変数線形状態方程式に変換して，カルマンフィルタを適用することが有効と考えられる。非線形確率過程をコンピュータで扱うためには時間に関して離散化するのが普通である．従来はＨＨモデルをシミュレーションする時の離散化の一般的な方法としてオイラー法やルンゲクッタ法が用いられてきたが，離散化時間を十分小さくしないと発散するだけでなく，離散化した時は安定であってもカルマンフィルタを適用する時に発散する場合もある．尾崎は一般の非線形確率微分方程式において離散時間が大きくても安定である局所線形化法を提案した[11]．さらに１変数２階の鞍点のある非線形微分方程式として有名なVan del Pol方程式に局所線形化法で離散化したあと，カルマンフィルタを適用してモデルパラメータの推定を行った[12)13)]．

ＨＨモデルにおける局所線形化法の適用を以下に示す．$X = (m, h, n)'$，　$Z = (v, m, h, n)'$ とおき，ＨＨモデル (1)〜(4) を次の状態空間表現に書き換える．

$$\dot{Z} = \begin{bmatrix} \dot{v} \\ \dot{X} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(X)v + f_2(X) + f_3 \\ g_1(v)X + g_2(v) \end{bmatrix} = F(Z) \tag{8}$$

ここで

$$\mathrm{f}_1 = -(g_{leak} + g_m m^3 h + g_k n^4)/C_m$$
$$\mathrm{f}_2 = (g_m m^3 h E_{Na} + g_k n^4 E_k)/C_m$$
$$\mathrm{f}_3 = (g_{leak} E_{leak} + I_e)/C_m$$
$$\mathrm{g}_1 = diag[-(\alpha_m + \beta_m), -(\alpha_h + \beta_h), -(\alpha_n + \beta_n)]$$
$$\mathrm{g}_2 = (\alpha_m, \alpha_h, \alpha_n)'$$

(8) 式を局所線形化法により以下のように離散化する[11].
$J(t) = \partial F(Z)/\partial Z)_t$ とおき,$[t, t+\Delta t]$ の間は $J(\mathrm{t})$ は一定として次式で近似する.

$$\ddot{Z}(t) = J(t)\dot{Z}(t) \tag{9}$$

(9) 式の微分方程式は解析的に求まり.

$$A(t) = I + J(t)^{-1}(e^{J(t)\Delta t} - I) \tag{10}$$
$$F(Z(t)) = F_0(Z(t))\,Z(t)$$

とおくと，(9) 式は次の離散型状態方程式で表現される.

$$Z(t+\Delta t) = A(t)Z(t) \tag{11}$$

局所線形化による離散化は $J(t)$ が 区間で一定であれば解析解となるので Δt を大きくしても安定であるので，カルマンフィルタを適用しても発散しない[13)14)].

次にカルマンフィルタの適用を考える。HHモデルで計測できるのは膜電位 v のみであり観測ノイズも含むため，以下の離散型の状態空間表現を考える.

$$Z(k+1) = A(k)Z(k) + W(k+1) \tag{12}$$

$$y(k) = CZ(k) + e(k) = [1,0,0,0]Z(k) + e(k) \tag{13}$$

ここで,

$W(k) = (I_w(k), 0, 0, 0)'$: 状態ノイズ,　　$y(k)$: v の観測値,　　$e(k)$: v の観測ノイズ

HHモデルに対し，以上の方法で局所線形化法で離散化し，離散型の時変系状態方程式(12),(13)式にカルマンフィルタを適用すると白色ノイズを含む膜電位の観測値から，状態変数 $Z = (v, m, h, n)'$ を精度よく推定できることが報告されている[15].

4 外部入力電流の推定

HHモデルは図2に示すように，外部入力電流を与えて膜電位などの状態変数を推定するのが普通であるが，ここでは逆に膜電位 v の観測値から外部入力電流を推定する問題を考える.[16)17)]

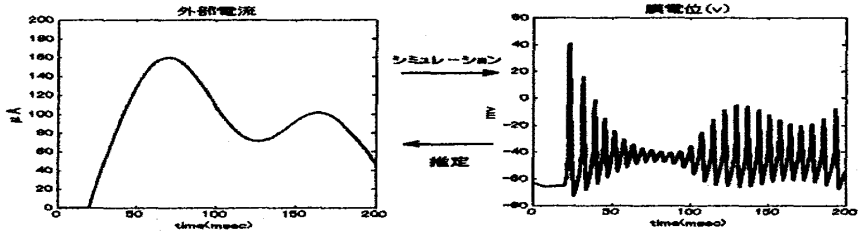

図 2: HH モデルの順問題と逆問題

未知の外部入力電流 $Ie(t)$ に対し次の離散型トレンドモデルを考える.

$$I_e(t+\Delta t) = 2I_e(t) - I_e(t-\Delta t) + I_{ew}(t) \tag{14}$$

局所線形化における $J(t)$ には I_e を含まないことに留意すると，局所線形化法から求めた状態方程式を拡大して，I_e を状態変数に組み込んだ (12) と (14) に対応した状態方程式が得られる.

$$\begin{pmatrix} v(t+\Delta t) \\ m(t+\Delta t) \\ h(t+\Delta t) \\ n(t+\Delta t) \\ I_e(t+\Delta t) \\ I_e(t) \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \delta_{1,1} & \delta_{1,2} & \delta_{1,3} & \delta_{1,4} & \gamma_1 & 0 \\ \delta_{2,1} & \delta_{2,2} & \delta_{2,3} & \delta_{2,4} & \gamma_2 & 0 \\ \delta_{3,1} & \delta_{3,2} & \delta_{3,3} & \delta_{3,4} & \gamma_3 & 0 \\ \delta_{4,1} & \delta_{4,2} & \delta_{4,3} & \delta_{4,4} & \gamma_4 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} v(t) \\ m(t) \\ h(t) \\ m(t) \\ I_e(t) \\ I_e(t-\Delta t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} I_w(t) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ I_{ew}(t) \\ 0 \end{pmatrix} \tag{15}$$

ここで,

$$\delta_{i,j} = [I + J(t)^{-1}(e^{J(t)\Delta t} - I)]_{i,j}$$

$$\gamma_i(t) = [J(t)^{-1}(e^{J(t)\Delta t} - I)]_{1,i}/C_m$$

I_e の推定値は，状態方程式 (15) にカルマンフィルタを適用した時の平滑値として求まる．モデルパラメータが既知の場合に，本方法によるトレンド電流 I_e の推定精度を検証するため，大きさと変動頻度を変えた３通りの電流パターンを想定し，システムノイズ I_w と観測ノイズ e の大きさを種々組み合わせてシミュレーションを行った.

$$I_e = a/\tau(\exp(-(t-\tau)/\tau) + \sin(\omega t + 1.5\pi) \tag{16}$$

$$Case1 : a = 50,\ \tau = 50, b = 15, \omega = 0.02\pi$$
$$Case2 : a = 100, \tau = 50, b = 30, \omega = 0.02\pi$$
$$Case3 : a = 100, \tau = 50, b = 30, \omega = 0.16\pi$$

図 3A に $\{\sigma(I_w), \sigma(e)\} = (20, 0.75)$，図 3B に $\{\sigma(I_w), \sigma(e)\} = (40, 2.25)$ の外部トレンド電流の推定結果と真値を比較した結果を示す.この結果 $\{\sigma(I_w), \sigma(e)\} = (20, 0.75)$ の場合は, 3 ケースとも推定値は真値とほとんど一致している.$\{\sigma(I_w), \sigma(e)\} = (40, 2.25)$ の場合も若干推定値にシステムノイズを拾っているが、全域では良好な推定結果になっている.

このようにＨＨモデルを局所線形化法で精密に離散化すると. ゆっくりと変動する外部電流を簡単なトレンドモデルで近似しても，外部入力電流は精度よく推定できるということは驚くべきことであり, 線形のシステムでは考えられないことである.

次に (1) 式のモデルパラメータが未知の場合に, 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考える。カルマンフィルタの計算過程において, 対数尤度が計算されるので最尤法によって最適なパラメータが求まることが期待できる. これについてはモデルパラメータを既知にした場合に，モデルパラメータが既知の場合にカルマンフィルタ を適用した時の $\sigma(I_w)$ に対する対数尤度とトレンド入力の誤差標準偏差の関係を調べると, 対数尤度が最大を示す値でトレンド入力の推

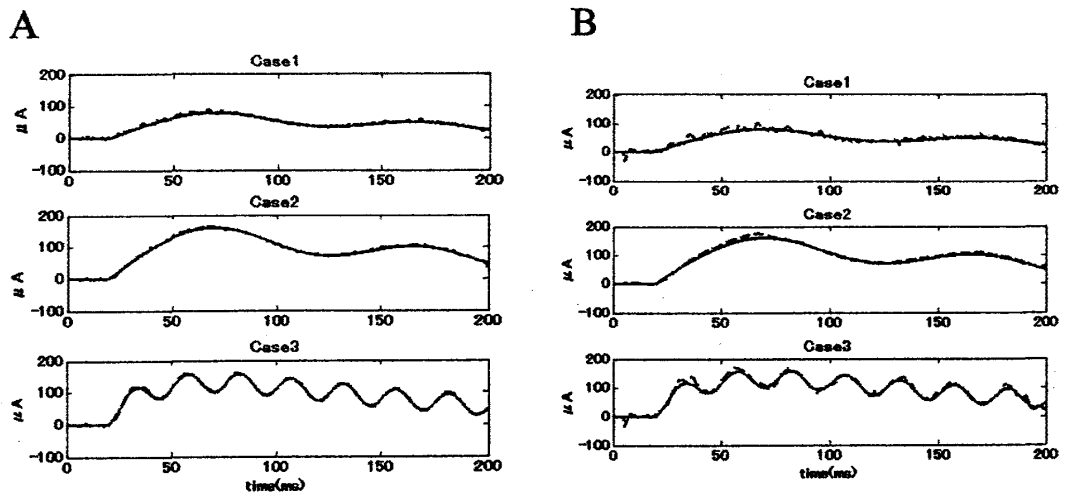

図 3: 外部入力電流の真値（実線）と推定値（破線）の比較

定誤差の標準偏差はほぼ最小に成る．またモデルパラメータを個別に変化させた時，いずれも真のパラメータ値の近傍で対数尤度が最大になる．これらのことから最尤法により，モデルパラメータとトレンド入力電流が同時に推定できることがわかる．

システムノイズの標準偏差 $\sigma(I_w)$ が 1, 20, 40 の場合に，逐次二次計画法を用いて対数尤度を最大にするパラメータについて，初期値をランダムに変えたときに最適値が求まった場合の平均値と標準偏差を図 4A に示す.$\sigma(I_w) = 40$ の場合はパラメータの真値と推定値にかなり差が見られる．これに対し $\sigma(I_w)$ =40 の場合に推定されたモデルパラメータを用いて I_e を推定した結果を図 4B に示す. 正しいパラメータを用いて推定した図 3B の結果と比較しても遜色のない結果が得られている．I_e =0 のときの (5) 式の鞍点の値は, 真値が-64.8 に対し，$\sigma(I_w)$=1,20,40 におけるモデルパラメータの推定値を用いた場合は, 各々-65.5, -65.6, -66.5 とほとんど理論値と差がないことがわかる．このようにモデルパラメータの値は多少誤差があっても鞍点に誤差がなければ, 外部入力電流を推定できることを意味している。このことは, HHモデルの非線形な特性を保持しながら２変数モデルに単純化した Fitzhuge-Nagumo のモデル [18] からでも外部入力電流の推定が可能なことを示唆している．

5 あとがき

神経回路で最も基本的なモデルであるＨＨモデルは，従来は決定論的なモデルとして取り扱われてきたが，ノイズの含んだ観測データから状態変数とモデルパラメータを推定するためにＨＨモデルを確率過程としてとらえた．局所線形化法による離散化とカルマンフィルタ，最尤法の枠組みのなかで，トレンド入力電流とモデルパラメータの同時推定が実現できた．この際，未知のトレンド入力電流を簡単なトレンドモデルを仮定したが，局所線形化法で求めた精緻なモデルと結合した結果，良好な推定結果が得られた．これは線形システムなどではおこりえないことであり，ＨＨモデルが鞍点をもつ非線形特性をもつため可能になったことである．

A

	True Value	σ (Iw) = 1		σ (Iw) = 20		σ (Iw) = 40	
		mean	SDV	mean	SDV	mean	SDV
g_{Na}	120	121	0.3	114	3.02	104	6.71
g_K	36	35.3	0.07	33.6	1.2	31.2	2
g_{leak}	0.3	0.3	0.01	0.2	0.15	0.1	0.04
E_{Na}	50	48.9	0.04	48.9	0.39	48.6	0.4
E_K	77	-77	0.02	-78	1.04	-80	1.12
E_{leak}	-54	-56	0.21	-50	10	-34	5.54

B

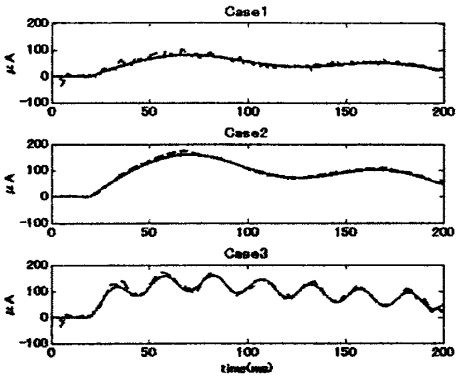

図 4: パラメータの推定結果 (A) と外部入力電流の真値（実線）と推定値（破線）の比較 (B)

謝辞

今回の研究では非線形時系列解析，特に局所線形化について統計数理研究所　尾崎統教授に多大のご指導いただき感謝いたします．また本研究は文部科学省科学研究費補助金 (基礎研究 (A) No19200021) による支援のもとで行われました．

参考文献

1) A.Hodgkin, A.Huxley : A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, J. physiol 117, 500/544(1952).

2) A.Hodgkin, A.Huxley : The component of membrane conductance in the giant axon of loligo, J. physiol 117, 500/544(1952).

3) A.Hodgkin, A.Huxley : The dual effect of membrane potetial on sodium conductance in the giant axon of loligo, J. physiol 117, 500/544(1952)

4) A.Hodgkin, A.Huxley : Current carried by sodium and potassium through the membrane of in the giant axon of loligo, J. physiol 117, 500/544(1952)

5) 姜、青柳，深井：大脳皮質の錐体細胞とガンマ周波数帯のバースト発火、脳の情報表現 11.3 朝倉書店、127-129(2002)

6) RJ.Jr.Butera, J.Rinzel, JC Smith : Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger complex. I. Bursting pacemaker neurons, J Neurophysiol 82, 382-397(1999)

7) J.Kneer,J.Sneed, （中垣俊之訳）(2005) : 数理生理学 (上)　細胞生理学 4.1.3, 日本評論社,134-140

8) 山野辺，土居，佐藤：簡約化された Hodgkin-Huxley 方程式の解析，信学技報 MBE94-6

9) 小野田，土居，熊谷：Hodgkin-Huxley 型単一ニューロンによる活動電位波形学習について，信学技報，NLP2000-33，25/32(2000)

10) 藤井，甲斐，田内：単一ニューロンモデルの構築を目的とした最適化アプローチの試み，電子通信学会論文誌，Vol.J87-A,No12,1555/1559(2004)

11) T. Ozaki : Nonlinear time series models and dynamical systems, In Handbook of Statistics. Vol5, North-Holland (1985)

12) T. Ozaki : Local Gaussian modelling of stochastic dynamical systems in the analysis of nonlinear random vibrations, Applied Probability Trust, 241/255(1986)

13) T. Ozaki : A local linearization approach to nonlinear filtering、INT.J.control Vol.57,No1、75-96,(1993)

14) J.C Jimenez, J.Shoji, T.Ozaki : Simulation of stochastic differential equations through the local linearization method. A comparative study, J. of Statistical Physics, 94, 587-602 (1999)

15) 川合, 石黒：Hogkin Huxley モデルの統計的パラメータ推定、統計関連学会連合大会資料、220, (2007)

16) S.Kawai, M.Ishiguro : The simultaneous estimations of the trend input current and the model parameters in the Hodgkin-Huxley model, 39th ISCIE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, 20/21, (2007)

17) 川合, 石黒:Hodgkin-Huxley モデルにおける Kalman filter によるモデルパラメータと入力電流の推定, 第 50 回自動制御連合講演会,No7-255, (2007)

18) J.Nagumo, A.Arimoto and Yoshizawa: An active pulse transmission line simulating nerve axon, Proc.IRE, 50, 2061/2070 (1964)