

呼吸中枢に自励的同期現象を生成する ニューロン・アストロサイト間の機能的結合の解明

2014年6月13日 統計数理研究所 オープンハウス

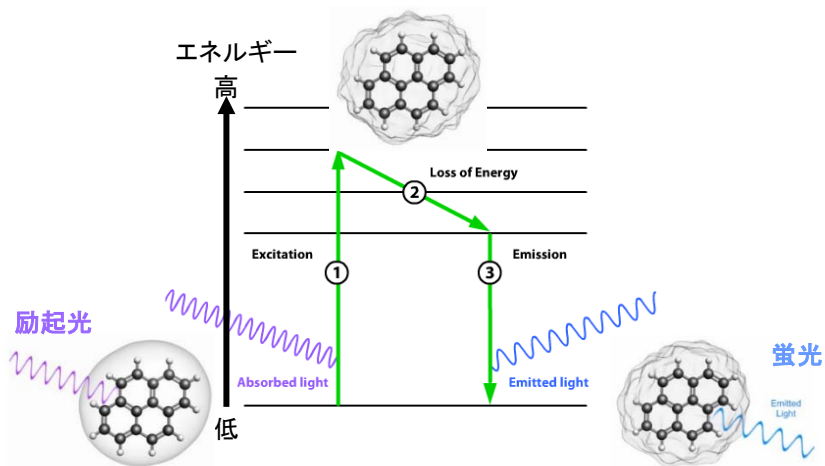
みわけいち
三分一 史和 モデリング研究系 准教授

目的

ニューロンやアストロサイトの自励的同期現象は脳内の情報伝達において重要な脳機能であり、このメカニズムを探るための注目すべき同期現象の一つとして脳幹における周期的呼吸活動がある。最近では、カルシウムイメージング法を用いた多細胞同時記録など先端的な測定技術が開発され、得られる知見は神経生理学のみならずニューロインフォマティクスの分野でも重要な役割を担いつつあるが、イメージングデータにおいてニューロン、抑制性ニューロン、アストロサイトなどの客観的な検出方法は確立しおらず、細胞レベルでのネットワーク推定に関する研究例はほとんどなされていない。

この状況を踏まえ、本研究では呼吸活動に関与するニューロン、抑制性ニューロン、アストロサイトの定量的、かつ客観的な検出アルゴリズムの開発、ならびに相関、因果性の解析方法の開発を目指す。

カルシウムイメージングの原理



蛍光色素の分子

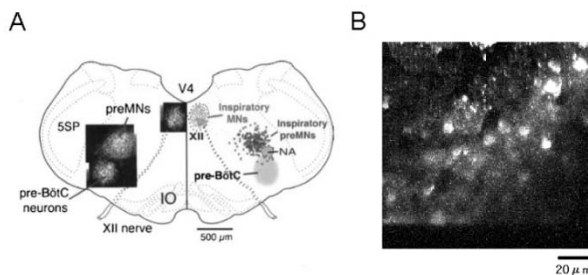
- ① 蛍光分子が励起光からエネルギーを受け取り、活性化する(励起する)。
- ② 熱などの形でエネルギーを失う。
- ③ 残ったエネルギーを蛍光として放出し、安定な励起前の状態に戻る。

例) OGB-1: カルシウムと結合し蛍光を発する(全ての細胞を染色)
SR101: グリア細胞を染色



<https://www.intelligent-imaging.com/platforms.php>

計測領域



A、ラット脳幹断面における呼吸関連部位の模式図。呼吸活動はXII(舌下神経根)からの出力信号によりモニターする。

B、preBötC領域において計測されたイメージングデータの各ピクセルにおいて計算された分散値のマップ。ニューロン、抑制性ニューロン、アストロサイトなどに対応する。

呼吸性ニューロンの検出

脳幹の呼吸中枢部位では構造が明確ではなく、ニューロンの発火頻度は0.5~1.5Hz程度と低く、信号強度も低いので分別は難しい。アストロサイトの中にも呼吸リズムと関連したものがある可能性が指摘されているが、実際の解析においてアストロサイトの同定は良好に計測されたデータで細胞の形状や大きさ、賦活の波形を手掛かりに経験的に行われている。

試料の切断面には細胞の一部しか現れていない場合が多くあり、一般的に、形状や大きさによる分別には困難を伴う。新奇の法則性を見出し、その信頼性をより高めるにはより多くのデータを用いた大規模解析が必要で、そのためには、ニューロン、アストロサイトを定量的かつ客観的に分別するアルゴリズムの開発が必要である。

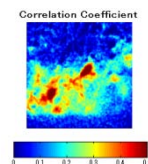
3種類の方法による呼吸性ニューロンの検出

[方法1] 以下で定義される相互相関解析をデータの全時間領域に適用し、呼吸性バーストに関係する全ての細胞を検出する。

$$C = \text{Corr}(M_{i,j}, R) = \frac{\text{Cov}(M_{i,j}, R)}{S(M_{i,j})S(R)}$$

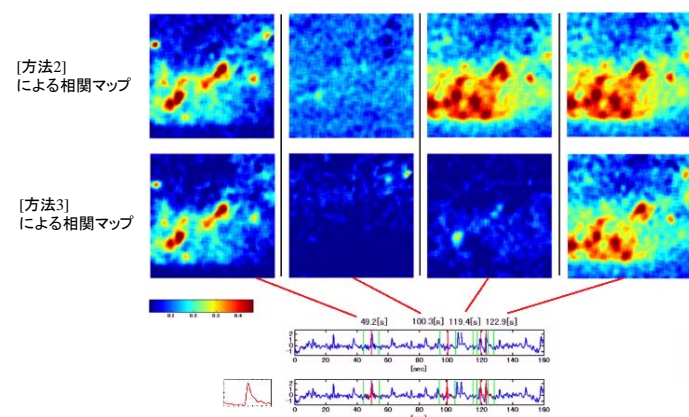
$R(t)$ XII出力信号の時系列

$M_{i,j}(t)$ ピクセル座標(i,j)におけるイメージングデータの時系列



[方法2] 時間軸にsliding windowを適用し時間依存相互相関を行い、呼吸性バースト毎に同期して賦活する細胞を検出し、バースト毎に関係するニューロン、抑制性ニューロン、アストロサイトの組み合わせが変化するかどうかを調べる。

[方法3] XII時系列における呼吸性バーストのピークをトリガーにして平均化した呼吸性バーストのテンプレートを時間軸上でスライドさせて時間依存相互相関係数を計算し呼吸性バースト毎に同期して賦活する細胞の他に異なる位相で賦活する細胞も検出する。

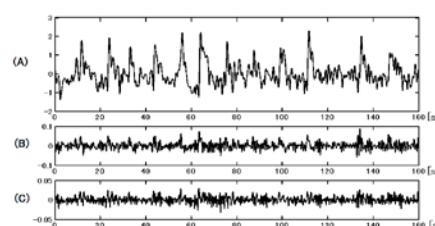


呼吸性ニューロンの時系列解析的モデリング

検出されたニューロンにおいて呼吸活動を予測する時系列モデルを構築し、抑制性ニューロンとアストロサイトからの寄与を考慮した外生変数型時系列モデルへと拡張させる。そして、因果関係にあるニューロン、抑制性ニューロン、アストロサイトのネットワーク構造を推定する。

基本的なARモデル
$$x(t) = \sum_{i=1}^p a_i x(t-i) + e(t)$$

指数型非線形ARモデル
$$x(t) = \sum_{i=1}^p (\varphi_i + \alpha_i \exp(-\gamma x(t-1)^2)) x(t-i) + e(t)$$



(A) 呼吸性ニューロンからの信号、
(B) (A)にARモデルを適用した残差、
(C) (A)に指数型ARモデルを適用した残差

残差の中に呼吸性バースト成分が残存しており、分散自己回帰モデル、カーネル型自己回帰モデルなどを考慮する必要がある。