

Neuron Firing と再生過程

広島大学工学部経営工学教室

尾崎俊治

1. 序論

Neuron Firing のしくみを electric potential の立場から考えてみよう。電位差は膜の両側の Na, K, および Cl イオンの濃度によって決定される。電気 impulse が入力線維に沿って到着するとき、電位差が変る。電位差がある threshold level をこえたとき、neuron は "fire" すると考えられる。すなわち、impulse は軸索に沿って discharge すると考えられる。さて、到着する impulse は 2 つのタイプがある。一つは neuron 内の電位を上げるものであり、他はそれを下げるものである。それらは、それぞれ excitatory stimulus および inhibitory stimulus とよばれる。neuron の electric potential を変える excitatory および inhibitory stimuli のしくみははっきりわかっていない。Ten Hoopen and Reuver は一連の論文で、これらの stimuli の確率モデルを

仮定し、neuron firing のしくみを研究した。以後、Coleman and Gastwirth, Srinivasan and Rajamannar, Osaki, Osaki and Vasudevan などによっていろいろなモデルが考えられている。ここでは、Ten Hoopen and Reuver の基本的なモデルをもっとも一般的な仮定のもとで解説し、さらに threshold level を考慮したより一般的なモデルを提案し、その解析結果を示す。

2. Ten Hoopen and Reuver のモデルとその変形

Ten Hoopen and Reuver はつぎのモデル I および III を提案した。

(i) モデル I

excitatory および inhibitory stimuli は独立な点過程で表わされるとする。1 つあるいはそれ以上の inhibitory events が生じたならば、つぎの excitatory event は取り除れる。た

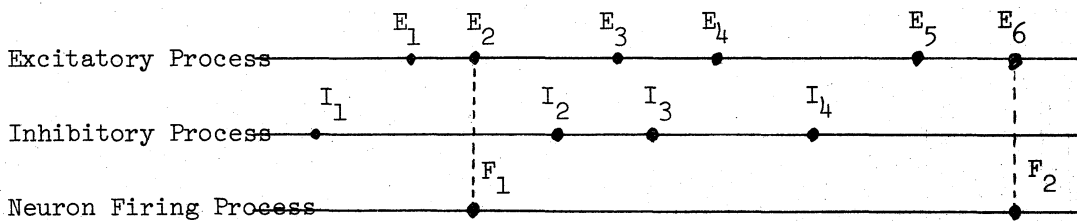


Fig. 1. A realization of the mechanism of neuron firing described by

two independent point processes.

とせば, Fig. 1 において, E_1 は取り除かれるが, E_2 で fire する。 E_3 および E_4 は取り除かれるが, E_5 で fire する。

ここでは, fire した瞬間からつぎの fire するまで時間に関心がある。たとえば, Fig. 1 では F_1 から F_2 までの時間である。ここでは, 2つの点過程はともに再生過程で記述されるとし, excitatory process は分布 $F(t)$ をもつ再生過程, inhibitory process は分布 $G(t)$ をもつ平衡再生過程とする。fire した瞬間を excitatory process の出発時刻とし, つぎに fire するまでの時間分布を $P(t)$ とすれば,

$$(1) \quad P(t) = \int_0^t [1 - \hat{G}(x)] dF(x) + \int_0^t \hat{G}(x) dF(x) * P(t)$$

となる。ここで, $\hat{G}(t) = \mu \int_0^t [1 - G(y)] dy$ および $1/\mu = \int_0^\infty t dG(t)$ とする。また, $*$ は Stieltjes convolution を表わす。したがって, $P(t)$ の Laplace-Stieltjes (LS) 変換は,

$$(2) \quad P^*(s) = \int_0^\infty e^{-st} dP(t) = \frac{\int_0^\infty e^{-sx} [1 - \hat{G}(x)] dF(x)}{1 - \int_0^\infty e^{-sx} \hat{G}(x) dF(x)}$$

となる。とくに, $G(t) = 1 - e^{-\mu t}$ とすれば, Ten Hoopen and Reuver の結果と一致する。

さらに, neuron firing process がポアソン過程で記述されるための必要十分条件を求めよう。

[定理] $G(t) = 1 - e^{-\lambda t}$ と仮定する。neuron firing process がパラメータ β のポアソン過程となるための必要十分条件は $F(t) = 1 - \exp [(\beta/\mu)(1 - e^{-\lambda t})]$ となることである。

(ii) モデル II

モデル I では、inhibitory event の抑制効果はつぎの excitatory event の生起時間に関係ないと仮定した。ところが、その効果は現実には有限と考えられる。そこで、inhibitory event が生起したのち、その効果がなくなるまでの時間分布を $H(t)$ とする。そのとき、

$$(3) P(t) = \int_0^t [1 - \hat{G}(x)] dF(x) + \int_0^t [\hat{G}(x) * H(x)] dF(x) \\ + \int_0^t \{ \hat{G}(x) * [1 - H(x)] \} dF(x) * P(t)$$

となる。したがって

$$(4) P^*(s) = \frac{\int_0^\infty e^{-sx} [1 - \hat{G}(x)] dF(x) + \int_0^\infty e^{-sx} [\hat{G}(x) * H(x)] dF(x)}{1 - \int_0^\infty e^{-sx} \{ \hat{G}(x) * [1 - H(x)] \} dF(x)}$$

となる。平均時間、高次のモーメントは直ちに求められる。

(iii) モデル III

モデル I および II においては 2 つの独立な再生過程を考えただが、ここでは、excitatory process は常に inhibitory process を trigger すると仮定する。そのとき

$$(5) \quad P(t) = \int_0^t [1-G(t)]dF(t) + \int_0^t G(t)dF(t) * P(t)$$

となる。ただし、 $G(t)$ は任意の分布である。

(iv) モデルⅣ

モデルⅢと同様であるが、inhibitory event の抑制効果が有限で、分布 $H(t)$ に従うとすれば、

$$(6) \quad P(t) = \int_0^t [1-G(t)]dF(t) + \int_0^t [G(t)*H(t)]dF(t) \\ + \int_0^t \{G(t)*[1-H(t)]\}dF(t) * P(t)$$

となる。(5) および (6) の場合も LS 変換、平均などは直ちに求められる。

3. Threshold Level を考慮したモデル

いままでのモデルにおいては、firing は excitatory event の前に inhibitory event がなければ、あるいは抑制効果がなくなつたとき、excitatory event 1つで fire すると仮定した。しかし、一般には、excitatory events によって生じた電位がある threshold level を越えるとき初めて fire すると考えられる。そこで、ここでは、threshold level を考慮したモデルを考へる。excitatory event は excitation 量を引き上げ、inhibitory event は excitation 量を 0 に引き下げるとす

る。また、excitation量は加法的とする (Fig. 2 参照)。

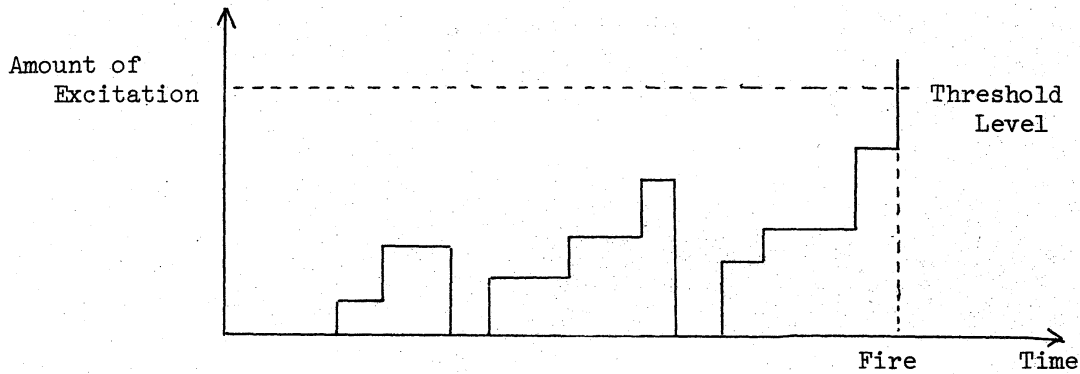


Fig. 2. A realization of the mechanism with threshold level.

(i-1) 番目から i 番目 ($i=1, 2, \dots$) の excitatory event までの時間を表わす random variable (r.v.) を X_i とし、各 excitatory event は inhibitory process を trigger するとする。i 番目の inhibitory event までの時間の r.v. を Y_i とす。また、i 番目の excitatory event によって生じた excitation 量を表わす r.v. を W_i とすれば、

$$\Pr(X_i \leq t) = F(t) \quad (i=1, 2, \dots)$$

$$\Pr(Y_i \leq t) = G(t) \quad (i=1, 2, \dots)$$

$$\Pr(W_i \leq x) = L(x) \quad (i=1, 2, \dots)$$

と定義する。さて、

$$(7) \quad \Pr(X_i < Y_i \text{ and } X_i \leq t) = \int_0^t G(u) dF(u),$$

$$(8) \quad \Pr(Y_i < X_i \text{ and } X_i \leq t) = \int_0^t G(u) dF(u).$$

となる。ここで、一般に $\overline{G}(u) \equiv 1 - G(u)$ とする。 j 回引き続
いて excitatory events が起こり、その excitation 量が
threshold level K 以下であり、 $(j+1)$ 回目に K を越える確率
は、

$$(9) \quad \Pr(W_0 + W_1 + \dots + W_j \leq K \text{ and } W_0 + W_1 + \dots + W_{j+1} > K) \\ = L^{(j)}(K) - L^{(j+1)}(K) \quad (j=0, 1, 2, \dots)$$

となる。ここで、 $L^{(j)}(K)$ は j 重 Stieltjes たたみこみを表わす。
さて、 j 回の excitatory events が引き続いて起こり、 j 回
目に threshold level K を越える同時確率は、

$$(10) \quad \Pr(X_1 + X_2 + \dots + X_j \leq t, W_0 + W_1 + \dots + W_{j-1} \leq t \text{ and } W_0 + \dots + W_j > K) \\ = [L^{(j)}(K) - L^{(j+1)}(K)] \Pr(X_1 + \dots + X_j \leq t)$$

となる。

$J_K(t|x)$ は時刻 $t = -0$ で excitation 量が x であったと
き、時刻 t で初めて threshold level K を越える時間分布と
する。出発時刻が excitatory event の直前 ($t = -0$) であるこ
とを注意する。そのとき、

$$(11) \quad J_K(t|x) = \Pr(W_0 > K) \\ + \sum_{j=1}^{\infty} \Pr(X_1 + X_2 + \dots + X_j \leq t, W_0 + \dots + W_{j-1} \leq K \text{ and } W_0 + \dots + W_j > K) \\ + \sum_{j=1}^{\infty} \Pr(X_1 + X_2 + \dots + X_j + X_{j+1}' < t \text{ and } W_0 + \dots + W_j \leq K) * J_K(t|0)$$

となる。ここで、 X_{j+1}' は $(j+1)$ 番目の excitatory event は

(j+1) 番目の inhibitory event の後に起こることを表わす

r. v. である。LS変換を

$$(12) \quad J_k^*(s|0) = \int_0^{\infty} e^{-st} dJ_k(t|0)$$

と定義すれば、

$$(13) \quad J_k^*(s|0) = \frac{\sum_{j=0}^{\infty} [L^{(j)}(k) - L^{(j+1)}(k)] [A(s)]^j}{1 - \sum_{j=0}^{\infty} L^{(j+1)}(k) [A(s)]^j B(s)}$$

となる。ただし、

$$(14) \quad A(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} G(t) dF(t).$$

$$(15) \quad B(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} G(t) dF(t).$$

とする。

上の議論で、出発時刻は excitation 量が 0 であるような excitatory event の直前を考えている。しかし、本当の出発時刻はその前の excitatory event (firing event) の直後であるから、それまでの時間分布は $F(t)$ である。よって、

$J_k(t)$ は 2 つの firing events の間の時間分布と仮定すれば、

$$(16) \quad J_k^*(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} dJ_k(t) = F^*(s) J_k^*(s|0) \\ = \frac{F^*(s) \sum_{j=0}^{\infty} [L^{(j)}(k) - L^{(j+1)}(k)] [A(s)]^j}{1 - \sum_{j=0}^{\infty} L^{(j+1)}(k) [A(s)]^j B(s)}$$

$$= \frac{F^*(s) \left\{ 1 - [1 - A(s)] \sum_{j=0}^{\infty} L^{(j+1)}(K) [A(s)]^j \right\}}{1 - \sum_{j=0}^{\infty} L^{(j+1)}(K) [A(s)]^j B(s)}$$

となる。ここで

$$(17) \quad F^*(s) = \int_0^{\infty} e^{-st} dF(t)$$

とする。

threshold level K を初めて越えるまでの平均時間は

$$(18) \quad \begin{aligned} \lambda_k &= - \lim_{s \rightarrow 0} \frac{dJ_k^*(s)}{ds} \\ &= \frac{1}{\lambda} + \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{\sum_{j=0}^{\infty} L^{(j+1)}(K) [A(0)]^j}{1 - B(0) \sum_{j=0}^{\infty} L^{(j+1)}(K) [A(0)]^j} \end{aligned}$$

となる。ここで、 $1/\lambda = \int_0^{\infty} t dF(t)$ とする。さらに、再生関数は

$$(19) \quad M_k(t) = J_k(t) + \int_0^t M_k(t-x) dJ_k(x)$$

あるいは、そのLS変換より求められる。また、再生定理より

$$(20) \quad \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{M_k(t)}{t} = \frac{1}{\lambda_k}$$

となる。

REFERENCES

- [1] R. Coleman and J. L. Gastwirth, "Some Models for Interaction of Renewal Processes Related to Neuron Firing," J. Appl. Prob., vol 6, 1969, pp. 38-58.
- [2] D. R. Cox, Renewal Theory, Methuen, London, 1962.
- [3] A. J. Lawrance, "Selective Interaction of a Poisson and Renewal Process: First Order Stationary Point Results," J. Appl. Prob., vol. 7, 1970, pp. 359-372.
- [4] T. Nakagawa and S. Osaki, "A Model for Interaction of Two Renewal Processes with Threshold Level," Information and Control, to appear.
- [5] S. Osaki, "Notes on Renewal Processes and Neuronal Spike Trains," Math. Biosci., vol. 12, 1971, pp. 33-39.
- [6] _____ and R. Vasudevan, "On a Model of Neuronal Spike Trains," Ibid., vol. 14, 1972, pp. 337-341.
- [7] S. K. Srinivasan and R. Rajamannar, "Selective Interaction Between Two Independent Stationary Recurrent Point Processes," J. Appl. Prob., vol. 7, 1970, pp. 476-482.
- [8] _____ and _____, "Counter Models and Dependent Renewal Point Processes Related to Neuron Firing," Math. Biosci., vol. 7, 1970, pp. 27-39.
- [9] M. Ten Hoopen and H. A. Reuver, "Selctive Interaction Between Two Independent Recurrent Processes," J. Appl. Prob., vol. 2, 1965, pp. 286-292.
- [10] _____ and _____, "Interaction Between Two Dependent Recurrent Time Series," Information and Control, vol. 10, 1967, pp. 149-158.
- [11] _____ and _____, "Recurrent Point Processes with Dependent Interference with Reference to Neuronal Spike Trains," Math. Biosci., vol. 2, 1968, pp. 1-10.

西尾： 最後のモデルについてですが，InhibitoryがExcitatoryによって，トリがさかると，それが時刻 i に起るとして， x_i が起ってから，2回続けて y_i が起るということは正しいのですか。

尾崎： この場合どちらでも結果は同じです。

西尾： その場合，添字の i を， x の方の i と同じように議論してよいのですか。回数の問題です。

尾崎： 回数の問題からいえばおかし。しかし数学的には，この場合も2回起る場合も同じです。

西尾： 書き方を変えればよいのではね。

尾崎： そうです。Inhibitory processは，Excitatory Eventが起ったことにより trigger さかるとして起るわけですから，2回続けてInhibitoryが起るという場合は，このモデルのようなdependencyを考えている場合には起り得ない。

西尾： Triggerというのは， G の出発点を決めるということだけに考えればよいわけですね。さて，このモデルで，Inhibitoryが1つ起りますね。そして，次のExcitatoryまでの間にまた続いてInhibitoryが起きますね。

尾崎： そういう意味では同じ番号を使うのはおかし。

西尾： その場合も考慮はさかっているのか。

尾崎： 確率的な意味でいえば，そういう場合も含まれている。

西尾： このモデルだと、Inhibitory が起つてから次の Excitatory までの間は Inhibitory がなるとあると、次に必ず Excitatory が来る。

尾崎： Inhibitory を1つだけしか仮定して"な"いようにおけば山ども2つ仮定しても全く同じです。

西尾： 何か両者の間には dependency ができてきませんか。Excitatory が Inhibitory に制御されるというふうなことは。

尾崎： ありません。

磯本： 今の質問は、Excitatory にトリがさける Inhibitory の他には、Spontaneous な Inhibitory Impulse が発生するということですか。

尾崎： そういう意味であるというよりは……。

磯本： 2つできてくるというこの意味がよく分らない。

尾崎： どちらからトリがするということの意味は出発点をそろえるということですか。ここでGという事象がおこる。そしてまたここで、事象がおこる。

磯本： Excitatory が1度起らなければGは起らないということなのですか。それともGが1度起つて、その後Eがなくなるとも勝手にInhibitory が起つてもいいのですか。

尾崎： え、起つてもいいです。どちらから出発点をそろえる……。

磯本: かなり数学的なものなのですか。

尾崎: そういふとおかしいであってよ。...

磯本: 何か具体的な現象に対応するのですか。それについてよく分らない。...

尾崎: トリがあるという意味に対して何かコメントがなければいけません。...

西尾: モデルの説明でちょっとおかしいと思ったのですが、モデルは、トリがしたら、そこで Inhibitory が起るといふのだから、その効果が無限大時間続くとするといふ仮定から、次の E は必ず Inhibit されるというにはならないのですか。

Inhibitory process を start させるという = 時間の出発点を決めたという = ことで、そこでは Inhibitory はおこらない。

尾崎: そうです。そうであれば次の E が必ず Inhibit されることになります。

南雲: 今そのようなモデルを考えたことは、不応^性を考慮されたというところではないですか。

尾崎: そうです。文献をみてみると、不応期のことにほとんどふれていない。それでそれをどのように扱うのかを思いました。

南雲: Excitatory があると fire するだろうし, そのときに Inhibitory もかかるだろうという事でモデルがたてられてるが, それは少しおかしい。fire したらすぐその後 Inhibition がかかるというのならよい。fire によって支配されるのは, 入力側ではなくて出力側によって支配されるのです。E が入るとポテンシャルが少し上る。I がとを下し下る。そして fire したら最初の値まで下ってしまうという様なモデルがよい。

尾崎: fire したら下までおとるといふことは考慮してします。

南雲: しかし Inhibitory でもゼロに戻ってしまう。

尾崎: ええ。

南雲: 少し戻るとして, つまり E と I によって少しづつ上下して, 結局上まで達したら fire してゼロにおちるといふモデルがよい。

佐藤: 今のモデルについては Johannesma という人が研究している。彼の場合, ポテンシャルがゼロに向って指数的に減衰することもあることを考慮している。

尾崎: 減衰のことについてはも考えたけれども, 数学的にあつかえるのは入力がポアソン過程で, 入力間には interaction が無い場合だけです。

佐藤: fire から fire までの間の時間分布, つまり first passage time の分布は入力の分布が決まれば, この式で一義的に計算できるのか。

? : データとの比較はしてありますか。

尾崎 : していません。Ten Huopen 達は、一部していらっしゃるように記憶してあります。その論文ですが、出力の分布にモードがあるというよりは ~~定常状態に適合している。~~ ^{2つ}モードがあるというよりは $P(t)$ の定常状態

西尾 : モードが2つあるというよりは、周波数変調があるというのでしょうか。

尾崎 : 分かりません。

磯本 : 不応性は $F(t)$ の形を考えることによつて考慮することができるとは思いますが、これがコメントしようと思ったことの1つであつて、他の1つは、fluctuation のことです。つまり、細胞にはシナプスが沢山あつて、それからの入力を受けてイオン量とみえることができる。E と I が入ることによつてポテンシャルが少しづつ上下する。そして、それが閾値に達しなくても、確率的に言えば depolarization が起りうる。そういう結果が実験的に得られていきます。時間的なことばかりでなく、E と I の、独立な生起が、ポテンシャルの値に+と-に少しずつ影響し、累積していったときの spontaneous な fluctuation がどんな形をとりかということも計算できれば、実験データとの比較も可能になるだろう。

尾崎 : そうですか。