

時空間データ解析による生体メカニズムの解明

Elucidation of biological mechanism by spatiotemporal data analysis

モデリング研究系 三分一 史和 (Fumikazu Miwakeichi)

1. 時空間解析によるニューロン間の因果的結合性とネットワーク構造の推定

このプロジェクトでは、兵庫医科大学、ドイツのゲッティンゲン大学との共同研究として呼吸リズムを形成するニューロンネットワーク機構の解明を目指している。具体的には、マウスの脳幹のスライス標本に蛍光色素を添加し、ニューロンの活動による細胞内カルシウム濃度の変化をイメージングデータ（動画）で記録するカルシウムイメージング法を用いて研究を行っている。自発的な呼吸を引き起こすニューロンの活性化タイミングを特定するために、標本表面に留置された電極により数十～数百個の細胞の局所場電位データも同時計測しており、呼吸性のバースト波形が出現したときの画像を解析すれば、呼吸に関するニューロンの検出と活性化タイミングを調べることができる（図1）。

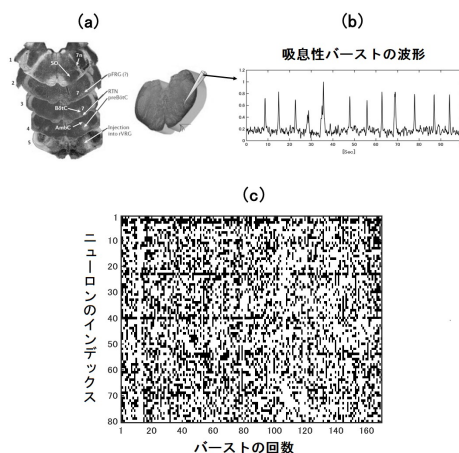


図 1. (a) ラットの脳幹のスライスの模式図
(b) 計測される吸息性バーストの波形 (局所場電位)
(c) ニューロンの活性化タイミングを記録したラスタプロット

これまでの研究において、動画のブレ補正法、ノイズ低減のための時空間フィルタリング法、などの事前処理法を開発した。そして、事前処理を行ったイメージングデータに遅延時間を考慮した相互相関解析を適用することにより、呼吸に関連する興奮性ニューロン、グリシン抑制性ニューロン、GABA 抑制性ニューロンの 3 種類のニューロンを特定することが可能となり、呼吸性ニューロン間の活性化順序は呼吸サイクルごとに変化するが、同じニューロンタイプで

は活性化順序に一定の規則性が存在するという重要な発見をした。

さらに進んで、呼吸リズムを生成するニューロンネットワーク構造の推定と同調メカニズムの解明を目指すには時空間解析の方法による因果的結合性の推定を行う必要がある。しかし、相互相関解析では、呼吸と関係するニューロンのと活性化タイミングの検出は可能であるが、ニューロン同士の因果的結合性を推定することができない。そこで、ニューロンの自励活動のみを考慮した自己回帰モデルと他のニューロンからの入力 を考慮した外生変数型自己回帰モデルをカルシウムイメージングデータに適用し、これら2つのモデルの赤池情報量規準量の差を調べることで、特定の興奮性ニューロンY(図2☆印)と因果的結合性を持つニューロンの推定を試みた。例えば、図2(b)と(c)の両方に検出されているニューロンAとCはニューロンYと双方向に結合しているが、ニューロンBは図2(c)では検出されていないので、ニューロンYからの因果性はあるが、ニューロンYへ因果性はないという非対称的な結合性であるということが分かった。現在は、薬剤の添加や物理的な方法で脳領域やニューロン間の結合を離断させる阻害実験の前と後のデータ時系列モデルを適用し、パラメータを定量比較することにより、ニューロンネットワークの実在性の検証を行っている。

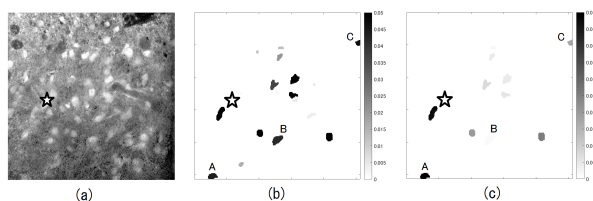


図 2. (a) 活動性ニューロンの空間分布
(b) ☆印の位置にある興奮性ニューロン(Y)が”影響を及ぼしているニューロン
(c) ☆印の位置にある興奮性ニューロン(Y)に”影響を及ぼしているニューロン

2. 時系列データにおける変化点の検出

人や動物の健康状態の把握や異常状態の検出のために生体システムのモニタリングが必要な場合が数多くある。複数のセンサで生体信号をリアルタイム計測し、信号間の相互相関解析あるいは回帰分析などでデータを逐次処理し、パラメータの変化から異常値を検出するというアプローチが一般的であるが、異常状態にあるときはデータの定常性が崩れていたり、非線形性が生じていたりして、一般的な処理方法の適用条件を満たさなくなり、解析そのものが困難になる。本研究では正常状態にある生体信号を用いて時系列モデルを同定し、その同定したモデルでデータを逐次フィルタリングを行うイノベーションアプローチに基づいた異常値検出方法の開発を行っている。具体的には、牛の体温データを用いた出産時刻の予測法の開発を目指している。体温はサーカディアンリズムに従った変動をしているが、出産直前に体温が低下することが知られており、この現象を利用して出産時刻の予測を行うことは原理的には可能である。しかし、体温データには気温や給餌タイミングなどの外部要因の影響も重畳しており、これらの影響を考慮する必要がある。これまでに、季節調整法に外生変数型自己回帰モデルを組み込んだ時系列モデルを用いたモニタリングシステムを構築し、実データを用いた検証を行っている。