

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22115013

研究課題名（和文）回路活動データの解析法と局所神経回路のモデリング

研究課題名（英文）Neural data analysis and local neural circuit modeling

研究代表者

深井 朋樹（Fukai, Tomoki）

独立行政法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー

研究者番号：40218871

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 47,800,000円

研究成果の概要（和文）：測定技術の進歩により、脳研究は詳細な回路メカニズムを解明する段階に入りました。そこで多電極記録や光計測によって得られるデータから、多数の神経細胞の活動を半自動的に分離するための新しい数学的手法を提案しました。また大脳皮質回路の非ランダム構造が自発発火生成や、記憶と意思決定の情報表現において果たす役割を、神経回路モデルを構築して明らかにしました。また脳がそのような構造を獲得するシナプス可塑性機構を理論的に同定し、それを用いた聴覚野神経回路モデルが、雑音の存在下で複数の音声信号を分離して認識できることを示しました。これはカクテルパーティ効果と呼ばれています。

研究成果の概要（英文）：Recent advances in recording techniques enable us to simultaneously record the activities of a large-scale neural population, which in turn enables us to study in detail the circuit-level mechanisms of various brain functions. In this project, we proposed novel mathematical methods to semi-automatically extract the activities of massively many neurons from the data obtained by multi-electrode recordings or calcium imaging. We showed that the non-random structure of local cortical circuits plays active roles in the generation of spontaneous activity and task-related activities in working memory and decision making. Furthermore, we proposed a mathematical model of synaptic plasticity to generate this nonrandom circuit structure in spiking neuron networks, and demonstrated that the proposed learning rule enables a model cortical circuit to separately perceive auditory signals from multiple sources in a noisy environment, thus giving an effective solution to the “Cocktail Party Effect”.

研究分野：計算論的神経科学、神経情報学

キーワード：変分ベイズ法 積分発火モデル 対数正規型神経回路 STDP 興奮抑制バランス ブラインド信号源分離 スパイク相関

### 1. 研究開始当初の背景

大脳皮質各層の神経集団の活動を行動中の動物で調べることが可能になり、メゾスコピックなレベルでの、機能モジュールの作動原理の解明に期待が寄せられ始めてきた。一方、生物の神経回路を忠実に模倣してシミュレーションするだけでは計算原理の解明には到達できないことが次第にはっきりしてきたため、新しい概念の展開が求められていた。また神経集団の活動データから情報を抽出する手法の欠落も、問題として認識されはじめてきた。

### 2. 研究の目的

大脳皮質の局所神経回路の間には、視覚、聴覚、運動など処理する情報の違いにあまり依存しない共通の構造が見られ、脳の神経回路による計算に共通原理が働いている可能性を期待させる。これらは大脳新皮質においては層構造とそれぞれの層における回路の類似性であり、大脳新皮質と海馬との比較においては、構成要素の神経細胞の種類であったり、シナプス可塑性の規則に見られる類似性であったりする。本研究では、このような構造の共通性が見出される大脳皮質の回路単位をメゾ回路と見做し、大脳皮質メゾ回路の動力学と情報表現の関係を明らかにすることで、機能発現のメカニズムを計算論的に探求する。それによりメゾ回路の計算原理の解明に迫ることを目的とする。

### 3. 研究の方法

神経回路の情報処理原理を解明するためには、まず大規模神経集団の活動から情報を読み解くことが必要である。この目的のため、多電極記録やカルシウム蛍光法などを用いて得られる膨大なデータからニューロン集団の活動を検出する手法を確立する。さらに活動パターンの統計的特徴を検出するための新しい数学的手法を開発する。また大脳皮

質神経回路の配線構造の非ランダムな統計的性質を考慮した大脳皮質局所回路のモデルを構築して、回路構造と神経ダイナミクスの関係性や、情報の流れを解析する。回路モデルを構築して、非ランダムな回路構造が記憶や意思決定において果たす機能的役割を検討する。さらに配線構造の統計的性質を生み出すシナプス可塑性規則を理論的に導出し、メゾ回路の基本構造や、それによって実現される基本的計算を明らかにする。領域の推進に参加する実験グループと、データの解析や神経回路のモデル化などで連携しながら、これらの研究を進めていく。

### 4. 研究成果

#### (1) データ解析法

多電極記録実験においては、局所電場に混合している複数の神経細胞のスパイク列を分離する必要がある。この分離を、効率を犠牲にせず精度よく行うことは、実験の成否を左右する重要なステップである。検出されたスパイク列の特徴空間を、多峰性分布をもつ次元を検出して主成分分析を行うことで、非常に高い精度を保って分離が可能になることを示した (Takekawa et al., 2012)。さらに

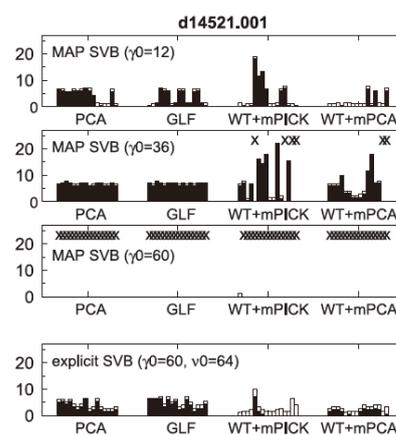


図1：提案手法 (explicit SVB) と他の手法の比較。縦軸は誤差率 (%)。

スパイク検出に変分ベイズ法 (explicit SVB) を導入してスパイクが属すべき神経細胞を推定することで精度を向上させ、線形プロ

ブによる記録にも対応した(業績②: 図1)。これらの手法はネット上で公開され、世界各地の研究室で利用されている。提案手法を大脳基底核の多電極記録データに適用して、直接路と間接路による運動情報表現が、従来考えられていたものとは大きく異なっていることを明らかにした(業績⑦)。

カルシウム蛍光測定から、半自動的に複数細胞の場所と時間活動を同時推定する方法を確立し、人工データや海馬から記録されたデータに適用して、高精度な動作を確認した。現在、成果を論文にまとめている。

運動野の多電極記録データを解析し、大多数の運動野細胞が局所膜電位のシータ波およびガンマ波振動に位相同期すること、さらに2/3層と5層ではシータ波への同期の仕方が異なることを見出した。とくに運動実行時に低ガンマ波 (<50Hz) が5層に顕著に見られることは、知られていなかった(業績⑥)。また運動野細胞発火のベキ統計から、多くの細胞で情報量(エントロピー)とエネルギー消費がバランスするように発火が起きることを見出し、拘束条件付きエントロピー最大化原理を提案した(業績⑩)。

### (2) 回路モデル

記憶の形成は、海馬への多様な入力に関連付けられたり分離されたりすることで起こると考えられる。この情報処理を論理演算と見做して、スライス標本を用いた実験(池谷班員)と回路モデルのシミュレーション(深井班員)によって演算の性質と生成メカニズムを調べた。池谷らは歯状回に二つの刺激をさまざまな時間差で繰り返し入力し、演算の変化を定量的に調べ、我々は歯状回、CA3、CA1を含み、4つのシナプス可塑性を取り入れた回路モデルを構築した。その結果、CA3 反響回路の興奮性シナプスの可塑性が、実験結果を再現するためには不可欠であることを見出した(業績⑫: 図2、type II)。

大脳皮質の神経回路は、疎らで非常に強い

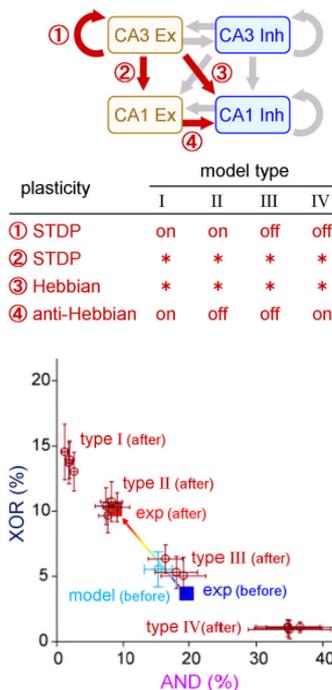


図2: モデルの予言と実験の整合性。

シナプスと、非常に多数の弱いシナプスが対数正規分布することで形成されていることが、視覚野、体制感覚野、海馬などにおける実験によって明らかになった。このような構造をもつ神経回路モデルを構築して、大脳皮質の低頻度で不規則な自発発火活動が生成されることを示した。とくに不規則な発火活動は実際には疎で強いシナプスが生成するスパイク時系列の集合であることを初めて明らかにした。このような回路機構は脳の確率計算の基盤である可能性がある(図3: 業績⑨)。

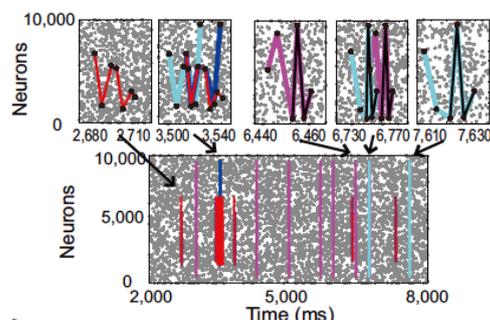


図3: 対数正規回路モデルの自発発火。

さらに対数正規モデルを海馬の連想記憶モデルに拡張し(業績⑧)、また実験が示唆

する非ランダム構造を神経配線に取り入れた局所回路モデルを構築した（業績③）。さらにシナプス結合の強度分布が対数正規分布になるようなスパイク時間依存の可塑性規則（log-STDP）のモデルを提案し（業績④、⑩）、入力スパイク列の相関に基づく主成分分析が、簡単な回路で効率的に実行できることを示した（Gilson et al., 2012）。

Log-STDP は興奮性シナプスに働く STDP であるが、大脳皮質には抑制性回路のシナプス可塑性も存在する。しかしこの可塑性の詳細は未だよくわかっていない。そこで抑制シナプスに anti-Hebb 型 STDP を仮定し、興奮性シナプスに log-STDP を導入すると、神経細胞上で、最も強いスパイク相関を選択的に伝達するシナプス入力経路が活動依存に強化されることを示した（Kleberg et al., 2014）。

脳が受け取る感覚入力は、一般に複数の信号源の入力が混ざりあったものである。同一信号源からの入力は弱い相関をもつ神経発火を惹起すると仮定して、脳が各信号源からの入力の分離を、log-STDP によって達成する仕組みを理論的に与えた。この理論に基づく簡単な聴覚系回路モデルを構築して、よく知られた「カクテルパーティ効果」を、スパイクレベルの計算によって解いてみせた（業績①：図4）。

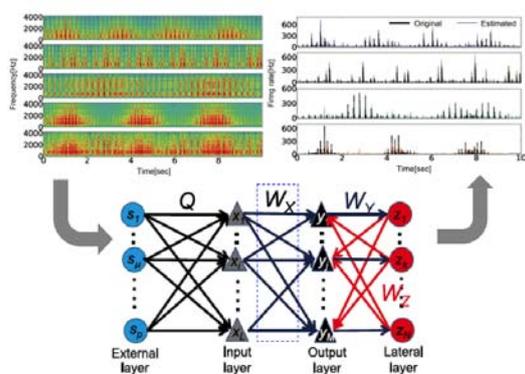


図4：Log-STDP と層状回路による信号分離。4つの入力信号が混合した入力（左上、下段）から、元の信号を分離する（右上）。

Diesmann らが Nest シミュレータを用いて開発した6層大脳皮質局所回路モデルを基に、彼らと連携して視覚野の局所回路モデルを構築した。それを用いて層依存の視覚注意の処理プロセスを予言した（Wagatsuma et al., 2011）。このモデルをさらに拡張して、空間注意と特徴注意では、視覚野の神経細胞が異なる変調を受けることを示した。注意信号は前者では加算的に、後者では乗算的に働く。モデルの5層神経活動が示す予言は、実験結果とよく一致した（業績⑤：図5）。

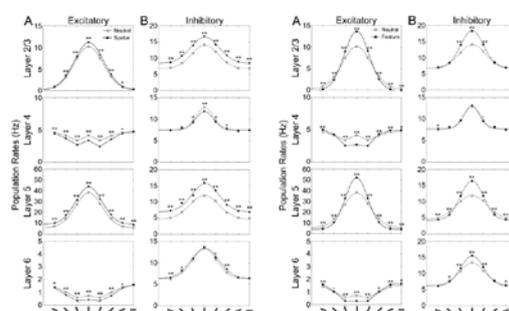


図5：モデルの2/3層と5層の空間注意（左）および特徴注意（右）による活動の変調。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計28件）

- ① Hiratani, N. & Fukai, T. (2015) Mixed signal learning by spike correlation propagation in feedback inhibitory circuits. *PLoS Comput. Biol.* 査読有 **11**, e1004227, 1-36. doi:10.1371/journal.pcbi.1004227.
- ② Takekawa, T., Ota, K., Murayama, M. & Fukai, T. (2014) Spike detection from noisy neural data in linear-probe recordings. *Eur. J Neurosci.* 査読有 **39**, 1943–1950. doi:10.1111/ejn.12614.
- ③ Klinshov, V.V., Teramae, J., Nekorkin, V.I. & Fukai, T. (2014) Dense neuron clustering explains connectivity statistics in cortical microcircuits. *PLoS One* 査読有 **9**, e94292, 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0094292.

- ④ Teramae, J. & Fukai, T. (2014) Computational implications of lognormally distributed synaptic weights. *Proceedings of the IEEE* 査読有 **102**, 500-512. doi: 10.1109/JPROC.2014.2306254.
- ⑤ Wagatsuma, N., Potjans, T.C., Diesmann, M., Sakai, K. & Fukai, T. (2013) Spatial and feature-based attention in a layered cortical microcircuit model. *PLoS One* 査読有 **8**, e80788, 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0080788.
- ⑥ Igarashi, J., Isomura, Y., Arai, K., Harukuni, R. & Fukai, T. (2013) A  $\theta$ - $\gamma$  oscillation code for neuronal coordination during motor behavior. *J Neurosci.* 査読有 **33**, 18515-530. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2126-13.2013.
- ⑦ Isomura, Y., Takekawa, T., Harukuni, R., Handa, T., Aizawa, H., Takada, M. & Fukai, T. (2013) Reward-modulated motor information in identified striatum neurons. *J Neurosci.* 査読有 **33**, 10209-220. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0381-13.2013.
- ⑧ Hiratani, N., Teramae, J. & Fukai, T. (2013) Associative memory model with long-tail-distributed Hebbian synaptic connections. *Front. Comput. Neurosci.* 査読有 **6**, 1-15. doi:10.3389/fncom.2012.00102.
- ⑨ Teramae, J., Tsubo, Y. & Fukai, T. (2012) Optimal spike-based communication in excitable networks with strong-sparse and weak-dense links. *Sci. Rep.* 査読有 **2**, 1-6. doi:10.1038/srep00485.
- ⑩ Tsubo, Y., Isomura, Y. & Fukai, T. (2012) Power-law inter-spike interval distributions infer a conditional maximization of entropy in cortical neurons. *PLoS Comput. Biol.* 査読有 **8**, e1002461, 1-11. doi:10.1371/journal.pcbi.1002461.
- ⑪ Gilson, M. & Fukai, T. (2011) Stability versus neuronal specialization for STDP: long-tail weight distributions solve the dilemma. *PLoS One* 査読有 **6**, e25339. doi: 10.1371/journal.pone.0025339.
- ⑫ Kimura, R., Kang, S., Takahashi, N., Usami, A., Matsuki, N., Fukai, T. & Ikegaya, Y. (2011) Hippocampal polysynaptic computation. *J. Neurosci.* 査読有 **31**, 13168 -179. doi:10.1523/JNEUROSCI.1920-11.2011
- [学会発表] (計 9 3 件)
- ① Fukai, T. Structural plasticity for learning priors in probabilistic neural networks. BrainScaleS 4<sup>th</sup> Frontiers in Neuromorphic Computing Conference, 2014.10.02, Heidelberg, Germany.
- ② Fukai, T. Network mechanisms of pattern separation and completion in hippocampus. Neuroscience 2014 in the Symposium titled Frontiers in Neuronal Circuits for Memory Association and Separation, 2014.9.13, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).
- ③ Fukai, T. Sequence, irregular firing, and oscillations in cortical circuits. KITP Program: Neurophysics of Space, Time and Learning, 2014.03.04, Santa Barbara, U.S.A.
- ④ Fukai, T. Active noise genesis and memory processes in recurrent neural networks. IAS Program on Statistical Physics and Computational Neuroscience, 2013.07.19, Hong Kong, China.
- ⑤ Fukai, T. Neural representations of behavior in different layers of motor cortex. Workshop ‘Why so many layers and cell types?’ at the Computational and Systems Neuroscience (Cosyne) 2013, 2013.03.04, Snowbird, U.S.A.
- ⑥ Fukai, T. Implications of highly non-random features of local cortical circuits in memory. The 4<sup>th</sup> Annual Meeting of Korean Society for Computational Neuroscience, 2012.08.20, Seoul, South Korea
- ⑦ Fukai, T. Critical states in cortical networks with lognormal synaptic connectivity. Criticality in Neural Systems, 2012.05.01, Bethesda, U.S.A.
- ⑧ Fukai, T. Information coding in motor cortical circuits. Cape Town School of Advanced Theoretical and Computational Neurosciences, 2011.12.13, Cape Town, South Africa

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

深井 朋樹 (FUKAI, Tomoki)

理化学研究所・脳科学総合研究センター・  
チームリーダー

研究者番号：40218871

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

竹川 高志 (TAKEKAWA, Takashi)

工学院大学・情報学部・助教

研究者番号：50415220

姜 時友 (KANG, Siu)

山形大学・理工学研究科・助教

研究者番号：40415138

寺前 順之介 (TERAMAE, Junnosuke)

大阪大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：50384722