

平成 22 年 4 月 12 日現在

研究種目：若手研究(B)
研究期間：2008～2009
課題番号：20700280
研究課題名（和文）
階層化された皮質局所回路における情報処理機構の解明
研究課題名（英文）
Information processing in hierarchical cortical local circuit
研究代表者
坪 泰宏 (Tsubo Yasuhiro)
独立行政法人理化学研究所・脳回路機能理論研究チーム・研究員
研究者番号：40384721

研究成果の概要（和文）：

大脳皮質の機能を果たす基になっている局所的な構造（局所回路）の動作原理を調べることにより新しい情報処理原理の構築を目指した。特に神経細胞の動的特性に基づいた分類、及び階層的局所回路の動態のデータ解析を行った。神経細胞はいままで静的な性質を元に特徴づけられてきたが、本研究課題では動的な性質に着目することによって新しい情報処理の可能性を探り、条件付エントロピー最小化原理という新しい原理を提案した。

研究成果の概要（英文）：

The goal of this project is development of new information processing principles based on the operation system in neocortical local structure (local circuit). We investigated the dynamical membrane properties of cortical neurons and analyzed hierarchical local circuit dynamics. We explored the potential of new information processing by focusing on the dynamical membrane properties, and proposed a novel information principle named "minimum conditional entropy principle".

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学 ・ 生体生命情報学

キーワード：大脳皮質，局所回路，階層性，スパイク時系列，動的膜特性，位相応答，神経細胞モデル，ダイナミッククランプ

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質では表面に沿って入力処理を行う感覚野，出力処理を行う運動野，そして高次領野というように，場所ごとに特化した機能的役割を担っていると考えられている．その一方でその機能を果たす基になっている局所的な構造（局所回路）は中心方向に向かって構成されているが，この構成が6層の層構造になっていること，構成する神経細胞の種類が類似していること，局所回路外からの入力は主に浅い層に入ること，また大脳皮質外への出力は主に深い層から出ていくこと，などの一定の共通性をもつことが知られている．

これらのことは，大脳皮質の局所回路が汎用性の高い認知情報処理の機能単位として，構造の普遍性と機能の多様性の両方をもつことを示唆している．局所回路の動作原理を解明することが新しい情報処理のハードウェアとソフトウェアを生み出すヒントになる可能性が期待される．

局所回路は，別の局所回路から送られてきた電気信号に対して何らかの処理を施し，その結果を電気信号として次の局所回路に伝える．局所回路内では，神経細胞が互いに強い相互作用をし，その結果として複雑な挙動を示しているが，これまでその作動原理に関してはほとんどわかっていない．

2. 研究の目的

本研究の最終目的は普遍的な局所回路の機能を理解することを通して，新しい情報処理のハードウェアとソフトウェアを生み出すことである．局所回路の機能を理解する有効な戦略の一つは，「局所回路の挙動を予測しうる理論を構築する」ことである．局所回路では，神経細胞がお互いに強い相互作用をし，その結果として複雑な挙動を示している．この挙動を理解するためには，多くの神経細胞の内部電位変化を同時にそれぞれ高い時間分解能で記録することが理想であるが，現在ではこれは非常に困難である．そこで本研究課題では，局所回路の相互作用を素子の特性と結合様式に分割し理論的解析を援用して調べた．

3. 研究の方法

(1) スパイク時刻を予測する神経細胞の高性能モデルの構築

神経回路はスパイクと呼ばれるパルス状

の電気信号を生成する素子である神経細胞によって構成されている．スパイクは周囲の神経細胞からの信号を受けて生成されるが，その生成機構は神経細胞によって多様である．一つの神経細胞に同じ波形の変動電流を繰り返し入力する実験を行うと非常に類似したスパイクパターンが繰り返し得られるが，実験データから複雑なモデルのパラメータを決定することが困難であるため，神経細胞のスパイク生成機構を予測することが難しく，多様性については十分に理解されてこなかった．そこで我々は Multi-timescale Adaptive Threshold モデル (MAT モデル) というシンプルなモデルを提案し，実験データからモデルパラメータを推定する方法を構築した．実際に電気生理実験をこの方法に基づいて実際に神経細胞からまた推定されたパラメータから神経細胞の多様性について調べた．

(2) 大脳皮質神経細胞の不規則スパイク時系列から示唆される共通原理

活動中の大脳皮質の神経細胞から記録されるスパイク時系列は一般に不規則である．磯村によって記録されたラット運動野の神経細胞が生成する不規則なスパイク時系列 (Isonura et al., Nature Neurosci 2009) の間隔分布を調べることにより，スパイク生成機構の従う情報処理原理について考察した．実験データはラットがレバーを前肢で動かし，条件によって報酬が得られるという自発前肢運動課題を行い，傍細胞記録法を用いて得られたものである．結果として，記録した錐体細胞，介在細胞のうち3/4以上の神経細胞においてスパイク間隔分布が長時間部分でべき的な減衰を示すことがわかった．続いて，このインビボのスパイク間隔分布が一般化第2種ベータ分布でよくあてはめられることを示した．さらに，このスパイク間隔が一般化第2種ベータ分布に従うことを2つのガンマ分布の混合（2重ガンマモデル）により説明した．そして，この2重ガンマモデルが自然に導出される原理として条件付エントロピー最小化原理を提案した．

4. 研究成果

(1) スパイク時刻を予測する神経細胞の高性能モデルの構築

構築したモデルは以下の通りである．

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -V + RI(t) \quad (1)$$

$$\theta(t) = \omega + \sum_{t_j \in \text{スパイク時刻}} \left(\alpha e^{-(t-t_j)/\tau_\alpha} + \beta e^{-(t-t_j)/\tau_\beta} \right) \quad (2)$$

ここでVは膜電位, Iは入力電流, Rは抵抗, θ は膜閾値で, 膜電位が膜閾値を超えた時刻でスパイクが生成される. τ はそれぞれ変数の時定数であり, α, β, ω が細胞の多様性を特徴付けるパラメータである. 図1はモデルを説明する図である.

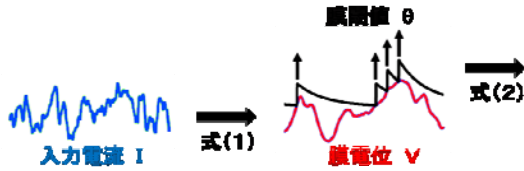


図1 MATモデル

このモデルでは膜電位は入力電流を減衰させながら積分するプロセスですべての神経細胞で共通である. 神経細胞の多様性はスパイクの生成を決定する膜閾値のダイナミクスである. 膜閾値はスパイクが出た直後には高くなり連続してスパイクが出ることを抑制している. この割合の違いによって神経細胞の多様性が表現される.

図2は34個の神経細胞に対する予測精度 Γ によるMATモデルと他のモデルとの比較である.

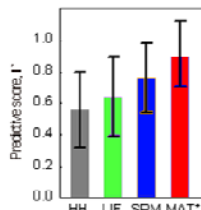


図2 モデルの比較

従来の詳細なモデル (Hodgkin-Huxley ; HH) や簡単なモデル (積分発火モデル ; LIF) や近年他の研究グループによって提案されたモデル (Spike Response Model ; SRM) に比べてMATモデルはスパイク時刻の予測精度 Γ が高いことがわかる.

このように高精度でスパイク時刻を予測できるMATモデルを用いて34個の神経細胞の多様性をパラメータ空間で表現した.

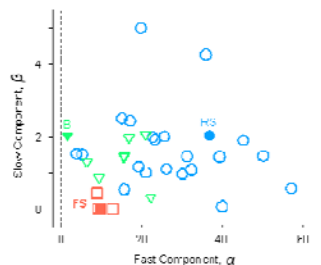


図3 MATモデルのパラメータ分布

図3はMATモデルのパラメータ (α, β) の分布を調べたものである. RS, FS, IBは従来の静的電気生理学パラメータによる細胞の分類である. MATモデルのパラメータ

ータは静的分類ごとに傾向がみられた. IB, FSはRSよりも小さい α をとる傾向があり, FSはRSよりも小さい β をとる傾向があった. このように, 動的入力に基づくモデル化による神経細胞の特徴づけでは, 傾向として静的分類のグループは保持されるが, そのパラメータはかなり多様であることがわかった. スパイク生成機構は神経細胞によって大きく異なるが, その多様なスパイク生成機構は, MATモデルの3つのパラメータの多様性で表現できることがわかった.

この研究成果は, 生物の神経回路を忠実にシミュレーションする上で非常に重要な技術となる. これまではスパイク生成機構の生物物理的な基盤 (イオンチャンネルなど) を調べる研究が主体であり, 予測精度の観点から定量的に精密なモデルを構築するという研究はほとんど行われてこなかった. そのため, シミュレーションにおいては一律な神経細胞から構成される神経回路の性質が主に調べられてきた. しかし, 生物の神経回路を忠実にシミュレーションするためには個々の神経細胞も精密にモデル化すべきである. MATモデルは3つのパラメータ (α, β, ω) を変えることによって, 多様な神経細胞からなる神経回路のシミュレーションを可能にするだろう.

(2)皮質神経細胞の不規則スパイク時系列から示唆される共通原理

磯村によって記録された87個の神経細胞のうち, スパイク数が2000発以上だった64個の神経細胞を解析対象とした. 神経細胞はDAB染色, 平均発火率, 及びスパイク波形の時間幅で分類し, 興奮性神経細胞 (錐体細胞) 47個, 抑制性神経細胞 (高頻度発火介在細胞) 17個であった.

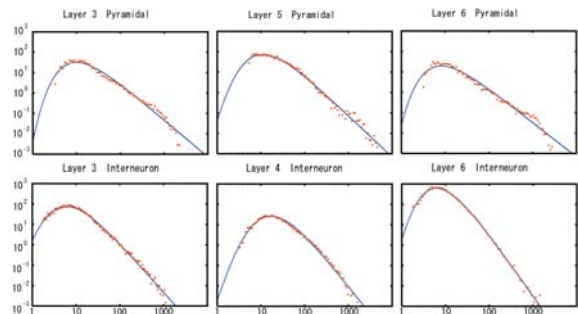


図1 : スパイク間隔分布の両対数プロット

図1の赤点は異なる層の錐体細胞 (上段) 及び介在細胞 (下段) のスパイク間隔分布の両対数プロットである. 図1が示すようにスパイク間隔分布の長時間部分 (右側) は直線状になり, べき的に減衰していることがわかる.

このようにインビゴ実験によって記録されたスパイク間隔はべき分布に従う. 一方で, インビトロ実験によって記録されたスパイク間隔はガンマ分布に従うことが報告されている (Miura et al., JNeurosci., 2007). これらの一見矛盾する結果は, 以下のような2重ガンマ過程モデルを用いて説明することができる.

まず, 発火率 ξ が与えられたときに, スパイク

間隔 T がガンマ分布 $q(T|\xi)$ に従って生成され、さらに発火率 ξ はある分布 $k(\xi)$ に従って変動していると仮定する。このとき、観測されるスパイク間隔分布は、

$$P(T) = \int_0^{\infty} q(T|\xi)k(\xi)d\xi$$

で表される。インビトロ実験の状況下では、発火率 ξ が一定に保たれていると考えられ、その結果、観測されるスパイク間隔はガンマ分布となる。

一方インビボ実験では、発火率 ξ はまわりの神経細胞からの入力により時々刻々変化している。この変化をもうひとつのガンマ分布であると仮定すると、インビボ実験で観測されるスパイク間隔分布は、

$$P_{\text{vivo}}(T) = \int_0^{\infty} \frac{(\kappa\xi)^{\kappa}}{\Gamma(\kappa)} T^{\kappa-1} e^{-\kappa\xi T} \frac{1}{\Gamma(\alpha)R^{\alpha}} \xi^{\alpha-1} e^{-\xi/R} d\xi$$

$$= \frac{(\alpha/\kappa R)^{\alpha}}{B(\alpha, \kappa)} \frac{T^{\kappa-1}}{(T + \alpha/\kappa R)^{\kappa+\alpha}}$$

であると予想される。この分布は短いスパイク間隔側（左側の裾）ではインビトロ実験のガンマ分布と同じく $T^{\kappa-1}$ のように振る舞うが、長いスパイク間隔側（右側の裾）ではガンマ分布のように指数減衰 $\exp(-\kappa\xi T)$ ではなく、べき減衰 $T^{-\alpha-1}$ する。このべき分布は一般化第 2 種ベータ（ベータ 2）分布と呼ばれる。このべき分布は κ 、 α 、 R の 3 つのパラメータで記述される。 $B(\alpha, \kappa)$ はベータ関数、 κ は発火率にどの程度忠実にスパイク時系列を生成するか、 α は発火率がどの程度変動するか、 R は時間変動する発火率の平均を表す。

図 1 の青線はベータ 2 分布によるあてはめの結果を示す。これらのデータは細胞の種類や存在する層、それぞれの神経細胞の活動が強く関係する腕の動きが異なるにもかかわらず共通してベータ 2 分布によってよく記述されていることがわかる。

上述のように 2 重ガンマ過程モデルはインビトロ実験で得られたスパイク間隔のガンマ分布とインビボ実験で得られたスパイク間隔のべき分布を統一的に説明することが出来る。このモデルによると、インビボ状況下では発火率 ξ がガンマ分布に従って時間変動していることを示唆している。

さらに観測結果から導かれたこの発火率のガンマ分布 $k(\xi)$ は、次のような情報原理に基づいて自然に導出される。すなわち発火率の分布は平均値とエントロピーが制限されている条件下で、発火率 ξ が与えられたときのスパイク間隔 T の条件付エントロピー

$$H(T|\xi) = -\int k(\xi) \int q(T|\xi) \log q(T|\xi) dT d\xi$$

を最小化するようにデザインされているという原理である。条件付エントロピーはスパ

イク生成機構 $q(T|\xi)$ のエントロピーを発火率の分布で平均したものである。つまり、発火率の平均値によってエネルギーが制限され、発火率のエントロピーにより入力情報が制限された状況下でできる限り発火率をスパイク間隔に変換する際のノイズを最小化するように発火率を分配しようとする、それはガンマ分布になる、ということの意味している（日本神経回路学会第 19 回全国大会研究賞）。

この結果は神経細胞のスパイク生成機構に関する新しい情報原理を提案した点で非常に重要である。さらに、この発火率のガンマ分布が条件付エントロピーを最小化する分布であることを示した。この結果を他の系に拡張し適用することは今後の課題である。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 3 件）

- ① Ken Nakae, Yukito Iba, Yasuhiro Tsubo, Tomoki Fukai, Toshio Aoyagi, Bayesian estimation of phase response curve, Neural Networks, in press, 査読有
- ② Ryota Kobayashi, Yasuhiro Tsubo, Shigeru Shinomoto, Made-to-order spiking neuron model equipped with a multi-timescale adaptive threshold, Frontiers in Computational Neuroscience, 3, 9, (2009), 査読有
- ③ 坪泰宏, 深井朋樹, ダイナミッククランプ：導入とネットワーク研究への展開, 日本神経回路学会誌, 15, 110-116 (2008) 査読無

〔学会発表〕（計 23 件）

- ① Yasuhiro Tsubo et al., Minimum conditional entropy principle inferred from irregular firing of in vivo cortical neurons, Neuroscience 2009, SFN 39th Annual Meeting, 2009/10/21, Chicago McCormick Place
- ② 坪泰宏他, 神経細胞の不規則発火時系列が示唆する条件付きエントロピー最小化原理, 日本物理学会 2009 年秋季大会, 2009 年 9 月 27 日, 熊本大学
- ③ 坪泰宏他, 皮質神経細胞の不規則発火時系列が示唆する情報原理, 日本神経回路学会第 19 回全国大会, 2009 年 9 月 24 日, 東北大学
- ④ 坪泰宏他, 皮質神経細胞の不規則発火時系列が示唆する条件付エントロピー最小化原理, 第 32 回日本神経科学大会, 2009 年 9 月 18 日, 名古屋国際会議場
- ⑤ 坪泰宏他, 皮質神経細胞の不規則発火時系列が示唆する条件付エントロピー最小化原理,

電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会，2009年7月13日，奈良先端科学技術大学院大学

- ⑥ Yasuhiro Tsubo et al., Power-law distributions of inter-spike intervals in in vivo cortical neurons, COSYNE09 the Computational and Systems Neuroscience 2009 meeting, 2009/2/27, Salt Lake City Marriott Downtown
- ⑦ 坪泰宏他，スパイク間隔分布が示す巾則と2重ガンマ過程，日本神経回路学会第18回全国大会，2008年9月26日，産業技術総合研究所

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坪 泰宏 (Tsubo Yasuhiro)

独立行政法人理化学研究所・脳回路機能理論

研究チーム・研究員

研究者番号：40384721

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者