

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：34304

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500286

研究課題名(和文) 内的ダイナミクス検証のための皮質神経活動の時空間解析

研究課題名(英文) Spatio-temporal analysis of intrinsic dynamics in cortical activities

## 研究代表者

伊藤 浩之 (ITO, Hiroyuki)

京都産業大学・コンピュータ理工学部・教授

研究者番号：80201929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：麻酔下ネコの視覚皮質において方位バースtimulus提示により誘発される神経細胞の時空間活動データの記録を行い、細胞の発火数変動および細胞ペア間での発火数相関の統計解析を行った。発火数相関は異なる細胞ペアでは大きなばらつきがあり(diversity)、空間的にも不均一な構造を持っており(heterogeneity)、異なる方位バースtimulusに対して有意な変動を示す(stimulus dependence)ことを発見した。皮質での細胞間の発火数相関は共通入力の原因とする固定的・解剖学的な特性ではなく、より大規模な細胞ネットワークの活動を反映したダイナミックな特性であるという仮説を提案した。

研究成果の概要(英文)：We performed multi-neuron recordings on the cat visual cortex and found that the population mean of the spike count correlation did not necessarily represent the nature of correlated variabilities because the spike count correlation showed significant diversity and heterogeneity. Although the population mean was relatively small (0.06), the correlations of individual unit pairs were distributed over a broad range, extending to both positive and negative values. In most of the recording sessions of local cell populations (83%), significantly positive correlations coexisted with significantly negative ones in different unit pairs. Furthermore, nearly 20% of the unit pairs showed significant variation in the spike count correlation for different stimulus orientations. Diversity, heterogeneity and context dependent variation suggests that the correlated spike count variabilities originate not from fixed anatomical connections but rather from the dynamic interaction of neuronal networks.

研究分野：神経科学

キーワード：視覚皮質 発火数相関 時空間活動 刺激依存性 試行間変動性 変動性

### 1. 研究開始当初の背景

大脳の一次視覚野の細胞(ニューロン)は方位刺激に対して特異的に反応するが、同一刺激を繰り返して提示した場合でもニューロンの応答(スパイク数)は試行ごとに大きなばらつきを示すこと(試行間変動性)が知られている。脳が視覚刺激の情報を正確に表現するためには、異なる刺激に対して、神経細胞が異なる応答を信頼性を持って生じる必要があるが、試行間変動性によるニューロンの確率的な反応はこの要請に反する。この問題に対しては多くの神経科学者が興味を持ち、研究を重ねてきた。現在では、脳の情報処理は個々の細胞が独立に行っているのではなく、複数の細胞集団が同時に活動して行っている説が有力である。ニューロンの応答変動については、脳は多くの神経細胞の活動を足し合わせることで変動を低減させるポピュレーションコーディングの理論で感覚情報表現を正確にしていると考えられている。しかしながら、この理論は各ニューロンが独立に変動していることを前提としている。Zoharyらはサル MT 野のニューロンにおいて、発火数の変動が細胞間で相関している場合は、変動を低減する作用が鈍り、神経表現の精度が著しく低下すると報告している(Zohary et al., 1994)。また、この発火数の変動相関はMT野の他に視覚野や運動野、聴覚野、体性感覚野でも確認され、その発生メカニズムも広く議論されている(MT: Zohary et al., 1994, Bair et al., 2001, V1: Kohn & Smith, 2005, Smith & Kohn, 2008, Ecker et al., 2010, M1: Maynard et al., 1999, S1 and A1: Renart et al., 2010)。多くの研究ではニューロン集団に共通に入力するシグナルが相関に影響していると予想しているが、現在に至るまで発火変動相関の詳細な発生メカニズムや性質についての明確な結論が得られないままである。特に、発火変動相関係数の大きさについてはこれまで0.1から0.2前後の値を報告している研究が多かったが、近年はそれらの値より一桁小さい値が報告されている(0.02, Ecker et al., 2010, 0.005, Renart et al., 2010)。また、各研究間では記録手法や解析手法に様々な点で違いが見られ、これらの違いがもたらす混乱がニューロンの発火数変動相関に対する正確な理解を困難にしている可能性がある。

### 2. 研究の目的

皮質での複数細胞が構成するネットワークの時空間構造を調べるために、同時記録された細胞間の発火変動の相関解析を行う。先の研究背景でも説明したように、皮質活動での発火数相関に関してお互いに矛盾する結果が異なるグループから報告されており、混乱した状況であることから、研究において前提知識を置かず、実験環境、解析方法などの条件を系統的に分類して、この現象の本質の理解を行う。

### 3. 研究の方法

麻酔下ネコの視覚皮質に4本の tetrode (4重極)電極を一辺500 $\mu$ mの正形状に配列した自作電極を刺入し、受容野が少し重なった複数細胞の同時記録を行った。個々の tetrode の深度は電動ドライブにより細胞記録(S/N比)に最適な位置に調整して記録を行った。1回の刺入トラックでは、4本の電極を2-3層、4層、5-6層と段階的に移動させ、異なる層でのデータを取得した。記録した多細胞データはコンピュータ上の弁別ソフトウェアを用いて異なる細胞の活動に分離を行った。4本の tetrode での記録では20~30程度の細胞活動の同時記録が可能であった。各記録点ではすべての細胞の受容野をカバーする領域に運動するバー刺激を提示して、複数細胞の活動を同時記録した。刺激は16の異なる方位のバーのセットから構成される。一つの方位のバー刺激の提示は40試行繰り返した。各細胞の発火率に基づく方位チューニング曲線の計算と合わせて、各刺激に対する40試行のスパイク発火数の試行平均と標準偏差を計算し、試行間変動性を定量化した。さらに、同時記録されたすべての細胞ペア間での発火数変動の試行に渡る相関係数の計算により、発火数相関(spike count correlation)を定量化した。16方位刺激\*40試行の記録実験は1時間程度を要するため、電極位置のドリフトや麻酔状態の変動を原因とする細胞活動の非定常性(長時間スケールでの活動度の変動)が存在する可能性がある。これらの変動はアーチファクトな細胞間の発火数相関を生じるため、Bootstrap法を用いて有意に非定常性を示す細胞を検出し、これらを解析から除外した。また、過去の研究では異なる方位刺激に対する反応すべてに渡るデータから1つの相関係数のみを求めていた。本研究では、刺激方位によって相関係数が変化する可能性も考慮して、刺激方位ごとに相関係数を計算して、刺激依存性の有意性統計検定も行った。

### 4. 研究成果

記録したデータに対して、系統的な統計解析を行い、以下の特性を発見した。

#### (1) 多様性(Diversity)

細胞ペア間の発火数変動相関は大きな統計的ばらつきがある。異なる細胞ペアおよび異なる方位刺激に対する発火数相関は、正の相関だけではなく、負の相関も多く存在する(図1参照)。正と負の相関係数の分布が相殺して、全サンプルペアに対する相関係数の分布の平均値は0.06と小さいが、その分散は大きいため、他の研究報告のように平均値だけで特性を議論することは適切では無い。

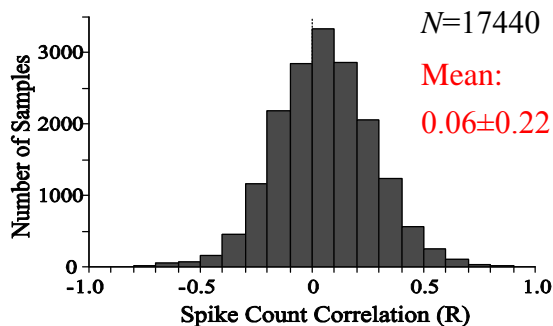


図1：発火数相関の分布（論文より）

- (2) 不均一性(Heterogeneity)  
同時記録された細胞集団においても、異なる細胞ペアでは正負の符号の異なる相関を示し、空間的にも不均一な複雑な構造を持っている。この特性は、発火数変動相関が上位皮質からのtop downフィードバックに由来する大域的な共通入力の原因とするという従来の仮説(up-down state遷移)とは矛盾する。
- (3) 刺激依存性(Stimulus dependence)  
細胞ペア間の発火数変動相関は固定的な特性ではなく、記録した全ペアの20%程度のサンプルは異なる方位パースtimulusに対して有意な変動を示す。相関の符号すら変化するケースも存在する(図2)。

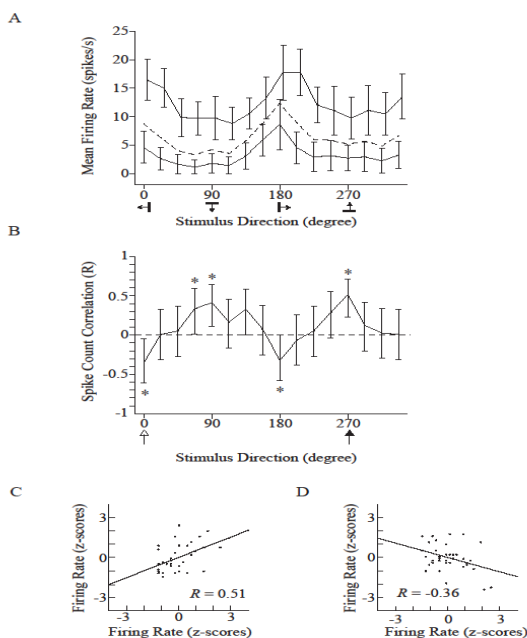


図2：発火数相関の刺激依存性（論文より）  
A: 同時記録された二つの細胞の方位チューニング曲線。B: 細胞間の発火数相関の刺激方位依存性。C: 垂直線提示下での2細胞の発火数相関図（40試行）。正の相関。D: 水平線提示下での2細胞の発火相関図。負の相関。

我々の研究結果からは、従来の研究で暗黙の前提をされていた、相関係数の均一性（平均値で特性を代表できる）と刺激非依存性（全刺激に渡る平均で特性を代表できる）という仮定が不適切であったと考える。また、長時間記録に由来する細胞活動の非定常性の除外の重要性も確認した。これらの発見からは、皮質での細胞間の発火数変動相関は共通入力の原因とする固定的・解剖学的な現象ではなく、より大規模な細胞ネットワークの活動を反映したダイナミックな現象であるという仮説を提案した。これらの研究成果は学術論文として公表した。また、北米神経科学会においても口頭発表の機会を与えられ、海外の研究者に伝達することが出来た。

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 2 件)

伊藤浩之

「意味の無い」脳科学のスズメ  
日本神経回路学会誌 vol. 21, No.2 pp43-49  
(2014) 査読なし

Y. Maruyama and H.Ito

Diversity, heterogeneity and orientation dependent variation of spike count correlation in the cat visual cortex.

Eur. J. Neurosci., 38, 3611-3627 (2013).

doi: 10.1111/ejn. 12363

査読あり

〔学会発表〕(計 8 件)

伊藤浩之

皮質活動の自発発火をめぐる最近の話題 - 非線形科学から見たレビュー

立命館大学視覚科学統合的研究センターシンポジウム「視覚情報処理の新展開 -局所回路から認知へ」

立命館大学草津キャンパス、滋賀県草津市、13 March (2014). 招待講演

H.Ito

What spontaneous activities tell us about the cortex? - a review from non-linear science perspective.

Workshop on cortical dynamics: from the architecture to functions, Kyoto University, 26 February (2014). 京都府京都市、招待講演

Maruyama and H. Ito

Design of multi-electrode array for homogeneous samplings of differently orientation tuned unit population in cat visual cortex.

Soc. Neurosci. Abstr., 783.07, 13 November

(2013). (poster presentation) USA, San Diego, 査読なし

H.Ito and Y. Maruyama

Diversity, heterogeneity and orientation  
-dependent variation of spike count correlation in  
cat visual cortex.  
Soc. Neurosci. Abstr., 311.03, 11 November,  
(2013). (oral presentation) USA, San Diego,  
査読なし

Y. Maruyama and H. Ito

Design of multi-electrode array for homogeneous  
samplings of differently orientation tuned unit  
population.  
Neuroscience Research, P1-1-102, Supplement,  
20 June, (2013). (poster presentation)、京都府  
京都市、国際会議場、査読なし

H. Ito

What spontaneous activities tell us about the  
brain?  
統計数理研究所研究会 神経科学と統計科  
学の対話 3、統計数理研究所、東京都立川市、  
2月18-19日(2013) 招待講演

H. Ito and Y. Maruyama

Correlated spike count variabilities in visual  
cortex and their stimulus dependence.  
Workshop on statistical aspect of neural coding,  
Kyoto Univ. and Ritsumei Univ., 1-2 November  
(2012). 滋賀県草津市、招待講演

H. Ito

Correlated trial variability in cat visual cortex  
and the possibility of their stimulus dependences.  
Japan-France Joint Symposium on Neural  
Dynamics and Plasticity: from Synapse to  
Network, Kyoto Univ., 13 January (2012). 京  
都府京都市、招待講演

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 浩之 (ITO, Hiroyuki)  
京都産業大学・コンピュータ理工学部・  
教授  
研究者番号：80201929

(2) 研究分担者

圓山 由子 (MARUYAMA, Yoshiko)  
京都産業大学・コンピュータ理工学部・  
講師  
研究者番号：80723353  
(平成25年度より研究分担者)