

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22700323

研究課題名（和文） 皮質神経回路のスパイク時系列から読み解く新しい情報処理原理

研究課題名（英文） Information processing principle inferred from cortical spike sequences

### 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）：

大脳皮質神経細胞から観測される非常に不規則なスパイク信号時系列が、情報処理においてどのような意味を持つのかについて、スパイク信号時系列に共通する数理構造（スパイク間隔定常分布の共通性）を解析する事を通して考察した。本課題に先立ち提案していた条件付エントロピー最小化仮説を発展させた制約付エントロピー最大化仮説を提案し、さらにこの最大化仮説をより現実的な神経活動に整合するように理論の拡張を行った。

### 研究成果の概要（英文）：

Spike sequences observed from cerebral cortex neurons are highly irregular. We explored the principle of information processing in cortical neuronal system using irregular spike trains, by means of analyzing the power-law statistics of inter-spike intervals. We revised a conditional entropy minimization hypothesis that proposed in our previous study and proposed a "constrained maximization of firing-rate entropy" (CMFE) hypothesis. We further extended the CMFE theory to match more realistic situation of neural activities.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

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，情報処理，スパイク時系列，情報理論，運動野，神経細胞モデル，確率過程

## 1. 研究開始当初の背景

生物は、時々刻々変化する複雑な環境に適応するために、外界から様々な情報を受け取り、それを処理し、それを元に適切に行動することが要求されている。これに対し生物は、外界の情報を感覚器を通して電気パルス信号に変換し、その信号を大脳皮質を中心とした中枢神経系の神経細胞を巡らせながら処理し、その処理された信号によって筋肉などの運動器を適切に制御することで環境への適応を実現していると考えられている。生物の電気パルス信号による情報処理という概念はほぼ確立したものであるが、この電気信号が神経細胞においてどのような原理に基づき変換され伝達されているかという問題については、初期視覚野など限られた例を除き、ほとんどあきらかにされていない。

大脳皮質神経細胞から記録される電気パルス信号（スパイク）の時系列の性質に関しては、これまでの数多くの研究から、不規則で確率的であるということが報告されている。それに基づき、これまでスパイクの発生頻度（発火率）と感覚入力や運動出力の関係が神経細胞ごとに精力的に調べられてきた。またスパイク間隔の分布を用いて、不規則なスパイク時系列の特徴づけがなされてきた。しかしながらこれらのアプローチは、個々の神経細胞がどのような事象に関連して発火率を変化させるのかという個別の記述の蓄積である点、またスパイク間隔をある特定の分布にあてはめて記述する段階に留まり、その背後に隠されている情報処理の原理についてほとんど考察されていない点、などが問題であった。

これらの問題の一つの解決策として、確率的な変数の入出力関係を扱う数理的手段であるシャノンの情報理論を援用することが考えられる。実際、リンズカー(1988)は初期視覚野において情報理論を用いて実験結果をうまく説明することに成功した。これによると、神経細胞集団における情報変換は、外界の入力信号と出力信号の相互情報量（情報の共有度）を最大にするようにデザインされていると説明される。しかしながら、相互情報量最大化原理は初期感覚野から進んで脳全体に適用することが非常に難しいと予想される。なぜならば、相互情報量を最大化するという事は、入力に出来る限り忠実に出力することを目指す、つまり何も足さない引かないのが最善、ということの意味するからである。初期感覚野では外界の情報をできるだけ忠実に高次領野へ伝達することが望まれ、それが実現しているかもしれない。しか

しながら、脳はいったいどこまで外界の情報の「忠実な伝達」を続けていけばよいのだろうか？このような疑問に答えるためには相互情報量最大化に変わる新しい情報原理が求められる。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究に先立ち我々は神経細胞が相互情報量を最大化するようにスパイク時系列を生成しているかを確かめるために、自発前肢運動課題中のラット運動野神経細胞66個から記録された数分から数十分に渡るスパイク時系列を解析した。神経細胞が発火率をスパイク時系列に変換する際にも相互情報量を最大化しているとするれば、発火率は離散的な値をとるという理論的結果が報告されている(Ikeda & Manton 2009)。しかしながら、解析したほとんどの神経細胞において発火率は連続的な値をとり、その結果、相互情報量は最大化されていないことが示唆された。さらにその発火率の分布は全てガンマ分布と呼ばれる分布に従っていることが示唆された。解析したスパイク時系列は磯村らによって記録されたものであり、それぞれの神経細胞の活動は、いくつかの異なる運動制御に関連していることが報告されている(Isomura et al. 2009)。異なる事象と関連した神経細胞の発火活動が、発火率の定常分布という点で共通の性質をもっているということは、神経細胞の不規則スパイク時系列の背後には、その時系列が表現している情報の内容によらない共通原理が存在していることを強く示唆している。

上記の一連の観察と考察に基づいて、本研究では神経細胞の不規則スパイク時系列の数理構造を解析する事で、神経細胞の表現している情報の内容によらない情報変換・伝達原理を明らかにすることを試みる。

この点に関して、我々はその一つの候補として条件付エントロピー最小化原理を提唱した(日本神経回路学会大会研究賞, 2009)。すなわち、発火率のガンマ分布は神経細胞がスパイク時系列に変換する際に受ける平均ノイズ(条件付エントロピー)を最小化する分布であるので、逆に発火率は条件付エントロピーを最小化するようにデザインされているのではないかという仮説である。この仮説をさらに洗練し拡張することを糸口として、大脳皮質局所回路における情報処理原理の解明を目指した。

### 3. 研究の方法

これまで課題遂行中の動物の脳内神経細胞から記録されたスパイク時系列と、脳内から物理的、薬理的に単離されたスライス標本中の神経細胞の生成するスパイク時系列の統計的性質を解析することで、神経細胞の確率的パルス生成機構の解明を行ってきた。結果として、①神経細胞は各時刻における内部状態である「発火率」と神経細胞の状態固有の量である「不規則性」で決定されるガンマ分布に従うスパイク間隔をもつスパイク時系列を生成すること、②脳内神経細胞の多くは、発火率の定常分布がガンマ分布であることを得た。そしてこのガンマ分布は、平均発火率がある一定値より下で、発火率の定常分布の情報量がある一定値よりも上であるという制約のもとで、スパイク発火時系列の発火率に対する条件付エントロピーを最小にする分布であることを示し、「発火率は条件付エントロピーを最小にするように発火率を情報キャリアとして利用している」という仮説を提案した。

しかしながら、この仮説と相互情報量最大化仮説の関係は不明確であるという点、また状況によっては発火率によらず条件付エントロピーが一定の場合もありうるという点で、この「条件付エントロピー最小化仮説」は不十分であった。そこで、これらの点を解決するために、理論を再構築した。

### 4. 研究成果

活動中の動物の脳内神経細胞から記録されたスパイク間隔はべき分布に従う（インビボ実験）。一方で、スライス標本として物理的・薬理的に単離された神経細胞に定常変動電流入力を入力するとガンマ分布に従うことが報告されている（インビトロ実験）。これらの一見矛盾する結果は、以下のように説明することができる。

まず、発火率  $r$  が与えられたときに、スパイク間隔  $T$  が分布  $q(T|r)$  に従って生成され、さらに発火率  $r$  は  $k(r)$  に従って変動しているとする。このとき観測されるスパイク間隔分布  $P(T)$  は、

$$P(T) = \int_0^{\infty} q(T|r)k(r)dr$$

$$q(T|r)dT = f(rT)rdT$$

で表される。膜時定数やスパイク間隔に比べて十分に速い時定数をもつ変動電流入力したインビトロ実験では、発火率は平均発火率  $R$  に一定に保たれていると考えられる。このとき、

$$P_{\text{vitro}}(T) = \int_0^{\infty} q(T|r)\delta(r-R)dr = q(T|R)$$

となる。インビトロ実験によって記録されたスパイク間隔分布はガンマ分布であることから、スパイク生成機構は、

$$q(T|r) = \frac{(\kappa r)^{\kappa}}{\Gamma(\kappa)} T^{\kappa-1} e^{-\kappa r T}$$

と記述される。ここで、 $\kappa$  はスパイク生成機構の規則性を表わすパラメータ、 $\Gamma(\cdot)$  はガンマ関数である。

一方インビボ実験では、スパイク間隔の分布がべき分布（特に一般化第2種ベータ分布）でよく記述される

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

ここで、 $B(\cdot, \cdot)$  はベータ関数である。この結果と、インビトロ実験の結果を合わせ、発火率の分布  $k(r)$  について解くと、

$$k(r) = \frac{(\alpha/R)^{\alpha}}{\Gamma(\alpha)} r^{\alpha-1} e^{-\alpha r/R}$$

が得られる。つまり、神経細胞の内部状態（もしくは情報を表現する変数）である発火率がガンマ分布をしていれば、インビトロ実験におけるスパイク間隔のガンマ分布とインビボ実験におけるスパイク間隔のべき分布は矛盾なく説明される。

それでは、この「発火率がガンマ分布」というのは何を意味するのだろうか？もし、神経細胞がシャノンの意味での相互情報量最大化原理に基づいて発火率をスパイク間隔に変換しているとするならば、発火率の分布はガンマ分布ではなく、離散値をとらなければならない。よって、発火率とスパイク間隔の間の相互情報量は最大化されていないことがわかる。

ここでは、これに変わる原理として「制約付エントロピー最大化」原理を提案する。これまで提案していた条件付エントロピー最小化仮説では、平均発火率と発火率のエントロピーが制約条件となり、条件付エントロピーが評価関数となっていたが、2で述べたような問題点があった。そこで、条件付エントロピーを制約条件とし、発火率のエントロピーを評価関数とすることで、これらの問題が解決されることを示す。

新しい仮説では、ある制約のもとで、発火率の分布はそのエントロピー

$$I = -\int k(r) \log k(r) dr$$

を最大にする分布になっているというものである。制約条件としては従来、平均発火率が一定値以下であるという制約、

$$\int rk(r)dr \leq R$$

が用いられてきた。この制約条件のもとで発火率のエントロピーを最大化する分布は指数分布になる。さらに、発火率をスパイク間隔に変換する際のノイズの平均値、すなわちスパイク生成機構  $q(T|r)$  の条件付エントロピー

$$H[T|r] = -\int k(r) \int q(T|r) \log q(T|r) dT dr \leq S$$

が一定値以下であるという新たな制約を課し、発火率のエントロピーが最大になる分布  $k(r)$  を変分により求めると、

$$k(r) \propto \exp\left(-\lambda_1 \int q(T|r) \log q(T|r) dT - \lambda_2 r\right)$$

が得られる。さらに、スパイク生成機構はスケール分布

$$q(T|r) dT = f(rT) r dT$$

で表されるので、驚くことに、スパイク生成機構の具体的な分布形  $f(\cdot)$  によらずエントロピーを最大にする発火率の分布はガンマ分布

$$k(r) = \frac{(\alpha/R)^\alpha}{\Gamma(\alpha)} r^{\alpha-1} e^{-\alpha r/R}$$

となる。

これまで、相互情報量最大化を主張している結果は、加法的ガウス雑音通信路に関する研究が多かった。この通信路では条件付エントロピーは一定となり、結果として相互情報量最大化によって導かれる結果と、今回提案する制約付エントロピー最大化によって導かれる結果は同一のものとなる。よって、これまでの研究結果の一部を自然に包含する理論となっている。

さらに、この制約付エントロピー最大化に関して、より現実の状況に即した形式に拡張した。以上の理論では発火率のエントロピーの指標として、発火率の定常分布のエントロピーを用いている。これは、各スパイク時刻における発火率が互いに無相関である状況を仮定している。しかしながら、一般的な状況では、発火率という神経細胞の状態の変動は、後述のように必ずしも相関が無視できる場合だけではない。そこで、まず発火率のエントロピーを発火率時系列のエントロピーレートを用いて拡張する。

$$H = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} H[r_1, r_2, \dots, r_n]$$

エントロピーレートは、無相関な発火率時系列の場合定常分布のエントロピーと一致し、前

節の結果に一致する。また、前後の発火率のみが相関しているマルコフ的な発火率変動の場合は、前後の発火率間の条件付エントロピーに一致する。すなわち

$$H_{\text{Markov}} = H[r_{n+1} | r_n]$$

が最大化の目的関数となる。

さて、制約付エントロピー最大化仮説に基づいて発火率が分配されているとすると、「発火率をガンマ分布に基づくように分配したとしても、表現する情報が変化すれば分布の形状も変わってしまうのではないか？」という素朴な疑問が生じる。発火率が音の周波数などのアナログ値をコードしている場合、入力信号の変化に応じて対応する発火率を変化させているという説が提唱されている。一方で、あるイベントからの経過時間  $t$  が、カーネル関数  $r=h(t)$  によって決定される発火率で表現されている場合（経過時間コーディング）は、発火率の定常分布がイベントのタイミングの系列の詳細にはよらずにほぼカーネル関数の形によって決定される。これは、あるスパイクにおける発火率の分布と次のスパイクでの発火率の分布の関係が、カーネル関数を用いた確率的な写像

$$k_{n+1}(r) = \int Q(r|s; h(s)) k_n(s) ds$$

で与えられ、定常分布はその不変分布で与えられるからである。簡単のためにイベント発生が周期である状況を考えると、この時の目的関数は、標準化したカーネル関数  $x(\phi) = \tau h(\tau\phi)$  ( $\phi = t/\tau$ ) を用いて、

$$H_{\text{Markov}} = \int d\phi p(\phi) \left( -\log \tau + S_{\phi \rightarrow \phi+1}(\phi) + \log \left( -\frac{dx(\phi)}{d\phi} \right) \right)$$

$$S_{\phi \rightarrow \phi+1}(\phi) = 1 + \log \left( \frac{1 - e^{-x(\phi)}}{x(\phi)} \right) - \frac{x(\phi) e^{-x(\phi)}}{1 - e^{-x(\phi)}}$$

$$p(\phi) = \int_{-1}^0 p(\phi+\psi) \frac{x(\phi+\psi) e^{x(\phi+\psi)\psi}}{1 - e^{-x(\phi+\psi)\psi}} d\psi$$

と表されることが計算により導出される。上記第1式の被積分関数第2項（第2式）はあるスパイクのタイミングが与えられた時の次のスパイクタイミングの条件付エントロピーであり、どのくらいスパイクタイミングが決定的であるかを表す項である。第3項はカーネル関数のヤコビアンであり、あるスパイクタイミングに対してどの程度の発火率レンジが割り当てられているかを表す項である。これらの位相定常分布  $p(\phi)$  による平均値のトレードオフによって目的関数が構成されている。

この式  $H$  を最大にする解  $x(\phi)$  が見つければよいが、これは非常に難しい問題である。

この問題の具体的な解を求めることに関しては、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] (4件)

- ① Yasuhiro Tsubo, Yoshikazu Isomura, Tomoki Fukai. [Review] Neural Dynamics and Information Representation in Microcircuits of Motor Cortex. *Frontiers in Neural Circuits* **7**:85 doi: 10.3389/fncir.2013.00085 (2013) 査読有
- ② Yasuhiro Tsubo, Yoshikazu Isomura, Tomoki Fukai. Passage-time coding with a timing kernel inferred from irregular cortical spike sequences. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2013**: P03004 doi:10.1088/1742-5468/2013/03/P03004 (2013) 査読有
- ③ Jun-Nosuke Teramae, Yasuhiro Tsubo, Tomoki Fukai. Optimal spike-based communication in excitable networks with strong-sparse and weak-dense links. *Scientific Reports* **2**: 485 doi: 10.1038/srep00485 (2012) 査読有
- ④ Yasuhiro Tsubo, Yoshikazu Isomura, Tomoki Fukai. Power-law inter-spike interval distributions infer a conditional maximization of entropy in cortical neurons. *PLoS Computational Biology* **8** (4) e1002461 doi: 10.1371/journal.pcbi.1002461 (2012) 査読有

[学会発表] (計15件)

- ① Yasuhiro Tsubo and Tomoki Fukai. Passage-time coding inferred from power-law cortical spike sequences. Neuroscience 2012, SFN 42nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Ernest N Morial Convention Center, New Orleans, USA) 16 Oct. (2012)
- ② Yasuhiro Tsubo and Tomoki Fukai. Passage-time coding with optimized firing-rate kernel inferred from irregular cortical spike sequences. The 35th Annual meeting of the Japanese Neuroscience Society (Nagoya Congress Center, Nagoya, Aich) 21 Sep. (2012)
- ③ Yasuhiro Tsubo and Tomoki Fukai. Non-Gaussian fluctuation of macroscopic observable infers network topology of oscillators. The 21st Annual Conference of the Japanese Neural Network Society (OIST Seaside House, Onna, Okinawa) 16 Dec. (2011)

- ④ Ryota Kobayashi, Yasuhiro Tsubo, Petr Lansky and Shigeru Shinomoto. Estimating time-varying input signals and ion channel states from a single voltage trace of a neuron. Advances in Neural Information Processing Systems (NIPS 2011) (Granada Congress and Exhibition Centre, Granada, Spain) 12-14 Dec. (2011)
- ⑤ Jun-nosuke Teramae, Yasuhiro Tsubo and Tomoki Fukai. Lognormal sparse connectivity generates intrinsic noise optimal for information processing in cortical networks The 34th Annual meeting of the Japanese Neuroscience Society (Pacifico Yokohama, Yokohama, Kanagawa) 17 Sep. (2011)

他

[その他]

- ① 坪 泰宏, 寺前 順之介. 実施報告 「2012年度時限研究会「次世代情報処理における揺らぎと確率」研究会」日本神経回路学会誌 19 (3) 153-155 (Sep. 2012)
- ② 坪 泰宏, 招待講演「皮質神経細胞の不規則発火時系列が示唆する情報原理」脳科学若手の会第8回談話会「脳科学理論と実験の融合」(東京大学, 東京) 2012年8月4日
- ③ 坪 泰宏, 「神経細胞の多様な動的特性とその機能的役割」第1回ヘテロ・ニューロアナリシス研究会(仙台国際センター, 仙台) 2012年7月24日
- ④ 坪 泰宏, 「神経細胞における発火率分布の最適化」統計数理研究所共同利用「確率測度の最適化と通信路容量」研究会(統計数理研究所, 立川・東京) 2012年3月12日
- ⑤ 坪 泰宏, 「神経細胞の動的膜特性の多様性」統計数理研究所「神経科学と統計科学の対話」研究会(統計数理研究所, 立川・東京) 2010年12月19日

他

ウェブページ

<http://nct.brain.riken.jp/~tsubo/>

#### 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