

論文題目 神経集団による符号化の多様性と同期性の意義

Significance of synchronization and diversity in encoding for neural population

学生氏名、指導教員名 横田 亮、 高橋宏知

Ryo Yokota, Hirokazu Takahashi

キーワード; Diversity, Synchronization, Neural population, Learning, Functional organization

1. 序論

神経細胞は似通った性質を持つ神経細胞同士が近傍に集まり、機能構造を形成することが知られている。例えば、大脳皮質では、視覚野、聴覚野などの機能ごとに領野が形成され、さらに、各感覚皮質では、それぞれの感覚刺激の特徴に選択的に応答するコラム構造が形成されている。近年、このような機能構造は、似通った性質の細胞同士が相互作用することにより、より多様な応答を生み出すための装置であるという見方が現れ始めている^[1]。しかし、従来の研究では、神経活動の‘多様性’がどのように利用されているかを追究した研究が少ない。感覚皮質の神経細胞が情報処理の際に多様性を利用していることは、コラムの存在上、大いに考えられることである。また、‘同期現象’は‘多様性’を生み出す原理の1つでありながら、それらを比較している研究はほとんど存在しない^[2]。そこで、本研究では、学習という可塑性を神経集団に与えることで、集団内に現れる多様性の変化を情報処理の観点から定量的に評価し、その多様性の‘意義’について考察した。その際、多様性に密接に関係し、さらに、多数の神経細胞を全体として評価できる‘同期現象’に着目し、多様性が変化する際に同期性がどのように変化するかを評価した。その結果から、多様性を計る指標としての同期性が利用できるかどうか模索した。

2. 方法

本研究では、動物実験とシミュレーション実験の2つを行い、動物実験から得られた知見がシミュレーション結果と一致するかを検証した。動物実験では、行動実験と生理実験を行い、行動実験では、報酬型のオペラント条件付けを、生理実験では、麻酔下における細胞外計測法を用いた電気生理実験をそれぞれ行った。行動実験の結果から、条件付けを開始して4日目を学習途上群、20日以降を学習成立群、条件付けをしてないラットを未学習群とした。生理実験では、各学習群のラット、各8個体において、様々な純音刺激(周波数1-50kHzの1/3オクターブ毎で18種類、音圧30-70dB SPLの5dB毎で9種類、全部でその組み合わせである162種類)を提示した際の、右側頭部における聴皮質第4層付近の神経活動をそれぞれ計測した。

同結果より、各計測点における特徴周波数を推定し、各個体において周波数局在性構造(コラム構造)を同定した。また、各計測点において得られた Multi Unit

Activities (MUA) から、刺激特徴・応答特徴間の相互情報量を計算した。この際、刺激特徴として音刺激の周波数と音圧を、応答特徴として発火数と最初に誘発される発火電位の時刻(First Spike latency; FSL)を使用した。発火数とFSLは、Rate codingとTemporal codingの2つの符号化方法の観点にそれぞれ対応する。コラム内の応答の多様性を相互情報量により評価した理由は、様々な刺激特徴に対する様々な応答特徴の多様性を情報理論の観点からbitsという統一的な概念(単位)で定量的に評価するためである。

コラム内の神経集団の同期性を評価するために、FSLに対する局所電場電位(Local field potentials; LFP)の位相のばらつきを計算した。この際、LFPを神経集団全体の応答とし、FSLを個々の神経細胞の発火のタイミングの代表とした。FSL時のLFP位相のばらつきは、Circular variance (CV)により計算した。同指標は、1に近づくほど非同期を、0に近づくほど同期を示す。同指標は、相互情報量と同様に、全学習群の全計測点において、計算した。

シミュレーション実験では、学習による神経集団の同期性の変化を評価するために、2つのシミュレーションモデルを構築した。1つ目のモデルでは、ランダムネットワークを用いて神経ダイナミクスの多様性がもたらす学習効果の違いを評価した。具体的には、学習の効果として抑制性入力強度を1/10倍とし、同効果の下でSTDPを用いた自己組織的なネットワークがどのように同期性を変化させるかを、神経ダイナミクスに多様性がある場合とない場合で比較・検証した。2つ目のモデルでは、聴覚野の機能構造(コラム構造)下において、学習のもたらす興奮性細胞と抑制性細胞のバランスの変化が実験と同様の同期性の変化を示すか検証した。

3. 結果

図1(a)に、各学習条件群の相互情報量の分布を示す。同図より、学習途上で相互情報量は増加し、学習成立後で減少することが分かった。解析の結果、高い特徴周波数(Best frequency; BF)の領域は、低いBF領域よりも広く、各計測点の相互情報量もより広くばらつくことが分かった。また、学習途上で、聴覚野の面積は拡張し、学習成立後では、逆に縮小した。図1(b)に、面積と相互情報量の四分位範囲を、各学習群のBF領域ごとに比較した。同図より、面積と相互情報量のばらつきには正の相関がある事が分かる。すなわち、神経細

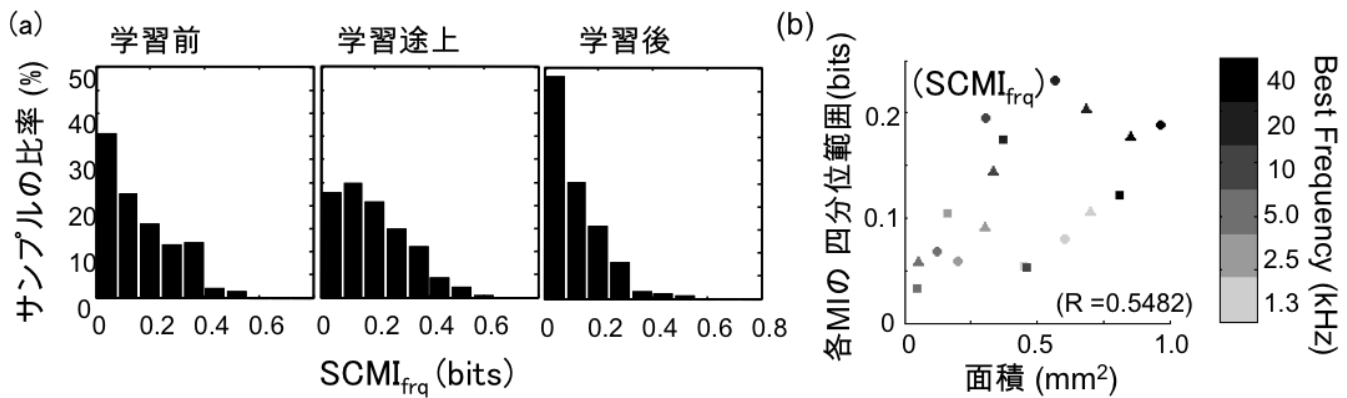


Fig.1 Learning-induced changes of Mutual information (MI).

- (a) Changes in distribution of MI by learning stages. $SCMI_{freq}$ means MI of spike counts for tonal frequencies.
- (b) Comparison between area and interquartile range of MI. Circle, triangle, and square mean naïve, middle of learning, and end of learning, respectively.

胞数と応答のばらつきには正の相関があることが分かった。

図2に、各学習条件群のCVを、LFPの周波数帯ごとに示す。同図より、LFPに対するFSLの位相同期性は、学習途上で上昇し、学習成立後で低下することが分かった。行動実験の結果より、偽陽性率は学習経過に従って非単調に変化する事が分かっており、これら学習による同期性・相互情報量の非単調な変化と一致した。

表1に、10Hzの遅い正弦波入力をランダムネットワークに与えた際の興奮性細胞群の同期性を、ダイナミクスに多様性を仮定した場合と仮定しなかった場合で比較した。同表に示すように、学習前より、学習途上で同期性が上昇し、学習成立後で非同期性が上昇した。また、多様性を仮定した場合の方が、この効果はより顕著になった。この結果は、生理実験結果と一致した。また、40Hzの早い正弦波入力を与えた際のネットワークの同期性の変化は、10Hzほど顕著な変化を示さなかった。これは、視床・皮質間の応答が皮質・皮質間の応答よりもよりネットワークの同期性に影響を及ぼす事を示唆する。

図3に、聴覚野の機能構造下において、興奮性入力と抑制性入力のバランスを変化させた際の、LFP波形の変化を示す。同図に示すように、興奮と抑制のバランスが崩れると(学習途上)、LFP波形に微細な振動が

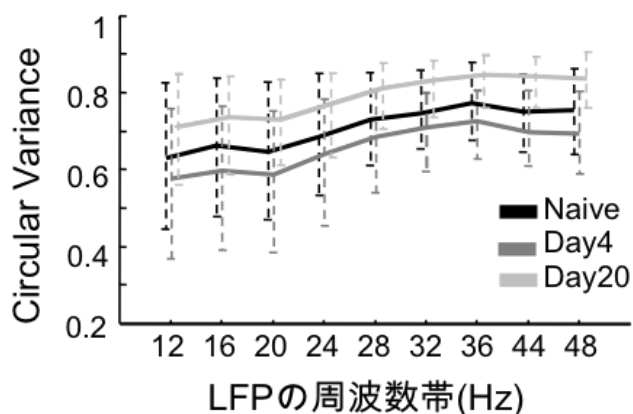


Fig.2 Learning-induced changes of CV.

生じ、興奮と抑制のバランスが再び釣り合うと(学習成立後)、元のような大きな振動が生じた。さらに、各スパイク時におけるLFPの位相を計算すると、学習前後では、学習途上と比較して、特定の周波数帯において、著しく位相同期性が低くなった。これは、本研究の生理実験の結果と一致した。

4. 考察

4.1 学習による情報処理の変化

相互情報量と位相同期性は、学習途上で上昇し、学習成立後で減少した。この非単調な応答の変化は、情報処理の戦略が学習の途中で変化したことを示唆する。すなわち、学習の途上では、応答の信頼性・確実性を増すために、応答の多様性を増加させると共に同期性を向上させることでノイズ頑強性を向上させ、学習成立後では、個々の神経細胞の多様性を減少させる代わりに同期性を減少させることで時間的なずれを用いた神経間の協調性の向上を図り、情報処理の効率化を図っていると考えられる。これは、記憶に関する先行研究の結果とも一致する。破壊実験や *zif268* という遺伝子マーカーを用いた Sacco らの研究^[3]によると、刺激を1ヵ月近くに渡って記憶する場合(長期記憶)、一次聴覚野を含む一次感覚野に保存された記憶は二次感覚野に移行すると報告されている。この際、一ヵ月後に一次感覚野を破壊しても記憶には影響がないことが確かめられている。本研究では、約3週間に渡る行動実験をラットに施していることから、条件刺激に関する記憶が一次聴覚野から二次聴覚野へ移行していると想定される。学習経過に伴うMIやCVの非単調な応答の変化は、この“条件刺激の記憶とその記憶の移行”という記憶場所の変遷に対応しているのかも知れない。

また、結合しあう神経同士が同期すると、その神経間の結合強度はヘブ則にしたがってより修飾され易くなる^[2]。本研究では、学習途上において、同期性の向上を確認したが、これは、脳内の神経回路が変化する環境に適応するために自身の神経回路を書き換えなくてはならなくなり、その結果、同期性を向上させた

Table.1 Changes in degree of synchronization by balance between excitatory and inhibitory inputs.

ネットワーク 状態	多様性なし	多様性あり	
学習前	2.08±0.218ms	2.69±0.448ms	同期 ← ← ← 非同期
学習中	1.97±0.379ms	2.60±0.334ms	
学習後	2.11±0.453ms	2.89±0.414ms	

も考えられる。

4.2 学習による局所回路の変化

シミュレーション実験において、本研究では、学習の効果として、興奮性入力と抑制性入力のバランスの変化を盛り込んだ。その理由は、先行研究において、学習により皮質内のアセチルコリン濃度が増加し、これに伴って視床から皮質に至る Feed-Forward 抑制の経路が修飾されると指摘されているため^[4,5]である。この効果をモデルに盛り込んだ結果、興奮性細胞間の同期性の変化は、本実験の生理実験結果と一致した。このことは、実際のラットの聴皮質においても、同様の興奮と抑制のバランスの変化が学習過程において生じている事を示唆する。

4.3 本研究の波及効果と将来展望

本研究では、学習によって神経回路に可塑的な変化が生じると、神経活動の多様性と同期性に共通した変化が生じた。すなわち、多様性が増加すると共に同期性が上昇し、多様性が減少すると共に同期性が低下した。情報処理の確実性と効率性のバランスを調整する上で、このような多様性と同期性の変化がどのような状況下においても一貫した普遍的な変化であるならば、同期性の変化は応答の多様性を評価する上で重要な指標になりうると考えられる。

ヒトを含めた動物が特定の対象に注目(Attention)を払う際、皮質内の特徴的な周波数成分において、神経集団の同期性は変化する。上述の仮説、すなわち、同期性が応答の多様性の指標となること、が正しければ、同期性の変化を評価することにより、注意による神経集団内の応答多様性の変化を評価できると考えられる。すなわち、従来とは異なった視点より、注意が

集団符号化の方法をどのように変化させるかを評価できるということである。先行研究では、注意は神経集団に対して選択的な反応を引き起こす、言わば、フィルタ的な役割を果たすと論じられてきた。これは、刺激に反応する神経集団の母体数を議論しているのであり、神経細胞の反応性は画一的であるという想定である。しかしながら、本研究の結果より得られる視点は、反応する神経細胞集団がどの程度応答に多様性を許容するかを論議しており、しかも、その程度は同期性の程度を評価することにより定量的に評価することができる。これは、注意による集団符号化の変化を論議する上で大変有用であると明確に理解できるであろう。今後、シミュレーションによる注意の影響を評価する上で、本研究は、新たな情報符号化の視点を与えることと期待される

5. 結論

5.1 本実験で行った実験の概要

5.1.1 行動・生理実験による神経応答の計測

オペラント条件付けにより、ラットを未学習・学習途上(Day4)・学習成立後(Day20)の3つの学習群に分け、各段階で様々な純音刺激に対する神経応答を一次聴覚野全域より計測した。計測した神経応答を用いて、各計測点で相互情報量(Mutual information;MI)と CV を計算し、個々の神経応答の符号化能力と集合応答(局所電場電位, LFP)に対する同期性をそれぞれ定量化した。

5.1.2 シミュレーションによる神経回路・応答の評価・神経ダイナミクスに多様性を持つ神経回路

STDP により自己組織的に再編された回路構成を、同多様性を想定しない場合と比較した。また、多様性を考慮した神経回路において、コリン作動性受容体活

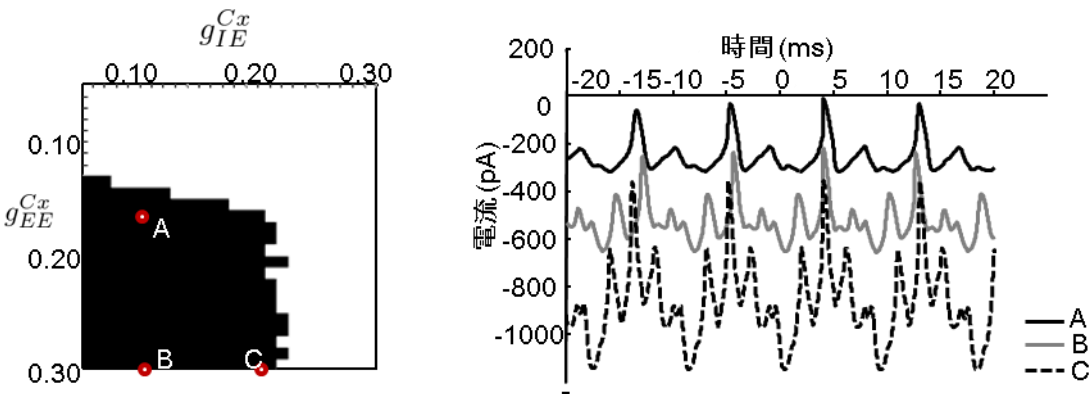


Fig.3 Changes of network response in accordance with connection strength.

Left: State of network responses. Black: Bursting, White: Silent. Right: Spike triggered averages of LFPs.

性の効果として抑制性細胞から興奮性細胞への結合強度を10分の1に減弱してトレーニングを行い、そのトレーニング前後に、あるいは、その最中において、正弦波入力に対する神経応答の同期性を評価した。

・周波数局在性をモデル化した神経回路におけるコリン作動性受容体活性

聴覚野のコラム構造をモデルに組み込んだ後、コリン作動性受容体活性の効果として、興奮・興奮間の水平結合、興奮・抑制間の水平結合、視床・皮質間の求心性結合を先行研究の結果をもとにそれぞれ調整した。

5.2 本研究で得られた知見

5.2.1 感覚野における神経反応の多様性の特徴

コラム内の神経回路は、個々の細胞に多様性を持つ。また、その多様性の度合いは、コラムの大きさ(細胞数)と相関した。

・行動・生理実験による多様性の評価

MI, CV を計算した結果、低い周波数選択性(Best frequency; BF)領域よりも高BF領域でMI, CVはより広いばらつきを示した。これは、BFコラム内の神経細胞群に応答の多様性が存在するのと同様に、BFコラム間にも多様性を生むことで情報処理の効率化を実現していると推察される。また、このBF依存的なMI, CVの分布は学習経過中も存続したが、学習途上でMI, CV全体が大きく、学習成立後でMI, CV全体が小さく変化した。さらに、学習の全段階で、各指標とBF領域の面積は相関する傾向にあった。これは、BFコラムの面積、すなわち、神経細胞数に応答の多様性が相関することを示唆する。

5.2.2 多様性を生み出すメカニズムとしての同期現象

個々の神経のダイナミクスに多様性を想定した場合の結合強度分布は逆指数関数的になり、想定しない場合は正規分布に近くなった。これは、先行研究から、より生理実験結果に則した結果であることが分かった。また、多様性を想定した場合は、抑制性細胞と興奮性細胞のバランスの変化による同期性の変化がより顕著になった。これは、多様性を考慮した場合の方が、学習による効果が大きいことを示唆する。

・学習による多様性の調整原理

学習は、経過日数と共に情報処理の確実性と効率性のバランスを変化させる。神経応答の多様性はこのバランスに対応して変化する。また、この変化は、ネットワーク内の抑制・興奮間のバランスに起因する。

i) 行動実験の示す応答の変化

偽陽性率の増加が学習途上(Day4)で減少に転じたことから、学習には少なくとも2つのステップが存在することを示唆する。

ii) 生理実験の示す多様性の意義の変化

学習経過に伴うMI, CVの非単調な変化は、多様性の意義に関して以下のことを示唆する。学習途上では、個々の神経細胞の持つ刺激に対する反応性を増加させる(中間層のMIの増加)と共に、集合応答に対する同期性を向上させること(CVの低下)でノイズに対してより頑強に入力信号に対してより確実に反応できるようになり、一方で、学習成立後では、個々の神

経細胞の持つ刺激選択性を低下させる(全体のMIの低下)と共に、集合応答に対する同期性を低下させること(CVの増加)で、集団で刺激情報を符号化する際の効率性を上昇させた。

iii) シミュレーションの示す生理実験との整合性

神経ダイナミクスに多様性を持つ神経回路において、コリン作動性受容体活性の効果の評価したところ、トレーニング中の神経応答はトレーニング前よりも同期的に、トレーニング後の神経応答はトレーニング前よりも非同期的になった。これは、本実験における生理実験結果と一致した。また、周波数局在性をモデル化した神経回路において、コリン作動性受容体活性の効果の評価したところ、抑制性神経から興奮性神経への結合強度が低下した場合、顕著な γ 振動の低下とともに高い周波数成分がLFPsに増えた。一方、興奮性細胞間の結合強度を小さくした場合、LFPsの高い周波数成分は無くなった。これは、アセチルコリン受容体の1つであるムスカリン性受容体のサブユニットM2/M4がネットワーク内の γ 振動に影響を与えることを示唆し、先行研究と一致した。また、興奮性細胞間の結合強度と抑制性神経から興奮性神経への結合強度が不釣り合いな時、それらが均衡している時と比べて、LFPsの各周波数に対するFSの位相固定度合いが試行間でバラつかなかった。これも、本実験における生理実験結果と一致した。

上述の要点より、学習経過に伴う符号化能力・同期性のばらつき(多様性)は、聴覚野の情報処理の特徴を如実に反映している。すなわち、学習の途上では確実性を、学習の成立後では効率性を、それぞれ、優先している。このように、神経集団による情報表現において、個々の神経細胞の反応特性の多様化は、情報処理の確実性と効率性のバランスを調整するために、極めて重要な役割を担っている。

参考文献

- [1] Smith, S.L. and Häusser, M., "Parallel processing of visual space by neighboring neurons in mouse visual cortex.", Nat Neurosci., Vol.13, (2010), pp.1144-1149.
- [2] Fell, J. and Axmacher, N., "The role of phase synchronization in memory processes.", Nat. Rev. Neurosci., Vol.12, (2011), pp.105-118
- [3] Sacco, T. and Sacchetti, B., "Role of secondary sensory cortices in emotional memory storage and retrieval in rats.", Science, Vol.329, (2010), pp.649-656.
- [4] Kruglikov, I. and Rudy, B., "Perisomatic GABA Release and Thalamocortical Integration onto Neocortical Excitatory Cells Are Regulated by Neuromodulators.", Neuron, Vol.58, (2007), pp.911-924.
- [5] Butt, A.E., et al., "Association learning-dependent increases in acetylcholine release in the rat auditory cortex during auditory classical conditioning.", Neurobiol. Learn Mem., Vol.92, (2009), pp.400-409.