

氏 名	酒井 裕
学位(専攻分野)	博士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 2151 号
学位授与の日付	平成 12 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	理学研究科物理学・宇宙物理学専攻
学位論文題目	神経細胞のスパイク発生機構に関する研究
論文調査委員	(主 査) 篠本 滋 教授 大見哲巨 教授 蔵本由紀 助教

論 文 内 容 の 要 旨

神経細胞は、入力に応じてスパイクと呼ばれるパルス信号を発する入出力素子である。各神経細胞は入力として数千以上の神経細胞からスパイク信号を受け取っている。到達したスパイク信号は細胞内の電位を変化させる。変化した電位は細胞膜を通して数 10 ミリ秒以内で減衰する。減衰してしまう前に、入力によって十分な電位変化を受け、ある電位に達するとスパイクを発生し、電位は元の水準にリセットされる。大脳皮質はこのような入出力素子からなる回路網によって構成されている。

大脳皮質中の神経細胞から観測されるスパイク列は一般に不規則である。このことから非常にゆらぎの大きい入力信号を受け取っていることが示唆される。また単にランダムではなく時間相関をもったスパイク列がよく観測される。時間相関の原因には 2 つ考えられる。到達する入力信号自体の時間相関と細胞内で生成される時間相関である。本論文では、観測されたスパイク列の統計性を再現するために、この両者とも必要であるのかどうかを検討した。スパイク列の統計性を特徴づけるのにスパイク間隔の統計係数 3 つを用いた。不規則性を表す変動係数 CV, 不自然に長い間隔の度合を表す歪度係数 SK, 連続した間隔の相関係数 COR の 3 つである。

本論文ではサルに情報を短時間保持させる課題実験に注目し、情報を保持している間に神経細胞から記録されたスパイク列データを分析した。この間、これらの神経細胞は持続的な活動を示しており、各神経細胞が受け取る入力の統計的性質は一定であると期待される。データから見積もられた変動係数 CV の推定値はランダムな時系列と同程度または、それ以上であり、非常に不規則な時系列であることを示している。また歪度係数 SK の推定値はランダムな時系列より大きな値をとる傾向があり、不自然に長い間隔が含まれていることを示している。これは時間相関の一面を表している。相関係数 COR の推定値は、正に偏っている。このことから正の時間相関を持っていることが推定される。このような傾向をもつスパイク列データの統計係数を再現できるかどうかを、以下に挙げるスパイク発生機構について検討した。

情報を保持している間、神経細胞集団の平均的な活動度は一定になっていると期待されることから、まず単純に到達するスパイク信号が時間相関をもっていない場合を考える。また細胞内の機構として本質的な入力の加算機構と減衰、閾値によるスパイク発生のみを考慮した leaky integrate-and-fire (LIF) 機構を考えた。

1. 無相関な入力を受けた LIF 機構、すなわち Ornstein-Uhlenbeck process, を検討した結果、このスパイク発生機構では、スパイク列データから見積もられた変動係数 CV と歪度係数 SK を再現することができないことがわかった。

2. 次に入力の加算機構を具体的に仮定せず、スパイク発生の後、細胞内の状態がリセットされる性質のみを想定した。それでも、無相関入力ではスパイク列から見積もられた相関係数 COR を再現できないことがわかった。

以上から細胞内の電位変化に時間相関が必要であることが示された。そこで指数関数型の時間相関をもつ入力を LIF に与える場合について考える。

3. 時間相関入力を受けた LIF 機構を検討した結果、入力が数 100 ミリ秒程度持続する時間相関を持たば、スパイク列データから見積もられた 3 つの統計係数を再現できることがわかった。

相関が数 100 ミリ秒程度持続する必要があることから、この相関が入力の伝達経路で生じたものとは考えにくく、スパイク信号を送った神経細胞集団の相関活動を反映していることが示唆される。データが記録された期間は、与えられた情報を保持するだけでいいのにも関わらず、神経細胞集団の活動パターンは数 100 ミリ秒程度で変動していることを示唆している。この相関時間は回路網の特性を表す特徴的な時間ではないかという新たな問題を提起している。

次に神経細胞内では時間相関が生成されないような状況を考える。このような状況では、各時刻の入力にしたがった発生率でランダムにスパイクを発生する機構と等価となる。

4. 指数関数型の時間相関入力にしたがってランダムにスパイク発生する機構を検討した。その結果、このスパイク発生機構はスパイク列データから見積もられた3つの統計係数をよく再現することがわかった。

以上から、スパイク統計再現のためには神経細胞内で生成される時間相関は特に必要ではないことがわかった。実験データの示すスパイク列の統計性は、主に神経細胞への入力の時間相関が反映していることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

大脳皮質神経細胞のスパイク発生は極めて不規則であり、この不規則性がこれまで知られてきたニューロンの数理モデルと矛盾するのではないか、ということがこの数年で世界的にも大きな注目を浴びてきた。これまでの、実験データと数理モデルとの整合性に関する誌上論争は、理論が整合しないと主張する一派と、その反対に整合すると主張する一派とが、互いに主義主張を述べており、最近まで未解決のまま残されていた。

論文申請者の酒井裕氏は論文前半の研究において、スパイク統計量として、スパイク間隔の2次キュミュラントから測られる不規則性のみに注目するのではなく、スパイク間隔の3次キュミュラントを同時に考慮に入れることによって、数理モデルと実験データの整合性を検証する方法を考案した。スパイク間隔の標準偏差を平均で割った Coefficient of Variation と呼ばれる無次元量によってスパイクの不規則性が測られる。スパイク間隔の3次キュミュラントを標準偏差の3乗で割った Skewness Coefficient と呼ばれる無次元量によってスパイク間隔分布のひずみが測られる。これらの無次元量の空間で実験データの分布を調べ、それを数理モデルの作成しうる分布と比較することによって整合性をテストする。この結果、神経細胞の電位加算機構と膜電位減衰を表したもっとも基本的なモデル Leaky integrate-and-fire model に外部からの信号が無相関で入射している状況、すなわち Ornstein-Uhlenbeck process は、現実のスパイク統計を説明できない、ということを実証するのに成功した。この研究 (Neural Computation, 1999 に公表済み) は、理論モデルを実験データに基づいて統計的に検証するという明瞭なスタイルを示した点で高く評価される。

後半部の研究 (Neural Networks, 1999 に公表済み) では、神経細胞の基本モデル Leaky integrate-and-fire model に時間相関のある入力が入れば実験データの統計性を再現することが可能であることを示し、実験データを再現するためには神経細胞への入力に 100 ミリ秒の程度の時間スケールの相関が含まれている必要がある、ということを示した。ここでは先の Coefficient of Variation と Skewness Coefficient という2つの統計量に Correlation Coefficient of Consecutive Intervals と呼ばれる統計量も加えて、これら3つの無次元量の空間で実験データと数理モデルの整合性を検討した。この Correlation Coefficient は相前後するスパイク間隔が相関を持っているかどうかを測る指標であり、renewal process (更新過程) では平均的にはゼロとなるべきものであるが、サルの前頭連合野の神経細胞から計測されたスパイク時系列データでは強い正の相関が見られた。この研究は、神経細胞集団のなかにこのような時間スケールが出現するにはどのようなメカニズムが必要か、また、実験データの統計性を完全に再現するためには、具体的にはどのような入力を仮定する必要があるのか、といった問題を提起するに至り、現在さらに発展をみせている。

このように、申請者の論文は国際的に注目される疑問に対して明瞭な解答を与えたが、それに止まらず、脳内神経細胞集団の情報表現について新たな問題を提起したものとして高く評価される。

平成 11 年 12 月 22 日 (火)、論文内容とそれに関連した口述試問をおこなった結果、十分学位の価値があるとして論文は合格と認めた。