

ダイナミカル アセンブリー仮説

—脳のエンコーディング機構をめぐって—

京都産業大学 工学部 情報通信工学科

伊藤 浩之、藤井 宏

1. はじめに

現在非常に多くの脳研究者が、「脳はいかにして情報処理を行なっているのか？」という疑問に答えるべく研究を行なっているが、この問題をより明確に定義するためには「脳において、情報はいかにして神経細胞の活性にコードされているのか？」という基本的な問題を合わせて研究する必要があると思われる。しかし、現在の変化の激しい脳研究でこの問題の重要性を意識し、疑問を問いつけている研究者の数は必ずしも多くは無いように感じられる。いや、むしろ、このような基本的な問題に対して未だ明確な解答が得られていない事すら意識されていないというのはどうしたものだろうか？

我々の講演では、最近の神経生理学、とくにダイナミカルセルアセンブリーをめぐると話題のレビューを行なった。この分野における我々の貢献は未だ無く、現在やっと出発点に到達したという感が強い。しかし、今後の脳研究の方向として、この新しい流れは間違っていないという信念は持っている。このレビューが一人でも多くの研究者に何らかの影響を与えんことを希望する。

我々は、脳の中でも特に大脳皮質でのダイナミクスと情報処理のメカニズムに興味を持っている。皮質は部位に拠らず常に6層構造を持ち、これは情報コーディング、情報処理ダイナミクスが普遍的なものであることを想像させる。皮質には膨大な数の神経細胞（ニューロン）とこれらの間を結ぶ非常に massive な結合（アクソン-シナプス-デンドライト）が存在する。電気生理実験では皮質内に微小電極を差し入れて、ニューロンの興奮を細胞外から記録する方法が使われる。実際に我々が測定するデータは個々のニューロンの神経スパイク時系列である。このデータから皮質での情報コードに関して何がわかるのだろうか。これは一種の暗号解読問題だと考えられる。

2. 二つのコーディングメカニズム

皮質での情報コードに関しては歴史的に二つのメカニズムが提案されている。

A) RATE コーディング (Single Cell)

このパラダイムでは

「一つ一つの細胞の平均発火率が情報をコードする」

と考えられている。実験方法としては Single Cell Recording が用いられる。皮質のただ一つのニューロンの神経スパイクを測定し、どのような状況（刺激）で発火率が変化するかを調べる。プロトタイプとしては60年代の Hubel & Wiesel が行なった視覚皮質の研究である。

1972年にH.B. BarlowはSingle Cell Doctrineと呼ばれるパラダイムを提案している。これによれば、外界の刺激と皮質での単一細胞の発火率とは1対1に対応しており、その細胞の発火率が高いほど対応する刺激が外界に存在する確率が高いとされる。これは、いわばSingle Cell = Single Function 仮説

と言ったもので、このパラダイムを脳の高次領域に適応すると、有名な Grand Mother Cell 仮説（おばあちゃん細胞仮説）に至る。この説には決定的な問題点 Combinatorial Explosion（組み合わせ的爆発）が存在する。もし、「私のおばあちゃん」が赤いドレスを着ていたり、またあるときは、緑のドレスを着ていたらどうであろうか？ それぞれの場合に応じて異なる細胞が対応する必要がある。このように考えると、われわれがさまざまな対象を認識するためには、この組み合わせに応じて非常に多くの細胞が必要になる。

この rate coding パラダイムに対する反証実験として、Vaadia たちは、Stimulus Guided Reaching Task と呼ばれる実験の例を挙げている。この実験ではサルの前頭葉、運動前野における Single Cell Recording を行なっている。サルは視覚的刺激に従ってある運動タスクを行なう。実験の結果、測定している一つの細胞は一連のタスクの中で複雑に発火率を変化させ Single Cell = Single Function と言った単純な論理では理解できない事を示した。むしろ、一つの細胞は複数の function に参加していると考えられる。

また、single cell の rate coding パラダイムにおいては、暗黙の内に Functional Homogeneity が仮定されている。これは皮質においては各細胞の対応する function に応じて、トポロジカルに整然と細胞が配置されていると言うものである。即ち neighboring cell は neighboring function を持っているという仮定である。これは、Hubel & Wiesel の視覚皮質でのハイパーコラム構造におおいに影響された視点である。この「常識」が必ずしも trivial では無いことを Vaadia たちは実験データを基に指摘している。この実験では、サルの聴覚皮質に複数の金属電極を刺し入れ Multi neuron recordings を行なった。刺激としては tone burst が用いられた。彼らの結果では、非常に近接した細胞においても、刺激に対して発火率が上昇し、反応する細胞もあるし、全く反応しない細胞もあることを示した。これらのデータは必ずしも neighboring cell = neighboring function では無い場合があることを注意している。

以上二つの実験から次の様な仮説が生じてくると考えられる。

「皮質の細胞の function は空間的に連続的ではなく、どんな小さな領域を考えても、そこではそれぞれ異なる process に参加している細胞が共存している」

この考えの延長としては、次に説明する D. Hebb によって提案された「セル アセンブリー」という概念が自然であろう。

B) RATE コーディング (Cell Assembly)

「細胞の平均発火率が変数であるが、情報は複数の細胞の組み合わせでコードされる。」

Hebb は「外界の刺激や対象が脳内にどのように表現されるか (learning & representation)」という問題に対して、Hebb Assembly と Hebb Synapse という当時全く新しい概念を提案した。Hebb はまず、細胞間の可塑性シナプスの変化のメカニズムを仮定する (Hebb Synapse)。次に、脳の神経ネットワークでは、外界からの刺激に対してこの可塑性シナプスにより、発火率に相関がある細胞の集団が自己組織化されると考える (Hebb Assembly)。ここで、注意しなくてはいけないのは、

(シナプスの可塑性の時間スケール) >> (スパイク発火の時間スケール)
と言うことである。

Hebb アセンブリーのパラダイムでの実験方法としては細胞のネットワークレベルの解析が必要となる。すなわち、刺激提示後、発火率の上がる細胞の集団の検出を multi-neuron recording の手法を用いて行う事になる。このパラダイムは「おばあちゃん細胞説」よりは強力であるが、やはり深刻な問題点

superposition catastrophe を内在していることを Malsburg が指摘している。これは、複数のアセンブリーが共存した場合、発火率だけでは個々のアセンブリーが分離不可能であるという問題である。この重ね合わせによる情報の損失を時間方向の自由度を用いて分離しようとして生まれたのが次なるパラダイムである。

3. 新たな情報コード

「平均発火率ではなく、発火パターンの間の時間相関によって関係づけられた細胞の集まりが情報を表現する」

このように定義されたアセンブリーは、Dynamical Cell Assembly と呼ばれる。これは、全く新たなパラダイムであるので、実際の神経生理の実験およびデータの解析において新たな解析法が必要となる。講演では、

- A. Cross Correlation
- B. Joint Peri Stimulus Time Histogram
- C. Gravitational Clustering

という三つの方法を説明した。

Cross Correlation では、二つの細胞（仮に A と B とする）のスパイク時系列の同時測定データを統計処理し、A の一つのスパイクに対してどのような時間相関で B にスパイクが生じているのかを調べる。Vaadia たちは、サルの聴覚皮質での二つの細胞を同時測定し、刺激として音源が左から右に移動する場合と、右から左に移動する場合の反応の違いを調べた。刺激提示後の各細胞の発火率の時間変化では、二つの異なる刺激に対して、どちらの細胞もほとんど同じ時間変化を示す。すなわち、平均発火率の上昇のみで定義される Hebb アセンブリーの観点からは二つの刺激提示下で、二つの細胞は同じアセンブリーに所属していると結論される。ところが、cross correlation を計算してみると、一つの刺激では A と B のスパイクは時間差ゼロのまわりに正のピークを持っており、二つの細胞は時間的に、ほぼ同期して発火しやすい傾向が存在する。一方、これと異なるもう一方の刺激下では時間差ゼロのまわりに負のピークが存在する。この場合は A と B の細胞はむしろ同時発火を避けているのである。そこで、発火の時間相関で定義される dynamical cell assembly の立場からは二つの異なる刺激下でそれぞれ異なるアセンブリーが形成されていることが結論される。この実験結果にも示されるように、同じ実験データでも情報コードのパラダイムの違いで解釈が全く異なる事になってしまう。

Joint Peri Stimulus Time Histogram (Joint- PSTH) は Aertsen & Gerstein によって提案された。cross correlation 自体は 1 - 4 seconds ぐらいで時間的に平均した統計量であるが、もっと速い sub-second での時間相関のダイナミクスを視覚化する目的でこの方法は導入された。詳しい方法の説明は別の機会にゆずるとして、Aertsen たちは、ネコの視覚野で二つの細胞の活性を同時測定し、これらの細胞が同期して発火する確率の時間変化を視覚化した。彼らが、effective connectivity と呼ぶこの量は sub-second の短いタイムスケールで変化することが示された。この速い時間変化を反映して、cross correlation は、計算する時間領域に依存して、異なる構造を示す。従来の時間平均した cross correlation では結局、これらの速いプロセスの平均を見ていたことになる。スパイク発火の時間相関で関係づけられた dynamical cell assembly の立場からは、二つの細胞の間の時間相関が短いタイムスケールで変化するというこの現象は、dynamical cell assembly の再編成が起きていると解釈される。

Gerstein & Aertsen は Gravitational Clustering というユニークな方法も提案している。いままで説明した

cross correlation にしても、joint-PSTH にしても結局は二個の細胞のスパイク発火の間の時間相関の解析である。実際には、dynamical cell assembly では多くの細胞の間に存在する時間構造が重要である。この方法では、仮想的なN質点力学系を考えて、N質点とN個の細胞を1対1に対応させる。各質点には対応する細胞がスパイク発火した時点で重力チャージが生じ、チャージはある時定数で減衰する。重力チャージを持ったものどうしが重力相互作用するとして、このN質点重力多体系のダイナミクスを追っていくと、同時測定されたN個の細胞のスパイク発火の間の時間相関が質点のクラスタリングを通じて視覚化できるのである。彼らはこの方法をいろいろな実験データに応用して、同じ細胞の集まりでもタスクに応じてクラスタリングが異なることを指摘している。

4. 実験結果のまとめと考察

1. single Cell $\neq$ single Function

2. neighboring cell $\neq$ neighboring function

3. ニューロン間の時間相関は速い時間スケールでタスクに依存して変化する。

4. お互いに時間相関を持った dynamical cell assembly の共存、ダイナミックな再構成

1と2の項目に関しては、従来暗黙の内に仮定されていた「常識」が実は検証されなければならないという事である。

上にまとめたような性質は、一見いままでの神経生理学の常識とは合わないトリッキーな事柄に思われるかもしれない。しかし、以下のような考察から、実はこのような性質が存在することこそ自然であることが分かる。

生理学的知見

1) 一つのニューロンは約10000ぐらいの他のニューロンとシナプス結合している。

2) 各ニューロンは閾値以上の数(100ぐらい)のニューロンから興奮性の入力、かなり短い時間(1 msec ぐらい)の間に集中的に受け取らないと興奮できない。

すなわち、たとえ細胞Aに細胞Bから解剖学的にシナプス結合が存在して、細胞Bが非常に高頻度で発火しているとしても、BからAへの興奮性入力は非常に小さく、Aに興奮を生じさせることは出来ない。Aを興奮させるためには、Bの発火と同期して多くの他の細胞も発火して、Aに集中的な興奮性入力をもたらす必要がある。この意味においてAとB二つの細胞のスパイク発火の時間相関の問題は二体問題ではなく、本質的に多体問題であることは明らかである。これが、単に二体の時間相関や Joint-PSTH での"effective connectivity" にタスク依存や短いスケールでの時間変化が生じて見える理由である。この様な立場での実験データの解析はほとんど行なわれておらず、今後、基本的な解析法の検討が強く求められている。

最後に、ダイナミカル セル アセンブリー仮説をまとめてこの小論を終わる。

「情報のコードは、ニューロンの発火率ではなく、発火の時間相関によって結合された("effective connectivity") dynamical cell assembly によって行なわれている。解剖学的な結合(Hebb synapse)は変化の時間スケールは長い、effective connectivity は「力学的な状態」であるのでタスクに依存して、短時間で変化する。脳はこの dynamical cell assembly を transient に編成したり、崩壊させたりして計算を行なっている。」

あとがき

詳しい実験データや、このパラダイムの抱える多くの問題点（階層性、記憶など）に関する議論などを含めたよりまとまった文章を現在、準備中であります。

参考文献

M. Abeles, *Corticonics*, (Cambridge U. P., 1991).

A. K. Engel, P. Koenig, A. K. Krieger, T. B. Sengco and W. Singer,
"Temporal Coding in the Visual Cortex: New Views on Integration in the Nervous System", *Trends in Neuroscience*, 15 (1992), 218-226.

G. L. Gerstein, P. Bedenbaugh and A. M. H. J. Aertsen: "Neuronal Assemblies", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 36 (1989) 4-14.

C. M. Gray and W. Singer, "Stimulus-specific Neuronal Oscillations in Orientation Columns of Cat Visual Cortex", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86 (1989), 1698-1702.

D.O. Hebb, *The Organization of Behavior - A Neurophysiological Theory*,
John Wiley & Sons, 1949.

E. Vaadia, E. Ahissar, H. Bergman, and Y. Lavner, "Correlated Activity of Neurons: A Neural Code for Higher Brain Functions?", *Neuronal Cooperativity*, Ed. J. Krueger, Springer-Verlag, 1991.

E. Vaadia and A. Aertsen, "Coding and computation in the cortex: single-neuron activity and cooperative phenomena",

Information Processing in the Cortex - Experiments and Theory,

Eds. A. Aertsen & V. Braitenberg, Springer-Verlag, 1992.

Ch. von der Malsburg, *Correlation Theory for Brain Function*, *Internal Report* 81-2,
Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Goettingen, 1981.

Ch. von der Malsburg, "Synaptic Plasticity as Basis of Brain Organization", *The Neural and Molecular Bases of Learning*, John Wiley & Sons, 1987.