

神経コーディング様式の統計解析:
Analog code 対 Digital code

望月 泰博

Abstract

Neurons are the principal carrier of information in the brain [1–3]. More than one hundred billion neurons are continuously exchanging information via neuronal discharges called firings or spikes. A central issue of neural coding is to discern the manner in which the sensory information is represented, processed, and finally transformed into motion, all in terms of neuronal spikes. Understanding of neuronal coding scheme would not only provide deeper insight into the computational principles of the brain, but may also lead to improved information decoding, which would benefit real-time applications such as brain-machine interfaces.

Regarding the coding scheme of a single neuron, it has long been debated as to whether a given neuron encodes information in its firing rate or its precise spike timings. In the early 1900s, the number of neuronal discharges in a given time interval was found to be related to the tension in the associated muscle [4, 5]. Since then the prevailing coding hypothesis is the rate coding in which frequency of neuronal firings carries primary information. Correlating the firing rate of neurons with animal behavior has become standard protocol of neuroscience. More recently, other coding hypotheses have also been studied both experimentally [6, 7] and theoretically [8, 9]. Among these alternatives is temporal coding, which emphasizes the importance of precise spike timings [6, 9–14].

However, rate coding and temporal coding are not clearly delineated because they are not mutually exclusive. For instance, spike timing may be reinterpreted as abrupt increase in firing rate in a short time period. A clearer distinction between the coding types has been suggested, such that any spike train is classifiable into rate or temporal coding, depending on whether the underlying rate varies slowly or rapidly with time, respectively [15–17]. However, this principle is not directly applicable to data, because the firing rate cannot be uniquely determined for a single spike train. Rather, spiking is generally irregular and sparse, and the underlying rate can be obtained only from multiple spike train analyses in repeated trials. In such analysis, fine details of original rate fluctuations are easily erased by intertrial jittering [18]. For this reason, the coding hypothesis should be identified on a single trial basis.

Here, we suggest a method that selects a unique hypothesis for any given single spike train. The conventional timing-based classification is replaced by an analog-digital classification criterion that inquires whether the spike train is likely transmitting a continuously varying analog signal or discontinuously switching binary signals (Fig. 1). The proposed classification scheme is similar to the timing-based scheme because analog and digital signals may be represented by the firing rate and timing of spike bursts, respectively. Thus, rather than dispense with the rate-coding hypothesis, we select the best interpretation of a single spike train from alternative rate estimators based on rivalry

principles. Specifically, we select a single stochastic model, either the state space model (SSM) or the hidden Markov model (HMM), by comparing their likelihood estimates for a given spike train. The SSM and HMM represent the analog and digital codes, respectively. The effectiveness of the inference method is tested on synthetic data derived from inhomogeneous Poisson processes whose continuous and discrete rates are given by the Ornstein-Uhlenbeck process (OUP) and the switching state process (SSP), respectively. Finally, to determine whether different areas of the brain encode signals continuously or discretely, the suggested analysis is applied to spike trains recorded from V1, MT and LGN of anaesthetized monkeys. Fractions of neurons exhibiting analog and digital coding patterns were found to be different between these three brain regions. This suggests that coding strategies may be different between different brain regions.

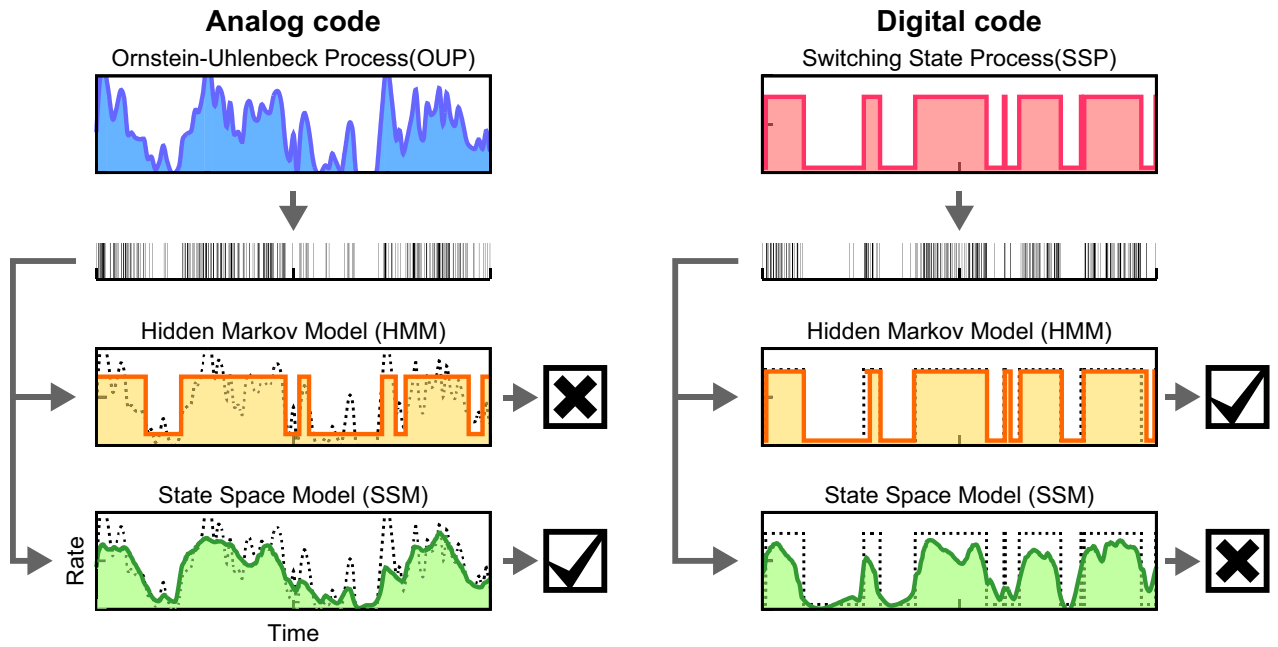


Fig.1 Analog and Digital code. In this paper, we develop an algorithm that classifies a spike train into Analog or Digital coding according to whether its underlying firing rate is likely to be continuously varying or switching between active and inactive states.

目次

第 1 章	序論	1
1.1	はじめに	1
1.2	本論文の構成	2
第 2 章	神経情報のコーディング問題	3
2.1	発火率頻度コーディング (Rate coding)	3
2.2	時間パターンコーディング (Temporal coding)	4
2.3	コーディング様式の区別と Analog・Digital コード	5
2.4	脳領野・機能・発火パターンとコーディング様式	5
2.5	Brain-machine interface への応用	7
第 3 章	スパイク列とその数学的モデル	9
3.1	ニューロンの発火とそのモデル化	9
3.2	発火頻度	9
3.3	ポアソン過程の特性	10
3.4	ポアソン過程に基づくスパイク列のシミュレーション	13
第 4 章	発火頻度の推定	15
4.1	状態空間モデル (SSM) による発火頻度推定	16
4.1.1	EM 法によるハイパーパラメーター γ の推定	17
4.1.2	MAP 解の推定	18
4.2	隠れマルコフモデル (HMM) による発火頻度推定	19
4.2.1	EM 法によるパラメーターセット θ の推定	19
4.2.2	Vitarbi 法による最適な発火頻度の決定	21
第 5 章	コーディング様式の決定アルゴリズム	22
5.1	シミュレーションによるアルゴリズムの構築	22
5.2	神経スパイク列の解析	29
第 6 章	まとめと議論	33
6.1	コーディング様式決定アルゴリズムの手法について	33

目次	iv
6.2 機能領野とコーディング様式について	34
6.3 最後に	35
謝辞	37
参考文献	38

第 1 章

序論

1.1 はじめに

ニューロンは、スパイク (spike) と呼ばれるパルス状の電気信号を発している。この活動はニューロンの発火 (firing) と呼ばれ、発火活動と生物の行動や感覚器に付加される外部刺激の間には明らかな相関が見られる。このことから、脳内の主要な神経情報はスパイク列に符号化されていると考えられる [1-3]。脳内に千数百億個存在すると言われるニューロンは、複雑なネットワークを形成し、互いにスパイクをやり取りすることで神経情報を伝達・処理している。生物が外界を知覚し、取るべき行動を決定して、複雑な運動を遂行できることは、ニューロンの集団的な発火活動の結果である。

では、ニューロンはどのように神経情報をスパイク列に符号化しているのだろうか？この問題は「神経情報のコーディング問題」と呼ばれており、未だ詳細に理解されていない。ニューロンが神経情報をスパイク列に符号化するプロトコルが明らかとなれば、逆にスパイク列から神経情報を読み出すことができるだろう。この手続きは一般に神経情報のデコーディングと呼ばれており、現在は Brain machine interface(BMI) と呼ばれる神経活動に基づきデバイスを制御する技術の開発が進められている。近年では運動野から計測したスパイク列から神経情報をデコードすることで、「念じることで動く義手」の開発に成功したという報告もあり [19]、BMI は今後のさらなる発展が期待されている [20,21]。コーディング問題の解決は、純粋科学的意義だけでなく応用科学的重要性も持っている。

これまで、単一ニューロンが発するスパイク列にどのように情報が符号化されているかという問題に関して、スパイクの発生頻度が主要な神経情報であるとする発火頻度コーディング (Rate coding)、発火頻度だけでなくその時間的構造や個々のスパイクの発火時刻が重要な神経情報であるとする時間パターンコーディング (Temporal coding) が対立する仮説として扱われてきた。しかし、これらのコーディング様式の差を明瞭に定義することはできないため、特定のスパイク列のコーディング様式は一意に決定できない [16,17]。

本論文では、神経情報はスパイク列の発火頻度に符号化され、発火頻度は連続値をとる Analog コード、あるいは 2 値の間を遷移する Digital コードのいずれかであるとする、単一ニューロンの神経情報コーディングに関する新たな解釈を提案する。この解釈に基づき特定のスパイク列を Analog コード・Digital コードに分類してコーディング様式を一意に決定するアルゴリズムを構築した。また、サル の視覚関連領域のスパイク列を解析することで、領域間にコーディング様式の差が見られることがわかった。

1.2 本論文の構成

本論文は以下のように構成される。第2章では、本論文で扱う単一ニューロンのコーディング問題を紹介する。まず、これまで単一ニューロンのコーディング様式として提案されてきた、発火頻度コーディングと時間パターンコーディングに関する知見を整理し、ふたつのコーディング様式をどのように区別することが提案されてきたかについて述べる。そして、発火頻度と時間パターンを比較することの問題点を明らかにし、今回新たに導入するアナログ対デジタルの枠組みがその問題を解決するものであることを述べる。

第3章では、コーディング様式決定アルゴリズム構築の準備のため、神経スパイク列の数学的モデルとして広く用いられる点過程を導入する。また、点過程の中で数学的取扱いが最も簡素であるポアソン過程を紹介し、のちの問題を扱うために必要となる数学的基礎を紹介した上で、ポアソン過程がニューロンの発火活動のモデルとしての適切であること述べる。

第4章では、Analogコード・Digitalコードに対応した、スパイク列からの発火頻度を推定するふたつの確率モデルを導入し、単一スパイク列に対してそれらの確率モデルを用いて発火頻度を推定する方法について述べる。

第5章では、前章までに準備した知識をもとに、単一スパイク列をAnalogコード・Digitalコードに分類するアルゴリズムを構築する。まず、コンピューターシミュレーションによって得られたスパイク列のコーディング様式を推定するアルゴリズムを開発し、その性能を調べた上で、サル脳の視覚関連領域のニューロンより計測されたスパイク列を解析した結果を示す。

最後に第6章では、研究結果のまとめと議論を行う。

第 2 章

神経情報のコーディング問題

前章では、スパイク列に神経情報が符号化されるプロトコルは未だ詳細に理解されておらず、これが神経情報のコーディング問題と呼ばれていることを述べた。神経情報のコーディング問題は、単一の神経細胞が発するスパイク列にどのように神経情報が符号化されているかという問題と、ニューロン集団がどのように協調して神経情報を表現しているかという問題のふたつに大分される。

本論文で扱う単一ニューロンのコーディンについては、これまで発火頻度が情報を表現しているとする発火頻度コーディング、発火頻度だけでなくその時間構造やスパイクの発生時刻が重要な情報であるとする時間パターンコーディングが対立仮説として扱われている。以下では、まず発火頻度コーディングと時間パターンコーディングに関する過去の研究を紹介する。また、従来ふたつのコーディング様式を区別するために提案されている知見を紹介し、その問題点を明らかにした上で、本論文で提案する Analog 対 Digital コードの枠組みがそれを解決するものであることを述べる。そして最後に、スパイク列のコーディング様式決定の科学的・応用的意義を説明する。

2.1 発火率頻度コーディング (Rate coding)

ニューロンの発火頻度に神経情報が符号化されているとする、発火頻度コーディング仮説の起源は古く、Edger Adrian の研究にその端を発している [4,5]。この研究で Adrian は、カエルの筋肉に重りを付加したとき、張力受容体が一定時間に発するスパイクの数がおもりの重さと比例することを報告した。これは、ニューロンの発するスパイク列の発火頻度に筋張力が符号化されていることを示唆するものである。また、Adrian はこの研究の中で、筋肉に長時間一定の重さの重りを付加した時、張力受容体の発火頻度が時間とともに単調減少することを報告しており、この現象について「一定の刺激に対する我々の知覚の強さの変化を反映しているものかもしれない」と述べている [22]。現在この現象は、順化 (adaptation) と呼ばれ、脳内の特に興奮性ニューロンに広くみられる特性であることが知られている [23]。

これまで神経研究では、発火頻度コーディング仮説に基づき、刺激や行動に対するニューロンの発火特性を調べることで、様々な脳の情報処理機序が明らかにされてきた。例えば、神経系の視覚情報処理に関する研究では、カエルの視細胞の中に光刺激の提示の開始や終了に合わせて発火頻度高くなるニューロンが発見された [24]。またその後に研究では、視覚刺激のエッジ [25]、特定の向きの線分の動き [26]、顔 [27] や手 [28] など、視覚刺激の抽象的な要素に対して発火頻度を高めるニューロンが見つかった。

これら一連の研究から、脳の視覚情報処理が階層構造を持つことが明らかとなっている [29]。この他にも、運動指令を脊髄に出力する一次運動野では特定の方向の腕の動きに対して強い反応を示すニューロン [30]、空間認知や記憶に関わりを持つ海馬では動物が特定の場所にいる際に発火頻度が上昇する場所細胞 (Place cell) など [31]、特定の状況下で発火頻度が上昇する様々なニューロンが発見されている。これらの報告は、発火頻度に情報が符号化されているとする発火頻度コーディング仮説を支持するものである。現在は、発火頻度コーディングに基づくスパイク列の解析が神経科学の基本的な手続きとなっており、発火頻度が一定の脳情報を担っていることは確立している。

2.2 時間パターンコーディング (Temporal coding)

発火頻度コーディングが支持される一方で、発火頻度コーディングでは説明のつかない神経情報処理も報告されている。例えばイエバエは、視覚刺激の変化に応じておよそ 30ms のタイムスケールで飛行経路を変更することが知られており [32]、神経系の視覚情報処理は一般に 10-100ms のタイムスケールで行われていると考えられている。また、ヒトが提示された画像の中に動物が含まれるか否かを弁別する課題では、視覚刺激の提示後およそ 150ms で神経信号にロバストな違いが見られることが報告されている [33]。この弁別課題で必要とされるのが「動物」という抽象的な概念であることを考えると、眼から入力された神経情報は 150ms の間にいくつものニューロンの活動を介して、視覚情報処理の抽象的なレベルを担う高次の視覚野まで到達することが必用となる。しかし、発火頻度コーディングによる神経情報の伝達は、スパイクを受け取る下流の神経細胞が少なくとも数発のスパイクを積算することを前提とするものであり、このような早いタイムスケールの情報伝達には不適切である [34]。

また、ニューロンがスパイク列の発火頻度に神経情報を符号化しているとすれば、均等な時間間隔で発火活動を行うことでより正確な情報の伝達を達成することができる [35-37]。しかし、実際にニューロンから観測されるスパイクの発生間隔は不規則であることが知られている [38, 39]。発火頻度コーディング仮説が正しいとすれば、進化の結果として不規則な発火活動が見られるようになったことは不自然に思われる [35]。

さらに、生体から記録されるニューロンの発火活動が同一の刺激下においてもトライアルごとに高いばらつきを持つことは [40, 41]、異なるトライアルで平均された発火頻度がスパイク列に含まれる真の神経情報であると考ええる発火頻度コーディング仮説を支持する事象であるとされてきた。しかし、特定の刺激条件下ではスパイク時刻のばらつきが 2-3ms と、通常観測されるのスパイク時刻のばらつきと比べ極端に小さくなるという報告があるほか [42]、脳切片の単一ニューロンに対して繰り返し同一の電気信号を入力した場合に観測されるスパイク列は高い再現性もつことも報告されている [43, 44]。

このような事情から、発火頻度コーディングに対して、スパイク時刻も一定の神経情報を担うとする時間パターンコーディングが提唱されるようになった [6, 7]。現在では様々な実験から、正確なスパイク時刻が神経情報を担うとする仮説のほか [10-14]、スパイクのバーストが起こる時刻が情報を担うとする仮説など [45]、さまざまな時間パターンコーディング仮説が提案されている。

2.3 コーディング様式の区別と Analog・Digital コード

単一ニューロンのコーディング問題について、発火頻度コーディングと時間パターンコーディングが対立する仮説として議論されてきたことを述べた。しかしその一方で、発火頻度対時間パターンというコーディング様式の区別は不明瞭であることが指摘されている。例えば、時間パターンコーディングに基づき精確なスパイク時刻が神経情報を担うと考える場合も、同様の情報を各スパイク時刻における急激な発火頻度の上昇と解釈することができる。このことから、これまでに発火頻度コーディングと時間パターンコーディングの区別は、「トライアル平均から得られる発火頻度の変化の早さ」に基いて行うべきであることが提案されている [15–17]。これはつまり、特定の条件化において繰り返しスパイク列を観測し、異なるトライアルで平均された発火頻度を求め、その発火頻度の変化が緩やかであれば、発火頻度の時間構造ではなく値そのものが重要であるとして発火頻度コーディングとして解釈し、逆に発火頻度の変化が早ければ発火頻度の値だけでなくその時間構造が重要であるとして時間パターンコーディングとして解釈するというものである (図 2.1)。

この発火頻度の変化の早さによるコーディング様式の区別は、異なるトライアルから発火頻度の平均を求めることが前提とされている。しかし、この操作によってトライアル間のゆらぎに含まれる情報が消えてしまうため [18]、コーディング様式は単一スパイク列から決定することが好ましい。また、これは発火頻度コーディングと時間パターンコーディングの区別のため、発火頻度の変化の早さについて恣意的な閾値を設定する必要があるため、特定のスパイク列のコーディング様式を一意に決定することはできない。

本論文では、これらの単一ニューロンのコーディング様式の区別の問題を解決するため、Analog コード対 Digital コードという新たな対立するコーディング仮説を提案する。これは、神経情報は単一のニューロンにおいて発火頻度として符号化されるが、その発火頻度が連続的に変化する Analog コード、あるいは2値の間を遷移する Digital コードのいずれかであるとする、単一ニューロンのコーディング問題の新たな解釈である。Analog コードは従来考えられてきた発火頻度コーディングと同じ概念であり、Digital コードは発火頻度の遷移時刻のみの情報とも解釈できることから時間パターンコーディングに近いコーディング様式となっている (図 2.1)。本論文では、Analog 対 Digital の枠組みに基づき、特定のスパイク列のコーディング様式を一意に決定することを前提としたアルゴリズムを提案する。

2.4 脳領野・機能・発火パターンとコーディング様式

脳内の様々な領域は、主に解剖学的な細胞構成から定義される機能領野 (functional area) に分けられる。また様々な生理学実験より、個々の機能領野は異なる機能を担うことが明らかとなっている。脳において構造と機能は一定の関係性を持っている。

近年、様々な機能領野から計測された神経スパイク列を解析することで、異なる機能領野間でニューロンの発火パターンの統計的性質に差が見られることが報告された [46–48] (図 2.2)。これは、脳の情報処理が、構造 (解剖学的細胞構成) と機能 (ニューロンの生理学的反応特性) の対応関係だけでなく、信号 (ニューロンの発火パターン) も合せた三位一体の関係を持つことを示唆するものである。

脳が情報処理に特化した器官として進化してきたことを考えれば、この関係性は情報処理を効率化する

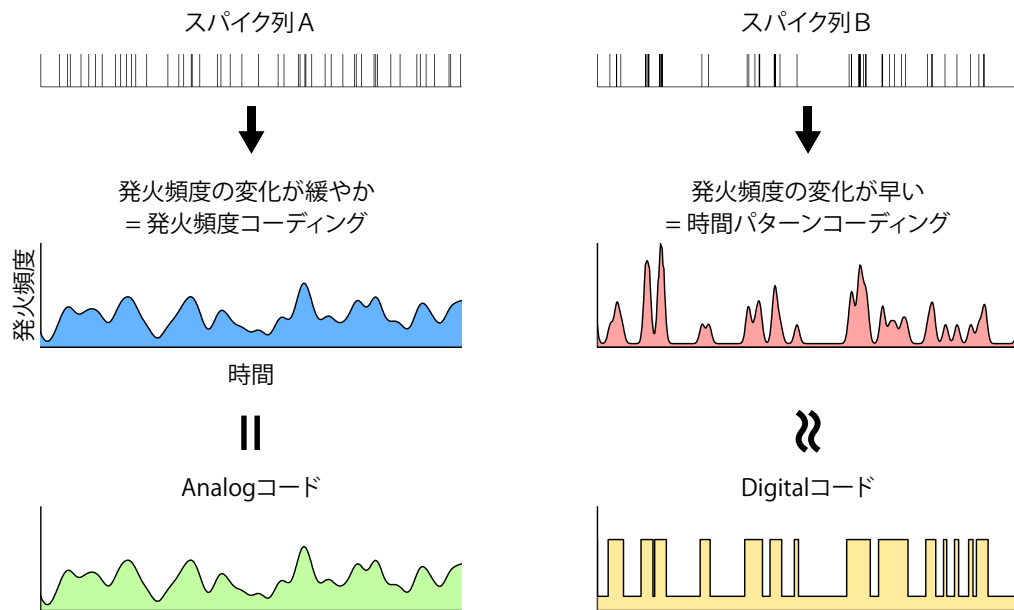


図 2.1 Analog コードと Digital コードの概念図。これまでに単一ニューロンのコーディング様式は、発火頻度の変化が緩やかであれば発火頻度コーディング、発火頻度の変化が早ければ時間パターンコーディングとして解釈すべきことが提案されている。本論文で提案する Analog コードは発火頻度コーディングと同じ概念であり、Digital コードは発火頻度の遷移時刻のみの情報とも解釈できることから時間パターンコーディングに近いコーディング様式となっている。

上で何らかの必然性を持つことが予想される。脳内では様々な種類の計算が行われており、そのすべてがニューロンが発するスパイクによって実現している。例えば、運動野で行われている運動制御と前頭連合野で行われる意思決定は、どちらもスパイク列に符号化された情報に基づいて遂行されるが、そこで扱われる情報が本質的に質の異なるものであることは想像に難しくない。領野機能に対応した適切なコーディング様式には違いがあり、それが進化圧となって脳内の様々な細胞構成とニューロンの発火パターンの違いが生まれたとは考えられないだろうか？実際に、これまでの時間パターンコーディングに関する報告のほとんどは知覚関連領域に関するものであり [7]、運動野に関してはほとんど報告されていない。このことも、情報の入力を担う知覚関連領野と出力を担う運動関連領野の間で適切なコーディング様式に差があることを示唆するものであり、機能領野ごとに最適なコーディング様式が異なるという仮説を支持するものである。

また、発火頻度コーディングを仮定した理論解析では、ニューロンが情報を積算するタイムスケールが短くなると、最適なチューニングカーブ (刺激情報を発火頻度に変換する関数) の形が連続から離散へと相転移することが示されている [49, 50]。この研究結果は、ニューロンで行われる計算の最適化のため、それぞれのニューロンが十分長い間情報を積算することができれば、その間におおよそその程度のスパイクを発したかが主要な情報となり、逆に情報を積算する時間が極端に短ければ、スパイクを発したか否かが主要な情報となるということを示している。これは、本論で提案する Analog 対 Digital コードの枠組と整合性を持つだけでなく、異なるタイムスケールで機能している機能領野にコーディング様式の差があることを示唆するものである。

しかし、これまでの単一ニューロンのコーディング様式に関する研究は、様々な機能領野について行わ

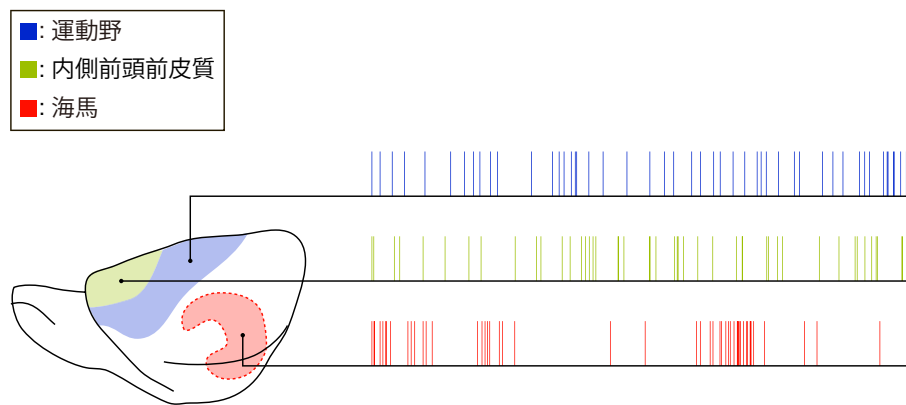


図 2.2 機能領野間の発火パターンの違い。異なる機能領野から計測されたニューロンの発火パターンには、統計的性質の違いが見られる [46–48]。図はラットの脳の運動野 (青)・内側前頭前皮質 (緑)・海馬 (赤) より計測された 50 発のスパイク。運動野では発火の間隔が規則的であるのに対して、海馬では不規則的になっており、内側前頭前皮質ではそれらの中間になっているように見える。これらの機能領野は解剖学的に異なる細胞構成を持っており、また生理学実験から異なる機能を担っていることが知られている。このことから、脳の情報処理には構造 (解剖学的細胞構成)・機能 (ニューロンの生理学的反応特性)・信号 (ニューロンの発火パターン) から成る三位一体の関係があることが示唆される。

れているものの、個々の研究は動物が特定のタスクを行っている際、あるいは特定の刺激が間隔受容器に付与されている際に、特定の脳領域のみに注目したものであり、機能領野間のコーディング様式の比較は行われてこなかった。本論文では、機能領野間のコーディング様式の比較研究の第一歩として、異なる機能領野から観測された神経スパイク列のコーディング様式を Analog コード・Digital コードに分類して比較する。

2.5 Brain-machine interface への応用

神経信号に符号化された神経情報を読み出す手続きは、神経情報のデコーディングと呼ばれる。これまでに、ヒトの脳の視覚関連領域の神経活動を fMRI (functional magnetic resonance imaging) で測定し、被験者に提示された文字 [51] や映像 [52] をデコードする研究をはじめとして、様々な成果が発表されている [53]。

神経情報をデコードすることができれば、その情報を基にデバイスを制御することができる。このような装置は Brain machine interface(BMI) と呼ばれ、今後の発展と医療への応用が期待されている [20,21]。ヒトに対する応用を考えれば、脳組織を傷つけずに神経活動を計測することができる非侵襲の神経信号計測に基づく BMI が好ましい。しかし、脳波計測や fMRI に代表される非侵襲神経信号計測は、空間あるいは時間分解能が低く、本来は最高の空間・時間分解能を持つスパイク信号に基いた BMI デバイスを作成することが理想的である。スパイクの計測に基づく BMI は脳への電極挿入を必要とするため、ヒトの脳への適用例は多くないが、近年では腕が麻痺状態にある被験者の運動野から計測したスパイク列から神経情報をデコードし、ロボットアームを制御する「念じることで動く義手」の開発に成功したという報告もある [19]。

また、昨今では知覚情報に関連した BMI の報告も行われているが、運動に関連した BMI と比較すると技術的問題が多いことが指摘されている [21]。これは、BMI 技術が基本的に発火頻度コーディング仮説に基づいて構築されたものであること、また時間パターンコーディングが知覚関連領域で多く報告されていることを考えれば、知覚関連領域におけるコーディング様式の仮定が間違っただけであることに起因しているのかもしれない。スパイク信号に基いた BMI 技術の進歩のためには、スパイク列からより正確に神経情報を読み出す必要がある、したがって、本論文で考察するコーディング様式の選択アルゴリズムおよび領域間のコーディング様式の差は、今後の BMI 技術に寄与する可能性を持つ。

第3章

スパイク列とその数学的モデル

ニューロンが発するスパイク時系列は不規則 (irregular) であり [38, 39]、また同一の刺激下においても発火時刻がゆらぎを持つ (variable) ことが知られている [40, 41]。これまで理論神経科学では、不規則でゆらぎのあるニューロンの発火活動が持つ情報処理上の利点が広く議論されてきた [46, 54–59]。また、このようなニューロンの発火特性を表現するため、スパイク発生は多くの場合確率過程のひとつである点過程を用いてモデル化される。

以下では、コーディング様式の決定アルゴリズム構築の準備として、スパイク列がどのように数学的にモデル化されるかを述べた上で、その中で最も数学的扱いが簡素であるポアソン過程 (Poisson process) とその特性について述べる。

3.1 ニューロンの発火とそのモデル化

他の細胞からの入力がなく、静止状態にあるニューロンの細胞膜内は、外側に対して負に帯電している。ニューロンの膜電位は、ニューロンが外部刺激や他のニューロンからの信号を受け取ることで徐々に上昇し、臨界的な電位を超えたところで、電気状態の一過性の急激な反転現象であるスパイクが発生する。個々のスパイクの継続時間は通常 1-2ms 程度であり [23]、これは典型的なスパイクの発生間隔である 10-100ms と比べて十分短い。また、個々のスパイクの波形は細胞ごとに固有の形をとるため、スパイクの波形に神経情報が符号化されているとは考えにくい。このため多くの場合、スパイク列は発生時刻のみを情報とする点事象として点過程を用いてモデル化される (図 3.1)。また、ポアソン過程は、点事象の発生について最小限の仮定を置くものであり、最も数学的扱いが簡素であることから、ニューロンの発火活動のモデルとして広く用いられている [16]。

3.2 発火頻度

ポアソン過程は発火頻度 (Firing rate) のみによって特徴づけられる。また、スパイク列を特徴付ける最も基本的な指標も発火率であり、特定のスパイク列の平均発火頻度は、単位時間当たりのスパイク発生回数として次式のように定義される (図 3.2A)。

$$\lambda = n/T \quad (3.1)$$

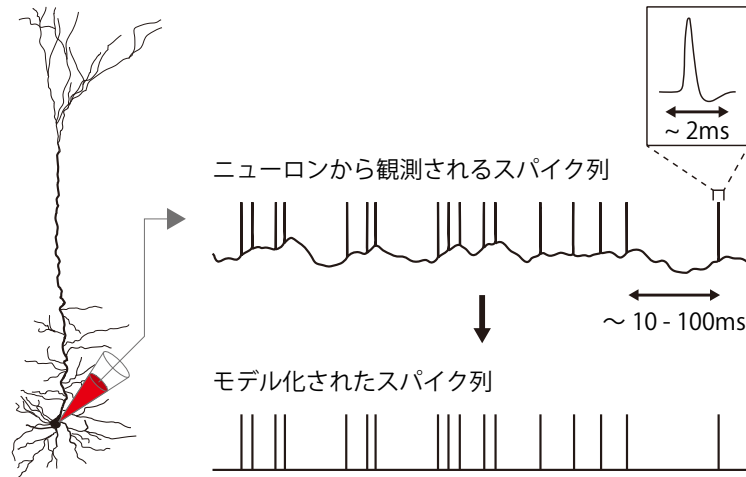


図 3.1 スパイク列の観測とその抽象化。ニューロンから観測されるスパイクの継続時間は典型的なスパイクの発生間隔と比べて十分短く、個々のスパイクの波形は細胞に固有の形をとるため、スパイク列は多くの場合スパイクの発生時刻のみを情報とする点事象としてモデル化される。

ここで、 T はスパイク列の時間長であり、 n はスパイク列に含まれる総スパイク数である。発火頻度の単位には、[spikes/s] や [Hz] が用いられる。

発火頻度の時間変化は、時間軸を任意の時間幅 Δt のビンで区切り、各ビンについて (式 3.1) を適用することで求めることができる (図 3.2B)。ただし、これは最も素朴な方法であり、脳の情報処理機序を調べるためにはより精確な発火頻度の推定が好ましいため、この他にも様々な発火頻度の推定方法が提案されている。例えば、上記のヒストグラム法による発火頻度推定で問題となるビン幅 Δt の選択の任意性を克服する手法を初めとして [60, 61]、カーネル法を用いた発火頻度の推定方法 [62]、一般化線形モデルに刺激やタスク条件を組み込んだ発火頻度の推定法 [63, 64] などがその例である。本論文の第4章では、単一スパイク列からアナログ・コード、デジタル・コードに分類するアルゴリズムの基礎として、一般にグラフィカル・モデルと呼ばれる確率モデルに基いたふたつの発火頻度推定器を導入する。

3.3 ポアソン過程の特性

ポアソン過程は、不規則でゆらぎをもつニューロンの発火活動のモデルとして広く用いられる [16, 65]。ポアソン過程では、個々のスパイクはその時刻における発火頻度のみに依存し独立に発生することが仮定されており、微小な時間幅 Δt の時間区間 $(t, t + \Delta t)$ にスパイクが発生する確率は、時刻 t での発火頻度 $\lambda(t)$ を用いて、 $\lambda(t)\Delta t$ で決まる。以下ではポアソン過程が不規則でゆらぎを持ったニューロンの発火活動のモデルとして適切であることを示すため、その特性を調べる。

確率密度関数

時間区間 $(0, T]$ で定義される発火頻度 $\lambda(t)$ のもとで、スパイク列 $\{t_j\}_{j=1}^n \equiv \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$ が発生する確率密度 $P(\{t_i\}|\lambda(t))$ を求める。時間区間 $(0, T]$ を、一回を超えるイベントが発生しない微小な時間幅 Δt のビンに区切ることを考えれば、 j 番目のビンでイベントが発生する確率は $\lambda_j \Delta t$ 、発生しない確率は

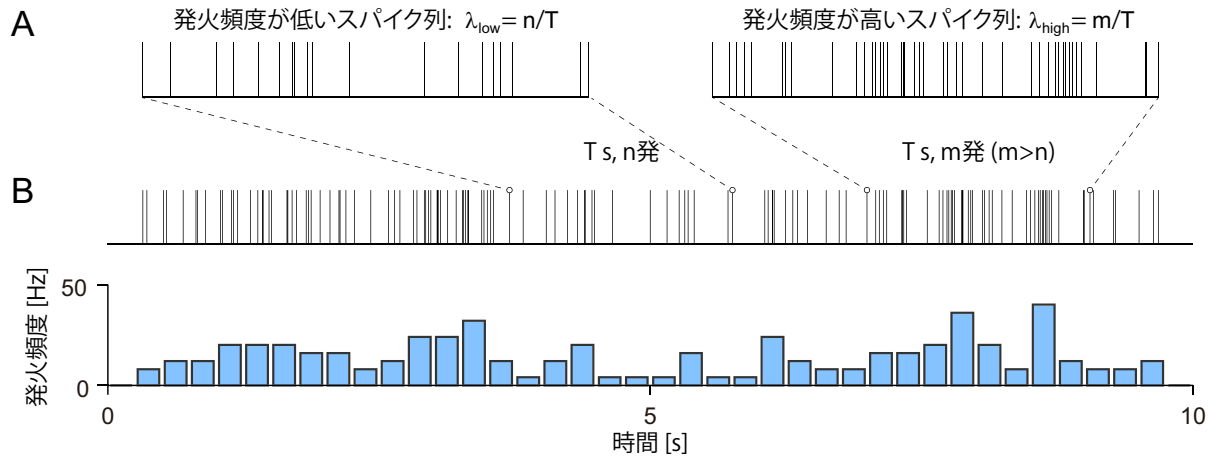


図 3.2 スパイク列の発火頻度。(A) 発火頻度の低いスパイク列 (右) と高いスパイク列 (左)。ニューロンの平均発火頻度 λ は、スパイク列の時間長さ T と総スパイク数 n を用いて、 $\lambda = n/T$ として定義される。(B) 素朴なヒストグラム法による発火頻度推定。時間軸を時間幅 Δt のビンで区切り、各ビンについて平均発火頻度を求めることで、発火頻度の時間変化を推定することができる。

$1 - \lambda_j \Delta t$ となる。 j 番目のビンでのスパイクの有無を表す indicator variable x_j を導入し、スパイクが発生するビンと発生しないビンのインデックス番号の集合をそれぞれ S_1 、 S_0 とする。 $\{t_i\}$ を含むビンにのみスパイクが発生する確率密度は、個々のスパイク発生の独立性から、

$$P(\{t_i\}|\lambda(t))\Delta t^n \approx \prod_{j=1}^{T/\Delta t} (\lambda_j \Delta t)^{x_j} (1 - \lambda_j \Delta t)^{1-x_j} \quad (3.2)$$

$$= \prod_{S_1} (\lambda_j \Delta t) \prod_{S_0} (1 - \lambda_j \Delta t) \quad (3.3)$$

となる。また、 Δt が十分小さいことから、

$$\prod_{S_1} (\lambda_j \Delta t) \approx \prod_{i=1}^n (\lambda(t_i) \Delta t), \quad (3.4)$$

$$\prod_{S_0} (1 - \lambda_j \Delta t) \approx \exp\left(-\sum_{S_0} \lambda_j \Delta t\right) \quad (3.5)$$

$$\approx \exp\left(-\int_0^T \lambda(t) dt\right) \quad (3.6)$$

の近似を用いれば、 $\lambda(t)$ のもとでスパイク列 $\{t_j\}_{j=1}^n \equiv \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$ が発生する確率密度 (式 3.3) が、

$$P(\{t_i\}|\lambda(t)) = \left[\prod_{i=1}^n \lambda(t_i) \right] \exp\left(-\int_0^T \lambda(t) dt\right) \quad (3.7)$$

となることがわかる。

スパイク数の分布

次に、時間区間 $(0, T]$ について定義される発火頻度 $\lambda(t)$ のもとで、 n 発のスパイクを観測する確率 $P(n|\lambda(t))$ を求める。この確率は、(式 3.7) を、スパイク数を一定にして $t_1 < t_2 < \dots < t_n$ が満たされる

よう、すべてのスパイクの発生時刻について積分すればよいので、

$$P(n|\lambda(t)) = \int_0^T dt_1 \int_{t_1}^T dt_2 \cdots \int_{t_{n-1}}^T dt_n \left[\prod_{i=1}^n \lambda(t_i) \right] \exp\left(-\int_0^T \lambda(t) dt\right) \quad (3.8)$$

$$= \frac{1}{n!} \int_0^T dt_1 \int_0^T dt_2 \cdots \int_0^T dt_n \left[\prod_{i=1}^n \lambda(t_i) \right] \exp\left(-\int_0^T \lambda(t) dt\right) \quad (3.9)$$

$$= \frac{1}{n!} \left(\int_0^T \lambda(t) dt \right)^n \exp\left(-\int_0^T \lambda(t) dt\right) \quad (3.10)$$

で与えられる。ここで時間区間 $(0, T]$ で観測されるスパイク数の期待値を

$$\Lambda \equiv \int_0^T \lambda(t) dt \quad (3.11)$$

とすると、(式 3.10) は、

$$P(n|\lambda(t)) = \frac{\Lambda^n \exp(-\Lambda)}{n!} \quad (3.12)$$

となる。これはパラメーター Λ のポアソン分布であり、スパイク数の平均 $E[n]$ と分散 $Var[n]$ はそれぞれ

$$E[n] = \Lambda \quad (3.13)$$

$$Var[n] = \Lambda \quad (3.14)$$

となる。

このことから、ポアソン過程を用いてスパイク発生をモデルした場合、同一の発火頻度下においても総スパイク数にゆらぎがあることがわかる。実際のニューロンにおいても繰り返し試行される同一の刺激やタスク条件下において、スパイク列の発生時刻および発生数に再現性が見られないことが知られており [40, 41]、このスパイク発生ゆらぎの大きさは次式で定義されるファノ因子 (Fano factor) を用いて測られる [16]。

$$F \equiv \frac{Var[n]}{E[n]} \quad (3.15)$$

(式 3.13) と (式 3.14) より、ポアソン過程の場合 $F = 1$ となり、また実際のニューロンから観測されるスパイク列についても、 $F \sim 1$ となることが知られていることから [40]、ポアソン過程がニューロンのスパイク発生ゆらぎを適切に表していることがわかる。

スパイク間隔分布

最後に、スパイク間隔 (Inter spike interval, ISI) の分布を求める。(式 3.7) より、定常ポアソン過程 ($\lambda(t) = \text{const.}$) では、時刻 t_{j-1} にスパイクが観測された後、 t_j で再度スパイクが観測される確率は

$$P(t_j|t_{j-1}, \lambda) = \lambda \exp\left(-\int_{t_{j-1}}^{t_j} \lambda dt\right) \quad (3.16)$$

となる。この式は j 番目の ISI $I_j \equiv t_j - t_{j-1}$ の分布を表しているので、定常ポアソン過程のもとで ISI 分布は

$$P(I|\lambda) = \lambda \exp(-\lambda I) \quad (3.17)$$

であり、指数分布となる。よって、ISI の平均と分散はそれぞれ、

$$E[I] = \frac{1}{\lambda} \quad (3.18)$$

$$Var[I] = \frac{1}{\lambda^2} \quad (3.19)$$

である。

スパイク時系列の不規則さは、時系列の不規則さの指標として広く用いられる変動係数 (CV, Coefficient of Variation)

$$CV \equiv \frac{\sigma_I}{E[I]} \quad (3.20)$$

を用いて測られる。ただし、 σ_I は ISI の標準偏差。ポアソン過程については、(式 3.18)、(式 3.19) より $CV = 1$ となることがわかる。実際に計測されたスパイク列についても $CV \sim 1$ となることが知られていることから [38]、ポアソン過程はスパイク列の不規則性をある程度適切に表現している。

3.4 ポアソン過程に基づくスパイク列のシミュレーション

特定の時間区間について発火頻度 $\lambda(t)$ を定義すれば、ポアソン過程に基づきスパイク列のシミュレーションを行うことができる。このスパイク発生モデルは Poisson Spike Generator と呼ばれる [16]。

シミュレーションの具体的な手順としては、時間軸を幅 Δt のビンに区切って離散化し、それぞれのビンについて確率 $\lambda(t)\Delta t$ のベルヌーイ試行を行えばよい (図 3.3)。ニューロンには絶対不応期 (Absolute refractory period) と呼ばれる発火活動直後からおおよそ 1ms 続く発火し得ない時間が存在するため [23]、各ビンの時間幅は $\Delta t \sim 1\text{ms}$ とするのが適切である。

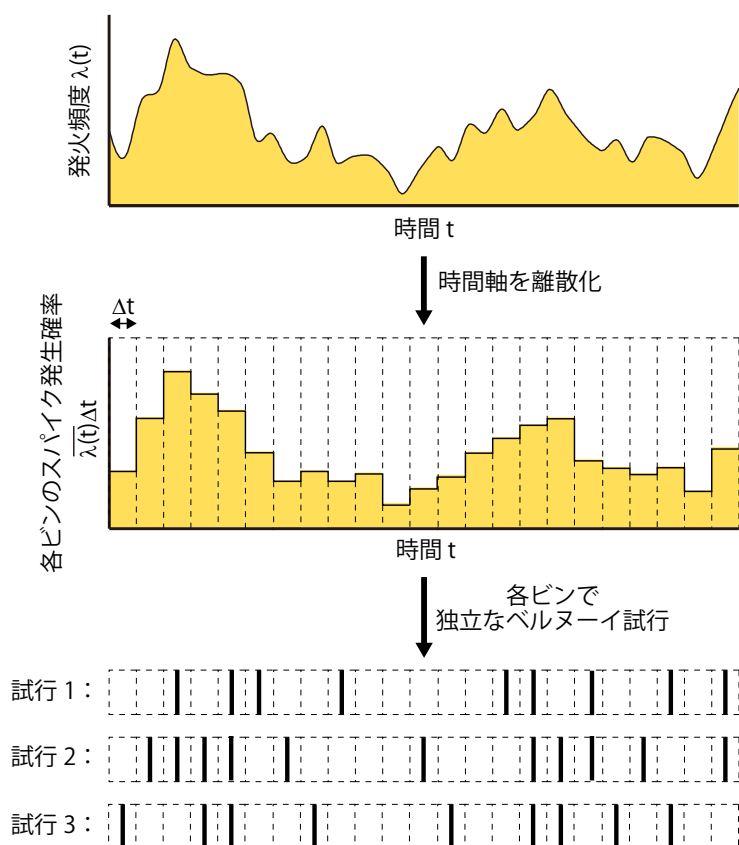


図 3.3 ポアソン過程に基づくスパイク列のシミュレーション。発火頻度 $\lambda(t)$ のポアソン過程に基づくスパイク列は、時間軸を時間幅 Δt のビンで区切り、各ビンでスパイクの発生率（成功率） $\lambda(t)\Delta t$ のベルヌーイ試行を行うことで得られる。ここで $\lambda(t)$ は各ビンでの平均発火頻度。Poisson spike generator に基づくスパイク列のシミュレーションでは、同一の発火頻度下においても異なる試行から得られるスパイク列に再現性はなく、これは実際のニューロンの発火活動に見られるゆらぎを適切に表している。

第4章

発火頻度の推定

本章では、単一スパイク列を Analog コード・Digital コードに分類するアルゴリズムの基礎となる、ふたつの確率モデルに基いた発火頻度推定器を導入する。前章で紹介したポアソン過程によるスパイク発生を仮定した上で、まず Analog コードに従い連続値を持つ発火頻度を推定する経験ベイズ法を用いた状態空間モデル (State Space Model, SSM)(図 4.1 中段) [66–68]、次に Digital コードに従い 2 値の間を遷移する発火頻度を推定する隠れマルコフモデル (Hidden Markov Model, HMM) を導入する (図 4.1 下段) [69–72]。

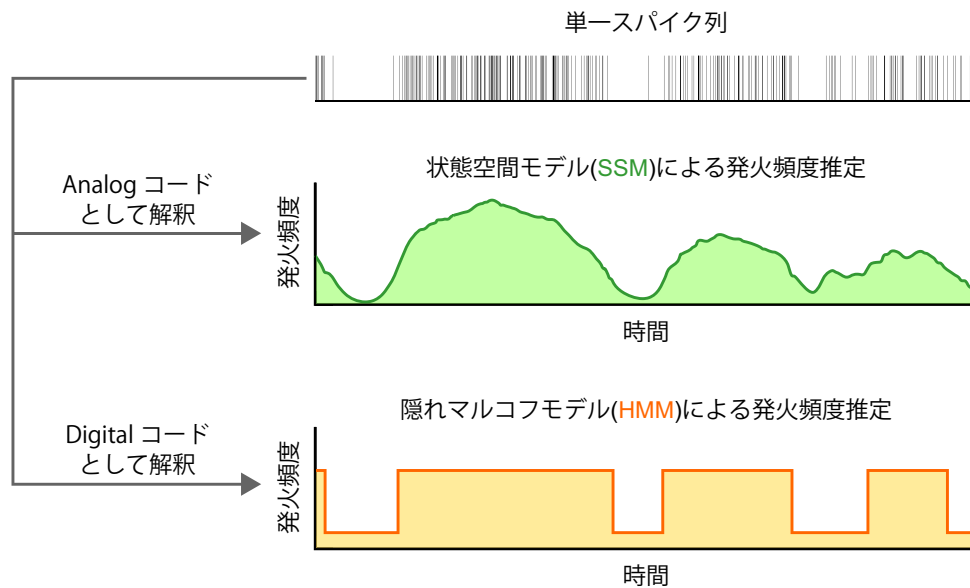


図 4.1 ふたつの確率モデルによる単一スパイク列の発火頻度推定。(上) 発火頻度を推定をするスパイク列。ここでは、スパイク発生のパアソン性を仮定する。(中) Analog コードに基づき状態空間モデル (State Space Model, SSM) で推定を行った発火頻度。発火頻度は連続的に遷移する。(下) Digital コードに基づき隠れマルコフモデル (Hidden Markov Model, HMM) で推定を行った発火頻度。発火頻度は 2 値の間を遷移する。

4.1 状態空間モデル (SSM) による発火頻度推定

本節では、Analog コードを仮定した状態空間モデル (以下、SSM) による発火頻度推定法を導入する [66–68]。

ここでは、観測値であるスパイク列が観測し得ない隠れ変数 (Latent/Hidden variable) である発火頻度 $\lambda(t)$ のもとに発生すると考え、スパイク列 $\{t_j\}$ の発火頻度をベイズの定理を用いて、

$$P(\lambda(t)|\{t_i\}) = \frac{P(\{t_i\}|\lambda(t))P(\lambda(t))}{P(\{t_i\})} \quad (4.1)$$

から推定することを考える。

(式 4.1) 右辺の $P(\{t_i\}|\lambda(t))$ は尤度関数 (Likelihood function) とよばれ、ポアソン過程のもとではこれが、

$$P(\{t_i\}|\lambda(t)) = \prod_{i=1}^n \left(\lambda(t_i) \right) \exp \left(- \int_0^T \lambda(t) dt \right) \quad (4.2)$$

となることを前章で示した。

また、(式 4.1) 右辺の $P(\lambda(t))$ は発火頻度 $\lambda(t)$ の事前分布 (Prior distribution) と呼ばれ、観測値を得る前に $\lambda(t)$ について予想される不確かさを表す。ここでは、発火頻度の変化が滑らかであることを仮定して、発火頻度の事前分布を

$$P(\lambda(t)|\gamma) \propto \exp \left(- \frac{1}{2\gamma^2} \int_0^T \left(\frac{d\lambda}{dt} \right)^2 dt \right), \quad (4.3)$$

とする。これは、ガウス過程事前分布 (Gaussian process prior distribution) と呼ばれ、発火頻度の急激な変動に罰則を与えるものである。ハイパーパラメータ γ は、発火頻度の変化の平坦さとして解釈することができる。

ハイパーパラメータ γ の最適な推定値 $\hat{\gamma}$ は経験ベイズ法 (Empirical Bayes method) に基づき周辺尤度

$$P(\{t_j\}|\gamma) \equiv \int P(\{t_j\}|\lambda(t))P(\lambda(t)|\gamma)D\{\lambda(t)\}, \quad (4.4)$$

を最大化することで次式のように決定する [71, 72]。

$$\hat{\gamma} = \arg \max_{\gamma} P(\{t_j\}|\gamma) \quad (4.5)$$

最適なハイパーパラメータの推定値 $\hat{\gamma}$ を得ることができれば、最適な発火頻度は次式のように決定することができる [73]。

$$\hat{\lambda}(t) = \arg \max_{\lambda(t)} P(\lambda(t)|\{t_i\}, \hat{\gamma}) \quad (4.6)$$

これは、最適なハイパーパラメータ $\hat{\gamma}$ のもとでの発火頻度事後確率 (Posterior probability) の最大化であり、一般に Maximum a Posteriori (MAP) 推定と呼ばれる。

4.1.1 EM 法によるハイパーパラメーター γ の推定

周辺尤度 (式 4.4) を最大化するハイパーパラメータの推定値 $\hat{\gamma}$ は Expectation and Maximization (EM) 法によって求めることができる [71, 72]。

EM 法は隠れ変数と呼ばれる観測し得ない変数を含むモデルのパラメータの最適値を求めるため広く用いられるアルゴリズムである。観測値 $\mathbf{X}$ 、隠れ変数 $\mathbf{Z}$ 、モデルパラメーター $\boldsymbol{\theta}$ を持つモデルについて、対数尤度は

$$\log p(\mathbf{X}|\boldsymbol{\theta}) = \log \left[\int p(\mathbf{X}, \mathbf{Z}|\boldsymbol{\theta}) d\mathbf{Z} \right] \quad (4.7)$$

と書ける。最尤法ではこの対数尤度を最大化する $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ がパラメーターの最適な推定値とされるが、 $\log$ が積分の外にあるため、多くの場合この関数の最大化は困難である。また通常は、観測することのできない隠れ変数 $\mathbf{Z}$ に依る尤度 $p(\mathbf{X}, \mathbf{Z}|\boldsymbol{\theta})$ を直接求めることはできない。

この問題に対して EM 法では、 $\boldsymbol{\theta}$ の暫定的な推定値を $\boldsymbol{\theta}^{old}$ として、データに基づき予測される隠れ変数 $\mathbf{Z}$ に関する最大の知識である事後分布 $p(\mathbf{Z}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta})$ のもとでの $\log p(\mathbf{X}, \mathbf{Z}|\boldsymbol{\theta})$ の期待値である Q 関数

$$Q(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\theta}^{old}) = \int p(\mathbf{Z}|\mathbf{X}, \boldsymbol{\theta}^{old}) \log p(\mathbf{X}, \mathbf{Z}|\boldsymbol{\theta}) d\mathbf{Z} \quad (4.8)$$

を計算する (Expectation step, E ステップ)。そして、その値を $\boldsymbol{\theta}$ について最大化することで、暫定的な推定値である $\boldsymbol{\theta}^{old}$ を $\boldsymbol{\theta}^{new}$ へ更新する (Maximization step, M ステップ)。E ステップと M ステップを $\boldsymbol{\theta}^{new}$ の値が収束するまで繰り返すことで、最適なパラメーターの推定値 $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ を得ることができる。

SSM では発火頻度が隠れ変数であり、EM 法を用いて Q 関数をハイパーパラメーター γ について最大化することで、最適な推定値 $\hat{\gamma}$ を求める。ここでは、スパイクが存在しない ISI において発火率が変動しないことを仮定して、時間軸をスパイク時刻で離散化する近似を用いる。この近似により、ニューロンの発火は ISI I_i を観測値、各 ISI 区間での発火頻度 λ_i を隠れ変数として、隠れ変数がマルコフ過程により遷移するモデルとして表現される (図 4.2)。事前確率分布 (式 4.3) は発火頻度の遷移確率の積として、

$$p(\lambda(t)|\gamma) \approx \prod_{i=1}^n P(\lambda_i|\lambda_{i-1}, \gamma), \quad (4.9)$$

$$= \prod_{i=1}^n \frac{1}{\sqrt{2\pi\gamma^2 I_i}} \exp\left(-\frac{(\lambda_i - \lambda_{i-1})^2}{2\gamma^2 I_i}\right) \quad (4.10)$$

と書ける。ここで、 $I_i \equiv t_i - t_{i-1}$ は $i-1$ 番目のスパイク間隔である。

E ステップでは、 γ の暫定的な推定値 γ^{old} に対して、

$$\begin{aligned} Q(\gamma, \gamma^{old}) &= E \left[\log p(\{t_i\}, \{\lambda_i\}|\gamma) | \{t_j\}, \gamma^{old} \right] \\ &= \sum_{i=1}^n E \left[\log p(\lambda_i|\lambda_{i-1}, \gamma) | \{t_j\}, \gamma^{old} \right] \\ &\quad + \sum_{i=1}^n E \left[\log p(I_i|\lambda_i, \gamma) | \{t_j\}, \gamma^{old} \right] \end{aligned} \quad (4.11)$$

を計算する。ここで、 γ^{old} は暫定的な γ の推定値であり、 $E[\cdot | \{t_j\}, \gamma^{old}]$ は事後確率分布 $P(\lambda(t) | \{t_j\}, \gamma)$ に関する期待値を表す。

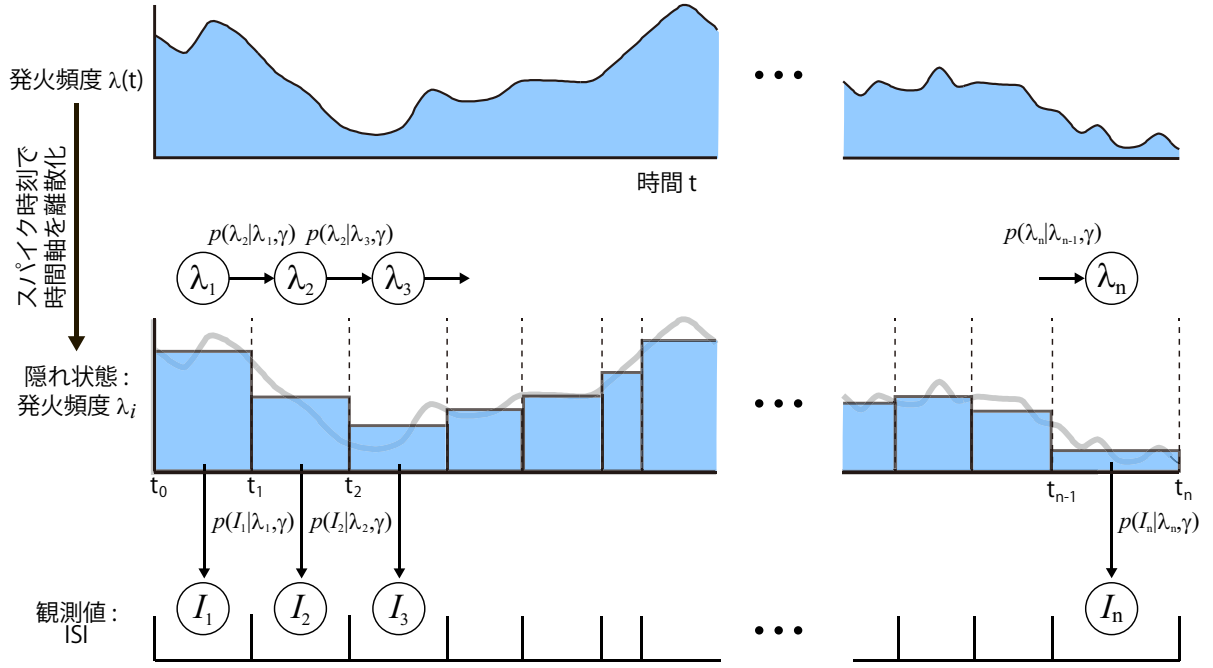


図 4.2 SSM による発火頻度推定のイメージ。SSM では、時間軸をスパイク時刻で離散化し、スパイク列の ISI I_i を観測値、各 ISI での平均発火頻度 λ_i を隠れ変数として、発火頻度がマルコフ過程で遷移するものとしてスパイク発生を表現する。

続く M ステップでは、 $dQ/d\gamma = 0$ の条件より、(式 4.11) を γ について最大化することで、 γ^{old} を γ^{new} へ更新する。

$$\gamma^{new} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n \frac{1}{I_i} E[(\lambda_{i+1} - \lambda_i)^2 | \{t_j\}, \gamma^{old}] \quad (4.12)$$

この条件付き期待値は、拡張カルマンフィルター (Extended Kalman filter) を用いて計算することができるため [67,68]、 γ の推定値が収束するまで E ステップ・M ステップを繰り返すことで、最適な推定値 $\hat{\gamma}$ の値を得ることができる。

4.1.2 MAP 解の推定

発火頻度の平坦さを表すハイパーパラメーター γ の最適な推定値 $\hat{\gamma}$ が得られれば、数値的に時間変化する発火頻度の MAP 推定値を求めることができる [67,68,74]。

事後分布は、

$$p(\lambda(t) | \{t_i\}, \hat{\gamma}) \propto p(\{t_i\} | \lambda(t)) p(\lambda(t) | \hat{\gamma}) \quad (4.13)$$

であり、この最大化において

$$\frac{1}{\hat{\gamma}^2} \frac{d^2 \hat{\lambda}}{dt^2} = 1 - \sum_{i=1}^n \frac{\delta(t - t_i)}{\hat{\lambda}(t_i)} \quad (4.14)$$

を満たす。(式 4.14) を数値的に解くことで、発火頻度の MAP 推定値を得る。

4.2 隠れマルコフモデル (HMM) による発火頻度推定

本節では Digital コードを仮定した隠れマルコフモデル (以下、HMM) による発火頻度推定法を導入する [69–72]。HMM は、SSM と同様に観測できない状態を表す隠れ変数を持つモデルであり、ここでもマルコフ遷移する隠れ変数に基づきスパイクが発生することを考える。SSM との違いは、SSM の隠れ変数が連続値を取る変数であったのに対して、HMM の隠れ変数は離散値を取ることである。それぞれの隠れ変数に対応する発火頻度は隠れ状態と呼ばれ、ここではふたつの隠れ状態をもつ HMM (two-states HMM) を考える。

HMM は、隠れ状態に対応した発火頻度 $\lambda \equiv \{\lambda_i\}$ 、隠れ状態間の遷移確率を表す遷移確率行列 (Transition matrix) $\mathbf{A} \equiv \{a_{ij}\}$ 、初期状態がそれぞれの隠れ状態である確率 $\pi \equiv \{\pi_i\}$ のパラメーターから構成される。ここではこのパラメーターセットを $\theta \equiv \{\lambda, \mathbf{A}, \pi\}$ と呼び、スパイク列のみから EM 法を用いて最適な $\hat{\theta}$ を求め、この $\hat{\theta}$ のもとで最大の確率を取る発火頻度の遷移を推定する。これは、尤度 $p(\mathbf{X}, \mathbf{Z}|\hat{\theta})$ の最大化であるが、 $p(\mathbf{Z}|\mathbf{X}, \hat{\theta}) \propto p(\mathbf{X}, \mathbf{Z}|\hat{\theta})$ であるため、最適なモデルパラメーター $\hat{\theta}$ のもとで、確率最大となる発火頻度を推定していることに等しい。

また、ここでは時間軸を適当なビン幅 Δt で離散化し、それぞれのビンにおけるスパイク数 $\mathbf{N} \equiv \{N_j\}_{j=1}^T$ を観測値として扱い、 n 番目の時間ビンでの隠れ状態を示す変数 $\mathbf{Z} \equiv \mathbf{z}_n$ を導入する。ここで $\mathbf{z}_n$ は、 $\mathbf{z}_n$ は、 n 番目の時間ビンで発火頻度が λ_1 に対応する隠れ状態を取れば $\mathbf{z}_n = (1, 0)^T$ 、また λ_2 に対応する隠れ状態を取れば $\mathbf{z}_n = (0, 1)^T$ となる変数であり、1-of-K ベクトルの形を取る (ここでは2状態の HMM を考えているので $K = 2$)。ポアソン過程に基づきスパイクが生成されていることを仮定すれば、個々のビンでのスパイク数は隠れ状態 $\mathbf{z}_i$ での平均スパイク数 $\lambda_i \Delta t$ をパラメーターとしたポアソン分布に従う。

$$p(N_j|\mathbf{Z} = \mathbf{z}_i) = \frac{(\lambda_i \Delta t)^{N_j} e^{-\lambda_i \Delta t}}{N_j!} \quad (4.15)$$

4.2.1 EM 法によるパラメーターセット θ の推定

SSM の場合と同様に、モデルパラメーターセット $\theta \equiv \{\lambda, \mathbf{A}, \pi\}$ の最適な値は、EM 法を用いて推定することができる [71, 72]。

ここでは隠れ状態が離散値を取るため、E ステップで最大化する Q 関数は (式 4.8) の積分が和の形となり、隠れ状態の表式 $\mathbf{Z}$ を用いて、

$$Q(\theta, \theta^{old}) = \sum_{\mathbf{Z}} p(\mathbf{Z}|\mathbf{N}, \theta^{old}) \log p(\mathbf{N}, \mathbf{Z}|\theta) \quad (4.16)$$

と書ける。左辺の尤度関数 $p(\mathbf{N}, \lambda|\theta)$ は、隠れ状態遷移のマルコフ性から、

$$p(\mathbf{N}, \mathbf{Z}|\theta) = p(\mathbf{z}_1|\pi) \left[\prod_{n=2}^T p(\mathbf{z}_n|\mathbf{z}_{n-1}, \mathbf{A}) \right] \left[\prod_{m=1}^T p(\mathbf{x}_m|\mathbf{z}_m, \lambda) \right] \quad (4.17)$$

となる。またここで、 n 番目の時間ビンでの隠れ状態 $\mathbf{z}_n$ の事後分布と $\mathbf{z}_{n-1} \cdot \mathbf{z}_n$ の同時事後分布をそれ

ぞれ

$$\nu(\mathbf{z}_n) \equiv p(\mathbf{z}_n | \mathbf{N}, \boldsymbol{\theta}^{old}) \quad (4.18)$$

$$\xi(\mathbf{z}_{n-1}, \mathbf{z}_n) \equiv p(\mathbf{z}_{n-1}, \mathbf{z}_n | \mathbf{N}, \boldsymbol{\theta}^{old}) \quad (4.19)$$

と置くと、 $\mathbf{z}_n$ の要素に関する期待値 $\nu(z_{n,k}) \equiv E[z_{n,k}]$ と $\xi(z_{n-1,j}, z_{n,k}) \equiv E[z_{n-1,j} z_{n,k}]$ はそれぞれ、

$$\nu(z_{n,k}) = \sum_{\mathbf{z}_n} \nu(\mathbf{z}_n) z_{n,k} \quad (4.20)$$

$$\xi(z_{n-1,j}, z_{n,k}) = \sum_{\mathbf{z}_{n-1}, \mathbf{z}_n} \xi(\mathbf{z}_{n-1}, \mathbf{z}_n) z_{n-1,j} z_{n,k} \quad (4.21)$$

と書ける。

E ステップで計算する Q 関数は、(式 4.16) に (式 4.17)、(式 4.20) および (式 4.21) を代入すれば

$$\begin{aligned} Q(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\theta}^{old}) = & \sum_{k=1}^2 \nu(z_{1,k}) \log \pi_k + \sum_{n=2}^T \sum_{j=1}^2 \sum_{k=1}^2 \xi(z_{n-1,j}, z_{n,k}) \log A_{jk} \\ & + \sum_{n=1}^T \sum_{k=1}^2 \nu(z_{n,k}) \log p(N_n | \lambda_k) \end{aligned} \quad (4.22)$$

となる。

続く M ステップでは、 $dQ/d\boldsymbol{\theta} = 0$ の条件から Q 関数を最大化する。 $\boldsymbol{\pi}$ と $\mathbf{A}$ に関する Q 関数の最大化は

$$\sum_{k=1}^2 \pi_k = 1 \quad (4.23)$$

$$\sum_{k=1}^2 A_{kj} = 1 \quad (4.24)$$

であることに注意して実行することで、

$$\pi_k = \frac{\nu(z_{1k})}{\sum_{j=1}^K \nu(z_{1j})} \quad (4.25)$$

$$A_{jk} = \frac{\xi(z_{n-1,j}, z_{n,k})}{\sum_{l=1}^K \sum_{n=2}^T \xi(z_{n-1,j}, z_{n,l})} \quad (4.26)$$

となる。また $\boldsymbol{\lambda}$ に関する最大化は、 $p(N_n | \lambda_k)$ がポアソン分布 (式 4.15) であることを用いて、

$$\lambda_k = \frac{\sum_{n=1}^T \nu(z_{n,k}) N_n}{\sum_{n=1}^T \nu(z_{n,k})} \quad (4.27)$$

となる。

以上より、 $\nu(z_{n,k})$ と $\xi(z_{n-1,j}, z_{n,k})$ の値を求めることで EM 法によって $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ を求めることができる。実際にこれらの値を計算する際には、Baum-Welch 法 [75] や Forward backward 法 [69] と呼ばれるアルゴリズムを用いることで効率的に計算を実行することができる。

4.2.2 Vitarbi 法による最適な発火頻度の決定

HMM において、最適なモデルパラメーター $\hat{\theta}$ のもとで確率最大となる隠れ状態の遷移は、Vitarbi 法 (Vitarbi algorithm) を用いて得ることができる [71, 72, 76]。

状態数 K 、遷移回数 N ステップの状況を考えて場合 (ここでは、 $K = 2$ 、 $N = T$)、確率が最大となるパスを得るために単純には K^N 個の隠れ状態遷移のパスについて確率を計算する必要がある。これに対して、Vitarbi 法では、 n 番目のステップの K 個の隠れ状態のそれぞれについて、それ以前で確率最大となるパスを考える。これを N 番目の遷移ステップまで逐次実行すれば、確率最大のパスを得ることができる。これは、 NK^2 の計算を必要とするため、単純な方法の K^N とくらべ、大幅に計算コストを抑えることができる。

第 5 章

コーディング様式の決定アルゴリズム

本章では、前章で紹介したふたつの発火頻度推定器をもとに、単一スパイク列を Analog コードと Digital コードに分類するアルゴリズムを構築する。ここでは、神経情報が連続値を持つ発火頻度 Analog コード、2 値の間を遷移発火頻度 Digital コードのいずれかの形でスパイク列に符号化されることを考える。この仮定に基づき、単一のスパイク列の発火頻度をふたつのコーディング仮説に基づき推定し、真の発火頻度を知ることなく発火頻度の推定精度を比較することで行うで、コーディング様式を決定する問題を考える (図 5.1)。

以下では、まずコンピューターシミュレーションにより生成されたスパイク列について、コーディング様式の推定が可能であることを示し、またそのアルゴリズムをサル脳の計測されたスパイク列に対して適用した結果について述べる。

5.1 シミュレーションによるアルゴリズムの構築

本節では、コンピューターシミュレーションを用いてコーディング様式の決定アルゴリズムを構築する。真の発火頻度が既知であれば、SSM と HMM それぞれの発火頻度推定器によって推定された発火頻度の推定誤差を比較することで、単一スパイク列を Analog コードと Digital コードに分類することができる。以下ではまず、発火頻度の精度の指標としてカルバック・ライブラー情報量が適切であることを示し、実際のスパイク列のように発火頻度が未知である場合にも交差検定 (Cross-validation) を用いることで SSM と HMM による発火頻度推定の推定誤差の「差」を推定することが可能であることを述べる。

スパイク列の生成モデル

シミュレーションより得られるスパイク列を用いて、SSM と HMM の発火頻度推定の精度を検証するため、Analog コード・Digital コード、それぞれに対応したスパイク生成モデルを定義する。ここでは、発火頻度が連続値を取る Analog コードのモデルとしてオルンシュタイン・ウーレンベック過程 (Ornstein-Uhlenbeck process, OUP)、発火頻度が 2 値の間を遷移する Digital コードのモデルとしてスイッチング・ステート仮定 (Switching state process, SSP) を用いて、それぞれの発火頻度より Poisson spike generator でスパイク列を生成する。

以下で述べるようにパラメタライズされた OUP と SSP からサンプルされる発火頻度 $\lambda(t)$ は、等しい

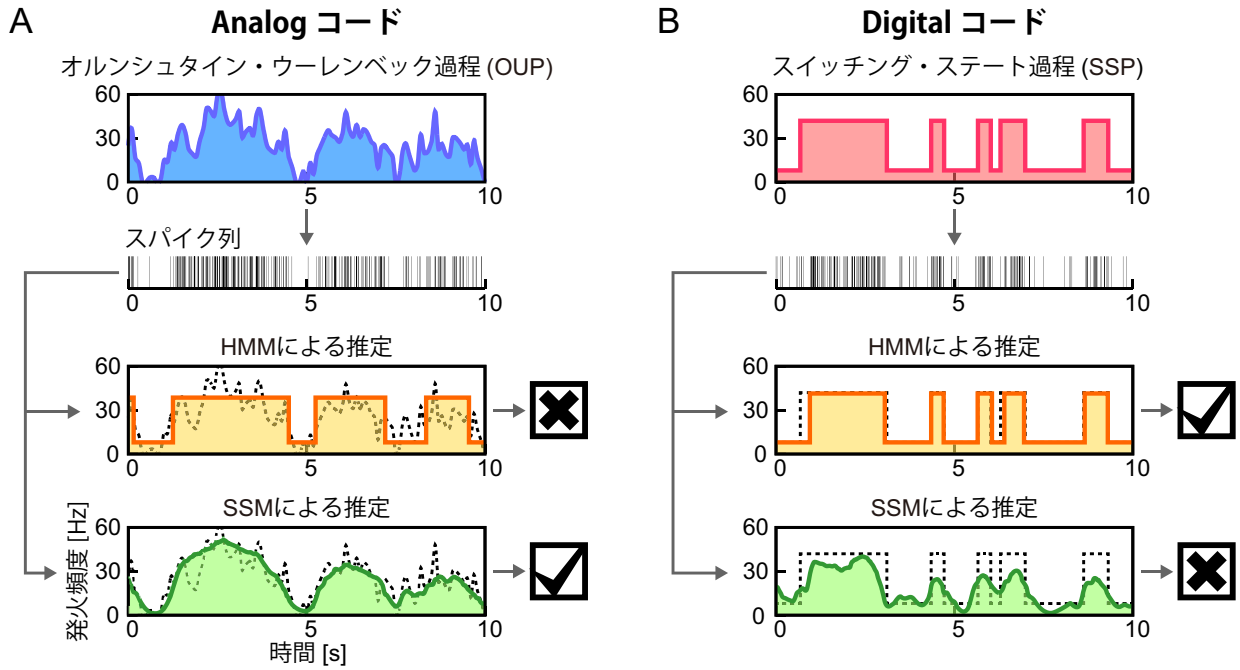


図 5.1 コーディング様式の決定アルゴリズムのイメージ。(A) 発火頻度が連続的に遷移する Analog コードに基づいた情報のコーディングと、そのデコーディング。ここでは、スパイク列のみから発火頻度のコーディング様式を推定する問題を考える (B) 発火頻度が2 値の間を遷移する Digital コードの場合。

一次・二次の統計量をもつ。

$$\overline{\lambda(t)} = \mu, \quad (5.1)$$

$$\overline{\delta\lambda(t+s)\delta\lambda(t)} = \sigma^2 \exp\left(-\frac{2|s|}{\tau}\right), \quad (5.2)$$

ここで、 $\overline{X}$ は X の時間平均を表し、 $\delta\lambda(t) \equiv \lambda(t) - \mu$ である。

オルンシュタイン・ウーレンベック過程 (OUP)

OUP は次の確率微分方程式によって定義される [77]。

$$\frac{1}{2} \frac{d\lambda(t)}{dt} = -\frac{\lambda(t) - \mu}{\tau} + \frac{\sigma}{\sqrt{\tau}} \xi(t) \quad (5.3)$$

ここで、 μ は発火頻度 $\lambda(t)$ の平均、 σ は標準偏差であり、 $\xi(t)$ は $\langle \xi(t) \rangle = 0$ と $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \delta(t-t')$ を満たす白色ガウスノイズ (Gaussian white noise) である。また、OUP の確率的な振る舞いから、 $\mu > \sigma$ の場合にも $\lambda(t)$ が負の値をとる可能性がある。このような場合にも $\lambda(t)$ を発火頻度として解釈するため、 $\lambda(t) < 0$ となる区間では $\lambda(t) = 0$ とすることで発火が起こらないものとする。

スイッチング・ステート過程 (SSP)

SSP は離散状態間の遷移が一定の遷移確率行列 A_{ij} によって定義されるマルコフ過程である。ここではふたつの離散状態をもつ SSP について、対称な遷移確率行列 ($A_{ij} = A_{ji}$) のもとで $1/\tau$ の頻度で状態遷移が起こる状況を考える。この場合、SSP に従う発火頻度のシミュレーションは、時間軸を適当なビン

幅 Δt に区切り、各ビンで確率 $1/\tau$ のベルヌーイ試行を繰り返せばよい。またここでは、ふたつの隠れ状態に対応する発火頻度をそれぞれ $\lambda(t) = \mu - \sigma$ と $\lambda(t) = \mu + \sigma$ とする ($\mu > \sigma > 0$)。

カルバック・ライブラー情報量

発火頻度推定器によって推定された発火頻度 $\hat{\lambda}(t)$ の推定誤差は、カルバック・ライブラー情報量を用いて測る [71, 72]。

カルバック・ライブラー情報量 $D(p||q)$ は、ふたつの確率分布間 p と q の間の情報距離として広く用いられる指標であり、

$$D(p||q) = \int p(x) \log \left[\frac{p(x)}{q(x)} \right] dx \quad (5.4)$$

$$= - \int p(x) \log q(x) dx + \int p(x) \log p(x) dx \quad (5.5)$$

$$= H(p, q) - H(p) \quad (5.6)$$

として定義される。(式 5.6) の第一項 $H(p, q)$ は確率分布 $p(x)$ と $q(x)$ のクロス・エントロピー (Cross entropy)、第二項 $H(p)$ は確率分布 $p(x)$ の情報エントロピーと呼ばれる。また、カルバック・ライブラー情報量 $D(p||q)$ はふたつの確率分布 $p(x)$ と $q(x)$ が同一である場合にのみゼロとなり、すべての $p(x)$ と $q(x)$ について正の値をもつことから、「距離」の指標として解釈される。

ここでは真の発火頻度 $\lambda(t)$ とその推定値 $\hat{\lambda}(t)$ をそれぞれ

$$p(t) \equiv \lambda(t) / \int_{t=0}^T \lambda(t) dt \quad (5.7)$$

$$\hat{p}(t) \equiv \hat{\lambda}(t) / \int_{t=0}^T \hat{\lambda}(t) dt \quad (5.8)$$

として規格化し、ふたつの確率分布のカルバック・ライブラー情報量

$$D(p||\hat{p}) = \int_{t=0}^T p(t) \log \left[\frac{p(t)}{\hat{p}(t)} \right] dt \quad (5.9)$$

を測る。発火頻度推定器が平均発火頻度を精確に推定することを仮定すれば、より精確な発火頻度の推定値の $D(p||\hat{p})$ の値が小さくなることが保障される。

シミュレーションデータによる発火頻度推定機のテスト

OUP と SSP に従う発火頻度から、Poisson spike generator を用いてシミュレートしたスパイク列について、SSM と HMM の発火頻度の推定誤差をカルバック・ライブラー情報量を用いて測った (図 5.2)。

シミュレーションの結果 - SSM の場合

SSM による発火頻度推定の誤差の σ 依存性は、OUP と SSP の場合で類似している (図 5.2A・B、緑の実線)。 σ が小さい区間では、カルバック・ライブラー情報量が σ の 2 次関数として増大している。これは、発火頻度のゆらぎがポアソン過程によるスパイク発生のゆらぎと比べて小さい場合には、発火頻度を推定することができないためである。このような領域では SSM から得られる発火頻度の推定値は一定

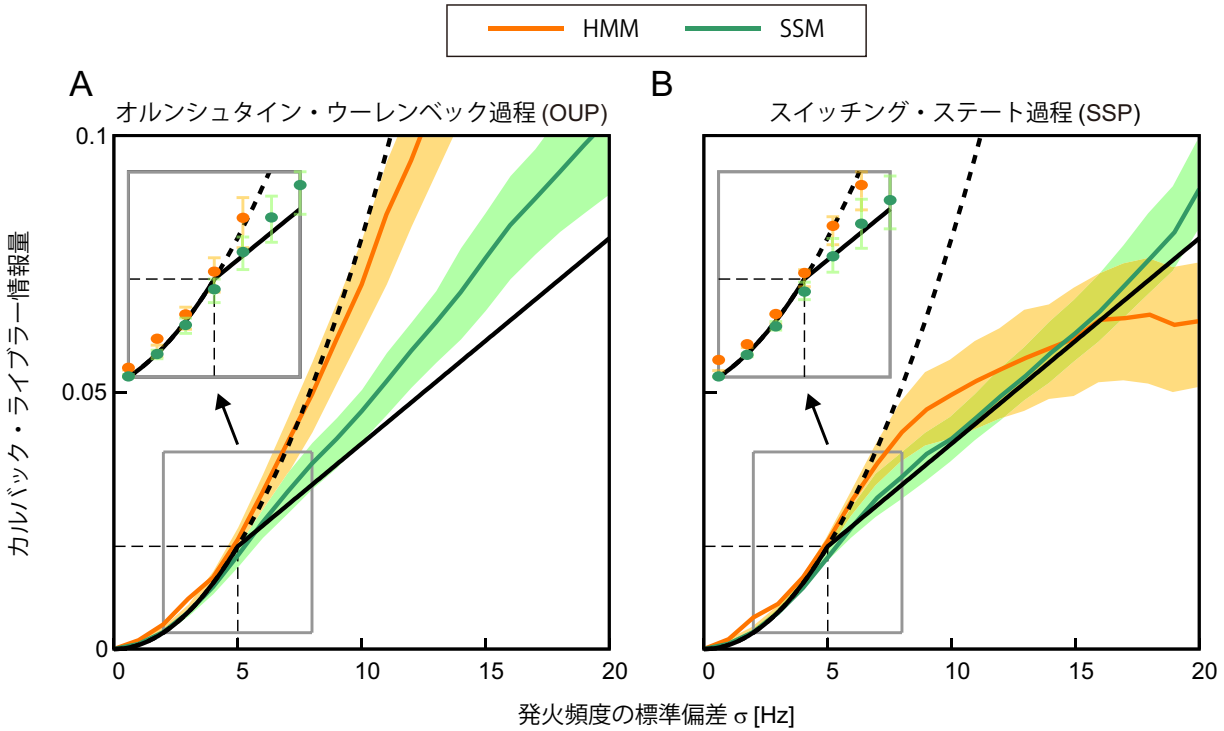


図 5.2 カルバック・ライブラー情報量 $D(p||\hat{p})$ による発火頻度の推定誤差の評価。カルバック・ライブラー情報量によって評価された、SSM(緑) と HMM(オレンジ) による発火頻度推定の推定誤差。(A) 発火頻度がアナログ的に変化する OUP の場合。(B) 発火頻度がデジタル的に変化する SSP の場合。1,000 発のスパイクを含む 1,000 のスパイク列のサンプルについて発火頻度の推定を行い、カルバック・ライブラー情報量の平均 (色つき実線) と、上位～下位四分位点 (色つき区間) をプロットした。黒の実線は SSM による発火頻度推定のカルバック・ライブラー情報量の理論曲線。ここではシミュレーションパラメーターを $\mu = 25(\text{Hz}) \cdot \tau = 1(\text{s})$ に固定したため、発火頻度変化の検出限界は $\sigma_c = \sqrt{\mu/\tau} = 5(\text{Hz})$ となる。

になる。つまり、 $\hat{p}(t) = 1/T$ となるため、クロス・エントロピーは、

$$H(p, \hat{p}) = - \int_0^T p(t) \log T dt = \log T. \quad (5.10)$$

と書ける。またエントロピー $H(p)$ は、 $p(t)$ をその平均からのずれとして表記して、

$$\begin{aligned} H(p) &= - \int_0^T \left(\frac{1 + \delta p(t)}{T} \right) \log \left(\frac{1 + \delta p(t)}{T} \right) dt \\ &\approx \log T - \overline{\delta p^2} / 2 = \log T - \frac{\sigma^2}{2\mu^2} \end{aligned} \quad (5.11)$$

と近似することができる。

したがって、 σ が十分小さい区間において SSM の推定誤差は、OUP と SSP 両方の場合に関して、

$$D_0 = H(p, \hat{p}) - H(p) \approx \frac{\sigma^2}{2\mu^2} \quad (5.12)$$

として近似することができる。

また、SSM による発火頻度の推定誤差は σ が大きくなるにつれて (式 5.12) より小さくなっていることから、 σ が十分大きい領域では SSM が適切に発火頻度のゆらぎを捉え始めていることがわかる (図

5.2A・B、緑の実線)。つまり、SSM による発火頻度推定は、発火頻度のゆらぎを捉えることのできない検出不可能領域と、発火頻度のゆらぎを捉えることのできる検出可能領域を持ち、その転移点は以下の通り解析的に求めることができる [37, 74, 78]。

SSM による発火頻度推定で最大化される周辺尤度 (式 4.4) は、経路積分の形で書くことができる。

$$P(\{t_j\}|\gamma) = \frac{1}{Z(\gamma)} \int D\{\lambda(t)\} e^{-\int_0^T L(\lambda, \dot{\lambda}, t) dt}, \quad (5.13)$$

ここでは、「ラグランジアン」 $L(\lambda, \dot{\lambda}, t)$ は

$$L(\lambda, \dot{\lambda}, t) = \frac{1}{2\gamma^2} \dot{\lambda}^2 + \lambda - \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i) \log \lambda \quad (5.14)$$

の形をとり、発火頻度推定の MAP 解はオイラー・ラグランジュ方程式から得られる。

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial L}{\partial \dot{\lambda}} \right) - \frac{\partial L}{\partial \lambda} = 0 \quad (5.15)$$

ここで考えられている周辺尤度 $P(\{t_j\}|\gamma)$ は、発火頻度 $\lambda(t)$ のもとで起こりうるすべてのスパイク列に関して平均を取ったものであり、単位時間当たりのスパイク数がポアソン分布に従うことを仮定すれば、その平均と分散が等しくなるため、個々のスパイク列の発火頻度は

$$\lambda(t) + \sqrt{\lambda(t)} \xi(t) \quad (5.16)$$

として近似することとができる。経路積分 (式 5.13) は、「作用積分」を発火頻度の平均からのずれについて二次まで展開して解くことができる [37, 74]。自由エネルギー $F(\gamma)$ は解析的に得ることができて、

$$\begin{aligned} F(\gamma) &= -\langle \log P(\{t_j\}|\gamma) \rangle \\ &\approx \frac{T|\gamma|}{4\sqrt{\mu}} \left(1 - \frac{2\tau\sigma^2}{2\mu + \gamma\tau\sqrt{\mu}} \right) + \text{const.} \end{aligned} \quad (5.17)$$

となる (図 5.3A)。ここで、 $\langle \cdot \rangle$ は $\xi(t)$ に関するアンサンブル平均を表す。ハイパーパラメーター γ は、(式 5.17) が最小にするよう選ぶことができる。

$$\hat{\gamma} = \arg \min_{\gamma} F(\gamma) = \begin{cases} 0, & \text{if } \sigma < \sigma_c \\ 2(\sigma - \sigma_c)/\sqrt{\tau} & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5.18)$$

ただし、 $\sigma_c = \sqrt{\mu/\tau}$ 。つまり、発火頻度のゆらぎが臨界値 σ_c より小さい場合には、 $\hat{\gamma} = 0$ となり、発火頻度のゆらぎを捉えられないことがわかる (図 5.3B)。

発火頻度推定の MAP 解はオイラー・ラグランジュ方程式の解として、

$$\hat{\lambda}(t) \approx \mu + \frac{\hat{\gamma}}{2\sqrt{\mu}} \int_0^T (\delta\lambda(s) + \sqrt{\mu}\xi(s)) e^{-\frac{\hat{\gamma}|t-s|}{\sqrt{\mu}}} ds \quad (5.19)$$

で与えられる。ただしここでは、 $\sqrt{\lambda(t)}\xi(s)$ を $\sqrt{\mu}\xi(s)$ として近似している。クロス・エントロピーは $p(t)$ を $(1 + \delta p(t))/T$ と書いて、すべてのスパイク列に対して平均を取ることで、

$$\begin{aligned} H(p, \hat{p}) &= -\int_0^T \frac{1 + \delta p(t)}{T} \left\langle \log \left(\frac{1 + \delta \hat{p}(t)}{T} \right) \right\rangle dt \\ &\approx \log T - \overline{\langle \delta p \delta \hat{p} - \delta \hat{p}^2 / 2 \rangle}. \end{aligned} \quad (5.20)$$

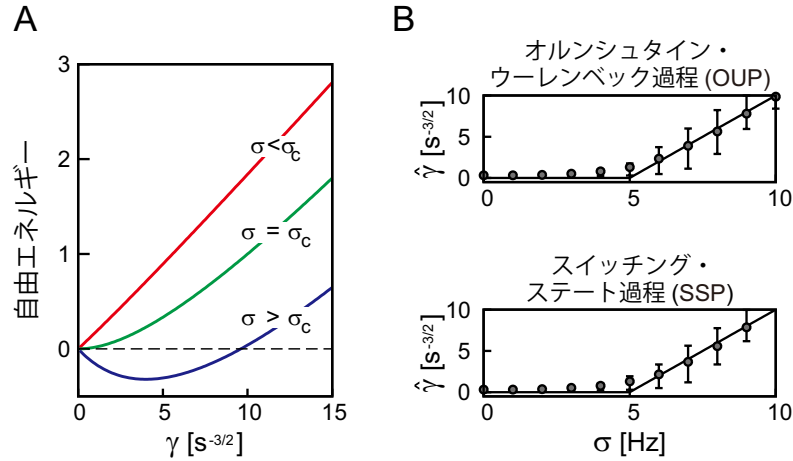


図 5.3 SSM の検出限界。(A) $\sigma < \sigma_c$ (赤)、 $\sigma = \sigma_c$ (緑)、 $\sigma > \sigma_c$ (青) の場合の自由エネルギー (式 5.17)。ここで、 $\sigma_c \equiv \sqrt{\mu/\tau}$ (B) 最適なハイパーパラメーター $\hat{\gamma}$ は推定される発火頻度の滑らかさを表す。検出不可能領域から可能領域への相転移は (式 5.18) で与えられる。エラーバーは、1,000 のサンプルデータに対する γ の推定値の上位および下位四分位点を表している。パラメータ設定は (図 5.2) に同じ。

と書ける。このアンサンブル平均を計算することで、

$$D(p||\hat{p}) \approx \begin{cases} \sigma^2/(2\mu^2), & \text{for } \sigma < \sigma_c \\ \sigma\sigma_c/(2\mu^2), & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5.21)$$

となる。(式 5.21) から発火頻度推定の推定不可能領域から可能領域への相転移は、 $\sigma = \sigma_c$ で起こることがわかる (図 5.2、黒の実線)。また、この解は $\sigma \ll \mu$ を仮定して得られたものであるが、シミュレーションから数値的に得られた推定誤差をある程度説明するものであることがわかる (図 5.2、緑の実線)。

シミュレーションの結果 - HMM の場合

SSM と HMM による発火頻度推定の精度を比較するため、HMM による発火頻度推定のカルバック・ライブラー情報量を数値的に計算した (図 5.2、オレンジの実線)。発火頻度のゆらぎが小さい領域 ($\sigma < \sigma_c$) では、SSP と OUP 両方の場合について HMM のカルバック・ライブラー情報量が $D_0 > \sigma^2/(2\mu^2)$ となっていることから、HMM は不必要に発火頻度のゆらぎに併せた推定値を行っていると考えられる。この結果、この領域における HMM の発火頻度の推定精度は、単に一定の発火頻度を推定するよりも悪くなっている。

また、発火頻度のゆらぎが大きい領域 ($\sigma > \sigma_c$) では、HMM による発火頻度推定の結果は SSP と OUP の場合で大きく異なる。発火頻度が 2 値の間を遷移する SSP の場合には、特に $\sigma \gtrsim 15 \text{ Hz}$ の領域で HMM の発火頻度の推定精度が SSM を上回っている。これに対して、発火頻度が連続的に変化する OUP の場合には、SSM の発火頻度推定の精度は HMM のそれを全域に亘り上回っている。

交差検定

実際のスパイク列の真の発火頻度を知ることはできない。このため、発火頻度推定の精度をカルバック・ライブラー情報量を用いて測ることはできない。しかしここでは、交差検定 (Cross-validation) を用

いることで、真の発火頻度とその推定値のクロス・エントロピーを推定することができることを示す。これによって、真の発火頻度を知ることなく、特定のスパイク列に対するふたつの発火頻度推定器の推定精度の優劣を知ることができる。

n 発のスパイクを含むスパイク列に対して、Validation set として m 発のスパイクをランダムに抜き取り、残った $n - m$ のスパイク列を Testing set として発火頻度 $\hat{\lambda}_{n-m}(t)$ を推定することを考える。ここでは $m \ll n$ として、 $\hat{\lambda}_n(t) \approx \hat{\lambda}_{n-m}(t)$ であることを仮定する。ポアソン過程では、個々のスパイクは独立に発生するため、発火頻度推定に用いられなかった m 発のスパイクが発生する尤度は、 $\hat{p}(t_i) = \hat{\lambda}_{n-m}(t_i) / \int_0^T \hat{\lambda}_{n-m}(t') dt'$ の積となる。このことから、単一のスパイクの対数尤度は

$$\begin{aligned} l &= \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \log \hat{p}(t_i) \\ &= \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \log \left(\frac{\hat{\lambda}_{n-m}(t_i)}{\int_0^T \hat{\lambda}_{n-m}(t') dt'} \right). \end{aligned} \quad (5.22)$$

となる。ここでは、このプロセスを k 回繰り返すことで、 l の平均とその標準誤差を計算する。

Validation set である m 発のスパイクは、真の発火頻度 $\lambda(t)$ から発せられたものであるため、(式 5.23) は $\log \hat{p}(t)$ の $p(t)$ の元での平均と解釈できる。

$$\begin{aligned} l &= \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \log \hat{p}(t_i) \\ &\approx \int_0^T p(t) \log \hat{p}(t_i) \end{aligned} \quad (5.23)$$

よって、クロス・エントロピーの定義 $H(p, q) \equiv \int_0^T p(t) \log q(t)$ から、

$$l \approx -H(p, \hat{p}) \quad (5.24)$$

となり、 l がクロス・エントロピーの推定値であることがわかる。SSM・HMM により推定された発火頻度を規格化した関数を、それぞれ $\hat{p}_{\text{SSM}} \cdot \hat{p}_{\text{HMM}}$ とすると、カルバック・ライブラー情報量の定義 (式 5.6) より、

$$\begin{aligned} \Delta D &= D(p || \hat{p}_{\text{HMM}}) - D(p || \hat{p}_{\text{SSM}}) \\ &= [H(p, \hat{p}_{\text{SSM}}) - H(p)] - [H(p, \hat{p}_{\text{HMM}}) - H(p)] \\ &= H(p, \hat{p}_{\text{SSM}}) - H(p, \hat{p}_{\text{HMM}}) \end{aligned} \quad (5.25)$$

となる。(式 5.24) と (式 5.25) より

$$\Delta D \approx l_{\text{HMM}} - l_{\text{SSM}} \quad (5.26)$$

となるので、交差検定を用いることで真の発火頻度を知ることなく、ふたつの発火推定器による推定の優劣をカルバック・ライブラー情報量に基づき知ることができる。

異なるスパイク列に対して SSM と HMM で発火頻度推定を行うことで得られた尤度 l の分布から、ふたつの発火頻度機の推定精度の優劣を推定することはできない (図 5.4A)。これは、ふたつの発火頻度機の推定精度の典型的な差と異なるサンプルの発火頻度のクロス・エントロピー $H(p, \hat{p})$ のゆらぎが同程度の大きさを持つためである。このことから、コーディング様式の決定の為には SSM と HMM の推定精

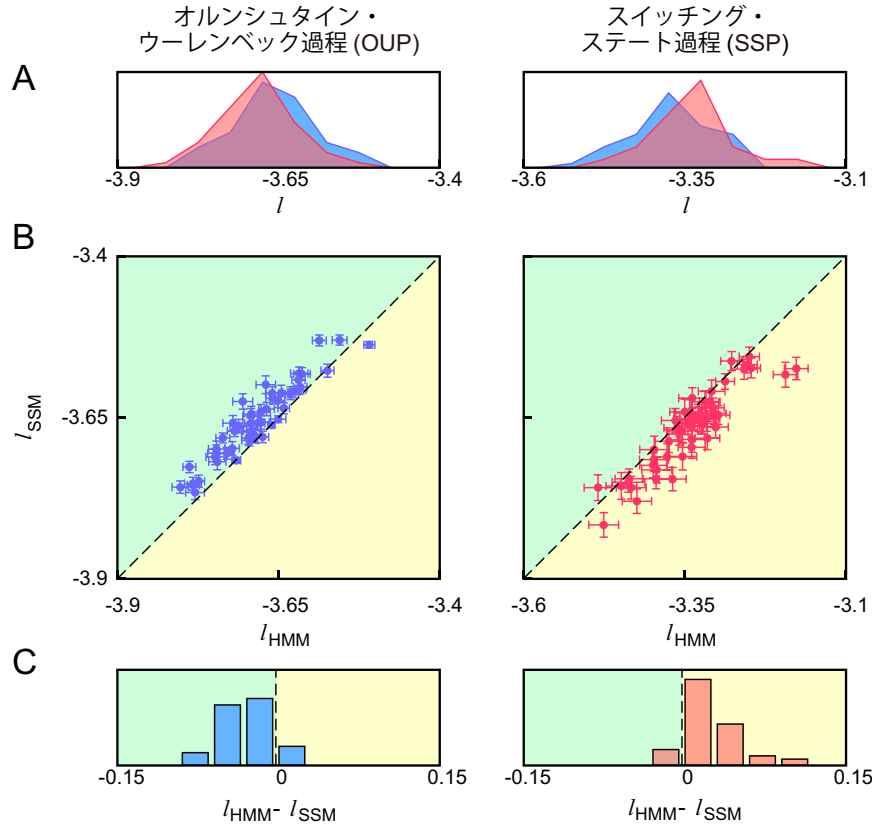


図 5.4 交差検定によるコーディング様式の選択。(A) OUP・SSP より得られたサンプルスパイク列に対する SSM・HMM の尤度 l の分布 (青: SSM、赤: HMM)。(B) $l_{\text{HMM}} - l_{\text{SSM}}$ 平面にプロットした単一スパイクの尤度の平均の散布図。エラーバーは、平均値の標準誤差。(C) 尤度差 $l_{\text{HMM}} - l_{\text{SSM}}$ の分布。モデルパラメータは、OUP: $(\mu, \sigma, \tau) = (25 \text{ [Hz]}, 10 \text{ [Hz]}, 1 \text{ [s]})$ 、SSP: $(\mu, \sigma, \tau) = (25 \text{ [Hz]}, 20 \text{ [Hz]}, 1 \text{ [s]})$ 。総スパイク数 $n = 1,000$ 、Validation set のスパイク数 $m = 10$ 、サンプリングトライアル数 $k = 100$ 。

度を個々のスパイク列に対して個別に検証する必要がある。(図 5.4B) には、異なるスパイク列から得た尤度 l の平均を個別にプロットした。エラーバーは平均値の標準誤差を表しており、ほとんどのデータ点 ($\sim 90\%$) の点のエラーバーは $l_{\text{SSM}} = l_{\text{HMM}}$ の直線 (図 5.4B、点線) と重なっておらず、統計的に優位に真の発火頻度のコーディング様式を示す領域に含まれている。つまり、個々のスパイク列に対して $l_{\text{HMM}} - l_{\text{SSM}}$ を計算することで、 $O(1,000)$ 発のスパイクからでも、真の発火頻度のコーディング様式を推定できることがわかる (図 5.4C)。

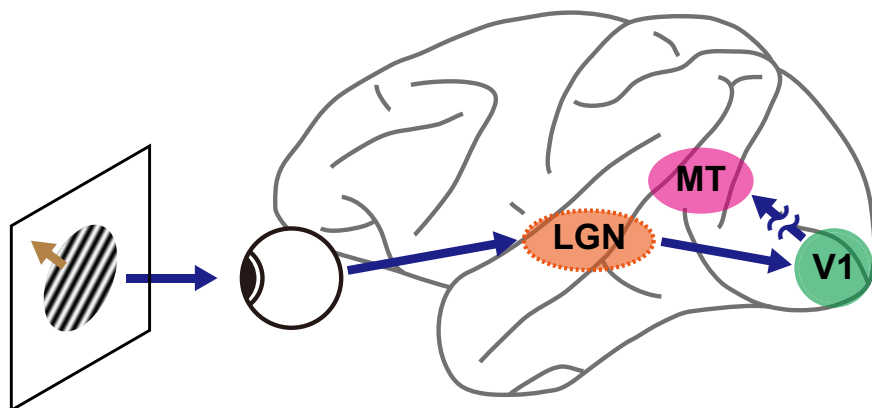
5.2 神経スパイク列の解析

本節では、前節までに構築した交差検定を用いたコーディング様式の決定アルゴリズムを、サルの脳から計測された神経スパイク列に対して適用する。解析に用いるスパイク列データは Neural Signal Archive (<http://www.neuralsignal.org/>) よりダウンロードしたパブリックデータを用いた [79–81]。すべてのデータは麻酔下のサルに対して、繰り返し一定方向に運動する正弦波格子 (drifting sinusoidal grating) を視覚刺激として提示した際に記録されたものであり、ここでは、第一次視覚野 (Primary visual cortex,

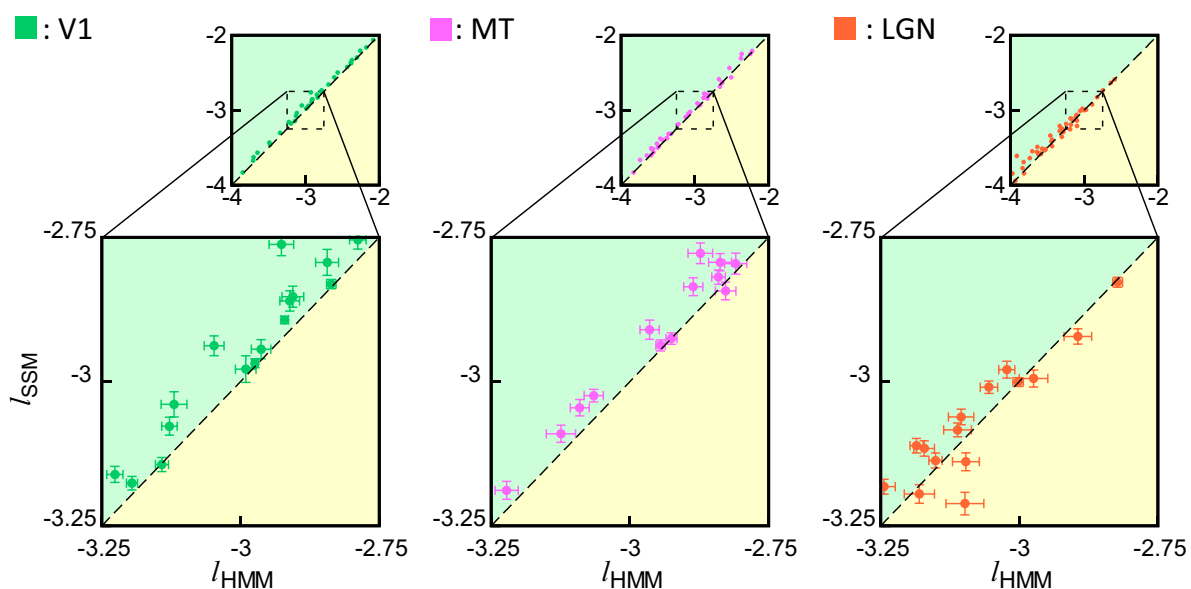
V1 [82]、MT 野 (middle temporal area) [83]、外側膝状体 (Lateral geniculate nucleus, LGN) [84] より計測されたスパイク列を解析する。脳の視覚情報は階層的な構造を持つことが知られており [23]、今回用いる三つの視覚関連領域では LGN、V1、MT の順でより高次の情報処理が行われている (図 5.5A)。個々のトライアルでは、V1 では 3,000/6,000ms、MT では 1,280ms、LGN では 5,138ms の間スパイク活動計測が行われた。ここでは、個々のニューロンについて、各トライアルでの平均発火頻度が 10Hz 以上のスパイク列のみを用いて、あるトライアルの最後のスパイクを次のトライアルの最初のスパイクと重ね合わせることで合計スパイク数が 1,000 発となるスパイク列を作り、そのスパイク列について解析を行った。最終的な解析には V1・MT・LGN よりそれぞれ計測された 39・40・49 個のニューロンのスパイク列を用いている。

交差検定を用いたアルゴリズムによる解析の結果を (図 5.5B・C) に示す。個々のデータ点は異なるニューロンから計測されたスパイク列に対応しており、三つの視覚関連領域では、Analog コードと Digital コードに分類されたスパイク列の割合が異なっていることがわかる (図 5.5 C)。特に、Digital コードと分類されたスパイク列は、LGN で 49 個中 15 個、V1 で 39 個中 3 個、MT で 40 個中 7 個であり、LGN では V1・MT と比べて非連続的な発火活動が多く見られることがわかった (図 5.5 C)。(図 5.6) には、ここで解析をしたスパイク列の一部と、SSM と HMM によって推定された発火頻度、およびコーディング様式の分類結果を示した。見た目にも、Analog コードのスパイク列と Digital コードのスパイク列の発火パターンに差があることがわかる。

A



B



C

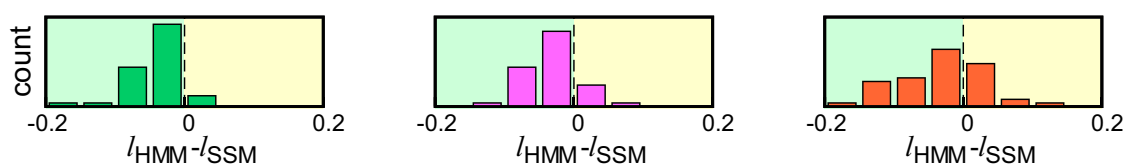


図 5.5 交差検定を用いたアルゴリズムによるコーディング様式の解析。麻酔下のサルに運動する正弦波格子を提示した際に、V1・MT・LGN より計測されたスパイク列の解析結果。(A) 脳の視覚情報処理は階層的な構造を持っており、今回解析する三つの視覚関連領域では LGN・V1・MT の順でより高次の情報処理が行われている。(B) SSM と HMM の推定結果の平均対数尤度 l の比較。個々のデータ点は異なるニューロンから計測されたスパイク列に対応し、エラーバーは平均対数尤度の標準誤差を表す。(C) 平均対数尤度の差のヒストグラム。LGN では Digital コードと判定されるスパイク列 (黄色の領域に分類されたもの) が一定数見られるのに対して、V1・MT ではほとんどのスパイク列が Analog コードとして分類されている (緑色の領域に分類されたもの)。総スパイク数 $n = 1,000$ 、Validation set のスパイク数 $m = 10$ 、サンプリングトライアル数 $k = 100$ 。スパイク列データは Neural Signal Archive (<http://www.neuralsignal.org/>) よりダウンロードした。

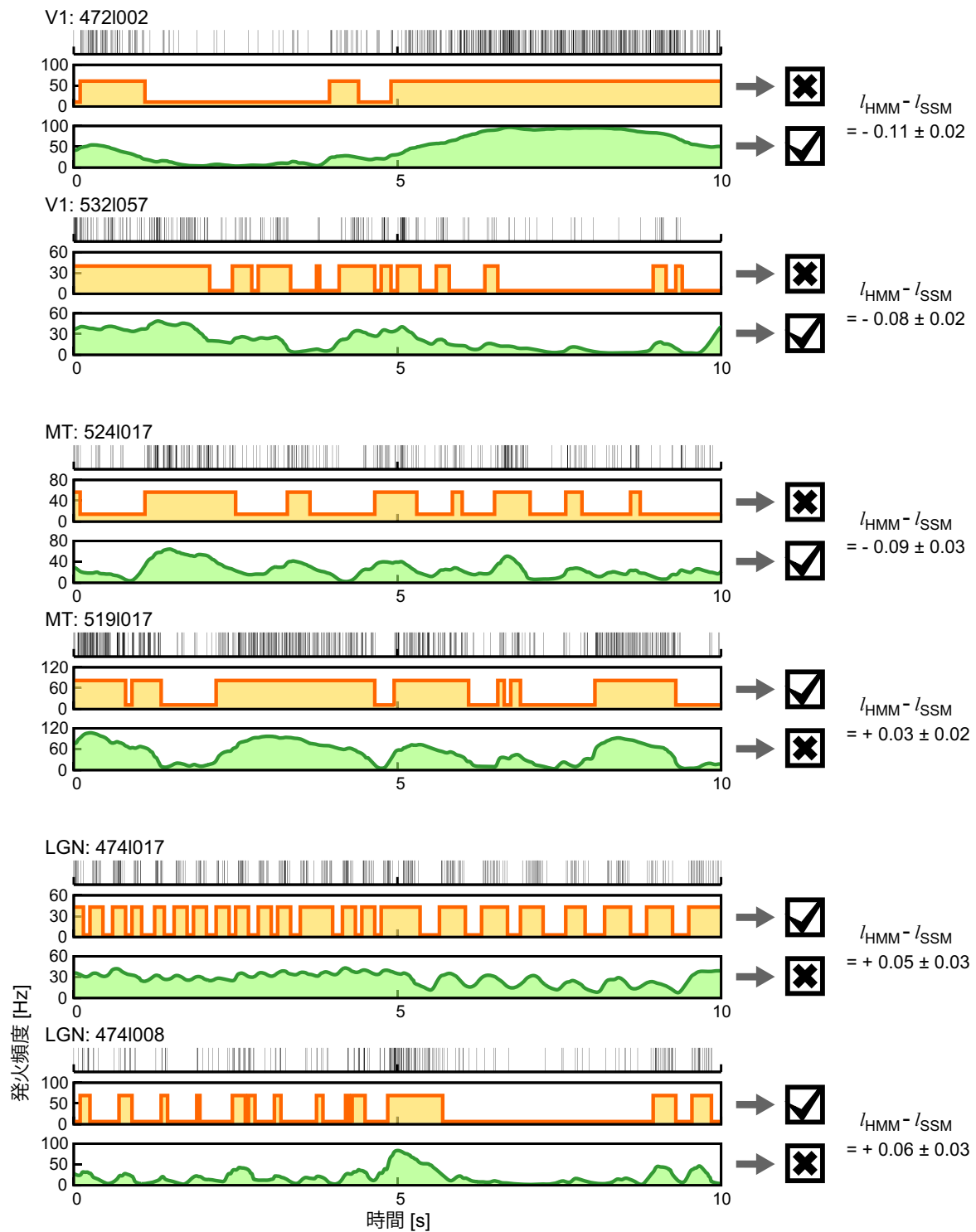


図 5.6 サルの視覚関連領域より計測されたスパイク列の解析。麻酔下のサルの V1・MT・LGN より計測されたスパイク列の発火頻度を SSM(緑) と HMM(オレンジ) で推定した。プロットのタイトルは、スパイク列データをダウンロードした Neural Signal Archive (<http://www.neuralsignal.org/>) のニューロン ID。コーディング様式の選択アルゴリズムの結果採択されたコーディング様式がレ点で示されている。

第 6 章

まとめと議論

本論文では、単一スパイク列に対して SSM と HMM による発火頻度の推定結果を比較することで、スパイク列を Analog コードと Digital コードに分類するアルゴリズムを構築した。また、このアルゴリズムをサル of 視覚関連領域より計測されたスパイク列に適用することで、V1・MT と LGN においてニューロンのコーディング様式に違いが見られることを示した。以下では、本論文のまとめとして、コーディング様式の決定アルゴリズムの手法的問題点と、機能領野間のコーディング様式の差の研究として今後期待される事柄について議論を行う。

6.1 コーディング様式決定アルゴリズムの手法について

本論文では、単一ニューロンのコーディング問題に関してこれまで議論されてきた発火頻度対時間パターンという区別が不明瞭な対立仮説に対して、Analog 対 Digital 信号という相互に背反な対立仮説を提案した。そして、Analog 対 Digital 仮説に基づき、SSM と HMM の発火頻度の推定誤差を比較することで、単一スパイク列のコーディング様式の決定アルゴリズムを構築した。

しかし、ここで用いた発火頻度推定器の選択には恣意性がある。コーディング様式の選択の目的が未知の発火頻度に対して最高の推定値得ることであれば、状況に応じてより適切な確率モデルを導入し、新たなモデル選択基準を設けることで、ここで提案したコーディング様式決定アルゴリズムを拡張する必要がある。例えば、本論文では 2 値の HMM を用いたが、発火頻度の状態数を事前に固定する必要はない。また、発火頻度の非連続的な変化が起こるたびに遷移先の発火頻度が変わったり、非連続遷移の間に連続的な変化が起こるような状況も考えられるだろう。これらの可能性は、それぞれ、マルチステイトの HMM、infinite HMM [85]、Switching state-space model [86] を用いることで検証することができる。

また提案されたコーディング様式の決定アルゴリズムは、カルバック・ライブラー情報量による発火頻度の推定誤差評価をその基礎としている。しかしこれには、(図 5.2) からわかるよう、SSP より得られたスパイク列に対して、発火頻度のゆらぎが小さい領域 ($\sigma \lesssim 15[\text{Hz}]$) において、HMM の推定誤差が SSM のそれよりも大きくなってしまふという、明らかな問題がある。ニューロンの発火頻度は大きなゆらぎ ($\mu \sim \sigma$) を持つ場合が多いが、発火頻度のゆらぎが小さい領域で発火が起こっている場合には、実際には Digital コードと分類されるべきスパイク列が Analog コードと分類されてしまう。

この問題は、モデル選択基準であるカルバック・ライブラー情報量を他の距離尺度に交換することで回

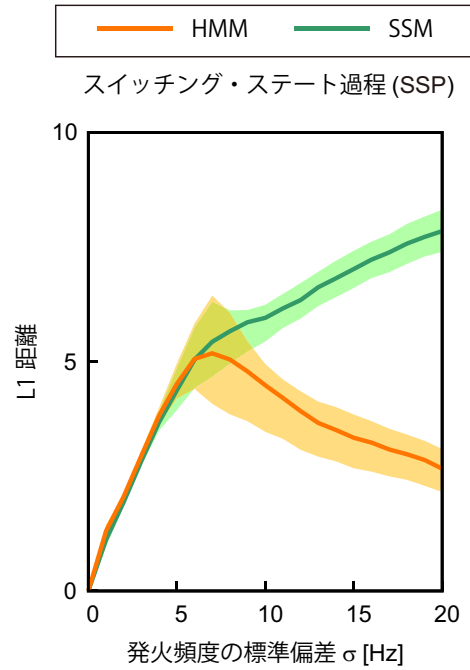


図 6.1 L1 距離による解析。SSP で発火頻度を生成し、SSM(緑) と HMM(オレンジ) で発火頻度推定を行った。(図 5.2B) の場合と異なり、ゆらぎが小さい ($\sigma \gtrsim 5$) 領域でも HMM の発火頻度推定誤差が SSM のそれを下回っている。(図 5.2) の場合と同様に、1,000 発のスパイクを含む 1,000 のスパイク列のサンプルについて発火頻度の推定を行い、L1 情報量の平均 (色つき実線) と、上位～下位四分位点 (色つき区間) をプロットした。シミュレーションパラメーターは、 $\mu = 25(\text{Hz}) \cdot \tau = 1(\text{s})$ に固定している。

避することができる。例えば、モデル選択基準を L^1 距離

$$L^1 \text{ dist.} = \int_0^T |\lambda(t) - \hat{\lambda}(t)| dt \quad (6.1)$$

に基づく推定誤差とすることで、この問題は解決することができる (図 6.1)。ここで、 $\lambda(t)$ は真の発火頻度であり、 $\hat{\lambda}(t)$ はその推定値である。これは、 L^2 距離

$$L^2 \text{ dist.} = \int_0^T (\lambda(t) - \hat{\lambda}(t))^2 dt \quad (6.2)$$

に近い尺度であるカルバック・ライブラー情報量が、 L^1 距離と比べ発火頻度の推定誤差を強調するため、2 値の HMM に対して不利に働いたことが原因であると考えられる。しかし、前章で述べた交差検定に基づくカルバック・ライブラー情報量の差の推定方法は、単純に L^1 距離について拡張できない。このため、実際のスパイク列のコーディング様式を L^1 距離をもとに決定するためには、新たなアプローチからコーディング様式決定アルゴリズムを構築する必要がある。

6.2 機能領野とコーディング様式について

本論文では、領域間のコーディング様式の差を調べ、LGN 対 V1・MT でコーディング様式に差が見られることを示した。これは、異なる機能領野で異なるコーディング様式が用いられているという仮説を支持している。

領域間にコーディング様式の差がみられたことは、これらの領域でスパイク生成の物理的プロセスに何らかの違いが見られることを示唆している。単一ニューロンに注目した場合、スパイク発生はその細胞の膜電位のみに依っており、また膜電位は他のニューロンから受ける入力信号の総和として決定される。ニューロン間の信号伝播は、シナプス (synapse) において起こっており、前シナプス細胞の軸索を横切るスパイク信号は、ほとんどのシナプス前膜においてシナプス間隔に放出される化学シグナル (神経伝達物質) として後シナプス細胞へ伝えられる。この化学シグナルは、シナプス後膜でふたたび電気信号に変換され、シナプスの種類によって後シナプス細胞の膜電位を上昇 (興奮性シナプス) あるいは下降 (抑制性シナプス) させる。後シナプス細胞の膜電位は、数千から数万の他の細胞から受ける興奮性入力と抑制性入力の総和として時々刻々と変化しており、膜電位が閾値を超えた時点でスパイクが発生する。本論文で用いたスパイク列について行われたスパイク列からニューロンの膜電位を推定する研究では、LGN 対 V1・MT で、ニューロンの膜電位変化の統計性、つまりそのニューロンへ入力される信号の統計的性質が異なっていることが示されている [87]。

本論文では、脳の階層的視覚情報処理の異なる段階を担う、三つの視覚関連領域 LGN・V1・MT(図 5.5A) について、それぞれの領域から計測されたスパイク列のコーディング様式を比較した。眼から入力された視覚刺激は網膜でスパイクに変換された後に、LGN を経由して V1 へと送られる。LGN では一定数のスパイク列が Digital コードと判定されたのに対して、V1 ではほとんどのスパイク列が Analog コードであったことは、LGN から V1 に情報が伝達・統合される際に、情報の形式が変化することを示すものである。情報が伝播する際のコーディング様式の変化を解析するためには、LGN ニューロンが直接投射する V1 ニューロンに対して、トライアルごとの解析を行うことが必用である。本論文で解析したデータ (Neural Signal Archive, <http://www.neuralsignal.org/>) に関しては、ニューロン間の投射関係を知ることとはできないが、刺激開始時刻を得ることはできるため、トライアルごとに同様の解析を行い、同時刻での LGN・V1 ニューロンの発火頻度を比較することで、コーディング様式の変化について一定の知見を得ることができる可能性がある。

また、今回解析したスパイク列データは、視覚関連領域から計測されたものに限定されている。視覚関連領域のスパイク列の統計的特徴はポアソン過程に近いことが知られており [46]、アルゴリズムの構築の際に仮定したポアソン過程に基づくスパイク発生は、実際のニューロンの発火活動に則したものであるといえる。しかし多くの機能領域では、事前のスパイク発生時刻がその後のスパイク発生に影響を与えるような非ポアソン性を持つ発火活動が知られており [46, 88, 89]、例えば運動野のニューロンの発火はポアソン過程のそれと比べて規則的であることが知られている [46]。このため、運動野のニューロンから計測されたスパイク列を解析する場合には、今回提案したアルゴリズムは最適ではない。脳内の様々な機能領域のコーディング様式を比較するためには、ここで提案した解析方法をポアソン性からのずれを加味して拡張することが必要であろう [37, 68]。

6.3 最後に

近年、意思決定に関わる外側頭頂間野のニューロンの発火頻度が、Digital 的に遷移することが報告された [90]。この解析は、他のコーディング様式を扱った研究と同様に特定の領域に特化したものである。

しかし、私の知る限りにおいて Mochizuki and Shinomoto, 2014 [91] 以外で Analog 対 Digital の枠組みに基づきスパイク列データを解析した唯一の研究結果であり、今後領野間のコーディング様式の差に関する議論が発展してくことを期待させる内容である。

また、今回構築したアルゴリズムは、神経スパイク列に対してのみならず、E-mail や会話データなどに代表されるソーシャルデータをはじめ、地震、機械ノイズなど、ポアソン過程でモデル化できる一般的なイベント時系列に対して適用可能なものである。今後本論文で提案したアルゴリズムを用いて新たな発見が生まれることを期待している。

謝辞

これまでの4年間研究を進める中で、多くの方々にお世話になりました。ここに改めて感謝の意を表します。

篠本先生には博士課程の4年間厳しく指導して頂きました。議論のために多くの時間を割いて頂き、研究の進め方・論文の書き方・発表の仕方などについて右も左もわからない状態の僕が右左くらいはわかるようになったのは篠本先生の献身的なご指導のおかげです。また、研究者としてどうあるべきかだけでなく、人生をどう生きていくかについても度々貴重なアドバイスを頂きました。僕になかった人生観を示していただき視野を広げて頂きましたことにも感謝しています。

また、博士課程在学中には多くの研究者の方々と共同研究をさせて頂きました。これは僕にとって大変貴重な経験でした。異なる生物種から計測されたスパイク列の発火パターンの共通性に関する研究では、国内だけでなく、アメリカ・フランス・ドイツ・フランス・チリ・韓国の23研究室からデータを提供していただき、54名もの方々との共同研究へと発展しました。特に米国NIHのBarry Richmond先生には何度も論文の原稿を直していただき、論文の書き方をご指導いただいたことは僕の宝となりました。また、博士4年次には東京大学薬学部の池谷先生と小林さんの研究に参加させて頂きました。これは、僕にとって初めてのマルチ計測神経データの解析となり、それを進めて行く中でビッグデータの解析の難しさについて多くを学ばせていただきました。

また、シノクラブ在學生と卒業生の皆様には、研究上だけでなく生活面でもお世話になりました。4年の間心身ともに健康で楽しく過ごせたのは、皆様あってのことです。

どうもありがとうございました。

参考文献

- [1] Y. Ramon and S. Cajal. *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados*, volume 2. Madrid Nicolas Moya, 1904.
- [2] T. H. Bullock, M. V. Bennett, D. Johnston, R. Josephson, E. Marder, R. D. Fields, et al. The neuron doctrine, redux. *Science*, 310(5749):791, 2005.
- [3] J. DeFelipe. From the connectome to the synaptome: an epic love story. *Science*, 330(6008):1198–1201, 2010.
- [4] E. D. Adrian. The impulses produced by sensory nerve-endings. *The Journal of physiology*, 62(1):33–51, 1926.
- [5] E. D. Adrian and Y. Zotterman. The impulses produced by sensory nerve-endings: Part ii. the response of a single end-organ. *The Journal of physiology*, 61(2):151, 1926.
- [6] B. J. Richmond, L. M. Optican, M. Podell, and H. Spitzer. Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. i. response characteristics. *Journal of Neurophysiology*, 57(1):132–146, 1987.
- [7] R. VanRullen, R. Guyonneau, and S. J. Thorpe. Spike times make sense. *Trends in neurosciences*, 28(1):1–4, 2005.
- [8] R. C. Decharms and A. Zador. Neural representation and the cortical code. *Annual review of neuroscience*, 23(1):613–647, 2000.
- [9] R. Gütig and H. Sompolinsky. The tempotron: a neuron that learns spike timing–based decisions. *Nature neuroscience*, 9(3):420–428, 2006.
- [10] W. Bialek, F. Rieke, R. d. R. Van Steveninck, and D. Warland. Reading a neural code. *Science*, 252(5014):1854–1857, 1991.
- [11] W. Bair and C. Koch. Temporal precision of spike trains in extrastriate cortex of the behaving macaque monkey. *Neural computation*, 8(6):1185–1202, 1996.
- [12] R. R. d. R. van Steveninck, G. D. Lewen, S. P. Strong, R. Koberle, and W. Bialek. Reproducibility and variability in neural spike trains. *Science*, 275(5307):1805–1808, 1997.
- [13] T. J. Gawne, T. W. Kjaer, and B. J. Richmond. Latency: another potential code for feature binding in striate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 76(2):1356–1360, 1996.
- [14] M. Meister and M. J. Berry. The neural code of the retina. *Neuron*, 22(3):435–450, 1999.
- [15] F. Theunissen and J. P. Miller. Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition.

- Journal of computational neuroscience*, 2(2):149–162, 1995.
- [16] P. Dayan and L. F. Abbott. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. The MIT Press, 2001.
- [17] F. Rieke, D. Warland, R. de Ruyter van Steveninck, and W. Bialek. *Spikes: Exploring the Neural Code*. MIT Press, Cambridge, MA, USA, 1999.
- [18] S. Baker, R. Spinks, A. Jackson, and R. Lemon. Synchronization in monkey motor cortex during a precision grip task. i. task-dependent modulation in single-unit synchrony. *Journal of Neurophysiology*, 85(2):869–885, 2001.
- [19] L. R. Hochberg, D. Bacher, B. Jarosiewicz, N. Y. Masse, J. D. Simeral, J. Vogel, S. Haddadin, J. Liu, S. S. Cash, P. van der Smagt, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*, 485(7398):372–375, 2012.
- [20] M. A. Nicolelis. Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(5):417–422, 2003.
- [21] S. J. Bensmaia and L. E. Miller. Restoring sensorimotor function through intracortical interfaces: progress and looming challenges. *Nature reviews Neuroscience*, 15(5):313–325, 2014.
- [22] E. D. Adrian. The basis of sensation. 1928.
- [23] M. F. Bear, B. W. Connors, and M. A. Paradiso. *Neuroscience*, volume 2. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [24] H. K. Hartline. The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *American Journal of Physiology*, 1938.
- [25] J. Y. Lettvin, H. R. Maturana, W. S. McCulloch, and W. H. Pitts. What the frog’s eye tells the frog’s brain. *Proceedings of the IRE*, 47(11):1940–1951, 1959.
- [26] D. H. Hubel and T. N. Wiesel. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *The Journal of physiology*, 195(1):215–243, 1968.
- [27] C. Bruce, R. Desimone, and C. G. Gross. Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *Journal of neurophysiology*, 46(2):369–384, 1981.
- [28] R. Desimone, T. D. Albright, C. G. Gross, and C. Bruce. Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *The Journal of Neuroscience*, 4(8):2051–2062, 1984.
- [29] D. J. Kravitz, K. S. Saleem, C. I. Baker, L. G. Ungerleider, and M. Mishkin. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in cognitive sciences*, 17(1):26–49, 2013.
- [30] A. P. Georgopoulos, R. Caminiti, J. F. Kalaska, and J. T. Massey. Spatial coding of movement: a hypothesis concerning the coding of movement direction by motor cortical populations. *Exp Brain Res Suppl*, 7(32):336, 1983.
- [31] J. O’Keefe and J. Dostrovsky. The hippocampus as a spatial map. preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 34(1):171–175, 1971.
- [32] M. F. Land and T. Collett. Chasing behaviour of houseflies (*fannia canicularis*). *Journal of*

- comparative physiology*, 89(4):331–357, 1974.
- [33] S. Thorpe, D. Fize, C. Marlot, et al. Speed of processing in the human visual system. *nature*, 381(6582):520–522, 1996.
- [34] M. Recce. Encoding information in neuronal activity. *Pulsed neural networks*, pages 111–131, 1999.
- [35] J. L. Van Hemmen and T. J. Sejnowski. *23 problems in systems neuroscience*. Oxford University Press, 2005.
- [36] R. M. Davies, G. L. Gerstein, and S. N. Baker. Measurement of time-dependent changes in the irregularity of neural spiking. *Journal of Neurophysiology*, 96(2):906–918, 2006.
- [37] S. Koyama, T. Omi, R. E. Kass, and S. Shinomoto. Information transmission using non-poisson regular firing. *Neural computation*, 25(4):854–876, 2013.
- [38] W. R. Softky and C. Koch. The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random epsps. *The Journal of Neuroscience*, 13(1):334–350, 1993.
- [39] C. F. Stevens and A. M. Zador. Input synchrony and the irregular firing of cortical neurons. *Nature neuroscience*, 1(3):210–217, 1998.
- [40] M. N. Shadlen and W. T. Newsome. The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *The Journal of neuroscience*, 18(10):3870–3896, 1998.
- [41] P. Kara, P. Reinagel, and R. C. Reid. Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical neurons. *Neuron*, 27(3):635–646, 2000.
- [42] G. T. Buracas, A. M. Zador, M. R. DeWeese, and T. D. Albright. Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron*, 20(5):959–969, 1998.
- [43] J. Segundo, G. Moore, L. Stensaas, and T. Bullock. Sensitivity of neurones in aplysia to temporal pattern of arriving impulses. *Journal of Experimental Biology*, 40(4):643–667, 1963.
- [44] Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski. Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science*, 268(5216):1503–1506, 1995.
- [45] S. Martinez-Conde, S. L. Macknik, and D. H. Hubel. Microsaccadic eye movements and firing of single cells in the striate cortex of macaque monkeys. *Nature neuroscience*, 3(3):251–258, 2000.
- [46] S. Shinomoto, H. Kim, T. Shimokawa, N. Matsuno, S. Funahashi, et al. Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex. *PLoS Comput Biol*, 5(7):e1000433, 2009.
- [47] G. Maimon and J. A. Assad. Beyond poisson: increased spike-time regularity across primate parietal cortex. *Neuron*, 62(3):426–440, 2009.
- [48] J. D. Murray, A. Bernacchia, D. J. Freedman, R. Romo, J. D. Wallis, X. Cai, C. Padoa-Schioppa, T. Pasternak, H. Seo, D. Lee, et al. A hierarchy of intrinsic timescales across primate cortex. *Nature neuroscience*, 2014.
- [49] M. Bethge, D. Rotermund, and K. Pawelzik. Second order phase transition in neural rate coding:

- binary encoding is optimal for rapid signal transmission. *Physical review letters*, 90(8):088104, 2003.
- [50] A. P. Nikitin, N. G. Stocks, R. P. Morse, and M. D. McDonnell. Neural population coding is optimized by discrete tuning curves. *Physical review letters*, 103(13):138101, 2009.
- [51] Y. Miyawaki, H. Uchida, O. Yamashita, M.-a. Sato, Y. Morito, H. C. Tanabe, N. Sadato, and Y. Kamitani. Visual image reconstruction from human brain activity: A modular decoding approach. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 197, page 012021. IOP Publishing, 2009.
- [52] S. Nishimoto, A. T. Vu, T. Naselaris, Y. Benjamini, B. Yu, and J. L. Gallant. Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies. *Current Biology*, 21(19):1641–1646, 2011.
- [53] J.-D. Haynes and G. Rees. Decoding mental states from brain activity in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7):523–534, 2006.
- [54] C. M. Harris and D. M. Wolpert. Signal-dependent noise determines motor planning. *Nature*, 394(6695):780–784, 1998.
- [55] J. S. Anderson, I. Lampl, D. C. Gillespie, and D. Ferster. The contribution of noise to contrast invariance of orientation tuning in cat visual cortex. *Science*, 290(5498):1968–1972, 2000.
- [56] J. J. Tsai and J. D. Victor. Reading a population code: a multi-scale neural model for representing binocular disparity. *Vision Research*, 43(4):445–466, 2003.
- [57] W. J. Ma, J. M. Beck, P. E. Latham, and A. Pouget. Bayesian inference with probabilistic population codes. *Nature neuroscience*, 9(11):1432–1438, 2006.
- [58] J. M. Beck, W. J. Ma, R. Kiani, T. Hanks, A. K. Churchland, J. Roitman, M. N. Shadlen, P. E. Latham, and A. Pouget. Probabilistic population codes for bayesian decision making. *Neuron*, 60(6):1142–1152, 2008.
- [59] P. Berkes, G. Orbán, M. Lengyel, and J. Fiser. Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science*, 331(6013):83–87, 2011.
- [60] H. Shimazaki and S. Shinomoto. A method for selecting the bin size of a time histogram. *Neural computation*, 19(6):1503–1527, 2007.
- [61] T. Omi and S. Shinomoto. Optimizing time histograms for non-poissonian spike trains. *Neural computation*, 23(12):3125–3144, 2011.
- [62] H. Shimazaki and S. Shinomoto. Kernel bandwidth optimization in spike rate estimation. *Journal of computational neuroscience*, 29(1-2):171–182, 2010.
- [63] L. Paninski. Maximum likelihood estimation of cascade point-process neural encoding models. *Network: Computation in Neural Systems*, 15(4):243–262, 2004.
- [64] J. W. Pillow, J. Shlens, L. Paninski, A. Sher, A. M. Litke, E. Chichilnisky, and E. P. Simoncelli. Spatio-temporal correlations and visual signalling in a complete neuronal population. *Nature*, 454(7207):995–999, 2008.

- [65] R. E. Kass, V. Ventura, and E. N. Brown. Statistical issues in the analysis of neuronal data. *Journal of neurophysiology*, 94(1):8–25, 2005.
- [66] A. Smith and E. N. Brown. Estimating a state-space model from point process observations. *Neural Computation*, 15(5):965–991, 2003.
- [67] S. Koyama and S. Shinomoto. Empirical bayes interpretations of random point events. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 38(29):L531, 2005.
- [68] T. Shimokawa and S. Shinomoto. Estimating instantaneous irregularity of neuronal firing. *Neural computation*, 21(7):1931–1951, 2009.
- [69] L. R. Rabiner. A tutorial on hidden markov models and selected applications in speech recognition. *Proceedings of the IEEE*, 77(2):257–286, 1989.
- [70] T. Shintani and S. Shinomoto. Detection limit for rate fluctuations in inhomogeneous poisson processes. *Physical Review E*, 85(4):041139, 2012.
- [71] C. M. Bishop. *Pattern recognition and machine learning*. springer, 2006.
- [72] K. P. Murphy. *Machine learning: a probabilistic perspective*. MIT press, 2012.
- [73] S. Koyama and L. Paninski. Efficient computation of the maximum a posteriori path and parameter estimation in integrate-and-fire and more general state-space models. *Journal of computational neuroscience*, 29(1-2):89–105, 2010.
- [74] S. Koyama, T. Shimokawa, and S. Shinomoto. Phase transitions in the estimation of event rate: A path integral analysis. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 40(20):F383, 2007.
- [75] L. E. Baum, T. Petrie, G. Soules, and N. Weiss. A maximization technique occurring in the statistical analysis of probabilistic functions of markov chains. *The annals of mathematical statistics*, pages 164–171, 1970.
- [76] A. J. Viterbi. Error bounds for convolutional codes and an asymptotically optimum decoding algorithm. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 13(2):260–269, 1967.
- [77] G. E. Uhlenbeck and L. S. Ornstein. On the theory of the brownian motion. *Physical review*, 36(5):823, 1930.
- [78] W. Bialek, C. G. Callan, and S. P. Strong. Field theories for learning probability distributions. *Physical review letters*, 77(23):4693, 1996.
- [79] W. Bair, J. R. Cavanaugh, M. A. Smith, and J. A. Movshon. Neur sig arch, nsa2004.3. <http://www.neuralsignal.org>, 2002.
- [80] W. Bair and J. A. Movshon. Neur sig arch, nsa2004.4. <http://www.neuralsignal.org>, 2004.
- [81] A. Kohn, J. A. Movshon, et al. Neur sig arch, nsa2004.6. <http://www.neuralsignal.org>, 2003.
- [82] W. Bair and J. A. Movshon. Adaptive temporal integration of motion in direction-selective neurons in macaque visual cortex. *J. Neurosci.*, 24(33):7305–7323, 2004.
- [83] A. Kohn, J. A. Movshon, et al. Neuronal adaptation to visual motion in area mt of the macaque. *Neuron*, 39(4):681–692, 2003.

- [84] W. Bair, J. R. Cavanaugh, M. A. Smith, and J. A. Movshon. The timing of response onset and offset in macaque visual neurons. *J. Neurosci.*, 22(8):3189–3205, 2002.
- [85] M. J. Beal, Z. Ghahramani, and C. E. Rasmussen. The infinite hidden markov model. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, 14:577–584, 2002.
- [86] Z. Ghahramani and G. E. Hinton. Switching state-space models. Technical report, Citeseer, 1996.
- [87] H. Kim and S. Shinomoto. Estimating nonstationary input signals from a single neuronal spike train. *Physical Review E*, 86(5):051903, 2012.
- [88] E. D. Gershon, M. C. Wiener, P. E. Latham, and B. J. Richmond. Coding strategies in monkey v1 and inferior temporal cortices. *J. Neurophysiol.*, 79(3):1135–1144, 1998.
- [89] S. Shinomoto, K. Shima, and J. Tanji. Differences in spiking patterns among cortical neurons. *Neural Comput.*, 15(12):2823–2842, 2003.
- [90] K. W. Latimer, J. L. Yates, M. L. Meister, A. C. Huk, and J. W. Pillow. Single-trial spike trains in parietal cortex reveal discrete steps during decision-making. *Science*, 349(6244):184–187, 2015.
- [91] Y. Mochizuki and S. Shinomoto. Analog and digital codes in the brain. *Physical Review E*, 89(2):022705, 2014.