

# 博士學位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第35号

2013年9月

京都産業大学

は し が き

本号は、学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条の規定による公表を目的とし、平成 25 年 9 月 21 日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査結果の要旨を収録したものである。

学位番号に付した甲は学位規則第 4 条第 1 項によるもの（いわゆる課程博士）であり、乙は同条第 2 項によるもの（いわゆる論文博士）である。

---

---

# 目 次

---

---

## 課程博士

1. 曹	佳 浩 [博士 (マネジメント)]	1
2. 圓 山	由 子 [博士 (情報通信工学)]	8
3. 万 木	肇 [博士 (生物工学)]	13



氏名（本籍）	圓山 由子（岐阜県）
学位の種類	博士（情報通信工学）
学位記番号	甲工第15号
学位授与年月日	平成25年9月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	Diversity, Heterogeneity and Orientation Dependent Variation of Spike Count Correlation in the Cat Visual Cortex
論文審査委員	主 査 伊藤 浩之 教授
	副 査 外山 政文 教授
	〃 岡田 英彦 教授
	〃 赤崎 孝文 准教授
	〃 奥田 次郎 准教授

## 論文内容の要旨

哺乳類の脳一次視覚野には、網膜に入力される画像に含まれる線分の方位に対して特異的に反応する神経細胞（ニューロン）が存在する。異なる方位刺激に対してはその方位に最適に反応するニューロンが応答することにより（方位選択性）、入力画像の特徴情報が複数の神経細胞の活動に符号化される。一方、同一刺激を繰り返して提示するにも関わらず、ニューロンの応答は試行ごとに大きな変動(variability)を示す事が知られている。この確率的な応答は、特徴情報の符号化の信頼性の低下を導き、神経科学における重要な問題として多くの研究が行われてきた。現在では、情報処理は個々のニューロンが独立に行っているのではなく、多数のニューロンの活動の合計(多数決)により、個々の確率的な変動を低減させることで符号化の信頼性を向上させているとする、ポピュレーションコーディングのモデルが受け入れられている。しかし、このモデルが機能するためには各ニューロンが独立に変動するという前提が必要である。近年の実験研究の結果では、視覚野や運動野などの多くの皮質領野において、同時記録されたニューロン間の発火率変動が有意に関連していることが示され、ポピュレーションコーディングのモデルの妥当性に

関して多くの議論が生じている。近年は、発火変動相関の発生メカニズムにも関心が集まっており、異なるニューロン間に共通に入力する解剖学的シナプスを介する信号を原因とする説が有力である。しかし、ニューロン間の発火率変動に関する実験報告は矛盾する点もあり、混乱した現状である。発火変動相関の発生メカニズムや特性については統一的な結論には至っていない。特に、発火変動相関の大きさ（相関係数）については従来報告されていた 0.1 から 0.2 前後の値に対して、近年はこの値より一桁小さい値が報告されている。これらの混乱の原因は、研究ごとに記録手法や解析手法など様々な点で違いが存在している状況が考えられる。ニューロン間の発火率変動は脳の情報符号化において重要な問題であるため、上記の混乱を整理し、統一的な理解を目指す研究が必要である。本研究はこのような背景の下に開始された。

学位申請者は、麻酔下ネコの一次視覚野から複数のニューロンの活動を同時記録した。記録には我々が開発した配列電極を用いることにより、非常に近接したペア (0.12mm 以内) から比較的離れたペア (約 0.8mm) まで連続的に記録することが可能となった。全 16 方位のバー刺激をそれぞれ 40 試行回数提示して、同時記録されたニューロンの発火率の試行間変動および変動のニューロン間での相関を解析した。記録したニューロン活動データでは約半分のペアが有意な発火変動相関を示した。全ペアにおける相関の平均値は 0.06 と小さいが、個々の相関係数の値は正負に広く分布していた (-0.8~0.8)。これらの相関が生じるメカニズムとして主に二つの要因が提案されている。第一に視覚野のニューロン群は視床のニューロンと解剖学的に結合しているため、ペアに共通に入力するシグナルが相関を引き起こしている可能性がある。この場合は物理的距離が近いまたは方位選択性が類似したニューロンペアはより多くの共通入力を受けると考えられる。よって、相関の大きさとニューロンペアの物理的距離との間には負の相関が、発火率のチューニング類似度との間に正の相関が生じると予想される。しかしながら、本実験のデータにおいてはどちらも顕著な相関は認められなかった。第二の要因としては、高次領野からの feedback 入力によって視覚野の広範囲にわたり発火活動度の遷移が生じ、ニューロン間の発火数の変動に相関を引き起こされる可能性がある。この場合は、同時記録されたニューロンペア間に空間的に均一な正の相関が生ずると予想されるが、本実験のデータは大部分の記録において正と負の相関が同時に観察された。また、記録したペアの一部 (約 20%) においては、発火変動相関が刺激にわたり有意な変動を示した。なお、それら発火変動相関の刺激依存性は平均発火率の刺激依存性とはほぼ独立であった。これらの結果から、学位申請者は視覚野ニューロン間での発火変動相関は必ずしも解剖学的な共通入力により引き起こされる固定した特性ではないと結論した。本研究により、従来はノイズと考えられていた発火変動相関は、機能的な結合を持つネットワークを介した情報処理に関与している可能性が示唆された。また、先行研究の実験手法、解析手法の違いを整理してまとめ、本研究の結果と比較検討を行った。

## 論文審査結果の要旨

### 論文調査の手続きと調査結果に関して

学位申請者の圓山由子（以下、学位申請者とする）から提出のあった博士後期課程学位論文の調査を以下の内容で実施した。

1. 主査 伊藤、副査 外山、岡田英彦の工学研究科の教授3名に加え、学位論文の研究内容に関して専門分野の近い赤崎孝文、奥田次郎の2名の先端情報学研究科の准教授を副査として、合計5名により学位論文の査読を行い、研究目的の明確さ、研究方法の妥当性、研究結果の信頼性、考察の妥当性を審査した。
2. 平成25年8月29日に審査員5名の参加の下に公聴会を開催し、最終審査を行った。学位申請者自身により30分程度の学位論文の内容のプレゼンテーションを行い、その後1時間弱に渡り、口頭試問を5名の審査員および平石研究科長が行った。
3. 学位申請者の退出後、主査の伊藤を中心として、審査員全員で学位論文の科学的妥当性、当該分野への貢献性などを審議した。伊藤から学位申請者がこれまでに外部に公表した研究業績の説明が行われた。最後に、審査員全員の審査結果を合わせて、以下の最終判断を行った。

審査員全員の合意として、本論文は以下に述べる理由により、博士後期課程学位に十分に値すると判断する。学位申請者が外部に公表した研究業績もすでに高く評価されており、最終審査において合格と判定する。

### 学位申請者の研究成果の外部への公表実績

学位申請者が博士学位論文の内容をまとめた学術論文は査読付外国雑誌(European Journal of Neuroscience)への掲載が受理されている。また、博士学位論文の研究内容を発展させた論文は、本年11月に米国で開催される国際会議である北米神経科学学会において、プログラム委員会の審査の結果、口頭発表として選出されている。これらの雑誌および学会での論文発表の受理は、学位申請者の研究成果が学外においても高く評価されていることを証明している。

### 学位論文の内容に対する評価

学位論文における研究内容は、神経生理学の実験およびその統計解析を通じて、視覚皮質の細胞活動の特性を解明するものである。麻酔下ネコの視覚皮質に学位申請者が自作した多数の記録用電極を刺入し、10~30個程度の神経細胞活動の同時記録を行っている。この技術は、海外では多くの研究者が導入しているが、国内では本研究が先駆的な存在といえる。視覚皮質の細胞は、個々が異なる方位の線刺激に特異的に反応することが知られているが、同一の視覚刺激を提示し

て一つの細胞の活動を記録した場合でも、試行ごとに反応が確率的に変動することが古くから知られている。この特性は、皮質細胞活動の試行間変動性と呼ばれる。我々は視覚刺激を1回見るだけで正確な知覚を行うことから、細胞活動の変動性を補う何らかのメカニズムの存在が議論されてきた。有力な仮説は、ほぼ同じ統計的な反応特性を持つ細胞が多数存在し、一回の試行での反応においては、それら複数細胞の活動を平均化することで変動性を抑え、信頼性の高い反応を回復するというモデル(population coding model)である。しかし、このモデルが成り立つためには、多数の細胞の試行間変動性が統計的に独立であることが前提となる。近年の実験研究では、独立性が成り立たず、細胞間には変動性の弱い相関(相関係数にして0.1~0.2)が存在することが報告されている。試行間変動性の研究は、脳での情報処理における根本的問題であるにも関わらず、その機能的意味が明確でないために、余り多くの研究が行われて来なかった。しかし、近年の実験技術の向上から多数の神経細胞活動を同時に記録することが可能となり、試行間変動性の研究が活性化している。このテーマの研究は未だ黎明期であるため、異なる研究結果の間には矛盾が存在し、混乱した状況にある。学位申請者はこの現象に対して系統的な実験および統計解析を行って、従来の研究では報告されていない知見を得た。学位論文において報告されている成果は大きく分けて以下の3つの特性である。

1. Diversity : 試行間変動性の細胞間の相関は記録された全細胞ペアでの平均値は0.06と小さいが、分布が広く、正の値も、負の値も存在し、平均値だけでは特性を代表できない。
2. Heterogeneity : 今回の実験では皮質表面上で1mm四方程度の局所領域から多数の細胞活動を記録しているが、これらの近接した細胞間においてすら正の相関と負の相関を示すペアが共存し、空間的な不均一性が存在する。
3. Orientation Dependent Variation : 従来の研究では、試行間変動の細胞間相関は解剖学的な結合により生じる固定的な特性と考えられていた。しかし、今回の研究結果では相関係数が刺激方位により統計的に有意に変動する場合が記録した細胞ペアの2割程度存在する。

これらの新たな知見は、試行間変動性が解剖学的に固定された特性ではなく、多数細胞が構成するニューラルネットワークにおける動的活動に由来するという新しい可能性を示唆するものとして注目される。学位論文においては、これらの知見を導く実験結果および適切な統計解析が説明されていると判断する。

#### 学位申請者の研究に関する特記事項

学位申請者は博士学位申請までに3年間を超える期間を要している点に関しては研究分野の特殊性が反映しているため、今回の学位審査において、この事情を特記しておく必要があると考えられる。本学位論文では神経生理学の実験データの解析の報告を行っている。この分野は実験研究の開始から、最終的な成果の論文発表までに多くの期間を要することが知られている。最初に、実

験動物の脳からの細胞記録実験を数多く繰り返して、統計的解析が有効となるデータ数を集める必要がある。実験ではデータが記録できない場合も少なくないことから、実験データの収集には通常1年～1年半の期間を要する。本研究では、同時に複数の細胞活動を記録する方法が特徴である。個々の細胞の活動を一つ一つコンピュータソフトウェアを用いて弁別する必要があるため、データ解析の準備段階においても3～4ヶ月を要する。今回の解析では、従来の研究では行われていない統計検定法や解析方法の有効性を試行錯誤により検討しているため、実験で記録されたデータの解析には1年以上の期間を要している。解析結果が一通り揃った段階から、指導教授との緊密な議論により、実験データから明らかになった脳活動の現象の解釈や先行研究との関係を練り上げていく作業は、研究において最も集中力を要する過程である。試行錯誤段階で認識した問題点を改善して、データ解析をやり直す作業を繰り返すため、実験データの解釈が完了し、論文執筆に到るまでには半年以上の期間を要する。複雑な現象の解釈に対して、得られたデータを証拠として全体の論理構成をまとめる作業は論文執筆では必須であるが、学位申請者には初めての試練であった。教育的配慮から本人の自主的な進展を見守る必要があり、かつ英文での長文論文の執筆には多くの時間が必要であった。論文の執筆開始から完成までには1年程度を要している。神経科学分野では、投稿した論文は通常2名の査読者による詳細で厳格な審査が行われ、2回程度の書き直しを経て、最終的な受理に到る。投稿（再投稿）から査読者のコメントが戻るまでに2ヶ月程度要し、更に追加の解析や原稿の変更に多くの時間を費やすため、最初の投稿から受理までには通常1年以上の期間を要する。

学位申請までには多くの研究期間を要したが、最終的に学位論文の内容はヨーロッパ神経科学会の学会誌である *European Journal of Neuroscience* という世界で広く読まれている雑誌に掲載されることになった。また、本学位論文の成果は2013年度の北米神経科学会 (*Society for Neuroscience*, 9-13 November, 2013, San Diego, USA) において口頭発表 (oral talk) に選ばれている。この学会は全世界から3万人を超える神経科学者が集まる世界最大規模の研究会であり、全投稿論文の5%以下程度しか口頭発表には選ばれない。これらの事実は、学位申請者の研究成果が海外の学会においても高く評価された優れた内容である事を実証している。