

脳視覚経路での同期振動発火現象の非定常性解析

伊藤 浩之

1. 研究の背景 — 多細胞同時記録実験およびデータ解析の必要性 —

脳内の神経細胞は単独では機能することは出来ないため、情報処理の基本単位は神経ネットワークに埋め込まれた細胞集団 (cell assembly) であるべきである。しかしながら、従来の神経科学研究においては、単一細胞の発火頻度の変化を感覚入力や行動と関連づけるという方法論が支配的であった。最近の20年程の間、我々は「関係性コード」(relational coding) という新たなパラダイム・シフトに直面していると考えられる。関係性コードでは、情報は個々の細胞に局在するのではなく、多数の細胞の活動の間の関係性のみにより符号化されている情報の存在を仮定する。この関係性は、複数細胞間での平均発火率変動のコヒーレンスの場合もあり、また複数細胞間でのスパイク発火タイミングの正確な同期現象である場合も考えられる。関係性コードの実験的検証のためには、情報処理に参与している複数の細胞の活動を同時に記録し、細胞活動の時空間パターンと感覚入力や行動との因果関係を検証していく必要がある。このような実験法は、多細胞同時記録実験 (Multi-neuron Recording) として現在の神経科学研究の主流となりつつある。この研究方法における成功の最大の鍵は、得られた多細胞活動データから神経ネットワーク活動の時空間構造を特徴づけるための統計解析法である。特に、細胞間のスパイク相関の試行時間内での非定常変動の統計解析は、その重要度の認識とは別に、困難な作業であることが知られている。

実験で記録された多細胞活動データから細胞間のスパイク相関の試行時間内での非定常変動の統計解析を行なうためのツールとして Unitary Event Analysis が Gruen らによって提案された [1,2]。我々はこの解析法に注目し、その解析能力を実際的な多細胞活動データへの適用を通じて検討を行なってきた。本研究内容は学術論文として雑誌に掲載予定であり [3]、かつすでに過去の所報でも報告しているので [4,5]、本報告では、過去の所報の内容から発展した成果のみを概説する。

2. Bootstrap 法に基づく Unitary Event Analysis

Unitary event analysis は同時記録された細胞ペアのスパイク発火において統計的に有意に相関して発火する joint-spike events (coincident event) を検知する方法である。試行時間 (0.5-2 秒) に比べて十分に短い時間窓 (100 ミリ秒) 内での coincident event をカウントし、有意性検定を行なうため、試行時間内でのスパイク発火数や coincident event 数の変動を考慮して検定を行なうことが出来る。試行時間に沿って時間窓をスライドして解析を繰り返すことにより、coincident event が生じる頻度の試行時間内での非定常変動を視覚化することが可能である。過去の報告においては [5]、麻酔下ネコの

視床(外側膝状体)において $500\mu\text{m}$ 離れた 2 本の電極により同時記録された二つの細胞のデータを用いて, unitary event analysis の有効性の検証を行なった。実験記録においては, それぞれの細胞の受容野に静的な光スポットが同時に提示された。我々のデータは, 各細胞のスパイク発火が 10 ミリ秒程度の周期で振動的に生じる点に大きな特徴があり, 2 つの細胞は $500\mu\text{m}$ 離れているにも関わらず, お互いのスパイク発火は強い相関を持って生じている(同期振動発火現象)。

我々の関心は, このような周期性を持つスパイク列に対して, unitary event analysis による coincident event の有意性検定が正しく動作するかどうかである。Unitary Event Analysis のオリジナルの定式化では, 有意性検定での帰無仮説は二つの細胞の発火間の独立性である。また, 時間窓内での coincident event の発生はお互いに独立であると仮定するため, 帰無仮説での coincident event の発生数は Poisson 分布に従うと考えられる。各時間窓での有意性検定では, 二つの細胞のスパイク発火確率の積を平均とする Poisson 分布を考え, この分布の $P=0.01$ 水準の値を significance limit と設定し, test データの coincident event 数がこれを超えていれば帰無仮説を棄却して, 有意に多くの coincident event が存在すると判定する。

過去の報告では [5], Poisson 分布を仮定した有意性検定の妥当性を評価するために, ノンパラメトリックな有意性検定(Bootstrap 法)を合わせて行い, 結果を比較検討した。Bootstrap 法では, 2 つの細胞それぞれの 20 試行分のスパイク列の組み合わせをランダムにシャッフルして Bootstrap サンプルを発生し, coincident event 数を計算した。各時間窓で, 1000 個の Bootstrap サンプルを Monte-Carlo サンプルングにより発生し, 2 つの細胞間の発火が独立である場合(帰無仮説)の分布を推定した。サンプル中で 10 番目に大きな coincident event 数を $P=0.01$ significance limit として採用し, test データの coincident event 数の有意性検定を行なった。我々は, 2 つの細胞が周期的スパイク発火を示す時間窓においては, Bootstrap サンプルの分布は同じ平均を持つ Poisson 分布よりも大きな分散を持っており, ノンパラメトリック有意性検定での $P=0.01$ significance limit は Poisson 分布での

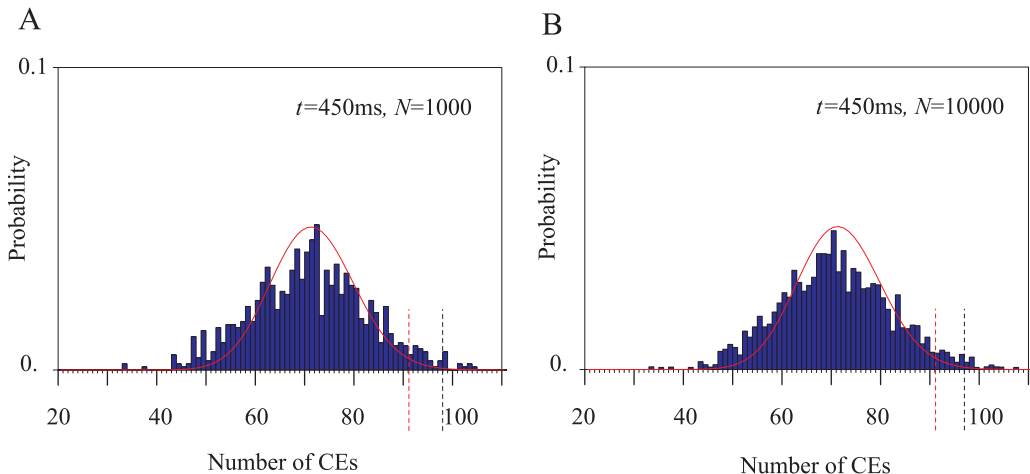


図 1

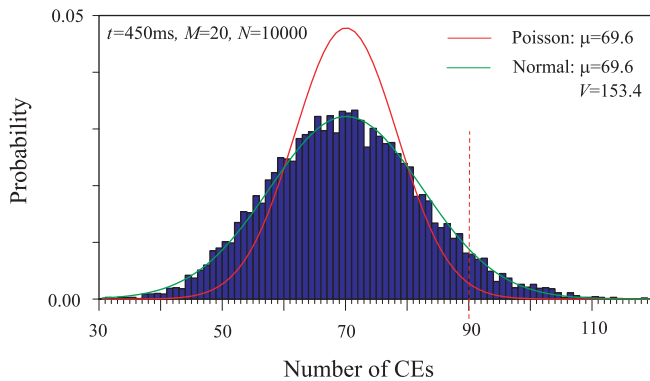


図 2

significance limit より厳しくなることを示した。図 1 には、1000 サンプル (A) と 10000 サンプル (B) の場合の Bootstrap サンプルの coincident event (CE) 数の分布を表示している。青点線はノンパラメトリック検定での $P=0.01$ significance limit を示す。赤線は同じ平均を持つ Poisson 分布であり、赤点線はその $P=0.01$ significance limit である。この結果からは、細胞が周期的スパイク発火を示す場合には Poisson 分布による有意性検定は低めの significance limit をもたすため、多くの false positive が発生する恐れがある事が分かる。このようなデータに対しては、Bootstrap サンプルによるノンパラメトリックな有意性検定を用いる必要がある。

各試行でのスパイク列の特徴を調べたところ、Bootstrap サンプルの分布が Poisson 分布より大きな分散を持つ理由を解明する事が出来た。2つの細胞が周期的スパイク発火を示す場合には、独立なスパイク列においても、偶然に生じる coincident event の間に相関が生じてしまう。つまり、ある時点で coincident event が偶然に生じた場合、スパイク発火の周期性から次の振動サイクルにおいても偶然の coincident event が生じる確率は増加する。これは、Poisson 分布での帰無仮説で仮定した時間窓内での coincident event の独立性を破るものである。分散の増大がこの理由により生じる事は、実際のスパイクデータの特徴を元にしたコンピュータシミュレーションにより証明した[3,6]。図 2 は簡単な統計モデル (random phase model) のコンピュータシミュレーションにより求めた coincident event の分布である。この分布は Poisson 分布 (赤線) より大きな分散を持つ正規分布 (緑線) で近似される。

3. まとめ

同時記録された神経細胞のスパイク発火間の時間相関の有意性の検定は脳の新たな情報符号化である関係性コードの実験的検証において重要である。本研究では、この目的の解析において現在最も有効であると考えられる Unitary Event Analysis を実際のスパイクデータに適用し、その有効性を検討した。従来の定式化による Poisson 分布を仮定した有意性検定は振動的なスパイク発火に対して、不適切な結果を生じることを示した。一方、ノンパラメトリックな有意性検定である Bootstrap 法は、

これらの問題点を解決する有効な方法であることが示された。また、簡単な統計モデル (random phase model) のコンピュータシミュレーションにより、Bootstrap サンプルの分布の分散が増大する理由は、連続して生じる coincident event 間の相関の存在による事を証明した。近年、脳の視覚情報関連領域では、同期振動発火現象が大きな関心を集めていることから、有意性検定は十分な注意をもって行われる必要があると考える。

参考文献

- [1] Gruen, S., Diesmann M. and Aertsen A. Unitary events in multiple single-neuron spiking activity : I. Detection and significance. *Neural Computation*, 14, 43-80 (2001).
- [2] Gruen, S., Diesmann M. and Aertsen A. Unitary events in multiple single-neuron spiking activity : II. Nonstationary data. *Neural Computation*, 14, 81-119 (2001).
- [3] Ito, H. Bootstrap significance test of synchronous spike events - A case study of oscillatory spike trains -. *Statistics in Medicine*, to be published (2007).
- [4] 伊藤浩之「多細胞同時記録データの統計解析法の開発と視覚生理実験への応用」京都産業大学総合学術研究所報, 第3号, pp.173-178, 平成17年7月
- [5] 伊藤浩之「視覚皮質での同期振動発火現象の非定常性解析」京都産業大学総合学術研究所報, 第4号, pp.79-83, 平成18年7月
- [6] Ito, H. Bootstrap significance test of synchronous oscillatory spike events. *Soc. Neurosci. Abstr.*, #491.1 (2006).

学会発表

- H. Ito, Bootstrap significance test of synchronous spike events - A case study of oscillatory spike trains -, 3rd Meeting of Statistical Analysis of Neural Data (SAND3), Pittsburgh, USA May 11-13, 2006.
- H. Ito, Bootstrap significance test of synchronous oscillatory spike events, Society for Neuroscience 36th Annual meeting, Atlanta, USA, October 14-18, 2006.
- H. Ito, Non-stationary dynamics of synchronous oscillatory spike events in the visual pathway -Bootstrap significance test -, 10th Tamagawa-Riken Dynamic Brain Forum, DBF'07, Hakuba, Nagano, March 8, 2007.