

立命館大学審査博士論文

大脳皮質ネットワークモデルにおける
異常同期の抑制とその電子回路への実装

(Effective Suppression of Pathological Synchronization in
Cortical Network Model and its Implementation to
Electronic Neurons)

2017年 3月

March 2017

立命館大学大学院理工学研究科
機械システム専攻博士課程後期課程

Doctoral Program in Advanced Mechanical Engineering and Robotics
Graduate School of Science and Engineering
Ritsumeikan University

嘉田 久嗣

KADA Hisashi

研究指導教員：徳田 功 教授

Supervisor : Professor TOKUDA Isao

論文要旨

言語処理、空間処理、情報補完等の高次元な情報処理は、脳内にある多数の神経細胞が互いに結合した巨大なネットワーク上で行なわれている。大脳皮質では、外部刺激なしに持続する非同期な神経活動が、知覚、情報伝達、記憶のような重要な情報処理と関わることで知られている。近年、この自発的な非同期活動を維持するために、生理実験で観測された興奮性シナプス結合の対数正規分布に着眼点を置いた、大脳皮質ネットワークモデルが寺前らによって提案された。この対数正規分布は多数の弱い結合と少数の強い結合を持つ分布であり、特に、強い結合が自発的な非同期活動を維持するのに重要な役割を果たす。しかしながら、この数理モデルは、興奮性シナプス結合間の双方向結合やその結合強度の相互相関を考慮していない。

(1) 本研究では、寺前らが提案した数理モデルを基に、この興奮性シナプス結合間の相互相関を導入した新たな神経ネットワークモデルを提案した。生理実験に対応する相互相関に設定したとき、興奮性神経細胞同士の同期現象が観測された。しかし、この結果は、実際の大脳皮質に見られる神経活動と乖離している。この同期現象は、興奮性神経細胞に入力される共通な強い抑制性入力によって引き起こされる。この共通な抑制性入力は、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への一様な大きさの結合が原因であることを明らかにした。

(2) 同期現象を抑制するために、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合強度の分布に着目し、実際の大脳皮質に見られる自発的な非同期活動を再現した。まず、リカレントネットワークモデルに比べて単純な階層型ネットワークモデルで抑制性結合の分布を検証した。この階層型ネットワークモデルは、入力層と出力層から構成されている。さらに、このモデルで同期現象を再現するために、入力層の抑制性神経細胞が同時にスパイクを生成するように設定した。そのとき、抑制性結合の分布が正規分布や一様な結合よりも、対数正規分布を導入することが最も効果的であった。この結果をリカレントネットワークモデルに適用すると、抑制性神経細胞への興奮性結合強度や、抑制性神経細胞への抑制性結合強度よりも、興奮性神経細胞への抑制性結合強度に対数正規分布を導入することが脱同期をもたらした。本研究の結果から生理実験でも観測された抑制性結合の対数正規分布が、神経細胞同士の同期現象を抑制することを明らかにした。

(3) これまでの数値シミュレーションから得られた知見を物理的に検証するために、階層型ネットワークの神経細胞群を電子回路に実装し、その電子回路上で同期現象の抑制を実験した。具体的には、電子ニューロンとして神経ダイナミクスを再現した Axon-Hillok 回路を実装し、さらに、階層型ネットワークを単純化した1つの電子ニューロンに集約させて実験を行なった。階層型ネットワークでの入力層の全ての神経細胞のスパイクを1つの電流に集約して、それぞれのスパイクを正負のパルス波に分けた。その際に、電子ニューロンに注入する負のパルス波同士のタイミングを合わせる(抑制性入力の共通性を高める)ことで、電子ニューロン同士が同期を引き起こした。また、負のパルス波の強度に対数正規分布の不均一な特性を導入することで、電子ニューロンに受ける入力電流の相関が弱くなり、非同期現象を再現した。

本研究が明らかにした、大脳皮質における同期現象の抑制メカニズムは、脳神経系の病気に見られる同期現象(てんかん)の抑制や脳の発達過程の理解に寄与することが考えられる。

Abstract

In the cortical networks, even without external input, sustained asynchronous irregular firing with low firing rate was observed in vivo, in vitro and in cell culture. Such irregular neural firings, called “spontaneous firings,” play a crucial role in brain functions, including sensory perception, working memory, and signal transmissions. The spontaneous firing activity is primarily built upon the well balance between excitatory and inhibitory interactions in the complex network of neurons. It has been recently clarified that coexistence of many weak and a few extremely strong excitatory synapses is of significant importance to sustain the irregular low-frequency firings. The previous studies, however, have not considered the synaptic connectivity of bidirectional connections among cortical networks and positively correlated synapses between pre- and postsynaptic neurons. The positive correlation of synaptic connections may destabilize asynchronous activity and induce pathological synchronized firing among neurons such as epileptic seizure. It remains unclear how the cortical network avoids such pathological synchronization. To understand and prevent such pathological activity, robustness of the cortical system against damage in the network has been one of the focus issues. The paper is organized as follows.

(1) Firstly, using a mathematical model of the cortical network, the paper found that uniformity of the synaptic strengths can easily turn the spontaneous firings into abnormal ones with a strong synchrony among a large number of neurons. (2) Secondly, randomization of the synapses provides a straightforward way to suppress the synchrony and recover the spontaneous firing. These results imply that randomness in the synapses is essential for normal brain activity and formation of uniformly distributed synapses may trigger pathological activity in the brain. (3) Lastly, the aim of the hardware implementation in the paper is to verify our methodology on a real electronic hardware. Practical applicability of the method, which has been developed with theory and examined only with numerical simulations, should be judged by a real hardware system that physically exists. Although the entire network of neurons with detailed synaptic connections was not implemented in the present study, the single neuron circuit provides enough evidence in the sense that the method of desynchronization was actually confirmed with a real hardware neuron.

The method of suppressing the neuronal synchrony may support the underlying mechanism of desynchronization during the developmental process of the brain. In addition, the method should be of practical use for enhancement of neural information processing as well as for improvement of pathological state of the brain.

目次

第1章	序論	10
1.1	導入	10
第2章	大脳皮質のリカレントネットワークモデルにおける異常同期	14
2.1	緒言	14
2.2	実験方法	14
2.2.1	神経細胞の数理モデル	14
2.2.2	大脳皮質におけるリカレントネットワークモデルの構造	15
2.2.3	同期指標	16
2.2.4	抑制性神経細胞が生成する共通入力強度	17
2.3	実験結果	17
2.3.1	興奮性ネットワーク内の相互相関に伴う異常同期	17
2.3.2	リカレントネットワークモデルに見られる異常同期のメカニズム	22
2.4	結言	25
第3章	大脳皮質のリカレントネットワークモデルにおける異常同期の抑制	26
3.1	緒言	26
3.2	実験方法	27
3.2.1	階層型ネットワークモデル	27
3.2.2	異常同期を抑制する大脳皮質ネットワークの構造	27
3.3	実験結果	28
3.3.1	階層型ネットワークモデルにおける異常同期の抑制	28
3.3.2	リカレントネットワークモデルにおける異常同期の抑制	31
3.4	結言	36
第4章	神経細胞を模した電子回路における不均一な抑制性電流による脱同期	38
4.1	緒言	38
4.2	ランダム結合による共通ノイズの構造	39
4.3	実験方法	40
4.3.1	電子ニューロン	40
4.3.2	電子ニューロンに与える相関を持つ入力電流	42
4.3.3	神経細胞に入力される電流同士の相関	44
4.3.4	神経細胞同士が出力する発火の相関	44
4.4	実験結果	45

4.4.1	LTspice を使った脱同期のシミュレーション	45
4.4.2	電子ニューロンにおける不均一な入力による脱同期	47
4.5	結言	50
第 5 章	総括	51
参考文献		59
付 録 A	引用図表	64

目 次

1.1	神経細胞と神経細胞群のネットワーク	10
1.2	神経細胞のダイナミクス	11
2.1	生理的知見に基づいた興奮性シナプス結合強度の分布	16
2.2	興奮性シナプス結合強度間の相互相関 $R = 0$ と $R = 0.35$ に設定したネットワークモデルの結果	19
2.3	興奮性シナプス結合強度間の相互相関 $R = 0.35$ に設定した神経ネットワークモデルのラスタプロット	20
2.4	興奮性シナプス結合強度間の相互相関を持たないネットワークモデルにおける発火率の揺らぎ ($R = 0$)	20
2.5	生理的知見に基づいた相互相関に設定したネットワークモデルにおける発火率の揺らぎ ($R = 0.35$)	21
2.6	興奮性シナプス結合強度間の相互相関 R の依存性	23
2.7	興奮性神経細胞に入力される興奮性コンダクタンスと抑制性コンダクタンスの同時プロット	24
3.1	階層型ネットワークモデルの共通な抑制性入力による同期発火の影響	29
3.2	階層型ネットワークモデルにおける同期現象の抑制	30
3.3	抑制性シナプスの標準偏差に対する興奮性神経細胞間の同期指標	31
3.4	相互相関 $R = 0.35$ を含むリカレントネットワークモデルのそれぞれの結合分布に不均一性を追加したラスタプロットと相互相関関数 (CCG)	32
3.5	相互相関 $R = 0.35$ を含むリカレントネットワークモデルのそれぞれの結合分布に不均一性を追加した興奮性神経細胞の発火率の分布	33
3.6	相互相関 $R = 0.35$ に設定した大脳皮質のリカレントネットワークモデルにおける興奮性神経細胞間の同期指標と、興奮性神経細胞及び抑制性神経細胞の平均発火率	33
3.7	興奮性シナプス結合強度間の相互相関 R に伴う同期指標、抑制性入力の相関係数及び発火率	34
4.1	入出力層のみで構成された階層型神経ネットワーク	39
4.2	神経細胞のダイナミクスを再現した電子回路	41
4.3	電子ニューロンの回路実験とその特性	41
4.4	階層型神経ネットワークを電子回路に実装する方法	43
4.5	個々の電子ニューロンに注入される入力電流及び、それぞれの入力電流によって反応する電子ニューロンのダイナミクス	43

4.6	電子ニューロンのシミュレーションで見られるラスタープロット及び相互相関関数 (CCG)	46
4.7	電子ニューロンのシミュレーションにおける抑制性結合のスケールパラメータ σ の依存性	47
4.8	電子ニューロンの回路実験で見られるラスタープロット及び相互相関関数 (CCG)	48
4.9	電子ニューロンの回路実験における抑制性結合のスケールパラメータ σ の依存性	49

表 目 次

4.1 回路シミュレーション (LTspice) と電子回路の実験で使用する条件	45
--	----

第1章 序論

1.1 導入

思考、記憶、行動等のような機能や五感の情報統合を担う脳は、日常生活において重要な役割を果たす。例えば、脳の働きによって、人の言葉を聞いたり、話したり、文字を書いたり、そして人や物を分別したりすることができる。このような機能や情報処理は、脳内にある神経細胞が担っている。

1つの神経細胞は、細胞体から長い軸索と木の枝のように分岐した短い樹状突起から構成されている(図 1.1)。そして、他の神経細胞の樹状突起と軸索の末端の間にあるシナプスと呼ばれる部分で結合し、巨大なネットワークを形成している。このシナプスでは、化学物質(神経伝達物質)を経由して、軸索側の神経細胞(シナプス前神経細胞:presynaptic neurons)からの電気信号を樹状突起側の神経細胞(シナプス後神経細胞:postsynaptic neurons)へ伝達する機能がある。この伝達物質には、神経細胞を興奮させる興奮性伝達物質(グルタミン酸: glutamic acid [1])と、その逆の働きをする抑制性伝達物質(γ -ガンマアミノ酪酸: γ -aminobutyric acid GABA)がある[2]。1つの神経細胞が同時に興奮性伝達物質と抑制性神経伝達物質を生成しないこと[3, 4]から、興奮性伝達物質を放出する神経細胞を興奮性神経細胞、抑制性伝達物質を放出する神経細胞を抑制性神経細胞とそれぞれ呼ばれている。

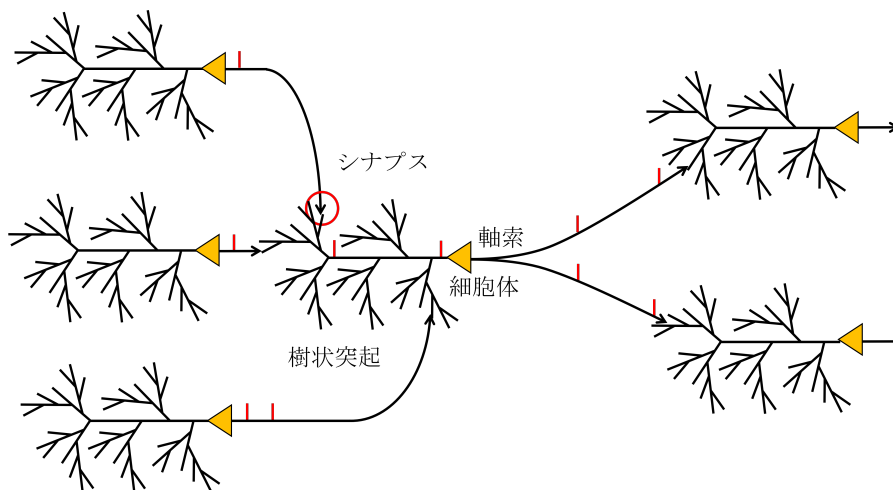


図 1.1: 神経細胞と神経細胞群のネットワーク: 1つの神経細胞は、細胞体、軸索と樹状突起から構成され、細胞体で電気信号を統合し、生成する。生成された電気信号は、軸索の先端(赤丸内)まで到達し、シナプスを介して、他の神経細胞に伝達される。電気信号(スパイク)は赤棒を示し、左側から右側へ流れる。

1つの神経細胞のダイナミクスとして細胞体の電位 (膜電位) が観測され、そのダイナミクスは、ししおどしと同じ原理である弛緩振動子の振る舞いを示す (図 1.2)。神経細胞に興奮性神経細胞と抑制性神経細胞から生成されるスパイク入力がない場合では、膜電位が静止膜電位 (-70mV) で安定する。この神経細胞は、他からの神経細胞のスパイクを受け取り、この入力があるシナプス結合の大きさと種類に応じて乗算され、膜電位に蓄積する。この膜電位が -50mV の閾値に達すると、スパイクと呼ばれる電気信号を発生し、軸索を通して他の神経細胞へ伝達される。その後、膜電位が静止膜電位まで下がる。この現象を発火と呼ぶ。このスパイクは他の神経細胞に伝達されて、受け取った神経細胞の膜電位を変化させる。そしてその神経細胞が膜電位の閾値を超えると、再びスパイクを生成する。ネットワーク内でスパイクの生成と伝達を繰り返し、神経ネットワーク上でのスパイクの情報伝達経路は、ネットワークのシナプス結合強度に依存したネットワーク構造によって脳の情報処理が決定する。

大脳皮質では知覚、認識、言語、学習、記憶のような高次元な情報処理を担当し、大脳皮質の神経活動は揺らぎ続けている現象が報告されている [5, 6, 7, 8, 9, 10]。脳活動の揺らぎが発見された当初、脳の情報処理と無関係のノイズとして考えられてきた。近年、この揺らぎが実験や数理モデルの側面から脳の情報処理に寄与することが明らかになった。大脳皮質に見られる脳活動の揺らぎは、外部刺激がない状態で大脳皮質の神経細胞群が持続的に非同期発火活動を示し、in vivo [5]、in vitro [6, 7] や in cell culture [8, 9, 10] で観測される。この神経活動のことを自発発火活動と呼び、この活動は大脳皮質に見られる自然状態であり、感覚処理 (sensory perception) [11, 12]、作動記憶 (working memory) [13, 14, 15]、情報処理 (signal processing) [16] や情報伝達 (transmissions) [17, 18] といった大脳皮質で重要な演算処理と関連している。しかし

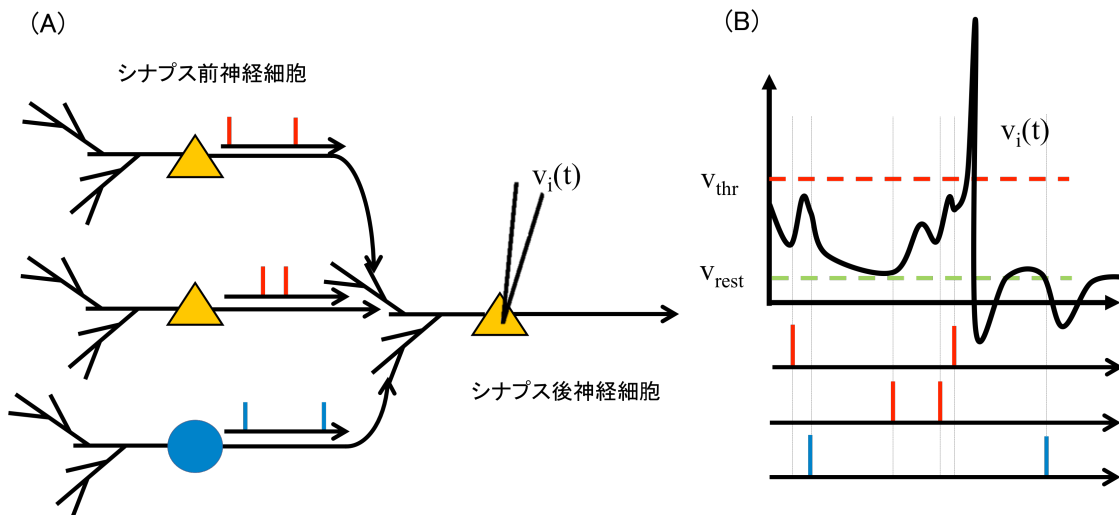


図 1.2: 神経細胞のダイナミクス: (A) 興奮性神経細胞 (Δ) と抑制性神経細胞 (\bigcirc) を含むシナプス前神経細胞からのスパイクをシナプス後神経細胞が受け取る。(B) シナプス後神経細胞の膜電位を電極で計測したグラフである。上図が神経細胞の膜電位 $v(t)$ のダイナミクスを示し、下図は、シナプス前の興奮性神経細胞と抑制性神経細胞のスパイク列を示している。神経細胞の膜電位が閾値電圧 V_{thr} (赤破線) に達すると、スパイクを生成し、その後、膜電位は静止膜電位に減少する (緑破線)。

ながら、自発的な非同期活動を維持するための大脳皮質ネットワークのメカニズムは未だ十分に理解されていない。自発的な非同期活動の維持は、熱雑音、外部ノイズやノイズを生成する神経核が原因として考えられてきたが、このようなノイズ源は大脳皮質の生理実験で見つっていない。しかし、1つの神経細胞に入力される興奮性神経細胞と抑制性神経細胞のバランスを伴ったランダム結合のネットワークを用いた理論解析では、自発的な非同期活動を再現できることが示された [19, 20]。

生物学的に知られる大脳皮質ネットワークのシナプス強度が不均一な特性 [21, 22, 23, 24, 25] を考慮した数値実験や理論研究で、大きな弛緩状態を持つ Leaky 積分発火モデルのネットワークを用いた研究グループにより、自発的かつ持続的な非同期活動が実現可能であることが明らかになった [26, 27, 28]。さらに、この神経活動の非同期活動は実際に *in vivo* で観測された持続活動の様々な特性を正確に表している。例えば、高い不規則性 [29, 30]、極端に低い発火率 [31, 32]、膜電位の大きな揺らぎ [33, 34] そして、断続的に起こる膜電位の UP 状態 (神経細胞の膜電位がおおよそ -60mV で滞在すること) [35, 36, 37] が観測される。最近の数値シミュレーションと理論研究に基づいて、興奮性神経細胞群への興奮性シナプス後電位 (Excitatory postsynaptic potential: EPSP) の振幅が少数の極端に強いシナプス結合と多数の弱いシナプス結合をもつ対数正規分布に従う [21, 22, 23, 24, 25] ネットワークが提案された。そのネットワークモデルでは、非同期かつ不規則な活動が持続する [26]。

局地的な大脳皮質ネットワークに見られるシナプス結合の重要な特徴 [21] の1つが、自発的な非同期状態に関する先行研究において考慮されてこなかった。それは、局地的な大脳皮質ネットワークに見られる双方向結合と双方向結合における強度の相関のことである。大脳皮質の神経細胞同士での双方向結合がランダムネットワーク内で一般的に存在することが報告されている [21]。信号を受けとる神経細胞 (postsynaptic neurons) と信号を送る神経細胞 (presynaptic neurons) 間に正の相関を持つため、ほとんどの弱いシナプスよりも強いシナプスがより集団化しやすい傾向がある。集団化した強いシナプス結合間がそれらの神経細胞を過度な興奮状態にすると考えられる。それによって自発発火活動の発火率が上昇することにつながり、その結果、神経細胞が生成するスパイクが異常な同期状態に陥る可能性がある。しかし、大脳皮質ネットワークにおいて、興奮性シナプス後電位 (EPSP) の対数正規分布を伴う集団化したシナプス結合によって引き起こされる異常同期を抑制する方法がはっきりとしていないままである。

本研究では興奮性シナプス後電位 (EPSP) の対数正規分布に従う [21, 22, 23, 24, 25] 集団化したシナプス結合がある大脳皮質ネットワーク構造において異常同期を抑制する手法を提案し、そのメカニズムを解析する。そしてシミュレーションで得られた知見を基に実際の電子回路で再現する。まず、寺前らが提案した大脳皮質ネットワークモデル [26] に生理実験の知見 [21] を基に興奮性結合の相互相関を導入した新たな神経モデルを提案する。このモデルにおける同期現象が、集団化した強い興奮性シナプス結合同士によって、それらの神経細胞を過度な興奮状態にすることよりも、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への共通な抑制性シナプス入力によって間接的に生じることを明らかにする。

次に、興奮性神経細胞の結合を、実測された抑制性神経細胞から興奮性神経細胞へのシナプス強度の高い不均一な分布に設定することで、異常同期を効果的に抑制できることを示す。正規分布によって与えた不均一な抑制性シナプス結合では同期現象を抑制するには不十分であることを数値シミュレーションで確認する。さらに、興奮性神経細胞から抑制性神経細胞への結合や、抑制性神経細胞から抑制性神経細胞への結合に不均一性を導入するネットワークでは、

同期現象を抑制する効果がないことを示す。その結果、大脳皮質に見られる神経活動を再現し、情報処理において、不均一な抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合の新しい役割を明らかにする [38, 39, 40]。

最後に、大脳皮質ネットワークモデルに見られる同期現象の抑制を実現するため、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合に、不均一性による脱同期の手法を応用し、非同期現象や同期現象のダイナミクスを再現できる電子ニューロンのハードウェアを構築する。提案された電子ニューロンでは、大脳皮質ネットワークモデルに見られる同期現象を再現できていない。さらに、大脳皮質ネットワーク自体を電子回路に実装することは非常に困難である。そこで、階層型ネットワークに着目し、階層型ネットワークでの入力層の全ての神経細胞のスパイクを1つの電流に集約して、1つの電子ニューロンと1つの入力電流を使って実験を行う。その際、それぞれのスパイクを正負のパルス波に分け、電子ニューロンに注入する負のパルス波同士のタイミングを合わせる(抑制性入力の共有性を高める)ことで、電子ニューロン同士が同期を引き起こす。その後に、負のパルス波の強度に対数正規分布の不均一な特性を導入することで、電子ニューロン同士に同時タイミングで与える効果を弱めた。その結果、神経活動の同期現象を抑制できることを電子ニューロンで検証する。

本研究の構成は、第2章では寺前らが提案した数理モデルに新たに、興奮性シナプス結合強度の相互相関を追加したモデルで数値シミュレーションを行う。その結果、数理モデルの相互相関を高めると、単一の神経細胞の高発火現象と互いの興奮性神経細胞の異常同期現象が見られ、実際に見られた大脳皮質の自発発火活動と異なっていることを確認する。そして異常同期の要因が共通な強い抑制性入力であることを示す。第3章では、この異常同期現象の原因である強い共通な抑制性入力に着目して、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合強度を、不均一性の高い対数正規分布にすることで、解消可能であることを示す。第4章では、数値シミュレーションのみで行なっていたが、異常同期現象の抑止を電子回路上でこの方法が適用できることを検証する。この電子回路への実装は、生物実験と比較して再現性があり、さらにパラメータの制御が容易であるという利点がある。

第2章 大脳皮質のリカレントネットワークモデルにおける異常同期

2.1 緒言

大脳皮質で見られる神経活動の揺らぎは感覚処理 (sensory perception) [11, 12]、作動記憶 (working memory) [13, 14, 15]、情報処理 (signal processing) [16] や情報伝達 (transmissions) [17, 18] といった大脳皮質で重要な演算処理に寄与していることが知られている。この神経活動の揺らぎは、大脳皮質ネットワークにおいて非同期かつ不規則な神経活動を自発的に維持する自発発火活動に由来し、in vivo [5]、in vitro [6, 7] や in cell culture [8, 9, 10] の生理実験で観測されている。非同期な発火活動が持続するメカニズム自体は十分には解明されていないが、この非同期活動を維持するには、興奮性シナプス強度が不均一に分布する大脳皮質ネットワークが必要であることが寺前らの研究グループによって明らかにされた [26, 27, 28]。しかし、大脳皮質のランダムネットワーク内に興奮性神経細胞で結合する双方向結合の結合強度 [21] が自発的な非同期状態に関する先行研究においてほとんど考慮されていない。

本章では、寺前らが提案した大脳皮質ネットワークモデルを基本として、そのモデルに興奮性結合強度の間に相互相関を導入した数理モデルで数値シミュレーションを行った。この数理モデルで結合強度の間に相互相関が増加するに伴い (1) 一部の神経細胞の高い発火率と (2) 神経細胞間の同期が生じることを確かめる。また、この数理モデルで見られる同期現象のメカニズムを調査する。

本章の構成は、以下の通りである。2.2.1 節では、本研究で用いる神経細胞の数理モデルを示し、2.2.2 節では、大脳皮質ネットワークの興奮性神経細胞同士に見られる結合分布と相互相関の設定について説明する。2.2.3 節では、大脳皮質ネットワークモデルの同期性を計測するための神経細胞同士の同期指標について説明する。2.3.1 節では、興奮性シナプス強度の相互相関を考慮した大脳皮質ネットワークモデルで、興奮性シナプス強度の無相関 ($R = 0$) と生理的知見に基づく相互相関 ($R = 0.35$) で計算した結果を示す。2.3.2 節では、興奮性シナプス強度の相互相関に伴う大脳皮質ネットワークモデルの現象を確認し、特に高い相互相関で引き起こる同期現象について検証する。2.4 節では結言とする。

2.2 実験方法

2.2.1 神経細胞の数理モデル

1 つ神経細胞の応答特性を定性的に記述された数理モデルとして Leaky 積分発火モデル (Leaky integrate-and-fire model : LIF モデル) が知られている [41, 42, 43]。この LIF モデルは、極め

て単純な微分方程式から構成され、生理実験で観測される神経細胞のダイナミクスをほぼ再現している。本研究では、この LIF モデルを拡張したコンダクタンスベースの LIF モデル

$$\frac{dv}{dt} = -\frac{1}{\tau_m}(v - V_L) - g_E(v - V_E) - g_I(v - V_I), \quad (2.1)$$

を採用した。ここで、 $v(t)$ は、膜電位、 τ_m は時定数、そして V_L 、 V_E 、 V_I は、それぞれ反転電位、興奮性シナプス平衡電位、抑制性シナプス平衡電位を表している。この時定数 τ_m を興奮性神経細胞と抑制性神経細胞で、それぞれ 20 ms、10 ms に設定し、残りのパラメータは、 $V_L = -70$ mV、 $V_E = 0$ mV、 $V_I = -80$ mV とする。膜電位の静電容量で標準化された興奮性シナプスコンダクタンス g_E と抑制性シナプスコンダクタンス g_I は、

$$\frac{dg_X}{dt} = -\frac{g_X}{\tau_s} + \sum_j G_{X,j} \sum_{s_j} \delta(t - s_j - d_j), \quad X = E, I, \quad (2.2)$$

に従う。ただし、この式で使用されるインデックス $X = E$ と $X = I$ は、興奮性シナプスコンダクタンスと抑制性シナプスコンダクタンスを表している。 $\delta(t)$ はデルタ関数、 $G_{X,j}$ 、 d_j 、そして s_j は、シナプス結合強度、シナプス遅延、 j 番目の神経細胞からのスパイク時間を示している。 τ_s は興奮性シナプスコンダクタンスと抑制性シナプスコンダクタンスの両方ともに 2 ms に設定する。シナプス遅延 d_j は、 $d_0 - 1$ と $d_0 + 1$ ms の範囲で、一様な分布からランダムに選ばれ、興奮性神経細胞同士の結合では、 $d_0 = 2$ ms に、その他を $d_0 = 1$ ms に設定する。閾値電圧を $V_{thr} = -50$ mV、発火後に膜電位がリセットする電圧を $V_r = -70$ mV、不応期を 1 ms とする。これらのパラメータは、寺前らが使用したモデルパラメータを基にしている [26]。微分方程式 (式 (2.1)、式 (2.2)) の解法を 0.01 ms の刻みのオイラー法にて数値シミュレーションを行なった。

2.2.2 大脳皮質におけるリカレントネットワークモデルの構造

本研究では、 $N_E = 10,000$ 個の興奮性神経細胞と $N_I = 2,000$ 個の抑制性神経細胞から構成されるネットワークモデルを採用する。興奮性神経細胞群から 2 つの神経細胞をランダムに選び、それらの神経細胞同士に単方向か双方向に結合する。そして、単方向結合と双方向結合の結合確率は、それぞれ $P_{uni} = 0.123$ 、 $P_{bi} = 0.0542$ に設定する [21]。その単方向結合のシナプス結合強度 $G_{E,j}$ ($j \in E$) は、リセット電圧から計測した EPSPs を対数正規分布に分布するように設定する。対数正規分布は、

$$p(x) = \frac{\exp[-(\log x - \mu)^2 / 2\sigma^2]}{\sqrt{2\pi}\sigma x} \quad (2.3)$$

で与えられ、生理実験で実測される対数正規分布のパラメータを $\mu - \sigma^2 = \log(0.2)$ と $\sigma^2 = 1.0$ の値に設定する (図 2.1) [21]。ただし、EPSP の強度は、0 から 20 mV の範囲に設定する。

興奮性神経細胞で双方向結合をするシナプス強度に正の相関を導入するために、それらのシナプス結合強度 $G_{j,k}$ と $G_{k,j}$ (j 及び k のインデックスは、双方向結合をする興奮性神経細胞の番号を示す) は、

$$\begin{aligned} x_1 &= \exp[\mu + \sigma(\sqrt{1-ay_1} + \sqrt{ay_3})] \\ x_2 &= \exp[\mu + \sigma(\sqrt{1-ay_2} + \sqrt{ay_3})] \end{aligned} \quad (2.4)$$

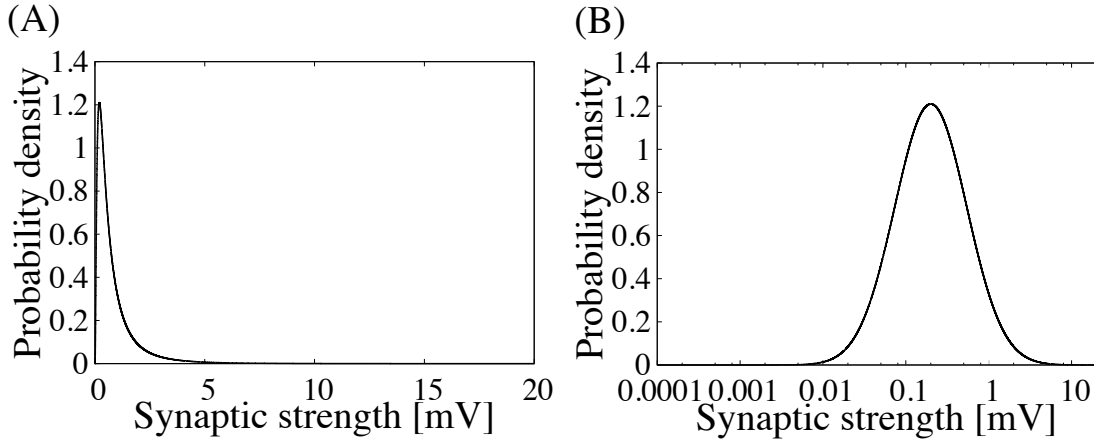


図 2.1: 生理的知見に基づいた興奮性シナプス結合強度の分布: 興奮性シナプス間は生理的知見の基に、対数正規分布に分布し、そのパラメータを $\mu - \sigma^2 = \log(0.2)$ と $\sigma = 1$ に設定する [21]。(A) 標準表示 (B) 対数表示

のような式で従う相関がある EPSP(x_1, x_2) によって与えられる。ただし、 y_1 、 y_2 と y_3 は、平均 0 で分散 1 の独立のガウシアン分布に従う変数である。互いの EPSP x_1 と x_2 は、式 (2.3) の対数正規分布に従い、それらの相互相関 R は、 $R = \{\exp(a\sigma^2) - 1\} / \{\exp(\sigma^2) - 1\}$ を解析的に求められ、パラメータ a で制御できる。大脳皮質の視覚野に見られるラットの生理実験では、この相関が $R = 0.36$ と計測された [21]。

興奮性神経細胞同士の結合以外は、寺前らが使用した値を基本として設定した [26]。興奮性神経細胞 — 抑制性神経細胞間のシナプス結合強度 $G_{E,j \in I} = 0.018$ 、抑制性神経細胞 — 興奮性神経細胞間のシナプス結合強度 $G_{I,j \in E} = 0.002$ そして、抑制性神経細胞 — 抑制性神経細胞間のシナプス結合強度 $G_{I,j \in I} = 0.0025$ とする。また、結合確率がそれぞれ、興奮性神経細胞-抑制性神経細胞間 $P_{EI} = P_{bi} + P_{uni}/2 = 0.1157$ 、抑制性神経細胞 — 興奮性神経細胞間 $P_{IE} = (N_E/N_I)P_{EI} = 0.5785$ 、抑制性神経細胞 — 抑制性神経細胞間 $P_{II} = (N_E/N_I)P_{EI} = 0.5785$ に設定する。興奮性神経細胞同士の結合のみに、 $p_E = b/(b + EPSP)$ の確率でスパイク伝達のミスを設定する。ただし、この式で表されている $b = 0.1$ mV とする [22]。自発発火活動を安定に持続するために、外部から 1 Hz のポワソン過程に従うスパイク列を全神経細胞に最初の 100 ms 間に与える。自発的に活動するための 100ms を含めた全シミュレーション時間は 2100 ms である。その 500 ms から 2100 ms までの間での時系列、すなわち発火頻度、同期指標、共通入力強度を解析した。これらの解析方法は後の章で説明する。

2.2.3 同期指標

神経細胞全体の同期性を定量化するために、相互相関関数 cross-correlogram (CCG) を基本とした神経細胞同士のスパイク列の相関を計算した。この CCG は、神経細胞同士のスパイク間隔 (inter-spike interval, ISI) のヒストグラムである。ただし、ヒストグラムで用いるビンの幅

を 1 ms、時間差を ± 20 ms に設定する。もし、互いの神経細胞が同期する神経活動であれば、この CCG は、0 ms の時間差で鋭いピークが見えるが、非同期活動では、その CCG は、平らな分布を持つ。本研究では、そのピークの高さを標準化した同期指標を以下のように定義する。

$$SI = 1 - \frac{A}{M} \quad (2.5)$$

この M と A は、それぞれ CCG の最大値と平均値を示している。

2.2.4 抑制性神経細胞が生成する共通入力の影響

同期の要因を計測するための指標として、興奮性神経細胞に注入される抑制性神経細胞が生成する共通入力の影響を定量化する。この共通入力は、1000 個の興奮性神経細胞に入力される抑制性シナプスコンダクタンス g_I の平均の時系列とする ($\{\bar{g}_I(t_i) : i = 1, 2, \dots, T\}$)。この共通入力の影響を定量化するために、以下のように、共通な抑制性コンダクタンス $\bar{g}_I(t_i)$ の時間に対する標準偏差を計算する。

$$CI = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_t \{\bar{g}_I(t_i) - \langle \bar{g}_I \rangle\}^2} \quad (2.6)$$

ただし、 $\langle \bar{g}_I \rangle = \frac{1}{T} \sum_t \bar{g}_I(t_i)$ は、共通な抑制性コンダクタンスの時間平均を示している。

2.3 実験結果

2.3.1 興奮性ネットワーク内の相互相関に伴う異常同期

本研究では、大脳皮質のリカレントネットワークモデルにおいて、持続的かつ自発的に活動する同期現象の原因を検証する。寺前らが利用したパラメータと同等である相互相関 $R = 0$ と生理的知見に基づいた相互相関 $R = 0.35$ のネットワークを用意し、式 (2.1) と式 (2.2) にしたがって数値計算を行う。この 2 種類のネットワークにおける個々の神経細胞のスパイク時間を図 2.2(A),(B) にラスタプロットで示す。興奮性神経細胞内の双方向結合の強度に相関がない状態 ($R = 0$) では (図 2.2(A))、フラットな CCG の分布を持つため (図 2.2(C))、興奮性神経細胞群が非同期活動を示すばらばらな発火活動が観測できた。このネットワークでは、寺前らが提案した数理モデルと同じ結果が得られた。また、相互相関 $R = 0$ のラスタプロット (図 2.2(A)) において、抑制性神経細胞が興奮性神経細胞と比較して同期していることは、知られている [44]。一方、興奮性神経細胞内の双方向結合の強度に相互相関 $R = 0.35$ を設定した場合では、発火ダイナミクスに 3 つの特徴が観測された。最初の特徴は、全体の興奮性神経細胞が同期発火をする現象が見られる。図 2.2(B) のラスタプロットや、CCG の中央にピークを持つ分布であることから確認できる (図 2.2(D))。2 番目の特徴は、一部の興奮性神経細胞が高い発火率を示すことである。図 2.2(E),(F) は、この 2 種類のネットワークにおける興奮性神経細胞の発火率の分布を示している。相互相関 $R = 0$ では、すべての興奮性神経細胞が 20 Hz の発火率を下回り、自発発火活動の低い発火率を持つ特性を有している (図 2.2(E))。対照的に、相互相関 $R = 0.35$ では 20 Hz の発火率を超える一部分の興奮性神経細胞が確認できる

(図 2.2(F))。本研究では神経細胞群が非同期状態から同期状態に遷移したとき、発火頻度と突発的に増加したことに気づいた。最後の特徴は、非同期活動と同期活動が交互に繰り返す現象がである(図 2.2(B), 図 2.3)。図 2.2(B) と図 2.3 のラスタプロットを観測すると、最初の 500 ms から 750 ms までは同期発火が観測され、次に 750 ms から 950 ms までは非同期発火が観測され、最後に、950 ms から 1000 ms までは同期発火が観測された。

興奮性神経細胞及び抑制性神経細胞の発火時系列で同期発火と非同期発火の特徴を調査する。1 ms 区間で興奮性神経細胞または抑制性神経細胞が発火したスパイクの平均値を時系列データとした発火時系列で評価する。図 2.4 は、興奮性結合間に相互相関を与えない場合 ($R = 0$) でのそれぞれの神経細胞の発火時系列を示している。興奮性神経細胞の平均発火率は 2 Hz 付近を揺らいで、一方、抑制性神経細胞では 15 Hz 付近を揺らいでいる(図 2.4(A))。これを興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の発火率で構成した位相平面で表すと、不規則な軌道を描く(図 2.4(B))。大脳皮質ネットワークは決定論的なダイナミクスに従うため、決定論の観点から非同期発火は決定論的カオスとしてみなせる。

図 2.5 は生理的知見に基づいた相互相関 $R = 0.35$ を伴ったネットワークの発火率を示している。図 2.3 で示された 750 ms から 950 ms まで観測された非同期発火の区間では、平均発火率が興奮性神経細胞では 2 Hz 付近を揺らいで、抑制性神経細胞では 15 Hz を揺らいでいる(図 2.5(A))。これを興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の発火率で構成した位相平面で表すと、その軌道は興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の発火率が 2 Hz と 15 Hz となる点の周りを揺らいでいる(図 2.5(C))。この結果は、相互相関がない状態 ($R = 0$) と同じである。一方、図 2.3 で示された 500 ms から 750 ms までの区間で観測された同期発火の区間では、興奮性神経細胞の発火率が 4 Hz を超えている(図 2.5(B))。これらを位相平面で表した際、その軌道がリミットサイクル振動子とよく似ている(図 2.5(D))。すなわち、この非同期/同期のダイナミクスはリミットサイクル振動子とカオス振動子にそれぞれ特徴づけられる。

これらの結果から、ネットワークに相互相関を導入した影響は、(1) 神経細胞同士が同期すること、(2) 一部の神経細胞が高い発火率を示すこと、(3) 非同期活動と同期活動を交互に繰り返すことである。

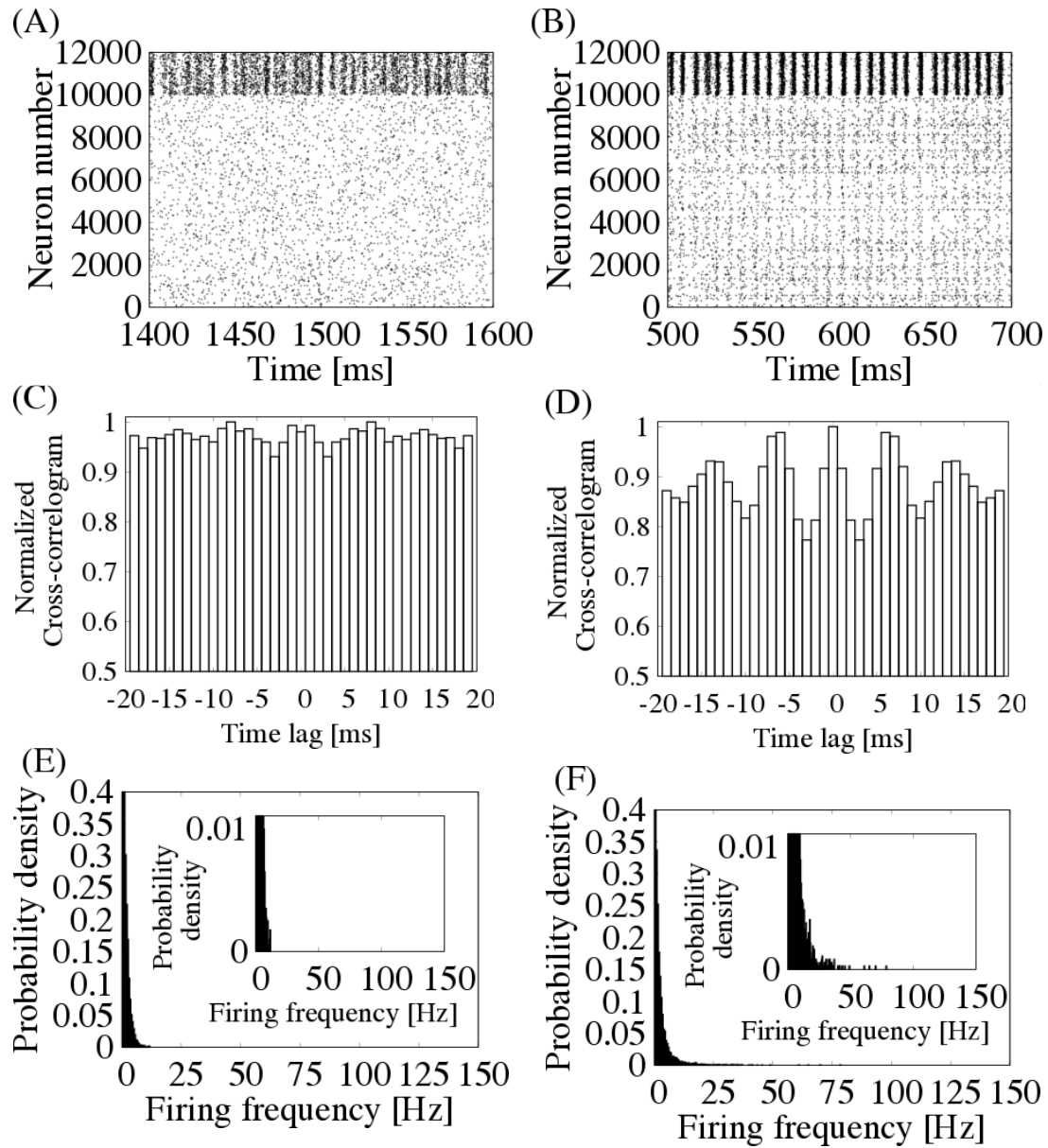


図 2.2: 興奮性シナプス結合強度間の相互相関 $R = 0$ と $R = 0.35$ に設定したネットワークモデルの結果: (A,C,E) 興奮性シナプス間の相互相関 $R = 0$ に設定した大脳皮質ネットワークモデルの結果 (B,D,F) 生理実験で観測された興奮性シナプス間の相互相関 $R = 0.35$ に設定した大脳皮質ネットワークモデルの結果 (A,B) 発火パターンを示すラスタプロットである。興奮性神経細胞のスパイクは 0 番から 9999 番の間で、抑制性神経細胞のスパイクは 10000 番から 11999 番の間で示している。(C,D)(A),(B) のそれぞれに対応する cross-correlogram(CCG) のヒストグラム: 時間差は 1 ms 刻みの -20 ms から 20 ms まで範囲である。(E,F)(A,B) のそれぞれに対応する興奮性神経細胞に発火率の分布である。挿入図は確率密度関数の 0 から 0.01 の区間を拡大した図である。引用元については付録を参照

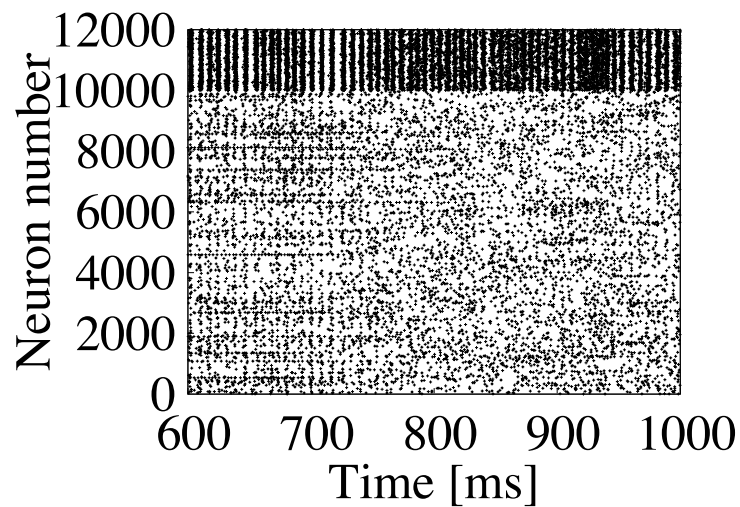


図 2.3: 興奮性シナプス結合強度間の相互相関 $R=0.35$ に設定した神経ネットワークモデルのラスタプロット: これは図 2.2B の続きで、600 ms から 1000 ms までの範囲を示している。

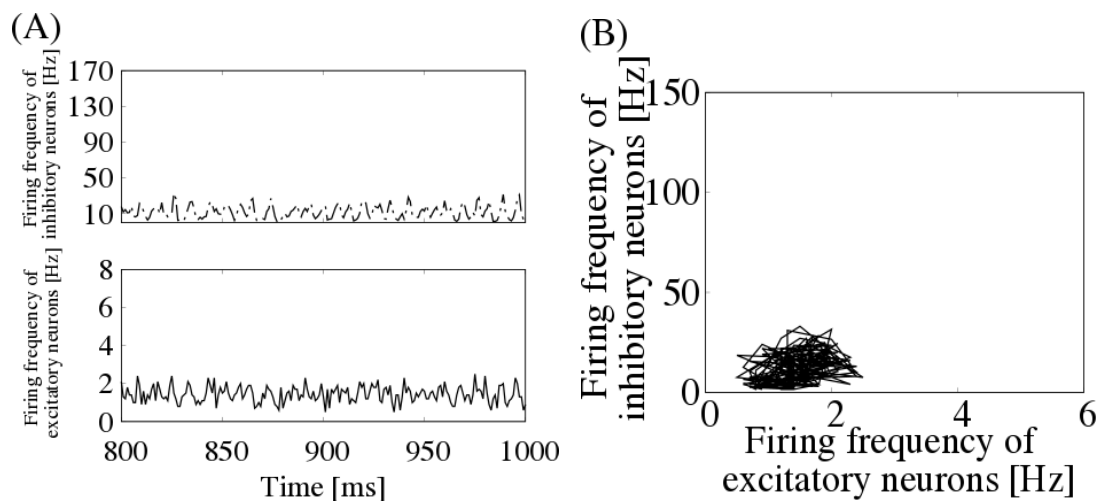


図 2.4: 興奮性シナプス結合強度間の相互相関を持たないネットワークモデルにおける発火率の揺らぎ ($R = 0$): (A) 興奮性神経細胞 (下図) と抑制性神経細胞 (上図) の発火時系列 (B) 興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の発火変動の相図

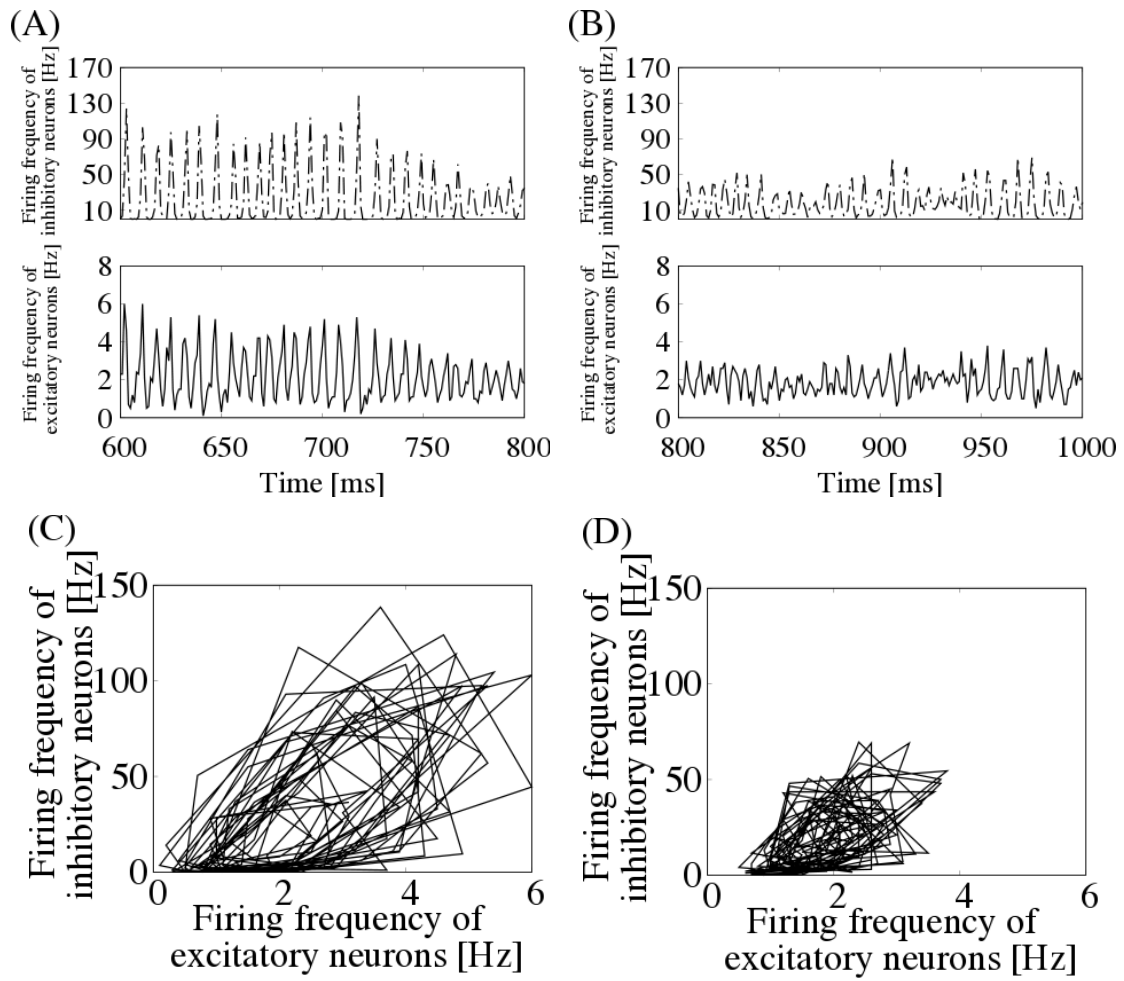


図 2.5: 生理的知見に基づいた相互相関に設定したネットワークモデルにおける発火率の揺らぎ ($R = 0.35$): 600 ms から 800 ms までの区間 (A) と 800 ms から 1000 ms までの区間 (B) における興奮性神経細胞 (下図) と抑制性神経細胞 (上図) の発火時系列。(C,D) 興奮性発火率と抑制性発火率の 2 次元空間におけるそれらに対応する軌道

2.3.2 リカレントネットワークモデルに見られる異常同期のメカニズム

大脳皮質のリカレントネットワークモデルに相互相関 $R = 0$ と $R = 0.35$ の2種類を導入した結果を示したが、相互相関 R を0.5刻みで0から0.55まで連続に変化したリカレントネットワークモデルでそれぞれ同期指標、神経細胞群の平均発火率、神経細胞群の中で最大となる発火率を解析した(図 2.6)。同期指標に着目すると、低い相互相関 $R < 0.25$ を伴うネットワークでは、同期指標が低い値 ($SI \simeq 0.05$) を示している。そのため、このネットワークを伴う数理モデルでは、自発発火活動の特徴である非同期活動を実現する領域である(図 2.6(A))。また自発状態に見られる発火率が低い特性は、低い相互相関 R において保たれている(図 2.6(C),(D))。相互相関 R が $R \simeq 0.25$ から増加すると、この同期指標が急激に増加する(図 2.6(A))。ラットにおける視覚野の大脳皮質ネットワークで実測される相互相関 $R = 0.35$ のネットワークにおいて、この同期指標は $SI = 0.19$ に至り、低い相互相関と比較して十分に高い値を示す。そのほかにも相互相関 $R = 0.25$ の付近で図 2.6(A) のエラーバーが大きいことから同期状態と非同期状態との共存を示している。

同期発火のメカニズムを理解するために、相関 $R = 0$ と 0.35 のネットワークで、幾つかの興奮性神経細胞に入力される興奮性コンダクタンスと抑制性コンダクタンスの時系列を計測する(図 2.7)。相互相関 $R = 0.35$ の結果を見ると、異なる興奮性神経細胞に入力される抑制性コンダクタンスが強く、高い相関を持つ特性が見られる(図 2.7(D))。一方、相互相関 $R = 0$ では、抑制性コンダクタンスが弱く、高い相関がある(図 2.7(C))。この結果は、相互相関 R に伴って抑制性コンダクタンスの相関をプロットした図 2.6(B) からわかる。興奮性神経細胞に入力される抑制性コンダクタンスの相関を相互相関 $R = 0$ と $R > 0.25$ で相対的に比較すると、抑制性コンダクタンスの相関が、相互相関 $R > 0.25$ において高い値を示している(図 2.7(D))。生理実験において抑制性コンダクタンスが互いに同期した結果が報告されている [44]。しかしながら、その相関は図 2.6(B) のように 0.5 を超えていない。

今までの結果から、興奮性入力よりも抑制性入力の強くて高い相関によって異常同期が引き起こされることが確認できる。このような現象は神経細胞のダイナミクスを含む非線形システム全般に報告されている [45, 46, 47, 48, 49]。本研究での興奮性シナプス後電位が低い相互相関 R を伴うネットワークでは、抑制性神経細胞の発火頻度が低いため(図 2.6(C),(D))、共通な抑制性入力が弱い状態のまま維持されている(図 2.6(E))。一方、興奮性シナプス後電位の相互相関 R が大きくなると、興奮性神経細胞内の双方向結合をしている強度が等しくなり、さらにこの結合が対数正規分布に従うため、少数の強い結合(正規分布に比べて多い数)が存在する。そのため、興奮性シナプス後電位の相互相関を高めると、神経細胞の少数ペアで互いに強い結合強度となる。その神経細胞のペアに十分な発火を与えると、その神経細胞同士で発火がループする。それによって極端な興奮性入力生成され、抑制性神経細胞の発火頻度が増加するため、共通な抑制性入力が強くなる(図 2.6(E))。その結果、そのネットワーク構造における神経細胞群は異常同期を引き起こす。発火率の増加に伴って他の大脳皮質ネットワークモデルでも同期状態を導くことが報告されている [50, 51, 52]。生理実験で得られた興奮性シナプス後電位の相互相関に従うネットワーク構造に設定したが、神経活動は同期活動が観測され、正常な大脳皮質に見られる非同期で持続する活動とは異なっていた。

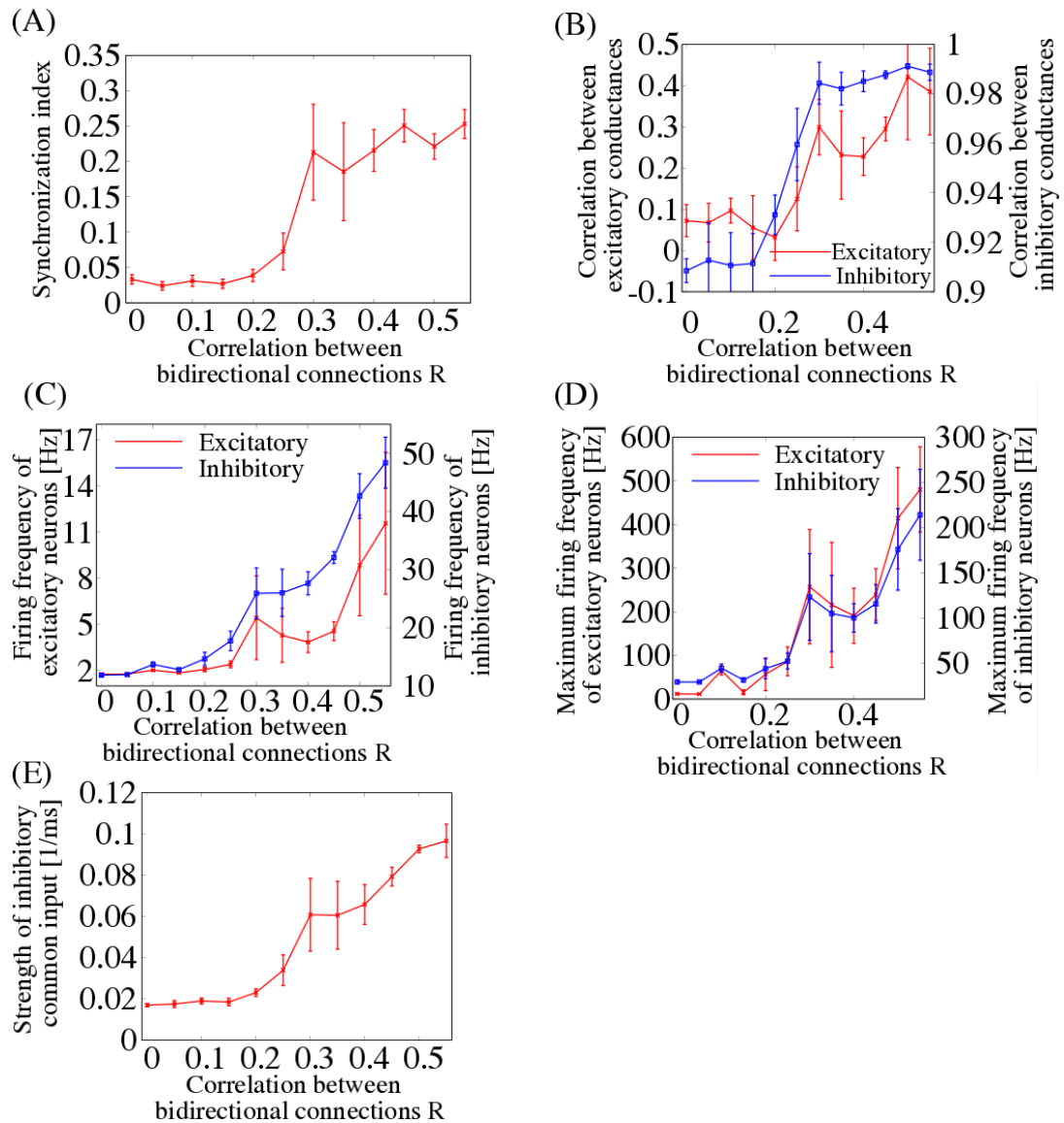


図 2.6: 興奮性シナプス結合強度間の相互相関 R の依存性: (A) 興奮性シナプス間の相互相関 R に対する同期指標の依存性。このエラーバーは異なる 5 つの初期条件から始めた結果の標準偏差を示している。(B) 興奮性シナプス間の相互相関 R に対する興奮性神経細胞に入力される興奮性コンダクタンス (赤) と抑制性コンダクタンス (青) の相関係数の依存性。(C) 興奮性神経細胞間の相互相関 R に対する興奮性神経細胞 (赤) と抑制性神経細胞 (青) の平均発火率の相関係数の依存性。(D) 興奮性神経細胞間の相互相関 R に対する興奮性神経細胞 (赤) と抑制性神経細胞 (青) の最大発火率の相関係数の依存性。(E) 興奮性神経細胞間の相互相関 R に対する興奮性神経細胞に入力される共通な抑制性入力強度 CI の依存性。引用元については付録を参照

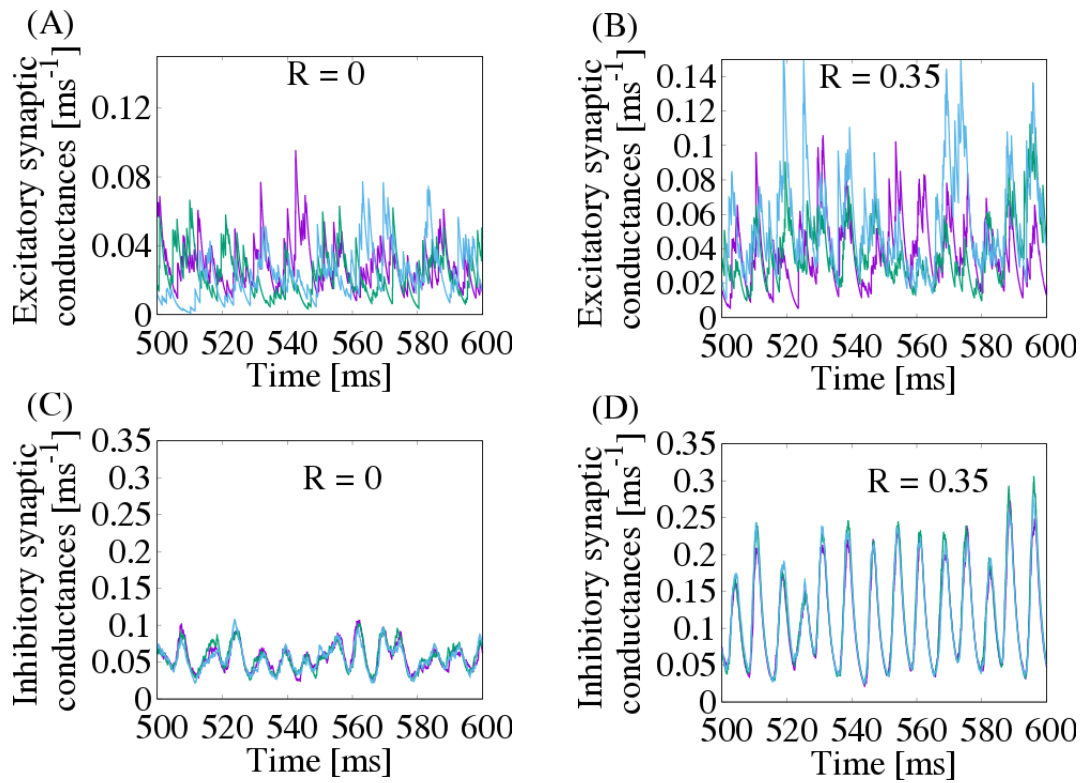


図 2.7: 興奮性神経細胞に入力される興奮性コンダクタンス (上図) と抑制性コンダクタンス (下部) の同時プロット: 相互相関を (A,C) の場合では $R = 0$ にし、(B,D) の場合では $R = 0.35$ に設定している。引用元については付録を参照

2.4 結言

本章では対数正規分布に従う興奮性神経細胞とその双方向結合の相互相関を考慮した神経ネットワークモデルに見られる効果を調査した。その相互相関 R が 0.25 よりも小さいときには、同期指標 $SI \simeq 0.05$ と低い値となり、興奮性神経細胞が 1 – 3 Hz 程度であったため、大脳皮質に見られる自発発火活動の特徴が観測された。代表として相互相関 $R = 0$ のラスタプロットや CCG ヒストグラムで見ても、興奮性神経細胞が非同期活動を示し、寺前らが提案した大脳皮質ネットワークの数理モデルと同様な結果が得られた。一方、相互相関を大脳皮質ネットワークで観測された生理学的に適した条件で与えたネットワークで計算した時 ($R = 0.35$)、興奮性神経細胞同士の同期発火や、神経細胞の一部分の集団において自発発火活動の発火率と比べてとても高い発火頻度 (100 Hz を超える発火頻度) が得られ、ラスタプロットや CCG ヒストグラムからも確認できた。その結果は、大脳皮質ネットワークに見られる正常な自発発火活動と異なる状態が観測された。

相互相関 R を 0.25 よりも高く設定すると、相互相関に伴い同期指標 SI が大きくなる結果が得られ、相互相関 $R > 0.25$ のすべての条件において、興奮性神経細胞が異常な同期発火活動を引き起こしていることが得られた。そのほかにも相互相関 $R = 0.25$ の付近での同期指標 SI のエラーバーが大きいことから、同期状態と非同期状態が交互に出現していることが示唆された。これらより、高い相互相関を与えたネットワークでは、(1) 神経細胞同士の同期現象、(2) 極端に高い発火率を持つ神経細胞、そして (3) 非同期活動と同期活動が混在する領域を確認した。

さらに、興奮性神経細胞間の相互相関によって発生した同期現象のメカニズムを明らかにした。興奮性神経細胞に入力される抑制性コンダクタンスの結果から、相互相関 $R = 0$ よりも $R = 0.35$ で、共通な抑制性入力が強くなる現象が見られた。これは、興奮性神経細胞の双方向結合の強度が高い相互相関によって、その神経細胞同士で発火頻度が高くなり、そして抑制性神経細胞の発火頻度が増加するためであった。つまり、高い相互相関に設定したネットワークに見られる同期発火は、共通な抑制性入力が強くなることで発生したことが原因であった。

第3章 大脳皮質のリカレントネットワークモデルにおける異常同期の抑制

3.1 緒言

前章では寺前らが提案した大脳皮質ネットワークモデル (興奮性シナプス強度に対数正規分布を導入したモデル) に、さらに興奮性神経細胞同士の結合強度に相互相関を与えた数理モデルを構築した。これらの結果より、この相互相関の増加に伴い (1) 一部の神経細胞が高い発火率と (2) 神経細胞同士の同期が生じることを確認した。この大脳皮質ネットワークモデルに見られる同期現象は、無相関な興奮性シナプス結合強度 ($R=0$) における抑制性コンダクタンスの共通入力と異常な発火頻度によって引き起こされた結果である。抑制性コンダクタンスの共通入力は生理実験に見られた相関係数 [44] と比べて、興奮性結合間の相互相関に関係なく高い抑制性入力の相関を示した。また、その抑制性神経細胞の異常な発火頻度は、興奮性神経細胞の双方向結合する強度の高い相互相関によって、その神経細胞同士で発火がループし、高発火状態に至ることで極端な興奮性入力が生じたためである。この同期を引き起こすメカニズムは、発火率の増加が大脳皮質ネットワークモデルでも見られる [50, 51, 52] が、実際の大脳皮質で観測される自発発火活動と乖離している。しかし、このような異常な神経活動を抑制する方法は、未だに検討されていない。

本章では、この異常な同期現象を抑制するために、ネットワーク構造によって神経活動の非同期現象を実現することを考える。特に、同期の要因である興奮性神経細胞に入力される抑制性コンダクタンスの強い相関を弱めることで、興奮性神経細胞群の非同期活動を実現する。具体的には、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞へのシナプス強度に高い不均一な分布を導入する手法を導入する。その結合強度に与えた不均一な分布は、抑制性神経細胞が同時発火していても、抑制性コンダクタンスの強い相関を弱められ、それぞれの興奮性神経細胞で異なる反応を示すため、その結果、異常同期を抑制する効果が得られると期待できる。このネットワークの結合分布には、生理実験に見られる、興奮性シナプス結合強度の高い不均一性を持つ対数正規分布と同じ分布を採用する。そして、抑制性結合の対数正規分布が効果的であることを、複雑なリカレントネットワークモデルではなく、まず、階層型ネットワークモデルで検証する。階層型ネットワークモデルの数値シミュレーションにおいて、抑制性シナプス結合強度が正規分布で分布されている場合では、対数正規分布と比べて低い不均一性であるため、同期現象を抑制するには不十分であることを確認する。その後、リカレントネットワークモデルにおいて、不均一な興奮性神経細胞から抑制性神経細胞への結合や、不均一な抑制性神経細胞から抑制性神経細胞への結合では、同期現象を抑制する効果がないことを示す。その結果、大脳皮質の神経活動や情報処理の達成において、不均一な抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合の新しい役割を示す [38, 39, 40]。

本章の構成は、以下の通りである。3.2.1 節では、本章で用いる階層型ネットワークモデルと異常同期の再現について説明し、3.2.2 節では、本章で提案した抑制性結合の分布を与える手法について説明する。本章では、前章で利用した 2.2.3 節の同期指標と 2.2.4 節の抑制性神経細胞が生成する共通入力強度を解析方法として用いる。3.3.1 節では、階層型ネットワークモデルを用いて、抑制性シナプス結合強度が正規分布のような不均一性よりも対数正規分布の不均一性が、異常同期の抑制に最も効果的であることを示す。3.3.2 節では、階層型神経ネットワークモデルの知見を基にリカレントネットワークモデルにおいて、異常同期の抑制を調査する。リカレントネットワークモデルの他の結合方法よりも興奮性神経細胞への抑制性結合の対数正規分布が最も効果的であることを示す。3.4 節では、結言を述べる。

3.2 実験方法

3.2.1 階層型ネットワークモデル

リカレントネットワークモデルに考慮した興奮性神経細胞同士での双方向結合の相互相関 R で発生する同期を抑えるのに有効なネットワーク構造を考える。リカレントネットワークのような複雑なモデルではなく、まずは、単純な 2 階層型ネットワークモデルで実証する。この階層型神経ネットワークモデルの第 1 層目 (入力層) は、10000 個の興奮性神経細胞と 2000 個の抑制性神経細胞から構成され、その第 2 層目 (出力層) では 1000 個の興奮性神経細胞のみで構成されている。入力層の興奮性神経細胞から出力層への結合確率と入力層の抑制性神経細胞から出力層への結合確率は、2.2.2 節からそれぞれ $P_{EE} = 0.1157$ 、 $P_{IE} = 0.5785$ に設定した。結合強度に関しては、リカレントネットワークモデルと同じ値に設定している。

入力層にある興奮性神経細胞群は、独立なポワソン過程に従うスパイク列を生成し、一方、入力層にある抑制性神経細胞群は、互いの神経細胞が生成するポワソン過程に従うスパイク列に相関を与える。この相関を持つスパイク列 (共通入力) によって、リカレントネットワークで見られた異常同期を、階層型ネットワークモデルで再現する。ポワソン過程に従うスパイク列に相関を付加するには、まず、入力層の抑制性神経細胞群からランダムに 1 % を選び、共通のポワソン過程に従うスパイク列を生成させる。その後、独立なポワソン過程に従うスパイク列と出力層に同時入力するポワソン過程に従うスパイク列の発火頻度の和が約 30 Hz になるように制御する。この時、共通なスパイク列の発火頻度を 0 から 25Hz の範囲で変化させる。

3.2.2 異常同期を抑制する大脳皮質ネットワークの構造

前章の結果から異常同期の原因が興奮性神経細胞に入力されるすべての抑制性コンダクタンスの強い相関であった。そこで、抑制性コンダクタンスの強い相関を低くすることで、異常同期を抑制できる最も効果的なネットワーク構造を提案する。その仮説を確かめるために、まず 2 階層型の神経ネットワークモデルで検証し、その後、リカレントネットワークモデルで検証を行う。異常同期の要因であった抑制性入力に関連する興奮性神経細胞への抑制性シナプス結合強度の分布に着目する。この方策を実施する理由として、本モデルでは興奮性神経細胞への抑制性シナプス結合強度が等しい値に設定しているため、この結合分布によって興奮性神経細胞

胞に抑制性入力の高い相関が引き起こされていることを想定しているためである。生理実験では、不均一性を持つ興奮性シナプス後電位 (EPSP) に加えて、抑制性シナプス後電位 (inhibitory postsynaptic potentials: IPSPs) も高い不均一な分布が大脳皮質ネットワークで観測されていることが報告されている [40, 38, 39]。この抑制性結合の不均一性は、神経細胞に注入される相関を持つ抑制性入力を減少させ、大脳皮質に見られる異常同期を抑制することができると思う。

本研究では、IPSPs の分布; (i) コンスタント (すなわち、すべての抑制性結合が同じ値を共有する)、(ii) 対数正規分布と (iii) 正規分布を用意する。 (i) コンスタントネットワークは、 $G_{I,j \in E} = 0.002$ になるような IPSP の値 m_I をとるネットワークに設定する。ただし、IPSP の値 m_I は、式 (2.3) の確率密度関数の平均値とする。 (ii) IPSPs の分布を対数正規分布に設定する場合には、式 (2.3) に従う (この対数正規分布が従う確率密度関数は、興奮性神経細胞同士で結合した EPSPs の分布と同じである)。ただし、IPSPs の分布パラメータ (μ, σ_N) を (i) コンスタントネットワークの平均 IPSP m_I と同じにし、対数正規分布の標準偏差パラメータ σ_N を制御する。対数正規分布の平均値パラメータは、 $\mu = \log(m_I) - \frac{\sigma_N^2}{2}$ の式で与えられる。 (iii) IPSPs の分布を正規分布に設定する場合には、(ii) と同様に IPSPs の分布パラメータ (μ, σ_G) を (i) と同じ値となる平均 IPSP m_I に設定する。

3.3 実験結果

3.3.1 階層型ネットワークモデルにおける異常同期の抑制

興奮性神経細胞への抑制性コンダクタンスの強い相関を抑えることで、異常同期を抑制可能かどうかまず 2 階層型神経ネットワークモデルで検証する。2 階層型神経ネットワークモデルの入力層は興奮性神経細胞と抑制性神経細胞から構成され、その出力層は興奮性神経細胞のみで構成されている。このネットワークモデルは、人工的に相関のある抑制性神経細胞のスパイクを作り出すことができる。

このネットワークモデルで、まず入力層の抑制性神経細胞が生成する、相関を持ったスパイクを増加させることで前章の結果 (異常同期現象) を再現する。共通な抑制性入力の発火率を増加させると、出力層の神経細胞同士の同期指標が線形に増加する (図 3.1(A))。実際にラスタプロットで観測すると、共通な抑制性入力の発火率が低い時、出力層の神経細胞同士で相関のないスパイクを生成している (図 3.1(B))。一方で、その発火率が 25 Hz に設定した時、相関を持ったスパイクが見られる同期活動が再現された (図 3.1(C))。

次に、強い同期現象を抑制するために、出力層の神経細胞に注入される抑制性入力の相関を抑えるネットワーク構造を調査する。3.2.2 節で提案した (i) コンスタント、(ii) 対数正規分布と (iii) 正規分布に従う IPSPs の異なる不均一性を持つ分布を導入した 2 階層型神経ネットワークモデルで、出力層の神経細胞における同期指標を算出する。リカレントネットワークで見られた高い相互相関 R によって生成される相関を持った抑制性スパイクを再現するために、共通な抑制性入力の発火率を高い値 (25 Hz) に設定した。図 3.2(D) は、出力層の神経細胞内での同期指標とその集団の平均発火率を示している。その集団の平均発火率が 3 つのネットワークでほとんど同じであるが、同期指標が最も低いのは、IPSPs の分布が対数正規分布に設定したネットワークだけである。ラスタプロットから観測しても、IPSPs の分布が (i) コンスタント (図 3.2(A)) と (iii) 正規分布 (図 3.2(B)) では、同期状態が残っている。一方、(ii) IPSPs の分布

に対数正規分布を導入した時の発火パターンでは、出力層の興奮性神経細胞群が非同期活動を示している (図 3.2(C))。

共通入力による同期現象を抑制できた IPSPs の対数正規分布は、1 つの IPSPs の分布パラメータ (μ, σ_N) のみで示したため、その分布のばらつきを制御するパラメータに伴って出力層の神経細胞が見せる神経活動を同期指標で評価する (図 3.3)。3.2.2 節で説明した制御方法に基づき、同じ IPSPs の平均値を保ちながら、正規分布のばらつき σ_G と対数正規分布のばらつき σ_N を変化させる。正規分布の場合では、同期指標が約 0.2 の値に留まる (図 3.3(A))。一方で、対数正規分布では十分大きな σ_N の範囲において同期指標が 0.1 以下まで減少し、正規分布と比べて小さいことがわかる (図 3.3(B))。この結果から大脳皮質ネットワークに見られる共通入力による同期現象を抑制するには、正規分布でなく、対数正規分布が持つ高い不均一な分布が効果的である。

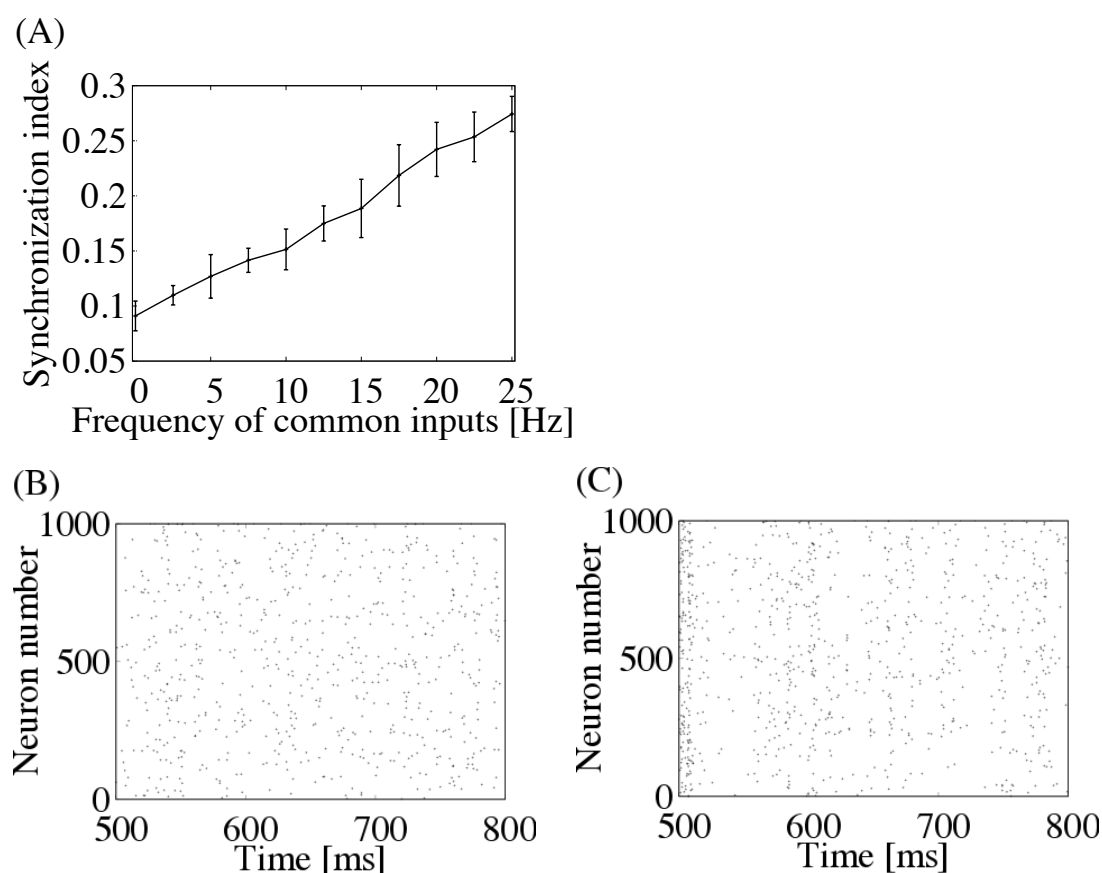


図 3.1: 階層型神経ネットワークモデルの共通な抑制性入力による同期発火の影響: (A) 共通入力の頻度上昇に対する興奮性神経細胞間の同期指標。このエラーバーは異なる 5 つの初期条件から始めた結果の標準偏差を示している。(B,C) 出力層の興奮性神経細胞のラスタプロット。共通性のない入力を入れた場合 (B) と 25 Hz の頻度で共通入力を加えた場合 (C) を示している。引用元については付録を参照

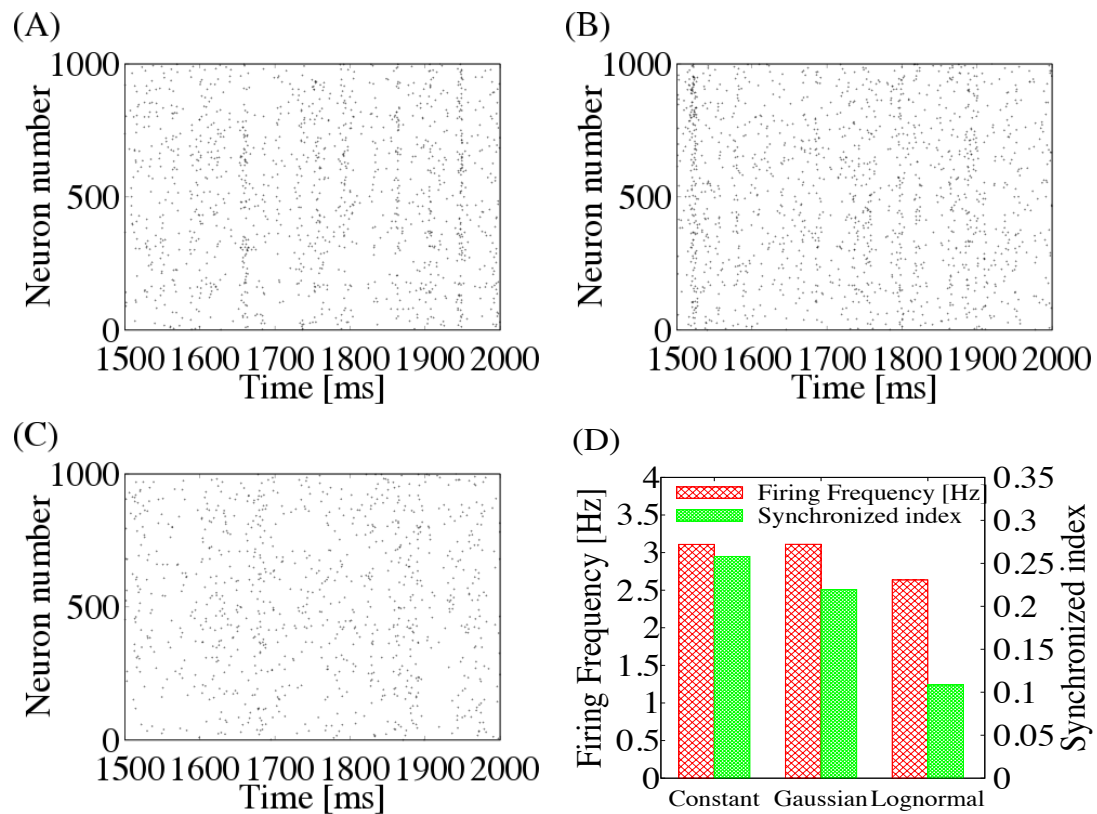


図 3.2: 階層型神経ネットワークモデルにおける同期現象の抑制: (A-C) 階層型神経ネットワークモデルにおいて出力層の興奮性神経細胞が生成するスパイクを表したラスタプロット。これらの抑制性シナプスは全て同じ条件 (A)、正規分布の条件 (B) と対数正規分布の条件 (C) に設定している。(D)(A-C) に対応する出力層の興奮性神経細胞の発火頻度 (赤) と同期指標 (緑)。引用元については付録を参照

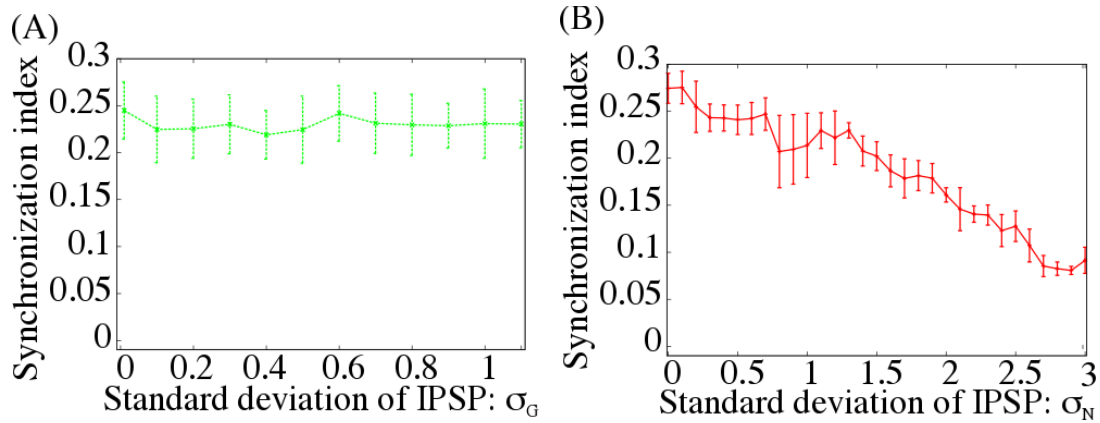


図 3.3: 抑制性シナプスの標準偏差に対する興奮性神経細胞間の同期指標: このエラーバーは異なる 5 つの初期条件から始めた結果の標準偏差を示している。さらに、これらは共通入力の変火頻度を 25Hz に設定している。(A) 抑制性シナプスを正規分布にした場合 (B) 抑制性シナプスを対数正規分布にした場合。引用元については付録を参照

3.3.2 リカレントネットワークモデルにおける異常同期の抑制

前節までは、2 階層型神経ネットワークモデルにおいて、同期の抑制に有効なネットワーク分布を調査してきた。そこで、前節と同じ方策をリカレントネットワークに対して適用する。興奮性神経細胞内の双方向結合の強度に相互相関 $R = 0.35$ を設定すると、異常同期が発生することが確認できた (図 2.2(B), 2.3)。この異常同期を抑制するために、リカレントネットワークモデルの抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合 (“Exc-Inh”) に対数正規分布を導入する (図 3.4(A))。比較として、興奮性神経細胞から抑制性神経細胞への結合 (“Inh-Exc”) に対数正規分布を追加した場合 (図 3.4(C)) と抑制性神経細胞から抑制性神経細胞への結合 (“Inh-Inh”) に対数正規分布を追加した場合 (図 3.4(E)) も用意する。ただし、この対数正規分布のパラメータ (μ, σ_N) をそのネットワークが自発的に活動を維持し、非同期状態になるように調整する。

ラスタプロットの結果から、“Inh-Exc” の結合に対数正規分布を導入したネットワークでは、非同期活動が再現できている (図 3.4(A))。これはフラットな CCG の分布を持っていることから判断できる (図 3.4(B))。また、大脳皮質に見られる自発発火の特性と同じようにすべての興奮性神経細胞の発火率が 20 Hz を超えていない (図 3.5(A))。一方、“Exc-Inh” の結合に対数正規分布を導入したネットワークでは、同期現象が残ったままであり (図 3.4(C))、CCG の分布が中央にピークを持っていることから判定できる (図 3.4(D))。さらにネットワーク内の興奮性神経細胞の発火率が 100 Hz を超えているため (図 3.5(B))、異常同期状態を示している。“Inh-Inh” の結合に対数正規分布を導入したネットワークは、“Inh-Exc” の結合を導入したネットワークと同様に同期現象を抑制できる (図 3.4(E))。CCG の分布が中央にピークと底の差が “Exc-Inh” の結合の場合と比べて小さいので同期現象が弱められていることがわかる (図 3.4(F))。しかしながら、ネットワーク内のいくつかの興奮性神経細胞の発火率が非常に大きく、100 Hz を超えている (図 3.5(C))。高い発火活動を抑えるために対数正規分布のパラメータを再調整したが、自発的な活動をする状態が不安定になり、持続的な発火できる領域がない。図 3.6(A),(B) は、これらの条件で得られた結果をまとめたものである。

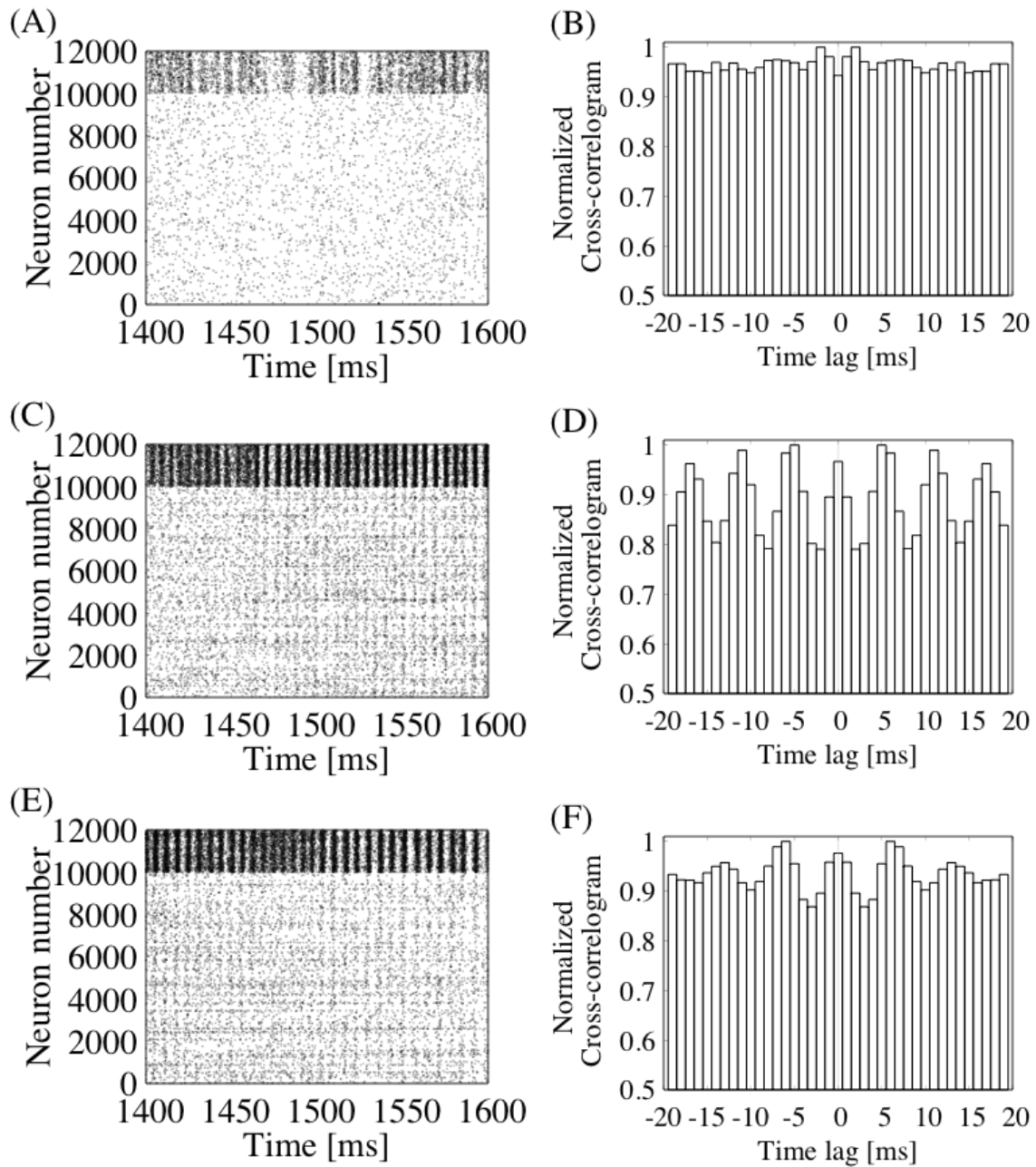


図 3.4: 相互相関 $R = 0.35$ を含むリカレントネットワークモデルのそれぞれの結合分布に不均一性を追加したラスタープロットと相互相関関数 (CCG): (A,C,E) 相互相関 $R = 0.35$ の状態で大脳皮質のリカレントネットワークモデルに見られる発火パターンを示したラスタープロット。そのスパイクは興奮性神経細胞が 0 番から 9999 番の間で、抑制性神経細胞が 10000 番から 11999 番の間を示している。興奮性神経細胞間の対数正規分布に加えて、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合 (A)、興奮性神経細胞から抑制性神経細胞への結合 (C)、抑制性神経細胞から抑制性神経細胞への結合 (E) に対数正規分布を導入した結果である。(B,D,F)(A-C) に対応する cross-correlogram(CCG) のヒストグラム：時間差は 1 ms 刻みで -20 ms から 20 ms までの範囲である。引用元については付録を参照

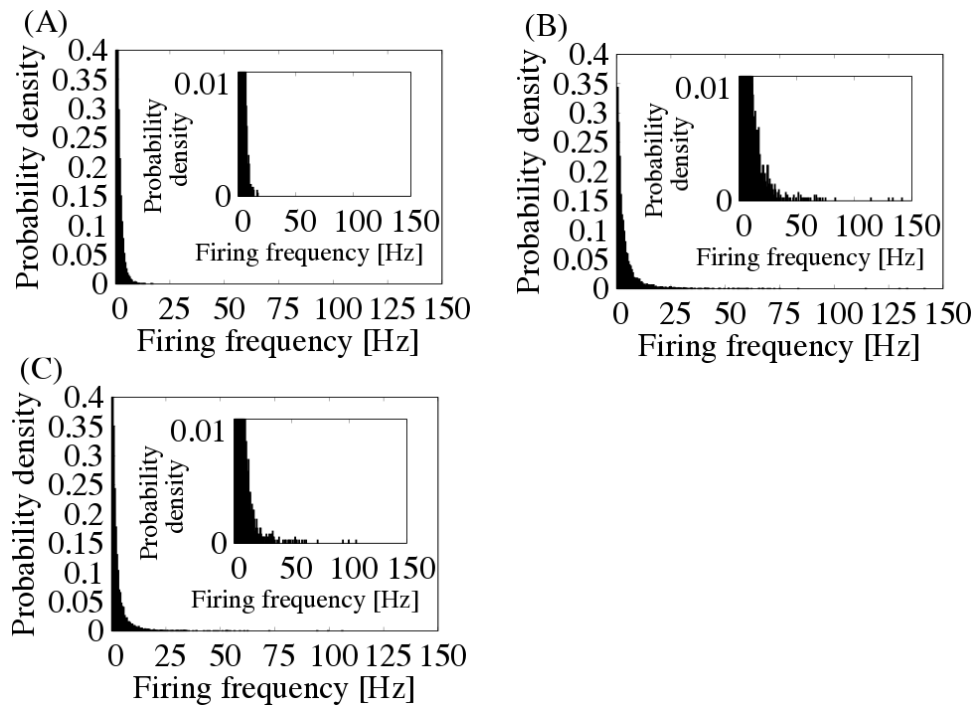


図 3.5: 相互相関 $R = 0.35$ を含むリカレントネットワークモデルのそれぞれの結合分布に不均一性を追加した興奮性神経細胞の発火率の分布: (A-C) 図 3.4 のパネル (A) (“Inh-Exc”)、図 3.4 のパネル (C) (“Exc-Inh”)、図 3.4 のパネル (E) (“Inh-Inh”) に対応する興奮性神経細胞の発火率の分布である。挿入図は確率密度関数が 0 から 0.01 の区間での拡大図である。引用元については付録を参照

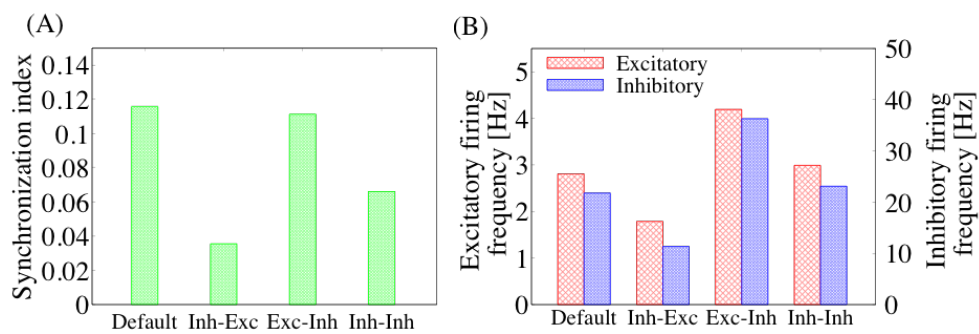


図 3.6: 相互相関 $R = 0.35$ に設定した大脳皮質のリカレントネットワークモデルにおける興奮性神経細胞間の同期指標と、興奮性神経細胞及び抑制性神経細胞の平均発火率: (A) Fig 2.2(A) (“Default”)、図 3.4 のパネル (A) (“Inh-Exc”)、図 3.4 のパネル (C) (“Exc-Inh”)、図 3.4 のパネル (E) (“Inh-Inh”) に対応する興奮性神経細胞間の同期指標、(B) 図 2.2(A) (“Default”)、図 3.4 のパネル (A) (“Inh-Exc”)、図 3.4 のパネル (C) (“Exc-Inh”)、図 3.4 のパネル (E) に対応する興奮性神経細胞 (赤) と抑制性神経細胞 (青) の平均発火率引用元については付録を参照

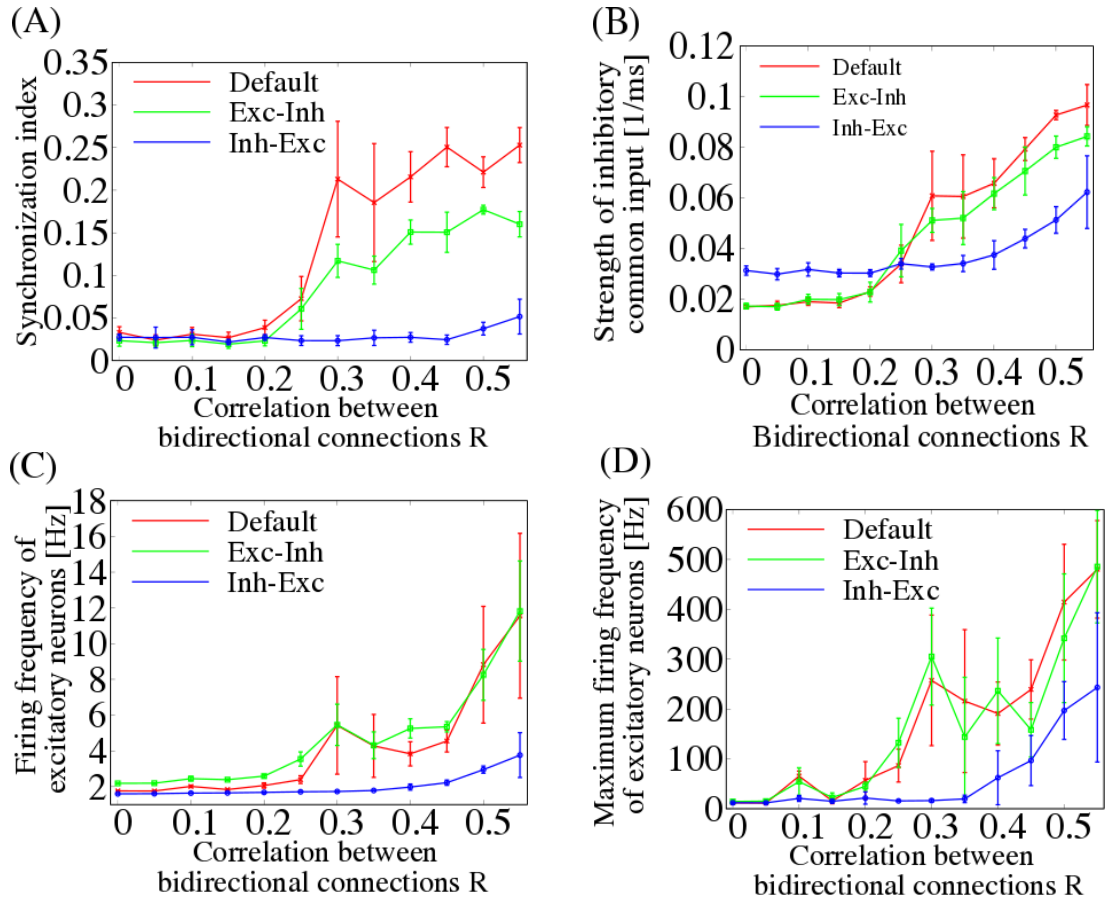


図 3.7: 興奮性神経細胞同士の相互相関 R に伴う同期指標、抑制性入力的相关係数及び発火率: (A) 興奮性神経細胞同士の相互相関 R における同期依存性。赤色の実線は図 2.2(A) (“Default”) を示し、青色の点線と緑色の点線はそれぞれ抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合 (“Inh-Exc”) と興奮性神経細胞から抑制性神経細胞への結合 (“Exc-Inh”) を示している。このエラーバーは異なる 5 つの初期条件から始めた結果の標準偏差を示している。(B) 興奮性神経細胞同士の相互相関 R における共通な抑制性入力の強度 CI に関する依存性。(C) 興奮性神経細胞間の相互相関 R に対する興奮性神経細胞の平均発火率の相関係数の依存性。(D) 興奮性神経細胞間の相互相関 R に対する興奮性神経細胞の最大発火率の相関係数の依存性。引用元については付録を参照

“Inh-Exc”の結合に対数正規分布を導入したネットワークにおいて、異常同期の抑制がロバストに見られることを調べるために、リカレントネットワークにおける双方向結合の強度に相互相関 R のパラメータに対する同期指標を算出する。図 3.7(A) は 3 種類のネットワークモデル: (i) “Exc-Exc” の結合のみに対数正規分布を与え、それ以外には対数正規分布を導入しないネットワーク (赤)、(ii) “Exc-Exc” の結合に対数正規分布を与え、さらに “Inh-Exc” の結合に対数正規分布を導入したネットワーク (青)、(iii) “Exc-Exc” の結合に対数正規分布を与え、さらに “Inh-Exc” の結合に対数正規分布を導入したネットワーク (緑)、で検証した結果である。図 2.6(A) にすでに示しているように、(i) のケースでは同期指標が、相互相関 R が 0.25 から急激に増加し始めている。同様に、(iii) のケースでは同期指標が $R > 0.25$ で増加し始めている。一方で、(ii) のケースではすべての相互相関 R で同期指標が低い水準を保っている。この “Inh-Exc” の結合に対数正規分布を導入することは、生理学的知見に基づくシナプス結合を持つネットワークモデルにおいて、脱同期を引き起こす特有な効果をもたらした。大脳皮質ネットワークにおいて不均一性が同期現象を弱める研究が報告されていたが [53, 54, 55]、対数正規分布のような高い不均一性をもつ分布は重要視されてこなかった。

“Inh-Exc” での結合の不均一性による脱同期は、スパイク入力の共通性が薄れ、共通な抑制性入力の強度が弱まることで生じると考える。図 3.7(B) は相互相関 R に対する共通な抑制性入力の強度 CI を示したグラフである。(i) と (iii) のケースではこの CI が相互相関 R の増加に伴い単調に増加している (赤と緑)。特に共通入力の強度 CI が $R < 0.2$ までは低い値を示しているが、相互相関 R が増加すると急激に増加する。この結果は同期指標の始まりから立ち上がりまで一致している (図 3.7(A))。一方、(ii) のケースでは共通入力の強度 CI が他のネットワーク構造に比べて微小にしか増加していない (図 3.7(B) 青)。従って、共通な抑制性入力の強度 CI が、同期ダイナミクスの原因を評価するための指標として与えられると考えられる。図 3.7(C),(D) のグラフを見ると、興奮性神経細胞の発火率がケース (ii) において低い値を保っているが (青)、他の 2 つのネットワーク構造では、その発火率が異常な状態に達している (赤と緑)。つまり、“Inh-Exc” の結合に不均一性を導入することが同期の抑制だけではなく、正常な発火率の維持にも効果的であることを示唆している。

3.4 結言

本章では、双方向結合の相互相関を加えたリカレントネットワークモデルに見られる自発発火活動の異常同期を抑制する手法を提案した。多数の弱い興奮性シナプス結合と少数の極端に強い興奮性シナプス結合がともに存在するネットワーク、すなわち興奮性神経細胞の結合強度が対数正規分布に分布するネットワークでは、非同期な不規則活動が持続する。しかし、興奮性神経細胞に、実測された相互相関を導入すると、非同期活動は不安定化し、異常同期を引き起こした。この異常同期のメカニズムは、前章でも記述したように、興奮性神経細胞群にある、双方向結合の相互相関によって間接的に強化された、抑制性神経細胞からの共通入力が主な要因であった。そこで、単純な2階層型ネットワークモデルで抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合に対数正規分布を導入するネットワークを提案した。この対数正規分布を含んだネットワークでは、コンスタントな結合ネットワークや、正規分布のような不均一なネットワークと比べて、同期指標が減少した。また、生理実験で得られた相互相関を考慮したリカレントネットワークモデルでは、抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への結合 (“Exc-Inh”) に対数正規分布を追加した場合が、興奮性神経細胞から抑制性神経細胞への結合 (“Inh-Exc”) に対数正規分布を追加した場合と、抑制性神経細胞から抑制性神経細胞への結合 (“Inh-Inh”) に対数正規分布を追加した場合と比較して、異常同期を最も効果的に抑制できたことを示した。

抑制性結合の不均一性がもたらす効果はスパイク入力の共通性を薄め、そして共通な抑制性入力の強度が弱まり、その結果、同期現象を抑制する。これは共通な抑制性入力の強度 CI が興奮性神経細胞への抑制性結合以外に対数正規分布を追加した時よりも低い値を示すからである。また発火率も他の2つのネットワーク構造で数値シミュレーションをした時には、異常な神経活動状態に達しているが、興奮性神経細胞への抑制性結合が不均一な時では自発発火活動と同じ値を示した。つまり、この抑制性神経細胞から興奮性神経細胞への対数正規分布を導入することは、同期を抑制するに止まらずに、大脳皮質ネットワークで見られる正常な発火活動の維持にも効果的であった。

前章、本章で得られた同期発火、抑制性結合の不均一性、興奮性結合間の相互相関に関連した研究が、脳の発達過程にも報告されている。新生児における大脳皮質の神経細胞に *in vivo*[56] や *in vitro*[57] で見られる同期した自発的な活動が観測されている。興味深いことに、未発達な脳と成熟した脳で異なるネットワーク構造が前章、本章で得られた結果に関連している。まず、未発達な脳における神経細胞群の結合確率は成熟した脳に比べて一般的に高いことが知られている [57, 58]。未発達な脳ではその密な結合が興奮性神経細胞同士の強い相関を持つ双方向結合を意味している。そして、その結合が発達過程において疎になったと考えられる。それに加え、抑制性結合に関与している GABAergic interneurons があり、その GABAergic interneurons が、未成熟な脳では抑制の効果よりも興奮の効果を生シナプス後神経細胞に与えている (幼生時では、GABAergic interneurons が興奮性シナプス後電位と同様な働きを持つ) [59, 60, 61]。GABAergic interneurons の興奮な活動は本研究で提案した神経モデルの異常発火で見られた発火率の上昇に関連していると考えられる。すなわち、不均一な入力と相関した結合を持つネットワーク構造が、発達過程において大きく変化すると考えられる。未発達の脳に見られる自発的な同期活動と、成熟した脳に見られる自発的な非同期活動を両立できるための発達過程や双方向結合の相関と抑制性結合の不均一性のバランスを保つシナプス可塑性の方法は、最も重要な課題の一つである

本研究の結果は他にも、てんかん発作の課題にも関連していると考えられる。てんかん発作は側頭葉の実験で、抑制性効果の減少が原因であることが知られている [62, 63]。てんかん発作の基本的なメカニズムは、抑制性入力と興奮性入力のアンバランスである [64]。それは、てんかん発作と異なって、正常な大脳皮質ではそれらの入力のバランスをとっているためである [19, 20]。入力のバランスの崩れに加えて、本研究の結果より抑制性結合の減少された不均一性が異常同期の別の原因として考えられる。もし何らかの理由でその不均一性が壊れたならば、抑制性入力の強さが興奮性入力と等しいときでさえ、ニューロンに入力される抑制性スパイクの相関が強くなり、そして高い発火率を伴う同期現象がネットワーク全体で見られるようになる。このような異常な状態がてんかん発作と類似している。異常同期のモデルと大脳皮質のネットワークにおける実際のてんかん発作の関係性ははっきりとしていないが、脳に見られるてんかん発作を妨げるのに効果的な方法として、不均一な抑制性結合の役割を果たす研究になると考えられる。

第4章 神経細胞を模した電子回路における不均一な抑制性電流による脱同期

4.1 緒言

ネットワークの神経細胞群に見られる多くの神経活動が、脳の情報処理の重要な役割を担っている。例えば、脳神経活動の非同期活動や同期活動を含む様々なダイナミクスが観測され、特に複数の特徴同士を関連づける機能 (feature binding) [65]、神経活動の通信 (neuronal communication) [66] や筋肉運動の連動 (motor coordination) [67] のような一部分の神経細胞が同期現象を伴う神経活動が観測されている。しかしながら、てんかん発作 [62, 63, 64, 68, 69] や統合失調症 [70] のような多くの神経活動が同期現象になる異常な脳活動が観測されている。

非同期な神経活動でも脳に重要な情報処理を与えられている。例えば、大脳皮質ネットワークにおいて、神経活動の非同期活動を示す自発発火活動が観測され、ノイズ源の役割として考えられている [6, 7, 26]。そのノイズ源が感覚検知の情報処理のような機能を果たすことが知られている [71, 72]。また神経情報科学の観点から、入力バランスがあるときに発生する非同期でかつ不規則な発火活動が最大のエントロピーを持つことが観測された [73]。これは小脳にある下オリーブ核 (inferior olive nucleus) で見られた現象と同様な議論がなされている [74, 75]。小脳の運動を司る下オリーブ核の神経細胞は電気信号によって動作の制御をしている。運動制御には動作と脳からの信号の誤差を忠実に伝達することが重要になる。この誤差信号を正確に伝達するには非同期発火活動が効果的であることが示された。

エントロピーの最大化や複数の特徴同士を関連づける機能のような演算処理の可能性を広げるために、ネットワークの神経細胞群で見られる同期現象と非同期現象を制御することが注目すべきひとつの問題である。非同期活動や同期活動を制御する方法として、一般的にシステム同士が相互に結合していることが容易である [76, 77, 78, 79]。しかし、神経細胞を含む非線形ダイナミクスにおいては、そのシステム同士が相互に結合していない同期状態が観測され、その同期現象を引き起こす要因として共通入力がよく知られている [46, 45, 47, 80]。この共通入力は主に興奮性入力として考えられてきたが [46]、嗅球 (olfactory bulb) において抑制性入力でも同期活動が観測された [48]。

前章までは、興奮性シナプス強度間の相互相関を考慮した神経ネットワークモデルの数値シミュレーションを行なった。その結果、高い相互相関では、異常同期が見られ、原因として共通な強い抑制性入力によって引き起こされることがわかった [81]。さらに、抑制性結合の高い不均一性によって、共通性を弱め、非同期活動を再現することが確認できた。しかし、第2章、第3章では、数値シミュレーションのみで、実際の物理モデルでは検証されていない。この物理モデルは、生物実験と比較して再現性があり、パラメータの制御が容易であるという利点がある。本章では物理的なハードウェア上で、異常同期の抑制を試みる。

本章の構成は、以下の通りである。4.2節では、ランダムネットワークによって生成される共通入力同期現象を引き起こすことを理論的な側面から説明する。4.3節では、大脳皮質ネットワークモデルを電子回路に実装する。実装された神経細胞の電子回路を解析する方法として、2.3.1章で用いた同期指標の相互相関関数 (CCG) を使う。ただし、この CCG の条件は、ネットワークモデルと異なり、ヒストグラムで用いるビンの幅を 1 s、時間差を ± 5 s とする。さらに、電子ニューロンに入力される電流の相関 (4.3.3 節) と神経細胞が出力する発火相関 (4.3.4 節) を計算する。4.4.1 節では、LTspice を使ったシミュレーションの結果を示す。そのあとに、4.4.2 節では、実際の回路実験で行なった結果を示す。4.5 節では結言とする。

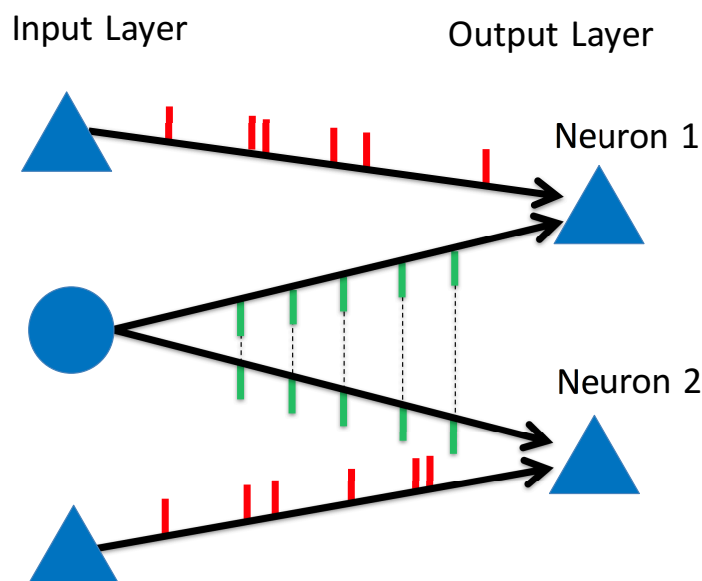


図 4.1: 入出力層のみで構成された階層型神経ネットワーク: 入力層は興奮性神経細胞 (Δ) と抑制性神経細胞 (\bigcirc) から構成され、出力層は興奮性神経細胞で構成されている。出力層の神経細胞は入力層の興奮性神経細胞からの独立なスパイク (赤) と入力層の抑制性神経細胞からの共通な入力 (緑) を受け取る。引用元については付録を参照

4.2 ランダム結合による共通ノイズの構造

電子回路上に適用する前に、前章で提案した神経活動の同期現象を抑制する方法を簡単に説明する。興奮性神経細胞と抑制性神経細胞からなる入力層と興奮性神経細胞のみで構成された出力層の 2 階層神経ネットワークを考える (図 4.1)。出力層の神経細胞が共通のスパイク入力によって駆動される時、その神経活動が互いに同期することが報告されてきた。この階層型ネットワークにおいて、入力層の抑制性神経細胞からのスパイクが共通入力として出力層の神経細胞に同時に注入されることを示す。一方、入力層の興奮性神経細胞からのスパイクは異なったタイミングとして出力層の神経細胞に注入される。この共通性を持つスパイクの発火率を増加

させた時、共通入力強度が増加し、その結果、出力層の神経細胞が同期する。共通スパイク入力を受ける LIF モデルにおいて、De La Rocha *et al.* が神経細胞群の同期と入力相関の関係に

$$\rho \simeq \frac{\left(\frac{d\nu}{d\mu}\right)^2}{\nu} c \quad (4.1)$$

のような式が成り立つことを理論的な側面から説明した [47]。この式は、相互相関係数 ρ が、出力層の神経細胞の発火率 ν 、入力強度に依存したスパイク生成率に由来するパラメータ $\frac{d\nu}{d\mu}$ と LIF モデルに注入される入力電流同士の相関係数 r から構成されている (r と ρ は次節の式 (4.4) と式 (4.5) で定義する)。この理論は神経活動が入力電流の相関によって主に調整されること示している。数値シミュレーションを行った時、出力層の神経細胞によって生成されるスパイク列の相互相関係数 ρ が小さい ($\rho < 0.3$) 限りでは線形近似が有効である。

この線形理論は、抑制性入力の相関を減少させることで、出力層の神経細胞群が生成する同期発火の抑制を示している。そこで、本章も前章と同様に抑制性神経細胞からの神経細胞への結合強度の分布に着目した。その抑制性結合が一様な結合であれば、抑制性入力の相関が強化され、出力層の神経細胞が同期現象に至った。しかしながら、大脳皮質ネットワークの生理実験において、抑制性シナプス後電位 (inhibitory postsynaptic potentials : IPSP) が高い不均一な結合分布を持つ結果が報告されている [38, 39, 40]。この不均一性は興奮性神経細胞に注入される共通スパイク入力強度にばらつきを与える。その結果、スパイク入力の共通性が薄れ、さらにその共通入力強度が弱まることで、同期現象が抑制される。前章で示した数値シミュレーションでは階層型神経ネットワークにおいて、抑制性結合の不均一性が同期を抑制するのに効果的であった。本章において、この手法の有効性を検証するために、このシステムを電子回路に適用する。

4.3 実験方法

4.3.1 電子ニューロン

Mead が提案した Axon-Hillok 回路 [82] の回路図を図 4.2A に示し、実際の実験の様子を図 4.2B にそれぞれ示している。この回路は Leaky integrate-and-fire モデルのダイナミクスを模している (図 4.3(A))。電子ニューロンに注入される外部からの入力電流 $I_{in}(t)$ は閾値電圧 V_{thr} を超えない限り、電子ニューロンのコンデンサ (C_{mem}) に蓄積される。この蓄積された電圧 V_{mem} は膜電位に相当する。この蓄積された電圧 V_{mem} は n-MOS トランジスタ (M_1) のゲート電圧 V_{lk} によって放電される [83]。この効果を leak 効果と呼び、膜電位がゆっくりとグラウンドに近づく。この蓄積された電圧 V_{mem} が閾値電圧 V_{thr} を超えた時、出力電圧 V_{out} が 0 から V_{dd} へとすばやく遷移する。出力電圧 V_{out} が V_{dd} に遷移した時間をスパイクとし、n-MOS トランジスタ (M_7) のゲート電圧 V_{pw} によってスパイクを継続する時間を制御できる。そのスパイクを n-MOS と p-MOS トランジスタ (M_2 - M_5) とコンデンサ (C_{fb}) から構成されたシグモイド関数によって検知される (図 4.3(B))。検知されたスパイクは n-MOS トランジスタ (M_6) のゲート電圧をオンにし、膜電位 V_{mem} のを降下させる。その後、出力電圧 V_{out} が 0 V になり、n-MOS トランジスタ (M_6) のゲート電圧がオフ状態に戻る。Axon-Hillok 回路はこのサイクルを繰り返す。

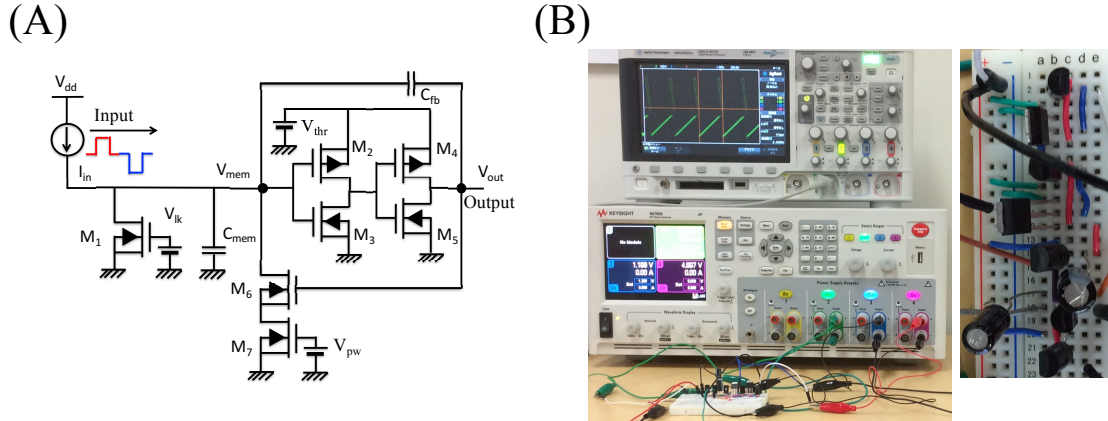


図 4.2: 神経細胞のダイナミクスを再現した電子回路: (A) 電子ニューロンの電子回路。膜電位 V_{mem} は、入力電流 I_{in} によってコンデンサ C_{mem} に電荷が蓄積し、それに伴って上昇する。膜電位を降下させる電流は、 M_1 のゲート電圧 V_{lk} によって制御する。 $M_2 - M_5$ の MOS トランジスタからなるトランスコンダクタンスアンプ (Transconductance amplifier) は膜電位 V_{mem} が閾値 V_{thr} を超えた時に検知し、その後、出力電圧 V_{out} をリセットする。もしこのリセット電流が入力電流よりも大きくなった場合、その膜電位に蓄積した電圧をグラウンドに流す。(B) 本研究で使用する実験装置。左上: 電子ニューロンの膜電位 V_{mem} を計測するためのオシロスコープ (Keysight:DSOX2104A) 左中央: 電子ニューロンに入力電流 I_{in} を注入するファンクションジェネレータ (Keysight: N6782A) 左下と右: 電子ニューロンのハードウェア。引用元については付録を参照

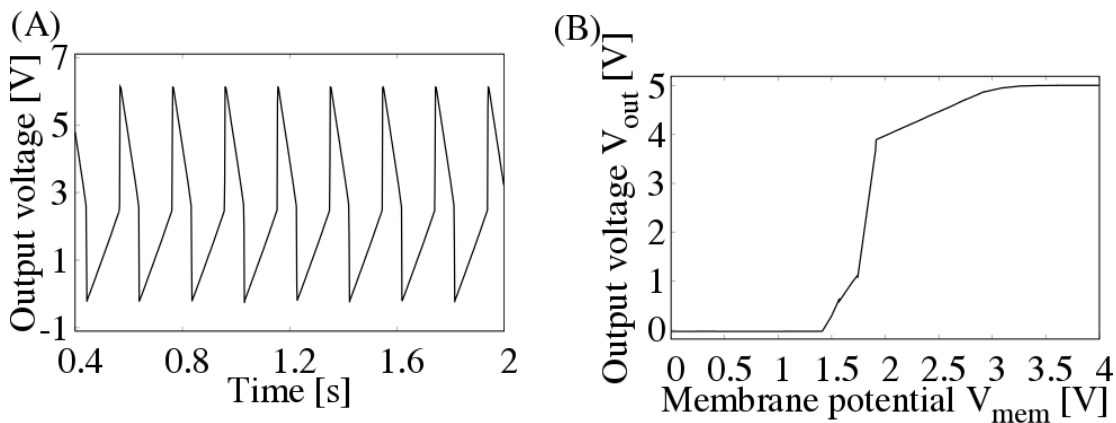


図 4.3: 電子ニューロンの回路実験とその特性: (A) Axon-Hillock 回路の膜電位 V_{mem} の時系列波形。ただし、コンスタントな入力電流 $I_{in} = 1\text{mA}$ をその電子回路に注入した。(B) V_{mem} と V_{out} の間で観測されるシグモイド関数。引用元については付録を参照

本実験ではこの膜電位 (V_{mem}) をオシロスコープ (Keysight: DSOX2104A) で計測し、電子ニューロンに注入する入力電流 $I_{in}(t)$ をファンクションジェネレータ (Keysight: N6784A) で生成した。

Axon-Hillock 回路のダイナミクスを調べるために、この回路に一定電流 $I_{in}(t) = 1 \text{ mA}$ で注入した。図 4.3(A) は、Axon-Hillock 回路の膜電位 (V_{mem}) の時系列データのサンプルを示している。

4.3.2 電子ニューロンに与える相関を持つ入力電流

本実験では、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞から構成される大脳皮質ネットワークの代わりに入出力のみで構成された階層型神経ネットワークを想定する (図 4.1)。その入力層は興奮性神経細胞と抑制性神経細胞から構成され、出力層は 10 個の神経細胞を用意する。その 10 個の神経細胞に注入される興奮性神経細胞及び抑制性神経細胞が発生するスパイク列をそれぞれ、興奮性神経細胞が発生する正のスパイク入力と抑制性神経細胞が発生する負のスパイク入力とする。

それぞれの出力層の神経細胞に入力される入力電流 $I_i (i = 1, 2, \dots, 10)$ は、入力層の興奮性神経細胞と抑制性神経細胞から生成されるスパイクとシナプス結合強度を乗算した総和によって与えられる (図 4.4)。本実験では階層型神経ネットワークの構造が複雑なため、ハードウェアの実装が困難である。そこで、階層型ネットワークの全体構造を単純化するために、MATLAB のソフトウェア (MathWork, Inc., V7.13(R2011b)) で入力電流を仮想的に作成し、その後にファンクションジェネレータに読み込ませ、電子ニューロンに注入する (図 4.4)。出力層の 10 個の電子ニューロンを配置する代わりに、図 4.4 の階層型ネットワークにおける黒い破線内を本章では電子回路化した。そして、1 個の電子ニューロンに 10 種類の入力電流を注入することで、10 個の電子ニューロンを同時計測したこととみなすことができる。そのサンプルデータを図 4.5 に示す。図 4.5(A) は、電子ニューロンに注入する 10 種類の入力電流 $\{I_1(t), I_2(t), \dots, I_{10}(t)\}$ のサンプルである。それらの入力電流を受け取った電子ニューロンから計測した膜電位 $V_{mem}(t)$ の時間波形を図 4.5(B) に示した。つまり、個々の電子ニューロンに注入される入力電流を複数回の試行に分けることによって、1 個の電子ニューロンが全ての電子ニューロンのダイナミクスを表現する。

出力層の i 番目の電子ニューロンに注入される入力電流は、

$$I_i(t) = \sum_j W_{E,i,j} \delta(t - S_{E,i,j}) + \sum_k W_{I,i,k} \delta(t - S_{I,i,k}) + \sum_l W_{I,l} \delta(t - S_{c,l}) \quad (4.2)$$

として与えられる。ただし、 $S_{E,i,j}, S_{I,i,k}$ は i 番目の電子ニューロンに注入される興奮性スパイクと抑制性スパイクのタイミングを示しており (図 4.4 赤と青)、 $S_{c,l}$ はすべての電子ニューロンに共通で注入されるスパイクのタイミングを示している (図 4.4 緑)。このデルタ関数はスパイクを表し、ファンクションジェネレータによって生成するそれらのパルス窓を 0.01 s に設定する。 $W_{E,i,j}, W_{I,i,k}, W_{I,l}$ はシナプス結合強度を表しており、スパイクが入るたびに变化する。スパイク入力の可変な強度は出力層の神経細胞に結合した入力層の神経細胞からの可変なシナプス結合強度によって与えられる刺激の総和として解釈する。そのスパイク列、 $\{S_{E,i,j}\}, \{S_{I,i,k}\}, \{S_{c,l}\}$ が独立のポアソン過程に従って生成される。互いの出力層の神経細胞に入力される興奮性スパ

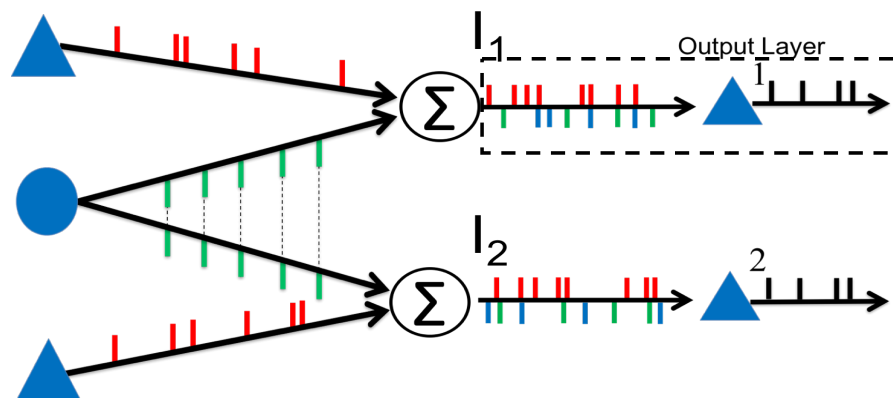


図 4.4: 階層型神経ネットワークを電子回路に実装する方法：階層型神経ネットワークは興奮性神経細胞と抑制性神経細胞で構成される入力層と 10 個の神経細胞で構成された出力層で構成された。出力層の神経細胞は入力層から生成された興奮性神経細胞 (正) と抑制性神経細胞 (負) のスパイク時系列を受ける。その抑制性スパイク (緑) は全ての出力層の神経細胞に同時に入力される。残りの抑制性入力 (青) は興奮性入力 (赤) と同様に互いの神経細胞に独立に入力される。本実験では、四角の破線で囲まれた部分のみ実装した。

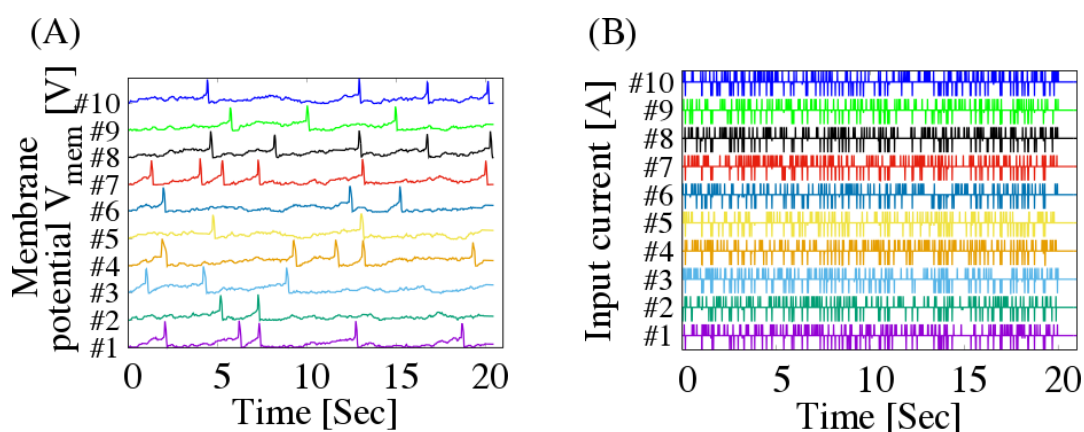


図 4.5: 個々の電子ニューロンに注入される入力電流及び、それぞれの入力電流によって反応する電子ニューロンのダイナミクス：(A) それぞれの電子回路に注入する 10 種類の入力電流 $\{I_1(t), I_2(t), \dots, I_{10}(t)\}$ (B)(A) の入力電流を受けた出力層の神経細胞から計測した膜電位の時系列波形。引用元については付録を参照

イクの頻度は f_E Hz と設定し、一方、出力層の神経細胞に入力される抑制性スパイクを同時入力と非同時入力に分割し、それらのスパイク頻度をそれぞれ cf_I Hz, と $(1-c)f_I$ Hz に設定する。このパラメータ c ($0 < c < 1$) はすべて (同時入力と非同時入力) の抑制性入力と同時入力する抑制性入力の頻度の比率で表され、本実験ではこれを制御する。

生理実験で観測された対数正規分布 [21, 22, 23, 24, 25] を単純化し、興奮性シナプス結合強度 $W_{E,i,j}$ を一様な値に設定する (*i.e.*, $W_{E,i,j} = \overline{W}_E$)。一方、抑制性シナプス結合強度 $W_{I,i}$ は対数正規関数に分布するように設定する [38, 39, 40]。

$$P(W) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(\log(W) - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (4.3)$$

ただし、 μ と σ は自然対数の変数となる平均と分散に相当し、ロケーションパラメータとスケールパラメータとそれぞれ呼ばれている。分布のばらつきの効果を説明するために、その平均値はそれぞれの実験において $\overline{W}_I = e^{\mu + \frac{1}{2}\sigma^2}$ として表現される。スケールパラメータを選ぶ度に、ロケーションパラメータは $\mu = \log(\overline{W}_I) - \sigma^2/2$ として決定される。

それぞれの試行において出力層の神経細胞のダイナミクスはシミュレーションと実機回路でそれぞれ 200 s と 20 s 間の計測を行う。電子ニューロンに注入する入力電流のセットを 3 つ用意し、出力層のすべての神経細胞で一貫性を持たせるために、統計的性質をそれらの平均値として計算する。

4.3.3 神経細胞に入力される電流同士の相関

本研究では、出力層の神経細胞が生成する同期発火の要因となる入力相関を定量化するために、 i 番目と j 番目に注入される入力電流 ($I_i(t)$ と $I_j(t)$) を使って、入力電流の相関係数 $r_{i,j}$ を次の式で求められる。

$$r_{i,j} = \frac{\text{Cov}(I_i, I_j)}{\sqrt{\text{Var}(I_i)}\sqrt{\text{Var}(I_j)}} \quad (4.4)$$

ここで、 Cov と Var はそれぞれ入力の共分散と分散を示している。そのすべての組み合わせ (i,j) に対して計算し、その後、相関係数の平均値を \bar{r} の値とする。

4.3.4 神経細胞同士が出力する発火の相関

電子回路での同期指標として、互いの神経細胞の同期の度合いを調べる相互相関係数を算出した。この相互相関係数 $\rho_{i,j}$ は、時間窓 T ごとにずらして、 i 番目と j 番目の神経細胞のスパイク列を

$$\rho_{i,j} = \frac{\text{Cov}(\nu_i, \nu_j)}{\sqrt{\text{Var}(\nu_i)}\sqrt{\text{Var}(\nu_j)}} \quad (4.5)$$

で計算する。ただし、 ν_i は、 i 番目の神経細胞での時間窓 $T = 1.5$ s ごとの発火時系列を示している。 i 番目と j 番目の神経細胞の組み合わせをすべて計算し、その後、その相互相関係数の平均を発火相関係数 $\bar{\rho}$ とする。

4.4 実験結果

4.4.1 LTspice を使った脱同期のシミュレーション

電子ニューロンを実機回路で行う前に、回路シミュレータの LTspice を使ってシミュレーションを行う (Ver. IV, Linear Technology Corp.)。このシミュレーションを行う条件を表 4.1 でまとめている。

表 4.1: 回路シミュレーション (LTspice) と電子回路の実験で使用する条件。引用元については付録を参照

パラメータ	LTspice シミュレータ	電子ニューロンの実機回路
C_{mem}	$1 \mu\text{F}$	$1 \mu\text{F}$
C_{fb}	$4.7 \mu\text{F}$	$47 \mu\text{F}$
V_{lk}	0.35 V	1.2 V
V_{thr}	0 V	0 V
V_{pw}	5 V	1.6 V
M_1, M_4, M_5, M_6, M_7	nmos	2SK675
M_2, M_5	pmos	2SJ529
$\overline{W_E}$	$146 \mu\text{A}$	1 mA
$\overline{W_I}$	$-177 \mu\text{A}$	-1.25 mA
f_E	7.5 Hz	8 Hz
f_I	4 Hz	4 Hz

まず、抑制性シナプス結合強度が同じ値をとるケースを想定する ($W_{I,k} = \overline{W_I}$)。図 4.6(A) は共通性入力が含まれている割合 $c = 0.77$ にしてラスタプロットをシミュレーションした結果である。抑制性入力の全体に対して共通な抑制性入力の割合が高いため、出力層の神経細胞が同期発火としているのがわかる。それに応じて、図 4.6(B) の CCG ヒストグラムのゼロの時間差に、はっきりとしたピークが見られる。

次に、同期発火を抑制するために、抑制性シナプス結合に不均一性を導入した。その抑制性シナプス結合強度 $\{W_{I,i,k}\}$ はスケールパラメータ $\sigma = 3.0$ に設定された式 (4.3) の対数正規分布に従って分布している。その神経細胞の発火活動を図 4.6(C) のラスタプロットで示している。一様な抑制性入力強度の条件で見られた同期活動 (図 4.6(A)) が、はっきりと崩れている。それに対応した CCG ヒストグラムもゼロの時間差に、ピークがないフラットな構造が示されている (図 4.6(D))。

より詳細に不均一な結合が同期の弱体化に効果的であることを調べるために、抑制性結合を同じ値に保ちながら対数正規分布のスケールパラメータ σ を変化させた (式 (4.3))。図 4.7(A) を見ると、スケールパラメータ σ の増加に伴い発火相関係数 ρ が単調に減少している。また、スケールパラメータ σ の増加によって、出力層の神経細胞に注入される入力の相関係数 r が減少している (図 4.7(B))。これらの結果より、式 (4.5) の理論と全く同じような線形性が得られ、発火相関係数 ρ とその入力電流同士の相関係数 r に比例関係がある。従って不均一な結合が入力相関を低くし、神経活動の同期性を弱める主要因として考えている。

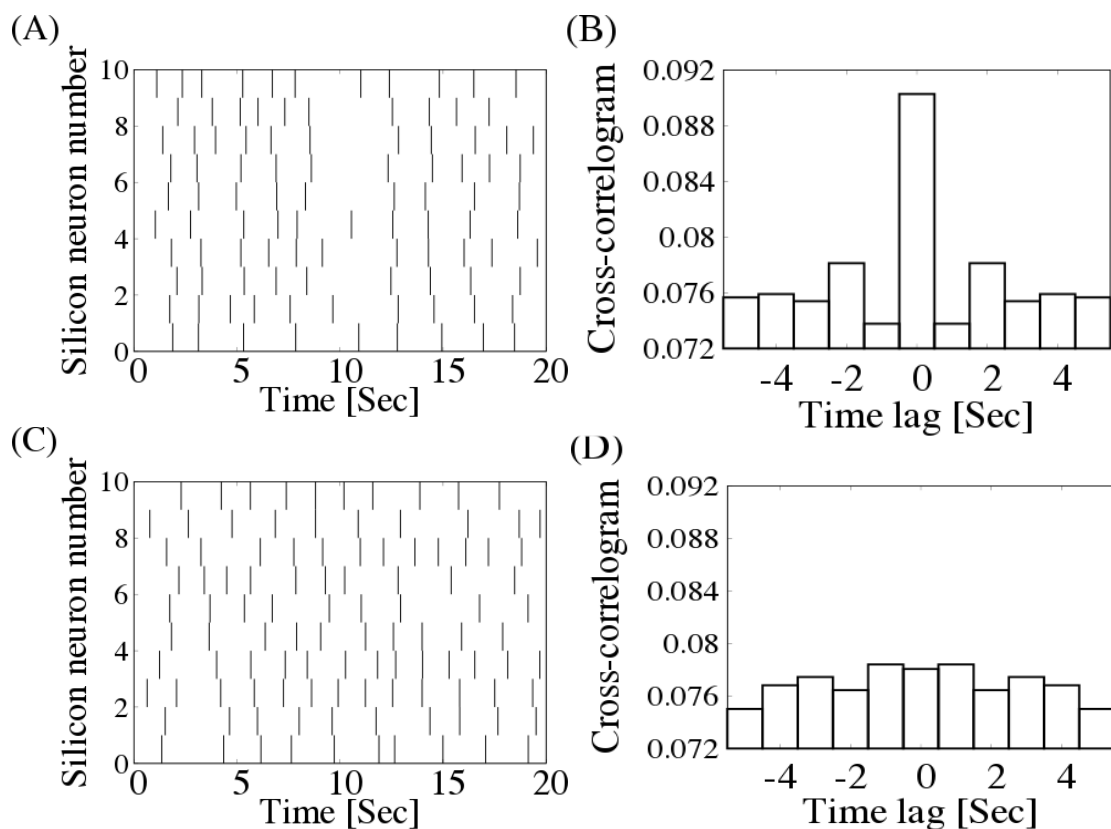


図 4.6: 電子ニューロンのシミュレーションで見られるラスタープロット及び相互相関関数 (CCG): (A,C)10 個の電子ニューロンの発火活動を表したラスタープロット (横軸:時間 [sec], 縦軸:神経細胞の番号)。(A) の場合では均一な抑制性シナプス結合 ($\sigma = 0$) に設定し、一方 (C) の場合では対数正規分布に分布する抑制性シナプス結合 ($\sigma = 3$) に設定した。(B,D)(A,C) に対応する CCG ヒストグラム。引用元については付録を参照

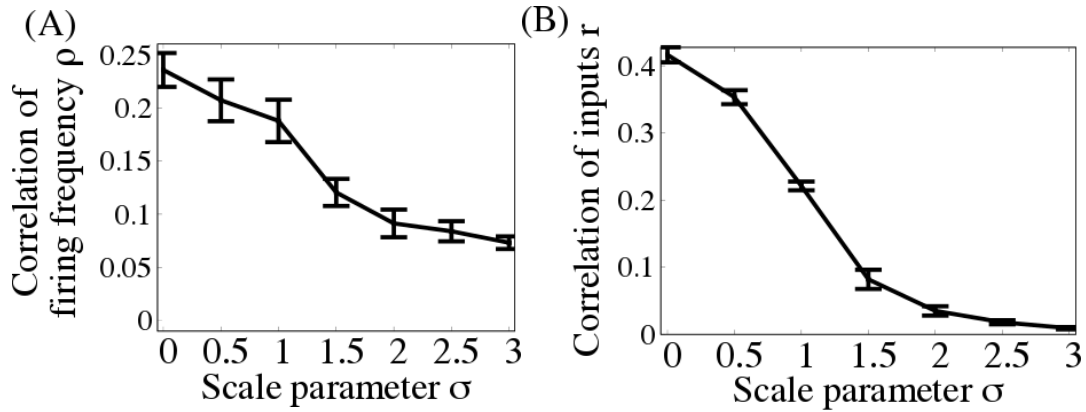


図 4.7: 電子ニューロンのシミュレーションにおける抑制性結合のスケールパラメータ σ の依存性: (A) 対数正規分布に分布する抑制性結合のスケールパラメータ σ における互いの電子ニューロンの発火相関係数 ρ の依存性。全体の発火頻度に対する共通な発火頻度の割合を $c = 0.77$ に設定した。電子ニューロンの活動は入力電流 I_{in} の異なる 3 つの条件で計測した。3 つの計測データを平均した値とをプロットし、さらにエラーバーをその標準偏差で表した。(B) スケールパラメータ σ における入力電流 I_{in} 同士の相関係数 r の依存性。引用元については付録を参照

4.4.2 電子ニューロンにおける不均一な入力による脱同期

LTspice の結果に基づいて、本実験回路では共通な抑制性入力によって同期発火を再現し、不均一な抑制性結合が同期現象の抑制に効果的であることを示す。そこで、電子ニューロンにおいて同期ダイナミクスを抑制するために、シミュレーションと同じ方策を適用する。実験条件は表 4.1 にまとめられ、そのパラメータの値はシミュレーションと少し異なる。

まず共通な抑制性入力同期現象を引き起こすことを確認する。図 4.8(A),(C) は共通性入力の頻度レベルが $c = 0$ 、 $c = 0.77$ の 2 種類の場合における電子ニューロンのラスタプロットを示している。神経細胞に強い共通入力を与えられた時に、同期発火が観測される ($c = 0.77$)。一方、入力に相関がない場合では非同期活動が観測された ($c = 0$)。それぞれに対応した CCG ヒストグラムを見ると、 $c = 0.77$ では中央にピークがある (図 4.8(D)) が、 $c = 0$ ではそれがなかった (図 4.8(B))。この結果から共通な抑制性入力が電子ニューロンの同期発火を引き起こしている要因と言える。

次に強い共通入力の条件下 ($c = 0.77$) で電子ニューロンの脱同期実験を行う。シミュレーションと同じ方策で抑制性シナプス結合に対数正規分布を導入した。不均一性のレベルを式 (4.5) のスケールパラメータ σ で制御した。スケールパラメータ $\sigma = 3.0$ にした電子ニューロンのラスタプロットを図 4.8(E) に示す。同期発火を引き起こすような結合と比較して (図 4.8(C))、神経活動が不均一性によって脱同期を引き起こした (図 4.8(E))。この脱同期された発火は図 4.8(F) での CCG の、フラットな分布からも確認できる。

不均一性のレベルに対する発火相関係数 ρ の実験を行うために、平均の抑制性シナプスの強度を一定にしながら、対数正規分布のスケールパラメータ σ を変化させた。図 4.9(A) を見ると、発火相関係数 ρ がスケールパラメータ σ の増加に伴い減少している。また神経細胞に注入される入力電流の相関係数 r が図 4.9(B) に示すように下がっている。スケールパラメータ σ の

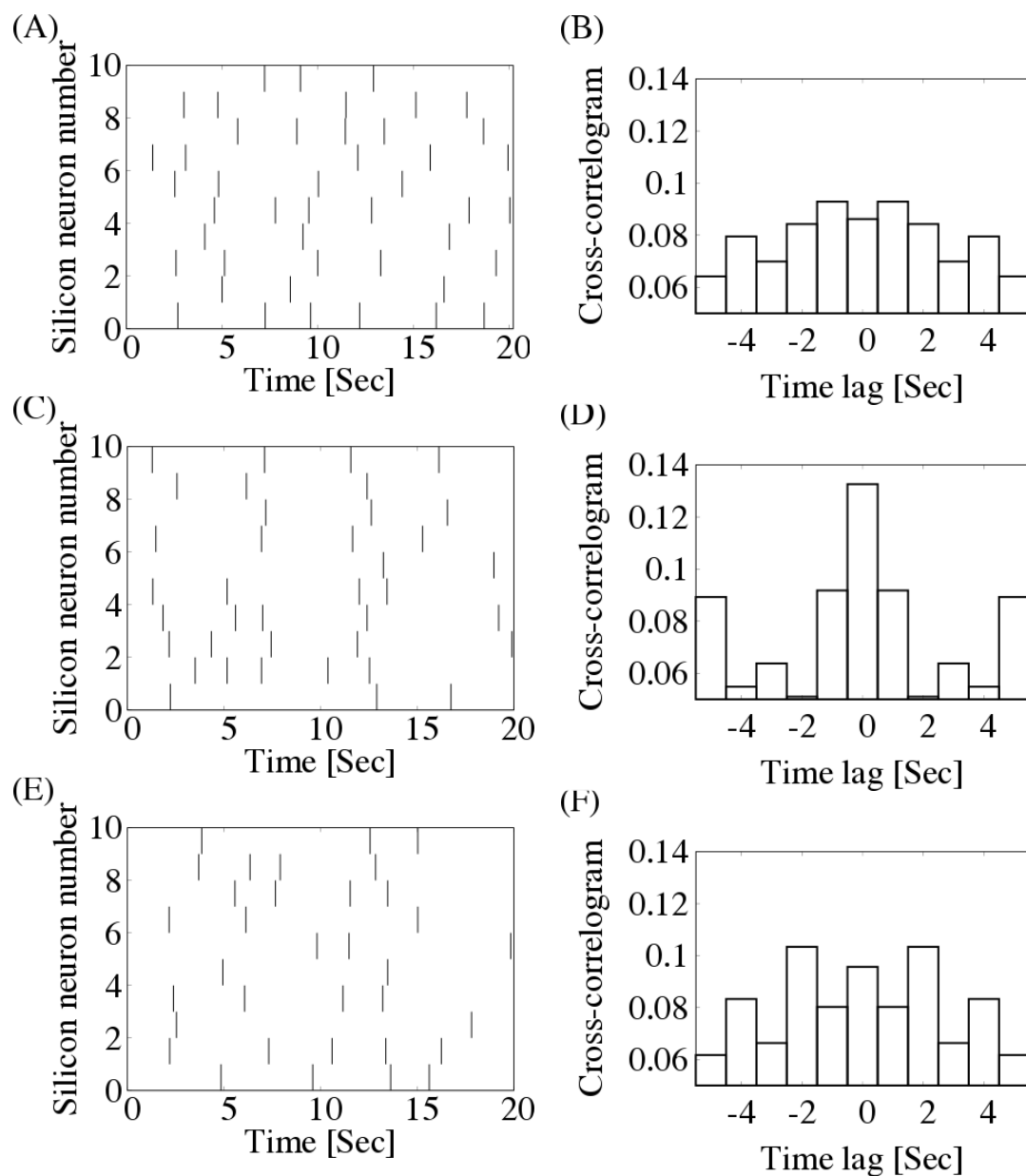


図 4.8: 電子ニューロンの回路実験で見られるラスタープロット及び相互相関関数 (CCG): (A,C,E) 電子ニューロンが生成するスパイクのラスタープロット。(A,C) の条件では、抑制性入力の大きさが全て同じである ($\sigma = 0$)。 (E) では対数正規分布に分布する抑制性入力強度に設定している ($\sigma = 3$)。 (A) では共通性ない入力を注入しているが ($c = 0$)、 (C,E) では強い相関がある入力を電子ニューロンに与えている ($c = 0.77$)。 (B,D,F) (A,C,E) に対応する CCG のヒストグラム。引用元については付録を参照

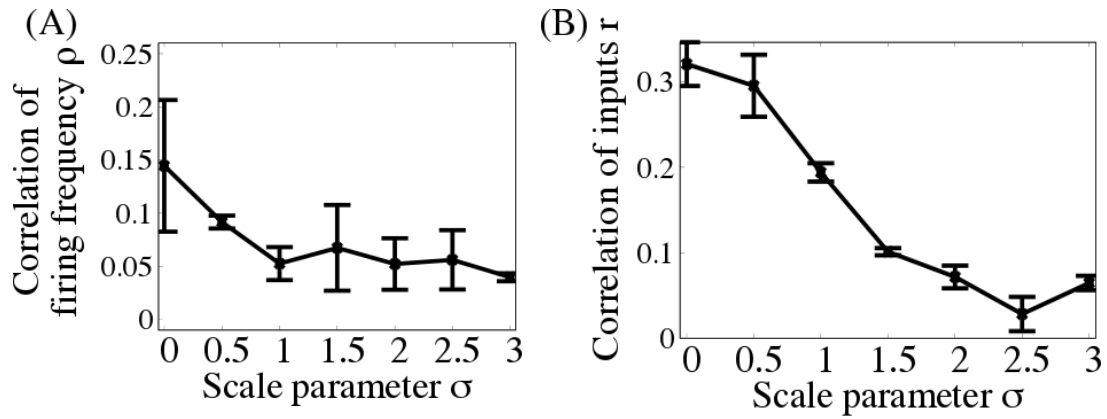


図 4.9: 電子ニューロンの回路実験における抑制性結合のスケールパラメータ σ の依存性: (A) 対数正規分布に分布する抑制性結合のスケールパラメータ σ における互いの電子ニューロンの発火相関係数 ρ の依存性。全体の発火頻度に対する共通な発火頻度の割合を $c = 0.77$ に設定した。電子ニューロンの活動は入力電流 I_{in} の異なる 3 つの条件で計測した。3 つの計測データを平均した値とをプロットし、さらにエラーバーをその標準偏差で表した。(B) スケールパラメータ σ における入力電流 I_{in} 同士の相関係数 r の依存性。引用元については付録を参照

増加に伴い入力電流同士の相関係数 r が減少していることから、入力電流同士の相関係数 r と発火相関係数 ρ が比例関係が得られる。その結果より、式 (4.1) の理論と全く同じような線形性が得られた。LTspice のシミュレーションの結果を議論したとき、不均一な結合が入力相関を低くし、その結果同期活動を弱める効果を得られた。実機回路でも神経細胞の同期が不均一な抑制性入力によって効果的に抑制することが証明された。

4.5 結言

本章は電子回路で不均一な抑制性結合による同期発火の抑制を検証するため、Axon-Hillock回路を実装した。階層型ネットワークを簡略化するために、電子回路に注入される入力電流を実機に搭載する前に、MATLABで仮想的に作成した。MATLABで作成された入力電流をファンクションジェネレータに読み込ませ、電子ニューロンに注入した。これは、多くのシナプス結合を伴う神経ネットワークのハードウェア実装を簡略化するためである。この回路で、抑制性結合が一様な強い結合に設定した場合では、共通な抑制性入力によって電子ニューロンの同期発火が観測された。そのあとに、抑制性結合に不均一性を導入することによってスパイク入力の共通性が弱まり、回路シミュレータのLTspiceと電子回路の両方で同期現象の抑制に成功した。

本研究で提案した脱同期の方法を、理論研究を基本にした入出力の関係を持つLIFモデル[47]と同等な閾値線形モデルに適用した。quadratic integrate-and-fireモデルやIzhikevichモデル[84]のようなLIFモデルによって特徴づけられる神経ダイナミクスに関する限りでは、本研究で提案した方法は有効であることを意味している。

神経情報処理の分野において、神経細胞群の非同期活動は同期活動と同様に利点がある。例えば、大脳皮質ネットワークに見られる自発発火活動において、神経細胞が非同期発火の状態であるため、情報容量は最大となる[73]。小脳にある下オリーブ核(inferior olive nucleus)における非同期発火が動作処理と信号処理の誤差信号を忠実に伝達するのに必要不可欠であると考えられている[74, 75]。一方、強い同期を持つ神経発火はてんかん発作や統合失調症のような異常な脳活動の症状のひとつとして知られている[62, 63, 64, 68, 69, 70]。神経活動の同期を抑える従来の研究に加えて、本章で提案したシステムは、(例えば、[79])、情報容量の拡張をし、同期を抑制する1つの方法として考えられる。

第5章 総括

大脳皮質に見られる自発発火活動は、外部入力がなくとも非同期な神経活動を維持する現象である。このメカニズムは十分には理解されていなかったが、興奮性神経細胞の結合に対数正規分布を導入した大脳皮質ネットワークモデルが、非同期活動を持続するには必要であった [26]。しかし、その数理モデルでは、生理的に実測された興奮性神経細胞同士の相互相関 [21] が考慮されていなかった。本研究では、寺前らによって提案された大脳皮質ネットワークの数理モデルを基に、神経細胞同士の相互相関を考慮したモデルで、持続的な非同期活動を実現することを目的とした。そして、自発発火活動のシミュレーションだけでなく、電子回路上で物理的に再現した。

第2章では、興奮性神経細胞同士の相互相関を考慮した数理モデルについて解析した。少数の強い結合と多数の弱い結合が共存するネットワーク、すなわち興奮性シナプス後電位 (EPSP) が対数正規分布の特性を持つネットワークでは、自発的な非同期活動が持続するが、興奮性結合間の正の相互相関を考慮すると、非同期活動が不安定になり、神経活動全体が異常同期を引き起こした。それに加えて、ネットワーク内の一部の神経細胞の発火率が上昇した。このように、生理条件で観測された興奮性結合間の相互相関に設定した数理モデルの結果は、大脳皮質に見られる自発発火活動の特徴と乖離していた。そこで、持続的な非同期活動を実現するために、まず同期発火のメカニズムを解析した。生理実験で観測される神経細胞の同期現象は、抑制性入力の高い相関によって引き起こされていることが報告されている [46, 47, 48, 49]。生理実験の結果と同様に、興奮性結合間のネットワークに対数正規分布の高い相互相関を導入した本研究の数理モデルでは、抑制性神経細胞の高いスパイク相関が異常同期の原因であることを明らかにした。

第3章では、興奮性神経細胞同士に高い相互相関を加えた数理モデルにおける同期現象の抑制とそのメカニズムを解析した。前章の結果から同期現象は強い共通な抑制性入力によって引き起こされるため、この共通入力を崩すような、抑制性結合の高い不均一性を新たに数理モデルに追加した。この不均一な抑制性結合は、興奮性神経細胞に相関を持つ強い抑制性入力を受けている時でさえ、その興奮性神経細胞の神経活動が異なる反応を導いた。大脳皮質ネットワークモデルや階層型神経ネットワークモデルにおいて、この不均一な抑制性結合が異常同期を弱め、大脳皮質で見られるような持続する非同期活動を再現し、この抑制性結合の不均一性 [38, 39, 40] を考慮する重要性を示した。

第4章では、大脳皮質ネットワークモデルに見られた同期現象を抑制するメカニズムを電子回路に実装した。第3章までは、数値シミュレーション上で議論してきたが、ハードウェアの実装により、物理現象として、同期現象の抑制を観測した。今回は複雑なネットワークではなく入出力層のみで構成された階層型ネットワークを採用した。さらに電子回路に実装する際に、入力層の神経細胞の結合を簡単にするため、興奮性スパイクと抑制性スパイクのみで構成された入力電流を設定した。まず、電子ニューロンに抑制性スパイクの同時入力を与えることによ

て、電子ニューロンの同期現象を再現した。その後、この同期現象の抑制を検証するために、抑制性入力を一様な入力強度から不均一な入力強度に設定する。これにより、それぞれの電子ニューロンの反応に異なる影響をもたらし、電子ニューロン間の非同期現象が観測された。抑制性入力の不均一性を制御するスケールパラメータの依存性を調べると、高い不均一性で入力電流の相関が減少し、出力層の神経細胞のスパイク相関も同様に減少した。したがって、電子ニューロンが同時入力を受けている時でさえ、抑制性入力の不均一性は入力相関を弱め、非同期現象を再現した。この結果は Rocha らの理論計算と一致することを示した [47]。

本研究が明らかにした、大脳皮質ネットワークモデルで見られる脱同期現象のメカニズムは、脳神経系の病気に見られるてんかんの抑制や脳の発達過程の理解に寄与することが考えられる。さらに、同期現象を抑制する方法は、情報量の拡張のような情報処理にも関連すると考えられる。この同期を抑制する手法とその原理は、異常状態を改善する研究や一様な抑制性結合が異常な脳活動を引き起こす研究に貢献するものと考えられる。

参考文献

- [1] B. S. Meldrum, “Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology,” *The Journal of nutrition*, vol. 130, no. 4, pp. 1007S–1015S, 2000.
- [2] I. K. Wood, “Neuroscience: Exploring the brain,” *Journal of Child and Family Studies*, vol. 5, no. 3, pp. 377–379, 1996.
- [3] J. C. Eccles, P. Fatt, and K. Koketsu, “Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons,” *The Journal of Physiology*, vol. 126, no. 3, p. 524, 1954.
- [4] P. Strata and R. Harvey, “Dale’s principle,” *Brain research bulletin*, vol. 50, no. 5, pp. 349–350, 1999.
- [5] I. Timofeev, F. Grenier, M. Bazhenov, T. Sejnowski, and M. Steriade, “Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs,” *Cerebral Cortex*, vol. 10, no. 12, pp. 1185–1199, 2000.
- [6] B.-Q. Mao, F. Hamzei-Sichani, D. Aronov, R. C. Froemke, and R. Yuste, “Dynamics of spontaneous activity in neocortical slices,” *Neuron*, vol. 32, no. 5, pp. 883–898, 2001.
- [7] Y. Shu, A. Hasenstaub, and D. A. McCormick, “Turning on and off recurrent balanced cortical activity,” *Nature*, vol. 423, no. 6937, pp. 288–293, 2003.
- [8] G. W. Gross, A. N. Williams, and J. H. Lucas, “Recording of spontaneous activity with photoetched microelectrode surfaces from mouse spinal neurons in culture,” *Journal of neuroscience methods*, vol. 5, no. 1, pp. 13–22, 1982.
- [9] D. Plenz and A. Aertsen, “Neural dynamics in cortex-striatum co-cultures—ii. spatiotemporal characteristics of neuronal activity,” *Neuroscience*, vol. 70, no. 4, pp. 893–924, 1996.
- [10] S. Marom and G. Shahaf, “Development, learning and memory in large random networks of cortical neurons: lessons beyond anatomy,” *Quarterly reviews of biophysics*, vol. 35, no. 01, pp. 63–87, 2002.
- [11] A. Arieli, A. Sterkin, A. Grinvald, and A. Aertsen, “Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses,” *Science*, vol. 273, no. 5283, pp. 1868–1871, 1996.

- [12] M. Tsodyks, T. Kenet, A. Grinvald, and A. Arieli, “Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture,” *Science*, vol. 286, no. 5446, pp. 1943–1946, 1999.
- [13] J. M. Fuster, “Memory in the cerebral cortex,” 1995.
- [14] X.-J. Wang, “Probabilistic decision making by slow reverberation in cortical circuits,” *Neuron*, vol. 36, no. 5, pp. 955–968, 2002.
- [15] A. Compte, “Computational and in vitro studies of persistent activity: edging towards cellular and synaptic mechanisms of working memory,” *Neuroscience*, vol. 139, no. 1, pp. 135–151, 2006.
- [16] T. Kenet, D. Bibitchkov, M. Tsodyks, A. Grinvald, and A. Arieli, “Spontaneously emerging cortical representations of visual attributes,” *Nature*, vol. 425, no. 6961, pp. 954–956, 2003.
- [17] A. Destexhe and D. Contreras, “Neuronal computations with stochastic network states,” *Science*, vol. 314, no. 5796, pp. 85–90, 2006.
- [18] A. Kumar, S. Rotter, and A. Aertsen, “Spiking activity propagation in neuronal networks: reconciling different perspectives on neural coding,” *Nature reviews neuroscience*, vol. 11, no. 9, pp. 615–627, 2010.
- [19] T. P. Vogels and L. F. Abbott, “Signal propagation and logic gating in networks of integrate-and-fire neurons,” *The Journal of neuroscience*, vol. 25, no. 46, pp. 10786–10795, 2005.
- [20] A. Kumar, S. Schrader, A. Aertsen, and S. Rotter, “The high-conductance state of cortical networks,” *Neural computation*, vol. 20, no. 1, pp. 1–43, 2008.
- [21] S. Song, P. J. Sjöström, M. Reigl, S. Nelson, and D. B. Chklovskii, “Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits,” *PLoS Biol*, vol. 3, no. 3, p. e68, 2005.
- [22] S. Lefort, C. Tómm, J.-C. F. Sarria, and C. C. Petersen, “The excitatory neuronal network of the c2 barrel column in mouse primary somatosensory cortex,” *Neuron*, vol. 61, no. 2, pp. 301–316, 2009.
- [23] M. Avermann, C. Tómm, C. Mateo, W. Gerstner, and C. C. Petersen, “Microcircuits of excitatory and inhibitory neurons in layer 2/3 of mouse barrel cortex,” *Journal of neurophysiology*, vol. 107, no. 11, pp. 3116–3134, 2012.
- [24] G. Buzsáki and K. Mizuseki, “The log-dynamic brain: how skewed distributions affect network operations,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 15, no. 4, pp. 264–278, 2014.

- [25] L. Cossell, M. F. Iacaruso, D. R. Muir, R. Houlton, E. N. Sader, H. Ko, S. B. Hofer, and T. D. Mrsic-Flogel, “Functional organization of excitatory synaptic strength in primary visual cortex,” *Nature*, vol. 518, no. 7539, pp. 399–403, 2015.
- [26] J.-n. Teramae, Y. Tsubo, and T. Fukai, “Optimal spike-based communication in excitable networks with strong-sparse and weak-dense links,” *Scientific reports*, vol. 2, 2012.
- [27] Y. Ikegaya, T. Sasaki, D. Ishikawa, N. Honma, K. Tao, N. Takahashi, G. Minamisawa, S. Ujita, and N. Matsuki, “Interpyramid spike transmission stabilizes the sparseness of recurrent network activity,” *Cerebral Cortex*, vol. 23, no. 2, pp. 293–304, 2013.
- [28] B. Kriener, H. Enger, T. Tetzlaff, H. E. Plesser, M.-O. Gewaltig, and G. T. Einevoll, “Dynamics of self-sustained asynchronous-irregular activity in random networks of spiking neurons with strong synapses,” *Frontiers in computational neuroscience*, vol. 8, 2014.
- [29] 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*, vol. 13, no. 1, pp. 334–350, 1993.
- [30] K. M. Stiefel, B. Englitz, and T. J. Sejnowski, “Origin of intrinsic irregular firing in cortical interneurons,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 19, pp. 7886–7891, 2013.
- [31] T. Hromádka, M. R. DeWeese, A. M. Zador, *et al.*, “Sparse representation of sounds in the unanesthetized auditory cortex,” *PLoS Biol*, vol. 6, no. 1, p. e16, 2008.
- [32] K. Mizuseki and G. Buzsáki, “Preconfigured, skewed distribution of firing rates in the hippocampus and entorhinal cortex,” *Cell reports*, vol. 4, no. 5, pp. 1010–1021, 2013.
- [33] C. J. Wilson and Y. Kawaguchi, “The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons,” *The Journal of neuroscience*, vol. 16, no. 7, pp. 2397–2410, 1996.
- [34] A. Destexhe, M. Rudolph, J.-M. Fellous, and T. J. Sejnowski, “Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo-like activity in neocortical neurons,” *Neuroscience*, vol. 107, no. 1, pp. 13–24, 2001.
- [35] M. Steriade, I. Timofeev, and F. Grenier, “Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons,” *Journal of neurophysiology*, vol. 85, no. 5, pp. 1969–1985, 2001.
- [36] A. Destexhe, M. Rudolph, and D. Paré, “The high-conductance state of neocortical neurons in vivo,” *Nature reviews neuroscience*, vol. 4, no. 9, pp. 739–751, 2003.
- [37] Y. Shu, A. Hasenstaub, M. Badoual, T. Bal, and D. A. McCormick, “Barrages of synaptic activity control the gain and sensitivity of cortical neurons,” *The Journal of neuroscience*, vol. 23, no. 32, pp. 10388–10401, 2003.

- [38] R. Miles and R. Wong, “Unitary inhibitory synaptic potentials in the guinea-pig hippocampus in vitro,” *The Journal of physiology*, vol. 356, no. 1, pp. 97–113, 1984.
- [39] C. Holmgren, T. Harkany, B. Svennenfors, and Y. Zilberter, “Pyramidal cell communication within local networks in layer 2/3 of rat neocortex,” *The Journal of physiology*, vol. 551, no. 1, pp. 139–153, 2003.
- [40] J. Chapeton, T. Fares, D. LaSota, and A. Stepanyants, “Efficient associative memory storage in cortical circuits of inhibitory and excitatory neurons,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 51, pp. E3614–E3622, 2012.
- [41] C. Koch and I. Segev, *Methods in neuronal modeling: from ions to networks*. MIT press, 1998.
- [42] E. M. Izhikevich, *Dynamical systems in neuroscience*. MIT press, 2007.
- [43] W. Gerstner and W. M. Kistler, *Spiking neuron models: Single neurons, populations, plasticity*. Cambridge university press, 2002.
- [44] A. Hasenstaub, Y. Shu, B. Haider, U. Kraushaar, A. Duque, and D. A. McCormick, “Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks,” *Neuron*, vol. 47, no. 3, pp. 423–435, 2005.
- [45] J.-n. Teramae and D. Tanaka, “Robustness of the noise-induced phase synchronization in a general class of limit cycle oscillators,” *Physical review letters*, vol. 93, no. 20, p. 204103, 2004.
- [46] Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski, “Reliability of spike timing in neocortical neurons,” *Science*, vol. 268, no. 5216, pp. 1503–1506, 1995.
- [47] J. De La Rocha, B. Doiron, E. Shea-Brown, K. Josić, and A. Reyes, “Correlation between neural spike trains increases with firing rate,” *Nature*, vol. 448, no. 7155, pp. 802–806, 2007.
- [48] R. F. Galán, N. Fourcaud-Trocmé, G. B. Ermentrout, and N. N. Urban, “Correlation-induced synchronization of oscillations in olfactory bulb neurons,” *The Journal of neuroscience*, vol. 26, no. 14, pp. 3646–3655, 2006.
- [49] B. Doiron, A. Litwin-Kumar, R. Rosenbaum, G. K. Ocker, and K. Josić, “The mechanics of state-dependent neural correlations,” *Nature neuroscience*, vol. 19, no. 3, pp. 383–393, 2016.
- [50] N. Brunel and V. Hakim, “Fast global oscillations in networks of integrate-and-fire neurons with low firing rates,” *Neural computation*, vol. 11, no. 7, pp. 1621–1671, 1999.
- [51] N. Brunel, “Dynamics of sparsely connected networks of excitatory and inhibitory spiking neurons,” *Journal of computational neuroscience*, vol. 8, no. 3, pp. 183–208, 2000.

- [52] A. Mazzoni, S. Panzeri, N. K. Logothetis, and N. Brunel, “Encoding of naturalistic stimuli by local field potential spectra in networks of excitatory and inhibitory neurons,” *PLoS Comput Biol*, vol. 4, no. 12, p. e1000239, 2008.
- [53] J. A. White, C. C. Chow, J. Rit, C. Soto-Treviño, and N. Kopell, “Synchronization and oscillatory dynamics in heterogeneous, mutually inhibited neurons,” *Journal of computational neuroscience*, vol. 5, no. 1, pp. 5–16, 1998.
- [54] D. Golomb and D. Hansel, “The number of synaptic inputs and the synchrony of large, sparse neuronal networks,” *Neural computation*, vol. 12, no. 5, pp. 1095–1139, 2000.
- [55] L. Neltner, D. Hansel, G. Mato, and C. Meunier, “Synchrony in heterogeneous networks of spiking neurons,” *Neural computation*, vol. 12, no. 7, pp. 1607–1641, 2000.
- [56] P. Golshani, J. T. Gonçalves, S. Khoshkhoo, R. Mostany, S. Smirnakis, and C. Portera-Cailliau, “Internally mediated developmental desynchronization of neocortical network activity,” *The Journal of neuroscience*, vol. 29, no. 35, pp. 10890–10899, 2009.
- [57] R. Corlew, M. M. Bosma, and W. J. Moody, “Spontaneous, synchronous electrical activity in neonatal mouse cortical neurones,” *The Journal of physiology*, vol. 560, no. 2, pp. 377–390, 2004.
- [58] R. C. Paolicelli, G. Bolasco, F. Pagani, L. Maggi, M. Scianni, P. Panzanelli, M. Giustetto, T. A. Ferreira, E. Guiducci, L. Dumas, *et al.*, “Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development,” *Science*, vol. 333, no. 6048, pp. 1456–1458, 2011.
- [59] Y. Ben-Ari, “Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, no. 9, pp. 728–739, 2002.
- [60] D. F. Owens and A. R. Kriegstein, “Is there more to gaba than synaptic inhibition?,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, no. 9, pp. 715–727, 2002.
- [61] K. Li and E. Xu, “The role and the mechanism of γ -aminobutyric acid during central nervous system development,” *Neuroscience bulletin*, vol. 24, no. 3, pp. 195–200, 2008.
- [62] R. Cossart, C. Dinocourt, J. C. Hirsch, A. Merchan-Perez, J. De Felipe, Y. Ben-Ari, M. Esclapez, and C. Bernard, “Dendritic but not somatic gabaergic inhibition is decreased in experimental epilepsy,” *Nature neuroscience*, vol. 4, no. 1, pp. 52–62, 2001.
- [63] F. Wendling, F. Bartolomei, J. Bellanger, and P. Chauvel, “Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired gabaergic dendritic inhibition,” *European Journal of Neuroscience*, vol. 15, no. 9, pp. 1499–1508, 2002.
- [64] D. A. McCormick and D. Contreras, “On the cellular and network bases of epileptic seizures,” *Annual Review of Physiology*, vol. 63, no. 1, pp. 815–846, 2001.

- [65] W. Singer, “Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning,” *Annual review of physiology*, vol. 55, no. 1, pp. 349–374, 1993.
- [66] P. Fries, “A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence,” *Trends in cognitive sciences*, vol. 9, no. 10, pp. 474–480, 2005.
- [67] A. Schnitzler and J. Gross, “Normal and pathological oscillatory communication in the brain,” *Nature reviews neuroscience*, vol. 6, no. 4, pp. 285–296, 2005.
- [68] R. D. Traub and R. Wong, “Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy,” *Science*, vol. 216, no. 4547, pp. 745–747, 1982.
- [69] F. Mormann, K. Lehnertz, P. David, and C. E. Elger, “Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the eeg of epilepsy patients,” *Physica D: Nonlinear Phenomena*, vol. 144, no. 3, pp. 358–369, 2000.
- [70] P. J. Uhlhaas and W. Singer, “Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia,” *Nature reviews neuroscience*, vol. 11, no. 2, pp. 100–113, 2010.
- [71] A. Longtin, “Stochastic resonance in neuron models,” *Journal of statistical physics*, vol. 70, no. 1-2, pp. 309–327, 1993.
- [72] J. E. Levin, J. P. Miller, *et al.*, “Broadband neural encoding in the cricket cercal sensory system enhanced by stochastic resonance,” *Nature*, vol. 380, no. 6570, pp. 165–168, 1996.
- [73] W. L. Shew, H. Yang, S. Yu, R. Roy, and D. Plenz, “Information capacity and transmission are maximized in balanced cortical networks with neuronal avalanches,” *The Journal of neuroscience*, vol. 31, no. 1, pp. 55–63, 2011.
- [74] N. Schweighofer, K. Doya, H. Fukai, J. V. Chiron, T. Furukawa, and M. Kawato, “Chaos may enhance information transmission in the inferior olive,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 13, pp. 4655–4660, 2004.
- [75] I. T. Tokuda, C. E. Han, K. Aihara, M. Kawato, and N. Schweighofer, “The role of chaotic resonance in cerebellar learning,” *Neural Networks*, vol. 23, no. 7, pp. 836–842, 2010.
- [76] R. E. Mirollo and S. H. Strogatz, “Synchronization of pulse-coupled biological oscillators,” *SIAM Journal on Applied Mathematics*, vol. 50, no. 6, pp. 1645–1662, 1990.
- [77] H. D. Abarbanel, R. Huerta, M. Rabinovich, N. Rulkov, P. Rowat, and A. Selverston, “Synchronized action of synaptically coupled chaotic model neurons,” *Neural Computation*, vol. 8, no. 8, pp. 1567–1602, 1996.
- [78] R. C. Elson, A. I. Selverston, R. Huerta, N. F. Rulkov, M. I. Rabinovich, and H. D. Abarbanel, “Synchronous behavior of two coupled biological neurons,” *Physical Review Letters*, vol. 81, no. 25, p. 5692, 1998.

- [79] M. G. Rosenblum and A. S. Pikovsky, “Controlling synchronization in an ensemble of globally coupled oscillators,” *Physical Review Letters*, vol. 92, no. 11, p. 114102, 2004.
- [80] D. S. Goldobin, J.-n. Teramae, H. Nakao, and G. B. Ermentrout, “Dynamics of limit-cycle oscillators subject to general noise,” *Physical review letters*, vol. 105, no. 15, p. 154101, 2010.
- [81] H. Kada, J.-n. Teramae, and I. T. Tokuda, “Effective suppression of pathological synchronization in cortical networks by highly heterogeneous distribution of inhibitory connections,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 10, p. 109, 2016.
- [82] C. Mead, *Analog VLSI and Neural Systems*. Addison-Wesley, 1989.
- [83] G. Indiveri, B. Linares-Barranco, T. J. Hamilton, A. Van Schaik, R. Etienne-Cummings, T. Delbruck, S.-C. Liu, P. Dudek, P. Häfliger, S. Renaud, *et al.*, “Neuromorphic silicon neuron circuits,” *Frontiers in neuroscience*, vol. 5, p. 73, 2011.
- [84] E. M. Izhikevich, “Which model to use for cortical spiking neurons?,” *IEEE transactions on neural networks*, vol. 15, no. 5, pp. 1063–1070, 2004.

謝辞

本論文は、立命館大学大学院 理工学研究科 機械システム専攻において、2012 年から現在に至るまでの 5 年間に行った研究成果をまとめたものである。

本研究の遂行及び本論文の作成にあたり、終始親切なご指導とご助言を賜った立命館大学 理工学部徳田 功教授に慎んで感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、ご指導を頂いた 大阪大学大学院 バイオ情報科学研究科 寺前 順之介准教授に厚く御礼を申し上げます。種々のご便宜並びに有益なご教示を頂きました立命館大学理工学部並びに立命館大学 情報理工学部の先生方に対し感謝の意を表します。

2016 年の 1 年間でありますが、本論文の有益なご助言やご意見を頂いた立命館大学 理工学部 石村 憲意助教に厚く御礼を申し上げます。本研究の開始以来、永きにわたりご協力並びにご討論して頂いた、Hoang Thien Huu 氏をはじめとする、リズム工学研究室の諸氏に感謝の意を表します。

最後に、研究活動を進めるにあたり、心身ともに助け、励まして頂いた家族に感謝いたします。

業績

1. 学術論文

1. Hisashi Kada, and Isao T. Tokuda, “Experimental Verification of Desynchronization of Neurons via Heterogeneous Inhibitory Connections,” *IEICE TRANSACTIONS on Electronics, Communications and Computer Sciences : A*, vol. E100-A, no. 2, pp.611-618, 2017.
2. Hisashi Kada, Kei Kondo, Shota Sumino, and Isao T. Tokuda, “Experimental Study on Synchronization of Sound-coupled Electronic Metronomes,” *Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE*, vol. 8, no. 1, pp. 15–24, 2017.
3. Hisashi Kada, Jun-nosuke Teramae and Isao T. Tokuda, “Effective Suppression of Pathological Synchronization in Cortical Networks by Highly Heterogeneous Distribution of Inhibitory Connections,” *Frontiers in Computational Neuroscience*, vol. 10, no. 109, pp. 1–12, 2016.
4. Hisashi Kada, Jun-nosuke Teramae and Isao T. Tokuda, “Synchronized firing induced by correlated bidirectional couplings in a neural network model for spontaneous activity,” *Journal of Signal Processing*, vol. 19, no. 4, pp. 107–110, 2015.
5. Hisashi Kada, Hiromasa Hojyo, and Isao T. Tokuda, “Synchronization of Coupled Stirling Engines,” *Nonlinear Theory and Its Applications*, vol. 5, no. 6, pp. 466–475, 2014.

2. 国際会議発表論文

1. ○ Hisashi Kada, and Isao T. Tokuda, “Desynchronization Induced by Highly Heterogeneous Strengths of Inhibitory Current on Electronic Neuron”, *Proceeding of the 2016 Internatinal Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications 2016*, Yugawara, Japan November 2016.
2. ○ Hisashi Kada, Jun-nosuke Teramae and Isao T. Tokuda, “Periodic Fluctuation Observed in an Ensemble Firing of Neurons in a Cortical Network Model of Correlated Bidirectional Connections,” *Proceeding of the 2015 Internatinal Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications 2015*, Hong Kong, Chania, December 2015.

3. ○ Hisashi Kada, Jun-nosuke Teramae and Isao T. Tokuda, “Stability of asynchronous firing induced by lognormally distributed inhibitory connections,” *Proceeding of the 2015 Internatinal Symposium on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing*, Kuala Lumpur, Malaysia, March 2015.
4. ○ Hisashi Kada, Hiromasa Hojyo, and Isao T. Tokuda, “Synchronized Motion of Coupled Stirling Engines”, *Proceeding of the 2013 Internatinal Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications*, Santa Fe, U.S.A., September 2013.

3. 国内会議発表論文

1. ○徳田 功, 嘉田 久嗣, 寺前 順之介, “Suppression of Pathological Synchronization in Cortical Networks,” 複雑コミュニケーションサイエンス研究会、CCS2016-2, 京都市、2016 年 11 月
2. ○嘉田 久嗣, 徳田 功, “抑制性神経活動の不均一性な入力をもたらす脱同期とその電子回路への実装”, システム制御情報学会研究会、351-4、京都市、2016 年 5 月
3. ○右松 希心, 嘉田 久嗣, 徳田 功 “周期外力による複数のスターリングエンジンの同期現象と出力増加”, 電気情報通信学会総合大会, 非線形問題 N-1-13, 福岡市, 2016 年 3 月
4. 隅野 翔太, 近藤 圭, ○嘉田 久嗣, 徳田 功, “電子メトロノームの同期現象とその特性”, 電気情報通信学会総合大会, 非線形問題 N-1-14, 福岡市, 2016 年 3 月
5. ○嘉田 久嗣, 寺前 順之介, 徳田 功, “抑制性結合の不均一性による脱同期と安定性”, 日本物理学会第 70 回年次大会, 講演概要集 70 巻 (21pBL-2), 東京, 2015 年 3 月
6. 庄野 亮佑, ○嘉田 久嗣, 徳田 功, “周期外力によるスターリングエンジンの集団同期”, 電気情報通信学会総合大会, 非線形問題 A-2-5, 草津市, 2015 年 3 月
7. ○嘉田 久嗣, 寺前 順之介, 徳田 功, “大脳皮質の自発発火モデルにおける抑制性神経回路の役割”, 複雑コミュニケーションサイエンス時限研究会、一般セッション 3-3、大阪市、2014 年 5 月
8. ○嘉田 久嗣, 寺前 順之介, 徳田 功, “大脳皮質の自発発火モデルにみられる同期現象の抑制性神経回路による制御”, 日本物理学会第 69 回年次大会, 講演概要集 69 巻 p.300 (27pAJ-2), 平塚市, 2014 年 3 月
9. ○嘉田 久嗣, 岩本 隆広, 寺前 順之介, 徳田 功, “大脳皮質の自発発火モデルにおける非同期状態から同期状態への遷移”, 日本物理学会第 68 回年次大会, 講演概要集 68 巻 p.403 (29aXR-12), 広島市, 2013 年 3 月
10. ○嘉田 久嗣, 岩本 隆広, 寺前 順之介, 徳田 功, “大脳皮質の自発発火モデルにおける非同期から同期の遷移過程に関する基礎研究”, 電子情報通信学会技術報告、NLP2012-88pp.1-6 福井市, 2012 年 12 月

11. ○嘉田 久嗣, 徳田 功, “結合したスターリングエンジンの同期による交流発電”, 電子情報通信学会技術報告 NLP2012-20 pp.101-106, 伊勢市, 2012 年 4 月

4. 受賞

1. Hisashi Kada, Jun-nosuke Teramae and Isao T. Tokuda, “Stability of asynchronous firing induced by lognormally distributed inhibitory connections,” *Proceeding of the 2015 Internatinal Symposium on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing*, Student Paper Award, Kuala Lumpur, Malaysia, March 2015.

付 録 A 引用図表

図 2.2(A)(B) : 業績 学術論文 [3] Fig.1

図 2.6 : 業績 学術論文 [3] Fig.1

図 2.7 : 業績 学術論文 [3] Fig.2

図 3.1 : 業績 学術論文 [3] Fig.3

図 3.2 : 業績 学術論文 [3] Fig.4

図 3.3 : 業績 学術論文 [3] Fig.5

図 3.4 : 業績 学術論文 [3] Fig.6

図 3.5 : 業績 学術論文 [3] Fig.6

図 3.6 : 業績 学術論文 [3] Fig.6

図 3.7 : 業績 学術論文 [3] Fig.7

図 4.1 : 業績 学術論文 [1] Fig.1

図 4.2(A) : 業績 学術論文 [1] Fig.2

図 4.2(B) : 業績 学術論文 [1] Fig.3

図 4.3 : 業績 学術論文 [1] Fig.4

図 4.4 : 業績 学術論文 [1] Fig.5

図 4.5 : 業績 学術論文 [1] Fig.6

図 4.6 : 業績 学術論文 [1] Fig.7

図 4.7 : 業績 学術論文 [1] Fig.8

図 4.8 : 業績 学術論文 [1] Fig.9

図 4.9 : 業績 学術論文 [1] Fig.10

表 4.1 : 業績 学術論文 [1] Table.1

Copyright©2017 IEICE Reprinted, with permission, from Hisashi Kada, and Isao T. Tokuda, “Experimental Verification of Desynchronization of Neurons via Heterogeneous Inhibitory Connections,” *IEICE TRANSACTIONS on Electronics, Communications and Computer Sciences* : A, vol. E100-A, no. 2, pp.611-618, 2017.