

スパイク間隔分布が示す巾則と 2 重ガンマ過程

Doubly Stochastic Gamma Process inferred from Power-Law Distributed Interspike Intervals

坪 泰宏 (PY)¹, 磯村 宜和¹, 深井 朋樹^{1,2}

Yasuhiro Tsubo(PY), Yoshikazu Isomura and Tomoki Fukai

¹ 理化学研究所脳科学総合研究センター (RIKEN Brain Science Institute)

² 東京大学新領域創成科学研究科 (Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo)
yasuhirotsubo@riken.jp

Abstract— Spike sequences recorded from cortical neurons in an awake animal are known to be highly irregular. Indeed, the *in vitro* experiment showed that inter-spike intervals (ISI) of cortical neurons responded to the stationary fluctuating inputs obeyed Gamma distributions. In our *in vivo* experiments, however, cortical neurons generated spike sequences from long-tailed ISI distributions instead of Gamma distributions. To explore how the difference occurs, we introduced doubly stochastic Gamma model. This model successfully described the difference between two observations and indicated that fluctuation of firing rate in *in vivo* cortical neurons obeyed Gamma processes.

Keywords— Inter-spike Interval, Gamma process

1 はじめに

動物が思考や運動などの活動を行っている間、大脳皮質で観測される神経細胞のスパイク時系列は不規則であることが知られている。この不規則なスパイク時系列は、いままでポアソン過程やガンマ過程といった確率過程で表現されてきた。実際、ラット大脳皮質スライスをを用いた *in vitro* 実験によると、神経細胞に対して、統計量が定常であるような時間変動電流を入力した場合には、出力されるスパイク時系列の時間間隔 (inter-spike interval; ISI) はガンマ分布に従う。さらにこのような知見に基づき、種々の統計量を用いて神経細胞の不規則なスパイク時系列の特徴づけや分類がなされてきた。とりわけ、ガンマ分布の形を決めるパラメータとしての意味をもつ局所変動統計量 κ や、この κ とほぼ 1 対 1 の関係にある統計量 LV などは、ISI 分布がガンマ分布に従うことにより、その意味付けがより明確なものになる [1]。

ところが、*in vivo* 実験ではこの ISI 分布の長時間部分がガンマ分布のような指数的に急速に減衰するものばかりではなく、巾的に減衰するものも報告されている [2]。そこでまず我々は、自発前肢運動課題中のラット運動野の神経細胞から数分から数十分にわたり傍細胞記録を行い、スパイク時系列を観測した [3]。その結果、記録した錐体細胞、介在細胞のうち半数以上の神経細胞において ISI 分布が長時間部分で巾的な減衰を示すことがわかった。

in vitro 実験では ISI 分布はガンマ分布に従い、*in vivo* 実験では巾分布に従うという結果を説明するために、我々は、2 重ガンマ過程というモデルを提案する。すなわち、(1) 神経細胞は「真の発火率」をパラメータとしてもつガンマ過程に従いスパイクを生成する、(2) 真の発火率は *in vitro* 実験では一定であり、*in vivo* 実験 (生体内) では別のガンマ分布に従う、という 2 つの仮定から自然に説明できることを示した。実際に、1000 ミリ秒 (1 秒) オーダーの時系列の性質が脳のリアルタイムな情報表現に直接的な影響を与えているかどうかは定かではないが、長時間の挙動まで観測することにより、神経細胞のスパイク生成機構や情報表現について示唆を与えることができるのは非常に興味深い。

in vitro 実験では ISI 分布はガンマ分布に従い、*in vivo* 実験では巾分布に従うという結果を説明するために、我々は、2 重ガンマ過程というモデルを提案する。すなわち、(1) 神経細胞は「真の発火率」をパラメータとしてもつガンマ過程に従いスパイクを生成する、(2) 真の発火率は *in vitro* 実験では一定であり、*in vivo* 実験 (生体内) では別のガンマ分布に従う、という 2 つの仮定から自然に説明できることを示した。実際に、1000 ミリ秒 (1 秒) オーダーの時系列の性質が脳のリアルタイムな情報表現に直接的な影響を与えているかどうかは定かではないが、長時間の挙動まで観測することにより、神経細胞のスパイク生成機構や情報表現について示唆を与えることができるのは非常に興味深い。

2 自発前肢運動課題実験:傍細胞記録と染色

オス Long-Evans ラットに対し、1 秒以上の静止後に前肢でレバーを引いた場合に報酬が得られるという自発前肢運動課題を行わせ、その課題遂行中の大脳皮質運動野の神経細胞からスパイク時系列を傍細胞記録法を用いて数分から数十分記録した [3]。解析には課題とは無関係に全スパイク数が 2000 発以上の時系列を用いた。記録後バイオサイチン、またはニューロピオチンを用いて記録細胞を DAB 染色し、その形態と細胞体が存在する層を確認した。さらに、その記録した細胞がパルバルブミンを有する介在細胞であるかどうかを調べるために免疫染色を行った。

3 結果

3.1 発火時間間隔分布

上記方法により 87 個の神経細胞から傍細胞記録を行った。このうち、スパイク数が 2000 発以上だった 66 個の神経細胞を解析対象とした。DAB 染色に成功したのは 33 個で、うち 22 個が錐体細胞、9 個がパルバルブミン陽性の介在細胞であった。それ以外の神経細胞は平均

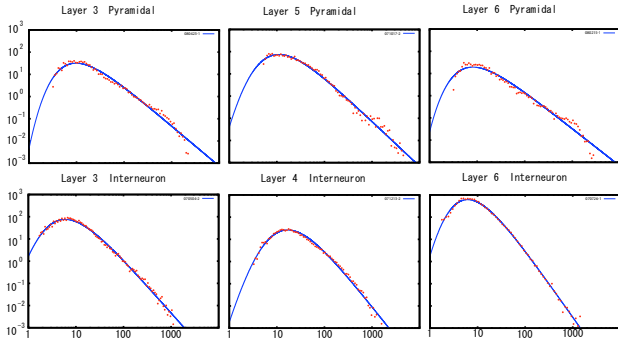


図 1: 各層の代表的な錐体細胞及び介在細胞のスパイク間隔 (ISI) 分布の両対数プロット．実点は実験で得られた ISI ヒストグラムを表す．長時間領域 ($T > 100\text{ms}$) においてガンマ分布のように急速に減衰せず、巾分布のように直線的になっていることがわかる．実線は 2 重ガンマ過程によるフィッティング．

発火率とスパイク波形の時間幅で分類し、典型的にスパイク幅が 0.2 ミリ秒以下のもの及び高発火率のものは介在細胞、それ以外は錐体細胞として分類した．このようにして分類されたものは染色されたものも含めると、錐体細胞 49 個、介在細胞 17 個であった．

図 1 は異なる層の錐体細胞及び介在細胞の ISI 分布ヒストグラムの両対数プロットである．図 1 が示すように、発火時間間隔分布ヒストグラムの長時間部分は巾的に減衰している．ここで例示していない細胞もあわせると、傾向として介在細胞の方が単峰的である細胞が多く、錐体細胞は多峰性であるものが多かった．

3.2 2 重ガンマ過程モデル

in vitro 実験では ISI 分布はガンマ分布に従い、*in vivo* 実験では ISI 分布は巾分布に従うという結果を説明するために 2 重ガンマ過程モデルを導入する．まず、真の発火率 ξ が与えられたときに ISI が ξ, κ をパラメータとしてもつガンマ過程

$$q(T; \xi, \kappa) = \frac{(\xi \kappa)^\kappa}{\Gamma(\kappa)} T^{\kappa-1} e^{-\xi \kappa T} \quad (1)$$

で生成されるとする．このとき、真の発火率が分布 $k(\xi)$ に従って変動すると仮定すると、観測される ISI 分布は

$$P(T; k, \kappa) = \int_0^\infty q(T; \xi, \kappa) k(\xi) d\xi. \quad (2)$$

で表される．

in vitro 実験では実験者が統計量が一定 (定常) になるように生成した電流を神経細胞に入力し、ISI 分布を記録する．このため、真の発火率 ξ は時間変動せずに一定であることが予想される．このとき、

$$P_{\text{vitro}}(T; \xi, \kappa) = \frac{(\xi \kappa)^\kappa}{\Gamma(\kappa)} T^{\kappa-1} e^{-\xi \kappa T} \quad (3)$$

となり、観測される ISI 分布はガンマ分布になる．一方、*in vivo* 実験では真の発火率はまわりの神経細胞からの入力により時々刻々変化している．この変化を規則的 (ガウス分布) 及び不規則的 (ポアソン過程、指数分布) な発火率変動を内包するガンマ分布

$$k(\xi; R, \alpha) = \frac{1}{\Gamma(\alpha) R^\alpha} \xi^{\alpha-1} e^{-\xi/R} \quad (4)$$

であると仮定する．このとき、

$$\begin{aligned} P_{\text{vivo}}(T; R, \alpha, \kappa) &= \int_0^\infty q(T; \xi, \kappa) k(\xi; R, \alpha) d\xi \\ &= \frac{(\kappa R)^\kappa}{B(\kappa, \alpha)} \frac{T^{\kappa-1}}{(\kappa R T + 1)^{\kappa+\alpha}} \quad (5) \end{aligned}$$

となり、観測される ISI 分布は右側が $\propto T^{-\alpha-1}$ 、左側が $\propto T^{\kappa-1}$ で記述される巾分布となる．但し $B(\kappa, \alpha)$ はベータ関数である．この 2 重ガンマ過程モデルは κ, α, R の 3 つのパラメータで記述される． κ は真の発火率にどの程度忠実にスパイク時系列を生成するか、 α は真の発火率がどのような形のガンマ分布に従うか、 R は真の発火率の平均を表す．

図 1 に 2 重ガンマ過程モデルによるフィッティングの結果を示す．図 1 で例示しているような単峰性の ISI 分布をもつ神経細胞に関しては 2 重ガンマ過程モデルはデータをよく説明する．特に介在細胞では非常によい一致がみられる．

4 結論

本研究では、*in vitro* 実験と *in vivo* 実験で異なる ISI 分布を統一的に説明する 2 重ガンマ過程モデルを提案した．このモデルを用いて、課題遂行中のラット運動野の神経細胞から記録された ISI 分布をフィッティングしたところ、単峰性の分布をもつ神経細胞、とくに介在細胞の発火時間分布がよく表現できることがわかった．この結果は時間変動する真の発火率の変動はガンマ分布に従っていることを示唆している．さらに多峰性のものについても記述できるような発火率の分布関数の拡張や、モデルパラメータを用いた細胞の特徴づけなどは今後の課題である．

参考文献

- [1] Miura, K., Tsubo, Y., Okada, M., Fukai, T. (2007) "Balanced excitatory and inhibitory inputs to cortical neurons decouple firing irregularity from rate modulations." *J. Neurosci.*, **27**, 13802-13812.
- [2] Gerstein, G.L. and Mandelbrot, B. (1964) "Random walk models for the spike activity of a single neuron." *Biophys. J.*, **4**, 41-68.
- [3] Isomura, Y., Fukai, T. unpublished observation.