

ニューロンの膜電位特性と synfire chain の安定性

加藤 英之

Center for Neuroscience, New York University

4 Washington place, New York, NY 10003

cateau@cns.nyu.edu

1. はじめに

synfire chain とは同期的(synchronous)な神経細胞の発火(fire)がある細胞集団から次の細胞集団へと次々と鎖(chain)のように受け継がれて伝わってゆく様子を表す Abeles による造語である[1]. サルの実験[2]によって, そのような情報コーディングが脳内で使われていることが示唆される一方で, 理論的研究, in vitro の研究によって, 細胞の集団発火は広い条件下で同期化する傾向を持つことが示されている. 従って, synfire chain は脳内の基本的コードの有力候補の一つと考えられ, その生成過程, 安定性, 相互作用等の研究は興味深い.

2. これまでの研究

synfire chain が脳で情報伝達に使われていることは, 以下の実験的, 理論的研究により支持されている.

* in vivo 実験からの証拠[2]:

タスク中のサル前頭前野からの多点記録のデータによると, 3 つの細胞 A,B,C から記録される発火の相対的な時間間隔は試行毎に 1ms 程度しかばらつかない. 従って, A,B,C の発火は因果的に関係していると考えられる.

一方, この相対時間間隔はどちらも, 100ms 以上であるので, 例えば A の発火から B の発火を導くまでに数十段のシナプス伝達を経ているはずである. ところで, そのシナプス伝達の第一段階を考えると, A の投射先の細胞は, A からの入力だけで発火できるわけではなく, A とほぼ同時に (高々膜時定数程度の時間的ばらつきで) 10—100 個の細胞が発火した必要がある. この過程を繰り返し, 10—100 個の細胞集団が発火が数十段のシナプス伝達を経た結果 B を含む細胞集団が発火したとすると, A と B の発火間隔のばらつきは, 各伝達段階での集団発火の時間的ばらつきより小さくはなり得ない. ところが, A と B の発火間隔のは 1ms 程度しかばらついていないのだから, 各伝達段階での集団発火はどれも極めて同期的 (ばらつき 1ms 程度) と考えざるを得ない.

* 理論的解析, in vitro 実験からの証拠[1][4][3][5][6]:

フィードフォワード性の高いネットワーク (フィードバック結合の寄与が小さい) では, 集団発火は高度に同期するか, 伝達を停止してしまうかどちらかであり, 多段階

の伝達は常に高度の同期を要することが様々な条件下で、数値シミュレーション、解析的研究、ラットの *in vitro* の系研究によって示されている。

synfire chain の誤解

synfire chain はフィードフォワード性の高い神経回路で生じると考えられているので、簡単のため、純粋なフィードフォワード形の神経回路が研究に使われる事が多い。このため、その回路と幾何学的に同じ神経細胞の整列が脳の解剖学的構造としてある、と仮定しているかのように誤解されがちである。しかし実際には、伝達を開始する細胞の集団、その投射先の細胞集団、さらにその投射先の細胞集団は脳内で広く散らばって存在していて一向に構わない。皮質の「層」のように近い場所にかたまっていると想定する必要は無い。脳の様々な場所で発火した神経細胞を結合を切らないように引き出して、発火の順番に従って並べ替えた結果がフィードフォワード性の高い回路であれば良い。このような誤解を避けるために、細胞のかたまりの各々をここでは「層」でなく、Abeles[1]に倣って「節」(**node**)と呼ぶことにする。

3. 最近の研究

フィードフォワード型のネットワーク構造において、ある条件下で集団発火の同期が強まる傾向を示す事実は **Abeles** 自身をはじめとするいくつかの研究で示されていた[1][4][3]。Diesmann et al. [5]が積分発火型ニューロンモデルを用いた数値シミュレーションで見つけた新しい視点は、集団発火が同期度を強めて安定に伝送してゆくか、同期度を失って伝送を停止してしまうかが、初めの節での集団発火の同期の度合いによって決まる、ということである。それ以前の理論研究は全て、同期が強まるパラメータ範囲でしか調べられていなかった。一方、同期が弱まり数段のシナプス伝達の後に伝送が停止するモードは、**synfire chain** の元々の動機からは離れるが、情報処理上重要な役割を果たし得ることが集団発火の相互作用の研究[6]により以下の様に明らかになった。同期が強まるモードは、信号をノイズに対して安定に、時間的に正確に伝送できる、という利点があるが、その裏返しとして、元々持っていた発火率というアナログの情報を極度の同期化によって失う、時間的に限局しすぎていて集団発火同士が十分な確率で相互作用（衝突）できない、という欠点を持つ[S03]。ところが、同期の弱まるモードの伝送では集団発火は時間的に十分な広がりを持って容易に相互作用でき、また、同期の弱まりゆく集団発火同士の相互作用により、同期の強まる集団発火を生成するという **AND** 演算が実現できるので情報処理の単位として有効である[6]。また、強く同期した集団発火同士であっても、相互作用は必ずしも困難と言えない。実際、同期発火自体の時間幅は **1ms** であっても、その同期発火が通過した節の細胞の大多数には、少なくとも膜電位 **10-20ms** の時間幅にわたる影響（発火の不活性状態）が残っている。従って、1つの強い同期発火に引き続く **10-20ms** に到着した別の強い同期発火は全てブロックされるという‘マスクング’にあたる情報処理が実現できる[6]。

ところで、数値シミュレーションによる研究[5]では、不応期、膜電位の分布状態、シナプスコンダクタンスの大きさ等がこの同期化、非同期化現象における役割は明確でなかったが、Fokker-Planck 方程式を応用する解析法によって[6]、これらのパラメーターの役割は明確になった。特に、膜電位の分布状態が集団発火の伝達形態に直接影響する、という指摘から、逆問題：集団発火の伝達形態から膜電位の分布状態を予測する、というアイデアが生まれ、線条体に応用された[8]。その結果、麻酔下の動物でしか存在の確認されていなかった線条体における up 状態と down 状態（膜電位高い状態と低い状態）の共存、が無麻酔化のサルにも存在することを支持する初めての証拠が得られた。

これまでの synfire chain の理論研究では、積分発火型モデルかそれをさらに単純化したモデルが用いられていたもので、様々なチャンネルコンダクタンスを持つ実際の脳内の細胞での集団発火の伝送がどのようになるかは、重要な問題であった。そこで Reyes[9]はラットの皮質のスライス標本の細胞を積分発火型モデル細胞の代わりに用いて、仮想的にフィードフォワードネットワークを構築し、集団発火の伝送を調べた。ノイズを含む入力に対する細胞の発火時刻の測定を異なるノイズに対して 200 回繰り返すことで、200 個の細胞からなる節からの発火の時刻の分布を測定したと考える。その出力から、引き続く節への入力を決め、再び細胞の発火時刻の測定を 200 回繰り返すことで第 2 節での発火の時間幅が決まる。この新しい手法により、本物の神経細胞からなるネットワークでも理論モデルと同様[10][11][12]、ステップ状に与えられた非同期入力が自発的に同期化してゆくことが確かめられた。しかもこの同期化は、興奮性、抑制性細胞の混在、異なる発火特性の細胞の混在、といった同期を損なうと思われる要素を導入しても保たれた。

in vitro の系で集団発火の伝達調べるこの手法は意義深いですが、この方法でフィードバック結合の影響や各種イオンチャンネルの個別の影響を詳しく調べるのは、原理的に可能としても、困難である。そこで、上述の Fokker-Planck 方程式に、詳しい細胞の特性やフィードバック結合を盛り込んだ解析が為され[13]、その結果、興奮性と抑制性のバランスしたフィードバック入力をわずかに加えると、集団発火の同期性が大きく高まることが示された。面白いことに、興奮性か抑制性のどちらか一方のみのフィードバックでは、同期性は十分高まらない。

ところで、synfire chain の伝達を保証するフィードフォワード性の高い回路は脳内にどうやって作られるのだろうか？このような回路は、多くの領野で見ついているタイミング依存可塑性（シナプス前細胞と後細胞のタイミングによって可塑性の極性と大きさが決まる）[14][15]によって作られるのではないかという自然な予測が、数値実験により確認された[8]。ノイズ入力を受ける全結合のネットワークはタイミング依存可塑性の結果、ある条

件下ではフィードフォワード性の高い回路を自己組織して、**synfire** 状の持続発火を保持し、別の条件下ではフィードフォワード性の比較的低い回路を自己組織して、非同期な発火を保持した。

4. おわりに

以上のように、フィードフォワード性が高いネットワークにおいて、**synfire chain** は偏在的に現れることを見てきたが、逆にリカレント性の高いネットワークでは非同期発火状態が偏在的に現れる事を示唆する多くの研究がある[17][18][19]。従って、神経集団の同期的活動と非同期的活動が役割分担の様式の理解が脳の情報処理原理の解明に重要と考えられる。

5. 参考文献

- [1] Abeles M (1991) *Corticonics: neural circuits of the cerebral cortex*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [2] Abeles M, Bergman H, Margalit E, Vaadia E (1993) Spatiotemporal firing patterns in the frontal cortex of behaving monkeys. *J. Neurophysiol.* 70:1629-1639.
- [3] Marsalek P, Koch C & Mauselli J (1997) On the relationship between synaptic input and spike output jitter in individual neurons. *Proceedings of National Academy of Science USA*, 94, 735-740.
- [4] Hermann M, Hertz JA & Prugel-Bennet, A (1995) Analysis of synfire chains, *Network: computation in Neural Systems* 6, 403-414.
- [5] Diesmann M, Gewaltig MO, Aertsen A (1999) Stable propagation of synchronous spiking in cortical neural networks *Nature*, 402, 529-33.
- [6] Câteau H & Fukai T (2001) Fokker-Planck approach to the pulse packet propagation in synfire chain, *Neural Networks*, 14:675-685.
- [7] Sakai Y (2002) Spike independency in feed-forward networks, *BioSystems* 67:221-227. (補足) synfire chain が発火率の情報を失うという点に関して、それを支持する論文[12]と支持しない論文[9]が後に出版されている。
- [8] Kitano K, Cateau H, Kaneda K, Nambu A, Takada M & Fukai T (2002) Two-State Membrane Potential Transitions of Striatal Spiny Neurons as Evidenced by Numerical Simulations and Electrophysiological Recordings in Awake Monkeys, *J.Neurosci.* (2002) 22:RC230.
- [9] Reyes AD (2003) Related Articles, Synchrony-dependent propagation of firing rate in iteratively constructed networks in vitro. *Nature Neuroscience* 6:593-9.
- [10] van Rossum MC, Turrigiano GG, & Nelson SB (2002) Fast propagation of firing rates through layered networks of neurons, *Journal of Neuroscience* 22:1956-1966
- [11] Masuda N & Aihara K (2002) Bridging rate coding and temporal spike coding by effect of

noise., Phys Rev Lett 88:248101.

[12] Litvak V, Sompolinsky H, Segev I & Abeles M (2003) On the transmission of rate code in long feedforward networks with excitatory-inhibitory balance. J Neurosci 23:3006-15

[13] Cateau H & Reyes AD, in preparation

[14] Abbott LF & Nelson SB (2000). Synaptic plasticity: taming the beast. Nature Neuroscience, 3, 1178-1183.

[15] Câteau H & Fukai T (2003) A stochastic method to predict the consequence of arbitrary forms of spike-timing-dependent plasticity, Neural Computation, 15:597-620.

[16] Kitano K, Câteau H & Fukai T (2002) Self-Organization of Memory Activity through Spike-Timing-Dependent Plasticity, Neuro Report 13:795-798.

[17] van Vreeswijk C & Sompolinsky H (1998) Chaotic balanced state in a model of cortical circuits., Neural Computation 10:1321-71

[18] Brunel N (2000) Dynamics of Sparsely Connected Networks of Excitatory and Inhibitory Spiking Neurons, J. Comp. Neurosci. 8,:183-208

[19] Mehring C, Hehl U, Kubo M, Diesmann M & Aertsen A (2003) Activity dynamics and propagation of synchronous spiking in locally connected random networks., Biol Cybern. 88:395-408.