

研究報告書

「情報理論と情報縮約による適応的デコーディング」

研究期間：平成20年10月～平成24年3月

研究者：高橋 宏知

1, 研究のねらい

脳活動から情報を効率的に読み出すためには、神経活動の空間的な分布、神経信号の時間的な特徴、周波数スペクトルや位相、複数の細胞や領域間の活動の相関関係など、計測データから適当な特徴量を抽出することが鍵となる。本研究では、

- ・ 脳内の情報は、様々な特徴量として時空間的に複雑に分散していること
- ・ 脳の情報表現が、学習や経験、または状況に応じて変化すること

を考慮して、脳情報の効率的な解読を目指した。具体的には、ラットの聴皮質で多点同時計測した発火電位と局所電場電位 (Local field potential; LFP) を解析対象とし、情報理論や機械学習を駆使して、

- ・ 音の情報が、どのような神経活動パターンとして表現されているか
- ・ 音の情報表現が、学習や経験に応じて、どのように変化するか

を定量的に解析し、

- ① 聴皮質の神経活動パターンによる音の情報表現を明らかにする
- ② 神経活動パターンから学習・経験内容を解読する

ことを目的とした。

2, 研究成果

2. 1 聴皮質の情報表現

2. 1. 1 相互情報量による神経活動の多様性の定量評価

聴皮質の神経細胞は、特定の周波数情報に選択的に反応する。これらの周波数を最適周波数と呼ぶ。この最適周波数を計測点ごとに調べると、聴皮質内の周波数マップが得られる。

聴皮質の周波数マップは、受容野から最適周波数だけが抽出されている。しかし、実際には、最適周波数が等しくとも、受容野の特徴は互いに全く異なる。そこで、著者らは、そのような受容野の多様性を相互情報量で定量化した。

その結果、最適周波数が等しい部位でも、周波数の相互情報量は大きくばらついていることがわかった。これは、同一コラム内にも、音の周波数の情報表現において、神経細胞に豊かな多様性があることを示唆している。さらに、この相互情報量のばらつきは、低周波数領域よりも高周波数領域で大きくなっている。

このような多様性の空間分布は、聴皮質の情報処理は、神経細胞の多様性を利用していることを示唆している。豊かな多様性を示す部位では、様々な細胞が集まることで、個々の個性を活かしながら、また、互いの欠点を補い合いながら、効率的な情報処理を実現できる。実際に周波数の相互情報量のばらつきが大きかった超音波領域は、ラットのコミュニケーションに利用されており、重要な聴覚情報を含んでいる。

2. 1. 2 多様性を生かした音の情報表現

聴皮質は、多様な神経細胞をどのように情報表現に生かしているかを解明するために、デコーディングと次元縮約を利用した解析に基づいて、様々な神経活動が、それぞれ、どのように音の周波数の情報表現に貢献しているかを考察した。ラット聴皮質で多点同時計測した時空間的神経活動パターンから、デコーディングの識別精度を失わないように、入力に用いる神経活動パターンを逐次的に次元縮約し、周波数識別に寄与するパターンを同定した。解析対象とした神経信号は、麻酔下のラットの聴皮質に24本のタングステン微小電極を刺入し、それらから同時計測したマルチユニット活動とし、デコーディングの対象は、刺激音の周波数とした。個々の時空間窓がどのように周波数の識別に貢献しているかは、識別器の重みで定量化した。

その結果、低発火頻度の時空間窓は、近接する周波数間の局所的な分類に主に関わり、また、高発火頻度の時空間窓は、特定の周波数帯の大域的な分類に重要な役割を担っていることが示唆された。このように、集団的な情報表現では、個々のニューロンの個性が、異なる情報の分類に利用できる。

2. 1. 3 学習による機能マップの可塑性

音の報酬オペラント条件付けにより、学習の進捗に応じて、聴皮質の周波数マップがどのように変化するかを調べた。

条件付けでは、分別刺激の 20 kHz の純音を提示しているときに、壁面の穴に鼻を入れるポーキング行動を示せば、報酬としてスクロース錠剤を一粒与えることで、ラットに音と報酬の関係を学習させた。その結果、訓練日数4日目頃までの学習序盤には、ポーキングの正答率(分別刺激提示中のポーキング頻度)も偽陽性率(分別刺激を提示していないときのポーキング頻度)も増加する。その後、学習中盤では、正答率は増加し続けるが、偽陽性が減少し始めることで、次第に学習が成立していく。

生理実験では、未学習群、訓練日数4日の学習途上群、20日以上学習成立群のラットの聴皮質を解析対象とし、周波数マップを各個体で調べた。その結果、未学習群よりも、純音に反応する面積が広がる傾向が認められた。この面積の拡大は、主に、低い周波数の領域、すなわち、聴皮質の外縁で認められた。逆に、学習成立群では、未学習群よりも、純音に反応する面積が縮んだ。この面積の縮小は、分別刺激の 20 kHz に隣接する周波数コラムと、低周波数帯域のコラムに認められた。

2. 1. 4 機能マップの可塑性に依存した多様性の変化

学習による周波数マップの変化が、神経応答の多様性にどのような影響を及ぼしたかを調べるために、周波数コラムごとに、この多様性と聴皮質に占める面積との関係を調べた。その結果、未学習群、学習途上群、学習成立群を問わず、すべての条件群に共通して、正の相関関係が認められた。これは、周波数コラムの面積は、そのコラム内の神経応答の多様性を反映していることを裏付けている。さらに、未学習群に対して、学習途上群または学習成立群を比較することで、学習による聴皮質の占有面積の変化と相互情報量の四分位偏差の変化を周波数コラムごとに調べた。その結果、両者にも有意な正の相関関係が認められた。すなわち、ある周波数コラムの面積が条件付けにより増減することは、そのコラム内の神経応答特性の多様性が増減していることに対応している。

このように、聴皮質の情報表現では、**周波数マップとその可塑性は、個々の神経細胞の多様性と密接に関係している**。学習や環境に応じて、周波数マップは、情報処理の機能単位として、必要に応じた神経細胞の多様性を獲得している。その結果として、周波数マップは変化する。このようなマップの性質は、聴皮質に限らず、感覚・運動野で一般的に注目されているスパースな情報表現の基盤であると考えられる。

2. 1. 5 神経活動の非同期化による多様性の創出

聴皮質の機能マップの全体的な変化に伴い、神経細胞群の集団的同期活動が、どのように変化するかを調べた。具体的には、各計測部位において、個々の神経細胞の同期を First spike と LFP の位相同期に基づいて推定した。

First spike と高周波数帯域 ($\beta \cdot \gamma$ 帯域) の LFP の同期は、学習途上期に増加し、その後、学習成立期に学習前のレベルまで減少した。したがって、神経細胞の集団活動は、学習途上期には同期しており、学習成立時には非同期化する。

神経活動の多様性が、情報表現に重要な役割を担っているとすれば、神経活動パターンの多様性を獲得するためには、二つの戦略が考えられる。第一には、これまで**情報処理に参加していなかった細胞を参加させる**戦略であり、第二には、個々の細胞が表現する**情報の重複(冗長性)を排除**する戦略である。上記の実験データから、前者の戦略は学習途上期に用いられ、後者の戦略は学習成立期に用いられていることが示唆される。学習途上期の情報表現は、おそらく、脱抑制により多くの細胞を情報表現に参加させることで、容易に神経活動パターンの多様性を獲得するが、そのような情報表現は、冗長性を残し、非効率である。一方、学習成立期には、冗長性が排除され、少数の神経細胞が高效率に情報を表現できるようになっている。

このように、聴皮質では、機能マップの変化に加えて、神経細胞群の同期の変化が、情報表現のための多様性を創出している。

2. 2 学習内容・経験内容の解読

2. 2. 1 音の顕著度と情動価の神経表現

学習・経験に応じて、豊かな可塑性を示す聴皮質の神経活動には、**音の価値**のような主観的な情報が含まれているはずである。そこで、各種条件付けしたラットの聴皮質の誘発電位から、音の情動的な価値のデコーディングを試みた。

ラットを未学習群、暴露群、報酬条件付け群、恐怖条件付け群の4グループに分けた。暴露群には、16 kHz の純音に受動的に暴露させた。報酬条件付け群と恐怖条件付け群には、16 kHz の純音の提示と同時に、それぞれ、スクロース錠と下肢への電気ショックを与えた。これらのラットに対して、オッド・ボール音系列を提示し、脳表から誘発電位とミスマッチネガティビティ(MMN)を計測した。

未学習群では、低音から高音への変化や不協和音から協和音への変化は、それらの逆の変化よりも、大きな MMN を発生させた。一方、暴露群では、暴露した 16 kHz の音に対して、このような MMN の非対称性は消失した。自然界の音の発生頻度は、高音は低音よりも少なく、また、協和音は不協和音よりも少ないこと、また、発生頻度が増加した音に対して MMN が小さくなったことから、MMN は珍しい音に大きな反応を示すことが示唆される。逆に、報酬・恐怖条件付け群では、16 kHz の音の発生頻度が高くなったにもかかわらず、MMN は大きくなった。ただし、報酬

条件付け群と恐怖条件付け群では、MMN の反応に差異は認められなかった。したがって、MMN は、珍しい音に加えて、重要な音に対して大きな反応を示すが、報酬と恐怖のような音の価値には依存しない。

次に、繰り返し提示した音に対する誘発電位を調べたところ、条件刺激の 16 kHz の純音に対して、その潜時のばらつきは、報酬学習群で恐怖学習群よりも有意に大きかった。また、報酬学習群では、16 kHz の純音を提示しているときに、紡錘波の持続時間が長かった。この結果は、報酬と連合した音を提示すると、視床・皮質間の結合が亢進すること、さらに、それが誘発電位の試行間のばらつきの原因となっていることを示唆する。

これらの結果から、音提示後、150 ms 程度と比較的短い潜時で発生する MMN は、音の顕在性(acoustic saliency)を反映していると考えられる。なお、音の顕在性は、音の珍しさと情動的な顕在性(emotional saliency)に依存する。一方、音の情動価(emotional valence)は、MMN よりも長い時間スケールで、一過的な反応ではなく、定常的な反応に反映されている。そのような反応の例として、視床・皮質間の結合に関わる紡錘波や誘発電位のゆらぎが挙げられる。

2. 2. 2 知覚情報の神経基盤

主観的な知覚を説明できるような神経活動パターンをラットの聴皮質で考察するために、音脈分凝の心理物理現象に注目した。周波数の異なる A 音・B 音で構成される交替音系列(ABA-ABA-…)は、A・B 音間の周波数差(ΔF)や、隣り合う音同士の時間間隔(ITI)により、心理物理的に異なる音脈を誘導する。一般的に、 ΔF が大きく ITI が短いほど、音系列は A-A-A-と B---B---とに分かれた音脈として知覚されるが、 ΔF が小さいほど、ABA-ABA-と1つの音脈として知覚される。これまで、ABA-音系列を用いた系列的音脈分凝の神経基盤として、周波数局在反応の空間的解離、前方抑圧、馴化などが指摘されてきた。しかし、これらの現象では、 ΔF も ITI も大きいときに分凝されるはずであり、 ΔF が大きく ITI が短いときに分凝される実際の知覚を説明できない。

麻酔下のラットにおいて、聴皮質全体を含む 4 mm x 4 mm の計測領域の皮質 4 層に 100 点の微小電極アレイを刺入し、神経活動を多点同時計測した。様々な ΔF と ITI からなる ABA-音系列を刺激音として、B 音直後の A 音による神経活動パターンに注目した。この活動パターンが、A-A-音系列に類似しているか、AAA-音系列に類似しているかを定量化した。その結果、音脈分凝の心理物理曲線は、LFP の空間的な振幅パターンでは説明できないが、 β 、 γ 帯域と早い振動成分であれば、空間的な位相同期パターンだと説明できることがわかった。さらに、その位相同期パターンにおいて、機能ネットワークを可視化し、その構造を調べたところ、特定の神経集団の同期の持続が重要であることが示唆された。なお、マルチユニットの相互相関係数やマルチユニットと LFP の位相同期も同様に調べたが、これらの特徴量では、音脈分凝時の心理物理曲線は説明できなかった。したがって、LFP のように、神経集団の早い同期が知覚に大きな影響を及ぼしている可能性が高い。

3. 今後の展開

1959 年に Hubel と Wiesel が、金属微小電極の細胞外計測により、数個の神経細胞の活動を同時に計測して以来、同時計測できる細胞数は、7 年ごとに倍増しており、最近では数 100 個に至っている。この神経科学におけるムーアの法則に従うと、2025 年頃には 1000 個以上の神経細胞

胞から同時計測できるようになる。

BMI の初期の研究では、各細胞の情報表現の冗長性が、神経活動パターンを解読できた成功要因だと考えられた。すなわち、各細胞の情報表現が冗長だからこそ、100 個程度の電極で、ほとんどすべての情報を解読できたと考えられた。このように考えてしまうと、1000 個の細胞から同時計測できたとしても、得られる情報量は増えないため、多点同時計測の恩恵は少ない。

一方で、最近の研究では、我々の実験結果も含め、**神経細胞の多様性**が注目されている。すなわち、個々の細胞が、感覚野の同一コラム内で隣接していても、各々の情報表現は全く異なる。したがって、原理的には、多くの細胞から同時計測すればするほど、多くの情報を得られるはずであり、今後、多点同時計測は、ますます重要になるはずである。

しかし、現在の多点同時計測データの解析方法は、神経細胞の多様性を前提としていない。たとえば、神経活動の多点同時性を生かす解析として、任意の細胞ペア間の活動電位の相互相関係数が古くから用いられる。神経細胞が多様性に富み、各細胞が非常に選択的な反応を示すことを認めてしまうと、無数の中から任意に選ばれた二つの細胞ペア間の相互相関係数の解釈は非常に難しくなる。最近では、計測された全細胞を対象にして、パターン認識や機械学習により、重要な情報を含む時空間的な活動パターンを同定する手法も試みられているが、依然として、決定的な方法ではない。

本研究では、機能マップ上での神経反応の多様性を定量化した。我々の実験・解析結果から、機能マップは、神経反応の多様性を効率的に生み出す構造であると考えられる。すなわち、同一コラム内の各細胞は、共通したシナプス入力を受けた後、隣接する細胞と非同期化することで、細胞間の情報表現の冗長性を排除し、集団として発火パターンに多様性を生み出している。また、学習とは、**細胞間の冗長性**を排除し、効率的な情報表現を獲得することであると考えられることもできる。本研究では、このような理解は、領野レベルのグローバルな神経情報である機能マップ、コラムレベルの中間的なスケールの神経情報である LFP、局所的な神経情報である発火の関連性を考察することで得られた。今後の研究において、このように、マルチスケールに神経活動を関連付け、解釈することは、非常に重要な視点になると考える。

神経活動パターンのマルチスケールな解釈により、BMI の適用範囲も広がる。たとえば、学習や経験は、機能マップの可塑性から推定できるが、機能マップを調べるためには、多数の電極を刺入しなければならない。一方、上記のように、LFP と発火の同期の意義を考えれば、局所的な神経反応からグローバルな機能マップを推定することもできる。

逆に、神経活動のデコーディングでは、神経反応の多様性に影響されにくい特徴量を選ぶことも一つの解決策になり得る。例えば、音脈分凝の心理物理現象の神経基盤を探索した実験では、LFP の位相同期パターンが発火パターンよりも、知覚に近い特性を示したことは興味深い。視覚であれ、聴覚であれ、主観的に知覚されるオブジェクトは、**協調的に活動する細胞集団**により形成されると考えれば、LFP は、そのような細胞集団の形成を直接反映している可能性はある。また、LFP は、周辺の細胞の集団的な総意を表しており、各細胞の情報表現の多様性に影響を受けにくい。細胞が非同期状態になると、LFP の空間的な拡がり数は数 100 μm 程度であると考えれば、現状の多点同時計測技術では、LFP は発火パターンよりも頑健な情報源になり得る。頑健な LFP を基礎にして、発火パターンの多様性を考察することが、主観的な知覚のような複雑な現象のデコーディングや神経基盤の解明には、今後、重要になると考える。

神経反応の多様性と同様に、本研究は、可塑性も非常に複雑であることを示した。従来の研

究では、重要な音の情報は機能マップ上で強調される、すなわち、重要な音情報を表現する面積が増えるという報告が多かった。しかし、実際には、そのような局所的な面積の増加だけでなく、機能マップ全体がグローバルに拡大したり、縮小したりすることもわかった。したがって、学習により、どのような可塑性が機能マップ上に現れるかを予測することは一般的に難しい。

その一方で、学習に応じて、神経活動の様々な特徴量も変化することもわかった。たとえば、誘発反応のばらつきは、報酬学習では大きくなり、恐怖学習では小さくなる。また、予備的ではあるが、位相同期パターンも、報酬学習と恐怖学習では異なるという結果が得られつつある。これらの結果は、感覚野が、**刺激の顕在性**だけでなく、**刺激の情動価**も表現していることを示唆している。ただし、それらの表現方法の解明は、現在のところ、探索的な実験と解析に頼らざるを得ない。今後、これらの知見が体系化されれば、感覚野の情報表現の理解ばかりでなく、意思決定や嗜好性への感覚野の関与の解明、さらには、それらを利用した産業的な応用も期待できる。そのためには、感覚野と情動系との相互作用の理解を深める必要がある。

本研究の実験の多くは、**麻酔下**で実施した。したがって、本研究で得られた知見は、外部刺激により自動的に誘発されるボトムアップ的な情報処理にしか焦点を当てていない。ボトムアップ的な情報処理とその可塑性が、高次領野からのトップダウン的な神経活動からどのような影響を受けるかを解明していくことは、今後の大きな課題である。覚醒下での多点同時計測、行動下での多点同時計測の確立は、本研究でも、重要な要素技術として位置づけ、継続的に取り組んできた。現在、その目途はつきつつあり、今後の発展が大いに期待される。

4. 自己評価

本研究では、ラットを研究のモデルとして、微小電極アレイによる生理実験と行動実験でデータを取得し、それらを情報理論や機械学習により解析して、聴皮質の情報表現を考察した。その結果として、機能マップ、神経反応の同期、神経反応のばらつきなど、様々な空間スケールの情報を統合することで得られた知見は、当初の目標以上の成果であると考えられる。神経活動パターンの多点同時計測と行動実験を組み合わせた実験は、未踏の研究課題も依然として多く、今後の神経生理学の研究でますます重要になると考える。

生理実験では、4 mm 角内に 100 点程度の計測点を有する**微小電極アレイ**を皮質深層に刺入し、LFP や発火を多点同時計測できるようになった(研究開始当時は、同時計測できる計測点数は 20 程度だった)。この手法の洗練により、ほぼすべての計測点から高品質の信号を得られるようになり、ラットの聴皮質全体において、二次元的な神経活動パターンの取得・解析を実現できるようになったことは、大きな成果であると考えられる。また、これらの信号を解析するために選択した特徴量や試みた手法により、てんかん患者の皮質脳波を解析するなど、自分の研究領域を広げることができた。

その一方で、実験で用いた刺激には、純音、和音、純音系列など、時間的な変化に乏しい音にとどまってしまう、振幅や周波数変調された時間軸方向にダイナミックな音に対して、その時空間的な神経活動パターンの考察は達成できなかった。計測手法の開発では、頭部を固定したうえで、聴皮質を露出し、覚醒下での計測を実現する手法にも取り組んだ。その技術的な目途はついたものの、この手法をルーチン実験として確立するには至らなかった。また、行動実験下の実験により、意思決定における感覚野の役割を考察しようと目論んだが、麻酔下の実験と比較・検討できるほど、多点同時できる計測点を増やすには至らなかった。

総合的な自己評価として、様々な実験・解析手法を駆使した挑戦や、すでに確立された手法で実験データを蓄積・解析に費やす労力と新たな実験手法の開発に費やす労力のバランスは、研究期間を考慮すれば及第だったと考える。

5. 研究総括の見解

情報理論や情報縮約といった数理的手法を用い、情報の在り処を特定し、さらに、それらが経験や学習、状況に応じてどのように変化していくかを考察したうえで、新しい脳情報解読手法を構築することを目標として系統的な基礎研究を行った点が高く評価される。すなわち、ラット大脳聴覚領をモデルとし、聴覚に関わる脳内の情報表現を行動実験、脳活動記録、統計学的手法、情報理論等を駆使して体系的に探索した。その結果、麻酔下での実験と云う制約はあるものの、神経細胞群の持つ情報表現の多様性を、相互相関量を用いて定義、それを軸とし、学習に伴う情報表現の変化、音の顕現性と情動価値についての感覚野の情報処理など一般性を持つ興味ある結果が得られた。これらは、脳科学研究にとって重要な知見を与えたが、同時に、脳情報解読に基づいたBMIを設計するにあたって必須の基礎を与えたと言える。

6. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Hirokazu Takahashi, Ryo Yokota, Akihiro Funamizu, Hidekazu Kose, Ryohei Kanzaki: “Learning-stage-dependent, field-specific, map plasticity in the rat auditory cortex during appetitive operant conditioning.” *Neuroscience* **199**: pp. 243-258, 2011
2. Hirokazu Takahashi, Shuhei Takahashi, Ryohei Kanzaki, Kensuke Kawai: “State-dependent precursors of seizures in correlation-based functional networks of electrocorticograms of patients with temporal lobe epilepsy.” *Neurological Sciences*: in press
3. Akihiro Funamizu, Makoto Ito, Kenji Doya, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi: “Uncertainty in action-value estimation affects both action choice and learning rate of the choice behaviors of rats.” *European Journal of Neuroscience*: in press
4. Akihiro Funamizu, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi: “Distributed representation of tone frequency in highly decodable spatio-temporal activity in the auditory cortex.” *Neural Networks* **21** (4): pp. 321-332, 2011
5. Jun Suzurikawa, Toshiki Tani, Masayuki Nakao, Shigeru Tanaka, and Hirokazu Takahashi: “Voltage-sensitive-dye imaging of microstimulation-evoked neural activity through intracortical horizontal and callosal connections in cat visual cortex.” *Journal of Neural Engineering* **6** (6): Art. No. 066002 (9pp), 2009

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

1. 高橋宏知:「脳の情報表現における集団のなかの個性」, 日本神経回路学会誌 **17** (3): pp. 112-123, 2010 [解説論文]

2. 高橋宏知：「聴皮質の情報処理」，日本音響学会誌 **67** (3): pp. 119-124, 2011 [解説論文]
3. 磯口知世，神崎亮平，高橋宏知：「状況察知のための聴皮質における質感の情報処理」，人と福祉を支える技術フォーラム 2009 講演予稿集：p. 50, 2009 (東京，2009年2月28日) [平成20年度ライフサポート学会奨励賞]
4. 船水章大，伊藤真，銅谷賢治，神崎亮平，高橋宏知：「モデルフリーとモデルベース戦略の課題依存的な選択」，電子情報通信学会技術研究報告 **109** (280): pp. 41-46, 2009 (仙台，2009年11月12日) [IEEE CIS Young Researcher Award (IEEE Computational Intelligence Society Japan Chapter)]
5. 船水章大，神崎亮平，高橋宏知：「識別精度に基づいた時空間的神経活動パターンの逐次的次元縮約法」，電気学会論文誌 C 電子情報システム部門誌 **129** (9): pp. 1648-1654, 2009 [平成21年電気学会電子・情報システム部門誌奨励賞]
6. 横田亮，合原一幸，神崎亮平，高橋宏知：「学習に伴う情報表現の可塑的変化のモデル」，平成22年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集: pp. 43-48, 2010 (熊本，2010年9月2日) [平成22年電気学会電子・情報・システム部門大会優秀論文賞 (IEEJ Excellent Presentation Award)]
7. Akihiro Funamizu, Makoto Ito, Kenji Doya, Ryohei Kanzaki and Hirokazu Takahashi: “Context-dependent uncertainty preference of rats in a free choice task.” *Proceedings of the 21st Annual Conference of the Japanese Neural Network Society (JNNS 2011)*: #P1-13, 2011 (沖縄，2011年12月15日) [平成23年日本神経回路学会大会奨励賞]