解 説

自由行動中の動物からの多電極同時記録とそのデータ解析

—理論から実験にフィールドを広げた一研究者のケース・スタディ—

龍 野 正 実

レスブリッジ大学, 神経科学科*

Multi-electrode Recording from Freely Behaving Animals and Spike Train Analysis

Masami Tatsuno

Department of Neuroscience, The University of Lethbridge*

概要

脳は極めて多くのニューロンから構成され、ニューロンが互いに連絡を取り合いながら情報が処理される。したがって、その情報処理の原理を解明するためには、脳からできるだけ多数のニューロンを同時に記録することが重要である。自由行動中の動物からの多電極記録はこのような要請によって発展し、電気生理における標準的な手法の一つとなりつつある。一方、多電極記録により得られるスパイク列をどのように解析するかは決して簡単な問題ではない。本稿では記憶の固定化の研究を例に、著者の海外修行の体験も交えながら、多電極記録の実際とスパイク列の解析方法の一例を紹介する。

1. は じ め に

学会誌編集委員の林隆介先生から本稿の依頼を頂いたとき、お引き受けするべきかなり迷ったのが正直なところである。なぜなら、日本には多電極記録やそのデータ解析で優れた業績を挙げていらっしゃる先生が沢山おり、OCNC, ASCONE, SNSS などの実験と理論の融合を目的としたスクールも毎年開催されているからである。また最近、多電極同時記録によるリプレイ研究の総説を書かせていただく機会にも恵まれた^{1,2)}。このような状況で更にどのような貢献ができるだろうかと考えたとき、これまでの総説よりも解析方法の紹介に重点を移し、日本で理論研究しかしたことなかった著者が海外で初めて多電極記録を学び、その後実験と理論の研究を何とか続けているケース・スタディ的な読み物を織り交ぜながら書かせていただくのがよいのではないかと思いついた。以前と比べて海外に武者修行に出る若手が減少しているという話も聞く。この解説を読んで、特に若手研究者の皆さんに「海外での研究生活も悪くないかも」という感想を持っていたければ幸いである。

私は大学院で非線形物理の研究室に所属していたが、院生時代の 1990 年代は Hopfield や PDP から始まったニューラルネットワークブームの余韻が残っていた時代であった。物理系の研究室でもニューラルネットワークを研究している先輩が何人もおり、物理学会でもニューラルネットワークの研究が沢山発表されていた。また、電化製品で「ファジー」、「ニューロ」、「カオス」と非線形物理学のキーワードが流行し、その後の複雑系研究の隆盛へと繋がってゆく時代でもあった。このような中で、あまり物理の勉強に熱心でなかった著者もニューロブームに感化され、大学院の指導教授にニューラルネットワークの研究をしたいとお願いすることになる。大変寛大な指導教授は非線形物理の勉強もするという条件で、ニューラルネットワークの研究を許してくださった。当時の（今も？）非線形物理や統計物理の先生は放任主義で、学生のやりたいことを自由にやらせてくれる先生が多かった。もっとも、研究指導が放任主義ということの裏には就職も放任主義という事実があるのだが、学生はなかなかそこまで見通せないものである。大学院でカオス動力学と海馬のモデルを関連付ける研究で何とか学位を取得し、大学の任期制助手（今は助教ですね）を少し務めた後、世界的に有名な理論脳科学の先生の研究室にポスドクと

* 4401 University Drive, Lethbridge, AB, T1K 3M4, CANADA

して採用された。自分の業績を考えると奇跡としか考えられない出来事であったが、このようなことがたまに起こるので世界がうまく回っているように思う。

この1回目のポストドク時代には、優れた先生と同僚から刺激を受けつつ、スパイク解析について多くを学ばせていただいた。しかし、モデル研究やデータ解析の研究を続けるうちに、自分は実際の脳を見たこともないし、どのようにデータが取得されているのかも全く知らないという事実と直面することが多くなった。脳を研究している（と少なくとも自分では思っている）のに実際の脳を知らないのである。このような状況で悶々としているときに、ある講演会でアリゾナ大学のMcNaughton 先生の話聞いた。多電極記録技術を使って自由行動中の動物から多数の神経活動を同時記録する話で、その面白さに目から鱗が落ちる思いであった。講演の後に早速 McNaughton 先生に話しかけてポストドクとして雇ってもらえないか尋ねたところ、「お金が無いから無理だ」と言うつれない返事であった。しかし「自分のお金を持ってくれば場所ぐらいいは用意できるかも」と言われ、このときから一生懸命に申請書を書き、またも奇跡的に海外派遣のフェローシップを得ることに成功した。こうして2年間の予定で多電極記録の修行のために渡米したわけであるが、人生とは予想できないもので、今年で北米滞在が8年目を数えることになった。ちなみに、人気のある先生の研究室にはいつも世界から沢山の応募者がある。したがって、応募者が極めて優秀でない限り先生が自分のお金で雇ってくれる可能性は低く、まずはフェローシップを取得して自分もそれなりに優秀かもしれませんということを先生にアピールすることが重要である。実際私が McNaughton 研究室に到着したときも、彼が自分のお金で雇っているポストドクは二人だけで、残りは全員外部のフェローシップで滞在していた。

2. 多電極記録の実際

導入が大変長い雑文になってしまい恐縮であるが、ここから本題の多電極記録の実際に入っていきたい。まずなぜ多電極かであるが、ニューロンが単独ではなくお互いに連絡を取り合いながら情報処理を行っていることを考えると、できるだけ多数のニューロンを同時に記録したいと考えることは自然であろう。また、できるならば麻酔下のような特別な状況ではなく、動物が自然に行動している状態の脳から記録することが望ましい。

著者が渡米した当時、多電極記録で有名な先生の多くがアメリカで活躍されていた。私の師匠の Mc-

Naughton 先生もその一人である。本節では、McNaughton 研究室で開発された多電極記録技術について詳しく紹介してみたい。なお、多細胞同時記録のよりしっかりとした総説として、本誌に掲載された石金浩史先生の優れた解説³⁾も合わせて参照されたい。

電気生理の記録では、単電極、ステレオトロード（2本の電極を一組にしたもの）、テトロード（4本の電極を一組にしたもの）などの電極や、シリコンプローブに代表される複数の記録サイトを長軸上に配置した電極が用いられることが多い。複数のニューロンからの信号を分離するという観点からは、ステレオトロードやテトロードなど複数の記録サイトが空間的に近接している電極が有利である。一方、シリコンプローブはそれらを平面上に配列することにより、平面全体からの記録が可能となることが長所である。また、一般に慢性記録にはテトロードが適しており、シリコンプローブは急性記録に用いられることが多い。McNaughton 研究室ではほぼ全てのレコーディングがテトロードを用いて行われていた。テトロードはテフロンコーティングされた13ミクロンのニクロムワイヤーを寄り合わせて作成する。その際にテトロードの表面をドライヤーで熱して電極のテフロンコーティングを融合させてテトロードの強度を確保するが、熱しすぎてショートしないよう注意する。また、テトロードの先端のカットは切れ味のよい専用の鋏で手術近くに行い、最後に金メッキをしてインピーダンスを適当な値に下げる。

自由行動中の動物から継続的に記録を行うためには、マイクロドライブの使用が重要である。マイクロドライブに電極を固定することにより記録を安定させ、電極位置を調節するための機構を装着することもできる。図1Aはハイパードライブと呼ばれるマイクロドライブの骨格部分で、McNaughton 教授、ポストドクの Wilson 博士（現在はMITの教授）、NeuralynxのStengel博士らによって開発された。図1Bはハイパードライブを装着したラットのX線写真である。このドライブは14本のテトロードを装填することが可能で、深さをそれぞれ独立に調整できる。実際は12本を記録用のテトロードとして使用し、残りの2本をリファレンス電極として用いることが多い。テトロードはドライブの下からまとまって出てくる構造になっており、直径1mm程度の領域から記録するのに適している。

ハイパードライブは10年以上前に開発されたこともあり、現在の水準からするとずいぶん古めかしく感じるかもしれない。また、14本のテトロードという数字も多いとは言えないであろう。しかし、レコーディングの現場では信頼できる枯れた技術が重要なこともま

A

B

図1 (A) ハイパードライブの骨格の写真. (B) ハイパードライブを装着したラットの X 線写真.

た事実であり、このドライブは現在も現役で活躍中である。なお、最近では 3D プリンティングの技術を使ってマイクロドライブを簡単に製作できるようになってきた。例えば、Journal of Visualized Experiments で Wilson 博士らによるマイクロドライブのビデオを見ることができる⁴⁾。また CAD のファイルも入手可能で、誰でも手軽にドライブを製作できる時代になったのは喜ばしいことである。

ハイパードライブを頭蓋骨に固定する手術は、熟練した術者が行うと 2 時間程度の手術である。よい記録を行うためには硬膜をはがす際になるべく脳表面を傷つけないこと、十分な数のアンカースクリューを頭蓋骨に埋め込み安定性を確保すること、テトロードのバンドルを脳表面ぎりぎりに置き脳にダメージを与えないよう注意することなどが重要である。また、テトロードが動かなくなってしまうことを防ぐために、手術直後にテトロードを大きく動かしておくことも大切である。

数日から 1 週間程度の回復期間の後にテトロードの位置調整を始める。ここで重要なことは最初は比較的大きくテトロードを動かし、ターゲットの脳領域に近づいたら移動量を少なくすることである。このテトロードの位置調整はその後の神経活動の記録の安定性に大きな影響を及ぼす。とにかく忍耐強く作業することが重要で、2 mm の距離を移動させるのに 1 ヶ月以上かかることもまれではない。このような作業の後に首尾よくテトロードを目的の領域で安定させることができれば、12 本のテトロードから 100 個以上のニューロ

ンを記録することが可能となる。同じニューロンをどのくらい長く記録できるかについては、安定したテトロードからは少なくとも数週間以上に亘って記録が可能である。ただし、記録できるニューロン数を最大化するために、毎日のレコーディングの後に神経活動が記録できていないテトロードの位置を微調整することが多い。このため、安定しているテトロードも徐々に影響を受けることになり、現在の我々のレコーディングでは数ヶ月のようなスケールで同じニューロンを補足し続けることは困難である。

テトロードによって得られたデータは、複数のニューロンの信号が混ざった状態になっており、マルチユニットアクティビティ (MUA) と呼ばれる。ブレインマシンインターフェース (BMI) などの応用では MUA のままの信号で十分よい結果が得られる場合もあるが、脳の情報表現の問題に取り組む場合はスパイクをそれぞれのニューロンにより分ける作業が必要となる⁵⁾。この作業はスパイクソーティングやクラスターカッティングと呼ばれ、その手法の開発は現在も積極的に続けられている⁶⁾。しかし、多電極の細胞外記録で得られたスパイクを完全に仕分けすることはほとんど不可能で、現状では膨大な時間をかけて慎重に作業することが必要となる。具体的な手順としては、コンピュータプログラムによる自動ソーティングを行い、その後に人間が結果を確認しながらソーティングをより洗練させる作業を行うことが多い。いずれにしてもこのソーティング作業は大変時間がかかり、我々のところでは

A

B

図2 (A) サイボーグドライブの写真、(B) サイボーグドライブを装着したラットのX線写真。

1日分のデータのスパイクソーティングに数日から1週間程かかるのが普通である。多電極記録の論文の量を妨げる頭痛の種の一つと言える。

このように多電極の慢性記録では、動物のトレーニング、ドライブの準備、手術、電極の位置調整、数週間～数ヶ月にわたるレコーディング、スパイクソーティングという一連の作業を経てようやくマルチユニットのスパイクデータが得られる。しかし、実験に携わる前の私は、このような多くのステップと実験家の努力と苦労が必要であることを十分に理解していなかった。また、スパイクソーティングが極めて困難な作業であるため、得られるスパイクデータにはエラーが含まれる可能性があるという当然の事実も了解していたとは言いがたい。これらのことは、自分で実験を行いデータを解析するようになって初めて、実感としてわかるようになった事柄である。

ところで、私が渡米後に最初に取り組んだプロジェクトは、ハイパードライブを用いた普通の多電極記録ではなく、サイボーグドライブと呼ばれる新しいドライブの開発とそれを用いた野心的な実験であった。渡米後の3年間は（当初の予定の2年間でまったく仕事が終わらず、3年目からMcNaughton教授にお願いしてポストドクとして雇ってもらった）まさにこのプロジェクト一色であったが、これはサイエンスのアウトブットがほとんどゼロに終わったという苦い経験でもあった。個人的なエピソードで恐縮ではあるがこの機会をお借りして、簡単に記録を残しておこうと思う。

サイボーグドライブは図2Aのようなもので、240本の単電極を12×20のアレイ状にならべ、脳の広い

領域から同時に神経活動を記録することを目指したものである。McNaughton教授とStengel博士によって開発が始められ、このドライブのプロトタイプに当たる144本の単電極が装填可能なワープドライブがサルやラットを用いた実験に使われていた^{7,8)}。なお、ハイパー、ワープ、サイボーグとSFのような言葉が並んでいるが、ドライブの機能と直接の関係はない。

渡米直後の私は、スパイクの同期による情報のバインディングに大変興味を持っていた⁹⁾。そこでこの問題に取り組むために、ラットに異なるモダリティの刺激を与え、これらを統合して初めて可能となる意思決定課題を行わせ、関連する脳の領域から神経活動を同時記録することを考えていた。このアイデアをMcNaughton教授に話すと「そんな複雑な課題はラットに絶対できないと思うけど、やりたいならやってもいいよ。サイボーグドライブという開発中のドライブがあるけど使ってみる？」という微妙なアドバイスをもらい、「やります！」と言ってサイボーグドライブのプロジェクトにのめりこんでいった。

結果は、McNaughton教授の予想が正しかったことを証明したに近いのであるが、私の考えた課題はやはりラットには難しすぎた。合計で6～7匹のラットをトレーニングしたと記憶しているが、一匹あたり毎日2時間程度、6ヶ月～12ヶ月に亘ってトレーニングを行った。サルのトレーニングではないのだから、いくらなんでも時間がかかりすぎである。しかも、これだけトレーニングして課題がギリギリできるようになったラットは1匹しかいなかった。この貴重な1匹も、約12ヶ月のトレーニングの間に加齢してしまい手術

の頃には老齡ラットになっていた。

サイボーグドライブの手術はラットにとって大手術である。ハイパードライブのように直径2~3mmの穴を開ければよいという手術ではなく、9mm×13mmという領域の頭蓋骨を切除する。ラットの頭蓋骨を上から見たときに、そのほとんどを切除すると感じるぐらい大きな領域である。この困難な手術は私にはとてもできないのでMcNaughton教授にお願いしたが、1,000例以上のラット手術の経験のあるMcNaughton教授にとっても極めて難しい手術であった。そして手術開始から8時間ほど経過したところで、この老齡ラットは多量の出血と呼吸困難によってかえらぬラットとなってしまった。

貴重なラットを失ったショックが大きくなかったと言えば嘘になるが、思いのほか動揺は少なかったように思う。渡米して2年以上が経っているのに業績がゼロで大丈夫かという不安はもちろんあったが、やりたい実験に全力で取り組んで出た結果だったため、意外と冷静に受け止められた。この失敗の後にMcNaughton教授と相談し、私の野心的な課題は一時休止し、より簡単な課題でサイボーグドライブを使ってみることになった。その手術に成功したサイボーグドライブラットのX線写真が図2Bである。このラットを用いて50時間の自由行動連続レコーディングを数回行った。長時間レコーディングは大変な面も多かったが、ラボの仲間の協力のおかげで楽しかったレコーディングとして記憶に残っている。

サイボーグドライブの開発に携わって学んだことはとても多かった。同時に、新しい技術の開発に伴う困難についてもいろいろと経験した。例えば、サイボーグドライブではヘッドステージが無くても大丈夫なように240チャンネル分のアンプを搭載したが、総重量が40gを超え重くなりすぎた。実験で使ったラットの体重は300g程度であったから、自身の体重の10%以上ある物体が頭の上に載っていることになる。実際、手術直後の数日間、ラットは頭を全く持ち上げることができなくなってしまい、はたしてレコーディングができるだろうか大変心配した。しかし、術後1週間もするとラットはサイボーグドライブを頭に載せて普通に歩き回るようになり、その首の筋肉の強さには驚かされた。

サイボーグドライブは図2Aからもわかるように、側面に10本のケーブルのコネクターがついている。設計時は特に問題になると予想されていなかったのであるが、ラットをケーブルに繋いで見ると問題がたちまち明らかになった。ラットの行動がケーブルによって

大きく拘束されてしまい、自由行動とはちょっと呼びにくい状況になってしまうのである。

サイボーグドライブのプロジェクトで直面した最大の問題は、240本ある電極の位置調整であった。ドライブの部分を専用の機材ではさむことによってラットごと調整台に固定し、コンピュータでコントロールされた細いワイヤーで電極を押すことによって位置を調整する仕組みであった。しかし、ニューロンを見つける部分はマニュアルのままで、私が電極からの音を聞きながらニューロンを見つけていた。例えば1本の電極の調整に10分必要とすると2時間作業してようやく12本である。240本の電極を1回調整するのに約3週間必要なことになり、最後のほうの電極を調整する頃には最初の電極で見つけたニューロンは消え失せている。これではいつまでたってもレコーディングを始められないので、毎日ラットを調整台に6~8時間固定して電極の位置調整を続けた。ラットには2時間おきに餌を与えるようにしたが、途中から固定されたままよく眠るようになりなかなかしたたかだと思った。それよりも毎日6時間以上の電極調整は人間のほうが先に疲れてしまう。これだけの本数の電極を装填したドライブになると、電極調整の自動化が不可欠であることを強く実感させられる経験になった。

この他にも、サイボーグドライブにクォーツガラス電極を装填したときに発生した問題や自由行動レコーディング用の240チャンネルのコミュニケーターが入手できなかった問題などいろいろと学ぶことが多かった。このような開発の苦労は実験に携わる者は誰もが経験することであるが、普通は表に出ることはない。しかし、神経回路学会誌の読者の皆さんには多電極記録の実際になじみの薄い方もいらっしゃるかと思いあえて書かせていただいた。個人的なエピソードで恐縮であるが、ご容赦いただけると幸いである。

3. 説明分散による解析

スパイクソーティングが終わりマルチユニットのスパイクデータが得られると、いよいよ解析である。様々な解析手法を駆使して脳の情報を読み出す問題はまさに神経回路学会の皆さんが得意とされるところであるが、本稿では記憶の固定化の研究を例に解析の具体例を紹介したい。

ここでは動物における空間記憶やヒトの宣言的記憶など、海馬に依存する種類の記憶について考えよう。この種の記憶に対する記憶固定化の研究によると、新しい記憶は海馬の局所回路に一時的に保持され、時間の経過とともに大脳皮質に移されることが明らかになっ

図3 課題中 (RUN) に観察された海馬 CA1 のニューロン間の相関が課題後 (POST) にも保持されていることを示唆する実験結果. Science 誌, 265 巻, 5172 号, 678 ページからの引用を改変.

てきた¹⁰⁾. また、記憶の固定化の際にメモリーリプレイと呼ばれる現象が重要な役割を演じている可能性が指摘されている. ここでメモリーリプレイとは、覚醒中の神経活動パターンがその後の睡眠中に再生される現象をさす.

それでは、神経活動のどのような特徴が睡眠中にリプレイされるのであろうか. 1989 年に Pavlides & Winson は、課題遂行中に活性化された海馬 CA1 の場所細胞が、その後の睡眠中にも発火率の上昇を示すことを報告している¹¹⁾. 場所細胞はラットやマウスの海馬で発見されたニューロンで、動物が特定の場所を通過したときに神経活動が上昇するという特徴をもつ¹²⁾. この研究は、課題によって変化したニューロンの平均発火率がその後の睡眠中にも保持されることを示した報告として興味深い.

しかし Hebb の仮説¹³⁾, すなわち高い相関を持って発火するニューロン間の結合が変化する, という観点から記憶の固定化を考えると, ニューロン間の相関が睡眠中にも保持されるかどうかに興味がある. 1994 年に Wilson & McNaughton は, テトロードによって記録した多数の海馬 CA1 のニューロン間の相関を解析した結果, 課題遂行中 (RUN) に同時に活動したニューロン間の相関がその後の睡眠中 (POST) にも保持される傾向が高いことを示した¹⁴⁾ (図 3). この研究は, ニューロン間の相関が記憶の固定化に重要な役割を果たす可能性を初めて示した研究で, 多電極記録の重要な研究成果である.

しかし, ここで図をよく見るといくつかの相関は課題前 (PRE) から存在していることがわかる (図 3 の PRE の太線). すなわち, これらの相関は課題の遂行によって活性化されたものではないことが示唆される.

この既に存在している相関の効果を差し引くために, 偏相関を利用した説明分散 (Explained Variance (以降, EV と呼ぶ)) の方法が提案されている¹⁵⁾. 本節ではこの EV 法について少し詳しく紹介してみよう.

EV 法の出発点は, 同時記録したニューロンのスパイク発火を時間軸方向に適当なビンにきり, スパイク発火のタイミングをスパイクカウントに置き換えることから始まる. ビンの大きさは一般に経験的に決められ, これまでの研究では 10 msec~100 msec が使われることが多い. N を同時記録したニューロン数, T をビンの数とすると, 実験データから $N \times T$ のスパイクカウント行列が生成される. 次に二つのニューロン間の相関を計算する. 相関の決め方はいろいろと考えられるが, ここでは Pearson の相関係数を用いることにしよう. すなわち, i 番目のニューロンと j 番目のニューロンの相関, C_{ij} , は

$$C_{ij} = \frac{1}{T} \frac{\sum_{t=1}^T (f_i(t)f_j(t) - \mu_i\mu_j)}{\sigma_i\sigma_j}$$

で与えられる. ただし, $f_i(t)$ は i 番目ニューロンにおける t 番目のビンのスパイクカウント, μ_i と σ_i はそれぞれ $f_i(t)$ の平均と標準偏差である. すべてのニューロンペアについて相関を計算すると, $N \times N$ の相関行列が, 課題前 (PRE), 課題中 (RUN), 課題後 (POST) のそれぞれの区間に対して計算できる.

EV 法は課題中 (RUN) と課題前 (PRE) の相関行列の類似性を考慮したうえで, 課題中 (RUN) と課題後 (POST) の相関行列の類似性を評価するための一つの方法である. 具体的には, 相関行列の対称性から上三角 (もしくは下三角) の部分を取り出して 1 次元ベクトルに配列し直し, RUN-PRE, RUN-POST, POST-PRE

間について Pearson の相関係数を計算する。これらの相関係数をそれぞれ $r_{\text{RUN,PRE}}$, $r_{\text{RUN,POST}}$, $r_{\text{POST,PRE}}$ と書くと, EV は

$$\begin{aligned} \text{EV} &= r_{\text{RUN,POST}|\text{PRE}}^2 \\ &= \left(\frac{r_{\text{RUN,POST}} - r_{\text{RUN,PRE}}r_{\text{POST,PRE}}}{\sqrt{1 - r_{\text{RUN,PRE}}^2} \sqrt{1 - r_{\text{POST,PRE}}^2}} \right)^2 \end{aligned}$$

のように, 偏相関係数 $r_{\text{RUN,POST}|\text{PRE}}$ の二乗で与えられる。EV は課題前 (PRE) の効果を考慮したうえで, 課題後 (POST) の相関行列の分散が課題中 (RUN) の相関行列の分散によってどのくらい説明できるかの指標になっている。

これまでのメモリープレイの研究では, EV の値を 10 分～15 分の区間で計算しその変化を調べることが多い。例えば, 最初に EV 法を適用した Kudrimoti らの論文では, およそ 30 分の課題後 (POST) のレコーディングを 10 分の 3 区間に分割し, それぞれ EV の値を計算している¹⁵⁾。レコーディングは複数のラットから何度も行われることが多い。そこで, 異なるラットからのレコーディングが独立もしくはすべてのレコーディングが独立とみなして EV の分布を計算し, これを基準となる値の分布と比較して検定することが行われる。基準値として, Kudrimoti らは課題中 (RUN) と課題前 (PRE) の二つの相関行列の間の相関係数の二乗 $r_{\text{RUN,PRE}}^2$ を使っているが, これは EV とは異なる統計量であるため不適切といわざるを得ない。そこで Pennartz らの論文では, PRE と POST の役割を入れ替えた Reverse-EV (R-EV)

$$\begin{aligned} \text{R-EV} &= r_{\text{RUN,PRE}|\text{POST}}^2 \\ &= \left(\frac{r_{\text{RUN,PRE}} - r_{\text{RUN,POST}}r_{\text{POST,PRE}}}{\sqrt{1 - r_{\text{RUN,PRE}}^2} \sqrt{1 - r_{\text{POST,PRE}}^2}} \right)^2 \end{aligned}$$

という指標を導入し, これを基準値としている¹⁶⁾。課題前 (PRE) → 課題後 (POST) という因果関係を壊した指標であるため, 偶然存在しうる EV の強さを評価できるという考え方である。ただし, この基準も PRE と POST を入れ替えて計算するため, EV の値が高ければ R-EV は低くなりやすく, 逆に EV が低ければ R-EV が高くなりやすいという傾向を持っており, 基準としてはやはり不満が残る。スパイクカウント行列もしくは相関行列をシャッフルしてサロゲートデータを作り EV の基準値の分布を計算する方法も試みられている。しかしシャッフルの仕方では値が変わるという問題もあり, まだこれといったよい方法が提案されていないのが現状である。

本節で紹介した EV 法では課題中 (RUN) 全体の相関行列を作るため, 課題のどの部分がプレイしたかを調べることはできない。最近, Peyrache らは相関行列の固有ベクトルが主成分分析の主成分に対応することを利用して, 課題のどの部分がプレイしたかを調べる方法を提案した¹⁷⁾。ラットの前頭前野から記録したデータを詳しく解析した結果, 彼らはルール学習に関連する神経活動がプレイするという興味深い結果を報告している¹⁸⁾。

以上, 本節では記憶固定化の研究でプレイの検出に利用される EV 法について詳しく解説した。EV 法は相関行列全体の類似性を評価する方法で, 多数のニューロンの集団的な活動を調べるのに適した方法である。しかし, EV 法は二次の相関のみを考慮するため, 同時記録によって得られる高次の相関情報を利用していない。また, 同時刻におけるニューロンの発火 (スパイクカウント) のみを考慮しているため, スパイクの時間順序がメモリープレイ中に保持されるかどうかについてはわからない。そこで次節では, 記録されたニューロン集団全体のパターンを直接比較するテンプレートマッチングの方法について紹介する。

4. テンプレートマッチングによる解析

ニューロン集団の覚醒中の発火パターンがその後の睡眠中に再生されるかどうかをより直接的に調べる方法として, スパイクカウント行列を比較するテンプレートマッチングの方法がある¹⁹⁾。この方法の利点は, パターンを直接比較するため直感的にわかりやすいこと, パターンの再生スピードが変化するかどうかを検証できること, 同時記録されたニューロン全ての発火順序を考慮するため高次の相関を取り入れた方法になっていることなどがある。また, スパイクカウント行列を作らずにスパイク発火の時刻を直接使ってテンプレートマッチングを行うこともできる^{20, 21)}。本節では, 直感的にもわかりやすいスパイクカウント行列を比較する方法を説明し, テンプレートマッチングによって得られた知見を紹介しよう。

まず, 覚醒中の発火パターンからテンプレートのスパイクカウント行列を生成する。これは, 動物がある特定の場所に滞在したときや特定の動作をしたときの発火パターンなど, パターンがプレイされるかどうかを調べたいイベントから生成する。同時記録したニューロン数を N , ビンの数を T とすると, テンプレート X は

$$X = \begin{bmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1T} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{N1} & \cdots & x_{NT} \end{bmatrix}$$

と書くことができる．ここで行列の要素はスパイクカウント数である．次にテンプレートとの類似性を調べたい $N \times T$ の行列を睡眠中から作成し、これをターゲット Y とよび、

$$Y = \begin{bmatrix} y_{11} & \cdots & y_{1T} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{N1} & \cdots & y_{NT} \end{bmatrix}$$

と表す．テンプレートマッチングは、この二つの行列の類似性を評価する方法である．類似性の基準としてまず考えられるのは Pearson の相関係数 COR で、

COR

$$= \frac{\sum_{n=1}^N \sum_{t=1}^T (x_{nt} - \bar{x})(y_{nt} - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{n=1}^N \sum_{t=1}^T (x_{nt} - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{n=1}^N \sum_{t=1}^T (y_{nt} - \bar{y})^2}}$$

と定義できる．ただし $\bar{x}$ と $\bar{y}$ は行列全体の平均で、

$$\bar{x} = \frac{1}{NT} \sum_{n=1}^N \sum_{t=1}^T x_{nt}, \quad \bar{y} = \frac{1}{NT} \sum_{n=1}^N \sum_{t=1}^T y_{nt}$$

で与えられる．

このテンプレートマッチングを使って発火パターンを解析してみると、少数の発火率の高いニューロンが相関の強さを大きく左右することがわかる．発火率の高いニューロンは一般に抑制性の介在ニューロンであることが多く、課題に反応しないこともしばしばである．したがって、課題に依存して発火状態が変化する興奮性の垂体細胞の寄与を大きくする工夫が必要となる．例えば Louie らは REM 睡眠中のリプレイ研究において、

$$s_{nt} = \frac{x_{nt}}{\sqrt{\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T x_{nt}^2}}, \quad t_{nt} = \frac{y_{nt}}{\sqrt{\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T y_{nt}^2}}$$

という変換を行ってから相関係数 COR を計算して類似性を評価している¹⁹⁾．この変換はスパイクカウント行列の行ベクトルの長さが一定となる変換で、平均発火率の差を大きく低減させるが全て同じになるわけではない．一方、行ベクトルの平均

$$\bar{x}_n = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T x_{nt}, \quad \bar{y}_n = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T y_{nt}$$

と標準偏差、

$$\sigma_{x,c} = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T (x_{nt} - \bar{x}_n)^2},$$

$$\sigma_{y,c} = \sqrt{\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T (y_{nt} - \bar{y}_n)^2}$$

を計算して、

$$w_{nt} = \frac{x_{nt} - \bar{x}_n}{\sigma_{x,c}}, \quad z_{nt} = \frac{y_{nt} - \bar{y}_n}{\sigma_{y,c}}$$

という標準化を行ってから相関係数 COR で類似性を評価する方法も考えられる²²⁾．標準化によってスパイクカウント行列の各行は平均 0、分散 1 の変数に変換されるため、ニューロンの平均発火率の差は完全に吸収されることになる．

テンプレートマッチングの方法では相関係数 COR は -1 から 1 の間の値を取る．次のステップとして、得られた相関係数の有意性の検定が必要になるが、テンプレート行列をシャフリングしたサロゲート行列を利用することが多い．シャフリングはどのように行列をシャッフルするかによって行列の構造に与える影響が異なるため注意が必要であるが、大事な点は多数のサロゲート行列を用意してテンプレートマッチングを計算し、その値の分布を用いて元のテンプレートの相関の有意性を検定するということである．例えば、ある特定のテンプレートとターゲットに対するテンプレートマッチングの値が C_{TM} であったとしよう．テンプレートをシャッフルして M 個のサロゲートデータを作成し、それらとターゲットの相関がそれぞれ $C_1, \dots, C_M$ (以降、 C_m を用いる) であったとする．このとき、シャフリングデータの相関値 C_m の平均と標準偏差を用いて、 C_{TM} を Z 変換する．すなわち、 Z 変換した C_{TM} の値を Z_{TM} とすると、 $Z_{TM} > 1.96$ などの基準で有意性を検定する．ただし、ここで M の値をある程度大きくとり C_m がほぼ正規分布していることを確認しておくことが重要である．

テンプレートの行列の長さは注目している動作や脳の状態の持続時間から決まるため、数秒程度の場合が多く、長くても数分程度である．一方、ターゲットの行列は全体で数十時間に及ぶこともある．一般にテンプレートマッチングの計算は、テンプレート行列をターゲットの端に重ね合わせてからテンプレート行列と同じ大きさのターゲット行列を切り出して相関を計算し、次にテンプレート行列をターゲット上で 1 ビン分移動させて相関を計算し、というプロセスをターゲットの終わりまで継続する．一つのテンプレートの計算には

図4 課題中 (RUN) に観察された海馬 CA1 のニューロンの発火パターンが REM 睡眠中 (REM) に再現されていることを示唆する実験結果. Neuron 誌, 29 巻, 1 号, 148 ページからの引用を改変.

それほど時間がかからなくても、仮に 1000 個のシャフリングデータを生成するとその全体の計算にはかなり長い時間を要することになる。さらに、テンプレートは複数あることが一般的で、リプレイのスピードを調べるためにピンの大きさを体系的に変化させたりすることもあるため、一般にテンプレートマッチングの計算には膨大な時間がかかる。幸い、テンプレートマッチングは全ての計算を独立に逐行でできるため並列化が可能である。クラスターコンピュータなどを利用すれば、これまでは計算が難しかった長時間のレコーディングなどに対してもテンプレートマッチングが適用可能になりつつある。

以上をまとめると、テンプレートマッチングの方法は変数変換をするかしないか、する場合はどのような変換を施すかによって解析の結果が異なってくる。一般に、変換を施さないテンプレートマッチングは平均発火率の違いによる情報表現の検出に優れ、標準化を施すテンプレートマッチングはスパイク発火のタイミングによる情報表現の検出に優れている。Louie らの方法はその中間と考えられる。神経活動のどの部分に情報が載っているかが前もってわからない以上、実際の解析では複数のテンプレートマッチングの方法で解

析を行い、結果を比較検討することが重要である。

それでは、テンプレートマッチングによって得られたリプレイの知見を二つ紹介しよう。最初の例は、REM 睡眠中のリプレイの報告である¹⁹⁾。彼らはラットに円形のトラックをぐるぐると走らせる課題を行わせ、海馬 CA1 から場所細胞を多数記録した。課題の前後に現れた REM 睡眠をテンプレート、課題中をターゲットにしてテンプレートマッチングの相関を計算したところ、有意なリプレイを多数観測した (図 4)。また、Non-REM 睡眠中のリプレイではパターンが時間的に圧縮されることが多いのに対し、REM 睡眠中のリプレイでは課題遂行時と同様のタイムスケールで起きていることも発見した。ただし、有意なリプレイを示した REM 睡眠のほとんどが課題の前に現れていたということには注意する必要があるだろう。ラットに超自然的な予知能力でもなければこのようなことは説明できないと考えられるかもしれないが、論文の著者らは、課題を何度も繰り返し訓練した結果、前日の課題のリプレイもしくは当日の課題に対する期待のようなものが反映されているのではないかと議論している。いずれにしても、REM 睡眠中のリプレイの報告はこの一例しかなく更なる検証が必要である。実際私も過去数

図5 (A) 課題中に観察された前頭前野のニューロンの発火パターン。(B) 課題後の Non-REM 睡眠中に検出されたメモリーリプレイの発火パターン。Science 誌, 318 巻, 5853 号, 1149 ページからの引用を改変。

年にわたって REM 睡眠中のリプレイを調べているが、Non-REM 睡眠の場合と違いそのリプレイを捕らえることは非常に難しいことを実感している。REM 睡眠中に夢を見やすいという事実や多くの行動実験が REM 睡眠と学習の関係を示唆していることを考えると、REM 睡眠は (Non-REM 睡眠と同様に) 記憶の固定化に何らかの役割を担っている可能性がある。多電極記録の手法でその実態の一部をぜひ捉えたいと考えている。

次の例は脳皮質のリプレイである。詳細に入る前に、海馬依存的な記憶に対する固定化のモデルをもう一度振り返っておこう。大切な点は、新しい記憶は海馬に一時的に保持され徐々に脳皮質に固定されることと、メモリーリプレイが重要な役割を演じていることである。したがって、メモリーリプレイは海馬及び脳皮質の両方で観測されると期待されるが、過去の多くの研究は海馬のリプレイについての報告がほとんどであった。ここで紹介する二つ目の例は、脳皮質の中でも特に高次の中核と考えられている前頭前野のリプレイをテンプレートマッチングで調べた研究である。

Euston らはラットに複雑な経路を覚えさせる課題を行い、内側前頭前野のニューロンをハイバードライブで記録した²³⁾。課題遂行中の神経活動からテンプレートを作成し、課題前と課題後の睡眠中から類似パターンを探したところ、課題後の睡眠中に多数のメモリーリプレイを発見した。さらに、その再生スピードは 5-8 倍ほど早くなっていることも判明した (図 5)。また、この

テンプレートマッチングの結果は相関関数による解析で得られたリプレイの結果とも一致するものであった。

以上、テンプレートマッチングの方法は、マルチユニットのスパイク発火という高次の相関を取り入れたパターン検出の方法で、直感的にもわかりやすく優れた方法である。しかし、データマイニングやパターン認識の先端を研究されている読者の先生からは、ここで説明した方法は素朴すぎて時代遅れであるというご批判を受けるかもしれない。今後のテンプレートマッチングの改良について、ぜひ諸先生方のアドバイスを頂けたらと希望している。

5. クラスタリングと情報幾何学による解析

本稿の最後に、現在私たちが取り組んでいるマルチスパイクデータの新しい解析方法について簡単に紹介したい。これはスパイク列のクラスタリングと情報幾何学による解析を組み合わせた新しい解析を目指すものである。

一般に多電極記録のスパイクデータ解析では、記録できたニューロンデータを全て使うことが多い。しかし、もし情報が一部のニューロン集団によって処理されているとすると、全てのニューロンを解析に含めることによってかえってリプレイの検出力が弱まってしまう可能性がある。そこで相関をもって発火しているニューロン集団を分離してその解析に注力しようというのがクラスタリングの動機である。

一方、情報幾何学による解析はこれまでの相関関数

などによる解析方法の限界を超えることを目指すものである。情報幾何学は、甘利俊一先生らの先達によって創始された確率分布の空間の微分幾何学を扱う研究分野である²⁴⁾。情報幾何学は様々な分野に応用されて多大な成果を挙げているが、マルチスバイクデータの解析にも有効であることが甘利俊一先生ご自身^{25, 26)}や中原裕之先生ら²⁷⁾によって示されている。私たちは、情報幾何学の優れた特徴を活用して、観測されたスパイク列から背後にあるニューラルネットワークの変化を推定する方法の開発を目指している。実際、多電極記録による記憶の固定化研究でもっとも知りたいことのひとつは、課題の前後でシナプス可塑性が起きたかどうかである。もし記録されたスパイク列からシナプス可塑性について何らかの推定できれば、データ解析の極めて有効な方法になるというのが情報幾何学による解析の動機である。まとめると、私たちの戦略はまずクラスタリングで課題遂行中に相関を持って発火しているニューロン集団を特定し、そのネットワークに起きている変化を情報幾何学で推定するというものである。

スパイク列クラスタリングは当初、同じ刺激を何度提示したときのシングルセルの反応に対して開発された²⁸⁾。その概略を簡単に説明すると、スパイクの発火時刻に適切な幅のガウシアン関数をかけて連続値のベクトルに変換し、全ての試行ペアの間でベクトルの内積を計算する。この内積の値がスパイク発火の相関の指標である。内積の値の分布はおおよそ正規分布となるがこのままでは小さな値に集中することが多いため、シグモイド関数をかけて値を 0 と 1 の間に分布させる変換を行う。この変換された相関行列に対してファジー K 平均法を適用し、クラスタリングを行うのがスパイク列クラスタリングである。

この方法は *in vitro*, *in vivo* のシングルセルのデータに対して適用され、興味深いクラスタリングの結果が報告されている。例えば、サル MT 野のニューロンを記録したある実験では、外部刺激によってニューロンがある特定のタイミングで発火しやすいことが報告されていた (図 6A)。その一部分を拡大したものが図 6B と図 6D である。スパイク列クラスタリング法はそれぞれの部分に更に微細な構造が存在することを明らかにした (図 6C と図 6E)。

私たちはこの方法をニューロンのアンサンブルレコーディングにも拡張することを目指している。そのための第一歩のシミュレーション研究として、NEURON シミュレーターで作成した Hodgkin-Huxley タイプのモデルニューロンを用意し、一部のニューロンを弱い

AMPA シナプスで結合させた。すべてのニューロンを興奮性と抑制性のノイズ刺激で駆動して、モデルニューロンの発火タイミングを記録した。このシミュレーションでは、平均発火率や変動係数など個々のニューロンの指標では、ニューロンが AMPA シナプスで結合されたグループに属するのかがわからないようにパラメーターを調節してある。また、人間が眼で見て判別することも不可能である。しかし、これらのアンサンブルデータをスパイク列クラスタリングで解析すると、高い信頼度でニューロンの選別が可能であることが示されている²⁹⁾。

このスパイク列クラスタリングの実際の多電極記録データへの適用も始めている³⁰⁾。例えば、課題遂行中のスパイク列をクラスタリングすることにより、動的に形成されるニューラルアンサンブルを検出できる可能性がある。この動的アンサンブルに属するニューロンだけを使ってリプレイの解析をすることにより、これまでの解析では検出できなかった長期間のリプレイやその時間発展を研究したいと考えている。

次に情報幾何学によるマルチスバイク解析について簡単に紹介しよう。まず、スパイク列を幅 1 msec 程度の小さなビンに区切るにより、スパイク発火を 2 進数で表現することが出発点である。例えばスパイク発火がある場合を 1、ない場合を 0 と表現する。次に、同時記録された N 個ニューロンの同時発火確率 $p(x_1, x_2, \dots, x_n, \dots, x_N)$ を考える。ここでは簡単のために 2 個のニューロンの同時発火確率 $p(x_1, x_2)$ を考えよう。 $p(x_1, x_2)$ を対数線形モデルで表現すると、

$$\log p(x_1, x_2) = \theta_1 x_1 + \theta_2 x_2 + \theta_{12} x_1 x_2 + \Psi$$

と書くことができる。ただし Ψ は $\sum_{x_1, x_2} p(x_1, x_2) = 1$ とするための規格化定数である。 (x_1, x_2) は 1 または 0 の値を取る 2 進数の変数であることを利用して $(\theta_1, \theta_2, \theta_{12})$ について解くと、

$$\theta_1 = \log \frac{p_{10}}{p_{00}}, \theta_2 = \log \frac{p_{01}}{p_{00}}, \theta_{12} = \log \frac{p_{11}p_{00}}{p_{10}p_{01}}$$

を得る。これらを情報幾何学的統計量と呼ぼう。特にこれらの中でも θ_{12} は二次の項の係数で、二つのニューロンの相関の強さの指標となっている。

これまでのスパイク解析ではニューロンの相関として相関係数などが用いられることが多かった。それでは、 θ_{12} にはどのような長所があるのだろうか。この問題は甘利俊一先生と中原裕之先生によって詳しく調べられていて、例えば θ_{12} は平均発火率の変動に影響されない純粋な相関を検出していることなどが示されている^{26, 27)}。このように、情報幾何学はスパイク列の

図6 (A) サルの MT 野から記録した単一ニューロンの発火パターン．縦軸は試行の回数を表す．(B) パネル (A) で左側の点線で囲まれた部分の拡大図．(C) パネル (B) の発火パターンをクラスタリングした結果．(D) パネル (A) で右側の点線で囲まれた部分の拡大図．(E) パネル (D) の発火パターンをクラスタリングした結果．Journal of Neuroscience 誌, 24 巻, 12 号, 2995 ページからの引用．

解析ツールとして大変優れた性質を有している．私たちは現在、情報幾何学の適用範囲を更に広げ、得られた情報幾何学的統計量の値からニューラルネットワークの構造の変化を推定しようという研究を進めている．

当然ではあるがこの試みは大変難しい．網膜に映った 2 次元画像から 3 次元の物体の位置関係を再構築する問題のように、適切な拘束条件が無ければ不良設定問題になってしまう．そこで私たちはまず、Ginzburg ら

によって研究された単純なニューラルネットワークモデルを仮定して³¹⁾、情報幾何学的統計量とネットワークのパラメーターの関係を研究した^{32, 33)}．このモデルでは、ニューロンは 1 または 0 の 2 状態をとり、時刻 t におけるニューロン i への入力 $u_i(t)$ が⁸⁾

$$u_i(t) = \sum_{j=1}^N J_{ij} S_j(t) + h_i$$

で与えられる。ただし、 N はニューロンの総数、 $S_j(t)$ は時刻 t におけるニューロン j の状態、 J_{ij} はニューロン j からニューロン i へのシナプス結合の強さ、 h_i は外部からのバイアス入力を表している。ニューロンは $u_i(t)$ の値に応じて確率的に状態を更新し、平衡状態へと遷移してゆく。

このモデルにおいて、ネットワークの構造を決定するパラメーターは結合 J_{ij} と外部入力 h_i である。平衡状態におけるニューロンの発火率、同時発火率などを解析的に求めることにより、情報幾何学的統計量 $(\theta_i, \theta_j, \theta_{ij})$ とネットワークパラメーター (J_{ij}, h_i) の関係を調べた。その結果、

$$\theta_i \propto h_i + O\left(\frac{1}{N}\right), \quad \theta_j \propto h_j + O\left(\frac{1}{N}\right), \\ \theta_{ij} \propto (J_{ij} + J_{ji}) + O\left(\frac{1}{N}\right)$$

という関係が得られることがわかった³³⁾。これは、一次の情報幾何学的統計量は外部入力のみに依存し、二次の情報幾何学的統計量は結合の強さのみに依存することを意味している。相関係数を用いるとこのような美しい関係は存在しない。これらの結果は、情報幾何学的統計量の値からニューラルネットワークの構造の変化を推定することが、少なくとも単純なニューラルネットワークのレベルでは可能であることを示している。

より現実的なニューラルネットワークに対してはどうであろうか。スパイク列クラスタリングで説明した NEURON によるシミュレーションを利用して情報幾何学的統計量とネットワークのパラメーターの関係を調べてみると、上で示した線形な関係がほぼ成り立つことが示唆されている²⁹⁾。また、実際の多電極記録のデータを情報幾何学で解析する研究も進めている³⁰⁾。ここで最も関心があることは、動物が課題を遂行することによってネットワークのシナプス結合が変化したかどうかである。このレベルの研究ではまだ解決しなければならない問題が沢山残っているが、メモリーレイブレイの研究と情報幾何学によるシナプスの可塑性の研究を組み合わせることにより、記憶固定化のプロセスに対するよい深い洞察が得られるものと期待している。

以上、多電極記録で得られたスパイクデータをクラスタリングと情報幾何学によって解析する試みについて概説した。なお本稿では取り上げることができなかったが、情報幾何学による解析には高次相関を容易に取り扱うことができるという長所もある。クラスタリングにより動的ニューラルアンサンブルを検出し、そこに含まれるニューロン間のシナプス結合や高次相関の変化を情報幾何学で解析できるようにすることが本研

究の目標である。

6. おわりに

以上駆け足で、個人的なエピソードも交えながら、多電極記録実験の実際とデータの解析方法の具体例（説明分散、テンプレートマッチング、クラスタリングと情報幾何学を組み合わせる方法）を紹介した。自由行動中の動物からの、多電極同時記録によるメモリーレイブレイ研究の現場の雰囲気を感じ取っていただけたら幸いである。

多電極記録の技術の進歩に伴い、同時記録できるニューロン数のオーダーが一桁上がる日はそう遠くないと思われる。また、様々な非侵襲記録の方法や遺伝子発現、遺伝子操作の方法との組み合わせも試みられている。膨大な情報量の多次元データが自由行動中の動物やヒトの脳から得られるようになる日はもうそこまで迫っており、このようなデータの新しい解析方法の開発は脳科学の更なる進展にとってますます重要になりつつある。

神経科学は学際的な研究領域である。実験と理論の協力の必要性はこれまでも十分に認識されてきたが、今後はさらに密接な協力関係が重要になると考えられる。このように、神経科学が次のステージの扉を開きつつある状況の中で、神経回路学会の若手研究者の皆さんが日本、海外を問わずその能力を十分に発揮され、次の時代の脳科学を切り開かれることを期待している。

謝辞

多電極記録実験の遂行にあたり、レスブリッジ大学の McNaughton 教授、Euston 教授の多大な援助に感謝します。テンプレートマッチング法による解析については、アリゾナ大学の Lipa 博士との議論に多くを負っています。スパイク列クラスタリングと情報幾何学を組み合わせる試みは、アリゾナ大学の Fellous 教授との共同研究です。情報幾何学の研究は理化学研究所の甘利俊一教授、東京大学の岡田真人教授との共同研究で、お二人の先生から大変多くのご指導を頂きました。この場を借りて心より感謝申し上げます。本総説の原稿に貴重なご意見を頂いた甘利俊一教授と学会誌編集委員の林隆介先生に感謝申し上げます。紹介した研究の一部は、科学技術振興機構・若手研究者海外派遣制度（2003年に日本学術振興会の海外学振と統合）、米国 NIH グラント（MH46823）、カナダ AHFMR Polaroid Award、カナダ Alberta Innovates Technology Futures（旧称 iCORE）の援助を受けました。

参 考 文 献

- 1) 龍野正実 (2009): 覚醒時の神経活動の睡眠中のリプレイ, 生体の科学, Vol.60, No.4, pp.285–294
- 2) 龍野正実 (2010): 睡眠と学習—睡眠中のリプレイと記憶固定—, 睡眠医療, Vol.4, No.4 (印刷中)
- 3) 石金浩史 (2008): 多細胞同時記録実験と解析, 日本神経回路学会誌, Vol.15, No.3, pp.203–208
- 4) Kloosterman, F., Davidson, T.J., Gomperts, S.N., Layton, S.P., Hale, G., Nguyen, D.P., Wilson, M.A. (2009): Micro-drive array for chronic in vivo recording: drive fabrication, J. Vis. Exp., No.26
- 5) Lewicki, M.S. (1998): A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials, Network, Vol.9, No.4, pp.R53–78
- 6) Takekawa, T., Isomura, Y., Fukai, T. (2010): Accurate spike sorting for multi-unit recordings, Eur. J. Neurosci., Vol.31, No.2, pp.263–272
- 7) Hoffman, K.L., McNaughton, B.L. (2002): Sleep on it: cortical reorganization after-the-fact, Trends Neurosci., Vol.25, No.1, pp.1–2
- 8) Battaglia, F.P., Sutherland, G.R., McNaughton, B.L. (2004): Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical “up-state” transitions, Learn. Mem., Vol.11, No.6, pp.697–704
- 9) Engel, A.K., Fries, P., Singer, W. (2001): Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing, Nature Reviews Neuroscience, Vol.2, No.10, pp.704–716
- 10) Zola-Morgan, S., Squire, L.R. (1993): Neuroanatomy of memory, Annu. Rev. Neurosci., Vol.16, pp.547–563
- 11) Pavlides, C., Winson, J. (1989): Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes, J. Neurosci., Vol.9, No.8, pp.2907–2918
- 12) O’Keefe, J., Dostrovsky, J. (1971): The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat, Brain Res., Vol.34, No.1, pp.171–175
- 13) Hebb, D. (1949): The Organization of Behavior. New York: Wiley
- 14) Wilson, M.A., McNaughton, B.L. (1994): Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep, Science, Vol.265, No.5172, pp.676–679
- 15) Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A., McNaughton, B.L. (1999): Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics, J. Neurosci., Vol.19, No.10, pp.4090–4101
- 16) Pennartz, C.M., Lee, E., Verheul, J., Lipa, P., Barnes, C.A., McNaughton, B.L. (2004): The ventral striatum in off-line processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples, J. Neurosci., Vol.24, No.29, pp.6446–6456
- 17) Peyrache, A., Benchenane, K., Khamassi, M., Wiener, S.I., Battaglia, F.P. (2009): Principal component analysis of ensemble recordings reveals cell assemblies at high temporal resolution, J. Comput. Neurosci., Online First™ 16 June
- 18) Peyrache, A., Khamassi, M., Benchenane, K., Wiener, S.I., Battaglia, F.P. (2009): Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep, Nat. Neurosci., Vol.12, No.7, pp.919–926
- 19) Louie, K., Wilson, M.A. (2001): Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep, Neuron, Vol.29, No.1, pp.145–156
- 20) Lee, A.K., Wilson, M.A. (2002): Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep, Neuron, Vol.36, No.6, pp.1183–1194
- 21) Ikegaya, Y., Aaron, G., Cossart, R., Aronov, D., Lampl, I., Ferster, D., Yuste, R. (2004): Synfire chains and cortical songs: temporal modules of cortical activity, Science, Vol.304, No.5670, pp.559–564
- 22) Tatsuno, M., Lipa, P., McNaughton, B.L. (2006): Methodological considerations on the use of template matching to study long-lasting memory trace replay, J. Neurosci., Vol.26, No.42, pp.10727–10742
- 23) Euston, D.R., Tatsuno, M., McNaughton, B.L. (2007): Fast-forward playback of recent memory sequences in prefrontal cortex during sleep, Science, Vol.318, No.5853, pp.1147–1150
- 24) Amari, S., Nagaoka, H. (2000): Methods of information geometry. New York: Oxford University Press
- 25) Amari, S. (2001): Information geometry on hierarchy of probability distributions, IEEE Transactions on Information Theory, Vol.47, No.5, pp.1701–1711
- 26) Amari, S. (2009): Measure of correlation orthogonal to change in firing rate, Neural Comput., Vol.21, No.4, pp.960–972
- 27) Nakahara, H., Amari, S. (2002): Information-geometric measure for neural spikes, Neural Comput., Vol.14, No.10, pp.2269–2316

- 28) Fellous, J.M., Tiesinga, P.H., Thomas, P.J., Sejnowski, T.J. (2004): Discovering spike patterns in neuronal responses, *J. Neurosci.*, Vol.24, No.12, pp.2989–3001
- 29) Lipa, P., Tatsuno, M., Amari, S., McNaughton, B.L., Fellous, J.M. (2006): A novel analysis framework for characterizing ensemble spike patterns using spike train clustering and information geometry, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 371.6
- 30) Lipa, P., Tatsuno, M., McNaughton, B.L., Fellous, J.M. (2007): Dynamics of neural assemblies involved in memory-trace replay, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 308.13
- 31) Ginzburg, I.I., Sompolinsky, H. (1994): Theory of correlations in stochastic neural networks, *Physical Review E Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*, Vol.50, No.4, pp.3171–3191
- 32) Tatsuno, M., Okada, M. (2004): Investigation of possible neural architectures underlying information-geometric measures, *Neural Comput.*, Vol.16, No.4, pp.737–765
- 33) Tatsuno, M., Fellous, J.M., Amari, S.I. (2009): Information-Geometric measures as robust estimators of connection strengths and external inputs, *Neural Comput.*, Vol.21, No.8, pp.2309–2335