

「脳を創る」
平成10年度採択研究代表者

深井 朋樹

(玉川大学工学部 教授)

「時間的情報処理の神経基盤のモデル化」

1. 研究実施の概要

近年、脳活動の動的でダイナミックな側面、例えば神経発火の同期性や、シナプス可塑性にみられる発火タイミング依存性などが明らかになってきました。本研究プロジェクトでは、シナプスやニューロンに備わるダイナミックな信号処理をモデル化し、動物の行動の神経基盤を、ニューロンの回路における動的情報処理という基本レベルで解き明かすことを目標にしています。これにより、真に高度で柔軟な、神経回路による知的情報処理の工学的応用が可能になると考えます。

この目的のため、我々の研究チームでは実験と理論が緊密に連携しながら、以下のようなテーマについて研究を行っています。1. シータ波(4~7ヘルツ)やガンマ波(25~70ヘルツ)の神経基盤とリズム活動の機能的役割。現在、ガンマ波の生成と同期に関して有望なモデルの構築に成功しています。2. 多数のニューロンの同期発火と伝搬機構の解明。非平衡統計物理学の手法により、同期発火が安定に伝わる条件を明らかにし、また同期神経集団間の統合や競合による情報処理の例を示しました。この理論的方法を、覚醒下での大脳基底核線条体ニューロンの活動の解析に応用できる可能性が見えています。3. タイミング依存のシナプス学習。入力と応答の時間差に依存するシナプス学習則によるシナプス結合の競合を理論的に解析し、さらに回路レベルでの同期と発火率調節の自己組織化機構を調べました。4. 時間記憶の神経機構。人間の時間認知の物理的特性を説明する簡単な神経回路モデルを提案することに成功しました。また時間再生課題実行中のサルの大脳皮質から神経活動を記録し、モデルと対比させながら、時間認知の本質に迫ります。5. 大脳皮質と大脳基底核の機能連関。時系列の記憶や実行など、随意運動に深く関与する大脳皮質と大脳基底核の機能連関を、解剖学、電気生理学的に調べモデル化を目指します。皮質線条体投射経路の実験結果をモデルで説明する我々の試みは、大脳皮質からの同期入力存在を強く示唆しました。

2. 研究実施内容

(1) リズム活動のペースメーカー細胞モデル(ガンマ波)。情報処理している状態の海馬や大脳皮質では、ガンマ波(25~70Hz)やシータ波(4~7Hz)といった周

波数帯での活動が特徴的にみられます。これらの活動は、注意や記憶のような高次脳機能に深く関与していることが示唆されていますが、その神経基盤ははっきりしていません。大脳皮質のガンマ振動のペースメーカーであると思われる高頻度バースト発火（FRB）細胞のモデル化し、ガンマ周波数帯の全域において、バーストを安定に生成することにはじめて成功しました。このFRB細胞のネットワークの解析から、バーストモードの切り替えによって同期発火と非同期発火のモードが切り替わることが明らかになってきました。この結果を発展させ、「注意」などに伴う情報処理対象の切り替わりの神経機構の解明などが期待されます。

- (2) 時間間隔の符号化モデル。サルなどの動物や人間はおおよその時間間隔を道具を使わずに知ることができます。時間間隔は興奮性相互結合をもつ大脳皮質神経回路における発火の持続時間によって表現されるという仮説に立ち、モデルを考案しました。モデルのダイナミクスを解析的に解いて、時間再生の心理実験で良く知られているウェーバ則（再生時間の長さが数秒間の範囲であれば、標準偏差の平均値に対する比が再生時間によらず一定になる）が成り立つ機構を明らかにしました。また再生時間の高次の揺らぎに関しても、ウェーバー側と同様の法則を予言しました。今後、この予言を実際の心理実験で検証することを視野に入れた展開を図ります。
- (3) 時間認知課題の行動生理実験。例えば、1秒と3秒を区別するような時間認知課題を学習したサルの大脳皮質（とくに、46野や9野などの前頭連合野）と大脳基底核（とくに、尾状核）から、課題に応答するニューロン活動を記録し、時間認知に参与するニューロンの活動様式と局在性を解析します。さらに、多点同時ユニット記録法を用いて、応答を示すニューロン群の発火パターンにおける同期性を検討します。平成12年度は、主として、1秒と3秒を区別する時間認知課題をサルに訓練するとともに、多点同時ユニット記録により得られたデータを解析するためのソフトウェアの作製を行いました。
- (4) 同期スパイクの伝搬と機能性。近年、大脳皮質を同期的に伝搬する集団スパイク（Synfire chain）の存在や、その機能的役割が関心を集めています。我々はこのような同期スパイクの伝搬を解析的に扱える枠組みを完成し、スパイク集団の同期が先鋭化したり、逆に分散消失したりする仕組みを明らかにしました。さらに、そのような同期スパイク集団間の協調と（時間的）競合を用いて簡単な情報処理が出来ることを示しました。
- (5) タイミング依存のヘップ則。上述した解析手法をさらに発展させてシナプス学習の効果を取り入れ、最近実験で明らかになった時間依存のシナプス長期増強／長期抑制による神経発火率の調節機構を調べました。同時に、単一細胞の活動の解析ではとらえきれない、回路レベルでの効果についてもシミュレーションを

行っていますが、この学習則が異なる機能的側面（同期スパイク集団の形成と発火率の調節）を同時に発現させる可能性があることなどが明らかになりつつあります。

- (6) 大脳皮質の局所回路を解析。戦略として「From one to group」の研究方針を考え研究しています。1) 大脳皮質の投射ニューロン（錐体細胞）をゴルジ様に染色する手法として、Adenovirus あるいは Sindbis virus を用いて、膜移行シグナルを結合した Green fluorescent protein を発現させることに成功しました（Tamamaki et al, 2000）。2) 大脳皮質の特定のインターニューロン群にのみ発現している遺伝子のプロモーターを取ってきて、1と同じ外来蛋白質の遺伝子を結合したトランスジーンをマウスに発現させる試みを続けています。3) 大脳皮質出力ニューロンを逆行性にゴルジ染色様に標識したスライス標本を用いて、細胞内記録・染色法と組み合わせて皮質内の興奮性回路を解析しました（Kaneko et al, 2000）。
- (7) 前頭葉皮質内側面における認知機能の解析。Go-Nogo課題を学習したサルの前頭葉皮質内側面から、課題に応答するニューロン活動を記録し、認知機能に關与するニューロンの活動様式と局在性を解析します。平成12年度は、主として、帯状皮質運動野における遅延性ニューロン活動の記録を行ってきました。
- (8) 海馬錐体細胞におけるシナプス可塑性の解析。ラットスライス標本を用いて、海馬CA1領域の錐体細胞における長期増強の誘発機構を解析します。平成12年度は、尖頭樹状突起で誘発される長期増強が、逆伝播性活動電位やニッケル感受性カルシウムチャンネルにより、シナプス存在部位に依存して調節されていることを明らかにしました。今後、最近その可能性が示唆された、神経細胞の活動依存の信号制御機能をモデル化する目的で、樹状突起からのパッチクランプ手法を取り入れた、スライス実験の強化を検討しています。
- (9) 大脳皮質と大脳基底核の機能連関（モデル）。時系列の記憶と実行は随意運動や推論といった高次脳機能の基本です。運動時系列処理には、大脳皮質前頭葉の運動関連領野と、これらの領野から入力を受ける大脳基底核が深く關与しています。このような大脳皮質と基底核の機能的連関を調べる目的で、大脳基底核線条体における電気生理実験の結果を神経回路モデルによって説明することを試みました（データ提供：C.J.Wilson）。その結果、大脳皮質から10～20ミリ秒程度の時間幅で同期した入力を受けていると仮定した場合に、線条体の活動が最もうまく再現されることがわかりました。
- (10) 大脳皮質-大脳基底核ループ回路における情報伝達機構の解析。サルの前頭葉皮質に由来する運動情報が大脳基底核においてどのような情報処理を受けるかを解析します。平成12年度は、1) 一次運動野と補足運動野から線条体に入力され

る情報が、淡蒼球や黒質においてどのように分布するかを解剖学および電気生理学的に解析するとともに、2) 一次運動野と補足運動野からの信号が、大脳基底核の直接路、間接路、およびハイパー直接路を經由して、淡蒼球にどのような様式で入力されるかを電気生理学的に解析しました。

- (1) 大脳基底核におけるグルタミン酸神経伝達機構の解析。パーキンソン病は大脳基底核のドーパミン系の異常に由来する重篤な運動疾患です。パーキンソン病モデルサルを用いて、黒質線条体ドーパミン系の機能脱落により大脳基底核におけるグルタミン酸神経伝達機構がどのように修飾されるかを解析します。平成12年度は、MPTP投与により作製したパーキンソン病モデルサルの大脳基底核において、代謝型グルタミン酸受容体の発現がどのように変化するかを免疫組織化学的に解析した結果、1 alphaタイプ受容体の発現が淡蒼球や黒質で特異的に低下することを明らかにしました。現在、1 alphaタイプ受容体に選択的薬物を用いて、淡蒼球ニューロンの活動様式の変化を電気生理学的に解析中です。

3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

Fukai T, Neuronal communication within synchronous gamma oscillations. NeuroReport 11 : 3457-3460 (2000)

Fukai T, Neuronal analog-digital information transformations at the gamma frequency Neurocomputing 38-40 : 615-619 (2001)

Fukai T and Kanemura S, Precisely-timed synchronization by depressing synapses. Neurocomputing 32-33 : 133-140 (2000)

Okamoto H and Fukai T. A neural mechanism for cognitive timer. Physical Review Letters 86 : 3919-3922 (2001)

Okamoto H and Fukai T, A model for neural representation of intervals of time. Neurocomputing, 32-33 : 935-939 (2000)

Okamoto H and Fukai T, On experimental predictions from a model for a neural mechanism of internal timer. Neurocomputing, 38-40 : 1489-1493 (2001)

Kitano K, Aoyagi T and Fukai T, A Possible Functional Organization of the Corticostriatal Input within the Weakly-Correlated Striatal Activity : a Modeling Study. Neuroscience Research 40 : 87-96 (2001)

Kitano K, Aoyagi T and Fukai T, Synchronous and asynchronous activities in a network model of the striatal spiny projection neurons. Neurocomputing, 38-40 : 721-726 (2001)

Aoyagi T, Terada N, Kang Y, Kaneko K, Fukai T, A bursting mechanism of chattering neurons based on Ca²⁺-dependent cationic current. Neurocomputing 38-40 : 93-98 (2001)

Nomura M and Aoyagi T, Analysis of oscillator neural networks for sparsely coded phase patterns. *J.Phys.A* 33, 8681-8702 (2000)

Tamamaki N, Nakamura K and Kaneko T, Cell migration from the corticostriatal angle to the basal telencephalon in rat embryos. *Neuroreport*, 12 : 775-780 (2001)

Tamamaki N, Nakamura K, Furuta T, Asamoto K and Kaneko T, Neurons in Golgi-stain-like images revealed by GFP-adenovirus infection in vivo. *Neuroscience Research*, vol 38, pp.231-236 (2000)

Furuta T, Mori T, Lee T and Kaneko T, A third group of neostriatal projection neurons : Neurokinin B-producing neurons which send axon fibers to the substantia innominata. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 426 (no. 2) pp. 179-296 (2000)

Kaneko T., Cho R.-H., Li Y.-Q., Nomura S., and Mizuno N, Predominant information transfer from layer III pyramidal neurons to corticospinal neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 423, pp. 52-65 (2000)

Taki K, Kaneko T, and Mizuno N, A group of cortical interneurons expressing m-opioid receptor-like immunoreactivity : A double immunofluorescence study in the rat cerebral cortex. *Neuroscience*, vol. 98 (no. 2) pp. 221-231 (2000)

Takada M, Kang Y and Imanishi M, Immunohistochemical localization of voltage-gated calcium channels in substantia nigra dopamine neurons. *Eur J Neurosci* 13 : 757-762 (2001)

Matsumura M, Nambu A, Yamaji Y, Watanabe K, Imai H, Inase M, Tokuno H and Takada M, Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 98 : 97-110 (2000)

Takada M, Matsumura M, Kojima J, Yamaji Y, Inase M, Tokuno H, Nambu A and Imai H, Protection against dopaminergic nigrostriatal cell death by excitatory input ablation. *Eur J Neurosci* 12 : 1771-1780 (2000)

Tokuno H, Hatanaka N, Takada M and Nambu A, B-mode and color Doppler ultrasound imaging for localization of microelectrode in monkey brain. *Neuroscience Research* 36 : 335-338 (2000)

Akazawa T, Tokuno H, Nambu A, Hamada I, Ito Y, Ikeuchi Y, Imanishi M, Hasegawa N, Hatanaka N and Takada M, A cortical motor region that represents the cutaneous back muscles in the macaque monkey. *Neurosci Lett* 282 : 125-128 (2000)

Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y and Hasegawa N, Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. J Neurophysiol 84 : 289-300 (2000)

Tokuno H, Nambu A, Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex : an electrophysiological study in the macaque monkey. Cereb Cortex 10 : 58-68 (2000)

加藤英之、深井朋樹、発火タイミング依存性Hebb学習によるシナプス荷重分布の変化を記述する厳密なFokker-Planck方程式を用いた学習結果の予測、Technical Report of IEICE (2000) 100 : 67-73.

加藤英之、深井朋樹、Fokker-Planck方程式によるsynfire chainの安定機構及びsynfire chainの相互作用の解析、Technical Report of IEICE (2000)

伊藤浩之、多細胞同時記録データの統計解析法。日本神経回路学会誌、vol.7, 8-19 (2000)