

「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、そのような構成要素レベルでの動的信号処理が、動物の行動という機能的なレベルでの時間的秩序を自己生成する神経機構を明らかにすることを目的としている。また脳に特徴的に見られるガンマ波活動やシータ波活動の神経基盤をモデル化し、これらのリズム活動が高次脳機能の生成において果たす役割をモデル化の作業を通して解明していく。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応用への道を開く。

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きた。1. 興奮性神経細胞と抑制性神経細胞の相互結合回路による時間記憶や行動決定の神経機構のモデル化。また時間課題遂行中のサル前頭皮質からの記録実験を開始し、実際に脳において時間的情報を担う神経活動を記録している。2. 大脳皮質や海馬におけるシータ波(4~7 ヘルツ)やガンマ波(25~70 ヘルツ)のペースメーカー細胞の生理実験に即したモデル化と同期の制御機構の解明。これらの研究は大脳皮質局所回路全体のモデル化に向けた基礎研究の一環でもあり、戦略的基礎研究の研究期間内で相当の進展が見込まれる。3. 大脳皮質や海馬の神経回路の自己組織化原理である、スパイク時間依存のシナプス可塑性の理論的解析をほぼ終了しつつある。4. 大脳皮質における同期発火伝搬の機構を理論的に解明した。今後、高次脳機能と同期活動の関係のモデル化による解明などに焦点を移していく。5. 随意運動に深く関与する大脳皮質と大脳基底核の機能的連関を、解剖学、電気生理学、モデル化などの手法を駆使して調べている。これまでのところ、覚醒下のサルの大脳皮質では初めて、モデル化と実験により、線条体投射細胞の閾値下での状態遷移の存在を明らかにした。

### 2. 研究実施内容

#### 脳ダイナミクス研究グループ

大脳前頭皮質のいわゆる作業記憶の神経回路では、行動関連の情報の保持が持続的神経活動によって為されている。我々はそのような神経活動がタイミング情報の保持にも利用されている可能性を探るために、現実的な神経細胞のモデルを用いて皮質神経回路をモデル化し、その応

答について二つの興味深い発見をした(岡本、深井)。(1)個々の細胞のスパイク時間間隔の分布(ISI)は、適当なノイズが存在すると、行動生成の目標時間に向かい線形に現象または増加する傾向にある。(2)生成される時間は現実的モデルにおいても近似的に Weber 則に従う。(1)は急速眼球運動の準備期間に前頭眼野に見られる神経活動の特徴を非常によく再現しており、相互結合型神経回路の運動準備への関与を示唆している。現在、モデルと実験データの整合性を詳細に検討している。

海馬や大脳皮質の錐体細胞で発見された入力タイミング依存の長期増強・長期抑圧機構は、認知や記憶など脳の高次機能に関与する神経回路の基本的な構成規則を与える。従ってこのルールにより実現されるシナプス結合の原理を理解することは非常に重要な研究目標である。確率過程論を援用して、任意の学習関数のもとで実現するシナプス分布を求める一般理論の構築を行った。さらに機能的に重要であると考えられる、ランダム入力中からの同期成分の検出を扱うことを目指して、入力の一般化も試みた(加藤、深井)。

近年、大脳前頭皮質で生成される同期したスパイクが、注意などに関係するトップダウン情報を運んでいるとする考え方がある。特に興味深い例として、繰り返し決まったタイミングでGo刺激を与えられたサルの運動野では、Go刺激が予想される時間に統計的に優位な同期発火(unitary events)が見られることが数年前に報告され、同期発火のもつ予想機能として注目されている。しかしこのような現象が起きる仕組みは今のところ全くわかっていない。そこで実験的に良く知られたタイミング依存のシナプス可塑性と、仮説的な多重 synfire chain を取り込んだ神経回路モデルを構築し、サルと同様のプロトコルで訓練して unitary events 様の同期活動が生成され得ることを示した(北野、深井)。これは同期発火の予想機能に関するはじめての理論的な報告である。

東京都神経研のグループとの共同研究において、次の4つのテーマを中心に研究活動を行った。

- (1) 双安定性膜電位を有する線条体ニューロンのモデル化をめざした実験的アプローチ
- (2) 時間認知に関連する大脳皮質前頭連合野および大脳基底核のニューロン活動の解析
- (3) 同期性シータ波を誘発する海馬 CA1 錐体細胞の活動様式の解析
- (4) 超音波ドップラー断層法を応用した神経活動の機能的イメージング

(1)については、覚醒ザルを用いて、大脳皮質運動領野の電気刺激に対する線条体ニューロンの応答を被殻から記録し、スパイク潜時の解析により、いわゆる“up”状態と“down”状態の双安定性膜電位が存在することを明らかにし(金田、南部、高田)、それに基づく線条体ニューロンのモデル化を行った(北野、加藤、深井)。この論文は Journal of Neuroscience に掲載される予定である。今後同様の実験手法を課題遂行中のサルの線条体に適用し、二状態間の遷移と行動の生成・学習との機能的関係を明らかにする。(2)については、サルに1秒や5秒などの絶対時間を再生させるような時間認知課題をじゅうぶん訓練し、現在、前頭連合野の9野から課題に応答するニューロン活動の記録を開始している。平成14年度は、9野から入力を受ける線条体(とくに尾状核)領域からも課題に応答するニューロン活動を記録し、皮質-基底核ループにおける時間認知機構を明らかにしたいと考える(湯本、小島、南部、高田、深井)。また、実際に記録された神経活動を、時間

情報の処理に関わる神経回路のモデル化に反映させていく(岡本、深井)。(3)については、ラット海馬スライス標本を用いて、テタヌス刺激に対する CA1 錐体細胞の応答を記録し、同期性シータ波が誘発されることを発見した。この現象には、興奮性の GABA およびグルタミン酸作動性神経伝達を介する CA1 局所回路および錐体細胞を巡るギャップ結合が関与していることが明らかになった(塚元、磯村、南部、高田)。平成14年度は、これらに関するさらに詳細な解析を行い、同期性シータ波を誘発する CA1 錐体細胞のモデル化を実現したいと考える。(4)については、超音波ドップラー断層法を用いて、課題試行中における脳の血行動態(血流速度の変化)を直接モニターすることにより、片手もしくは両手のボタン押し運動課題を習得したサルから、一次運動野、補足運動野、運動前野背側部および腹側部など、前頭葉に分布する運動関連領野の神経活動を記録することに成功した(畑中、徳野、南部、高田)。

タイミング依存のシナプス可塑性は大脳皮質や海馬の神経回路構造を決定し、記憶形成における時間情報の扱いにも重要な機能的役割を果たしているものと思われる。そこで玉川大学の実験グループにおいて以下の実験を行った。

- (1) 海馬神経回路網におけるスパイク時間依存の連合 LTP・LTD の役割を探る in vitro 実験。
- (2) ラットの系列学習行動下における海馬機能を探るためのマルチユニット計測。

(1)では、海馬神経細胞の培養神経ネットワーク用いて、タイミング依存のシナプス可塑性ルールに基づいて誘起される LTP/LTD が、ネットワークの情報伝達において経路の時間的な最適化を行っている可能性を示した。また、海馬のスライス標本を用いた実験では、興奮性・抑制性細胞からなる神経ネットワークにおいて実際に現れるタイミングルールを明らかにし、可塑性の神経機構を議論した。(2)では時系列(文脈情報)による記憶情報の違いが神経ネットワークにどのように表現されているのかを明らかにすることを目的として、左・右パネルへの到達順序の時系列学習を行っているラットの海馬から、テトロードを用いた多点同時計測を行っている。現在までに、選択された方向に依存する神経応答の明瞭な違いと、選択時のラットの迷いに関係すると思われる応答の変化を見出した。今後、神経活動間の同期や相関による情報表現に解析を進めていく。

大脳皮質局所回路のモデル化に向け、その基礎となる以下のような計算論的研究を京大情報グループ(青柳、竹川、野村)との共同研究で行った。(1)既に提案したガンマ周波数帯(30-70Hz)の律動発火を示す大脳皮質錐体細胞(チャタリング細胞)のより詳しいバースト機構の解析と、同期ネットワークの多体モデルへの拡張。バーストモードの切り替えが同期と非同期を瞬時に切り替える制御をすることが明らかになった。(2)抑制性神経細胞の回路における同期制御。近年、Fast spiking 細胞や Low-threshold spiking 細胞など同種の介在細胞が、GABA 作動性のシナプス結合の他に、電気的シナプスでも同時に結合されていることが明らかになり、その機能的役割に関心が集まっている。そこで2体の同期解析を試み、電気的結合に GABA 作動性結合が加わることで、同期解のみでなく非同期解も共存可能になることを示した。この同期と非同期の双安定状態は重要な機能的意味をもつかもかもしれない。今後は(1)と(2)の研究成果を合流させて、大脳皮質局所回路の機能的モデルを構築する。

### 神経回路機能研究グループ

大脳皮質局所回路の設計原理を解明し、脳ダイナミクス研究グループにおける局所回路の計算論的研究を支援するために、シナプス小胞性グルタミン酸トランスポーターの可視化による局所神経回路解析法の開発を行った(金子他)。脳のニューロンは興奮性と抑制性に大別される。グルタミン酸作動性ニューロンを形態学的に同定することは、興奮性ニューロンあるいはその軸索終末を決定し、脳の神経回路を解析するために非常に大切である。シナプス小胞性で働くグルタミン酸トランスポーター(Vesicular glutamate transporter)に対する抗体はグルタミン酸作動性軸索終末の最も優れたマーカーであると考えられる。今回、脳内に存在する2種類の Vesicular glutamate transporter あるいはその候補(VGluT1 と VGluT2)に対する特異抗体を作成し、大脳皮質でのグルタミン酸作動性神経終末の分布を検討した。VGluT2 が視床からの大脳皮質への興奮性入力を選択的マーカーであったことから、大脳皮質のニューロンが視床からの入力をどの程度受けているか定量的に調べる良いツールとなる。

大脳皮質由来の運動情報は大脳基底核を経由した後、視床に入力され、ふたたび大脳皮質に返される。また高次野からの注意に関わるトップダウン信号などは視床によって低次野へ中継される可能性が指摘されている。このような視床-大脳皮質の機能連関を調べるためには、複数の神経細胞活動を同時に記録することが本質的に必要である。そこで京都産業大学の伊藤、平田を中心に、以下の研究を行った。(1) 3本のテトロードを近接した部位に刺入し、個々の深さを変えられるマニピュレータを自作し、麻酔下ネコの視覚皮質と外側膝状体からの記録実験を開始した。一つの領野からの記録は安定して行えるようになった。しかし二つの領野へのマニピュレータの同時使用は本体どうしの物理的障害から制限を受けることが判り、マニピュレータの小型化に着手した。視覚皮質と外側膝状体の動的な相互作用メカニズムの解明のために提示する刺激プロトコルの検討を行い、刺激発生プログラムを開発し、本格的な実験のための準備を進めた。(2)記録した外側膝状体からの多細胞データに対して、Aertsen が提案した Unitary Event Analysis の適用を試みた。2体以上の任意の組み合わせに対して、指定した時間精度内で相関発火するスパイクイベントを表示するプログラムを開発した。発火率が変動するデータに対して、スパイク相関の非定常変動を視覚化できる可能性は確認したが、発火率が高いデータの場合に、区間幅の選択と有意性検定の結果との関連において問題点が発見された。

### 3. 研究実施体制

#### 脳ダイナミクス研究グループ

- ① A 班 深井朋樹(玉川大学、教授)  
B 班 高田昌彦(東京都神経研、副参事研究員)  
C 班 青柳富誌生(京都大学、講師)
- ② 研究項目
  - ・ 時間認知と記憶の神経モデル
  - ・ 時間依存のシナプス可塑性の機能的役割(理論とスライス実験)

- ・ 同期発火の神経機構と機能的役割のモデル化
- ・ 大脳皮質－大脳基底核機能連関のモデル (以上 A 班)
- ・ 時間認知と記憶の行動生理実験
- ・ 大脳皮質－大脳基底核機能連関の実験 (以上 B 班)
- ・ 大脳皮質局所回路の機能的モデル化 (C 班)

#### 神経回路機能研究グループ

- ① A 班 金子武嗣(京都大学、教授)  
B 班 伊藤浩之(京都産業大学)
- ② 研究項目
  - ・ 大脳皮質局所回路の構成原理の解明(A 班)
  - ・ 同期スパイクによる大脳皮質－視床間の機能的連絡(B 班)

#### 4. 研究成果の発表

##### (1) 論文発表

- Fukai T & Kanemura S (2001) Noise-tolerant stimulus discrimination by synchronization with depressing synapses. *Biological Cybernetics* 85: 107-116.
- Cateau H & Fukai T (2001). Fokker-Planck approach to the pulse packet propagation in synfire chain. *Neural Networks* 14: 675-685. (Special Issue: Spiking Neurons in Neuroscience and Technology).
- Isomura Y, Fujiwara-Tsukamoto Y, Imanishi M, Nambu A, Takada M (2001) Distance-dependent  $\text{Ni}^{2+}$ -sensitivity of synaptic plasticity in apical dendrites of hippocampal CA1 pyramidal cells. *J Neurophysiol.* 87:1169-74.
- Takada M, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Hatanaka N, Nambu A (2001) Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 14:1633-1650.
- Hatanaka N, Nambu A, Yamashita A, Takada M, Tokuno H (2001) Somatotopic arrangement and corticocortical inputs of the hindlimb region of the primary motor cortex in the macaque monkey. *Neurosci Res* 40:9-22.
- Takada M, Kang Y, Imanishi M (2001) Immunohistochemical localization of voltage-gated calcium channels in substantia nigra dopamine neurons. *Eur J Neurosci* 13:757-762.
- Fujiyama F., Furuta T., and Kaneko T. (2001) Immunocytochemical localization of candidates for vesicular glutamate transporters in the rat cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 435 (no.3), pp.379-387, July 2.
- Tamamaki N., Nakamura K., Okamoto K., and Kaneko T. (2001) Radial glia is a progenitor of neocortical neurons in the developing cerebral cortex. *Neuroscience Research*, vol.41(no.1), pp.51-60, September.

- Mizoguchi A., Eguchi N., Kimura K., Kiyohara Y., Qu W.-M., Huang Z.-L., Mochizuki T., Lazarus M., Kobayashi T., Kaneko T., Narumiya S., Urade Y., and Hayashi O. (2001) Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. Proc Nat Acad Sci USA, vol.98 (no.20), pp.11674-11679, September 25.
- Furuta.T., Tomioka R., Taki K., Nakamura K., Tamamaki N., and Kaneko T. (2001) In Vivo Transduction of Central Neurons Using Recombinant Sindbis Virus: Golgi-like Labeling of Dendrites and Axons with Membrane-targeted Fluorescent Proteins. The Journal of Histochemistry & Cytochemistry, vol 49(12 ), pp.1497-1507.
- Kaneko T., Fujiyama F., and Hioki H. (2002) Immunohistochemical Localization of Candidates for Vesicular Glutamate Transporters in the Rat Brain. The Journal of Comparative Neurology, vol. 444 (1), pp.39-62.
- 深井朋樹、加藤英之、北野勝則。「前頭皮質における記憶機能の計算論的モデルと線条体神経活動解析への応用」脳の科学 23 卷 12 号(2001 年 12 月号:特集/大脳皮質—大脳基底核ループと運動制御)pp1069-1075.
- Hideyuki Cateau and Tomoki Fukai (2001) Dynamics of the Synfire Chain:Stochastic analysis of a synaptic competition for an arbitrary window function of spike-timing-dependent plasticity, NIPS workshop on activity-dependent plasticity, December.
- 加藤 英之, 深井 朋樹, Fokker-Planck 方程式を用いた発火タイミング依存シナプス可塑性の解析—ラットの海馬, 電気魚の小脳様器官への応用—, 電子情報通信学会技術研究報告. NLP2001-85:23-28
- 加藤英之, 深井朋樹 (2001) 解説:Fokker-Planck 方程式を用いた神経集団活動の解析, 神経回路学会誌 8:94-102.
- 青柳富誌生(2002)位相ダイナミクスを用いた同期現象の解析, In: 脳の情報表現 ニューロン - ネットワーク - 数理モデル, pp. 146-156. 銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔共編、朝倉書店.
- 深井朋樹、高木 博(2002)シナプスにおける情報処理, In: 脳の情報表現 ニューロン - ネットワーク - 数理モデル, pp. 109-119. 銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔共編、朝倉書店.
- 姜 英男、青柳富誌生、深井朋樹(2002)大脳皮質の錐体細胞とガンマ周波数帯のバースト発火, In: 脳の情報表現 ニューロン - ネットワーク - 数理モデル, pp. 120-130. 銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔共編、朝倉書店.
- 金子武嗣(2002) 大脳皮質の神経回路, In: 脳の情報表現 ニューロン - ネットワーク - 数理モデル, pp. 131-145. 銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔共編、朝倉書店.
- 伊藤浩之 (2002) 多細胞同時記録データの統計解析法: In 脳の情報表現 ニューロン - ネットワーク - 数理モデル, pp. 173-185. 銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔共編、朝

倉書店.

- Ad Aertsen、伊藤浩之 (2002) 皮質ダイナミクスと神経計算機構 - 実験・解析・モデル -, In: 脳の情報表現 ニューロン - ネットワーク - 数理モデル, pp. 186-209. 銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔共編、朝倉書店.
  - 高橋晋、小林祐喜、相原威、塚田稔、安西祐一郎 (2001) 独立成分分析による Optical Imaging Data からの神経活動分離 日本神経回路学会誌 Vol8, No.1 p.3-12.
  - 小林祐喜、島崎秀昭、相原威、塚田稔 (2001) 海馬 CA1 野の入力と出力逆伝搬の時間タイミング依存性 LTP/LTD 日本神経回路学会誌 Vol8, No.2 p.57-64.
  - 小林祐喜、鈴木春弥、溝口健二、松田広則、相原威、水野真、塚田稔:海馬神経回路の時間タイミング依存性 LTP/LTD 電子情報通信学会技術研究報告 vol.100 No.688 p.145-152 (2001) 3月
  - 国吉直樹、松田広則、櫻井康二、小林祐喜、相原威、塚田稔:海馬 CA1 野の時系列刺激依存性長期増強・長期抑圧でのカルシウム濃度変化 電子情報通信学会技術研究報告 vol.100 No.688 p.29-36 (2001) 3月
  - 阿蒜陽一、櫻井康二、熊倉基裕、小林祐喜、相原威、塚田稔:海馬CA1野のタイミング刺激によるCa<sup>2+</sup>流入の光計測 電子情報通信学会技術研究報告 vol.101 No.734 p.7-12 (2002) 3月
- (2) 特許出願  
国内1件、外国なし