

「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おけ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、細胞レベルでのそのような動的信号処理が神経回路レベルで果たす機能的な役割を明らかにすることを目指す。またそれらの知見をもとに、動物が行動を組織化する際に大切な時間秩序の生成・記憶・保持のための神経機構をモデル化し、電気生理学的な実験によって理論的仮説を検証する。これらの目的のために、同期発火を伝播する層状神経回路や、ガンマ波（20-80Hz）やシータ波（3-8Hz）などの律動的発火により同期を達成する相互結合ネットワークをモデル化して、同期の生成と制御の神経メカニズムを理論的に解明した。我々のモデルは同期発火が記憶や運動生成などの認知的側面において果たす機能的役割を理解する上で役に立つものと期待される。また活動度依存に自己組織化される神経回路の構造を解明するために、スパイク時間依存のシナプス可塑性を扱う一般理論を構築した。この一般論は、シナプスのタイプや標的細胞の種類によって質的に異なる可塑性が回路形成に及ぼす効果を統一的に扱うことを可能にする。また実験と理論が連係して、大脳皮質-大脳基底核神経回路の機能連関を、さらに世界的に研究が盛んになりつつある時間認知と、それと関わる行動決定の神経メカニズムを、モデル化と実験の両面から解明する研究を行った。特に“タイミング”を決定する神経機構について、かなり有望なモデルを構築できた。

### 2. 研究実施内容

主要な研究結果を以下に報告する。脳ダイナミクス研究グループでは以下のような研究を行った。運動関連の大脳皮質では、発火率と同期発火が異なる行動関連の情報を表現していることが知られていた。とりわけ同期発火は予測可能なイベントの生起に対する動物の期待を表現していることが示唆された (Riehle et al., 1997)。予測的な同期発火に関する神経機構についてはまだわかっていないが、我々は (北野、深井) 時間情報の脳内表現に対する簡単な仮定と生理実験で得られたスパイク時間依存のシナプス可塑性に基づいて、仮説的な神経回路モデルを構築した (図1)。このモデルは運動の準備期間が長

いほど同期精度が向上するという実験結果を含め、実験の結果を驚くほどよく再現することがわかった。これにより、in vitro の証拠しかないシナプス可塑性が、少なくとも理論的には行動レベルでの学習の基盤になり得ることが示せたと言える。また一見高次の脳機能に関係すると思われる同期精度の調節が、シナプスレベルでの回路の変化だけで説明可能であることを明らかにした。

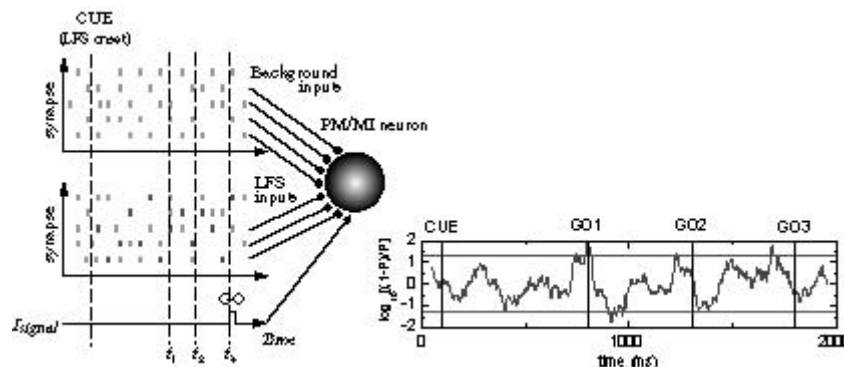


図1：モデルの概要（左）とシミュレーションで得られた同期の統計的有意性の時間変動（右）。統計的に有意な同期はGO信号の前後の時間に集中する。

上の例では行動関連の時間情報が同期発火によって表現されていたが、同様の情報は準備活動の発火率のシステムティックな変化によっても表現されることがある。その良い例は急速眼球運動の開始時に頭頂葉ニューロンなどに見られる堆積型 (accumulating) の神経活動である。岡本と深井は以前より堆積型神経活動を再現する大脳皮質神経回路をモデル化し、行動決定の神経メカニズムに理論的にアプローチしていたが、磯村、南部、高田らによるサルを用いたGo-NoGo課題実験において、帯状皮質に同様の神経活動が見られることがわかった (図2)。そこで現在、実験で得られた各試行の発火パターンをモデルの予言と比較することで、提案した神経回路モデルが生物学的に妥当であるか検討を進めている。

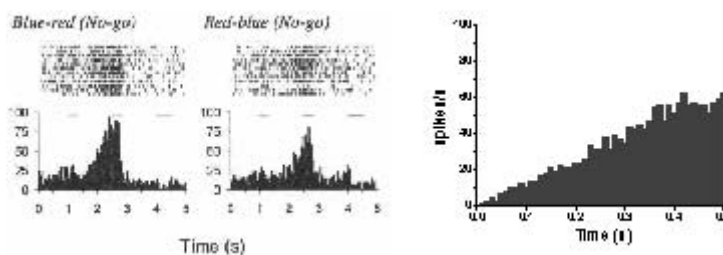


図2：帯状皮質ニューロンの遅延期間活動（左）とモデルのシミュレーション結果（右）

大脳皮質は情報処理のモダリティに依存しない局所回路構造をもち、それらは大脳皮質の情報表現の基本ユニットであると考えられている。局所回路の機能的役割を計算論的に明らかにするために、我々は帯状皮質の神経細胞とその回路のモデル化を推進し、これまでにガンマ周波数帯 (30-70Hz) の律動発火を生成するチャタリング細胞や、Fast-

spikingの抑制性ニューロンの回路を解析してきた（図3）。本年度は一連の研究の総括に向け、これらのニューロンとRegular-spikingの錐体細胞で構成される局所回路を考え、さらに局所回路の回路をモデル化した（青柳、竹川、野村、深井）。これにより、ボトムアップな刺激情報が脳皮質局所回路で処理されるメカニズムを明らかにして行きたい。特に、高次皮質からのトップダウン信号によりベータ周波数帯（10-18Hz）での緩やかな同期からガンマ周波数帯（20-80Hz）での局所的な強い同期への遷移が起こり、それにより特定の刺激に注意が向けられ処理されるという仮説を理論的に検討する。またこの遷移の際には大脳基底核が重要な役割を果たしていることが示唆されており、局所回路の機能原理を理論的に明らかにすることは、大脳皮質—大脳基底核連関により行動が組織化され、学習される過程を解明する上でも重要であると考えられる。

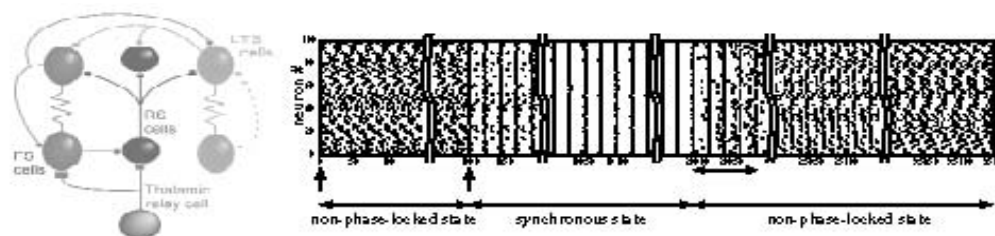


図3：FS細胞の回路モデル（左）と外部刺激による同期・非同期遷移の制御（右）

玉川大相原ラボでは海馬—皮質系の神経回路網に関して、3つの視点から以下の研究を行った。(1)海馬神経回路網の文脈情報処理（スライス標本を用いた光計測実験）。モルモットの海馬スライス標本を用いて、CA1野神経回路網での時間タイミング依存LTP, LTDの空間分布の計測を行った。結果として、軸索に添う細胞層に近い放射層の領域では、2箇所LTD時間窓のあるメキシカンハット型の時間タイミング依存性が得られた。また、タイミング刺激中の細胞内カルシウムの流入量も光計測を用いて調べ、カルシウムの流入量に依存して、それが少ない場合はLTD, 多い場合はLTPが誘起された。これらは、LTP, LTDの誘起が拡張BCMルール (Fregnac 1991) に従うことを示している。(2) 海馬—聴覚皮質系の情報処理（亜急性実験による聴覚野の光計測）。二音系列刺激を使用し、麻酔下のモルモットの聴覚野における神経活動を膜電位光計測法を用いて記録した。その結果、応答潜時が先行音の存在によって長くなること、また提示された二音が同じ周波数の場合の方が、異なる周波数の場合に比べより長くなること分かった。(3) 行動下における海馬ニューロン活動計測（学習実験）。空間的な単純交代系列課題遂行中におけるラットの海馬CA1領域を多点同時計測した。また、同一ラットに光を追従させることにより、上記系列と同一の行動パターンを取らせた場合のデータとを比較検討した。その結果より、系列の明示的提示と非明示的な想起との各場合において、海馬CA1領域の神経活動に違いが生じることが分かった。

以下に神経回路機能グループにおける研究を報告する。金子ラボでは運動皮質の局所回路の解析をすすめている。本年度は皮質第5層の皮質脊髄路ニューロンに対して皮質各

層の錐体ニューロンがどのように局所入力するか詳しく調べた。皮質脊髄路ニューロンには皮質各層からの興奮性入力収束していたが、特に第4層ニューロンの軸索が他の層よりものより倍の入力を形成していた。さらに、この第4層のニューロンは Phasic response を示す star pyramidal neuron であって、timing 情報を受け渡すのに適した反応性を持っていると推測された。従って、視床を介して入力してくる小脳の運動指令は、特にその timing 情報部分は第4層 star pyramidal neuron によって直接運動出力ニューロン（皮質脊髄路ニューロン）に受け渡されていることになる（論文投稿準備中）。

また Vesicular glutamate transporter (VGluT) を認識する抗体を作成し、中枢神経系の局所神経回路の解析に応用した。VGluT1 は主として大脳皮質の出力ニューロンが使用しており、VGluT2 は視床のニューロンが用いているために、線条体・大脳皮質などの領域で、大脳皮質由来および視床由来の興奮性神経終末を区別して標識出来るようになった。Sindbis virus などの遺伝子工学的手法により Golgi 染色様に標識された一個の大脳皮質ニューロンあるいは線条体ニューロンに、どの様にそれぞれの興奮性入力が入るのか現在解析中である。さらに、VGluT1 および VGluT2 の分布を小脳皮質と脊髄後角・延髄後角で調べ、両者が異なる分布をしていることを見出した。小脳皮質では平行線維終末は専ら VGluT1 を使用し、登上線維は VGluT2 を用いていること、面白いことに苔状線維終末に VGluT1 と VGluT2 の両方を使用していることなどを明らかにした。一般に VGluT1 は synaptic facilitation を示すシナプスに多く、反対に VGluT2 は synaptic depression を示すシナプスに認められることから、VGluT の使い分けとこういったシナプスの応答特性との関連が考えられる。

今まで線条体のニューロンに今までわかっていた2種類以外に、preprotachykinin B (PPTB) 発現と特異的な無名質投射で特徴づけられる第3の投射系が存在することを明らかにしてきているが、腹側線条体にも同様な第3の投射系が存在するかどうか検索した。腹側線条体の側座核には PPTB 陽性のニューロンが存在し、少なくともその一部は投射ニューロンであることを明らかにした。一方、腹側線条体の嗅結節にはこうしたニューロンが存在せず、嗅結節がこの点で背側線条体・側座核とは異なる組織であることが明らかになった。現在さらに側座核を中心とする PPTB 陽性投射系の詳しい投射先を検討している。また、投射先の無名質ニューロンは PPTB の産物であるニューロキニン B に対する NK3 受容体を発現しているが、この無名質ニューロンが大脳皮質に投射する GABA 作動性ニューロンであり、ニューロキニン B に対して脱分極反応を示すことをホールセルクランプ法を用いて明らかにした（論文投稿準備中）。

伊藤ラボでは麻酔下ネコの外側膝状体から2本の tetrode 電極により同時記録された多細胞データに対して Unitary Event Analysis を適用し、同期振動発火現象の非正常性を解析した。視覚刺激（定常光スポット）の提示により振動的発火（60-120Hz）を生じる細胞のペアで発火間に有意な相関を示すサンプルに対して、相互相関ヒストグラムでのピークを与える時間ズレに対応するスパイクイベント (unitary events) の数の有意性検定を行った。従来の相互相関ヒストグラムと異なり、この解析法では発火率の変動を考慮して試行

時間内の任意の時点で有意性検定が可能のため、unitary eventsの時間変動を追跡することが可能である。この結果、unitary eventsは発火率が上昇している刺激提示中に定常的に生じているのではなく、特定の期間に過渡的に出現する傾向があることがわかった。また、同じ細胞ペアが異なる視覚刺激の提示（定常光スポットと運動するバーなど）により異なる時間ズレのunitary eventsを生じることから、スパイク相関は固定的な解剖学的原因ではなく、機能的な原因により生じていると考えられる。これらの結果から、外側膝状体という低次の視覚領野においても、スパイク相関のダイナミクスが発火率とは異なる情報処理に参与する可能性があると考えられる。

### 3. 研究実施体制

- ① 脳ダイナミクス研究グループA班 深井朋樹（玉川大学、教授）
- ② 研究項目
  - ・時間認知と記憶の神経機構（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（モデル）
- ③ 脳ダイナミクス研究グループB班 高田昌彦（東京都神経研究所、副参事研究員）
- ④ 研究項目
  - ・時間認知と記憶の神経機構（行動生理実験）
  - ・大脳皮質－大脳基底核機能連関（実験）
- ⑤ 脳ダイナミクス研究グループC班 青柳富誌生（京都大学、講師）
- ⑥ 研究項目
  - ・大脳皮質局所回路の機能的モデル化
- ⑦ 神経回路機能研究グループ 金子武嗣（京都大学、教授）
- ⑧ 研究項目
  - ・大脳皮質局所回路の構成原理の解明
  - ・同期スパイクによる大脳皮質－視床間の機能的連絡

### 4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

#### (1) 論文（原著論文）発表

- Cateau H, Fukai T. A stochastic method to predict the consequence of arbitrary forms of spike-timing-dependent plasticity. *Neural Computation* 15 (3) : 597-620 (2003)
- Okamoto, H. & Fukai, T. Physiologically realistic modelling of a mechanism for neural representation of intervals of time, *BioSystems* 68: 229-233 (2003).
- K. Kitano, H. Cateau, K. Kaneda, A. Nambu, M. Takada, and T. Fukai. Two-

State Membrane Potential Transitions of Striatal Spiny Neurons as Evidenced by Numerical Simulations and Electrophysiological Recordings in Awake Monkeys. *Journal of Neuroscience* 22, RC230 (1-6), (2002)

- Aoyagi T, Kang Y, Terada N, Kaneko T, Fukai T. The role of Ca(2+)-dependent cationic current in generating gamma frequency rhythmic bursts: modeling study. *Neuroscience* 115(4): 1127-1138 (2002).
- K. Kitano, H. Cateau, and T. Fukai. Self-Organization of Memory Activity through Spike-Timing-Dependent Plasticity. *NeuroReport* 13, 795-798, (2002)
- Cateau H, Kitano K, Fukai T. An accurate and widely applicable method to determine the distribution of synaptic strength formed by the spike-timing-dependent plasticity. *Neurocomputing* 44-46: 343-351 (2002)
- Kitano K, Cateau H, Fukai T. Sustained activity with low firing rate in a recurrent network regulated by spike-timing-dependent plasticity. *Neurocomputing* 44-46: 473-478 (2002).
- Fukai T, Kitano K, Aoyagi T, Kang Y. Modeling the layer V cortical pyramidal neurons showing theta-rhythmic firing in the presence of muscarine. *Neurocomputing* 44-46: 103-108 (2002).
- Akazawa T, Takada M, Nambu A (2003) Activity and distribution patterns of monkey pallidal neurons in response to peripheral nerve stimulation. *Neurosci Lett* 339:161- 165.
- Takada M, Hamada I, Tokuno H, Inase M Ito Y, Hasegawa N, Ikeuchi Y, Imanishi M, Akazawa T, Hatanaka N, Nambu A (2003) Corticostriatal projections from the cingulate motor areas in the macaque monkey. In: *The Basal Ganglia VI*. pp. 419- 428.
- Yamaji Y, Matsumura M, Kojima J, Tokuno H, Nambu A, Inase M, Imai H, Takada M (2003) Differential reductions in dopaminergic innervation of the motor-related areas of the frontal lobe in MPTP-treated monkeys. In: *The Basal Ganglia VI*. pp. 159- 167.
- Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2002) Partly converging but largely segregated corticostriatal projections from the primary motor cortex and the supplementary motor area. In: *The Basal Ganglia VII*. pp. 147- 153.
- Takada M, Matsumura M, Kojima J, Yamaji Y, Inase M, Tokuno H, Nambu A, Imai H (2002) Protection against nigrostriatal dopamine cell death by pedunculopontine tegmental nucleus lesions. In: *The Basal Ganglia VII*. pp. 67- 76.
- Kaneda K, Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Differential processing patterns of motor information via striatopallidal and striatonigral

projections. J. Neurophysiol 88:1420- 1432.

- Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo- pallidal ‘hyperdirect’ pathway. Neurosci Res 43:111- 117.
- Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2002) Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. J Neurophysiol 88: 1830- 1842.
- Isomura Y, Fujiwara-Tsukamoto Y, Imanishi M, Nambu A, Takada M (2002) Distance-dependent  $Ni^{2+}$ -sensitivity of synaptic plasticity in apical dendrites of hippocampal CA1 pyramidal cells. J Neurophysiol 87:1169- 1174.
- T. Furutaa, L. Zhoua and T. Kaneko. Preprodynorphin-, Preproenkephalin-, Preprotachykinin A- and Preprotachykinin B- Immunoreactive neurons in the accumbens nucleus and olfactory tubercle: Double- Immunofluorescence analysis. Neuroscience 114 (3): 611-627 (2002).
- J.-L. Li, F. Fujiyama, T. Kaneko, N. Mizuno. Expression of vesicular glutamate transporters, VGluT1 and VGluT2, in axon terminals of nociceptive primary afferent fibers in the superficial layers of the medullary and spinal dorsal horns of the rat. Journal of Comparative Neurology 457 (3): 236-249 (2002)
- H. Hioki, F. Fujiyama, K. Taki, R. Tomioka, T. Furuta, N. Tamamaki and T. Kaneko, Differential distribution of vesicular glutamate transporters in the rat cerebellar cortex. Neuroscience 117 (1): 1-6 (2003).
- Daisuke Suzuki, Toshio Aoyagi. Phase Locking States in Network of Inhibitory Neuron: A Putative Role of Gap Junction, Journal of the Physical Society of Japan, 71, 2644-2648 (2002).

(2) 特許出願

H14年度特許出願件数：2件（研究期間累積件数：3件）