

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成15年度採択研究代表者

櫻井 芳雄

(京都大学大学院文学研究科 教授)

「高齢脳の学習能力と可塑性のBMI法による解明」

1. 研究実施の概要

行動を制御する覚醒脳のレベルでは、高齢脳の学習能力と可塑性の実態は未だ不明である。そこで本研究は、脳の神経活動が機械を直接操作するBMI (Brain- Machine Interface) を構築し、高齢個体の劣化した運動出力系を機械出力系に置き換えることで、高齢脳が本来備えている学習能力と可塑性を引き出し明らかにすることを目指す。そのため、動物 (ラット・サル) の学習課題を確定し、BMIに用いる神経活動であるマルチニューロン活動と超高速光イメージングの新たな記録法と解析法を開発する。また、インターフェイスの基本設計となる新たなニューラルネットワーク・モデルを開発し、実際のニューロン活動から動物の運動を再現するシュミレーションも進める。同時に、BMIの操作により動物の神経回路網に生じる構造的変化を検出する方法を開発し、シナプスの可塑的変化を可視化する遺伝子改変動物の作成も試みる。これらの技術開発は順調に進んでおり、来年度中にBMIのシステムを構築し動作させる予定である。

2. 研究実施内容

現在はまずBMI (Brain-Machine Interface) を実際に構築し動作させることを目指している。具体的には、すでに開始しているラットとサルの条件性位置選択課題の訓練をさらに進め、課題遂行中のマルチニューロン活動を記録し解析することで、動物の行動と同じ結果を生む動作を機械に行わせる。この課題は、指示刺激 (ラットでは聴覚刺激、サルでは視覚刺激) と反応位置との対応を学習させるものであり、指示刺激が意味する位置に素早く反応させる課題である。訓練は順調に進んでおり、特にラットでは、これまでに開発した特殊電極とマイクロドライブを用いたマルチニューロン活動の記録も始めている。今後は記録をさらに進めデータを集積すると同時に、記録法と解析法のさらなる改良を進める。すでにマルチニューロン活動を個々のニューロン活動に分離するため、独立成分分析 (ICA) を応用した独自のスパイク・ソーティング法を開発済みであり、それがリアルタイムで動作するシステムも完成しており、興奮性の錐体ニューロンと抑制性の介在ニューロンを分離し、化学的シナプスだけでなく電気的シナプス (gap-junction) を介したニューロン間結合も検出できるようになっている。今後はそれに加え、ラットの行動を解析す

るビデオシステムを開発し、海馬と新皮質から記録したマルチニューロン活動やニューロン間の相互作用とラットの行動を詳細に対応づけることで、ラットの反応を自動的に推定するBMIシステムを構築する。また記録法については、すでに開発したリアルタイム式スパイク・ソーティング法をDSP(Digital Signal Processor)上に実装ことにより、より高速な記録システムを実現する。さらに、IC基盤を用いた超小型マイクロドライブを開発し、海馬と新皮質に同時に刺入する電極数を増やす。サルの実験では、前年度に引き続き、より広範囲の皮質から神経活動をリアルタイムで記録するため、膜電位感受性蛋白と分子プローブによる新たな超高速光イメージング法の開発を、ウイルスベクターによる皮質の構造解析の結果を活用しながら進めていく。

BMIのインターフェイスを設計するためには、神経活動による情報表現の解読が重要であり、そのためには神経活動のダイナミクスを解析する必要がある。そこで、そのような解析を可能とする独自のアルゴリズムによる専用ソフトウェアを作成している。特に、先行研究のように多数のニューロン活動を線形加算するだけでなく、個々のニューロン間のスパイク・タイミングを検出することで、多数ニューロンの同期性を検出し活用する方式をBMIに組み込む。そのため、抑制性ニューロンを重視し活用する独自のニューラルネットワーク・モデルの開発を進めている。また、課題中の状況に応じてスパイク相関や平均発火率などの情報を効率的に活用する方式についても検討している。さらに、神経活動が表す情報をリアルタイムに抽出する手法についても、自己組織化マップやベイズ推定等も含め検討する。さらにインターフェイスについては、これまでに記録したサル運動野のニューロン活動のデータを活用することで、ニューロン活動と筋電位の対応を学習するアルゴリズムを確立し、ニューロン活動だけから筋電位を推定し上肢の動きを再現するシュミレーション・プログラムを完成させる。インターフェイスの出力で動作する出力用ロボットアームについては、柔軟性のある人工筋肉ゴムを用いることで、迅速な動作とコンプライアントな構造を有する専用アームを作製する。また、超高速光イメージングによる神経活動をBMIに活用するため、ニューロン活動のデータと光イメージングのデータそれぞれ一方からもう一方を再構成するアルゴリズムを開発する。

BMIを学習し操作することで神経回路網に生じる構造的な変化については、シナプス構造の可塑的变化を免疫組織化学法により詳細に解析するため、機能タンパクの検出力の向上に取り組んでいる。すでに、Vesicular Glutamate Transporter (VGluT) の検出感度を上げることにより、可塑的变化を起こすシナプスが興奮性か抑制性か、またそれらが情報間連合を示唆する皮質内結合か、あるいは感覚入力系の変化を示唆する視床由来かについて、より詳細に同定する。また、BMIを学習したラットのシナプスで生じる構造的変化のうち、特定のニューロン群で起こる可塑的变化を可視化し検出できる遺伝子変異マウスとラットの作成も進める。さらに、ニューロンをゴルジ染色様に標識するウイルスベクターなどを用いることで、樹状突起の形態的变化を追跡する方法についても開発していく。

3. 研究実施体制

櫻井研究グループ

- ① 研究分担グループ長：櫻井芳雄（京都大学大学院文学研究科 教授）
- ② 研究項目：ラットのマルチニューロン活動と神経回路網の機能的可塑性の解析

青柳研究グループ

- ① 研究分担グループ長：青柳富誌生（京都大学大学院情報学研究科 講師）
- ② 研究項目：インターフェイスの基礎となる脳の情報表現を表す数理モデルの開発

金子研究グループ

- ① 研究分担グループ長：金子武嗣（京都大学大学院医学研究科 教授）
- ② 研究項目：ラットのBMI学習に伴う神経回路網の構造的変化の解析

飯島研究グループ

- ① 研究分担グループ長：飯島敏夫（東北大学大学院生命科学研究科 教授）
- ② 研究項目：サルのニューロン活動と筋電位活動の記録及び超高速光イメージング法の開発

小池研究グループ

- ① 研究分担グループ長：小池康晴（東京工業大学精密工学研究所 助教授）
- ② 研究項目：サル用インターフェイスと出力アームの設計及びシミュレーション法の開発

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- Sakurai, Y., Takahashi, S. and Inoue, M., Stimulus duration in working memory is represented by neuronal activity in the monkey prefrontal cortex, *European Journal of Neuroscience*, 1069-1080, 2004.
- Sakata, S., Yamamori, T. and Sakurai, Y., Behavioral studies of auditory-visual spatial recognition and integration in rats, *Experimental Brain Research*, 159, 401-417, 2004.
- Toshio Aoyagi, Takaaki Aoki, Possible Role of Synchronous Input Spike Trains in Controlling Function of Neural Networks, *Neurocomputing*: 58-60, 259-264, 2004.
- Masaki Nomura, Tomoki Fukai, Toshio Aoyagi, Gamma frequency synchronization in a local cortical network model, *Neurocomputing*: 58-60, 173-178, 2004.
- Takashi Takekawa, Toshio Aoyagi, Tomoki Fukai, Influences of synaptic locations on the synchronization through rhythmic bursting, *Network: Computation in Neural Systems*, 15, 1-12, 2004.
- Li J.-L., Tomioka R., Okamoto K., Nakamura K., Wu S.-X., Kaneko T., Mizuno N., Efferent and afferent connections of GABAergic neurons in the

supratrigeminal and the intertrigeminal regions. An immunohistochemical tract-tracing study in the GAD67-GFP knock-in mouse. *Neuroscience Research*, vol. 51 (no. 1), pp. 81-91, 2005.

- Nakamura K., Matsumura K., Kobayashi S., Kaneko T., Sympathetic premotor neurons mediating thermoregulatory functions. *Neuroscience Research*, vol.51 (no. 1), pp. 1-8, 2005.
- Fujiyama F., Kuramoto E., Okamoto K., Hioki H., Furuta T., Zhou L., Nomura S., Kaneko T., Presynaptic localization of an AMPA-type glutamate receptor in corticostriatal and thalamostriatal axon terminals. *European Journal of Neuroscience*, vol. 20 (no. 12), pp. 3322-3330, 2004.
- Zhou L., Furuta T., Kaneko T., Neurokinin B-producing projection neurons in the lateral stripe of the striatum and cell clusters of the accumbens nucleus in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 480 (no. 2), pp. 143-161, 2004.
- Cho R.-H., Segawa S., Okamoto K., Mizuno A., Kaneko T., Intracellularly labeled pyramidal neurons in the cortical areas projecting to the spinal cord. II. Intra- and juxta-columnar projection of pyramidal neurons to corticospinal neurons. *Neuroscience Research*, vol. 40 (no. 4), pp. 395-410, 2004.
- Cho R.-H., Segawa S., Mizuno A., Kaneko T., Intracellularly labeled pyramidal neurons in the cortical areas projecting to the spinal cord. I. Electrophysiological properties of pyramidal neurons. *Neuroscience Research*, vol. 40 (no. 4), pp. 381-394, 2004.
- Hioki H., Fujiyama F., Nakamura K., Wu S.-X., Matsuda W., Kaneko T., Chemically specific circuit composed by vesicular glutamate transporter 3- and preprotachykinin B-producing interneurons in the rat neocortex. *Cerebral Cortex*, vol. 14 (no. 11), pp. 1266-1275, 2004.
- Nakamura K, Matsushima K, Hubschle T, Nakamura Y, Hioki H, Fujiyama F, Boldogkoi Z, König M, Thiel H-J, Gerstberger R, Kobayashi S, Kaneko T, Identification of sympathetic premotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. *The Journal of Neuroscience*, vol. 24 (no. 23), pp. 5370-5380, 2004.
- Furuta T., Koyano K., Tomioka R., Yanagawa Y., Kaneko T., GABAergic basal forebrain neurons which express receptor for neurokinin B and send axons to the cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 473 (no.1) , pp. 43-58, 2004 .
- Kondo Y, Suzuki M, Mugikura S, Abe N, Takahashi S, Iijima T, Fujii T:

Changes in brain activation associated with use of a memory strategy: a functional MRI study. *NeuroImage* 24: 1154-1163, 2005.

- 李 鍾昊・市屋 剛・金 載然・佐藤 誠・和田 安弘・小池 康晴、HMMを用いた筋電信号からの運動プリミティブ抽出、電子情報通信学会論文誌、J88-D-II [2] 188-199、2005.
- 辛 徳・嶋田 修・佐藤 誠・小池 康晴、筋肉骨格系の数式モデルによる腕のステイフネスの推定、電子情報通信学会論文誌、J87-D-II [9] 1860-1869、2004.

(2) 特許出願

H16年度特許出願件数：1件（CREST研究期間累積件数：1件）