

渡邊 大

京都大学大学院医学研究科
教授

自由行動下での神経情報操作・解読技術の開発と
意思決定の神経基盤解明への応用

§ 1. 研究成果の概要

多様な神経細胞集団により実現される脳機能を理解するために、多機能イメージングと高精度の光操作を可能とする内視顕微鏡技術を開発し、さらに本技術を駆使して自由行動下での意思決定の神経基盤の解明を目指している。渡邊、石川、大羽の3グループは密接に連携して、以下の研究項目1~3を実施した。

研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立:

神経活動を反映する GEVI による生体での膜電位計測を可能とする高速かつ高感度な内視顕微鏡技術の確立を最終目標として、① 撮像ユニット及び励起光源ユニットの条件検討、② 高速イメージングと同期した行動データの取得技術の開発を実施した。

① 撮像ユニット及び励起光源ユニットの条件検討: 渡邊グループは、脳スライスを作成し、内視顕微鏡の光学系の条件検討、改変型 GEVI の評価を実施した。大羽グループは、内視顕微鏡イメージングの画質向上を目的として、ガウス過程隠れ変数モデル (GPLVM) に基づくクリギング方法の定式化を拡張して大きなモーションアーティファクトに対応可能とした。

② 高速イメージングと同期した行動データの取得技術の開発: 石川グループは、マウスの自由行動を追跡し、その中で意図的に行動が選択される瞬間を特定することを目標として、高速カメラ (> 800 fps) で撮影した動画を画像処理で解析した。テンプレートマッチングにより、行動を制限するモーションキャプチャー・マーカーを装着せずに、自由意志によって運動方向を変える瞬間を特定することに成功した(図 1, Lee et al., 2019)。

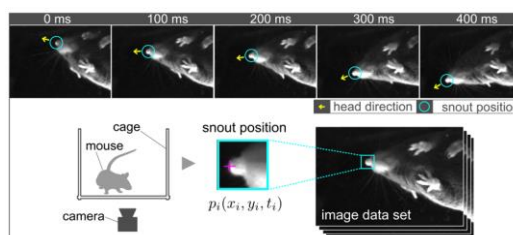


図 1. モーションキャプチャー・マーカーを使わない高速カメラによる行動検出・追跡技術

研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用:

単一細胞の精度で長時間安定した光操作を実施するためには、取得した画像の動きを補正してターゲットの細胞を常時トラッキングし、正確に光照射する技術が必要である。トラッキング技術に必要となるデジタルミラーデバイス(DMD)による光照射制御について検討した。その結果、内視顕微鏡イメージングの画素を規定する単一ファイバーコアのレベルで励起光を制御することに成功した。以上は、石川グループ、渡邊グループが担当した。

研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤:

大羽グループは、渡邊グループと連携して、自由行動下での弁別/逆転学習課題遂行時のマウス背内側線条体 中型有棘神経細胞(MSN)の Ca^{2+} シグナル、ERK 活性の時系列データを解析した。意図的行動選択を構成するマウス個体の動作情報から Ca^{2+} シグナル動態を予測する線形モデルを構築した結果、報酬獲得情報から MSN の Ca^{2+} シグナルパターンの予測に成功した。次に学習課題遂行前、遂行中、遂行後の3状態(Pre / Task / Post)が ERK 活性の動態のデコーディング解析により高い精度で予測できることを明らかにした。さらにライブ細胞イメージングに適用可能な、力学的特性の特徴量をデータ変換により推定する手法を開発し、国際誌に発表した(Nakae, 2019)。

【代表的な原著論文】

1. Taro Okunomiya, Hiroyuki Hioki, Chika Nishimura, Satoshi Yawata, Itaru Imayoshi, Ryoichiro Kageyama, Ryosuke Takahashi, Dai Watanabe, "Generation of a MOR-CreER knock-in mouse line to study cells and neural circuits involved in mu opioid receptor signaling genesis", *Genesis*, 58, e23341, 2019
2. Ken Nakae, "Statistical Estimation of Phase Response Curves Using Data Transformation", *J. Phys. Soc. Jpn.* 88, 084003 (2019)
3. Hidetoshi Urakubo, Torsten Bullmann, Yoshiyuki Kubota, Shigeyuki Oba, and Shin Ishii, "UNI-EM: An Environment for Deep Neural Network-Based Automated Segmentation of Neuronal Electron Microscopic Images", *Scientific Reports*, vol. 9, No. 1:19413

§ 2. 研究実施体制

(1) 渡邊グループ

- ① 主たる共同研究者: 渡邊 大 (京都大学医学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立
 - ・研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用
 - ・研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤

(2) 石川グループ

- ① 主たる共同研究者: 石川 正俊 (東京大学情報理工学系研究科 教授)
- ② 研究項目
 - ・研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立
 - ・研究項目 2. 光操作技術の内視顕微鏡イメージングへの応用
 - ・研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤

(3) 大羽グループ

- ① 主たる共同研究者: 大羽 成征 (京都大学情報学研究科 講師)
- ② 研究項目
 - ・研究項目 1. 内視顕微鏡による高速・高感度イメージング技術の確立
 - ・研究項目 3. 自由行動下の意思決定の神経基盤