

「脳を創る」

平成10年度採択研究代表者

深井 朋樹

(東海大学工学部 助教授)

「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

40 Hz 振動の機能的役割として、情報伝達のクロックという考え方を、簡単なニューロンモデルを構築することによって提案した。さらに時間記憶の前頭皮質神経回路モデル、線条体投射ニューロンとその回路網の計算機モデル、大脳皮質局所神経回路の計算機モデルの構築に着手し、はじめの2テーマについてはある程度の準備研究を終えた。実験方面も、マルチユニット記録装置のセットアップをほぼ終え、本格的な記録に入れる段階である。サルに行わせる課題などについてもある程度設計を終えた。またモデル研究の進展に合わせて、いくつか *in vivo*, *in vitro* 系での実験に着手することとした。

2. 研究実施内容

(1) 線条体神経回路の計算モデル

大脳皮質から大脳基底核への入力はず先ず線条体の神経回路網による情報処理を受ける。線条体の機能的役割としては、様々な大脳皮質領野から送られてくる運動命令の中から、優先度の高いものを選択することなどが仮説として考えられているが、まだよくわかってはいない。本研究プロジェクトの目標の一つである大脳基底核による時系列処理を解明・モデル化する上でも、情報処理の流れの入り口である線条体の機能的役割を理解することが本質的に重要である。この当面の目的に沿い、線条体神経回路の皮質入力に対する応答特性を探るため、現実的なコンパートメント・ニューロンモデルに基づく線条体神経回路のモデル化に着手した。このモデルをシミュレーションすることにより、隣接した複数の線条体ニューロンが示す状態遷移や集団発火活動における同期性や非同期性などを調べ、実験で得られた結果の本質的部分を再現することが出来た。今後プロジェクト内で平行して行われる予定の実験結果を取り入れてモデルをより現実的なものに改良したり、黒質からのドーパミン入力の作用を取り入れるなどして発展させ、ドーパミン入力による線条体神経回路の応答特性に対する調節効果や、皮質入力の選択・統合などに於いて果たす機能的役割などを探る予定である。

(2) 大脳皮質-線条体神経回路の in vitro 実験系

上記の線条体神経回路モデルから得られる線条体神経回路の振る舞いや機能に関する知見を実験により確認する。そのためにダブル・パッチクランプ記録法またはマルチユニット記録法を用いる実験系で、大脳皮質-線条体スライス標本上で大脳皮質刺激に対して複数の線条体神経細胞の活動を記録し、活動の相関などを解析する予定である。また大脳皮質-線条体投射系におけるシナプスの長期抑圧や長期増強（まだ確認されていない）はある種の運動学習と関連しているという仮説が提唱されている。そこでパッチクランプ記録法とカルシウムイメージング法を組み合わせた実験系を用いて、ラットの大脳皮質-線条体スライス標本上で、皮質反復刺激により長期抑圧や長期増強を誘発した線条体ニューロンの細胞内カルシウムの動態を解析し、さらにそれらがドーパミン神経伝達の修飾によりどのような調節を受けるかを詳細に検討する。特に近年脳の他の部位（例えば海馬）などで話題になっているスパイク時間依存の非対称 LTP/LTD に類似の効果が見られるかを早急に確認する。

(3) 大脳皮質-大脳基底核の in vivo 実験系

大脳基底核における運動時系列学習のメカニズムを明らかにするためには、実際に運動課題を学習・遂行中のサルの大脳皮質や大脳基底核からニューロン活動を記録する必要がある。その場合、神経回路モデルの構築や選別に有用なデータを収集出来るような実験系を組むには、ある程度複雑な時系列処理を実行させる必要があるものと思われるが、サルに学習可能な範囲で、かつ多くの計算論的情報が引き出せるような課題を設定することが成否の重要なポイントとなる。平成10年度は実際に実験を行う実験室の改造や、マルチユニット記録装置の導入およびソフトウェアの設定を行いながら、用いるべき課題を検討した。現在課題のおおよその枠組みは設定し終えたので、実験課題の提示に用いる装置や制御ソフトを開発し、サルの訓練に取りかかった段階である。また、同一課題は以下に述べる時間コーディングの問題に対しても応用可能なので、提案したモデルの実験的検証を行う予定である。

(4) 時間コーディングの計算モデル

秒単位の時間間隔の認知・識別・記憶は、行動プランニングにおける基本的要素の一つであろう。このような情報処理は大脳皮質局所神経回路において行われるという仮説に基づき、神経回路モデルを構築した。心理物理実験の結果から、この程度の時間間隔の認知においては、時間の長さや判定値の揺らぎとの間にウェーバーの法則が成り立つことが知られているが、我々の計算モデルは定性的にはこの法則をよく再現している。ウェーバー則を保存しながら、時間長を調節できるパラメータとそうでないパラメータなどの違いも理論的に解って来たので、今後記憶すべき時間の長さの増減に応じて、単一ニューロンあるいはニューロン集団の活動度

がどのように変化するかということや、この神経回路モデルをより現実的な神経モデルのネットワークに発展させるなどして、前頭皮質の他の作業記憶にも適用可能なモデルに拡張していく。

(5) マルチユニット記録法の開発

本研究プロジェクトが用いる主要な実験的手法にマルチユニット記録法がある。本年度は、麻酔下ラットの大脳皮質からのマルチユニット記録法の開発を進展させた。近接した領域から多数の細胞の活動を同時記録する目的においては、tetrodeと呼ばれる多重極電極が有効である。平成10年度は単一のtetrodeを自作し、麻酔下ラットの大脳皮質から試験的測定を行い、最高6個の単一ユニットの分離に成功した。また、皮質における細胞活動をネットワークレベルで解析するためには、複数のtetrodeを近接した部位に刺入し、異なる部位から測定された細胞活動間の関係を議論する必要がある。しかし、従来の既製品のマニピュレータを用いて、近接した位置にtetrodeという特殊な電極を複数個固定する事は不可能である。そこで、3本までのtetrodeを300ミクロンほどの間隔で配列させる特殊なマニピュレータを自作し、それぞれのtetrodeの刺入深さを独立に制御できるようにした。平成11年度には、これらの準備的研究の結果を十分に検討し、麻酔下ネコの視覚系を対象とする本格的なマルチユニット記録設備を導入し、マルチユニット記録手法を進展させる計画である。

(6) 40 Hz振動と入力信号の標本化：モデルと実験

大脳皮質は40 Hzの振動を特徴的に示す。Lismanは海馬での40 Hzの振動が時間順序のコーディングに関係していることを提案したが、深井はこの考えを発展させ、大脳皮質で振動状態を利用して運動の順番を計画し、大脳基底核の神経回路によって実際の運動時系列を生成する計算モデルを提案している。しかしながら40 Hzの振動は様々な脳の部位で観察されることから、多重な機能的役割を持つことが考えられる。そこで40 Hzの振動を大脳皮質での情報処理のクロックとしてとらえ、各周期でのニューロンの発火確率の変動によって信号をコードする神経機構を提案した。脳内では情報処理が複数の神経経路で並列的に行われるため、全体の処理過程を統制する共通のクロックが必要であろうという着想に基づいている。また、このモデルは確率共鳴現象の生体情報処理における役割に対しても、従来とは異なる解釈を与える。

現在、このモデルで得られた結果が現実のニューロンにおいても成立しているかを確認する実験を計画している。具体的には、大脳皮質もしくは海馬のスライス標本を用意して、40 Hzの振動を薬理的あるいは電気的方法で発生させながら、外部刺激電流とノイズをニューロンに入力して、細胞内、細胞外記録法を組み合わせることで細胞活動の記録を取る予定である。

(7) 大脳皮質局所回路の構造解明

大脳皮質神経回路による時間コーディングや、時系列コーディングの神経基盤の解明と神経回路モデルの構築は、本研究プロジェクトの一つの柱である。その目的に向けて大脳皮質局所回路の解剖学的構造を遺伝子操作技術を用いて解析している。平成10年度は、Parvalbumin とグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD67: GABA 作動性ニューロン全体のマーカー) の2種類のトランスジェニックマウスを作製した。Parvalbumin トランスジェニックマウスについては 1.3 kbp のプロモーター領域と第1イントロンをトランスジーンに使用したが、脳において特異的な発現は認められなかった。今回使用したプロモーター領域には特異的発現に必要な情報が含まれていなかったためと考えられるが、この様にトランスジェニックマウスが有効ではないケースに対しては、ノックインなどの特異的発現が保証される方法を検討している。さらに、すでにトランスジェニックマウスが作製されて特異的発現が報告されている Preproenkephalin, Neuropeptide Y1 受容体を含めて、Calretinin, Preprotachykinin など複数のトランスジェニックマウス作製計画を進行させている。

(8) 大脳皮質局所回路モデルと40Hz振動の同期

40Hzの同期神経活動を発生させる神経機構の解明と同期状態の動力学的性質を理解するために、大脳皮質局所神経回路の計算機モデルの構築を進めている。大脳皮質局所神経回路は、興奮性ニューロン群と抑制性ニューロン群が双方向に結合することにより形成されているが、この相互作用によって40Hzの振動を生成出来ることが計算機実験の結果から知られている。しかしながら大脳皮質での40Hz振動の発生源としては、これ以外にもバースト・ニューロンが考えられる。隣接し合った局所回路間の相互連絡を担うのは、このようなバースト・ニューロンであることを解剖学的実験の結果から示唆した。そこでバースト・ニューロンを生物学的知見に立ってモデル化した後、複数の局所回路がバースト・ニューロンを介して相互に連絡している皮質神経回路モデルを構築し、振動子系に関する非平衡統計力学の方法論などを適用することで、40Hz振動の大域的同期・非同期生成において、バースト・ニューロンの果たす機能的役割を探る。

3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

無し