

「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、高齢動物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すことを目指す。研究の主な流れは、① まずラットとサルの BMI システムを構築し動作させ、② 次に BMI とつながることで生じる学習の促進と神経回路の可塑的变化を検出し、③ 最後にその学習促進と可塑的变化について高齢脳と通常脳を比較する。現在、①と②まで研究は進捗しており、ラットとサルの BMI システムを完成させ動作させている。これらシステムについては論文として発表し、同時に特許出願も済ませている。また③についても、すでに予備的な検討に入っており、高齢動物(ラット)での BMI も動作し始めている。今後は、高齢脳と通常脳の比較を進めると共に、BMI システムのさらなる改良、すなわち神経活動から行動をより正確に予測するため計算式やネットワーク・モデルの改良を試みる。また、BMI とつながることで神経回路網に生じる構造的変化を検出することも開始し、シナプスの可塑的变化を可視化できる遺伝子改変動物の作成も試みる。

2. 研究実施内容

これまで、まず BMI を構築し動作させることを目指してきたが、今年度それが達成できた。ラットについては、独立成分分析(ICA)を活用した独自の方法に基づくシステム RASICA (Realtime and Automatic Sorting with Independent Component Analysis)を開発し、そこへ同期発火の検出機能を加えることで、BMI システム全体を構築した。このシステムは、マルチニューロン活動から個々のニューロン活動を自動的かつリアルタイムで抽出することができ、それら個々のニューロン活動の発火頻度や、複数のニューロン間の同期発火を、随意に設定したパラメータで検出しネットワークモデルに取り込むことができる。このシステムについては、詳細な論文を出すと同時に特許出願も済ませた。また、この BMI システ

ムを用いた実験も開始し、予備的な結果を得た。例えば、まずラットにノーズポーク（鼻先を穴に入れる行動）反応を訓練し、次に海馬 CA1 から同時記録した 10 個のニューロン活動を BMI システムに入れ、それらがある一定時間内に一定の回数以上発火することをノーズポーク反応の代わりとすると、約 30 分ほどでラットはノーズポーク反応を行わなくなり、代わりにニューロンの発火頻度が数倍に増大し、さらにニューロン間の同期発火も高頻度で生じるようになった。すなわち、神経回路網を構成するニューロンの活動は、BMI につながり行動の代わりとなることで、短時間に変化し増大することがわかった。

サル の BMI についても、構築し動作させることが出来た。条件性位置選択課題の基本形である視覚誘導性上肢到達課題、すなわち眼前に示される視覚刺激に手を伸ばす課題をサルに行わせ、腕の動きの軌道、腕の筋電信号、および大脳一次運動野のニューロン活動を同時計測し、ニューロン活動から腕の位置と動きを予測した。予測は ① ニューロン活動から筋電信号を再構築する過程と ② 筋電信号から腕の関節角度を再構築する過程の 2 段階に分け、① では線形回帰モデルを、② ではニューラルネットワークモデルと比例微分コントローラを用いた。その結果、ニューロン活動だけからサルの腕の動きを、運動の開始位置と力加減も含め高精度に予測することに成功した。この成果については、論文として発表すると同時に報道発表も行った。今後サルとラットの双方について、マルチニューロン活動の同時記録法のさらなる改良を進め、特にサルについては、超高速光イメージング法の開発やウイルスベクターによる皮質の構造解析も進めながら、より高精度の BMI を目指す。

インタフェースを設計するための理論的研究では、ニューロン間の同期発火が、経験に依存した神経活動パターンの遷移を引き起こす可能性が高いことがわかった。すなわち、多数のニューロン間の同期発火が、行動の発現とその時間的な推移に関わっているらしく、平均発火率だけでなくニューロン間の発火タイミングの検出が BMI にとって重要であることがわかった。そこで、多数のニューロン活動を線形加算するだけでなく、ニューロン間の発火タイミングを利用するため、統計学のカーネル法を活用したアルゴリズムを作成した。そして条件性位置選択課題を行っているラットの海馬 CA1 から記録したマルチニューロン活動をそのアルゴリズムにより解析し、ラットが左右どちらを選択するか予測することを試みた。予備的結果として、適当な時間内のニューロン活動とその発火系列相互のタイミングを利用すれば、ラットの選択行動を事前に予測することが可能であることがわかった。今後さらに予測の精度を上げていく予定である。

BMI につなが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、Vesicular Glutamate Transporter (VGluT) の検出感度をさらに向上させた。また VGluT1 と VGluT2 のシナプス終末における共存の定量化についても、相関係数をとる独自の方法を開発することで可能にした。さらに、抑制性の GABA 作動性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、特に Enkephalin 産生ニューロンを可視化するマウスの作成も進め、今年度は Enkephalin/GFP トランスジェニック・マウスの作成に成功し、特許出願を済ませた。今後は、BMI 用の電極付近で生じる局所的な構造変化をとらえるため、ニューロンをゴルジ染色様に標識するウィルスベクターを用いる方法、あるいは固定脳スライスにジーン・ガンを用いて DiI を打ち込み樹状突起の形態的变化を追跡する方法についても検討する予定である。

3. 研究実施体制

「櫻井」グループ

- ①研究分担グループ長：櫻井 芳雄（京都大学、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」グループ

- ①研究分担グループ長：青柳 富誌生（京都大学、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構築

「金子」グループ

- ①研究分担グループ長：金子 武嗣（京都大学、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」グループ

- ①研究分担グループ長：飯島 敏夫（東北大学、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」グループ

- ①研究分担グループ長：小池 康晴（東京工業大学、助教授）
- ②研究項目：サル用インターフェイスの設計と出力アームの作製

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

- Sakata, S., Yamamori, T. and Sakurai, Y. 7-12 Hz cortical oscillations: Behavioral context and dynamics of prefrontal neuronal ensembles. *Neuroscience*, 134, 1099-1111, (2005).
- Takahashi, S. and Sakurai, Y. Real-time and automatic sorting of multi-neuronal activity for sub-millisecond interactions in vivo. *Neuroscience*, 134, 301-315, (2005).

- Sakurai, Y. Brain-machine interface to detect real dynamics of neuronal assemblies in the working brain. In Wu, J.L., Ito, K., Tobimatsu, S., Nishida, T. & Fukuyama, H. (Eds.). *Complex Medical Engineering*. Springer, Tokyo, (2006) In press.
- Koike, Y., Hirose, H., Sakurai, Y. and Iijima, T. Prediction of arm trajectory from a small number of neuron activities in the primary motor cortex. *Neuroscience Research*, (2006) In press.
- Nomura, M. and Aoyagi, T., Stability of synchronous solutions in weakly coupled neuron networks, *Progress of Theoretical Physics*, 113, 911–925, (2005).
- Aoki, T. and Aoyagi, T., A possible role of incoming spike synchrony in associative memory model with STDP learning rule, *Progress of Theoretical Physics Supplement*, 161, 152–155, (2006).
- Nomura, M., Tanaka, T., Kaneko, T. and Aoyagi, T., Phase analysis of inhibitory neurons involved in the thalamocortical loop, *Progress of Theoretical Physics Supplement*, 161, 310–313, (2006).
- Takekawa, T., Aoyagi, T. and Fukai, T., Synchronization properties on slow oscillatory activity in a cortex network model, *Progress of Theoretical Physics Supplement*, 161, 356–359, (2006).
- Tomioka, R., Okamoto, K., Furuta, T., Fujiyama, F., Iwasato, T., Yanagawa, Y., Obata, K., Kaneko, T. and Tamamaki, N., Demonstration of long-range GABAergic connections distributed throughout the mouse neocortex. *European Journal of Neuroscience*, 21, 1587–1600, (2005).
- Kanbara, K., Okamoto, K., Nomura, S., Kaneko, T., Shigemoto, R., Azuma, H., Katsuoka, Y. and Watanabe, M. Cellular Localization of GABA and GABAB Receptor Subunit Proteins During Spermiogenesis in Rat Testis. *Journal of Andrology*, 26, 485–93, (2005).
- Nakamura, K., Hioki H., Fujiyama, F. and Kaneko, T., Postnatal Changes of Vesicular Glutamate Transporter 1 (VGluT1) and VGluT2 and their Colocalization in the Mouse Forebrain. *Journal of Comparative Neurology*, 492, 263–288, (2005).
- Klausberger, T., Marton, L. F., O'Neill, J., Huck, J.H.J., Dalezios, Y., Fuentealba, P., Suen, W.-Y., Papp, E., Kaneko T., Watanabe M., Csicsvari J. and Somogyi, P., Complementary roles of cholecystokinin and parvalbumin expressing GABAergic neurons in hippocampal network oscillations. *Journal of Neuroscience*, 25, 9782–9793, (2005).
- Wu, S-X., Goebbels, S., Nakamura, K., Kometani, K., Minato, N., Kaneko, T., Nave, K-A. and Tamamaki, N., Pyramidal neurons of upper cortical layers generated by NEX-positive progenitor cells in the subventricular zone. *Proceedings of National Academy of Sciences USA*, 102, 17172–17177, (2005).
- Nakamura, Y., Nakamura, K., Matsumura, K., Kobayashi, S., Kaneko, T. and Morrison, S.

- F., Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. *European Journal of Neuroscience*, 22, 3137-3146, (2005).
- Nakamura, K., Yamashita, Y., Tamamaki, N., Katoh, H., Kaneko, T. and Negishi, M., In vivo function of Rnd2 in the development of neocortical pyramidal neurons. *Neuroscience Research*, 54, 149-153, (2006).
 - Furuta, T. and Kaneko, T., Third pathway in the cortico-basal ganglia loop: neurokinin B-producing striatal neurons modulate cortical activity via striato-innominato-cortical projection. *Neuroscience Research*, 54, 1-10, (2006).
 - Martin-Ibanez, R., Jenstad, M., Berghuis, P., Edwards, R. H., Hioki, H., Kaneko, T., Mulder, J., Canals, J. M., Ernfors, P., Chaudhry, F. A. and Harkany, T., Vesicular glutamate transporter 3 (VGLUT3) identifies spatially segregated excitatory terminals in the rat substantia nigra. *European Journal of Neuroscience*, 23, 1063-70, (2006) .
 - Polgar, E., Furuta, T., Kaneko, T. and Todd, A. J., Characterization of neurons that express preprotachykinin B in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuroscience*, (2006) In press.
 - Kitahara, T., Kaneko, T., Horii, A., Fukushima, M., Kizawa, K., Okumura, K., Takeda, N. and Kubo, T., Fos-enkephalin signaling in the medial vestibular nucleus facilitates vestibular compensation. *Journal of Neuroscience Research*, (2006) In press.
 - Kondo, Y., Suzuki, M., Mugikura, S., Abe, N., Takahashi, S., Iijima, T. and Fujii, T., Changes in brain activation associated with use of a memory strategy: a functional MRI study, *NeuroImage*, 24, 1154-1163 (2005).
 - Takashima, I., Kajiwara, R. and Iijima, T., Voltage-sensitive dye imaging of intervibrissal fur-evoked activity in the rat somatosensory cortex, *Neuroscience Letters*, 381, 258-263, (2005)
 - Inase, M., Li B, M., Takashima, I. and Iijima, T., Cue familiarity is represented in monkey medial prefrontal cortex during visuomotor association learning. *Experimental Brain Research*, 168, 281-286, (2006).
 - 洪性寛, 金載佺, 佐藤誠, 小池康晴, キャッチング作業における人間の接触タイミング予測モデルに関する研究, 電子情報通信学会論文誌, J88-D-II [7] 1246-1256, (2005).
 - DaSalla, C., Kim, J. and Koike, Y., Robot control electromyography(EMG) signals of the wrist, *Applied Bionics and Biomechanics*, 12, 97-102, (2005).

(2) 特許出願

H17 年度出願件数 : 4 件 (CREST 研究期間累積件数 : 5 件)