

「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

本研究の目的は、高性能の BMI (Brain-Machine Interface) を構築し、高齢動物の劣化した運動系を機械系に置き換えることで、その脳が本来備えている学習能力と可塑性を引き出すことである。これまでにラットとサルの BMI システムを構築し稼働させている。特にサルでは、運動野の少数の神経細胞 (ニューロン) 活動から腕の動きを高精度に予測するシステムを作り上げた。またラットでは、高齢ラットによる BMI を動作させ始めた。今後はそれら BMI システムのさらなる改良を進めながら、サルでは、リアルタイムで動作する BMI を完成させる予定である。ラットでは、BMI とつながった神経回路網に生じる可塑的な変化を、高齢脳と通常脳を比較し明らかにする予定である。

2. 研究実施内容

【櫻井グループ】

ラットの BMI については、これまでに構築した ICA (独立成分分析) によるマルチニューロン活動の分離解析システムを用い、主に海馬で生じるニューロン活動と同期発火の変化を解析している。昨年に引き続き、発火頻度だけではなく同期発火の生起確率も BMI により大きく変化することが明らかになった。またこの ICA による分離解析法を、かつて記録したサル前頭連合野のマルチニューロン活動の解析に応用したところ、ほとんどの近接ニューロン間に高精度の同期発火が見られた。また、それら同期発火が課題の違いで変化することもわかり、脳の情報表現における同期発火の機能的意義を確認できた。

サルの BMI については (小池・飯島両グループとの共同研究)、これまでに構築した BMI システムを活用することで、一次運動野の少数のニューロン活動から腕の左右の動きを高精度に予測できることをすでに示したが、今年度は、サルが腕を上下左右の4方向に動かす場合でも、運動の開始位置と力加減も含め高精度に予測できることを明らかにした。また、これまではあらかじめ記録したニューロン活動、筋電信号、および上肢運動をオフラインで解析する方法であったが、マルチニューロン活動を記録しながらリアルタイムで運動を予測しロボットアームを動作させるオンライン実験の準備も進めており、今年度から実験を開始する予定である。

インタフェースを設計するための理論的研究では(青柳グループとの共同研究)、これまで同様、ニューロン間の同期発火の重要性をシミュレーション等によりさらに明らかにした。また、条件性弁別課題を遂行中のラットの海馬から記録したマルチニューロン活動をカーネル法を主体とするアルゴリズムで解析し、発火系列相互のタイミングを利用することにより、左右の選択行動を高精度に予測できることがわかった。

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(金子グループとの共同研究)、引き続き Vesicular Glutamate Transporter (VGluT) の検出感度をさらに向上させた。同時に、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た。今年度はこれらの技術に基づき、BMI 学習ラットにおける興奮性神経終末の変化を解析する。これまで櫻井グループからの BMI 学習ラットの提供が十分でなかったが、今後はその提供を受け解析していく予定である。

以下、各研究グループによる実施内容と成果の詳細を記載する。

【青柳グループ】

本年度は、発火タイミングに依存したシナプス可塑性 (STDP) により形成された神経ネットワークを、実験との対応が比較的容易な Hodgkin-Huxley 型のモデルを用い構成した。その結果、外部刺激のパターンを記憶する能力があるだけでなく、一様な同期発火を受け取ることで、記憶した発火パターンが学習した順番で遷移していく現象が見られた。この結果は、同期発火が外界の刺激と一連の行動を関係づける信号の役割を果たしている可能性を示唆している。

次に、条件性弁別課題をこなすように訓練され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の解析を行った。解析では、2種類の統計的手法(カーネル k-means clustering、カーネル主成分分析)を用いた。その結果、ラットの左右への弁別行動は、マルチニューロン活動のある一定の長さのパターンから高精度に予想できることが示唆された。

【金子グループ】

これまで同様、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とその精度の向上に取り組んだ。特に、VGluT の検出感度上昇に成功し、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、相関係数を取る新たな方法を開発した。この技術を用いて BMI 学習により生じた神経回路網の変化を検索する予定である。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、特に抑制性の GABA 作動性ニューロン群の樹上突起で起こる可塑的变化を可視化して検出できる遺伝子変異マウス・ラットの作成も引き続き進めた。すでに、樹状突起膜移行性シグナルを付加した GFP を発現する Lentivirus を用いてニューロンをゴルジ染色様に標識する技術を開発し、遺伝子特異的に樹状突起を可視化できるマウスを作製した。

【飯島グループ】

BMI システムの基本設計はこれまでのものを踏襲したが、EMG シグナルから関節角度を推定する過程に新たな試みを取り入れた。ニューラルネットワークモデルには姿勢制御中のみの

筋・筋骨格系の関係を学習させた。さらに、ニューラルネットワークモデルの後段に新たに PD コントローラを付け加えた。これは各関節の運動モデルに基づいて、運動期間中の軌道の誤差を補償することを期待したためである。この新しいシステムではニューラルネットワークモデルと PD コントローラの組み合わせにより、課題遂行中の EMG シグナルから運動時と静止姿勢時の両方の関節角度を表現できた。

【小池グループ】

今年度は、静止中のニューロン活動を用いて精度よく姿勢を推定する人工神経回路モデルを作成した。運動中は推定結果が静止中と異なるが、サーボメカニズムを導入することで、静止中の神経回路モデルだけで、運動中も精度良く推定できることがわかった。また、運動野のニューロン活動から直接推定するよりも、筋電位の推定を介在させる方がより良い結果を出せる理由について詳細に考察した。一次運動野のニューロン活動から、腕の 4 つの関節角度をある程度推定することは容易にできるが、運動が複雑になり推定するパラメータの数が多くなると、パラメータ数の十倍から百倍のデータが必要となる。脳から同時記録できるニューロン活動のデータは、量的にも質的にもそれほど多く得られないが、筋肉の活動を途中で推定すると、多数のニューロン活動が数個の筋電位活動に集約されることから、より少ないニューロン活動のデータでも精度良く運動と姿勢が推定できることがわかった。

3. 研究実施体制

(1)「櫻井」グループ

①研究者名

櫻井 芳雄(京都大学文学研究科 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

(2)「青柳」グループ

①研究者名

青柳 富誌生(京都大学情報学研究科 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構築

(3)「金子」グループ

①研究者名

金子 武嗣(京都大学医学研究科 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

(4)「飯島」グループ

①研究者名

飯島 敏夫(東北大学生命科学研究科 教授)

②研究項目

・サル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

(5)「小池」グループ

①研究者名

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の設計と出力アームの作製

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

【櫻井グループ】

- Sakurai, Y. and Takahashi, S. Dynamic synchrony of firing in the monkey prefrontal cortex during working memory tasks. *Journal of Neuroscience*, 26, 10141-10153, 2006.
- 櫻井芳雄. マルチニューロン活動とブレインーマシンインターフェース. *生体の科学*, 57, 292-297, 2006.
- 櫻井芳雄. マルチニューロン活動ーセル・アセンブリ・ブレインーマシン・インターフェース. *生理心理学と精神生理学*, 24, 57-67, 2006.
- 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*, 55, 146-153, 2006.

【青柳グループ】

- 野村真樹, 青柳富誌生. 結合レスラー系を用いた連想記憶モデルのカーネル法による解析. *物性研究*, 87, 2007.
- Aoki, T. and Aoyagi, T. Synchrony-induced attractor transition in cortical neural networks organized by spike-timing dependent plasticity. *Journal of Robotics and Mechatronics*, 19, (in press).
- Aoki, T., Takekawa, T., Aoyagi, T. and Fukai, T. Synchronous and asynchronous bursting states: role of intrinsic neural dynamics. *Journal of Computational Neuroscience*, (in press).
- Aoki, T. and Aoyagi, T. Self-Organizing maps with Asymmetric Neighborhood function. *Neural Computation*, (in press).

- Aoki, T. and Aoyagi, T. Synchrony-induced switching behavior of spike-pattern attractors created by spike-timing dependent plasticity. *Neural Computation*, (in press).
- Aoyagi, T. A possible role of incoming spike synchrony in associative memory model with STDP learning rule. *International symposium on Oscillation, 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.
- 【金子グループ】
- Hioki, H., Kameda, H., Nakamura, H., Okunomiya, T., Ohira, K., Nakamura, K., Kuroda, M., Furuta, T. and Kaneko, T. Efficient gene transduction of neurons by lentivirus with enhanced neuron-specific promoters. *Gene Therapy*, 2007. (in press).
- Ito, T., Hioki, H., Nakamura, K., Tanaka, Y., Nakade, H., Kaneko, T., Iino, S. and Nojyo, Y. GABA-containing sympathetic preganglionic neurons in rat thoracic spinal cord send their axons to the superior cervical ganglion. *The Journal of Comparative Neurology*, 502, 113-125, 2007.
- Ohira, K., Funatsu, N., Homma, K., Sahara, Y., Hayashi, M., Kaneko, T. and Nakamura, S. Truncated TrkB-T1 regulates the morphology of neocortical layer I astrocytes in adult rat brain slices. *European Journal of Neuroscience*, 25, 406-416, 2007.
- Kuramoto, E., Fujiyama, F., Unzai, T., Nakamura, K., Hioki, H., Furuta, T., Shigemoto, R., Ferraguti, F. and Kaneko, T. Matabotropic glutamate receptor 4-immunopositive terminals of medium-sized spiny neurons selectively form synapses with cholinergic interneurons in the rat neostriatum. *The Journal of Comparative Neurology*, 500, 908-922, 2007.
- Fujiyama, F., Unzai, T., Nakamura, K., Nomura, S. and Kaneko, T. Difference in organization of corticostriatal and thalamostriatal synapses between patch and matrix compartments of rat neostriatum. *European Journal of Neuroscience*, 24, 2813-2824, 2006.
- Li, J-L., Xiong, K., Pang, Y-W., Dong, Y., Kaneko, T. and Mizuno, N. Medullary dorsal horn neurons providing axons both to the parabrachial nucleus and the thalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, 498, 539-551, 2006.

- Pang, Y-W., Li, J-L., Nakamura, K., Wu, S., Kaneko, T. and Mizuno, N. Expression of vesicular glutamate transporter VGLUT1 immunoreactivity in peripheral and central endings of trigeminal mesencephalic nucleus neurons in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 498, 129-141, 2006.

【飯島グループ】

- Narumi, T., Nakamura, S., Takashima, I., Kakei, S., Tsutsui, K. and Iijima, T. Impairment of the discrimination of the direction of single-whisker stimulation induced by the lemniscal pathway lesion. *Neuroscience Research*, 57, 579-586, 2007.
- Choi, K., Hirose, H., Iijima, T. and Koike, Y. Prediction of four degrees of freedom arm movement using EMG signal. *Conference proceeding IEEE engineering in medicine and biology society*, 2005, 5820-5823, 2007.
- Ishikawa, T., Sato, T., Shimizu, A., Tsutsui, K., de Curtis, M. and Iijima, T. Odor-driven activity in the olfactory cortex of an in vitro isolated Guinea pig whole brain with olfactory epithelium. *Journal of Neurophysiology*, 97, 670-679, 2007.
- 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*, 55, 146-153, 2006.
- Takayama-Ito, M., Inoue, K., Shoji, Y., Inoue, S., Iijima, T., Sakai, T., Kurane, I. and Morimoto, K. A highly attenuated rabies virus HEP-Flury strain reverts to virulent by single amino acid substitution to arginine at position 333 in glycoprotein. *Virus Research*, 119, 208-215, 2006.
- Inase, M., Li, BM., 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.

【小池グループ】

- 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*, 55, 146-153, 2006.
- Choi, K., Sato, M. and Koike, Y. Consideration of the Embodiment of a New, Human-Centered Interface. *THE IEICE Transactions on Information and Systems*, E89-D, 1826-1833, 2006.
- 神原裕行, 金載侏, 佐藤誠, 小池康晴. 強化学習とフィードバック誤差を用いた腕の姿勢制御. *電子情報通信学会論文誌*, J89, 1036-1048, 2006.

(2)特許出願

平成18年度特許出願：0件（CREST研究期間累積件数：5件）