

「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。特にサルの実験では、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、さらに複雑な運動を予測するシステムを作りつつある。またラットの実験では、高齢ラットでも通常ラットに匹敵するニューロン活動の可塑的变化が、BMI により引き起こされることがわかってきた。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、さらに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、昨年に引き続き、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。すでに発火頻度と同期発火共に、BMI により大きく変化することが明らかになったが、また行動が減弱している2歳以上の高齢ラットでも、BMI によりそのようなニューロン活動の可塑的变化が生じることがわかってきた。

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、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すでに明らかにしたが、今年度は、多数の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システムを構築した。来年度早々にその BMI システムを稼働させる予定である。

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で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、それらの発火系列相互のタイミングを利用し解析することにより、左右の選択行動を高精度に予測できることを明らかにしてきたが、今年度はさらに多くのデータでその結果を確認した。

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)、すでに検出感度を向上させた Vesicular Glutamate Transporter (VGluT) について、さらに VGluT1 と VGluT2 の共存も定量化できる方法を開発した。そして、櫻井グループが行った BMI 実験後のラットの脳を取り出し、電極周辺の神経回路網における VGluT の変化を解析し始めた。すでに VGluT1 陽性の神経細胞体を見つけている。同時に、抑制性の GABA 作動性ニューロン群で起こる樹状突起の可塑的变化を可視化できる遺伝子変異マウスとラットの作成も進め、改変 GFP を発現するトランジェニックマウスを作製した。

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】

今年度も次の項目を中心に研究を進めた。

- (1) 実験から得られたマルチニューロン活動のデータを、非線形性も考慮した方法、特に機能的結合の推定をベイズ統計やMCMCの手法で解析する。
- (2) 生理学的知見に基づいた局所神経回路の動的性質を数理モデルにより解析する。
- (3) 神経活動の情報表現(平均発火率の変化や同期発火などのスパイク相関)が果たす機能的役割を理論モデルにより検証する。

特に(1)については、昨年に引き続き、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、それらの発火系列相互のタイミングを利用し解析した。そして、ラットの左右への選択行動を高精度に予測できることを、さらに多くのデータから明らかにした。また(3)に関しては、神経回路網に見られるリカレントネットワークでも情報量最大化に繋がる結合の学習則を導くことに成功した。

【金子グループ】

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、これまで同様、シナプス構造の可塑性変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、Vesicular Glutamate Transporter (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という方法を開発して論文を発表した。また、BMI 実験後のラットの脳を解析し、電極周辺で VGluT1 陽性神経細胞体の出現を見出した。

また昨年に引き続き、BMIを学習した脳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・ラットの作成を進めている。まず、樹状突起膜移行生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た。さらに、上記の改変 GFP を発現するトランジェニックマウスを作製し論文で報告した。さらに、GABA 作動性ニューロン群のサブタイプを特異的に標識できる BACトランスジェニックマウスを作成中である。

【飯島グループ】

これまでに構築した BMI システムを活用し、EMG シグナルから関節角度を推定することで、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さらに明らかにした。今年度はその予測の精度を上げることに成功し、論文にまとめている。このシステムは、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詳細に表現できる。また今年度は、多数の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システムを構築した。特に電極先端部とその配列に独自の方法を開発した。来年度早々にオンラインによる BMI システムを稼働させる予定である。

【小池グループ】

これまで同様、サル運動野のニューロン活動と筋電位の対応を線形回帰モデルで作成したが、より精度を上げるために運動中は別の神経回路モデルを学習させ、2つの神経回路モデルを切り替えるためにモジュラー学習も用いた。その結果、静止中だけでなく、運動中も腕の動きを極めて精度良く推定することができた。また、運動中と静止中を切り替えるためには、一次運動野のニューロン活動から切り替えるための情報を抽出する必要があるが、ニューロン活動を直接使用するのでは自由度が大きすぎるため、推定した筋電信号から切り替える情報である運動速度を推定し、全ての関節角速度の大きさに変換することにした。また、リアルタイムで運動を予測するオンラインの BMI システムを実現するため、サルの腕と同じ大きさで、しかも同じ速さで動くロボットアームを設計し製作した。

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)
- 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)
- 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の解析

(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)
- 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)
- ②研究項目: サル運動関連領野ニューロン活動と筋電位活動の記録

(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)
- 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)

- ・ Takahashi, S. and Sakurai, Y. Coding of spatial information by soma and dendrite of pyramidal cells in the hippocampal CA1 of behaving rats. *European Journal of Neuroscience* 26, 2033-2045, 2007.
- ・ 櫻井芳雄. ブレイン・マシン・インタフェースの現状と可能性. システム/制御/情報, 51, 464-472, 2007.
- ・ Aoki, T. and Aoyagi, T. Synchrony-induced switching behavior of spike-pattern attractors created by spike-timing dependent plasticity. *Neural Computation*, 19, 2720-2738, 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, 409-415, 2007.
- ・ Aoki, T. and Aoyagi, T. Self-Organizing maps with Asymmetric Neighborhood function. *Neural Computation*. 19, 2525-2535, 2007.
- ・ Nomura, M., Sakurai, Y. and Aoyagi, T. Analysis of Multineuron Activity Using the Kernel Method. *Journal of Robotics and Mechatronics*, 19, 364-368, 2007.

- Takekawa, T., Aoyagi, T. and Fukai, T. Synchronous and asynchronous bursting states: role of intrinsic neural dynamics. *Journal of Computational Neuroscience*, 23, 189-200, 2007.
- Toyoda, H., Saito, M., Sato, H., Dempo, Y., Ohashi, A., Hirai, T., Maeda, Y., Kaneko, T. and Kang, Y. cGMP activates a pH-sensitive leak K⁺ current in the presumed cholinergic neuron of basal forebrain. *Journal of Neurophysiology*, 2008. (in press).
- May, CA., Nakamura, K., Fujiyama, F. and Yanagawa, Y. Quantification and characterization of GABA-ergic amacrine cells in the retina of GAD67-GFP knock-in mice. *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 2008.(in press).
- Ito, T., Hioki, H., Nakamura, K., Kaneko, T., Iino, S. and Nojyo, Y. Some gamma-motoneurons contain gamma-aminobutyric acid in the rat cervical spinal cord. *Brain Research*, 1201, 78-87, 2008.
- Furuta, T., Timofeeva, E., Nakamura, K., Okamoto, K., Kaneko, T. and Deschenes M. Inhibitory gating of vibrissal inputs in the brainstem. *Journal of Neuroscience*, 28, 1789-1797, 2008.
- Sonomura, T., Nakamura, K., Furuta, T., Hioki, H., Nishi, A., Yamanaka, A., Uemura, M. and Kaneko, T. Expression of D1 but not D2 Dopamine Receptors in Striatal Neurons Producing Neurokinin B in rats. *European Journal of Neuroscience*, 26, 3093-3103, 2007.
- Nakamura, K., Watakabe, A., Hioki, H., Fujiyama, F., Tanaka, Y., Yamamori, T. and Kaneko, T. Transiently increased colocalization of vesicular glutamate transporters 1 and 2 at single axon terminals during postnatal development of mouse neocortex: a quantitative analysis with correlation coefficient. *European Journal of Neuroscience*, 26, 3054-3067, 2007.
- Ferezou, I., Hill, EL., Cauli, B., Ghibelin, N., Kaneko, T., Rossier, J. and Lambolez, B. Extensive overlap of mu-opioid and nicotinic sensitivity in cortical interneurons. *Cerebral Cortex*, 17, 1948-1957, 2007.
- 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*, 14, 872-882, 2007.
- Ito, T., Hioki, H., Nakamura, K., Tanaka, Y., Nakade, H., Kaneko, T., Iino, S. and Nojyo, Y. Gamma-aminobutyric acid-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.

(2) 特許出願

平成 19 年度 国内特許出願件数:1件(CREST 研究期間累積件数:6 件)