

「脳情報の解読と制御」研究領域 領域活動・評価報告書
－平成23年度終了研究課題－

研究総括 川人 光男

1. 研究領域の概要

本研究領域は、運動・判断の脳内情報を利用するための革新的要素技術の創出を目的とし、脳科学の基礎的研究と社会に大きな貢献をすることが期待される応用分野をつなぐ、探索的研究や革新的技術開発を対象とする。

具体的には、ブレインマシンインタフェース(BMI)、ニューロリハビリテーション、ニューロマーケティング、ニューロエコノミクス、ニューロゲノミクス、ニューロエシックスなどの応用分野に資する研究と一体的に、脳の活動から情報を読み出し、操作するための脳情報解読制御技術等の基礎的な研究を進める。

このような観点から、本領域では、脳科学とその応用分野の広がりに対応して、計算・実験神経科学、工学、臨床医学、基礎生物学、経済学を含む社会科学、心理学を含む人文科学、情報学など多方面の研究者を対象とし人材を育成するとともに、次世代の研究の基礎を築く。

2. 研究課題・研究者名

別紙一覧表参照

3. 選考方針

選考の基本的な考え方は下記の通り。

- 1) 選考は「脳情報の解読と制御」領域に設けた選考委員 12 名と研究総括で行う。
- 2) 選考方法は、書類選考、面接選考、および総合選考とする。
- 3) さきがけ研究提案の選考基準については、JST の規定に基づき、公正で透明な評価を行う観点から、研究提案者らの利害関係者は評価に加わらない。
- 4) 選考基準は JST のさきがけ選考の主な基準に則った。すなわち、
 - (1) 戦略目標の達成に貢献するものであること。
 - (2) 研究領域の趣旨に合致したものであること。
 - (3) 提案者自身の着想であること。独創性を有していること。
 - (4) 研究構想の実現に必要な手掛かりが得られていること。
 - (5) 今後の科学技術に大きなインパクト(新技術の創出、重要問題の解決など)を与える可能性を有していること。
 - (6) 研究が適切な実施規模であること。

4. 選考の経緯

1応募課題につき3名の選考委員(領域アドバイザー)が書類選考し、書類選考会議において面接選考の対象者を選定した。面接選考および総合選考により、採用候補者を選定した。なお、1課題については、専門性の高い外部専門家を査読者として依頼した。

選考	書類選考	面接選考	採用者
対象者数	110 件	22 件	11 件※

※採択数 11 件の内、3 件は 5 年型

備考:

- 1) 平成 20 年度採択課題のうち、以下は今年度事後評価を実施しない。

・中村 加枝研究者、花川 隆研究者、末谷 大道研究者

研究期間が 5 年であるため

・吉村 由美子研究者

内閣府の「最先端・次世代研究開発支援プログラム」への採択に伴い、同プログラムの規定により平成 23 年 3 月末をもって研究を終了したため。

5. 研究実施期間

平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

6. 領域の活動状況

1) 領域会議： 7 回

平成 20 年度 1 回

平成 21 年度 2 回

平成 22 年度 2 回

平成 23 年度 2 回

2) 研究総括(および技術参事)による研究実施場所訪問:

磯田 昌岐研究者 (理化学研究所、和光市) 2008 年 12 月 25 日

高橋 宏知研究者 (東京大学先端研、東京都目黒区) 2009 年 2 月 3 日

花川 隆研究者 (国立精神・神経センター、小平市) 2009 年 2 月 5 日

山田 麻紀研究者 (東京大学、東京都文京区) 2009 年 2 月 6 日

林 勇一郎研究者 (大阪バイオサイエンス研究所、高槻市) 2009 年 2 月 24 日

吉村 由美子研究者 (自然科学研究機構、岡崎市) 2009 年 3 月 6 日

高橋 英彦研究者 (放射線医学総合研究所、千葉市) 2009 年 3 月 26 日

中村 加枝研究者 (関西医科大学、守口市) 2009 年 4 月 8 日

服部 憲明研究者 (森之宮病院、大阪市) 2009 年 4 月 8 日

末谷 大道研究者 (鹿児島大学、鹿児島市) 2009 年 4 月 17 日

高橋 晋研究者 (京都産業大学、京都市) 2009 年 10 月 28 日

3) 市民公開講座: 平成 22 年度 1 回

4) 研究報告会(公開): 2 回

平成 22 年度 1 回

平成 23 年度 1 回 (終了報告会)

7. 評価の手続き

年 2 回の領域会議で研究成果発表を行い、研究総括および領域アドバイザーの評価を受けるとともに、年 2 回、半期研究進捗報告書を研究総括に提出した。

(評価の流れ)

平成 23 年 7 月、12 月 第 6 回領域会議において研究総括および

アドバイザーから討論・助言・指導

平成 23 年 8 月 研究報告会開催、研究総括および領域アドバイザー評価

平成 23 年 10 月 研究成果について研究総括から終了事前コメント

平成 23 年 12 月 第 7 回領域会議において研究総括および

アドバイザーから討論・助言・指導

平成 23 年 12 月 研究報告書提出

平成 24 年 2 月 研究総括による評価

平成 24 年 3 月 研究期間終了

8. 評価項目

(1) 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じて得た新たな知見等、研究成果の状況、

(2) 得られた研究成果を科学技術に対する貢献等

9. 研究結果

当初の H20 年採択者は 3 年型 8 名、5 年型 3 名の合計 11 名で、応募者 110 名に対して採択率は 10%であった。本年度修了予定者は 8 名であったが、3 年型の吉村 由美子研究者は最先端・次世代プログラムに移行

し、さがけ研究を1年前倒して辞退したので、終了課題は7件となった。5年型の3件については、中間評価を行った。

終了課題7件は、本領域研究の中心課題であるBrain Machine Interface (BMI)に関わる基礎・応用研究であるが、大別すると、高次脳活動についての神経生理学的研究2件、脳イメージング研究2件、方法論的研究2件、分子生物学的研究1件であった。研究成果発表数については、参考表に示す通りである。情動に関する脳イメージング研究でScience誌に掲載された高橋 英彦研究者の論文をはじめ、多数の論文が一流誌に掲載された。論文の内容別では、方法開発・電極開発などに関するもの8件、脳イメージングに関するもの(運動、認識、行動選択、疾患、ドーパミンなど)7件、脳内信号処理に関するもの5件、脳高次機能に関する神経生理学的研究3件、脳の可塑性に関するもの(条件反射、神経栄養因子、形態変化等)4件、細胞イメージングに関するもの2件であった。プレスリリースは4件、これとは別にテレビ・ラジオ・新聞などマスコミに5件が取り上げられた。なお、7名中3名は文部大臣賞、学会賞等を受賞した。

これらの研究の中で、磯田 昌岐研究者、高橋 英彦研究者は各々別の個体間の相互影響についての脳活動について優れた実験的解析を行い、さらに高橋 英彦研究者は選択行動に関するドーパミン機能局在について明らかとした。これらは5年型課題の中村 加枝研究者の研究と相補的といえる。服部 憲明研究者は神経リハビリテーションへの応用を念頭に、運動機能に関わる脳イメージングを中心とした研究を行い、特にリハビリテーション中の神経フィードバック情報について解析した。これらの研究は5年型課題の花川 隆研究者の研究とも関連する。ニューロリハビリテーションでは効率的な手法を探索することと共に、不要な(望まれない)学習効果を防ぐ手段を確立することが重要であるが、この両者に有用な貢献が期待される。高橋 晋研究者は脳内の神経コーディングについての解析を進めると共に、海馬の場所機能と関わって、動物が行動制御する機構の解明に歩を進めた。山田麻紀研究者の神経可塑性についての分子生物学的解析を行った。林勇一郎研究者は光刺激、電気刺激がともに可能な微小内視鏡を世界に先駆けて開発した。高橋 宏知研究者は脳情報コーディングの機構を研究すると共に、BMI研究に不可欠である記録／刺激電極の開発を行った。なお、これらの研究を支える非線形的な数学的方法については5年型課題である末谷 大道研究者により進められている。

これらの研究成果は「脳の解読と制御」分野、特にその中核をなすBrain Machine Interface (BMI)分野について、学術面では、神経生理学的、分子生物学的、計算論的に脳の理解を進めるとともに、技術的・理論的方法論の開発に貢献し、その基盤を強化すると考えられる。応用面では、BMI技術のリハビリテーションへの効率的応用と副作用(反作用的学習)の防止策について実践的な貢献をなし、さらに神経経済学等の社会的応用への基盤形成への貢献が期待される。

なお、さがけ研究は若手研究者育成事業としての側面を持ち、研究グループを率いる能力を持つ代表研究者(principal investigator)を育てることが期待されているが、以上述べた研究成果を反映して、7名中3名がさがけ研究期間内に昇格あるいは昇任した。すなわち、磯田 昌岐研究者は理研副チームリーダーから沖縄科学技術研究基盤整備機構代表研究者、高橋 英彦研究者は放射線医学総合研究所主任研究員から京都大学大学院准教授(精神科)、服部 憲明研究者は森之宮病院研究部員から研究部副部長に昇任した。また、吉村 由美子研究者は最先端・次世代プログラムに移行したため、終了報告書の対象ではないが、さがけ研究期間中に名古屋大学准教授から自然科学研究機構教授に昇任した。また、5年型研究課題の花川 隆研究者は精神・神経医療研究センターの室長から部長に昇格した。全体として、平成20年度には11件の研究課題を採択したが、このうち5名の研究者が昇格した(45%)。

以上述べたように、平成23年度終了課題に関する領域活動は、2つの評価項目のいずれについても良好な結果を生み、さらに若手研究者育成についても好成績を得た点から、十分に高く評価される。

○磯田 昌岐

「他者と自己の戦略的行動モニタリングとその脳内情報表現」

社会生活を送る中で、人は自己の行動とともに他者の行動(その意図を含め)を随時モニターし、それらを自己の行動企画に活用する。本研究ではサルをモデルとし、2頭のサルに自他関係に関わる巧みな課題を課し、大脳前頭葉神経活動を記録することにより、新しい知見を得た。その結果に基づき、戦略的自他行動モニタリングの文脈で重要な提案を行った。脳情報解読型BMIの実際の適用に当たり、社会的文脈の組み込みは重要な課題であり、本研究の結果はその解決に向けて重要な寄与をなすとともに、神経経済学など応用脳科学分野の発展に大きく貢献すると考えられる。

○高橋 晋

「意図した方向を解読し移動車を操作するBMIの開発」

従来から蓄積された独自開発のマルチニューロン活動の記録および分離技術等を活用し、動物の活動意

図をオンラインで解読する実験系を構築した。この実験系は海馬からの神経活動記録を分析し、動物の行動意図を推測し、独自に開発した全方向移動車を駆動することにより、その推測を検証した。これらの結果は、脳情報解読型 BMI 開発に重要な基礎を与えたと考えられる。

○高橋 英彦

「情動的意思決定における脳内分子メカニズムの解明」

ヒトに時にみられる非合理的な意思決定が、情動的意思決定によってなされるとの仮説を立て、その意思決定に関わる神経系がドパミン・セロトニン等の伝達物質によりどのように修飾されるかを、神経経済学的モデルを用いた課題設定、脳イメージング法(PET およびfMRI)による測定を活用して、明らかにしようとする研究課題である。脳イメージング法の中で、特に人の脳内伝達物質の分布を測定できる PET 法を活用し、神経経済学モデルでのヒトの行動をドパミン受容体、アドレナリントランスポーター、セロトニントランスポーターなどのレベルで説明できることを示した点に特徴がある。これらの結果は、神経経済学など社会と脳との科学的な関係を扱う領域で重要であり、BMI の社会的活用のための基礎知識を与える。さらに、精神疾患の理解、診断と治療について重要な基盤を与える。今後、BMI における活用のみでなく、さらに精神疾患治療との面で発展が期待される点を含めて、学術的・社会的両面から重要な研究成果を上げたと考えられる。

○高橋 宏知

「情報理論と情報縮約による適応的デコーディング」

情報理論や情報縮約といった数理的手法を用い、情報の在り処を特定し、さらに、それらが経験や学習、状況に応じてどのように変化していくかを考察したうえで、新しい脳情報解読手法を構築することを目標として系統的な基礎研究を行った点が高く評価される。すなわち、ラット大脳聴覚領をモデルとし、聴覚に関わる脳内の情報表現を行動実験、脳活動記録、統計学的手法、情報理論等を駆使して体系的に探索した。その結果、麻酔下での実験と云う制約はあるものの、神経細胞群の持つ情報表現の多様性を、相互相関量を用いて定義、それを軸とし、学習に伴う情報表現の変化、音の顕現性と情動価値についての感覚野の情報処理など一般性を持つ興味ある結果が得られた。これらは、脳科学研究にとって重要な知見を与えたが、同時に、脳情報解読に基づいた BMI を設計するにあたって必須の基礎を与えたと言える。

○服部 憲明

「脳卒中中の機能回復の機序の解明と BMI の基礎的応用」

脳卒中後遺症患者は年間約 40 万人に上り、比較的に若い年代層を含み、そのリハビリテーションは緊切の課題である。リハビリテーションの効果は1)患者の残存機能を高めること、および2)新しい機能を学習により獲得することにより果たされる。本研究は、前者としては、リハビリテーション計画に運動想起を巧妙に組み込むことにより、効果的な機能回復を果たすことを目的とし、その実現・検証を図った。後者としては、効果的なニューロフィードバックを創出する実証研究を行った。これまでの自らの経験・他の研究者の報告等により、「学習能力の高い患者ほど、機能回復が進む」という仮説をたてた。種々の型の脳卒中患者毎に脳イメージング手法により、運動想起による変化をカテゴリー別に評価すると共に、十分な機能回復に至らない患者への BMI 適用を念頭に置いたニューロフィードバック技術の臨床への応用を試みた。これにより、当初の仮説はほぼ検証されたと考えられる。これらの堅実な研究により、脳機能のモニターにより、効率的なリハビリテーション手法を選択できるという実的な貢献とともに、さらに脳解読型 BMI、および、それに基づく適切なニューロフィードバック導入により患者機能回復をさらに進めることに寄与する道へと発展しつつある。高く評価したい。

○林 勇一郎

「単一ニューロン分解能の神経活動記録・制御技術の開発と応用」

脳機能を記録することにより、脳機能を明らかにする研究は多いが、運動／知覚の機構を本当に知るためには、これらの記録・観察のみでなく、脳の機能単位群を人為的に制御することが併せて必要である。本研究は、脳内の複数の神経細胞の活動パターンを人工的に発生させる操作技術を開発し、これを応用して神経活動の時空間パターンの役割を明らかにすることを目標とした。このために、多数のニューロン活動を高分解能で制御できるユニークな内視鏡型の光・電気結合電極を開発した。この電極を用いて、単一ニューロン単位の分解能で光刺激を行うことができることを示し、チャンネルロドプシンを発現させた動物の1本の髭を動かすことにも成功した。この内視鏡型電極は、世界的にも先進的な機器開発であり、広い境界型の知識と粘り強い研究により生まれたものである。今後、特に海馬や大脳基底核など脳深部の脳活動の記録／刺激に活用す

ることにより、解説のみでなく制御にも活用される BMI 開発についての基礎的な知見がさらに蓄積されることが期待される。

○山田 麻紀

「機能的神経回路形成の可視化と誘導」

脳活動の測定は、測定対象の性質に応じて、種々のレベルで、種々の精度で行われることが望ましい。記憶の形成や消滅にあたっては、単一細胞よりも更に微小なレベル、すなわち、細胞の上にあるシナプスの状態が必須の役割を果たすことが知られているが、その測定手法は未だ、十分とはいえない。本研究では、記憶の形成に際して変化したシナプスを可視化する方法の開発を行った。可塑的变化を起こしたシナプスの選択的可視化により脳活動が記憶や学習につながるルールの解析や機能的神経回路形成誘導を目指すことが可能と考えたからである。このために、分子生物学・細胞生物学的手法を駆使して、新しい蛋白質 CapZ を選択し、それについてのトランスジェニック動物の作成に成功した。この基盤技術の開発によって、今後の記憶研究が進むことが期待される。また、BMI の使用に伴って必然的に生ずる脳の可塑的变化は、実用上からも倫理上からも極めて重要な要素である。BMI 開発にとって、脳の可塑性は欠かせない要素といえるが、その基礎的な知見が蓄積されることは期待が持たれる。

10. 評価者

研究総括および領域アドバイザーによる評価をおこなった。

研究総括 川人光男 国際電気通信基礎技術研究所脳情報通信総合研究所所長
領域アドバイザー

伊佐 正 自然科学研究機構生理学研究所教授
入来 篤史 理化学研究所チームリーダー
大須賀美恵子 大阪工業大学教授
太田 淳 奈良先端科学技術大学院大学教授
加我 君孝 国立病院機構東京医療センター
片山 容一 日本大学教授
神崎 亮平 東京大学教授
西條 辰義 大阪大学教授
佐倉 統 東京大学教授
笹井 芳樹* 理化学研究所グループディレクター
清水 公治 京都大学教授
下條 信輔* カルフォルニア大学教授
銅谷 賢治 沖縄科学技術研究基盤整備機構代表研究者
宮井 一郎 大道会森之宮病院副院長

*笹井 芳樹アドバイザー、下條 信輔アドバイザーは平成21年9月より参画、現在に至る。その他のアドバイザーは、すべて当初より参加。

(参考)

(1) 終了課題における外部発表件数(7 件)

種別	国内	国際	合計
論文	10	29	39
口頭	71	36	107
その他	9	0	9
合計	90	65	155

(2)特許出願件数

国内	国際	合計
2	0	2

(3)受賞等

13 件

磯田 昌岐 1 件
高橋 英彦 5 件
高橋 宏知 7 件

(4)招待講演(大きな学術的集会に限定)

国際 3 件
国内 1 件

「脳情報の解読と制御」領域 終了評価実施 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名 (研究実施場所)	現職(平成24年3月末現在) (応募時所属)	研究費 (百万円)
磯田 昌岐 (兼任)	他者と自己の戦略的行動モニタリング とその脳内情報表現 (理化学研究所)	沖縄科学技術研究基盤整備機構 代表 研究者 (理化学研究所 研究員)	40
高橋 晋 (兼任)	意図した方向を解読し移動車を操作す るBMIの開発 (京都産業大学)	京都産業大学 助教 (京都産業大学 助教)	43
高橋 英彦 (兼任)	情動的意思決定における脳内分子メ カニズムの解明 (京都大学)	京都大学大学院 准教授 (放射線医学研究所 主任研究員)	40
高橋 宏知 (兼任)	情報理論と情報縮約による適応的デ コーディング (東京大学)	東京大学 講師 (東京大学 講師)	40
服部 憲明 (兼任)	脳卒中の機能回復の機序の解明と BMIの基礎的応用 (大道会森之宮病院)	森之宮病院副部長 (森之宮病院 研究員)	47
林 勇一郎 (専任)	単一ニューロン分解能の神経活動記 録・制御技術の開発と応用 (大阪バイオサイエンス研究所)	JST さきがけ研究者 (大阪バイオサイエンス研究所 研究員)	37
山田 麻紀 (専任)	機能的神経回路形成の可視化と誘導 (東京大学)	JST さきがけ研究者 (三菱生命科学研究所 主任研究員)	39

研究報告書

「他者と自己の戦略的行動モニタリングとその脳内情報表現」

研究期間：平成20年10月～平成24年3月

研究者：磯田 昌岐

1 研究のねらい

実社会において適切な意思決定や行動決定を行うためには、外界情報や自己の行動情報に加え、自己以外の動作主体である他者の行動情報も同時にモニターし、それを利用することが重要である。本研究は、このような自他行動のモニタリングと、他者の行動から自己の行動を導く脳内メカニズムを、霊長類を対象としたシステム神経科学的アプローチによって明らかにする。

2 研究成果

本研究の成果は次の3点に要約される。第一に、サルが他者の動作を正しくモニターし、それを自身の動作選択に利用できることを新たな行動課題を用いて証明した。第二に、自己と他者の動作を区別して表現する神経細胞を前頭葉内側領域から同定した。自己の動作を表現する細胞は同領域腹側部に有意に多く、他者の動作を表現する細胞は同領域背側部に有意に多かった。第三に、他者の誤った動作に特異的に応答する細胞を前頭葉内側領域から同定した。同領域背側部の神経細胞は他者の動作エラーの検出過程に、腹側部の神経細胞は他者の動作エラーをもとに自己の動作を決定する過程にそれぞれ関与することが示唆された。以上より、前頭葉内側領域の背側部と腹側部は、自他の動作区別や他者の行動モニタリングの過程において異なる役割を担っていると結論付けた。

(1) 霊長類サルを用いた実験パラダイムの開発と行動解析

まず、2頭のニホンザルを同時に用いて次のようなタスクを開発した(図1)。2頭のサルを60センチメートル四方のテーブルを挟んで向かい合わせに座らせ、それぞれのサルの前には3つのボタンを配置した。一方のサル(アクター)がスタートボタンを押すと試行が開始され、左右のターゲットボタンがそれぞれ緑色と黄色に点灯するので、アクターはそのどちらかを選ぶ。それが正しい選択であった場合には2頭のサルは報酬(ジュース)を与えられ、それが間違いであった場合にはどちらのサルも報酬が得られない(図1A)。一方のサルがこれを2試行繰り返した後、もう一方のサルがアクターとして同様に2試行繰り返す(アクター役は2試行毎に交替する)。正解は少なくとも5試行同じ色が続くが、それ以降は不規則に他方の色に変更されるため、サルはその変更がいつ起こるのかを予測できない(図1B)。

この役割交替課題においてサルが高い確率で報酬を得るためには、相手の動作をよく観察し、いまはどの色が正解なのか、あるいは正解の色(ルール)が切り替わったのかどうかを判断する必要がある。行動解析の結果、報酬を得られなかった原因が相手の誤った選択にあるのか、あるいはルールの切り替わりにあるのかを、サルは相手の動作情報から正しく識別し、その情報を次の自身の動作選択に生かすことができることが明らかとなった(図1C,D)。

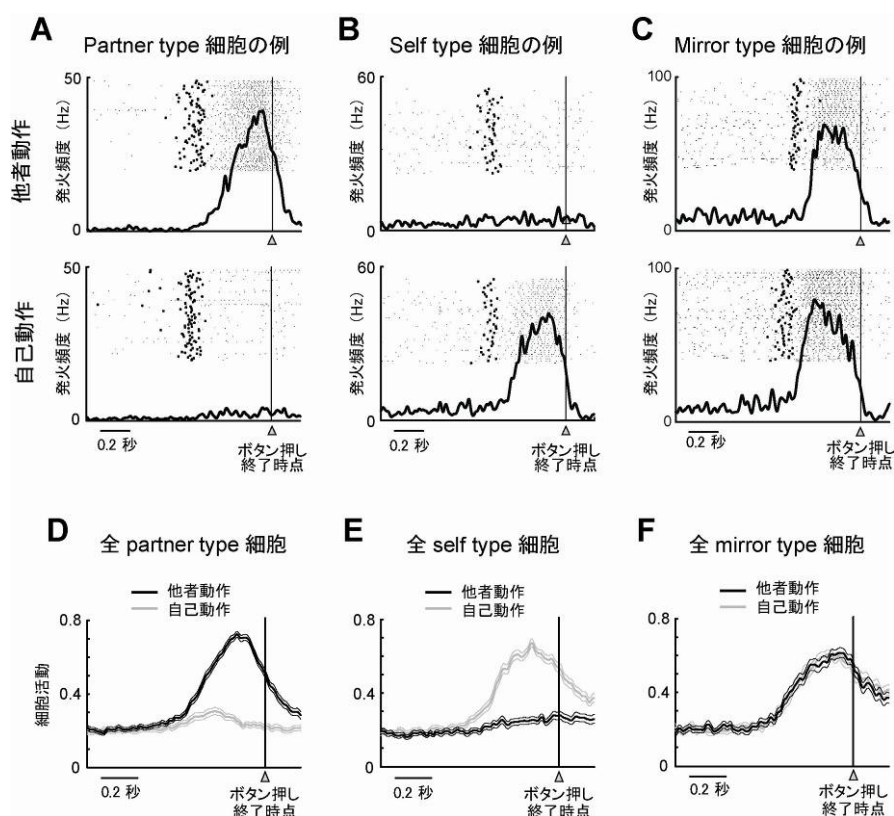


図2 動作主に関連した神経細胞の活動

各タイプの単一神経細胞の活動例を示す。Aはpartner type、Bはself type、Cはmirror typeの例である。小さい点は、各細胞のスパイク発火のタイミングを示し、大きい点はターゲットボタンがいつ点灯したかを示す。細胞活動は、アクターがボタンを押した時刻で揃えてある。D-F 各タイプのポピュレーション活動を示す。活動はアクターがボタンを押した時刻で揃えてある。

(3) 他者の動作エラーの処理と利用

前頭葉内側皮質において、他者の動作の過ちに対して特異的に応答する細胞を同定した。これらの細胞は他者が正しい動作選択を行った場合には有意な活動上昇を示さず、他者が誤った動作選択を行った場合のみ有意な活動上昇を示した。これら一群の細胞を partner-type 細胞と名付けた。Partner-error 細胞は convexity region にも(41/264, 16%)、sulcus region にも(56/288, 19%)存在し、それらの出現頻度に有意差は見られなかった。

Partner-error 細胞の応答特性をさらに解析した。特に、他者がアクターとして選択ミスを犯し、その直後の試行で自身がアクターとなった場合に着目した。他者の選択エラーに対する神経活動を、その直後の試行において自身が正しく動作を選択できた場合(Ec)と選択できなかった場合(Ee)に分けて解析した結果、他者が正しい選択を行った場合の活動に比べ、convexity region の細胞はEcでもEeでも有意な活動上昇を示したのに対し、sulcus region ではEcにおいてのみ有意な活動上昇を示した。以上の結果から、convexity region の partner-error 細胞は他者の動作エラーの検出過程に関与し、sulcus region の細胞は他者の動作エラーをもとに自己の動作を決定する過程に関与していると考えた。

3 今後の展開

今後、いくつかの展開が予想される。第一に、自他の動作情報処理の神経薬理学的メカニズムの解明である。第二に、解析対象部位を前頭葉内側皮質領域以外に広げることである。社会的認知機能に重要な脳部位として、他にも側頭頭頂連合野、腹内側前頭前野、扁桃体などが知られている。いわゆる社会脳ネットワークとしての機能を解明することが重要となる。第三に、着目する自他情報のドメインを動作以外に広げることである。例えば、行動発現に影響を及ぼす情動ドメインに焦点をあて、その神経基盤を社会的行動制御の観点から研究してゆくことが重要となる。

4 自己評価

上記の研究成果により当初の研究目標は概ね達成できたと考えている。すなわち、他者の動作情報の処理や、他者の動作情報を利用した自己の行動制御過程に関与する神経活動を前頭葉内側皮質領域において同定することができた。これらの成功の背景には、適切に制御された行動パラダイムをサルを対象として構築できたこと、そして、熱意ある大学院生を研究協力者として得ることができたことがあった。本研究成果の第一報は2011年に発表できた。領域終了までに、さらに何篇かの論文発表を行いたい。

5 研究総括の見解

社会生活を送る中で、人は自己の行動とともに他者の行動(その意図を含め)を随時モニターし、それらを自己の行動企画に活用する。本研究ではサルをモデルとし、2頭のサルに自他関係が関わる巧みな課題を課し、大脳前頭葉神経活動を記録することにより、新しい知見を得た。その結果に基づき、戦略的自他行動モニタリングの文脈で重要な提案を行った。脳情報解読型BMI の実際的適用に当たり、社会的文脈の組み込みは重要な課題であり、本研究の結果はその解決に向けて重要な寄与をなすとともに、神経経済学など応用脳科学分野の発展に大きく貢献すると思われる。

6 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Yoshida K, Saito N, Iriki A & Isoda M. Representation of others' action by neurons in monkey medial frontal cortex. *Current Biology* 21: 249-253 (2011).

(2) 特許出願

なし

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

主要な学会発表

1. Isoda M, Yako K & Iriki A. Neuronal basis of socially oriented performance monitoring. I. Design of a behavioral paradigm for monkeys. *Soc Neurosci Abst* #578.9 (2009).
2. Yako K, Iriki A, Saito N & Isoda M. Neuronal basis of socially oriented performance monitoring. II. Agent-related neuronal activity in the medial frontal cortex. *Soc Neurosci*

Abst #578.10 (2009).

3. Yoshida K, Saito N, Iriki A & Isoda M. Learning from other's error and the role of the medial frontal cortex in monkeys. Soc Neurosci Abst # 805.22 (2010).
4. Isoda M, Yoshida K, Saito N & Iriki A. Representation of self and other actions in the medial frontal cortex. The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (2010).
5. Isoda M. Monitoring other's action in the monkey medial frontal cortex. Symposium on "Others in the self: recent advances in social neuroscience." The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (2011).

受賞

日本神経科学学会奨励賞 (2009 年)

著作物等

磯田昌岐 & 吉田今日子. 前頭葉における自己と他者の動作表現. Clinical Neuroscience 29: 900-904 (2011).

研究報告書

「意図した方向を解読し移動車を操作する BMI の開発」

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

研究者：高橋 晋

1. 研究のねらい

本研究は、独自に開発するマルチニューロン活動の長期間記録法と、マルチニューロン活動を正確かつリアルタイムに分離する手法を統合することで、行動している動物の神経回路網が表現する情報を正確にオンラインで解読する方法を確立します。そして、意図した移動方向という高次な脳情報を海馬神経回路網の活動から解読することで、動物が自ら全方向移動車を操作し目標点へ到達する BMI を開発し、更に海馬の機能的役割を解明します。

2. 研究成果

本研究は BMI の核となるデバイスを独自に開発し、そのデバイスを活用することで意図した方向に関する情報を脳から解読し、その脳情報に基づいて移動車を操作する脳－機械直結型インタフェース(BMI: Brain-Machine Interface)を開発することを目的としました。BMI の核となるデバイスについては、長期間安定的にマルチニューロン活動を記録するデバイス、及びその周辺デバイスを開発することに成功しました。更に、そこから記録されるマルチニューロン活動をリアルタイムに分離し、分析する装置の開発にも成功しました。これらに加えて、新皮質と脳深部から脳波を安定的かつ広範囲に記録するための全脳記録法についての開発も試みました。

また、独自に考案した複数の行動課題をラットに訓練することに成功し、それらの課題を遂行しているラットの海馬から数百個のニューロン活動を計測しました。それら数百個のニューロンで構成されるニューロン集団の活動(ニューラルアンサンブル活動)から、機械学習法のサポートベクターマシンを活用することにより、本研究で解読対象としている意図した方向(行きたい方向)を高精度に解読することに成功しました。

この解読した「意図した方向」をもとに目標点へ到達するためには、特殊移動車が必要になります。また、動物の自然な動きを移動車で再現するには、静止位置からあらゆる方向に移動・回転を行なえる車が必要になります。そこで本研究では、ラット専用全方向移動車を設計し開発することに成功しました。更に BMI に活用するために、その全方向移動車にはラットの行動のモニタリング装置と、その無線制御装置も搭載しました。

以下では、それらの開発した BMI 専用デバイス群、意図した方向を定量的に評価するためのラットの行動課題、解読した「意図した方向」について、その詳細を説明します。

1). 前置増幅器、小型マイクロドライブの開発

より多くのニューロン活動を海馬の広範な領域から計測するため、最大 10 本の Dodecatrode(12 連)電極をそれぞれ独立稼動可能な小型マイクロドライブをプリント基板技術(図1)と 3 次元造

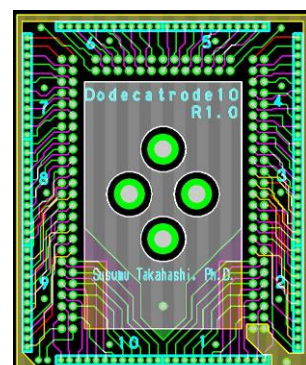


図 1. 独自に開発した電極接点ボード

形技術(図2)を活用することで開発しました。更に、122チャンネルの前置増幅器(図3)を開発しました。具体的には、6層プリント基板を用いて可能な限りコンパクトな設計を行うことで、5cm×5cm 基板上に高密度にICと電極接点を実装することに成功しました。

2). リアルタイム神経活動分析装置の開発

リアルタイムに複数のニューロン活動を分離する方法は、最新の信号分離技術である独立成分分析を応用したシステムがすでに完成しており、論文、特許としても発表していました。しかし、このシステムは汎用コンピュータ上に実装しているため、実行時間(データ収録、Spike Sorting 処理、神経活動解析及び出力処理に要する合計時間)が最長で 40 ミリ秒となっていました。

神経活動解析の時間を十分にとり、なおかつ多様な神経情報を検出するためには、遅延を小さくし実行時間をできるだけ短縮する必要があります。そこで本研究では、神経活動計測・分離システムを、リアルタイム OS を組み込んだコントローラ上に実装することで、この最悪実行時間を 10 ミリ秒以下まで短縮することに取り組みました。プログラム言語 Labview を用いてプログラムを設計し、16bit A/D コンバータを 32 チャンネル搭載するボード4枚とリアルタイム OS(Phar Lap ETS)を組み込んだコントローラを組み合わせることで、当初の目標通りに最悪実行時間を 10 ミリ秒以下とすることに成功しました。本システムは、12本のマイクロワイヤを一束にしたDodecatrode電極を10本同時に使用することが可能であり、リアルタイム処理だけに留まらず、計測した生データはすべてHDDへ保存可能です。

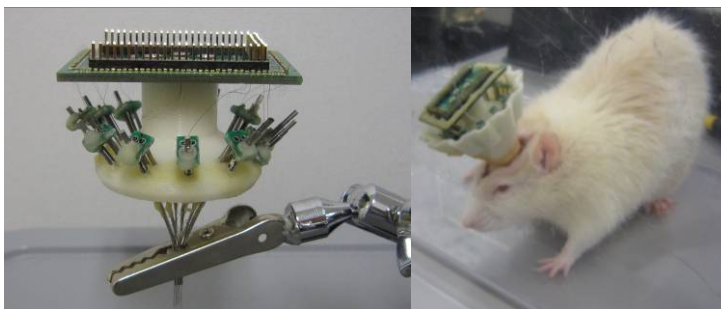


図2. 独自設計のマイクロドライブ(左)と装着したラット(右) マイクロドライブは独自設計のコーンで防御されている。

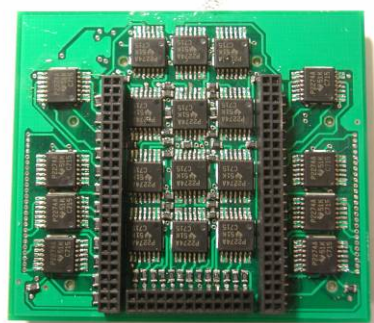


図3. 独自に開発した122チャンネル前置増幅器

3). 全脳記録法の開発

海馬からマルチニューロン活動を計測することに加え、新皮質から神経活動を計測するために、硬膜外電極の開発を行いました。具体的には、広範囲な脳部位での複数の神経活動を同時に記録するため、フレキシブルプリント基板を用いて可能な限りコンパクトな設計を行いました。プリント基板は、CAD(Computer Aided Design)ソフト上で設計・製作し、頭頂葉用に18点、前頭葉用に12点の計測点を1mm間隔で設けました。頭頂葉、前頭葉に関しては、留置部位により欠損があるものの、全体で20点以上の計測点で安定した記録を実現できました。この硬膜外電極については、平成23年度に特許出願を行いました。

更に、局所脳波と硬膜外脳波を同時記録可能なマイクロドライブと、ワイヤー電極に適合する

独立可動のマイクロドライブを組み合わせ、皮質から脳深部に跨る脳波とマルチニューロン活動を同時記録するための全脳記録ドライブの試作品(図4)を、3次元造形技術を活用することで開発することに成功しました。

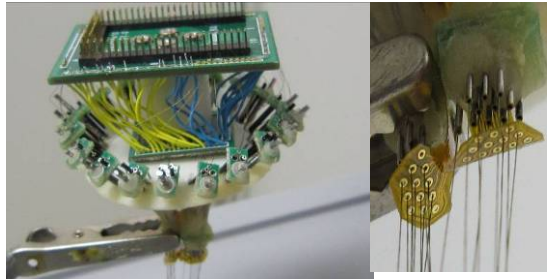


図4. 皮質脳波と局所脳波を同時計測するマイクロドライブの試作品

左:全体図、右:電極先端拡大図、皮質電極アレイの記録点に設けた貫通孔から局所脳波電極が貫通することで、深部脳波を記録可能にしている。

4). 海馬ニューロン群のアンサンブル活動の解析(予備実験)

海馬ニューロン群の活動から意図した方向を解読するための予備的な研究を行いました。本研究課題の採択前に記録した遅延非見本合わせ課題遂行中のラット海馬マルチニューロン活動を解析しました。解読器としてサポートベクターマシン(SVM)を活用し、海馬ニューロン群のアンサンブル活動が持つ情報量を評価したところ、ラット海馬は呈示された刺激の比較情報を抱負に持っていることを明らかにすることができ、その成果は *BMC Neuroscience* 誌に掲載しました。また、海馬の近接したニューロンの1ミリ秒以下の精度での同時発火が、単一ニューロンの発火頻度に匹敵する情報を持っていることも解明することができました。この結果は、同期発火が意図した方向を解読するための情報源に成り得ることを示唆しています。この成果は、*Frontiers in Neural Circuits* 誌に掲載しました。

5). 意図した方向の解読

脳内報酬刺激を活用することで、視覚弁別課題と交代反応課題をラットに学習させることに成功し、海馬ニューロン群のアンサンブル活動を独自に開発したマルチニューロン活動記録法により長時間にわたり記録しました。そして、本研究計画の最終目標である「意図した方向」(行きたい方向)を表現するニューロンが海馬に多数存在することを明らかにすることができました。この海馬CA1野にある単一ニューロンの発火パターンから、視覚弁別課題と交代反応課題のどちらにおいても行きたい方向を解読できることがわかりました。更に、サポートベクターマシンを活用することで、海馬から同時記録された200個以上のニューロンのアンサンブル活動から、最高90%以上の精度で行きたい方向を解読できることがわかりました。

6). 全方向移動車の開発と実験

ラットの自然な動きを移動車で再現するために、静止位置からあらゆる方向に移動・回転を行なえるラット専用の全方向移動車を開発しました(図 5)。更に視覚弁別課題、交代反応課題を、移動車内のラットに訓練するため、移動車の筐体にノーズポークセンサと LED ランプを設置し、遅延期間をラットへ明示的に知らせる機能を全方向移動車に付加しました。更に、複数の課題を制御するため、全方向移動車にマイコンを組み込むとともに、多入力の無線コントローラを搭載しました。

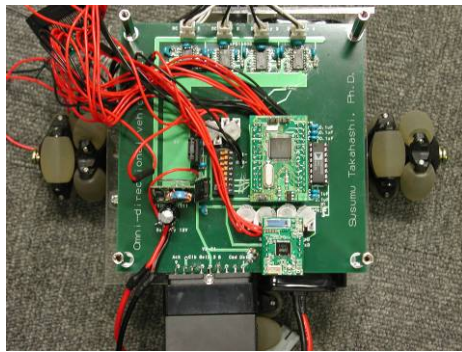


図 5. 独自開発のラット専用全方向移動車
車輪が前後左右にあることにより、静止位置からあらゆる方向へ移動ができ、回転も可能。中央に搭載されているマイクロコントローラにより、複数の行動課題を制御し、無線でメインコンピュータとの通信も可能。

3. 今後の展開

本研究から、海馬 CA1 野から数百個の錐体細胞の活動を計測することで、行きたい方向、すなわち意図した方向を解読することがわかりました。海馬 CA1 野の数百のニューロン活動をリアルタイムに計測し解析することは従来手法では困難でしたが、本研究課題ではそれを可能にするリアルタイム神経活動分析装置を開発しました。更に、そのニューロン活動を安定的に長期間計測する電極留置技術や、ノイズ低減用の多チャンネルヘッドアンプなども独自技術により開発しています。本研究で開発したこれらのデバイス群を結集し、海馬 CA1 野から数百のニューロン活動をリアルタイムに計測・分析すれば「意図した方向」をリアルタイムに解読することが可能です。その解読した「意図した方向」を、やはり本研究で開発した全方向移動車の動作命令とすれば、四肢を動かすことなく脳から直接的に解読しなければならない意図に基づき、行きたい方向へ移動することが可能な高度な脳－機械直結型インタフェース (BMI: Brain-Machine Interface) を完成させることが可能となります。

しかしながら、この新規な BMI を人間に応用するためには様々な技術的課題があります。まず、より安定した解読性能を発揮するために、更なる計測信号数の増加が必要となります。また、これと同時に、装着するデバイスを意識させないための高密度・軽量化が必要となります。また、海馬 CA1 野は脳の深部にあり、侵襲性が非常に高い電極を刺し入れる必要があるため、その装着は現状の技術では危険を伴います。そこで、本研究で着手した非侵襲性を高めるとともに脳全体から神経活動を記録することができる全脳記録法の開発を更に推し進めることで、大脳新皮質から意図した方向を解読する試みを続ける必要があります。

本研究を更に進展させることで、これらの技術的課題を着実に解決していくことにより、医療技術のみではなく、健常者にも応用可能な BMI の基盤技術として本研究の成果を展開していきたいと考えています。

4. 自己評価

本研究の目標は、BMI の核となるデバイスを新規に開発し、そのデバイスを活用することで、意

図した方向を解読し、それらのデバイスと解読法を結集することで革新的な BMI を開発することでした。この目標に従い、BMI の核となるデバイスについては、当初の目標通りに長期間安定的にマルチニューロン活動を記録するデバイス、及びその周辺デバイスを開発することに成功しました。更に、そこから記録されるマルチニューロン活動をリアルタイムに分離し、分析する装置の開発にも成功しました。これらに加えて、新皮質から脳波を安定的かつ広範囲に記録するための全脳記録法についての開発にも取り組みました。これら開発したデバイス群は、本研究のみならず、今後開発されるあらゆる侵襲型 BMI の基盤技術となりえます。

また、独自に考案した複数の行動課題を同一のラットに連続的に行なうように訓練することに成功し、それらの課題を遂行しているラットの海馬から数百個のニューロン活動を計測しました。それら数百個のニューロンで構成させるニューロン集団の活動(ニューラルアンサンブル活動)から、機械学習法のサポートベクターマシンを活用することにより、本研究で解読対象としている意図した方向(行きたい方向)を高精度に解読することに成功しました。この発見した海馬で表現される「意図した方向」は、外部刺激や記憶などに左右されない頑健さをもっているため、運動に至る前に脳内から検出することができる意図に関連する有用な情報だと考えられました。そのため、将来開発される高度な BMI の基盤情報となることが十分に期待できます。

当初の目標通りに、解読した「意図した方向」をもとに目標点へ到達するためのラット専用全方向移動車の開発に成功しました。この移動車は、動物の自然な動きを再現できるばかりではなく、脳内情報を適切に検証するための様々な工夫が施されているため、そのノウハウは将来に開発されるリハビリテーションをはじめとする医療用 BMI に十分に活用できると期待されます。

当初の目標では、意図した方向を解読する BMI の開発を研究期間中に完了する予定でしたが、開発したデバイス群を BMI として統合する段階には至っておりません。今後の研究では、本研究で開発したデバイス群と、発見した海馬ニューラルアンサンブル活動で表現される意図した方向、および開発した全方向移動車を組み合わせることにより、意図した方向を解読し移動車を操作する BMI を完成させたいと考えています。

5. 研究総括の見解

従来から蓄積された独自開発のマルチニューロン活動の記録および分離技術等を活用し、動物の活動意図をオンラインで解読する実験系を構築した。この実験系は海馬からの神経活動記録を分析し、動物の行動意図を推測し、独自に開発した全方向移動車を駆動することにより、その推測を検証した。これらの結果は、脳情報解読型 BMI 開発に重要な基礎を与えたと考えられる。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Y. Sakurai and S. Takahashi, Dynamic synchrony of local cell assembly, Reviews in the Neurosciences, Vol. 19, No.6, pp. 425-440, 2008.
2. S. Takahashi and Y. Sakurai, Sub-millisecond firing synchrony of closely neighboring pyramidal neurons in hippocampal CA1 of rats during delayed non-matching to sample task, Frontiers in Neural Circuits, 3:9, 2009.

3. S. Takahashi and Y. Sakurai, Information in small neuronal ensemble activity in the hippocampal CA1 during delayed non-matching to sample performance in rats, 10:115, 2009

(2)特許出願

無し

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

国際招待講演

Takahashi, S (2010). Can spikes originated from soma and dendrite be extracted from extracellular recordings?, Janelia Workshop on Challenges in Extracellular Electrophysiology: Data Extraction, USA (May 17, 2010) (Invited).

Takahashi, S (2009). Toward a BMI for controlling an omni-directional vehicle using intended movement directions estimated from hippocampal neuronal ensemble of rats, Second bilateral German-Japanese Workshop -Computational Neuroscience-, Germany (May 27, 2009) (Invited).

国際会議

Ishino, S., Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2011). Behaviors and hippocampal neuronal activity in a serial reaction time task in rats, Society for Neuroscience meeting, USA, (November 15, 2011).

Sakurai Y. and Takahashi, S (2011). Brain Freedom from Body : Neuronal Activity during Goal-Approach by Behavior and Goal-Operation by BMI in the Rat, International Symposium on Adaptive Motion in Animals and Machines, Hyogo (October 11, 2011).

Nakazono, T, Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2010). A new behavioral task to detect cell assembly dynamics caused by internal information types, Society for Neuroscience meeting, USA, (November 17, 2010).

Ishino, S., Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2010). Neuronal mechanisms of sequential information processing in rats , Society for Neuroscience meeting, USA, (November 14, 2010).

Takahashi, S. and Sakurai, Y., (2008). Hippocampal neuronal ensembles act as comparator during delayed non-matching to sample performance in rats, Society for Neuroscience meeting, USA, (November 16, 2008).

国内招待講演

高橋晋 (2009). 意図した方向を解読し全方向移動車を操作する BMI の開発. ニューロコンピューティング研究会. 奈良. (2009 年 7 月 13 日) (招待講演).

高橋晋、櫻井芳雄 (2008). 意図した方向を解読し全方向移動車を操作する BMI の開発. 第 18 回日本神経回路学会. 筑波. (2008 年 9 月 24 日) (招待講演).

国内会議

- 高橋晋(2011). 全脳記録法: マルチユニット、局所脳波、皮質脳波の同期記録. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜.(2011 年 9 月 17 日).
- 中園智晶、高橋晋、櫻井芳雄 (2011). 異なる内的認知におけるラット海馬ニューロン活動の解析. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜.(2011 年 9 月 17 日).
- 石野誠也、高橋晋、櫻井芳雄 (2011). 系列行動における反応方略の神経メカニズム. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜.(2011 年 9 月 16 日).
- 櫻井芳雄、高橋晋(2011). ニューラルオペラントはラット海馬ニューロンの発火頻度と同期発火を変化させる. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜.(2011 年 9 月 15 日).
- 高橋晋 (2010). スパイクソーティング手法の理論と実際. 第 33 回日本神経科学大会. 神戸.(2010 年 9 月 4 日)(シンポジウム).
- 中園智晶、高橋晋、櫻井芳雄 (2010). 異なる内的認知プロセスを担うセル・アセンブリ・ダイナミクスを解析するための行動課題. 第 33 回日本神経科学大会. 神戸.(2010 年 9 月 3 日).
- 石野誠也、高橋晋、櫻井芳雄 (2010). ラットの系列反応時間課題における順序情報処理. 第 33 回日本神経科学大会. 神戸.(2010 年 9 月 3 日).
- 高橋晋 (2010). 行動中のラット海馬における錐体細胞の細胞体と樹状突起が表現する場所情報とサブミリ秒の同期現象. 第 87 回日本生理学会大会. 盛岡.(2010 年 5 月 21 日)(シンポジウム).
- 高橋晋 (2009). 大規模マルチニューロン活動記録と無線制御の全方向移動車を備えた BMI の試み. 第 32 回日本神経科学学会大会. 名古屋.(2009 年 9 月 16 日).

研究報告書

「情動的意思決定における脳内分子メカニズムの解明」

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

研究者：高橋 英彦

1. 研究のねらい

ヒトは「個人の利得を最大限にしようと、合理的に振舞う」とする理論では説明できない非合理的な意思決定(例: 利他行為、モラル判断、ギャンブル)を時に行う。fMRI の手法を応用した神経経済学(ニューロエコノミクス)が興隆し、情動に関わる報酬系や辺縁系がこのような人間らしい非合理的な意思決定に重要な役割を担っていることがわかってきた。同部位はドーパミンやセロトニン投射が豊富なため、意思決定に深く関与していることが想定される。そこで、in vivo で脳内ドーパミンやセロトニン神経系を画像化し、定量出来る Positron Emission Tomography (PET)を応用し、神経経済学で中心的な方法である fMRI と相補的に研究を進める。経済理論と組み合わせ、ヒトの(非)合理的な意思決定や行動指標や脳活動がドーパミンやセロトニンといった神経伝達物質によりどのように調節されるか明らかにする。最終的に確立した手法を用いて、精神神経疾患患者の診断や治療効果判定の一助とする。

2. 研究成果

fMRI を用いた神経経済学の研究としては、2009 年に Science に妬みと他人の不幸を喜ぶ感情の神経基盤を報告した。

妬みは他人が優れた物や特性を有している場合に、苦痛、劣等感を伴う感情である。妬んだ相手に不幸が起きると少しうれしくなり、他人の不幸は蜜の味とよばれる感情があり、ドイツ語では Schadenfreude(シャーデンフロイデ)と表現される。私たちは、妬みの脳内基盤を検討するために大学生を対象に次のような実験を行った。被験者にははじめに被験者本人が主人公であるシナリオを読んでもらった。主人公は男性大学生 4 年生で就職を考えている。就職には学業成績やクラブ活動の成績が重視されるが、主人公はいずれも平均的である。その他に経済状況や異性からの人気など平均的な物や特性を有している。シナリオには被験者本人以外に、3 人の登場人物が登場する。男子学生 A は被験者より優れた物や特性(学業成績、所有する自動車、異性からの人気など)を多く所有している。かつ自己との関連性が高く、被験者と同姓で、進路や人生の目標や趣味が共通である。女子学生 B も被験者より優れた物や特性を所有しているが、学生 A と異なり自己との関連性が低く、被験者と異姓で、進路や人生の目標や趣味は全く異なる。女子学生 C は被験者と同様に平均的な物や特性を所有していて、かつ異姓で自己との関連性はやはり低い。実験 1 では 3 人の学生のプロフィールを提示した時の脳活動を fMRI で検討した。被験者の妬みの強さは学生 A に対して最も高く、学生 B がその次に続き、学生 C に対してはほとんど妬み感情は抱かなかった。それに対応するように、学生 C と比べて、学生 A,B に対して背側前部帯状回がより強く賦活し、かつ学生 A に対する背側前部帯状回の活動は学生 B に対するものより強かった。実験 1 に引き続き、被験者は実験 2 に参加し、その中で、実験 1 で最も妬ましい学生 A と最も妬ましくない学生 C に不幸(自動車にトラブルが発生する、おいしい物を食べたが食中毒になったなど)が起こった時の脳活動を fMRI にて計測した。その結果、学生 A に起こっ

た不幸に関しては、うれしい気持ちが報告されたのに対して、学生 C に起こった不幸にはうれしい気持ちは報告されなかった。それに対応するように学生 A に起こった不幸に対して線条体の活動を認めたが、学生 C に起こった不幸に対してはそのような活動は認めなかった。さらに実験 1 で妬みに関連した背側前部帯状回の活動が高い人ほど、他人の不幸が起きた時の腹側線条体の活動が高いという正の相関関係も認められた。妬みは心の痛みを伴う感情であるが、身体の痛みに関係する背側前部帯状回が心の痛みの妬みにも関与していることは興味深い。妬みの対象の人物に不幸が起こると、その人物の優位性が失われ、自己の相対的な劣等感が軽減され、心の痛みが緩和され、心地よい気持ちがもたらされる。線条体は報酬系の一部であり、物質的な報酬を期待したり、得たときに反応することはわかっていたが、妬んだ他人に不幸が起こると他人の不幸は蜜の味といわれるように、あたかも蜜の味を楽しんでいるような反応が確認され、物質的な喜びと社会的な喜びの脳内過程も共通する面が多いことが示された。

並行して PET を用いて、非合理的(情動的)意思決定の分子神経基盤を検討し、J Neurosci 2010b, PNAS 2012, Mol Psychiatry 2012 などの原著論文として発表した。領域アドバイザーの下條信輔教授および、同教授の所属であるカリフォルニア工科大学の Colin Camerer 教授とは共同研究も進め、J Neurosci 2010b, PNAS 2012, Mol Psychiatry 2012 などは Colin Camerer 教授との共同研究の成果である。その成果の一部を、J Cereb Blood Flow Metab 2012 に総説としてまとめ、また、Curr Opin Neurobiol にも招待記事として総説を執筆中である。

これまでの非合理性(情動性)に関連する神経経済学は fMRI による研究がほとんどであった。fMRI は脳血流を評価する検査法であるため、ドーパミンなどの神経伝達物質の化学的、薬理的な情報は得られない。そこで我々は画像診断装置の一種で陽電子を検出することによって様々な生体内物質を画像化し、定量する分子イメージング技術である PET を神経経済学に応用することを始めた。Kahneman と Tversky がまとめたプロスペクト理論がリスク下の意思決定理論では最も成功している理論であり、はじめにプロスペクト理論の代表的なコンポーネントである確率が非線形に重み付けする(低確率を過大評価し、高確率を過小評価する)バイアスの分子神経基盤を探ることにした。対象は、健常男性で、PET を用いて線条体のドーパミン D1 受容体を測定した。それと並行して、確率の非線形な重み付けの程度を推定するために、リスク下の意思決定課題を行った。ある当選確率と当選金額を有したくじと等価な値(Certainty Equivalent)を求め、以下の Prelec の式に基づき、確率加重関数を推定した。

$$w(p) = \exp\{-(\ln(1/p))^\alpha\} \quad (0 < \alpha < 1)$$

α が 1 に近いと線形で曲線は直線に近くなり、0 に近いと逆 S 字の歪みが強くなり、より極端に低確率を過大評価し、高確率を過小評価する。

確率加重関数を規定する α を求めるとその平均は 0.5-0.6 程度であり、過去の報告ともよく一致した。しかし、同時に個人差はかなり認められた。そこで、PET で測定した線条体の D1 受容体(これも個人差がある)との関連を調べたところ、線条体の D1 受容体の密度と α との間に正の相関が認められた。つまり、線条体の D1 受容体の密度が低い人ほど確率加重関数の非線形性が高く、低確率を高く、高確率を低く見積もる傾向が強いことを意味する。

次にリスク下の意思決定に認められる損失忌避という現象の脳内分子基盤を検討した。損失忌避とは、同額の利益を得ることより、同額の損失を回避する心理傾向が強いことを指し、次に例を示す。コイントスをして表が出れば 1 万円もらえて、裏が出れば 1 万円失うくじがあるとする。

多くの人はこのくじには参加しない。伝統的な理論では利益、損失が同額でその確率も 50-50% であれば、このくじ(期待値 0)に参加しても良いと思う人は 2 人に 1 人程度いても不思議ではないと予想し、ほとんどに人が上にあげたくじには参加しないことを上手く説明できなかった。ここで、表だと 2 万円もらえて、裏だと 1 万円失うくじを想定した場合、参加してもよいと思う人が増えてくる。これは同額の利益と損失がある場合、損失が利益に対して少なくとも 2 倍の心理的な影響を与え、慎重な判断をするのが典型的であることを示している。

そこで、利益と損失の双方の可能性があるギャンブルに際して、利益と損失のどちらに比重を置いてギャンブルの参加の是非を決定するか検証したところ、多くの被験者は、理論通り、同額の利益と損失の可能性がある場合、損失に比重を高く置き、ギャンブルには参加せず、典型的にはある損失金額に対して少なくともその約 3 倍の利益が見込まれないとギャンブルに参加しないことが示された。また、利益の金額が少なくとも損失の何倍以上ならギャンブルに参加しても良いと思う金額(倍数)、つまり損失への比重のかけ方には個人差があった。そこで、その被験者の脳内のノルアドレナリントランスポーターの密度を PET 検査で調べた結果、視床のノルアドレナリントランスポーターの密度が低い人ほど、より損失に比重を置いて判断する傾向があるという関係が見出されました。D1 受容体の結果と合わせ、ギャンブル依存、ADHD、うつ病などの客観的な診断およびその新たな治療戦略につながるものと期待される。

最後に古くから哲学、心理学、経済学、法学、政治学、生物学など多くの学問領域で扱われてきた不公平や不正に直面した時、私たちはどういう行動をとるかという問題について検討をした。このような問題を検討する経済ゲームに最後通牒ゲームというのがあり、ゲームは提案者と受領者の二人で行われ、提案者はお金の総額(例えば 1000 円)を自分と受領者とでどのように分配するか自由に提案することができる。500 円ずつと半分に公平に分配することも、自分は 900 円で受領者には 100 円のみと一方的な不公平な分配の提案もできる。ここで受領者は提案者の提案を受け入れたら、提案通りに二人にお金が分配されるが、受領者が提案を拒否した場合は二人とも受取金額は 0 円となる。伝統的な経済理論では意思決定者は、常に合理的に判断し、最も利益を上げる行動を選択すると想定し、それによれば受領者はどんなに不公平な提案をされても、それを受け入れて少額でも受け取れるような判断をすることになる。しかし、実際には受領者は典型的には 300 円以下の不公平な提案を受けた時には、もらえる金額が 0 円になるとわかっていてもその提案を拒否することが観察される。不公平な提案を拒否する理由は、不正を許せないという憤りであったり、不正をした提案者への報復などとも考えられている。この不公平な提案をされた時に拒否を必ずする人から、提案を受け入れて少額でも受け取ることを優先する人など、取る行動にも個人差があることがわかっていたが、従来は衝動的、敵意の強い性格の人が不公平な提案を拒否し、取引を台無しにしやすいと信じられてきましたが、性格傾向と不公平に対する反応との関係を調べたところ、実際には正直で他人を信頼しやすい平和的な性格ほど、不公平に対して実直に義憤に駆られ、取引を台無しにしてまで、報復しようということがわかり、正直者は損をするという側面が認められた。次に、その被験者の脳内のセロトニントランスポーターの密度を PET 検査で調べた結果、中脳のセロトニントランスポーターの密度が低い人ほど、実直で正直で他人を信頼しやすい性格傾向にあり、その結果、不公平に直面した際に、取引を台無しにしてまで、不公平に対する義憤を実直に報復として行動に移しやすいということが明ら

かなった。

PET と fMRI の multi-modal neuroimaging も行い、その一部の成果は J Neurosci 2010a に報告した。

今回の研究では、健常者を対象に PET*を用いてドーパミンの信号伝達を担うドーパミン D1 および D2 受容体の密度を扁桃体において調べました。その後同一被験者に fMRI を用いて恐怖や不安を表す顔の表情を見ている最中の扁桃体の活動を調べたところ、扁桃体のドーパミン D1 受容体の密度が高い人ほど、不安を感じる時の扁桃体の活動が高い相関関係が見出されました。一方、ドーパミン D2 受容体にはそのような関係は認められなかった。今後は扁桃体の D1 受容体が情動的意思決定にどのように関わっているのか検討をしていく。

3. 今後の展開

上記の研究結果をふまえ、健常者を対象に、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの脳内伝達を調整する薬剤を投与し、情動的意思決定への影響を検討し、最終的には、極端であったり、病的な意思決定を制御することを目指す。同時に本研究で用いた評価系を動物実験にも落とし込み、精神神経疾患の新薬開発の評価系としても展開していきたいと考える。

4. 自己評価

論文発表という意味では、十分な成果を残せ、市民公開講座、サイエンスカフェ、プレス報道など社会還元も満足のいく達成度であったかと思う。

一方、さきがけ採択後、移動もあり、やや研究計画の修正を余儀なくされた面もあり、結果として当初の計画にあったが、十分、エフォートを避けなかった部分もある。具体的には、意思決定課題遂行中のドーパミンやセロトニンの放出をヒトの PET で in vivo で検討する部分である。内因性のドーパミンやセロトニンの放出にも感度があると動物実験から期待された放射性リガンドがヒトでは十分な感度を発揮できなかったことが要因として大きかった。現在、別の放射性リガンドの開発が進んでおり、引き続きこのテーマは進めていきたい。反面、臨床教室に移動となり、精神・神経疾患患者のデータは以前よりも容易に集められる環境になったため、まだ論文化はできていないが、患者を対象とした研究は対象数や対象疾患が増え、今後、成果を報告していきたい。

5. 研究総括の見解

ヒトに時にみられる非合理的な意思決定が、情動的意思決定によってなされるとの仮説を立て、その意思決定に関わる神経系がドーパミン・セロトニン等の伝達物質によりどのように修飾されるかを、神経経済学的モデルを用いた課題設定、脳イメージング法(PET およびfMRI)による測定を活用して、明らかにしようとする研究課題である。脳イメージング法の中で、特に人の脳内伝達物質の分布を測定できる PET 法を活用し、神経経済学モデルでのヒトの行動をドーパミン受容体、アドレナリントランスポーター、セロトニントランスポーターなどのレベルで説明できることを示した点に特徴がある。これらの結果は、神経経済学など社会と脳との科学的な関係を扱う領域で重要であり、BMI の社会的活用のための基礎知識を与える。さらに、精神疾患の理解、診断と治療について重要な基盤を与える。今後、BMI における活用のみでなく、さらに精神疾患治療との面で

発展が期待される点を含めて、学術的・社会的両面から重要な研究成果を上げたと考えられる。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

Takahashi H, Takano H., Camerer C, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *Proc Natl Acad Sci U S A* in press

Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. *Mol Psychiatry* in press

Yamada M, Camerer CF, Kato M, Fujie S, Ito H, Suhara T, Takahashi H. Emotional justice: Neural circuits mitigating criminal sentences *Nature Commun* in press

Takahashi H, Matsui H, Camerer CF, Takano H, Kodaka F, Ideno T, S Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci* (2010b) 30(49):16567–16572.

Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci* (2010a) 30(8):3043–7

Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When Your Gain is my Pain and Your Pain is my Gain: Neural Correlates of Envy and Schadenfreude. *Science* (2009) 323: 937–939

(2) 特許出願

特になし

(2) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

受賞

2010 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

2010 第 18 回日本生物学的精神医学会学術賞

2009 第 46 回 ベルツ賞一等賞(共同受賞)

2009 第 6 回 日本核医学会研究奨励賞

2008 第 22 回東京医科歯科大学 お茶の水医科同窓会研究奨励賞

研 究 報 告 書

「情報理論と情報縮約による適応的デコーディング」

研究期間：平成20年10月～平成24年3月

研 究 者：高橋 宏知

1, 研究のねらい

脳活動から情報を効率的に読み出すためには、神経活動の空間的な分布、神経信号の時間的な特徴、周波数スペクトルや位相、複数の細胞や領域間の活動の相関関係など、計測データから適当な特徴量を抽出することが鍵となる。本研究では、

- ・ 脳内の情報は、様々な特徴量として時空間的に複雑に分散していること
- ・ 脳の情報表現が、学習や経験、または状況に応じて変化すること

を考慮して、脳情報の効率的な解読を目指した。具体的には、ラットの聴皮質で多点同時計測した発火電位と局所電場電位（Local field potential; LFP）を解析対象とし、情報理論や機械学習を駆使して、

- ・ 音の情報が、どのような神経活動パターンとして表現されているか
- ・ 音の情報表現が、学習や経験に応じて、どのように変化するか

を定量的に解析し、

- ① 聴皮質の神経活動パターンによる音の情報表現を明らかにする
- ② 神経活動パターンから学習・経験内容を解読する

ことを目的とした。

2, 研究成果

2. 1 聴皮質の情報表現

2. 1. 1 相互情報量による神経活動の多様性の定量評価

聴皮質の神経細胞は、特定の周波数情報に選択的に反応する。これらの周波数を最適周波数と呼ぶ。この最適周波数を計測点ごとに調べると、聴皮質内の周波数マップが得られる。

聴皮質の周波数マップは、受容野から最適周波数だけが抽出されている。しかし、実際には、最適周波数が等しくとも、受容野の特徴は互いに全く異なる。そこで、著者らは、そのような受容野の多様性を相互情報量で定量化した。

その結果、最適周波数が等しい部位でも、周波数の相互情報量は大きくばらついていることがわかった。これは、同一コラム内にも、音の周波数の情報表現において、神経細胞に豊かな多様性があることを示唆している。さらに、この相互情報量のばらつきは、低周波数領域よりも高周波数領域で大きくなっている。

このような多様性の空間分布は、聴皮質の情報処理は、神経細胞の多様性を利用していることを示唆している。豊かな多様性を示す部位では、様々な細胞が集まることで、個々の個性を活かしながら、また、互いの欠点を補い合いながら、効率的な情報処理を実現できる。実際に周波数の相互情報量のばらつきが大きかった超音波領域は、ラットのコミュニケーションに利用されており、重要な聴覚情報を含んでいる。

2. 1. 2 多様性を生かした音の情報表現

聴皮質は、多様な神経細胞をどのように情報表現に生かしているかを解明するために、デコーディングと次元縮約を利用した解析に基づいて、様々な神経活動が、それぞれ、どのように音の周波数の情報表現に貢献しているかを考察した。ラット聴皮質で多点同時計測した時空間的神経活動パターンから、デコーディングの識別精度を失わないように、入力に用いる神経活動パターンを逐次的に次元縮約し、周波数識別に寄与するパターンを同定した。解析対象とした神経信号は、麻酔下のラットの聴皮質に24本のタングステン微小電極を刺入し、それらから同時計測したマルチユニット活動とし、デコーディングの対象は、刺激音の周波数とした。個々の時空間窓がどのように周波数の識別に貢献しているかは、識別器の重みで定量化した。

その結果、低発火頻度の時空間窓は、近接する周波数間の局所的な分類に主にに関わり、また、高発火頻度の時空間窓は、特定の周波数帯の大域的な分類に重要な役割を担っていることが示唆された。このように、集団的な情報表現では、個々のニューロンの個性が、異なる情報の分類に利用できる。

2. 1. 3 学習による機能マップの可塑性

音の報酬オペラント条件付けにより、学習の進捗に応じて、聴皮質の周波数マップがどのように変化するかを調べた。

条件付けでは、分別刺激の 20 kHz の純音を提示しているときに、壁面の穴に鼻を入れるポーキング行動を示せば、報酬としてスクロース錠剤を一粒与えることで、ラットに音と報酬の関係を学習させた。その結果、訓練日数4日目頃までの学習序盤には、ポーキングの正答率(分別刺激提示中のポーキング頻度)も偽陽性率(分別刺激を提示していないときのポーキング頻度)も増加する。その後、学習中盤では、正答率は増加し続けるが、偽陽性が減少し始めることで、次第に学習が成立していく。

生理実験では、未学習群、訓練日数4日の学習途上群、20日以上学習成立群のラットの聴皮質を解析対象とし、周波数マップを各個体で調べた。その結果、未学習群よりも、純音に反応する面積が広がる傾向が認められた。この面積の拡大は、主に、低い周波数の領域、すなわち、聴皮質の外縁で認められた。逆に、学習成立群では、未学習群よりも、純音に反応する面積が縮んだ。この面積の縮小は、分別刺激の 20 kHz に隣接する周波数コラムと、低周波数帯域のコラムに認められた。

2. 1. 4 機能マップの可塑性に依存した多様性の変化

学習による周波数マップの変化が、神経応答の多様性にどのような影響を及ぼしたかを調べるために、周波数コラムごとに、この多様性と聴皮質に占める面積との関係を調べた。その結果、未学習群、学習途上群、学習成立群を問わず、すべての条件群に共通して、正の相関関係が認められた。これは、周波数コラムの面積は、そのコラム内の神経応答の多様性を反映していることを裏付けている。さらに、未学習群に対して、学習途上群または学習成立群を比較することで、学習による聴皮質の占有面積の変化と相互情報量の四分位偏差の変化を周波数コラムごとに調べた。その結果、両者にも有意な正の相関関係が認められた。すなわち、ある周波数コラムの面積が条件付けにより増減することは、そのコラム内の神経応答特性の多様性が増減していることに対応している。

このように、聴皮質の情報表現では、**周波数マップとその可塑性は、個々の神経細胞の多様性と密接に関係している**。学習や環境に応じて、周波数マップは、情報処理の機能単位として、必要に応じた神経細胞の多様性を獲得している。その結果として、周波数マップは変化する。このようなマップの性質は、聴皮質に限らず、感覚・運動野で一般的に注目されているスパースな情報表現の基盤であると考えられる。

2. 1. 5 神経活動の非同期化による多様性の創出

聴皮質の機能マップの全体的な変化に伴い、神経細胞群の集団的同期活動が、どのように変化するかを調べた。具体的には、各計測部位において、個々の神経細胞の同期を First spike と LFP の位相同期に基づいて推定した。

First spike と高周波数帯域 ($\beta \cdot \gamma$ 帯域) の LFP の同期は、学習途上期に増加し、その後、学習成立期に学習前のレベルまで減少した。したがって、神経細胞の集団活動は、学習途上期には同期しており、学習成立時には非同期化する。

神経活動の多様性が、情報表現に重要な役割を担っているとすれば、神経活動パターンの多様性を獲得するためには、二つの戦略が考えられる。第一には、これまで**情報処理に参加していなかった細胞に参加させる**戦略であり、第二には、個々の細胞が表現する**情報の重複(冗長性)を排除**する戦略である。上記の実験データから、前者の戦略は学習途上期に用いられ、後者の戦略は学習成立期に用いられていることが示唆される。学習途上期の情報表現は、おそらく、脱抑制により多くの細胞を情報表現に参加させることで、容易に神経活動パターンの多様性を獲得するが、そのような情報表現は、冗長性を残し、非効率である。一方、学習成立期には、冗長性が排除され、少数の神経細胞が高効率に情報を表現できるようになっている。

このように、聴皮質では、機能マップの変化に加えて、神経細胞群の同期の変化が、情報表現のための多様性を創出している。

2. 2 学習内容・経験内容の解読

2. 2. 1 音の顕著度と情動価の神経表現

学習・経験に応じて、豊かな可塑性を示す聴皮質の神経活動には、**音の価値**のような主観的な情報が含まれているはずである。そこで、各種条件付けしたラットの聴皮質の誘発電位から、音の情動的な価値のデコーディングを試みた。

ラットを未学習群、暴露群、報酬条件付け群、恐怖条件付け群の4グループに分けた。暴露群には、16 kHz の純音に受動的に暴露させた。報酬条件付け群と恐怖条件付け群には、16 kHz の純音の提示と同時に、それぞれ、スクロース錠と下肢への電気ショックを与えた。これらのラットに対して、オッド・ボール音系列を提示し、脳表から誘発電位とミスマッチネガティビティ(MMN)を計測した。

未学習群では、低音から高音への変化や不協和音から協和音への変化は、それらの逆の変化よりも、大きな MMN を発生させた。一方、暴露群では、暴露した 16 kHz の音に対して、このような MMN の非対称性は消失した。自然界の音の発生頻度は、高音は低音よりも少なく、また、協和音は不協和音よりも少ないこと、また、発生頻度が増加した音に対して MMN が小さくなったことから、MMN は珍しい音に大きな反応を示すことが示唆される。逆に、報酬・恐怖条件付け群では、16 kHz の音の発生頻度が高くなったにもかかわらず、MMN は大きくなった。ただし、報酬

条件付け群と恐怖条件付け群では、MMN の反応に差異は認められなかった。したがって、MMN は、珍しい音に加えて、重要な音に対して大きな反応を示すが、報酬と恐怖のような音の価値には依存しない。

次に、繰り返し提示した音に対する誘発電位を調べたところ、条件刺激の 16 kHz の純音に対して、その潜時のばらつきは、報酬学習群で恐怖学習群よりも有意に大きかった。また、報酬学習群では、16 kHz の純音を提示しているときに、紡錘波の持続時間が長かった。この結果は、報酬と連合した音を提示すると、視床・皮質間の結合が亢進すること、さらに、それが誘発電位の試行間のばらつきの原因となっていることを示唆する。

これらの結果から、音提示後、150 ms 程度と比較的短い潜時で発生する MMN は、音の顕在性(acoustic saliency)を反映していると考えられる。なお、音の顕在性は、音の珍しさと情動的な顕在性(emotional saliency)に依存する。一方、音の情動価(emotional valence)は、MMN よりも長い時間スケールで、一過的な反応ではなく、定常的な反応に反映されている。そのような反応の例として、視床・皮質間の結合に関わる紡錘波や誘発電位のゆらぎが挙げられる。

2. 2. 2 知覚情報の神経基盤

主観的な知覚を説明できるような神経活動パターンをラットの聴皮質で考察するために、音脈分凝の心理物理現象に注目した。周波数の異なる A 音・B 音で構成される交替音系列(ABA-ABA-…)は、A・B 音間の周波数差(ΔF)や、隣り合う音同士の時間間隔(ITI)により、心理物理的に異なる音脈を誘導する。一般的に、 ΔF が大きく ITI が短いほど、音系列は A-A-A-と B---B---とに分かれた音脈として知覚されるが、 ΔF が小さいほど、ABA-ABA-と1つの音脈として知覚される。これまで、ABA-音系列を用いた系列的音脈分凝の神経基盤として、周波数局在反応の空間的解離、前方抑圧、馴化などが指摘されてきた。しかし、これらの現象では、 ΔF も ITI も大きいときに分凝されるはずであり、 ΔF が大きく ITI が短いときに分凝される実際の知覚を説明できない。

麻酔下のラットにおいて、聴皮質全体を含む 4 mm x 4 mm の計測領域の皮質 4 層に 100 点の微小電極アレイを刺入し、神経活動を多点同時計測した。様々な ΔF と ITI からなる ABA-音系列を刺激音として、B 音直後の A 音による神経活動パターンに注目した。この活動パターンが、A-A-音系列に類似しているか、AAA-音系列に類似しているかを定量化した。その結果、音脈分凝の心理物理曲線は、LFP の空間的な振幅パターンでは説明できないが、 β 、 γ 帯域と早い振動成分であれば、空間的な位相同期パターンだと説明できることがわかった。さらに、その位相同期パターンにおいて、機能ネットワークを可視化し、その構造を調べたところ、特定の神経集団の同期の持続が重要であることが示唆された。なお、マルチユニットの相互相関係数やマルチユニットと LFP の位相同期も同様に調べたが、これらの特徴量では、音脈分凝時の心理物理曲線は説明できなかった。したがって、LFP のように、神経集団の早い同期が知覚に大きな影響を及ぼしている可能性が高い。

3. 今後の展開

1959 年に Hubel と Wiesel が、金属微小電極の細胞外計測により、数個の神経細胞の活動を同時に計測して以来、同時計測できる細胞数は、7 年ごとに倍増しており、最近では数 100 個に至っている。この神経科学におけるムーアの法則に従うと、2025 年頃には 1000 個以上の神経細胞

胞から同時計測できるようになる。

BMI の初期の研究では、各細胞の情報表現の冗長性が、神経活動パターンを解読できた成功要因だと考えられた。すなわち、各細胞の情報表現が冗長だからこそ、100 個程度の電極で、ほとんどすべての情報を解読できたと考えられた。このように考えてしまうと、1000 個の細胞から同時計測できたとしても、得られる情報量は増えないため、多点同時計測の恩恵は少ない。

一方で、最近の研究では、我々の実験結果も含め、**神経細胞の多様性**が注目されている。すなわち、個々の細胞が、感覚野の同一コラム内で隣接していても、各々の情報表現は全く異なる。したがって、原理的には、多くの細胞から同時計測すればするほど、多くの情報を得られるはずであり、今後、多点同時計測は、ますます重要になるはずである。

しかし、現在の多点同時計測データの解析方法は、神経細胞の多様性を前提としていない。たとえば、神経活動の多点同時性を生かす解析として、任意の細胞ペア間の活動電位の相互相関係数が古くから用いられる。神経細胞が多様性に富み、各細胞が非常に選択的な反応を示すことを認めてしまうと、無数の中から任意に選ばれた二つの細胞ペア間の相互相関係数の解釈は非常に難しくなる。最近では、計測された全細胞を対象にして、パターン認識や機械学習により、重要な情報を含む時空間的な活動パターンを同定する手法も試みられているが、依然として、決定的な方法ではない。

本研究では、機能マップ上での神経反応の多様性を定量化した。我々の実験・解析結果から、機能マップは、神経反応の多様性を効率的に生み出す構造であると考えられる。すなわち、同一コラム内の各細胞は、共通したシナプス入力を受けた後、隣接する細胞と非同期化することで、細胞間の情報表現の冗長性を排除し、集団として発火パターンに多様性を生み出している。また、学習とは、**細胞間の冗長性**を排除し、効率的な情報表現を獲得することであると考えられることもできる。本研究では、このような理解は、領野レベルのグローバルな神経情報である機能マップ、コラムレベルの中間的なスケールの神経情報である LFP、局所的な神経情報である発火の関連性を考察することで得られた。今後の研究において、このように、マルチスケールに神経活動を関連付け、解釈することは、非常に重要な視点になると考える。

神経活動パターンのマルチスケールな解釈により、BMI の適用範囲も広がる。たとえば、学習や経験は、機能マップの可塑性から推定できるが、機能マップを調べるためには、多数の電極を刺入しなければならない。一方、上記のように、LFP と発火の同期の意義を考えれば、局所的な神経反応からグローバルな機能マップを推定することもできる。

逆に、神経活動のデコーディングでは、神経反応の多様性に影響されにくい特徴量を選ぶことも一つの解決策になり得る。例えば、音脈分凝の心理物理現象の神経基盤を探索した実験では、LFP の位相同期パターンが発火パターンよりも、知覚に近い特性を示したことは興味深い。視覚であれ、聴覚であれ、主観的に知覚されるオブジェクトは、**協調的に活動する細胞集団**により形成されれば、LFP は、そのような細胞集団の形成を直接反映している可能性はある。また、LFP は、周辺の細胞の集団的な総意を表しており、各細胞の情報表現の多様性に影響を受けにくい。細胞が非同期状態になると、LFP の空間的な拡がり数は数 100 μm 程度であると考えれば、現状の多点同時計測技術では、LFP は発火パターンよりも頑健な情報源になり得る。頑健な LFP を基礎にして、発火パターンの多様性を考察することが、主観的な知覚のような複雑な現象のデコーディングや神経基盤の解明には、今後、重要になると考える。

神経反応の多様性と同様に、本研究は、可塑性も非常に複雑であることを示した。従来の研

究では、重要な音の情報は機能マップ上で強調される、すなわち、重要な音情報を表現する面積が増えるという報告が多かった。しかし、実際には、そのような局所的な面積の増加だけでなく、機能マップ全体がグローバルに拡大したり、縮小したりすることもわかった。したがって、学習により、どのような可塑性が機能マップ上に現れるかを予測することは一般的に難しい。

その一方で、学習に応じて、神経活動の様々な特徴量も変化することもわかった。たとえば、誘発反応のばらつきは、報酬学習では大きくなり、恐怖学習では小さくなる。また、予備的ではあるが、位相同期パターンも、報酬学習と恐怖学習では異なるという結果が得られつつある。これらの結果は、感覚野が、**刺激の顕在性**だけでなく、**刺激の情動価**も表現していることを示唆している。ただし、それらの表現方法の解明は、現在のところ、探索的な実験と解析に頼らざるを得ない。今後、これらの知見が体系化されれば、感覚野の情報表現の理解ばかりでなく、意思決定や嗜好性への感覚野の関与の解明、さらには、それらを利用した産業的な応用も期待できる。そのためには、感覚野と情動系との相互作用の理解を深める必要がある。

本研究の実験の多くは、**麻酔下**で実施した。したがって、本研究で得られた知見は、外部刺激により自動的に誘発されるボトムアップ的な情報処理にしか焦点を当てていない。ボトムアップ的な情報処理とその可塑性が、高次領野からのトップダウン的な神経活動からどのような影響を受けるかを解明していくことは、今後の大きな課題である。覚醒下での多点同時計測、行動下での多点同時計測の確立は、本研究でも、重要な要素技術として位置づけ、継続的に取り組んできた。現在、その目途はつきつつあり、今後の発展が大いに期待される。

4. 自己評価

本研究では、ラットを研究のモデルとして、微小電極アレイによる生理実験と行動実験でデータを取得し、それらを情報理論や機械学習により解析して、聴皮質の情報表現を考察した。その結果として、機能マップ、神経反応の同期、神経反応のばらつきなど、様々な空間スケールの情報を統合することで得られた知見は、当初の目標以上の成果であると考えられる。神経活動パターンの多点同時計測と行動実験を組み合わせた実験は、未踏の研究課題も依然として多く、今後の神経生理学の研究でますます重要になると考える。

生理実験では、4 mm 角内に 100 点程度の計測点を有する**微小電極アレイ**を皮質深層に刺入し、LFP や発火を多点同時計測できるようになった(研究開始当時は、同時計測できる計測点数は 20 程度だった)。この手法の洗練により、ほぼすべての計測点から高品質の信号を得られるようになり、ラットの聴皮質全体において、二次元的な神経活動パターンの取得・解析を実現できるようになったことは、大きな成果であると考えられる。また、これらの信号を解析するために選択した特徴量や試みた手法により、てんかん患者の皮質脳波を解析するなど、自分の研究領域を広げることができた。

その一方で、実験で用いた刺激には、純音、和音、純音系列など、時間的な変化に乏しい音にとどまってしまう、振幅や周波数変調された時間軸方向にダイナミックな音に対して、その時空間的な神経活動パターンの考察は達成できなかった。計測手法の開発では、頭部を固定したうえで、聴皮質を露出し、覚醒下での計測を実現する手法にも取り組んだ。その技術的な目途はついたものの、この手法をルーチン実験として確立するには至らなかった。また、行動実験下の実験により、意思決定における感覚野の役割を考察しようと目論んだが、麻酔下の実験と比較・検討できるほど、多点同時できる計測点を増やすには至らなかった。

総合的な自己評価として、様々な実験・解析手法を駆使した挑戦や、すでに確立された手法で実験データを蓄積・解析に費やす労力と新たな実験手法の開発に費やす労力のバランスは、研究期間を考慮すれば及第だったと考える。

5, 研究総括の見解

情報理論や情報縮約といった数理的手法を用い、情報の在り処を特定し、さらに、それらが経験や学習、状況に応じてどのように変化していくかを考察したうえで、新しい脳情報解読手法を構築することを目標として系統的な基礎研究を行った点が高く評価される。すなわち、ラット大脳聴覚領をモデルとし、聴覚に関わる脳内の情報表現を行動実験、脳活動記録、統計学的手法、情報理論等を駆使して体系的に探索した。その結果、麻酔下での実験と云う制約はあるものの、神経細胞群の持つ情報表現の多様性を、相互相関量を用いて定義、それを軸とし、学習に伴う情報表現の変化、音の顕現性と情動価値についての感覚野の情報処理など一般性を持つ興味ある結果が得られた。これらは、脳科学研究にとって重要な知見を与えたが、同時に、脳情報解読に基づいた BMI を設計するにあたって必須の基礎を与えたと言える。

6, 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Hirokazu Takahashi, Ryo Yokota, Akihiro Funamizu, Hidekazu Kose, Ryohei Kanzaki: “Learning-stage-dependent, field-specific, map plasticity in the rat auditory cortex during appetitive operant conditioning.” *Neuroscience* **199**: pp. 243-258, 2011
2. Hirokazu Takahashi, Shuhei Takahashi, Ryohei Kanzaki, Kensuke Kawai: “State-dependent precursors of seizures in correlation-based functional networks of electrocorticograms of patients with temporal lobe epilepsy.” *Neurological Sciences*: in press
3. Akihiro Funamizu, Makoto Ito, Kenji Doya, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi: “Uncertainty in action-value estimation affects both action choice and learning rate of the choice behaviors of rats.” *European Journal of Neuroscience*: in press
4. Akihiro Funamizu, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi: “Distributed representation of tone frequency in highly decodable spatio-temporal activity in the auditory cortex.” *Neural Networks* **21** (4): pp. 321-332, 2011
5. Jun Suzurikawa, Toshiki Tani, Masayuki Nakao, Shigeru Tanaka, and Hirokazu Takahashi: “Voltage-sensitive-dye imaging of microstimulation-evoked neural activity through intracortical horizontal and callosal connections in cat visual cortex.” *Journal of Neural Engineering* **6** (6): Art. No. 066002 (9pp), 2009

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

1. 高橋宏知:「脳の情報表現における集団のなかの個性」, 日本神経回路学会誌 **17** (3): pp. 112-123, 2010 [解説論文]

2. 高橋宏知：「聴皮質の情報処理」，日本音響学会誌 **67** (3): pp. 119-124, 2011 [解説論文]
3. 磯口知世，神崎亮平，高橋宏知：「状況察知のための聴皮質における質感の情報処理」，人と福祉を支える技術フォーラム 2009 講演予稿集：p. 50, 2009 (東京，2009 年 2 月 28 日) [平成 20 年度ライフサポート学会奨励賞]
4. 船水章大，伊藤真，銅谷賢治，神崎亮平，高橋宏知：「モデルフリーとモデルベース戦略の課題依存的な選択」，電子情報通信学会技術研究報告 **109** (280): pp. 41-46, 2009 (仙台，2009 年 11 月 12 日) [IEEE CIS Young Researcher Award (IEEE Computational Intelligence Society Japan Chapter)]
5. 船水章大，神崎亮平，高橋宏知：「識別精度に基づいた時空間的神経活動パターンの逐次的次元縮約法」，電気学会論文誌 C 電子情報システム部門誌 **129** (9): pp. 1648-1654, 2009 [平成 21 年電気学会電子・情報システム部門誌奨励賞]
6. 横田亮，合原一幸，神崎亮平，高橋宏知：「学習に伴う情報表現の可塑的変化のモデル」，平成 22 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集: pp. 43-48, 2010 (熊本，2010 年 9 月 2 日) [平成 22 年電気学会電子・情報・システム部門大会優秀論文賞 (IEEJ Excellent Presentation Award)]
7. Akihiro Funamizu, Makoto Ito, Kenji Doya, Ryohei Kanzaki and Hirokazu Takahashi: "Context-dependent uncertainty preference of rats in a free choice task." *Proceedings of the 21st Annual Conference of the Japanese Neural Network Society (JNNS 2011)*: #P1-13, 2011 (沖縄，2011 年 12 月 15 日) [平成 23 年日本神経回路学会大会奨励賞]

研究報告書

「脳卒中の機能回復の機序の解明とBMIの基礎的応用」

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

研究者：服部 憲明

1. 研究のねらい

脳卒中によって生じる運動障害の機序とリハビリの脳活動に与える影響を詳しく調べ、さらに患者が持っている運動学習能力を利用し、望ましい脳の可塑性を誘導するという発想に基づく機能回復型の brain-machine interface (BMI) 実現のための基礎的知見を得ることが本研究のねらいである。

2. 研究成果

脳卒中後の機能回復の促進を、「望ましい脳可塑性」を誘導することで実現するという発想で、神経科学の知見に基づいた新しいリハビリ手法を提案するための基本的な知見を得ることが、本研究の目的であった。

そのために、まず、脳卒中後の機能回復と脳活動がどのような関係にあるのかを実際の臨床例で検討した。また、可塑的变化を促成させる可能性がある要因(neuromodulator)として、運動想起、運動観察が脳活動に与える影響を検討した。

これまでの機能的 MRI (functional MRI: fMRI) などの知見から、麻痺が重症であれば、麻痺側の運動に際し、病巣側、病巣反対側の運動関連領域がより広範囲に動員され、運動麻痺が軽度であれば、正常に近い限局した賦活にとどまる傾向があることが知られている。我々も同様な実験結果を得ているが、特に補足運動野の賦活が、麻痺の重症度と関連し、病巣反対側(運動同側)の一次運動野の賦活と相関していることを明らかにした(2011 Annual Meeting, Society for Neuroscience)。他方、個々の臨床例の検討では、回復が良好な例であっても、治療経過で一時的に痙性や痛みが増悪し、わずかに巧緻性が低下した例では、同じ運動課題であっても、賦活領域が広がり、まるで時間的に逆戻りしたような現象を認めることがあった。このように、脳内の賦活は、ダイナミックで多様で、決して安定したものではないということを強く感じた。このような fMRI 施行中の脳賦活のばらつきを少しでもコントロールするために、定量的にパフォーマンスや筋電活動をモニター、評価するシステムを構築した(図 1)。



図 1: MRI 対応の定量的運動モニター・評価システム

運動機能回復に関連した脳の可塑的变化は自然に生じるものではなく、運動学習、行動様式の変化と相互作用的に進んでいくものである。脳卒中後の運動学習の基本はリハビリであり、その効果を促進するものとして脳刺激法その他の neuromodulator が提案されている(図 2)。

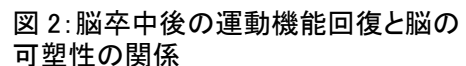


図 3: 麻痺側上肢に対するリハビリ介入前後の麻痺上肢運動に伴う脳活動

このようなリハビリの脳活動に与える効果を促進させる可能性のある手法として、運動想起が注目されている。今回、運動想起を繰り返す、いわゆる *mental practice* の効果を健常人を対象とした fMRI で検証した。その結果は、運動課題の難易度が上昇すると、運動前野の活動が上昇する傾向があるが、*mental practice* そのものは、運動想起の主観的な明瞭さを向上させ、基底核の賦活を上昇させていた(2010 annual meeting, Society for Neuroscience)。また、重症の脳卒中患者でも麻痺手の運動想起パターンは健常人と同じようなパターンを示すことが明ら

かになった。このような運動想起の臨床応用として、三原雅史先生を中心として、機能的 near-infrared spectroscopy (functional NIRS, fNIRS)を用いた neurofeedback BMI 実験システムを構築し、脳活動をフィードバックすることにより、大脳皮質の運動想起に伴う脳活動をコントロールしうることを示した(Plos One, 2012)。

また、近年、運動を観察することでも、運動関連領域、特に mirror neuron network とよばれる運動前野や頭頂葉などを含む領域が活動し、他者の運動の理解などに関連していることが明らかになってきた。リハビリで実際に取り組むような反復動作を観察する際に、どのような脳部位が賦活するかを検討したところ、mirror neuron network 以外にも、様々な脳部位が賦活されることがわかった。特に、背側よりの運動前野が共通して賦活され、動作の観察、さらには模倣にこの部位が重要である可能性が示唆された(2009 annual meeting, Society for Neuroscience)。

これまでの成果とリハビリのアプローチの関係をまとめると図のようになる。

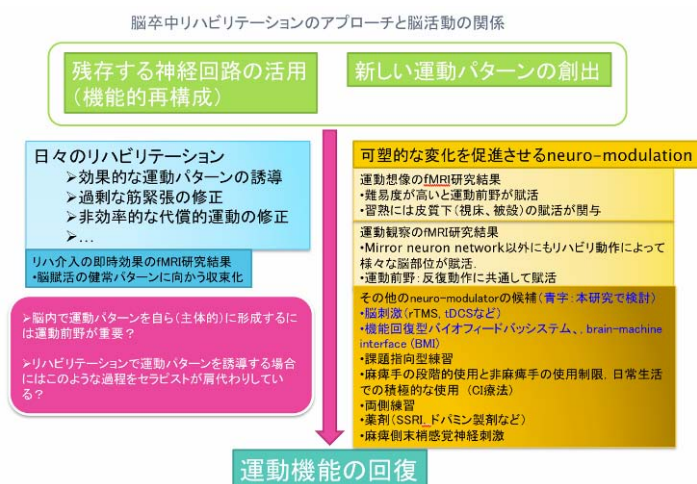


図4: 脳卒中リハビリテーションのアプローチと脳活動の関係

機能改善には、残存する神経部位や回路を強化する機能的再構成と、新しい運動パターンを創出するという二つの側面がある。いずれも、広義の運動学習に含まれると考えられ、運動学習理論や基礎神経科学研究の成果を、今回の研究のようなアプローチで今後も幅広く応用していくことができる可能性がある。なお、本研究では、neuromodulator の一つの脳刺激に関して、経頭蓋直流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)を用いた介入研究が進行中である。また、機能回復型バイオフィードバック実験システムは、筋電活動のフィードバックなどを検討したが、適切な運動パターンの誘発が困難であったため、realtime fMRI 環境での BMI システムの構築に取り組んでいる。

3. 今後の展開

今後も、臨床医として、日々患者と接しリハビリ診療を行い、臨床家の視点から、研究を継続していくつもりである。まずは、さきがけ研究で構築した定量的運動評価・モニターシステムを使用したデータ収集、機能回復の機序の解明の解析を継続していく予定である。また、fMRI 研

究で示すことができたリハビリの即時効果について、ランダム化比較試験のデザインでの検証を予定している。また、fMRI を用いた機能回復型 BMI の臨床応用を目指す。

4. 自己評価

周囲の協力を得て、さきがけ研究期間に他に例の見ないユニークな fMRI 実験システムを構築することができた。これを利用して、臨床家の視点で、リハビリの効果を機能画像で示すことができたのは意義深いと考えられる。また、紆余曲折があったが、最終的に real-time fMRI による neurofeedback BMI が実施できる状況となった。できるだけ早期に予備的な臨床データを蓄積していきと考えている。

5. 研究総括の見解

脳卒中後遺症患者は年間約 40 万人に上り、比較的に若い年代層を含み、そのリハビリテーションは緊切の課題である。リハビリテーションの効果は 1) 患者の残存機能を高めること、および 2) 新しい機能を学習により獲得することにより果たされる。本研究は、前者としては、リハビリテーション計画に運動想起を巧妙に組み込むことにより、効果的な機能回復を果たすことを目的とし、その実現・検証を図った。後者としては、効果的なニューロフィードバックを創出する実証研究を行った。これまでの自らの経験・他の研究者の報告等により、「学習能力の高い患者ほど、機能回復が進む」という仮説をたてた。種々の型の脳卒中患者毎に脳イメージング手法により、運動想起による変化をカテゴリー別に評価すると共に、十分な機能回復に至らない患者への BMI 適用を念頭に置いたニューロフィードバック技術の臨床への応用を試みた。これにより、当初の仮説はほぼ検証されたと考えられる。これらの堅実な研究により、脳機能のモニターにより、効率的なリハビリテーション手法を選択できるという実証的な貢献とともに、さらに脳解読型 BMI、および、それに基づく適切なニューロフィードバック導入により患者機能回復をさらに進めることに寄与する道へと発展しつつある。高く評価したい。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Hatakenaka M, Miyai I, Mihara M, Yagura H, Hattori N, Impaired Motor Learning by a Pursuit Rotor Test Reduces Functional Outcomes During Rehabilitation of Poststroke Ataxia, Neurorehabilitation and Neural Repair. 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]
2. Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, Sobue G, Nishizawa M, Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2011 Dec 2. [Epub ahead of print]
3. Mihara M, Miyai I, Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Kubota K, Cortical control of postural balance in patients with hemiplegic stroke. NeuroReport 2012 in press
4. Mihara M, Miyai I, Hattori N., Hatakenaka M., Yagura H., Kawano T., Okibayashi M., Danjo N., Ishikawa A., Inoue Y., Kubota K. Neurofeedback Using Real-Time Near-Infrared Spectroscopy Enhances Motor Imagery Related Cortical Activation. PLoS ONE. 2012 in press
- 5.

(2)特許出願

該当無し

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Kawano T, Yagura H, Miyai I. 40th annual meeting of the Society for Neuroscience, USA Mental practice increases subcortical activation associated with motor imagery. 2010/11/17

Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Kawano T, Hino T, Yagura H, Miyai I. 41st annual meeting of the Society for Neuroscience, USA Different characteristics of activation in the motor areas associated with hemiparetic hand movement in stroke patients. 2011/11/15

服部憲明 第 52 回日本神経学会学術大会 シンポジウム:脳の可塑性の最前線:神経機能回復・リハビリテーションの近未来への展望「脳損傷後の機能回復と脳の可塑性」. 2011/5/17

服部憲明, 第 5 回 Motor Control 研究会 シンポジウム「運動機能の喪失と回復」脳血管障害による運動障害と回復過程における神経イメージング研究. 2011/6/17

服部憲明 宮井一郎, 臨床脳波 脳卒中患者へのニューロリハビリテーション最前線 2009/12 51(12),753-758, 2009

服部憲明 宮井一郎, 総合リハビリテーション 神経画像からみた脳の可塑性 2010/2 38(2):121-127,2010

服部憲明 Monthly Book Medical Rehabilitation 脳の可塑性とリハビリテーションへの応用 脳の可塑性の臨床評価:MRI 2010/5 118:5-11

服部憲明, 宮井一郎, Clinical Neuroscience 機能回復と可塑性, 2011/7, 2011; 29(7):839-841,2011

研 究 報 告 書

「単一ニューロン分解能の神経活動記録・制御技術の開発と応用」

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

研 究 者：林 勇一郎

1. 研究のねらい

脳内では多数の神経細胞が複雑な時空間パターンで活動しており、そのパターンが特定の知覚や運動を引き起こすと考えられている。知覚や運動に伴う神経活動パターンの測定はこれまで広く行われてきたが、逆に特定の神経活動パターンを人為的に発生させれば特定の生理現象を引き起こせるか？という問いに答えることは技術的に困難であった。本研究では、脳内の複数の神経細胞の活動パターンを人工的に発生させる技術を開発し、これを応用して神経活動の時空間パターンの役割を調べることを目標とした。

2. 研究成果

チャネルロドプシン2のような光感受性イオンチャネルを神経細胞に発現させると、光刺激によりミリ秒単位の精密な神経活動制御が可能になることが知られている。しかし一般的な光刺激法では刺激の空間分解能が低く、多数の神経細胞を同時に活動させることしかできない。脳内で実際に起こる神経活動の時空間パターンを模した活動を人工的に引き起こすには、より空間解像度の高い光刺激法が必要である。そこで本研究では光ファイバーバンドルと金属電極を組み合わせたプローブを開発し、これを脳に埋め込んで光刺激と神経活動記録を行う方法を検討した。

本研究で用いた光ファイバーバンドルは直径 $1.9\mu\text{m}$ の光ファイバーを $3.4\mu\text{m}$ 間隔で多数束ねたものである。レーザー光を集光して 1 本 1 本の光ファイバーに導くことで、数 μm の空間分解能で光刺激を行うことができる。さらに、金属電極を光ファイバーバンドルの傍に配置し、光刺激により生じた神経活動を記録できるようにした(図1)。実際に製作したプローブは 3 本の光ファイバーバンドルと 10 本の金属電極を束ねたもので、直径約 $400\mu\text{m}$ である。チャネルロドプシン2を大脳皮質Ⅱ/Ⅲ層の投射細胞に発現させたマウスの大脳皮質に本プローブを挿入して光刺激を行うと、光刺激により生じた神経活動が電極から記録できた。各電極により捉えられた神経活動を分析すると、光刺激の場所により異なる活動が発生していることが確かめられた(図2)。

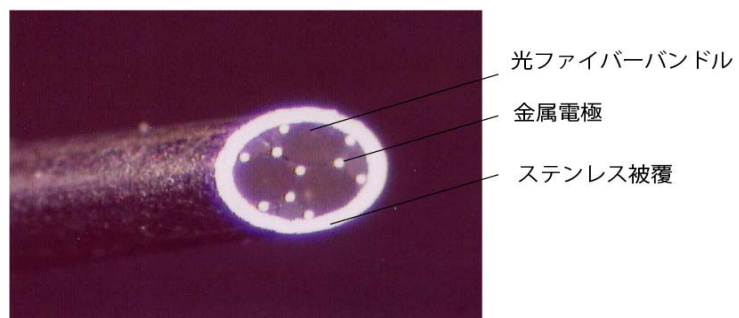


図1：試作プローブの構造

直径 $125\mu\text{m}$ の光ファイバーバンドル 3 本と直径 $13\mu\text{m}$ の金属電極 10 本がステンレス管に収められている。プローブ先端は 45° にカットされている。

次に、大脳皮質第Ⅴ層の投射細胞にチャンネルロドプシン2を発現するトランスジェニックマウスを用い、一次運動野に内視鏡を刺入して光刺激を行った。刺激強度を調節すると、ヒゲ1本だけの動きを選択的に誘起できた(図3)。このことから空間的に限局された刺激が行われていることがわかった。

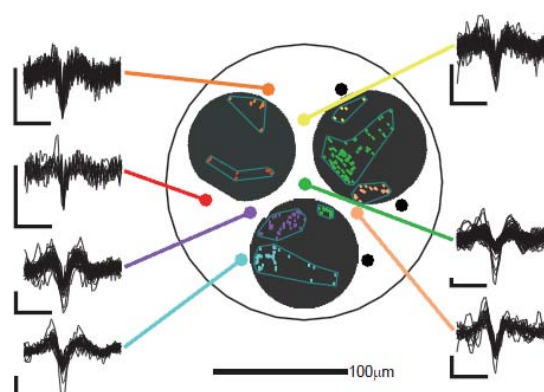


図2：光刺激により発生した神経活動の記録

3本の光ファイバーバンドルの様々な場所を光刺激して発生した電気活動を電極により記録した。活動が発生した光刺激点を各色のドットで示し各電極により記録された波形を左右に表示している。

3. 今後の展開

本手法の利点は、生きている動物の脳において複数の神経細胞の活動を自由に操作できることである。ただし脳組織への侵襲性の点から内視鏡を太くすることができないので、視野が狭い(マウスの場合およそ直径 300–400 μm の範囲内)ことが欠点である。この特性から、大脳皮質のような脳の表層にある大きな部位よりも、脳深部の比較的小さな領域の機能マッピングを行うのに適している。また、研究期間内に行うことができなかったが、感覚刺激に対する神経活動パターンを記録しておき、それを内視鏡による光刺激によって再現することで感覚を再現できるか調べる実験を進めたい。

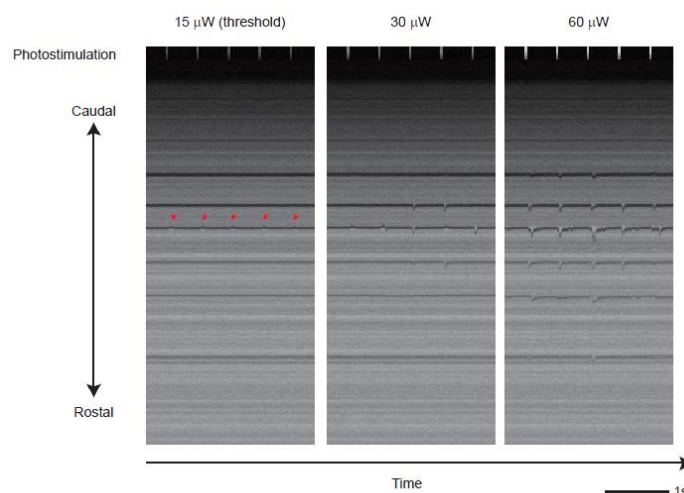


図3：光刺激により誘起されたひげ運動

一次運動野のひげ領域にプローブを挿入し、様々な強度の光刺激を行ってひげ運動を計測した。図の黒い横線はひげの位置の時間変化を示す。ひげが動くと横線に棘が生じる。最も弱い光強度では1本のひげのみが動いている。

本研究で進めてきた方法は、神経活動の記録を電極で行うものであったが、内視鏡のみを用いてカルシウムイ

メージングによる神経活動記録も行うことができる。カルシウムイメージングは電極による神経活動記録に比べ時間解像度は悪いが空間解像度は高い。特に最近になってGFPベースのカルシウム感受性色素の改良が進み、in vivo カルシウムイメージングが容易に行えるようになってきた。カルシウム感受性色素と内視鏡の組み合わせは、2光子顕微鏡で観察できないような脳深部において cellular resolution の神経活動イメージングをおこなう有力な方法と思われる。

4. 自己評価

多数の電極を備えた内視鏡を開発し、生きている動物の脳において光刺激により神経活動パターンを発生させ、その活動を電極により記録することに成功した。一方、応用に関しては、時間を多く割けなかったこともあり、現時点でそれほど興味深い結果は得られていない。4で述べたような本手法の特徴を生かせる問題に応用していくことが今後の課題と考えている。

5. 研究総括の見解

脳機能を記録することにより、脳機能を明らかにする研究は多いが、運動／知覚の機構を本当に知るためには、これらの記録・観察のみでなく、脳の機能単位群を人為的に制御することが併せて必要である。本研究は、脳内の複数の神経細胞の活動パターンを人工的に発生させる操作技術を開発し、これを応用して神経活動の時空間パターンの役割を明らかにすることを目標とした。このために、多数のニューロン活動を高分解能で制御できるユニークな内視鏡型の光・電気結合電極を開発した。この電極を用いて、単一ニューロン単位の分解能で光刺激を行うことができることを示し、チャンネルロドプシンを発現させた動物の1本の髭を動かすことにも成功した。この内視鏡型電極は、世界的にも先進的な機器開発であり、広い境界型の知識と粘り強い研究により生まれたものである。今後、特に海馬や大脳基底核など脳深部の脳活動の記録／刺激に活用することにより、解読のみでなく制御にも活用されるBMI開発についての基礎的な知見がさらに蓄積されることが期待される。

6. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表
投稿中

(2)特許出願
なし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

林勇一郎 内視鏡を用いた神経活動の時空間制御

第34回日本神経科学大会 2011年9月16日 横浜(ポスター)

林勇一郎 光感受性イオンチャネルと内視鏡による神経活動の時空間制御

第50回日本生体医工学会大会 2011年4月29日 東京(口頭)

林勇一郎 神経活動の時空間制御

第33回日本神経科学大会 2010年9月3日 神戸(ポスター)

林勇一郎 Spatio-temporal control of neural activity using optogenetics

第32回日本分子生物学会年会 2009年12月9日 横浜(口頭)

研 究 報 告 書

「機能的神経回路形成の可視化と誘導」

研究期間：平成20年10月～平成24年3月

研 究 者：山田 麻紀

1, 研究のねらい

本研究では、興奮性神経細胞・樹上突起スパイン（興奮性シナプス後部がある棘状の突起）の中から、可塑的变化を起こしたスパインだけを選択的に可視化できるツールの作成を通して、脳活動が記憶や学習につながるルールの解析を目指しました。

2, 研究成果

主要な研究成果についてはまだ公開する段階にないため、主に「非公開の研究成果」に記載します（本項目末5にも一部記載）。1－4は本研究期間中に論文として発表された成果についての説明です。

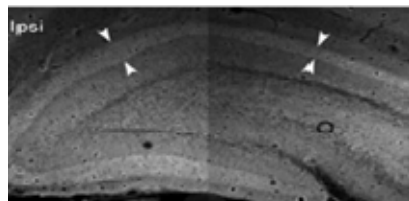
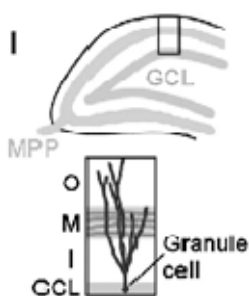
1) 個体の探索活動により可塑的变化を起こしたと考えられるシナプスの率について、スパイン（興奮性シナプス後部がある棘状の突起）の Head size を用いて解析しました。なお、スパイン Head size が神経伝達強度と相関があることはすでにスライスを用いた実験で明らかになっています。スパイン変化は、探索活動 1 時間後に Arc（活動した神経のマーカーとされるタンパク質）発現細胞に選択的に、Head size が大きいものは数%増加する一方で、元々サイズが小さいものでは 10-30%の減少が見られました。この発見は以下の論文に発表し、Must read paper in Faculty of 1000 of Biology (BioMed) にも選ばれました。表題: Experience-Dependent, Rapid Structural Changes in Hippocampal Pyramidal Cell Spines. Kitanishi T., and Yamada M.K., Cereb Cortex. 2009; 19(11): 2572-8.

2) BDNF（脳由来神経栄養因子）は活動依存的に興奮性神経細胞で合成・放出されるタンパク質であり、現在までに多くの役割が解明されてきています。近年、とりわけ、統合失調症や鬱病、発達障害など、多くの疾患との関わりが指摘されています。BDNF には他の類似の Neurotrophin Family 分子との機能的 Redundancy（分子欠損時の代償）が示唆されており、傍証から機能が示唆されている脳部位であっても機能が不明であるケースは多いと考えられます。そこで少量の薬物で Neurotrophin シグナル全てを切り、多量発現 BDNF が少量薬物効果は凌駕して機能するであろうことを利用して、役割を解析する実験系を考案しました。近年、鬱病の治療には歯状回 BDNF が機能するといわれています。歯状回から海馬 CA3 に投射する苔状線維は、生涯新生し続け、新しい回路を形成します。この回路が、既存の情報を担う回路を強化するのか、新しい回路を形成するのか、を理解することは重要であると考えました。そこで培養スライスを用いてこの領域における BDNF の役割を上記の少量薬物投与法で解析しました。その結果、BDNF は苔状線維の走行に対し束状化を促し、BDNF 発現細胞（活動履歴があり、既存の情報回路を担う状態の細胞と考えられる）とは異なる部位に苔状線維が投射するよう作用していると考えられました。このことは、既存の情報に引き込まれずに全く新しい神経回路ができることがこの領域の BDNF の効果であることを示唆し、鬱病の治療にも新規の神経回路の形成が重要である可

能性を提示します。**表題**: Influence of brain-derived neurotrophic factor on pathfinding of dentate granule cell axons, the hippocampal mossy fibers. Tamura M., and Yamada M.K., Mol Brain. 2009;2(1):2.

3) BDNFを海馬興奮性神経細胞に人工的に発現させる実験において、発現BDNFが、数日後には発現細胞に投射する抑制性神経伝達を強化することを私たちは既に発表しました(Ohba S., and Yamada M.K., Cereb Cortex 2005)。一方、近年、より短い時間でのBDNFの効果についての注目が高まっています。Yuらは神経活動依存に4時間程度の短時間で活動興奮性神経細胞への抑制が強まることを発見し、それがBDNFの効果であることを証明するために、私たちが構築した実験系を使うことを希望したので共同研究を行いました。その結果、神経細胞の活動後4時間での抑制強化もBDNFによるものであり、抑制性終末側に作用する機序が考えられました。本成果は以下のように発表しました。**表題**: Postsynaptic Spiking Homeostatically Induces Cell-autonomous Regulation of Inhibitory Inputs via Retrograde Signaling. Peng ,,, Yamada M.K. and Yu X., **発表先**: Journal of Neuroscience 2010;30: 16220–31.

4) 学習記憶の分子基盤を解析する研究の多くは実験的刺激有無での個体間での比較が主でした。自然な学習により変化する分子の候補を捕らえるためには、できるだけ短時間期間で記憶ができない状態(loss of function)を作り出して比較する方法がよいと考えました。そこで、脳弓切断という認知症モデルラットでの Differential Screening によって **F-actin capping protein=CapZ** という分子を同定しました。具体的には、片側のみ脳弓切断手術後10日、の海馬(記憶中枢)のタンパク質を各個体の左右海馬(片側が脳弓切断で記憶できない状態と予測)で比較し、二次元電気泳動=2D-DIGEでシグナルが減少しているタンパク質としてCapZをMS解析により同定しました。CapZはF-actin末端をcapし、その固定化や枝分かれを促す分子です。CapZの生体内での発現パターンを詳細に調べますと、海馬CA1の興奮性神経細胞で、CapZは発達している(マッシュルームタイプ)スパインに多いものの、そのなかでも、CapZが検出できるものとできないものが混在していました。近年、F-actinのスパイン(興奮性の後シナプス部)内での増加・固定化は、記憶の素過程といわれるシナプス伝達効率上昇(LTP)と密接に関連している可能性が提唱されていたため、CapZは分子機能上もLTPと関連があると予想しました。そして実際脳内でLTPを起こす刺激を人工的に与えた部位に期待通りCapZが局在することをつきとめました(下図)。この実験からは、CapZは、記憶に伴う長期増強を起こしたスパインに局在するマーカーと期待できます。見方を変えれば、CapZが存在しているスパインは記憶、長期増強



左図: 海馬歯状回へのMPPという軸索(左挿絵MPPまたはM部分)のみを強く刺激してLTPを起こさせたラットでのCapZ免疫染色像(右)。LTPを起こした部分に染色強度の高い部分があり(矢頭)、CapZ分子のLTPをおこしたスパインへの集積が考えられる。

の過程に関与している部位であろう、とも言え、他の記憶関連分子の局在解析の核にもなりえます。本研究成果は以下の論文に報告しました。**表題**: Activity-dependent localization in spines of the F-actin capping protein CapZ screened in a rat model of dementia Kitanishi T. ,,, and Yamada M.K.. Genes to Cells 2010;15(7): 737-747.

5) 可塑的变化を起こしたスパイン(シナプス部位)のマーカーとして期待できる分子、CapZ を改変し、EGFP 融合タンパク質とすることで、分子挙動の可視化を可能にしました。さらに Arc7k プロモーターを用いて発現ベクターを作成し、受精卵に注入することにより、EGFP-CapZ トランスジェニックマウスを作成しました。いくつかのマウスラインを選別した結果、最も多いラインでは 100 コピー近い EGFP-CapZ が入っており発現も高いことが確認できました。トランスジェニックマウス脳切片を高解像度で解析したところ、EGFP-CapZ は多くの場合スパインマーカーの一部と重なる点状の局在を示し、期待通りスパインの一部に局在していると考えられました。

3. 今後の展開

今後は生体内での記憶など神経伝達可塑性との関連解析をいっそう強化し、記憶のメカニズムについて新しい知見を得て早期に論文をまとめます。生化学的な解析とも組み合わせ、記憶の分子メカニズムについても解析を深めていく展望があります。中長期的には、他の、関心を持っていたただけた研究室に開発済みのトランスジェニックマウスを頒布し、広く神経科学領域の発展に資すようにも配慮していく所存です。

4. 自己評価

全く新しいトランスジェニック動物の作成に成功したことから、今後の発展次第では記憶メカニズムに関する重要な発見につながる可能性があります。一般にトランスジェニックマウス作成はリスクが大きいものの、「今後の科学技術に大きなインパクト(新技術の創出、重要問題の解決など)を与える可能性を有している」ことを選考基準とする「さががけ」のおかげで挑戦的な研究ができたと言えます。終了時点では越えるべきハードルがまだ残っており、期間中にメインの研究成果での論文を発表することができなかったのは大変残念であり反省もしています。さががけは個人研究であり、自分が実験しないと進まないにもかかわらず、求職活動に力を割いたことなどから研究が思うように進みませんでした。今後の科学振興のためには、制度上の工夫などもあると思います(例、JST での長期間雇用を保証するなどの方法で、短期間プロジェクトでも即戦力の技術補佐員を確保できる仕組みを作る、公募のあり方の検討等)。

5. 研究総括の見解

脳活動の測定は、測定対象の性質に応じて、種々のレベルで、種々の精度で行われることが望ましい。記憶の形成や消滅にあたっては、単一細胞よりも更に微小なレベル、すなわち、細胞の上にあるシナプスの状態が必須の役割を果たすことが知られているが、その測定手法は未だ、十分とはいえない。本研究では、記憶の形成に際して変化したシナプスを可視化する方法の開発を行った。可塑的变化を起こしたシナプスの選択的可視化により脳活動が記憶や学習につながるルールの解析や機能的神経回路形成誘導を目指すことが可能と考えたからである。このために、分子生物学・細胞生物学的手法を駆使して、新しい蛋白質 CapZ を選択し、それについて

のトランスジェニック動物の作成に成功した。この基盤技術の開発によって、今後の記憶研究が進むことが期待される。また、BMI の使用に伴って必然的に生ずる脳の可塑的变化は、実用上からも倫理上からも極めて重要な要素である。BMI 開発にとって、脳の可塑性は欠かせない要素といえるが、その基礎的な知見が蓄積されることは期待が持たれる。

6. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

▼2010/12/1

著者／発表者: YR. Peng, SY. Zeng, HL. Song, MY. Li, MK. Yamada and X.Yu

表題: Postsynaptic Spiking Homeostatically Induces Cell-autonomous Regulation of Inhibitory Inputs via Retrograde Signaling

発表先: Journal of Neuroscience 2010;30: 16220–31

▼2010/6/1

著者／発表者: T. Kitanishi, J. Sakai, S. Kojima, Y. Saitoh, K. Inokuchi, M. Fukaya, M. Watanabe, N. Matsuki and MK. Yamada

表題: Activity-dependent localization in spines of the F-actin capping protein CapZ screened in a rat model of dementia

発表先: Genes to Cells 2010;15(7): 737–747

▼2009/11/19

著者／発表者: T. Kitanishi, Y. Ikegaya, N. Matsuki, MK. Yamada

表題: Experience-Dependent, Rapid Structural Changes in Hippocampal Pyramidal Cell Spines

発表先: Cerebral Cortex 2009, Nov;19(11):2572–8. Epub 2009 Feb 24.

▼2009/1/31

著者／発表者: M. Tamura, N. Tamura, T. Ikeda, R. Koyama, Y. Ikegaya, N. Matsuki, MK. Yamada

表題: Influence of Brain-derived Neurotrophic Factor on Pathfinding of Dentate Granule Cell Axons, the Hippocampal Mossy Fibers

発表先: Molecular Brain 2009, Jan 31;2(1):2

(2)特許出願

特になし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

▼2011/9/17

著者／発表者: 山田 麻紀、岡部 繁男

表題: LTP マーカー候補 CapZ の EGFP 融合タンパク質 TG マウスの解析

Transgenic mice for visualizing memory encoding spines using a candidate LTP-marker protein,

EGFP-CapZ

発表先: 神経科学会年会 Neuro2011

▼2010/9/2

著者／発表者: 山田麻紀、岡部繁男

表題: スパイン関連タンパク質 CapZ の局在の特異性—他分子との局在比較による解析

Unique localization of a spine protein, CapZ, in comparison with other spine-related molecules

発表先: Neuro2010(第 33 回日本神経科学大会第 53 回日本神経化学会大会第 20 回日本神経回路学会大会合同大会)神戸

▼2008/11/16

著者／発表者: T. Kitanishi, Y. Ikegaya, N. Matsuki, MK. Yamada

表題: Acute and coordinated spine reorganization in behaviorally activated neurons

発表先: Annual Meeting of Society for Neuroscience 2008, Washington D.C. 239.4