

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06308

研究課題名（和文）脳情報動態を規定する多領域連関と並列処理

研究課題名（英文）Brain information dynamics underlying multi-area interconnectivity and parallel processing

研究代表者

尾藤 晴彦（Bito, Haruhiko）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授

研究者番号：00291964

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 247,900,000円

研究成果の概要（和文）：脳情報動態の生命情報工学的構造を解明する新しい学問的基盤「脳情報動態学」を確立するため、A01 脳情報解読（情報計測と構造設計図に基づく脳情報動態の解読と統合理論化の推進）、A02 脳情報計測（最高性能の新型神経活動センサー作出による認知・運動課題実行中の脳情報動態解析）、A03 脳情報ネットワーク構築（ヒト意思決定における脳情報動態解明と汎用人工知能を開発する方法論標準化）の3つの研究項目を推進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
脳情報動態の生命情報工学的構造を解明する新しい学問的基盤「脳情報動態学」のもたらす成果により、我が国の脳科学の抜本的発展とライフサイエンス・情報科学全般との融合が推進され、脳神経医学の水準向上・強化にも大いに繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In order to establish "brain information dynamics" as a new academic discipline and foundation for elucidating the bioinformatics structure of brain dynamics, three research projects were promoted: A01 Brain Information Decoding (decoding brain information dynamics based on information measurement and structural design, and promoting integrated theory), A02 Brain Information Measurement (analyzing brain information dynamics during cognitive and motor tasks by developing and using new neural activity sensors with the highest performance), and A03 Brain Information Network Construction (elucidating brain information dynamics in human decision making and standardizing methodology for developing general artificial intelligence).

研究分野：脳神経科学

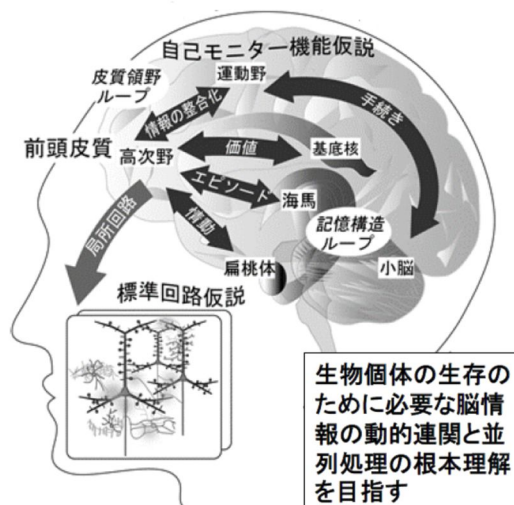
キーワード：脳・神経 神経回路 カルシウム 情報工学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳は、外界の情報を感覚入力により取得し、4Dマルチモーダルな膨大な情報を、各脳領域で処理しつつ、適切に層・領域間で転送・並列処理していくことにより、圧縮・貯蔵していく。例えば、知性のプロトタイプとも言える脳高次機能の一つである自己モニター機能（動物が目標を探索・選択して行動までに至る過程で、自己出力によって起こる結果を様々な記憶に基づき予測して、それを修正する操作）は、多様な前頭皮質内、および内外の多くの領野を巻き込む回路・ループ構造により成立すると考えられている（図1）。このような「脳情報動態」の実体を、先端的記録・操作技術により解明・再現し、記憶・予測・判断に基づく行動原理を情報フローの動態の観点から明らかにすることは、今日の神経生物学・光遺伝学の中心課題である。本研究では、徒にデータ駆動型のビッグサイエンスに陥ることなく、1) 脳内の情報フローを規定する局所細胞構築に関する適切なモデル設定、2) 脳領域間ネットワークダイナミクスの高分解能記録・操作、3) 各種回路ループ構造の再現をも視野に入れたモデル・情報処理理論の構築と検証、を包含する新たな分野横断型研究領域を創出し、脳情報動態の生命情報工学的構造を解明する新しい学問的基盤「脳情報動態学」を確立することを構想した。

図1 多領野の連関と並列処理の重要性



### 2. 研究の目的

本領域の目的は、神経生物学・光遺伝学・生体情報工学の融合に基づく分野横断型アプローチにより、脳情報動態の生命工学的構造を解明する新しい「脳情報動態学」という学問的基盤を確立することにある。

### 3. 研究の方法

脳情報動態学の創成を実現するための計画研究と公募研究を束ねるフレームワークを総括班の下、実現する。特に、計画研究においては、これから5年間で最も進展すると期待される感覚運動情報の統合や記憶学習に伴う情報の転送と創発、さらに情動・記憶・推論の統合などの「部分問題」を抽出し、高品質なデータ取得・緻密な解析・モデル化を実現する。これにより、未開拓の脳型情報処理機構解読へ将来たどり着く最短ルートを創造する。さらに総括班においては、これを支援するための枠組み形成を担当する。

上記課題の解決のため、以下のような研究項目を設定し、それぞれ得意分野に即して明確なテーマで相互連携をとれる研究者群を配置し、mission critical な技術要素を開発・進化できる研究者同士の協働を推進する。

A01 脳情報動態の情報フローを制御する細胞機能構築原理の解読（脳情報解読）

A02 脳情報動態の多領野連関と並列処理の計測・操作（脳情報計測）

A03 脳情報処理の動態モデル構築と応用（脳情報ネットワーク構築）

#### 4. 研究成果

本領域では、日本が従来より得意としていた前頭皮質学・カルシウム計測学・細胞機能モデリングの学術的伝統に強く根ざし、システム神経科学・分子細胞神経科学・情報科学の分野における格段の発展と飛躍的展開を目指すものであった。「脳情報動態学」の成果により、以下のような革新的・創造的な研究を世界に先駆けて発表し、精密計測に基づく脳情報動態解明に根ざした新たな脳科学を先導してきた。

##### **研究項目 A01 脳情報解読**

報酬獲得行動、運動実行時における前頭皮質と、基底核/小脳から視床を介した活動を2光子イメージングを使って計測し情報量を定量することに成功した (*Neuron* 2018, *Nature Commun* 2018, *Cell Rep.* 2021)。また、視床から前頭皮質へのシナプス結合の選択性・改変ルールと前頭皮質標準回路の再帰・階層性などを光顕・電顕相関法によって明らかにした (*Cerebral Cortex* 2017; *Nature Comm.* 2018; *Front Neur. Circ* 2019; *Commun Biol* 2021)。これらの情報計測と構造設計図をもとに、ベイズ画像処理手法・デコーダモデル等を開発して神経細胞レベルで計算機上に情報動態を実時間実現する多階層・多視野モデリングおよびシミュレーションを実施し、脳情報動態の解読と統合理論化を目指した (*Sci Rep* 2018; *PLOS Comp Biol* 2018; *Commun. Biol* 2022)。スパコン京を用いた全小脳細胞ネットワークシミュレーションに成功した (*Front Neuroinf.* 2020; *Neurosci* 2021; *Front Cell Neurosci.* 2021)。多視野連関を明らかにするために用いた全脳蛍光イメージング法を改良し (*Nat Protoc* 2019)、海馬情報処理を大規模記録法により効率よく解明する新規手法を開発し、海馬台における特異的な情報処理 (*Science Adv.* 2021) を明らかにした。前障特異的に Cre 組換え酵素を発現するトランスジェニックマウスを作製し、前障神経細胞興奮が大脳皮質の広汎な領域かつ全層において持続的活動制御を引き起こすことを発見した (*Nature Neurosci.* 2020)。引き続き前障がストレス応答の連携ハブとして機能していることを証明した (*Science Adv.* 2022)。

##### **研究項目 A02 脳情報計測**

世界最高性能の新型神経活動分子センサーXCaMP を作出し、RGB 多重蛍光計測法に成功し、興奮性・抑制性細胞の活動抑制バランス、ならびに領野を超えたシナプス伝達の直接計測を多領野で並行的に実行するツールキットを開発した (*Cell* 2019, *Cell Rep Met* 2022; *Star Prot* 2022)。さらに安定的な記憶を生み出す脳情報を担う細胞集団活動の可視化・操作 (*Science* 2018; *Science* 2019) によって、海馬と前頭前野が織りなす活動連関と並列処理の動態を明らかにした (*Cell Rep* 2018)。2光子顕微鏡、光遺伝学などの最新テクノロジーを駆使・開発して (*Sci Rep* 2020; *Nat Neurosci* 2020)、マウス大脳-小脳間の機能的結合を網羅的に計測し、認知・運動課題実行中の小脳における細胞集団の協調による情報の符号化を明らかにし、内部モデル獲得メカニズムと情報動態の細胞レベルでの理解に迫った (*eLife* 2019)。経時的活動依存的遺伝子発現細胞動態の観察技術による、海馬、視覚野、扁桃体の可塑性メカニズム探索に貢献した (*Mol. Psych* 2022)。大脳皮質形成過程での神経細胞とアストロサイトの数が適切な量比になるための制御メカニズムを解明し (*J Neurosci* 2019; *Science Adv.* 2022)、多視野連関に関わる脳機能を防御するグリア細胞メカニズムを同定した (*eLife* 2018; *PNAS* 2019; *Nat Commun* 2020)。オレキシン神経に含まれるオレキシンとオレキシン以外の神経伝達物質の睡眠覚醒調節における役割を解明し (*eLife* 2019; *eLife* 2020)。また視床下部 MCH 神経細胞の睡眠時活動により、海馬記憶の忘却が制御されることを発見した (*Science* 2019)。

##### **研究項目 A03 脳情報ネットワーク構築**

超高磁場 fMRI と MEG を用いてヒト意思決定における脳情報動態をネットワーク機能および前頭葉の層別情報処理のレベルで明らかにすることに成功した (*Nat Hum Behav* 2017)。その脳情報動態の計算的意義を明らかにする為、前頭葉領域の層間、及び領域間相互作用に関する計算モデルを構築し (*J. Neurosci* 2019; *J Exp Psych Gen* 2020; *Hum Brain Map* 2022)、構築した計算モデルを他者の推論内容や情動状態に基づく行動選択の解明に応用した (*Nat Comm* 2019)。対連合記憶課題遂行中のサルの前頭葉 36 野と TE 野の 2 領域から同時記録を行い、視覚情報知覚時と長期記憶想起時において領域間情報動態が皮質層レベルで異なることを明らかにした (*Nat Commun* 2018)。サル・マウスの線条体尾状核  $\beta$  振動やドーパミン信号による固執・不安・価値判断における作用を解明しモデル化に貢献した (*Neuron* 2018; *Biol. Psych* 2020; *Nat Comm* 2022)。川口らによる大脳皮質への線条体投射回路図に基づき皮質への線条体投射のモデル化を行い (*Front. Neural Circ.* 2019)、報酬システム、依存症、不確実性における価値判断・意思決定について考察をおこなった (*Front Beh. Neurosci.* 2019; *Eur J. Neurosci.* 2020)。脳の多視野間ループ構造・連関機構に学んだ非同期並列情報処理アーキテクチャを考案し、計算機上に実装、実証する試みを先導した (*Biologically Inspired Cognitive Architectures 2018 - Proceedings of the Ninth Annual Meeting of the BICA Society 2018*)。また A01-A02 班の解剖学的・生理学的精密データ取得の成果を実際の多視野間投射結合・ループ構造モデルに適用出来るような脳参照アーキテクチャーを理論化・創出し、汎用人工知能を開発する方法論標準化を具現化した (*Front Comp Neurosci.* 2020; *Neural Netw* 2021; *Neural Netw* 2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tsutsumi S, Hidaka N, Isomura Y, Matsuzaki M, Sakimura K, Kano M, Kitamura K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Modular organization of cerebellar climbing fiber inputs during goal-directed behavior.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Elife.	6. 最初と最後の頁 e47021
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.47021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane SI, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, Bito H.	4. 巻 177
2. 論文標題 Rational Engineering of XCaMPs, a Multicolor GECI Suite for In Vivo Imaging of Complex Brain Circuit Dynamics.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1346-1360
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cell.2019.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 9件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Bito H
2. 発表標題 Multiplex Imaging of Neural Activity and Signaling Dynamics.
3. 学会等名 10th IBRO World Congress 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kitamura K
2. 発表標題 Functional connectivity between the neocortex and the cerebellum
3. 学会等名 10th IBRO World Congress 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bito H
2. 発表標題 Arc-aeology of long-term memory
3. 学会等名 UK Dementia Research Institute Synapse Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bito H
2. 発表標題 Multiplex imaging of neural activity and signaling dynamics
3. 学会等名 Cajal Advanced Neuroscience Training Programme 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruhiko Bito
2. 発表標題 Multiplex imaging of neural activity and signaling dynamics.
3. 学会等名 IDG/McGovern Institute for Brain Research Seminar at Peking University (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruhiko Bito, Masatoshi Inoue, Masayuki Sakamoto, Hajime Fujii
2. 発表標題 Multiplex imaging of neural activity and signaling dynamics
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruhiko Bito
2. 発表標題 Towards multiplex imaging of neural activity and signaling dynamics
3. 学会等名 New York University Neuroscience Institute Lecture (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Bito H.
2. 発表標題 CREB-Arc signaling in long-term memory formation.
3. 学会等名 Department of Neuroscience Seminar, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Bito H.
2. 発表標題 Multiplex imaging of neural activity and signaling dynamics.
3. 学会等名 Neuroscience, Physiology and Pharmacology Seminar Series, Cruciform LT2, University College London, London UK, (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

文部科学省 新学術領域研究 脳情報動態を規定する多領域連関と並列処理 (脳情報動態)  
<http://brainfodynamics.umin.jp/>

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松崎 政紀  (Matsuzaki Masanori)  (50353438)	東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・教授   (12601)	
研究分担者	喜多村 和郎  (Kitamura Kazuo)  (60423159)	山梨大学・大学院総合研究部・教授   (13501)	
研究分担者	川口 泰雄  (Kawaguchi Yasuo)  (40169694)	玉川大学・脳科学研究所・研究員   (32639)	
研究分担者	石井 信  (Ishii Shin)  (90294280)	京都大学・情報学研究科・教授   (14301)	

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計7件

国際研究集会 Symposium "Transformative technologies at the forefront of brain research" at the 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2018)	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 Joint Symposium of the 10th Optogenetics Research Conference and the 2nd International Symposium on Brain Information Dynamics 2018	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 Kyoto Prize Workshop "Causal Approaches to Brain Functions through Optogenetics and Beyond	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 Brain and Mind Mechanism 19th Winter Workshop "Cognitive development and its disorders : From the viewpoint of predictive coding"	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 Systems Neuroscience Spring School 2019 "Statics and Dynamics of Neural Systems"	開催年 2019年～2019年
国際研究集会 International Symposium on Brain Information Dynamics 2018 "Toward understanding multi-area interconnectivity in the brain"	開催年 2018年～2018年
国際研究集会 International Symposium on Brain Information Dynamics 2022	開催年 2022年～2022年

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------