

平成22年3月31日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007～2009
課題番号：19500259
研究課題名 (和文) 脳における“内部状態”間の遷移と擬アトラクタ — 数理と神経科学からの接近
研究課題名 (英文) Transitions between “internal states” in the brain viewed as quasi-attractors- A mathematical and neurodynamical approach
研究代表者 藤井 宏 (HIROSHI FUJII) 京都産業大学・コンピュータ理工学部・教授 研究者番号：90065839

研究成果の概要 (和文)：

トップダウン注意にともなって、皮質 1, 2/3 層において同時に働く 3 つの、皮質求心性アセチルコリンをふくむ生理学的機構が皮質動力学にどのように働き、過渡的なアトラクタ再構成を生起させるのかという皮質状態遷移に関するシナリオを提起し、数理モデル構築の基礎的枠組みを設定した。われわれの仮説は、注意、文脈といったトップダウン信号の到着に伴い、局所的な脳の状態は皮質求心性アセチルコリンとの協働により一時的に安定化され、よりアトラクタ的な状態に (一時的に) 遷移するということである。

研究成果の概要 (英文)：

We presented a scenario on the possible mechanism of cortical state transitions which occur associated with the arrival of top-down attention(s). This study would provide the basic framework for mathematical study and modeling of such cortical state transitions. We argue how the three physiological mechanisms including the corticopetal acetylcholine induce transient reconstruction of attractors, which simultaneously work in the layer 1 and 2/3 with top-down attentional glutamatergic spike volleys.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：トップダウン注意；疑アトラクタ；皮質の状態遷移；GABA 放出の前シナプス抑制；ムスカリン様アセチルコリン受容体；皮質求心性アセチルコリン；マイネルト核；レビ小体型認知症と幻覚

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳：準安定な系における認知ダイナミクス — 複数の“内部状態”間の遷移と“擬アトラクタ”

① Kenet *et al.*, 2003 実験の意義

記憶や、意識の状態など脳における過程は、主観的には動的な転変するものとしてわれわれは経験する。ひとさじのお茶から、ついさきほどまで思い出すこともなくなっていた記憶が、つぎつぎと展開するマルセル・プルーストの記述は記憶の機微をとらえている。(プルーストには、「意志的な」記憶の想起についてもこれとは異なるものとして記述がある。) 脳が本来的にダイナミックなもの(=力学系)であるのか、あるいは理解、解釈のレベルの問題として“力学系”であるのか? Kenet *et al.*, Nature 2003 による視覚皮質における“内部状態”間の自発的なスイッチング、あるいは脳の背景活性の揺らぎの報告 (Gusnard and Raichle, 2001) など、最近の実験的知見は動的な“力学系としての”脳、常に不安定点近傍で作動し続ける脳システム(H. Haken, 2006) という見地を指し示しており、脳の知覚、認知の過程に対する新しいパラダイムを示唆しているように思われる。

最近のKenet *et al.*, Nature 2003 の報告は興味深い。麻酔下、閉眼状態における第1次視覚野は、予め組込まれている”内部状態“、すなわち方位選択性のパターンを数百ミリ秒おきに自然に現れては推移する。このことは、“皮質回路には幾多の“内部状態”(internal state)、あるいは“疑アトラクタ状態”があらかじめ存在し、刺激がないときにはその複数の状態を持続的に遷移しているが、外部刺激の役割はこの“自発的に生み出された内部レパートリー”から特定の状態を微調整、あるいは選択するだけであるらしい”(池

谷裕二、実験医学 2005) という知覚、認知過程に関する非古典的・力学系的描像に導かれる可能性がある。このような状況に直面して、視覚系の生理学研究者 D. L. Ringach は“この発見は知覚のトップダウン・メカニズムの立場を強く支持するようだ”(Nature, 2003) と述べている。

彼らの論文が注目されたのは、皮質の前頭前野、頭頂皮質、海馬などの高次の<<Global Neural Workspace>> (Dehaene-Changeux, 2005 など) だけではなく、V1 という初期感覚皮質においても多重“準安定状態”をもち、自発的にその内部状態を揺らぐという発見であり、同時に上述したような、脳内の記憶の想起、意識の状態など遍歴ダイナミクスのメタファーとして、あるいはモデル系としての意義に困っているといえる。しかし、Kenet *et al.* の実験系は、麻酔下という実験条件によって皮質1層経由の“意識状態”、“注意”、“文脈”などのトップダウン入力を遮断されており、同時に閉眼という実験条件のため、4層からの視床(LGN) 経由の外部入力も遮断された孤立系である。つまり“内部状態”間の自発的遷移が、大脳皮質 6層構造のうち 2/3層の“錐体系一局所抑制系”という閉鎖部分系についてさえ存在することを報告し、それゆえに注目を集めたのであった。(したがって、この実験系は“知覚のトップダウン・メカニズム”、“外部刺激による内部状態の固定”という知覚の動的過程に直接、言及するものではない。)むしろ、皮質 1層からの意識、注意、内的状態などのトップダウン系と4層からのボトムアップ系(外部情報)が、“内部アトラクタ構造”、(あるいは広義に、メモリー構造)をもつ皮質 2/3層において如何に相互作用するのか? その遷移のダイナミクスの研究のためのビルディング・ブロックとして興味深い系である。

② 脳の状態遷移についての実験的報告

睡眠、覚醒リズムに伴う状態遷移は大域的な脳の状態遷移としてよく知られている。最近、Lehmann (Int. J. Psychophysiol., 1998) は、脳の意識的状态での心的イメージ、自発的思考の状態は 100–200 ミリ秒継続する準安定マイクロ状態からなることを報告した。また、古くから知られている UP-DOWN 2 状態遷移は大脳皮質、海馬、線条体などにおいて観測され、錐体細胞系の膜電位に UP と DOWN の2安定状態間の自発的推移が見られる。発火活動がみられるのは通常 UP 状態においてである。最近の生理学的研究で、このように内発的な安定状態について Yuste ら (Cossart *et al.*, Nature, 2003.) は、“アトラクター”間の遷移と解釈できるとしている。

W. Freeman, L. Kay らは目的達成への‘行為’の系列—感覚情報への“期待”、感覚皮質への gating 信号など—に伴って電気生理学、EEG からのデータに状態遷移が観測され、それに伴って相空間における新しいアトラクタ・ランドスケープが現れると述べている。記憶の記銘過程に役割をもつとされる海馬において、CA3 における状態遷移の報告も興味深い。CA3 スライスで、カルバコール(ムスカリンのアゴニスト)下において、一定の時間間隔の単発刺激によって、次々と状態遷移を引き起こし、その“状態”の一つはカオス力学をもつ。(Fujisawa *et al.*, Cereb. Cortex 2003)。

③ 脳の状態遷移についての理論的立場

脳の状態遷移とアトラクタ・ランドスケープ内の“ミルナー擬アトラクタ”脳における“状態遷移”をどのように捉えられるのか？自己組織化と統計的揺らぎに基づくHopfield の古典理論によっては、(また Parisi, Amit 1986 も)アトラクタ間の遷移のプロセスの説明には困難がある。Haken は、知覚パターンの交替や意識状態の遷移は、脳のマクロスコピック・レベルの一種の非平衡相転移と捉える(Haken, Int. J. Psychophysiol., 2006)。

共同研究者 Tsuda は不安定化にとまなう“アトラクタ痕跡”間の“カオスの遍歴”という動力学を提唱 (Tsuda, 1991) した。われわれはその数理的な基礎として、ミルナー・アトラクタ理論に基づく力学系的メモリー理論を提起した。(Fujii -Tsuda, 2004; Tsuda - Fujii, 2004 など。) (ミルナー・アトラクタは、正の測度をもつ吸引領域をもつが、同時に反撥軌道をもち得る。)この見地では、ミルナー・アトラクターへの軌道の漸近は、実空間 (脳内) においては過渡的なシンクロニーを示すセル・アセンブリーの自発的な組織化として特徴づけでき、“想起”状態に対応する。Freeman の言う状態遷移に伴って現れる相空間上の“ランドスケープ”は、ミルナー擬アトラクタからなり、このような (複数の)ミルナー・アトラクターが脳内でのメモリーの動力的な存在形態である可能性がある。

ミルナー擬アトラクタ、あるいは何らかの不安定化されたアトラクタ痕跡が、どのような機序で生じるのか？われわれは“相空間において軌道の‘アトラクタ’への漸近にしたがって抑制システムが働き、アトラクタ不安定化=擬アトラクタ化が起こり、逆にその脱抑制によって安定化(=アトラクタ化)する”という仮説を提起した。(Tsuda *et al.*, 1987; Fujii, Aihara and Tsuda, 2004)。皮質1層への“注意”などトップダウン投射による 2/3 層への抑制—脱抑制システムが、このようなアトラクタの不安定化(=擬アトラクタ化)機構である可能性がある。また、この過程に於いて、内側前頭前野 (mPFC)、前脳基底部マイネルト核經由で放出される皮質求心性アセチルコリンが重要な役割を担う可能性について注目する必要がある。

(注)最近、Haken (2006) は、意識状態が特定の擬アトラクタ(quasi - attractor)に収束すると、注意のパラメータ(attentional parameter)が変化し、元の擬アトラクタは消滅し、別の擬似アトラクタへの準備状態が生まれるという考えを述べている。

上述のわれわれの仮説と共通部分が示唆的である。

2. 研究の目的

脳の知覚、認知の脳内プロセスに対して、“皮質における状態遷移とそれに伴うアトラクタ・ランドスケープの過渡的な形成と不安定化”を理論とモデルの両面から追及する。この鍵概念の下に、神経生理学、認知神経科学の知見とも整合しつつ、力学系理論の立場から新しい枠組みの建設を目的とする。一つの焦点は、知覚、注意時における脳内の皮質レベルにおける状態遷移と大域的シンクロニーの機序に関するものであり、ボトムアップおよびトップダウンの活動電位によるグルタメート投射という従来の見解に加えて、その過程における前頭前野、マイネルト核経由の皮質求心性アセチルコリンの役割に関して、考察をおこなう。(この過程は、睡眠、覚醒調整系としての脳幹アセチルコリン系とは機能的に異なる。)このマイネルト核経由の皮質求心性アセチルコリンは、(おそらく、ムスカリン性受容体に関連して)、「注意」の不全のみならず、鮮明な視覚的幻覚を伴うレビ小体型認知症との関連において注目され、本研究における知覚、認知の脳内機構への示唆を与える可能性がある。

生理学的、解剖学的なデータに基づいて、皮質6層構造、皮質へのグルタメート・スパイクのトップダウン投射、トップダウン注意に基づく皮質求心性アセチルコリン投射とその局所ニューロン系への作用、介在ニューロン系間、錐体ニューロン系との相互構造など、マイクロレベルから上述のわれわれの仮説を検証する作業を試み、“内部状態”間の状態遷移と、“擬”アトラクタをふくむアトラクタ・ランドスケープの“内部構造”の研究を、メタファーとしての理論研究の段階から実証的作業へと一歩進めたい。

3. 研究の方法

(1) 脳内大域動力学におけるトップダウン注意にともなう前頭前野、マイネルト核経由の皮質求心性アセチルコリンに関する実験的データとレビュー。また、皮質6層構造、とりわけ1層、2/3層における介在ニューロン系、錐体ニューロン系の皮質求心性アセチルコリンへの動作についてレビュー。

(2) 知覚、認知における、皮質の状態遷移、すなわちアトラクタの過渡的な形成の脳内機構についてのシナリオを仮説として提案し、生理学的基礎をもつ理論モデルへの一歩とする。

(3) 皮質1層からの意識、注意などトップダウン系と4層からのボトムアップ系(外部情報)と、“内部アトラクタ構造”、(あるいはメモリー構造)をもつ皮質2/3層との相互作用、遷移のダイナミクスの計算論的(シミュレーション)研究。

4. 研究成果

以下の3項目に亘って進展を得た。

(1) 脳内大域動力学における注意にともなう前頭前野、マイネルト核経由皮質求心性アセチルコリンの皮質状態遷移への役割についてレビューと仮説(ICCN2007; ICONIP 2007)

(2) 知覚のトップダウン・メカニズムに関する擬アトラクタに基礎をおく力学系の新仮説の提示(Dynamic Brain Forum 2009)

(3) トップダウン信号による心的イメージやエピソード記憶などの再構築の機序について、皮質上層部(1層と2/3層)神経系の解剖学的かつ生理学的な配置を考慮し、擬アトラクタ概念を基礎とする動力学シナリオを提起した。(ICCN 2009)

トップダウン注意にともなって、皮質1, 2/3層において同時に働く3つの生理学的機構が皮質動力学にどのように働き、過渡的なアトラクタ

再構成を生起させるのかに関するシナリオを提起し、今後の数理モデル構築の基礎的枠組みを設定した。

われわれの仮説は、注意、期待、文脈、インデックスといったトップダウン信号の到着に伴い、局所的な脳の状態は一時的に安定化され、よりアトラクタ的な状態に（一時的に）遷移するということである。具体的に、皮質上層部（1/2 層）における神経系のアナトミカルな、かつ生理学的な配置を考慮して、我々は脳の非古典的な動力学への仮説的なシナリオを提示した。

このシナリオに於いては、同時に3つのトップダウン機構が関与する。

1. ムスカリン様アセチルコリンによる皮質 2/3 層の錐体細胞への GABA 放出のシナプス前抑制、その結果としてアトラクタ・ランドスケープのアトラクタの状態への安定化
2. 皮質 1 層へのグルタメート・スパイク投射は、内部状態に対応した局所セル・アセンブリーを指定しバインドする。
3. 皮質 1 層の CR 陽性介在ニューロンのニコチン様アセチルコリン受容体による早い活性化の結果として、皮質 2/3 層の PV 陽性 FS 介在ニューロンの抑制が生じる。その結果は、後者のガンマ帯振動のリセットと再始動をもたらす。

上記3項に関しては、前頭前野経由のシータ波による大域的なシンクロニー誘導による、COORDINATION に関わる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① H.Fujii, K.Aihara, I.Tsuda, Corticopetal Acetylcholine: Possible Scenarios on the Role for Dynamic Organization of

Quasi-Attractors, in M. Ishikawa *et al.* (Eds.): *Neural Information Processing, Lecture Notes in Computer Science 4984* (2008), 170-178, Springer-Verlag. 【査読有】

- ② H.Fujii, K.Aihara, I.Tsuda, Corticopetal Acetylcholine: A Role in Attentional State Transitions and the Genesis of Quasi-Attractors During Perception, in R. Wang *et al.*,(Eds:), *Advances in Cognitive Neurodynamics ICCN 2007* (2008), 251-255, Springer-Verlag. 【査読有】
- ③ I. Tsuda and H. Fujii, Chaos Reality in the Brain, *J. of Integrative Neuroscience*, 6 (2007) 309-326. 【査読有】
- ④ S. Tsuji, T.Ueta, H.Kawakami, H.Fujii, K.Aihara, Bifurcations in two- dimensional Hindmarsh-Rose type model, *International Journal of Bifurcation and Chaos* 17 (3), 985-998 (2007). 【査読有】

[学会発表] (計6件)

国際会議・招待講演

- ① H. Fujii, Top-down Mechanism of Perception : A Scenario on the Role for Top-down Layer 1 and 2/3 Projections from A Dynamical Systems View - *Questions on Roles for Two Concurrent Flows of Signals: Corticopetal Acetylcholine and Top-down Glutamatergic Projections*, **International Conference on Cognitive Neurodynamics ICCN 2009**, 15-19 November 2009 at Hangzhou, China.
- ② H. Fujii, Top-down Mechanism of Perception : from A Dynamical Systems View - *Questions on Roles of Corticopetal Acetylcholine and Top-down Glutamatergic Projections on Layer 1*, **Dynamic Brain Forum 2009**, 2-4 February 2009 at Atami, Japan.
- ③ H. Fujii, Nucleus Basalis of Meinert and Brain Dynamics in Cognition - Mysteries and Questions, **Workshop on Dynamical Circuits in the Brain**, Sapporo 25-26 September, 2008.
- ④ H. Fujii, Corticopetal Acetylcholine - Possible Scenarios on the Role for Dynamic Organization of Quasi-Attractors, 14th

International Conference on Neural Information Processing *Towards an Integrated Approach to the Brain - Brain-Inspired Engineering and Brain Science*, **ICONIP 2007**, November 13-16, Kita-Kyushu, Japan.

- ⑤ H. Fujii, Corticopetal Acetylcholine: A Role in Attentional State Transitions and the Genesis of Quasi-Attractors during Perception, **1st International Conference on Cognitive Neurodynamics ICCN 2007**, November 17-21, Shanghai, China.
- ⑥ 藤井 宏, 動力学から見た“脳” — 知覚と意識への序論、日本数学会 秋季総合分科会企画特別講演（招待講演）、September 21-24, 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 宏 (FUJII HIROSHI)
京都産業大学・コンピュータ理工学部・教授
研究者番号:90065839

(2) 研究分担者

津田 一郎 (TSUDA ICHIRO)
北海道大学・電子科学研究所・教授
研究者番号:10207384
(H20→H21:連携研究者)