

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月28日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21700366

研究課題名（和文） 脳における数・順序の処理の神経回路メカニズムに関する研究

研究課題名（英文） Neural circuit mechanisms of the processing of numbers and sequences

研究代表者

森田 賢治 (MORITA KENJI)

東京大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60446531

研究成果の概要（和文）：感覚刺激の個数などの数の処理や、順序だった動作の企画・実行などが、脳においてどのような神経回路・細胞メカニズムで行われているかを、主に数理モデルを用いて研究した。そして、大脳皮質の個々の神経細胞における樹状突起上の非線形演算や局所協同的可塑性・シナプスの短期的可塑性などの詳細な内部特性が、数の処理、および、順序だった動作の企画・実行に大きく役立っている可能性などについて、具体的なモデルを提案した。

研究成果の概要（英文）：I have studied neural circuit mechanisms of the processing of numbers such as the numerosity of sensory stimuli and the planning/execution of sequential actions through computational modeling, and have proposed specific models on the possibility that detailed properties of individual cortical pyramidal neurons, in particular, nonlinear input integration and cooperative plasticity induction on the dendritic branches, as well as short-term synaptic plasticity, significantly contribute to the processing of numbers and the planning/execution of sequential actions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：理論神経科学・神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：計算論的神経科学

1. 研究開始当初の背景

(1) 電気生理学実験によって霊長類の大脳皮質頭頂葉および前頭前野に、同時に提示された視覚刺激の個数に対して単峰的な選択的応答を示す細胞が発見され、数の認識・処理の基盤になっていると考えられた。そうした細胞の応答特性について、神経細胞間の相互作用に基づく理論的仮説が提案されてい

たが、実験的に確かめられてはいなかった。また、そうした仮説に基づくこれまでの理論研究では、特異的な結合がいかんして形成されるかなどについて、うまく説明がついているとは考えられない箇所が少なからず存在するという状況であった。

(2) 電気生理学実験によって霊長類の大脳

皮質に、系列的・繰り返しの動作を行う際に、動作の順番に対して単峰的な選択的応答を示す細胞が発見され、系列的な動作の企画・実行の基盤になっていると考えられた。また、系列的な動作の企画・実行に関しては、他にも、動物における電気生理学実験やヒトにおける脳機能イメージング実験などを用いた様々な研究から、大脳皮質や大脳基底核などの脳部位が重要な役割を果たしていることを示唆する知見が多く集積しつつあった。しかし、神経細胞・回路のレベルで具体的にどのような演算が行われているかについては未知の部分が多いという状況であった。

2. 研究の目的

(1) 私は、上記「1. 研究開始当初の背景」

(1)で述べたような大脳皮質神経細胞の数に対する選択性が、少なくとも部分的には、神経細胞の樹状突起分枝上における局所的に協同的な可塑性、およびシナプス入力の非線形な加算によって形成されるのではないかという可能性を考えた。そこで、数理モデルを用いて、この可能性の妥当性や他の仮説との違いなどを具体的に検討することを目的として研究を行った。

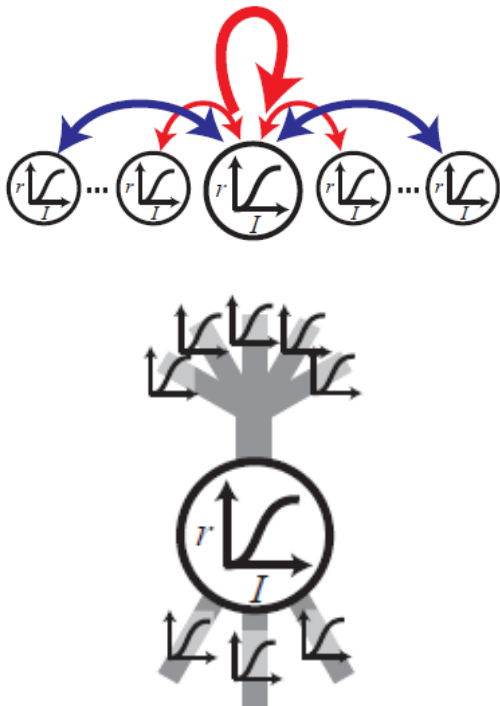


図 1: これまでのモデル研究の多くでは、神経細胞間の相互作用について詳しく検討されてきた(上)が、本研究においては、個々の神経細胞内の樹状突起(下)やシナプスの詳細な特性に着目した。

(2) ヒト・動物は、視覚刺激や聴覚刺激として提示された具体的な対象のみならず、数や順序などの抽象的な対象も短期記憶として保持することができる。そうした短期記憶の神経機構について、特に、大脳皮質の錐体細胞やそれらの間のシナプスの詳細な特性が寄与している可能性を探求することを目的として研究を行った。

(3) ヒトにおいて数の比較や演算が具体的に用いられる顕著な例として、報酬の量の予測や評価、およびそれらに基づく意思決定が挙げられる。そうした場合の行動特性を明らかにしていくことは、脳における数や順序の処理の機構を考える上で重要になると考えられるため、そのための基礎的な知見を得ることを目的として研究を行った。

(4) 脳において、時間的な段階性・順序をもつような動作・行動がいかに関数・発現・制御されるかについて、これまでに得られている生理学・脳機能イメージング実験の知見も踏まえつつ、それらとも整合するような具体的な神経回路・細胞機構を探求し、モデルとして提案することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 「2. 研究の目的」(1)を達成するために、多数の樹状突起枝を仮定した数理モデルを用いて、樹状突起の本数、入力および閾値などの特性のばらつき、細胞への入力の強度の規格化などに関して、いくつかの条件・パラメータを用いて数値シミュレーションを行った。また、それらの結果得られた、予測される細胞の応答特性に関して、いくつかの関数へのフィッティングなどによる評価・特徴付けを行った。

(2) 「2. 研究の目的」(2)を達成するために、シナプスの短期的可塑性(短期増強)が短期記憶保持の基盤となる可能性を示唆する最近の研究も参考にしつつ、実際の大脳皮質の錐体細胞間のシナプスにおける短期的可塑性の詳細を、生理学データに基づく数理モデルのフィッティングを通して、解析・検討した。また、数理モデルを用いて、そうしたシナプス短期的可塑性に基づく短期記憶が示すと考えられる特性について解析・検討を行った。

(3) 「2. 研究の目的」(3)を達成するために、人間の被験者を対象として、報酬の量の予測や評価、およびそれらに基づく意思決定を必要とする課題を用いて、心理実験を行い、結果を統計的に解析した。

(4) 「2. 研究の目的」(4)を達成するために、大脳皮質錐体細胞の発火特性やそれらの上のシナプスの短期可塑性などの性質、および細胞間の詳細な結合性等に関する最新の生理学・解剖学実験から得られた知見に基づいて、脳において、時間的な段階性・順序をもつような動作・行動がいかによりプランニング・発現・制御されるかについての神経細胞・回路の数理モデルを構築し、数値シミュレーションによって、モデルの挙動・特性の解析・検討を行った。

4. 研究成果

(1) 「3. 研究の方法」(1)で行った数理モデルシミュレーションの結果、サルにおける生理学実験で観察されたような数に対する選択性が、良く説明されうることを示した。特に、大きな数に選択的な細胞ほど選択性が緩いことが実験で見出され、数の弁別能がウェーバーの法則に従う形で数の大きさに依存することの生物学的根拠と目されているが、この性質も、定性的にも定量的にも良く説明されることが分かった。さらに、私の考えたモデルと、過去に提案されている神経回路の側方抑制に基づくモデルとを、課題遂行中の動物における生理学実験によって区別する方法について検討した。

(2) 「3. 研究の方法」(2)で行った解析から、大脳皮質の五層に存在する二種類の錐体神経細胞集団（両側の線条体に投射する細胞、および、錐体路に加えて同側の線条体に投射する細胞）のそれぞれの集団内部での相互結合に関して、シナプス短期可塑性の時間特性を特徴付ける二つのパラメータの推定値を得た。その結果、それら二つの錐体細胞集団において、異なる時間特性を持った集団的活動・相互作用が生じ、それが機能的な分化の基盤となっている可能性が示唆された。

(3) 「3. 研究の方法」(3)で行った実験から、意思決定に際して、選択肢から予測される報酬の大きさおよび不確実性の双方がいかにより考慮されるかなどに関する新たな知見が得られた。それらの結果は、脳における数や順序の処理機構、およびそれと意思決定・経済行動との関連を考えていく上で、有用であると考えられる。

(4) 「3. 研究の方法」(4)の研究によって、時間的な段階性・順序をもつような動作・行動のプランニング・発現・制御に関する具体的な神経回路・細胞メカニズムについて、新規なモデルを提案した。そして、そのモデルに基づくシミュレーションを行い、ある特定の異なる課題条件下での反応時間の違いや

その時間的推移に関して動物（サル）の行動実験において報告されている結果について、これまで考えられてきたものとは異なる説明が可能となることを見出した。さらに、錐体細胞および特定の種類の抑制性細胞の時空間的活動パターン、たとえば、動作の開始や終止に伴って特定の周波数における振動的な活動がいかにより現れ、伝達されるかなどに関して、将来的に、課題遂行中の動物の脳からの電気生理学的記録法や、光遺伝学の技術による刺激法などを用いることによって検証が可能になることが期待される示唆・予測を導いた。

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 Kenji Morita、Mieko Morishima、Katsuyuki Sakai、Yasuo Kawaguchi、Reinforcement learning: computing the temporal difference of values via distinct corticostriatal pathways、Trends in Neurosciences、査読有、2012、掲載確定、DOI:10.1016/j.tins.2012.04.009
- ② Xiumin Li、Kenji Morita、Hugh P. C. Robinson、Michael Small、Impact of gamma-oscillatory inhibition on the signal transmission of a cortical pyramidal neuron、Cognitive Neurodynamics、査読有、5巻、2011、pp. 241–251、DOI:10.1007/s11571-011-9169-6
- ③ Mieko Morishima、Kenji Morita、Yoshiyuki Kubota、Yasuo Kawaguchi、Highly differentiated projection-specific cortical subnetworks、The Journal of Neuroscience、査読有、31巻、2011、pp. 10380–10391、DOI:10.1523/JNEUROSCI.0772-11.2011
- ④ Kenji Morita、Possible dendritic contribution to unimodal numerosity tuning and Weber-Fechner law-dependent numerical cognition、Frontiers in Computational Neuroscience、査読有、3巻、2009、論文番号12、DOI:10.3389/neuro.10.012.2009

[学会発表] (計7件)

- ① Xiumin Li, Kenji Morita, Hugh P. C. Robinson, Michael Small, Frequency preference of a layer V pyramidal neuron in response to oscillatory inhibition at the apical tuft dendrites, Society for Neuroscience, Annual Meeting 2010, 2010年11月14日, San Diego Convention Center (San Diego, CA, アメリカ合衆国)
- ② 森田賢治, γ 振動を伴う持続的神経活動が再帰入力によって維持される機構の探索、第33回日本神経科学大会・第53回日本神経科学学会大会・第20回日本神経回路学会大会 (Neuro2010)、2010年9月4日、神戸コンベンションセンター (兵庫県 神戸市)
- ③ 森田賢治, Spatial Noise and Cortical Functions: Potential Functional Roles of the Inhomogeneity across Dendritic Branches of Cortical Pyramidal Cells, The 4th International Neural Microcircuitry Conference "Signal Processing Mechanisms of Cortical Neurons", 2010年6月26日、カヌチャリゾート (沖縄県 名護市)
- ④ 森田賢治, Spatial noise and cortical functions: Effects of the spatial variability of the inputs and the membrane properties over the dendritic tree, The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2009年10月19日, McCormick Place (Chicago, IL 60616, アメリカ合衆国)
- ⑤ 森田賢治, 単一神経細胞内の空間的非一様性が入出力関係に与える影響、第32回日本神経科学大会、2009年9月18日、名古屋国際会議場 (愛知県 名古屋市)
- ⑥ 森田賢治, Spatial noise and cortical functions: effects of the spatial variability of the inputs and the membrane properties over the dendritic tree, 第36回国際生理学会世界大会 (IUPS2009)、2009年7月31日、国立京都国際会館 (京都府 京都市)
- ⑦ 森田賢治, Dendritic Contribution to the Weber's Law in the Number Sense, Cellular Approaches to Neuronal Signal Processing, 2009年7月23日、京都大学百周年時計台記念館 (京都府 京都市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森田 賢治 (MORITA KENJI)
東京大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60446531

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし