

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19500256

研究課題名(和文) 脳局所神経回路における回路トポロジーの自己組織的制御メカニズム

研究課題名(英文) Self-organization mechanisms of topology of local neural circuit

研究代表者

片山 統裕 (KATAYAMA NORIHIRO)

東北大学・大学院情報科学研究科・准教授

研究者番号：20282030

研究成果の概要(和文)：本研究では、急性脳スライス標本を用いた電気生理学実験と数理モデリング・シミュレーションを組み合わせることにより、局所神経回路活動のダイナミクスと自己組織化過程を解析した。その結果、自発活動によって生じる准安定的なニューロン集団ダイナミクスの遷移に伴い、回路構造が自律的に変化する様子を明らかにした。また、自己組織化の際にはシナプス結合強度の分布にある程度の頑健性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)： In this study, we investigated the dynamics and self-organization of cortical local neural network by electrophysiological experiments on acute brain slices, mathematical modeling and computer simulations of realistic neural network. It was found that autonomous change of functional neural connections occurred associated with metastable dynamics of ensemble neuronal activities in the local neural circuit. In addition, it is suggested that a certain degree of robustness of the distribution of efficacy of functional neuronal connections against the self-organization of the network.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 2008年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 2009年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 2010年度 | 600,000 | 180,000 | 780,000 |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

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：脳情報処理

1. 研究開始当初の背景

生体機能の制御や記憶・学習などの情報処理を実行する脳は、多様な性質を持つニューロンで構築された複雑ネットワークシステムである。脳神経系の基本的配線は、遺伝子に組み込まれたプログラムに従ってその原型(解剖学的トポロジー)が構築される。回路の接合部であるシナプスは可塑性を持ち、

外部からの入力や神経回路内で自発的に生じる活動パターンに依存してニューロン間の機能的結合が変化する(機能的トポロジー)。シナプス可塑性によって神経回路は柔軟に変化し、脳の高度な情報処理機能が実現されている。ニューロンの活動依存性シナプス可塑性のなかでも STDP ルールが注目を浴びており、活発に理論・シミュレーション

研究がなされていた。例えば、全結合神経回路モデルに STDP ルールを導入したとき、モデルパラメータに依存して、双安定型活動特性を持つ神経回路や、同期的に活動する複数の集団が順番に興奮することを繰り返す神経回路が構築されることが明らかにされていた。

一方で、ニューロンの活動パターンは神経回路のトポロジーに強く依存する。複雑ネットワーク理論は、神経解剖学の分野でも注目を浴びており、最近では脳神経回路トポロジーを明らかにすることを志向した研究も進められていた。

2. 研究の目的

本研究では、神経回路のダイナミクス、トポロジー、及びシナプス可塑性を、電気生理学実験とシミュレーションを連携させて統合的に研究することによって、神経回路の自己組織化により機能的回路トポロジーが構築される際にどのような制御が働いているかを研究する。

3. 研究の方法

(1) 細胞外活動電位記録用の多点微小電極を複数本用いて、脳スライス標本の局所神経回路における多数のニューロン活動を同時記録する。得られたデータをウェーブレット解析等の波形解析や多変量解析の手法を適用することにより、個々のニューロンの発火タイミング情報を抽出する。シナプス前後のニューロンの発火頻度や発火タイミングに依存したシナプス可塑性の性質を引き出すために、局所イオン泳動法等を用いて一部のニューロンの活動レベルを人為的に操作することも行う。

(2) 同時記録された複数のニューロンの発火タイミングデータに基づいてシナプス結合強度を推定するための新しい統計モデルとデータ解析手法を開発する。この手法を実験データに適用することにより、脳の局所神経回路の結合マトリクスを推定する。一部のニューロンの活動レベルを人為的に操作した前後におけるニューロンの結合マトリクスを比較することにより、局所神経回路構変化を解析した。

(3) 生理学的知見に基づいて、局所神経回路を数理モデル化し、そのダイナミクスを数値シミュレーションすることにより、神経回路の機能トポロジーが自己組織される過程を解析した。

4. 研究成果

(1) 局所神経回路のダイナミクスと機能

回路トポロジー解析

くし型多重電極を用いて急性脳スライス標本の海馬 CA3 領域において複数ニューロン活動記録実験を行った。この電極は、記録点が直径およそ $100\ \mu\text{m}$ の範囲に 4 つの記録点が配置された 4 重電極 (テトロード) を $100\sim 400\ \mu\text{m}$ で 2~8 本並べた電極である。

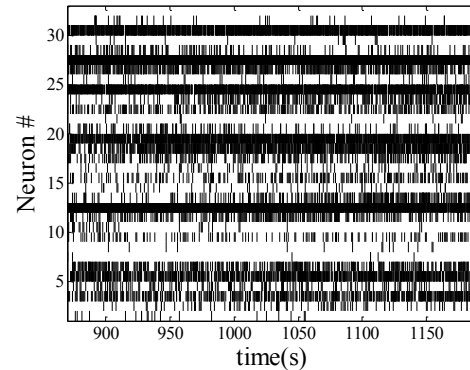


図1 急性海馬 CA3 スライス標本で記録された多細胞活動のラスタープロット。

このシステムを用いることにより、サブミリ秒の時間分解能で最大 32 個のニューロンの活動を同時記録することができた。図 1 に海馬 CA3 スライス標本で同時記録された 32 個のニューロン活動のラスタープロットの例を示す。状態点をクラスター分析した結果を図 2 に示す。この例では、局所神経回路の状態は 5 つのクラスターに分割された。時間的に隣接する状態点を線で分て接続したところ、同一のクラスターに属する状態点は時間的にも近接している傾向が見られた。これは、システムが摂動を受けながら、「漸近安定な状態点」の近傍をふらついていると解釈できる。このような挙動は、器官培養された海馬 CA3 神経回路においてカルシウムイメージング法で観察された準安定なダイナミクスと良く類似したものである。このことから、急性海馬スライス内の局所神経回路も培養神経回路と類似した動的性質を有していることが示唆される。

本研究で用いた細胞外活動電位記録法では時間分解能をサブミリ秒まで上げることができるため、その特性を生かし、より高い時間分解能でニューロンの同期的活動の検出を試みた。相関が検出されたニューロンの組の大部分は、それぞれ隣接するテトロード (間隔 $200\ \mu\text{m}$) で観測されたものであった。この結果は、CA3 錐体ニューロンが相互に結合している範囲がほぼ $400\ \mu\text{m}$ 内に限られるという過去の知見と一致している。また、大部分のニューロンの組においては同期的活動が見られる時間帯 (準安定状態) が限られていることが分かった (図 3)。

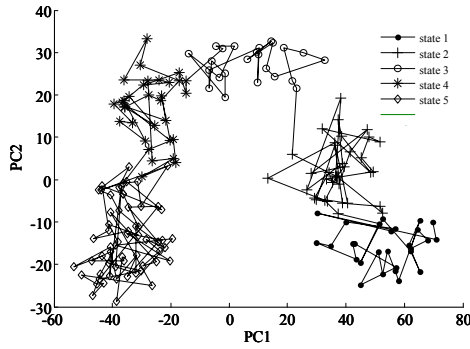


図 2 急性海馬スライスの局所神経回路ダイナミクスの准安定性.

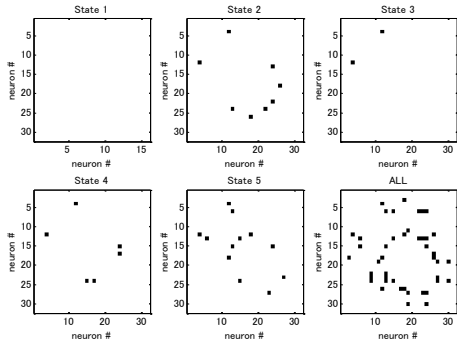


図 3 局所神経回路における准安定な状態遷移に関連したスパイク相互相関マトリクスの変化

ラットを用いた *in vivo* 研究においては、海馬 θ 波と呼ばれる律動的脳波に関連して、散発的に同期した活動を呈するニューロン（セル・アセンブリ）の存在が報告されている。また、1つのセル・アセンブリに属するニューロンは、海馬のかなり広い範囲に散らばって存在する。以上のことから、本研究で用いた相関ヒストグラム法で検出された同期活動は、近接したニューロンにのみ見出されていることから、セル・アセンブリの活動とは異なったものであると考えられる。

(2) 神経スパイクタイミングに基づくシナプス結合強度のモデルベース推定法

これまで、神経活動の相関を推定するために、神経スパイクタイミングの相互相関ヒストグラム (CCH) と相互相関係数 (CCC) が広く使われてきた。CCC は二つのニューロン間にシナプス結合があるかどうか判定するのに有効である。しかし、CCC はシナプス後ニューロンの発火率の影響を受けるという問題がある。例えば、背景入力が増加するとシナプス後ニューロンの発火率が増加するため、シナプス伝達効率が不変であっても CCC の値は小さくなる。そのため、CCC では結合の強さを推定することができないという問題点があった。

我々は、簡単なニューロンモデルと背景入力（シナプス結合強度）とシナプス後ニューロンの興奮性（発火閾値）を推定する方法を提案した（図 4）。提案法で推定される結合強度はシナプス後ニューロンの発火率の影響を受けない点で従来法より優れている。

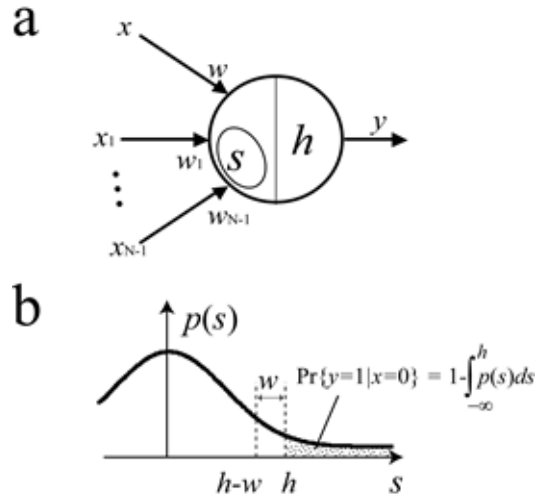


図 4 a: 背景ノイズ入力 (s) と単シナプス入力により駆動される形式ニューロン. b: 背景入力 (s) の確率密度関数 $p(s)$ と発火確率 $\Pr\{y=1|x=1\}$ の関係.

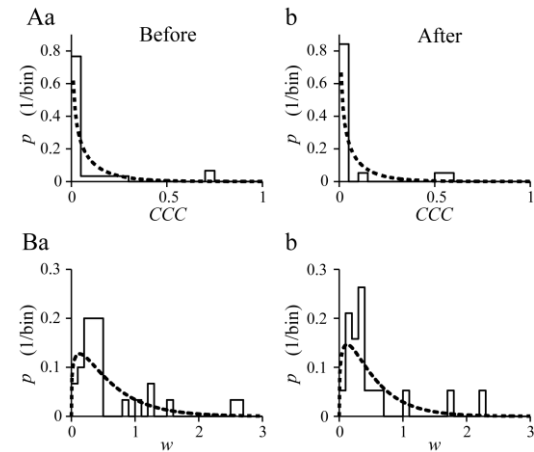


図 5 図 4 相互相関係数 (Aa, Ab, bin = 0.05), 及び、結合強度 のヒストグラム (Ba, Bb, bin = 0.1) のペア刺激前後における比較. 点線はガンマ分布による近似曲線を表す

この方法を海馬 CA3 領域で計測された多細胞同時記録データに適用することにより、CA3 ニューロン間のシナプス結合強度のヒストグラムを作成し、ガンマ分布で近似できることを見出した。一方、CCC のヒストグラム

は指数分布的であった。細胞内記録のデータによると、結合強度を反映すると考えられている興奮性シナプス後電位のヒストグラムがガンマ分布様の形状をしていることが報告されている。従って、我々の方法は従来法に比べて良い推定を与えていることが示唆された。最後に、我々はシナプス結合強度の活動依存的な変化を調べた。シナプスの可塑的变化を誘導する刺激（条件刺激）を与えた時に、個々のシナプス結合強度は変化したが、シナプス結合強度の分布そのものには変化が見られなかった。これらの結果から、シナプス結合強度の分布を調節するメカニズムの存在が示唆された。

(3) 局所神経回路モデルのダイナミクスと機能トポロジーの自己組織化

中枢ニューロン回路の自己組織化において重要な役割を果たしていると考えられる、スパイクタイミング依存性シナプス可塑性 (STDP) を組み込んだスパイク発生型神経回路モデルを構築し、自己組織化のプロセスを解析した。すでに報告されているように、全結合型 STDP 神経回路モデルをランダムノイズで駆動すると、ニューロンが同期的に活動する3つ程度のグループに分離し、それぞれが決まった順序で興奮を繰り返す同期発火連鎖が生じることが知られている。ニューロンが3つのグループにまとまってゆくプロセスを観察した。その結果、類似した結合パターンをもつニューロンが徐々にグループ化され、さらに類似した結合パターンを持つグループ同士が、階層的に統合されて最終的に3つ程度に集約されることを見出した。また、脳内においてはシナプス伝達に要する時間を要することに着目し、この遅延時間が同期発火連鎖の形成にどのように影響するかを調べた。その結果、最終的に形成されるグループ数に影響していることが明らかになった。

大脳皮質を構成する興奮性細胞と抑制性細胞は異なった軸索投射パターンを有することが明らかにされている。この構造を抽象化し、興奮性細胞と抑制性細胞の2層構造をとした。層内結合と層間結合のトポロジーを規定し、興奮性細胞間の結合にのみスパイクタイミング依存性シナプス可塑性 (STDP) を導入した局所神経回路モデルを構築した。ネットワークの構造は次のようにして構築した。まず、ニューロンを2次元平面上にランダムに配置し、軸索投射の空間分布に基づいてシナプス結合の有無を規定する構造（配線トポロジー）を与えた。配線トポロジーは、近傍結合構造を基にし、結合を確率 p でランダムにつなぎ換えることにより回路のランダムさを連続的に制御した。皮質神経回路モデルをランダムノイズで駆動し、ニューロン

の活動パターンと、STDP に基づいて自己組織化される神経回路構造（機能トポロジー）の時間経過を解析した。シミュレーションの結果、興奮性細胞層内のつなぎ換え確率を $p \ll 1$ としたとき、皮質上を周期的に発生する興奮波が一方向的に伝播する回路が自己組織化された。 $p \approx 1$ にすると、散発的な興奮がみられるだけで、興奮波伝播は生じなかった。 p を中間的な値にすると、20Hz 程度の同期的興奮を呈するニューロン集団がクラスター状に形成されるようになり、 p の値に依存して、帯状の興奮パターンや、クラスター間の散発的同期によって生じる UP/DOWN 状態の交代現象が観察された。自己組織化の進行に伴って、ニューロン活動の同期の強さが変化し、引き続きネットワークのクラスター係数が追従する傾向がみられた。以上の結果は、遺伝プログラムによって規定された神経回路構造の上にシナプス可塑性メカニズムによって機能的回路が構築されるプロセスの一端を明らかにしたものであると考えられる。

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 12 件）

[1] Yasushi Shiraiishi, Norihiro Katayama, Tetsuya Takahashi, Akihiro Karashima and Mitsuyuki Nakao, Multi-neuron Action Potentials Recorded with Tetrode are not Instantaneous Mixtures of Single Neuronal Action Potentials, Proc 31st IEEE EMBS, 4019-4022, 2009 (査読有)

[2] 菊池修, 片山統裕, 辛島彰洋, 中尾光之, 神経スパイクの相互相関解析を利用したシナプス結合強度のモデルベース推定, 生体医工学, 46 巻 (6 号) 667-674, 2008 (査読有)

[3] 久保貴嗣, 片山統裕, 辛島彰洋, 中尾光之, 複数ニューロン記録用多重電極の設計支援を志向した3次元神経組織モデルの構築, 生体医工学, 46 巻 (6 号), 675-683, 2008 (査読有)

[4] T. Kubo, N. Katayama, A. Karashima, M. Nakao, The 3D position estimation of neurons in the hippocampus based on the multi-site multi-unit recordings with silicon tetrodes, Proc IEEE EMBS, 2008 巻, 5021-5024, 2008 (査読有)

〔学会発表〕（計 27 件）

[1] 孫昊, 片山統裕, 白石泰士, 辛島彰洋, 中尾光之, 多点細胞外活動電位を利用したニューロン位置推定法の計算機実験に基づく評価, 電子情報通信学会 ME とバイオサイバネティクス研究会, 信学新報, 110,

5-10, November 18-19, 2010, 仙台
[2] 孫昊, 片山統裕, 白石泰士, 辛島彰洋, 中尾光之, Wavelet analysis of spatio-temporal profile of extracellular action potential of multi-compartment model of a hippocampal pyramidal cell, 第 49 回日本生体医工学会大会, 261, June 25-27, 2010, 大阪
[3] H. Son, N. Katayama, A. Karashima, M. Nakao, Analysis of spatiotemporal profile of extracellular action potential of a hippocampal pyramidal neuron: a computer simulation study, 5th Int Sympo Med, Bio-, Nano-Electronics, Tohoku Univ, 119-120, February 24-25, 2010, 仙台
[4] 荒井香, 片山統裕, 白石泰士, 辛島彰洋, 中尾光之, マウス視床皮質スライスの多点電位記録によるシナプス応答の解析, 信学技報 (MBE), 電子情報通信学会, MBE, 109, 3-6, November 13, 2009, 仙台
[5] 高所晃一, 片山統裕, 辛島彰洋, 中尾光之, 急性海馬 CA3 スライス内神経回路の准安定なダイナミクス, 第 24 回生体・生理工学シンポジウム論文集, 計測自動制御学会, 257-258, September 25, 2009, 仙台
[6] N. Katayama, S. Yamada, A. Karashima, M. Nakao, Self-organization process of network structure in a STDP neural network model, 日本神経科学学会, 61, S235, September 16-18, 2009, 名古屋
[7] T. Kubo, N. Katayama, A. Karashima, M. Nakao, A three-dimensional neural tissue model of hippocampal CA3 field for simulation of multiunit recording with multi-site electrodes, Neurosci. Res., 61, suppl.1, S252, July 9-11, 2008, 名古屋
[8] O. Kikuchi, N. Katayama, A. Karashima, M. Nakao, Balanced reorganization of hippocampal CA3 neural network in vitro, Intl Sympo Bio- and Nano-Electronics, March 5-6, 2008, 仙台
[9] T. Kubo, N. Katayama, O. Kikuchi, A. Karashima, M. Nakao, A three-dimensional model of hippocampal tissue for assessment of multisite electrode characteristics, Intl Sympo Bio- and Nano-Electronics, March 5-6, 2008, 仙台
[10] T. Kubo, N. Katayama, H. Mushiake, O. Kikuchi, A. Karashima, M. Nakao, Modeling of extracellular multiple neuronal activities based on the multi-unit recording, Neurosci. Res., 58, Suppl. 1, S161, September 11, 2007, 横浜
[11] O. Kikuchi, N. Katayama, A. Karashima, M. Nakao, Activity-dependent organization of associative neuronal dynamics of the hippocampal CA3 network in vitro, Neurosci.

Res., 58, Suppl. 1, S58, September 10, 2007, 横浜

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.biomdl.ecei.tohoku.ac.jp/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片山 統裕 (KATAYAMA NORIHIRO)
東北大学・大学院情報科学研究科・准教授
研究者番号: 20282030

(2) 研究分担者

辛島 彰洋 (KARASHIMA AKIHIRO)
東北大学・大学院情報科学研究科・助教
研究者番号: 40374988

中尾 光之 (NAKAO MITSUYUKI)
東北大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号: 20172265

(3) 連携研究者

該当なし