

平成 2 9 年 5 月 1 9 日現在

機関番号：1 0 1 0 1

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：2 6 2 8 0 0 9 3

研究課題名（和文）レビー小体型認知症の幻視に関する情報機構の解明とその数理モデル化

研究課題名（英文）Elucidation of neural mechanism for visual hallucinations of dementia with Lewy bodies with mathematical modelling

研究代表者

津田 一郎（Tsuda, Ichiro）

北海道大学・理学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：1 0 2 0 7 3 8 4

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,400,000 円

研究成果の概要（和文）：レビー小体型認知症(DLB)の特徴は複合型視覚的幻覚である。脳内のアセチルコリンの関与が指摘されているが、この幻覚症状を説明する神経機構は未だ解明されていなかった。本研究では、アセチルコリンリセプターの一つであるニコチン作動性リセプター 7 の欠損による注意機構の機能不全による文脈情報と視覚像の不整合が局所的な幻覚を引き起こすという作業仮説のもとで神経回路の数理モデルを構築した。その結果、注意機構の機能不全による視覚像のインデックス情報と視覚像のペアー間の連想が正しく行われず、インデックス情報に対して間違った視覚像がカオス遍歴的な神経ダイナミクスを通じて出力され得ることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Elucidation of the neural mechanism for dementia with Lewy body (DLB) is an urgent issue in our society since the number of such patients is rapidly increasing. A typical characteristic of DLB is the appearance of complex visual hallucinations (CVH): Patients can see what are not there, and those hallucinations appear at only a partial location of a whole visual scene. In the present study, we investigated a neural mechanism of CVH that DLB patients can see, making a mathematical model of neural networks for CVH. Our neural network model yielded a hallucinatory behavior. Indeed, when we reduced drastically the number of local nicotinic receptors after a correct learning of each pair of index and object patterns, incorrect object patterns were locally produced for inputs of index patterns indicating correct contextual information. This computer experiment suggests that nicotinic receptors provide one of the neural mechanisms of CVH that DLB patients experience.

研究分野：複雑系科学、応用数学、脳神経科学

キーワード：視覚性幻覚 アセチルコリン レビー小体型認知症 注意機構 カオスの遍歴

1. 研究開始当初の背景

レビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies; DLB)はアルツハイマー型認知症に次いで多く社会的にもその解明が緊急の課題になっている。その中核症状の一つは、視覚的幻覚(Recurrent Complex Visual Hallucination; RCVH, 以下、VHと略記)である。脳内のアセチルコリンの不足の関与が古くから指摘されているが、このVHの特徴的な症状を説明する神経機構並びにその理論的枠組みは未だ解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、DLBにおいて幻覚をもたらす機構の数理モデルを提案し、その数学的特徴を研究するとともに実験的・臨床的に検証可能な仮説の提案を行うことでこの認知症の中核症状の原因究明に対して数理科学からの道筋を与えることを目的とする。とくに、アセチルコリンリセプターの一つであるニコチン作動性リセプター $\alpha 7$ の欠損による注意機構の機能不全によるコンテキスト情報と視覚像のミスマッチが局所的な幻覚を引き起こすという作業仮説を証明する数理モデルを構築し、作業仮説の真偽を明らかにする。

3. 研究の方法

DLB 厳格に関与の可能性が指摘されているアセチルコリン(ACh)学を構築する。Perry and Perry, 1995; Collerton 2005 の文献において、DLB および付随して乗じる幻覚について、ACh 活性レベルの減少の関与が指摘されてきた。そこで、ACh の活性レベルの DLB との関連性について皮質局所回路モデルを作成して解明する。藤井が文献調査を行い、その情報を研究打合せによって共有し、吟味する。それに基づき、幻覚とAChの関係を明らかに出来る生理学的に詳細なモデルを構築する。津田、藤堂、香取が協力して、これを大規模神経回路網モデルとして実装、シミュレーションを行い、ACh 神経ダイナミクスに与える影響を解析する。その知見をDLBの診断・治療へ臨床応用する可能性を検討する。奈良、合原、津田はDTI(Diffusion Tensor Imaging)

データとAChレセプターの分子生物学的性質を参考にしてその分子情報科学的なモデルを構築・吟味し、高分子動力学=>動的生理学現象=>機能分子情報学、と繋がる統一数理モデル化の研究を行う。合原と奈良は将来的な”幻覚を表出するハードウェア”作成に向けた構成論的研究を行うことにより、幻覚表出の構築に関する実証実験および”連想”や”合成”などの機能を超えた斬新な機能応用のアイデアを探る研究を行う。これに藤井、Collerton、Taylorが助言を行う。

4. 研究成果

(1) 視覚像に対する連想回路モデルを側頭葉神経回路のモデルとし、前頭葉からのインデックス情報がコンテキストを表現していると仮定する。神経細胞モデルとして、2コンパートメントモデル(樹状突起と細胞体)を膜電位に対する微分方程式で作り、このリカレントニューラルネットワークによって本減少に関係する側頭葉神経回路の数理モデルとした。アセチルコリンリセプターのうちニコチン性作動リセプター $\alpha 7$ の欠損は、膜電位に対してカリウムイオンに異常を与えると考え、このリセプターが正常な場合と異常な場合の連想動作を詳しく調べた。(インデックス、視覚像)のペアに対して、複数のペアを連想回路に学習させ、当該リセプターの動作に依存してインデックス情報の入力に対して出力としての視覚像を観測した。その結果、 $\alpha 7$ リセプターの欠損に対して、インデックス情報に対して正しいペアとしての視覚像ではなく、異なるインデックスのペアであるべき視覚像が出力されることが観察された。このときの神経回路のダイナミクスは学習した視覚像の間のカオス遍歴的なものであった。このことは、注意機構に異常が生じることで、背景の像を反映するコンテキスト情報に対して誤った視覚像が側頭葉に出力されることで、視覚性幻覚が起こる可能性を示唆している。

(2) 視覚性幻覚をもたらす機構に関連し得る脳の非線形ダイナミクスに関して、多角的な数理モデル研究を行った。まず皮質の不均一性や動的シナプスの存在を考慮した局所的な神経ネットワークの数理モデルを構築し、その動力学特性を解析した。特に Cross-Frequency Coupling (CFC) などの神経活動の振動現象の発生機構について平均場モデルの導出や分岐構造解析により、その詳細なパラメータ依存性と動力学構造を明らかにした。次に、前頭前皮質の文脈依存性を持つ情報統合に関する動的情報コーディングの数理モデルを構築し、生理学実験から得られた前頭前皮質の神経活動を定性的に再現することに成功した。また局所結合カオスニューラルネットワークにおける、スパイラル波の制御手法を提案した。さらに予測符号化とリザバー計算の概念を組み合わせた知覚の動力学に関する数理モデルを提案した。

(3) 長距離の神経経路に関しては次の成果があった。リカレントニューラルネットワークとそのシナプス結合行列に関して(a)樹上突起により他神経から入力を受け取る際に何等かの理由(抑制性神経による効果や病的萎縮)により入力結合数が減少した場合を考え、それによって生じたカオス的ダイナミクスを通信媒体として同時多重通信が可能であること、また同時マルチタスクが実行可能であることを計算機実験によって示すことができた。

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 10 件)

1. Takumi Sase, Yuichi Katori, Motomasa Komuro, and Kazuyuki Aihara
Bifurcation analysis on phase-amplitude cross frequency coupling in neural networks with dynamic synapses
Frontiers Computational Neuroscience, 11, Article No.1830, pp.1-19 (2017). 査読有
DOI:10.3389/fncom.2017.00018
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncom.2017.00018/full>

9/fncom.2017.00018/full

2. Yang Li, Makito Oku, Guoguang He, and Kazuyuki Aihara,
Elimination of spiral waves in a locally connected chaotic neural network by a dynamic phase space constraint, Neural Networks, 88, pp.9-21 (2017). 査読有
DOI:10.1016/j.neunet.2017.01.002
<https://authors.elsevier.com/a/1UUBX3BBjKS8et>

3. Ken-ichiro Soma, Shigetoshi Nara
Simultaneous Multitask Performing with Use of Chaos in a Quasi-Three-Layered Recurrent Neural Network
Advances in Cognitive Neurodynamics (V) pp 727-733 (2016). 査読有

4. D. Collerton, J.-P. Taylor, I. Tsuda, H. Fujii, S. Nara, K. Aihara, Y. Katori, Haow can we see things that are not there? J. Consc. Std. 23 (2016) 195-227. 査読有
<http://www.ingentaconnect.com/content/im/pjcs/2016/00000023/F0020007/art00009>

5. Ken-ichiro Soma, Ryota Mori, Shigetoshi Nara
Simultaneous Multichannel Communication Using Chaos in a Recurrent Neural Network
Advances in Cognitive Neurodynamics (IV) pp 553-559 (2015). 査読有

6. K Soma, R Mori, R Sato, N Furumai, S Nara
Simultaneous Multichannel Signal Transfers via Chaos in a Recurrent Neural Network
Neural Computation, Vol. 27, No. 5, Pages: 1083-1101 (2015). 査読有

7. S. Kuwada, T. Aota, K. Uehara, S. Hiraga, Y. Takamura, S. Nara
Behavioral Interactions of Two Individual Arm Robots Using Independent Chaos in Recurrent Neural Networks
Advances in Cognitive Neurodynamics (IV) pp 515-521 (2015). 査読有

8. Hiromichi Tsukada, Hiroshi Fujii, Kazuyuki Aihara, Ichiro Tsuda
Computational model of visual hallucination in dementia with Lewy bodies
Neural Networks, 62, 73-82 (2015). 査読有
<http://doi.org/10.1016/j.neunet.2014.09.001>

9. Ichiro Tsuda

Chaotic itinerancy and its roles in cognitive neurodynamics
Current Opinion in Neurobiology, Vol.31, pp.67-71 (2015). 査読有
DOI:10.1016/j.conb.2014.08.011

10. Ichiro Tsuda, Yoko Yamaguchi, Takashi Hashimoto, Jiro Okuda, Masahiro Kawasaki, Yasuo Nagasaka
Study of the neural dynamics for understanding communication in terms of complex hetero systems
Neuroscience Research, 90, pp.51-55 (2014). 査読有
doi:10.1016/j.neures.2014.10.007

〔学会発表〕(計 21 件)

1. Ichiro Tsuda and Masato Todo
Variational principle, hermeneutics and visual hallucinations
“Brain Structure and Dynamics in Lewy Body Disorders with Reference to Visual Hallucinations”, New Castle Upon Tyne, England, March 6-8 (2017).

2. Yuichi Katori
Network model for dynamics of perception and an interpretation of visual hallucination
“Brain structure and dynamics in Lewy body disorders with reference to visual hallucinations”, Newcastle University, Newcastle, England, March 6-8 (2017).

3. Ichiro Tsuda
Finding math embedded into brain dynamics as universal mind
第 17 回「脳と心のメカニズム」冬のワークショップ、ルスツリゾート、北海道虻田郡留寿都村、2017 年 1 月 11 - 13 日

4. Xu Muyuan, Katori Yuichi, Hosokawa Takayuki, Tsutsui Ken-Ichiro, and Aihara Kazuyuki
Dynamic coding of context dependent integration in prefrontal cortex,
第 17 回「脳と心のメカニズム」冬のワークショップ、ルスツリゾート、北海道虻田郡留寿都村、2017 年 1 月 11-13 日

5. Muyuan Xu, Yuichi Katori, Takashi Kohno, and Kazuyuki Aihara
External input-facilitated onset of chaos in recurrent neural networks
The 2016 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications (NOLTA 2016), New Welcity Yugawara, Atami-city, Shizuoka, Japan, Nov. 27-30 (2016).

6. Ichiro Tsuda
Self-organization with constraints
Towards Mathematical Model for Self-organization with Constraints, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Sapporo, Hokkaido, Oct. 31-Nov. 2 (2016).

7. Ryota Mori, Gouhei Tanaka, Ryosho Nakane, Akira Hirose, and Kazuyuki Aihara
Computational Performance of Echo State Networks with Dynamic Synapses,
Proceedings of the 23rd International Conference on Neural Information Processing (ICONIP2016), pp.264-271, Kyoto University, Kyoto, Japan, Oct. 6-21 (2016).

8. Ichiro Tsuda
A role of skew product transformations in the formation of episodic memories: Finding math in the hippocampus dynamic activity
In “Chaotic Phenomena in Mathematical Models”, Sept. Aula Dini, Scuola Normale Superiore, Pisa, Italy, Sept. 9-10 (2016).

9. Kazuyuki Aihara
Nonlinear dynamics and spatio-temporal patterns in networked systems
“6th IFAC Workshop on Distributed Estimation and Control in Networked Systems (NecSys 2016)”, Plaza Heisei, Tokyo International Exchange Center, Tokyo Academic Park, Koto-ku, Tokyo, Sep. 8-9 (2016).

10. Ichiro Tsuda
Self-organization with constraints
RIMS Joint Research “Toward a New Paradigm for Self-Organization: Game Theory with Evolving Rule”, RIMS Kyoto University, Kyoto, Kyoto, May 9-11 (2016).

11. Yang Li, Makito Oku, and Kazuyuki Aihara
Elimination of spiral waves in a locally connected chaotic neural network by dynamical phase space constraint
第 16 回「脳と心のメカニズム」冬のワークショップ、ルスツリゾート、北海道虻田郡留寿都村、2016 年 1 月 6-8 日

12. Muyuan Xu, Yuichi Katori, and Kazuyuki Aihara
Stability analysis of sparsely encoded memories in attractor networks with synaptic depression
第 16 回「脳と心のメカニズム」冬のワークショップ、ルスツリゾート、北海道虻田郡留

寿都村、2016 年 1 月 6-8 日

13. Ryota Mori, Yuichi Katori, and Kazuyuki Aihara

New efficient time series processing using a recurrent neural network with dynamic synapses

第 16 回「脳と心のメカニズム」冬のワークショップ、ルスツリゾート、北海道虻田郡留寿都村、2016 年 1 月 6-8 日

14. Kazuyuki Aihara

Neural network models with transitive dynamics

Invited, ICMMA 2015 'Self-Organization Modeling and Analysis,' Meiji University, Nakano-ku, Tokyo, Japan, Oct. 26-29 (2015).

15. Kazuyuki Aihara

Complex systems modeling of transitive spatio-temporal dynamics with memory and attention

Symposium on Memory and Mind, Sendai, Miyagi, Sep. 28-29 (2015).

16. 塚田 啓道、津田 一郎

複数の周波数帯域の振動を用いた記憶想起の神経回路モデル

第 38 回日本神経科学大会 神戸国際会議場、神戸国際展示場、兵庫県神戸市、2015 年 7 月 28 日(火)～31 日(金)

17. 津田 一郎

「脳神経系の数理モデルの諸相：ダイナミクスの観点から」

招待講演、北陸応用数理研究会 2015 金沢大学サテライトプラザ、石川県金沢市、2015 年 2 月 20 日(金)～22 日(日)

18. 津田 一郎

脳の数理モデルについて

招待講演、物質・デバイス領域共同研究拠点事業『ABE2 空間における次世代デバイス・システムの展望 ～高効率太陽電池の展開、並びに清浄環境の未来』研究会、北海道大学電子科学研究所、北海道札幌市、2014 年 9 月 5 日

19. 津田 一郎

数理モデリングから見た神経振動現象の多様性と普遍性

招待講演、神経オシレーションカンファレンス 2014、自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター、愛知県岡崎市、2014 年 7 月 17 日-18 日

20. 合原一幸

「複雑システム」

招待講演、JST-CRDS 2014 年度システム科

学技術分野俯瞰ワークショップ、JST 東京本部別館 1F ホール、東京都千代田区、2014 年 10 月 24 日

21. 合原一幸

「カオス：基礎と応用」

招待講演、物理学会科学セミナー『非平衡の世界 ―凝縮系から地震、経済、生命まで』

東京大学駒場キャンパス、東京都目黒区、2014 年 8 月 6 日

〔図書〕(計 1 件)

津田 一郎

「脳のなかに数学を見る」共立出版、2016 年、150 ページ

〔産業財産権〕

○出願状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

津田 一郎 (TSUDA Ichiro)

北海道大学・理学院・教授

研究者番号：10207384

(2)研究分担者

合原一幸 (AIHARA Kazuyuki)

東京大学・生産技術研究所・教授

研究者番号：40167218

奈良重俊 (NARA Shigetoshi)

岡山大学・自然科学研究科・特命教授

研究者番号：60231495

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

藤井宏 (FUJII Hiroshi)

香取勇一 (KATORI Yuichi)

COLLERTON Daniel