

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01847

研究課題名(和文) 閉ループ電気生理による神経活動ダイナミクスのフィードバック制御

研究課題名(英文) Feedback control of neural response dynamics by a closed-loop electrophysiological technique

研究代表者

西川 淳(Nishikawa, Jun)

北海道大学・情報科学研究科・准教授

研究者番号：20392061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、閉ループ電気生理を用いて特定の脳領域における神経応答特性を制御する新規手法を提案した。まず、フラビンタンパク質蛍光イメージングと局所電場電位計測を用いて齧歯類聴覚皮質における各サブ領域および層における時間周波数受容野(STRF)を体系的に調べた。特に、覚醒自由行動下のマウス聴覚皮質では、異なる2つの行動文脈においてSTRFの特性が動的に遷移することを明らかにした。得られた知見をもとに、各サブ領域および層にまたがる多点シリコン電極を刺入し、聴覚応答を計測しながらSTRFを実時間で推定し、その結果に応じて特定のチャンネルを多点電流刺激できるシステムを構築することに成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we proposed a novel method to control neural response characteristics in specific brain regions using closed-loop electrophysiology. First, we analyzed spectro-temporal receptive field (STRF) in each subfield and layer in the rodent auditory cortex (AC) by using flavoprotein fluorescence imaging and local field potential recording. Then, we revealed that STRF of each neuron in freely moving mouse AC were dynamically changed between two different behavioral contexts. Based on the obtained results, we inserted multichannel silicon electrodes which cover various auditory fields and layers, and we succeeded to construct a real-time closed-loop system that can stimulate through arbitrary channels according to the estimated STRFs from the neural recordings.

研究分野：神経工学

キーワード：神経科学 聴覚皮質 神経工学 生体生命情報学 生物・生体工学

### 1. 研究開始当初の背景

脳と機械を接続する技術であるブレインマシンインターフェース (Brain-Machine Interface: BMI) の研究が盛んに行われているが、人工内耳・人工視覚のような感覚入力型 (Zrenner et al., 2011) か、義手の制御のような運動出力型 (Hochberg et al., 2012) が殆どである。真に双方向通信可能な双方向型 BMI により神経活動を制御するためには、神経活動の多点計測を行い、測定結果に基づきリアルタイムで信号処理を行った上で、信号処理結果に応じて多様な電気刺激パターンを印加する必要があるが、それを実現するための方法論もデバイス開発も十分とは言えないのが現状である。

中でも大脳皮質における双方向型 BMI を用いた脳機能補償は現状では困難であると考えられている。その理由の一つとしては、高次な脳領域であればあるほど情報コーディングが曖昧で複雑になるという点が挙げられる。例えば人工内耳では特定の内有毛細胞群を電気刺激することによって特定の音の周波数を知覚させることができるが、大脳皮質の聴覚野や連合野では、どのように電気刺激をすれば良いかを知るのが容易ではない。研究代表者はこれまでの研究により、聴覚情報が多数の神経細胞によってポピュレーションレベルでコードされていることを明らかにしてきた (Nishikawa et al., 2008; Katahara, Nishikawa, et al., 2010)。こうした経験から、中枢神経系における活動制御には対象とする神経回路全体への時空間パターンを持った電気刺激が有効であると考え、本研究の着想へ至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、実時間で多点計測と多点刺激を行う閉ループ電気生理を用いて、特定の脳領域の神経活動ダイナミクスを所望の時空間パターンへ安定的に制御する方法論を確立することである。研究代表者は、これまでの研究で聴覚発声を司る脳領域において多点計測により聴覚情報処理の一旦を解明し、多点計測と多点刺激を行える LSI チップを独自に開発して生理実験による機能評価を行ってきた。本研究では、これらの知見を統合した神経活動の新たな制御法を提案することで、神経科学において因果研究を推進し、新たな原理に基づく脳機能補償機器の開発へと繋げることを期待している。

### 3. 研究の方法

閉ループ電気生理を用いて特定の脳領域における神経活動ダイナミクスを制御することのできる手法を確立するためには、対象としている齧歯類の聴覚皮質を構成する各サブ領域における各層ごとの聴覚応答特性

を詳細に明らかにする必要がある。しかしながら、各動物の個体差が大きいため、個体ごとに合わせて計測および刺激電極の位置を微調整する必要があることが分かった。そこで、フラビンタンパク質蛍光イメージングを用いて個体ごとに A1, AAF 等の各聴覚領域を同定し、そこに電極を埋め込む新規手法を提案した。

次に、齧歯類聴覚皮質の各サブ領域および層における聴覚応答特性を体系的に調べるために、計測された神経応答から時間周波数受容野 (Spectrotemporal receptive field: STRF) を算出した。さらに、電極を埋め込んだマウス聴覚皮質から覚醒自由行動下において神経活動を計測し、他個体が居る social 条件と他個体が居ない alone 条件において、同一のニューロンから算出される STRF が動的に変化するかどうか検討した。

最後に、得られた結果を踏まえて聴覚皮質神経回路の各点における神経活動を計測し、その計測データから実時間で STRF を算出し、その結果に応じた形で多点電気刺激パターンを印加することにより、所望の神経活動パターンを強制的かつ安定的に励起させることのできるシステムを構築する。

### 4. 研究成果

(1) マウスやラット等の齧歯類の聴覚皮質から様々な音刺激に対する聴覚神経応答を計測したところ、聴覚皮質内のサブ領域の構成に大きな個体差があることが分かった。そこで、機能的な閉ループ電気生理を実現するために、各個体のサブ領域構成をフラビンタンパク質蛍光イメージングで同定した上で、その後の多点電極の刺入位置を決めることが有効であることを示した。また、この手法を応用することで、マウス聴覚皮質において頭蓋骨上からイメージングを行い、その結果に基づいて各サブ領域を狙って電極を埋め込むことができる新規手法を確立した (図 1)。

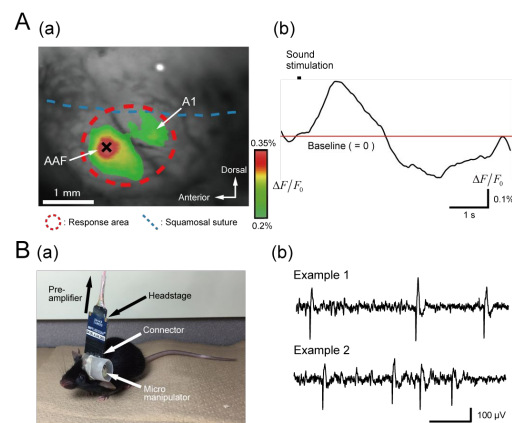


図 1: フラビンタンパク質蛍光イメージングによるサブ領域の同定と覚醒自由行動下における神経活動計測。

(2) 申請者等が確立した方法により、マウス A1 領域を同定した上で、その場所に電極を慢性的に埋め込み、覚醒自由行動下において神経活動を計測した。他個体が居る social 条件と居ない alone 条件で、各ニューロンの聴覚応答特性がどのように変わるか調べた。具体的には、各ニューロンの聴覚応答特性を表す STRF を算出することで、2つの異なる行動文脈における聴覚応答特性の違いを解析した(図2)。その結果、STRF の外形を特徴付けるパラメータとして、潜時(latency)、持続時間(duration)、最適周波数(best frequency)、帯域幅(bandwidth)、応答領域(response area)を比較したところ、alone 条件と比べて social 条件では、特に時間方向により正確に応答する選択性を示すことを見出した(図3)。

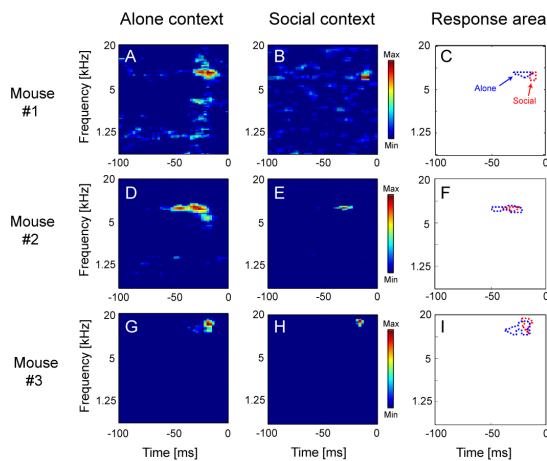


図 2: 覚醒自由行動下の聴覚皮質ニューロンから算出された STRF の具体例。他個体が居る場合(social 条件)と居ない場合(alone 条件)で、STRF の外形に変化が見られた。

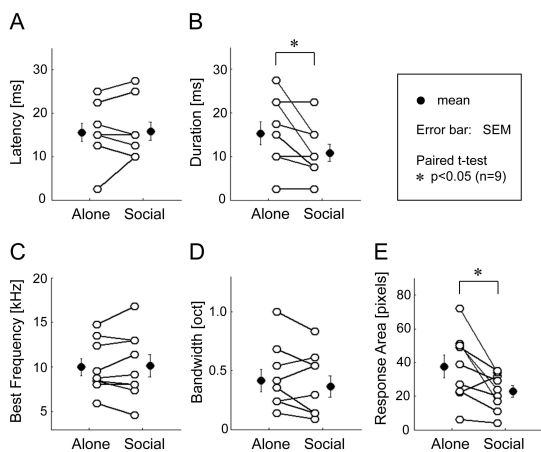


図 3: 覚醒自由行動下の聴覚皮質ニューロンから算出された STRF の各種パラメータ。他個体が居る場合(social 条件)と居ない場合(alone 条件)で、持続時間(duration)と応答領域(response area)に統計的に有意な変化が見られた。

(3) これまでの研究成果を踏まえて、マウス聴覚皮質の各サブ領域にまたがるように、4 シャンクの 32 チャンネル多点シリコン電極を刺入し、多チャンネル神経活動計測装置(Plexon 社製 OmniPlex)および多チャンネル電気刺激装置(Plexon 社製 PlexStim)を組み合わせることで、聴覚神経応答を計測しながら実時間で STRF を推定し、その結果に応じて特定のチャンネル群に多点電流刺激できるシステムを構築した。今後、このシステムを用いて、聴覚応答特性を所望の特性へ人工的かつ可塑的に制御することがどの程度できるか詳細に検討していく予定である。

## 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 2 件)

Jun Nishikawa, Yuto Ohtaka, Yuishi Tachibana, Yasutaka Yanagawa, Hisayuki Osanai, Takeaki Haga, and Takashi Tateno, "Flavoprotein fluorescence imaging-based electrode implantation for subfield-targeted chronic recording in the mouse auditory cortex," *Journal of Neuroscience Methods*, 査読あり, Vol. **293**, pp. 77-85, (2018).

Masanari Noto, Jun Nishikawa, and Takashi Tateno, "An analysis of nonlinear dynamics underlying neural activity related to auditory induction in the rat auditory cortex," *Neuroscience*, 査読あり, Vol. **318**, pp. 58-83, (2016).

〔学会発表〕(計 6 件)

館野高, 西川淳, 「耳鳴の周波数地図再組織化 -効率的符号化原理がもたらす聴覚系秩序の崩壊-」, 第 27 回 日本数理生物学会年会, 札幌, (2017).

Jun Nishikawa, Takeaki Haga, Yuishi Tachibana, Yuto Ohtaka, Yasutaka Yanagawa, Hisayuki Osanai, and Takashi Tateno, "Combining multi-unit recording and flavoprotein fluorescence imaging reveals field- and layer-specific sound-evoked neural responses in the rodent auditory cortex," The 46th Annual meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2016), San Diego, (2016).

西川淳, 館野高, 「聴覚皮質局所回路における誘発応答の計測とその制御」, 計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016, 大阪, (2016).

西川 淳, 羽賀 健亮, 橘 唯至, 大高 友斗, 柳川 康貴, 長内尚之, 舘野 高, 「多点電極計測とフラビンタンパク質蛍光イメージングにより明らかにされる齧歯類聴覚皮質における脳領域および層依存的な音誘発応答」, 第 39 回日本神経科学大会, 横浜, (2016).

橘唯至, 舘野高, 西川淳, 「自由行動下のマウス聴覚皮質における聴覚神経応答の文脈依存性」, ニューロコンピューティング研究会, 東京都, (2016).

羽賀健亮, 舘野高, 西川淳, 「ラット聴覚皮質における音誘発応答の脳領域および層依存性」, ニューロコンピューティング研究会, 名古屋, (2015).

〔図書〕(計 0 件)

該当なし.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

該当なし.

取得状況(計 0 件)

該当なし.

〔その他〕

ホームページ等

<http://tt-lab.ist.hokudai.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

西川 淳 (NISHIKAWA, Jun)  
北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授  
研究者番号: 20392061

### (2) 研究分担者

該当なし.

### (3) 連携研究者

該当なし.

### (4) 研究協力者

舘野 高 (TATENO, Takashi)

大高 友斗 (OHTAKA, Yuto)

橘 唯至 (TACHIBANA, Yuishi)

羽賀 健亮 (HAGA, Takeaki)