

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：34304

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01966

研究課題名(和文)ニューロンオペラントコンディショニングを用いた細胞集団活動の適応的変化の数理基盤

研究課題名(英文)Adaptive changes of neuron ensemble activities under neural operant conditioning

研究代表者

伊藤 浩之 (ITO, Hiroyuki)

京都産業大学・情報理工学部・教授

研究者番号：80201929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：皮質活動における可塑性や学習においては、外部からのマクロな拘束(報酬など)に対してミクロな細胞集団の活動が適応的に変化する現象が普遍的に存在する。この問題の実験的探究を目指して、覚醒ネコの視覚皮質から記録される細胞集団活動をターゲットとしたNeuron Operant Conditioning実験のシステム構築を行った。また、この実験研究の基盤となる複数細胞活動の同時記録技術と多細胞活動からの情報デコーディングのための統計解析の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮質活動における可塑性や学習において、ミクロな神経ネットワークレベルにおいて細胞集団がどのような原理でマクロな拘束(報酬など)との因果関係を捉えて、適応的な変化を生じるのかは根源的な問題である。本研究で構築を行ったNeuron Operant Conditioning実験は脳の適応現象の原理探求において最適な実験系である。今回完成した実験系を用いて本格的なNeuron Operant Conditioning実験を開始することで脳の適応現象の解明が進むことが期待される。この適応原理の理解は、脳疾患や脳損傷患者に対して脳と外界との相互作用を用いたバイオフィードバック治療に貢献すると考える。

研究成果の概要(英文)：As for the plasticity and the learning in the cortical activities, the neuron ensemble in the microscopic level often changes their activity patterns adaptively to the imposed constraint of the external environment in the macroscopic level (such as the amount of the rewards). In order to explore the basic principle behind these phenomena, we developed the experimental setup of the neural operant conditioning targeting the neuron ensemble activities of Cat visual cortex. We also developed the method for chronic recordings of multiple cortical neurons and investigated the statistical analysis of information decoding based on the population activities of the multiple neurons.

研究分野：神経科学

キーワード：ブレイン・マシン・インタフェース ニューロン・オペラント・コンディショニング 多細胞活動記録
視覚皮質 多細胞データ 発火数相関

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳における未開拓な研究課題の一つに「ミクロな要素から階層的に構成されるシステムにおいて、ミクロな物理過程の連鎖からいかにしてマクロなレベルでの機能が発現するのか」という問題がある。従来の数理科学での方法論には、ミクロな自由度を平均化してマクロなオーダーパラメタで記述するパターン形成的なアプローチとミクロな過程を段階的に組み上げていくボトムアップ的なアプローチが存在するが、脳においてはいずれのアプローチもシステムの本質の理解に十分な成果を上げていない。脳においてはミクロな過程とマクロな過程の因果関係が多重階層的であり、ミクロな過程が何らかの「土俵」を設定し、その上で一見するとミクロなレベルとは独立に動作する論理システム・機能が構築されているように思われる。この矛盾するような論理構造がいかにして可能となるのかを数理科学的に探究することは、広く生命システムの示す「合目的性」や「適応性」などの古典的概念を現代科学で再解釈する作業につながる。この論理構造の探求を単なる概念的な議論に留まらず、系統的に進展させるためには、様々な作業仮説が明確に検証可能となる実験系の設定が不可欠である。本研究課題では Neuron Operant Conditioning (NOC) による神経活動の操作実験およびそのデータ解析を用いて探求を試みる。尚、この現象の全貌の理解には長期にわたる研究が必要であるため、本研究課題では NOC 実験の確立と細胞集団の適応的変化の数理的記述方法の構築の2点に焦点を絞る。

最初の NOC 実験は Fetz が 60 年代後半に行った。覚醒状態のサルの運動皮質からごく近接した 2 つの神経細胞の活動を記録し、一方の細胞の発火頻度に応じて報酬を与える closed loop フィードバックを設定した。サルはマクロな過程（報酬の量）との因果律を設定されたミクロな過程（特定の細胞の活動度）の情報を与えられていないにも関わらず、膨大な数の細胞の中からターゲットを短時間で同定し、その活動度を上昇させた。変化はターゲットの細胞にのみ生じ、近接した（ターゲットでは無い）細胞には生じないことから、広範囲に渡って活動が変化するのはではなく、細胞特異的に因果律を同定していると考えられる。90 年代に数十～百個程度の細胞活動の同時記録技術の発達に伴う Brain-Machine-Interface (BMI) という新たな実験系の出現(Nicolelis, Donoghue, Schwartz など)により、Fetz の実験の再評価が起こった。BMI では覚醒サルの運動皮質から多数の細胞活動を記録し、集団符号化のディコードモデルを設定して、モニター上のカーソル位置やロボットアームの制御を行う。ディコードモデルは完全では無いため、動きのズレの視覚的フィードバックを通じて各細胞は運動方向選択性を変化させ、固定されたモデル下で正確な動作が生じるように適応する。この実験においても、マクロな視覚的フィードバックのみからズレの原因となる細胞を特定して、適応的な特性の変化を生じさせるミクロな過程が存在すると考えられるが、その数理的基盤の理解はほとんど進んでいない。

2. 研究の目的

皮質活動における可塑性や学習においては、外部からのマクロな拘束（報酬など）に対してミクロな細胞集団の活動が適応的に変化する現象が普遍的に存在する。ミクロなレベルにおいて特性の異なる細胞の集団がどのような原理でマクロな拘束との因果関係を捉えて、結果として適応的な変化を生じるのかは脳科学での根源的な問題の一つである。本研究課題ではこの問題の実験的探究を目指して、覚醒ネコの視覚皮質から記録される細胞集団活動をターゲットとした Neuron Operant Conditioning 実験のシステム構築を目的とする。また、この実験研究には複数細胞活動の同時記録技術と多細胞活動からの情報デコーディングのための統計解析の開発が必要である為、これらの研究も並行して進める。

3. 研究の方法

覚醒ラットおよび覚醒ネコの視覚皮質に慢性的に埋め込んだ配列電極から複数の細胞のスパイク活動を同時記録する実験システムを構築する。実験システムとしては具体的には以下の構成要素の開発と検証を行って行く。1) 慢性記録用のtetrode電極配列、2) 覚醒ネコの赤外線カメラによる視線計測システム、3) 覚醒ネコの注視課題訓練システム、4) 複数細胞の同時記録(リアルタイムスパイク弁別)、5) 複数細胞の特定活動パターンの掲出とリアルタイムでの報酬フィードバック。

4. 研究成果

Neuron Operant Conditioning 実験システムの構築と準備的実験の開始

伊藤と森(研究員)は視覚皮質での細胞集団活動をターゲットとした Neuron Operant Conditioning 実験のために、注視課題訓練システム、視線計測システム、記録用埋め込み電極の開発を行い、実際の記録実験の準備を進めた。具体的には、覚醒ネコの注視課題訓練システムを開発し、2匹のネコに対して訓練を行った。また、赤外線カメラによる視線計測システムの開発も合わせて行った。視線計測システムはヒト・サル用に設計された赤外線カメラ画像の画像解析による非侵襲型であるが、実験で使用するネコの瞳孔のサイズおよび形状がサルと大きく異なっているために正確な視線をトラッキングすることが難しかった。画像処理でのパラメタの変更やカメラ画像のピントをぼかすなどの工夫で、十分な精度での視線トラッキングに成功した。さらに、頭骨内に収まる微小サイズの記録用電極マニピュレータの開発を検討し、試作品の作成を行った。記録用埋め込み電極は4本のtetrode電極を皮質に刺入し、電極チェンバーを頭骨に固定することで慢性記録の実現を試みた。長期に渡る実験において、電極刺入深度を自由に変更できることが望ましいが、従来方法では精度の悪いネジを用いるか精度の高い大型ステッピングモータに接続する必要があった。我々は、米国 New Scale 社が開発した超小型のステッピングモータを用いて電極マニピュレータを開発することで、電極チェンバー内にステッピングモータ部を常設することを可能とし、電極深度の変更のためにはモータコントロール用のケーブルを接続するだけでよい。この小型電極マニピュレータの完成により、容易かつ高精度に電極深度の変更が可能となった。頭部を固定するためのヘッドポストは頭骨との生体親和性からチタン製のチェンバーを3Dプリンタで製作し、チタン製ネジで頭骨に固定した。固定して1年以上を経過するが安定してヘッドポストを支えている。

伊藤と森は覚醒ネコを用いた本格的なNeuron Operant Conditioning実験の準備段階として、tetrode電極配列をラット視覚皮質に埋め込み、皮質活動に含まれるガンマ波成分のパワーに応じてリアルタイムで報酬を与えるクローズド・ループ・フィードバックシステムを完成し、Neuron Operant Conditioning実験を開始した。慢性的に埋め込んだ電極からの長期間に渡る安定した細胞活動記録を実現するために、異なる種類のtetrode電極の適用を試みた結果、極細の電極線4本を括って作成するtetrode電極が有効であることが分かった。

伊藤と森は神作、藤木との共著で Brain-Machine Interface および Neural Operant Conditioning 研究の概説論文”Self-reorganization of neuronal activation patterns in the cortex under brain-machine interface and neural operant conditioning”を発表した(2020)。この研究分野の代表的実験の方法及び結果を統一的に解釈する試みを行い、細胞活動間の内因性の相関構造(intrinsic manifold)の存在により細胞集団活動の適応的な自己再組織化が拘束される枠組みを整理した。

多細胞活動からの情報ディコーディングのための配列型電極の特性比較

伊藤と圓山(連携研究者)は配列型電極を用いたネコ視覚皮質からの多細胞活動データを解析し、同時記録された細胞の方位選択性の分布を circular variance を用いて定量化した。Optical imaging で記録された Orientation map データを元にしたシミュレーション記録実験を合わせて行い、実際の生理実験データとの統計比較を行った(論文発表 Maruyama and Ito, 2017)。視覚皮質では異なる方位選択性の細胞が皮質表面上で空間的に分布しているが、pinwheel と呼ばれる構造の周辺では、異なる方位選択性細胞が密に分布している。このため、空間的な局所において多数の細胞を同時記録できる tetrode 電極からなる配列電極の方が、多数の microelectrode を密に配列させた電極よりも効率的に異なる方位選択性細胞の活動を記録できることが判明した。この結果から視覚皮質における Neuron Operant Conditioning 実験においても、tetrode 電極からなる配列型電極を利用することになった。Brain Machine Interface および N Neuron Operant Conditioning においては皮質での多細胞活動からの情報ディコーディングが重要な鍵を握っているが、tetrode 電極の配列型電極を用いて特性の異なる細胞を出来るだけ均一に記録することにより、効率的な情報ディコーディングが可能となることが判明した。

発火数相関の非定常変動の統計的補正法の開発

伊藤と圓山(連携研究者)はネコ視覚皮質から記録した多細胞活動データの解析を行い、細胞間には有限の発火数相関が存在することを報告していた (Maruyama and Ito, 2013)。この多細胞活動データの一部においては記録時間中に生じる個々の細胞の発火数の非定常な時間変動のために適切な発火数相関の計算が出来ないケースが存在していた。伊藤と圓山は高橋、三浦 (関西学院大学) と共同研究し、発火率の非定常性変動に伴う irrelevant な細胞間の発火数相関を除外し、神経活動に起因する relevant な発火数相関のみを評価する統計的手法を情報幾何学の方法を用いて開発し、論文発表を行った (Takahashi et al. 2019)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 H. Ito, S. Fujiki, Y. Mori, and K. Kansaku	4. 巻 -
2. 論文標題 Self-reorganization of neuronal activation patterns in the cortex under brain-machine interface and neural operant conditioning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2020.03.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 物部太夢、伊藤浩之	4. 巻 NC2019-83
2. 論文標題 認知課題における視線情報がミラーニューロンシステムに及ぼす影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電子情報通信学会信学技報 IEICE Technical Report	6. 最初と最後の頁 11-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 T. Takahashi, Y. Maruyama, H. Ito and K. Miura	4. 巻 6, 0395-18
2. 論文標題 Assessing the impacts of correlated variability with dissociated timescales	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/ENEURO.0395-18.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 伊藤浩之、青柳富誌生	4. 巻 33
2. 論文標題 非線形物理学からみたニューラルネットワークの学習	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 学会誌「人工知能」	6. 最初と最後の頁 403-411
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 幸野怜歩、森 理也、伊藤浩之	4. 巻 NC2018-76
2. 論文標題 ネコ視覚皮質での多細胞活動を用いた刺激方位推定 - 発火数相関の効果 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 電子情報通信学会信学技報	6. 最初と最後の頁 175-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Maruyama and H. Ito	4. 巻 122C
2. 論文標題 Design of multielectrode arrays for uniform sampling of differently orientations of tuned unit populations in the cat visual cortex	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 51-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 物部太夢、伊藤浩之	4. 巻 NC2017-87
2. 論文標題 CNNを用いた多チャンネル脳波データからの視覚刺激弁別	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 電子情報通信学会信学技報	6. 最初と最後の頁 115-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Y. Mori, H. Ito
2. 発表標題 Development of multi-tetrode array with integrated miniature manipulator derive
3. 学会等名 42th Annual meeting of Japan Society of Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H.Ito, R.Kohno, Y.Maruyama, Y.Mori
2. 発表標題 Decoding of stimulus orientations by neuron populations in Cat visual cortex -Contribution of spike count correlation-
3. 学会等名 42th Annual meeting of Japan Society of Neuroscience
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H.Ito, Y.Mori
2. 発表標題 Decoding of stimulus orientations by neuron populations in Cat visual cortex -Contribution of spike count correlation-
3. 学会等名 The 6th CiNet Conference: Brain-Machine Interface -Medical Engineering based on Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 物部太夢、伊藤浩之
2. 発表標題 認知課題における視線情報がミラーニューロンシステムに及ぼす影響
3. 学会等名 電子情報通信学会NC研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T.Takahashi, Y.Maruyama, H.Ito and K.Miura
2. 発表標題 Assessing the impacts of correlated V1 activities with different mechanisms
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2018 Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 H.Ito
2. 発表標題 From Heart to Brain -Exploring Causality in Brain by Brain-Machine Interface
3. 学会等名 Leon Glass and Michael Mackey Diamond Symposium: Nonlinear Mathematics in Medicine and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幸野怜歩、森 理也、伊藤浩之
2. 発表標題 ネコ視覚皮質での多細胞活動を用いた刺激方位推定 - 発火数相関の効果 -
3. 学会等名 視覚科学フォーラム2018 第22回研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 幸野怜歩、森 理也、伊藤浩之
2. 発表標題 ネコ視覚皮質での多細胞活動を用いた刺激方位推定 - 発火数相関の効果 -
3. 学会等名 電子情報通信学会NC研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T.Takahashi, Y.Maruyama, H.Ito, K.Miura
2. 発表標題 Assessing the impacts of correlated V1 activities with different mechanisms
3. 学会等名 40th Annual meeting of Japan Society of Neuroscience
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y.Maruyama, H.Ito
2. 発表標題 What factors influence homogeneous samplings of orientation tuned cells in the cat primary visual cortex?
3. 学会等名 40th Annual meeting of Japan Society of Neuroscience
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 物部太夢、伊藤浩之
2. 発表標題 CNNを用いた多チャンネル脳波データからの視覚刺激弁別
3. 学会等名 電子情報通信学会NC研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Ito
2. 発表標題 Non-stationary and endogenous dynamics of synchronous oscillatory spike activities in the Cat lateral geniculate nucleus
3. 学会等名 Mini-symposium of HFO and Oscillology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携 研究者	圓山 由子	函館工業高等専門学校・生産システム工学科・助教	
	(MARUYAMA Yoshiko)		
	(80723353)	(50101)	