

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2008 ~2011

課題番号：20240023

研究課題名 (和文) マルチスケールな時空間ニューロダイナミクスの計測と制御

研究課題名 (英文) Measurement and control for multiscale-spatiotemporal neurodynamics

研究代表者

郷原 一寿 (GOHARA KAZUTOSHI)

北海道大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：40153746

研究分野：非線形ダイナミクス

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：ニューラルネットワーク、非線形ダイナミクス

1. 研究計画の概要

脳の情報処理は、空間的に広がりのあるニューロンのネットワーク中を、電気信号のインパルスが行き交う、時間と空間の極めて広いマルチスケールで生じる時空間ダイナミクスを基盤としている。ばらばらの単体ニューロンが、知覚・運動・記憶・学習を通して、互いに結合しながらネットワークを構築し発達・成長する過程で、個々のニューロンのインパルスがどのようにネットワーク中を伝わっているのかは、脳情報処理の解明・応用を目指す多くの研究者に共通した極めて本質的かつ重要な問題であるにも関わらず、ほとんど解明されていない。

本研究では、この問題に取り組むための研究基盤を構築することを目指し、時間的には約 10 桁、空間的には約 3 桁に渡る極めて広いマルチスケールな時空間ニューロダイナミクスの計測と制御を目標とする。具体的には、多電極アレイ上で神経細胞を長期に渡って培養し、インパルスの信号検出およびネットワークの形成過程の観察を行う実験手法を構築し、得られたデータの解析を行う。

2. 研究の進捗状況

研究実施計画に沿って、神経細胞長期培養、時間ダイナミクス計測、空間ダイナミクス計測の3つの実験システム構築を行い、同期バーストに必要なネットワークサイズに関する検討を進めた。以下に、概略を記述する。

(1) 神経細胞長期培養システムの構築

長期に渡って、再現性良く神経細胞を培養するシステムに関する実験を行った。特に、培養液、多電極アレイおよびカバーガラスへのコーティング物質について検討を加えた。

その結果、ほぼ安定した、一ヶ月以上の長期に渡る培養の手法を確立した。

(2) 時間ダイナミクス計測システムの構築

8つ並列に接続した多電極アレイ上で培養したニューラルネットワークから、長期間連続して、インパルスが計測できるシステムを構築した。実験で得られたインパルスの時系列データをもとに、ネットワークの同期バーストについて理論的な解析を行い、同期バーストを生ずるモデルを導出した。

(3) 空間ダイナミクス計測システムの構築

共焦点レーザー顕微鏡を導入し、免疫蛍光染色による、培養ニューラルネットワークの3次元計測に関する実験を進めた。免疫蛍光染色は、細胞核、樹状突起、興奮性シナプス、抑制性シナプス、グリアなどを多重染色する手法を確立した。免疫蛍光染色については、異なる培養日数で定点観測を行い、発現量の定量化を進めている。これによって、ネットワークの成長過程を、ニューロンの主要構成要素の変化として定量的に解明することができる。

(4) 同期バーストに必要なネットワークサイズ

3つの実験システムを用いて、同期バーストを生ずるネットワークサイズに関する実験および解析を行った。

多電極アレイ上で、ラット胎児大脳皮質由来の培養ニューラルネットワークの同期バーストの有無を計測後、免疫蛍光染色によりニューロンを識別することにより、同期活動に

必要なニューロン数を計測した。実験データの解析によって、同期バーストの発生に必要な最低限の初期密度がある事を明らかにした。研究成果の一部は、多電極アレイに関する最大規模の国際会議 (MEA Meeting 2010、ドイツ、参加国数20, 2010年7月) において発表され、数多くある候補の中から論文中の蛍光染色イメージの一つが “the most impressive image” としてProceedingの表紙に選択された。また、同期バーストに必要なネットワークの最小サイズに関する論文としてまとめられ (Neuroscience 171(1), 50-61, 2010.)、論文中の蛍光染色イメージの一つが、掲載号のNeuroscience誌の表紙を飾った。

ニューロンの同期発火は認知・記憶・学習等の高次情報処理に強く関わっていることが示唆されているが、同期活動に必要なニューロン数は、生体内で計測することは不可能であり、本研究で構築した、時空間ダイナミクス計測システムで初めて実験的に可能になった研究である。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

ニューラルネットワークの基本問題に取り組むための実験的研究基盤を独自に構築することが一つの大きな目標であったが、計画通り、本研究で目的とした実験系の構築はほぼ終了し、さらにそれを適用し、重要な結果が得られてきている。特に多電極アレイ上での免疫蛍光染色イメージングの応用では国際的にも高い評価を得ている。

4. 今後の研究の推進方策

最終年度になるため、研究実施計画に沿って、着実に進めるとともに、今後の課題を検討し、研究全体を総括する。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① D. Ito, H. Tamate, M. Nagayama, T. Uchida, S. Kudoh, and K. Gohara: Minimum neuron density for synchronized bursts in a rat cortical culture on multi-electrode arrays, Neuroscience, 171(1), 50-61, 2010. (査読有)
- ② M. Nagayama, K. Shimizu, T. Taira, T. Uchida, K. Gohara: Shrinking and Development of Lipid Droplets in Adipocytes during Catecholamine-induced Lipolysis, FEBS Lett., 584(1), 86-92, 2010. (査読有)
- ③ M. Nomura, D. Ito, H. Tamate, K. Gohara and T. Aoyagi: Estimation of

functional connectivity that causes burst-like population activities, FORMA, 24, 11-16, 2009. (査読有)

- ④ J. Nishikawa and K. Gohara: Automata on Fractal Sets Observed in Hybrid Dynamical Systems, International Journal of Bifurcation and Chaos, Vol. 18, No. 12, 3665-3678, 2008. (査読有)
- ⑤ J. Nishikawa and K. Gohara: Anomaly of fractal dimensions observed in stochastically switched systems, Physical Review E, 77, 036210.1-8, 2008. (査読有)

[学会発表] (計 39 件)

- ① D. Ito, H. Tamate, T. Komatu, and K. Gohara: Long-term measurement of excitatory and inhibitory synapse densities with electrical activity during development of cultured rat cortical networks, Proc. MEA Meeting 2010, Reutlingen, Germany, 2010.7.30
- ② M. Yamaguchi, K. Ikeda, M. Suzuki, S. N. Kudoh, A. Kiyohara, T. Uchida, K. Gohara, K. Shimizu, and T. Taira, Cell patterning based on the micro-structured organosilane layer fabricated by VUV lithography, 1st Int. Conf. on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Tours, France (the Vinci Convention Center), 2009.3.16.
- ③ D. Ito, H. Tamate, M. Nomura, T. Aoyagi, and K. Gohara: Immunocytochemistry in low-density culture of neurons on multielectrode arrays is effective for identification of action-potential pathway, Proceedings of neuroscience 2008. Washington Conference Center, Washington D. C., USA., 2008.11.19
- ④ M. Nomura, D. Ito, H. Tamate, K. Gohara, and T. Aoyagi: Estimation of functional connectivity on cultured neuronal networks, Dynamics Days Asia Pacific 5, The 5th International Conference on Nonlinear Science, Nara Prefectural New Public Hall, Nara, Japan, 2008.9.11.
- ⑤ D. Ito, H. Tamate, M. Nagayama, T. Uchida, and K. Gohara: Immunostaining for Identification of Neuronal-Impulse Pathway on Multielectrode Arrays, Proc. MEA Meeting 2008, Reutlingen, Germany, 2008, Friedrich-List-Halle, Reutlingen, Germany, 2008.7.10