

令和 4 年 4 月 7 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22678

研究課題名(和文) BMIによる学習の意図的制御とその神経回路基盤

研究課題名(英文) Intentional control of learning by BMI

研究代表者

平 理一郎 (Hira, Riichiro)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：80712299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：カスタム作成のスキャン光学系により青色光を32x32のグリッドに5msecずつ10Hzで刺激する実験系を構築した。ChR2遺伝子導入ラットの大脳皮質の広い範囲を刺激しながら、Neuropixelsプローブを小脳や大脳基底核に挿入して神経活動を記録することで、大脳皮質のどの領域からどのようなパターンの入力があるかをハイスループットで調べることに成功した。Neuropixelsプローブは384電極を同時記録できるが、そのうち指定した1つのチャンネルの記録をリアルタイムにモニターすることで単一神経細胞オペラント条件付けが可能となるシステムを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、384電極同時記録により多数の神経細胞を同時に記録しながら、そのうちの一つの細胞の入力パターンを同定しつつ、さらにその神経細胞が意図的制御可能かどうかを調べることができるシステムを構築した。単一神経細胞オペラント条件付けを、系統的に行う事ができるため、どの細胞活動(どのような入力パターンを持った細胞活動)が意図的制御可能なかを網羅的に調べることができると考えられる。ターゲットにする神経細胞を、学習に関わるもの、例えばドーパミン細胞や、ブルキンエ細胞の複雑スパイクにすることで、学習を意図的に制御可能かという問題に答えることができる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：An experimental system was constructed to stimulate a 32x32 grid with blue light (450 nm) at 10 Hz for 5 msec each, using a custom-made scanning optogenetic system. Neuropixels probes were inserted into the cerebellum and basal ganglia to record neural activity while stimulating an area of the cortex of ChR2 transgenic rats. The Neuropixels probe can simultaneously record 384 electrodes, and single neuron activity of these 384 channels was monitored in real time. This system enabled an operant conditioning of single neuron activity very efficiently.

研究分野：システム神経科学

キーワード：BMI マルチ電極 Optogenetics ラット

1. 研究開始当初の背景

未来における行動の結果、例えば報酬や罰の有無を予測しつつ決定する意図的行動を、我々は難なく実行できる。一方、意図的に学習することは可能だろうか？例えば英単語“volition”を覚える際、我々は意図的に“volition”の発音を反復することで記憶への定着を図る。しかし、これは神経活動と筋活動を通じて外界を介したものであり間接的である。意図が直接的に学習を促進できるならば、「“volition”を覚えよう」と意図することで“volition”の意味や綴りを記憶できるはずである。しかし、我々の脳は、コンピューターのようにハードディスクに情報を簡単に保存することができない。脳の学習はこのように、行為やそれを促す神経活動は意図に従うが、学習やそれを引き起こすシナプス可塑性は意図に従いにくいと経験的に予想できる。しかし、行動だけでなく学習や記憶についても、それらを引き起こすのは特定の神経活動である。神経活動の意図的制御は、それが行為を引き起こすか学習を引き起こすかによって異なるのだろうか。

神経活動の意図的制御(volitional control)は、Fetzによる運動野における単一神経細胞オペラント条件付けに始まり[Fetz 1969 (PMID:4974291)]、BMIの研究で広く普及すると、様々な領域の神経活動の意図的調節が可能であることが周知となった。一方、直接的に学習に関連する信号を意図的制御の対象にした研究は報告されていない。中脳ドーパミン細胞は報酬予測誤差を表現し、皮質線条体シナプスの可塑性を促進・抑制することで条件付け(強化学習)を促すと考えられている[Schulz 1998 (PMID:9658025)]。また、下オリーブ核から小脳プルキンエ細胞へ伸びる登上線維は、カルシウム流入を伴う複雑スパイクを引き起こし、平行線維入力に対して可塑性を促すことで教師信号として働くと考えられてきた[Ito 1984 “The Cerebellum and Neural Control”]。本研究では、こうした学習を促進する神経活動の意図的制御の可否とその神経基盤について問う。

申請者は博士課程修了後、基礎生物学研究所において行った研究で、2光子カルシウムイメージングを用いたBMIを構築しその結果を論文に報告した[Hira et al., 2014 (PMID:25418042)]。この研究では、マウスの大脳皮質運動野におけるレバー引き運動課題に無関係な単一神経細胞の発火活動が、報酬のフィードバックによって15分以内に強化可能であること、さらにその強化が周辺細胞とはほぼ独立に可能であることを明らかにした。こうした神経回路の柔軟性は驚異的であり、近年開発が進んでいる人工知能分野での神経回路のそれに比べても生体脳の著しい性質であると思われる。一方この柔軟性には限界もあるはずである。学習を促す信号を意図的に制御できてしまうと、過去の学習内容を次々に都合よく書き換えられてしまい、実際の学習内容が消去されていしまうだけでなく、神経回路全体の安定性が崩壊するのではないだろうか。そのような安定性の崩壊は、統合失調症などの過度な妄想を特徴とする疾患や、てんかんのような活動の昂進した状態を招くかもしれない。自律的变化によって内的に駆動するシステムは、自由主義社会がそうであるように、柔軟性と安定性の緊張関係を調停するシステムの問題を常に孕んでいる。本研究は、このような着想を背景に、脳においてこの緊張関係の調停の役割を課せられていると考えられる、教師信号や報酬予測誤差信号にターゲットを絞る研究課題として構想した。

2. 研究の目的

本研究は、BMIを用い、学習を促進する2つのタイプの神経活動、すなわち中脳ドーパミン

細胞と小脳プルキンエ細胞の複雑スパイクをターゲットとし、意図と学習の直接的な関係を解明することを第一の目的とする。上記の "volition" の思考実験から、これらの制御は難しいことが予想される。その難しさを再現する神経回路モデルを多数作成し比較することで、意図と学習の関係が課す、脳神経回路の拘束条件、あるいは逆にその柔軟性を解明することを第二の目的とする。

3 . 研究の方法

本研究では、ラットの中脳ドーパミン細胞と小脳プルキンエ細胞の複雑スパイクを電気生理学的に記録し、BMI を用いて発火頻度の変化に応じた報酬を与えることで、これらの細胞活動をラットが意図的に操作可能か調べる。遺伝子導入ラットを使った光遺伝学的方法と特徴的な波形によって、ターゲット細胞の同定は可能となる。ターゲット細胞が大脳皮質のどの領域から入力を受けるかを光生理学的に調べることで、大脳皮質の神経細胞活動との関連性も明らかにする。さらに、自律的に学習が進むような強化学習と教師あり学習を模した人工神経回路を用意し [eg., Song et al., 2017 (PMID:28084991); Murray 2019 (PMID:31124785)], これらのモデルにおいて、その報酬予測誤差信号や教師信号それら自体が生理実験と同様のフィードバックによって制御可能か、それによってネットワークの安定性に影響があるかを調べる。このように、実験と数理モデルを融合することで、学習の意図的制御の脳神経回路メカニズムを明らかにする。

4 . 研究成果

カスタム作成のスキャン光学系により青色光を 32x32 のグリッドに 5msec ずつ 10Hz で刺激する実験系を構築した。マルチ電極プローブ (Neuropixels) を用いた細胞外電位記録の実験機を新たに立ち上げ、384 個の電極から同時に神経細胞活動を記録することに成功した。特に、小脳を記録する実験を多数行い、小脳核の神経細胞と、プルキンエ細胞および苔状線維の軸索末端の活動電位を分離することに成功した。プルキンエ細胞においては複雑スパイクの同定にも成功した。ドーパミン細胞についても特徴的な波形によって分類することに一部成功している。上記のスキャン光学系を用い、Chr2 遺伝子導入ラットの大脳皮質の広い範囲を刺激しながら、Neuropixels を、小脳や大脳基底核に挿入して神経活動を記録することで、大脳皮質のどの領域からどのようなパターンの入力が各領域の細胞に入るかをハイスループットに調べることに成功した。Neuropixels プローブは 384 電極を同時記録できるが、そのうち指定した 1 つのチャンネルの記録をリアルタイムにモニターすることで単一神経細胞オペラント条件付けが可能となるシステムを構築した。単一神経細胞オペラント条件付けを系統的に行う事ができるため、どの細胞活動が意図的制御可能なのかを網羅的に調べることができる。本研究は研究開発当初の目的を達成する前の段階までしか進捗していないが、上記のように構築した実験系を用いることで、学習を意図的に制御可能かという問題に開始当初想定していたよりも効率的にアプローチできると考えられる。深層神経回路を用いた単一神経オペラント条件づけを行った。その結果、3 層以上の畳み込みニューラルネットワークにおいて、安定的に条件付けに成功した。現在、様々な深層神経回路を用いて報酬予測誤差自体を条件付けする数値実験に着手している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hira Riichiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Large-scale Recording and the Next-generation System Neuroscience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Brain & Neural Networks	6. 最初と最後の頁 152 ~ 164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3902/jnns.27.152	査読の有無 無
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 Yu Che-Hang, Stirman Jeffrey N., Yu Yiyi, Hira Riichiro, Smith Spencer L.	4. 巻 12
2. 論文標題 Diesel2p mesoscope with dual independent scan engines for flexible capture of dynamics in distributed neural circuitry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6639
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-26736-4	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 該当する

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hira R., Yamauchi Y., Isomura Y
2. 発表標題 In-house manufacture of an inexpensive large field-of-view two-photon microscope
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshizawa. T., Miyamura Y., Ochi Y., Hira R., Funahashi M., Sakai Y., Cui Y., Isomura Y
2. 発表標題 A neuronal basis underlying reward prediction based on hidden task rules
3. 学会等名 日本神経科学学会 Neuro 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshida Y., Aoki S., Isomura Y., Hira R
2. 発表標題 High-throughput mapping of multi-synaptic functional pathways from the cerebrum to the cerebellar nucleus studied by Neuropixels and scan-optogenetics
3. 学会等名 日本神経科学学会 Neuro 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平 理一郎
2. 発表標題 広視野2光子イメージングによる頭頂連合野と周辺領域の相関構造解析
3. 学会等名 レーザー顕微鏡研究会第46回講演会・シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平 理一郎
2. 発表標題 大規模神経活動記録と全体性の神経科学
3. 学会等名 神経回路学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riichiro Hira, Spencer L Smith.
2. 発表標題 Large-scale imaging reveals concordance between mesoscale functional and anatomical input correlations.
3. 学会等名 the 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society/the 1st CJK International Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平 理一郎
2. 発表標題 Diesel2pメソスコープによる頭頂連合野周囲の相関構造解析
3. 学会等名 「人工知能と脳科学」 イメージングワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riichiro Hira, Spencer L Smith.
2. 発表標題 頭頂連合野周囲におけるメソスケールの機能相関と解剖学的な入力相関の一致.
3. 学会等名 第13回CBIR/ONSA/大学院セミナー共催若手インスパイアシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平 理一郎
2. 発表標題 広視野2光子顕微鏡による頭頂連合野の機能分化・統合様式の解析
3. 学会等名 第14回CBIR/ONSA/大学院セミナー共催若手インスパイアシンポジウム
4. 発表年 2022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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------