

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300080

研究課題名(和文) 培養神経回路と人工神経回路の身体化によるホメオダイナミクスの研究

研究課題名(英文) Studies on Homeo-dynamics with Embodied cultured and Artificial Neural Circuits

研究代表者

池上 高志 (Ikegami, Takashi)

東京大学・総合文化研究科・教授

研究者番号：10211715

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：ロボットと神経回路の間のフィードバックループ系を設計する。培養された神経回路、あるいは、人工神経回路を使ってロボットの運動行為を制御し、ロボットがセンサーを通じて得た環境からの情報を神経回路にフィードバックする。この刺激と行動のくりかえしの閉回路の動作を調べて、1) 神経回路の成長を情報のネットワークの変遷で特徴づけ、2) 閉鎖回路をつくることで、ネットワークはある構造をつくることと、3) そのパターンの成長は「神経回路は外から刺激されるのを避ける原理」が働いていること、を発見した。

研究成果の概要(英文)：We designed a feedback loop system between a robot and a neural circuit, where a (either cultured or artificial) neural circuit controls the robot's behavior and the information from the environment will be feedback onto the neural circuit. By studying this iteration of stimulus and behavior of the feedback loop system, i) we characterized the development of cultured neural circuit by the transfer entropy, and we discovered that ii) a cultured neural circuit can create a structure by this feedback looping and iii) this pattern obeys a new principle of "learning by avoiding stimulus" at the network level.

研究分野：複雑系の科学

キーワード：自律ロボット 培養神経回路 学習 可塑性 スパイクニューロン シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

当初から、培養神経回路を移動ロボットに搭載し環境と相互作用させる試みは、これまでも試みられている。例えば、Potterらや工藤らは、そのような系で培養神経回路の神経活動に可塑性を誘導できることを示している。しかし一方で、Shimon Marom と Goded Shahaf ら(2002)は面白い提案を行っていた。それは、Hebb 学習だけによる教師なしの学習の可能性である。彼らの報告は、神経細胞には刺激を受けたくないという神経細胞ネットワークの原理(LSA 原理) があると解釈することもできる。彼らはロボットなどを繋いでいなかったが、今回のプロジェクトは、そうした彼らの主張を、神経細胞をロボットとつないだ系で構成論的に実証し、あらたに「LSA の原理」を提唱するに至ったことが大きな成果となった。

Swiss の ETH の Douglas Bakkum は、微小電気刺激で培養神経回路を「教育」し、所望のロボット動作を実現した。これは、培養神経回路に目標指向(goal-directed) 的な活動を実現させた画期的な研究例であるが、ロボット自身の自発的な行為生成とはみなせない点があるし、自己維持性などは議論していない。そこで彼を協力者に迎え、今回のプロジェクトを助けてもらった。

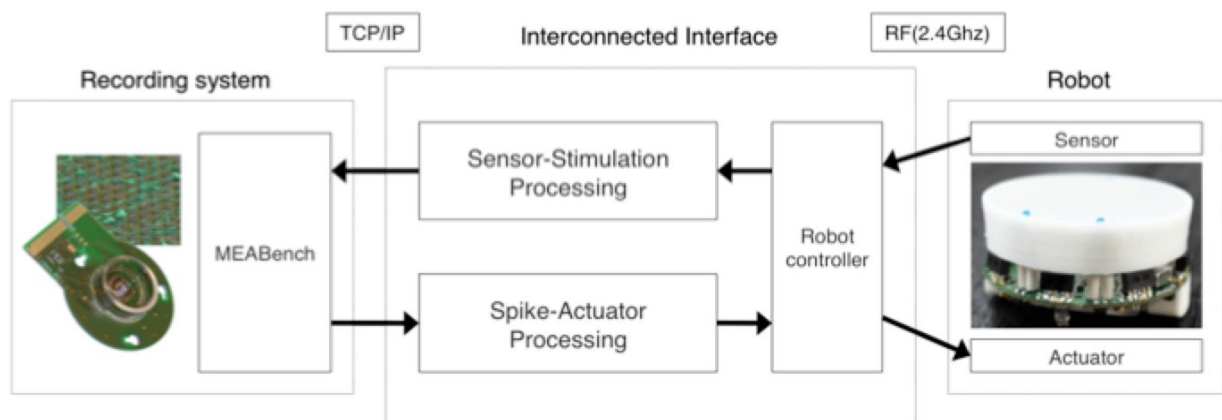
また本研究との関係では、Ezequiel Di Paolo(2000)や飯塚と行ったホメオアダプテーション(自己維持が適応性をもたらす)の研究(2007)が理論的には深く関係ある。これは神経回路の自発的な活性パターンの維持が、行為生成に結びつく

という実験である。しかし、これらのシミュレーションは、実際の神経回路を反映してはいないし、記憶や学習と結びついていないが、非常に示唆的である。

今回のプロジェクトは、自律的な行為決定と自律的な神経活性パターンの維持を、現実にも培養した神経細胞のネットワークを使うことで、なにが実際の神経回路で恒常的・変容的となるのか、それを明らかにするための機運が高まっていたといえる。

2. 研究の目的

培養した基盤上の神経細胞のネットワークと、人工神経ネットワークのモデルと対応させながら、生命システムの持つ自律性、ロバストネス(頑強性)、ホメオスタシス(自己維持)などを徹底的に研究する。ポイントは2つで、一つ目は成長し可塑性を持ったネットワーク上の神経細胞の挙動を定量的に調べ、シミュレーションモデルと比較する。特に外部からの刺激のあり/なしの下で、どの程度神経活性が続くか、そのホメオスタシスの条件を調べる。二つ目は、現実の神経回路ネットワークをロボットに搭載し、自律的な行為生成のメカニズムを探求する。このプラットフォームを下図に示す。具体的には、迷路でロボットを動かし、ホメオスタシスの動力学(ホメオダイナミクス)を持つことが、どのようにロボットの運動を制御するか、それが神経発火パターンでどう表現されるかを解析する。ロボットの実験で



は、ロボットへ培養神経細胞から指令が出て、その結果のロボットの動きがセンサー入力を通じて神経系にフィードバックされる場合(これを closed loop という)と、されない場合(open loop)の違いに注目し、closed loop の重要性 = 身体性の意味、を明らかにすることを目的とする。

3 . 研究の方法

本システムで主に用いる CMOS アレイは、直径 7 μm の電極 11,011 個からなっており、各電極は 18 μm ごとに配置されている(一般的な MEA の電極は約 60 個)。これらの電極の中から最大 126 チャンネルの活動を同時に計測することが可能である。これを用いて「培養神経細胞 + CMOS アレイ + ロボット」からなる相互接続したシステムを開発した(前ページ下図)。このシステムを用いて、実験・解析を行ってゆく。

ロボットは池上研究室にあり、それをインターネットを介して、隣のキャンパスの高橋研究室の培養神経細胞システムと相互接続する。培養神経細胞への電気刺激は、126 チャンネルの中から選択でき、最大 2 チャンネルの同時刺激も可能である。また、時間分解能は 20kHz となっている。ロボットには Elisa-3 (GCtronic 社製) を用いる。このシステム設計に関しては、池上研究室・大学院生の升森敦士、丸山典宏の両君、ならびに高橋研究室・大学院生の、三田毅君に協力して実験を行なう。

神経細胞の活動の記録方法は、CMOS アレイは、1.8 mm 角の計測領域に、11,011 個の電極を有する。各電極の直径は 7 μm 、電極間距離は 17 μm 、サンプリング周波数は 20 kHz と、計測の時空間分解能は極めて高い。さらに、任意の電極を選択して、刺激電流パルスを追加できる。このことで、外部からの刺激と外部へのデータの書き出しをこの CMOS アレイを用いて同時に行えることが特徴的である。

4 . 研究成果

1) 移送情報のエントロピーを用い、異なる時系列間の情報の流れ(情報の上流と下流)を特徴づけ、それが時間スケール(1分単位の流れなのか、1時間単位の流れなのか)に依存して変化する研究をおこなった。この方法を用いて、培養神経細胞群の異なる細胞間の情報の流れを可視化し、どのような神経群が情報のネットワークとしてつながるかを時間スケールに依存して明らかにした。それが発達とともに変化し、異なる時間スケールで見ると異なる情報のネットワークが形成されることがわかった。

2) 培養神経細胞と実ロボットをつないだ実験を開始し、その最初の結果を 2014 年の夏に得ることが出来た。実ロボットを正方形のアリーナに置き、IR センサーからの信号で神経細胞を電気刺激する。逆に、神経細胞からの信号によってロボットの左右の車輪を動かす。このとき、ロボットにつなぐ前と切り離れた後での、神経細胞群の活性パターンの変化を、PCA などを用いて可視化することを試みている。(予備的に行った実験では、600 \times 600mm の領域にロボットを配置し、フィードバックループを 1 時間実行し、神経回路網、及び、ロボットの活動を記録した)

1sec の間での各チャンネルの発火数を全チャンネル分で 126 次元のデータに PCA をかけて 2 次元に落とした。ロボットに繋ぐ前と後の神経細胞の結合強度の変化を比べると、ロボットと培養神経細胞の間に closed loop を形成した時にのみ、結合強度が優位に変化していた。

3) 神経細胞のネットワークは刺激を受けないように可塑的に変化するという学習の仮説(LSA)をシミュレーション実験により証明し、実際の神経細胞でも部分的に証明できた。この成果は、今年の人工生命ヨーロッパ国際会議(ECAL2015)に投稿・アクセプトされ、2つの論文が口頭発表される予定である。

また神戸理研の Urs Frey の CMOS アレイ開発チーム、先端科学技術研究センター所属で共同研究者の高橋チームの培養神経細胞チームと、われわれのロボット実験チームの3つで研究集会を開催することができたことも大きな成果である。

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 4 件)

1. A. Woodward, T. Froese, T. Ikegami: "Neural coordination can be enhanced by occasional interruption of normal firing patterns, A self-optimizing spiking neural network model." *Neural Networks*, in press, 2014. (査読有)
2. E. Matsuda, J. Hubert, T. Ikegami: "A Robotic Approach to Understanding the Role and the Mechanism of Vicarious Trial-And-Error in a T-Maze Task.", *PLoS ONE*, **9** (7): e102708, 2014.(査読有)
3. 大川知, 三田毅, Douglas Bakkum, Urs Frey, Andreas Hierlemann, 神崎亮平, 高橋宏知:「成熟した培養神経回路のネットワーク形状と活動の経時変化」, 電気学会論文誌 C 電子情報システム部門誌 **134** (3):

pp. 338-344, 2014 (doi: 10.1541/ieejieiss.134.338).(査読有)

4. Douglas J. Bakkum, Milos Radivojevic, Urs Frey, Felix Franke, Andreas Hierlemann, Hirokazu Takahashi: "Parameters for burst detection." *Frontiers in Computational Neuroscience* **7**: Art no. 193 (12 pp), 2013 (doi:10.3389/fncom.2013.00193).(査読有)

[学会発表](計 20 件)

1. L. Sinapayen, A. Masumori, N. Virgo, T. Ikegami, "Learning by Stimulation Avoidance as a Primary Principle of Spiking Neural Networks Dynamics", European Conference on Artificial Life 2015, Jul. 20-24, 2015, York(England) (Accepted - 口頭発表)
2. Atsushi Masumori, Norihiro Maruyama, Lana Synapayen, Takeshi Mita, Urs Frey, Douglas Bakkum, Hirokazu Takahashi, Takashi Ikegami, "Emergence of Sense-Making Behavior by the Stimulus Avoidance Principle: Experiments on a robot behavior controlled by cultivated neural cells", European Conference on Artificial Life 2015, Jul. 20-24, 2015, York(England) (Accepted - 口頭発表)
3. 升森敦士, 丸山典宏, 三田毅, Urs Frey, Douglas Bakkum, 高橋宏知, 池上高志, 「身体性を持たせた培養神経回路網における「刺激を避ける原理」による自律的な適応行動の生成」, 2015年度 人工知能学会全国大会(第29回), 2015年6月2日, はこだて未来大学(北海道・函館市)
4. 安田秀策, 矢田祐一郎, 三田毅, 神崎亮平, 高橋宏知:「培養神経細胞による FORCE 学習を用いたロボット制御」, 医用・生体工学研究会, 2015年3月27日, 東京大学(東京都・文京区)
5. 眞田章広, 矢田祐一郎, 三田毅, 矢野隆一, 神崎亮平, 高橋宏知:「高密度 CMOS アレイ上の培養神経回路の神経雪崩現象の発達過程」, 医用・生体工学研究会, 2015年3月27日, 東京大学(東京都・文京区)
6. 升森敦士, 丸山典宏, 三田毅, Douglas Bakkum,

- Urs Frey, 高橋宏知, 池上高志, 「身体性を持たせた培養神経回路網の原理とダイナミクス」, 日本物理学会第 70 回年次大会, 2015 年 3 月 21 日, 早稲田大学(東京都・新宿区)
7. 眞田章広, 矢田祐一郎, 三田毅, 神崎亮平, 高橋宏知: 「高密度 CMOS アレイ上の培養神経回路の成熟と神経雪崩現象」平成 26 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 2014 年 9 月 3 日, 島根大学(島根県・松江市)
 8. 矢田祐一郎, 神崎亮平, 高橋宏知: 「状態空間モデルと先導空間活動パターンによる培養神経回路パースト活動の再構成」平成 26 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 2014 年 9 月 3 日, 島根大学(島根県・松江市)
 9. Norihiro Maruyama, Atsushi Masumori, Julien Hubert, Takeshi Mita, Douglas Bakkum, Hirokazu Takahashi and Takashi Ikegami: Designing a Robotic Platform Controlled by Cultured Neural Cells. Artificial Life 14, the 14th International Conference on the Synthesis and Simulation of Living Systems, July 30, 2014, New York(USA)
 10. Hirokazu Takahashi, Takeshi Mita, Satoru Okawa, Ryohei Kanzaki, Urs Frey, Andreas Hierlemann, Douglas Bakkum: “Neuronal Migration and Activity in Mature Primary Cultures on a High-Density CMOS Array.” the 9th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays (MEA meeting 2014), 2014 年 7 月 1 日, Reutlingen (Germany)
 11. Takeshi Mita, Douglas J. Bakkum, Urs Frey, Andreas Hierlemann, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi: “Functional Connectivity Estimate from Spontaneous and Stimulus Evoked Activities in Dissociated Cultured Neurons on a High-Density CMOS Microelectrode Array.” the 9th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays (MEA meeting 2014): 2014 年 7 月 1 日, Reutlingen (Germany)
 12. 眞田章広, 三田毅, 矢田祐一郎, 神崎亮平, 高橋宏知: 「培養神経細胞における神経雪崩現象の解析」, 第 53 回日本生体医工学会大会, 2014 年 6 月 24 日, 仙台国際センター(宮城県・仙台市)
 13. 升森敦士, 丸山典宏, 三田毅, Urs Frey, Douglas Bakkum, 高橋宏知, 池上高志: 「身体化された培養神経回路網の活動の時空間解析」, 2014 年度 人工知能学会全国大会(第 28 回), 2014 年 5 月 13 日, ひめぎんホール(愛媛県・松山市)
 14. 丸山典宏, 升森敦士, 池上高志: 「高密度電極アレイを用いた培養神経細胞による実環境ロボット構築」, 2014 年度 人工知能学会全国大会(第 28 回), 2014 年 5 月 13 日, ひめぎんホール(愛媛県・松山市)
 15. 三田毅, 石原裕也, Douglas Bakkum, Urs Frey, Andreas Hierlemann, 神崎亮平, 高橋宏知: 「高密度 CMOS アレイ上の分散培養系の自発および誘発神経活動パターンに基づく機能ネットワークの推定」, 医用・生体工学研究会, 2014 年 3 月 21 日, 東京工業大学(東京都・目黒区)
 16. 安田秀策, 三田毅, 神崎亮平, 高橋宏知: 「電場刺激による分散培養神経細胞の誘発応答」, 医用・生体工学研究会, 2014 年 3 月 21 日, 東京工業大学(東京都, 目黒区)
 17. Eiko Matsuda, Takeshi Mita, Julien Hubert, Mizuki Oka, Douglas Bakkum, Urs Frey, Hirokazu Takahashi and Takashi Ikegami, Multiple time scales observed in spontaneously evolved neurons on high-density cmos electrode array, the Twelfth European Conference on the Synthesis and Simulation of Living Systems, September 2-6, 2013, Taormina, (Italy)
 18. 三田毅, Douglas Bakkum, Urs Frey, Andreas

Hierlemann, 神崎亮平, 高橋宏知: 「高密度 CMOS アレイ上の分散培養神経回路における抑制性神経細胞の電気生理学的特性」, 平成 25 年電気学会 電子・情報・システム部門大会, 2013 年 9 月 4 日, 北見工業大学 (北海道・北見市)

高橋宏和 (TAKAHASHI, Hirokazu)
東京大学・先端科学技術研究センター・講師
研究者番号: 9 0 3 6 1 5 1 8

19. Eiko Matsuda, Takeshi Mita, Julien Hubert, Douglas Bakkum, Urs Frey, Andreas Hierlemann, Hirokazu Takahashi, and Takashi Ikegami: Analysis of neuronal cells of dissociated primary culture on high-density CMOS electrode array, 35th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013 年 7 月 3 日, 大阪国際会議場(大阪府・大阪市)
20. 松田英子, 池上高志: 「Friston の predictive coding に基づいたロボット実験と力学的解析」, 2013 年度人工知能学会全国大会, 2013 年 6 月 5 日, 富山国際会議場 (富山県・富山市,)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 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 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
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

池上高志 (IKEGAMI, Takashi)
東京大学・大学院総合文化研究科・教授
研究者番号: 1 0 2 1 1 7 1 5

(2) 研究分担者