

脳回路機能理論研究チーム

Laboratory for Neural Circuit Theory

チームリーダー 深井 朋樹

FUKAI, Tomoki

当研究チームは、認知的行動における脳神経回路の機能的役割を、計算論的モデルで解明することを目指している。認知や記憶、行動学習や計画、予測や意思決定などの高次脳機能は、細胞内シグナル伝達からニューロン集団の相互作用までの、様々なレベルで情報が表現され処理された結果、実現される。さまざまなレベルでの情報処理は独立に行われるものではなく、動的に相互に情報をやり取りしながら、計算を分担しているものと考えられる。このような情報表現と処理の神経メカニズムを明らかにするために、現実的なニューロンや脳の神経回路のモデル化による数値シミュレーションや、簡略化されたモデルの理論的解析などを駆使して、脳回路のダイナミクスがどのように機能に結びつくのかを研究する。そのために、大脳皮質や大脳基底核などの回路構造や働きを実験的に研究している国内外の研究グループとの関係に力を注いでいる。数理的脳理論に生物学的なリアルタイム計算の仕組みを取り込むことで、より柔軟で強力な脳型計算理論を追求したい。

脳を単なる生物学的対象としてだけではなく、情報処理システムとして理解するためには、実験や理論など、異なる研究手法を組み合わせ、学際的にアプローチしなければならない。そのために、今後、国内外の実験研究グループとの関係を推進する。しかし実験と理論の共同研究においては、理想的な研究協力相手が常に見つかるわけではない。そこで、当研究チームでは、理論との共同研究に熱心な実験研究者を雇用してラットの慢性実験を行い、運動や意志決定における大脳皮質の神経回路の働きを調べる。また *in vitro* の電気生理実験を行い、大脳皮質のさまざまな神経細胞の、同期性・非同期性という観点からの分類を試みる。このようにチーム内で理論と実験の協力体制を高め、質の高い研究成果を求める。またこれにより、幅広い視点にたって、次代の脳研究を担える若手人材を育成する。

当研究チームは非常勤チームリーダーのもとに2004年9月に脳科学総合研究センター（BSI）に設置された新規のチームである。そのため本年度後半の研究活動は、チームリーダーの本務地であった玉川大学の研究室を中心に行われた。これらの研究は理研における研究に引き継がれるものなので、以下に概要を述べる。

1. 単一ニューロンによる周波数可変の持続発火と入力積分機構のモデル

ワーキングメモリは情報を一時的に記憶・保持する脳の情報処理能力を意味し、行動の生成と学習において本質的に重要な役割を果たす。ワーキングメモリの実体は、情報を保持している遅延期間中に見られる、大脳皮質ニューロンなどの持続発火であると考えられている。一般に、このような持続発火は、神経回路内での反響的シナプス入力によって生成されていると考えられている。ところが最近、ワーキングメモリ様の持続発火を示す嗅内野皮質の単一神経細胞が報告され、ワーキングメモリ活動が回路レベルの神経メカニズムによって実現されるとする、従来の仮説の妥当性に疑問が投げかけられた。しかもこの神経細胞では、刺激入力依存に持続発火の安定周波数が連続的に可変であり、パラメタのワーキングメモリの性質が実現されている。また安定周波数の帯域（3～13 Hz）が、いわゆるシータ周波数帯に重なることも、この単一ニューロン活動が記憶や認知など、高次脳機能に関与する可能性を示唆している。そこで Egorov らの実験報告を参考にして、連続可変な安定発火周波数を実現する、ワーキングメモリの新しい細胞内メカニズムを構築した。その機構においては、細胞内カルシウムストア、Ca²⁺依存のIP₃産生、およびストアに作用

するCa²⁺チャネルの織り成す非線形ダイナミクスが、本質的に重要な役割を果たす。

2. 帯状皮質における入力積分の解析と回路メカニズムの提案

さまざまな高次機能において、入力の積分は重要な役割を担う。例えば金魚の眼球運動システムでは、持続発火を示すニューロン活動により、眼球の角運動速度成分が積分され、現在の眼球の角度情報が記憶されている。また前頭皮質などでは、ほぼ一定の変化率で活動レベルが上昇したり、下降したりする遅延期間活動が多数見られるが、これらは将来の刺激や報酬などを予期したり、行うべき運動に注意を向けて準備する役割を担うものと考えられている。予期や注意の高まりは、将来のイベントを予見させる入力時間が積分された結果、現れるものなのかもしれない。そこで遅延Go/No-go課題の遅延期間において、上昇や下降の傾向を顕著に示す帯状皮質神経活動を解析し、その神経メカニズムを探った。その結果、試行毎のニューロン活動は、連続的に上昇したり下降したりするわけではなく、むしろ低い発火率の状態から比較的高い発火率の状態に移移することが示唆された。この実験事実をもとに、双安定な活動状態を示すニューロンの相互結合神経回路モデルを構

築し、実験で得られたものと極めて類似した特徴を示す遅延期間活動を再現できることを計算機シミュレーションで示した。

もしも、このような双安定状態遷移がどれか1つのニューロンにおいて起きる確率が、遅延期間中に時間とともに変化しない場合には、1つの神経活動の多数回の試行平均や、一回の試行のニューロン集団の活動平均が上昇、または下降を示すことは簡単に示せる。しかし何故、この遷移確率が回路全体で一定に保たれるのかということは、つまり、なぜ双安定状態遷移が入力時間の積分を可能にするような時間的秩序で起こるのかということは、今まで説明することができずにいた。しかし今回、簡単な確率過程モデルを考案し、背景に存在する計算メカニズムを明らかにした。このことと、双安定状態遷移を検出する信頼性の高い解析方法を考案したことが、理研着任後に為された進展である。

3. 大脳皮質の自発的発火とミリ秒精度の Up 状態遷移の生成メカニズム

近年、in vitro および in vivo の実験において、大脳皮質の神経細胞が Up state と Down state という二状態間で自発的遷移を繰り返すことが明らかになってきた。このような自発的活動は 1 Hz 程度のゆっくりした周期で不規則な発火を繰り返し、神経回路内での反響的シナプス入力によって引き起こされていることが確かめられている。そのため、ワーキングメモリなどにおける持続的神経活動のメカニズムに関係する可能性もあり、機能的役割などが注目されている。さらに、カルシウムイメージングによって、ニューロン集団内での Up 状態への遷移の時系列がミリ秒精度で生成されることや、短い時系列がいくつか集まって、さらに大きな“cortical song”にネストされていることなどが明らかになってきた。このような神経活動の高次機能における役割などはまだ不明であるが、生成の神経メカニズムを明らかにすることは、情報処理機能との結びつきや、背後にある大脳皮質神経回路の構造などを探る上でも意味があろう。そこでスパイク時間依存のシナプス可塑性により自発的な二状態遷移の自己組織化を試み、ミリ秒レベルの Up 状態遷移の時系列生成が可能であることを確認した。“Song”という、より大きな単位にネストされ得るかについては、まだ不明である。

4. 大脳皮質局所神経回路の発達モデルへの取り組み

大脳皮質の神経回路は活動度依存に発達していくことが知られているが、シナプス結合が回路内に張り巡らされていくメカニズムや形成される回路の構造については、あまりよく分かっていない。現状でそのモデルを作る場合に1つの参考になるのは、in vitro の培養神経系や大脳皮質スライスで avalanche (なだれ) 活動が観察されることである。avalanche 活動では、同期した神経発火が間歇的に起きるが、その空間サイズや寿命などは、ベキ分布に従うことが明らかにされている。つまりそのような活動には特徴的な空間、時間スケールが存在しないことを意味し、現象の背後に特別な構造をもつ神経回路が形成されていることを示唆する。さらに avalanche 自体が、神経回路の活動度依存の発達プロセスに影響するのかもしれない。そこで同期活動のベキ則を実現できる神経回路モデルの構築を試みた。その結果得

られた回路は、長年、synfire chain の現実性に対する1つの問題点であった、整然とした層状回路構造とは全く別の、より自然と思える回路構造を示唆している。今後、回路構造の詳細な検討を進めていく予定である。

5. 運動野 II/III 層および V 層錐体細胞の位相応答曲線の測定

ガンマ周波数帯の大脳皮質神経活動は、認知や運動などさまざまな高次機能において、注意に関わる情報を伝達しているものと考えられている。この同期活動がどのような仕組みで注意を媒介するかを知るためには、この同期の生成と制御のメカニズムを明らかにすることが必要である。この目的のために、運動野 II/III 層と V 層の錐体細胞において細胞内電極記録やパッチクランプ法を用いて、位相応答曲線を測定した。位相応答曲線は結合振動子系の同期・非同期現象を解析するために提案された数学的道具であるが、神経系においても、細胞モデルを決めれば理論的に計算することができる。この実験の目的は、大脳皮質神経細胞の同期の性質が、理論的な分類に従えば、どのようなタイプに属するかを調べることである。また位相応答曲線のアセチルコリンによる修飾を測定し、アセチルコリンが層依存に回路の同期性をどのように変化させるかを明らかにする。

6. 動物の行動選択則の計算論的理解

動物が行動を選択する際に、どのようなルールに従うのかということは、心理学の長年の研究テーマであり、いろいろな実験事実や仮説が提案されている。広く知られている規則の1つにマッチングの法則がある。また広く支持を集めている仮説の1つは、動物は得られる報酬を最大化するような行動選択（あるいは意思決定）を行うというものであり、マッチングの法則もこの仮説に基づいて解釈されることが多い。またロボティクスにおける行動学習においても、報酬の意味する内容は課題に応じて違っても、この仮説に従って学習させる場合がほとんどである。しかしこの仮説にはいろいろな意味で疑問が残る。そこで行動選択の動物実験でよく用いられる variable interval 強化スケジュールなどを例にとり、マッチング則を満足する学習ルールの検討や、マッチング則による行動選択と最適な行動選択との定性的・定量的関係などを明らかにすることを試みた。

Our team was established in Sep. 2004, and my team leader position in BSI has been tentative. I spent most of my research time outside BSI. Here is the summary of my research activity.

1. Single-cell graded working memory model

Working memory represents the ability of the brain to hold information for relatively short periods of time. Working memory is believed to be mediated by persistent neuronal firing. However, the mechanism of generating such persistent activity remains elusive. A widely accepted hypothesis is that persistent activity is generated by reverberating synaptic input, but this hypothesis was recently challenged by experimental findings that single entorhinal

neurons can give graded persistent activity. Here, we propose a cellular mechanism to generate persistent firing of multiple firing rates in single neurons. In the proposed mechanism, graded stable concentrations of inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) and Ca²⁺ can be achieved without fine parameter tuning by IP3 formation and IP3-induced Ca²⁺ release from stores. We demonstrated how the minimum stimulus duration required for inducing the graded rate changes, which was unnaturally long in the slice experiments, can be significantly reduced by modulating parameter values in the Ca²⁺-IP3 coupled dynamics (Teramae and Fukai, J. Computat. Neurosci., 2004).

2. Temporal integrator circuit in monkey anterior cingulate cortex (ACC)

Cortical neurons often exhibit steady increases or decreases of firing rate during a delay period of cognitive task. The climbing or descending neuronal activity is generally linked with prospective or retrospective information coding, such as anticipation of future events or memory of past events. Climbing activity, in particular, may represent temporal integration of externally or internally driven inputs. It has been thought that delay-period activity may be generated by reverberating synaptic input. However, this hypothesis has not been tested in terms of climbing and descending activities, and their underlying mechanism remains elusive. We showed evidence that such delay-period activities in monkey ACC consist of temporally organized, stepwise rate changes in neuronal firing. A computational model suggested that these state transitions may reflect temporal integration by a recurrent network of bistable or quasi-bistable neurons. Our network model has uniform synaptic connections and relies neither on neuron-dependent activation thresholds nor on finely-tuned synaptic weights. This simple network structure can account for the large trial-to-trial variability of spike trains in the previous experiments. We proposed a simple stochastic process model to explain why coupled bistable elements may perform temporal input integration.

3. Sequence of the UP-state depolarization with millisecond accuracy: modeling study

Accumulating evidence suggests that in vitro and in vivo cortical neurons show spontaneous membrane potential fluctuations between a depolarizing UP state and a resting DOWN state. Recently, calcium imaging of neocortical slices revealed that these spontaneous membrane potential fluctuations are repeated in sequence, and that the relative times of the UP-state onset in some neurons exhibit millisecond accuracy (Ikegaya et al., Science 2004). Blockade of AMPA and NMDA receptor-mediated synaptic transmissions abolished the membrane fluctuations in many, but not all, neurons, suggesting that the two-state fluctuations are generated by reverberating synaptic input. We attempted to generate the precise sequence of UP-state depolarization in a recurrent network model to study the underlying neuronal mechanism. We found that such a sequence can self-organize successfully through spike-timing-dependent plasticity.

4. Neuronal avalanches as a clue to the cortical network development

It was recently reported that a cortical culture or a slice preparation develops synchronized neuronal activity that occurs intermittently. Interestingly, such an activity exhibits power laws in the distributions of its spatial size and life time. This implies that the cortical activ-

ity has neither typical length scale nor typical time scale. It is, however, unclear what network structure may give rise to the characteristic synchronized activity of cortical neurons. We have constructed a simple network model of spiking neurons that gives power law distributions quite similar to those of experiments. Preliminary results of our model suggest how neurons may be wired together in an activity-dependent manner during the development of cortical networks.

5. The phase response curves of motor cortical neurons

Cholinergic input significantly modulates the intrinsic response property of cortical neurons. How these modulations affect the rhythmic synchronization between cortical neurons, and whether such changes are layer-specific remain unknown. We studied the Phase-Response Curve (PRC) of layer II/III and layer V pyramidal neurons by intracellular recordings from a slice preparation of the rat motor cortex. The PRC is crucial for rhythmic synchronization of neurons, and can theoretically be classified into two types (type I and type II). Many layer II/III pyramidal neurons showed weakly periodic responses and the type II PRC, while all of the layer V pyramidal neurons recorded exhibited periodic responses and the type I PRC. We further investigated differential effects of carbachol application to the PRCs of layer II/III and layer V pyramidal neurons. Functional implications of the experimental findings will be tested by theoretical analyses of cortical network models.

6. Computational models of the probabilistic decision making in animals

Which policy we should obey in decision making, if the reward is obtained only by a correct choice of response, and if such a choice is determined in a probabilistic manner. A rule often observed in animal's choice behavior is the so-called matching law. It is generally believed that animals are interested in maximizing the reward, the matching rule is often considered to result from such a maximization behavior. Taking decision tasks within the variable interval schedule and its variants as examples, we have tested whether well-known behavioral learning rules like the actor-critic learning may lead to maximization of reward and the matching behavior. Results of these studies showed that maximizing the reward should cost a tremendous computation time in many tasks, whereas the matching behavior is preferred to by the behavioral learning rule.

Staff

Laboratory Head

Dr. Tomoki FUKAI

Assistants

Ms. Keiko SADAYASU

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Teramae J. and Fukai T.: “A cellular mechanism for graded persistent activity in a model neuron and its implications in working memory”, J. Comput. Neurosci. **18**, 105–121 (2005). *

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Fukai T., Okamoto H., Isomura Y., and Takada M.: “Combined modeling and extracellular recording studies of up and down transitions in awake or behaving monkeys”,

8th Triennial Meet. of Int. Basal Ganglia Soc., Crieff, UK, Sept. (2004).

Teramae J. and Fukai T.: “A novel cellular mechanism for graded persistent activity in a model neuron and its implications in working memory”, 34th Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2004), San Diego, USA, Oct. (2004).

(国内会議)

深井朋樹: “時間がすべて?: 学習の神経メカニズム”, JST 異分野研究者交流促進事業フォーラム, 加賀, 2月 (2005).