

玉川大学工学部、教授

深井 朋樹

「時間的情報処理の神経基盤のモデル化」

研究期間：平成10年12月 1日～平成15年11月30日

1. 研究テーマ

- (1) 研究領域 : 脳を創る
- (2) 研究統括 : 甘利俊一
- (3) 研究代表者 : 深井朋樹
- (4) 研究課題名 : 時間的情報処理の神経基盤のモデル化
- (5) 研究期間 : 平成10年12月～平成15年11月

2. 研究実施の概要

脳の計算理論を解明するためには、「何を」計算しているのかということと同時に、「どのように」計算しているのかということを理解する必要がある。物質的・生物学的な制約の中で、脳が情報を処理する仕組みを理解したいという理由だけからではない。現在までに提案されている工学的神経回路モデルの、能力的限界を突破する鍵を握るメカニズムが、現実の脳に存在すると考えるからである。そこで本研究では「どのように」を理解するために、実験研究との緊密な関係のもとで生物学的基盤に立脚したニューロンや神経回路のモデル化を行い、単一ニューロンや神経回路のダイナミカルな性質に基づく情報表現や、その高次脳機能との関係性の解明に迫る研究を行った。近年のマルチ電極を用いた同時記録実験は、発火率では表現できない、ニューロンの同期発火などが認知上の役割を果たすことを強く示唆している。実験で明らかになった同期活動は、ガンマ周波数(30-70Hz)やシータ周波数(3-8Hz)といった特定の周波数帯の振動的発火を示すこともあれば、このような振動的発火を伴わない場合もある。例えば運動野や補足運動野などの前頭皮質のニューロンでは、運動の準備期間や実行中に顕著なガンマ波活動が見られ、それらは予測や注意に関係することが示唆されている。また一方で、視覚刺激を予測するような(振動を伴わない)運動前野ニューロンの同期発火が知られている。しかし大脳新皮質神経回路の同期生成メカニズムの研究は、海馬神経回路と比較すると、あまり進んでいない。そこで本研究では、大脳新皮質の同期活動の生成メカニズムと機能的役割を理論的に解明することに力を注いだ。そのために、ガンマ周波数やシータ周波数の同期活動のペースメーカー細胞や神経回路をモデル化した。また近年実験的に明らかになったスパイク時間依存のシナプス可塑性(STDP)に基づく学習理論を整備し、STDPがノイズに埋もれた同期入力の検出を可能にすることや、それによって条件付け実験において、刺激の出現を同期発火によって予測できるようになることなどを、計算論的モデルを構築して検討した。

ところで、これらの同期発火やシナプス学習は、ミリ秒レベルの時間精度で神経回路内に起こるミクロな現象であり、秒レベルの時間スケールでの行動生成や学習との機能的関係は、必ずしも明らかではない。ミリ秒レベルの時間スケールをもつ神経ダイナミクスを、秒～数十秒レベルの時間スケールで起こる刺激入力や運動レスポンスに結び付ける、何らかの神経メカニズムが存在しなければならない。本研究ではこの神経メカニズムの解明に理論的・実験的に迫った。我々が提案するメカニズムに依れば、神経回路内で緩やかに結合したニューロン集団の統計的な振る舞いによって、秒レベルの時間スケールでゆっくり変化するニューロン集団のスパイク発火活動が実現され、タイミング情報が生成される。この仕組みが機能するためには、ニューロンが双安定な内部状態変化(Down状態→UP状態、またはその逆の遷移)を示すことが必要であるが、多くの生理実験の結果がこの仮定を支持している。仕組みを簡単に説明すると、各ニューロンは既にUP活動にあるニューロ

ンが自分の周囲にどのくらい存在するかをリカレント入力の大きさから「判断」し、自分自身がUP状態に移る頃合を見計らう。比喩を用いるならば、多数決において他人の挙動を日和見的に観察して賛成票を投じる行為に似ている。我々はGO-NOGO課題を遂行中のサルの帯状皮質から遅延期間神経活動を記録し、そのスパイク発火の時間変化を分析した。その結果はモデルの与える予言と極めて良い一致を示すことがわかった。またより直接的に数秒レベルの時間情報の認知と記憶に関与する神経活動を明確にするために、時間再生課題をサルに訓練し、前頭前野などから神経活動を記録した。そこでは刺激提示の時間長の判断に関与すると思われる神経活動や、時間長に選択的な遅延期間活動などが見られている。計画立案の時点では、このような研究は世界的にもほとんどなかったが、現在では行動と時間との関係が、さまざまな形で活発に研究されている。

最近、刺激回数や強度、行動レスポンスの運動量など、定量的情報を脳が表現し、記憶する仕組み（パラメーター・ワーキングメモリ）に関心が集まってきた。実はそのための神経機構は、上で述べた時間情報（タイミング情報）の生成機構とも関係する可能性がある。なぜならば、パラメーター・ワーキングメモリが、短時間与えられるアナログ情報を保持する仕組みであるとするならば、タイミング情報の生成は、行動決定を促す持続的な内的・外的入力を、時間積分する過程であると考えられるからである。つまり入力が単発的か連続的かという違いはあるが、必要とされるメカニズムには共通点が多い。我々はAlonsoらの実験報告を参考にして、大脳皮質の単一ニューロンが細胞内カルシウムストアの非線形ダイナミクスを利用して、アナログ情報を連続的に変更可能な安定発火率（安定細胞内カルシウム濃度）を示す、持続発火によって記憶するメカニズムを提案した。姜らはこの神経活動に極めて類似した前頭前野ニューロンの活動を*vitro*の実験系で確認しており、将来実験によってモデルを検証することが可能になるだろう。

脳科学を経験則の集大成から予言能力をもつ科学的法則に発展させるためには、実験と理論の双方向のコミュニケーションが不可欠であるという視点に立ち、我々の研究チームでは可能な限り実験と理論の研究グループが交流し、共同研究を行うことに努めてきた。以下では各研究グループの活動を総括する。

深井Gでは大脳皮質の情報表現と学習メカニズムに関する理論的研究を中心に行った。まず、神経活動が同期的に伝播するメカニズムを確率過程理論を用いて解明した。また近年、シナプスの長期増強や長期抑圧が入出力スパイクの時間差に依存することが報告されたが、このSTDPによって自己組織化されるシナプスの平衡分布を求める確率過程モデルを定式化し、さまざまな学習規則に適用して学習の結果を予言した。またSTDPによるワーキングメモリ回路の自己組織化や、予測に関係する同期発火現象（ユニタリ事象）を生成する神経回路機構などを提案した。この成果によりICONIP'2002国際会議においてBest Poster Awardを受賞した。また近年明らかになってきた、単一神経細胞によるパラメーター記憶に関して、多重な安定周波数をもつ自律発火を実現する新規な細胞内メカニズムを提案した。同時に、この細胞モデルは、大脳皮質のシータ周波数帯での同期活動のメカニズムをも与える可能性が高い。

相原Gは海馬スライス標本を用いた光計測実験を行い、海馬体の神経回路活動がSTDPの学習規則に与える効果を解明した。その結果、海馬CA1シナプスに見られるSTDPの長期抑制成分が、フィードフォワード及びフィードバックの抑制性入力によって生成されることを示唆した。特に大脳新皮質には見られない、海馬固有の長期抑制成分は、後者の影響に依るものである可能性が高い。伊藤Gではネコの視覚情報投射経路においてマルチユニット記録実験を行うために専用マニピュレータを開発し、それを用いて視床と大脳皮質からスパイク活動を同時測定し、同期発火（ユニタリー事

象)の解析を行った。その結果、統計的に有意な、視覚刺激依存のスパイク同期を多数見出した。

青柳Gでは大脳新皮質のガンマ周波数帯での同期活動の生成と制御に本質的であるチャタリング細胞や、海馬にも見られる抑制性のFast-Spiking介在細胞をモデル化し、非線形振動子の同期現象を解析する手法である位相応答関数を駆使して、大脳皮質の同期生成メカニズムを理論的に検討した。これらの成果によって、チャタリング細胞の神経回路が生成する同期と、FS細胞の神経回路が生成する同期では、同期の性質や制御のメカニズムに大きな違いがあることが明らかになった。

また金子Gでは遺伝子置換などの実験技術を駆使して大脳皮質や大脳基底核の神経回路構造の解明に向けた研究を行った。さらに姜Gはチャタリング細胞の電気生理学的性質を詳細に調べ、青柳らによるモデル化を実験的側面から支援した。これらの成果をもとに、今後、大脳皮質の機能モジュールが果たす機能的役割を、理論と実験によって解明することが可能になるだろう。

岡本と深井は時間認知と記憶のための神経基盤のモデル化や、意思決定に関わる刺激入力 of 積分過程のモデル化を行い、心理実験や電気生理実験の結果と矛盾しない理論的結果を得た。高田Gでは岡本-深井による理論研究と緊密に連携し、サルの前頭前野などから時間認知と記憶に関連した神経活動を、またサルの帯状皮質からは行動レスポンスのタイミング決定に関係する神経活動を記録した。特に後者に於いては、モデルと実験の結果が良く一致している。さらに高田Gは海馬神経回路のスライス標本において、シータ周波数帯の同期活動の生成を担う錐体細胞と抑制細胞の結合回路を同定し、GABA受容体が媒介する脱分極性のシナプス伝達に関与することなどを示した。また、タスク関連の神経活動を超音波診断装置を用いて測定する方法を考案し、特許を出願した。さらに大脳皮質-大脳基底核神経投射の並行性と収束性に関して、それまで全く知られていなかった興味深い解剖学的事実を見出した。さらに深井Gと高田Gは、シミュレーションモデルと電気生理実験を組み合わせ、覚醒状態のサルの線条体細胞においても、麻酔下のラットと同様、双安定な状態遷移が存在することを示した。線条体は大脳皮質入力の情報を大脳基底核内部に伝達するゲートにあたる神経核であるため、このような双安定状態遷移は大脳皮質-大脳基底核連関による行動の生成と学習において、本質的役割を果たすものと考えられる。

以上、本研究では高次機能の発現において基本的な役割を演ずる細胞内及び神経回路ダイナミクスを、モデル化と実験によって検証した。研究結果は多岐にわたるが、全般的に結論できることは、神経回路機能の生成においてニューロンがもつ電氣的・化学的個性が重要な役割を果たすということである。これらの多様性が統一的な情報処理原理のもとで統合されることで、高度で柔軟な脳の情報処理が実現されるものと考えられる。

3. 研究構想

実験技術の向上により、平均発火率による情報表現という従来の神経回路理論の基本的枠組みを超える、脳の情報処理の動的側面が明らかにされつつある。そこで本研究プロジェクトでは、スパイク時間や同期発火など、ニューロンやその回路網が示す動的な活動がもつ機能的役割を、モデル化と実験の緊密な連携によって解明することを目指した。このような研究を通じ、神経活動がどのように情報を表現するかという、脳科学上の基本的問題の解決に貢献することを目指した。またその成果を、柔軟で洗練されたニューロ・コンピューティング手法の開発という、工学的応用に結びつける道を探った。

当初は時系列生成と学習の神経メカニズムに着眼して研究プロジェクトを進める予定であった

が、そもそも脳が時間的情報を認知し、関連付け、記憶し、制御する仕組み自体が全く理解されていないことが次第に明らかになった。この問題の重要性は、時間記憶の神経機構の解明という狭い意味には留まらない。ミリ秒の時間スケールで情報を処理するシナプスやニューロンが、どのようにして、秒あるいはそれ以上の時間スケールで内的・外的情報を整理・統合し、行動を学習・生成するのかという基本的問題に結びつく。そこでモデル化とサルを用いた実験により、脳が時間を認知・記憶する仕組みの解明を試みた。このような問題は計画立案の時点では、世界的にもほとんど議論されていなかったが、現在では行動と時間との関係は、さまざまな形で活発に研究されている。

深井G（玉川大）ではスパイク時間依存のシナプス可塑性（STDP）の理論を整備し、さらにSTDPが脳皮質神経回路の形成や、予測など高次脳機能において果たす役割を、モデル化により検討した。相原（玉川大）らは、海馬の神経回路とSTDPとの関係性を実験的に解明した。青柳G（京大）は深井G（玉川大）と協力し、脳皮質神経細胞のモデル化や同期活動の生成など、神経回路の動的制御の理論的解明を担当した。また姜（阪大）は同期発火生成に関与する脳皮質ニューロン活動の電気生理学的メカニズムの解明を、金子G（京大）は脳皮質の機能モジュールである局所神経回路の構造解明を担当し、これらの成果を同期発火の理論研究にフィードバックする役目を担った。岡本（富士ゼロックス）と深井は、秒レベルの時間情報を記憶したり、生成する神経メカニズムをモデル化し、後述の行動電気生理実験に対する理論的基礎付けを行った。高田G（東京都神経研）は、脳皮質と脳基底核が行動関連情報を処理する仕組みの解明を目指し、脳基底核回路の解剖学的構造や活動の動態を調べる実験を行った。また時間情報の認知と記憶に関連する脳皮質神経活動や、行動のタイミング決定に関与する神経活動の、サルの脳からの記録を担当した。さらにvitroの実験系を用い、同期発火生成の神経回路メカニズムの解明などを行った。

4. 研究内容

以下に各研究グループにおいて得られた主な研究の成果を報告する。

4. 1 脳皮質の学習メカニズムと情報表現（回路学習機能研究グループA）

深井グループ

(1) 実施の内容

●スパイク時間依存のシナプス可塑性の一般理論

同期発火などの時間コーディングがどのような機能的役割を担っているかは、神経科学上の基本的な問題の一つである。近年、シナプスの長期増強や長期抑圧が入出力スパイクの時間差に依存することが報告され、個々のスパイクが情報処理上の意味を持つ可能性が見いだされた（Bi and Poo, Annu. Rev. Neurosci. 24: 139-166, 2001）。例えば脳新皮質の錐体細胞間のシナプスでは、以下のような規則に従ってシナプス・コンダクタンス（伝達効率）が変化する。

$$w \rightarrow w + \Delta w, \quad \Delta w \equiv G_{wd}(t) = \begin{cases} A_+ \exp(-\Delta t / \tau_+) \\ -A_- \exp(-|\Delta t| / \tau_-) \end{cases},$$

ここで Δt はシナプス前スパイクの入力から、シナプス後細胞のスパイク発生までの時間間隔である。但し、このようなスパイク時間依存のシナプス可塑性(STDP)の学習規則は脳の部位によってかなり

異なっている。そこで加藤と深井は確率過程論に従ってシナプス可塑性の一般的理論を構築し、海馬や電気魚の小脳様器官におけるシナプス可塑性の機能的違いなどを明らかにした(図1-1)。これによって、シナプス間に働く競合原理の有無や強弱などが、シナプス可塑性の時間窓関数 $G_{wd}(t)$ などの詳細な形に依存してどのように決まるのかということが明らかになり、任意の時間的学習ルールに対して、学習の結果得られるシナプス分布を正確に導き出せるようになった。また前述した学習規則の場合には、シナプス間に競合が働く可能性が高くなるが、それによって多数のノイズ的なスパイク入力の中からスパイク同期が効率的に検出されることを明らかにした。これは発火率に基づく従来のHebb学習には見られないSTDPの大きな特長であるが、行動学習におけるその機能的役割を論じたのが次の研究である。

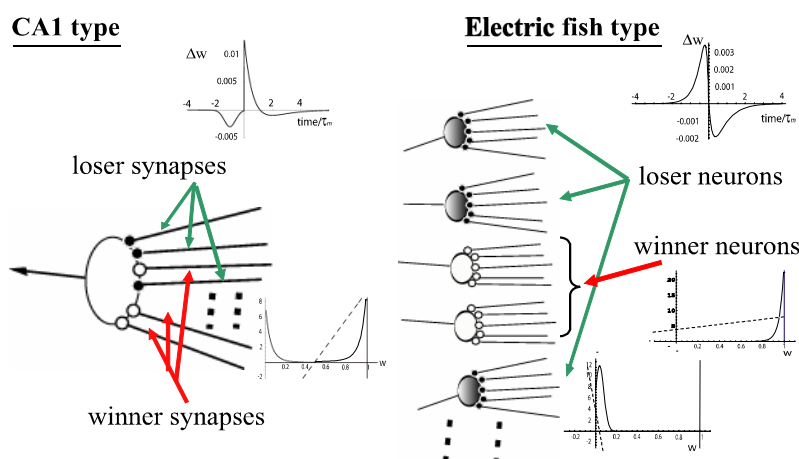


図1-1: 学習則とシナプスの平衡分布(上). 海馬型 STDP ではシナプス競合が促進される. 一方、電気魚型 STDP ではシナプスは全て勝ち残るか、全て負け去るかのどちらかである. そのため学習により、細胞集団内での勝者ニューロンと敗者ニューロンの選別が進む. Cateau and Fukai (2003) *Neural Comput.* 15: 597-620.

● STDPに基づく予測的同期発火（ユニタリー事象）のモデル

スパイク時間依存のシナプス可塑性を用いて、運動野ニューロンが示す予測的な同期発火 (Unitary event) や同期精度の時間変動などを、矛盾なく説明できるモデルを提案した (Kitano & Fukai, in press)。この研究は良く知られた、Riehleらによる次の実験に触発されている (Riehle et al. 1997. *Science* 278, 1950-1953)。サルに実験開始を合図するCUE刺激を提示し、一定時間後に運動レスポンスを促すGO刺激を提示する(図1-2)。このときGO刺激を提示する時間を何通りか決めておいて、各試行においては等しい確率でそのうちの一つの時刻にGO刺激を提示する。これを繰り返すと、容易に想像されるように、サルはGO刺激を予想して運動レスポンスを行うようになる。このときに運動野、あるいは運動前野からマルチユニット記録を行うと、予想されるGO刺激の時刻の前後で、発火率から見込まれる以上の頻度で、統計的に有意なスパイク同期を示す多数のニューロン対が得られる。このことは同期発火が事象の予測と関係していることを示唆する。

北野と深井は、古典的条件付けモデルをSTDPによる条件付け学習を取り入れて拡張することで、この現象を理解できると考え、以下に示したようなモデルを考案した(図1-3左)。このモデルの個々のニューロンは、CUE刺激からの経過時間の情報を運ぶ、揺るやかにCUE刺激にタイムロックした入力スパイク列と、それよりはるかに多数で発火率の高いランダムなスパイク入力を受けている。

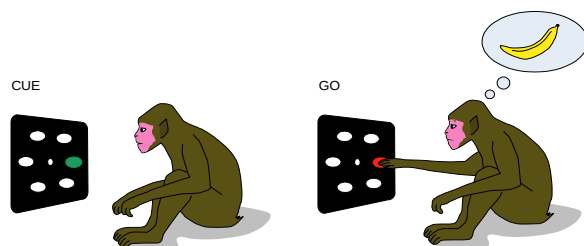


図1-2: ユニタリー事象の実験パラダイム. CUE刺激が提示された後、数百ミリ秒～1秒程度の遅延時間においてGO刺激が提示される。遅延時間は予め定められた複数の値を取るが、それぞれの遅延時間の出現確率は等しい。

各ニューロンにおいて為されるべきことは、GOレスポンスの時間付近に存在している入力スパイク列の同期成分を検出して、GOレスポンスに条件付けすることであるが、ノイズ優位のきわめて困難な条件の下でさえ、STDPの働きによって微弱な同期スパイクの検出が可能になることが示された。

図1－3右にモデルが生成したユニタリ事象の時間分布を示すが、この結果は実験で得られた結果ときわめて良い一致を示す。また一般に運動レスポンスまでの準備時間が長いほど同期発火の精度が向上することがわかっているが (Riehle et al., 2000. J Physiol (Paris) 94, 569-582)、長期抑制が長期増強に較べて優位であるというSTDPの基本的性質によって、我々のモデルは実験と同様の傾向を再現することも確認された。

尚、これらの成果により国際会議 (ICONIP2002) においてBest Poster Awardを受賞した。

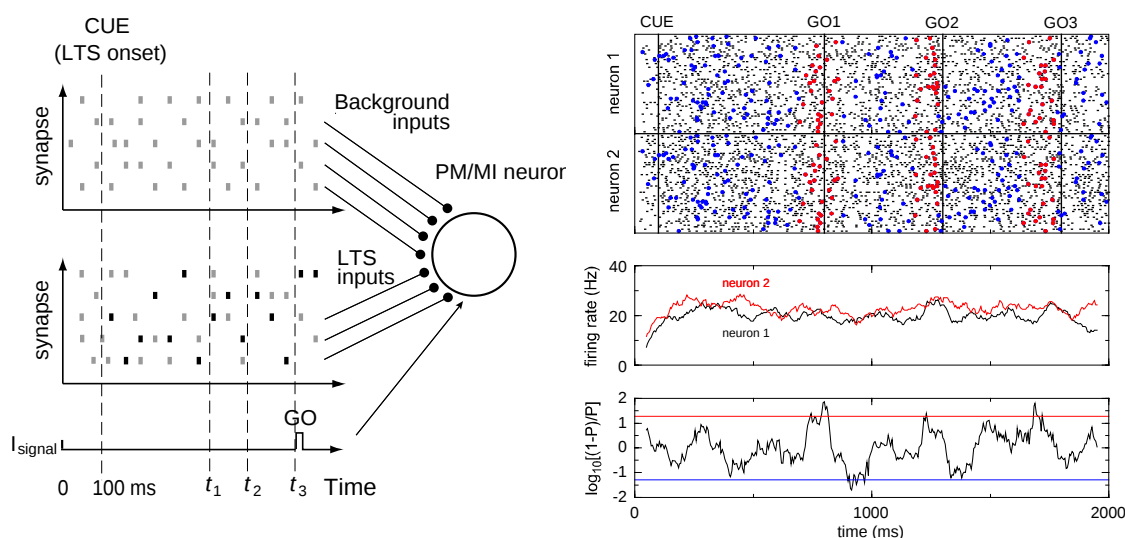


図1－3: 予測的同期.

GO刺激の出現時間が確率的に決まっている場合、運動野や運動前野のニューロンは、GO刺激を予測するような統計的に優位な同期発火を示す (Unitary Event: 赤色のドット). この現象をSTDPによってシミュレーションした. Kitano and Fukai (in press) In: *Neural Information Processing: Research and Development*, Springer-Verlag 他.

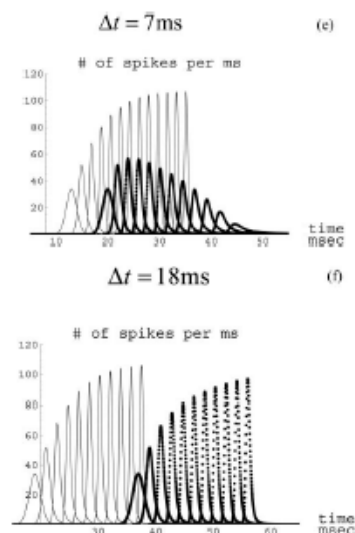
●Synfire chainによる情報の伝播

上述のモデルにおいて仮定されたようなCUE刺激にタイムロックしたスパイク時系列の存在は、まだ実験的に確認されていない。しかし、発火の相対時間がミリ秒の精度で決まっているようなスパイク列は実際に前頭葉皮質などにおいて多数観察されている。このような実験結果は、同期したスパイク発火の伝播によって情報を維持する、synfire chainという仮説的モデルをもたらした (Diesmann et al., 1999. Nature 402, 529-532) (図1－4)。

加藤と深井は膜電位のダイナミクスをOrnstein-Uhlenbeck過程で近似的に記述し、このような同期発火伝播が安定に起こる条件を、解析的な方法で求めた (Cateau and Fukai, 2001. Neural Netw 14, 675-685)。その結果はDiesmannらによるシミュレーションの結果と良く一致するばかりでなく、膜電位の平衡分布が出力スパイクの応答時間分布を決め、結果として同期スパイク伝播の安定性を左右する大きな要因になることを示した。この結果は後述する線条体神経細胞の自発発火状態での

膜電位分布の研究成果につながった。またこのことから、二つの synfire 活動が 10 ～ 20 ミリ秒程度の短い時間間隔で同一神経層を通過する場合、時間的な意味で競合が働くことを示した。この競合メカニズムでは時間的に遅れた同期発火の伝達は阻害されるが（図 1－4 上）、このような抑制は感覚入力 of 認知的選択などに反映しているかもしれない。

図 1－4：二つの synfire 活動の相互作用. 時間差 7 ミリ秒の上図の例では同一層を通過する場合に競合が働くが、時間差 18 ミリ秒の下図の例では干渉せずに通過する。



●STDPによるワーキングメモリ回路の自己組織化

ワーキングメモリは情報を一時的に記憶・保持する脳の機能であり、行動計画や行動生成において本質的な役割を果たす。ワーキングメモリは刺激により誘発される持続的な神経発火によって実現されると考えられているが、このような持続発火を生成するメカニズムとしては、神経回路内の興奮性のリカレントなシナプス入力と考えられる（但し後述するように、この仮説には最近疑問が投げかけられている）。ここではこの仮説に従った場合、STDPによってどのような記憶神経活動あるいは回路が自己組織化されるかを、リカレントな神経回路のシミュレーションによって研究した。

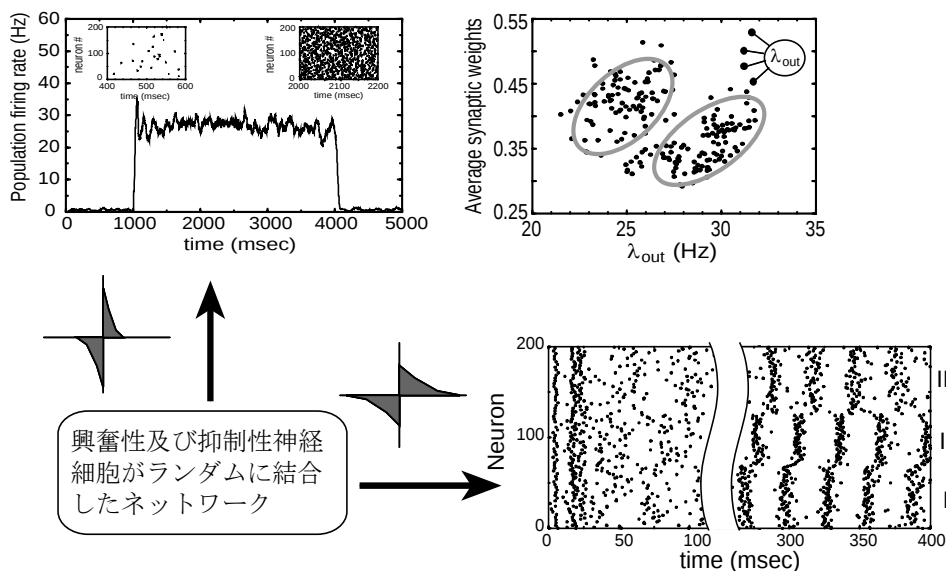


図 1－5：記憶神経回路の自己組織化.

非同期的な活動を示すワーキングメモリ回路と（左上）、同期発火を伝播する Synfire 回路は（右下）、どちらも STDP によって自己組織化され得る。高い（低い）発火率で活動するニューロンのシナプス荷重の平均値は低く（高く）なるように自己組織化されるなど（右上）、回路レベルでも活動度の調節が見られ、ワーキングメモリ回路はランダムネットとは異なる特徴を示す。回路構造の詳細は今後の検討課題である。Kitano, Câteau and Fukai (2002) *NeuroRep.* 13: 795-798.

その結果、STDPの時間窓関数の時間プロファイルに応じて二種類の持続発火活動が自己組織化されることがわかった（図 1－5）。第一の例では、ニューロン間にランダム結合に近い結合パターンが生成され、シナプス伝達効率の競合的な調節によって、低発火率（20 ～ 30 Hz）の非同期的なスパイク発火が持続する。このような発火パターンは時間窓関数において、シナプス前スパイクとシナプス後細胞のスパイク発火の時間相関が急激に減少するような場合に現れやすい。第 2 の例では、

神経回路内に自然に層構造が形成され、持続活動が同期的な発火パターンを示すようになる。これは時間窓関数の減衰時間が比較的に長い場合に起こりやすいため、synfire的な活動を自己組織化するためには、シナプスがある程度時間的に隔った入出力スパイク間の相関も学習できる必要があることを示唆している。これらの結果から、（非同期的な）ワーキングメモリの持続活動と、同期的なsynfire活動は同一の神経メカニズムで生成され、両者には何らかの機能的関係が存在する可能性が示唆される。

●ワーキングメモリを実現する細胞内メカニズムの研究

ワーキングメモリに関わるニューロンの持続発火活動は、リカレントなシナプス入力によって生成されると、一般に広く考えられていることを先に述べた。ところが最近になって、このような持続活動が単一神経細胞レベルのメカニズムで生成されていることを示唆する実験報告が為され、注目されている。すなわち、嗅内野皮質の神経細胞が単独でパラメタ・ワーキングメモリと呼ばれる記憶機能を持つという、驚くべき実験事実が報告された (Egorov et al. 2002, Nature 420: 173-178)。そこで明らかにされた実験事実を検討し、我々はこの嗅内皮質の記憶神経活動には、細胞内 Ca^{2+} ストアからの IP_3 依存の Ca^{2+} 放出(IICR)が本質的に重要である可能性が高いと考え、それに基づいてパラメタ・ワーキングメモリの細胞内メカニズムをモデル化した (寺前、深井、2003年度 神経回路学会報告)。このメカニズムでは、ほぼ独立な Ca^{2+} コンパートメントと見なせる局所ドメインにおける、 IP_3 産生とIICRの結合非線形ダイナミクスの周波数依存の双安定状態スイッチングが本質的な役割を果たす (図1-6)。このメカニズムによって、細胞モデルは自律発火の周波数に連動して連続的に変化する、安定な Ca^{2+} 及び IP_3 濃度を実現する。また提案したメカニズムはノイズに対してロバストであるという特長を有し、実現に必要な物質反応過程は脳内では普通に見られるものであるため、いろいろな神経システムに対して拡張が可能である。

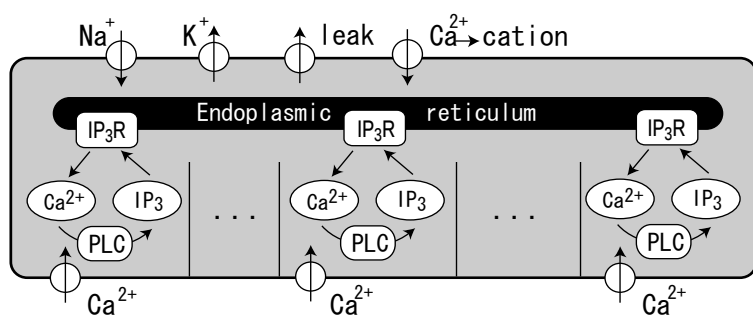


図1-6. パラメタ・ワーキングメモリを実現する大脳皮質神経細胞のモデル. 神経細胞自体が細胞内 Ca^{2+} シグナリングを利用して高度な情報演算処理ユニットになり得ることを示した (寺前、深井、2003年度 神経回路学会報告、英文論文を投稿中)。

●大脳皮質－大脳基底核機能連関に関する研究

大脳皮質に表現された情報は大脳基底核に送られて処理されることで、はじめて随意的な運動出力に結びつく。また大脳基底核のドーパミン系が障害を受けると、認知される時間に遅れや進みが出ることから、大脳基底核が時間認知に関与するという説がある。さらにドーパミン細胞の活動が報酬の予測に関与することや、前頭葉や線条体の神経回路におけるシナプス可塑性がドーパミン入力に強く依存していることも良く知られている。大脳基底核は線条体や黒質などの神経核から成り立つが、線条体は皮質入力の選択や統合を行う関門であり、その神経メカニズムを理解することは行動の組織化のメカニズムを理解する上で重要である。しかし、行動中の動物の線条体神経活動の詳細は意外に知られていない。特に麻酔下のラットの線条体では、投射細胞がUP及びDOWNの二状態遷移を自発的に繰り返すことが報告されているが、このような閾値下膜電位と行動との関係や機能的

役割に関しては、全く知られていなかった。そのような実験を困難にしている理由の一つは、行動中の動物の脳から細胞内記録を行わないと、閾値下膜電位の変動を測定できないことである。そこで高田Gと協力して、このような二状態遷移が覚醒時のサルの脳でも見られるものであるかを明らかにするために、電気生理実験とシミュレーション・モデルを組み合わせ、以下のような研究を行った。もしも線条体神経細胞が自発的なUP-DOWN状態遷移を繰り返しているとすれば、大脳皮質を刺激して線条体ニューロンのスパイク発火を誘導した場合、発火潜時はその時刻にその線条体ニューロンの内部状態が、UP状態であったか、DOWN状態であったかということに依存して、短くなったり長くなったりするはずである。つまり最初に得られるスパイクまでの潜時は双峰性の分布を示すはずである。線条体投射細胞のモデルを構築して行ったシミュレーションの結果は、仮定する入力の高さにも依るが、数ミリ秒から十数ミリ秒程度の潜時の差を予言した。我々の実験の結果はこのモデルの結果と良い一致を示した(図1-7)。この結果から、二状態遷移は覚醒レベルが低下したために起こるわけではなく、むしろ何らかの認知的役割を担っていることが推測される。

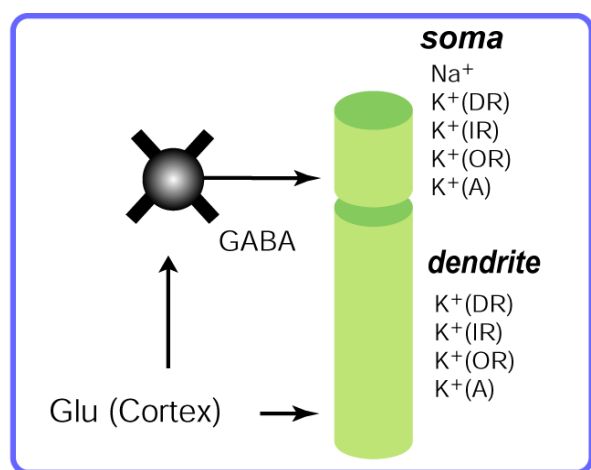
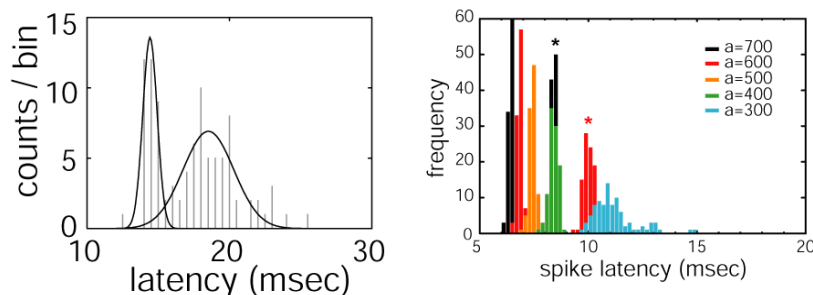


図1-7: 覚醒状態のサルの線条体における二状態遷移の検証。

シミュレーション(上)と電気生理実験を組み合わせ、大脳皮質刺激に対する最も潜時の短いスパイクの分布を調べることにより、UP状態とDOWN状態に対応する二つのピークを検出した。左下図は実験データ、右下図はシミュレーションの結果。Kitano, Câteau, Kaneda, Nambu, Takada, Fukai (2002) *J. Neurosci* 22: RC230: 1-6;



(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

STDPに関する我々の学習理論は、さまざまなタイプの異なるシナプス可塑性の時間窓関数に対して適用可能である。実際、大脳皮質や小脳、海馬体などでは異なるシナプス結合の変更規則が働いていることが知られているため、この理論を実験で得られた学習ルールに適用していくことで、今後も多くの新しい知見が得られるであろう。また実験で確認されていないような学習ルールに対しても、所望の学習結果を得られるような学習ルールを理論的に設計することも可能になるため、将来、パルスによって信号を伝達するようなニューロ学習チップに対して、実装可能なon-line学習ルールを設計する際に、役に立つものと思われる。

またSTDPではシナプス後細胞の発火が学習結果を左右するので、同じシナプス学習規則であっても、

ニューロンのスパイク生成機構や電気生理学的性質が異なるならば、質的に違ったシナプス分布を与えることも、十分考えられる。我々の提案した解析方法では、平衡シナプス分布の形成において、シナプス後細胞のスパイク生成機構が果たす役割が、入力スパイクと発火スパイクの相関関数を用いて、非常に分かりやすい形で明らかにされている。そのため、計算自体は膜電位変動が

Ornstein-Uhlenbeck過程であると見なせるような理想的ニューロンモデルに関して為されているが、導出された結果はHodgkin-Huxleyモデルを含む、ほとんど全ての現実的ニューロンについて、かなり良い近似で当てはまることが期待される。そこでこのことを利用して、現実のニューロンの入出力スパイク相関が測定できれば、あるいは十分に信頼に足るモデルを構築してスパイク相関を生成できれば、脳の神経回路におけるSTDPの働きをよりよく理解する方法を与えるだろう。STDPを理論的に扱う手段は他にもいくつか提案されているが、単純なニューロンモデルの範囲を超えて適用可能なのは、我々の方法だけであろう。

アナログ情報を保持するワーキングメモリ機構に関しては、現在世界的にも研究が盛んで、神経回路に基づくメカニズムがいくつか提案されている。また、我々が提案したものとは別のタイプの細胞内カルシウムのダイナミクスを仮定して、眼球運動ニューロンが速度情報を積分し、眼球の位置情報を保持する神経機構が提案されている (Loewenstein and Sompolinsky, 2003. Nat Neurosci 6, 961-967)。しかし仮定された Ca^{2+} ダイナミクスは非常に抽象的な上に、このメカニズムはパラメータ値の微細な調節を必要とし、またノイズに対しても不安定であるなど、生物学的な信頼性が高いとは思えない。我々の提案したモデルは、この両方の問題を同時に解決しながら、ワーキングメモリの新しい細胞内メカニズムを与えている。

単体ニューロンのワーキングメモリの活動の発見は、ニューロンのレベルにおいて相当に高度な情報処理が可能であることを示唆しており、ニューロンを単純な信号処理素子と考え、その回路によって高度な情報処理を実現しようとする、伝統的な神経回路網理論の立場に疑問を投げかける。今後、神経回路理論は「複雑な情報処理を行う素子を回路化して、さらに複雑で、さらに高度で、さらに柔軟な情報処理を行う仕組みの解明」に向う必要があるのかもしれない。このような情報処理の存在はまだ示唆されたに過ぎず、全貌は不明であるが、我々のモデルはこの未知の領域を探索する計算論的な足がかりを与えてくれるに違いない。

また、Egorovらの実験や我々のモデルによって得られる持続発火の周波数は、ほぼシータ周波数帯に一致するため (3-13Hz)、ここでモデル化したニューロンが大脳皮質のシータ周波数帯での同期発火生成に本質的に関与している可能性が高い。シータ波の脳活動とワーキングメモリ課題におけるパフォーマンスとの相関については、今までに多数の報告がある。今後、これらのニューロンの回路のダイナミクスを調べることで、シータ波同期活動の生成と制御の神経メカニズムに迫ることができるだろう。さらに、このような神経回路によって実現される、数的・量的情報の記憶・演算操作といった、高次機能の解明にも結びつく可能性がある。

高田グループとの共同研究は、大脳皮質入力が大脳基底核の神経回路に伝達され、処理されるプロセスに関して、多くの基本的知見をもたらした。覚醒したサルの上肢の線条体において双安定状態遷移が見られたことは、ニューロンの内部状態のこのような動的遷移が、大脳皮質と基底核の機能連関によって行動が組織化され、学習される際に重要な働きをしていることを強く示唆している。今後、行動中のサルを用いた同様の実験とモデルによる研究を行い、双安定状態遷移と行動との関連性を調べていくことが必要である。ワーキングメモリの活動の単一ニューロン・モデルで見られたように、また岡本と深井による時間情報表現のモデル研究の章で後述されるように、神経細胞の内部状

態が双安定もしくは多重安定であるという事実は、神経回路情報処理の守備範囲や能力を大幅に向上させるための、基本的メカニズムを与えているのかもしれない。

4. 2 海馬神経回路のスライス標本における STDP (回路学習機能研究グループ B)

相原グループ

(1) 実施の内容

●海馬STDPの光計測法による検討

脳において海馬は記憶・学習に深く関与している部位であることが報告されてきた。海馬神経回路では、高頻度刺激を与えるとシナプスの伝達効率が長期にわたって増大する長期増強 (Long-term potentiation: LTP) と、低頻度刺激を与えると伝達効率が長期にわたって減少する長期抑圧 (Long-term depression: LTD) の両側面の減少が起こることが報告されている。そして、最近の分子レベルの研究においてカルシウムイオン (以下, Ca^{2+}) の細胞内への流入量が多いときは長期増強が起こり、少ないときは長期抑圧が起こるという結果が報告され、 Ca^{2+} が LTP/LTD の誘起に深く関与していることもわかってきている。

近年、海馬ニューロンにおいてスパイクタイミング依存性 LTP・LTD (STDP; Spike timing dependent plasticity) の報告がなされてきた。培養細胞を用いた実験において、B i ら (J.Neurosci.,1998) はシナプス後細胞の発火が、シナプス前細胞からの入力による EPSP の立ち上がりにより先行し 20msec 以内におきると LTD が誘起され、その反対に 20 msc 以内の範囲で遅れて到来すると LTP が起きることを報告している。また西山ら (Natuer,2000) は、海馬のスライス標本において、シナプス後発火の遅延によりさらにもう一つの LTD の時間窓があることを示している。しかし、この海馬ニューロンに見られる時間タイミング依存性 LTP, LTD の時間窓の特徴について、海馬神経回路網の構造に従った空間的な検討はいまだなされていない。

本研究では、電位依存性色素を用いた光計測を行い、この LTP, LTD の空間分布を調べることで時間窓の神経回路網依存性を調べた。また、カルシウム依存性色素を用いた光計測により、LTP, LTD 誘起時のカルシウムの細胞内流入を空間的に解析することにより、その誘起メカニズムの考察を行った。

<実験方法>

4 週齢のラットの海馬スライス標本 (厚さ 400 ミクロン) を用いて、CA1 野神経回路網での時間タイミング依存 LTP, LTD の空間分布の計測を行った。図 2-1 に示すように、入力の 1 つはシナプス後細胞に興奮性シナプス後膜電位 (EPSP: Exitory postsynaptic potentiation) を起こすためにシェファー (schaffer) 側枝に置き、またもう 1 つはシナプス後細胞の発火の逆伝播を起こすために CA1 の上昇層 (stratum oriens) に置き、200 マイクロ秒のパルス電流刺激を与えた。刺激の強さは、実験を通して 0.3mA に固定した。そして、2 入力の位相 (EPSP に対してスパイク逆伝播のタイミング) を変化させたペア刺激を与える (後述)。そしてペア刺激前後のシェ

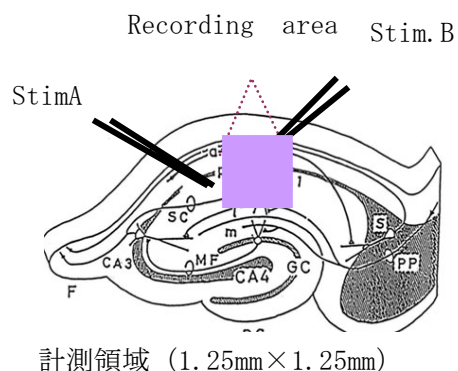


図 2-1 海馬スライスの模式図

ファー側枝からの単発入力に対する応答波形の変化 (LTP・LTD) の空間分布を電位依存性吸光色素 RH482 を用いた光計測法により測定する。一方、 Ca^{2+} 濃度変化が LTP/LTD に対してどのような影響を与えているかを調べるため、ペア刺激中の細胞内 Ca^{2+} 濃度をカルシウム依存性蛍光色素 fura-2/AM を計測し、LTP, LTD の分布と比較し、その誘起メカニズムを検討した。

LTP・LTD の光計測には Deltaron1700 (Fujix) を用いた。サンプリングタイムは 0.6 msec で、空間解像度は 256×256 チャンネルである。細胞内カルシウム濃度変化の計測には、Argus 50 (浜松ホトニクス) を用いた。サンプリングタイムは 2 sec で空間解像度は 120×128 (4 ピクセルのビニング後) チャンネルである。また、LTP・LTD の空間分布とカルシウムの空間分布を比較するために、CA1 をカバーする $1.25 \times 1.25 \text{ mm}^2$ の領域を用いた。

本実験で用いた入力刺激は Stim.A と Stim.B のペア刺激を用いる。このペア刺激は Stim.A を基準に、stimB のタイミング (τ) を 0 ms, $\pm 10 \text{ ms}$, $\pm 20 \text{ ms}$, $\pm 50 \text{ ms}$ とずらしたもので、それぞれの刺激のペアは 2 秒おきに 200 回が誘起された。そして、結果として刺激によって誘起される LTP・LTD と刺激中の Ca^{2+} 濃度変化の空間分布を計測した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

CA1 野で得られた結果のうち、樹状突起に従って解析を行った結果を図 2-2 に示す。左の図は、錐体細胞の模式図である。(a) は細胞体付近、(b) は細胞体から離れた部分のスパイクタイミング依存性を示している。細胞付近では、0 ms で LTP が見られ $+20 \text{ ms}$ と -20 ms で LTD が見られる対称型プロファイルを示しているのに対して、細胞から離れた位置では、 $+20 \text{ ms}$ には LTD が現れていない非対称型のプロファイルを示すことが分かる。一方、抑制性入力をビキュキュリンでブロックすると、細胞付近で見られた $+20 \text{ ms}$ での LTD が誘起されずプロファイルは対称型から非対称型へと変化した。また、抑制性入力に細胞付近にのみ投射していることから、 $+20 \text{ ms}$ で見られる LTD は、内在性の抑制性細胞による影響であることが示唆される。(c) は細胞体付近、(d) は細胞体から離れた部分の刺激中の細胞内 Ca^{2+} 濃度を示している。それぞれを (a), (b) の LTP, LTD と対応してみると、 Ca^{2+} 濃度が高い場合は LTP が誘起され、低い場合は LTD が誘起されていることがわかる。またその間にニュートラルな閾値の存在があることも興味深い点である。これは Fregnac らのモデル (extended ABS モデル) に一致する結果である。

本研究では、まず始めに、電位依存性色素を用いた光計測を行い、この LTP, LTD の空間分布を調べることで時間窓の神経回路網依存性を調べた。そして次に、カルシウム依存性色素を用いた光計測により、LTP, LTD 誘起時のカルシウムの細胞内流入を空間的に解析した。結果として、軸索に添う細胞層に近い放射層の領域では、西山らの結果と類似した 2 箇所 of LTP 時間窓のある対称型の時間タイミング依存性が得られた。一方、細胞層から離れた放射層の領域では、培養細胞と同様に 1 つの LTD の時間窓を持つ非対称型の時間タイミング依存性が得られた。さらに、抑制性入力のブロッカーであるビキュキュリンを投与して同じ実験を行うと、細胞層から近い領域のみで見られた LTD の時間窓は現れなかった。以上のことから、2 つの領域に現れる特性の違いは、細胞層付近に存在する多くの抑制性内在細胞の投射による影響であることが示唆される。また、タイミング刺激中の細胞内カルシウムの流入量も光計測を用いて調べ、そのダイナミクスの解析も行った。結果として、カルシウムの流入量に依存して、それが少ない場合は LTD, 多い場合は LTP が誘起された。これらは、LTP, LTD の誘起がカルシウム濃度のニュートラルなレン

ジが存在するFregnacらのモデル（extended-ABSモデル）に従うことを示している。そしてダイナミクスの解析からは、分子レベルのS T D P誘起メカニズムの考察を行うことができた。これらの知見は、今後、モデルシミュレーションを行い、理論と実験の両サイドから、分子メカニズムからネットワークまでの統一的な時間情報処理の解明に進む上で、重要な基盤的実験結果となるものである。

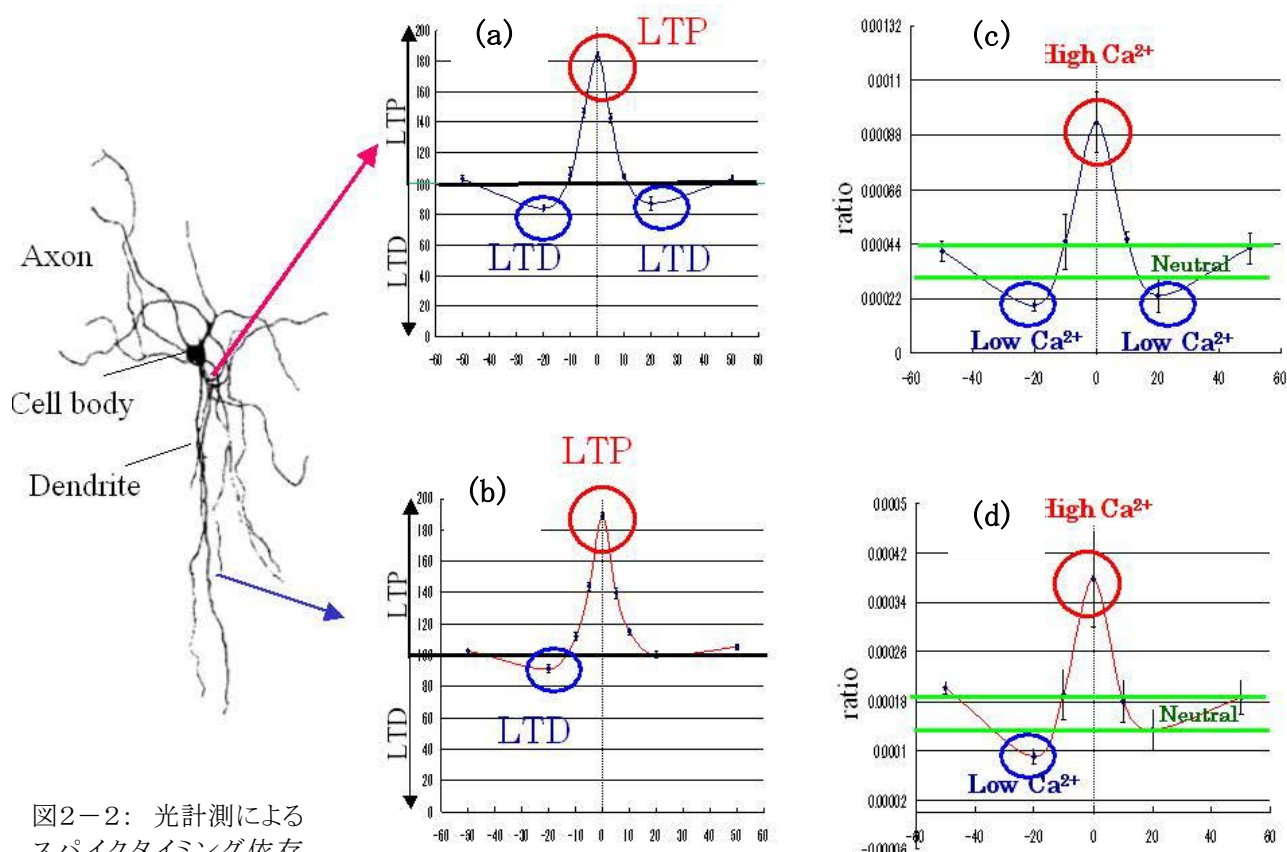


図2-2: 光計測による
スパイクタイミング依存
性LTP・LTDと刺激中の
細胞内カルシウム

LTP and LTD corresponded to the amount of Ca^{2+} influx,
which is following to the extended ABS rule.

現在までのS T D Pの発見とそれに関する生理実験データの報告は、シナプス可塑性の時空間的側面を定量的に研究するうえで重要な意義があった。そして、それは我々のプロジェクトがめざす「脳における時間的情報処理の神経基盤とその計算的理解」のひとつとなるものであり、理論・学習理論への強力なブレークスルーを巻き起こした。しかし、それは単一細胞レベルでの報告にとどまっていた。本研究は、S T D Pのような根本原理が、シナプスの生理と神経ネットワークの間でどのように結びつくのかという観点に立ち、そのギャップの橋渡しをどのように行っているかを調べたものである。抑制性細胞までも考慮に入れたネットワークレベルでの本実験結果は、新しい重要な基礎データである。本研究の結果は、必ずや今後の脳におけるネットワークレベルの時間的情報処理を理解するための重要な鍵となることを信じる。

●単純交代系列行動下におけるラット海馬 CA1 領域のニューロン活動計測

(1) 実施の内容

過去の研究よりラットには、数ステップにわたる提示情報や自身の取った行動の系列を記憶する能力があることが知られている。近年の生理学的阻害実験や破壊実験より、このような脳内における系列情報処理への海馬の関与が示唆されているが、その詳細な電気生理学的メカニズムは未だに解明されていない。本研究では、空間的な単純交代系列課題遂行中におけるラットの海馬CA1領域を多点同時計測し、また同一ラットに光を追従させることにより上記系列と同一の行動パターンを取らせた場合のデータとを比較検討した。その結果より系列の明示的提示と非明示的な想起との各場合において、海馬CA1領域の神経活動に違いが生じることを示した。

<実験方法>

実験動物

本研究では実験動物としてオスの Wistar 系ラット (8-month-old, 350~400g) を 4 匹使用した。行動実験用のタスクボックスの模式図を図1に示す。図 2 - 3 中の L, C, R の位置には床より 50mm の高さに直径 30mm の穴 (nosepoke) を設置した。nosepoke 内部には赤外線センサを配置し、ラットが nosepoke に鼻を突っ込む行動 (poking) を検知しタスクのトリガとした。また各 nosepoke の後方にはライトを配置し、ラットがアクセス可能な nosepoke を点灯によって示した。報酬には 50mg の球状ペレットを用い、図中の Food Dispenser の位置より一回の成功につき一粒与えた。

単純交代系列課題 (S A タスク)

この課題では、まず図中の C 後方のライトを点灯させる。ラットが C に 1 秒間 poking を継続すると C が消灯し、同時に L と R 後方の LED が点灯する。このときにラットが予め設定された系列にしたがって L または R に poking できれば報酬を与える。本課題で設定した系列は左右を交互に選択させる単純交代系列であるため、望ましいラットの行動パターンは C-L-報酬-C-R-報酬-C-L-報酬-... という流れになる。以下この課題を SA (Simple Alternation) タスクと呼ぶ。

光追従課題 (L T タスク)

前節の課題における系列情報の想起と海馬神経活動との関連性を考察するために、本研究では SA タスクと並行して同一ラットに、行動パターンは SA タスクと同一であるが、poking すべき方向のライトのみを点灯させ、明示的に交代系列を実行させた場合の神経活動を計測し比較に用いた。以下この課題を LT (Light Tracing) タスクと呼ぶ。

学習方法

ラットは最初に、点灯している nosepoke に 0.25 秒 poking を継続することで報酬を得る予備タスクを学習させた。

60 分以内に 100 回の報酬を獲得できた時点で poking 待機

時間を 0.25 秒ずつ伸ばし、最終的に計測時と同じ 1 秒間の待機ができるようにした。その後ラットは LT タスクを学習させ、正答率 85% を目安に以後 SA タスクを学習スケジュールに追加した。両タスク間には 60 分間のインターバルを取った。

計測実験

本実験では計測システムとして Neuralynx Inc. の Cheetah160 for Kopf を使用した。本システムにおいて計測信号は、Hyperdrive と直結する Headstage 上のプリアンプによりインピーダンス調整をした後にメインアンプにて 300~9000Hz のバンドパスフィルタをかけ 2000~5000 倍に増幅し、A/D

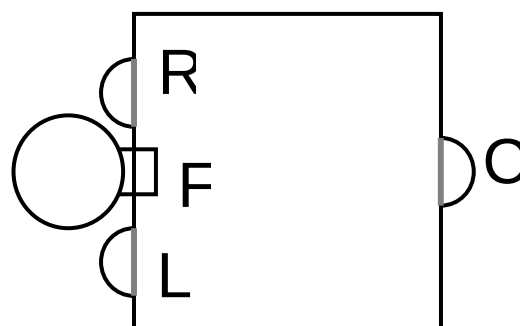


図 2 - 3 実験装置の概要。

C: Center nosepoke
R: Right nosepoke
L: Left nosepoke
F: Food Dispenser

ボード上でさらに 2 倍に増幅した後データ記録用コンピュータに保存される。手術後 3 日目より、ラットは予備タスクにて再学習を行った。1 秒待機で正答率が 85%を超えた後は計測用ケーブルと Headstage を取り付けた状態で引き続き予備タスクを行った。電極が CA1 領域で安定したスパイクを計測できるようになった後、ラットには 1 日に SA, LT の両タスクを行わせ、その間の神経活動を記録した。計測するタスクの提示順序は毎日変更し、各タスク間は 60 分間の間隔を設け、この間に給水も行った。計測データは spike sorting tool である MClus により単一ニューロン活動に弁別し、PSTH(Peri-Stimulus Time Histogram)によってそれぞれの活動を解析した。全ての PSTH において bin 幅は 50msec とした。

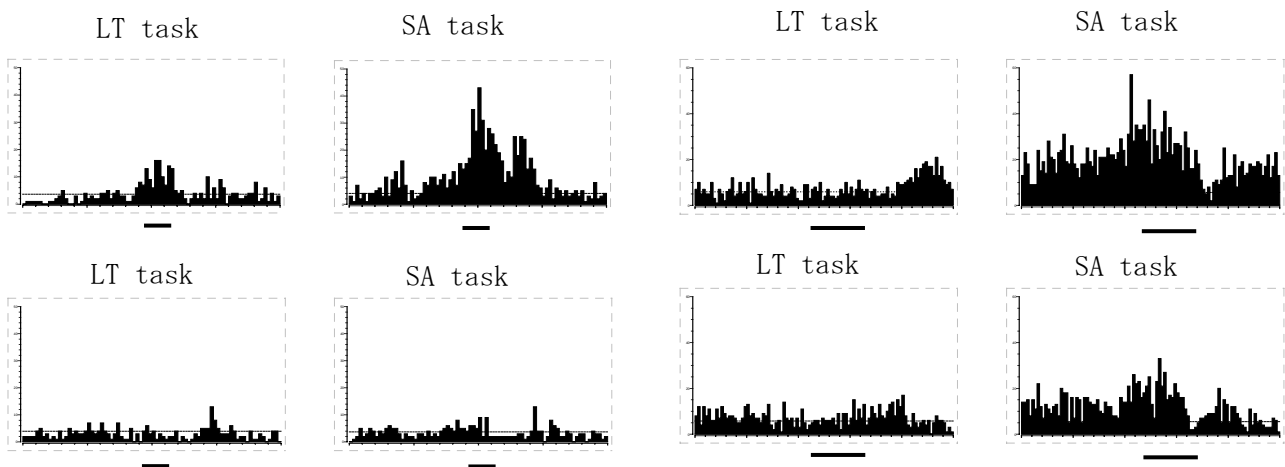
(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

<系列の明示と非明示による活動の違い>

SAタスクとLTタスクとで同一ニューロンの活動を比較した。まず左右のnosepoke周辺での活動では図 2-4AにみられるようにSAタスクでは顕著な発火頻度の差が生じているニューロンでもLTタスクではそのそのような差が消失する傾向が確認された。また直前のエピソードの違いによる中央のnosepoke周辺での活動の違いを比較した図 2-4BではSAタスクではpoking中に発火頻度が上昇する傾向が、LTタスクでは消失していることがわかる。このように同一の行動パターンをラットが取った場合であっても、それが明示的なキューの追従である場合と、系列の想起という記憶情報処理の過程を必要とする場合とでは海馬CA1領域の神経活動に大きな違いがあることがわかる。上記のニューロンはこうした記憶情報処理と何らかの関連性があると思われる。逆にLTタスクにおいて顕著な選択性を示すがSAタスクではその性質が消失するタイプのニューロンは今回観測されなかった。このような両タスクで選択性を示すニューロンは記憶情報処理とは異なる、低次の感覚入力などの差異を反映して活動に選択性を生じている可能性が考えられる。

本研究では単純交代系列課題(SAタスク)と光追随課題(LTタスク)とを同一のラットに学習させ、両課題遂行時の海馬CA1領域の神経活動を多点同時計測した。SA, LT両タスクにおいて左右いずれかのnosepokeにアクセスする前後において活動を高めるニューロンが数多く確認された。直前にアクセスしたnosepokeが左右のどちらであるかというエピソードの違いにより中央のnosepoke周辺での活動が変化するニューロンはSAタスクでのみ確認され、LTタスクでは確認できなかった。またSA, LT両タスクにおいて同一のニューロンの活動を比較したところ、LTタスクで左右に選択的に活動するタイプのニューロンはSAタスクでも同様の選択性を示したが、SAタスクで選択性を持つニューロンの全てがLTタスクでも選択性を示すわけではないという傾向が確認された。これらの結果より系列を明示するLTタスクと系列の想起が必要であるSAタスクとでは同一の行動パターンでも活動が異なるニューロンが存在することが示された。こうした活動のタスク依存性はCA1領域の同一ニューロンが低次の感覚入力の差異に反応すると同時に高次の記憶情報処理にも関与する二面性を持った情報コードの性質を示唆するものであると考える。

本研究で得られた知見は、系列情報学習時の脳内情報処理メカニズムを解明する上で数少ない重要な知見であると考えられる。このような実験がさらに発展することで今後の時間的情報処理の神経基盤の解明が進んでいくものと思われ、本実験の意義は大きいと考える。



A: LおよびRへのpoking前後における発火頻度の違い. 上段がLへのpoking, 下段がRへのpoking. 図下線部がpoking(0.5sec).

B: Cへのpoking前後における異なるエピソードに対する発火頻度の違い. 上段が左から来た場合, 下段が右から来た場合. 図下線部がpoking(1.0sec).

図2-4: SAタスクとLTタスクにおける発火頻度の違い
(図中縦軸目盛は10impulses/sec)

4. 3 大脳皮質の同期神経活動の生成と制御のメカニズム (神経回路機能研究グループA)

青柳-深井グループ

(1) 実施の内容

●ガンマ周波数の律動発火の細胞内メカニズムのモデルーチャタリング細胞

一次視覚野、聴覚野、頭頂連合野、一次運動野、補足運動野、前頭前野などを含む、脳の広範な領域でガンマ周波数帯の律動発火や同期発火が観察されている。その機能的役割はまだ明らかにされていないが、注意や予測など、認知や運動生成に必要な、高次皮質からのトップダウン情報の伝達に関与すると考えられている。ガンマ周波数帯の神経活動は、海馬体などではFast-spiking抑制性介在細胞によって生成されていると考えられている。一方、大脳新皮質ではこのような介在細胞の他に、ガンマ周波数帯の自律的バースト発火を示す錐体細胞（チャタリング細胞）の存在が知られており、錐体細胞が抑制性介在細胞に較べて長い水平結合を有していることなどから、大脳皮質のガンマ周波数帯のペースメーカーの役割を果たしているのではないかと推測されている。そこで青柳、寺田、深井、姜、金子は、生理学的な知見に基づいてチャタリング細胞をモデル化し、大脳皮質のガンマ周波数帯での同期活動の生成機構と、情報処理的機能に計算論的に迫る研究を行った。

図3-1に得られたニューロンモデルの模式図と、その発火の概要を示す。我々が提案したバースト発火のメカニズムの特徴は、スパイク発生に伴う Ca^{2+} 流入によって、 Ca^{2+} 依存型カチオン・チャネルが活性化してスパイク後脱分極電位を生成し、それが高周波数(>300Hz)でのスパイク・バーストを誘発することである。バースト発生のリズムをガンマ周波数帯に決めているのは、 Ca^{2+} 依存型の K^+ チャネルによるスパイク後過分極電位である。我々のモデルは実験的に知られている、チャタリング細胞の電気生理学的性質を、ほぼ余すところなく再現することができる、今のところ唯一のモデルである。

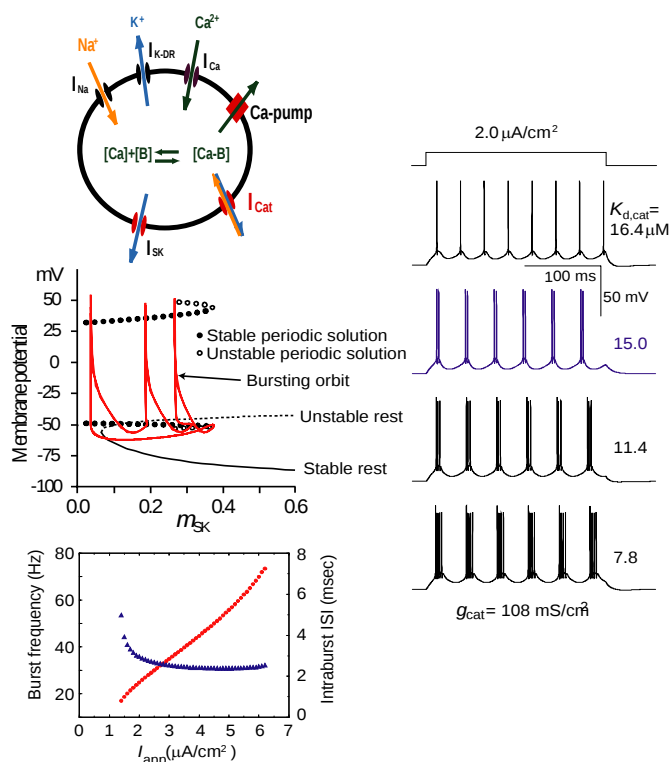


図3-1: チャタリング細胞の単一コンパートメントモデル。

イオンチャネルの概要(左上)。Ca²⁺依存型カチオン電流の調節によるバースト発火パターンの制御(右)。バースト機構の分岐解析の結果(左中)。ダブレット型バーストの周波数特性(左下赤)とバースト内スパイク周波数の安定性(左下青)。Aoyagi et al. (2002) *Neuroscience* 115, 1127-1138.

●チャタリング細胞モデルの同期発火の解析

青柳、竹川、深井は、上で得られたChattering(CH)細胞のモデルを利用して、大脳皮質におけるガンマ周波数帯の同期発火の生成と制御の神経メカニズムを解析した。理論的な見通しを良くするために、非線形物理学の結合振動子系の同期現象を解析する目的で提案された位相応答関数の方法(Kuramoto, 1984)を用いて、2体のチャタリング細胞のモデルが示す同期・非同期発火現象の解析を行った。その後2体及び大規模ネットワークのシミュレーションを行い、理論的な結果の妥当性を検証した。

この解析で得られた主要な結果を図3-2に示す。横軸はカチオン電流の強さを決めるパラメータ(例えばチャネルの50%活性化[Ca²⁺]を与える $K_{d,cat}$)、縦軸は2つのチャタリング細胞の安定な発火の位相差である。バースト発火パターンを変化させていくと、単発スパイク発火からスパイク・ダブレットによるバースト発火に切り替わった直後に、安定解が位相差 π の非同期発火から、位相差0の同期発火に切り替わることがわかる。さらに多くのスパイクを含むバースト発火パターンの切り替わりにおいても、同様の安定位相差の切り替わりが見られることもわかる。すなわち、チャタリング細胞の回路では、個々のニューロンのバースト発火パターンと回路全体のスパイク・コヒーレンスが密接に関係することが、明らかになった。

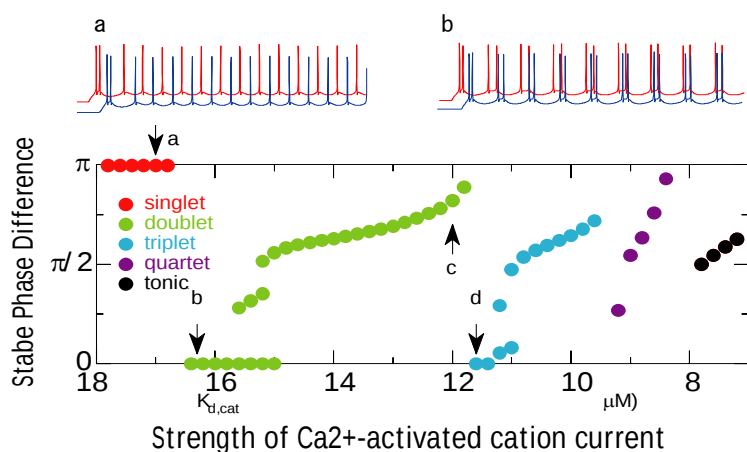


図3-2: チャタリング細胞の同期発火。

Chattering 細胞をモデル化し、その神経回路を解析した。バースト発火パターンの変化が急激な非同期/同期遷移を引き起こす。Aoyagi, Takekawa, Fukai (2003). *Neural Computat.* 15: 1035-1061;

●ピンポン機構によるガンマ・バーストと同期生成

チャタリング細胞のバースト発火メカニズムとして、我々が提案したカルシウム依存のメカニズムの他に、細胞体と樹状突起の電氣的相互作用に基づくメカニズム(ピンポン機構)が提案されている(Wang, 1999. *Neuroscience* 89, 347-362) 我々のモデルはバースト発火モードと安定な同期解との間に強い相関があることを示唆したが、これはバースト発火するニューロン全般について言えることなのであろうか。それともそれぞれのバースト機構に依存する特異的な現象なのであろうか。この間に対する回答を得るために、ピンポン機構に基づくチャタリング細胞の同期現象を調べた。ピンポン機構でバーストを生成するためには複数のコンパートメントが必要なので、我々は構造が最も簡単な、2つのコンパートメントをもつ場合について解析を行った。その結果、次のようなことが明らかになった。

細胞体にリカレントなシナプス結合が作られる場合と、樹状突起に作られる場合の二つの場合について考える。すると前者では、図3-3に示されたようなバースト発火パターンの変化に連動する、安定同期解の位相差の変化が見られた。ところが樹状突起にシナプス結合が作られた場合には、このような連動した変化は見られない。実際、この場合には位相差0での同期発火は安定解になりにくい。これはピンポン機構では、バースト発火を生成するプロセスと、樹状突起へのシナプス入力の影響とが干渉し易いことによるのかもしれない。実際、我々の提案したチャタリング細胞モデルを2コンパートメント化して同様の解析を試みた準備段階の結果は、細胞体、樹状突起のいずれにシナプスが作られる場合にも、バースト・モードの変化と同期解の変化が連動する傾向を見せている。これは我々のモデルでは、細胞内 Ca^{2+} によるバースト生成機構が入力の積分プロセスと干渉しにくいためであると考えられる。

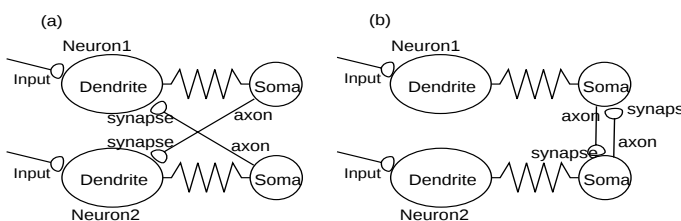
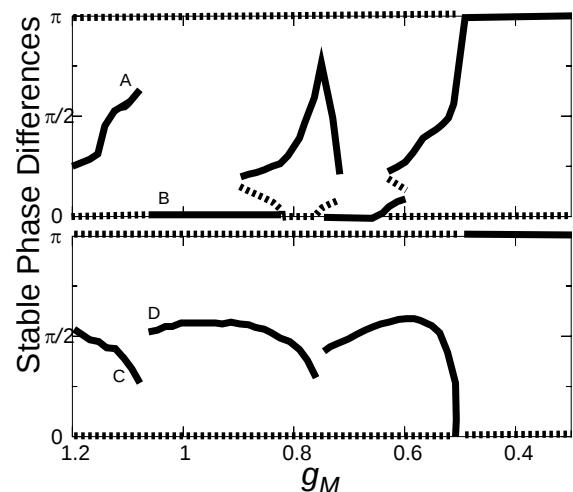


図3-3:ピンポン機構での同期発火

シナプスが細胞体上に作られる場合と、樹状突起上に作られる場合を考える(上)。生理学的には後者がより妥当であろう。前者では単発スパイクからスパイク・ダブルットに変わるときに、位相差0の同期発火が安定になる(右上)。一方後者では、位相差0の同期発火は見られない(右下)。 g_M はバーストモードを制御するM電流の最大コンダクタンス。



●FS介在細胞による同期・非同期制御

大脳皮質においても、Fast-Spiking細胞のネットワークがガンマ周波数帯での同期発火を生成、あるいは制御する際に、重要な役割を果たしている可能性がある。FS細胞に関しては本プロジェクト研究の期間中に、いくつかの重要な電気生理学的知見が報告された。つまり、FS細胞では高頻度発火(>200Hz)を実現するために、錐体細胞とは遺伝子型が異なるタイプの遅延 K^+ チャネル(KV3ファミリー)が発現していること、および同種の介在細胞同士は化学的シナプスだけでなく、電氣的シ

ナプス（ギャップ結合）によっても結合されていることなどである。そこでこれらの知見を取り入れたFS細胞のモデルを作り、その神経回路の振る舞いを位相応答理論と数値シミュレーションによって詳細に調べた。図3-4にその結果を示す。主要な結論を要約すると、KV3ファミリーの K^+ チャネルをもつニューロンモデルでは、ギャップ結合はほとんど常に、位相差0の同期解のみを安定化しようとする（いわゆるHodgkin-Huxleyニューロンでは低周波数において、位相差 π の非同期解も安定になる）、これにGABA-A受容体によって媒介される抑制性シナプス結合が加わると、位相差0および π の二つの解が安定に共存できることが示された。

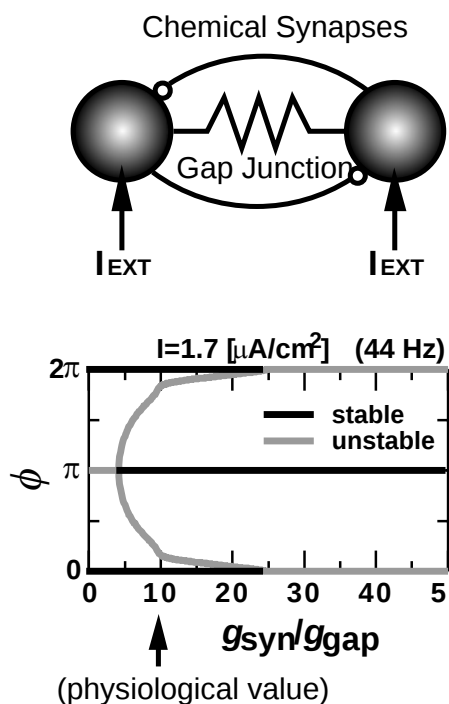


図3-4:Fast-Spiking細胞の同期発火の制御.
GABA作動性の化学的シナプスと電氣的シナプス (Gap結合)をもつ抑制性FS細胞の回路(上図). ガンマ周波数帯では同期と非同期状態はともに安定になり、双安定性が出現する(下図). これにより入力依存に、神経活動のコヒーレンスの調節が可能になることを示した. Nomura, Fukai, Aoyagi (2003) *Neural Comput.* 15: 2179-2198.

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

我々の研究は、バースト発火などの神経発火の時間パターンや（CH細胞）が、神経活動のコヒーレンスに著しく影響することを明らかにした。CH細胞のバースト発火を生成する Ca^{2+} 依存型非選択的カチオン電流の強さは、アセチルコリンなどによって調節を受けることが知られている。我々のモデルは、神経修飾物質によって大脳皮質神経活動のコヒーレンスが制御されるメカニズムを明らかにする手がかりを与える。

ここで述べた一連の研究の最終ゴールは、大脳皮質局所神経回路の情報処理機能を神経ダイナミクスの立場から解明することにある。局所回路は大脳皮質による広範な情報処理における機能モジュールを与えると考えられるため、その機能的役割の解明は脳の情報処理原理を理解する上で非常に重要になってくる。しかしながら実際の神経回路のシステム論的な働きを、解剖学的あるいは電気生理学的な実験の結果だけから明らかにすることは、まず不可能である。そのために生物学的な基盤に立脚した神経回路のモデル化が必要になってくるわけだが、我々の構築した神経細胞モデルはそのような目的に相応しい計算論的な道具を与えることができる。また最近、神経細胞モデルを現実のニューロンとダイナミック・クランプなどの手法を用いて結合させ、同期発火などの様相を調べる手法が確立されつつある。このような方法と組み合わせれば、より生物学的に妥当な神経細胞モデルを構築することが可能になるため、理論的な方法で神経回路の動的振る舞いを調べること

の意義も増すものと考えられる。

5年間という限られた研究期間の中で、大脳皮質神経回路における同期の生成と制御のメカニズムに関してさまざまな成果をあげることが出来たと考えるが、我々の解析は比較的簡単な構造をもつ神経回路のダイナミクスに限られている。現実の大脳皮質の機能モジュールでは、チャタリング細胞やFS細胞などが互いに連係しながら、多数のregular-spiking錐体細胞などの発火を動的に制御して情報処理を行っているものと思われる。今後、そのような神経メカニズムを理論的に明らかにしていくことが必要である。

4. 4 大脳皮質の神経回路構造と神経ダイナミクス（神経回路機能研究グループB）

伊藤グループ

(1)実施の内容

脳の神経回路網での神経活動ダイナミクスに関連した情報処理メカニズムの研究手法として「多細胞同時記録法」が注目されている。伊藤Gは、これらの研究基盤となる「多細胞データの統計解析法」および「多細胞記録のための特殊電極」の開発に重点を置いた研究を行った。

<Joint-PSTH法によるスパイク相関解析の検証>

多細胞データの新たな解析法の開発のためには従来の方法の問題点を整理する必要がある。スパイク相関解析において最も広く使用されてきたcross-correlogram（相互相関）の方法には、規格化、非定常性、多体相関という3つの問題点が存在する。我々は、現在最も優れた解析法の一つであるJoint-PSTH法の検討から研究を開始した。この解析法は3つの問題点の内、規格化と非定常性の問題の解決を考慮されて提案された。細胞間のスパイク発火の時間相関を試行時間内での非定常性をも含めて視覚化するこの方法は近年の研究において広く利用されている。研究においては、2つの細胞のスパイク列に任意の相関強度を付加できる統計モデルを設定し、コンピュータシミュレーションで発生させたスパイク列に対してJoint-PSTH法での相関解析を行った。

<Unitary Event Analysis法によるスパイク相関解析の検証>

相関解析の新しい方法として提案されたもう一つの方法であるUnitary Event Analysis法の検証を行った。この方法は、Joint-PSTHとは異なり、規格化の問題は考慮せず、非定常性および多体性の問題の解決として提案された。具体的な研究は、伊藤がカリフォルニア大学デービス校のGrayとの共同実験で記録した多細胞データにUnitary Event Analysisを適用することで実施した。このデータは麻酔下ネコの外側膝状体から2本のテトロード電極により同時記録されたものであり、0.5ミリ程度離れた細胞同士が同期振動的発火を生じていることが以前の研究で報告されている。しかし、この解析に用いたcross-correlogramでは試行時間中での時間平均により、スパイク相関の非定常ダイナミクスを視覚化することができなかった。cross-correlogramの解析で有意に関連していると判定された細胞ペアにUnitary Event Analysis法を適用することで、外側膝状体での同期振動発火現象の非定常ダイナミクスの存在を調べた。

<Tetrode配列電極の開発>

多細胞同時記録では、従来の単一微小電極による活動記録とは異なり、tetrode電極と呼ばれる多重電極を用いて、同時に複数の細胞の活動が含まれるデータを記録し、コンピュータソフトウェア

アによって個々の細胞のスパイク活動に分離する。研究では、神経回路網のグローバルな活動相関と情報処理メカニズムに関心があるため、脳の広範囲からの多細胞同時記録が必要となる。このため、複数のtetrode電極を離れた個所に同時刺入できるマニピュレータの開発を行った。

<多細胞同時記録による視床－皮質相互作用の研究>

我々の研究により、外側膝状体で新たに発見された同期振動でのスパイク相関の非定常性の発現機構および機能的意味を調べるためには、外側膝状体と同時に視覚皮質の細胞活動も多細胞記録し、外側膝状体からのフィードフォワードの相関入力が皮質細胞に及ぼす影響、および外側膝状体－皮質間の同期振動発火の非定常性を解析する必要がある。複数本のテトロド電極を麻酔下ネコの外側膝状体と視覚皮質に刺入し、多細胞記録データの記録を開始した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

●Joint-PSTH法によるスパイク相関解析の検証

統計モデルで発生したスパイクデータを用いたJoint-PSTH法の検証では、以下の成果を得た。この方法には非定常なスパイク活動変動を発火率とスパイク相関という二つの変動成分に分離する問題において原理的な困難があることを指摘した。スパイク相関の強さに関しては、普遍的な測度が存在するのではなく、我々研究者が数学的形式や数理モデルなどの拘束条件を設定することにより

はじめて一つの測度が導入され、それを用いて現象を記述するという形式をとる。ここで問題となるのは、記述される相関構造はあくまでも導入された相関測度に対して相対的なものであるため、異なる測度を適用すると同一のスパイクデータから異なる相関構造が導かれるという点である。時空間解析法を用いてデータ解析を行う場合には、この記述の相対性に留意する必要がある。

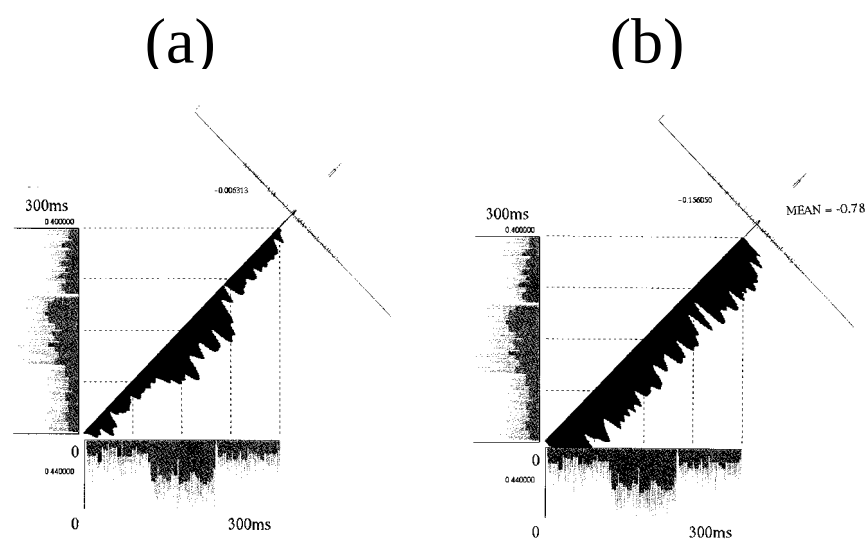


図4-1: Joint-PSTHによる解析結果

ある。図4-1の例では、同一のスパイク列データに対して、Aertsenらの規格化を行ったもの(a)および統計モデルから求められる規格化を行って相関パラメータを求めたもの(b)を示しているが、試行時間内での相関強度のプロフィールに定性的な相違が生じてしまう。

●Unitary Event Analysis法によるスパイク相関解析の検証

以前行ったcross-correlogramの解析で有意に相関していると判定された63ケースに対してUnitary Event Analysisを適用したところ、24ケース (38%) のみが試行期間中に有意な($p < 0.05$)相関イベント (Unitary Event) を示した。これは、試行時間全体のスパイクを統計の対象とするcross-correlogramに対して、短い時間窓(100msec)内でのスパイクのみから相関イベントの有意性を判定するUnitary Event Analysisではより厳しい条件が課せられるためである。一方、Unitary

Event Analysisの最大の利点である非定常性解析に関しては、有意なUnitary Eventを示した24ケースのうち16ケースが発火率の変動とは異なる時間スケールのUnitary Eventの頻度変化を示すことが判明した。これは、皮質下の外側膝状体においても、発火率とは異なる情報がスパイク相関のダイナミクスに含まれている可能性を示唆している。図4-2に示す例では、unit 0がunit 2の発火の1msec後に発火する相関イベント(CE)の頻度の試行時間内での変動（最下段のグラフの赤線）が、二つのユニットが独立発火するとした帰無仮説の場合の予測値（緑線）から大きくずれる（相関イベントが統計的に有意となる）時間帯が過渡的に現れていることを示す。

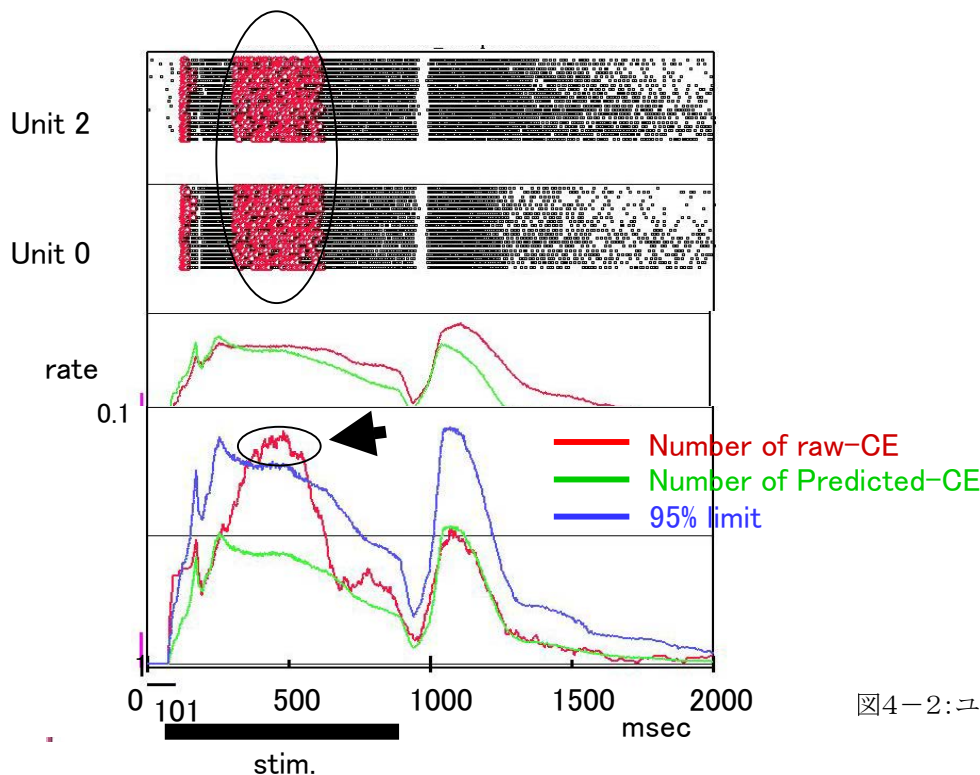


図4-2:ユニタリ事象の解析結果

さらに、今回発見されたUnitary Eventの頻度の非定常変動のメカニズムの検討を行った。外側膝状体でのUnitary Event頻度の非定常変動のメカニズムとしては、1) 個々の細胞の振動的発火の頻度自体が非定常変動する、2) 個々の細胞ペアの振動的発火の頻度自体は変動しないが、発火の相関（位相関係）が非定常変動する、の2つの可能性が考えられる。有意なUnitary Eventを生じる24組の細胞ペアに対して、個々の細胞のauto-correlogramのサテライトピークの時間ズレを持つ振動発火イベントのUnitary Event Analysisを行うことにより、振動的発火の頻度の時間変動を視覚化し、細胞間のUnitary Event頻度の変動プロファイルとの相関係数を解析した。この結果、Unitary Event頻度の変動と個々の細胞の振動発火の頻度の変動の相関は有意ではなく、1の可能性は否定された。相関構造のみを変動させるメカニズムの存在を示唆しており、その発現メカニズムと機能的意味の解明が今後の課題である。

当初の解析では、刺激自体の非定常性と相関の非定常性を分離するために、二つの受容野への定常スポット光の同時刺激下でのデータからUnitary Event Analysisを行った。次に、相関発火の刺激文脈依存性を検討するために、二つの受容野を同時に横切る一本の長い光バー刺激下の活動のUnitary Event Analysisとの比較も行った。どちらの刺激下でも相関発火が観測されるが、Unitary Eventの時間ズレが刺激によって符号が逆転する（先に発火する細胞が入れ替わる）現象を示すケ

ースが存在した。これは、相関発火が単に解剖学的な固定した構造により生じるのではなく、刺激文脈の変化に依存してダイナミックに変化する特性を持つことを示すものである。

Unitary Event Analysisは二つの細胞間での指定した時間ズレを持った相関発火の出現頻度の時間変動を視覚化する有効な方法であるが、1) 試行時間中に相関発火の時間ズレが変化する場合には適切な視覚化ができない、2) 指定した値と異なる時間ズレにも相関構造が存在する場合に検出できない、と言った欠点が存在する。我々の解析では、Unitary Event Analysisと平行してMoving Window Cross-correlogramによる解析も行い、試行時間内全域かつすべての時間ズレに渡って相関構造の視覚化を行い、この欠点を解決した。

●Tetrode配列電極の開発

tetrode電極を複数本配列させ、それぞれの刺入深度が独立に調整できるマニピュレータを自作し、麻酔下ネコの皮質および外側膝状体でテスト記録を行った。一本のtetrode電極から最高で6個の異なる単一ユニットの同時記録が可能である事を確認した。この方法では、0.5mm程度離れて配置された異なるtetrode電極それぞれが、異なるコラム内の複数細胞の活動を同時記録できるため、局所回路と水平回路の大域的活動をスパイクレベルの時空間分解能で解析できる。現在は、同時に6本のtetrode記録が可能な測定システムが稼動中である。図4-3は、3本のtetrodeが装着できる自作マニピュレータである。

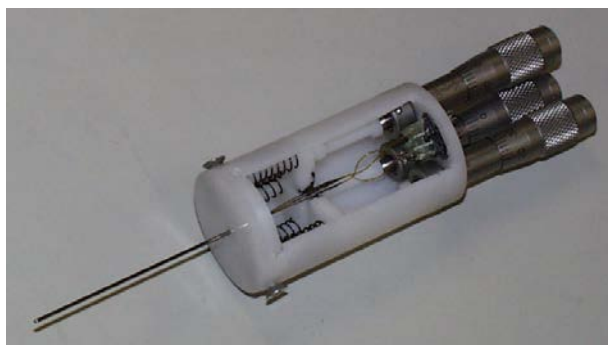


図4-3: 開発したテトロード電極

●多細胞同時記録による視床－皮質相互作用の研究

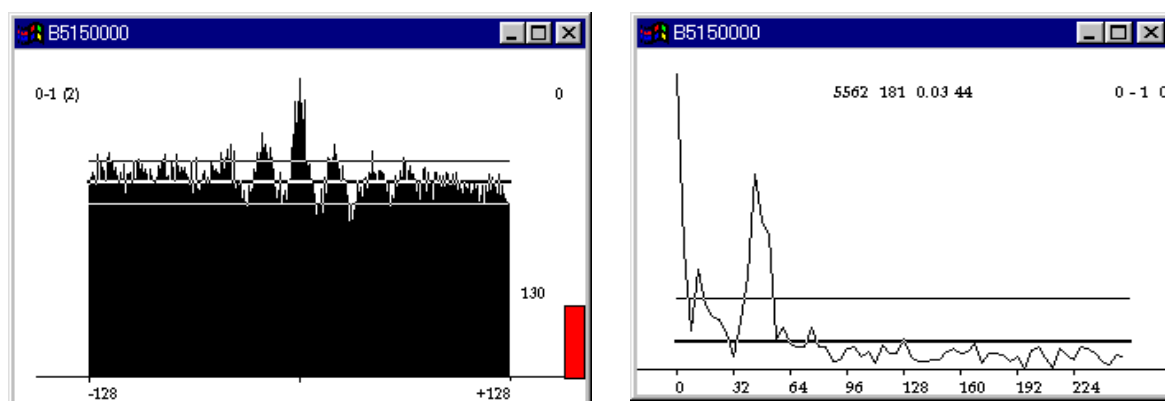


図4-4: 大脳皮質ニューロンの同期振動発火。

複数本のテトロード電極を麻酔下ネコの外側膝状体と視覚皮質に刺入し、多細胞データの同時記録を行った。未だ、十分な量の同時記録データを得るまでには至っていないが、伊藤がカリフォルニ

ア大学デービス校のGrayとの共同実験で使用した麻酔（ハロセン、イソフルレン）とは異なり脳活動のブロックが少ない麻酔下（フェンタネスト）でも、皮質での40Hz帯域での振動発火、および外側膝状体での80-100Hz帯域での振動発火の存在を確認した。また、皮質表面上4 mm離れた部位から記録された細胞間に振動同期が観測され、これらの現象が真に存在することを自らの研究室での実験で確認できたことは、将来の研究の方向づけにとって大変に有効であった。図4-4は、皮質表面上4 mm離れた部位から記録された同期振動発火を示すcross-correlogram（左図）である（二つの受容野を覆って運動する格子刺激で活性化させた）。Power spectrum（右図）では、44Hzでの振動発火が生じていることがわかる。

金子グループ

（１）実施の内容

認識・意識・感情・思考・運動企図などといった高次脳機能は大腦皮質を中心とした神経回路により実現されていると考えられるが、これらの機能を可能にしている作動原理は未だに明らかにされていない。こうした大腦皮質の作動原理を理解する際に最も欠けている要素は局所神経回路網の構成についての情報である。大腦皮質局所回路の理解についてはゴルジ染色法の時代以来、大きな進歩が見られていないと行っても過言でなく、大腦皮質局所回路を解明するには、ニューロンの連絡を、従来のゴルジ染色法を超える手法を使ってニューロンという構成要素の連絡のレベルで個々に調べる必要がある。そこで金子Gでは、以下に述べるような方法によって、大腦皮質局所神経回路の解析を行った。

● 大腦皮質と視床／脊髄神経系との神経連絡

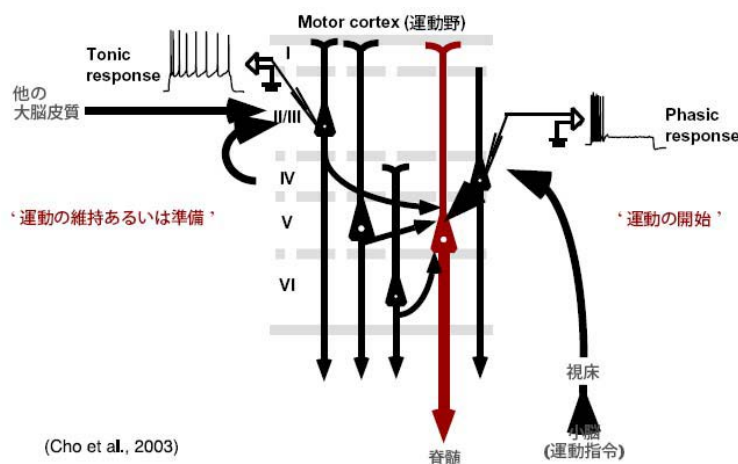
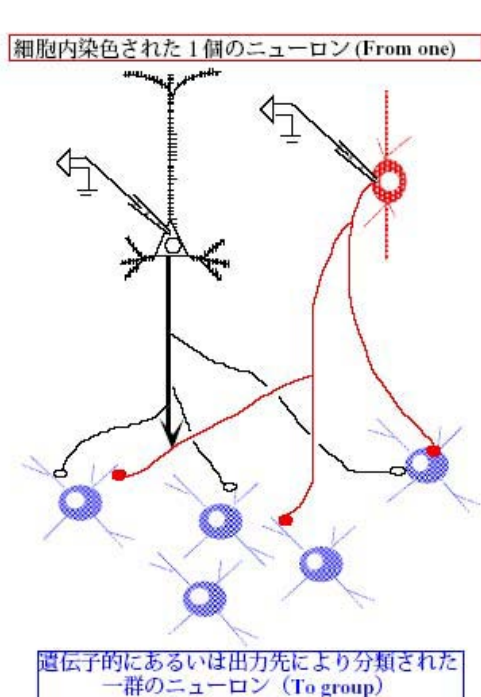


図5-2(上): 運動野IV層Star-pyramidal cellとII/III層Pyramidal cellの機能的意味を考えてみる。

図5-1(左): 「From one to group」の考えに基づく神経経路の解析。

我々は、大腦皮質の局所回路を解析する手段として、「From one to group」の研究方針を立て実行に移してきている（図5-1参照）。すなわち、まず一方で、細胞内記録法・ホールセルパッチ

法などにより電氣的・化学的性質が調べられた1個のニューロンを細胞内染色し、特にその軸索を染色する。他方で、出力先あるいは発現蛋白質・ペプチド等により分類された一群のニューロンの細胞体・樹状突起をゴルジ染色様に標識し、細胞内染色された神経軸索(From one)がこれらの細胞体・樹状突起に(To group)どのように入力するか解析した。

この手法を用いて、運動野III層錐体細胞はV層の皮質脊髓路ニューロンに多量に入力するが、VI層の皮質視床路ニューロンには余り入力しないことを明らかにした(Kaneko T et al. The Journal of Comparative Neurology, vol. 423, pp. 52-65, 2000参照)。さらに最近、運動野V層の皮質脊髓路ニューロンにはII～VIの各層からの入力収束するが、特にIV層の星状錐体細胞からの入力が多いことを見出し、論文にまとめ投稿している(図5-2)。このIV層の星状錐体細胞が入力に対して入力初期に一過性の応答を示すので、星状錐体細胞は、小脳からの運動命令の中で運動開始の命令成分を皮質脊髓路ニューロンに受け渡していると考えられる。

●遺伝子工学的な解析ツールの開発

遺伝子工学を利用して、大脳皮質の局所神経回路を解析するツールの開発を行った。アデノウィルスベクターをin vivoで大脳皮質投射ニューロンの軸索末端から感染させ、膜移行シグナル(palmitoylation site)を導入したGreen fluorescent protein (palGFP)を発現させた(図5-3, 4a,b; Tamamaki N. et al. Neuroscience Research, vol. 38, pp. 231-236, 2000)。次にRNAウィルスに属するSindbis virusを用いて同様にpalGFPをin vivoで大脳皮質あるいは視床のニューロンに発現させることにも成功している(図5-4c; Furuta, T. et al. The Journal of Histochemistry & Cytochemistry, vol. 49, pp. 1497-1507, 2001)。後者の場合、ウィルス注入局所で感染ニューロンをゴルジ染色様に標識することに加えて投射軸索を明瞭に可視化できる利点がある。

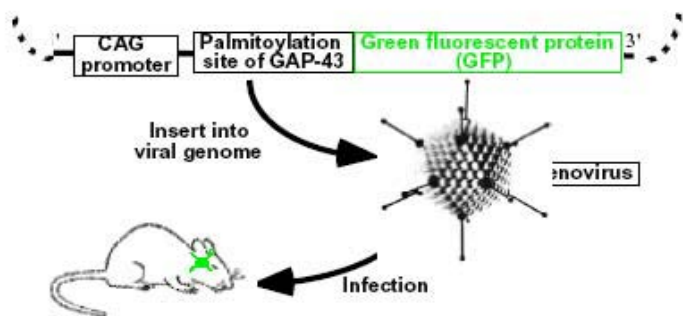
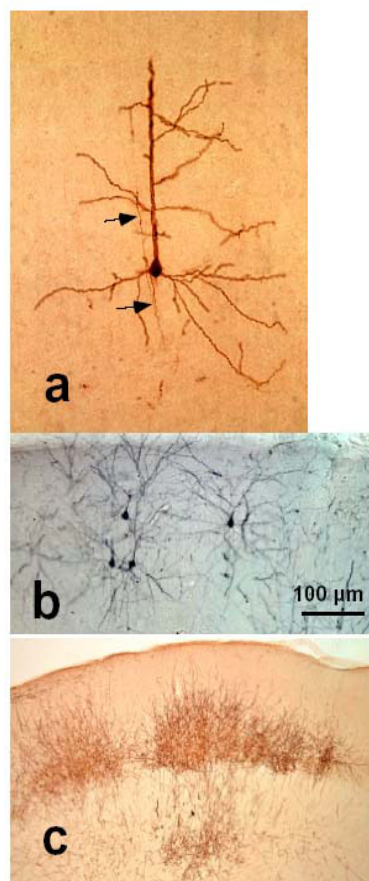


図5-3: アデノウィルスベクターを用いた遺伝子工学的な解析ツールの開発

図5-4(右): (a) アデノウィルスに逆行性に感染した大脳皮質ニューロン。細胞膜に分布するパルミチン酸結合GFPを、抗GFP抗体を用いたDAB発色による免疫組織化学法で茶褐色に染色した。細胞体・樹状突起がゴルジ染色様に標識されているとともに、軸索(矢印)も染色されている。(b) 胎生15日に脳室からアデノウィルスを感染させたマウス大脳皮質錐体ニューロン生後18日齢。(c) Sindbis ウィルスをラットの視床に注入して感染させ、視床皮質投射繊維の軸索終末の分布を大脳皮質体性感覚野で観察している。



最近、GAD67/GFP K/I mouseについて、GFP発現ニューロンの大脳皮質における分布その他が、wild mouse GABAergic neuronのものと異なることを証明した（図5-5；Tamamaki N. et al. The Journal of Comparative Neurology, vol. 467, pp.60-79, 2003.）。従って、このマウスを用いて大脳皮質GABAergic neuronの形態学的解析を可能にする保証が得られたことになる。

上記のウイルスを用いて、我々は樹状突起膜に局在するpalGFPを開発した（図5-6）。この蛋白質をKv3.1カリウムチャンネル・プロモーター特異的に発現するBACトランスジェニックマウスを作成し、7系統のマウスについて発現特異性の解析を始めている。なお、Kv3.1は所謂Fast-spikingニューロンの発火特性を決定するチャンネルであり、皮質抑制性インターニューロンの特定のサブグループに発現している。

図5-5: GAD67/GFP K/I mouseの大脳皮質。多くの GABAergic neuron が生体内で緑色蛍光を発している。

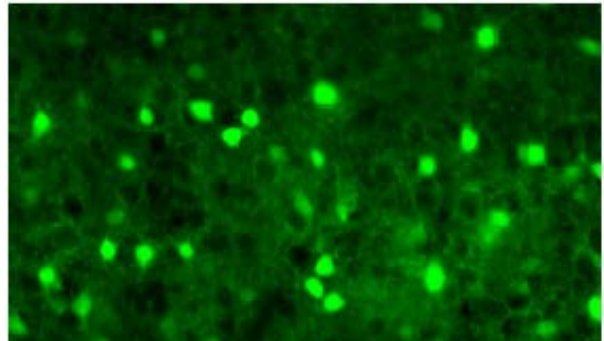


図5-6: Sindbis virus vector に感染したラット線条体ニューロン。左は従来の palmitoylated GFP の発現であるが、右ではpalmitoylated GFP+NK1 receptor C-terminal を発現させている。細胞体と樹状突起周囲の細かい軸索側枝が左には認められるのに対して、右のニューロンには認められない。

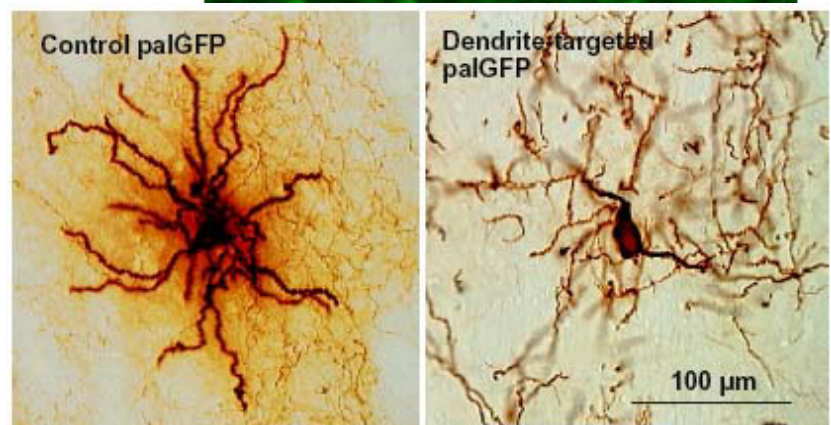
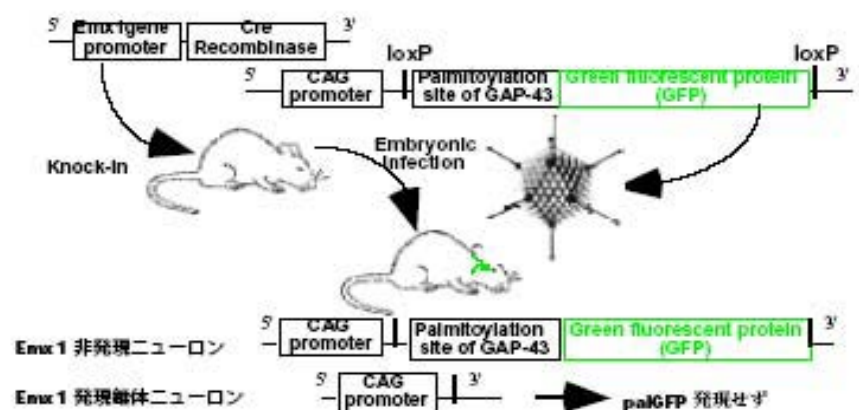


図5-7: Cre-loxP 系を用いるトランスジェニックマウスの新しい手法の開発



さらに、トランスジェニックマウスの新しい手法として、Cre-loxP系を用いた技術を開発している。例えば、皮質錐体細胞に発現する転写因子（Emx1遺伝子）に注目した試みとして、CAG promoter-loxP-palGFP-loxPというコンストラクトを持つAdeno-virusをEmx1-Creノックインマウスの胎生期脳室に感染させた（図5-7）。このマウスでは大脳皮質錐体細胞はCreを発現するが、

インターニューロンは発現しない。そのため、Adenovirusに感染しても成熟脳大脳皮質錐体細胞ではpalGFPが切り出されてpalGFPは全く発現しないが、図5－8に見られるようにマウス大脳皮質で、皮質インターニューロンのみがゴルジ染色様に標識された。こうしたCre-loxP系など遺伝子工学テクニックをさらに改良して、大脳皮質インターニューロンのゴルジ染色様標識を完成させたい。

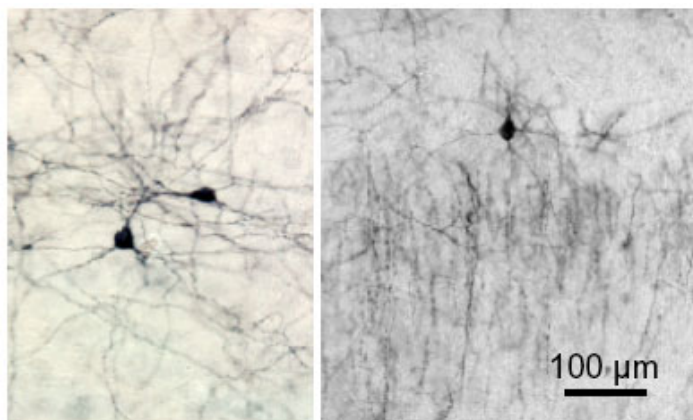


図5－8: Emx1 の発現していない大脳皮質インター・ニューロンのみが、palGFPによりゴルジ染色様に標識されている。左は Basket-type の多極型細胞、右は Chandelier cell。成熟マウス新皮質

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

上記の成果を基に現在、以下のようなプロジェクトが進行中である。

1) GAD67/GFP knock-in mouseを用いて、蛍光顕微鏡下に生きたまま観察できるGABA作動性ニューロンをホールセルクランプにより細胞内染色する。この染色と皮質脊髄路ニューロンなどの投射ニューロンを逆行性に標識する方法とを組み合わせ、1個のGABAニューロンから錐体細胞群へのネットワークを解析する (図5－9)。

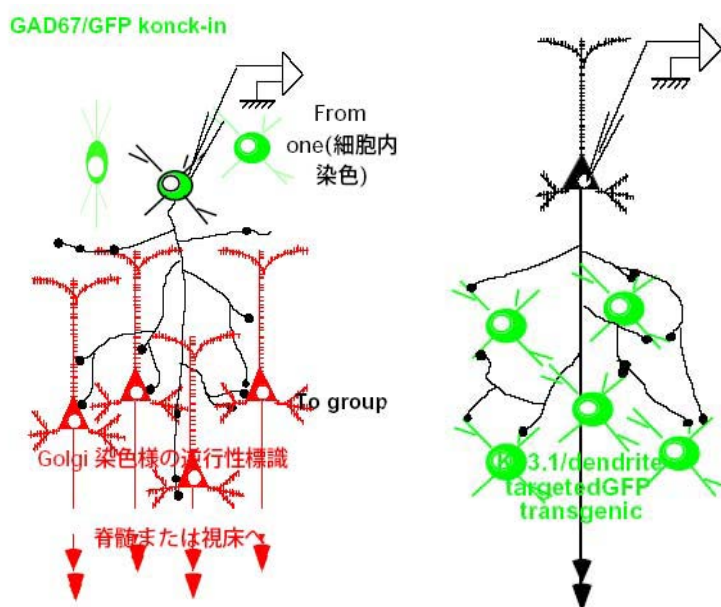


図5－9(図左): GABA 作動性ニューロン(from one)から錐体細胞(to group)への神経連絡の解明。

図5－10(図右): 錐体細胞 (from one) からGABA作動性ニューロン(to group)への神経連絡の解明。

2) 現在開発中のKv3.1/dendrite-targeted GFP transgenic mouseを用いて、1個の錐体細胞から1群のGABA作動性ニューロンへのネットワークを解析する (図5－10)。錐体細胞を細胞内標識し、Kv3.1カリウムチャンネルを発現するためにFast-spikingの特性を持つGABA作動性インターニューロンの1群を抗GFP抗体で染色する。

3) 神経軸索からの取り込みの効率が良いことが知られているPseudorabies virus等を用いて、ウ

イルスを軸索から取り込ませて、皮質錐体路ニューロン等、出力先により分類される1群のニューロンを逆行性にGolgi染色様に標識する方法を確立させたい。さらに、この技術を1)等の研究と組み合わせて、局所神経回路の研究に応用する。

4. 6 時間情報表現研究グループ

岡本－深井グループ

(1) 実施の内容

●時間情報表現の形式的ニューロンモデル

人間や動物が時間を認知し、記憶する神経機構についてはまだ良く分かっていない。しかし、時間自体は一次元的な情報であり、複雑な処理機構を要するとは考えにくい。その意味で、機能と神経回路ダイナミクスを関係付けて研究できる、良い系であると言える。岡本と深井は、ワーキングメモリに見られる神経細胞の持続発火に着目し、数秒程度の時間をリカレントな神経回路内のニューロンの活性化状態の持続時間として記憶する神経回路モデルを提案した。このモデルでは、双安定状態（ON状態とOFF状態）を呈する形式的神経素子がグローバルに相互結合しており、さらに各ニューロンは白色ガウス型ノイズで表現されるバックグラウンド入力の影響を受けている。双安定性の仮定は、大脳皮質ニューロンが自発的にUP状態とDOWN状態を繰り返しているという実験事実を考慮すれば、妥当性を欠くものではないだろう。このモデルにおいては、初期状態で全ての神経素子がON状態をとるとすると、各ニューロンのON状態からOFF状態への状態遷移は、素子の内部ダイナミクスやシナプス結合の強さなどのパラメータ値で決まる時刻の周辺で、神経回路全体ではほぼ同期して起きることがシミュレーションから示された(図6-1)。そこで、同期状態遷移までのON状態の持続時間が時間情報を表現すると考えて神経回路モデルの確率過程的な振る舞いを解析し、持続時間の分布が心理実験でよく知られたスケーリング則(ウェーバー則)を満足することを示した。

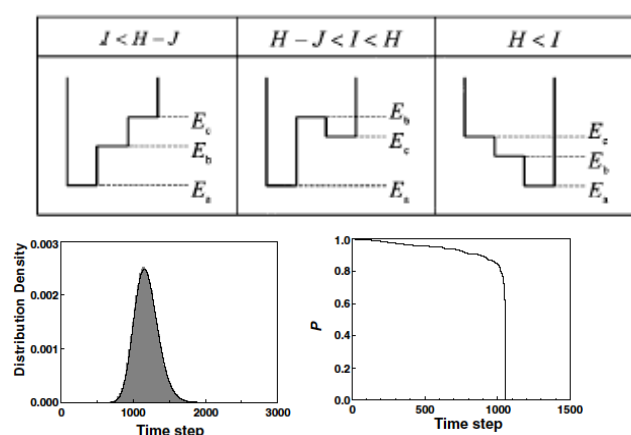


図6-1: 内部状態の双安定性に基づく時間情報表現の神経回路機構。

このモデルでは各ニューロンは双安定性を示す。回路内でON状態にあるニューロン数が多い間は、ON状態がニューロンの“ポテンシャル・エネルギー”を最小にする状態である(上)。しかし各ニューロンがノイズによってOFF状態に遷移させられるとともにポテンシャル障壁が低くなり、最終的には雪崩をうって全ニューロンがOFF状態に遷移する(下左)。この状態遷移の時間分布は(右下)、スケール不変則を満たすことを理論的に示すことが出来る。Okamoto and Fukai, 2001. *Phys Rev Lett* 86, 3919-3922.

●意思決定あるいは行動選択の場面における神経活動

実際の大脳皮質の神経細胞は、上述のモデルで仮定されたような単純な双安定素子ではない。そこで大脳皮質ニューロンのスパイク後脱分極電位やスパイク発火を真似る、より現実的なニューロン・モデルを用いて同様のネットワークを構築し、その振る舞いを調べた(図6-2)。このモデルでも、個々のニューロンは発火率の低いDOWN状態から発火率の高いUP状態に急激な状態遷移を示

すことが確認された（遷移の方向は形式的ニューロン同様UP→DOWNの場合もあれば、その逆の場合もあるが、これは本質的な違いではない）。しかし形式的な神経回路モデルの場合と異なるのは、回路全体でのUP状態への遷移は雪崩現象的に起こるのではなく、もっと緩やかに起こることである。そのため回路全体の神経集団の発火率は、時間とともにほぼ線形にゆっくり増加する傾向を見せる。この場合にも、適当な発火率を閾値として定義し、その値に達するまでの時間の分布をシミュレーションで測定すると、近似的にウェーバー則が成り立つことを示すことができる。

このように発火率が線形に増大する傾向は、実は意思決定や行動選択を伴う課題を遂行中の動物の脳ではしばしば見られる活動パターンであり、意思決定を促すさまざまな入力情報を積分し、「証拠集め」を行うプロセスに関与しているのではないかと考えられている。実験データの解析では、数回の試行で得られたスパイク・データを加算することが多いため、活動度の線形的増加が果たして神経集団の示す傾向なのか、それとも個々のニューロンの発火率が増大することで現れる傾向なのかは良くわかっていない。意思決定や行動選択の神経メカニズムを明らかにするためには、先ずこの二つの場合を区別することが必要であるが、我々が提案した神経機構は前者のパターンを予言する。つまり、試行平均を施す前の単一ユニットの活動度は2値的な状態しか取らず、各試行においてDOWN状態からUP状態への遷移を、遅延期間中のどこかの時刻で一度だけ起こす。この遷移のタイミングは確率的に決まり、試行毎に一樣にばらつく。

東京都神経科学研究所の磯村、赤沢、南部、高田らによる、遅延Go/No-go弁別課題実行中のサル帯状皮質ニューロンの神経活動の記録実験で得られたデータの中から、準備期間活動の（試行加算後の）発火率が線形に増加する場合を選び出し、我々が提案したモデルの予言とどの程度一致するかを詳細に検討した（図10）。この解析の結果は、各試行における帯状皮質ニューロンとモデル・ニューロンの活動度の変化は、質的に非常に良く一致することを明らかにした。

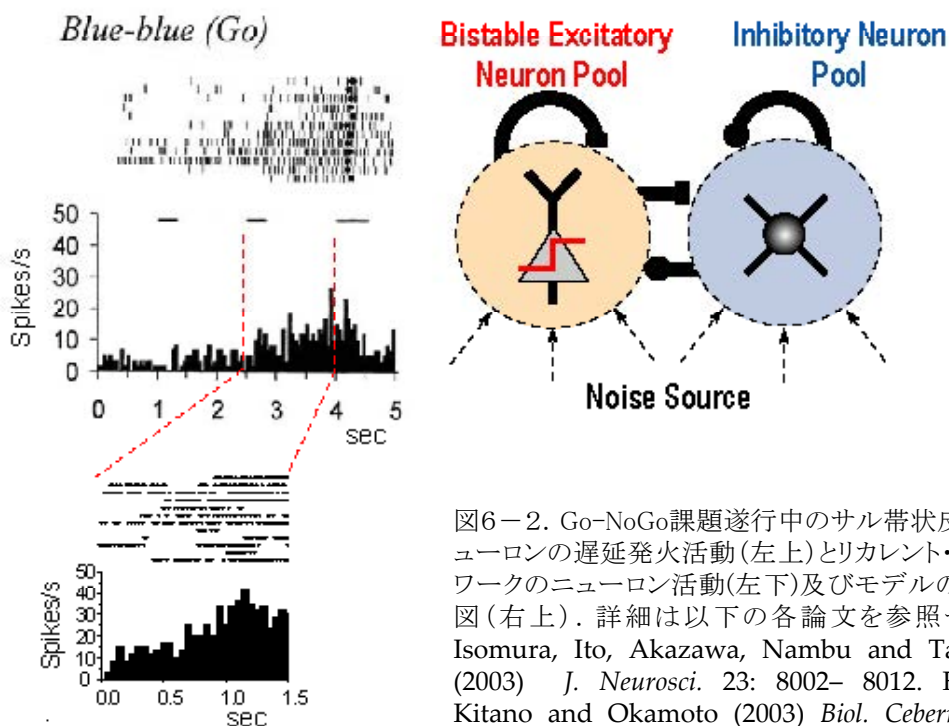


図6-2. Go-NoGo課題遂行中のサル帯状皮質ニューロンの遅延発火活動(左上)とリカレント・ネットワークのニューロン活動(左下)及びモデルの概念図(右上). 詳細は以下の各論文を参照せよ。Isomura, Ito, Akazawa, Nambu and Takada (2003) *J. Neurosci.* 23: 8002– 8012. Fukai, Kitano and Okamoto (2003) *Biol. Cybern.* 88: 387-394; Okamoto and Fukai (2003) *Biosystems* 68(2-3): 229-233.

●時間再生課題実行中のサルの前頭前野ニューロン活動

時間認知を直接的に扱った電気生理実験は多くない。それは記録された神経活動が運動準備やそれ以外の心理的プロセスではなく、時間情報の認知に関係していることを示す実験操作が困難なためである。人間を用いた心理実験では数秒程度の短い時間間隔を提示した後、適当な遅延時間をおいて、主体的な行動で提示された時間間隔を再生させる、時間再生課題が良く用いられ、さまざまな成果をあげてきた。そこで高田Gと協力し、サルに時間再生課題を訓練して、課題遂行中の前頭葉皮質ニューロンの活動を記録した。図6-3に課題の概要と、記録された活動の一例を示す。

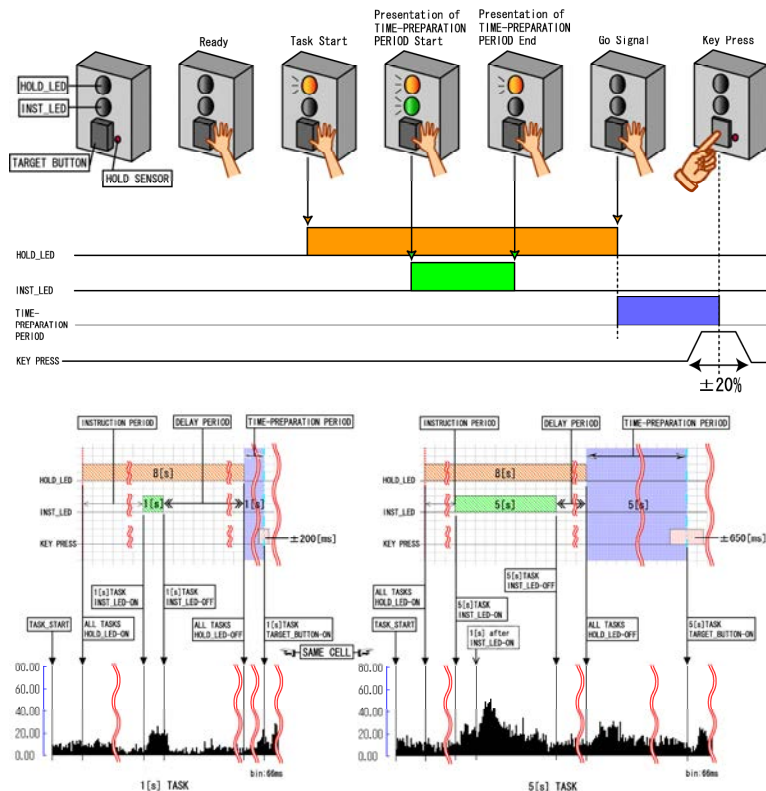


図6-3. 時間再生課題.

課題の概要(上)。サルがボタン直前に手を置くと、サル前方中央に光点(固視点)が提示され、サルはこれを注視する。1~3秒ほどすると時間情報として別の光点(予告点)が1秒間、あるいは5秒間提示されたのち消える。この時点では、サルは固視点を見ていなければならない。数秒後に固視点が消灯されると、サルは予告点の点灯していた期間(運動遅延期間)と同じ時間だけ待機したのちボタンを押す。このときのボタン押しのタイミングが、与えられた運動遅延期間に対して $\pm 20\%$ の範囲内であったならば正解とみなし、報酬としてジュースが与えられる。時間関連活動の例(下)。ここでは刺激提示期間と時間再生期間の両方において活動を示すニューロンの例をあげる。(湯本、小島、南部、高田、深井、2002年神経回路学会における報告)

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

時間情報表現の神経回路モデルは振動子に基づくモデルなど、それまでもいくつか提案されていた。しかしウェーバー則を無理なく満たすことができるものは、ほとんど知られておらず、提案したモデルは心理学的実験に矛盾しないやり方で時間情報を表現できる最初のモデルと言えるだろう。

神経活動が線形的増加を示すということは、その神経メカニズムが入力の時間積分を行う、ニューラル・インテグレータとして機能していることを意味する。ニューラル・インテグレータは連続アトラクターを持つ力学系に外部からの一定入力をかけ続けることにより構成されるものである。我々は既に図5で連続アトラクター(実際には多数の離散的アトラクターの集まり)を実現する単一ニューロンのモデルを構築したが、連続アトラクターを神経回路力学系に埋め込む試みもいくつか行われている。岡本らは記憶パターンというベクトル量を連続アトラクターに埋めこんだ神経回路モデルを構築することで、ネットワーク型データ構造から読み込んだ初期値条件に連続的に依存した情報を読み出す、データ検索アルゴリズムを構築できる可能性を指摘し、ここで提案した神経

回路モデルの拡張を行っている。予備的シミュレーションによって、このメカニズムが十分に実用に耐える検索マシンを与えることを確認した。

4. 7 大脳皮質と大脳基底核の機能連関（行動電気生理研究グループ）

高田グループ

(1) 実施の内容

●大脳皮質- 大脳基底核ループの構造基盤の解明

大脳基底核には、大脳皮質の広い領域から、運動に直接関与した情報だけでなく、感覚や情動、あるいは認知機能に関する情報など、運動発現に影響を与えるさまざまな要素的信息が入力される。これらの情報は、大脳基底核の中で統合処理されたのち、運動内容を決定する信号として出力されると考えられる。その際、大脳基底核は、特に前頭葉に分布する運動関連領域や前頭前野との間でループ回路を形成する。すなわち、前頭葉に由来する運動情報や認知情報は、大脳基底核で処理された後、その大部分が視床を経由して再び前頭葉に戻るループ回路を介して伝達される。本研究では、まず、サルの前頭葉に分布する運動関連領域から大脳基底核への入力様式の詳細を神経解剖学的及び電気生理学的に解析することにより、大脳皮質- 大脳基底核ループにおける運動情報の伝達・処理機構の枠組みを明らかにした。すなわち、電気生理学的に同定した複数の運動関連領域（特に上肢領域）に異なる順行性トレーサーを同時に注入し、ラベルされた神経終末の分布を大脳基底核の入力部である線条体及び視床下核において観察した。その結果、解剖学的かつ機能的に異なる運動関連領域からの入力は、線条体と視床下核において互いに収束もしくは分散の複雑なパターンを示して分布するが、入力される情報はその空間的配列と機能的内容に基づいて3つに大別できるという結論を得た（図7-1を参照; Tokuno et al., 1999; Inase et al., 1999; Takada et al., 2001; Nambu et al., 2002）。1つは一次運動野と帯状皮質運動野尾側部に由来するもので、単純な随意運動や筋活動そのものに関与する。もう1つは補足運動野と運動前野背側部及び腹側部に由来するもので、記憶などの内的因子や視覚刺激などの外的因子により誘導される運動、あるいは両手運動や順序運動に代表されるような複雑な随意運動に関与する。最後の1つは前補足運動野と帯状皮質運動野吻側部に由来し、運動のプログラミングや選択、決定、あるいは運動学習などの高次機能に関係するものである。

また、線条体に入力された運動情報がどのような様式で淡蒼球や黒質に伝達されるかを、特に一次運動野と補足運動野からの入力を中心に解析した。まず、一次運動野からの入力を受ける線条体領域と補足運動野からの入力を受ける線条体領域を電気生理学的に同定し、それらの領域に異なる順行性トレーサーを同時に注入し、ラベルされた神経終末の分布を淡蒼球内節・外節及び黒質網様部において観察した。その結果、線条体に入力された一次運動野からの信号と補足運動野からの信号が淡蒼球では統合・収束的に処理されるのに対して、黒質では並列・分散的に処理されることが明らかになった（図7-2を参照; Kaneda et al., 2002）。

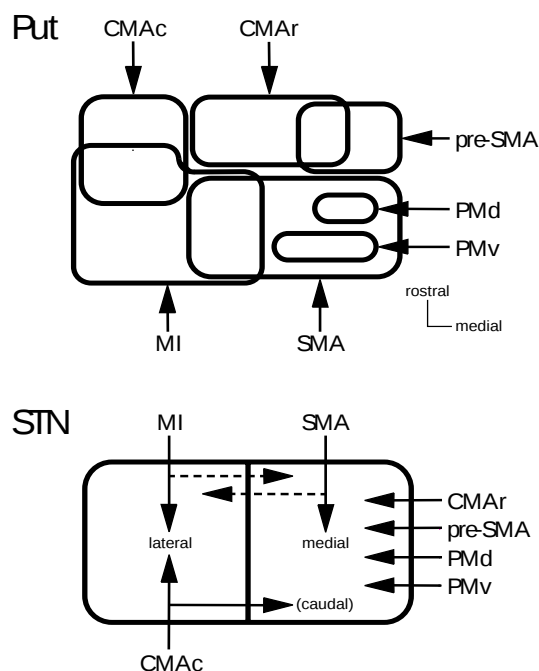
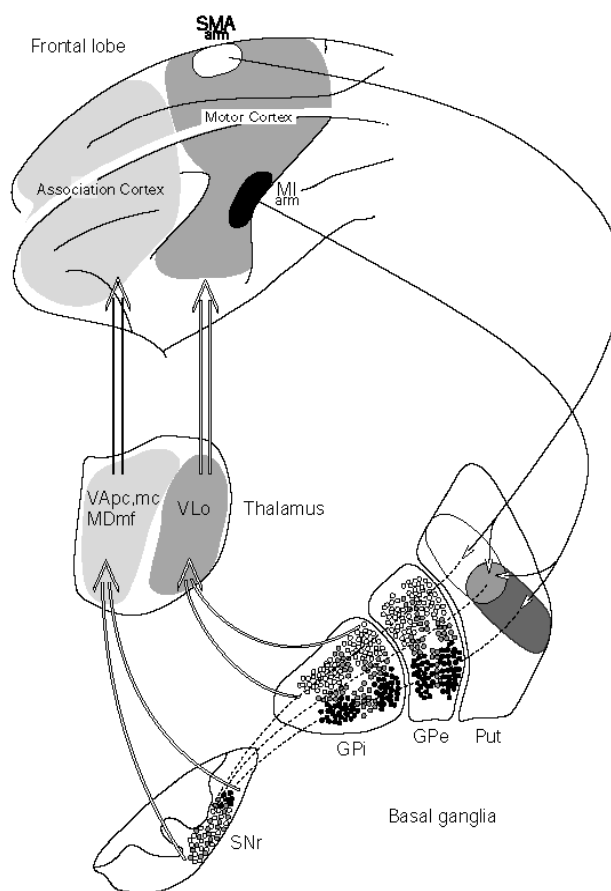


図7-1 (左): 大脳皮質運動関連領域から被殻(Put)と視床下核(STN)への入力様式

図7-2 (右): 一次運動野(MI)と補足運動野(SMA)に由来する入力を受ける線条体領域(被殻, Put)から淡蒼球外節(GPe)・内節(GPi)及び黒質網様部(SNr)への投射様式



●運動制御に関わる大脳基底核の動的モデルの構築

大脳基底核の神経回路には、入力部である線条体と出力部である淡蒼球内節や黒質網様部の間を直接繋ぐ「直接路」と、介在部である淡蒼球外節と視床下核を経由して両者を間接的に繋ぐ「間接路」の2つが存在すると考えられている。直接路と間接路を形成する線条体の投射細胞は、大脳基底核の修飾部である黒質緻密部からドーパミン入力を受け、それぞれ興奮もしくは抑制の相反する神経活動を示す。すなわち、直接路を形成する細胞にはGABAとサブスタンスPが共存し、D1受容体を介してドーパミン入力が増強的に作用するのに対し、間接路を形成する細胞にはGABAとエンケファリンが共存し、D2受容体を介してドーパミン入力が増強的に作用する。また、淡蒼球内節と黒質網様部はGABA作動性の抑制性細胞で構成されており、常に高頻度で自発活動しているため、そのターゲットである視床の神経活動を持続的に抑制している。前頭葉皮質からの入力により線条体の投射細胞が増強すると、直接路を介して淡蒼球内節や黒質網様部の神経活動が増強され、一時的に視床に対する抑制が取り除かれる、いわゆる「脱抑制」という現象が起こる。これにより、視床やそのターゲットである前頭葉皮質の活動性が亢進し、結果的に必要な運動が惹起されると考えられる。他方、間接路については、淡蒼球外節- 視床下核投射がGABA作動性の抑制性、視床下核- 淡蒼球内節・黒質網様部投射がグルタミン酸作動性の興奮性であるため、視床及び前頭葉皮質に対して直接路とは逆の効果をもたらすことになる。さらに、視床下核-淡蒼球投射と線条体- 淡蒼球投

射を細胞レベルで比較すると、前者が淡蒼球の比較的広い範囲に投射するのに対し、後者は限局した範囲に投射することが報告されている。したがって、直接路が狭い領域への脱抑制効果をとおして特定の運動の発現に寄与するのに対し、間接路はその周辺領域への抑制効果により、それ以外の不必要な運動の抑止に貢献していると考えられる。このように、大脳基底核は相反する作用を持つ直接路と間接路の2つのフィルターをとおして、運動の選択にも関与しているかも知れない（図7-3A）。また、直接路や間接路と異なり、大脳基底核への皮質入力（特に、前頭葉由来の運動性入力）が線条体を經由せずに視床下核に直接伝達されるような神経路が存在する。皮質-視床下核入力は、間接路を伝達される場合と同様、視床下核-淡蒼球・黒質投射を介して、淡蒼球内節や黒質網様部の神経活動を亢進させ、結果的に視床及び大脳皮質の神経活動を抑制する。このような神経路は「ハイパー直接路」と呼ばれており、直接路や間接路とともに、運動発現に深く関わっていると思われる。

サル的一次運動野や補足運動野を電気刺激し、淡蒼球内節の細胞活動を記録すると、短潜時の（早い）興奮とそれに続く抑制、さらに長潜時の（遅い）興奮という3相性の応答がみられる（図7-4A左）。さまざまな電気生理学的解析から、早い興奮はハイパー直接路に、抑制は直接路に、遅い興奮は間接路に由来する可能性が高いと考えられる。前述した直接路及び間接路の機能的役割と考え合わせると、次のような運動制御に関する大脳基底核の動的モデルを提唱することができる。まず、大脳皮質からの信号がハイパー直接路を經由して淡蒼球内節に到達し、視床及び大脳皮質の神経活動を広範囲に抑制する。次に、直接路を經由する信号が到達し、脱抑制によって視床と大脳皮質の限局した領域を興奮させ、必要な運動を引き起こす。最後に、間接路を經由する信号が到達し、再び視床と大脳皮質の広い領域を抑制する（図7-4B）。このような視床及び大脳皮質の神経活動に対する二重の抑制は、不必要な運動を抑止すると同時に、必要な運動プログラムを正確なタイミングで実行する上で必要不可欠であると思われる（Nambu et al., 2002）。

ここで提唱した大脳基底核の動的モデルによりパーキンソン病の病態を説明することができる。パーキンソン病とは、黒質緻密部のドーパミン細胞が変性・脱落することにより、線条体におけるドーパミンが枯渇し、無動、固縮、振戦を主徴とする運動障害が発症する疾患である。その際、D1受容体を介する線条体の直接路細胞への興奮性入力消失することにより、これらの細胞の活動性が減弱し、その結果、淡蒼球内節の神経活動は亢進する。他方、D2受容体を介する線条体の間接路細胞への抑制性入力消失することにより、これらの細胞の活動性が亢進し、その結果、淡蒼球外節の神経活動の減弱と、それに続く視床下核の神経活動の亢進が起こり、淡蒼球内節の神経活動は亢進する。このように、パーキンソン病におけるドーパミンの枯渇は、直接路と間接路のいずれにおいても、淡蒼球内節の神経活動を上昇させる方向に作用し、最終的に視床及び大脳皮質の活動性を抑制することになる。われわれは最近、MPTPを用いて作製したパーキンソン病のモデルサルで、一次運動野や補足運動野の電気刺激に対する淡蒼球内節細胞の応答を記録し、健常なサルの場合と比較した。その結果、パーキンソン病モデルでは、皮質刺激によって誘発される抑制と遅い興奮が減弱していることが明らかになった（図7-4A右）。特に、抑制相の顕著な減少は、視床及び大脳皮質に対する脱抑制を不十分にするため、運動を円滑に発現できなくなると解釈でき、パーキン

ソン病における無動症状をうまく説明している（図7-3B）。

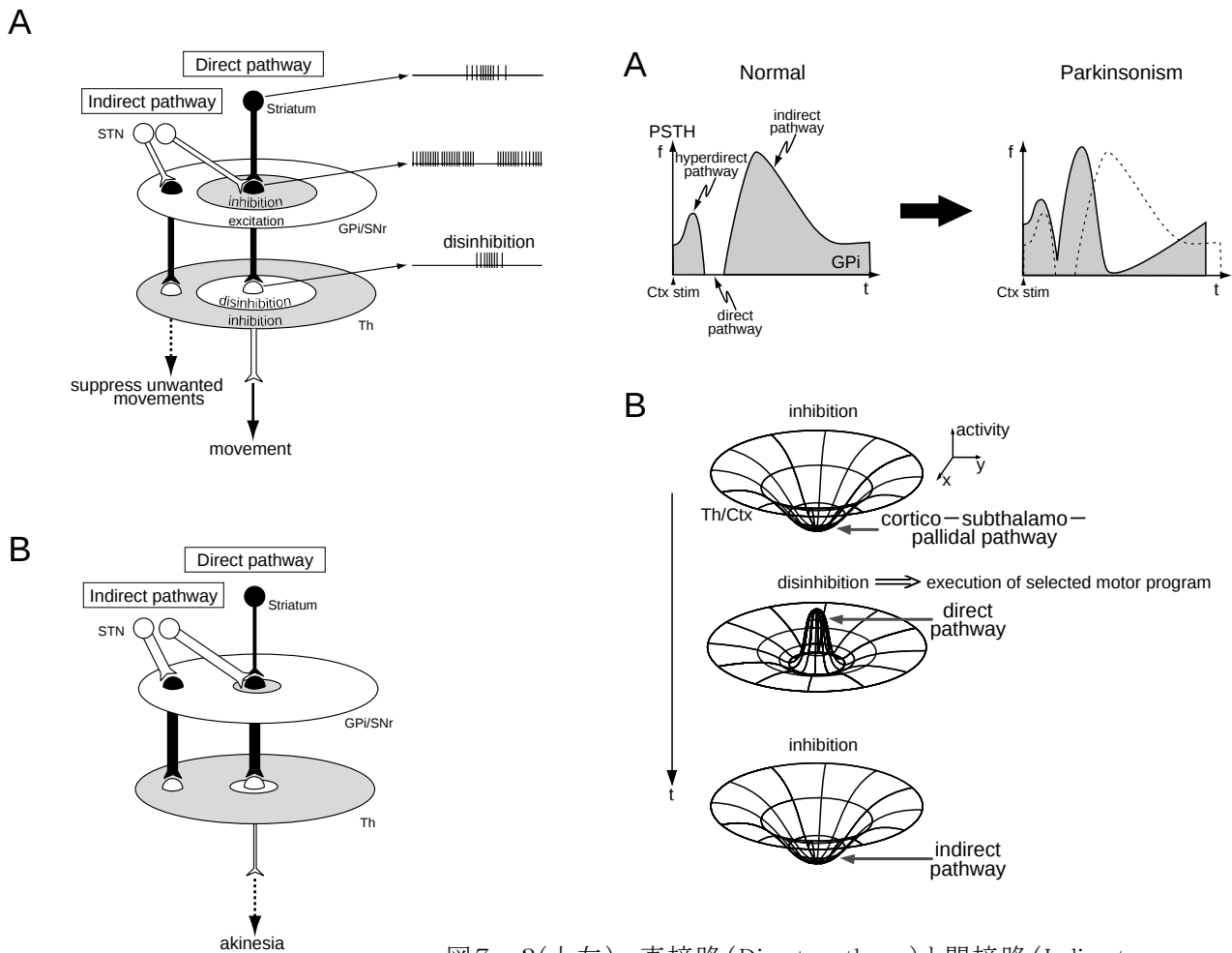


図7-3(上左) 直接路 (Direct pathway) と間接路 (Indirect pathway) による運動制御機構。

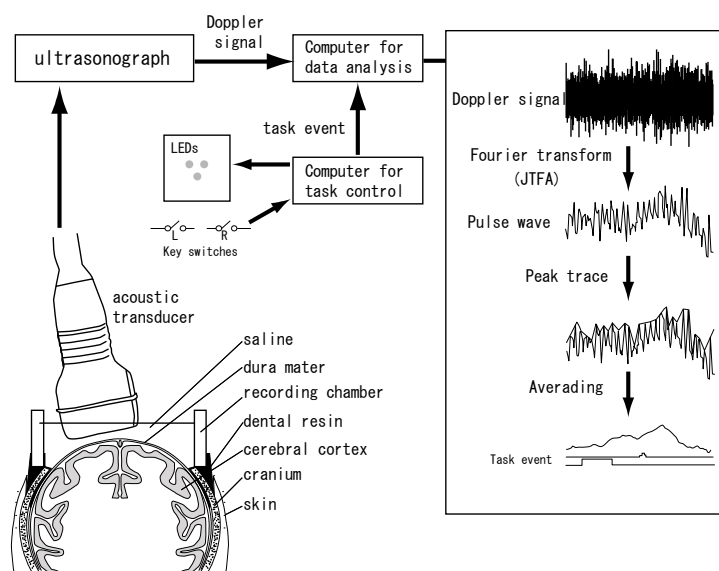
図7-4(上右) A:皮質刺激に対する淡蒼球内節細胞の応答様式。 B:運動制御に関わる大脳基底核の動的モデル

●経脳硬膜超音波ドプラー法を応用した脳機能イメージングの開発

本研究の目的は、経脳硬膜超音波ドプラー法を用いて脳の血行動態（血流速度の変化）を直接モニターし、運動課題を試行中に賦活化された領域を機能解剖学的に同定することにより、神経活動に関連した機能的イメージングを行うことである。超音波ドプラー法を脳機能イメージングに応用する最大の利点には、(1) これまで汎用されてきた**PET**や**fMRI**では実現できなかった、神経活動のリアルタイム情報を簡便な操作で獲得できる、(2) 超音波画像診断装置本体は**PET**や**fMRI**と比較してかなりの低コストで導入することができる、(3) 専用の設備や特別な維持費をほとんど必要としない、などが挙げられる。われわれが現在所有している超音波画像診断装置（**LOGIQ 700 MR EXPERT**、**G E横河メディカルシステム**）を用いて描出した脳の機能画像が、**PET**や**fMRI**から得られたものに匹敵するような優れた解像度を有することはすでに確認されている（Tokuno et al., 2000）。

本研究計画では、両手のボタン押し課題を学習中のサルから前頭葉運動関連領域の血行動態を経時的に描出・測定し、運動学習の成立過程における大脳皮質の活動様式の変化を解析した。当該研究計画の遂行をこれまで困難にしてきた最大の理由は、課題の学習過程における神経活動を電気生理学的に記録すべき領域を前もって的確に把握できなかったことにあり、ユニット活動の記録に先行して、神経活動のリアルタイム情報を簡便な操作で獲得できるような脳の機能的イメージングを行うことにより、このような問題を克服することができる。

図7-5 経脳硬膜超音波ドプラー法を応用した脳機能イメージングの原理



具体的には、3頭のニホンザルに手がかり刺激に応じて片手もしくは両手の運動を弁別し、遅延期間後に実際に片手あるいは両手でボタン押しを行うような運動課題を訓練した。脳血流の計測には超音波画像診断装置を使用し、ドプラー音として得られたデータをJTFA (joint-time frequency analysis) 法により解析した(図7-5)。測定部位は、一次運動野(MI)、補足運動野(SMA)、運動前野背側部(PMd)および腹側部(PMv)で、部位ごとに50回試行の加算を平均し、手がかり刺激提示前の血流速度に対する増加率を算出した。その結果、(1)MIでは、片手課題で運動開始に関連した顕著な血流増加が反対側性にみとめられ、両手課題でも同様の血流増加が両半球でみとめられた。(2)SMAでは、片手課題と両手課題のいずれでも、特に手がかり刺激と運動開始に関連した血流増加が反対側性、同側性、および両側性にみとめられた。(3)PMdでは、片手課題で遅延期間と運動開始に対応した血流増加が反対側性にみとめられ、両手課題でも同様の血流増加が両半球でみとめられた。(4)PMvでは、片手課題で手がかり刺激と運動開始に対応した血流増加が反対側性にみとめられ、両手課題でも同様の血流増加が両半球でみとめられた。以上の結果は、これまでに報告された電気生理学的所見とよく一致しており、経脳硬膜超音波ドプラー法による脳機能イメージングが有効であることを示している。さらに、ボタン押し課題の学習過程における血流変化を解析した結果、SMAでは、手がかり刺激と運動開始に関連した血流増加率が学習初期に比べて学習成立時にかなり減少していることが明らかになった。また、課題実行中にボタン押し課題を上記の弁別課題から単純な繰り返し課題に変更すると、SMAにおける手がかり刺激や運動開始に関連した血流増加が減少もしくは消失した。これらの結果は、SMAが運動学習の成立過程に深く関

与することを示唆している。

●帯状皮質前方部の高次機能の解明

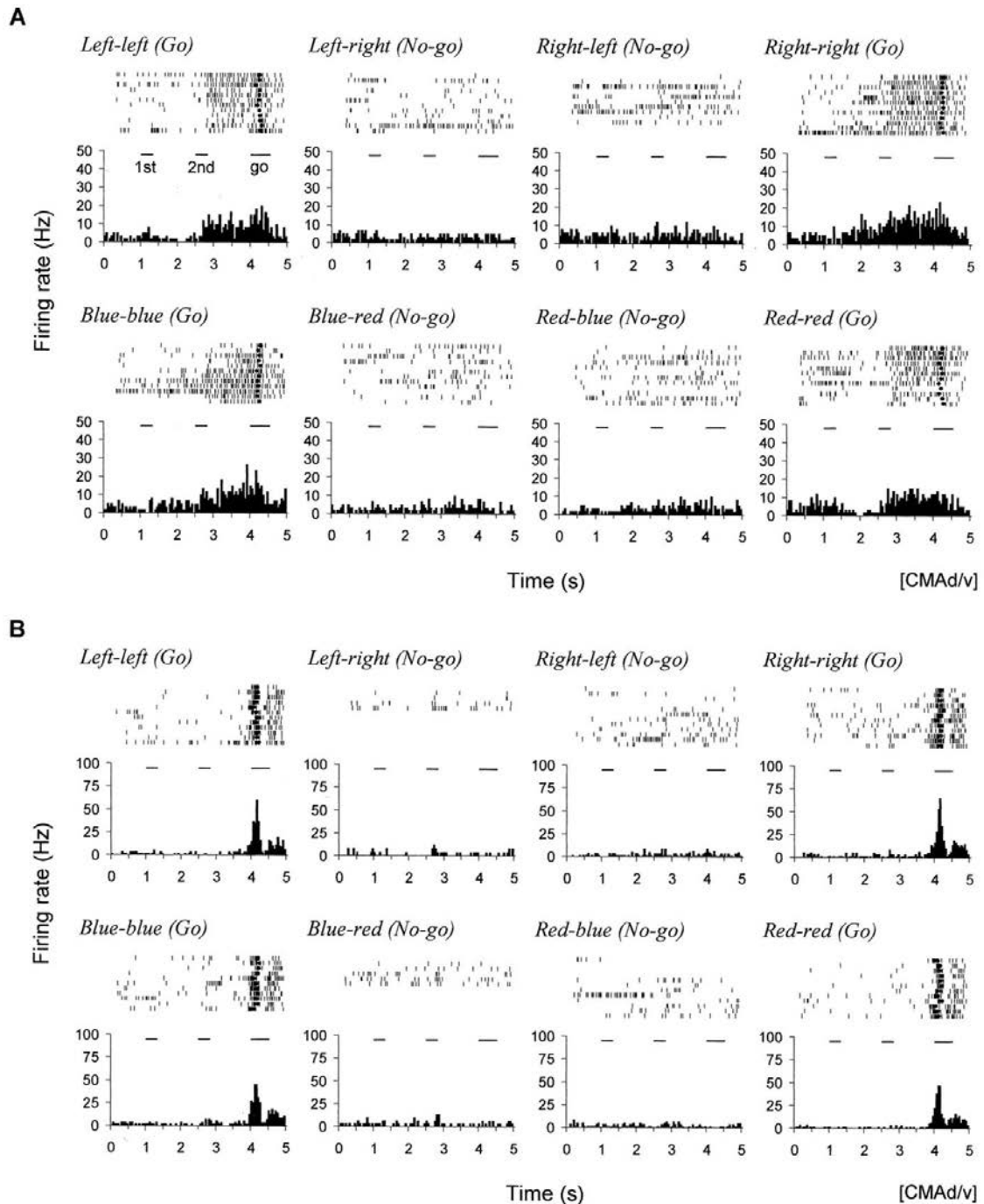


図7-6 Go/No-go弁別課題を遂行中のサルの帯状皮質におけるニューロン活動の例。

ヒトの機能的イメージング法を用いた最近の脳研究によると、帯状皮質運動野吻側領域を含む帯状皮質前方部は認知及び運動に関連する高次機能を有していると考えられる。本研究では、このような帯状皮質前方部機能のニューロンレベルにおける発現機構を明らかにするため、空間的（位置）

及び非空間的（色）視覚手がかりを用いた、条件付き遅延Go/Nogo弁別課題を遂行中のサルの前頭前野から単一ニューロン活動を記録した。その結果、以下のことが明らかになった。（１）前頭前野と異なり、個々の形質（例えば、左や赤）に関する視覚情報をコードしていると思われるニューロンは、帯状皮質運動野の吻側領域と尾側領域のいずれにおいてもほとんどみとめられなかった。（２）帯状皮質運動野吻側領域の多数のニューロンが、視覚条件（位置あるいは色）に特異的に、２番目に提示される手がかり刺激を期待する注意様活動を示した。（３）帯状皮質運動野吻側領域には、２番目に提示される手がかり刺激に関連した運動反応（GoあるいはNogo）に特異的な活動を示すニューロンも多数存在した。（４）視覚条件に特異的な帯状皮質運動野吻側領域ニューロンの一部は運動反応に特異的な活動を示した。（５）課題に関連した応答を示す帯状皮質運動野尾側領域ニューロンの多くは、Go試行の準備や実行などの運動機能に直接関与していた。これらのデータは、帯状皮質運動野吻側領域のニューロンが行動の際の注意や反応選択などの認知的運動機能に関与するのに対し、帯状皮質運動野尾側領域のニューロンが運動の準備や実行に関係することを示唆している（Isomura et al., 2003）。図 7-6 に記録した神経活動の例を示す。

●海馬における同期的振動現象の発生機序の解明

海馬における同期的振動現象は側頭葉てんかんに深く関与していると考えられる。本研究では、成熟ラット海馬CA1スライス標本を用いて、まず、テタヌス刺激によりシータ波に相当すると思われる同期的膜電位振動が誘発されることを発見し、さらに、その発生に関わる神経機構を単一細胞レベルで解析した。その結果、このような同期的振動現象中は「興奮性GABA入力」が錐体細胞の興奮性応答を直接駆動していることを見出すとともに、振動発現中における各種GABA作動性介在細胞の膜電位変化を錐体細胞の膜電位と同時記録し、特に錐体細胞層と多形細胞層に存在する介在細胞群がこの同期現象に深く関与していることを明らかにした（Fujiwara-Tsukamoto et al., 2003; Isomura et al., 2003）。

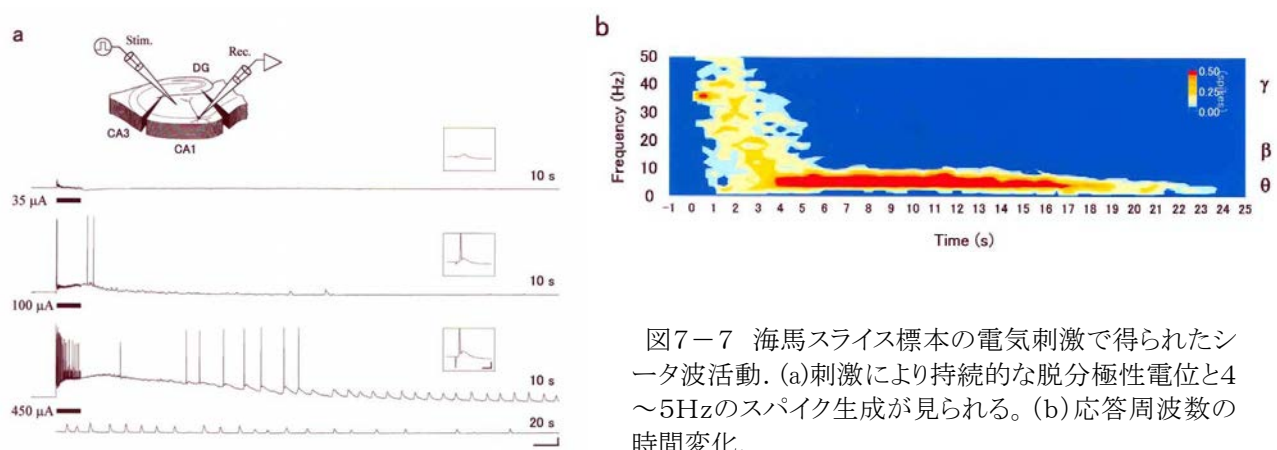


図7-7 海馬スライス標本の電気刺激で得られたシータ波活動. (a)刺激により持続的な脱分極性電位と4～5Hzのスパイク生成が見られる。(b)応答周波数の時間変化.

（２）得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

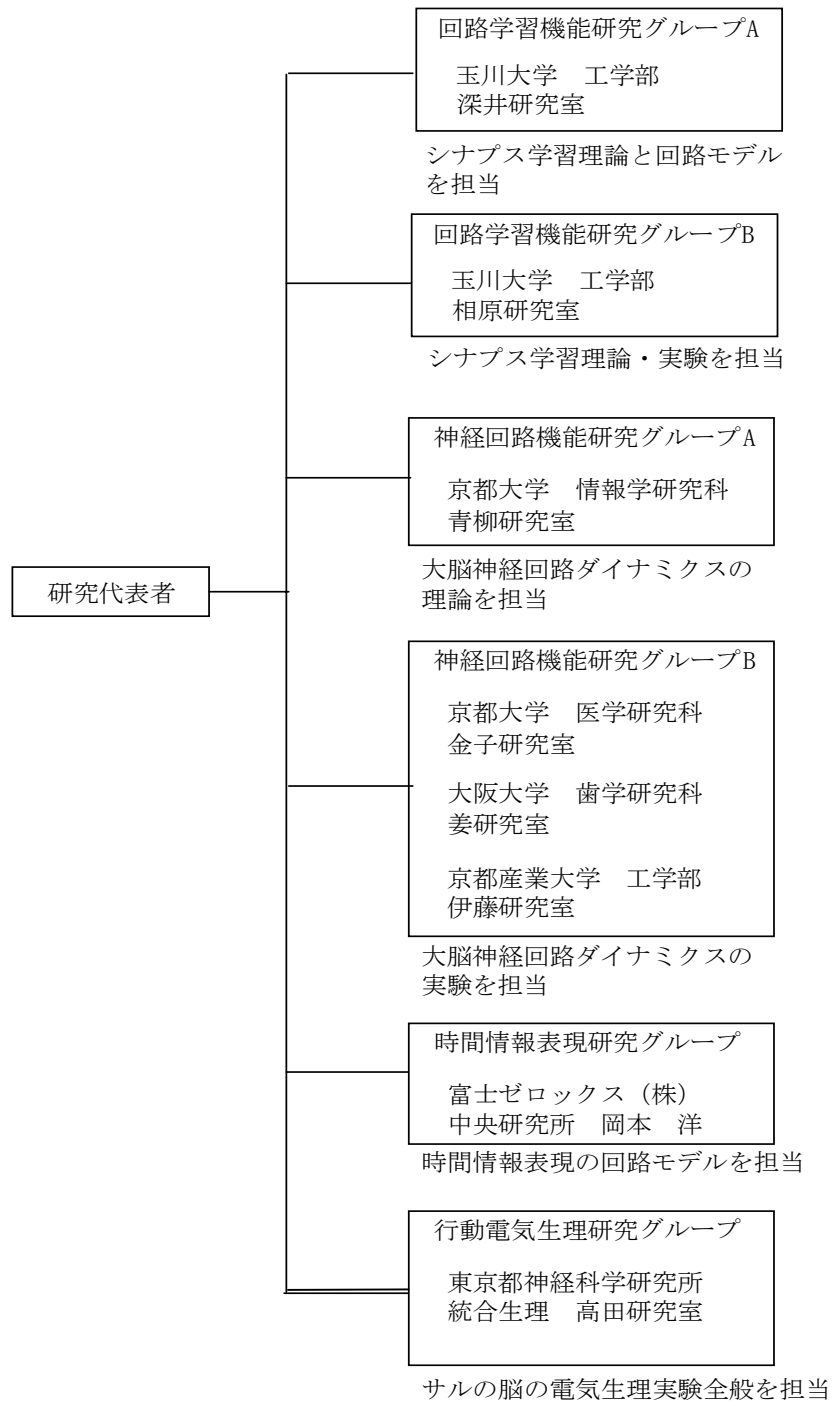
これらの成果から、大脳皮質入力が大脳基底核の神経回路に伝達され、処理されるプロセスに関

して、多くの基本的な知見が明らかになった。特に覚醒したサル of 線条体においても双安定状態遷移が見られたことは、このような動的振る舞いが、大脳皮質と基底核の機能連関によって行動が組織化され、学習される際に重要な働きをしていることを強く示唆している。今後、行動中のサルを用いた同様の実験とモデルによる研究を行い、双安定状態遷移と行動との関連性を調べていくことが必要である。また海馬スライス標本における実験は、海馬の同期的なシータ周波数活動の生成において、抑制性介在細胞が本質的に重要であることを示唆している。このことは、大脳皮質においては、シータ周波数帯の自発発火を示す単一神経細胞が見つかったことと考え合わせると、非常に興味深い。さらに回路機能研究グループによるチャタリング細胞のモデル化の報告中にも述べたように、海馬にはこのようなガンマ周波数帯のバースト発火を示す細胞は見つっていない。海馬ではやはり抑制性の介在細胞がガンマ周波数の同期活動の生成に本質的に関係していると考えられている。従って、海馬と大脳新皮質のどちらにも共通して見られるガンマ周波数帯あるいはシータ周波数帯の同期発火も、その生成と制御に関してはメカニズムを異にするようであり、それが大脳新皮質の機能の発達において如何なる意味を持つのか、今後の研究で明らかにしていく必要があるだろう。

また一連の研究の中で開発された超音波診断装置による行動関連神経活動の測定方法は、非常に高価で、かつ手間と熟練を要する機能的MRI画像による神経活動の測定に替わる、安価で信頼性のおける方法であると言える。完全な非侵襲測定ではないという欠点があるため、人間への応用に関しては手術時など、限られたものになるであろうが、サルなどによる実験においては、さまざまな応用の可能性を秘めていると言えるだろう。

5. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

① 研究グループ名：回路学習機能研究グループA

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
深井朋樹	玉川大工	助教授	研究全般の統括	H10. 10～H15. 11
加藤英之	JST	研究員	同期発火とSTDPの理論解析	H11. 11～H15. 11
北野勝則	玉川大工	学振特別研究員	線条体と大脳皮質の回路学習モデル	H10. 10～H15. 11
露木法子	JST	チーム事務員	事務処理担当	H11. 1～H15. 11
坂上雅明	玉川大学術	助教授	サルの意思決定の電気生理実験	H13. 1～H15. 11
姜 時友	玉川大工	博士後期	皮質神経回路の学習シミュレーション	H14. 4～H15. 11
湯本直杉	玉川大工	博士前期	サルの時間再生課題の電気生理実験	H12. 11～H15. 11
土谷友裕	玉川大工	博士前期	ニューロン・シミュレータの環境整備	H13. 6～H15. 11
鈴木智太郎	東海大工	博士前期	回路モデルの解析	H11. 4～H12. 3

② 研究グループ名：回路学習機能研究グループB

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
相原 威	玉川大工	助教授	ラット海馬スライス標本による実験	H10. 10～H15. 11
水野 真	玉川大工	助教授	多細胞記録用ソフトウェアの開発	H10. 10～H15. 11
小林祐喜	玉川大工	博士後期	海馬スライス標本からの光計測	H11. 4～H15. 11

③ 研究グループ名：神経回路機能研究グループA

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
青柳富誌生	京大情報	講師	大脳皮質神経回路モデルの構築と解析	H10. 10～H15. 11
野村真樹	京大工	博士後期	FS細胞モデルの同期現象の解析	H10. 10～H15. 11
寺田啓彦	京大情報	博士後期	CH細胞モデルの構築	H11. 4～H15. 11
竹川高志	京大情報	修士前期	CH細胞モデルの同期現象の解析	H12. 4～H15. 11

④ 研究グループ名：神経回路機能研究グループB

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
金子武嗣	京都大医	教授	皮質局所回路の電気生理学・形態学	H10. 10～H15. 11
伊藤浩之	京産大工	教授	マルチユニット記録データの解析方法	H10. 10～H15. 11
江口直美	京都大医	助手	遺伝子置換マウスの作成	H10. 10～H15. 11

古田貴寛	京都大医	助手	トランスジェニック・マウスの作成	H11.4～H15.11
滝 公介	京都大医	大学院生	遺伝子置換マウスの作成	H10.10～H15.11
平田昭夫	JST (京産大)	CREST研究員	大脳皮質-視床回路からの同時記録	H12.4～H15.11
上杉 章	JST (京大医)	研究補助員	電子顕微鏡操作	H11.4～H15.11
姜 英男	大阪大歯	教授	錐体細胞のスライス実験	H12.4～H15.11
広上大一郎	京産大工・JST	研究補助員	多細胞記録実験の補助	H10.10～H15.11
山県夏子	JST (京大医)	研究補助員	トランスジェニックマウスの作成	H11.4～H12.3
田中芳子	JST (京大医)	研究補助員	研究データの収集・解析	H11.7～H12.3

⑤ 研究グループ名：時間情報表現研究グループ

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
岡本 洋	富士ゼロックス (株) 総合研究所	研究員	時間情報表現の神経回路理論	H12.4～H15.11

⑥ 研究グループ名：行動電気生理研究グループ

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
高田 昌彦	東京都神経研	副参事研究員	ドーパミン神経路の解析	H10.10～H15.11
南部 篤	東京都神経研	副参事研究員	大脳皮質-基底核投射経路の解析	H10.10～H15.11
徳野 博信	東京都神経研	主任研究員	スライス標本による同時記録実験	H10.10～H15.11
金田 勝幸	JST	CREST研究員	基底核からの多細胞同時記録実験	H11.4～H15.3
礒村 宜和	JST	CREST研究員	in vitro実験とサルの電気生理実験	H12.9～H14.3
塚元 葉子	JST	研究補助員	In vitroの電気生理実験	H11.1～H15.11
峯 悦子	JST	研究補助員	実験データの整理と加工	H11.1～H15.11
原田 謙一	東海大工	博士前期	サルの時間再生課題の訓練とデータ収集	H11.4～H12.3
畑中 伸彦	東京都神経研	研究生	超音波診断装置による実験	H11.1～H12.3

6. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2000年9月4日	第23回日本神経科学大会／第10回日本神経回路学会合同大会シンポジウム「脳のダイナミズムに迫る－脳機能発現を支える神経集団の動的ふるまいの解明に向けて」	パシフィコ横浜	150人程度	合同大会の神経回路学会側プログラム委員長として、深井チームによる研究成果の発表を含めて、脳情報表現の解明に意欲的な研究者6名（チームメンバー青柳及び加藤を含む）によるシンポジウム講演を企画した。
2002年8月6日～11日	神経情報科学サマースクール「脳の情報表現－スパイクの意味するもの－」	湘南国際村センター	50人程度	日本神経回路学会が主催するサマースクールのディレクタとして参画した。
2003年8月2日～6日	神経情報科学サマースクール「脳の局所回路の計算機構」	(財)国際高等研究所	40人程度	日本神経回路学会が主催するサマースクールのディレクタとして参画した。
2003年8月1日	玉川大学CREST/COEワークショップ「神経回路機能への複合的アプローチ」	玉川大学	50人程度	国外の研究者（Dr. D. Plenz, Dr. M. Nicolelis）を交え、深井チームの最近の研究結果の報告と意見交流のため、one day workshop を玉川大学COEプロジェクトとの合同形式で開催した。学外から多数の参加者があり、活発な議論がなされた。

(2) 招聘した研究者等

氏名（所属、役職）	招聘の目的	滞在先	滞在期間
MAYANK R MEHTA (M. I. T. 研究員)	セミナーと情報交換	玉川大学 (深井G)	H13年8月
西山 誠 (New York 大学 助教授)	共同実験のセッティング	玉川大学 (相原G)	H13年8月
Dietmar Plenz (N. I. M. H. ラボ・リーダー)	ワークショップへの招聘	玉川大学 (深井G)	H14年8月

7. 主な研究成果

(1) 論文発表（国内 28 件、海外 88 件）

1. Kitano K, Fukai T (in press) Predictive synchrony organized by spike-based Hebbian learning with time-representing synfire activities. (Book chapter) In: Neural Information Processing: Research and Development, Springer-Verlag.

2. Okamoto, H. & Fukai, T. (in press) Propagation of quasi-stable activation in a chain of recurrent neural networks. *Neurocomputing*.
3. Toshio Aoyagi, Takaaki Aoki (in press) Possible Role of Synchronous Input Spike Trains in Controlling Function of Neural Networks, *Neurocomputing*.
4. Tomoki Fukai, Toshio Aoyagi (in press) Gamma frequency synchronization in a local cortical network model, Masaki Nomura, *Neurocomputing*.
5. Takashi Takekawa, Toshio Aoyagi, Tomoki Fukai (2004) Influences of synaptic locations on the synchronization through rhythmic bursting, , *Network: Computation in Neural Systems*, 15, 1-12.
6. Cateau H & Fukai T (2003). A stochastic method to predict the consequence of arbitrary forms of spike-timing-dependent plasticity. *Neural Computation* 15 (3) : 597-620.
7. Masaki, Nomura, Tomoki Fukai, Toshio Aoyagi (2003) Synchrony of Fast-Spiking Interneurons Interconnected by GABAergic and Electrical Synapses, *Neural Computation* 15, 2179-2198.
8. Toshio Aoyagi, Takashi Takekawa, Tomoki Fukai (2003) Gamma Rhythmic Bursts: Coherence Control in Networks of Cortical Pyramidal Neurons, *Neural Computation* 15, 1035-1061.
9. Kitano, K., Okamoto, H., Fukai, T. (2003) Time representing cortical activities: two models inspired by prefrontal persistent activity, , *Biological Cybernetics* 88, 387-394.
10. Okamoto, H. & Fukai, T. (2003) Neural bases of accumulator models. *Neurocomputing* 52-54, 285-288
11. Okamoto, H. & Fukai, T. (2003) Physiologically realistic modelling of a mechanism for neural representation of intervals of time, *BioSystems* 68, 229-233.
12. Masaki Nomura, Toshio Aoyagi, Masato Okada (2003) Two-level hierarchy with sparsely and temporally coded patterns, *Neural Networks* 16, 947-954.
13. Li J-L., Fujiyama F., Kaneko T., and Mizuno N., Expression of vesicular glutamate transporters, VGLUT1 and VGLUT2, in axon terminals of nociceptive primary afferent fibers in the superficial layers of the medullary and spinal dorsal horns of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 457 (no. 3), pp. 236-249, March 10, 2003.
14. Hioki H., Fujiyama F., Taki K., Tomioka R., Furuta T., Tamamaki N., and Kaneko T., Differential distribution of vesicular glutamate transporters in the rat cerebellar cortex. *Neuroscience*, vol. 117 (no. 1), pp. 1-6, March 17, 2003.
15. Li J-L., Xiong K.-H., Dong Y.-L., Fujiyama F., Kaneko T., and Mizuno N., Vesicular glutamate transporters, VGLUT1 and VGLUT2, in the trigeminal ganglion neurons of the rat, with special reference to the co-expression. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 463 (no.2), pp. 212-220, August 18, 2003.
16. Zhou L., Furuta T., and Kaneko T., Chemical organization of projection neurons in the rat accumbens nucleus and olfactory tubercle. *Neuroscience*, vol. 120 (no.3), pp. 783-798, September 1, 2003.
17. Fujiyama F., Hioki H., Ryohei T., Taki K., Tamamaki N., Nomura S., Okamoto K., Kaneko T., Changes of immunocytochemical localization of vesicular glutamate transporters in the rat visual system after the retinofugal denervation. *The Journal of Comparative Neurology*, vol.4 65 (no.2), pp. 234-249, October 13, 2003.
18. Tamamaki N., Yanagawa Y., Tomioka R., Miyazaki J., Obata K., and Kaneko T., Green fluorescent protein expression and colocalization with calretinin, parvalbumin, and somatostatin in the GAD67-GFP knock-in mouse. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 467(no. 1), pp.60-79,December 1, 2003.
19. A. Hirata, P. Malonado, C. Gray and H. Ito, Unitary Event Analysis of Synchronous Activities in Cat LGN in *The Neural Basis of Early Vision* , A. Kaneko ed. (Springer-Verlag, Tokyo), 190-193 (2003).
20. Isomura Y, Ito Y, Akazawa T, Nambu A, Takada M (2003) Neural coding of "attention for action" and "response selection" in primate anterior cingulate cortex. *J Neurosci* 23:8002–8012.
21. Isomura Y, Fujiwara-Tsukamoto Y, Takada M (2003) Glutamatergic propagation of GABAergic seizure-like afterdischarge in the hippocampus in vitro. *J Neurophysiol* 90:2746–2751.

22. Y, Matsumura M, Kojima J, Tokuno H, Nambu A, Inase M, Imai H, Takada M (2003) Differential reductions in dopaminergic innervation of the motor-related areas of the frontal lobe in MPTP-treated monkeys. In: *The Basal Ganglia VI* (Graybiel AM, DeLong MR, Kitai ST, eds), pp 159–167. New York: KA/PP.
23. Takada M, Hamada I, Tokuno H, Inase M, Ito Y, Hasegawa N, Ikeuchi Y, Imanishi M, Akazawa T, Hatanaka N, Nambu A (2003) Corticostriatal projections from the cingulate motor areas in the macaque monkey. In: *The Basal Ganglia VI* (Graybiel AM, DeLong MR, Kitai ST, eds), pp 419–428. New York: KA/PP.
24. Akazawa T, Takada M, Nambu A (2003) Activity and distribution patterns of monkey pallidal neurons in response to peripheral nerve stimulation. *Neurosci Lett* 339:161–165.
25. Hatanaka N, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Nambu A, Takada M (2003) Thalamocortical and intracortical connections of monkey cingulate motor areas. *J Comp Neurol* 462:121–138.
26. Fujiwara-Tsukamoto Y, Isomura Y, Nambu A, Takada M (2003) Excitatory GABA input directly drives seizure-like rhythmic synchronization in mature hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience* 119:265–275.
27. Kaneda K, Imanishi M, Nambu A, Shigemoto R, Takada M (2003) Differential expression patterns of mGluR1 in monkey nigral dopamine neurons. *NeuroReport* 14:947–950.
28. Tachibana Y, Nambu A, Hatanaka N, Miyachi S, Takada M (2003) Input–output organization of the rostral part of the dorsal premotor cortex, with special reference to its corticostriatal projection. *Neurosci Res* 48:45–57.
29. 高田昌彦 (印刷中) 大脳基底核の機能解剖学. 脳の科学 増刊号「Parkinson 病のすべて」.
30. 北野勝則 (2003) 神経細胞とシナプスの数学モデル-基礎と応用-, 日本神経回路学会誌 vol.10 no.1, 11-21.
31. 青柳富誌生、興奮性および抑制性神経回路における同期現象、日本神経回路学会誌、Vol.6(No.2), 99-105 (2003).
32. 伊藤浩之 「脳内の同期活動と認知情報処理」 *BRAIN MEDICAL* 特集「脳と時間」 vol.15 No.2 37-44 (2003)
33. Kitano K, Câteau H, Kaneda K, Nambu A, Takada M, Fukai T (2002) Two-state membrane potential transitions of striatal spiny neurons as evidenced by numerical simulations and electrophysiological recordings in awake monkeys. *J Neurosci* 22:RC230 (1–6).
34. Toshio Aoyagi, Youngnam Kang, Nobuhiko Terada, Takeshi, Kaneko and Tomoki Fukai, The role of Ca²⁺-dependent cationic current in generating gamma frequency rhythmic bursts: modeling study, *Neuroscience*, 115, 1127-1138 (2002).
35. Kitano, K., Cateau, H., Fukai, T., Self-organization of memory activity through spike-timing-dependent plasticity, *NeuroReport* 13, 795-798, (2002)
36. Daisuke Suzuki, Toshio Aoyagi, Phase Locking States in Network of Inhibitory Neuron: A Putative Role of Gap Junction, *Journal of the Physical Society of Japan*, 71, 2644-2648 (2002).
37. Tomoki Fukai, Katsunori Kitano, Toshio Aoyagi and Youngnam Kang, Modeling the layer V cortical pyramidal neurons showing theta rhythmic firing in the presence of muscarine, *Neurocomputing* 44-46, 103-108 (2002).
38. Kitano, K., Cateau, H., Fukai, T., Sustained activity with low firing rate in a recurrent network regulated by spike-timing-dependent plasticity, *Neurocomputing* 44-46, 473-478, (2002)
39. Kaneko T., Fujiyama F., and Hioki H., Immunohistochemical localization of candidates for vesicular glutamate transporters in the rat brain. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 444 (no. 1), pp. 39-62, February 25, 2002.
40. Nakamura K., Matsumura K., Kaneko T., Kobayashi S., Katoh H., and Negishi M., The rostral raphe pallidus nucleus mediates pyrogenic transmission from the preoptic area. *The Journal of Neuroscience*, vol. 22 (no. 11), pp. 4600-4610, June 1, 2002.
41. Furuta T., Zhou L., and Kaneko T., Preprodynorphin-, preproenkephalin-, preprotachykinin A- and preprotachykinin B-immunoreactive neurons in the accumbens nucleus and olfactory tubercle:

- Double- immunofluorescence analysis. *Neuroscience*, vol. 114 (no. 3), pp. 611-627, October 11, 2002..
42. Isomura Y, Fujiwara-Tsukamoto Y, Imanishi M, Nambu A, Takada M (2002) Distance-dependent Ni^{2+} -sensitivity of synaptic plasticity in apical dendrites of hippocampal CA1 pyramidal cells. *J Neurophysiol* 87:1169-1174.
 43. Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 43:111-117.
 44. Kaneda K, Nambu A, Tokuno H, Takada M (2002) Differential processing patterns of motor information via striatopallidal and striatonigral projections. *J Neurophysiol* 88:1420-1432.
 45. Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2002) Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol* 88:1830-1842.
 46. Takada M, Matsumura M, Kojima J, Yamaji Y, Inase M, Tokuno H, Nambu A, Imai H (2002) Protection against nigrostriatal dopamine cell death by pedunculopontine tegmental nucleus lesions. In: *The Basal Ganglia VII* (Nicholson LFB, Faull RLM, eds), pp 67-76. New York: KA/PP.
 47. Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2002) Partly converging but largely segregated corticostriatal projections from the primary motor cortex and the supplementary motor area. In: *The Basal Ganglia VII* (Nicholson LFB, Faull RLM, eds), pp 147-153. New York: KA/PP.
 48. 青柳富誌生、「位相振動子モデルによる同期・非同期解析」 In: *脳の情報表現：ニューロン、ネットワークと数理モデル IV* 13 章、朝倉書店、120-127 (2002).
 49. 姜英男, 青柳富誌生、深井朋樹, 「大脳皮質の錐体細胞とガンマ周波数帯のバースト発火-FRB ニューロンのモデル」 In: *脳の情報表現：ニューロン、ネットワークと数理モデル IV* 11 章、朝倉書店、146-155 (2002).
 50. 伊藤浩之、「多細胞同時記録データの統計解析法」 In: *脳の情報表現：ニューロン、ネットワークと数理モデル*、銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔共編、朝倉書店 (2002).
 51. Ad Aertsen、伊藤浩之、「皮質ダイナミクスと神経計算機構ー実験・解析・モデルー」 In: *脳の情報表現 ニューロン、ネットワーク、数理モデル*、朝倉書店 (2002).
 52. 深井朋樹、高木 博. 「ニューロンと局所回路のダイナミクス」 In: *脳の情報表現：ニューロン、ネットワーク、数理モデル*(銅谷賢治他編. 朝倉書店)、pp107-119. 2002 年 3 月
 53. 深井朋樹、加藤英之、北野勝則. 「脳の情報表現」. *Computer Today* 2002 年 7 月号、pp. 9-15 (サイエンス社).
 54. 深井朋樹. 「脳内クロックの計算モデル」. *脳を知る・創る・守る* 第 4 巻、pp. 94-117 2002 年 7 月 (脳の世紀推進会議編. クバプロ)
 55. 岡本 洋、深井 朋樹. 「脳内時計の神経機構」 別冊・数理科学 2002 年 10 月、pp. 51-59 (サイエンス社).
 56. 加藤英之、深井朋樹. 「Fokker-Planck 方程式を用いた発火タイミング依存シナプス可塑性の解析ーラットの海馬、電気魚の小脳様器官への応用ー」. *電子情報通信学会 信学技報 NLP2001-88*, 23-28 (2002).
 57. 金子武嗣, 大脳皮質の神経回路, In: *脳の情報表現 ニューロン・ネットワーク・数理のモデル* (銅谷賢治、伊藤浩之、藤井宏、塚田稔 編集), pp. 131-145, 朝倉書店、東京、2002.3.20
 58. 高田昌彦、南部 篤 (2002) 皮質ー視床下核投射の機能的意義. *脳の科学「特集 視床下核と刺激療法」* 24:437-444.
 59. Okamoto, H. & Fukai, T. (2001), Neural mechanism for a cognitive timer, *Physical Review Letters* 86, 3919-3922
 60. Cateau H & Fukai T (2001). Fokker-Planck approach to the pulse packet propagation in synfire chain. *Neural Networks* 14: 675-685. (Special Issue: Spiking Neurons in Neuroscience and Technology).
 61. Kitano, K., Aoyagi, T., Fukai, T., A possible functional organization of the corticostriatal input within the weakly-correlated striatal activity: a modeling study, *Neuroscience Research* 40, 87-96, (2001)
 62. Fukai T & Kanemura S (2001) Noise-tolerant stimulus discrimination by synchronization with depressing synapses. *Biological Cybernetics* 85: 107-116.

63. Fukai T (2001) Neuronal analog-digital information transformations at the gamma frequency. *Neurocomputing* 38-40: 615-619.
64. Okamoto, H. & Fukai, T. (2001), On experimental predictions from a model for a neural mechanism of internal timer, *Neurocomputing*, 38-40, 1489-1493
65. Toshio Aoyagi, Nobuhiko Terada, Younghan Kang, Takeshi Kaneko and Tomoki Fukai, A Bursting Mechanism of Chattering Neurons Based on Ca^{2+} -Dependent Cationic Currents, *Neurocomputing*, 38, 93-98 (2001).
66. Kitano, K., Aoyagi, T., Fukai, T., Synchronous and asynchronous activities in a network of striatal spiny projection neurons, *Neurocomputing* 38-40, 721-726, (2001)
67. Fujiyama F., Furuta T., and Kaneko T., Immunocytochemical localization of candidates for vesicular glutamate transporters in the rat cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 435 (no. 3), pp. 379-387, July 2, 2001.
68. Tamamaki N., Nakamura K., Okamoto K., and Kaneko T., Radial glia is a progenitor of neocortical neurons in the developing cerebral cortex. *Neuroscience Research*, vol. 41 (no. 1), pp. 51-60, September, 2001.
69. Mizoguchi A., Eguchi N., Kimura K., Kiyohara Y., Qu W.-M., Huang Z.-L., Mochizuki T., Lazarus M., Kobayashi T., Kaneko T., Narumiya S., Urade Y., and Hayashi O., Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Pest articles and news summaries*, vol. 98 (no. 20), pp. 11674-11679, September 25, 2001.
70. Furuta T., Tomioka R., Taki K., Nakamura K., Tamamaki N., and Kaneko T., In Vivo Transduction of central neurons using recombinant Sindbis virus: Golgi-like labeling of dendrites and axons with membrane-targeted fluorescent proteins. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, vol. 49 (no. 12), pp. 1497-1507, December, 2001.
71. Takada M, Kang Y, Imanishi M (2001) Immunohistochemical localization of voltage-gated calcium channels in substantia nigra dopamine neurons. *Eur J Neurosci* 13:757-762.
72. Takada M, Tokuno H, Hamada I, Inase M, Ito Y, Imanishi M, Hasegawa N, Akazawa T, Hatanaka N, Nambu A (2001) Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *Eur J Neurosci* 14:1633-1650.
73. Hatanaka N, Nambu A, Yamashita A, Takada M, Tokuno H (2001) Somatotopic arrangement and corticocortical inputs of the hindlimb region of the primary motor cortex in the macaque monkey. *Neurosci Res* 40:9-22.
74. 高田昌彦 (2001) 大脳基底核：謎に満ちた運動中枢. 脳の科学「特集 大脳皮質—大脳基底核ループと運動制御」23:1029-1032.
75. 深井朋樹、加藤英之、北野勝則. 「前頭皮質における記憶機能の計算論的モデルと線条体神経活動解析への応用」脳の科学 23 巻 12 号 (2001 年 12 月号:特集／大脳皮質—大脳基底核ループと運動制御) pp1069-1075.
76. 加藤英之、深井朋樹. 「発火タイミング依存性 Hebb 学習によるシナプス荷重分布の変化を記述する厳密な Fokker-Planck 方程式を用いた学習結果の予測」. 電子情報通信学会 信学技報 NC2000-165, 67-73 (2001).
77. 加藤英之、深井朋樹. 「Fokker-Planck 方程式を用いた神経集団活動の解析」. 日本神経回路学会誌 8, 94-102 (2001). 解説
78. Fukai T (2000) Neuronal communication within synchronous gamma oscillations. *NeuroReport* 11: 3457-3460.
79. Fukai T & Kanemura S (2000) Precisely-timed synchronization by depressing synapses. *Neurocomputing* 32-33: 133-140.
80. Okamoto, H. & Fukai, T. (2000), A model for neural representation of intervals of time, *Neurocomputing* 32-33, 935-939
81. Okamoto, H. & Fukai, T. (2000), A model for neural representation of temporal duration, *BioSystems* 55, 59-64
82. Okamoto, H. & Ichikawa, K. (2000), A model for molecular mechanisms of synaptic competition

for a finite resource, *BioSystems* 55, 65-71

83. Okamoto, H. & Ichikawa, K. (2000), Switching characteristics of a model for biochemical-reaction networks describing autophosphorylation versus dephosphorylation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, *Biological Cybernetics* 82, 35-47
84. H. Ito and S. Tsuji, Model Dependence in Quantification of Spike Interdependence by Joint Peri-Stimulus Time Histogram, *Neural Computation*, vol. 12, No. 1, 195-217 (2000).
85. Nomura, M. and Aoyagi, T., Analysis of oscillator neural networks for sparsely coded phase patterns, *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 33, 8681-8702, 2000.
86. Nakamura K., Kaneko T., Yamashita Y., Hasegawa H., Katoh H., and Negishi M., Immunohistochemical localization of prostaglandin EP3 receptor in the rat nervous system. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 421 (no. 4), pp. 543-569, June 12, 2000.
87. Taki K., Kaneko T., and Mizuno N., A group of cortical interneurons expressing mu-opioid receptor-like immunoreactivity: a double immunofluorescence study in the rat cerebral cortex. *Neuroscience*, vol. 98 (no. 2), pp. 221-231, June, 2000.
88. Kaneko T., Cho R.-H., Li Y.-Q., Nomura S., and Mizuno N., Predominant information transfer from layer III pyramidal neurons to corticospinal neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 423 (no. 1), pp. 52-65, July 17, 2000.
89. Furuta T., Mori T., Lee T., and Kaneko T., Third group of neostriatofugal neurons: neurokinin B-producing neurons that send axons predominantly to the substantia innominata. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 426 (no. 2), pp. 279-296, October 16, 2000.
90. Tamamaki N., Nakamura K., Furuta T., Asamoto K., and Kaneko, T., Neurons in Golgi-stain-like images revealed by GFP-adenovirus infection in vivo. *Neuroscience Research*, vol. 38 (no. 3), pp. 231-236, November, 2000.
91. Beuckmann C.T., Lazarus M., Gerashchenko D., Mizoguchi A., Nomura S., Mohri I., Uesugi A., Kaneko T., Mizuno N., Hayaishi O., and Urade Y., Cellular localization of lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace) in the central nervous system of the adult rat. *The Journal of Comparative Neurology*, vol. 428 (no. 1), pp. 62-78, December 25, 2000.
92. Nakamura K., Li Y.-Q., Kaneko T., Katoh H., and Negishi M., Prostaglandin EP3 Receptor protein in serotonin and catecholamine cell groups: A double immunofluorescence study in the rat brain, *Neuroscience*, vol. 103 (no. 3), pp. 763-775, March 21, 2001.
93. Matsuda H., Aihara T., Tatsuno M., Tsukada M. and Aihara k. Chaotic stimulus dependent long-term potentiation in the hippocampal CA1 area, *Biosystems*, Vol.58, pp.273-279 (2000)
94. Aihara T., Tsukada M. and Matsuda H. : Two dynamic processes for the induction of long-term potentiation in hippocampal CA1 area, *Biological Cybernetics* Vol.82, pp.189-195 (2000)
95. Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Takada M (2000) Direct projections from the magnocellular division of the basal nucleus of the amygdala to the principal part of the cortical masticatory area in the macaque monkey. *Brain Res* 854:220-223.
96. Akazawa T, Tokuno H, Nambu A, Hamada I, Ito Y, Ikeuchi Y, Imanishi M, Hasegawa N, Hatanaka N, Takada M (2000) A cortical motor region that represents the cutaneous back muscles in the macaque monkey. *Neurosci Lett* 282:125-128.
97. Tokuno H, Hatanaka N, Takada M, Nambu A (2000) B-mode and color Doppler ultrasound imaging for localization of microelectrode in monkey brain. *Neurosci Res* 36:335-338.
98. Takada M, Matsumura M, Kojima J, Yamaji Y, Inase M, Tokuno H, Nambu A, Imai H (2000) Protection against dopaminergic nigrostriatal cell death by excitatory input ablation. *Eur J Neurosci* 12:1771-1780.
99. Matsumura M, Nambu A, Yamaji Y, Watanabe K, Imai H, Inase M, Tokuno H, Takada M (2000) Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 98:97-110.
100. 岡本洋、深井朋樹、「脳内時計の神経機構」、数理科学 2000 年 6 月号、37 頁-44 頁
101. 深井 朋樹. 「スパースコーディング・スパース結合」(第8章3節)、脳科学大事典(甘利俊一、外山敬介編. 朝倉書店. 2000 年4月初版) pp. 791-796.

102. 深井 朋樹. 「動物の記憶作業と神経活動」(第8章7節)、脳科学大事典(甘利俊一、外山敬介編. 朝倉書店. 2000 年4月初版) pp. 809-812.
103. 深井 朋樹. 「Self-consistent な信号雑音解析法による連想記憶モデルの記憶特性の解析」システム/制御/情報 44, pp. 512-517 (システム制御情報学会, 2000).
104. 伊藤浩之, 多細胞同時記録データの統計解析法, 日本神経回路学会誌、vol. 7 No. 1 8-19 (2000).
105. 伊藤浩之, 視覚情報処理の神経生理学, 京都産業大学現代体育研究所紀要 第9号、69-74 (2000).
106. 青柳富誌生、脳科学ハンドブック 8.6 章非対称結合と時系列, 朝倉書店, 805-808 (2000).
107. 高田昌彦 (2000) 大脳基底核をめぐる神経回路. 脳 21「特集 大脳基底核の神経回路、機能、病態」3:291-298.
108. 高田昌彦 (2000) 免疫蛍光染色の感度を上げる. 脳の科学「ニューロサイエンスの研究法」22:893-899.
109. Fukai T (1999) Sequence generation in arbitrary temporal patterns from theta-nested gamma oscillations: A model of the basal ganglia-thalamo-cortical loops. Neural Networks 12: 975-987. (Special Issue: Organisation of Computation in Brain-like Systems).
110. Asai T, Fukai T & Tanaka S (1999) A subthreshold MOS circuit for the Lotka-Volterra neural network possessing the winner-take-all and winners-share-all solutions. Neural Networks 12: 211-216.
111. Fukai T (1999) Modeling the interplay of short-term memory and the basal ganglia in sequence processing. Neurocomputing 26-27: 687-692.
112. Aoyagi, T. and Nomura, M., Oscillator neural network retrieving sparsely coded phase patterns, Physical Review Letters, 83, 1062-1438, 1999.
113. Takada M, Hatanaka N, Tokuno H (1999) Anatomical basis for information processing in masticatory behavior. In: Neurobiology of Mastication — from Molecular to Systems Approach (Nakamura Y, Sessle BJ, eds), pp 441-459. Amsterdam: Elsevier.
114. Tokuno H, Inase M, Nambu A, Akazawa T, Miyachi S, Takada M (1999) Corticostriatal projections from distal and proximal forelimb representations of the monkey primary motor cortex. Neurosci Lett 269:33-36.
115. Inase M, Tokuno H, Nambu A, Akazawa T, Takada M (1999) Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. Brain Res 833:191-201.
116. 松田広則、相原威、塚田稔、龍野正美、合原一幸. 海馬C A 1 野のカオス時系列刺激依存性長期増強 (L T P)、日本神経回路学会誌 Vol. 6, No. 2 p. 117-127 (1999)

(2) 口頭発表 (内容が重複しているものは除く。国際学会発表を優先。)

①招待、口頭講演 (国内 74 件、海外 12 件)

1. T Fukai and K Kitano (2003) Spike-timing-dependent plasticity enhances reliability of predictive spike coincidences. Neural Information Coding Workshop 2003, Snowbird, Utah, USA.
2. 深井朋樹. 脳と心のメカニズム第3回冬のワークショップ 「スパイク同期の神経機構と認知的役割」 (於 ルスツリゾート) 2003 年 1 月 10 日.
3. 深井朋樹 「計算論的立場から見た線条体神経回路の機能」第18回日本大脳基底核研究会、富士教育研究所 (三島) 2003 年 6 月 28 日
4. 北野勝則、線条体投射細胞の閾値下二状態遷移の検証、生理研研究会「大脳皮質・視床・基底核の神経回路」、岡崎共同研究機構 (岡崎)、2003 年 10 月
5. 青木 高明, 青柳 富誌生, スパイク同期現象による Winner-Take-All 競合の調節, 日本物理学会, 東北大学(仙台), 2003 年 3 月
6. 吉田英正、青柳富誌生、倉田耕治、多様な特徴抽出細胞の組合せによる分散表現の自己組織化、電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会、2003 年 6 月.

7. 青柳富誌生、神経系の同期現象の理論的解析、文部省核融合研究所 情報生物物理学懇談会 2003 年研究会 招待講演 2003 年 1 月
8. 高橋宗良, 川井淳, 児玉崇晶, 市川一雄, 土屋茂之, 芳賀亮介, 相原威, 塚田稔, 安西祐一郎. 単純交代系列行動下におけるラット海馬 CA1 領域のニューロン活動計測. 電子情報通信学会技術研究報告 vol.101 No.734, pp.25-28 (2003)
9. 阿蒜洋一、柏木康利、相原威、塚田稔. S T D P 誘起刺激時の海馬神経回路網のカルシウム計測. 電子情報通信学会技術研究報告 vol.103 No.152, pp.1-4(2003) 6/26
10. 相原威. 脳科学の新展開 ―シナプスの可塑性と H e b b ルーラー. 電気学会産業応用部門大会論文集 3-S14-1, p.III33-34 (2003) 8/28
11. 相原威, 酒井裕. 集中討論: スパイク時刻依存性可塑性 (S T D P). 日本神経回路学会第 13 回全国大会講演論文集 p.5 (2003) 9/10
12. 伊藤浩之. 脳のシステムの理解に向けての多細胞同時記録 ―パラダイム・技術・解析・モデル― 大阪大学基礎工学科 集中講義 平成 15 年 9 月
13. 伊藤浩之、平田昭夫、P.E.Maldonado, and C.M. Gray. 多細胞同時記録データの統計解析法の開発と視覚生理実験への応用. 文部科学省特定領域研究「先端脳」班会議 砂防会館、東京、平成 15 年 12 月 19 日
14. Tomoki Fukai, Towards the understanding of biological mechanisms and functional roles of the gamma rhythmic activity 日中韓印合同シンポジウム (RIKEN NBNI) (於 理化学研究所 和光市) 2002 年 11 月 26 日
15. Akio Hirata, Pedro Maldonado, Charles Gray, and Hiroyuki Ito. Unitary Event Analysis of Synchronous Activities in Cat LGN. Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine, "The Neural Basis of Early Vision" 2002.9.2-3, Mita, Tokyo.
16. Hirata A, Maldonado PE, Gray CM and H. Ito. Unitary Event Analysis of Synchronous Activities in Cat LGN. Dynamical Neuroscience Satellite Symposium -From Experiments and Models to Brain Theory. 10th Annual, November 1-2, 2002. Orland, Florida, USA.
17. T. Aihara, M. Tsukada, Y. Kobayashi, H. Shimazaki. Spike-timing dependent LTP and LTD in the CA1 area of Hippocampal slices using optical imaging methods. Dynamic Brain Forum 2001 proceedings p.15, Sep, 2002
18. 深井朋樹 大脳皮質神経回路のスパイク・コヒーレンス ―ボトムアップなモデル化― (岡崎国立共同研究機構コンファレンス「脳のバイオイノフォーマティクス」) 2002 年 3 月 28 日.
19. 深井朋樹 ブレイン・インフォーマティクス in 岩手 「スパイク時間依存のシナプス可塑性」 (於 岩手大学工学部テクノホール) 2002 年 9 月 28 日
20. 深井朋樹「脳の情報表現 ―オーバービュー―」第 4 回神経情報科学サマースクール NISS'02 「脳の情報表現 ―スパイクの意味するもの―」湘南国際村センター 三浦郡葉山町 平成 2002 年 8 月 6 日
21. 塚元葉子, 磯村宜和, 南部 篤, 高田昌彦 (2002) 高頻度シナプス刺激による海馬シータ・リズムの発現機構. 第 79 回日本生理学会学術大会, 広島
22. 磯村宜和, 伊東由美, 赤沢年一, 南部 篤, 高田昌彦 (2002) 帯状皮質運動野吻側部・尾側部における遅延・条件性 Go/No-go 弁別課題に関連した神経活動. 第 79 回日本生理学会学術大会, 広島
23. 野村真樹、深井朋樹、青柳富誌生、電気及び化学シナプスで結合された Fast-Spiking Interneuron ネットワークの同期特性、日本神経回路学会第 12 回全国大会、鳥取大学 (鳥取)、平成 14 年 9 月
24. 北野勝則、深井朋樹、予測的同期活動におけるスパイク時間依存シナプス可塑性の役割、日本神経回路学会第 12 回全国大会、鳥取大学 (鳥取)、平成 14 年 9 月
25. 青木高明、青柳富誌生、スパイクの同期現象と神経回路網の機能との関連性、日本物理学会、中部大学(名古屋)、2002 年 9 月
26. 野村真樹、青柳富誌生、ギャップ結合とシナプス結合が共存する場合の integrate-and-fire model の同期特性、日本物理学会、2002 年 9 月.
27. 青柳富誌生、興奮性および抑制性神経回路における同期現象、神経情報科学サマースクール NISS2002 (2002 年)
28. 青柳富誌生、抑制・興奮神経ネットワークにおける発火タイミングの理論的解析、岡崎国立共同研

- 究機構生理学研究所 研究会「大脳皮質の神経回路」招待講演、2002 年 12 月
29. 青柳富誌生、脳における神経活動の同期現象の役割、岡崎国立共同研究機構分子科学研究所 分子研コロキウム招待講演 2002 年 7 月
 30. 竹川高志、青柳富誌生、深井朋樹、大脳皮質におけるガンマ周波数帯同期発火現象の解析、日本物理学会第 58 回年次大会、東北大学、2003 年 3 月
 31. 相原威、可塑性神経回路の時間情報処理機能、東北大学電気通信研究所共同プロジェクト研究会 ―脳：認知科学と神経科学と工学― (2002) 3.1
 32. 阿蒜洋一、櫻井康二、熊倉基裕、小林祐喜、相原威、塚田稔、海馬 CA1 野のタイミング刺激による Ca^{2+} 流入の光計測、電子情報通信学会技術研究報告 vol.101 No.734 p.7-12 (2002) 3 月
 33. 相原威、海馬神経細胞の LTP/LTD、第 6 回慶応大学高次脳機能医工学研究会 (2002) 4.20
 34. 相原威、阿蒜洋一、柏木康利、塚田稔、海馬神経回路網における時間タイミング依存性 LTP・LTD、電気学会研究会資料産業システム情報化研究会、11S-02-23~33, p.1-4 (2002)12
 35. 伊藤浩之、平田昭夫、麻酔下ネコ LGN での同期振動発火現象の Unitary Event Analysis、文部科学省特定領域研究「先端脳」夏のワークショップ、NASPA ニューオータニ、越後湯沢、平成 14 年 8 月 24 日
 36. Fukai T, Time in the cortex. The 6th Dynamic Brain Forum, Breisach, Sep. 13, 2001.
 37. Cateau H, Fukai T (2001, 8th Dec.) Stochastic analysis of synaptic selection for an arbitrary window function of spike-timing-dependent plasticity. NIPS Workshop, Wistler, Canada.
 38. Cateau H, Fukai T (2001, 9th Nov.) Stochastic analysis of synaptic selection for an arbitrary window function of spike-timing-dependent plasticity. Dynamical Neuroscience IX, San Diego.
 39. 深井朋樹 科学技術振興事業団「脳を創る」第二回公開シンポジウム講演 「時間的情報処理の神経基盤のモデル化」 2001 年 6 月 5 日
 40. チャタリングニューロンのネットワークにおける同期現象、竹川高志、青柳富誌生、姜秀男、金子武嗣、深井朋樹、日本物理学会秋季年大会、徳島文理大学、2001 年 9 月
 41. チャタリングニューロンのバーストモード変化と同期特性、竹川高志、青柳富誌生、姜秀男、金子武嗣、深井朋樹、日本神経回路学会第 11 回全国大会、ならまちセンター、2001 年 9 月
 42. 北野勝則、加藤英之、深井朋樹、スパイクタイミング依存シナプス可塑性による大脳皮質神経回路の持続発火発動の自己組織化、日本神経回路学会第 11 回全国大会、ならまちセンター（奈良）、平成 13 年 9 月
 43. 北野勝則、加藤英之、深井朋樹、タイミング依存シナプス可塑性による神経回路の自己組織化、日本物理学会 2001 年秋季大会、徳島文理大学（徳島）、平成 13 年 9 月
 44. 高田昌彦 (2001) 線維連絡から見た視床下核の体部位局在、第 16 回日本大脳基底核研究会「パーキンソン病に対する見た視床下核刺激療法」、三島
 45. 小林祐喜、鈴木春弥、溝口健二、松田広則、相原威、水野真、塚田稔、海馬神経回路の時間タイミング依存性 LTP/LTD 電子情報通信学会技術研究報告 vol.100 No.688, p.145-142 (2001) 3 月
 46. 国吉直樹、松田広則、櫻井康二、小林祐喜、相原威、塚田稔、海馬 CA1 野の時系列刺激依存性長期増強・長期抑圧でのカルシウム濃度変化、電子情報通信学会技術研究報告 vol.100 No.688 p.29-36 (2001) 3 月
 47. 高橋晋、小林祐喜、相原威、塚田稔、安西祐一郎、独立成分分析による Optical Imaging Data からの神経活動分離 日本神経回路学会誌 vol.8, No.1 p.3-12 (2001) 3 月 論文
 48. 小林祐喜、島崎秀昭、相原威、塚田稔、海馬 CA1 野の入力と出力逆伝搬の時間タイミング依存性 LTP/LTD 日本神経回路学会誌 vol.8, No.2 p.57-64 (2001) 6 月 論文
 49. 小林祐喜、染谷聡志、北野幸雄、後藤聡、水上真裕美、相原威、水野真、塚田 稔、海馬 CA1 野の時間タイミング依存性 LTP/LTD -光計測法によるアプローチ-、日本神経回路学会第 11 回講演論文集 p.167-168(2001) 9 月
 50. M. Nishiyama, T. Kitajima, T. Aihara, K.Hara, K Hong and M-m. Poo. EMBO-FMI Conference on Organizeing the brain, genes, neurons, and circuits, Basel (2001)
 51. 伊藤浩之、集中講義「脳のシステムの理解に向けての多細胞同時記録 -パラダイム・技術・解析-」玉川大学工学部情報通信工学科（大学院特別講義）平成 13 年 10 月 5 日
 52. 伊藤浩之、多細胞同時記録実験とユニタリーイベント、第 4 回神経情報科学サマースクール

- NISS2002. 湘南国際村センター 三浦郡葉山町 平成14年8月7日
53. 伊藤浩之. 文部省特定領域研究 C「先端脳」平成13年度班会議「テトロード電極を用いた多細胞同時記録実験データの統計解析法の開発」アートランド蓼科 平成13年8月22日
 54. Fukai T, Aoyagi T, Terada N, Kang Y & Kaneko T (2000), A model of FRB neurons and synchronization at the gamma frequency range. The 5th Dynamic Brain Forum, Beijing.
 55. 深井朋樹. 理研 BMC フォーラム「Modeling the cortical control of the basal ganglia – sequencing, spike timing, etc.」(於 理化学研究所バイオ・ミメティックコントロール研究センター) 2000年3月3日.
 56. Kobayashi Y., Shimazaki H., Mizoguchi K., Aihara T. and Tsukada M. LTP/LTD induced by timing-phase between the shaffer collaterals and the stratum oriens stimuli in hippocampus: Approach with optical imaging method. The Fifth International Dynamic Brain Forum in Beijing pp.19 (2000)
 57. Takahashi S., Kobayashi Y., Aihara T., Tsukada M. and Anzai Y. Blind separation of neuronal activities from optical imaging data, In The 2nd International Workshop on INDEPENDENT COMPONENT ANALYSIS and BLIND SIGNAL SEPARATION, pp.549-554 (2000), Helsinki, Finland
 58. M. Tsukada, Hironori Masuda, Yuki Kobayashi, Takeshi Aihara. Temporal pattern dependent long-term potentiation(LTP) in the hippocampal CA1 area. The 3rd international workshop on neuronal coding (1999) 10月
 59. T.Aihara, H.Matsuda, M. Tsukada, Dynamic processes to induce LTP in hippocampal CA1 area: Experiment and Model. 6th International Conference on Neural Information Processing Vol.3, p.861-866 (1999) 11月
 60. 高田昌彦 (2000) 脚橋被蓋核とパーキンソン病. 第15回日本大脳基底核研究会「大脳基底核の機能、パーキンソン病をめぐる」, 美浦
 61. 高田昌彦 (2000) イントロダクション. 第23回神経研シンポジウム「運動制御の脳内メカニズムを探る」, 東京
 62. 野村真樹、岡田真人、青柳富誌生、振動子ニューラルネットの混合状態の解析と応用例、日本物理学、2000年9月.
 63. 岡本 洋、深井朋樹. 時間再生における Weber の法則を説明する神経機構のモデル 第23回日本神経科学学会 2000年9月5日 パシフィコ横浜
 64. 加藤英之、深井朋樹. 皮質上の同期発火パターンでの長距離伝播におけるバックグラウンドシナプス活動の本質的関与 (シンポジウム講演) 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会、2000年9月4日.
 65. 青柳富雑生、寺田啓彦、姜英男、金子武嗣、深井朋樹、第23回日本神経科学学会 2000年9月4日 横浜 (シンポジウム) 大脳皮質における錐体細胞のバースト発火と同期現象の解析
 66. 国吉直樹、松田広則、櫻井康二、杉山達智、末永豊樹、相原威、塚田稔. 海馬 CA1 野における LTP・LTD 誘起刺激による細胞内カルシウム流入の光計測, 電子情報通信学会技術研究報告, vol.99, No.687, 2000, p.19-24
 67. 小林祐喜、荻久保佳伸、相原威、塚田稔. 海馬 CA1 神経回路の入力と出力逆伝搬の時間タイミング依存性 LTP・LTD の空間分布, 電子情報通信学会技術研究報告, vol.99, No.686, 2000, p.31-36
 68. 島崎秀昭、溝口健二、小林祐喜、大澤さや香、森田稔、相原威、塚田稔. LTP・LTD の発火タイミング特性曲線の同定: 光計測によるアプローチ, 電子情報通信学会技術研究報告, vol.99, No.686, 2000, p.37-43
 69. 金田勝幸、南部 篤、徳野博信、高田昌彦 (2000) 一次運動野と補足運動野に由来する皮質—線条体—淡蒼球投射路の情報伝達様式. 第15回日本大脳基底核研究会, 美浦
 70. 伊藤浩之. 「時空間関係性による情報表現が脳研究にもたらしたもの」 早稲田大学シンポジウム「複雑系: 理論と新技術 -人文・社会科学、工学、自然科学の交流-」 早稲田大学国際会議場 平成12年5月2日
 71. 伊藤浩之. 集中講義「脳のシステムの理解に向けての多細胞同時記録 -パラダイム・技術・解析-」 豊橋技術科学大学 (情報工学特別講義 I) 平成12年11月2日

72. 伊藤浩之、文部省特定領域研究 C「先端脳」平成12年度班会議「テトロード電極を用いた多細胞同時記録実験データの統計解析法の開発」学術総合センター（一ツ橋、東京）平成12年12月22日
73. 北野勝則、青柳富誌生、深井朋樹、線条体ニューロンの同期・非同期現象、日本物理学会1999年秋季大会、岩手大学（盛岡）、平成11年9月
74. 野村真樹、青柳富誌生、複数の発火率パターンを埋め込んだ振動子ニューラルネット、日本物理学会、1999年9月.
75. 青柳富誌生、ニューロン、ネットワークのダイナミカルな振る舞い、神経情報科学サマースクール NISS99(1999年)
76. 金子武嗣、第22回日本神経科学学会 1999年7月7日 大阪（イブニングフォーラム）皮質内局所神経回路におけるVI層錐体細胞の独立性とオシレータ/リクルータの候補
77. 伊藤浩之、「初期視覚系における情報表現の理論的・実験的検討：同期振動現象を中心に」第22回日本神経科学学会シンポジウム「一次視覚野研究の動向と展望」アジア太平洋トレードセンター 大阪南港 平成11年7月8日
78. 深井朋樹、「ダイナミックなシナプスと神経回路機能」第1回神経情報科学サマースクール NISS'99「大脳皮質の情報表現」湘南国際村センター 三浦郡葉山町 平成11年8月26日
79. 伊藤浩之、「多細胞同時記録データの統計解析法ー現状と問題点ー」第1回神経情報科学サマースクール NISS'99「大脳皮質の情報表現」湘南国際村センター 三浦郡葉山町 平成11年8月26日
80. 伊藤浩之、「時空間関係性による情報表現が脳研究にもたらしたもの」日本生物物理学会年会シンポジウム「複雑系としての脳」理化学研究所 和光市 平成11年10月5日
81. 伊藤浩之、「多細胞データの解析法ー現在・過去・未来ー」生理学研究所 共同利用研究会 マルチニューロン活動と脳内情報処理2 生理学研究所 平成11年10月18-19日
82. 相原威、塚田稔、松田広則、海馬CA1ニューロンのLTP誘起のための2つのダイナミックプロセス、電子情報通信学会技術研究報告 vol.98 No.673 p.9-14(1999) 3月
83. 松田広則、相原威、国吉直樹、龍野正美、合原一幸、塚田稔、海馬CA1野のLTP誘起に対するカオス時系列刺激の効果、電子情報通信学会技術研究報告 vol.98 No.672 p.1-8(1999) 3月
84. 小林祐喜、川戸中、松田広則、相原威、塚田稔、カオス時系列刺激により誘起される海馬CA1野LTP空間分布の光計測、電子情報通信学会技術研究報告 vol.98 No.671 p.11-16(1999) 3月
85. 相原威、小林海、国吉直樹、島崎秀昭、塚田稔、海馬CA1野可塑性神経回路網における文脈情報の記憶、日本神経回路学会第9回全国大会講演論文集 p134-135(1999) 9月
86. 小林海、国吉直樹、相原威、塚田稔、海馬の長期増強誘起刺激の効果的期間、電子情報通信学会 1999年ソサエティ大会 D-7-12(1999) 9月

③ ポスター発表（国内 97 件、海外 63 件）

1. Kitano, K., Fukai, T., Spike-timing-dependent-plasticity enhances reliability of predictive spike coincidences, Sixth IBRO World Congress of Neuroscience, Prague (Czech Republic), Jul. 2003
2. Kitano, K., Fukai, T., Does the temporal precision of spike coincidences represent animal's elevated expectation of predictable events? Computational Neuroscience Meeting 2003, Alicante (Spain), Jul. 2003 Nomura, M., Fukai, T. and Aoyagi, T., Gamma frequency synchronization in a local cortical network model. The Annual Computational Neuroscience Meeting, July 5 - 9, 2003.
3. Nomura, M., Fukai, T. and Aoyagi, T., GAMMA-BAND SYNCHRONY IN A LOCAL CORTICAL NETWORK MODEL, SIXTH IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE, July 10 - 15, 2003, Prague, Czech Republic.
4. Toshio Aoyagi and Takaaki Aoki, The Degree of Synchrony Among Input Spike Trains Controlling The Function of Neural Networks, SIXTH IBRO WORLD CONGRESS OF NEUROSCIENCE, Prague, Czech Republic(2003).
5. Okamoto, H. & Fukai, Propagation of quasi-stable activation in a chain of recurrent neural networks The Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS2003) Alicante, Spain,

05-09/07/2003

6. Okamoto, H. & Fukai, Slow propagation of quasi-stationary neural activation along a chain of recurrent neural networks Society for Neuroscience 33-th Annual Meeting New Orleans, Louisiana (USA), 7-12/11/2003
7. Okamoto, H. & Fukai, Sequential transitions of quasi-stable neural activation in a chain of populations of recurrently connected neurons The Sixth World Congress of Neuroscientists (IBRO2003) Prague, Czech Republic, 10-15/07/2003
8. Okamoto, H. & Fukai, Model for neural mechanisms underlying decision timing 13th International Conference on Artificial Neural Networks/10th International Conference on Neural Information Processing (ICANN/ICONIP 2003) Istanbul, Turk, 25-29/06/2003
9. Okamoto, H. & Fukai, Neural representation of temporal duration 4-th International Conference on Cognitive and Neural Systems Boston, Massachusetts, 24-27/05/2003
10. M.Tsukada, T.Aihara, and Y.Kobayashi. Spike timing LTP and LTD in the CA1 area of hippocampal slices by the optical imaging. Annual Computational Neuroscience meeting 2003 (2003) 7/5
11. T. Aihara, Y. Abiru, Y. Kashiwagi, Y. Yamazaki and M.Tsukada. Ca²⁺ influx during the induction of the spike-timing dependent plasticity in the Hippocampal CA1 net work. Neuroscience Research vol.46 s-1 p.175 (2003) 7/25
12. T.Kodama, M.Takahashi, T. Aihara, M. Tsukada and Y. Anzai. A study on improving the accuracy of spike sorting of multiple-unit recorded data Neuroscience Research vol.46 s-1 p.165 (2003) 7/25.
13. M.Takahashi, T.Kodama, T.Aihara, M.Tsukada, Y. Anzai. Context dependent of rat hippocampal CA1 neurons during simple alternation and simple repeating tasks. The 26th Annual meeting of the Japan Neuroscience Society Neuroscience Research vol.46 s-1 p.166 (2003) 7/25
14. K.Togashi, T. Kitajima, T. Aihara, K. Hong, M. Poo, M. Nishiyama Gating of activity-dependent long-term depression by GABAergic activity in the hippocampus. Proc. of 33nd Annual Meeting, Society for Neuroscience 123.4 (2003) 11
15. Miyachi S, Nambu A, Koike S, Inoue S, Lu X, Takada M (2003) Re-evaluation of primate cortico-basal ganglia system by retrograde transsynaptic transport of rabies virus. 第33回北米神経科学大会, ニューオリンズ
16. Nambu A, Tachibana Y, Kita H, Takada M (2003) Motor cortical input to the internal segment of the globus pallidus through the direct and indirect pathways. 第33回北米神経科学大会, ニューオリンズ
17. Takada M, Nambu A, Hatanaka N, Tachibana Y, Miyachi S, Taira M, Inase M (2003) Organization of prefrontal inputs from area 46 to frontal motor-related areas. 第33回北米神経科学大会, ニューオリンズ
18. H. Ito, Hirata A, Maldonado PE, and Gray CM. Non-Stationarity in Spike Synchrony of Oscillatory Activities in Cat LGN, Dynamical Neuroscience Satellite Symposium -Neuronal variability and Noise. 11th Annual, November 6-7, 2003. New Orleans, USA.
19. Takada M, Miyachi S, Nambu A, Koike S, Inoue S (2003) Visualization of multi-synaptic input pathways of monkey primary motor cortex by means of retrograde transneuronal transport of rabies virus. 第6回国際神経科学大会, プラハ
20. 北野勝則、深井朋樹、Does the temporal precision of spike coincidences represent animal's elevated expectation of predictable events? 第26回日本神経科学大会、名古屋国際会議場（名古屋）、2003年7月
21. 姜時友、北野勝則、深井友樹、現実的な皮質ニューロンモデルの回路において自己組織化される持続発火の時空間パターン、第26回日本神経科学大会、名古屋国際会議場（名古屋）、2003年7月
22. 青木高明, スパイク同期現象の神経回路網における機能的役割, 日本化学会第13回「非線形反応と協同現象」研究会(京都), 2003年12月
23. 青木 高明, 神経ネットワークの機能に対する同期スパイクの果たす役割, 日本神経回路学会 第13回全国大会, 法政大学(東京), 2003年9月
24. 野村真樹、青柳富誌生、深井朋樹、Gamma-band synchrony in a local cortical network model、日

- 本神経科学学会、2003年7月 (Neuroscience Research 46 Supplement 1, S169, 2003).
25. 竹川高志、青柳富誌生、深井朋樹. Short-term synaptic depression between FRB neurons improves both transient and stationary synchronization properties in the γ band, 日本神経科学学会、2003年7月 (Neuroscience Research, 46, Supplement 1, S146, 2003).
 26. 竹川高志、深井朋樹、青柳富誌生、"バースト発火型ニューロンの同期特性の変化について"、第 13 回非線型反応と協同現象研究会、京都大学、2003 年 12 月
 27. 岡本洋・深井朋樹、Slow propagation of lump neural activation along a chain of recurrent networks 日本神経回路学会第13回全国大会東京、08-10/09/2003
 28. 岡本洋・深井朋樹、リカレントネットワーク鎖における反響的神経活動のゆっくりとした伝播第26 回日本神経科学大会名古屋、23-25/07/2003
 29. 柏木康利、阿蒜洋一、相原威、塚田稔. 海馬神経回路網における S T D P 誘起刺激の細胞内カルシウム流入への抑制性ニューロンの影響. 日本神経回路学会第13回全国大会講演論文集 p.222-223 (2003) 9/10 ポスター
 30. 周 里鋼、古田 貴寛、金子武嗣. 側坐核の cell clusters および lateral stripe of the striatum に存在する Neuronkinin B 生産ニューロンの投射についての研究. 第26回日本神経科学学会 2003年7月24 日 名古屋 (ポスター発表)
 31. 高田昌彦、南部 篤、今西美知子、保井孝太郎 (2003) Selective neurotoxicity to nigrostriatal dopamine system by Japanese encephalitis virus. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 32. 塚元葉子、磯村宜和、金田勝幸、高田昌彦 (2003) Network mechanism of hippocampal synchronous oscillations: I. Identification of interneuron subtypes participating in rhythmic synchronization. 第 26回日本神経科学大会、名古屋
 33. 磯村宜和、塚元葉子、高田昌彦 (2003) Network mechanism of hippocampal synchronous oscillations: II. Layer-specific interaction between pyramidal cells and interneurons. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 34. 陸 暁峰、宮地重弘、南部 篤、小池 智、井上 智、高田昌彦 (2003) Organization of cerebellar inputs to proximal and distal forelimb representations of the primary motor cortex. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 35. 金田勝幸、今西美知子、南部 篤、重本隆一、高田昌彦 (2003) Expression of metabotropic glutamate receptor $mGluR$ in monkey substantia nigra. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 36. 南部 篤、橘 吉寿、喜多 均、高田昌彦 (2003) Cortical input to the internal pallidal segment through the direct and indirect pathways. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 37. 橘 吉寿、南部 篤、畑中伸彦、高田昌彦 (2003) Corticostriatal input from the rostral part of the dorsal premotor cortex in the monkey. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 38. 畑中伸彦、橘 吉寿、宮地重弘、稲瀬正彦、南部 篤、高田昌彦 (2003) Prefrontal inputs from area 46 to frontal motor-related areas. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 39. 湯本直杉、小島 淳、南部 篤、岡本洋、深井朋樹、高田昌彦 (2003) Neuronal activity of monkey prefrontal cortex in relation to time coding. 第26回日本神経科学大会、名古屋
 40. Kitano, K., Fukai, T., A multiple synfire-chain model for the predictive synchrony in the motor-related cortical areas, The 9th international Conference of Neural Information Processing, Singapore, Nov. 2002
 41. Nomura, M., Fukai, T. and Aoyagi, T., Synchrony of Fast-Spiking Interneurons Interconnected by GABAergic and Electrical Synapses. ICONIP 9th International Conference on Neural Information Processing, November 18 - 22, 2002.
 42. Kitano, K., Fukai, T., Dual roles of spike-timing-dependent synaptic plasticity in the generation of predictive synchrony, Society for Neuroscience Annual Meeting 2002, Orlando USA, Nov. 2002
 43. Tomoki Fukai, Masaki Nomura, Toshio Aoyagi, Synchrony in fast-spiking interneurons connected simultaneously by gabaergic and electrical synapses, Abstracts of Society for Neuroscience, Program No.558.13 (2002).
 44. Toshio Aoyagi, Takashi Takekawa, Tomoki Fukai. Control of switching behavior between synchrony and asynchrony in a network of cortical pyramidal neurons, Abstracts of Society for Neuroscience, Program No. 753.7 (2002).

45. H. Cateau and T. Fukai (2002) Spike-timing-dependent plasticity differentiates burst firings from correlated firings. Society for Neuroscience Annual meeting, Nov. 3, Orlando, FL, USA
46. Okamoto, H. & Fukai (2002) Stochastic dynamics of a recurrent network of bistable neurons provides possible neural bases of accumulator models. Society for Neuroscience 32-th Annual Meeting, Nov. 3, Orland, Florida, USA.
47. Kitano T and Fukai T, Emergent predictive roles of synchronous firing through the cooperative engagement of coincidence detection and activity regulation by spike-timing-dependent plasticity. 7th Tamagawa Dynamic Brain Forum. Visegrad, Hungary, 10th September, 2002.
48. Okamoto, H. & Fukai, Neural bases for accumulator models. The Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS2002) Chicago, Illinois, USA, 21-25/07/2002
49. Hirata, P. Maldonado, C.Gray and H.Ito. Unitary Event Analysis of Synchronous Activities in Cat LGN. Society for Neuroscience 32nd Annual meeting, Orland, Florida, USA, November 2-7, 2002.
50. Y.Abiru, T. Aihara, H.Asai, H. Matsuda, M. Tsukada. Spatial analysis of CA2+ infulux depending on the spike timing in the hippocanpal CA1 neurons. Proc. of 32nd Annual Meeting, Society for Neuroscience 152.9 p.70 (2002) 11月
51. Hideyuki Cateau and Tomoki Fukai. A stochastic method to predict functional implications of arbitrary types of spike-timing-dependent plasticity, Sixth International Conference on Cognitive and Neural Systems, Boston, USA, May 2002.
52. M. Takahashi, M Kawai, T. Aihara, M. Tsukada, Y. Anzai. Dynamis of neuronal ensembles in rat hippocampus during serial-pattern tasks. Proc. of 32nd Annual Meeting, Society for Neuroscience 477.9 P.31 (2002) 11
53. Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Takada M (2002) Monitoring of corical blood flow in relation to motor tasks using transdural ultrasound doppler method. 第32回北米神経科学大会, オーランド
54. Miyachi S, Nambu A, Koike S, Inoue S, Takada M (2002) Multi-synaptic input pathways of monkey primary motor cortex visualized by retrograde transneuronal transport of rabies virus. 第32回北米神経科学大会, オーランド
55. Nambu A, KitaH, Akazawa T, Imanishi M, Takada M (2002) Excitatory cortical input to the subthalamic nucleus through the cortico-striato-external pallido-subthalamic pathway. 第32回北米神経科学大会, オーランド
56. Takada M, Kaneda K, Tokuno H, Nambu A (2002) Electrophysiological analysis of corticostriatal motor input organization. 第32回北米神経科学大会, オーランド
57. 野村真樹、青柳富誌生、深井朋樹、Synchrony and Desynchrony Induced by Synaptic Couplings and Gap Junctions in Inhibitory Neural Networks、脳と心のメカニズム第2回冬のワークショップ、2002年1月。
58. 野村真樹、深井朋樹、青柳富誌生、Synchrony of Fast-Spiking Interneurons Interconnected by GABAergic and Electric Synapses、CREST 脳を創る 領域シンポジウム、2002年5月。
59. 野村真樹、深井朋樹、青柳富誌生、シナプス結合とGap結合の結合強度比がつくるFast-Spiking Interneuronネットワークの同期特性、日本神経科学学会、2002年7月。
60. 野村真樹、深井朋樹、青柳富誌生、シナプス結合とGap結合の結合強度比がつくるFast-Spiking Interneuronネットワークの同期特性、日本神経回路学会、2002年9月。
61. 吉田英正、青柳富誌生、倉田耕治、複数勝者自己組織マップによる直交情報の分離と領野形成、日本神経回路学会第13回全国大会、2003 年 9 月。
62. 竹川高志、青柳富誌生、金子武嗣、深井朋樹。"γ周波数帯での同期振動の生成とイオンチャネルおよびネットワーク構造"、第25回日本神経科学大会、東京国際会議場、2002 年 7 月(Neuroscience Research, 45, Supplement 1, S95, 2002)
63. 岡本洋・深井朋樹、反応時間生成の神経機構のモデル第25回日本神経科学大会東京、07-09/07/2002
64. 竹川高志、青柳富誌生、深井朋樹、"大脳皮質におけるγ周波数帯同期発火生成メカニズムの解析"、脳と心のメカニズム 第 3 回冬のワークショップ、留寿都リゾートホテル、2003 年 1 月
65. 平田昭夫、伊藤浩之。ネコ外側膝状体での刺激誘発性の同期振動発火現象のUnitary Event 解析。第 25 回日本神経科学大会 東京ビッグサイト 平成14年7月7日
66. 高田昌彦, 南部 篤, 村田美穂, 金澤一郎 (2002) ZonisamideとL-dopaの併用によるパーキンソニ

ズム改善のメカニズム. 第25回日本神経科学大会, 東京

67. 畑中伸彦, 徳野博信, 南部 篤, 高田昌彦 (2002) サル大脳皮質咀嚼野深部の入出力様式. 第25回日本神経科学大会, 東京
68. 金田勝幸, 塚元葉子, 礪村宜和, 南部 篤, 高田昌彦 (2002) 高頻度シナプス刺激による海馬および新皮質における同期的膜電位振動の発現. 第25回日本神経科学大会, 東京
69. 塚元葉子, 礪村宜和, 金田勝幸, 南部 篤, 高田昌彦 (2002) 海馬CA1領域内の神経回路における同期的振動現象の発生機構. 第25回日本神経科学大会, 東京
70. 宮地重弘, 南部 篤, 小池 智, 井上 智, 高田昌彦 (2002) 狂犬病ウイルスを用いた経シナプスの逆行性トレーシング — サル一次運動野への入力経路. 第25回日本神経科学大会, 東京
71. 南部 篤, 喜多 均, 赤沢年一, 今西美知子, 高田昌彦 (2002) 皮質—線条体—淡蒼球外節—視床下核路について. 第25回日本神経科学大会, 東京
72. 赤沢年一, 高田昌彦, 南部 篤 (2002) 上下肢の末梢神経刺激に対するサル淡蒼球ニューロンの応答様式. 第25回日本神経科学大会, 東京
73. Kitano, K., Cateau, H., Fukai, T., Sustained activity with low firing rate in a recurrent network regulated by spike-timing-dependent plasticity, Computational Neuroscience Meeting 2001, San Francisco, USA, Jul. 2001
74. Tomoki Fukai, K. Kitano, Toshio Aoyagi, Y. Kang. Pacemaker neuron for cortical theta rhythm: a computational model, Abstracts of Society for Neuroscience 31, Program No 47.7 (2001).
75. Toshio Aoyagi, Takashi Takekawa, Youngnam Kang, Tomoki Fukai. Dynamical properties of networks of cortical neurons exhibiting gamma rhythmic bursts, Abstracts of Society for Neuroscience, Vol.31, Program No.47.7 (2001).
76. Toshio Aoyagi, Takashi Takekawa, Tomoki Fukai. Regulation of Synchronization properties in networks of bursting neurons, Abstract of 21st IUPAP International Conference on Statistical Physics STATPHYS21, 164 (2001).
77. Okamoto, H. & Fukai, Physiological modelling of a mechanism for neural representation of intervals of time Fourth International Workshop on Information Processing in Cells and Tissues (IPCAT01) Leuven, Belgium, 13-17/08/2001
78. Okamoto, H. & Fukai, Physiological Modelling of a Possible Neural Mechanism for Cognitive Timing The Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS2001) San Francisco and Pacific Grove, California (USA), 30/06/2001-05/07/2001
79. Takeshi Aihara, Mu-ming Poo, and Minoru Tsukada. The role of remote LTP and remote LTD in the neuronal network. DBF-2001 proceedings p.26(2001) 9月
80. Hideyuki Cateau and Tomoki Fukai (2001) Dynamics of the Synfire Chain: Stochastic analysis of a synaptic competition for an arbitrary window function of spike-timing-dependent plasticity, NIPS workshop on activity-dependent plasticity. December. Whistler, Canada.
81. Cateau H, Fukai T (2001, 5th Jul) Dynamics of the synfire chain : Intrinsic and interacting properties of pulse packets revealed by the Fokker-Planck Equation. Workshop "A fresh look at neural noise" in Computational Neuroscience Meeting 2001.
82. Takada M, Kaneda K, Tokuno H, Miyachi S, Nambu A (2001) Distinct patterns of transposition of corticostriatal motor inputs onto pallidal complex and substantia nigra. 第31回北米神経科学大会, サンディエゴ
83. Kaneda K, Nambu A, Imanishi M, Tokuno H, Shigemoto R, Takada M (2001) Changed expression of metabotropic glutamate receptors in the basal ganglia of MPTP-treated monkeys. 第31回北米神経科学大会, サンディエゴ
84. Isomura Y, Ito Y, Akazawa T, Nambu A, Takada M (2001) Neuronal activity in response to delayed Go/No-go discrimination tasks in primate cingulate motor areas. 第31回北米神経科学大会, サンディエゴ
85. 北野勝則, 加藤英之, 深井朋樹, スパイクタイミング依存シナプス可塑性による大脳皮質神経回路の持続発火発動の自己組織化, 第24回日本神経科学, 第44回日本神経化学合同大会, 京都国際会議場 (京都), 平成13年9月
86. 南部篤, 北野勝則, 加藤英之, 金田勝幸, 高田昌彦, 深井朋樹, 覚醒下のサルにおける線条体投射

ニューロンの双安定状態：生理学的実験と理論的モデル、第24回日本神経科学、第44回日本神経化学合同大会、京都国際会議場（京都）平成13年9月

87. 野村真樹、青柳富誌生、抑制・興奮性Hodgkin-Huxley素子を相互作用させた振動子系の外部刺激に対する応答の理論解析、日本神経科学学会、2001年9月 (Neuroscience Research Supplement 25, S73, 2001).
88. 野村真樹、青柳富誌生、岡田真人、振動子ニューラルネットモデルにおける混合パターンの安定性、日本神経回路学会、2001年9月。
89. 竹川高志、青柳富誌生、姜秀男、金子武嗣、深井朋樹、"チャタリングニューロンのネットワークにおける γ 周波数帯バースト発火の同期・非同期の切り替わり"、第24回日本神経科学第44回日本神経化学合同大会、京都国際会議場、2001年9月 (Neuroscience Research, 39, Supplement 1, S102, 2001).
90. 竹川高志、青柳富誌生、姜秀男、金子武嗣、深井朋樹、"チャタリングニューロンのネットワークにおける同期特性の切り替わり"、脳と心のメカニズム 第2回冬のワークショップ、留寿都リゾートホテル、2002年1月
91. 岡本洋・深井朋樹、時間間隔の内部表現の神経生理機構。日本神経回路学会第11回全国大会奈良、27-29/09/2001
92. 赤沢年一、南部 篤、徳野博信、高田昌彦 (2001) Distribution of cortically evoked excitatory and inhibitory responses in monkey pallidal complex. 第7回国際大脳基底核学会、ベイオブアイランズ (ニュージーランド)
93. 櫻井康二、小林祐喜、阿蒜洋一、松田広則、相原威、塚田稔。海馬CA1野の周波数依存性LTP/LTDでのカルシウム濃度変化。日本神経回路学会第11回講演論文集 p.211-212(2001) 9月 ポスター
94. 高田昌彦、松村 賢、小島 淳、山路義生、稲瀬正彦、徳野博信、南部 篤、今井壽正 (2001) Protection against nigrostriatal dopamine cell death by pedunculo-pontine tegmental nucleus lesions. 第7回国際大脳基底核学会、ベイオブアイランズ (ニュージーランド)
95. 南部 篤、金田勝幸、徳野博信、高田昌彦 (2001) Partly converging but largely segregated cortico-striato-pallidal pathways from the primary motor cortex and the supplementary motor area. 第7回国際大脳基底核学会、ベイオブアイランズ (ニュージーランド)
96. 金田勝幸、今西美知子、徳野博信、南部 篤、重本隆一、高田昌彦 (2001) パーキンソン病モデルサルにおける大脳基底核の代謝型グルタミン酸受容体の発現変化。第74回日本薬理学会学術大会、横浜
97. 礒村宜和、塚元葉子、今西美知子、南部 篤、高田昌彦 (2001) 海馬錐体細胞の樹状突起におけるシナプス存在部位に依存した長期増強の Ni^{2+} 感受性。第78回日本生理学会学術大会、京都
98. 南部 篤、金田勝幸、徳野博信、高田昌彦 (2001) 運動野入力に対するサル被殻ニューロンの応答様式。第78回日本生理学会学術大会、京都
99. 赤沢年一、南部 篤、高田昌彦、徳野博信 (2001) 大脳皮質運動領野の電気刺激に対するサル淡蒼球ニューロンの応答様式。第78回日本生理学会学術大会、京都
100. 礒村宜和、伊東由美、赤沢年一、南部 篤、高田昌彦 (2001) 遅延・条件性Go/No-go弁別課題に関連した帯状皮質運動野吻側部および尾側部の神経活動。第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会、京都
101. 畑中伸彦、徳野博信、南部 篤、高田昌彦 (2001) 超音波ドプラー法を応用して運動課題に関連した皮質の血流変化を記録する。第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会、京都
102. 金田勝幸、南部 篤、今西美知子、重本隆一、高田昌彦 (2001) 代謝型グルタミン酸受容体を介したサル淡蒼球ニューロン活動の調節作用。第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会、京都
103. 高田昌彦、金田勝幸、徳野博信、南部 篤 (2001) 皮質－線条体－淡蒼球・黒質投射による運動情報伝達様式。第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会、京都
104. 塚元葉子、礒村宜和、南部篤、高田昌彦 (2001) 高頻度シナプス刺激により誘発される海馬CA1錐体細胞の θ (シータ)・リズム。第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会、京都
105. 金松知幸、大槻泰介、南部 篤、高田昌彦、徳野博信、岡本和也、渡邊英宏、梅田匡朗、塚田裕三 (2001) 片側性頸動脈MPTP投与によるサル脳グルタミン酸、グルタミン代謝速度の変化：非侵襲的 $2\text{T }^{13}\text{C}$ -磁気共鳴スペクトロスコピー法による研究。第24回日本神経科学・第44回日本神経化

学合同大会, 京都

106. 周 里銅、古田貴寛、金子武嗣. 側坐核および嗅結節における投射ニューロンの化学的構成. 第24回日本神経科学学会 2001年9月26日 京都
107. 富岡良平、中村公一、金子武嗣、玉巻伸章. 大脳皮質白質層内のGABA作動性神経細胞の分布と投射. 第24回日本神経科学学会 2001年9月26日 京都.
108. 中村公一、金子武嗣、玉巻伸章. 哺乳類胎児脳におけるMicrotubule-Associated Protein 2 (MAP2) 新規エキソン5Aの発現. 第24回日本神経科学学会 2001年9月26日 京都
109. 古田貴寛、富岡良平、瀧 公介、中村公一、玉巻伸章、金子武嗣. 遺伝子組換えシンドビスウイルスを用いた生体内中枢神経における形質導入：膜移行性蛍光蛋白による樹状突起および軸索のゴルジ染色様標識. 第24回日本神経科学学会 2001年9月26日 京都
110. 中村和弘、松村 潔、金子武嗣、小林茂夫、根岸 学. 脳内プロスタグランジンE₂は淡蒼縫線核を介して褐色脂肪組織熱産生を引き起こす. 第24回日本神経科学学会 2001年9月28日 京都
111. Kitano, K., Aoyagi, T., Fukai, T., Is the striatum a competitive network or a coincidence detection network? Society for Neuroscience Annual Meeting 2000, New Orleans(USA), Nov. 2000
112. Kitano, K., Aoyagi, T., Fukai, T., Synchronous and asynchronous activities in a network model of the striatal spiny projection neurons, Computational Neuroscience Meeting 2000, Brugge (Belgium), Jul. 2000
113. Toshio Aoyagi, Nobuhiko Terada, Youngnam Kang, Takeshi Kaneko and Tomoki Fukai, A bursting mechanism of chattering neurons based on a novel type of calcium-dependent cationic current, Abstracts of Society for Neuroscience Vol.30, Program No.449.4 (2000).
114. Okamoto, H. & Fukai, Internal representation of temporal duration by stochastic dynamics of recurrent networks of bistable neurons. The Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS*00) Brugge, Belgium, 16-20/07/2000
115. Okamoto, H. & Fukai, Internal representation of temporal duration by stochastic dynamics of recurrent networks of bistable neurons Society for Neuroscience 30-th Annual Meeting New Orleans, Louisiana (USA), 04-09/11/2000
116. Matsuda H., Kobayashi Y., Tsukada M., Aihara T. and Tatsuno M. Optical Imaging and Glass Recording of Induced by Chaotic Stimulus in Hippocampal CA1 Area, 7th International Conference on Neural Information Processing, pp.47-52 (2000)
117. Matsuda, H., Kuniyoshi, N., Sakurai, K., Aihara, T., Tsukada, M. and Saitoh, H. The calcium imaging of LTP and LTD induced stimuli in hippocampal CA1 area, Proc. of 30th Annual Meeting, Society for Neuroscience 233.9, p.620 (2000) 11月
118. Kobayashi, Y., Shimazaki, H., Mizoguchi, K., Aihara, T. and Tsukada, M. LTP and LTD induced by timing between EPSPs and APs in hippocampal CA1 area: Approach with optical recording method, Proc. of 30th Annual Meeting, Society for Neuroscience 233.12 p.620 (2000) 11月
119. Aoyagi T. Mixed state on an oscillator neural network model for sparsely coded phase patterns, International Conference on Dynamical Aspects of Complex Systems from Cells to Brain, International Convention Center, Sendai, JAPAN(2000).
120. Aoyagi T, Terada N, Kang Y, Kaneko T and Fukai T, A Bursting Mechanism of Chattering Neurons and Its Synchronization. International Conference on Dynamical Aspects of Complex Systems from Cells to Brain (Sendai, 2000.11.29-12.30).
121. Nomura, M., Okada, M. and Aoyagi T., Mixed state on an oscillator neural network model for sparsely coded phase patterns. International Conference on Dynamical Aspects of Complex Systems from Cells to Brain. (Sendai, 2000.11.29-12.30).
122. 北野勝則、青柳富誌生、深井朋樹、線条体は競合ネットワークか同期検出ネットワークか？ 第23回日本神経科学、第10回日本神経回路合同大会、パシフィコ横浜（横浜）、平成12年9月
123. 深井朋樹、北野勝則、青柳富誌生、低発火率の持続発火を示す双安定な大脳前頭皮質神経回路モデル. 第23回日本神経科学学会 2000年9月5日 横浜 (Neuroscience Research, Vol.38, Supplement 1, S147, 2000)
124. 青柳富誌生、寺田啓彦、姜英男、金子武嗣、深井朋樹. Chatteringニューロンのモデル化と特性の解析. 第23回日本神経科学学会 2000年9月4日 横浜 (Neuroscience Research, Vol.38,

Supplement 1, S5, 2000)

125. 南部 篤, 金田勝幸, 徳野博信, 高田昌彦 (2000) Abnormal pallidal activity by cortical stimulation in the parkinsonian monkey. 第30回北米神経科学大会, ニューオリンズ
126. 金田勝幸, 南部 篤, 徳野博信, 高田昌彦, 深井朋樹 (2000) Distributed but segregated inputs to the pallidal complex from zones of the putamen that receive input respectively from the primary motor cortex and the supplementary motor area. 第30回北米神経科学大会, ニューオリンズ
127. 高田昌彦, 松村 賢, 小島 淳, 山路義生, 稲瀬正彦, 徳野博信, 南部 篤, 今井壽正 (2000) Lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus protect nigrostriatal cells against MPTP-induced death. 第30回北米神経科学大会, ニューオリンズ
128. 国吉直樹, 松田広則, 小林祐喜, 櫻井康二, 末永豊樹, 相原威, 塚田稔: LTP/LTD誘起刺激による海馬CA1野のカルシウムイメージング, 日本神経科学大会-日本神経回路学会大会 合同大会 プログラム・妙録集, pp.133 (2000)
129. 小林祐喜, 島崎秀昭, 溝口健二, 相原威, 塚田稔. 光計測法による海馬CA1野の時間タイミング依存性LTP/LTD, 日本神経科学大会-日本神経回路学会大会 合同大会 プログラム・妙録集, pp.131 (2000)
130. 松田広則, 相原威, 塚田稔, 龍野正実. 海馬CA1野におけるLTP誘起のための時系列構成要素別のカオス時系列刺激の効果, 日本神経科学大会-日本神経回路学会大会 合同大会 プログラム・妙録集, pp.134 (2000)
131. 畑中伸彦, 高田昌彦 (2000) サルの大脳皮質咀嚼運動関連領野から大脳基底核および脳幹網様体への投射. 第105回日本解剖学会学術大会, 横浜
132. 塚元葉子, 磯村宣和, 今西美知子, 南部 篤, 高田昌彦 (2000) 海馬CA1錐体細胞の近位および遠位樹状突起で誘発される長期増強のNi²⁺感受性. 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会, 横浜
133. 畑中伸彦, 南部篤, 高田昌彦, 徳野博信 (2000) 超音波診断装置の脳研究への応用. 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会, 横浜
134. 高田昌彦, 金田勝幸, 今西美知子, 徳野博信, 南部 篤, 重本隆一 (2000) パーキンソン病モデル動物における大脳基底核の代謝型グルタミン酸受容体の発現変化. 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会, 横浜
135. 金田勝幸, 南部 篤, 高田昌彦, 徳野博信 (2000) 一次運動野と補足運動野から入力を受ける被殻領域の淡蒼球への投射様式. 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会, 横浜
136. 赤沢年一, 畑中伸彦, 浜田生馬, 伊東由美, 今西美知子, 長谷川有美, 稲瀬正彦, 徳野博信, 南部 篤, 高田昌彦 (2000) 帯状皮質運動野への前頭葉皮質および視床からの入力様式. 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会, 横浜
137. 南部 篤, 金田勝幸, 徳野博信, 高田昌彦 (2000) パーキンソン病モデルサルにおける淡蒼球ニューロン活動変化. 第23回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会大会, 横浜
138. 中村和弘, 李雲慶, 金子武嗣, 根岸学. ラットのモノアミン神経細胞群におけるプロスタグランジンEP3受容体の発現及び局在の解析. 第23回日本神経科学学会 2000年9月4日 横浜
139. 伊藤浩之. 「Joint-PSTH法によるスパイク相関解析におけるモデル依存性」戦略的基礎研究 研究領域「脳を創る」第一回公開シンポジウム, コクヨホール 品川 平成12年4月12日
140. 広上大一郎, 伊藤浩之. 「Tetrode arrayによる多細胞同時記録技術の開発」戦略的基礎研究 研究領域「脳を創る」第一回公開シンポジウム, コクヨホール 品川 平成12年4月12日
141. Okamoto, H. & Fukai, A model for possible neural mechanisms to store intervals of time Third International Workshop on Information Processing in Cells and Tissues (IPCAT99) Indianapolis, Indiana (USA)
142. Okamoto, H. & Fukai, Model for neural mechanisms of temporal-duration coding. The Fifth World Congress of Neuroscientists (IBRO1999). Jerusalem, Israel, 11-16/07/1999.
143. Okamoto, H. & Fukai, A model for a cortical mechanism to store intervals of time The Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS*99) Pittsburgh, Pennsylvania (USA), 18-22/07/1999
144. Fukai T (1999) Signal sampling at gamma frequency using stochastic resonance in neural ensembles. *Abstracts of Society for Neuroscience* 25, 1415.
145. H.Matsuda, T.Aihara, Y.Kobayashi, M.Tatsuno, M.Tsukada and H.Saitoh, Spatial Distribution

- of Long-term potentiation induced by chaotic stimuli in the hippocampal CA1 area. Proc. of 28th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Los Angeles CA, Vol.25 No.1, p.1070 (1999) 11月
146. M.Tatsuno, H.Matsuda, T.Aihara, and M.Tsukada, Model of synaptic modification induced by multiple temporal stimuli to the hippocampal CA1 area. Proc. of 28th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Los Angeles CA, Vol.25 No.2, p.2257 (1999) 11月
 147. 北野勝則、青柳富誌生、深井朋樹、線条体ニューロンの同期・非同期現象、日本神経回路学会第9回全国大会、平成11年9月
 148. 岡本洋・深井朋樹、時間間隔記憶の神経機構のモデル. 日本神経回路学会第9回全国大会札幌、20-22/09/1999
 149. 岡本洋・深井朋樹、時間間隔記憶の神経基盤のモデル. 第22回日本神経科学大会、大阪、06-08/07/1999
 150. 古田貴寛、森琢磨、李泰喜、金子武嗣. 第三の新線条体投射系：ニューロキニンB産生細胞の無名質への投射. 第22回日本神経科学学会 1999年7月6日 大阪.
 151. 中村和弘、金子武嗣、加藤裕教、山下陽子、根岸学. ラット中枢神経系におけるプロスタグランジンEP3受容体局在部位の免疫組織化学的検討. 第22回日本神経科学学会 1999年7日 大阪
 152. 松田広則、相原威、塚田稔、龍野正美、大阪育子、奥村麻由子、樋口さくら、岩井榮一. 海馬CA1野におけるLTP誘起のためのカオス時系列刺激の効果 ―時系列の構成要素による検討―, 日本神経回路学会 9回全国大会講演論文集 p136-137 (1999) 9月
 153. 高田昌彦, 畑中伸彦, 徳野博信 (1999) サルの帯状皮質運動野から線条体への投射様式. 第104回日本解剖学会学術大会, 東京.
 154. 徳野博信, 畑中伸彦, 山下晶子, 池内容子, 高田昌彦, 南部 篤 (1999) 一次運動野下肢支配域の体部位再現と皮質性入力. 第22回日本神経科学大会, 大阪
 155. 赤沢年一, 徳野博信, 南部 篤, 浜田生馬, 今西美知子, 池内容子, 長谷川有美, 伊東由美, 畑中伸彦, 高田昌彦 (1999) サルの帯状皮質運動野には背部皮筋を再現する領域が存在する. 第22回日本神経科学大会, 大阪
 156. 徳野博信, 畑中伸彦, 山下晶子, 池内容子, 高田昌彦, 南部 篤 (1999) 一次運動野下肢支配域の体部位再現と皮質性入力. 第22回日本神経科学大会, 大阪
 157. 松村 賢, 渡辺克成, 山路義生, 南部 篤, 高田昌彦 (1999) サルの大脳皮質運動関連領域から脚橋被蓋核への入力様式. 第22回日本神経科学大会, 大阪
 158. 高田昌彦, 松村 賢, 山路義生, 小島 淳, 稲瀬正彦, 南部 篤, 徳野博信, 今井壽正 (1999) MPTP による黒質ドーパミン細胞死が脚橋被蓋核破壊により防御される. 第22回 日本神経科学大会, 大阪
 159. 今西美知子, 高田昌彦, 姜 英男 (1999) 黒質ドーパミンニューロンにおける電位依存性カルシウムチャネルの局在分布. 第22回日本神経科学大会, 大阪
 160. 畑中伸彦, 徳野博信, 南部 篤, 高田昌彦 (1999) サルの大脳皮質咀嚼運動関連領域からの下行性投射. 第22回日本神経科学大会, 大阪

④ プレス発表

特になし

(3)特許出願（国内 3 件、海外 0 件）

① 国内

[1] 畑中伸彦、徳野博信、高田昌彦、南部 篤．超音波ドップラー法を応用した脳機能解析方法及びその脳機能解析．特願2001-273303号．科学技術振興事業団．平成13年9月10日 出願

[2] 岡本 洋．時間符号化装置及び時間符号化方法．特願2000-062808号．科学技術振興事業団、富士ゼロックス株式会社．平成14年3月8日 出願

[3] 岡本 洋．記憶素子及び記憶方法．特願2002-376805号．科学技術振興事業団、富士ゼロックス株式会社．平成14年12月26日 出願

②海外

該当なし

(4)受賞等

(ア)受賞

Best Poster Award: Katsunori Kitano and Tomoki Fukai. A multiple synfire-chain model for the predictive synchrony in the motor-related cortical areas. The 9th international conference on neural information processing. 18-22 Nov. 2002, Singapore.

②新聞報道

特になし

③その他

(5)その他特記事項

特になし

8. 結び

大脳皮質のガンマ周波数やシータ周波数などの同期活動は、学習と記憶、運動計画と生成などの脳高次機能において本質的な認知的役割を担うものと考えられている。その生成メカニズムに深く関与する大脳皮質の神経細胞の現実的モデルが得られたことは、今後、大脳皮質の機能モジュール（カラム）を計算論的にモデル化し、同期発火活動による情報表現や動的な情報処理を究明する上で、少なからぬ意義をもつと考える。またこのような研究を、実験と協力して強力に推進する道が開けたのではないかと思う。一方、スパイク時間依存のシナプス可塑性の基礎的理論が得られたことは、経験などを通じて脳が学習するメカニズムを、シナプスや神経回路レベルでの変化として、計算論的に解き明かすことに役立つだろう。

本プロジェクトは、実験と理論との密接な関係を打ち立てながら、脳の情報表現に迫ろうという目的で始まったものである。実験との協同研究という点では、ある程度満足してもよい結果が得られたと思う。計画段階での私の電気生理実験に関する無知、実験を立ち上げる段階での技術上の困難、研究期間の時間的制約など複合的な理由によって、当初の計画通りに運ばなかった面もなしとはしない。しかしプロジェクトの全期間を通じて、実験グループと緊密に連絡を取り合いながら共同研究ができたことは、目に見える形での論文成果ということ以上に、意義があったと考える。唯一残念なのは、当初予定したマルチ・ユニット記録がうまく行かなかったことである。これに関しては、出来合いの測定機器やソフトウェアを外国から導入するのではなく、こういった機材の開発から手を染めていかないと、先行する米国などに肩を並べるところまではなかなか行かないのではないかという思いを深くした。機器の開発は、それを使って何を測定したいのかという、疑問の提示と深化に直接関係した行為であることを思えば、その必要性は当然のこととも言える。

プロジェクトが複数の機関にまたがっていたため、事務的処理がやっかいな面も多々あったが、チーム事務員の努力や科技団事務所の協力で、幸い大きな問題もなく運営できた。日本の大学は規模の大小を問わず、個性に乏しい。つまり各分野の研究者がさまざまな機関に散らばっている状況になりがちである。本来は、大学ごとに研究分野の特色をもつことが望ましいのではないかと思うが、それが難しい社会的風土にあっては、CRESTのような研究推進事業は、点と点とを繋ぐ意味で有効だったのではないかと思う。

プロジェクトの開始時点に比較すると、モデルと実験、生物学と物性応用技術など、異分野交流は欧米ではむしろ当たり前の様相を帯びてきた。それは国際会議などでの発表を見れば明白である。しかし日本では自分の専門以外の分野の可能性を理解できる現役研究者は少ないし、また大学や大学院などの教育教育機関での若手育成においても、このような面では大きく立ち遅れている。私には、脳研究に限らず、日本の教育・研究体制は抜本的見直しを余儀なくされているように思える。