

高精度の配線によって実現される神経回路演算
～人工知能に実装されていない新たな脳内アルゴリズムの発見～

1. 発表者

池谷 裕二（東京大学大学院薬学系研究科薬学専攻 教授）

石川 智愛（研究当時：東京大学大学院薬学系研究科 大学院生／
現：慶應義塾大学医学部 助教）

2. 発表のポイント

- ◆海馬のニューロンにおいて、近傍のシナプスが特定の順番で反復入力（シーケンス入力）を受けることを発見しました。
- ◆シーケンス入力は、神経回路がミクロンレベルで緻密に配線されていることを示しており、神経情報処理の最小基本単位だと考えられます。
- ◆シーケンス入力は、これまでの人工知能に組み込まれておらず、この現象を実装することで、より脳に近い知能を実現できる可能性があります。

3. 発表概要

東京大学大学院薬学系研究科の池谷裕二教授らの研究グループは、**sharp wave ripple**（以下、**SW**）（注1）と呼ばれる脳波の発生時に発火する特定のニューロンにおいて、近傍のスパイン（注2）が繰り返し特定の順番で入力を受ける、「シーケンス入力」を発見しました（図1）。

脳は多数のニューロンにより構成され、さまざまな情報はニューロンの組み合わせとその活動パターンでコードされると考えられています。こうしたニューロンの活動パターンは「発火シーケンス」としてさまざまな領域で観察されていますが、シナプスレベルでどのように伝達されるのかに関しては明らかになっていませんでした。

同研究グループは、海馬の発火シーケンスが **SW** を伴い **CA3** 野から **CA1** 野（注3）へ伝わることに着目し、**SW** 時のシナプス入力の時空間パターンを **CA1** 野のニューロンから観察しました。海馬培養スライスを用いてシナプス入力を大規模に可視化した結果、特定のシナプスで繰り返し入力を受けるシーケンス入力の存在を証明しました。さらに、シーケンス入力は **SW** 時に発火する特定のニューロンのみで観察され、わずか **10 μm** という局所に収束することが明らかになり、神経回路が極めて緻密な配線メカニズムを有することがわかりました。今回発見したシーケンス入力は、外部入力がない環境で再構成された脳回路においても観察されることから、脳回路が生来備えている普遍的な原理の1つである可能性があります。

本研究成果は2020年2月12日の *Science Advances* 誌（オンライン版）に掲載されました。

4. 発表内容

研究の背景と経緯

脳を構成するニューロンは、シナプスと呼ばれる結合を介して、他のニューロンに情報を

伝えます。各ニューロンが単独で情報を担うわけではなく、複数のニューロン集団が特定のパターンで発火することで情報をコードすると考えられています。

個々のニューロンは樹状突起と呼ばれる枝分かれした線維を伸ばしており、樹状突起の先端には「スパイン」と呼ばれるシナプス後部（情報の受け手）が多数存在します。樹状突起は複雑に分岐しており、どのスパインがいつ入力を受けるのかというシナプス入力の時空間パターンによってもニューロンの活動様式は大きく変化します。ニューロンの発火シーケンスの存在は広く知られてきましたが、実験技術の制約から、こうした発火シーケンスが下流のニューロンにどのように伝達されるか、すなわち下流の細胞におけるシナプス入力の時空間パターンに関しては明らかになっていませんでした。

研究方法と発見の内容

池谷教授らのグループは、SW を発生する特殊な海馬培養スライスを用いることで、SW 時のシナプス入力の時空間パターンを可視化に取り組みました。これは、海馬では SW 発生時に高い確率で発火シーケンスが観察されるためです。この SW を伴って生じる発火シーケンスは再生（リプレイ）としても知られ、記憶を脳内に長期的な保管するために必須なプロセスであると考えられています。本研究グループは、「大規模スパインイメージング法（注4）」を改良し、さらに脳波と同時記録することで、SW 発生時のシナプス入力の可視化を実現しました（図 2A）。

1) SW 時に海馬 CA1 野のニューロンが受け取るシナプス入力を可視化する

海馬スライス標本は、通常は SW を発しません、多くのニューロンの結合が残存するように作成すると自発的に SW を発生します。このスライス標本の中から CA1 野の 1 つのニューロンに電極を密着させホールセルモードに移行することで、カルシウム蛍光指示薬を充填し、シナプス入力を捉えることができます。従来の方法では、十数個のスパインを同時に捉えることが限界でしたが、分解能が高く明るい像の撮影が可能な接眼レンズと高速撮影に適したデジタルカメラを組み合わせるなどの工夫により、数百個のスパインへの入力を 1 秒に 100 枚という高速で撮影することに成功しました。

また、発火シーケンスがどのようなシナプス入力として下流のニューロンに送られるのかを調べる際に重要なことは、受け手となるニューロンが発火シーケンスに参加するの可否か区別することです。両者を分け、比較することで、発火シーケンスに重要なシナプス入力の時空間パターンを炙り出すことができます。しかし、無数のニューロンの中でどの細胞が発火シーケンスに参加するのを見分けることは容易ではありません。本研究では、ホールセルモードに移行する前に、セルアタッチモードでの記録を行うことで、そのニューロンが SW 時に活性化されるか否かを明確に区別した上で、シナプス入力の時空間パターンを捉えることが可能になりました。

2) SW 時に活性化する一部の細胞が SW 発生時にシーケンス入力を受ける

得られたシナプス入力の時空間パターンを網羅的に解析したところ、特定のスパインが特定の順番に入力を受けること、つまり「シーケンス入力」の存在を世界で初めて明らかにしました（図 2B 左）。このシーケンス入力は SW 時に活性化する細胞において、特に SW

発生時に多く観察されることがわかりました。こうした細胞選択的・時間選択的なシークエンス入力（SW）の存在は単なる偶然では説明できず、神経回路には積極的にシークエンス入力を生み出す微小回路構造が存在すると考えられます。

3) シークエンス入力は樹状突起の局所に収束する

次に、シークエンス入力に含まれるスパインが樹状突起のどの位置に存在するのか調べました。これは、スパインの空間分布によってニューロンの活性化レベルが大きく異なるためです。その結果、シークエンス入力に組み込まれるスパインは互いに近接した位置に存在することがわかりました（図 2B 右）。特に 10 μm 以内のスパインがシークエンスに組み込まれやすく、こうした近接したスパインへの同期入力はニューロンを効率よく活性化させることが知られています。さらに、局所に生じるシークエンス入力は細胞体に向かう、もしくは離れるという方向性を持つこともわかりました。ニューロンの活性化状態はシナプス入力の方向性によっても変化することから、下流のニューロンの出力はシナプス入力の数だけでなく局所性や方向性などの複数の演算ルールを組み合わせによってコントロールされていると推察されます。

また、シークエンス入力に参加しやすいスパインは樹状突起上の特定の分岐上に多く存在しており、樹状突起が一様な構造ではなくそれぞれの枝が独立したコンパートメントとして働く可能性を示しています。このように、樹状突起に独立した演算システムが存在することで、個々のニューロンの演算能力を高める効果があると考えられます。

本研究では、高速イメージングを用いて、シークエンス発火が下流のニューロンで受容される様子を世界で初めて捉えました。下流のニューロン集団へのシナプス入力の伝達様式には 2 つの可能性が考えられます。1 つは上流のニューロンがそれぞれ異なるニューロンに投射する可能性、もう 1 つは上流のニューロン集団が同じ下流のニューロンに投射する可能性です。本研究で発見したシークエンス入力の存在は、神経回路が後者のモデルを選択していることを示唆しています。さらに、それぞれの投射先は樹状突起状にランダムに配置されるわけではなく、一部の樹状突起に収束していることもわかりました。これらの結果は、神経回路が驚くほど精密に配線されていることを示しています。こうした緻密な配線が、下流のニューロンの発火パターンをミリ秒単位で制御することにつながると推察されます。

今後の展開

本研究成果は、シークエンス入力という脳回路の情報処理機構に関する新たなアルゴリズムを提示するものです。シークエンス入力はすべての細胞で観察されるわけではなく、SW に参加する特定の細胞で SW 発生時に生じていたことから、細胞選択的な発火を支える回路メカニズムの一端を担うと推察されます。

特定のニューロンの発火シークエンスは、海馬に限らずさまざまな脳領域で観察される脳回路の基本的な現象です。発火シークエンスの異常は記憶障害の発症にも関与することから、発火シークエンスの存在は記憶や学習を始めとする高次機能の発揮に不可欠であると考えられています。今後、シナプス入力の時空間パターンという観点から発火シークエンスの制御機構に迫ることで、脳高次機能の解明だけでなく神経変性疾患や精神神経疾患など記憶

障害を引き起こす疾患の理解につながると期待されます。

また、同研究グループでは、シーケンス入力による重みづけという新たなアルゴリズムを組み込んだニューラルネットワークの開発も模索しており、より効果的な機械学習（人工知能）の構築に取り組んでいます。

<本研究の主な助成事業>

戦略的創造研究推進事業（ERATO）、科学研究費補助金、国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（HFSP）

5. 発表雑誌

雑誌：*Science Advances*（2月12日オンライン版）

題目：Locally Sequential Synaptic Reactivation During Hippocampal Ripples

著者：Ishikawa, T. Ikegaya, Y.（石川 智愛、池谷 裕二）

論文 URL：<http://ikegaya.jp/ikegaya.pdf>

6. 問い合わせ先

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

教授 池谷 裕二（イケガヤ ユウジ）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel：03-5841-4780 Fax：03-5841-4786

E-mail：yuji@ikegaya.jp

7. 用語解説

注1 sharp wave ripple (SW)

ノンレム睡眠時や安静時に海馬でよく観察される脳波。周波数が5-30Hzほどの鋭波には、約200Hzのリプル波が重なってあらわれます。SWの発生時に直前の記憶に関与したニューロンがリプレイされることは記憶の固定化に重要な役割を果たしていると考えられています。

注2 スパイン

シナプスの一部。樹状突起から突出する構造。興奮性ニューロン同士のつなぎ目であるシナプスの後部構造として、興奮性シナプス入力を受けとります。

注3 海馬 CA1 野、CA3 野

海馬は大脳辺縁系の一部。CA1 野、CA2 野、CA3 野、歯状回などの亜領域に分けられ、長期記憶の形成や空間学習に重要な役割を果たしています。本研究では、海馬の主要な経路の1つである CA3 野から CA1 野の経路に着目しています。

注4 大規模スパインイメージング法

微小電極を1つのニューロンに刺入することでカルシウム蛍光指示薬を細胞内に充填し、シナプス入力によるカルシウム濃度変化を蛍光強度変化として捉える手法。

8. 添付資料：

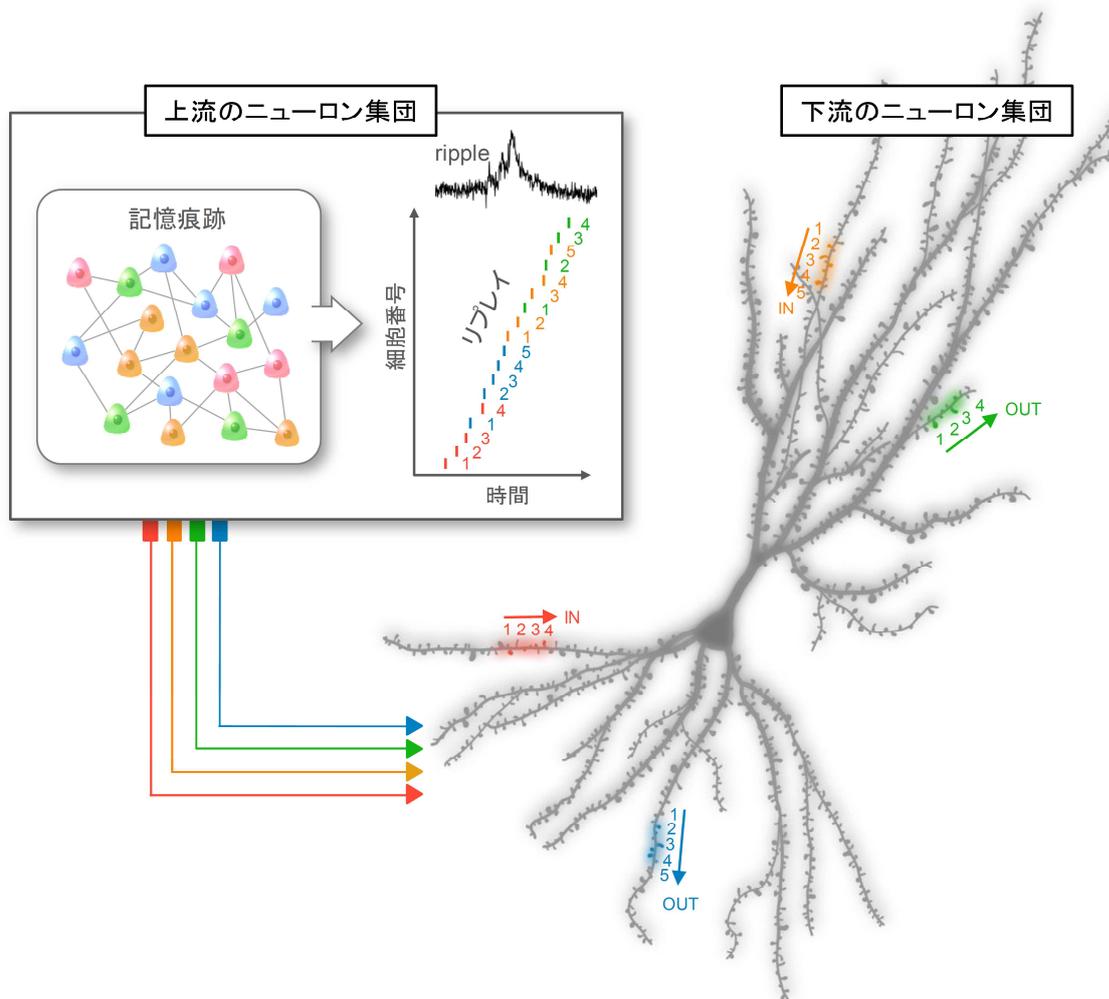


図1 海馬ニューロンでは、sharp wave ripple の発生時に近傍のスパインが特定の順番で反復入力を受ける

海馬で生じる発火シーケンスは下流のニューロンにシーケンス入力として送られる。シーケンス入力は近傍のスパインに収束し、細胞体に向かう側 (IN)、または離れる側 (OUT) の方向性を持つ。近傍のスパインへの同期入力や方向性を有するシナプス入力など、シナプス入力の時空間パターンによって、細胞体の活性化レベルが変化することが知られている。

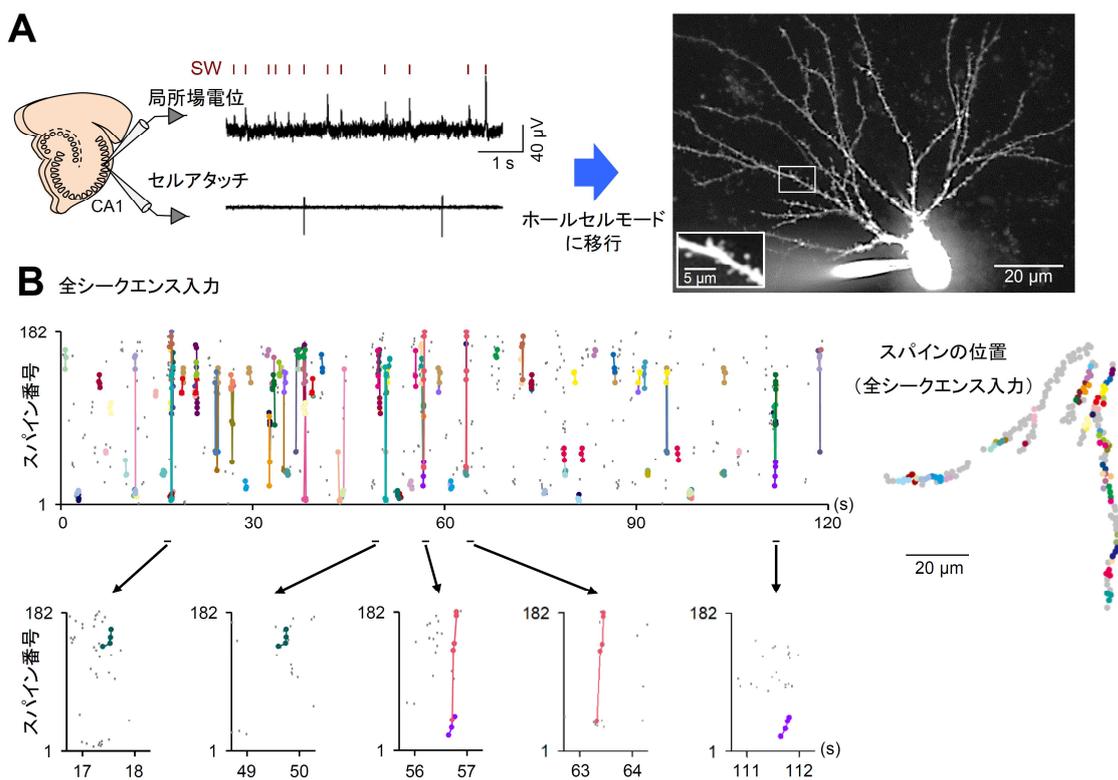


図2 シーケンス入力は近傍のスパインに収束する

(A) 実験の模式図。セルアタッチ記録と局所場電位の同時記録により対象とするニューロンがSWに参加する否かを判断し(左)、その後ホールセルモードに移行することで、カルシウム蛍光指示薬をニューロンに充填する(右)。(B) 海馬CA1野のニューロンから観察されたシーケンス入力とその拡大図(左)。シーケンス入力は一部の樹状突起上の近傍のスパインに収束する。