

論文の内容の要旨

論文題目 分散培養系で神経集団が創発する時空間ダイナミクス

氏名 矢田 祐一郎

脳は生物が進化の過程で獲得した情報処理システムである。しばしば脳は地球上で最も優れた情報処理システムの一つと考えられ、これまでに脳の情報処理機能を理解し、人工的に実装しようと数多くの取り組みがなされてきた。一般的な情報処理システムと脳の神経回路との最大の違いは、自発活動の有無かもしれない。脳の神経活動は止まらない。睡眠中や麻酔下であっても脳は休まずに活動を続けている。脳を情報処理システムと考えた時、エネルギー効率の観点では、入力があり、出力を求められる時にのみ動作する方が効率的であろう。それにも関わらず脳が持続的に活動し続けるのは、何らかの物理的制約と機能的要求があるからと考えるのが自然である。脳情報処理の理解には自発活動の意義を理解すること必須と考えられるが、未だ詳しくは分かっていない。

本論文は、特に自発活動の同期現象に着目した。神経回路の自発同期活動で生じる時空間パターンには再現性と多様性があり、またこのような時空間パターンは外部環境からの入力に対する誘発応答と類似性を持つことが知られている。そのため、自発同期活動で見られる時空間パターンは記憶の表象と考えられている。ただし、再現性と多様性を持つ「記憶の座」とも呼べる自発活動の時空間パターンは、分散培養神経回路でも観測される。分散培養神経回路とは、神経細胞集団が培養皿上で外部からの入力を受けず、自己組織的に作り上げた神経回路である。一般に神経回路の記憶は学習を経て獲得されると考えられているが、分散培養神経回路でも「記憶の座」のような時空間パターンが見られることは、記憶が必ずしも学習という枠組みから生じるものではない可能性

を示す。しかし、このような分散培養神経回路で見られる再現性と多様性ある時空間パターンが、どのような発達過程を経て創発し、回路に備わるどのような特性から実現され、さらに外部入力応答との類似性を持ち、記憶として動作し得るのかは明らかになっていない。本研究ではこれらを明らかにすることを目的とし、ラット胎児大脳皮質由来の分散培養神経回路に対して実験を実施し、得られた知見について報告した。

第1章「序論」では、本研究の背景、動機、および目的について記述した。

第2章「高密度CMOS電極アレイを用いた分散培養神経回路の電気生理実験系」では、分散培養神経回路の一般的な計測手法である多点電極アレイ法と、本研究で用いた近年開発が進められている高密度CMOS電極アレイについてまとめた。さらに、分散培養神経回路の構築手法と本研究の実験系について示した。

第3章「発達を通じた多様性の創発：統合と断片化のプロセス」では、高密度CMOS電極アレイで幼弱な時期（＜培養1週間目）から経時的に分散培養神経回路の活動を観測し、同期活動の規模がべき乗則に従う神経雪崩現象に特徴づけられる、多様な神経活動が生まれるまでの過程を報告した。その結果、神経回路の活動は、同期規模が指数分布に従いランダム様の発火を示す最初期（～培養7日目頃）から、同期規模が二峰性となり、一様な時空間パターンを持つ特徴的な大規模同期を出力する時期（培養7～10日目頃）を経て、最終的に同期規模がべき分布に従い、多様な規模、時空間パターンを出力することを示した。この結果は、神経回路の多様な活動パターンは神経回路の機能的な統合と断片化という2段階の発達プロセスを経て創発する仮説を支持する結果である。

第4章「再現性と多様性の両立メカニズム：細胞集団伝達と自律状態遷移」では、神経回路に部分的な神経集団が存在し、部分神経集団単位で活動伝達することで安定性を確保し、かつ内部状態依存で部分神経集団間の関係が変化することで多様性を両立するという仮説を立て、その検証を行った。次元削減法で神経活動を部分神経集団の活動に分解し、時空間パターンをクラスタリングした。その結果、分散培養神経回路は共通した部分神経集団を用いて複数の時空間パターンを再生することが示された。さらに、類似した時空間パターンが連続して再生されやすく、自発同期活動の背後に連続的な内部状態が存在し、内部状態依存で時空間パターンが出力されることを示唆した。

第5章「分散培養神経回路での自発誘発類似性：外部入力の内部状態への投射」では、分散培養神経回路に高密度CMOS電極アレイから電気刺激を加えて同期発火を誘発した。次元削減法を適用した上で、誘発同期活動と自発同期活動の時空間パターン類似度を求めた。その結果、神経回路は自発活動で幾つかの再現性ある時空間パターンを出力し、誘発された同期活動の時空間パターンはその一つと類似した。これは、分散培養神経回路の自発活動に見られる、再現性と多様性を持つ「記憶の座」のような時空間パターンが、外部入力との関連性を獲得し記憶としての役割を果たす可能性を示す。

第6章「総論」では、第3章、第4章、第5章で示した結果を総括し、本論文の学術的

貢献を示した。さらに、本研究で得られた知見の限界および今後の展望について述べた。

最後に、第7章「結論」では、本論文の結論を述べた。

本研究で示された結果から、神経回路の記憶は必ずしも外部入力の学習というプロセスを経て生まれるものではない可能性がある。発達による自己組織化を通して、神経回路は初めに一度単調な活動状態を作り出してから、適度な多様性を持つ神経活動を導くことが示された。さらに、自己組織化の結果として、神経回路は機能的な部分神経集団と逐次的活性化構造、さらに自律遷移する内部状態を生み出し、再現性と多様性ある時空間パターンが備わることが示唆された。このように生まれた時空間パターンも、外部入力応答と類似性を示し、記憶として動作し得ることを示した。つまり、神経回路は自己組織化特性によって、自律的に「記憶の座」のような自発活動を作り上げ、自らが示し得る神経活動に制約を与える。外部入力は、この予め制約の与えられた神経活動に投射されて表現される。これは、神経回路が主観的に外部情報を解釈する仕組みとも考えられる。実世界では、生物は限られた学習時間で、限られた量の、また必ずしも質の担保されない入力を元に、ある程度優れた情報処理処理をする必要がある。本研究で示された神経活動特性は、そのような要求に答えるための基盤かもしれない。