

特別講演 1. 創薬の支援を目指した人工知能の活用

江崎剛史 (滋賀大・データサイエンス)

新薬の開発は依然として膨大な費用と時間がかかっている。そこで、研究開発の効率化を目指し、データを使って有望な新薬候補を絞り込む手法が注目されており、機械学習をはじめとした人工知能の貢献が期待されている。ライブラリに保管している化合物の構造データだけから体内に投与された薬物の特性を予測することができれば、試験規模を縮小しつつ有効な化合物を選び出せると期待できる。また、臨床試験や患者さんから受け取ったサンプルは非常に貴重であるため、少ないサンプルから計測された膨大な分子情報を解析し、特異的な分子を探索することが求められる。機械学習によって、少ないサンプルでも創薬ターゲットとして有望な分子を見つけ出すことができれば、新薬のターゲットとなり得る分子を推測することにもつながる。本講演は、薬物の特性予測や、臨床データの解析など、創薬における人工知能の活用例を紹介し議論する場とした。

(利益相反 なし)

特別講演 2. 動機付けと目的指向行動の生理学的基盤

小林俊輔 (帝京大・医・脳神経内科)

中脳ドパミン細胞は報酬予測誤差を表現し、大脳基底核のほか、大脳皮質、特に前頭前野に強く投射する。これらの知見を基に、大脳基底核や前頭前野が報酬情報を基に目的指向行動を形成する役割を担うとするモデルが提唱されている。その一つとして、行動の表象が報酬情報によって重みづけされることにより、最大の報酬を得られる行動が選択されるという action value coding 理論がある。このモデルによると、行動は bottom-up に決定されることになる。一方で、前頭前野が情報処理を top-down に制御するという古典的な理論がある。もし top-down に行動を選択する神経機構があるならば、その選択を行う「主体」はいったい何者なのかという homunculus 問題が生じる。我々の自由意志の神経基盤についての謎は、人工知能 (AI) が心を持つかという、今や身近に迫った倫理的な問いにもつながる。神経科学は、AI 情報科学と連携して、この難問に取り組む必要があるだろう。

(利益相反 なし)

レクチャー. 意思決定と柔軟な行動切り替えにおける前帯状回皮質回路の役割

竹内大吾 (東京大院・医学系研究科・統合生理学)

脳が外界から感覚データを受容し、記憶情報と参照して

意思決定や行動プランニング等の認知活動を行なう上で重要となる情報処理の素過程の一つに、外界からの入力刺激や近い将来に生じるイベントを事前に予測し行動を調整する能力がある。本講演では、前頭葉の辺縁皮質系に含まれる前帯状回皮質が、環境のルールの変化に応じて動物が迅速かつ柔軟に行動を修正する際に、どのような形で行動課題のルールや報酬等に関する内部モデルを更新し、行動出力につなげるかに関する最新の知見について、未発表データも含めて紹介したい。

(利益相反 なし)

若手演題 1. 赤核とそのネットワーク 逆行性ベクターを用いた標的細胞への選択的アプローチ○三宅英雄^{1,2}, 福田 論², 村部直之², 林 俊宏², 大野孝恵² (¹帝京大・医・5年, ²同 医・生理学)

赤核は、細胞体の大きさから大細胞と小細胞という2つの細胞群に分けられ、それぞれ赤核内の吻側と尾側に分布し、脊髄と下オリブ核に投射すると考えられてきた。しかしながら、齧歯類では小細胞からも脊髄への投射があるとの報告もあり、霊長類の研究で提唱されたこの分類は他種には当てはまらない可能性がある。また小細胞系は小脳を含む回帰性ループを構成して選択的不活性化が難しいなどの理由から大細胞系に比べて研究が遅れている。

本研究では、脊髄と下オリブ核の各々の起始細胞を逆行性標識する事により、赤核を脊髄投射 (RS) 細胞と下オリブ投射 (RO) 細胞の2群に分類し、両者の大きさ、核内分布および電気生理学的特性を比較した。

まずマウス赤核に AAV1-Cre、その投射先である下オリブ核と脊髄それぞれに AAV2retro-flox-ChR2-GFP または-RFP を注入し、RO と RS 細胞を逆行性に標識した。灌流固定後に連続切片を作成し免疫染色を行った。また大脳皮質に ChR2 を発現させたマウスで RO と RS 細胞を逆行性標識し、光遺伝学的刺激にて標識細胞からホールセル記録を行った。

RO 細胞と RS 細胞とも、細胞体の大きさは様々で分布も吻尾側方向に偏りなく、マウスでは大細胞と小細胞という分類と投射先は関連しなかった。一方、電気生理学的には RO 細胞と RS 細胞の間に細胞特性の違いを認めた。したがって、マウスにおいては従来の解剖学的分類法より今回の投射先による分類の方が有用であると考えられる。

(利益相反 なし)

若手演題 2. 待ち時間課題における動物のタイミング予測と準備の機構の定量化○持増重依里^{1,2}, 川端政則², 磯村宜和² (¹東京医科歯

科大・医・4年,²同 医・細胞生理学)

動物が獲物を捕獲する際には、獲物の行動パターンから到来のタイミングを予測し、予測タイミングに合わせて運動を巧みに調節することが必要である。本研究の目的は、このような外部刺激を基に予測を立てその予測に応じて内部の準備状態を調節する機構を定量化することである。そのために、刺激環境を厳密に制御しつつ動物の行動を精密に測定可能な頭部固定下の実験系を用いて、ラットに刺激応答性のレバー引き課題を遂行させた。この行動課題では、ラットがレバーを一定時間押し続けると刺激が提示され、その刺激に応答してレバーを引くと報酬が与えられた。また、ラットが予測しているタイミングを推定するために、刺激や報酬を与えないプローブ試行を一定の割合で導入し、その試行におけるレバー保持時間 (ProbeHT) を計測した。この時、刺激がくるまでの待ち時間 (WT) の系列を様々に操作し、それぞれの条件における行動指標の変化を解析した。特に直前の試行の WT と ProbeHT や反応時間の関係を詳細に調べたところ、ラットは WT の系列の違いによって予測タイミングや刺激に対する準備のタイミングを変化させていることを見出した。現在、この機構の神経メカニズムを調べるために、多点電極を用いた神経活動記録や薬剤投与で作出された精神疾患モデルラットの行動解析を行っている。

(利益相反 なし)

若手演題 3. Layer specific temporal activity patterns in superior colliculus in response to cortical input

○Hikaru Sugino, Tatsumi Yoshida, Yoshikazu Iso-mura, Riichiro Hira (Dept. of Physiology and Cell Biology, Tokyo medical and dental university)

The superior colliculus (SC) receives inputs from a variety of brain regions, including cortical areas, cerebellar nucleus (CN), and substantia nigra pars reticulata (SNr). Here we recorded single SC neurons with Neuropixels (high-density probes) while motor and sensory cortical neurons were photoactivated in awake head-fixed Thy1-ChR2 rats. We identified 253 neurons that were responsive to the cortical input within subregions of the SC. Neurons with monophasic excitatory responses (latency 7-12 ms) that returned to the baseline within 20 ms were often observed in the dorsal layers, including the op and InG, whereas neurons with long polyphasic activities (<100 ms) were often observed in the ventral layers such as InWh, DpG, and DpWh. One of the clusters in the former group had short wave-duration (0.3 ms), indicating that some neurons

showed cell-type specific responses. The complex pattern in the latter group was consistent with the fact that the ventral layers of SC receive anatomical inputs from CN and SNr and that neurons in CN and SNr were activated by the cortical activity with a latency shorter than 25 ms. Cross-correlation analysis also suggested that the complex pattern could be explained by an internal circuit of DpG. Overall, our results indicate that the neurons in the dorsal layers receive direct inputs from cortical areas, whereas those in the ventral layers dynamically integrate inputs from the cortex, the dorsal layers of SC, SNr, and CN. Thus, neurons in the ventral layers of SC could play integrative roles in motor and cognitive functions.

(利益相反 なし)

若手演題 4. うつ病モデルマウス的大脑皮質一次視覚野における視覚応答変調 (第 1 報)

○柳川由衣^{1,2}, 若海 優^{1,2}, 野元謙作², 神作憲司²
(¹獨協医科大・医・3年,²同 医・生理学)

ヒトの知覚は、気分の影響を受ける。たとえば、気分が落ち込んでいる時、「世界が灰色がかっている」といわれる。先行研究によると、うつ病患者で、視覚コントラスト感受性の低下が報告されている (Bubl et al., 2009)。このような症状を改善することは、うつ病患者の QOL 向上につながる可能性があるかもしれない。それにも関わらず、気分による知覚変調の神経基盤については、よく分かっていない。そこで、我々は、うつ病モデルマウスを用いた経頭蓋骨カルシウムイメージング法により、マウス大脳皮質一次視覚野において、異なるコントラストレベルの視覚刺激に対する視覚応答を計測したので、その予備的結果を報告する。カルシウムインジケーター G-CaMP7 を大脳皮質に発現する Thy1-G-CaMP7-2A-dsRed 系統のマウスを用いた。うつ病モデルマウス作成のため、3 週間のコルチコステロン飲水投与を行った。鎮静をかけた頭部固定下のマウスの片眼に 6 種類のコントラストレベルの moving grating 刺激を呈示し、対側の一次視覚野の視覚応答を計測した。今後サンプル数を増やすことが必要であるものの、中間コントラストレベルでの正規化した蛍光強度変化は、うつ病群の方が統制群より小さいことが観察された (うつ病群, N = 9; 統制群, N = 7)。

(利益相反 なし)

若手演題 5. 随意運動の実行における視床網様核が担う機能的役割

○砂原真理子^{1,2}, リオス アライン², 川端政則², 高橋

英彦^{1,3}, 磯村宜和^{2,3} (1東京医科歯科大・精神行動医学分野, 2同 細胞生理学分野, 3東京医科歯科大・脳統合機能研究センター)

視床網様核 (Thalamic Reticular Nucleus, TRN) は抑制性ニューロンからなり, 視床に抑制性の投射をおこなう。また, TRN は視床から大脳皮質への投射ニューロンと大脳皮質から視床への投射ニューロンのそれぞれから軸索側枝を通じた投射を受ける。近年, げっ歯類の前肢によるレバー操作課題において, 運動性視床が運動の開始や運動学習に因果的に関わる事が報告された。しかし, TRN の運動の発現や制御における役割に関しては不明な点が多く残っている。本研究では, ラットの一次運動野からの投射を受ける TRN の領域をトレーサー実験により同定した。さらに, 光遺伝学的に TRN ニューロンを同定した上で, 前肢レバー引き課題を遂行しているラットの TRN および一次運動野ニューロンの発火活動を測定した。TRN ニューロンは一次運動野ニューロンと同様に前肢運動に関連した活動を示し, 時間的な発火パターンが異なる細胞群から構成されていた。これらから, TRN ニューロンは運動発現において重要な役割を担うことが示唆された。

(利益相反 なし)

若手演題 6. 迷走神経刺激性のマウス孤束核神経細胞活動の二光子ライブイメージング

○島山梓摘^{1,2}, 揚妻正和^{2,3}, 山田大輔⁴, 國石 洋⁵, 竹内絵理⁵, 辻 真治³, 小林知子³, 湯川 博², 斎藤顕宜⁴, 鍋倉淳一³, 関口正幸⁵ (1東京理科大・薬・修士1年, 2量子生命研, 3生理研, 4東京理科大・薬, 5国立精神神経セ・神経研)

脳と内臓は迷走神経を介して相互に連絡を取り合い, ところ (情動) の制御に関わることが注目される。例えば, 迷走神経を介した内臓から脳への求心性信号の重要性が示唆され, その神経の人工的な電気刺激 (VNS) は精神疾患治療に利用される。脳幹の孤束核 (NTS) がこの求心性信号を中継することが解剖学的に示唆され, NTS による情報処理様式の解明は脳臓器相関による情動制御の仕組みや VNS の作用機序を理解する上で重要である。しかし, NTS が脳深部に存在し, かつ周囲の回路と複雑に結合するため, 生体での特異的な観察が困難であるという技術的制約が妨げであった。その解決に向け, 我々は脳幹の広視野二光子 *in vivo* イメージング法を開発し, マウス生体にて NTS の位置を同定した状態での一細胞解像度の神経活動検出に成功した。そして, 様々な強度・頻度で VNS を行い, NTS 内の神経細胞の特異的な応答, 閾値の存在, 高強度・頻度での繰り返し刺激が反応性の亢進ないし減弱を示すことを

見いだした。本技術は, 脳臓器相関の要・中継核としての NTS の役割や情報処理機構を調べるための画期的な技術になると期待される。

(利益相反 なし)

若手演題 7. HCN チャネルにおける細胞外 S4-S5 カップリングによる電位依存性ゲーティング調節機構

○劉 嘉瑩, 糟谷 豪, 中條浩一 (自治医科大・医・生理学講座・統合生理学分野)

HCN チャネルは, 神経興奮性や心臓のペースメーカー活動の調節に重要な役割を果たしている。電位依存性カリウム (Kv) チャネルと同様, 四番目の膜貫通セグメント S4 を電位センサーとして備えており, 膜電位の変化に対応して S4 が上下に動くが, 電位センサードメインとポアドメインのカップリングは Kv チャネルと真逆であり, 過分極時にポアが開く。

HCN チャネルは Kv チャネルと比較して S4 が長い。そのうち S4 下部 (細胞内側) に存在する 4 つのアルギニン残基は, Kv チャネルと同様に電位依存性ゲーティングに直接関わると考えられるが, S4 上部に位置する 4 つの正電荷アミノ酸 (R372, R375, R378, K381) については役割がよくわかっていない。本研究では, クライオ電子顕微鏡で明らかになった HCN4 チャネルの構造情報を基に, R378 (R0) とポアドメイン S5 上部に位置するアスパラギン酸 (D444) が塩橋を形成していることに注目した。そこで, これら 4 つの R (K) を D に変異させた変異体, そして S4 の R (K) と S5 の D を入れ替えた二重変異体を作成し, 変異の位置によって G-V 曲線が段階的に変化することを確認した。これらの結果は, HCN チャネルの細胞外側に位置する S4 の正電荷アミノ酸と S5 の負電荷アミノ酸の塩橋形成が, チャネルの電位依存的開閉を調節する役割を持つ可能性を示唆している。

(利益相反 なし)

若手演題 8. 広域電気生理学的記録によるげっ歯類大脳皮質における感覚・運動情報分布の解明

○川端政則, 磯村宜和 (東京医科歯科大・医歯学総合研究科・細胞生理学分野)

本研究では, 脳内で生じている情報変換のうち実験的に定量化が可能な感覚・運動変換に着目し, ラットの大脳皮質のどこでどのようにしてこの変換が生じているかを神経細胞・回路レベルで解明することを目的とした。頭部固定下で光刺激に応答してレバーを引くように訓練したラットに対して, 課題遂行中に大脳皮質へ複数本の多点電極を刺入し, のべ 497 本の電極から 30,199 ニューロン分のスパイ

ク活動を記録した。本研究で用いた視覚性二段階応答課題には、視覚刺激として弱・中・強の3種類のコントラストがあり、個体ごとに応答率が約 30, 50, 100% となるように予めそれぞれ設定された。中刺激試行では、物理的に同じ強度の視覚刺激に対して応答する試行と応答しない試行が半々の割合で存在していた。一方、刺激が来る前に自発的にレバーを引く偽陽性試行も一定数存在した。これらの試行間の神経活動を比較することで、個々のニューロンが関

連している感覚・運動情報を定量化し、領野ごとの分布の違いを調べた。その結果、高次視覚野の一部において応答した時にだけ活動するが感覚関連情報を持っているニューロンが見つかった。このニューロンは感覚・運動変換における中間過程に関連している可能性があり、高次視覚野がこの変換の中間処理を行っていることが示唆された。

(利益相反 なし)