

福井大学 2016年12月16日

## 脳機能の細胞レベルの理解

数理科学からのアプローチの可能性



中部学院大学 看護リハビリテーション学部 三上章允

## 数理科学的アプローチ

生物学的アプローチ

### 数理工学のアプローチ、生物学的アプローチ

数理工学のアプローチは自由に発想できる  
生物学的アプローチは目の前の生物に制約される

数理工学(数理科学 Mathematical Science)

「数理モデル」に関する科学

「数理モデル」は「数学」的モデル

「数理モデル」は「数学」に基づいて作られる

「数理」は数学的思考

数学は量を扱う科学

等質とみなしたものを単位とする

等質とみなすとき、特定の質に注目する

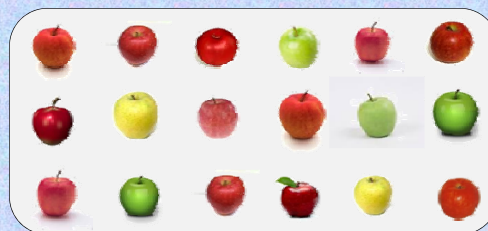
その他の細かい質的差異は無視される

数理工学のアプローチ: 等質のものを数値化

特定の質に注目し、その他の質を無視する

等質のものを数値化した後は、あらゆる数学の手法が適用可能

数値化した後は、実物を離れ自由に発想可能



### 生物学的アプローチ、数理工学のアプローチ

生物学的アプローチは目の前の生物に制約される  
数理工学のアプローチは自由に発想できる

生物学

生物の質を扱う

研究のある段階では量的処理を行うが質に回帰する

アメリカの科学はこの点を軽視しがち

生物学は目の前の生物に制約され

生物から離れられない

その意味で自由に発想できない、、、保守的である

、、、しかし、自由な発想も必要

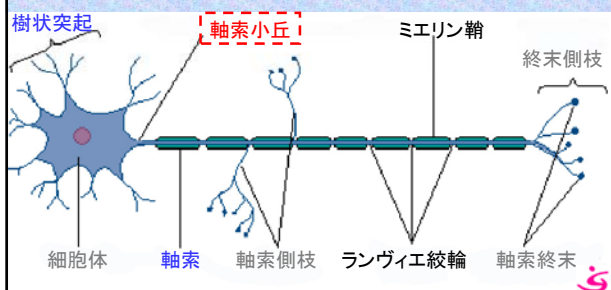
、、、数理工学に学ぶ必要がある

## 神経細胞のデジタル信号

活動電位(スパイク)

## 神経細胞の構造

神経細胞(ニューロン): 脳で情報処理を行う細胞  
2種類の突起がある  
樹状突起: 情報を受けとる突起  
軸索: 情報を送り出す突起



## 静止電位

細胞が静止状態にあるとき、細胞内部と細胞外液との間に $-75\text{mV}$ 前後の電位差(膜電位)がある。

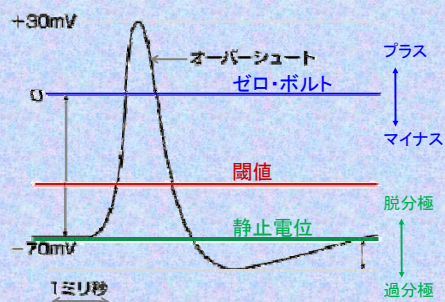
細胞膜内外の局所で、細胞内に過剰の陰イオン、細胞外に過剰の陽イオンが分布することにより細胞内がマイナスとなる。

哺乳類細胞と血液のイオン組成  
[mmol]

イオン	細胞内	血液
$\text{K}^+$	140	5
$\text{Na}^+$	10	145
$\text{Cl}^-$	5	115
$\text{Mg}^{2+}$	1	1
$\text{Ca}^{2+}$	$10^{-4}$	1

## 活動電位

細胞内が一瞬プラスになることで発生する  
軸索小丘(閾値が最も低い)で発生し、軸索を伝わる  
活動電位が発生しないと次の細胞に情報は伝わらない



## 活動電位は1、0のデジタル信号

1. 閾値を超えると常に同じ大きさの電位が発生(1)  
閾値を超えなければ発生しない(0)  
1または0、どちらかの状態しかとれない(全か無)
2. 遠くまで伝わっても減衰しない  
細胞膜をイオンが移動することで発生する  
細胞膜のどの場所でも同じメカニズムで発生する
3. 発生タイミングは不応期を超えればは連続的  
次の発生までに不応期がある  
発生時間的タイミング、頻度はアナログ的
4. シナプスはアナログ処理

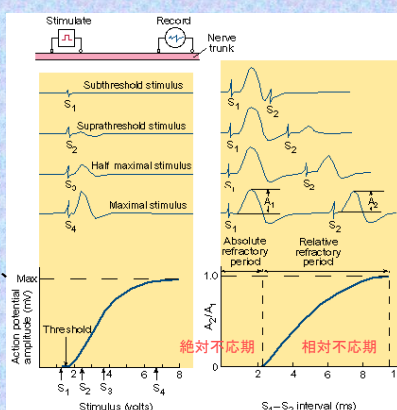
## 不応期

活動電位発生後、活動電位再発生が抑えられる期間。

絶対不応期: 活動電位発生が完全に抑えられている期間。閾値が無限大となっている。

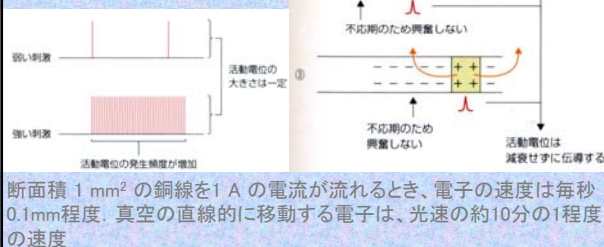
相対不応期: 活動電位が発生しにくい期間。閾値が上がって、活動電位が発生しにくい。

不応期があるため、活動電位は逆戻りせず、前方にのみ伝わる。また、活動電位発生最大の頻度が決まる。



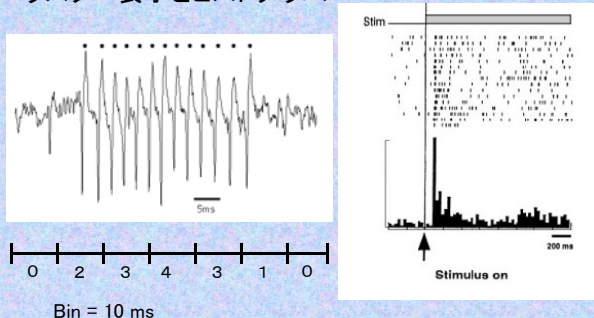
## 活動電位の特徴

- ① 減衰しない
- ② 大きさは一定  
頻度で情報を伝える
- ③ 伝導速度が速い  
太い有髄線維は $120\text{m/s}$   
( $400\text{m/h}$ )



断面積  $1\text{mm}^2$  の銅線を $1\text{A}$ の電流が流れるとき、電子の速度は毎秒 $0.1\text{mm}$ 程度。真空の直線的に移動する電子は、光速の約10分の1程度の速度

## 神経細胞活動の見方： ラスター表示とヒストグラム

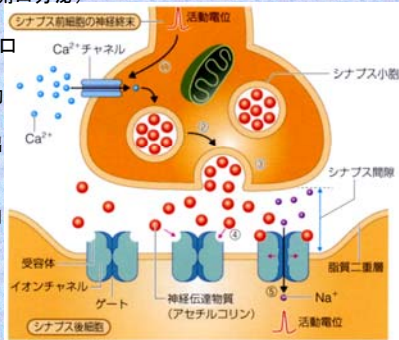


## 化学シナプス はアナログ処理

### シナプス

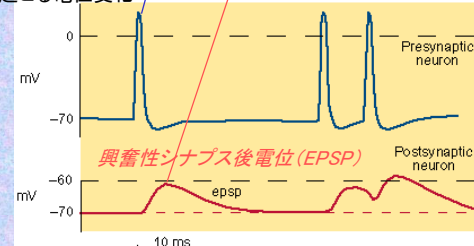
#### 神経伝達物質の放出(開口分泌)

- ①活動電位の到達  
 $\text{Ca}^{2+}$ チャンネルの開口
- ②シナプス小胞が  
シナプス前膜へ移動
- ③神経伝達物質を  
シナプス間隙へ放出
- ④シナプス後膜が神経  
伝達物質を検出
- ⑤ $\text{Na}^+$ チャンネルの開口



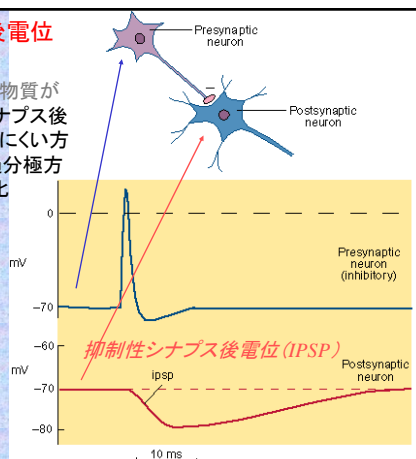
### 興奮性シナプス後電位 (EPSP)

シナプス前膜に活動電位が到達し、シナプス間隙に伝達物質が放出された結果、シナプス後膜に活動電位を出しやすい方向(プラス方向、脱分極方向)に起こる電位変化



### 抑制性シナプス後電位 (IPSP)

シナプス間隙に伝達物質が放出された結果、シナプス後膜に活動電位を出にくい方向(マイナス方向、過分極方向)に起こる電位変化



### 興奮性と抑制性シナプス後電位は混合する

興奮性シナプス後電位 (EPSP) と抑制性シナプス後電位 (IPSP) がほぼ同時に発生し、膜電位が閾値以下になると活動電位は発生しない。

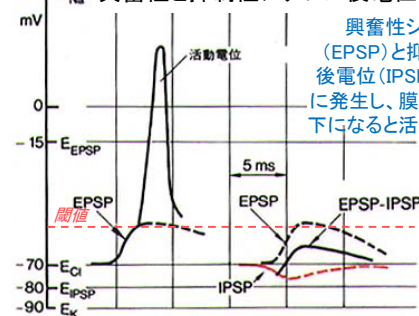


図 3-14 IPSP が活動電位に与える影響

図 3-13 と同じ実験装置を用いる。左には同名筋の求心性線維に調上刺激を与えた場合に見られる EPSP を示す。右には同名筋求心性線維の刺激の 3 msec 前に拮抗筋の求心性線維を刺激した例を示す。 $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  の平衡電位と EPSP および IPSP の平衡電位を図に示す。



## 情報処理装置としてコンピュータと脳

コンピュータは、少なくとも現在のコンピュータは、  
①ハードウェアは汎用で、様々な機能はソフトウェアを入れ替えて対応する  
②学習は、ソフトウェアにその機能が内包されている

脳は、

- ①ハードウェアを特殊化することで様々な機能に対応する
- ②学習は、ハードウェア自身に変化することで対応する

この違いは、数理科学と生物学の違いに類似する

## 思考過程で使われる記憶 作業記憶

### 作業記憶: 思考過程で扱われる記憶

記憶というと、憶えておくべき内容を記憶の引き出しに入れておいて、必要に応じて取り出すような単純なイメージを持ちがちである。一方、私達が考えるときは複数の内容を同時に心に留めておいて、それらの関係を判断する。このタイプの記憶は考えているあいだ頭の中に存在すれば良いので**短期記憶の一種**である。しかし、電話番号を憶えておくときのように単純ではなく、思考過程(情報処理)と深く関わっている。

このような記憶を、**作業記憶(ワーキング・メモリー)**と呼ぶ。前頭葉損傷の患者さんでは長期記憶(「宣言記憶」)、「手続き記憶」は比較的良く保たれているけれど、作業記憶が障害される。

### 作業記憶の例: 電卓

電卓

電卓についているメモリー機能は作業記憶に似ている。

例えば、 $(128+256)/(64+128)$ を計算するとき、

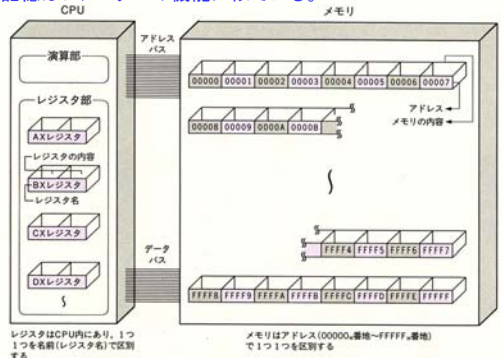
- ①  $64 + 128 = 192$ を計算し、メモリー・プラス(M+)ボタンを押す。64と128という2つの数字がまず短期記憶にあり、この2つの数値を操作した結果、192が導きだされる。192が得られれば、64と128は不要になるが、192は憶えておく必要がある。
- ②  $128 + 256 = 384$ を計算する。128と256という2つの数字を短期記憶に留めておき、それを操作して384という値を導く。384が得られれば128と256は不要となるが、384は憶えておく必要がある。
- ③ ÷を押す、つぎにメモリー・リード(MR、機種によってはRM)ボタンを押す。作業記憶として留めている384と192を操作し割り算を実行する。2という数字ができれば、384と192の記憶は不要となる。最後に得られた結果は次の動作のステップ(例えばノートに書き写す)まで憶えておく。

メモリー・キーが1個のとき、作業記憶の容量は3個

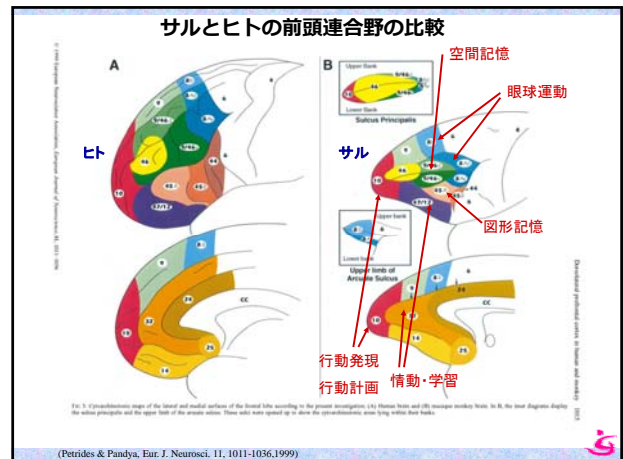
### 作業記憶の例: コンピュータとの比較

中央処理装置(CPU)の中に複数のレジスターがある。

作業記憶はレジスターの機能に似ている。



## サルの脳



**短期記憶を  
電気活動で見る**

ここからは1974年から2009年にかけて  
京都大学霊長類研究所で行った研究の一部の紹介です

**なぜ、記憶を電気活動で見るのか？**

脳内の情報処理機能を担う素子は神経細胞(ニューロン)である。神経細胞同士の信号の伝達は、電気信号(活動電位)によって行われる。活動電位が出なければ他の神経細胞に情報を伝達することができない。活動電位が出てはじめて信号は神経線維を伝わり、次の神経細胞へと伝達される。

従って、脳内の記憶情報の処理は神経細胞の活動電位によって担われており、この活動電位の解析により、記憶の脳内機構を解明できる。

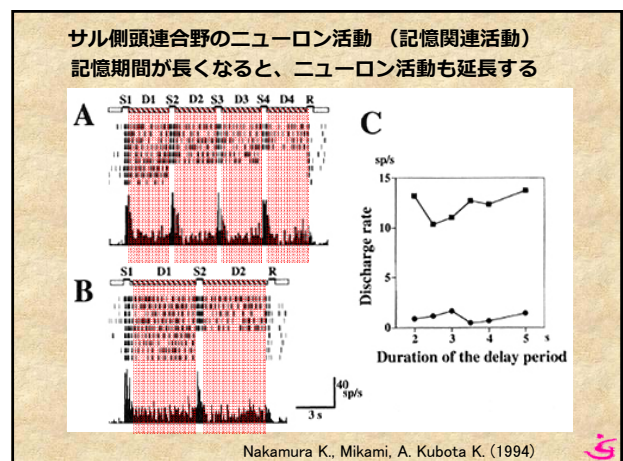
写真の記憶期間に特定の写真に選択的な活動が見られる。

側頭葉では、記憶期間に選択的活動を示す細胞は識別期間にも選択的活動を示す。また、記憶期間に選択的活動を示す細胞は識別期間の応答の選択性の高い細胞である。

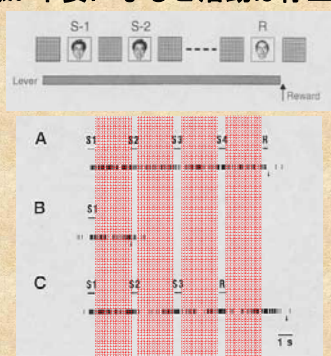
識別期間と記憶期間の両方での選択的活動が識別から記憶への橋渡しをされると考えられる。

図形や色の単純な短期記憶は側頭葉の働きによる。識別と単純な短期記憶は同じシステムを使う。

Mikami, A. (1995)



**サル側頭連合野の記憶関連活動**  
記憶が不要になると活動は停止する

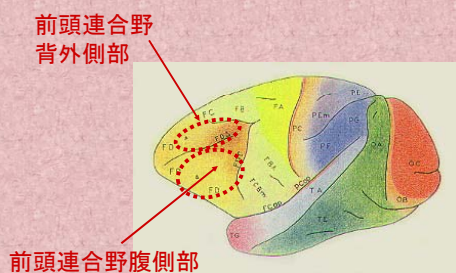


Nakamura K., Mikami, A. Kubota K. (1994)

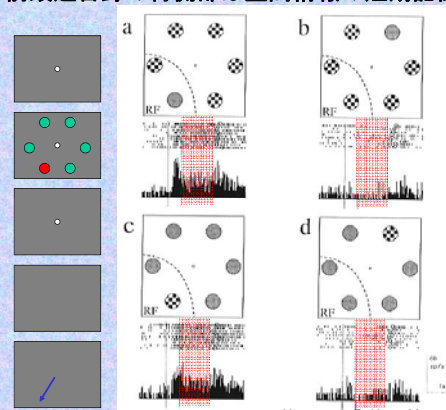
## 短期記憶に関連した活動の特徴

1. 記憶の必要な期間活動が続く。
2. 記憶すべき内容によって活動のレベルが有意に変わる。
3. 記憶が必要な限り活動が続き、不要になると止まる。
4. その領域の破壊により、記憶課題の遂行が障害される。

サルの前頭連合野  
背外側部のニューロン活動

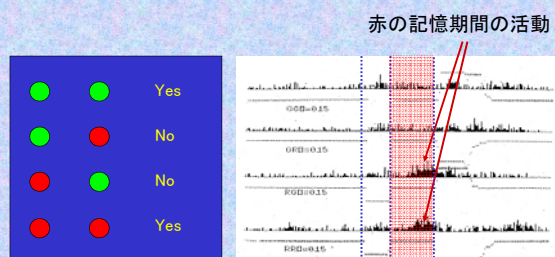


前頭連合野の背側部は空間情報の短期記憶に關与する



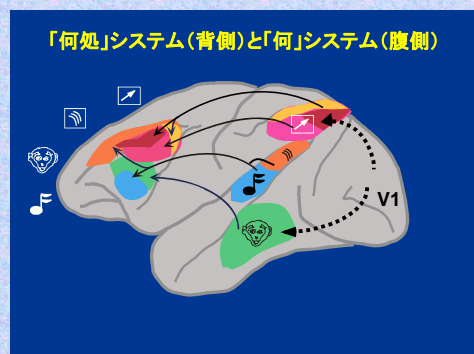
Hasegawa, R, Kato, M.. and Mikami, A. (1999)

前頭連合野の腹側部は  
色や形の短期記憶に関与する



Mikami, A. and Kubota, K. (1980)

前頭連合野への情報の流れ  
背側は空間情報、腹側は形態情報

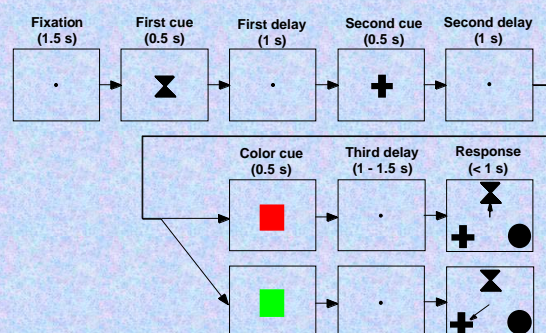




サルの前頭連合野のニューロン活動

## 作業記憶の課題

### Serial probe reproduction (SPR) 課題



Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

## 記憶期間の活動

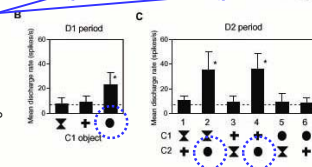
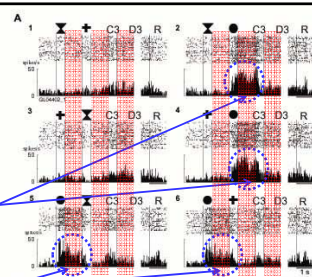
### 記憶期間の活動1 順序情報を持たない

1回目、2回目に関係なく●を呈示した後の記憶期間で活動する細胞

2回目の●の記憶

1回目の●の記憶

この細胞は呈示順序の情報を持たない。従って、SPR課題の遂行に直接寄与しない。



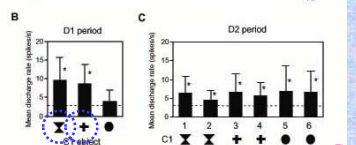
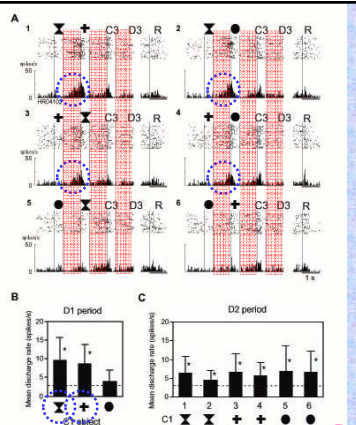
Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

### 記憶期間の活動2

順序情報を持つ細胞

1回目の記憶期間の図形選択的活動

2回目の記憶期間に、図形選択的活動はない。



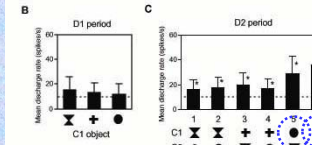
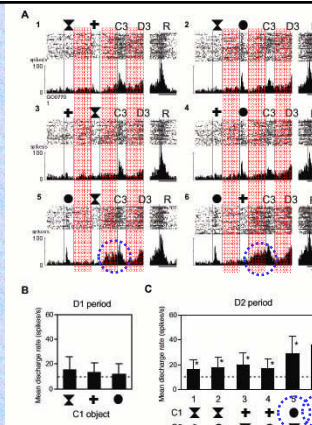
Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

### 記憶期間の活動3

順序情報を持つ細胞

2回目の記憶期間に1回目の図形に選択的活動

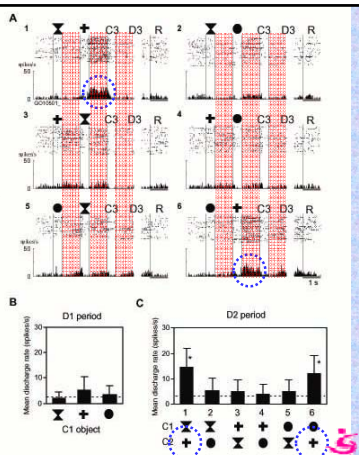
1回目に出た図形を2回目の記憶期間だけ憶えている細胞



Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

### 記憶期間の活動4

順序情報を持つ細胞  
2回目の記憶期間に2  
回目に呈示した図形に  
選択的に活動する細胞

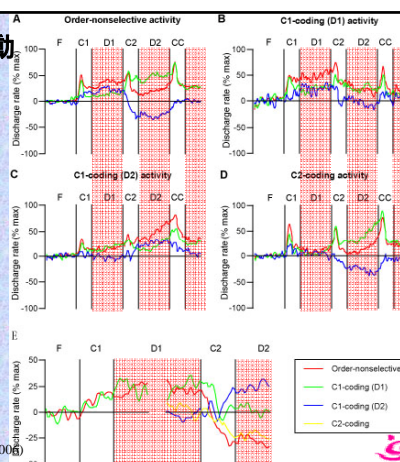


Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

### 記憶期間の活動

1回目に呈示され  
た図形を憶えるとき、1回目の記憶  
期間と2回目の記  
憶期間で別の細胞  
が働いている。

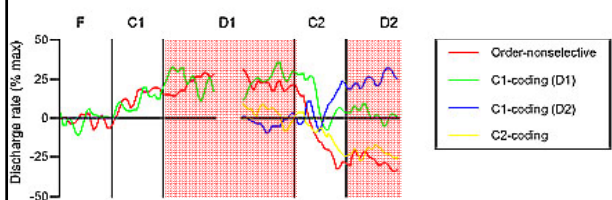
A-D:  
Red: C1が好みの図形  
Green: C2が好みの図形  
Blue: Red-Green



Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

### 記憶期間の活動のまとめ

順序情報を持つ細胞活動は3種類あった。  
1回目に呈示された図形を憶えるとき、1回目の記憶期間  
と2回目の記憶期間で別の細胞が働いている。

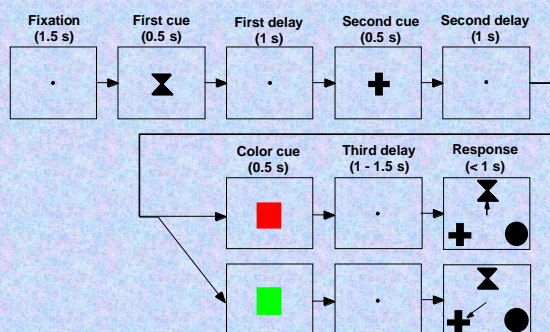


Inoue & Mikami (J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

## 再生期間の活動

記憶からの読み出し期間の活動

### Serial probe reproduction (SPR) 課題



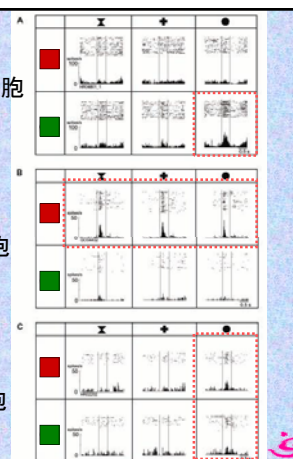
Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

### 再生期間の活動

図形呈示がないのに CT細胞  
CT細胞とT細胞は、  
図形に選択的活動を  
示した。

これは記憶から再生  
した図形に対する選  
択性と考えられる。

CT細胞: 色・図形選択的の反応  
C細胞: 色選択的の反応  
T細胞: 図形選択的の反応

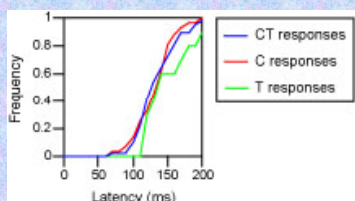


Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)



### 再生期間の活動

色刺激の呈示から細胞活動スタートまでの時間はC、CT、Tの順に短い。つまり、情報はC、CT、Tの順に処理が進む。



Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

### 順序を記憶する前頭連合野の神経細胞

1. 図形と順序を反映した神経細胞活動がある。
2. 図形呈示の時期に活動せず、記憶期間のみに活動する神経細胞がある。
3. 第1の手掛かり刺激の図形に選択性を持ち、第2の手掛かり刺激の呈示後の記憶期に活動する神経細胞がある。この細胞は、同じ図形を記憶している第1の図形の呈示後の記憶期には活動しないので、図形の記憶の保持に直接関わるとは解釈できない。
4. 上記のように記憶期間の全域で活動しない細胞は、情報処理と密接に関係しており、この点でワーキング・メモリーと呼ぶ短期記憶の機能を反映していると考えられる。

Inoue & Mikami  
(J Neurophysiol 95, 1008-1041, 2006)

## 結 語

思考や判断は  
作業記憶の働きによる  
作業記憶は  
前頭連合野で処理される

