身体化された培養神経回路網の活動の時空間解析 Spatio-Temporal Analysis of Activity in Embodied Cultured Neural Networks

升森敦士^{*1} 丸山典宏^{*1} 三田毅^{*1} Atsushi Masumori Norihiro Maruyama Takeshi Mita

Urs Frey^{*2} Douglas Bakkum^{*3} 高橋宏知^{*1} 池上高志^{*1}
Urs Frey Douglas Bakkum Hirokazu Takahashi Takashi Ikegami

*1 東京大学 *2 理化学研究所生命システム研究センター *3 ETH Zurich The University of Tokyo RIKEN Quantitative Biology Centre *3 ETH Zurich ETH Zurich

In recent years, studies on cultured neural networks interconnected with external devices are increased. Such an approach is considered as an important step for understanding embodied learning and memory functions. However, most of the previous works have used the relatively low-density multielectrode array for recording and stimulation of the neural assembly. This made the detailed analysis on the activities of each neuron difficult. Therefore, we have developed a system where a cultured neural network and robot are interconnected through the high-density microelectrode array. In this paper, we describe the experimental settings and some preliminary results using the system.

はじめに

近年、ロボットと培養神経回路網を相互に接続したシステムを用いた研究が行われている。このような手法は、身体を持ったという意味で生物学的な神経回路網の、適応的な学習や記憶などに関する研究に効果的であると考えられる。例えば、Bakkumらは、複数の刺激パターンを用いて、神経細胞の出力を目的の値へと調整していくトレーニング手法を提案している [Bakkum 2008]。また、林らの研究では、培養神経回路網の持つ、同様の刺激に対して同様の反応パターンを出力するという規則性が回数を重ねるにつれより顕著になるという特性を活かし、培養神経回路網にある種の学習を実現している [Hayashi 2008]。

しかし、これらの先行研究で用いられている電極アレイ(以下、MEA)は、空間分解能が低く、個々の神経細胞の活動を計測することはできず、また、個々の神経細胞に電気刺激を与えることもできない。そこで、本研究では、一般的な電極アレイと比較し空間分解能の高い CMOS を用いた高密度な電極アレイ(以下、HDMEA)を使用することで、身体性を持った培養神経回路網の活動の時空間パターンの変化や、機能的ネットワーク構造の組織化などの詳細を解析し、神経回路網での情報表現や処理について探っていく。

2. 手法

2.1 システム

本研究で用いるシステムを図 1 に示す.この図にあるように、本システムは、主に、培養神経細胞、HDMEA、HDMEA とロボット間のインターフェース、ロボットからなる、神経回路網とロボットとを相互接続したシステムであり、ロボットからのセンサー入力を元に神経細胞に電気刺激を与え、また、計測した神経細胞の活動を元にロボットのモーター出力が決まるといったようなフィードバックループのシステムとなっている.

連絡先:升森敦士, masumori@sacral.c.u-tokyo.ac.jp

本研究で用いる HDMEA は、先行研究で多く用いられている MEA と比べ、時間・空間分解能が高い[Frey 2010]. HDMEA は直径 7μ m の電極 11,011 個からなっており、各電極は 18μ m ごとに配置されている(一般的な MEA の電極は約60 個). これらの電極の中から最大 126 チャンネルの活動を同時に計測することが可能である. そのため、細胞の数を 120 程度になるよう調整することで、HDMEA 上のほぼ全ての神経細胞の活動を個別に計測することが可能となる. 培養神経細胞への電気刺激に関しても 126 チャンネルの中から選択でき、最大2 チャンネルの同時刺激も可能である. また、時間分解能は20kHz となっている. ロボットには Elisa-3 (GCtronic 社製) を用いる(図 2).

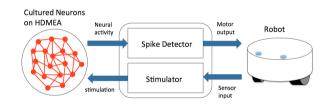


図 1. システム概要

2.2 実験設定

本研究では、前節で述べたシステムを用いた身体性を持った 培養神経網の研究のはじめの一歩として、神経細胞と、センサ ー、モーターの単純な対応関係を適用し、走行実験をした際の 神経回路網の活動やロボットを通した行動がどのように変化し ていくかを調べる. 本稿では、本実験に向けて予備的に行った 実験について見ていく. 以下では、その基本的な実験設定について述べる.

まず神経細胞と、センサー、モーターの対応関係について述べる. 刺激を入力する神経細胞は、120 程度ある神経細胞群の中から興奮性の神経細胞を 2 つ選択する. また、センサーはロボットの前方左右一つずつの赤外線センサーを使用し、センサー入力が一定の閾値を超えた場合に、その値が大きいほど神

経細胞に刺激を与える確率が高くなるよう設計している. したがって、ロボットの前方の物体との距離が近くなり、赤外線センサーの値が大きくなるほど、神経細胞への刺激の頻度が高くなる.

出力用の神経細胞は、左右の入力用神経細胞の近傍の神経細胞とする. 出力用に選択した左右それぞれ 20 程度の神経細胞群の発火回数を 100ms 記録し、その値の合計値に負の係数をかけた値を次フレームの出力値とする. また、ロボットのモーターはデフォルトでは一定の正の値とし、その値に神経細胞の発火による出力値を加算する. したがって神経細胞の活動が活発になるに従い、ロボットは減速、停止、後退する. このような対応関係によって衝突回避行動が生じやすくしておき、行動の変化と、神経回路網の活動の変化を観察する.

また、神経細胞はラットの大脳皮質から分離し培養したものを 用いる.

今回, 予備的に行った実験では, 600x600mm の領域にロボットを配置し, 10 分間の走行実験を行い, 神経回路網, 及び,ロボットの活動を記録した(図 2). また, 実験直前, 実験直後,実験後 1 時間の神経細胞の活動もそれぞれ 10 分間ずつ記録した.





図 2. 実験に使用したロボット(Elisa-3)と実験の様子

3. 結果・考察

3.1 実験結果

本節では予備実験の結果を示す.まず、ロボット実験直前、実験中、実験直後、実験後 1 持間経過した場合の計測データの内、1 分間分の神経発火のラスタープロットをそれぞれ図 2 に示す.これらの図から、ロボット実験の前後で発火パターンが異なっており、その発火パターンは少なくとも一時間程度の間は持続していることが確認できる.

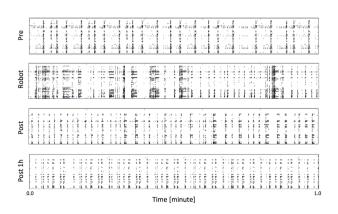


図 3. 神経発火のラスタープロット

続いて、壁への衝突を回避する衝突回避の頻度の変化と、各神経細胞同士の発火頻度の相関係数の平均値の時間変化を 比較した.この際、衝突回避の頻度は、壁との距離がある閾値 を超えた際に壁と衝突しなかった割合とする. その結果を図 4 に示す. この図から, 神経細胞の発火頻度の相関が小さくなると衝突回避行動の頻度が上がる傾向があることが見える.

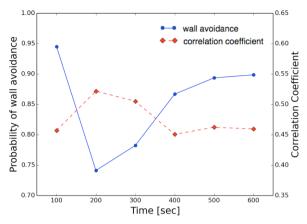


図 4. 衝突回避行動の頻度と神経発火の相関係数

3.2 考察

本稿では、培養神経回路網とロボットを相互接続するシステムを用いて予備実験を行いその結果を示した。その結果からは、各神経細胞の活動の相関と衝突回避行動の頻度に対応関係がある可能性が示唆されたが、あくまで走行時間、試行回数ともに少ない予備実験の結果にすぎず、今後、走行時間、試行回数を増やした本実験を行う必要がある。

また、ロボット実験中、ロボット実験直後だけでなく、ロボット実験後1時間経過した場合にも神経活動網のパターンはロボット実験前とは異なっていることから、神経細胞網の構造に変化が生じている可能性が示唆された.

今後は、走行時間、試行回数を増やすとともに、培養 7 日程度から神経回路網とロボットを相互接続し、その活動を記録していき、数週間単位の時間スケールにおける変化も観察する。その際、神経細胞網の機能的ネットワークの推定や、神経細胞網の発火パターンの時空間変化、ランダムな入力刺激の場合の活動との比較、ニューロンのモデルと学習アルゴリズムを用いたシミュレーション実験との比較など、より詳細な解析を行う予定である。

謝辞

本研究で使用した CMOS アレイは、スイスの ETH の Andreas Hierlemann 教授より提供を受けた.

参考文献

[Bakkum 2008] D.J.Bakkum, Z.C.Chao, S.M.Potter: Spatio-temporal electrical stimuli shape behavior of an embodied cortical network in a goal-directed learning task, Journal of Neural Engineering Vol.5, No3, pp.310-323, 2008.

[Hayashi 2008] 林,徳田,清原,田口,工藤:生体表現システム:ファジィインタフェースを 用いた培養神経回路網とロボットとの相互接合,日本知能情報ファジィ学会誌 Vol.23, No.5, pp.761-772, 2008.

[Frey 2010] U. Frey, J. Sedivy, F. Heer, R. Pedron, M. Ballini, J. Mueller, D. J. Bakkum, S. Hafizovic, F. D. Faraci, F. Greve, et al.: Switch-Matrix-Based High-Density Microelectrode Array in CMOS Technology, *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 45(2):467–482, 2010.