

研究課題別研究評価

1. 研究課題名:

脳の数理モデルの幾何的研究—コンピュータは「ひらめく」か—

2. 研究者名:

金道敏樹

3. 研究のねらい:

人にはできるけど機械にはできないとされることのひとつとして、何かを思いつくことがある。しかし、コンピュータには新しい知識を作り出すことはできない、という考えは本当に正しいのか？何か欠けているからではないのか？新しい発想は、少なくとも私の場合、考えが煮詰まった状態で人と会話をしているときが多い。もしかすると、この会話の仕組みをコンピュータ上で動作する脳のモデルの中に取り入れると、「ひらめき」や「新しいことを思いつく」ことが可能になるのではないだろうか。これを解き明かすことが、この研究の出発点である。

4. 研究結果:

脳が行う情報処理として「ひらめき」や「新しいことを思いつく」を捉えると、それは個々の神経細胞レベルの情報処理というより、言語などのようなもっと高次の情報処理と考えられる。

こうした脳の高次機能のメカニズムを研究する方法として、私は、人の行動を脳のモデルに写し取って、その動作をみることで、人特有と思われている機能がコンピュータで可能かどうかを調べるという方法を採用。これは言葉にすると簡単だが、実験可能な規模の適切な題材を選ぶことは容易ではない。この研究では、モデルが学習する人の行動として、情報検索を取り上げた。その理由は、3つある。第1は、情報(文書)を扱うことで、必然的に学習対象の脳が行っている高次機能をモデルは学習することになる。第2に、現実世界の問題である故に、人工的な例題と比較してモデルが学習する対象に複雑な相関がある。第3に、これがもっとも大切だったのだが、モデルの出力が言語的なものになるから、モデル同士の会話の仕組みを導入することが容易であり、かつその結果が意味のあるものかを理解することもできる。

この研究のために作ったシステムの外観は、一つの情報提供サービスシステムを呈している。その中で、脳のモデルは、情報提供サービスの一種の情報検索エンジンとして働き、その学習対象の利用者が必要な情報を手に入れることを助ける。このとき、使用者とモデルとの相互作用を、モデルは使用者が欲しいと思われる情報を提示し、使用者は提示された情報に対しそれが必要か否かという高次の判断を2値で応答を返すように限定してある。

情報提示と使用者からの応答という相互作用を通じて、個々のモデルは一人の利用者の興味を反映した内部構造を形成する。個々のモデルは、一人の利用者だけを学習しているからその人の縮小コピーともいべきものであり、当然のことながらそのままでは学習させたこと以上の応答を返すことはない。

ところがモデル同士の会話を導入すると、このモデルの動作は一変する。採用した会話の仕組みは、あるモデルが使用者との相互作用で獲得した単語を発すると、同じ単語を持つモデルがその単語と結びついた単語の組を返すという単純なものである。この単純な仕組みだけであっても、モデルは会話を通じて自分が経験していない「知識」を手に入れたり、内部的には繋がっていない「知識」を結びつけたりし始める。これらのモデルの動作は、コンピュータ上の脳のモデルが、獲得した知識を組み合わせることで「閃き」の現象を再現できることを示唆している。

5. 自己評価:

人間の知性に迫ろうとする最近の研究のトレンドは、ハードウェアの面で人間に近いロボットを作るこ

とで、一己の人間とその情報処理のメカニズムを明らかにしようというものである。いわゆる人間の身体性への注目である。

これに対して、この研究は、人間の知性の研究において、身体性をまったく排除した方法論を提示するものである。そして、この方法論によって、上述のように「コンピュータ上の脳のモデルが、獲得した知識を組み合わせることで「閃き」の現象を再現できること」を明らかにし、その有効性を示している。

さらに、このインターネットを利用したこの研究には、

- ① 言語のレベルの人工知能の研究ができる
- ② 基礎研究の成果を、実用技術へと結び付けやすい
- ③ 比較的低予算で研究が可能である(多くの研究者の参加が可能)

などといった利点がある。

一方で、この方法による研究には限界があることを認めなければならない。この研究は、人間の脳が行う情報処理を脳のアーキテクチャをもとに直接理解するものではない。むしろ、脳が生み出す現象としての「人間の知性」を解き明かすものであり、「脳型情報処理の現象論」ともいべきものである。であるために、脳の機能とハードウェアとしての脳とを直接結びつけることは出来ない。

この限界は、脳と人間の知性を解き明かす上で、欠点ではない。脳に迫る方法はたくさんあるが、そのすべてが一定の限界を持っている。実際、我々は、現時点で、神経細胞レベルから脳の高次機能へ至る仕組みを知らず、工学的な方法で脳の高次機能を実現することに成功もしていない。こうした脳研究の現状を踏まえ、脳を研究する方法に、新しく一つの方法を付け加えることができた、私は考えている。

諸般の事情で、現時点での発表が、科学技術振興事業団の報告会の講演にとどまり、論文にまとめるに至っていないが、近い将来に論文として世に公表したいと思う。

6. 領域総括の見解:

金道研究員は、平成7年—10年の研究期間において、「脳の数理モデルの幾何的研究」という課題のもと、「外界からの時系列刺激を与えられたとき、脳はそれをどのような表現で記憶し、その記憶をどのようなプロセスで呼び覚ますのか」という問いに答えられる数理モデルを提案した。その核心となるメカニズムは「忘却」であった。時系列刺激の記憶については相互相関学習を用いた連想記憶という方法がある。しかし、ノイズに弱いことから、金道さんは、連想記憶のダイナミクスを球免状の流れとして記述する幾何的な描像にもとづき、忘却を行いながらの自己相関学習という方法を提案し、学習アルゴリズムだけでは時間的な連合がとれないほど時間的に離れた記憶を連合できることを示した。これは時間遅れのメカニズムを使うことなく、時間的にも場所的にも局所的なシナプス結合の変化規則で、時系列信号の記憶ができることを示したもので、脳のモデルとして新しい挑戦と評価した。

金道さんは、「忘却」の次に「記憶の変容」というメカニズムを採り入れることで、「ひらめき」というテーマに挑戦したいと期間の延長を申請された。脳を記憶装置としてみたとき、その安定性はあまり良くない。この「記憶の変容」が、人間が「新しいことを思いつく」ことを支えているのではないかというのが金道さんの当初の発想であった。当初の提案には、「記憶の変容」が「記憶の分解」と「記憶の再統合」からなること、そのメカニズムが「神経細胞の状態に依存したシナプス変化」によって実現できることを述べているが、「新しいことを思いつく」あるいは「創造する」には、単なる「分解」と「再統合」ではだめなのは自明で、「新しい結合」(イノベーション)が必要である。

それを具体的に示すにはどうしたらよいか。金道さんは、「人の行動を脳のモデルに写し取って、その動作をみることで、人特有と思われる機能がコンピュータで可能かどうかを調べる」という方法で、「ひらめき」に取り組んだ。さらに、「あたらしい発想は、考えが煮詰まった状態で人と会話をしているときが多い」という経験的事実から、「会話の仕組み」をコンピュータ上で動作する脳のモデルに取り込んだ。モデルとしては、連想記憶モデルをベースにした「個人情報ファイルシステム」を用いた。このモデル同士の会話を通して、モデルが新しい「知識」を手に入れたり、内部的につながっていない「知識」を結びつ

けたりすることができる」と報告している。これは、モデルが、獲得した知識を組み合わせることで「ひらめき」の現象を再現できることを示唆したものと見える。しかし、その内容の分析はこれからの課題として残されている。

企業のなかで「ひらめき」という基礎的な研究を進めることができたのは、会話という言語に絞り、インターネット上での参加が可能となっていることで、実用技術との結びつきを視野に置くことができたからであろう。今後の活躍を期待する。

7. 主な論文等：

以下の論文は、本研究の背景となった論文であり、成果としての論文ではない。

[1] 1998. Kindo, T. and Takeya, H. "A Geometrical Analysis of Associative Memory", *Neural Networks*, 11(1):39-512.

[2] 1997. Kindo, T. Yoshida, H. Morimoto, T. and Watanabe, T. "Adaptive Information Filtering System that organizes personal profiles automatically", *Proceedings of IJCAI-97*, 716-721.

[3] 1999. Kindo, T., Yoshida, H. and Hirahara, M. "Personal Information Categorizing System with an Associative Memory Model", *Proceeding of ICONIP-99*, 54-592, 1999

研究課題別研究評価

1. 研究課題名：

鳥の歌学習時のシナプス可塑性の分子機構

2. 研究者名：

坂口博信

3. 研究のねらい：

人間の言語学習のモデルとしての小鳥の歌学習には、歌の産生と学習に関与している歌制御系と呼ばれる脳内神経回路が明瞭であり、学習に関わる脳のはたらきを分子レベルまで掘り下げて調べることができるという利点がある。歌学習の基礎的過程には歌学習臨界期における歌制御系の神経回路のシナプス可塑性が関わっていると考えられる。そこで、他の学習系で知られている既知の分子に注目し、それを分子マーカーにして歌学習時の小鳥の脳を調べ、歌学習の脳内機構を明らかにしたいと考えた。

4. 研究結果：

(1)平成7年—平成10年の研究期間

シナプス可塑性の基礎となる最も重要な生化学反応は、シナプス機能に関与するタンパク質のリン酸化である。リン酸化を担うプロテインキナーゼは、神経伝達物質受容体、イオンチャネル、伝達物質放出装置などのシナプス機能にかかわるタンパク質を直接リン酸化してシナプス伝達効率を変化させたり、転写制御因子のリン酸化により遺伝子を発現させシナプス新生・退化などの形態的変化を引き起こすことによりシナプス可塑性に寄与することが知られている。学習記憶に関与していることが知られている代表的なプロテインキナーゼであるプロテインキナーゼC(PKC)と、プロテインキナーゼA(PKA)の基質で転写制御因子である CREB を分子マーカーにして、歌学習時の小鳥の脳を調べて、次のことを明らかにした。(詳細は、鳥の知を探る :歌を認識するニューロンと遺伝子. さきがけ研究21 研究報告書「知と構成」領域(2期生):135-158 を参照)

①PKC

歌制御中枢において、感覚経路と運動経路が歌学習臨界期に収束する RA において、PKC レベル

の一過性の増大がある。この増大は、歌学習を阻害する2種類の聴覚隔離によって抑制される。すなわち、歌学習臨界期の RA における PKC レベルの増大は、歌経験依存性である (NeuroReport, 1997)。

②CREB

- 1) CREB 免疫陽性細胞は、歌制御中枢の中で、HVC とX野のみに存在する。
- 2) HVC の CREB 免疫陽性細胞は、X 野に投射しているニューロンである。
- 3) 成鳥では、同種の歌刺激のみが HVC ニューロンの CREB のリン酸化を誘導する (J. Neurosci., 1999)。
- 4) 歌学習臨界期の幼鳥では、X 野のニューロンにも歌刺激によって、CREB のリン酸化が起きる。

(2)平成11年—平成12年の延長研究期間

高次歌制御中枢 HVC には、歌刺激によって CREB のリン酸化が誘導されるニューロンがある。HVC ニューロンにどのような聴覚系からの入力があり、どういった神経伝達物質と共役したシグナルカスケードを通じて CREB が活性化され、歌学習に関連するシナプス可塑性が制御されるのかという疑問に答えるために、実験を行った。

①グルタミン酸によって誘導される CREB のリン酸化

HVC スライス切片に、グルタミン酸をかん流によって投与し、リン酸化 CREB 抗体を用いた免疫組織化学を行ったところ、CREB のリン酸化が誘導されることがわかった。このグルタミン酸によって誘導される CREB のリン酸化は、NMDA レセプターの阻害剤の AP-5 によって抑制された。このことは、リン酸化は、NMDA レセプターを通じた経路で起こることを示唆している。

②HVC ニューロンへの聴覚系からの入力

小鳥の歌学習には、脳内の聴覚系と発声系の相互作用が、重要である。しかしながら、トレーサーを用いた実験によると、主な歌制御中枢である HVC と RA において、聴覚系は、主に HVC-shelf、RA-cup と呼ばれるその周辺の領域に集中して入力していて、周辺領域からの HVC、RA への入力も希薄であった。では、聴覚系と発声系の相互作用は、どこで行われているのだろうか？ この疑問に対し、次の2つの発見をした。

a. 聴覚系から歌制御中枢 HVC ,RA への直接の入力—聴覚制御のコリン作動性神経

小鳥の歌制御中枢へのコリナジック入力は、学習記憶に重要な役割を果たしていることが知られている哺乳類のマイネルト基底核と相同な Ventral paleostriatum (VP) からきている (NeuroReport, 1998)。2つの代表的な歌制御中枢 RA と HVC に投射している VP のコリナジックニューロンは VP の前部と後部にはっきりとわかれて存在している。VP の前部と後部に逆行性ニューロトレーサーを注入して、その入力の由来を調べた。その結果、視床の2つの核 nucleus ovoidalis (Ov) と nucleus dorsomedialis posterior thalami (DMP) から入力を受けていることが明らかになった。この時、VP の投射領域と HVC 投射領域は、それぞれ DMP の前部と後部、Ov の内側と外側とはっきりわかれた領域からの入力を受けていた。Ov は、哺乳類の内側膝状体と相同な聴覚中枢路の中継核であり、聴覚系がコリナジックシステムを介して歌制御中枢を制御していることを意味している。さらに、Ov → VP → RA と Ov → VP → HVC の2つの経路が独立に存在していることは、アセチルコリンの歌学習に対する役割が、RA と HVC で異なっていることを示唆している (NeuroReport, 1999; Can. J. Physiol. Pharmacol., 2000)。

聴覚制御のコリン作動性神経が歌制御中枢にどのように機能しているかという問題は非常に興味ある問題である。RA と HVC は、雄は歌い雌は歌わないという行動の違いに対応した非常に顕著な性的二型性のある中枢として知られており、これら2つの中枢にコリナジック入力を送っている VP に雌雄差がどの程度存在するか、ChAT の免疫組織化学を用いて検討した。その結果、細胞の大きさ、細胞数ともに、雄のほうが雌よりも大きく、その差は統計的に有意だった。しかし、雌の VP ニューロンは、その標的である RA や HVC ほど退化していなかった。雌の HVC は歌の認識に関与しているという報告があり、雌は感覚学習へのアセチルコリンの機能を調べる良いモデルになると予想される (NeuroReport, 2000)。

b. 聴覚系と発声系の相互作用の領域 HVC-shelf

脳スライス切片を用いた膜電位感受性色素による電気活動のイメージングを行い、HVC の中と外(HVC-shelf)を電気刺激したところ、HVC 内の刺激は HVC-shelf に大きな電気活動を起こすけれども、HVC-shelf の刺激は決して、HVC の中に電気活動を引き起こさないことがわかった。このことは、HVC-shelf は、これまで考えられていたような HVC の入力ではなく、出力であることを示している。すなわち、HVC-shelf 領域は、聴覚系と発声系の相互作用に重要な領域であると思われる。最近、Mello 等は、HVC-shelf は、RA-cup を通じて Ov に投射していることを明らかにした。すなわち、HVC→HVC-shelf→RA-cup→Ov→VP→HVC というフィードバックループがある。この聴覚制御のコリン作動性入力を含むフィードバック経路が、小鳥の歌学習における聴覚系と発声系の相互作用に重要な働きをしていると、思われる(NeuroReport,2001)。

③その他

a. オプティカル・レコーディングを用いた歌下行路の神経活動の雌雄差

脳スライス切片を用いた膜電位感受性色素による神経活動のイメージングにより、形態学的な性的二型性の著しい HVC から RA への機能的な連絡の雌雄差について、HVC 神経繊維を電気刺激することにより、検討した。その結果、退化しているように見える雌にも雄と同じように、HVC から RA への信号の伝播があるが、RA への信号の伝播は、GABA 介在ニューロンによって、強く抑制されていることがわかった(NeuroReport, 2000)。

④PKC の免疫組織化学

PKC β と PKC γ の抗体を用いた免疫組織化学により、キンカチョウ脳において、PKC β は神経終末に、PKC γ は、細胞体に局在することを明らかにした。RA には、PKC β 免疫陽性終末が存在し、その発現は、歌学習臨界期の可塑性の高い時期に顕著であることがわかった。

5. 自己評価:

人間の言語活動の研究は、こころと脳をつなぐ21世紀の脳科学の重要な課題である。小鳥の歌は、人間のことばのモデルとして、動物行動学的な研究を経て、今や神経科学者、さらに、分子生物学者の注目する研究対象になりつつある。特に最近5年間の、アメリカの若手研究者による小鳥の歌学習の研究の進展はめざましいものがある。この流れの中で、小鳥の分子生物学で画期的な成果をあげたのは、ZENK 遺伝子を使った Nottebohm 一門の一連の研究である。彼らは、歌刺激によって発現する未知の遺伝子をとにかくクローニングし、そのなかで最も強く発現した遺伝子が ZENK 遺伝子であった。これに対し私の研究戦略は、他の学習系で知られている既知のシナプス可塑性に関与する分子に注目し、それを分子マーカーにして歌学習臨界期の小鳥の脳を調べてみることであった。アセチルコリン、PKC、CREB などが、本研究期間に私が使用し、成果をあげた可塑性の分子マーカーである。それぞれの分子を使った研究に関しては、まだ未完の状態の研究期間を終えることになったが、これからの研究発展の芽として大切に、“歌のメロディが小鳥の脳のどこでどのように記憶されるのか”、分子の言葉で理解できる日を夢見て、研究をさらに続けていきたいと思う。

6. 領域総括の見解:

坂口研究員は、平成7年—10年の研究期間において、「鳥の歌学習時のシナプス可塑性の分子機構の研究」という課題のもと、キンカチョウの歌学習に関わる神経回路のどの部位のどのニューロンがどのように機能して、歌学習が実現するか、その分子機構を明らかにすることを目標とした研究を行った。一般に、学習は、ニューロン間のシナプス伝達効率の可塑性によっていて、その基礎となる最も重要な生化学反応が、シナプス機能に関与するタンパク質のリン酸化であることはよく知られている。坂口さんは、生物共通の長期記憶のスイッチ分子としての転写因子CREBに着目し、これを指標にして歌制御系のどこに分子レベルの変化が起こるかを調べた。その結果、CREBのリン酸化が生じるニューロンの存在部位(発声中枢であるHVCと呼ばれるところ)と、学習臨界期、学習の種特異性(同種の成鳥の声だけを学習すること)の存在を明らかにした。平成11年—12年の延長期間においては、発声中枢であるHVC

ニューロンに、どのような聴覚系からの入力があり、どういう神経伝達物質が関わっているかを同定し、歌学習に関わるシナプス可塑性の制御機構を分子レベルで解き明かすことを目指した。その結果、神経伝達物質の一つとしてNMDAを同定した。また、HVCニューロンおよびもう一つの発声中枢RAへの聴覚系からの入力経路や、HVCからRAへの機能的連絡を明らかにし、雄は歌い、雌は歌わないという雌雄差の分析への糸口も与えた。

音声という意味のある時系列情報の認識、記憶のプロセスを物質レベルの反応と結びつけようとする研究は、情報が脳というハードウェアの上にどう表現されるかという脳科学にとって重要な課題を解く糸口を与える。その期待から、坂口さんを延長研究者として推薦したが、この路線での研究の基盤が確立されたと評価している。

7. 主な論文等:

論文

- Li R, Zuo M-X, Sakaguchi H (1999) Auditory-vocal cholinergic pathway in the zebra finch brain. *NeuroReport* 10:165-169
- Sakaguchi H, Wada K, Maekawa M, Watsuji T, Hagiwara M (1999) Song-induced phosphorylation of CREB in the songbird brain. *J Neurosci* 19(10):3973-3981
- Wang J, Sakaguchi H, Sokabe M (1999) Sex differences in the vocal motor pathway of the zebra finch revealed by real-time optical imaging technique. *NeuroReport* 10:2487-2491
- Sakaguchi H, Li R, Taniguchi I (2000) Sex differences in the ventral paleostriatum of the zebra finch: origin of the cholinergic innervation of the song control nuclei. *NeuroReport* 11: 2727-2731.
- Li R, Taniguchi I, Sakaguchi H (2000) Auditory-vocal cholinergic pathway in the songbird brain. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 78: 1-5.
- Wang J, Sokabe M, Sakaguchi H (2001) Functional connections between HVC and the shelf of the zebra finch revealed by real-time optical imaging technique. *NeuroReport* 12: 215-222.

シンポジウム(国内)

- Sakaguchi H (1999) Is song-induced CREB phosphorylation essential for avian song learning? Symposium "How to integrate researchers of genes, synapses, neurons and behaviors in neuroscience of learning and memory" *Neurosci Res Suppl* 23:S27
- 坂口博信(1999)鳥の歌学習に関わる分子を探る。「行動の分子生物学」第72回日本生化学会シンポジウム抄録集. *生化学* 71(8):614
- Sakaguchi H (1999) Molecular aspects to synaptic plasticity related to avian song learning. The 15th International Symposium in Conjunction with Award of the International Prize for Biology. Abstract:8
- Sakaguchi H (2000) Molecular Mechanisms of Critical Period of Bird Song Learning. Symposium "New developments in the research on the critical period: towards the molecular mechanisms" *Jpn. J. Physiol.* 50(Suppl): S14

その他

- 坂口博信(1999)運動神経系の柔軟性—季節で増減する鳥類の神経細胞—脳神経機能の柔軟性. *脳の科学* 21:601-607
- 坂口博信(1999)鳥の歌学習に関わる分子を探る. 日本音響学会聴覚研究会資料 H-99-33:1-8