

1. 評価対象研究課題

- (1) 研究課題名：超広域リアルタイムイメージングと光操作による脳高次機能の解析
- (2) 研究代表者：理化学研究所 道川 貴章
- (3) 研究期間：令和3年度～令和4年度

2. 終了評価の実施概要

日時：令和5年11月9日

場所：TKP 秋葉原カンファレンスセンター

評価委員：未来工学研究所 理事長、上席研究員／東京大学 名誉教授

平澤 洽 (委員長)

元 三菱ケミカルホールディングス 顧問

岩野 和生

理化学研究所 革新知能統合研究センター 副センター長

上田 修功

情報セキュリティ大学院大学 情報セキュリティ研究科長・教授

大久保 隆夫

玉川大学 脳科学研究所 特別研究員

大森 隆司

兵庫県立大学 大学院情報科学研究科 教授

田中 俊昭

千葉商科大学 総合教育センター長、

東工大 名誉教授、筑波大 名誉教授

寺野 隆雄

産業技術総合研究所 人間拡張研究センター・主任研究員

長谷川 良平

(委員長以外は五十音順・敬称略)

3. 研究と成果の概要

研究の概要

膨大な数のニューロンが複雑なネットワークを形成して機能している脳の働きを知るためには、脳の広範囲に渡ったニューロン活動を計測することが望まれる。この際に、単に脳のどの領域が働いているかを知るだけでは不十分であり、個々のニューロンの活動を十分な時空間解像度で計測し、ニューロンによって実現されている情報処理のアルゴリズム・計算原理を知る必要がある。特に脳の信号を利用して外部機器を制御するブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) のような技術の開

発には、従来主に用いられてきた大脳皮質の運動関連領野のニューロン活動の計測だけでなく、個々の身体の運動を意識することなくスムーズな運動を実現するために必須な小脳の活動を考慮することが重要となる。さらに、ニューロン活動と運動の相関のみならず、脳活動を人為的に操作し、ニューロン活動パターンと機能発現の因果関係を明らかにすることで、運動の意図の生成や運動の制御を実現している脳内メカニズムの本質を理解することが求められる。

本研究は上記の脳機能解析を可能とする実験手法を開発することを目的とし、蛍光カルシウムセンサーyellow cameleon 2.60 (YC2.60)を用い光刺激により特定のニューロンに発現する蛍光シグナルを、トランスジェニックマウスの大脳と小脳を同時に計測可能な超広視野顕微鏡の下で、脳の機能単位(セグメント)毎にニューロン活動の位相とパワーを高い時空間解像度で測定し、その活動パターンに基づいて視野の任意の領域のニューロン活動を光刺激により制御可能な光学系および制御ソフトウェアを作成した。

## 成果の概要

リアルタイムに計測した広範囲のニューロン活動の時空間パターンをもとに、その活動を操作する光刺激を加えることが可能な顕微鏡システムを開発した。主な機能・性能を以下に示す。

- ・440nmの励起光を用いて480nmおよび540nmの蛍光を測定する蛍光カルシウムセンサーYC2.60を用いた蛍光カルシウムイメージングにより、マウスの大脳および小脳のニューロン活動を100Hz、10 $\mu$ m/pixelおよび60Hz、2 $\mu$ m/pixelの時空間解像度で同時に計測可能
- ・マウス大脳および小脳から得られた蛍光シグナルをもとに、脳の各領野に含まれる様々な周波数帯(<0.1Hz~50Hz)のシグナル強度をオンラインで解析可能
- ・オンラインで解析した脳の各領野のシグナル強度をもとに、590nmの刺激光を用いて脳の任意の領野を任意の周波数(<0.1Hz~50Hz)で光刺激可能

また、自発的な運動が開始される際に、脳の広範囲に渡って特定の周波数のニューロン活動が関与していることを明らかにした。

## 4. 終了評価の評点

S 特筆すべき成果をあげた。
----------------

## 5. 総合コメント

時間・空間分解能が高い、極めて新規性の高い顕微鏡システムの開発と実証実験を行い、副次的な成果として行動意図に関する脳活動の新たな発見を得た。

光刺激による運動制御への影響分析や論文発表が未着手ではあるが、今後実現される可能性が高く、歩行運動制御への応用も計画されており、発展性の高い研究成

果といえる。

開発した装置を用いた今後の研究の発展により、行動意図の脳内メカニズムの解明が期待される。

## 6. 主な個別コメント

- 新規性と応用可能性の高いシステムの開発とそれを用いた実証実験の両面で優れた成果を生み出した。
- この研究課題はとても重要であり、新しい可能性を示している。大脳と小脳まで含めた広範囲リアルタイムの測定と、光刺激による動作の誘発など極めて興味深い領域であり、更なる研究の広がり進化が期待される。
- 光刺激による影響の分析までなされていないことは残念だが、デバイスとソフトウェアの開発、さらに副次的な実験で新たな発見をしていることは高く評価できる。
- 研究としては、評価するためのデータがそろっておらず、時間が足りずに完結していない印象であるが、副次的な成果が得られたこと、今後も研究が続けられる見通しであることは評価できる。
- イメージングと光学設計・作成に関し研究者2名で高いパフォーマンスを実現している。
- 2年間で計測装置とソフトウェアの開発、さらに副次的な成果も出ており、効率的であったといえる。
- まだ途上であるが、種は仕込まれている。今後の大きな展開が期待できる。
- 更なる研究成果をもって国際的にインパクトのあるジャーナルへ投稿されたい。