exposure to hyper- and hypogravityu states produced by parabolic flight. J Clin Pharmacol 34: 472-479, 1994.
9. P. Norsk, N. Foldager, F. Bonde-Petersen, et al.: Central venous pressure in humans during short periods of weightlessness. J Appl Physiol 63; 2433-2437, 1987.

G．研究発表

1．論文発表

1. J. Sugenoya, S. Iwase, T. Mano, Y. Sugiyama, T. Ogawa, T. Nishiyama, N. Nishimura, T. Kimura: : Vasodilator component in sympathetic nerve activity destined for the skin of the dorsal foot of mildly heated humans. Journal of Physiology 507.2 : 603-610, 1998.
2. Q. Fu, Y. Sugiyama, A. Kamiya, A.S.M. Shamsuzzaman, T. Mano: Responses of muscle sympathetic nerve activity to lower body positive pressure. American Journal of Physiology 275 (Heart and Circulatory Physiology 44) : 1254-1259, 1998.
3. T. Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe, F. Kobayashi, T. Mano: Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. American Journal of Physiology 275 (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 44(5)) : 1600-1604, 1998.
4. A.S.M. Shamsuzzaman, Y. Sugiyama, A. Kamiya, Q. Fu, T. Mano: Head-up suspension in humans : effects on sympathetic vasomotor activity and cardiovascular responses. Journal of Applied Physiology 84 (5) : 1513-1519, 1998.
5. T. Matsukawa, Y. Sugiyama, T. Watanabe, F. Kobayashi, T. Mano: Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity is attenuated in the elderly. Journal of the Autonomic Nervous System 73 (2, 3) : 182-185, 1998.
6. Y. Yamazaki, M. Suzuki, T. Ohkuwa, H. Itoh, T. Mano: Transient changes in EMG frequency upon rapid increase in muscle contraction. Environmental Medicine 42 (1) : 64-67,1998.
7. J. Cui, S. Iwase, T. Mano, N. Katayama, S. Mori: Sympathetic nerve response to muscle during anteroposterior acceleration in humans. Environmental Medicine 42 (1) : 71-75, 1998.
8. J Cui, S. Iwase, T. Mano, H. Kitazawa: Responses of sympathetic outflow to skin during caloric stimulation in humans. Am J Physiol 276: R738-R744, 1999.
9. 美和千尋、岩瀬　敏、小出陽子、杉山由樹、松川俊義、間野忠明：入浴時の湯温が循環動態と体温調節に及ぼす影響。総合リハビリテーション 26 (4) ：355-361、1998。
10. 間野忠明、渡辺丈眞：睡眠時無呼吸に伴う血圧異常の交感神経性機序。臨床成人病 28: 640-646, 1998.
11. 間野忠明：Microneurography—最近の進歩と臨床応用—。脳波と筋電図 27: 35-48, 1998.

2．学会発表

1. T. Mano, S. Iwase, S. Hakusui : Neural mechanisms of hypotensive episodes in humans. IX International Symposium on the Autonomic Nervous System, 1998, 11, (Fort Myers, Florida)
2. T. Mano: Sympathetic nerve response in humans to short and long term simulation of microgravity (Symposium). The 19th Annual International Gravitational Physiology Meeting, 1998, 6, (Rome)
3. T. Mano: Changes of sympathetic nerve traffic in central and peripheral autonomic disorders (Workshop). IXth International Congress on Neuromuscular Diseases, 1998, 9, (Adelaide) : Muscle & Nerve, Supplement 7 : S37, 1998.
4. T. Mano: Gravity-dependency of muscle sympathetic nerve activity in humans (Invited Lecture). Special Seminar, The Prince of Wales Medical Research Institute, 1998, 9, (Sydney)
5. T. Mano: Direct recordings from sympathetic efferent axons in human subjects (Invited Lecture). 8th Biennial Clinical Neurophysiology Workshop, 1998, 9, (Gold Coast, Australia)
6. T. Mano: Sympathetic nerve response in humans to short and long term simulation of microgravity (Invited Lecture) . Clinical Research Center Conference, Vanderbilt University, 1998, 10, (Nashville)
7. 間野忠明、岩瀬　敏：姿勢変換時の自律神経反応（シンポジウム）。第 75 回日本生理学会、シンポジウムＳ９行動と自律神経、1998、3、（金沢）

8. 間野忠明：無重量下における自律神経系の可塑性（シンポジウム）。日本宇宙生物科学会第12回大会、1998、11、（名古屋）：プログラム・予稿集 p. 9
9. 間野忠明：長期臥床と交感神経活動（シンポジウム）。第44回日本宇宙航空環境医学会総会、1998、11、（東京）：プログラム p.8
10. 岩瀬　敏、杉山由樹、美和千尋、河野通之、間野忠明：3日間の dry immersion がヒトの交感神経機能に及ぼす影響。第75回日本生理学会、1998、3、（金沢）（予稿集 p. 95）
11. Fu Qi、杉山由樹、神谷厚範、間野忠明：下半身陽圧負荷が筋交感神経活動に及ぼす影響。第75回日本生理学大会、1998、3、（金沢）（予稿集 p. 137）
12. 崔　建、岩瀬　敏、間野忠明：前庭刺激時における筋および皮膚交感神経活動の変化。第75回日本生理学会大会、1998、3、（金沢）（予稿集 p. 328）
13. J Cui, S Iwase, T Mano: Sympathetic responses to caloric vestibular stimulation in humans. XI Conference on Space Biology and Aviation and Space Medicine, 1998, 6, (Moscow)
14. S Iwaase, Y Sugiyama, C Miwa, M Kohno, T Mano, Y Ohira, AD Egolov, BS Shenkman: Change in muscle sympathetic nerve activity before and after three days of dry immersion in humans. XI Conference on Space Biology and Aviation and Space Medicine, 1998, 6, (Moscow)
15. A Kamiya, S Iwase, H Kitazawa, T Mano, OL Vinogradova, IB Kharachenko: Effects of 120 days of 6° head down bed rest on autonomic regulation of cardiovascular functions. XI Conference on Space Biology and Aviation and Space Medicine, 1998, 6, (Moscow)
16. 岩瀬　敏、間野忠明：寒冷曝露時の交感神経反応と核温の相互作用。平成10年度生理学研究所研究会第4回「予測制御の生理学」研究会、1998、12、（岡崎）

厚生省科学研究費補助金（高度先端医療　研究事業）
分担研究報告書

聴覚皮質野における神経活動の解析
多点神経活動計測における独立神経因子の推定

分担研究者　福西　宏有　（大阪大学大学院　工学研究科　教授）

研究要旨：神経活動のもつ動的性質の重要性が認識されるにつれ、神経の多点計測技術の開発が行われている。一方、計測された多点の神経活動の持つ意味を解析する復号化の方法に関する研究は緒についた段階に過ぎない。本研究では多点電極で計測される多点神経活動の復号化のための前段的研究として、神経情報の圧縮、復号化の信頼性確保のために、多点神経活動のなかで真に独立な神経活動因子を推定している。具体的には、高性能光計測装置によって計測された動物の大脳皮質聴覚野の多点神経誘発応答から、ICA(Independent Component Analysis)を用い、独立な神経応答因子を推定した。この結果、数十の空間点の応答からなる神経活動も数点の独立な応答因子で代表できることが推定できた。逆に、この数個の神経活動の意味を解析、制御することによって、複雑な神経活動の持つ意味を理解し、制御に用いることが出来る可能性が示されたことになり、多点電極による系神経的循環器疾患治療のための技術へと路を拓くことができると考える。

A.　研究目的

多点神経活動の計測が進むにつれ、多点神経活動のもつ意味を理解する方法が十分でないことが大きな問題となってきている。本研究では、計測された多点の神経活動の中で相互に従属関係のあるものを除外した独立な神経活動因子を求め、その意味を解析することを目的にしており、このため動物(モルモット)の脳聴覚神経活動（音誘発応答）を高性能多点光計測によっって計測し、その神経活動の独立因子を推定することにした。

B.　研究方法

光学的測定システムは、皮質上を２２０μｍの空間分解能、１ｋＨｚの時間分解能（最高１０ｋＨｚ）で、１２８チャンネルが同時計測が可能である。実験にはモルモットを用い、麻酔下の動物の左側頭皮質聴覚野を露出させ、スティル系の蛍光性色素ＲＨ７９５で染色しする。音刺激は１,７,１６　ｋＨのトーンバースト：立上り・立ち下がり各々１０ｍｓ、持続時間３０ｍｓ、である。動物実験はＲＦシールド装備の半無響防音室内で行っていて、イヤホーンで音を発生している。ケタミン（40 mg/kg）とキシラジン（20 mg/kg）の混合液を筋注麻酔した。

多点神経活動の独立性の推定のために用いたICA（Independent Component Analysis）は、もともと独立した信号成分が線形的に混合して計測される場合を想定し、このような混合信号を複数の計測点で求めることによって、元の独立した信号成分を復元する方法である。現在、急速に研究が進んでいて、多くの方法が提案されているが、元の信号の独立性、信号の混合は線形性との前提は同じであり、複数の観測時系列から独立な時系列を線形変換により学習的に探索することになる。独立性を評価するには復元信号の確率密度関数を元にした相互情報量を求めることになるが、今回の実験データでは、各点のサンプル数が１０００個（１ｍｓサンプル、１秒間計測）のため、評価の信頼性を得るため、復元信号の相互相関係数を求めることにした。

C.　研究結果

モルモットの皮質聴覚野の純音誘発応答の光計測結果は、従来の電気生理実験結果では議論されなかった、神経活動の動的応答特性が明らかになった。従来、純音に応答する神経細胞の並び（トノトピシティ）は吻側（低周波数）、尾側（高周波数)が背－腹側に帯状に存在すると、されていた。しかし、たとえば７ｋHz純音に対する応答領域は観測領野(聴覚野A、３mm角）の吻－尾側のほぼ中央に位置し、背－腹側に応答が広がっていが、応答の初期では応答領野の背側の限られた位置に応答の中心がり、時間とともに応答中心が腹側の限られた位置に遷移する。このような動的な性質を議論する無くして、神経活動のもつ意味を理解できないことになる。１、７、１６ｋＨ　の応答に対する応答は電気生理の知見と同じく、吻―尾側のトノトピシティを示すが、応答領野の空間パターンは多様であり、広がりも大きい。そこで前応答領域が観測野に納まる７ｋ Hzの応答をもとに解析した。全観測点１２８点(１点は0.22mm角)のうち、７ｋHzの応答領野が皮質空間で１６、２５、３２，３６，４０，４８点とした場合に、ICAにより独立応答因子を求めた。この結果、16－40 点の時系列を観測信号とした場合には独立な応答時系列が応答潜時の異なる２つの因子によって表せることが判明した。応答領野を 48 点とした

場合にはこのような因子は求まらなかった。これは意味のない観測成分が加わることにより、独立因子の抽出が行えなかったことを意味している。この2つの独立応答因子の皮質空間の分布を推定すると、短潜時の応答中心と長潜時の応答中心に位置することが判明した。このように純音応答に見られる皮質の複雑な動的神経活動は、実は皮質の限られた位置での神経活動に起源とすることが明らかになった。

D. 考察

最近、脳における情報の符号化は神経細胞の動的な集合化によるのではないかと考えられるようになっている。我々が行ってきた聴覚皮質の光計測では、種々の音刺激に対する応答は皮質の領野を動的に推移するダイナミックな脳の神経活動の特徴を余すことなく明らかになっている。脳の高次情報処理研究は大きな転機にあると考える。また神経活動の解析の面でも、電極間の相互相関関数を議論する方法が多く採られているが、この方法ではせいぜい神経細胞相互関係の十分条件を議論できるに過ぎない。多変数の時空間解析が必要とされる所以でも有る。我々は、このような課題に対して、多変数自己回帰モデルの適用を進め、相互相関関数の問題点を指摘してきた。このようなモデルの適用も、計測点が多くなればなるほど適用、不適用の問題が大きくなる。したがって、多点の神経活動を計測するとともに、その多点データを出来るだけ圧縮し議論することが望ましい。本研究ではICAを用いることによって、多点の脳の計測データの中から代表点とて取り出し得る独立な因子を求めようとしたものである。この結果は、潜時の異なる応答の中心位置に独立な応答因子があり、他の多くの応答データは、この応答因子の線形和で持って表されるという、非常に興味の持てる結果であった。次にこの限られた独立応答因子の存在する位置における神経活動を解析することによって、皮質の神経活動による聴覚情報処理の意味が明らかにできると考えられる。

E. 結論

本研究は多点電極で計測される多点神経活動の復号化のための前段的研究であるが、光計測装置によって計測された動物の大脳皮質聴覚野の多点神経誘発応答から、ICA(Independent Component Analysis)を用い、独立な神経応答因子を推定した。本研究によって、多点電極で計測された神経活動のなかで線形独立な因子が推定でき、系神経的循環器疾患治療のための技術に必要な多点神経情報の圧縮、復号化への適用が可能と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukunishi, R. Tokioka, H. Kawaguchi and N. Murai, Dynamical coding structure in mammal auditory system revealed by optical imaging. Proceeding of Annual International Conference of the IEEE Medical and Biology Society. vol.20, 3158/3161 (1998)

2. Fukunishi, Information processing Mechanisms in the Mamalian Brain: Analysis of Spatio-temporal Neural Response in the Auditory; The Practice of Time Series Analysis (edts. by H Akaike and G. Kitagawa). Springer-Verlag (1999)

3. Kawaguchi, K. Fukunishi, Spatio-temporal signal propagation of neurites observed in cultured neuronal networks, Experimental Brain Research. 122, (1998)

4. 福西宏有、村井伸行、時岡良、聴覚皮質における誘発応答時のランダム性神経活動の解析、計測自動制御学会第13回生体生理工学シンポジュウム論文集、213/216 (1998)

5. 福西宏有、聴覚の神経生理; 視覚認知と聴覚認知、斎藤編 コロナ社 129/155 (1999)

6. Fukunishi, R. Tokioka, T. Miyashita and N. Murai, The dynamic coding of species-specific vocalization in guinea pig auditory cortex revealed by optical imaging with dye (submitted)

7. Tokioka, K.Fukunishi , Stochastic neural activity observed by optical imaging in guinea pig auditory cortex (submitted)

8. Kawaguchi, R. Tokioka, S. H. Wu, J. B. Kelly and K. Fukunishi, Neural coding aspects of interaural time differences in the lateral superior olive on rat organotypic-cultured slices revealed by optical imaging (submitted)

2. 学会発表

1. Fukunishi, T. Miyashita, R. Tokioka and N. Murai, Tone discrimination in a guinea pig auditory cortex, Association for Research in Otolaryngology, Feb. 15-19, 1998 St.

Petersburg Beach, Florida (1998).

2. Fukunishi, R. Tokioka, N.i Murai and H. Kawaguchi, Dynamical Coding Structure in Mammal Auditory System Revealed by Optical Imaging, IEEE BMEs 98, Oct.29-Nov.1, Hong Kong (1998) [Invited- co-Chair]

3. Fukunishi, R.Tokioka, N. Murai and T. Miyashita, Effects of frequencies and amplitude modulation components in species-specific vocalization of guinea pig auditory cortex revealed by optical imaging, Society for Neuroscience: 28th Annual Meeting, Nov.7-12, Los Angels (1998)

4. Kawaguchi, R. Tokioka, S. H. Wu, J. B. Kelly and K. Fukunishi, Optical imaging of neural activity in a cultured organotypic brain slice of the rat's super olivery complex, Society for Neuroscience: 28th Annual Meeting, Nov.7-12, Los Angels (1998)

5. He and K Fukunishi, Regional cortical activation modulates neuronal response of the guinea pig thalamus to acoustic stimulus, Society for Neuroscience: 28th Annual Meeting, Nov.7-12, Los Angels (1998)

6. Fukunishi, N. Murai and R. Tokio, Spatio-temporal Acoustic Evoked Stochastic Activities and On-going Activities in a Mammal Auditory Cortex, 3 rd. International Dynamic Brain Forum, Oct.18-19, Hakone (1998)

7. 福西、村井、時岡、聴覚皮質における誘発応答時のランダム性神経活動の解析、第13回生体生理工学シンポジウム、日本自動制御学会、1998年9月 金沢

8. 福西、時岡、村井、モルモット皮質聴覚野における音声処理要素の光計測による解析、第２１回日本神経科学・第４１回日本神経化学合同大会、P1-42-08, 1998年9月 幕張

9. 川口、時岡 、SH Wu、JB Kelly、福西、ラット上オリーブ核における両耳性入力の時間差検出過程の可視化、第２１回日本神経科学・第４１回日本神経化学合同大会、P1-42-04, 1998年9月 幕張

10. 賀、福西、大脳皮質フィードバック投射により変調される聴覚視床ニューロンの応答特性、第２１回日本神経科学・第４１回日本神経化学合同大会、P1-42-06、1998年9月 幕張

19980431

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

研究成果の刊行に関する一覧表

New simple methods for isolating baroreceptor regions of carotid sinus and aortic depressor nerves in rats.
Sato T, Kawada T, Miyano H, Shishido T, Inagaki M, Yoshimura R, Tatewaki T, Sugimachi M, Alexander J Jr, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1999 Jan;276(1 Pt 2):H326-32.

Simultaneous identification of static and dynamic vagosympathetic interactions in regulating heart rate.
Kawada T, Sugimachi M, Shishido T, Miyano H, Sato T, Yoshimura R, Miyashita H, Nakahara T, Alexander J Jr, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1999 Mar;276(3 Pt 2):R782-9

Noninvasive differential diagnosis between chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension by means of Doppler ultrasound measurement.
Nakayama Y, Sugimachi M, Nakanishi N, Takaki H, Okano Y, Satoh T, Miyatake K, Sunagawa K.
J Am Coll Cardiol. 1998 May;31(6):1367-71.

Cholinesterase affects dynamic transduction properties from vagal stimulation to heart rate.
Nakahara T, Kawada T, Sugimachi M, Miyano H, Sato T, Shishido T, Yoshimura R, Miyashita H, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1998 Aug;275(2 Pt 2):R541-7.

Accumulation of cAMP augments dynamic vagal control of heart rate.
Nakahara T, Kawada T, Sugimachi M, Miyano H, Sato T, Shishido T, Yoshimura R, Miyashita H, Inagaki M, Alexander J Jr, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1998 Aug;275(2 Pt 2):H562-7.

Norepinephrine efflux evoked by potassium chloride in cat sympathetic nerves: dual mechanism of action.
Yamazaki T, Akiyama T, Kawada T, Kitagawa H, Takauchi Y, Yahagi N, Sunagawa K.
Brain Res. 1998 May 25;794(1):146-50.

Dynamic sympathetic regulation of left ventricular contractility studied in the isolated canine heart.
Miyano H, Nakayama Y, Shishido T, Inagaki M, Kawada T, Sato T, Miyashita H, Sugimachi M, Alexander J Jr, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1998 Aug;275(2 Pt 2):H400-8.

A new method to measure regional myocardial time-varying elastance using minute vibration.
Shishido T, Sugimachi M, Kawaguchi O, Miyano H, Kawada T, Matsuura W, Ikeda Y, Sato T, Alexander J Jr, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1998 Apr;274(4 Pt 2):H1404-15.

Dynamic transduction properties of in situ baroreceptors of rabbit aortic depressor nerve.
Sato T, Kawada T, Shishido T, Miyano H, Inagaki M, Miyashita H, Sugimachi M, Knuepfer MM, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1998 Jan;274(1 Pt 2):H358-65.

ESPVR of in situ rat left ventricle shows contractility-dependent curvilinearity.
Sato T, Shishido T, Kawada T, Miyano H, Miyashita H, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K.
Am J Physiol. 1998 May;274(5 Pt 2):H1429-34.

Regional cerebral blood flow during rewarming of cardiopulmonary bypass correlates with posthypothermic regional glucose use.
Miyano H, Inagaki M, Hashimoto N, Shishido T, Kawada T, Miyake Y, Sunagawa K.
J Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Sep;116(3):503-10.

Responses of sympathetic outflow to skin during caloric stimulation in humans.
Cui J, Iwase S, Mano T, Kitazawa H.
Am J Physiol. 1999 Mar;276(3 Pt 2):R738-44.

Responses of muscle sympathetic nerve activity to lower body positive pressure
Shamsuzzaman AS, Sugiyama Fu Q,
J Appl Physiol. 1998 H1254-9.

Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects
Yoshiyoshi Matsukawa, Yoshiki Sugiyama, Takemasa Watanabe…
J Appl Physiol. 1998 R1600-4.

Head-up suspension in humans: effects on sympathetic vasomotor activity and cardiovascular responses.
Shamsuzzaman AS, Sugiyama Y, Kamiya A, Fu Q, Mano T.
J Appl Physiol. 1998 May;84(5):1513-9.