

異なる温度環境下での培養神経回路における推論

高野雄基, 高橋宏知

Keywords: dissociated neuronal culture, free-energy principle, microelectrode array, unconscious inference, Peltier device

1. 序論

神経細胞は脳を構成する細胞であり、動物の情報処理の源である。神経科学は脳が神経細胞によっていかに情報処理を行っているかを少しずつ解き明かしてきたが、培養した神経細胞を使って情報処理を行う試みも行われてきた。これまでに、刺激パターンの分類や音声認識などが行われている。高密度多点電極アレイ (HD-MEA) の普及はこれらの培養神経細胞の情報処理への応用を後押ししており、千点を超える電極からの同時記録によってより多くの情報処理機能を培養神経細胞から抽出することが可能になってきている。こうした神経細胞を用いた計算機は従来の半導体による計算機と比較してまだ実用的な性能が出せている状況ではないが、計算機としては消費エネルギーの面でメリットがあるのではないかと期待されている[1]。

培養神経細胞による計算機を構成するうえで情報処理能力に寄与する要因は無数に存在するが、温度もその一つと考えられる。脳の温度は神経活動に影響があることが知られており、脳の温度変化によってラット海馬歯状回におけるフィールド興奮性シナプス後電位やスパイク振幅が変化することが報告されているほか[2]、様々な動物の運動や発声が脳の温度変化による神経活動の変調の影響を受けることが知られている[3]。こうした温度変化による神経活動変調は主に神経細胞のイオンチャネルの温度特性によるものと考えられており、温度感受性で知られる TRP チャネルによるものだけでなく様々なイオンチャネルの異なる温度特性によって生じていると考えられている[4]。活動電位や静止膜電位が温度上昇に伴って減少することが示されている。

では、このような神経活動の温度特性は情報処理にどう影響を与えるだろうか。HD-MEA は集積回路の上に神経細胞を培養するため、電気記録中の培地温度変化も無視できない可能性がある。そこで、本研究では温度変化による培養神経細胞の情報処理能力の変化を計測することを目的とする。具体的には、温度制御機構を設けた HD-MEA を用いて、様々な温度環境下で培養神経細胞に推論タスクを行わせ、推論の進行指標である自由エネルギーの減少の違いを計測する。ただし、推論タスクのパフォーマンスは入力を与える刺激点の空間的配置にも影響されている可能性を考慮し、刺激点の配置による推論難易度についても定量的評価を行う。

2. 方法

胎児ラットの大脳皮質から取り出した神経細胞を多点計測・多点刺激可能な高密度 CMOS 電極アレイ上に播種、培養し、電極を介して隠れ状態のある電気刺激と誘発応答の計測を行った。本実験で用いた高密度 CMOS 電極アレイは 26400 点の電極が $17.5\mu\text{m}$ の間隔で並んでいるもので、そのうち最大 1024 点で同時計測可能、最大 32 点で同時に刺激が行える。電気刺激は生物の脳が受け取る感覚刺激、計測された誘発応答は脳の内部状態とみなし、隠れ状態別の応答分布の

Kullback-Leibler divergence (KLD) と自由エネルギーを計算することで、刺激を介して脳が未知の外部状態を推論する過程を再現した。KLD および自由エネルギーの算出については、Isomura ら[5, 6]の先行研究に倣った。

2.1 刺激点の空間的な配置

本実験では、刺激点を 32 点選択するが、2 つの刺激点グループの線形分離度を計算することで、刺激パターンの空間的識別が容易であるかの指標とした。

2.2 温度計測実験

実験中に培地温度を直接計測することは困難であるため、計測装置に取り付けた熱電対の示す温度と培地から直接計測した温度の関係を調べ、計測装置に取り付けた熱電対の示す温度を培地温度の代替として利用できることを確認した。

2.2 温度制御実験

実験中の培地温度の上昇を抑え、任意の温度での実験を可能にするため、ペルチェ素子と熱電対を用いて計測装置の冷却を行った。実験装置の温度を熱電対で監視し、設定した目標温度から 0.2°C 以上の差が生じた際にペルチェ素子に流す電流量を調整し、培地温度が目標温度付近で維持されるようにした。 30°C から 38°C の温度帯において実験を行い、培地温度が推論性能に及ぼす影響を調べた。

3. 結果

3.1 刺激点の配置と KLD 変化

異なる隠れ状態に対して異なる応答を示すようになったかを KLD の変化として評価した。刺激点グループの線形分離度ごとの、各電極における KLD の変化を Fig. 1 に示す。明確な関係性はなかったものの、線形分離度が 0.27 の時に KLD 変化が比較的大きくなっていった。

3.2 ペルチェ素子による温度制御

ペルチェ素子に流す電流値を変化させることで培地温度を変化させることが出来ること、および計測装置から得られる

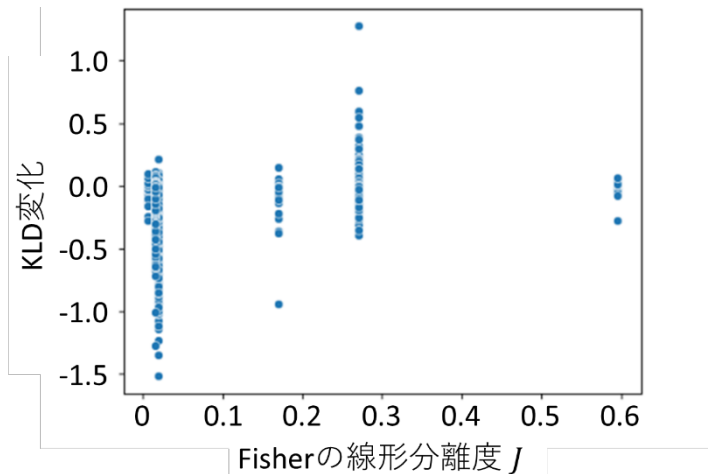


Fig. 1 Fisher's Discriminant Ratio and change of Kullback-Leibler Divergence

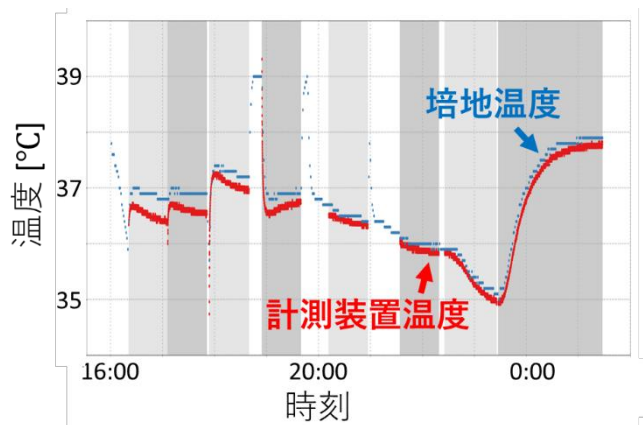


Fig. 2 Temperature of medium and recording unit: control current to the peltier device was applied during the shaded intervals

温度測定結果と培地温度が概ね一致することが確認できた (Fig. 2) .

3.3 温度制御下での推論

設定温度によってさまざまな自由エネルギーの推移が得られた (Fig. 3) . Fig. 4 は、自由エネルギーの減少を初期値と最小値の比でプロットしたものであるが、温度と自由エネルギーの明瞭な傾向は確認できなかった。

4. 考察

4.1 刺激点の空間的配置

刺激点配置の空間的分離度と変分自由エネルギー変化量の関係については明瞭な傾向が見られなかったが、中間的な分離度においてやや高い KLD 変化が見られた。線形分離が困難な刺激点配置ではそもそも推論が難しく、推論が進まなかった可能性がある。また、線形分離が容易過ぎる場合であっても、実験開始時点で既に学習が完了してしまい、実験を通じた推論性能の向上は小さくなった可能性が示唆される。

4.2 温度制御実験

温度変化による自由エネルギー推移は様々で、特定の傾向は今回の実験結果からは確認できなかった。これは HD-MEA を用いることによる培地温度上昇が推論タスクに与える影響はそこまで大きくない可能性を示唆している。ただし、温度変化の影響が単純な傾向として見えなかっただけで、ネットワークの活動を通して複雑な影響を与えている可能性がある。

5. 結論

培養神経細胞における温度変化が隠れ状態推論タスクに与える影響を、温度制御機構を用いることで定量的に評価した。温度変化によってさまざまな自由エネルギーの推移が得られたが、自由エネルギー減少と温度変化の関係性は明瞭ではなかった。また、推論パフォーマンスの別の影響因子として刺激点の空間的な配置による推論タスク難易度の影響も計測したが、それについても明瞭な関係性は見られなかった。本実験系においては推論に影響を与える要因が多かったがために明確な関係性が見られなかった可能性があるため、単純なモデルに落とし込んだシミュレーションによって調べるべき因子を絞り込む必要があるのではないかとと思われる。

参考文献

[1] Lena Smirnova, et al. Organoid intelligence (OI): the new frontier in biocomputing and intelligence-in-a-dish.

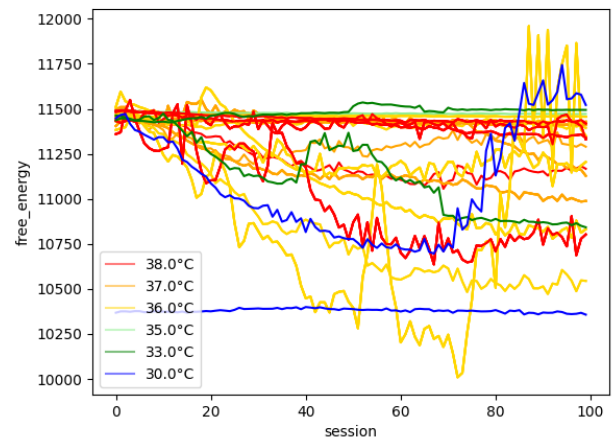


Fig. 3 Time course of free-energy for different temperature

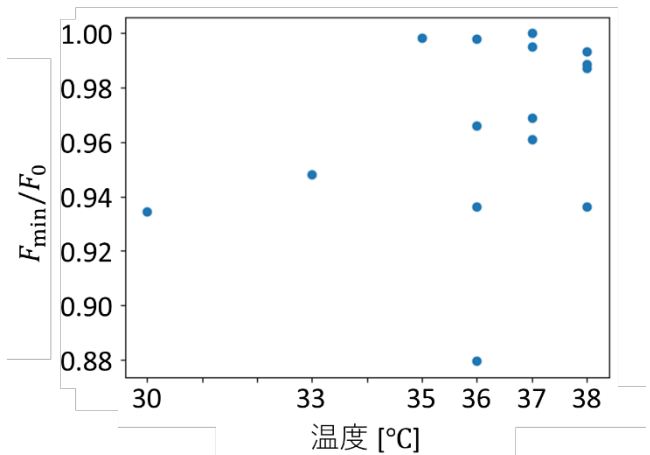


Fig. 4 Minimum free-energy $F_{\min}$ normalized by initial free-energy F_0

Frontiers in Science, (2023), p. 0

- [2] Edvard Moser, et al. Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats. *Science*, Vol. 259, No. 5099, (1993), pp. 1324–1326.
- [3] R Meldrum Robertson and Tomas GA Money. Temperature and neuronal circuit function: compensation, tuning and tolerance. *Current Opinion in Neurobiology*, Vol. 22, No. 4, (2012), pp. 724–734
- [4] Timothy O’Leary, Eve Marder. Temperature-robust neural function from activity-dependent ion channel regulation. *Current Biology*, Vol. 26, No. 21, (2016), pp. 2935–2941
- [5] T. Isomura, K. Kotani, Y. Jimbo, and K. Friston: “Experimental validation of the free-energy principle with in vitro neural networks”, *Nature Communications*, Vol. 14, No. 1, (2023), pp.4547
- [6] T. Isomura, K. Kotani, and Y. Jimbo. "Cultured cortical neurons can perform blind source separation according to the free-energy principle." *PLoS computational biology* Vol.11, No.12 (2015), pp.e1004643.