

## 神経細胞とシナプス可塑性 Neuron and Synaptic Plasticity

工藤 卓  
Suguru N. Kudoh  
産業技術総合研究所  
AIST

林 勲  
Isao Hayashi  
関西大学  
Kansai University

田口 隆久  
Takahisa Taguchi  
産業技術総合研究所  
AIST

### 概要

シナプスは神経細胞間の情報伝達端子であり、シナプス伝達効率の可塑的な変化は脳における情報処理の実体である。細胞内情報伝達系の主要なメッセンジャーである  $\text{Ca}^{2+}$  イオンは、シナプス可塑性の発現に重要な役割を果たし、最終的に神経伝達物質受容体分子の電気化学的特性と分子数の制御によって、あるいは神経伝達物質の放出機構の制御によって、シナプス伝達効率が調整されている。また、シナプスは細胞内分子ネットワークと神経細胞ネットワークという階層間の相互作用の場ともなっており、こうした階層性が、柔軟性とロバスト性を併せ持った生物特有の優れた情報処理特性の源泉ではないかと考えている。

キーワード:シナプス可塑性, spike-time-dependent plasticity, 細胞内情報伝達系, 動的平衡, 分散培養系

### 1. 神経細胞とシナプス伝達

動物は発生とともに神経回路網を構築し、外界の環境に対応した適切な行動をとるようになる。この機能は遺伝的に規定され、淘汰によってリファインされた先天的な神経回路網の機能と、刺激入力依存的・後天的な再構成によって実現されている。脳情報処理の特徴である柔軟性と適応性は、環境の変化に応じてダイナミックに変化する神経回路網の特性によると考えられる。脳の複雑な巨大ネットワークの基本構成単位は神経細胞であり、神経細胞間の情報伝達の間であるシナプス (synapse) の可塑性 (plasticity)こそは神経回路情報処理の実体である。(図1) [1]。

神経細胞が伝達する情報は活動電位の発生タイミングと発生回数によってコードされていると考えられている。神経細胞は、通常-70mV 付近の静止膜電位 (細胞種に依存する) を持っており、この膜電位が閾値を超えて脱分極 (電位が 0mV へ近づく) すると、電位依存性  $\text{Na}^{+}$

イオンチャネルが開孔して神経細胞膜の局所的な領域において急峻な立ち上がり・立ち下がりを持つ電位スパイクが発生する。これが活動電位 (action potential) である。活動電位スパイクは軸索を一方へ伝搬していき、やがてシナプスに到達する。活動電位によってシナプス前膜が脱分極すると、シナプス前細胞に貯蔵されていた神経伝達物質がシナプス間隙へ放出される。

神経伝達物質は様々な種類があるが、哺乳動物の中樞神経で主要な興奮性神経伝達物質はグルタミン酸である。興奮性シナプスにおいて神経伝達物質がシナプス後膜の受容体に結合すると、受容体の正イオンチャネルが開孔して、主として  $\text{Na}^{+}$  イオンが細胞内に流入する。この結果流れる電流をシナプス後電流 (post synaptic current), このときの膜電位変動をシナプス後電位 (post synaptic potential) という。シナプス後電流は細胞膜の局所的脱分極を引き起こし、活動電位発生のトリガーとなる。抑制性シナプスの場合は、抑制性神経伝達物質 (哺乳動物では  $\gamma$  アミノ酪酸: GABA が主要) が受容体に結合すると、塩化物イオンが細胞内に流入し、細胞膜電位は負に傾いて過分極する。その結果、活動電位が発生しにくくなるのである。

### 2. シナプス可塑性

活動電位の振幅そのものは単一の神経細胞では大きく変化しないが、シナプスにおける化学的信号伝達はシナプス前細胞における伝達物質の放出機構、シナプス後膜の受容機構のそれぞれで複雑な調整がなされており、これら機構によって信号伝達の効率がダイナミックに制御されている。この伝達効率が変わるということがシナプス可塑性 (synaptic plasticity) ということである。脳の情報処理を実現する最も基本的な機能はシナプス可塑性である。神経伝達物質放出機構では、伝達物質の放出量や放出部位数の調整、神経伝達物質の補充・再回収の調整等がある。対して伝達物質受容機構では、受容体の

感度調整、受容体の分子数やそのタイプ構成等が動的に調整されている。これらのシナプス伝達効率を担う基本ユニットは相互に影響し合う複数のシナプス伝達調整システムに組み込まれている。

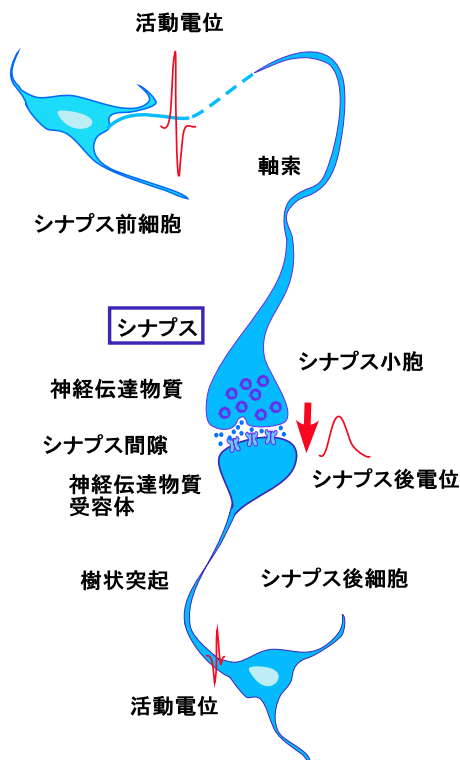


Fig. 1: 神経の構造とシナプス伝達

シナプス伝達効率が変化するには、大きく分けてシナプス部位 (synaptic site) の数が変化することと、“単一の”シナプス部位における微小シナプス電流 (miniature synaptic current : mPSC) が変化することの二つの要素がある。通常、軸索はシナプス後細胞との間にシナプス部位を複数つくることが多い。軸索に連なるシナプス部位が増加すると、シナプス前細胞を刺激して発生する誘導シナプス後電流の振幅は、シナプス部位が増えた分増加する。これらの要素のどちらがより大きく関与しているか見積もるためには、通常微小シナプス後電流を解析する。細胞外記録溶液に活動電位発生阻害剤 ( $\text{Na}^+$ チャンネル阻害剤、テトロドトキシン等)を加えておくと、シナプス前細胞の発火による誘導シナプス後電流は消失し、非常に振幅の小さな (数十 pA 程度) 微小シナプス後電流が観察される。これは、シナプス小胞が一つだけシナプス前膜に融合して伝達物質が放出されることで小さな振幅を持つシナプス後電流が検出されと考えられている [1, 2]。可塑的变化に伴って微小シナプス後電流の振幅が変化したならば、単一シナプス部位においてグル

タミン酸に対する感受性が変化したと推定できる。逆に微小シナプス後電流の発生頻度が変化するならば、シナプス部位数が変化したか、あるいは伝達物質放出確率が増加したと考える。ただし、実際には伝達物質放出量がすでに飽和しているかなど様々なパラメータを仮定する必要があるので、この手法のみで詳細な解析は難しい。

シナプス可塑性という現象には、短期増強 (short-term potentiation : STP)、短期抑圧 (short-term depression : STD)、長期増強 (long-term potentiation : LTP)、長期抑圧 (long-term depression : LTD) などがある。その持続時間や分類の基準ははっきり定説がないが、一般的に STP とは、弱い頻回刺激で誘導される 5 分から 20 分程度持続する増強を指す。LTP は 30 分から 1 時間以上、測定によっては日のオーダーでの持続が確認できる増強現象である。逆にシナプス後電流の振幅が長時間低下する LTD は小脳においてよく解析されている [3]。

興奮性シナプスにおける上記の可塑性に加え、抑制性シナプスにおいても長期増強現象が報告されている [4, 5]。このようにシナプス可塑性とひとくくりに言ってもそのシステムは複雑である。興味深い知見として、シナプス可塑性自体の可塑性とも言うべきメタプラスティシティという現象がある [6]。これは、増強誘導に先だって弱い頻回刺激を加えておくことで、その後の長期増強が抑制される・あるいは頻回刺激の強度によっては促進されるという現象である [7, 8]。言い換えれば、シナプス可塑性自体の調節における履歴保持機能とも言うべき現象であり、同じ刺激に対するシナプス可塑性の発現が、細胞の内部状態に依存して変化するということである。可塑性の発現が誘導刺激のみによらず、刺激時の細胞の内部状態に依存するという現象は、活動電位タイミング依存型シナプス可塑性 (spike-timing-dependent plasticity : STDP) においても観察される (図 2) [9, 10]。

STDP のスキームは以下の通りである。活動電位を発生させない程度の、閾値以下の弱い刺激をシナプス前細胞へ 1Hz で繰り返し印加し、同時にシナプス後細胞への電流注入を行う。この操作でシナプス後電位の開始から 20ms 以内にシナプス後細胞において活動電位を発生させた場合、長期増強が誘導される。逆にシナプス後電位発生に先立つ 20ms の時間窓において活動電位を発生させ、シナプス後電位の発生を活動電位の後のタイミングに持ってくると、この場合は長期抑圧が観察される。このように、活動電位の発生とシナプス前細胞の刺激によるシナプス後電位発生の数ミリ秒のタイミングに依存してシナプス可塑性の方向性が変化する現象を STDP と呼ぶ [9]。

これは、2 つ以上の経路でシナプス入力があるとき、

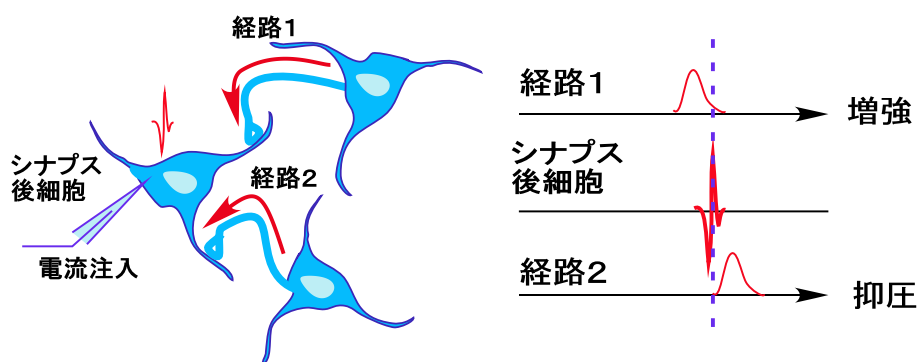


Fig. 2: STDP 誘導のスキーム

どちらが先に活性化するか、また、一方の経路の入力のみによってシナプス後細胞で活動電位が発生するか、に依存してシナプスの強化・減弱が入力経路特異的に切替わる (図 2) ということであり、神経回路網における情報の統合や切替に重要な働きをしていると考えられる。これはまた、ある経路からの入力の前あるいは直後のシナプス後細胞の内部状態に依存して、シナプス伝達の効率が修正されるということである。履歴という情報がシナプスの重みという物理的な状態に変換されることを意味し、非常に興味深い。

### 3. 細胞内情報伝達ネットワークとシナプス可塑性

神経細胞がネットワークを形成するのと同様に、細胞の内部にも化学反応の複雑なネットワークが形成されている。特にタンパク質リン酸化酵素の化学反応系をはじめとする複雑なカスケードは細胞内情報伝達系と呼ばれ、シナプス可塑性にも重要な役割を果たしている (図 3)。細胞内情報伝達系においてメッセンジャーとして重要な役割を果たしているのは  $\text{Ca}^{2+}$  イオンである。例えば、海馬 CA3 領域にある錐体細胞 (pyramidal cell) から伸展するシャファー側枝 (Saffer collateral: SC) は CA1 領域の錐体細胞と興奮性シナプスを形成するが、このシナプスで観察される長期増強現象においても、細胞外の  $\text{Ca}^{2+}$  イオンが細胞内に流入することが発現の第一のステップである。この興奮性シナプスには、通常のシナプス伝達を主として担う AMPA/Kinate (A/K) 型グルタミン酸受容体と、特に細胞が脱分極したときに活性化する NMDA 型グルタミン酸受容体が存在する。NMDA 受容体は  $\text{Ca}^{2+}$  イオンを透過させるイオンチャネルを持つが、静止膜電位付近では  $\text{Mg}^{2+}$  イオンがこれを阻害するため、活性化しない。高頻度刺激等により、シナプス後細胞が強く脱分極すると、電位依存的に NMDA 受容体の  $\text{Mg}^{2+}$  イオンによるブロックがはずれて  $\text{Ca}^{2+}$  イオンが細胞内に流入する。 $\text{Ca}^{2+}$  イオンはカルモジュリンを介してタンパク質リン酸化

酵素であるカムキナーゼ II (CAMKII) を活性化し、これが A/K 受容体をリン酸化すると、A/K 受容体のチャネルのコンダクタンス (電気抵抗の逆数) が増大し、その結果、興奮性シナプス後電流の振幅が増大する [11,12]。また、CAMKII は核への情報伝達系を活性化し、新規タンパク質合成を誘導する。これが長期増強現象の持続相に重要であるという報告がある。また、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンはタンパクキナーゼ C (PKC) も活性化させるが、これを阻害すると長期増強現象も阻害される現象も報告されている [13,14]。PKC は、後に述べる伝達物質受容体の膜への挿入過程を制御して増強の発現を担っている可能性がある [15,16]。さらに PKC もまた A/K 受容体をリン酸化するという報告もある [17]。SC-CA1 のシナプス結合において観察される長期増強現象は NMDA 型グルタミン酸受容体の活性化を必須とし、NMDA 受容体依存性のシナプス増強と呼ばれる [18,19] が、上記のように様々な分子メカニズムが関与している。

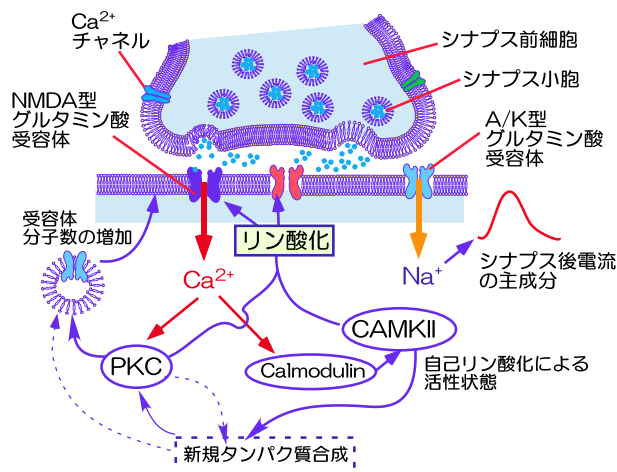


Fig. 3: シナプス可塑性を担う細胞内情報伝達系

そのほか様々な部位で観察されるシナプス可塑性には、異なる機構が存在し、活性化される細胞内情報伝達系の

分子も異なる。例えば海馬苔状線維 (mossy fiber)-CA3 のシナプスにおいては、プロテインキナーゼ A(PKA) の活性化が長期増強に必須である [20]。また、可塑性の誘導スキームによっても、主として発動する機構が異なる。例えば、STDP においては、シナプス後細胞の電位依存型 Ca イオンチャネルの活性化が重要であることが報告されている。

単一シナプス部位における変化以外に、シナプス部位が増加することで発現する増強もある。増強に伴い、シナプス部位が新生するという興味深い報告がある [21]。シナプス部位の中には、NMDA 受容体のみ存在し、A/K 型受容体がシナプス後膜上に存在しない、サイレントシナプスも存在する。このサイレントシナプスは、シナプス後細胞が脱分極したときのみ活動し、NMDA 受容体から Ca イオンが流入する。この Ca イオンが細胞内情報伝達系を活性化し、A/K 型グルタミン酸受容体がシナプス後膜に挿入されると、通常のシナプスとして機能するようになる。これは結果としてシナプス部位が増えることと同等である。この機構も、シナプス可塑性の発現機構の一つになっている [22]。故に、シナプス可塑性の分子機構を考察する場合、脳の領域、シナプス結合のタイプ、誘導手法、発生の段階などの各条件による作動機序の差を考慮する必要がある。

## 4. ネットワークダイナミクスと階層構造

### 4.1 神経回路網の動的平衡

大脳皮質の培養神経回路網において活動電位を薬理的に恒常的に阻害したとき、微小シナプス後電流の振幅が大きくなる、すなわち単一シナプス部位におけるグルタミン酸の感受性が増大することが報告されている。シナプス伝達効率を調節することで、系全体の活動電位頻度が一定のレベルに維持されていると考えられる。これは homeostatic plasticity と呼ばれ、これに伴って単一のシナプス伝達効率が調整される現象は synaptic scaling と呼ばれている [23]。例えば、神経細胞には複数のシナプス入力が存在しているが、一部のシナプスにおいて長期増強現象が誘導されると、シナプス後電位の振幅が大きくなって活動電位の閾値を越える確率が高くなり、シナプス後細胞の発火頻度が増加する。続いて synaptic scaling により、全シナプス入力のグルタミン酸感受性が均一的に低下して発火頻度は初期値に戻る。しかしながら、各シナプス間の伝達効率の差は保持される (図 4)。この機構により、神経回路網のシナプス伝達効率は多様なバリエーションを持ちながらも、全体として電気活動が上限に達して飽和状態になることを抑止している。単

一シナプスレベルでのダイナミクスが神経回路網レベルの平衡状態を制御しているのである。このことはまた、神経回路網活動レベルに一定限の制限を設け、神経細胞の生存維持と消費エネルギーの削減に関与している可能性がある。従来は「安定した大きさを持ったシナプス伝達効率 (重み) が特殊な刺激によって変更される」という「硬い」イメージが主流であったが、上記のように、シナプス伝達効率はシナプスの活動度に応じてむしろ動的に調節されており、シナプス可塑性はその平衡点が変更されていると考えることができる。シナプス伝達効率がシナプスの活動度に応じて柔軟に変更される現象は、シナプス後膜における伝達物質受容体の数の動的調節によって担われていると考えられている。

### 4.2 伝達物質受容体分子の動的平衡

シナプス後膜には、神経伝達物質の受容体タンパク質が存在するが、この分子は静的に安定しているわけではなく、一定の間隔で細胞質で合成された分子が新たにシナプス後膜に挿入され、既存の受容体に取り込まれて膜から除去されるというサイクルがある (図 4) [24,25]。この過程は受容体のリン酸化によって制御されているらしい。結果としてシナプス後膜上の受容体分子の数は安定に維持され、動的平衡状態 (dynamic equilibrium) にある受容体分子数が別の平衡点へ移行すると、シナプス伝達効率が変動する。シナプス前膜からの神経伝達物質放出量が十分多い場合、受容体分子数が増えればシナプス後電流は大きくなる。この受容体分子数の調整はシナプス可塑性の発現機構の一つであると考えられている。

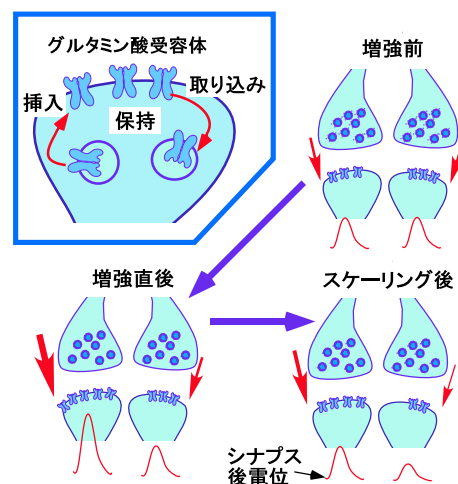


Fig. 4: Homeostatic plasticity と synaptic scaling

## 5. 環境と相互作用する神経回路網

これまで見てきたように、神経細胞内の化学反応系の複雑な相互作用の結果として、シナプス伝達を担う機能タンパク質が動的に制御され、上位階層である神経回路網のダイナミクスに安定性と柔軟性という相反する特性を付与している。こうした重層構造を既に何回層か持っている培養神経回路網に、環境からの入力と出力を付与したならば、環境の情報を反映したダイナミクスが神経回路網の活動において観察できるのではないかと考えられる。このような系を解析することで、神経回路網と環境との相互作用の履歴が、いかにして神経回路網の機能的結合（シナプス伝達効率）の分布として表現されるのか、その基本的な様式が理解できるはずである。分散培養系と外部の環境を相互作用させる試みは、世界的にもいくつかのグループによって精力的な研究が始まっている。この系の基盤は細胞外電位計測用平面電極を複数備えた培養皿上に分散培養した再構成神経回路網である [26, 27]。さらに、これと小型移動ロボットを間接的に接続して神経回路網の活動パターンによって移動ロボットのモーターを制御し、逆にロボット上のセンサー出力値を環境の情報として、電流刺激により培養神経回路網にフィードバックする。このようなシステムを初めて構築したグループではこれを Hybrot (Hybrid living + robotic) と呼んでいる [28]。

分散培養系は脳内での神経回路を解離させて新たに自律的にネットワークを再構成させたものであり、進化的に規定された特定の回路が存在しない。そのため、外界に対して合目的的行動をとることが本質的にできない。そこで著者らのグループでは、神経回路と感覚器・効果器の結合様式や本能行動などに対応するあらかじめ前提となるルールを用意することを試みた。外界と神経回路網の内的活動パターンを対応づけるインターフェイスとしてのプログラムをファジィ論理を用いて作成し、神経回路網に付与することでロボットに衝突回避行動をとらせることに成功した。

本システムでは、神経回路網を上位の脳、ロボットを外界とのインターフェイスと捉えた。ロボットの IR センサからの情報を電流刺激として神経回路網へ入力するボトムアップ処理、および、神経回路網の活動パターンをロボットの左右両輪の速度に変換するトップダウン処理を構成した。ボトムアップ処理では、ロボットの 8 個のセンサ出力値読み取り、ファジィ推論ユニット (FLBU) において電流刺激の回数を推論した。トップダウン処理では、50 msec の検出時間窓内に発生した活動電位の頻度を 8 電極分合計して 8 入力としてファジィ推論ユニッ

ト (FLTD) に入力し、ロボットの左右アクチュエータ速度を推論して制御した (図 5)。なお、推論には簡易型ファジィ推論を用いた。実験に先立ち、ロボットの片側に物体を近づけたときの神経活動のパターンから 8 入力 2 出力、高頻度、低頻度の 2 種類のファジィラベルによる 256 個のルールを作成した。例えば、ロボットの左側に物体を近づけ、誘導される神経回路網の活動パターンへの適合度が高いファジィルールを選別し、これらの後件部を左側アクチュエータの回転速度が高くなるように設定した。作成したファジィルールは生物が進化の過程で淘汰によって選別・規定された神経回路と感覚器・効果器の接続パターンに対応するものであり、外界からの入力による神経活動パターンに対するアプリアリな行動を実現できた。

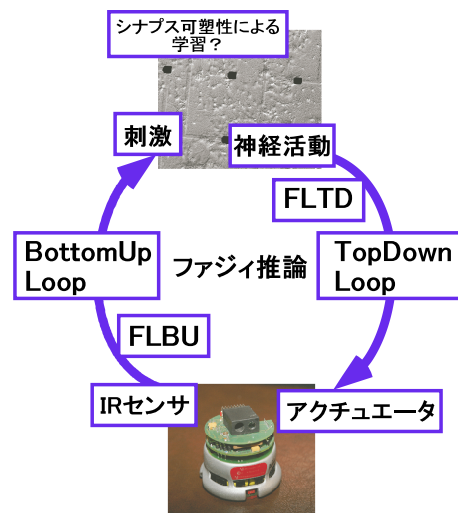


Fig. 5: 分散培養神経回路網と小型移動ロボットによる相互作用系

外界とのインターフェイスを持った神経回路網が外界と相互作用することで、シナプス伝達効率の可塑的な変化が生じ、その結果神経回路網の活動パターンとロボットの行動様式に変化が見られることが予想される。そこから神経回路網活動パターンの中に外界がどのように表現され、どのような機構によってこれが調整されるかが明らかになることを期待している。また、分散培養系は細胞レベル、分子レベルのメカニズムを詳細に解析するのに適した系であり、本稿で紹介した STDP やグルタミン酸受容体の動的平衡などはいずれも分散培養系を用いて解明されてきた現象である。ロボットと接続した神経回路網で観察される神経回路網ダイナミクスの制御に、シナプス可塑性の一連の機構がどのように関与しているか、さらには機能分子の動態がロボットの行動にどのようにリンクしているかを解析し、分子から行動までの一

連の流れを一つの線で見ないでみるのが目標である。外界とのインターフェイスを備えた分散培養系という新しいシステム (図 5) を用いた研究は始まったばかりであるが、生物学的神経科学と物理学・情報工学を融合した新しい神経工学がここから発展していくと考えている。

### 参考文献

- [1] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, and T. M. Jessell. *Principals of neural science*. Appleton & Lange, 2000.
- [2] S. N. Kudoh, A. Matsuo, K. Kiyosue, M. Kasai, and T. Taguchi. Long-lasting enhancement of synaptic activity in dissociated cerebral neurons induced by brief exposure to  $Mg^{2+}$ -free conditions. *Neurosci Res*, Vol.28, pp.337-344, 1997.
- [3] M. Ito. Long-term depression. *Annu Rev Neurosci*, Vol.12, pp.85-102, 1989.
- [4] M. Kano, U. Rexhausen, J. Dreessen, and A. Konnerth. Synaptic excitation produces a long-lasting rebound potentiation of inhibitory synaptic signals in cerebellar Purkinje cells. *Nature*, Vol.356, No.6370, pp.601-604, Apr 1992.
- [5] Y. Oda, K. Kawasaki, M. Morita, H. Korn, and H. Matsui. Inhibitory long-term potentiation underlies auditory conditioning of goldfish escape behaviour. *Nature*, Vol.394, No.6689, pp.182-185, Jul 1998.
- [6] W. C. Abraham and M. F. Bear. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, Vol.19, No.4, pp.126-130, Apr 1996.
- [7] B. R. Christie and W. C. Abraham. Priming of associative long-term depression in the dentate gyrus by theta frequency synaptic activity. *Neuron*, Vol.9, No.1, pp.79-84, Jul 1992.
- [8] B. R. Christie, D. Stellwagen, and W. C. Abraham. Reduction of the threshold for long-term potentiation by prior theta-frequency synaptic activity. *Hippocampus*, Vol.5, No.1, pp.52-59, 1995.
- [9] G. Q. Bi and M. M. Poo. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, Vol.18, No.24, pp.10464-10472, Dec 1998.
- [10] G. Q. Bi and J. Rubin. Timing in synaptic plasticity: from detection to integration. *Trends Neurosci*, Vol.28, No.5, pp.222-228, May 2005.
- [11] A. Barria, D. Muller, V. Derkach, L. C. Griffith, and T. R. Soderling. Regularoty phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaM-KII during long-term potentiation. *Science*, Vol.276, No.5321, pp.2042-2045, Jun 1997.
- [12] P. M. Lledo, G. O. Hjelmstad, S. Mukherji, T. R. Soderling, R. C. Malenka, and R. A. Nicoll. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol.92, No.24, pp.11175-11179, Nov 1995.
- [13] S. N. Kudoh, R. Nagai, K. Kiyosue, and T. Taguchi. Pkc and camkii dependent synaptic potentiation in cultured cerebral neurons. *Brain Research*, Vol.915, pp.79-87, 2001.
- [14] R. Malinow, H. Schulman, and R. W. Tsien. Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science*, Vol.245, No.4920, pp.862-866, Aug 1989.
- [15] D. S. F. Ling, L. S. Benardo, and T. C. Sacktor. Protein kinase Mzeta enhances excitatory synaptic transmission by increasing the number of active postsynaptic AMPA receptors. *Hippocampus*, Feb 2006.
- [16] T. R. Soderling and V. A. Derkach. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci*, Vol.23, No.2, pp.75-80, Feb 2000.
- [17] A. L. Mammen, R. L. Huganir, and R. J. O'Brien. Redistribution and stabilization of cell surface glutamate receptors during synapse formation. *Neuroscience*, Vol.17, No.19, pp.7351-7358, Oct 1997.
- [18] R. C. Malenka and R. A. Nicoll. NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci*, Vol.16, No.12, pp.521-527, Dec 1993.

- [19] R. A. Nicoll, R. C. Malenka. Long-term potentiation—a decade of progress? *Science*, Vol.285, pp.1870-1874, 1999.
- [20] M G. Weisskopf, P.E. Castillo, R. A. Zalutsky, and R. A. Nicoll. Mediation of hippocampal mossy fiber long-term potentiation by cyclic AMP. *Science*, Vol.265, No.5180, pp.1878-1882, Sep 1994.
- [21] T. S Ogura, A. Tominaga, K. Yoshino, S. Kondo. Repetitive activation of protein kinase a induces slow and persistent potentiation associated with synaptogenesis in cultured hippocampus. *Neurosci Res*, Vol.44, pp.357-367, 2002.
- [22] D. Liao, N. A. Hessler, and R. Malinow. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature*, Vol.375, No.6530, pp.400-404, Jun 1995.
- [23] G. G. Turrigiano. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends in Neuroscience*, Vol.22, pp.221-227, 1999.
- [24] A. J. Watt, M. C. van Rossum, K. M. MacLeod, S. B. Nelson, and G. G. Turrigiano. Activity coregulates quantal AMPA and NMDA currents at neocortical synapses. *Neuron*, Vol.26, pp.659-670, 2000.
- [25] A. L. Mammen, K. Kameyama, K. W. Roche, and R. L. Huganir. Phosphorylation of the alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor GluR1 subunit by calcium/calmodulin-dependent kinase II. *Biol Chem*, Vol.272, No.51, pp.32528-32533, Dec 1997.
- [26] H. Oka, K. Shimono, R. Ogawa, H. Sugihara, and M. Taketani. A new planar multielectrode array for extracellular recording: application to hippocampal acute slice. *Neurosci Methods*, Vol.93, pp.61-67, 1999.
- [27] T. Tateno, A. Kawana, and Y. Jimbo. Analytical characterization of spontaneous firing in networks of developing rat cultured cortical neurons. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, Vol.65, p.051924, 2002.
- [28] T. B. Demarse, D. A. Wagenaar, A. W. Blau, and S. M. Potter. The neurally controlled animat: biological brains acting with simulated bodies. *Autonomous Robots*, Vol.11, pp.305-310, 2001.

## 著者略歴

### 工藤 卓

1997 年 大阪大学大学院 基礎工学研究科 物理系 生物工学専攻 博士後期過程中途退学. 1998 年 大阪大学 博士 (理学), 1995 年 日本学術振興会 特別研究員, 1997 年 科学技術振興事業団 科学技術特別研究員, 1998 年 旧・工業技術院大阪工業技術研究所 (現 独立行政法人産業技術総合研究所) 研究員, 現在に至る. 神経回路網動態制御技術の開発と神経回路網情報処理機構の解明に従事, 近年は, 生体神経回路網と人工情報処理システムの融合による新しいソフトコンピューティングも模索している. 北米神経科学会, 日本神経科学会, 日本知能情報ファジィ学会, 計測自動制御学会, 電気学会各会員.

### 林 勲

大阪府立大学 工学部 経営工学科卒業後 1981 年, (株) シャープ入社 1985 年, 大阪府立大学大学院工学研究科博士前期課程 (経営工学専攻) 修了. 松下電器産業 (株) を経て, 1993 年, 阪南大学商学部経営情報学科講師, 1994 年, 助教授 1997 年, 経営情報学部教授. 1997 年, University of South Australia, 1999 年 Boston University に客員研究員として留学. 2004 年より現在, 関西大学総合情報学部総合情報学科教授, 工学博士. 日本知能情報ファジィ学会, システム生後情報学会, 日本神経回路学会, 日本視覚学会, 日本基礎心理学会, IEEE 各会委員.

### 田口 隆久

1983 年 大阪大学大学院 基礎工学研究科 物理系 生物工学専攻 博士後期修了, 博士 (工学). 1983 年 Institute Pasteur にて博士研究員, 1987 年 大阪大学基礎工学部生物工学科 助手を経て, 1993 年より 旧 工業技術院 大阪工業技術試験所 (現 独立行政法人 産業技術総合研究所), 現在 同 セルエンジニアリング研究部門 副部門長. シナプス形成とシナプス伝達効率制御機構の解明に従事, また脳神経工学 (ニューロニクス) の一環として神経再接続技術の開発を行っている. 北米神経科学会, 日本神経科学会, 日本生物物理学会, 計測自動制御学会, 他各会員.