

機関番号：62603

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19200021

研究課題名（和文）膜電位イメージング時空間データの統計的解析による
脳幹内呼吸リズム形成機構の解明研究課題名（英文）Study of Rhythm Formation Mechanism in Brainstem by Statistical Analysis
of Spatio-Temporal Voltage Imaging Data研究代表者：石黒 真木夫（ISHIGURO MAKIO）
統計数理研究所・名誉教授

研究者番号：10000217

研究成果の概要（和文）：

脳幹における呼吸リズム形成の様相を調べるために、膜電位感受性色素を用いたイメージング計測による時空間データと呼吸筋駆動神経信号の関連を調べ、Sigmoid and Transfer Functionモデルと名づけるモデルの開発に成功した。これに引き続き時間的なフィルタの効果の研究を進め、呼吸関連の賦活部位を統計的に有意に検出する方法を開発した。この成果は医用画像処理の分野で権威のある学術誌に掲載された。

研究成果の概要（英文）：

To assess the spatiotemporal dynamics of respiratory-related regions of the ventral medulla, we optically recorded the respiratory neuronal network activity of the ventral medulla of the *in vitro* brainstem-spinal cord preparation using a voltage-sensitive dye, and developed a novel non-linear response model called the Sigmoid and Transfer Function model (STF model) which regards the respiratory motor activity recorded from the fourth cervical ventral root (C4VR) of the spinal cord as the response to optical signals from pixels within respiratory-related regions. Then we developed a new filtering method to detect respiration-related activity in the area. The result was published in a top journal in medical imaging.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2008年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	6,000,000	1,800,000	7,800,000
総計	26,700,000	8,010,000	34,710,000

研究分野：情報量統計学

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：(1)非線形入力モデル (2)因果関係 (3)ニューロンの分類 (4)データ重ねあわせ (5) SN比の改善 (6)過渡的現象の解析 (7)情報量規準 (8)画像データ解析

1. 研究開始当初の背景

呼吸リズムの形成機構は生命の維持に必須であるが、その本質的理解は未だなされていない。呼吸リズム形成機構の破綻が関与すると考えられる疾患は、乳幼児突然死症候群、中枢性睡眠時無呼吸症候群、Rett症候群、脳血

管障害後の失調性呼吸など多数存在し、致命的な疾患も含まれる。呼吸リズム形成機構の解明によって、これらの疾患の治療法は飛躍的に進歩すると考えられる。また、脳内の神経活動の同期現象は、神経回路網における情報処理に必須であると考えられている。従っ

て、同期した自発的神経活動の代表である呼吸リズム形成機構の解明は、脳情報処理機構の基本原理解明へとつながる神経生理学研究における最重要課題である。脳がなくてもリズム運動が維持される心臓と異なり、呼吸リズムは脳によって形成されている。生理学実験の結果から呼吸リズム形成の中樞は下部脳幹内（橋・延髄）に存在することが確認されている。脳幹内では複数の重要な領域が同定されており、各領域が異なる役割を持っていることが明らかにされているものの、それらの領域間でいかなる情報の伝達が行われてリズムが形成されているかに関しては、特定の部位が呼吸の指令を出すかと仮定するペースメーカー説、指令系統が分散していてそれらの同期、引き込みなどにより呼吸の指令を出すかと仮定するネットワーク説、さらにペースメーカー説とネットワーク説とを合わせた学説であるハイブリッド説など諸説があり、まだデータに裏付けられた結論が得られていない。

2. 研究の目的

ラット脳幹内の呼吸関連領域から得られた膜電位イメージデータ変動の間の因果関係を把握することによって呼吸リズム形成機構のモデル構築を主に以下のステップで行う。

- (1)呼吸リズム形成にかかわる領域の抽出
- (2)各領域の活動様相からみた分類と呼吸リズム生成での役割の明確化
- (3)各領域における活動の間の因果関係と呼吸の動力学的メカニズムの解明

3. 研究の方法

脳のメカニズム理解のため、この呼吸機能を切り口として、生理学分野の研究者と統計科学分野の研究者の共同研究として実施し、新しい統計的方法の開発を行うという体制は他に例が無い独自の体制である。一般的に脳研究は医学・生理学と数理的な研究は独立に行う傾向にあり、データが計測されてから議論を始めることが多いが、本研究ではデータ計測の初期段階から緊密な連携を行い、逐次解析結果を実験者へフィードバックし、計測法の再検討を行う。また、研究アプローチとしてニューラルネットワーク理論をベースとしたトップダウン的な研究例は多々あるが、実データへの適用や統計的評価にはなかなか行き着いていないのが実情である。ボトムアップ的にデータからその背後に存在する脳機能測定値と生理学的測定値との定量的関係を探るといった点が本研究の特色である。

4. 研究成果

平成20年度までの研究によってラット脳幹呼吸中枢の自発呼吸の電気的活動計測値と、呼吸筋駆動信号データ間の因果関係を記述するSTFモデルを開発した。このモデルを活用することによって、各呼吸に寄与している部位を抽出することが可能となり、病的に多ピークの呼吸活動を示す場合にそれぞれのピークに寄与している部位が必ずしも一致していない現象が、呼吸リズム形成過程の頑健性、安定性と統一性を両立させるメカニズムの解明にあたって重要であるとの認識に至った。平成21年度以降は、ラットの誕生後の呼吸リズム形成機構変化の追跡、および、多数のニューロンの協調によって形成される呼吸リズムの計測における空間、時間的なフィルタの効果の研究を計画に掲げて研究を進めた。時空間フィルタリングにおいては呼吸関連の賦活部位を検出し、その統計的有意性を評価する方法を開発した。この研究成果は医用画像処理の分野でトップランクの学術誌に掲載された。また、ラットの脳幹断面画像の個体差を吸収しつつ集団間比較を可能とする極座標変形法を導入した新たな画像標準化法を開発し、神経科学関係の国際学会にて発表を行い、論文誌での発表の目処も立っている。呼吸リズム生成のネットワーク構造の推定においては、確率的神経ネットワークモデルにもとづくシミュレーションによる研究を進め、呼吸リズム形成にかかわる神経群が大局的に示す“quantal slowing”の現象を説明するメカニズムのモデルを得た。この研究成果も学術論文誌にて発表を行った。この研究を通じて、呼吸リズム形成が脳活動なしにはあり得ないものであり、脳の複雑きわまりない活動のなかでその目的が明確であり、高精度観測データの取得が可能であることから、呼吸リズム形成機構の解明が脳における情報処理がいかなる形で行われているかに関する理解への突破口となりうるテーマであることが確認できたと考えられる。この延長線上に大脳における記憶保持機構、海馬でのてんかん発生機序などの病態生理学研究への展開が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計16件)

- ① Miwakeichi F, Oku Y, Okada Y, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M, Detection and Visualization Method of Dynamic State Transition for Biological Spatio-Temporal Imaging Data, IEEE Transaction on Medical Imaging, 30(3), 2011, 859-866, 査読有
- ② Lal A, Oku Y, Hülsmann S, Okada Y,

- Miwakeichi F, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M, Dual oscillator model of the respiratory neuronal network generating quantal slowing of respiratory rhythm, *Journal of Computational Neuroscience*, 30, 2011, 225-240, 査読有
- ③ Kawai S, Oku Y, Okada Y, Miwakeichi F, Ishiguro M and Tamura Y, Parametric modeling analysis of optical imaging data on neuronal activities in the brain., *Optimization and Its Applications*, 38 part2, 213-225, 2010, 査読有
- ④ Ishiguro M, Kawai S, Okada Y, Oku Y, Miwakeichi F, Tamura Y, Lal A, What Does the multi-peaked respiratory output pattern tell us about the respiratory pattern generating neuronal network? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 669, 2010, 163-166, 査読有
- ⑤ Hirata Y, Oku Y, TRP channels are involved in mediating hypercapnic Ca²⁺ responses in rat glia-rich medullary cultures independently of extracellular pH, *Cell calcium*, 48, 2010, 124-132, 査読有
- ⑥ Yokota S, Shinozaki Y, Oku Y, Okada Y, Yasui Y, Vesicular glutamate transporter 2-immunoreactive synapses onto phrenic motoneurons in the neonatal rat, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 669, 2010, 189-192, 査読有
- ⑦ Okada Y, Yokota S, Shinozaki Y, Miwakeichi F, Oku Y, Yasui Y, Anatomical changes of phrenic motoneurons during development, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 669, 2010, 33-36, 査読有
- ⑧ Kawai S, Oku Y, Okada Y, Miwakeichi F, Tamura Y, Ishiguro M, A novel statistical analysis of voltage-imaging data by structural time series modeling and its application to the respiratory neuronal network., *Neuroscience Research*, 63, 165-171, 2009, 査読有
- ⑨ Okada Y, Yokota S, Shinozaki Y, Aoyama R, Yasui Y, Ishiguro M, Oku Y, Anatomical architecture and responses to acidosis of a novel respiratory neuron group in the high cervical spinal cord (HCRG) of the neonatal rat., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 648, 387-394, 2009, 査読有
- ⑩ Masumiya H, Oku Y, Okada Y., Inhomogeneous distribution of action potential characteristics in the rabbit sino-atrial node revealed by voltage imaging., *Journal of Physiological Sciences*, 59, 227-241, 2009, 査読有
- ⑪ Ishiguro M, Kawai S, Okada Y, Oku Y, Miwakeichi F, Tamura Y, Lal A., What does the multi-peaked respiratory output pattern tell us about the respiratory pattern generating neuronal network?, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 669, 235-238, 2009, 査読有
- ⑫ Okada Y, Kuwana S, Chen Z, Ishiguro M, Oku Y., The central respiratory chemoreceptor: Where is it located?, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 648, 377-385, 2009, 査読有
- ⑬ 岡田泰昌, 呼吸中枢, *慶應医学*, 85, 159-168, 2009, 査読有
- ⑭ Ruangkittisakua A, Okada Y, Oku Y, Koshiya N, Ballanyi K, Fluorescence imaging of active respiratory networks, *Respiration Physiology & Neurobiology*, 168, 26-38, 2009, 査読有
- ⑮ 川合成治, 石黒真木夫, 越久仁敬, Hodgkin-Huxley モデルにおけるパラメータと外部入力電流の同時推定, 計測自動制御学会論文集, Vol. 44 No. 10, 838-845, 2008, 査読有
- ⑯ 川合成治, 石黒真木夫, 確率過程としてみたHodgkin-Huxley モデルの統計的推定方法, *物性研究*, 91, 160-167, 2008, 査読無し.
- [学会発表] (計 21 件)
- ① Fujiki Y, Yokota S, Okada Y, Oku Y, Miwakeichi F, Tamura Y, Ishiguro M, A standardization method of voltage-imaging data that enables to average and compare spatio-temporal neuronal activities obtained from different samples, *Neuro2010*, 2010 年 9 月 2 日, Kobe, Japan
- ② 三分一 史和, 脳・神経データの時空間解析, *神経科学と統計科学の対話* 2010 年 12 月 19 日, 統計数理研究所
- ③ Shinozaki Y, Miwakeichi F, Yokota S, Aoyama R, Oku Y, Okada Y., Spatiotemporal activity of respiratory neurons in the cervical spinal cord at the level of the phrenic nucleus in neonatal rats, *The 11th Oxford Conference on Modeling and*

- Control of Breathing., July 24 (Friday) - 26 (Sunday), 2009, Nara, Japan.
- ④ Yokota S, Shinozaki Y, Oku Y, Okada Y, Yasui Y., Anatomical and functional correlates between phrenic and scalene motoneurons in the cervical spinal cord of neonatal rats., The 11th Oxford Conference on Modeling and Control of Breathing., July 24 (Friday) - 26 (Sunday), 2009, Nara, Japan.
- ⑤ Ishiguro M, Kawai S, Okada Y, Oku Y, Miwakeichi F, Tamura Y, Lal A, What does the multi-peaked respiratory output pattern tell us about the respiratory pattern generating neuronal network?, The 11th Oxford Conference on Modeling and Control of Breathing., July 24 (Friday) - 26 (Sunday), 2009, Nara, Japan.
- ⑥ Lal A, Oku Y, Hülsmann S, Okada Y, Miwakeichi F, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M, Non-deterministic breakdown of the preBötzinger complex neuronal synchronicity may lead to quantal slowing of respiratory rhythm., XXXVIth International Union of Physiological Sciences (IUPS2009)., July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan.
- ⑦ Okada Y, Kuwana S, Yokota S, Chen Z, Oku Y., Localization and mechanisms of central chemoreception. Symposium. "Chemical Control of Breathing: Molecular and Systemic Mechanisms and Effects", XXXVIth International Union of Physiological Sciences (IUPS2009)., July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan.
- ⑧ Oku Y., Advances in analyses of spatiotemporal respiratory network activities using voltage-sensitive dyes., XXXVIth International Union of Physiological Sciences (IUPS2009)., July 27-August 1, 2009, Kyoto, Japan.
- ⑨ Shinozaki Y, Yokota S, Miwakeichi F, Aoyama R, Oku Y, Okada Y, 頸髄呼吸関連運動ニューロンにおける自発呼吸神経活動時空間動態の高速膜電位イメージング解析)、第32回日本神経科学大会、2009年9月16日(水)-18日(金)、名古屋
- ⑩ Miwakeichi F, Oku Y, Okada Y, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M, Spatio-temporal innovation approach for the analysis of optical voltage-imaging data, *XXIV annual meeting Federation of Society of Experimental Biology*, 2009年8月19日-22日, Águas de Lindóia, São Paulo, Brazil
- ⑪ Kawai S, Oku Y, Okada Y, Miwakeichi F, Ishiguro M and Tamura Y, Parametric modeling approach to optical imaging data finds close input output relation between the central neuronal activity and the respiratory motor output, Computational Neuroscience 2008, Feb 21, 2008, Florida.
- ⑫ Miwakeichi F., Oku Y., Okada Y., Kawai S., Tamura Y and Ishiguro M., Innovation approach to detect the respiratory related neuronal activity in the brainstem based on optical imaging data, 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Jun 15-19, 2008, Melbourne, Australia
- ⑬ 越久仁敬, 呼吸ニューロンネットワークの光学的イメージングデータ時系列の統計数理学的解析とシミュレーション, 第48回日本呼吸器学会学術講演会, 2008年6月15-17日, 神戸
- ⑭ Oku Y., Miwakeichi F., Kawai S., Okada Y., Ishiguro M and Tamura Y. Autoregressive and parametric modeling approaches to optical imaging data characterize the dynamic process of the respiratory central pattern generator in the neonatal rat brainstem, 6th Forum of European Neuroscience, Jul. 12-16, 2008, Geneva, Switzerland.
- ⑮ Lal, A., Oku Y., Fresemann, J., Hülsmann S., Okada Y., Miwakeichi F., Kawai S., Tamura Y and Ishiguro M., Desynchronization of bursting neurons in the preBotzinger complex may produce quantal slowing of the respiratory rhythm, The International Discussion Forum & the 242nd Tokyo Discussion Meeting of the Physiological Society of Japan, Oct. 26, 2008, Tokyo
- ⑯ Oku Y., Miwakeichi F., Kawai S., Okada Y., Tamura Y and Ishiguro M., Assumption free and structural methods that characterize dynamics of optically recorded respiratory neuronal activity without averaging, International Symposium on Respiratory Control, Dec. 1-4, 2008, St. Maxmin, France.

- ⑰ 川合成治, 石黒真木夫, 神経モデルの離散化と状態推定, 第51回システム制御情報学会研究発表講演会, 2007年5月18日, 京都
- ⑱ 川合成治, 石黒真木夫, Hodgkin-Huxleyモデルの統計的パラメータ推定, 2007年度統計関連学会連合大会, 2007年9月8日, 神戸
- ⑲ Kawai S and Ishiguro M, The simultaneous estimations of the trend input current and the model parameters in the Hodgkin-Huxley model, 39th ISCTE International Symposium on Stochastic Systems Theory and Its Applications, Nov. 8, 2007, Saga, Japan.
- ⑳ 川合成治, 石黒真木夫, Hodgkin-Huxley モデルにおける Kalman filter の適用と入力電流・パラメータの推定, 第50回 自動制御連合講演会, 2007年11月24日, 横浜
- ㉑ 川合成治, 石黒真木夫, Hodgkin-Huxley モデルにおけるモデルパラメータと外部入力電流の同時推定, 統計数理研究所研究会 「非線形科学と統計科学の対話」, 2007年11月27日, 東京.

[図書] (計1件)

Kawai S, Oku Y, Okada Y, Miwakeichi F, Ishiguro M, Tamura Y., Parametric modeling analysis of optical imaging data on neuronal activities in the brain. in Computational Neuroscience, Springer, 2010.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: イメージングデータからの状態変化抽出方法, 状態変化の可視化システム, および, コンピュータプログラム

発明者: 三分一 史和, 越久 仁敬, 岡田 泰昌, 石黒 真木夫, 田村 義保, 川合 成治

権利者: 情報・システム研究機構

千葉大学

兵庫医科大学

学校法人慶応義塾

種類: 特許権

番号: 特願2008-125453

(審査請求中)

出願年月日: 2008年5月13日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石黒真木夫 (ISHIGURO MAKIO)

統計数理研究所・名誉教授

研究者番号: 10000217

(2) 研究分担者

岡田泰昌 (OKADA YASUMASA)

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号: 80160688

越久仁敬 (OKU YOSHITAKA)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号: 20252512

田村義保 (TAMURA YOSHIYASU)

統計数理研究所・データ科学系・教授

研究者番号: 60150033

三分一史和 (MIWAKEICHI FUMIKAZU)

統計数理研究所・モデリング系・准教授

研究者番号: 30360647