

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500201

研究課題名(和文) ダイナミッククランプによる海馬局所回路網の摂動実験とベイズ統計解析
 研究課題名(英文) Perturbation experiments for hippocampal local circuits with dynamic clamp and Bayesian analysis for noisy response data

研究代表者

青西 亨 (AONISHI TORU)

東京工業大学・大学院総合理工学研究科・准教授

研究者番号：00333352

研究成果の概要(和文)：

本研究は、摂動実験と数理解析を駆使して海馬局所回路網の情報処理メカニズムを理解することを目的としている。摂動実験により細胞の位相縮約モデルを同定し、神経回路の縮約記述を得て、その情報処理メカニズムの解明を行うものである。(1) 摂動実験のためのダイナミッククランプシステムを構築。(2) ダイナミッククランプを用いた摂動実験によりラット海馬CA1錐体細胞の確率的位相縮約モデルを推定。(3) ダイナミッククランプで実細胞による仮想回路を構成し、推定した確率的位相縮約モデルの有効性を検証。(4) 推定した位相縮約モデルを用いて、海馬の場所細胞等の情報表現を説明。これらの一連の研究成果により、ボトムアップ的理解とトップダウン的理解が整合性を保って行われたことになる。

研究成果の概要(英文)：

We aim to elucidate the mechanism of information processing in hippocampal local circuits by using perturbation experiments and mathematical analyses. First, we identify a phase reduction model of neurons, and then, we try to understand the mechanism of information processing in local circuits by analyzing the reduction model we identified. (1) Development of a dynamic clamp system for perturbation experiments. (2) Identification of a stochastic phase reduction model of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons by perturbation experiments with the dynamic clamp. (3) Construction of virtual circuit consisting of real neurons with the dynamic clamp and verification of the efficacy of the stochastic phase reduction model we identified. (4) Exposition of information representations in hippocampal neurons, e.g. place cells, based on the phase reduction model we identified. Through these fruits of our research, we were a success in ensuring consistency of top-down and bottom-up understandings.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：数理神経科学

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：位相応答曲線、ダイナミッククランプ、ベイズ統計、統計力学、確率過程、電気生理実験、摂動応答実験、海馬

1. 研究開始当初の背景

脳の情報処理の基盤は、局所回路網の動態である。しかし、この重要な脳の情報処理基盤の理解が全く進んでいない。局所回路が理解できない理由は以下の2点にある。

(1) 単一の神経細胞が大自由度の複雑系である。

(2) 細胞間相互作用が分かっていない。近年、Blue Brain プロジェクトを代表とするような、リアリスティックな大自由度の細胞数理モデルを組み合わせる回路モデルを構築して、局所回路の動態や情報処理機序を理解しようとする試みが在る。このような大自由度の数理モデルは膨大な数値を吐き出すだけで、そこに本当の理解が生み出されるのか疑問である。

このような研究手法とは別に、我々が局所回路網の情報処理機序を理解するには、図1に示す研究を行う事が有効であると私は考える。

(1) ボトムアップ：「縮約細胞モデル」による回路網の構成

(2) ボトムアップ：In-vivo の実験結果（実際の回路網の活動）と比較

(3) トップダウン：計算論的立場から縮約モデル回路網の情報処理に関して検証
これは Davit Marr が言った脳の理解のプロセスそのものである。これらの研究結果の整合性が保たれたとき、初めて理解できたと言える。しかしながら、局所回路レベルで、このような一連の研究が行われた事例はほとんどない。

2. 研究の目的

本提案研究は図1の枠組みに従い、海馬局所回路網の理解を目指す。実験と数理理論を駆使して、位相縮約モデルを介したボトムアップ的研究とトップダウン的研究を行う。また、この必要な「ダイナミッククランプシステム」と「数理解析手法」の開発を行うものである。

3. 研究の方法

(1) 以下の摂動実験を実施するため必要なダイナミッククランプシステムを構築する。

(2) ダイナミッククランプを用いて海馬CA1 錐体細胞の位相応答曲線を計測する。そして、我々が開発したベイズ統計の手法により、確率的な位相モデルを同定する（図1の①に対応）。

(3) ダイナミッククランプでCA1 錐体細胞の仮想神経回路を構築する。この仮想回路の挙動が(2)で同定した確率的な位相モデルで予測できるか検証する。これにより、(2)で得た縮約モデルの妥当性を検証する（図1の②に対応）。

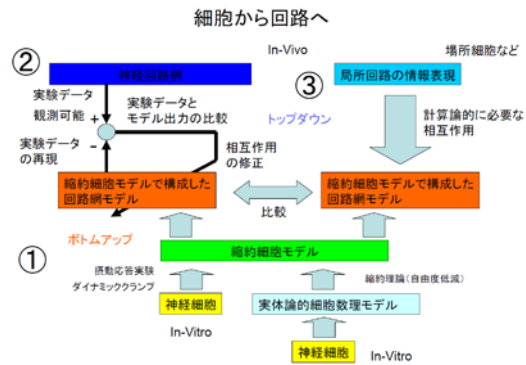


図1：局所回路の理解の方法

(4) 海馬の情報表現と位相応答曲線の関係を明らかにする（図1の③に対応）。具体的には、細胞が符号化している入力信号の特徴空間と位相応答曲線の関係、場所細胞の時間表現の歪みである「タイムオフセットカーブ」と位相応答曲線の関係を明らかにする。これらの一連の研究により、ボトムアップ的理解とトップダウン的理解が整合性を保った形で行われることになる。

4. 研究成果

(1) 我々は Real-time Linux を用いて、ダイナミッククランプシステムを構築した。国内では、このシステムを運用した事例が数例しか存在しない。

(2) 我々が開発したダイナミッククランプシステムに位相応答測定のためのプロトコルを実装した。そして、連携研究者である宮川教授と共同で、このシステムを用いて電気生理実験を実施し、ラット海馬 CA1 錐体細胞の位相応答の測定に成功した。我々は位相応答曲線の統計的推定アルゴリズムを、得た生理データに適用した。そして、確率微分方程式で記述された神経細胞の位相縮約モデル（位相ランジュバン方程式）を同定した。

(3) 更に、位相応答の測定に成功した細胞に、細胞集団からのシナプス入力を模擬した周期外力をダイナミッククランプで与へ、スパイクタイミングの確率的挙動を計測した。この確率的挙動が先に推定した位相ランジュバン方程式を用いて予測できることを確認した。これにより、周期的に挙動するという条件下では、この位相縮約モデルが回路の記述として有効であることが確かめられた。

(4) ① 我々は「神経細胞の位相応答曲線と情報符号化の関係を明確にするベイズ的枠組み」を構築した。これにより、入力信号の特徴空間を表す Spike Trigger Covariance と位相応答曲線の関係を理論的に明らかにした。数値実験でこの理論の有効性を検証した。次に(2)で得た位相応答曲線を用いてラット海馬 CA1 錐体細胞の特徴空間を求めた。

② 海馬の場所細胞の時間表現の歪みである「タイムオフセットカーブ」を、位相縮約モデルで説明する枠組みを構築した。(2)で得た海馬 CA1 錐体細胞の位相応答曲線を用いて、定性的にこのカーブを再現することに成功した。

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 24 件)

① 鳥海 遼, 太田桂輔, 青西 亨, “位相的記述によるタイムオフセットカーブの表現”, 電子情報通信学会技術報告, NC2010-180, 313-318 (2011), 査読無.

② Takamasa Tsunoda, Yoshiaki Oda, Toshiaki Omori, Masato Okada, Masashi Inoue, Hiroyoshi Miyakawa, Toru Aonishi, “Statistical Calibration Method for Physiological Ca²⁺ Fluorescence Signals”, Australian Journal of Intelligent Information Processing Systems, 11, 29-34 (2010), 査読有.

③ Takamasa Tsunoda, Toshiaki Omori, Hiroyoshi Miyakawa, Masato Okada and Toru Aonishi, ” Estimation of Intracellular Calcium Ion Concentration by Nonlinear State Space Modeling and EM Algorithm for Parameter Estimation”, Journal of the Physical Society of Japan, 11[1], pp. 29-34 (2010), 査読有.

④ Aonishi T., Komatsu Y., Kurata K. “ Self-consistent Signal to Noise Analysis of Hopfield Model with Unit Replacement ”, Neural Networks, 23, 1180-1186 (2010), 査読有.

⑤ Toshiaki Omori, Toru Aonishi, and Masato Okada, “Switch of Encoding Characteristics in Single Neurons by Sub- and Supra-threshold Stimuli”, Physical Review E, 81, 021901 (2010), 査読有.

⑥ Monai H., Omori T., Okada M., Inoue M., Miyakawa H., Aonishi T., “ An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields”, Biophysics Journal, 98, 524-533 (2010), 査読有.

⑦ 角田敬正, 大森敏明, 宮川博義, 岡田真人, 青西亨, “粒子フィルタによる細胞内カルシウム動態の推定”, 情報処理学会論文誌「数理モデル化と応用」, 3, 74-82 (2010), 査読有.

⑧ 清水裕一郎, 大森敏明, 青西亨, 岡田真人, “樹状突起における電氣的応答特性の推

定”, 情報処理学会論文誌「数理モデル化と応用」, 3, 92-98 (2010), 査読有.

⑨ 飯田宗徳, 大森敏明, 青西亨, 岡田真人, “スパイクレスポンスモデルの位相応答曲線”, 情報処理学会論文誌「数理モデル化と応用」, 3, 44-50 (2010), 査読有.

⑩ Keisuke Ota, Takamasa Tsunoda, Toshiaki Omori, Shigeo Watanabe, Hiroyoshi Miyakawa, Masato Okada and Toru Aonishi, “Is the Langevin phase equation an efficient model for oscillating neurons?”, Journal of Physics: Conference Series, 012016 (2009), 査読有.

⑪ Omori T., Aonishi T., Miyakawa H., Inoue M., Okada M., “Steep Decrease in the Specific Membrane Resistance in the Apical Dendrites of Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons”, Neuroscience Research, 64, 83-95 (2009), 査読有.

⑫ Ota K., Omori T., Aonishi T., “MAP Estimation Algorithm for Phase Response Curves Based on Analysis of Observation Process”, Journal of computational neuroscience, 26[2], pp. 185-202 (2009), 査読有.

[学会発表] (計 58 件)

① Takamasa Tsunoda, Yoshiaki Oda, Toshiaki Omori, Masato Okada, Masashi Inoue, Hiroyoshi Miyakawa, Toru Aonishi, “Statistical Calibration Method for Physiological Ca²⁺ Fluorescence Signals”, 17th International Conference on Neural Information Processing, 2010年11月23日, Sydney Australia.

② 青西 亨, “Bayesian method and dynamic clamp technique to measure neural phase response curve”, 理論と実験を繋ぐダイナミッククランプ, Symposium S3-7-2, 第33回日本神経科学大会(Neuro2010), 2010年9月4日, 神戸国際会議場(招待講演).

③ Keisuke Ota, Toshiaki Omori, Shigeo Watanabe, Hiroyoshi Miyakawa, Masato Okada, Toru Aonishi, ” Identification of neural feature space from spike triggered covariance expressed as a function of PRC”, Nineteenth Annual Computational Neuroscience Meeting: CNS2010, 25 July 2010, San Antonio, TX, USA.

④ H. Monai, T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, T. Aonishi, “An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields”, Society for Neuroscience, 20

09年10月13日-17日, Chicago.

⑤ Takamasa Tsunoda, Toshiaki Omori, Masato Okada, Hiroyoshi Miyakawa, Toru Aonishi, “Statistical Estimation of Intracellular Calcium Ion Concentration and Influx from Calcium Imaging”, Society for Neuroscience, 2009年10月13日-17日, Chicago.

⑥ Takamasa Tsunoda, Toshiaki Omori, Hiroyoshi Miyakawa, Masato Okada, Toru Aonishi, “Estimation of Intracellular Calcium Ion Concentration by Nonlinear State Space Modeling”, Asia Simulation Conference 2009, 2009年10月7日-9日, 立命館大学.

⑦ Toru Aonishi, Takamasa Tsunoda, Keisuke Ota, Toshiaki Omori, Masato Okada and Hiroyoshi Miyakawa, “Fusion of Real Neuron and Mathematical Model by using Dynamic Clamp Technique”, Asia Simulation Conference 2009, 2009年10月7日-9日, 立命館大学.

⑧ Toshiaki Omori, Toru Aonishi, Hiroyoshi Miyakawa, Masashi Inoue and Masato Okada, “Estimation of Non-Uniform Membrane Property over the Dendrite: Data Assimilation Approach using Bioimaging Data and Multi-Compartment Model”, Asia Simulation Conference 2009, 2009年10月7日-9日, 立命館大学.

⑨ Keisuke Ota, Takamasa Tsunoda, Toshiaki Omori, Shigeo Watanabe, Hiroyoshi Miyakawa, Masato Okada, Toru Aonishi, “Is the Langevin phase equation an efficient model for oscillating neurons?”, International Workshop on Statistical-Mechanical Informatics 2009 (IW-SMI 2009), 2009年9月15日, 京都メルパルクホール (招待講演).

⑩ Keisuke Ota, Toshiaki Omori, Shigeo Watanabe, Hiroyoshi Miyakawa, Masato Okada, Toru Aonishi, “Is the Langevin Phase Equation an Efficient Model for Stochastic Limit Cycle Oscillators in Real Neurons?”, Eighteenth Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS2009), 2009年7月18日-23日, Berlin, Germany.

⑪ H. Monai, T. Omori, M. Okada, M. Inoue, H. Miyakawa, T. Aonishi, “An analytical solution of the cable equation predicts frequency preference of a passive non-uniform cylindrical cable in response to extracellular oscillating electrical fields”, Eighteenth Annual Computational Neuroscience Meeting (CNS2009), 2009

年7月18日-23日, Berlin, Germany.

[その他]

ホームページ

<http://www.acs.dis.titech.ac.jp/aonishi/Aonishi-Gyousekichousho.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青西 亨 (AONISHI TORU)

東京工業大学・大学院総合理工学研究科・准教授

研究者番号: 00333352

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

宮川 博義 (MIYAKAWA HIROYOSHI)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号: 90166124