

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22700321

研究課題名（和文） 神経活動データを用いた神経回路の推定と回路構造の解析

研究課題名（英文） Estimation of functional connectivity of neuronal network from spike data

研究代表者

野村 真樹 (NOMURA MASAKI)

独立行政法人理化学研究所・細胞システムモデル化研究チーム・研究員

研究者番号：90552688

研究成果の概要（和文）：

培養神経細胞から計測されたバースト状のスパイクデータを用いて神経回路網の推定を行った。神経回路網の推定はベイズ推定を用いて行い、得られた回路の結合強度は裾の長い分布をしていた。推定結果を用いてシミュレーションを行った結果、実験データで見られるバースト状の同期的神経活動が再現できたが、結合強度をランダムシャッフルする事でその同期的活動は消失した。バースト状の神経活動を誘導するためには結合強度の分布とその構造が重要である事が分かった。

研究成果の概要（英文）：

I estimated a functional connectivity of neuronal network from burst like neuronal spike data recorded from cultured neurons. With using a dynamic Bayesian estimation algorithm, I obtained a network model the distribution of synaptic weights of which has a long tail. The obtained model could reproduce the burst like neuronal activities, which disappeared when the synaptic weights were shuffled. These results suggest that both the weight distribution and the network structure are important to induce the burst like neuronal activities.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳型情報処理・生体生命情報学

キーワード：神経回路モデル、ベイズ推定、神経細胞モデル、ロルの法則

1. 研究開始当初の背景

ラット大脳皮質細胞の培養系では神経回路網の形成に従い培養開始後 10 日前後からバ

ースト状の同期的神経活動が観測されている。また、*in vivo* でも間欠的なバースト活動が観測されている。そのためこの様な同期的

神経活動を惹起する回路構造を調べる事は神経回路の正常な形成を理解する上で必要である。国外では神経活動の相関に基づく機能的結合の推定や、簡単なシナプス結合モデルを用いた神経回路結合の推定が行われている。国内では情報幾何に基づく機能的結合の推定が研究されている。

2. 研究の目的

脳が高度な情報処理機能を獲得するためには、神経回路網はランダムに構築されるのではなく、適応的で最適な構造を持つよう作られなければならない。神経回路の可視化は免疫染色法を用いて行われているが、神経細胞の連絡は非常に複雑であるため、結合様式の同定は困難である。また、計測した神経活動を足し合わせる事で神経細胞の連絡を判定する方法もあるが、非常に大量の神経活動データを必要としており、局所神経回路の全体像を捕らえるのは困難である。本研究では、*in vivo* または *in vitro* で計測された神経活動をよく再現する局所神経回路を定量的に推定する神経回路モデルを構築する。神経回路モデルに必要な単一神経細胞のモデル化もあわせて行う。

3. 研究の方法

本研究では神経回路モデルの構築を行い、計測された神経活動から神経回路網の推定を行う。研究代表者はモデルの構築と推定作業に専念し、回路推定に用いる神経活動データは研究協力者から提供を受ける。研究を進めるにあたり以下の項目を設定した。

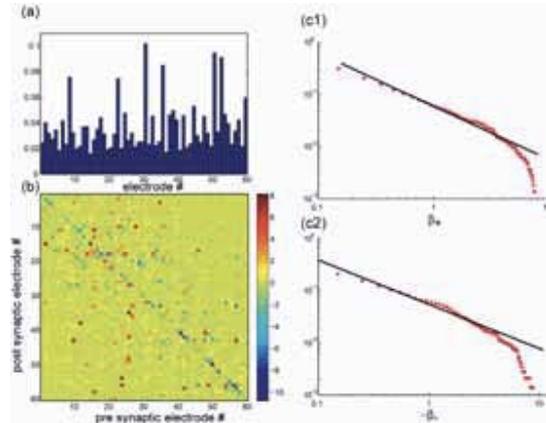
1. 神経活動スパイクデータを用いた神経回路の推定
 - a. 統計モデル
 - b. 推定アルゴリズム
 - c. 上記を用いた神経回路網の推定
2. 単一神経細胞の数理モデルの構築

4. 研究成果

動的ベイズモデルのパラメータを培養神経細胞から計測されたバースト状のスパイクデータから推定した。推定の結果、シナプス強度に対応するモデルパラメータは裾の長い分布を示し、正負の両側でほぼ対称な分布を示すモデルが得られた。得られたパラメータを用いてシミュレーションを行いモデルの挙動を調べたところ、以下の性質を持っている事が分かった。

1. 結合強度全体を(興奮・抑制同時に)10%程度変動させる事で、バースト状のスパイク活動を惹起するモードとバーストを

- 生じないモードを切り替え可能である。
2. シナプス結合をランダムシャッフルすると上記の操作によるバースト状のスパイク活動の惹起頻度は明らかに減少する。
3. バースト状のスパイク活動は間欠的に惹起される。



上図は本研究で推定したパラメータの様子である。右上は興奮性シナプス結合強度の分布、右下は抑制性シナプス結合強度の分布を示している。

音弁別課題遂行中のラット海馬 CA1 から計測したスパイクデータを用いて上述と同じモデルのパラメータ推定を行った。得られたパラメータを用いてシミュレーションを行ったところ、CA1 から計測されたスパイクパターンとよく似たパターンを生成出来る事が分かった。スパイクデータを統計的に解析することで、ラットの行動を推測できる事が分かっている。そのため、本研究で得られた神経回路モデルは音弁別課題遂行中の機能的な結合となっている可能性もあるが、神経活動を計測した部位の神経回路構造との関係性は不明である。

動的ベイズモデルを用いたパラメータ推定では大量の計算機資源が必要なため、線形問題の枠組みでの推定を試み、論文を投稿中である。

単一細胞の数理モデル研究では、電子顕微鏡を用いて計測した詳細な神経細胞形態のデータに基づいて大脳皮質の主要な4種類の抑制性細胞と錐体細胞のモデルを構築した。本研究では樹状突起を流れる電流のフローとシナプス入力が入力部位と細胞体に与える影響を調べた。得られた成果は以下の通りである。

1. 神経細胞の樹状突起はその分岐点でロールの3/2乗則を満たしている。
2. ある地点の樹状突起の断面積とそれより

- 遠位部の長さの総計は関数関係にある。
3. 上記を満たしているモデルでは複雑に分岐している樹状突起を簡単な形状にまとめる事が可能である。
 4. 錐体細胞にコンタクトしている抑制性シナプスは、細胞体、樹状突起、棘突起と接続している箇所に応じて異なる機能を有している。

上記の単一神経細胞のモデルでは神経細胞の受動的な特性のみを取り入れて神経細胞の形態と電流のフローの関係を主に調べた。得られた 3. の知見は神経回路の推定モデルを考える際に有用であるが、本モデルには能動的イオンチャンネルが取り入れられていない。そのため、今後の研究としては本研究で構築した単一神経細胞モデルに能動的なイオンチャンネルを導入して、モデルの特性を調べる必要がある。

本研究を通じてバースト状の同期的な神経活動を再現する事は出来たが、バーストのオンセットとオフセットに寄与する機構は不明である。バーストのオンセットを誘導する特別な神経細胞が存在するという研究論文が提出されているが、システムのロバスト性を考えるとその他の機構が存在している方が望ましい。そこで、バースト状の同期活動のオンセットとオフセットで働いているダイナミクスの抽出を現在試みているところである。

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 3 件)

- ① Y. Kubota, M. Nomura, K. Fuyuki & Y. Kawaguchi, Functional Significance of Rall's Power of Three Halves Law in Cortical Nonpyramidal Cells, *Advances in Cognitive Neurodynamics (III)* (in press), 査読有り
- ② Y. Kubota, F. Karube, M. Nomura, A. T. Gulledge, A. Mochizuki, A. Schertel & Y. Kawaguchi, Conserved properties of dendritic trees in four cortical interneuron subtypes, *Scientific Reports*, vol.1, p.89 (2011), 査読有り
- ③ M. Nomura, D. Ito, K. Gohara & T. Aoyagi, Simple Model of a Neuronal Network Reproducing Synchronous Bursts, *Proceedings MEA Meeting 2010*, p.199-200 (2010), 査読有り

[学会発表] (計 8 件)

- ① 窪田芳之, 苅部冬紀, 野村真樹, 川口泰雄, Conserved properties of dendritic trees in four cortical interneuron subtypes, 第 35 回日本神経科学学会大会 (2012. 9. 18-21), 名古屋
- ② Y. Kubota, S. Kondo, M. Nomura, S. Hatada, H. Kita, M. Yamaguchi, F. Karube & Y. Kawaguchi, Locally limited IPSC conduction on cortical pyramidal cell induced by FS nonpyramidal cell, 8th FENS Forum of European Neuroscience (2012. 7. 14-18), Barcelona
- ③ 窪田芳之, 苅部冬紀, 野村真樹, 川口泰雄, Conserved properties of dendritic trees in four cortical nonpyramidal cell subtypes, 第 117 回日本解剖学会総会 (2012. 3. 26-28), 甲府
- ④ M. Nomura, Practical application of cmgraph method in using bipedal locomotion data, IV Developers Workshop on the Conley-Morse Database Project (2012. 3. 19-22), Hawaii
- ⑤ M. Nomura, Practical application of the cmgraph method in using real data, Workshop on Applied Dynamical Systems (2011. 12. 3), Kyoto
- ⑥ Y. Kubota, M. Nomura, F. Karube, A. T. Gulledge & Y. Kawaguchi, Dendritic dimensions and signal conduction properties of cortical nonpyramidal cells, 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics (2011. 6. 9-13), Niseko
- ⑦ Y. Kubota, F. Karube, M. Nomura, A. T. Gulledge, K. Hashimoto, A. Mochizuki & Y. Kawaguchi, Dendritic dimensions and signal conduction properties of cortical nonpyramidal cells, Society for Neuroscience (2010. 10. 13-17), San Diego
- ⑧ M. Nomura, D. Ito, K. Gohara & T. Aoyagi, Simple Model of a Neuronal Network Reproducing Synchronous Burst, the 7th International Meeting on Substrate-Integrated Microelectrode Arrays (2010. 6. 29-7. 2), Reutlingen

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野村 真樹 (NOMURA MASAKI)
独立行政法人理化学研究所・細胞システムモ
デル化研究チーム・研究員
研究者番号：90552688

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

櫻井 芳雄 (SAKURAI YOSHIO)
京都大学・大学院文学研究科・教授
研究者番号：60153962

郷原 一壽 (GOHARA KAZUTOSHI)
北海道大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：40153746

窪田 芳之 (KUBOTA YOSHIYUKI)
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・准教授
研究者番号：90192567

木村 周平 (KIMURA SHUHEI)
鳥取大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：20342779