

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：62603

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300108

研究課題名(和文) データ主導アプローチによる脳神経細胞の周期的同期発火現象の生理 / 数理的モデリング

研究課題名(英文) Physiological and mathematical modeling of periodic synchronized neural firing phenomenon by data driven approach

研究代表者

石黒 真木夫 (Ishiguro, Makio)

統計数理研究所・大学共同利用機関等の部局等・名誉教授

研究者番号：10000217

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：イメージングデータの事前処理として、画像強度の不均性やモーションアーチファクトなどの実用的な補正方法の開発を行った。そして、イメージングデータの分散や時間依存相互相関などの統計量マップを用いて脳幹内の呼吸活動生成部位におけるニューロンとアストロサイトを効率的に識別する方法を確立した。生理学的には遅い周期で活動し、ニューロンネットワークと弱く結合するアストロサイトネットワークの存在を示唆する結果や、呼吸バースト毎に活性化するニューロンの組み合わせが異なるという知見を得ることが出来、今後のニューロンネットワークの数値モデリング研究に新たなパラダイムをもたらす可能性のある成果を得ることが出来た。

研究成果の概要(英文)：We have developed practical preprocessing methods to correct incompleteness of the image such as non-uniform illumination, motion artifact and so on. Further, we suggested an efficient strategy to discriminate neurons and astrocytes in the respiratory-related region in the brainstem using statistical maps such as variances, time-lagged cross correlation coefficients and so on. From the physiological point of view, we obtained findings suggesting the existence of slowly oscillating astrocytic network weakly coupled with neuronal network and stochastic activation among inspiratory neurons within the respiratory rhythm-generating kernel. These results will provide us new paradigms for further mathematical studies of neuronal network exhibiting synchronous bursting activity.

研究分野：情報量統計学

キーワード：時系列解析 神経情報学 生体イメージングデータ解析

1. 研究開始当初の背景

最近の神経計測技術の進歩により脳神経活動に対する様々なモダリティによる計測法が開発されている。そのなかでも膜電位イメージング法は、数ミリ秒から数秒の周期で生じる神経集団の同期現象や興奮の伝播を $0.2\text{mm}^2 \sim 5.0\text{mm}^2$ の計測領域内において 1msec 程度の高時間解像度で動画としての計測を可能とした。しかし、データは高次元かつ S/N 比が極めて低い ($0.01 \sim 0.3\%$) ので、神経活動の検出やネットワーク構造の推定には多くの工夫が必要である。このような状況の中で、応募者は 2005 年から統計学と神経生理学の専門家から成るチームを組織し研究を開始した。2007 年から 2010 年までは科研費基盤 A の助成を受け、データからその背後の生理学的メカニズムを推定するというデータ主導アプローチにより、データの時空間モデリングにより神経活動の検出法の開発、脳幹内の呼吸関連部位間で同期性が破綻する異常な現象の発見などの業績を上げこの分野をリードし、現在まで共同研究を継続している。

2. 研究の目的

数理脳科学の分野において、これまで多くの神経回路モデルが提案されてきているが、モデルの数理的性質を調べることに重点が置かれ、実データを用いたパラメータ推定や定量的な検証がなされておらず、実験に基づく神経生理学との有機的な対応が不十分で、生命現象の理解まで進んでいないのが現状である。この状況を踏まえ、本研究ではデータ主導アプローチをとり、重要かつ代表的な脳機能である周期的同期発火現象に着目し、それを生成する神経集団モデルを実データにより推定し予測型モデルを構築する。そして、実データの予測性能を評価することにより、周期的同期発火現象の数理的意味と生理学的機構を明らかにし、脳の動作原理についての理解を深める。

3. 研究の方法

個々の神経細胞の活動から神経組織の大域的な活動を予測することはモデルのパラメータ数が天文学的な数になるため現実的には不可能である。そこで、本研究では、まず、システム全体の特性を保持しつつパラメータ数を絞るために細胞集団モデルを導入する。次に、最新の呼吸生理学の知見に基づいて、このモデルを呼吸リズムの周期的同期発

火現象に適用し、プロトタイプモデルを構築する。呼吸関連部位の自己励起のメカニズムと部位間の結合性については未だ十分に解明されていないので、複数の仮説に基づきモデルに組み込む。そして、この構築したモデルを状態空間モデルへと変換し、仮説に基づいた部分のパラメータに対して実データからの推定と更新を繰り返し、モデルの予測性能から仮説の中で生理学的に可能性のあるものを検証する。

3. 研究成果

イメージングデータの事前処理として、サンプル毎に異なるスライス画像を標準化し、共通のプラットフォーム上でデータ解析や統計解析を行う方法、画像強度の不均性を補正する方法、細胞の輪郭を強調する画像処理方法などの開発を行った。焦点面外からの光散乱や還流液によるサンプルの微動に起因するモーションアーチファクトの評価を行い、実用的な補正方法について一定の結論に達することが出来た。

脳幹内の呼吸活動生成部位の 1 つである PreBötC における吸息神経活動の過程を超高速度膜電位イメージングにより解析した。その際に、AMPA 型グルタミン酸受容体阻害薬の投与前後で計測を行い、得られたイメージングデータ投与前後での差異を計算することにより、AMPA 型グルタミン酸受容体を介する過程を詳細な動画像として提示することができた。また、PreBötC における吸息神経活動の過程はカオス性を有することを示した。この部位におけるニューロンとアストロサイトの識別においては、Oregon green BAPTA-1 (OGB-1) 蛍光ライブイメージングデータの分散マップと時間依存相互相関マップ、アストロサイトに特異的に発現させた EGFP (Enhanced Green Fluorescent Protein) あるいは RFP (Red Fluorescent Protein) イメージの強度マップを用いたアストロサイトと吸息性ニューロンを検出する方法を提案した。そして、ニューロンネットワークの活動周期に比べて遅い周期で活動し、ニューロンネットワークと弱くカップリングするアストロサイトネットワークの存在を示唆する結果を得られた。

ニューロンネットワークの詳細な研究において、呼吸バースト毎に活性化するニューロンの組み合わせが異なり、また、各々のニューロンのオンセット、オフセット時刻も異なることが見いだされた。これは、定常なニューロンネットワークは存在せず、従来の周期論的な概念に基づくネットワークのモデリング

では対応できないことを示す重要な発見である。

このように、本研究を通してイメージングデータの効率的な解析方法を確立し、今後の研究のための重要な生理学的知見を得ることができ、今後のニューロンネットワークやニューロン-アストロサイトのカップリングの数理モデリング研究のための基礎となる成果を得ることが出来た。

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8件)

三分一 史和, 越久 仁敬, 岡田 泰昌, 川合 成治, 田村 義保, 石黒 真木夫, 単一試行生体イメージングデータ解析のためのAR型モデルに基づく時空間フィルタリング法, 統計数理, 60-1, pp149-157, 2012

Okada Y, Sasaki T, Oku Y, Takahashi N, Seki M, Ujita S, Tanaka KF, Matsuki N, Ikegaya, Preinspiratory calcium rise in putative pre-Botzinger complex astrocytes, Journal of Physiology, 590(19), pp4933-4944

Fujiki Y, Yokota S, Okada Y, Oku Y, Tamura Y, Ishiguro M, Miwakeichi F, Standardization of Size, Shape and Internal Structure of Spinal Cord Images: Comparison of Three Transformation Methods, PLOS ONE, 8(11), e76415, 2013

三分一 史和, 生体イメージングデータ解析のための時空間フィルタリング方法, 認知神経科学, 15-1, pp 25-32, 2013

Boiroux D, Oke Y, Miwakeichi F, Oku Y, Pixel timing correction in time-lapsed calcium imaging using point scanning microscopy, Journal Neuroscience Methods, 30, 237, pp 60-68, 2014

Oku Y, Freseman J, Miwakeichi F, H ölsmann S, Respiratory calcium fluctuations in low-frequency oscillating astrocytes in the pre-Böttinger, Respiratory Physiology & Neurobiology, impress, 2015

Koshiya N, Oku Y, Yokota S, Oyamada Y, Yasui Y, Okada Y, Anatomical and functional pathways of rhythmogenic inspiratory premotor information flow originating in the pre-Böttinger complex in the rat medulla, Neuroscience, 268, pp194-211, 2014

Oke Y, Bouiroux D, Miwakeichi F, Oku Y. Stochastic activation among inspiratory cells in the pre-Böttinger complex of the rat medulla revealed by Ca²⁺ imaging. Neurosci Lett, 595, 12-17, 2015

[学会発表](計16件)

三分一 史和, イノベーションアプローチによる脳活動部位の検出, 統計数理研究所共同研究集会, 東京 2012年9月13日 (招待講演)

三分一 史和, 生体イメージングデータ解析のための時空間フィルタリング法, 第17回認知神経科学会学術集会, 東京, 2012年9月30日 (招待講演)

Fujiki Y, Okada Y, Oku Y, Yokota S, Tamura Y, Ishiguro M, Miwakeichi F, Spatial averaging of dynamic voltage imaging data by standardizing the shape, size and internal structure of multiple samples, The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan, September 12th 2012

Miwakeichi F, Oku Y, Okada Y, Kawai S, Tamura Y, Ishiguro M, An innovation approach to detect spatio-temporal neural activation patterns in brain imaging data, The 2nd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Tsukuba, Japan, July 2nd 2012

Okada Y, Aoyama R, Yokota S, Yasui Y, Fukuda K, Shinozaki Y, Yoshida H, Nakamura M, Chiba K, Yasui Y, Kato F, Toyama Y., Sensory information processing by astrocytes and neurons in the spinal cord dorsal horn via P2X receptors: voltage-imaging, patch clamp and anatomical analyses, Purine 2012: Adenine Nucleosides and Nucleotides in Biomedicine, Fukuoka, Japan, June 1st 2012

Okada Y, Yokota S, Oku Y, Sensory

information processing by astrocytes and neurons in the spinal cord dorsal horn via P2X receptors: voltage-imaging, patch clamp and anatomical analyses, FENS Forum 2012, Barcelona, Spain, July 17th 2012

Oku Y, Lal A, In silico reconstruction of the respiratory neuronal network. Symposium: Mechanism of respiratory rhythm generation: From the forefront of research, The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Tokyo Japan, March 27th 2012

Takeda K, Pokorski M, Oyamada Y, Okada Y, Sensory information processing by astrocytes and neurons in the spinal cord dorsal horn via P2X receptors: voltage-imaging, patch clamp and anatomical analyses, The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Tokyo Japan, March 28th 2012

Okada Y, Respiratory rhythm is driven by astrocytes in the preBotzinger complex, The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Tokyo Japan, March 27th 2012

Takeda K, Pokorski M, Oyamada Y, Okada Y, DMSO: A potential detriment for nociception and respiration, The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society(Neuro2013), Kyoto, Japan, June 20th - 23rd, 2013

Takeda K, Pokorski M, Sato Y, Oyamada Y, Okada Y, Effects of TRPA1 channel antagonism on hypoxic and hypercapnic ventilatory responses, The 43rd annual meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience2013), San Diego, USA, November 9th-13th 2013

三分一 史和, 尾家 慶彦, 光学的イメージング法とニューロン、アストロサイトの識別(招待講演), 電子情報通信学会医用画像研究会”医用画像解析における統計数理的手法”, 2014年9月2日, 東京

三分一 史和, 尾家 慶彦, 統計値マップによるニューロン、アストロサイトの識別, 統計数理研究所 共同研究集会「ダイナミカルバイオフィォマテイクスの展開 III」, 2014年9月18日, 東京

Okada Y, Fukusi I, Takeda K, Oyamada Y, Oku Y, Miwakeichi F, Someya H, Ishiguro M, Tamura Y, Pokorski M, Post-hypoxic potentiation of breathing is induced by sustained activation of astrocytes, The 54th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society, April 25th-27th 2014

Okada Y, Takeda K, Someya H, Oku Y, Miwakeichi F, Ishiguro M, Tamura Y, Pokorski M, Astrocytes mediate short-term plasticity of breathing, Experimental Biology 2015, Boston, USA, March 28th- April 1st 2015

Okada Y, Oku Y, Yokota S, Oyamada Y, YASUI, Koshiya N, Connectomics of the inspiratory center: Anatomical tract and propagation dynamics from the preBötzing complex, The XIIIth Oxford Breathing Meeting, Respiratory and Cardiovascular, Sydney Australia, October 26th-31st 2014

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

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

三分一 史和 (MIWAKEICHI, Fumikazu)
統計数理研究所・モデリング研究系・准教授

研究者番号：30360647

越久 仁敬 (OKU, Yoshitaka)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：20252512

岡田 泰昌 (OKADA, Yasumasa)

独立行政法人国立病院機構村山医療センター(臨床研究センター)・内科・医長

研究者番号：80160688

(3)連携研究者

()

研究者番号：