

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：23901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25330340

研究課題名(和文)大規模数理モデルと神経生理実験による網膜の情報量解析

研究課題名(英文)Simulation and experimental analysis of information rate in the retina

研究代表者

神山 斉己(KAMIYAMA, Yoshimi)

愛知県立大学・情報科学部・教授

研究者番号：70233963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳の出窓と呼ばれる網膜は視覚情報の受容、処理、伝達を担う神経回路である。本研究では、こうした網膜神経回路の入力レベルでの情報受容能力と、出力レベルでの情報伝達能力に焦点をあてた解析を進めた。入力を担当する視細胞について、特徴的な空間配列を自動生成するアルゴリズムを開発し、眼に入った光信号が生体内でどのように情報表現されるのかをシミュレーション解析することに成功した。網膜の出力を担う網膜神経節細胞の神経スパイク発火については、数千以上のイオンチャネルの振舞いを再現するモデルとシミュレーション技術を開発し、脳への情報伝達能力の詳細な分析を行った。

研究成果の概要(英文)：In the retina, cone and rod photoreceptors are forming a nonuniform spatial arrangement called a photoreceptor mosaic. In order to elucidate the influence of the spatial arrangement on the visual information processing, we developed a realistic model of the photoreceptor mosaic based on the anatomical and physiological characteristics. We incorporated the cone-to-cone spacing and the diameter of the photoreceptor obtained from experimental measurements into the model. As a result, we succeeded in generating an artificial photoreceptor mosaic and it was able to perform a computational analysis of how natural color image is processed and represented in the retina. We also developed a computational model of the output neuron of the retina, the retinal ganglion cell, by describing the stochastic channel behaviors. The model enabled us to analyze and reveal how reliable and precise spike pattern is produced in the retinal ganglion cell.

研究分野：神経情報科学

キーワード：網膜 視細胞モザイク 網膜神経節細胞 神経スパイク 数理モデル

### 1. 研究開始当初の背景

網膜は光情報を神経情報に変換処理し、脳中枢に送り込むシステムである。網膜は神経回路研究の宝庫として、様々な実験手法を駆使した研究が進められ、多くの知見が見い出されてきた。従来、こうした網膜に関する解剖学的、生理学的な特性を数理的に記述し、各知見をリアリスティックなモデルとして統合することで、システムとしての網膜の機能メカニズムを明らかにしようとする研究が進められてきた。さらに、コンピュータの計算能力の向上によって、従来の数 100 細胞を組み合わせたモデルによる限られた神経現象の解析というレベルを超え、時々刻々と変化するリアルな視覚入力を実際の細胞数の規模でシミュレーションする時代を迎えつつある。網膜の入力を担う視細胞については、ヒトが有する 600 万個の錐体視細胞、1 億個の桿体視細胞を含んだ実サイズモデルのシミュレーションも現実的なものとなってきた。そこで、本研究では、網膜の大規模数理モデル化、シミュレーション、実験に関する研究手法を駆使することで、網膜の入力を担う視細胞の情報受容能力、出力を担う網膜神経節細胞の情報伝達能力について、定量的な解析を行い、網膜のシステム特性の情報科学的な理解、解明を行う。

### 2. 研究の目的

網膜の入力機能を担う視細胞には、波長感度の異なる 3 種類のサブタイプ(L, M, S 錐体)と桿体が存在する。錐体は網膜中心部では高密度に、周辺部では低密度に分布し、周辺部では細胞直径が大きくなること、L 錐体や M 錐体の間には電気的な結合が存在すること、桿体は中心部から離れるに従い分布密度が高まり、大きさはほぼ一定であること、などが明らかにされている。こうした特性は人工的な光センサとは全く異なるものである。本研究ではこうした視細胞の解剖学的及び生理学的な特性が網膜の入力レベルでの情報受容能力、および、出力レベルの情報伝達能力にどのような役割を果たし、どのような影響を与えているかを定量的に明らかにすることを目的としている。

### 3. 研究の方法

#### (1) 視細胞モザイクの自動生成

視細胞の配列が視覚情報処理に及ぼす影響を定量的に解析するためには、視細胞の解剖学的特性を忠実に再現する必要がある。錐体は網膜中心窩に集中して分布し、その密度は約 20 万 [cones/mm<sup>2</sup>] であり、周辺部に向かって指数関数的に減衰する特徴がある。桿体は中心窩から約 0.175 [mm] 以内には存在せず、中心窩周辺部で最も密度が高く (14 万 [rods/mm<sup>2</sup>]) なる。L 錐体と M 錐体の存在比は 1.1:1 から 16.5:1 と個人差が大きい。S 錐体は全錐体の 5~10% 程度であり、中心窩から約 0.05 [mm] 以内には存在せず、さらに、

網膜上に疎らに分布している。本研究では、Curcio ら (引用文献①) が報告しているこうしたサブタイプの分布密度、細胞サイズ、S 錐体の非ランダム分布、L 錐体と M 錐体の存在比の個人差を組み込んだ視細胞モザイクの自動生成アルゴリズムを開発した。

#### (2) スパイク発火特性の解析

網膜の出力ニューロンである網膜神経節細胞は受容・処理したアナログ情報を神経スパイクに変換して脳へと伝達している。網膜神経節細胞で発生する神経スパイクには確率的な発火特性、変動性入力に対する高再現性などの特徴があるが、その生成には細胞膜に存在する各種イオンチャネルの特性が関与している。本研究では個々のイオンチャネルの振舞いについてマルコフ状態遷移図を用いた確率論的モデルを構築した。しかしながら、数千のイオンチャネルの振舞いを一つ一つ正確にシミュレーションした場合、計算量が膨大となるため、様々なスパイク発火特性の定量的解析を十分行えないという問題が生じる。そこで、イオンチャネルの振舞いを微分方程式で記述できる決定論的モデルのノイズ成分として近似する Linaro ら (引用文献②) の高速化手法を導入し、その妥当性を検証すると共に、シミュレーション時間の短縮を図った。

### 4. 研究成果

#### (1) 視細胞モザイク

本研究では、乱数を発生させながら、2 次元平面上に視細胞を逐次的に配置し、視細胞モザイクを画像として出力するアルゴリズムの開発に成功した。アルゴリズムの流れは次の通りである。

##### ① 初期条件の設定

視野直径、錐体数、錐体の存在比を与える。

##### ② S 錐体の座標決定

S 錐体の非ランダム分布を再現するため、一定間隔をおきながら、逐次的に配置座標を決める。

##### ③ L 錐体、M 錐体の座標決定

中心窩では高密度、周辺部では低密度になるように解剖学的データから求めた近似式に基づいて、配置座標を決める。

##### ④ 錐体サイズの調整

中心窩からの距離に応じ、錐体の直径を解剖学データが再現されるように調整する。

##### ⑤ 桿体の座標決定

錐体の存在しない領域に桿体を配置する。

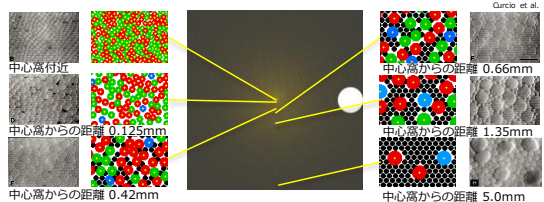


図1 自動生成された視細胞モザイク

図1は自動生成した視細胞モザイクの一例である。中心窩からの距離が 0.125[mm]、0.42[mm]、0.66[mm]、1.35[mm]、5.0[mm]の位置について、拡大表示している。周辺部に向かうに従い錐体サイズが大きくなっていくことがわかる。錐体を埋めるように桿体は配置されている。

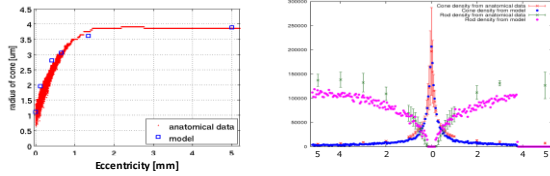


図2 解剖学データとの比較

図2は、錐体サイズ生成された視細胞モザイクから求めた、中心窩からの距離に対する錐体サイズ、及び、視細胞密度である。解剖学的データを良く再現していることを定量的にも示す結果である。

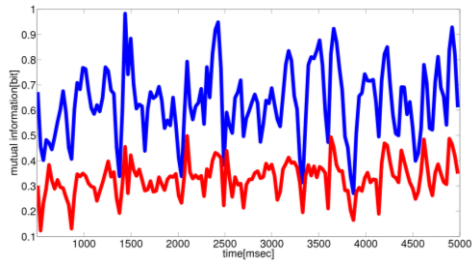
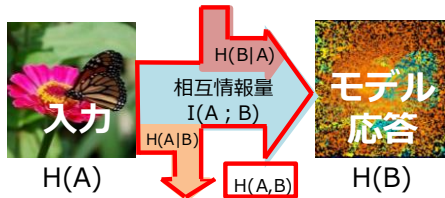


図3 視細胞の情報量解析

こうして構築できたリアリスティックな視細胞モザイクモデルを用いた情報量解析を行った。その際、時々刻々と変化する動画入力に対応させるため、Clarkら(引用文献③)によって提案された動的順応特性を視細胞モデルに組み込んだ。図3は、入力刺激とモデル応答間の相互情報量を算出した結果である。青線は動的順応を導入した場合、赤線は動的順応無しの場合を示している。動的順応、すなわち、光刺激に対して錐体の動作レンジがダイナミックに変化する特性を有する場合、相互情報量は大きくなり、入力の変化が錐体モザイク応答により多く伝達されることを示している。

(2) 網膜出力ニューロンの特性

網膜神経節細胞のスパイク発火特性は同じ刺激に対しては同じ応答を示すような決定論的振舞いではなく、確率的な特性を示すことが知られている。さらに、時間的に変動する入力刺激に対しては、スパイク発火タイミングの再現性が高まることも知られてい

る。本研究ではこうした特性を詳細にシミュレーション解析するため、Linaroらが提案した高速化手法を網膜神経節細胞の7種類のイオンチャンネルに適用したモデル開発を行うと共に、高速化シミュレーション手法を確立した。すなわち、図4に示すように各イオンチャンネルの開閉確率を表す変数にノイズを加算することによって、チャンネルの確率的動作を記述する。この手法では個々のイオンチャンネルごとに計算する従来手法に比べ、7種類のイオンチャンネルの分類に応じて開閉確率を計算することになるため、大幅な計算量の削減が達成される。

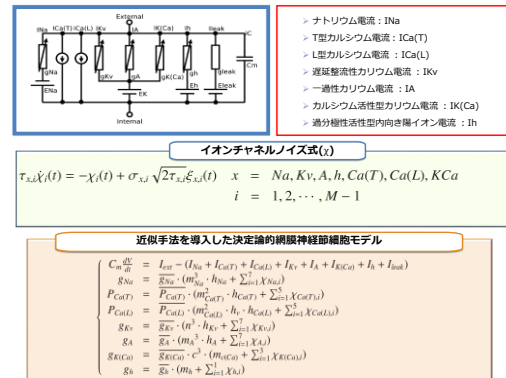


図4 網膜神経節細胞スパイク発火モデル

こうして構築したモデルとそのシミュレーション手法の妥当性については、電流注入時のスパイク発火特性の分析を通して確認した。その結果、従来知見で知られている、定電流刺激を注入した場合よりも、変動性電流刺激を注入した場合にスパイク再現性が高まる現象が再現されたことなどから、モデルの妥当性が示された。さらに、計算時間も従来より30倍程高速化されたことから、シミュレーション手法の有効性も確認できた。

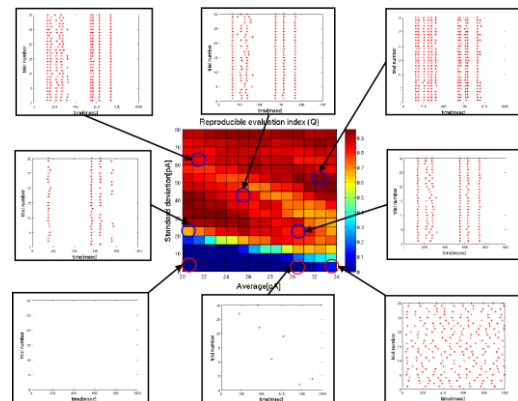


図5 スパイクタイミングの再現性

図5は、網膜神経節細胞のスパイクタイミング特性を解析した結果である。変動性電流刺激の変動幅、平均強度を様々に変化させた場合について、Event Synchronicity法(引用文献④)に基づいて、スパイクの再現性を定量

的に評価した。この手法はあるスパイク系列とその次のスパイク系列でスパイク発火時刻を比較し、その一致率を定量化するものである。図5では、変動性入力刺激の平均値と標準偏差に対するスパイクタイミングの再現性の高さをカラーマップとして表現している。Reproducible evaluation index(Q)として示す通り、1に近いほど再現性が高く、0に近いほど再現性が低いことを表している。また、カラーマップ上の8箇所について、ラスタプロットを求めた。Q値が高い部分ではスパイクタイミングがよく一致していること、Q値が低い部分ではスパイクタイミングがバラバラであることがわかる。

これらの結果は、スパイクタイミングの再現性は入力刺激強度の標準偏差によって異なること、スパイクタイミングの再現性が高まる最適な電流刺激が存在することを示している。さらに、各イオンチャネル成分がこうしたスパイク発火特性に与える影響を解析するため、チャネルノイズを一種類のイオンチャネルにのみ与えるシミュレーションを行った。その結果、スパイク発火特性に影響を与えているのは、一過性カリウムチャネル、カルシウム依存性カリウムチャネルであることが示唆された。これら2種類のイオンチャネルはスパイク発火により急激に上昇した膜電位を引き下げる役割を持つことから、情報伝達を担うスパイク発火のタイミングは、イオンチャネルの動作速度や動作レンジに応じた巧妙な仕組みにより調整されていると考えられる。

#### <引用文献>

- ① Curcio, CA., Sloan, KR., Kalina, RE., Hendrickson, AE. (1990): Human photoreceptor topography, *J. Comp. Neurol.*, 292(4):497-523.
- ② Linaro, D., Storace, M., Giugliano, M. (2011): Accurate and fast simulation of channel noise in conductance-based model neurons by diffusion approximation, *PLoS Comput. Biol.*, 7, 1-17.
- ③ Clark, DA., Benichou, R., Meister, M., Azeredo da Silveira, R. (2013): Dynamical adaptation in photoreceptors, *PLoS Comput. Biol.*, 9, 1-27.
- ④ Quiroga, RQ., Kreuz, T., Grassberger, P. (2002): Event synchronization: a simple and fast method to measure synchronicity and time delay patterns, *Phys. Rev. E.*, 66, 041904, 1-9.

#### 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)

[学会発表] (計 16 件)

- ① 金石彩菜, 神山齊己: 動的順応特性を導入した錐体モザイクモデル, 電子情報通信学会技術研究報告, ニューロコンピューティング, 116, 343, NC2016-47, 43-48, 豊橋技術科学大学 (豊橋市), 2016年12月7日
- ② 金石彩菜, 神山齊己: 動的順応特性を導入した錐体モザイクのシミュレーション解析, 第14回情報学ワークショップ 2016(WiNF2016)抄録集, 愛知県立大学 (長久手市), 2016年11月27日
- ③ 金石彩菜, 神山齊己: 順応特性を導入した錐体モザイクモデル, 第15回情報科学技術フォーラム, (G-004) 287-288, 富山大学 (富山市), 2016年9月7~9日
- ④ 斎藤尚美, 神山齊己: 網膜視細胞モザイクのリアリスティックモデル, 電子情報通信学会技術研究報告, 115, 384, NC2015 46-55, 55-60, 名古屋工業大学 (名古屋市) 2015年12月19日  
[http://jglobal.jst.go.jp/detail.php?from=API&JGLOBAL\\_ID=201602208911175182](http://jglobal.jst.go.jp/detail.php?from=API&JGLOBAL_ID=201602208911175182)
- ⑤ 上坂周平, 神山齊己: 確率論的網膜神経節細胞モデルによるスパイク発火特性の解析, 電子情報通信学会技術研究報告, 115, 384, NC2015 46-55, 49-54, 名古屋工業大学 (名古屋市) 2015年12月19日  
[http://jglobal.jst.go.jp/detail.php?from=API&JGLOBAL\\_ID=201602218284177390](http://jglobal.jst.go.jp/detail.php?from=API&JGLOBAL_ID=201602218284177390)
- ⑥ Saito, N., Kamiyama, Y.: Modelling a photoreceptor mosaic based on the retinal anatomy, INCF Japan Node International Workshop: Advances in Neuroinformatics 2015, AINI 2015, The University of Tokyo (東京都), 2015年11月26~27日
- ⑦ 國貞裕映, 神山齊己: 外網膜におけるフィードバックメカニズムのシミュレーション解析, 日本神経回路学会全国大会講演論文集, 25th, 電気通信大学 (調布市) 2015年9月2日  
[http://jglobal.jst.go.jp/detail.php?from=API&JGLOBAL\\_ID=201502215887533837](http://jglobal.jst.go.jp/detail.php?from=API&JGLOBAL_ID=201502215887533837)
- ⑧ Kunisada, H., Saito, N. and Kamiyama, Y.: Computational modeling of the cone mosaic based on the anatomy and physiology of the vertebrate retina, *Front. Neurosci. Conference Abstract: Neuroinformatics 2015, Cairns (Australia)*, 2015年8月20~22日  
doi: 10.3389/conf.fnins.2015.91.00007
- ⑨ 上坂周平, 神山齊己: 網膜神経節細胞の確率論的特性のシミュレーション解析, 日本生体医工学会誌, 53, 名古屋国際会議場 (名古屋市), 2015年5月7~9日  
doi:10.11239/jsmbe.53.S191\_01
- ⑩ 斎藤尚美, 神山齊己: 解剖学に基づいた網

膜視細胞モザイクの数理モデル,日本生体医工学会誌, 53, 名古屋国際会議場 (名古屋市), 2015年5月7~9日

doi:10.11239/jsmbe.53.S190\_03

- ⑬ 國貞裕映, 神山齊己: 網膜錐体視細胞光応答のシミュレーション解析,日本生体医工学会誌, 53, 名古屋国際会議場 (名古屋市), 2015年5月7~9日  
doi:10.11239/jsmbe.53.S190\_02
- ⑭ 國枝 芽衣, 神山 齊己: 数理モデルを用いた網膜錐体間カップリングの機能解析, 電子情報通信学会技術研究報告, 114, 362, NC2014-44, 1-6, 名古屋大学 (名古屋市), 2014年12月13日
- ⑮ 國貞裕映, 神山齊己: 細胞内メカニズムに基づいた錐体視細胞の数理モデル, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム論文集(CD-ROM), 2014, 金沢大学 (金沢市), 2014年9月17日
- ⑯ 上坂周平, 神山齊己: イオンチャネルノイズの近似手法を導入した確率論的網膜神経節細胞モデルのシミュレーション, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム論文集(CD-ROM), 2014, 金沢大学 (金沢市), 2014年9月17日
- ⑰ 國枝芽衣, 神山齊己: 網膜錐体間カップリングのシミュレーション解析, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム論文集(CD-ROM), 2014, 金沢大学 (金沢市), 2014年9月17日
- ⑱ 斎藤尚美, 神山齊己: 解剖学的特性を再現した視細胞モザイクモデル, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム論文集(CD-ROM), 2014, 金沢大学 (金沢市), 2014年9月17日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

神山 齊己 (KAMIYAMA, Yoshimi)  
愛知県立大学・情報科学部・教授  
研究者番号: 70233963

### (2) 研究協力者

國枝 芽衣 (KUNIEDA, Mei)  
愛知県立大学・大学院情報科学研究科・大学院生

斎藤 尚美 (SAITO, Naomi)  
愛知県立大学・大学院情報科学研究科・大学院生

上坂 周平 (KAMISAKA, Syuhei)  
愛知県立大学・大学院情報科学研究科・大学院生

國貞 裕映 (KUNISADA, Hiroaki)  
愛知県立大学・大学院情報科学研究科・大学院生

金石 彩菜 (KANAIISHI, Ayana)  
愛知県立大学・大学院情報科学研究科・大学院生