

# 大規模計測・シミュレーションによる 脳の全体性の理解

領域番号：21B304

令和3年度～令和5年度  
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）  
学術変革領域研究（B）

## 研究成果報告書

令和6年6月

領域代表者 平 理一郎 東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授

## はしがき

医学・生物学は20世紀以降、感染症に対する抗生物質や、遺伝性疾患に対する単一遺伝子変異の発見などの還元主義的な発想によって成功してきた経緯があり、実験神経科学が脳機能や疾患の根拠を、分子や細胞、脳領域の局所的性質に求めてきたのは歴史的に必然であったと言える。一方、近年のビッグデータ解析・AIの発展および、大規模計測・シミュレーション技術の発展を鑑みれば、還元主義的な解像度を維持しながらそれを対象全体にまで拡張可能となりつつあることがわかる。例えば、2光子カルシウムイメージングにより同時記録できる神経細胞数は10年で約1,000倍の爆発的な増大となっており、計算機シミュレーションにおいても、リアリスティックな単一細胞形態の情報を維持しつつヒト全脳スケール（げっ歯類の全脳数百個体に相当）にまで拡張することが富岳などの2020年代の最先端スパコンを用いることで可能となる見込みである。本領域は、このような単一細胞解像度を維持しながら俯瞰的視野を同時に得る新しい潮流を捉え、脳の全体性に潜む原理を解明することを目指した。

## 研究組織

### ・ 計画班

- 計画研究 代表者 平理一郎（東京医科歯科大学・医歯学総合研究科・准教授）  
「大規模多重神経活動記録による脳全体性の解明」
- 計画研究 代表者 堤 新一郎（国立研究開発法人理化学研究所，脳神経科学研究センター，副チームリーダー）  
「大脳小脳大規模多軸観察による精神疾患における全体性崩壊機構の解明」
- 計画研究 代表者 五十嵐 潤（国立研究開発法人理化学研究所，計算科学研究センター，上級研究員）  
「げっ歯類全脳シミュレーションによる脳の全体性の解明」
- 計画研究 代表者 森 裕紀（早稲田大学，次世代ロボット研究機構，客員主任研究員）。分担者 太田 聡史（国立研究開発法人理化学研究所，光量子工学研究センター，特別嘱託研究員）  
「脳・身体・環境の相互作用に基づく認知・運動発達の全体性理解」

### ・ 総括班「脳の全体性を解明する大規模計測とシミュレーション」

- 研究代表者 平 理一郎 東京医科歯科大学，大学院医歯学総合研究科，准教授
- 研究分担者 堤 新一郎 国立研究開発法人理化学研究所，脳神経科学研究センター，副チームリーダー
- 五十嵐 潤 国立研究開発法人理化学研究所，計算科学研究センター，上級研究員
- 森 裕紀 早稲田大学，次世代ロボット研究機構，客員主任研究員

## 交付決定額（配分額）

直接経費(間接経費)、単位：千円

|           | 2021年度         | 2022年度         | 2023年度         | 総額              |
|-----------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| 総括班       | 1,400(420)     | 1,400(420)     | 1,400(420)     | 4,200(1,260)    |
|           |                |                |                |                 |
| 計画班(平班)   | 10,500(3,150)  | 8,400(2,520)   | 8,400(2,520)   | 27,300(8,190)   |
| 計画班(堤班)   | 8,400(2,520)   | 8,400(2,520)   | 8,400(2,520)   | 25,200(7,560)   |
| 計画班(五十嵐班) | 6,300(1,890)   | 8,400(2,520)   | 8,400(2,520)   | 23,100(6,930)   |
| 計画班(森班)   | 8,400(2,520)   | 8,400(2,520)   | 8,400(2,520)   | 25,200(7,560)   |
| 計画班合計     | 33,600(10,080) | 33,600(10,080) | 33,600(10,080) | 100,800(30,240) |

## 研究発表

### <論文>

1. Hira, R. Closed-loop experiments and brain machine interfaces with multiphoton microscopy. *Neurophotonics*. 11(3):033405 2024 (review)
2. Hira, R., Townsend, L. B., Smith, I. T., Yu, C. H., Stirman, J. N., Yu, Y., & Smith, S. L. Mesoscale functional architecture in medial posterior parietal cortex. *bioRxiv*, 2023-08. (2023).
3. A Rios, S Nonomura, S Kato, J Yoshida, N Matsushita, A Nambu, M Takada, R Hira, K Kobayash, Y Sakai, M Kimura, Y Isomura. Reward expectation enhances action-related activity of nigral dopaminergic and two striatal output pathways. *Communications biology*. 6, 914 (2023)
4. Yoshizawa, T., Miyamura, Y., Ochi, Y., Hira, R., Funahashi, M., Sakai, Y., Cui, Y., Isomura, Y. (2023). Working memory-based and-free reward prediction in a dual dopamine system in the basal ganglia. *bioRxiv*, 2023-03.
5. Yu, C. H., Stirman, J. N., Yu, Y., Hira, R., & Smith, S. L. Diesel2p mesoscope with dual independent scan engines for flexible capture of dynamics in distributed neural circuitry. *Nature Communications*, 12(1), 6639 (2021).
6. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi Optical interrogation of multi-scale neuronal plasticity underlying behavioral learning *Current Opinion in Neurobiology* 67 8-15 (2021) doi: 10.1016/j.conb.2020.07.002
7. 五十嵐 潤, 大型計算機と脳計測の技術動向から予測する哺乳類全脳シミュレーションの将来, *神経回路学会誌*, 28 巻, 172,182, 2021年
8. Y. A. Yasutomi, H. Ichiwara, H. Ito, H. Mori, and T. Ogata, "Visual Spatial Attention and Proprioceptive Data-Driven Reinforcement Learning for Robust Peg-in-Hole Task Under Variable Conditions," *IEEE Robotics and Automation Letters*, vol. 4, no. 8, pp. 1834-1841, 2023.
9. H. Hiruma, H. Ito, H. Mori, and T. Ogata, "Deep Active Visual Attention for Real-Time Robot Motion Generation: Emergence of Tool-Body Assimilation and Adaptive Tool-Use," *IEEE Robotics and Automation Letters*, vol. 7, pp. 8550-8557, 2022.

### <学会発表>

10. Hikaru Sugino, Tatsumi Yoshida, Yoshikazu Isomura, Riichiro Hira. Layer specific temporal activity patterns in superior colliculus in response to cortical input. 第253回生理学東京談話会 帝京大学船橋キャンパス 2023年12月9日
11. Riichiro Hira, "Holism in neuroscience: Large-scale recording and simulation." 6TH JP-EU WORKSHOP ON NEUROROBOTICS 2023. 9.15 Nakajima Hall, University of Tokyo
12. 平理一郎他8名 神経回路学会シンポジウム1 若手が切り開く脳科学の未来\_第33回日本神経回路学会 東京大学弥生キャンパス 2023年9月6日(水)

13. 平理一郎 (オーガナイザ) 神経回路学会シンポジウム2 「意識と数理」 第33回日本神経回路学会 東京大学弥生キャンパス 2023年9月4日(月)
14. 平理一郎、堤新一郎 (オーガナイザー) 「大規模計測とシミュレーションの統合による脳の全体性の解明」 2023年8月3日 第46回 日本神経科学大会 [3S03e]
15. 平理一郎 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科) 「大脳領野間の機能相関と解剖学的入力相関の一致」 2023年8月4日(金) 第46回 日本神経科学大会サテライトシンポジウム (招待講演)
16. 平理一郎 (東京医科歯科大学) 演題: 「大脳-小脳連関と大脳-基底核連関の連関」 日時: 2022年12月16日オンライン次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム2022 (発表+シンポジウムオーガナイザ)
17. 平理一郎 (東京医科歯科大学) 演題: 「小脳と基底核における変換は大脳皮質でどうマージするのか」 開催日時: 2022年12月10日 16:00 日本小脳学会 第10回小脳システム研究セクションセミナー (招待講演)
18. 平理一郎 “脳のシステムの理解のための多光子広視野顕微鏡の高速化” 企画シンポジウム「大規模イメージングや最先端計測技術は脳の理解にブレークスルーをもたらすのか?」 Motor control研究会2022年8月25-27日 早稲田大学国際会議場
19. 平理一郎, 広視野2光子顕微鏡による頭頂連合野の機能分化・統合様式の解析 第14回CBIR/ONSA/大学院セミナー共催若手インスパイアシンポジウム 2021.02.17
20. 平理一郎, 「広視野2光子イメージングによる頭頂連合野と周辺領域の相関構造解析」 レーザ顕微鏡研究会第46回講演会・シンポジウム 2021年11月4日(招待講演)
21. 平理一郎, 五十嵐潤, 「物理学・情報科学から学ぶ、全体性の神経科学の可能性」 神経回路学会シンポジウムII 2021年9月23日 オンライン (オーガナイザー)
22. 平理一郎 「大規模神経活動記録と全体性の神経科学」 神経回路学会シンポジウムII 2021年9月23日 オンライン
23. Riichiro Hira, Spencer L Smith. Large-scale imaging reveals concordance between mesoscale functional and anatomical input correlations. the 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society/the 1st CJK International Meeting 2021.07.30 Kobe
24. Riichiro Hira, Shinichiro Tsutsumi. Holism in neuroscience: Large-scale recording and simulation. the 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society/the 1st CJK International Meeting 2021.07.30 Kobe (オーガナイザー)
25. 宮村裕人 吉澤知彦, 平理一郎, 磯村宜和. “A hierarchical structure of reservoir model enables flexible behavior based on the presence of regularity without synaptic plasticity” 2023年神経回路学会 東京大学弥生キャンパス 2023年9月5日(火)
26. FPGAを用いた高速アナログサンプリングソフトウェアの開発と大規模2光子カルシウムイメージングへの応用 今村 啓人、今村 文哉、藤岡 修、鴨志田 敦史、船水 章大、磯村 宜和、平理一郎. 第46回日本神経科学学会 2023年8月1日仙台国際センター [1Pa-153]
27. ALAIN RIOS, SATOSHI NONOMURA, SHIGEKI KATO, JUNICHI YOSHIDA, NATSUKI MATSUSHIDA, ATSUSHI NAMBU, MASAHIKO TAKADA, RIICHIRO HIRA, KAZUTO KOBAYASHI, YUTAKA SAKAI, MINORU KIMURA, YOSHIKAZU ISOMURA. Integration of Reward Expectati

on and Action Selection in the Nigrostriatal System 第46回日本神経科学学会  
2023年8月1日仙台国際センター [1Pa-161]

28. 吉澤 知彦、宮村 裕人、越智 祐太、平 理一郎、船橋 誠、酒井 裕、崔 翼龍、磯村 宜和. 大脳基底核の二重ドーパミン系による作業記憶依存的・非依存的報酬予測の並列処理 第46回日本神経科学学会 2023年8月3日仙台国際センター[3Pa-089]
29. 吉澤 知彦、宮村 裕人、越智 祐太、平 理一郎、船橋 誠、酒井 裕、崔 翼龍、磯村 宜和. 大脳基底核の二重ドーパミン系による作業記憶依存性・非依存性の報酬予測. 日本生理学会 第100回記念大会 (京都国際会議場, 京都) 2023年3月14日
30. 宮村 裕人、吉澤 知彦、平 理一郎、磯村 宜和 A multi-reservoir model enabling flexible behavior based on the presence of rule without reorganization of neural circuits. . 日本生理学会 第100回記念大会 (京都国際会議場, 京都) 2023年3月16日
31. 杉野 光、吉田 達見、磯村 宜和、平 理一郎. High-throughput mapping of multi-synaptic functional pathways from the cerebrum to the SNr. 日本生理学会 第100回記念大会 (京都国際会議場, 京都) 2023年3月15日
32. 今村 文哉、今村 啓人、池田 大雄、磯村 宜和、平 理一郎. In-house manufacture of Diesel2p mesoscope and demonstration of large field-of-view two-photon calcium imaging during a conditioning task. 日本生理学会 第100回記念大会 (京都国際会議場, 京都) 2023年3月15日
33. 山本 日菜子、五十嵐 潤、磯村 宜和、平 理一郎. げっ歯類の大脳皮質-大脳基底核-小脳回路を用いた中規模スパイ キングニューラルネットワークモデルの構築. 日本生理学会 第100回記念大会 (京都国際会議場, 京都) 2023年3月14日
34. Working memory-based and -free reward prediction in dual dopamine system of the basal ganglia. Tomohiko Yoshizawa, Yuuto Miyamura, Yuta Ochi, Riichiro Hira, Makoto Funahashi, Yutaka Sakai, Yilong Cui, Yoshikazu Isomura. 脳と心のメカニズム冬のワークショップ2023 (北海道ルスツ) 2023年1月6日
35. 太田聡史、吉木淳、森裕紀、平理一郎、姫野龍太郎、横田秀夫 “遺伝子発現パターンを用いた実験用マウス筋骨格モデルの開発” 日本人類学会2022年 9月19日 B-37 <https://www.kuba.co.jp/asnpsj2022/programs.html>
36. R. Hira, T. Yoshida, H. Sugino, Y. Isomura, “High-throughput mapping of multi-synaptic functional pathways from the cerebrum to the cerebellum and basal ganglia.” Sept. 19-22 2022 4th UK-JPN neuroscience symposium 2022, Karuizawa, Japan
37. Yoshizawa. T., Miyamura Y., Ochi Y., Hira R., Funahashi M., Sakai Y., Cui Y., Isomura Y. “A neuronal basis underlying reward prediction based on hidden task rules” 日本神経科学学会 Neuro 2022 (2022年6月沖縄)
38. Yoshida Y., Aoki S., Isomura Y., Hira R. “High-throughput mapping of multi-synaptic functional pathways from the cerebrum to the cerebellar nucleus studied by Neuropixels and scan-optogenetics” 日本神経科学学会 Neuro 2022 (2022年6月沖縄)

39. 平 理一郎 「学術変革領域研究 (B) 「大規模計測・シミュレーションによる脳の全体性の理解」 (略称: 脳の全体性) のご紹介」 Neuroscience News 229, 25-27, 2022 (日本語総説)
40. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi Thalamo-frontal circuit mechanisms for cognitive dysfunctions in psychiatric disorders Gordon Research Conference Thalamo-cortical Interactions 2024年2月21日<ポスター発表>
41. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi Thalamo-frontal circuit mechanisms of autism spectrum disorder The 2nd RIKEN CBS Co-Creation International Conference 2023年10月25日<口頭発表、ポスター発表>
42. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi Thalamo-frontal cortex circuit mechanisms responsible for cognitive dysfunctions in psychiatric disorders 第46回日本神経科学大会 2023年8月3日<口頭発表>
43. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi Thalamo-cortical circuit mechanisms responsible for cognitive dysfunctions in psychiatric disorders 日本生理学会 第100回記念大会 2023年3月15日<ポスター発表>
44. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi Thalamo-prefrontal circuit mechanisms responsible for cognitive dysfunction in psychiatric disorders. 4th Japan-UK Neuroscience Symposium 2022 2022年9月20日<ポスター発表>
45. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi Cerebello-thalamo-prefrontal circuits responsible for cognitive dysfunction in psychiatric disorders 第45回日本神経科学大会 2022年7月2日<ポスター発表>
46. Shinichiro Tsutsumi and Akiko Hayashi-Takagi The role of prefrontal-cerebellar loop for cognitive deficits in psychiatric disorders 第44回日本神経科学大会 2021年7月30日<口頭発表>
47. Jun Igarashi, Sun Zhe, Tadashi Yamazaki, Yoshikazu, Isomura, Riichiro Hira, Propagation of gamma oscillations through topographic connections in a connectome-based spiking neural network model of the mouse sensorimotor cortex, Neuroscience2024, 2024 (国際学会) (ポスター発表)
48. Jun Igarashi, Tadashi Yamazaki, Propagation of gamma oscillations in a connectome based spiking neural network model of the mouse cortico-cerebellar circuit, Neuroscience2023, 2023 (国際学会) (ポスター発表)
49. J Igarashi, Tadashi Yamazaki, Hiroshi Yamaura, Kentaro Nomura, Sun Zhe, Carlos Enrique Gutierrez, Kenji Doya, A Spiking Neural Network Simulation of Layered Sheet of Cortico-Cerebello-Thalamic Circuit at Human-Scale, Neuroscience2022, 2022 (国際学会) (ポスター発表)
50. Jun Igarashi, Large-scale simulations of mammalian brains using peta- to exa-scale computing, The First International Workshop COmputing using EmeRging EXotic AI-Inspired Systems (CORtEX' 22), 2022 (招待講演) (国際学会) (口頭発表)
51. Jun Igarashi and Tadashi Yamazaki, Gamma oscillations in a connectome-based spiking neural network model of the mouse cortico-cerebellar circuit, 日本神経回路学会第33回全国大会, 2023 (口頭発表)

52. Jun Igarashi, Connectome-base spiking neural network simulation of the mouse cerebral cortex using supercomputer Fugaku, 第46回日本神経科学大会 - 日本神経科学学会, 2023 (口頭発表)
53. 五十嵐潤, 大規模計算機による脳シミュレーションの現在と今後の展望 Neuroscience Network, 2024 (招待講演) (口頭発表)
54. 五十嵐潤, 富岳を用いたげっ歯類全脳規模大脳皮質—小脳—視床神経回路シミュレーション, 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム2022, 2022 (口頭発表)
55. Jun Igarashi, Tadashi Yamazaki, Hiroshi Yamaura, Kentaro Nomura, Acceleration of spiking neural network simulation by temporal blocking method and parallelization of input summation using spatial connectivity patterns, NEURO2022, 2022 (ポスター発表)
56. 五十嵐潤, 脳の大規模シミュレーションの現状と未来, 日本神経回路学会第31回全国大会, 2021 (口頭発表)
57. Jun Igarashi, Sun Zhe, Tadashi Yamazaki, Yoshikazu, Isomura, Riichiro Hira, Neural interactions through topographic pathways between somatotopic maps in a connectome-based spiking neural network model of the mouse sensorimotor cortex, NEURO2024, 2024 (口頭発表)
58. 五十嵐潤, データ駆動型大規模脳シミュレーションの現在と未来, 第36回Future of Radiology, 2024 (招待講演) (口頭発表)
59. Riichiro Hira, Tatsumi Yoshida, Hikaru Sugino, Hinako Yamamoto, Sho Tanno, Jun Igarashi, and Yoshikazu Isomura, Synchronized cerebellar and basal ganglia output enables consistent and efficient reinforcement learning, NEURO2024, 2024
60. Satoshi Oota, Yuko Oho, Hiroki Mori, Jun Igarashi, Sakiko, Nakamura, Riichiro Hira, Hideo Yokota, A Biomechanics Approach to Elucidating Neuromotor Functions Using the Rodent Digital Twin, 神経回路学会2024, 2024 (ポスター発表)
61. H. Mori, M. Osawa, H. Ito, J. Yoshiki, H. Yokota, T. Ogata, and S. Ota, "Development of a mouse whole-body musculoskeletal model simulator: Estimation of tendon attachment points and validation of behavior based on Scx-GFP fluorescent genes," in Neuro2023, 2023. (口頭発表)
62. H. Hyogo, H. Mori, H. Ito, and T. Ogata, "Guided Visual Attention Model Based on Interactions Between Top-down and Bottom-up Prediction for Robot Pose Prediction," in Proc. 48th Annual Conference of the IEEE Industrial Electronics Society, 2022. (口頭発表) (査読付)
63. H. Ichiwara, Y. Ito, K. Yamamoto, H. Mori, and T. Ozaki, "モダリティ注意による深層予測学習の解釈性とノイズロバスト性の向上," 日本機械学会ロボティクスメカトロニクス講演会, 2022. (ポスター発表)
64. H. Mori, A. Hiruma, H. Ito, and T. Ogata, "深層予測動的注意モデルによる道具身体化: 身体と道具に関わらない「エンドエフェクタ」注意モジュールの創発," NEURO2022, 2022. (口頭発表)

65. H. Ichiwara, H. Ito, K. Yamamoto, H. **Mori**, and T. Ogata, "Contact-Rich Manipulation of a Flexible Object based on Deep Predictive Learning using Vision and Tactility," in Proc. 2022 International Conference on Robotics and Automation (ICRA), 2022. (口頭発表)(査読付)

<図書>

66. 平 理一郎 第1章 実験動物を中心とした基礎研究 1) 大規模2光子カルシウムイメージング 実験医学増刊 Vol. 42 No. 7 (2024) 大規模データ・AIが切り拓く脳神経科学の新地平
67. 平理一郎, 丸山隆一 脳とAI 溶ける境界 日経サイエンス 2023年10月
68. 山崎 匡, 五十嵐 潤, はじめての神経回路シミュレーション, 森北出版, 2021年

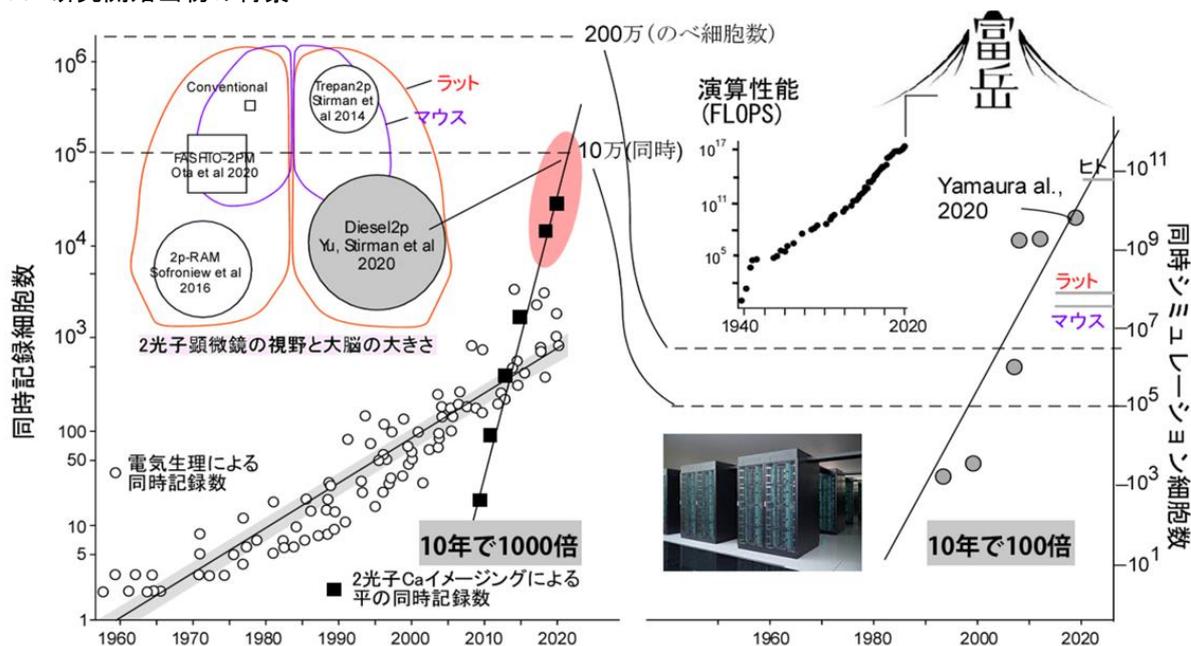
研究成果による産業財産権の出願・取得状況

なし。

# 研究成果

## 【総括班】

### 1. 研究開始当初の背景



医学・生物学は20世紀以降、感染症に対する抗生物質や、遺伝性疾患に対する遺伝子変異の発見などの還元主義的な発想によって成功してきた経緯があり、実験神経科学が脳機能や疾患の根拠を、分子や細胞、脳領域の局所的性質に求めてきたのは歴史的必然である。一方、近年のビッグデータ解析・AIの発展および、大規模計測・シミュレーション技術の発展を鑑みれば、還元主義的な解像度を維持しながらそれを対象全体にまで拡張可能となりつつある。例えば2光子カルシウムイメージングにより同時記録できる神経細胞数は10年で約1,000倍の爆発的な増大となっており、現時点でマウス大脳皮質の1/3 をカバーできる（下図左）。計算機シミュレーションにおいては、リアリスティックな単一細胞形態の情報を維持しつつヒト全脳スケールにまで拡張すること（これはげっ歯類の全脳数百個体を同時にシミュレーションできることを意味する）が富岳などの2020年代の最先端スパコンを用いることで可能となりつつある（下図右）。ロボティクス分野では脳だけでなく相互作用する身体と環境を発達過程も含めて包括的にシミュレーションする研究が一定の成果をあげている。このように、我々は、複雑な系に対し高解像度を維持しながら俯瞰的視野を同時に得る新しい潮流を捉えつつある。本領域の計画班では、こうした問題意識をここ5年程度共有し、月一度以上の研究ミーティング、年2回程度の一泊二日のワークショップ、自然科学研究機構の分野間連携予算による共同研究などを重ねてきた。本研究計画はそれらの密な情報交換と議論を土台として準備・構想された。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、脳の全体性原理を大規模計測・大規模シミュレーションの融合によって発見・叙述し、脳の真の描像を与えるとともに、精神疾患の病態生理を解明し、新しいAIの構築原理を提案することである。近年、AIの研究分野は脳を模倣することで飛躍的な進歩を遂げているが、深層学習による画像識別や深層強化学習による高度な課題解決能力は、いずれも脳の部分系の機能的最適化の仕組みを抽象化したものである。しかし、脳はある目的関数に対して局所的な最適化を行うだけの臓器ではなく、それと並行して獲得した情報を整理・転送し、学習の帰結を適切に一般化し、他の神経回路との整合性を常に保ち続けることで、未来におけるさらなる学習に備えている。直接的に目的関数を最適化しない脳全体の継続的変化が、AIにない汎化性能を実現し、絶え間なく変化する環境における

動物の長期的な生存を可能としていると思われる。この脳の全体性が崩壊するとき、局所的な脳機能が保たれていたとしてもそれを統合的に運用できない自閉症スペクトラム障害 (ASD) のような精神の病態が現れると考えられる。このように本領域で注目する脳の全体性は、AIの汎化性能と精神疾患という全く異なる問題を接続し、両者に跨る学際的分野を現前させる。従来の神経科学は局所的に最適化された脳機能や、学習の領域単位の機構に腐心しがちであり、それに倣ったAI研究も同様に特定の機能の合理的実装を探索してきた。本研究領域は大規模計測・シミュレーションを駆使し、相互作用する系の全体という極大の視野で脳と知能の本質を探究することで、この潮流を大きく変革する。

### 3. 研究の方法

#### A01. 全脳大規模多重計測 (平)

課題名：大規模多重神経活動記録による脳の全体性の解明

A01-1. 全脳大規模多重記録法の開発

A01-2. AI複合型閉ループライブコネクトームシステムの開発

A01-3. 回路トポロジーとダイナミクスの大規模シミュレーションへの統合

達成目標：広視野多領域の2光子顕微鏡を開発し、同時10万細胞、のべ200万細胞の長期ダイナミクスの可視化。軸索追跡 (ライブコネクトームシステム) による神経回路配線図の同定。これらに加え、多点ファイバーフォトメトリ、スキャン光遺伝学刺激、多電極記録を用いた多重計測法の開発。得たデータを用いた大規模シミュレーションの実現。大規模データ相関構造可視化プラットフォームの公開。

→脳の単位体性、整合性、持続的発展性の実体解明

#### A02. 全体性脳疾患 (堤)

課題名：大脳小脳大規模多軸観察による精神疾患における全体性崩壊機構の解明

A02-1 大脳小脳大規模2光子イメージング

A02-2 複数の認知タスクと転移学習

A02-3 薬理学・遺伝学的精神疾患モデル

達成目標：新規2軸2光子顕微鏡を用いて、大脳小脳双方で1,000細胞以上の神経細胞活動を同時に記録することで、大脳と小脳の領域間相互作用と、各領域での階層間相互作用を同時に可視化する。特に、精神疾患モデルマウスにおける大脳小脳連関の異常を細胞レベルで捉え、認知タスクの学習様式と対応づけ、A03班の全脳シミュレーションと統合する。

→全体性の崩壊と精神疾患との因果関係に迫る

#### A03. 全脳シミュレーション (五十嵐)

課題名：げっ歯類全脳シミュレーションによる脳の全体性の解明

A03-1 げっ歯類全脳—全身体シミュレーションプラットフォーム開発

A03-2 全脳規模領域間相互作用による脳の情報処理機構

A03-3 全脳規模領域間相互作用による脳の疾患機構

達成目標：データ同化を用いたコネクトーム・大規模計測データにもとづく大脳皮質、大脳基底核、小脳、視床のげっ歯類全脳モデル構築。大規模計算機実行可能な全脳モデルと全身筋骨格モデルの連関シミュレーションプラットフォーム開発。全脳—全身体間の領域間相互作用に伴う、信号遅延、振動、学習の協調機構の解明と、その破綻としておきる脳疾患機構の解明。

→データ同化による全脳活動再現、全体性とその破綻の総体の詳細な解明

#### A04. ロボティクス・AI (森)

課題名：脳・身体・環境の相互作用に基づく認知・運動発達全体の全体性理解

A04-1. 環境・身体・神経系全体の発達モデルの構築

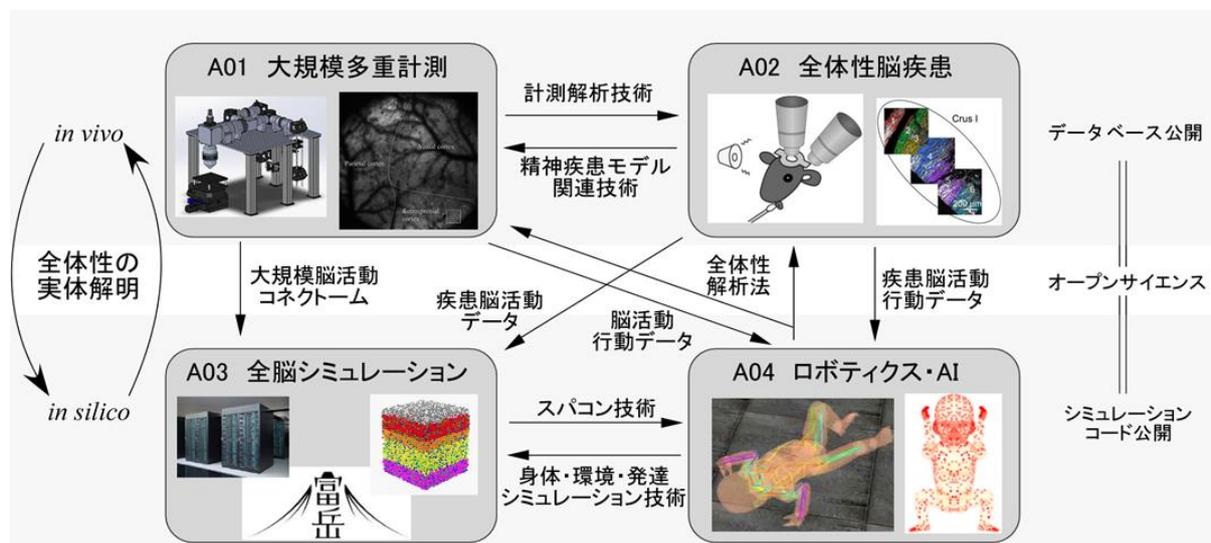
A04-2. 全体性アプローチによる内発的動機モデル：メタ目的関数による認知・行動の創発

A04-3. 全体性の理解と叙述を可能とする解析法

達成目標：定型発達とASDの全脳モデルを構築することによるASDと関係のある新生児行動データを再現する。内臓感覚や好奇心から内発的動機モデルを構築し、認知と行動の創発を実現する。因果性解析と統合情報理論を応用した全体性解析手法を提案し、実際の神経活動と行動データを解析し、全体性理解を導く。

→身体を含めた包括的な全体性の実体解明、全体性AI、全体性解析法の提案

見通しをよくするために、in vivoグループ(A01, A02)と、in silicoグループ(A03, A04)に分離し、連携と融合の内実を上図に示した。in vivoグループでは、多細胞の計測解析技術と精神疾患モデル関連技術を相互に共有することで、正常脳と疾患脳の大規模脳活動と、それらの計測中の行動データを効率的に生成する。in silicoグループでは、スパコン技術と身体・環境・発達の統合的なシミュレーション技術を相互に共有し、相互作用の全体のシミュレーションを相補的に構成する。異なるパラダイムを有するin vivo/in silicoグループの情報共有を加速するためには、まずA01, A02班が得た神経活動データに対するデータ同化(A03)や、行動データを含めることによる身体と環境のシミュレーションとその解析(A04)、正常と疾患脳における神経活動レベルの相互作用やその身体との関連特性の差について調べる。in silicoグループはin vivoデータを包含する巨大なデータを生成するが、この解析手法を同時に開発する。この全体性解析法はin vivoグループに提供することで大規模データ解析をサポートする。



#### 4. 研究成果

本領域の総括班は、月に一回の全体性定期ミーティング、年一回の領域会議をオーガナイズすることで領域内メンバーの交流をサポートした。また、富岳による脳シミュレーションと筋骨格シミュレーションの統合における五十嵐班の森班の連携や、脳シミュレーションと大規模電気生理記録の統合における五十嵐班と平班の連携、また実動物身体データのデータと筋骨格シミュレーションの統合における平班と森班の連携においては、毎週ないし隔週の定期的なミーティングを行う事で共同研究を加速し、複数の学会発表で共同の研究成果を発表した[17, 28, 30, 60]。本領域メンバーから構成される全体性についての学会シンポジウムを日本神経科学学会(2023年)[10]、日本神経回路学会(2021年)[17]、次世代脳冬のシンポジウム(2021年)[12]にてオーガナイズした。また、大規模言語モデルの進展を受け、大規模科学の行く末を自然言語処理分野の研究者を招いて1泊2日で議論するワークショップを行った。このワークショップの様子は日経サイエンス誌に掲載された[36]。全体性に関わる国内外の研究者を招き、一回3時間を超える長時間集中型の全体性セミナーを計13回行った(6回は海外研究者に

よるセミナー)。これらの領域の活動の様子はTwitter(現X)およびホームページにて広報した。Twitterにおいては2024年6月24日時点で1135人のフォロワーを有しており、おそらく学術変革領域関連Twitterアカウントで最も大規模となっている。なお、連携によって得られた成果に関しては、以下の各班の成果にて個別に記載した。

# 各班の研究成果

## 【A01: 平班】

### 1. 研究開始当初の背景

領野特異的機能は大脳皮質の際立った特徴であり、ペンフィールド(Penfield, Boldrey 1937)以降の神経科学はこの機能局在説がドグマとなっている。平は頭部固定マウスの行動課題システムを独自に構築し(Hira et al., 2013;2014;2015)、眼窩前頭皮質(OFC)、二次運動野(M2)、一次運動野(M1)、視床VM核およびVL核を2光子カルシウムイメージングによって可視化する研究を行い、価値と運動の情報表現を明らかにしてきた。また、後頭頂皮質(PPC)およびその周辺領域の1万細胞程度を新規の広視野顕微鏡(Yu, Stirman, Yu, Hira, Smith bioRxiv 2020)を用いて2光子イメージングすることで、作業記憶がPPCの吻側で、視覚情報と行動の連合がPPCの尾側で処理されていることを見出した(論文準備中)。一方、一つの領域あたり数千細胞の神経活動を丹念に調べると、いずれの連合野にも別の連合野の特徴的な神経活動がわずかに含まれることも明らかになった。このことは、連合野が高次情報を全体で共有していることを意味し、機能局在的な見方に反する。さらに興味深いことに、この一連の研究で、連合野には他の領域の情報をルーティングしている領域と、文脈情報を脳全体にブロードキャストしている領域が存在することがわかってきた。このことは脳の領域間情報共有には、トップダウン-ボトムアップといった階層的関係以上の多様性があることを示唆している。こうした新しい領域間協調性の発見は、単一細胞の解像度を維持しながら多領域の活動を同時に観察する手法を用いることで初めて見出されたものであり、機能局在というドグマを打ち破る潜在性がある。

### 2. 研究の目的

脳は多様な領域・領野が協調的に動作するために、全領域に通底する基盤的情報が存在し、脳全体の統一性を維持するメカニズム(単位体性)がその背後にあると考えられる。また、大脳だけでなく、基底核や小脳にも高次情報が見出されていることから、重複した表現間の整合性を維持する機構が問題となる。さらに、動物の発達と生涯の経験や学習に注目すると、長いスパンでの脳機能の持続的発展は、情報を他の領域に転送したり汎用性のある情報を一般化して他の脳領域で使いやすしたりすることで、脳全体が情報複合体となることで初めて成立すると考えられる。本研究課題では、脳の大規模かつ多重記録方法の開発によって、これら全体性原理について問う。具体的には、大脳皮質・基底核・小脳・視床における高次機能を司る領域をターゲットに、高次領野間の連携機構(全体性原理)を解明することを目的とする。領域・領野間の情報通信は課題の必要に応じて生成され、状況依存的に活動として現れると考えられる。したがって、その全貌を明らかにするためには、多数の高次脳領域の同時慢性的な記録方法に加え、高次脳領域間の投射細胞の同定(コネクトーム)が必要である。こうした全体性理解のための技術的課題の解決も、本研究の目的である。さらに、このような多様かつ多重なデータを統合するために全脳スケールのシミュレーションと統合するための実践的方法論を構築する。

### 3. 研究の方法

A01-1. 大規模多重記録制御法の開発:世界最大視野の2光子顕微鏡(Yu et al., 2020)を基盤としてこれにさらなる開発を加え、1個体から10万細胞同時記録(のべ200万細胞)を可能とする。多点ファイバーフォトメトリー法を開発することで、ドーパミンやアセチルコリンなどの神経伝達物質の多領域相関を可視化する。Neuropixelsプローブによって2光子顕微鏡でアクセスできない小脳や脳深部の神経活動を高密度に記録する。これら3つの計測方法を同一個体に同時適用することで、のべ200万細胞の2光子Caイメージング(大脳)、ドーパミンとアセチルコリン濃度ののべ100点記録(大脳基底核)、のべ10000細胞の電気生理記録(小脳・視床)、を行い、領域・領野間相互作用を詳細に明らかにする。

これらの大規模多重記録法はA02堤とも連携し多彩な認知行動課題を訓練した動物や精神疾患モデル動物に適用する。

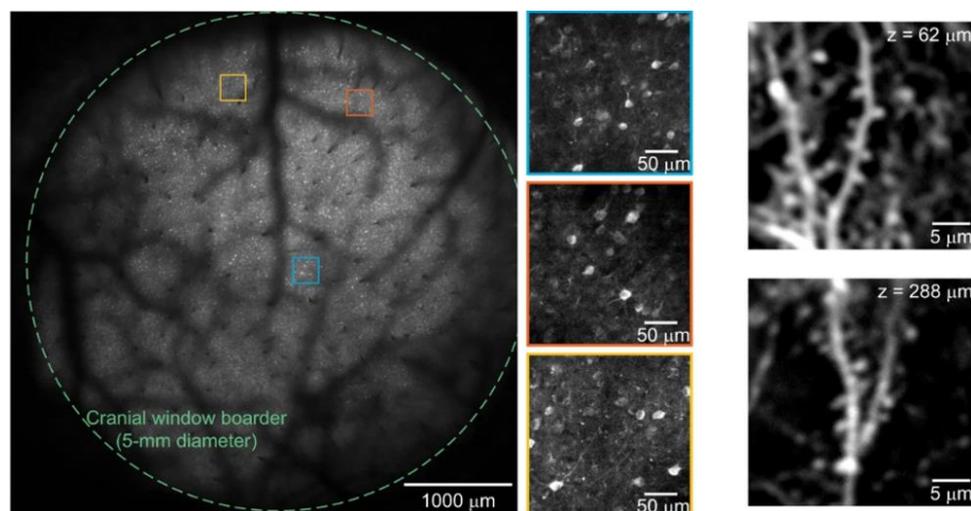
A01-2. AI複合型閉ループライブコネクトームシステムの開発：2光子顕微鏡の視野を多重化し、ある視野で細胞体を記録し、他の視野で軸索活動を時空間的に追跡することが可能である。このライブコネクトームシステムにより、大脳皮質領野間の投射構造を単一軸索解像で明らかにする。また、大脳をスキャン光遺伝学刺激によって刺激し、記録細胞との多シナプス機能マップ（伝達遅延を含む）を単一細胞解像で明らかにする。これらの方法をA01と同一動物に適用し、大規模多重記録に単一細胞コネクトーム情報を付与することで、A03、A04の大規模シミュレーションの拘束条件とする。

A01-3. 回路トポロジーとダイナミクスによる大規模シミュレーションへの統合：課題の学習中・逆転学習・再学習においてA01-1, 2の多重計測技術を慢性的に適用する。多領域に通底する情報や、情報の転送の仕組みを明らかにし、大規模シミュレーションで検証する。大規模データとシミュレーションの比較を容易とするViewerを作成、公開する。

## 4. 研究成果

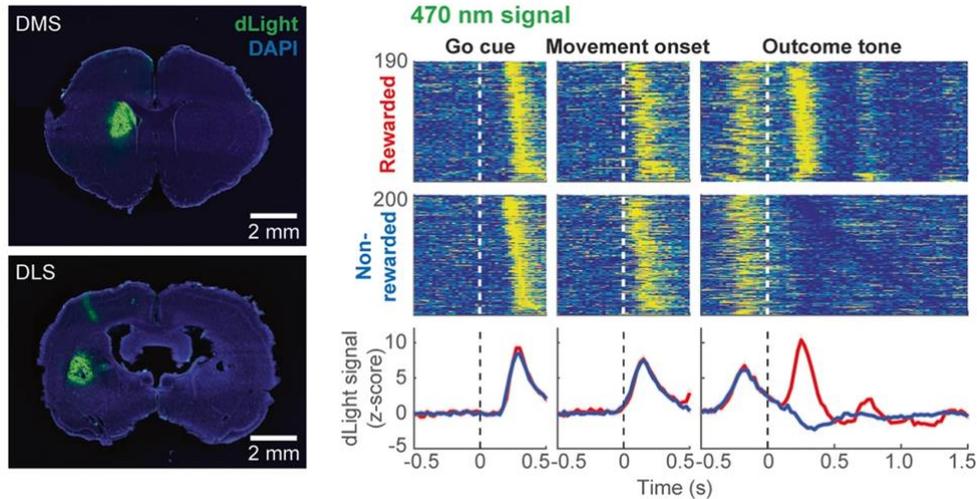
### A01-1. 大規模多重記録制御法の開発

Diesel2pメゾスコープの製造に関する論文を発表した([5] Yu et al., 2021 Nat. Commun.)。この顕微鏡は図に示すように5mm x 5mm(対角線方向で約7mm)の視野を有しており、拡大するとシナプス後部構造スパインの解像度を有している。我々はこの顕微鏡を日本で再設計し日本企業の技術で製造することに成功し、広視野2光子カルシウムイメージングを実現した[15, 23, 27]。



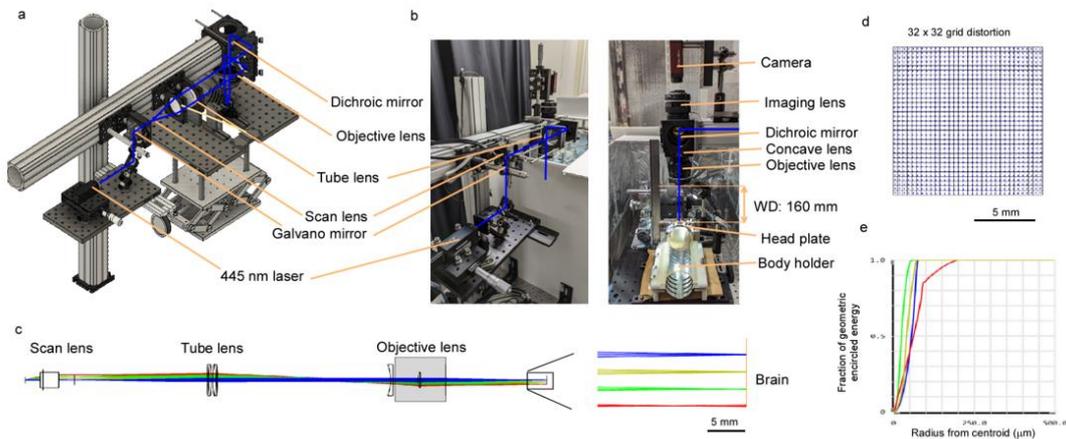
左、GCaMP6s遺伝子導入マウス的大脑に直径5mmのガラス窓を付け、Diesel2pを使って2光子カルシウムイメージングを行った。右、Thy1-GFP遺伝子導入マウス的大脑皮質5層錐体細胞の1層における樹状突起上のスパインを可視化した。Yu et al., 2021 Nat. Commun. より改変。

脳深部の蛍光観察のため、ファイバーフォトメトリのシステムを自作し、dLightを用いて線条体のドーパミン濃度を測定し、線条体の部位によるドーパミンダイナミクスの違いを発見し、論文発表した([3] Rios et al., 2023 Commun. Biol.; [24])。dLightの青・紫励起の緑蛍光と、jRCaMP1aの黄色励起・赤蛍光の同時計測にも成功した。



ファイバーフォトメトリによる線条体(DLS, DMS)のドーパミン濃度の計測。Rios et al., 2023 Communications biologyより改変。

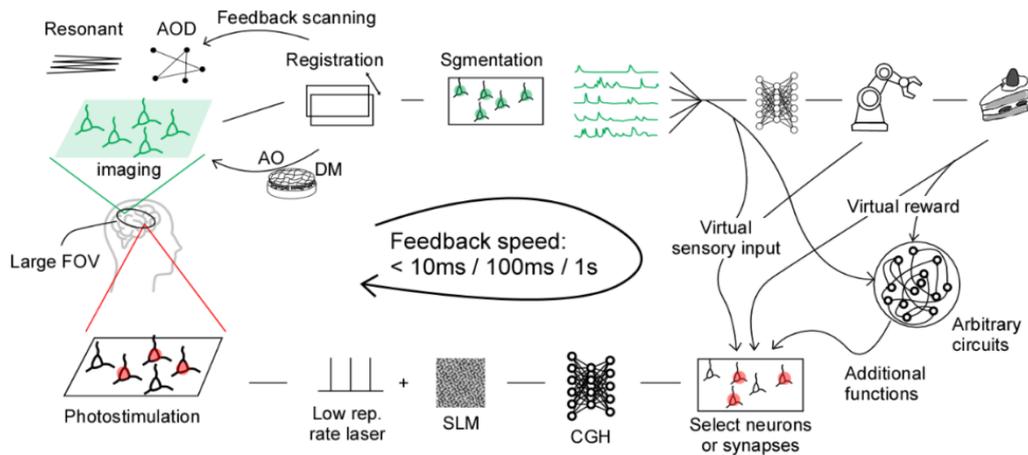
脳深部の神経活動が大脳皮質の神経活動とどのような関係にあるかを知るため、Neuropixelsプローブを用いた電気生理と光遺伝学的刺激を組み合わせた。レーザーを走査することで大脳皮質の任意の点を光刺激できるようなスキャン光学系を設計・製作した。ChR2遺伝子導入ラットにおいて大脳皮質の広い領野を1024点刺激しながら、大脳基底核や小脳において384電極でスパイク活動を同時記録することに成功した。



光刺激のための新規スキャン光学系。

#### A01-2. AI複合型閉ループライブコネクтомシステムの開発

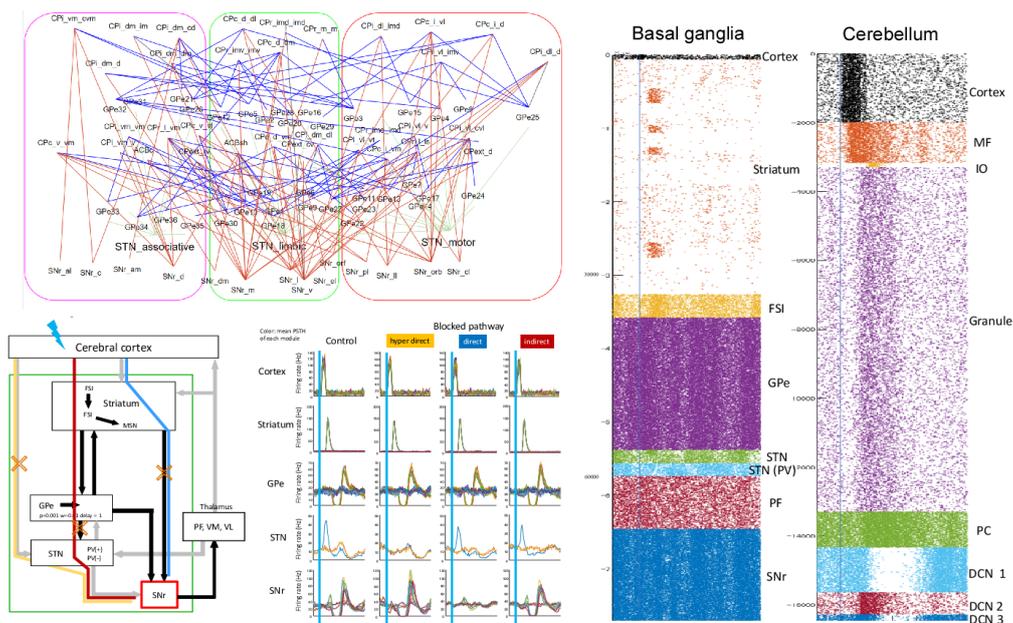
Diesel2pで得た画像をreal timeに解析し、これを元にスキャナーを制御するループ構造を作ること成功した。さらに、Diesel2pの撮像速度を上げるために、同時に4点(2平面、それぞれ異なる深さ)の計測ができる計測システムをFPGAを用いて構築した。神経細胞活動に刺激と記録を同時に行うため、ChrimsonRとGCaMP6sを同時に発現させる実験系を樹立した。頭部固定マウスの新規行動課題を樹立し、課題中の2光子カルシウムイメージングを行う系とこれらを融合することに成功した。さらに、軸索の光抑制を行うことができるeOPN3(光依存的なGiタンパク)をAAVで発現させ、軸索末端を光刺激することで、頭部固定マウスの舌なめ行動を抑制することに成功した。これらの実験系、すなわち大規模2光子カルシウムイメージング、光刺激、条件付けなどの行動課題を組み合わせる実験を行うパースペクティブを含めた総説論文を発表した([1] Hira 2023 Neurophotonics)。



2光子カルシウムイメージングと光刺激を動物の行動中に同時適用し、クローズドループを構成する構想図。Hira 2023 Neurophotonics. より改変。

### A01-3. 回路トポロジーとダイナミクスによる大規模シミュレーションへの統合

五十嵐班はスパコン富岳を用いた大規模シミュレーションを進めているが、その規模は実験系の研究室である平班が容易に扱うことができない。この大規模シミュレーションと実験データとの融合のために、五十嵐と協同でイチケビッチモデルを用いた中規模スパイクングネットワークを自前で構築した。大脳基底核に関しては特にマウスのコネクトームデータに忠実に従い、細胞数や各ニューロンの発火特性も模倣した。その結果、大脳皮質の刺激時の小脳核および黒質緻密部の発火パターンをシミュレーション上で再現することに成功した[28]。



イチケビッチモデルを用いた中規模スパイクングネットワークシミュレーション。

## 【A02: 堤班】

### 1. 研究開始当初の背景

統合失調症 (SZ) の難治症状の一つに作業記憶やタイミング制御などの認知機能の障害が挙げられる (Goldman-Rakic *et al.*, *Psychopharmacol*, 2004)。小脳外側部の投射先である小脳歯状核から視床腹外側核を経由して内側前頭前野に至る経路は、これらの認知機能に関わる大脳のデルタ波 (4 Hz) 振動に重要である (Parker *et al.*, *Front Syst Neurosci*, 2014)。SZではこの振動が失われていることでタイミング制御が障害されているが、SZモデルラット小脳歯状核の視床腹外側核投射軸索のデルタ周波数刺激により、内側前頭前野機能が改善し、時間間隔の見積もりが回復することが示されている (Parker *et al.*, *Mol Psychiatr*, 2017)。一方、自閉スペクトラム症 (ASD) では生下時の小脳の障害が最も重要な環境因子であることが知られており (Wang, *Neuron*, 2014)、小脳右 Crus I 領域から小脳歯状核、視床腹外側核を経由して内側前頭前野に投射する経路が ASD で障害される社会性行動の表出に重要であることが示された (Kelly *et al.*, *Nat Neurosci*, 2020)。このように、SZ や ASD の異常行動に関わる小脳-大脳投射が同定され始めている一方、詳細な回路活動の連関が解像されておらず、脳全体としての機能異常がどのように SZ や ASD の行動異常を引き起こしているかは不明であった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、SZ および ASD 脳の異常と行動異常との関連を、細胞レベルの解像度の複数脳領域活動大規模イメージングにより包括的に理解することである。精神疾患の研究は、シナプスレベルでの高解像度・狭視野の研究、行動レベルでの研究、fMRI レベルでの低解像度・広視野の研究がそれぞれ別々に行われてきており、相互の関係については不明な点が多い。それにより病態の理解が阻まれ、有効な治療法が創出できていないのが現状である。本研究は大脳小脳をはじめとした複数脳領域の細胞レベルでの神経活動異常を疾患モデル動物の同一個体から記録する、世界的にも類のない研究である。さらに、得られた結果を A03 班および A04 班の全脳・身体シミュレーションにフィードバックすることで、実験的に得られない精神疾患患者さんの脳の細胞レベルでの活動異常と、その行動との関連についての理解を試みる。このような異分野連携によるアプローチは、医学界の最後の砦である精神疾患の病態の理解に、新たな側面からブレイクスルーをもたらす可能性を秘めている。

### 3. 研究の方法

#### A02-1 大脳小脳大規模2光子イメージング

本研究では、オリンパス社と共同で大脳小脳ともに 2.54 mm<sup>2</sup> の視野を誇る 2 領域 2 光子顕微鏡を開発することを目的とした。2 領域ともに 1,000 細胞程度の活動が記録することで、大脳では前頭前野から運動野まで、小脳では半球全体の縞状構造 (~10 帯) が同時に可視化できる。特に、小脳半球の外側と内側が認知タスクにおいて異なる階層の機能 (感覚・認知機能と運動機能) を持つことが示唆されており (Tutsumi *et al.*, *eLife*, 2019)、大脳小脳双方で低次から高次までの階層間相互作用、およびこれらの領域間相互作用が細胞レベルで可視化できる。さらに、小脳由来の大脳皮質投射を可視化するため、視床軸索のイメージングや、GRIN レンズを使用した小脳核のイメージングも組み合わせ、大脳小脳ループ全体を包括的に可視化する。これらの実験データは A01 班の大脳大規模イメージングデータを補完し、A03・A04 班の全脳・身体シミュレーションのパラメータに強力な拘束条件を与える。

#### A02-2 複数の認知タスクと転移学習

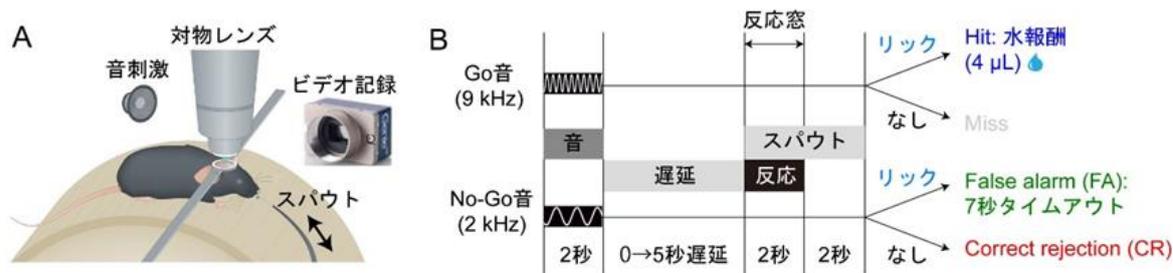


図1 遅延付きGo/No-Goタスク

外側小脳皮質から前頭前野への投射は作業記憶やタイミング制御などの認知機能に重要であることが示唆されているが (Parker *et al.*, *Mol Psychiatr.*, 2017)、細胞レベルでの回路連関は未だに調べられていない。頭部固定マウスが行える認知タスクとして、遅延付きGo/No-Goタスク (図1) およびGo/No-Go逆転学習タスクを行う。申請者は予備実験で、Go/No-Go学習前にGoのみのタスクを長く行うことでGo/No-Go学習のスピードが飛躍的に向上することを発見した。これは、タスクに直接関わらない領域において何らかの学習 (転移学習) が行われている可能性を示唆する。これらの実験結果とA03班の汎用学習モデルおよびA04班の環境・身体・神経系発達モデルと比較することで、脳の全体性と認知行動学習との関係を明らかにする。

#### A02-3 薬理学・遺伝学的精神疾患モデル

SZの発症機序の一つに、NMDAレセプターの機能不全が挙げられる。特に、NMDAレセプター阻害剤のMK-801急性投与およびphencyclidine (PCP) 慢性投与はそれぞれ急性精神病およびSZモデルとして確立している (Tsai and Coyle, *Annu Rev Pharmacol.*, 2002)。申請者は予備実験において、MK-801の急性投与が遅延付きgo/no-goタスクのパフォーマンスを障害するが、遅延がないGo/No-Goタスクのパフォーマンスを障害しないことを見出した。この結果は作業記憶など認知負荷がかかった際の大脳皮質における演算にNMDAレセプターの機能が重要であることを示唆するが、回路レベルでの機序は不明である。作業記憶には大脳・視床ループおよびそれを駆動する小脳の入力が重要であることが示唆されており (Guo *et al.*, *Nature*, 2017) ; Gao *et al.*, *Nature*, 2018)、これらの細胞レベルでの回路基盤を大規模に可視化する。一方で、SZやASDは複数の遺伝子変異が複合して発症すると考えられているが、ASDについては単一遺伝子の変異で最も頻度の高い*Chd8*ヘテロノックアウト (hKO) 系統、SZについてはヒトの遺伝子変異を最も忠実に反映した*Setd1a* hKO系統が、ASDやSZの主要な徴候を模す最も優れたマウスモデルであることが知られている (Katayama *et al.*, *Nature*, 2017) ; Nagahama *et al.*, *Cell Rep.*, 2020)。これらの疾患モデルマウスの細胞レベルでの大脳小脳連関を正常マウスのそれと比較し、その異常をA04班主導の大規模データ解析を使って示す。さらに認知負荷をかけた際の回路活動の変容と、A03班の病態モデル全脳シミュレーションの結果から、全体性の崩壊と認知行動障害との関連に迫る。

#### 4. 研究成果

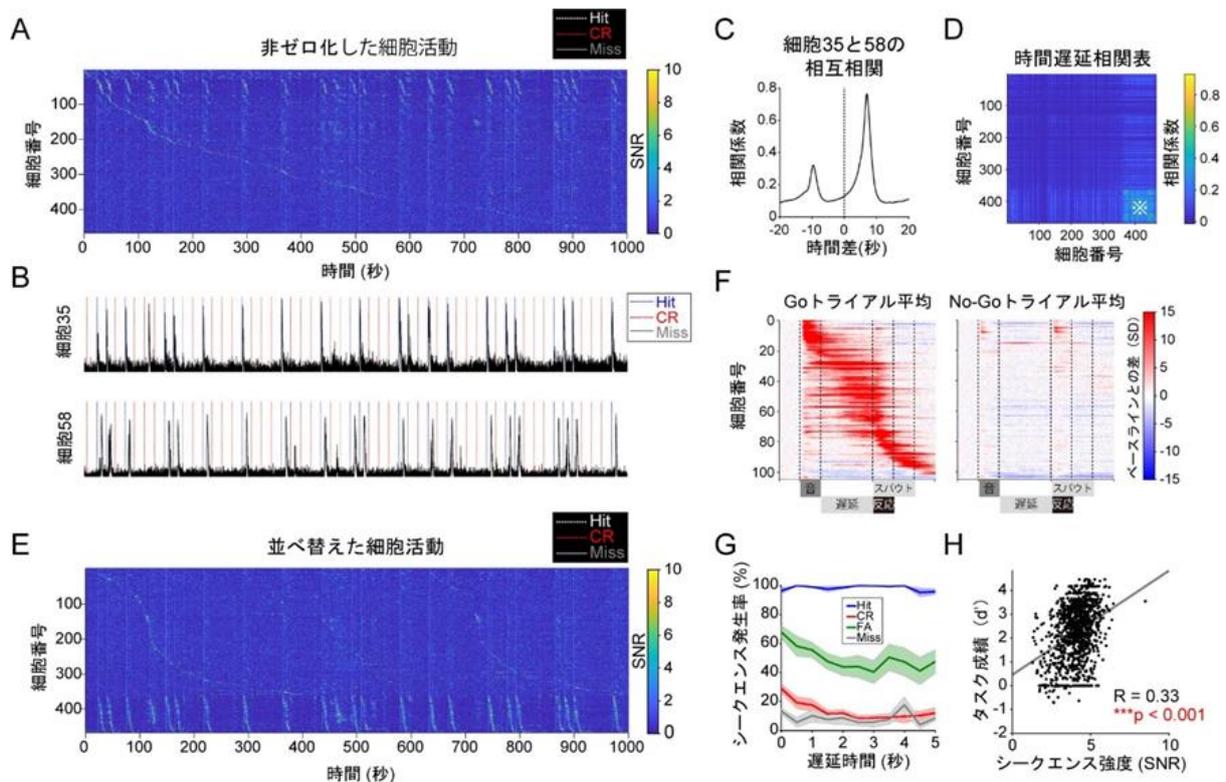


図2 神経活動シーケンスの抽出

A02-1 大脳小脳大規模2光子イメージング

前頭連合野 (frontal association cortex, FrA) 皮質第2/3層において、1.27 x 1.27 mm視野の2光子カルシウムイメージング法を確立し、2か月間にわたって1,000個以上の神経細胞活動を計測することに成功した。この技術を用い、遅延付きGo/No-Goタスク中の神経細胞活動の慢性記録を行った。その結果、Hit (成功) トライアルの90%以上で生じ、遅延付きGo/No-Goタスク成績とその学習に関連する、神経活動シーケンスを発見した (図2)。神経活動シーケンスは認知学習によって20秒程度まで伸長し、トライアル構造を完全にカバーすることが分かった。神経活動シーケンスの伸長が上手く行かないマウスでは認知学習が進まないことが分かった。さらに、イメージング中に薬理遺伝学的介入 (DREADD) を行い、FrA神経細胞の抑制により、逆に回路活動が亢進する現象を発見した。興奮性神経細胞に限定したDREADDとイメージングにより、回路活動の亢進は、抑制性神経細胞の抑制による脱抑制に起因することが示唆された。この脱抑制の程度はタスク成績と負に相関したことから、抑制性神経回路の破綻が下記のASDメルトダウン様症状の原因となっていることが示唆された。

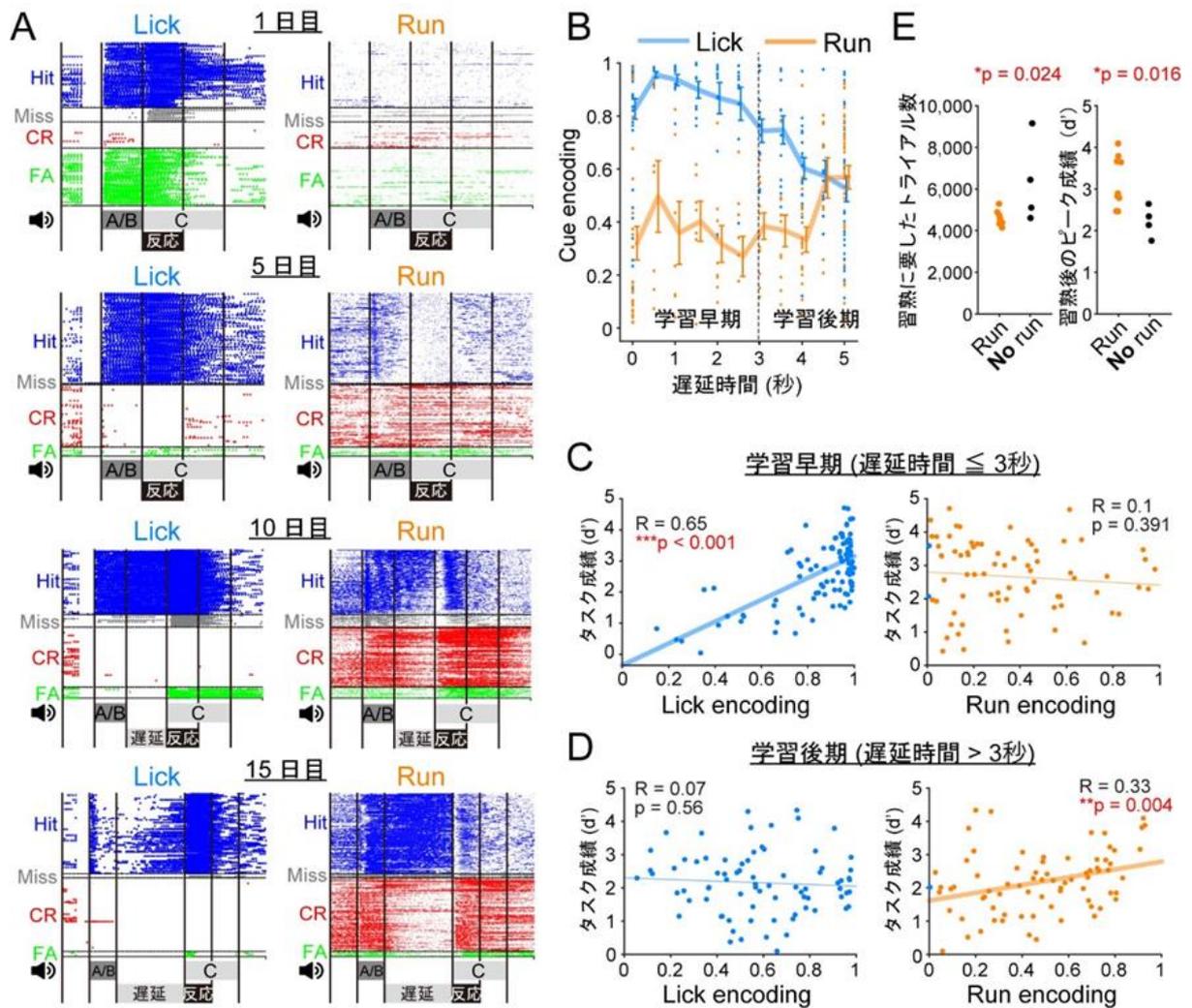


図3 体動 (Run) によるGo/No-Go情報エンコーディング

## A02-2 複数の認知タスクと転移学習

遅延付きGo/No-Goタスクにおいて、タスクに関係のないマウスの体動からGo/No-Go情報をデコードできることを偶然発見した。この体動様式は学習によって獲得されることと、強制的に体動を止めるとタスク学習が遅れることを突き止めた。さらに、遅延時間が長くなると、体動によるGo/No-Go情報のデコーディング成績とタスク成績が相関するようになることが分かった (図3)。これらの結果は、認知学習が脳幹や小脳など、低次脳領域へ転移していくこと (転移学習) を示唆した。ASDおよびSZモデルマウスでは、体動のデコーディング成績はむしろ高い一方、タスク成績との相関が見られないことから、転移した情報の高次脳領域における読み出し (求心性長距離投射) に問題がある可能性が考えられた。

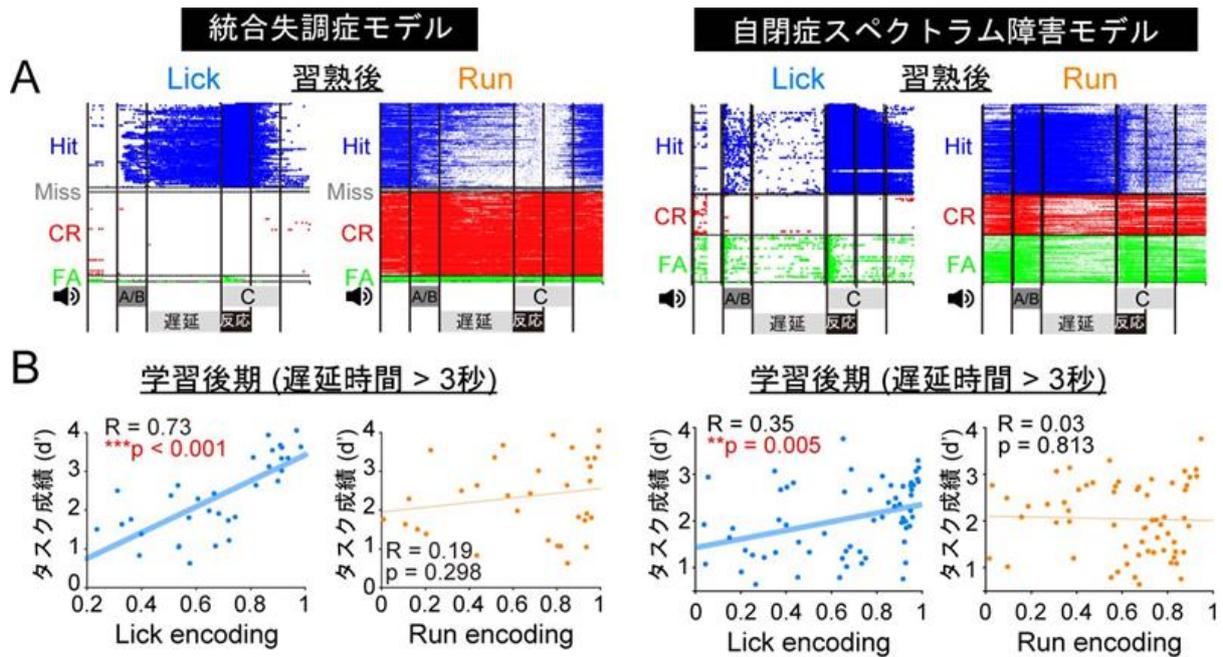


図4 精神疾患モデルマウスに共通する体動情報の読み出し異常

### A02-3 薬理学・遺伝学的精神疾患モデル

#### 【薬理学的モデル】

遅延付きGo/No-Goタスクを修得したマウスに対して、NMDAレセプター阻害剤のMK-801急性投与およびphencyclidine (PCP) 慢性投与を行った。MK-801急性投与によってタスク成績の低下が見られた一方、PCP慢性投与では成績低下が認められなかった。また、MK-801急性投与中の2光子イメージングにより、FrA神経細胞活動の低下と、Go/No-Go情報のデコーディング成績の低下が見られた。以上の結果から、NMDAレセプター演算は認知機能に重要であるが、慢性的な抑制では代償機構が働くことが示唆された。

#### 【遺伝学的モデル】

ASDモデルマウス *Chd8* hKO系統において、認知学習が一旦成立するものの、突如として成績が低下し、その後は戻りにくくなる、ASD児のメルトダウンに類似した行動を発見した(図5)。その他にも、タスク後に叫びだす行動や、タスク後半における瞳孔の異様な収縮など、患児の症状によく似た表現型をこのマウスモデルが示すことを発見した。前述の通り、*Chd8* hKO系統では、体動によるGo/No-Go情報のデコーディング成績はむしろ高く、体動によって保持した情報を大脳で処理できなくなっている状態、すなわち全体性の崩壊が示唆された。タスク中のFrA神経活動を解析したところ、神経活動シーケンスのうち、意思決定の際に発火する細胞の増加と、遅延時間で発火する細胞の減少が見られた。メルトダウン様症状を起こした時の活動を見てみると、No-Goトライアルで間違った際に特異的に、特定の細胞群が発火することを発見した(これをメルトダウン細胞と名付けた)。メルトダウン細胞の活動は間違ったリック活動の前から生じ、リック活動が終わると収まることから、メルトダウン様症状を引き起こす原因であることが示唆された(図5)。以上の結果は、精神疾患関連遺伝子などの遺伝的負因と認知負荷が組み合わさることで、高次脳領野における抑制性神経回路が破綻し、メルトダウン細胞などの回路の異常活動を引き起こすことで、メルトダウン様症状をはじめとする全体性の崩壊を引き起こしていることを示唆した。

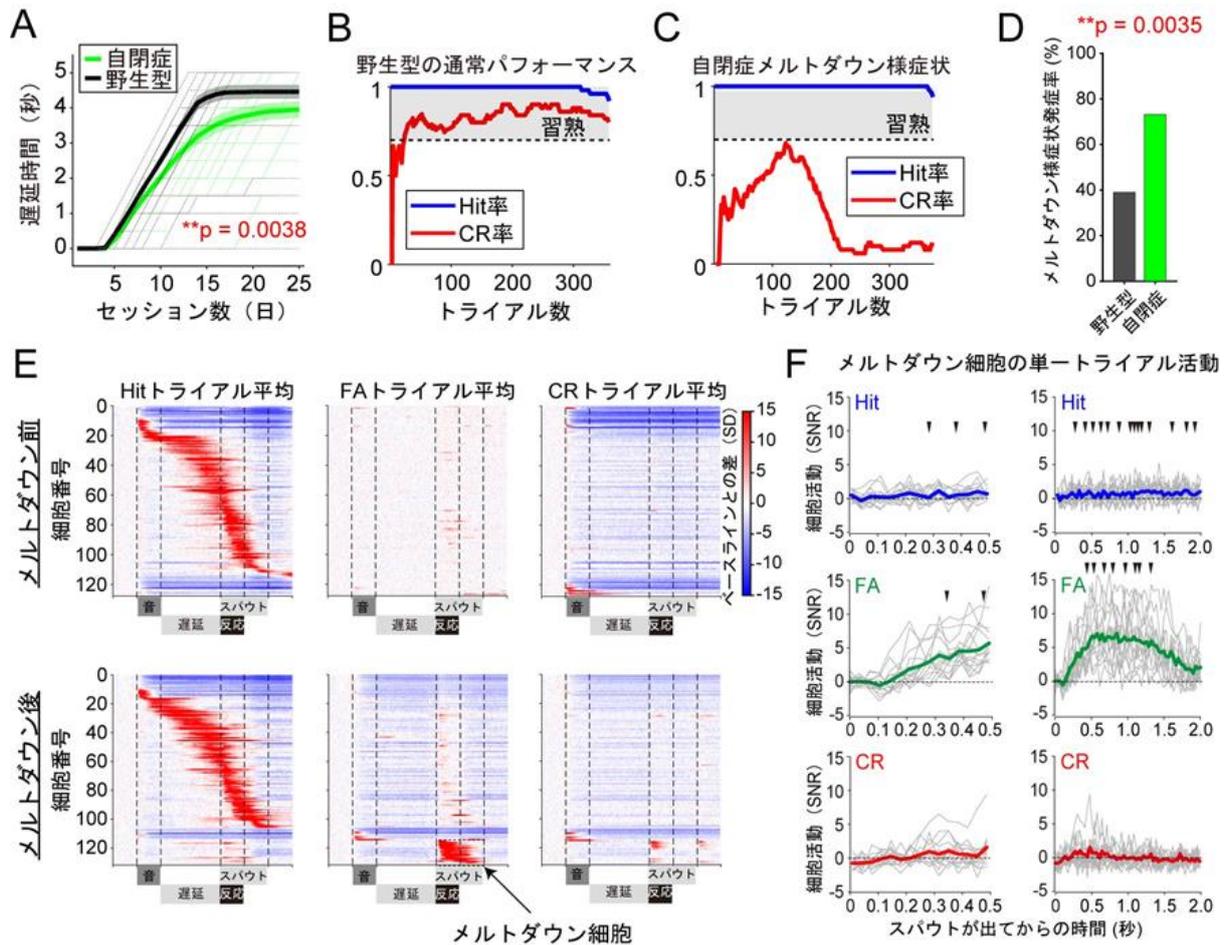


図5 自閉症メルトダウン様症状を引き起こすメルトダウン細胞の活動

## 【A03： 五十嵐班】

### 1. 研究開始当初の背景

マウスの脳は哺乳類の中では小型であるが、約7000万個の神経細胞が約1000億もの結合を介して相互作用する非常に複雑な系である。このマウスの脳が情報処理のために一つのシステムとして動作するためには、複数の異なる回路構造を持つ脳領域の膨大な数の神経細胞が協調して動作する機構が存在すると考えられるが、よくわかっていない。例えば、全脳領域間における伝搬遅延や振動を伴う信号を介した相互作用の方式、特定の領域計測だけでは解釈できない行動と無関連な活動、複数の学習機構についての全脳における連携機構などは、まだ未解明の問題である。これらが難しい理由として、脳を個々の要素に分解して還元主義的に理解しようとする従来のアプローチでは、全体として動作する脳の機構、脳の全体性を扱うことが難しいということが挙げられる。同様の理由で、脳・身体・外界の相互作用も同時に考慮されるべきであろう。

これに対して、近年、イメージング技術、コネクトミクス、トランクリプトミクス、電子計算機などにより、計測やシミュレーションの性能が急激に進歩しつつあり、新たなアプローチの可能性がでてきた。それは、従来の還元主義で扱ってきた解像度を保ちつつ、対象の系全体の構造や神経活動を計測・シミュレーションするアプローチである。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、大型計算機の並列計算性能を利用して、大規模脳計測データやコネクトームデータに基づくげっ歯類全脳と身体モデルの連関シミュレーションを実行し、脳の全体性の理解を目指す。

そのため、大規模計測データを脳モデル構築や脳モデルの活動の拘束条件としたシミュレーションの実施や、データ同化の手法を導入可能な大規模脳シミュレーションプラットフォームの開発を行い、細胞から全脳規模の神経回路を扱うことで複数脳領域が一つのシステムとして動作する仕組み、脳の全体性について、構成論的手法による理解を目指す。

### 3. 研究の方法

#### 3.1 マウス脳座標・コネクトームをもとにした大脳皮質、視床、橋、小脳からなる神経回路シミュレーション構築

マウスの脳の複雑構造をもつ結合とともに生じる神経細胞間の時空間相互作用を調べるため、マウス脳の脳座標とボクセルベースのコネクトームをもとにした、データ駆動型のマウス脳のスパイクニューラルネットワークモデルを構築し、シミュレーションを行った。

各脳領域について、Allen Instituteが提供するMouse Connectivity Model (MCM, Knox et al., 2019)で用いられる、Allen Mouse Brain Common Coordinate Framework (CCF v3)で定義される脳領域について、一辺100ミクロンのボクセルデータとして得られる空間範囲情報を用いた。脳領域として、大脳新皮質、小脳、線条体、淡蒼球、視床、橋を用いた。各脳領域のボクセルごとに、神経細胞種ごとの細胞密度の情報をもとに疑似乱数を用いて、細胞モデルとその空間座標を設定した。大脳新皮質領域については、Igarashi et al., 2019と同様に、1から6層の分類に従い、層ごとの情報を用いた。小脳皮質領域については、MCMではボクセルごとの層分類が定義されていないため、小脳皮質表面と白質の間で仮想的な電位勾配を設定し、Yamaura et al., 2020の層の厚さをもとに、層状の構造を設定した。

大脳新皮質の領域内結合は、脳表面と平行な平面上に射影した細胞間距離をもとに、Igarashi et al., 2019と同様に2次元のガウス関数を用いて結合確率を決定し、疑似乱数を用いて結合を設定した。

小脳皮質の領域内結合は、平行線維に関わる結合は、脳表面の法線を基準に、Yamaura et al., 2020と同様に、プレ・ポスト細胞の位置条件、もしくは、大脳皮質モデルと同様に2次元のガウス関数をもとに結合確率を決定し、疑似乱数を用いて結合を設定した。

マウスのメゾスコピックコネクトームとして、MCMのボクセルベースデータを用いて、領域間結合を構築した。コネクトームデータは、一辺100ミクロンのボクセルについて、ボクセル間の結合強度を、結合確率に変換して用いた。領域間結合の設定において、シナプス前神経細胞とシナプス後神経細胞は、電気生理学や解剖学の知見をもとに細胞種を選定し、確率強度を結合確率として、疑似乱数を用いて結合を設定した。シナプス前神経細胞は、大脳新皮質では2-6層の興奮性細胞、小脳皮質ではプルキンエ細胞、小脳核では興奮性細胞、橋は興奮性細胞、視床では視床皮質細胞とした。シナプス後神経細胞は、大脳新皮質では全層の全細胞、小脳皮質では顆粒細胞、小脳核では興奮性細胞、橋は興奮性細胞、視床では視床皮質細胞とした。

### 3.2 マウス筋骨格-脳モデルの連関シミュレーション

マウス筋骨格モデル-マウス脳モデルの連関シミュレーションのため、A03の森、太田らが開発したマウス筋骨格モデルと本課題で構築した脳モデルのプログラムを連動して動作する機構を開発した。マウス筋骨格モデルは、Googled DeepMindが提供するMuJoCoを利用しており、プログラムはPythonスクリプトのプログラムとして動作した。脳モデルはC言語プログラムのMONETで動作した(Igarashi et al., 2019)。両プログラムをMPI (Message-Passing Interface)で並列実行するため、マウス筋骨格モデルpythonスクリプトではmpi4py、脳モデルのCプログラムはOpenMPIを用いて、並列実行と通信機構を構築した。脳から末梢へと出力を送る代表的な細胞である一次運動野の5B層錐体細胞の出力細胞の発火時刻情報をMPI\_ISEND/MP\_RECVでデータ通信し、各通信インターバルスの合計の発火数を、マウス筋骨格モデルの前肢の筋肉へ入力した。

## 4. 研究成果

### マウス脳座標・コネクトームをもとにした大脳皮質、視床、橋、小脳からなる神経回路シミュレーション

神経細胞間の時空間相互作用を調べるため、CCF v3で定義されるボクセルベースの脳座標とボクセルレベルの領域間結合情報をもとに、神経回路シミュレーションを行い、脳領域内、領域間の神経相互作用について調べた。

はじめに、CCF v3で定義される脳座標をもとにして、左脳の運動皮質のみの単体領域のシミュレーションを行い、大脳皮質の領域内結合を介した相互作用で発生する神経活動について調べた。感覚信号など入力を想定して、2/3層(L2/3)の100ミクロンボクセル内の神経細胞を直流電流で刺激し、30-50Hzのガンマ周波数帯の同期的な神経活動が発生した(図1B、C)。細胞種ごとに発火位相分布を調べると、L2/3-6の各層内で、興奮性細胞と抑制性FS細胞(Fast-Spiking interneuron)が同様の発火位相分布を示し、抑制性LTS細胞(Low-Threshold Spiking interneuron)はそれらよりも遅い発火位相を示した(図1D)。これは興奮性細胞とFSが密な相互結合を持ち、FSはLTSを抑制する結合を持つため生じた。L2/3から6に向けて、上述の3種の神経細胞の発火位相分布は、遅れた位相へと順にシフトした(図1D)。これは、表層から深層への強い興奮性の結合によって発生した。30-50Hzのガンマ周波数帯の複数層にまたがる同期的な活動や、興奮性細胞と抑制性FS細胞の同位相の発火は生理学実験の報告とも一致している。

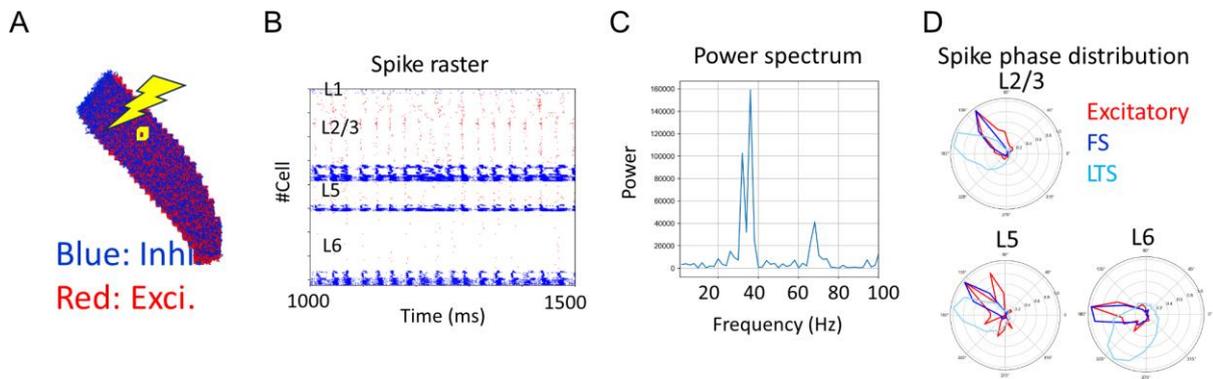


図1 マウス左脳一次運動野モデルにおけるガンマ振動の発生。(A) 上方視点からの一次運動野モデルと刺激位置。青は抑制性細胞、赤は興奮性細胞。(B) 一次運動野モデルの発火ラスタ図。青は抑制性細胞、赤は興奮性細胞を示す。(C) 集団平均発火頻度のパワースペクトル。(D) 層別のガンマ振動に対する発火位相分布図。青はFS、水色はLTS、赤は興奮性細胞。

次に、大脳皮質で発生するガンマ振動の多領域への影響を調べるため、CCF v3の脳座標(図2A)とMCMのコネクトーム情報をもとに、左脳の一次・二次運動野、視床、橋、小脳からなる神経回路モデルのシミュレーションを行った。前述と同様に、一次運動野のL2/3の100ミクロンボクセル内の神経細胞を直流電流で刺激した。一次運動野で発生した30-50Hzのガンマ周波数帯の同期活動は、二次運動野、橋、小脳へと伝搬した(図2B)。細胞種ごとに各領域の発火位相分布を調べると、前述の一次運動野の単独のシミュレーションと比較して、細胞種間の発火位相分布の関係は類似しているが、より広い分布を示した(図2C、上段)。二次運動野については、一次運動野と類似点はみられるものの、よりさらに広い分布を示した(図2C、中段)。各脳領域がより密な領域内結合により独自に振る舞いを行う一方、比較的長い遅延時間を持つ領域間結合で相互作用するため、様々な種類の活動が相互作用することで、分布が広がる現象が起きたと考えられる。橋の興奮性細胞と小脳の顆粒細胞は、ガンマ振動に対する発火位相分布で強い偏りを示し、プルキンエ細胞では偏りは非常に小さかった(図2C、下段)。これらの細胞種ごとの振動的信号に対する発火位相分布の違いは、領域ごとの神経回路構造と神経細胞種の電気生理学的な性質の違いに起因している。in vivoの生理実験の報告では、マウス小脳のガンマ振動の報告はほとんどないが(Zeeuw et al., 2008)、マカク小脳の局所電位では15-30Hzの振動についての報告がある(Courtmanche and Lamarre, 2004)。in vitroではマウス小脳の細胞でガンマ周波数帯の活動を発生することが報告されている(Middleton et al., 2008)。生理実験における小脳のガンマ振動の観測が限定的であることは、本研究のシミュレーション結果において、大脳皮質で発生したガンマ振動が顆粒細胞まで伝搬し、プルキンエ細胞で大幅に減衰することと関係している可能性がある。今後の生理学実験結果との比較や、大脳皮質や小脳の全領域のシミュレーションとの比較により、より理解が進むと考えられる。

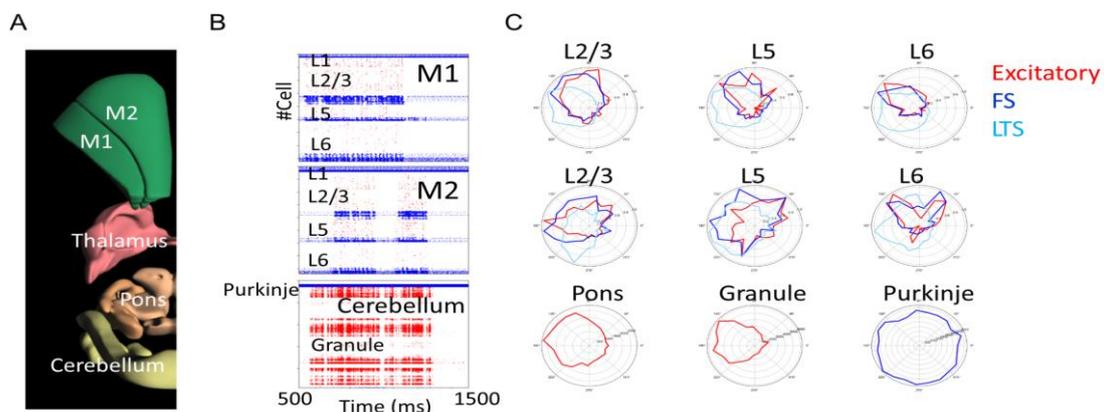


図2 マウス左脳一次・二次運動野、視床、橋、小脳からなる神経回路シミュレーションにおけるガンマ振動の伝搬。(A) 対象領域の3次元CG画像。(B) 一次・二次運動野、小脳のスパイククラスター。(C) 一次・二次運動野、小脳の神経細胞種ごとのガンマ振動に対する発火位相分布。

空間的な神経活動の構造とコネクトームの空間構造との関係をより詳細に調べるため、1次、2次運動野間のトポグラフィックな結合を介した信号伝搬について調べた。CCF v3の脳座標 (図3A) とMCMのコネクトーム情報をもとに、1次・2次運動皮質と1次・2次体性感覚皮質の相互作用についてのシミュレーションを行った。その結果、1次、2次運動野、1次、2次体性感覚野のそれぞれの体部位マップの間のトポグラフィックな結合を介して、同じ体部位を表現する近接部位間で30-50Hzのガンマ周波数帯の振動活動の伝搬が発生した (図3B、C)。この結果は、体性感覚や運動制御の情報処理において、運動野と体性感覚野の同じ体部位間はトポグラフィックな結合を介した神経振動で協調する可能性があることを示唆している。

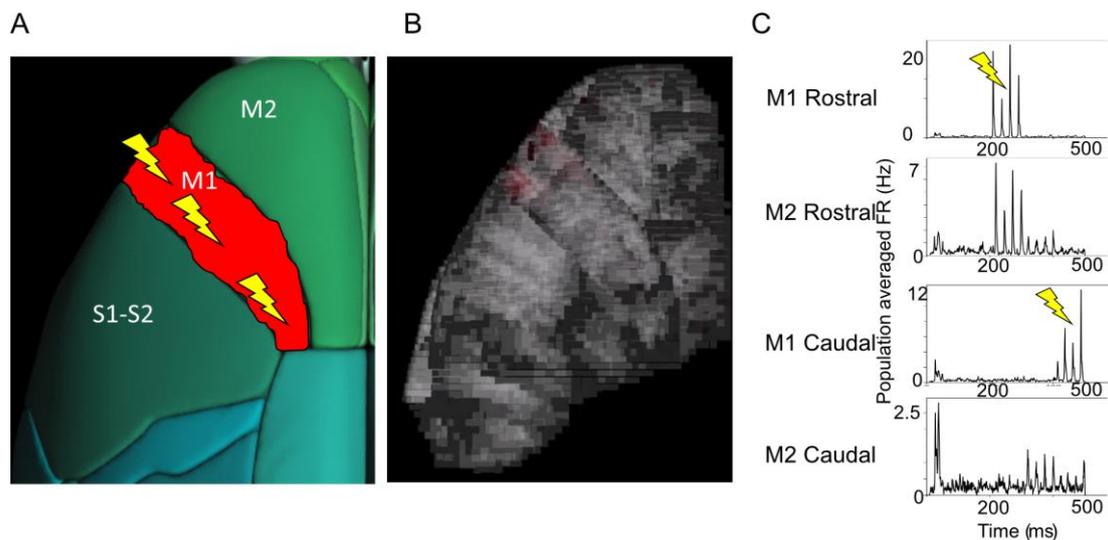


図3 1次・2次運動皮質と1次・2次体性感覚皮質の神経回路シミュレーションにおけるトポグラフィックな結合を介した神経振動の伝搬。(A) 対象領域の3次元CG画像と1次運動皮質の3つの刺激位置。(B) ボクセルごとの集団平均発火頻度。赤は高頻度発火を示す。(C) 吻側から尾側への長軸方向で分割した部位ごとの集団平均発火頻度。

### 脳領域の拡張とデータ同化実装に向けた大脳皮質モデル同時計算

マウス全脳シミュレーションに向け、シミュレーションの対象脳領域の拡大を行った。大脳皮質について、マウス左脳一次・二次運動野を含む無顆粒皮質 (図3A) と、顆粒皮質領域への拡張を行った。また、線条体、淡蒼球、小脳皮質領域の実装を行った (図3A)。今後、拡張された領域の神経活動に関する妥当性の調査が必要であるが、脳の90%の神経細胞を占める大脳皮質、小脳、大脳基底核の主要な脳領域について、本研究課題で構築したフレームワークによる拡張可能性があることが示された。

データ同化の手法の一つであるアンサンブルカルマンフィルターの実行可能性の調査のため、100アンサンブルメンバーによるアンサンブルカルマンフィルターを想定し、大脳皮質両半球のモデル(図4 B)100体分の脳シミュレーションを大型計算機「富岳」で同時実行した(図4 C)。その結果、富岳のCPU5200基(3%)で100体10秒の活動を250秒で実行したことを確認した。この結果は、マウス全脳シミュレーションのデータ同化の実現性を計算量的な観点で支持する結果である。

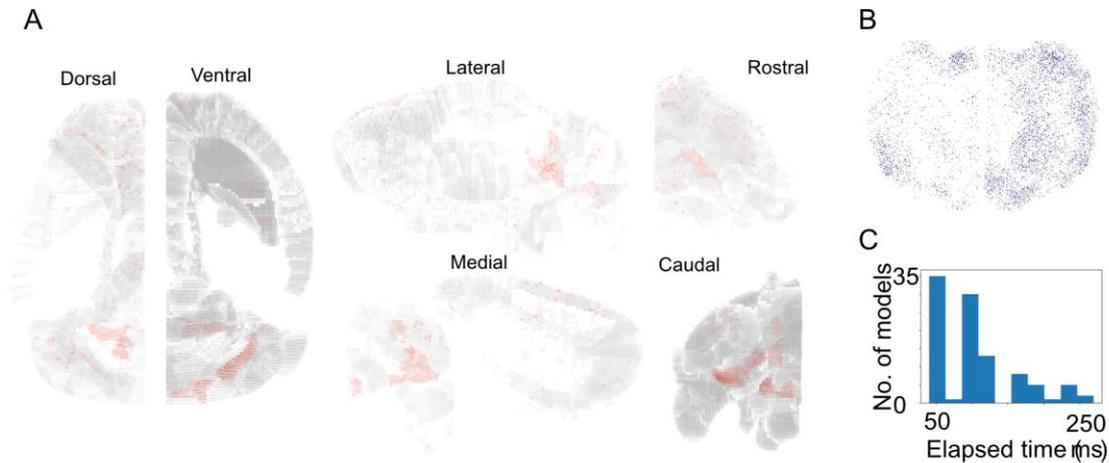


図 4 マウス脳シミュレーションの拡張 (A) マウス左脳無顆粒皮質、線条体、淡蒼球、橋、小脳からなる神経回路シミュレーション。各ボクセルの集団平均発火頻度を表示。赤は高頻度発火を示す。(B) マウス両半球大脳皮質シミュレーション。発火した細胞の位置を示す。(C) マウス両半球大脳皮質シミュレーションの100体同時実行時の各プロセスの計算時間。

#### マウス筋骨格-脳モデルの連関シミュレーション

脳内の詳細な神経相互作用と、身体との相互作用を調べるため、本課題で構築するマウス脳モデルと本学術変革領域A03で構築するマウス筋骨格モデルの連関シミュレーションの基盤技術を開発した。脳モデルと筋骨格モデルのプログラムについて、メッセージパッシングインターフェース(MPI)による双方向の通信機能を実装した(図5A)。脳モデルと身体モデル間の相互作用について、脳モデルと筋骨格モデルの連携シミュレーションを実施した。運動皮質5B層興奮性細胞の発火信号をマウス筋骨格モデルの左前肢に入力し、前肢の運動が発生した(図5B、C)。この結果は、脳と身体を相互作用する現実に近い環境で、脳結合を介して発生する複数脳領域の神経活動を調査するための基盤技術確立への一歩となる。

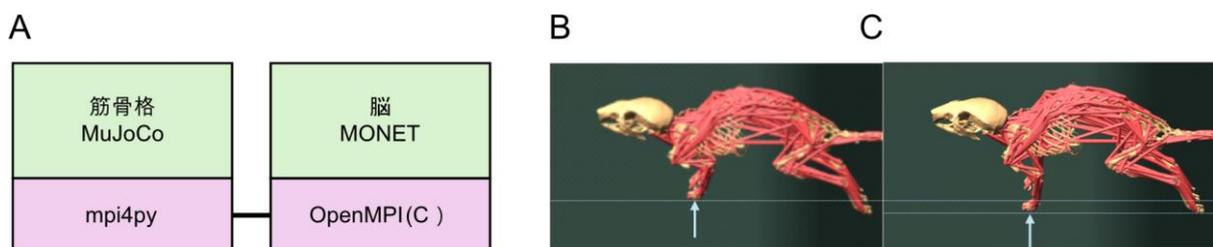


図5マウス脳-筋骨格モデルの連関シミュレーション。(A) MPIを用いた筋骨格モデルと脳モデルの並列実行の概略図。(B) 大脳皮質から前肢への脳の出力信号がある場合と、(C) ある場合の筋骨格シミュレーション。矢印の左前肢に筋肉に脳の出力信号を入力。

## 【A04： 森班】

### 1. 研究開始当初の背景

これまでに代表者(森)は、胎児初期の行動発達について、全身筋骨格モデルと神経系モデルに基づく発達シミュレーションが行ってきた(Mori and Kuniyoshi 2010, 森・國吉2010, Yamada et al. 2016)。しかしながら、胎児からの発達をシームレスにつなぎ、定型発達から発達障害までを一貫して説明するモデルは未だ実現しておらず、そうした相互作用全体のモデルの構築は喫緊の課題である。

ロボット研究においては、Brooksが環境とロボット身体との相互作用と内部の異なる機能を持つサブシステム間の相互作用を重視した包摂アーキテクチャを提唱(Brooks1991)し、環境の変化に適応的な行動を実現したが、その設計は試行錯誤的にならざるをえず、応用面では一部のロボットに限られている。また、機械学習によるロボット知能の獲得はごく狭い機能の実現に終始しているのが現状である。そこで考えられるのが単一の目的関数ではなく、目的関数の上位の規範を見出すことである。例えば我々は好奇心を始めとする内発的動機に基づいて目的関数を創造していくが、内発的動機モデルを内臓感覚から実装することでメタ目的関数化できれば、自律的に全体性を備えるような知能が創発する可能性がある。

### 2. 研究の目的

質的に異なるダイナミクスを持つシステムが互いに衝突、調整を繰り返しながら、均一なシステム単独では到達できない複雑かつ統合された認知システムが自己組織的に現れる全体性アプローチによる発達観の構築を目的とする。

### 3. 研究の方法

行動を通じた身体と環境の相互作用の中から注意が創発する深層学習モデルと全身筋骨格マウスモデルを開発した。

### 4. 研究成果

以下では本プロジェクトの代表的な研究成果を紹介する

#### (1) 注意モデルに基づく道具身体化

この研究では、人間の視覚的注意の認知構造に着想を得た、ロボットの動作生成のための新しいモデルを提案している。このモデルでは、タスクの状態に基づいて能動的に注意対象を変更できる状態駆動型の能動的トップダウン視覚的注意モジュールを提案し組み込んでいる。このような注意を「役割に基づく注意」と呼んでおり、モーション全体を通して一貫した役割を果たし、必要な対象に能動的に注意を切り替えることができる。

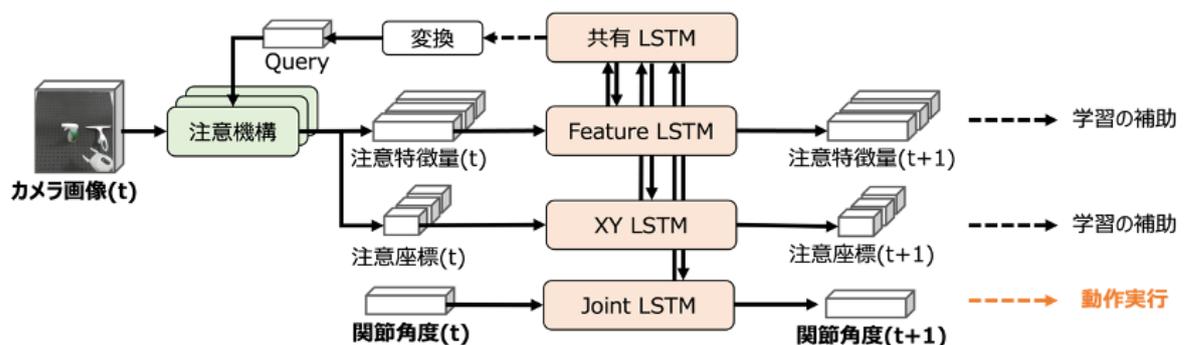


図1：能動的トップダウン注意動作生成モデル

提案モデルは、能動的トップダウン注意モジュールと、動作予測モジュールで構成される（図1）。注意モジュールは、画像から注意領域の特徴量と座標値を選択的に抽出する。動作モジュールは、複数のLSTMで構成される階層型の構造を持ち、注意を向けた特徴量、座標値、関節角度のデータを統合し、次の時間ステップでのそれぞれの値を予測する。予測された関節角度は動作生成に、注意の予測値はモデル全体の学習の補助に用いられる。また、動作モジュールの内部状態が注意モジュールにフィードバックされ、注意対象を能動的に制御する。

モデルの振る舞いを検討するため、ロボットによる道具使用タスクを学習させた（図2）。このタスクは対象物をロボット胴体の方へ引き寄せるタスクであり、対象物が近くにある場合はロボットグリッパーで直接掴んで胴体の近くへ引き寄せ、遠くにある場合は道具により手の届く範囲まで引き寄せてから掴んでさらに引き寄せる。したがって、掴んで引き寄せる動作ではグリッパーと対象物、道具で引き寄せる動作では道具と対象物の情報抽出が必要となる。

実験の結果、4つの注意点のうち2つが一貫して同じ対象に注意を向け、残りの2つが動作に応じて異なる対象に注意を向けることが示された。後者の注意点は、掴んで引き寄せる動作ではグリッパー、道具で引き寄せる動作では道具に注意を向けており、両者を一種のエンドエフェクターとして認識していた。Maravita and Iriki 2004における、マカクザルで観察された「道具身体化」に類似している。

さらに、学習済みのモデルに未学習の道具を与えて動作させたところ、注意点は道具の先端部分に向けられ、引き寄せる動作に成功した。これは、モデルが道具を柔軟にエンドエフェクターとして再定義できることを示唆している。

以上の結果から、提案モデルは従来の外見ベースの注意の安定性を向上させるだけでなく、状況に応じて能動的に注意対象を変更する役割ベースの注意を獲得できることが示された。これにより、学習していない道具を与えられたり、妨害にさらされたりしても、安定した注意と動作を維持できる。本研究は、人間の視覚的注意の特徴を取り入れることで、ロボットがより柔軟かつ適応的に環境を認識できることを示したと言える。

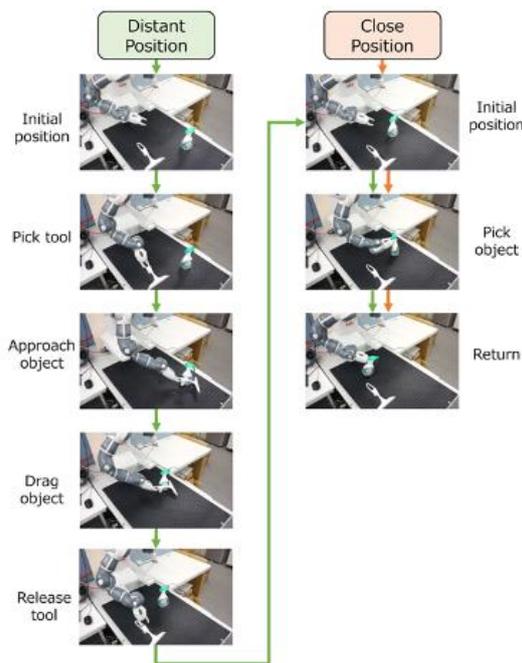


図2：道具使用タスク

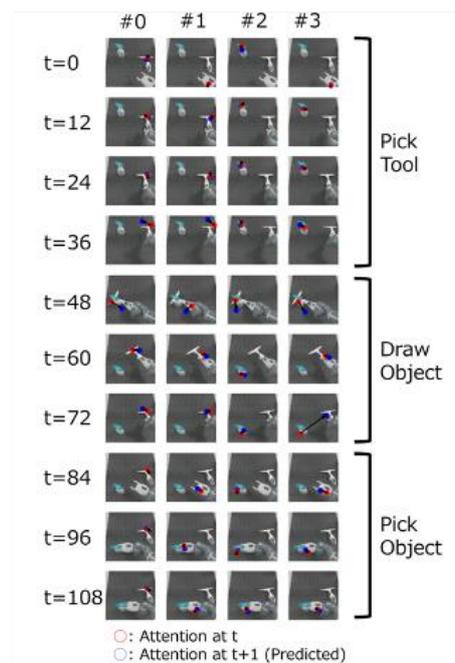


図3：各注意モジュールの注意の移り変わり

(2) 触覚を有する全身筋骨格マウスモデルの開発

本研究は、生物学的データに基づいた大規模全身筋骨格マウスモデルを構築し、機械受容器の一種であるメルケル細胞を実装することで、より生物学的に忠実なシミュレーションの実現を目指したものである。近年、動物の運動行動メカニズムを解明するために、シミュレーションモデルを用いた構成論的アプローチが注目されている。このアプローチでは、動物の身体と環境の相互作用を考慮することが重要であり、そのためには、生物学的に忠実なモデルが必要である。

コンピュータマウスモデルを構築した先行研究Ramalingasetty et al. 2021のモデルでは、四肢の筋骨格のみが再現されたのみでありシミュレーションも実行されていなかった。また、ラットモデルを使用して複数のタスクを深層強化学習により学習し、神経系モデル内の内部表現を検討したMerel et al. 2020の身体モデルでは、筋肉が未実装であった。

上記に見られる身体モデルの詳細さの欠如を是正するため、本研究では、遺伝子組み換えマウスを用いて生物学的データを収集し、それに基づいた大規模な全身筋骨格モデルを構築することを目指した。

モデル構築には、腱組織に発現する緑色蛍光タンパク質（Scx-GFP）を導入した遺伝子組み換えマウスが用いられた。このマウスでは、腱組織が緑色に蛍光するため、骨と筋腱組織の付着点を特定することが可能である。我々は、マウスの遺伝子発現イメージ、白色光イメージ、CTスキャンイメージを統合し、その統合イメージを基に既存の骨格モデルを再構成することで、全身筋骨格モデルを作成した。その結果、853個の筋肉を持つ大規模なモデルが完成した。これは、先行研究と比べて非常に多くの筋肉を実装したモデルであり、生物学的な忠実性の高さを示している。

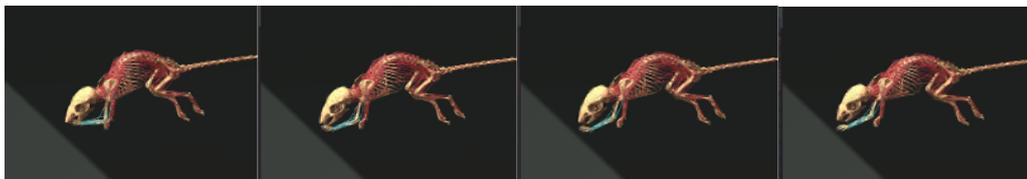


図4：左前脚の筋肉を動作させた様子（左から右へ）

モデルの物理シミュレーションには、MuJoCoが採用された。MuJoCoは、高速性と安定性に優れた物理シミュレーションエンジンであり、OpenSimと比べて600倍の速度で計算できる。また、MuJoCoには「tendon」と呼ばれる腱駆動システムが実装されており、筋肉のパラメータを設定するだけで容易に筋肉を実装できる。本研究では、このtendon機能を活用して全ての筋肉を実装した。

動作の検証としてランダム入力を生成して駆動する実験や神経振動子（非線形振動子）を含む脊髄延髄モデルを用いて、モデルの筋肉を駆動する実験を行った。神経振動子は脊髄や脳幹に存在する神経回路網であり、歩行やスイミングなどのリズム的な運動の生成に関与している。実験では、モデルの筋肉に神経振動子と筋骨格系の相互作用によりマウスモデルの行動を創発させたところ、歩行に類似した運動パターンが生成された。この結果は、構築したモデルが、生物学的に妥当な運動を再現できることを示唆している。

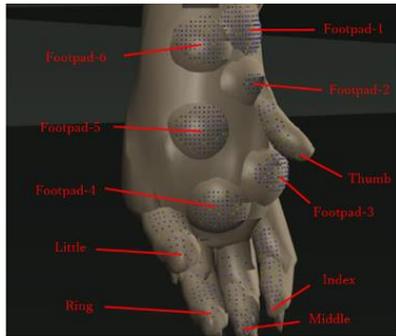


図5：左前足肉球における触覚分布



図6：レバーを押す実験の様子

さらに、本研究では、メルケル細胞の実装にも取り組んだ。メルケル細胞は、表皮の基底層に存在する機械受容器の一種であり、触覚に重要な役割を果たしている。モデルの足裏には、メルケル細胞を模したTouch Gridが実装された。Touch Gridは、接触力を計測するためのセンサーであり、モデルが環境と相互作用する際の触覚情報を取得することができる。メルケル細胞の実装により、モデルはより生物学的に忠実な感覚機能を備えることになった。

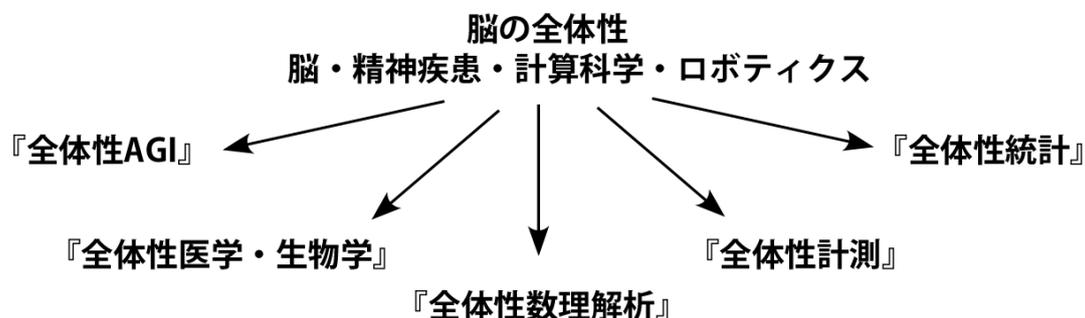
本研究の意義は、生物学的データに基づいた大規模な全身筋骨格モデルを構築し、メルケル細胞を実装したことで、より生物学的に忠実なシミュレーションを実現した点にある。このようなモデルを用いることで、動物の運動行動メカニズムをより深く理解することが可能になる。また、本研究で構築されたモデルは、ロボティクスや人工知能の分野にも応用可能である。例えば、動物の運動メカニズムを模倣したロボットの開発や、人工知能による運動制御の研究などに活用できる。

今後の展望として、研究チームは、モデルのさらなる検証と改良を行うとともに、AIによる感覚フィードバックを組み込んだ大規模シミュレーションプラットフォームの構築を目指している。具体的には、全脳モデルと筋骨格モデルを組み合わせたシミュレーションを実行し、動物の運動行動メカニズムをより包括的に理解することを目指す。このようなプラットフォームが実現すれば、生物学やロボティクス、人工知能など、様々な分野の発展に大きく貢献すると期待される。

本研究は、生物学とロボティクスの融合により、生物の運動メカニズムに迫る新たなアプローチを提示するものである。生物学的データに基づいたモデルの構築は、シミュレーションの生物学的妥当性を高めるために不可欠であり、今後もこのような研究が進められることが期待される。また、本研究で得られた知見は、動物の運動メカニズムの理解に留まらず、ヒトの運動機能の理解やリハビリテーションへの応用など、幅広い分野に波及効果をもたらすことが期待される。

## 今後の研究の展開に関する計画

本領域で提案する脳の全体性に着目した研究領域は、今後20年程度のシステム神経科学、大規模脳シミュレーション、AI・ロボティクス、精神医学を牽引する大きな流れを導く可能性がある。4人の異なる専門を融合したとしても、脳の全体性の理解への道はまだ遠く、広範な研究領域の融合を今後必要とするため、本領域は必然的に次のような分野間連携の展望を有する。



### 汎用脳型人工知能 (AGI, artificial general intelligence) への接続 『全体性AGI』

現存するAIがなく、脳にある優れた特徴である全体性の解明により、汎用脳型AI構想に直接的に貢献する。特に平と森は、本邦最大規模のAI企業であるPreferred Network社とのやり取りを始めている。

### 医学・生物学における全体性実験解析法の共有による融合領域 『全体性医学・生物学』

RNA-seqなどによって個々の細胞の詳細かつ大規模なデータを簡単に手にできるようになってきたが、未だに細胞タイプの分類や、疾患による変異を明らかにするといった従来の分析に終始している。全体性の概念と解析法の発展によって、多細胞における複数遺伝子の全体的秩序の崩壊を起因とする疾患などにおける固有の融合領域が考えられる。

### 複雑ネットワーク科学・圏論などの系の関係性を扱う数理科学との統合 『全体性数理解析』

系全体の相互作用にフォーカスする学問としては複雑ネットワーク科学や圏論の応用などの関係性を扱う比較的新しい数理科学分野があり、本領域はそうした分野との統合により全体性の解析法をさらに開拓していく。

### 量子光学、ナノテクノロジー分野との計測技術における融合領域 『全体性計測』

脳の全体性を捉えるためには計測制御技術をまだまだ発展させる必要がある。特に光学技術やナノテクノロジー分野は、主に生物系以外の産業応用分野の必要に応じて今後も大きな発展が続くと予想される。これらの新規技術を脳科学にいち早く取り入れるためにも、これらの分野との連携が必要となる。

### 統計学分野との超多自由度モデルの取り扱いにおける連携 『全体性統計』

全体性を取り扱う場合避けて通ることができないのが、超多自由度モデルの問題である。深層学習においては1兆パラメータの画像認識モデルや言語モデルが存在しているが、統計学的基礎が得られているとは言えない。全体性シミュレーションにおいてもそうした超多自由度モデルの動作安定性についての統計学的研究との融合が大きな課題となる。

本領域が主催する全体性セミナーおよびワークショップにおいて、全脳レベルの神経活動計測を可能とする可能性がある分子記録法や、大規模言語モデルに使用されるTransformer（大規模神経活動の解析に用いることができる）について徹底的に議論してきた。これらの最先端の分子生物学や自然言語処理分野との連携によって、大規模科学をテーマとした共同研究体制の構築を現在検討している。