

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：82401

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05137

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Understanding the holism of the brain by whole rodent brain simulation

研究代表者

五十嵐 潤 (Igarashi, Jun)

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

研究者番号：60452827

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 23,100,000円

研究成果の概要（和文）：マウス脳座標と脳結合データにもとづくマウス大脳皮質、大脳基底核、小脳の神経回路モデルを構築し、シミュレーションを実施した。その結果、刺激によって一次運動皮質で30-50Hzの同期的神経活動が二次運動皮質、橋、小脳に伝搬し、細胞種ごとの特異的発火位相分布を示した。1次・2次運動皮質間では、同じ体部位を表す隣接領域で振動的活動が伝搬する現象が発生した。これらは領域間の振動的活動を介した神経集団の協調した動作機構として働く可能性を示唆する。「富岳」を用いたマウス両半球大脳皮質100体のシミュレーションの同時実行を実現した。マウス脳モデルと筋骨格モデルの連携シミュレーションを実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の情報処理において脳全体の神経細胞の協調機構についてはまだよくわかっていない。本研究の領域内、領域間の振動的同期活動のシミュレーションは、脳の複雑な結合を通じた振動による協調の可能性について示唆する。本研究成果は、様々な脳疾患でみられる領域間協調における問題の理解やその治療法開発、脳の協調機構にヒントを得た省エネルギーのプロセッサ開発に役立つ可能性がある。「富岳」によるマウス大脳皮質100体のシミュレーションはデータ同化によるデータの効率的利用への第一歩となる。マウス脳 筋骨格シミュレーションは神経相互作用と身体・脳の相互作用をデジタル上で統合し、神経科学研究の新たなアプローチを可能にする。

研究成果の概要（英文）：We constructed a neural circuit model of the mouse cerebral cortex, basal ganglia, and cerebellum based on mouse brain atlas and connectome data and conducted simulations. As a result, the synchronous neural activity of 30-50Hz in the primary motor cortex was caused by stimulation, which propagated to the secondary motor cortex, pons, and cerebellum and exhibited a specific firing phase distribution for each cell type. Oscillatory activity propagated between the primary and secondary motor cortices in adjacent regions representing the same body part. These results suggest that it may act as a coordinated mechanism for the behavior of neural populations via oscillatory activity between regions. We have achieved simultaneous execution of simulations of 100 mouse cerebral cortices in both hemispheres using "Fugaku." We have achieved a coordinated simulation of mouse brain and musculoskeletal models.

研究分野：計算神経科学

キーワード：スパイクニューラルネットワーク 大脳皮質 小脳 大脳基底核 コネクトーム 筋骨格 神経振動 HPC

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 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ング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。

マウスのメソ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

### 4.1 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

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。

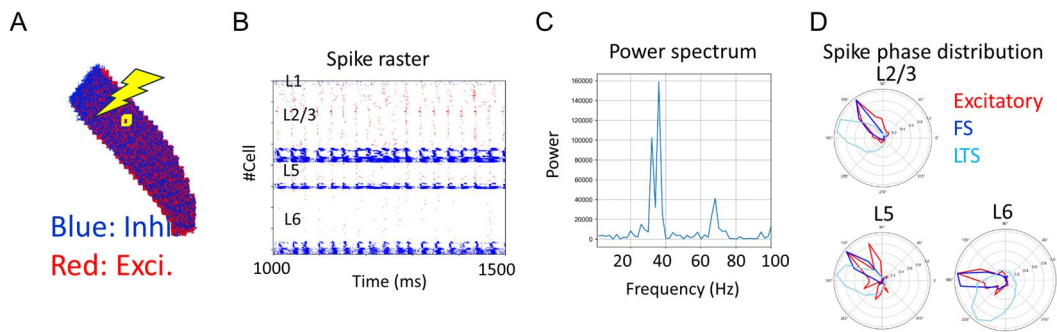


図 1 マウス左脳一次運動野モデルにおけるガンマ振動の発生。(A) 上方視点からの一次運動野モデルと刺激位置。青は抑制性細胞、赤は興奮性細胞。(B) 一次運動野モデルの発火ラスタ図。青は抑制性細胞、赤は興奮性細胞を示す。(C) 集団平均発火頻度のパワースペクトル。(D) 層別のガンマ振動に対する発火位相分布図。青は FS、水色は LTS、赤は興奮性細胞。

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体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(Courtemanche 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。

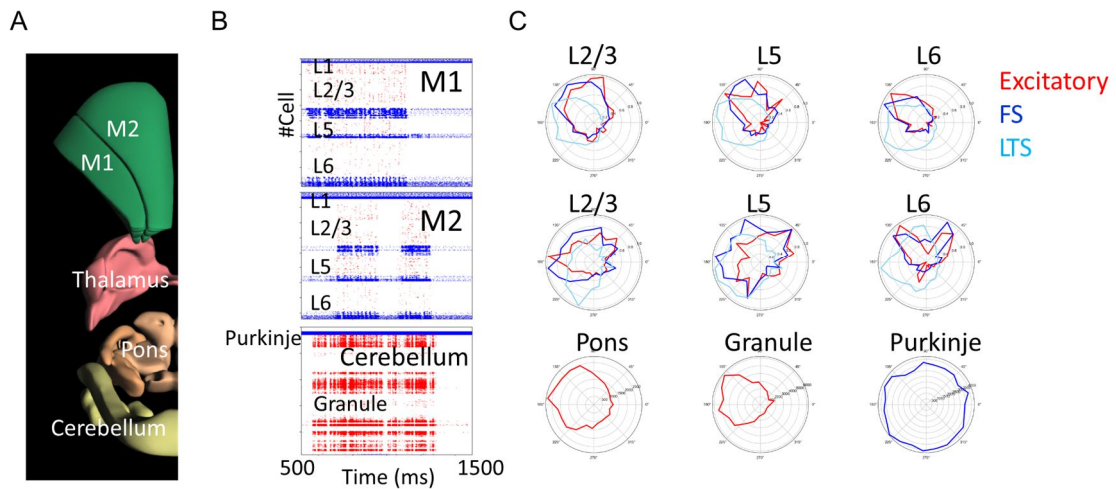


図2 マウス左脳一次・二次運動野、視床、橋、小脳からなる神経回路シミュレーションにおけるガンマ振動の伝播。(A) 対象領域の3次元CG画像。(B) 一次・二次運動野、小脳のスピックラスタ。 (C) 一次・二次運動野、小脳の神経細胞種ごとのガンマ振動に対する発火位相分布。

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播について調べた。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播が発生した(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。

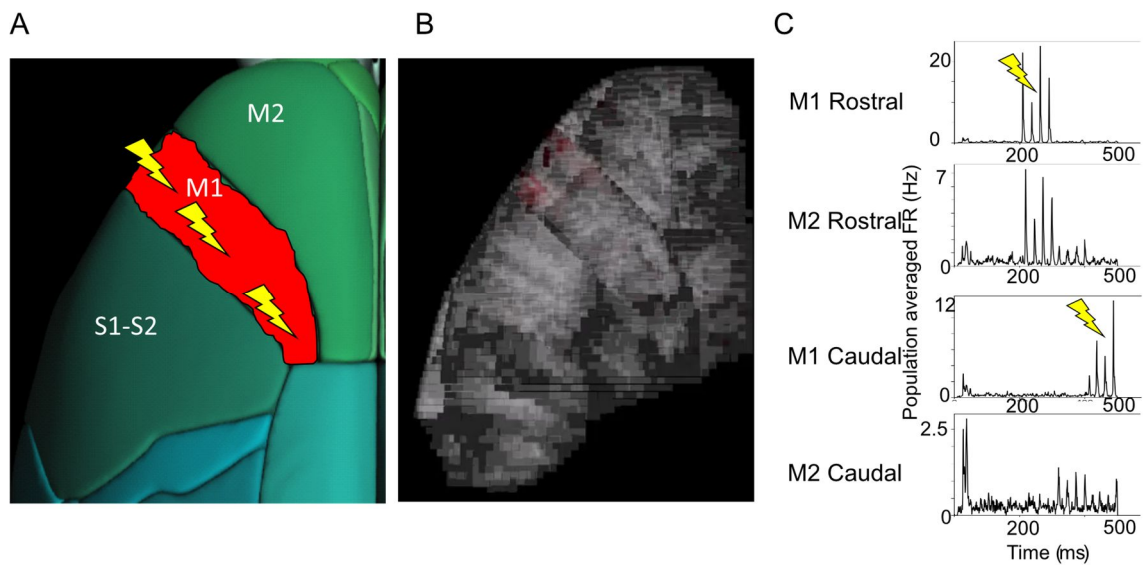


図3 1次・2次運動皮質と1次・2次体性感覚皮質の神経回路シミュレーションにおけるトポグラフィックな結合を介した神経振動の伝播。(A)対象領域の3次元CG画像と1次運動皮質の3つの刺激位置。(B)ボクセルごとの集団平均発火頻度。赤は高頻度発火を示す。(C)吻側から尾側への長軸方向で分割した部位ごとの集団平均発火頻度。

#### 4.2 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。

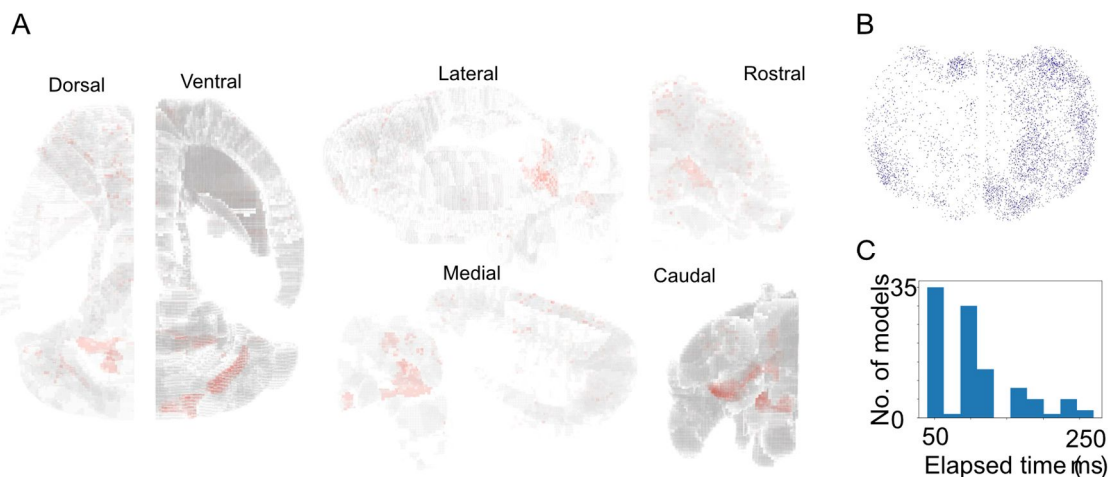


図4 マウス脳シミュレーションの拡張 (A)マウス左脳無顆粒皮質、線条体、淡蒼球、橋、小脳からなる神経回路シミュレーション。各ボクセルの集団平均発火頻度を表示。赤は高頻度発火を示す。(B)マウス両半球大脳皮質シミュレーション。発火した細胞の位置を示す。(C)マウス両半球大脳皮質シミュレーションの100体同時実行時の各プロセスの計算時間。

### 4.3 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、脳と身体との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。

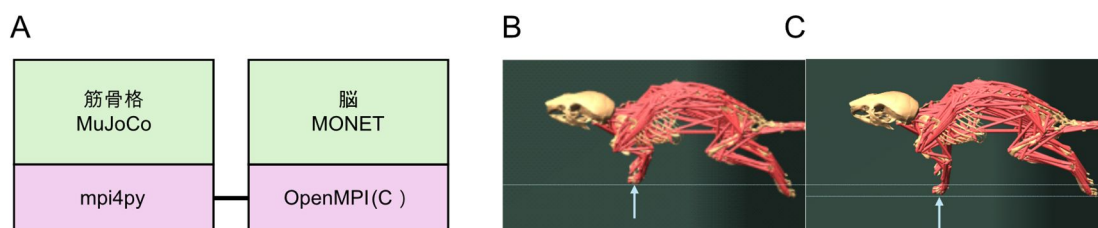


図5 マウス脳-筋骨格モデルの連関シミュレーション。(A) MPIを用いた筋骨格モデルと脳モデルの並列実行の概略図。(B)大脳皮質から前肢への脳の出力信号がある場合と、(C)ある場合の筋骨格シミュレーション。矢印の左前肢に筋肉に脳の出力信号を入力。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 五十嵐潤	4. 巻 28 巻
2. 論文標題 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	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神経回路学会誌	6. 最初と最後の頁 172,182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3902/jnns.28.172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Jun Igarashi and Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 Gamma oscillations in a connectome-based spiking neural network model of the mouse cortico-cerebellar circuit
3. 学会等名 日本神経回路学会第33回全国大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jun Igarashi, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 Propagation of gamma oscillations in a connectome based spiking neural network model of the mouse cortico-cerebellar circuit
3. 学会等名 Neuroscience2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jun Igarashi
2. 発表標題 Connectome-base spiking neural network simulation of the mouse cerebral cortex using supercomputer Fugaku
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会 - 日本神経科学学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 五十嵐潤
2. 発表標題 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
3. 学会等名 Neuroscience Network (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 J Igarashi, Tadashi Yamazaki, Hiroshi Yamaura, Kentaro Nomura, Sun Zhe, Carlos Enrique Gutierrez, Kenji Doya
2. 発表標題 A Spiking Neural Network Simulation of Layered Sheet of Cortico-Cerebello-Thalamic Circuit at Human-Scale
3. 学会等名 Neuroscience2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jun Igarashi
2. 発表標題 Large-scale simulations of mammalian brains using peta- to exa-scale computing
3. 学会等名 The First International Workshop COmputing using EmERging EXotic AI-Inspired Systems (CORtEX'22) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本日菜子, 五十嵐潤, 磯村宜和, 平理一郎
2. 発表標題 げっ歯類の脳皮質 - 大脳基底核 - 小脳回路を用いた中規模スパイクニューラルネットワークモデルの構築
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 五十嵐潤
2. 発表標題 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
3. 学会等名 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jun Igarashi, Tadashi Yamazaki, Hiroshi Yamaura, Kentaro Nomura
2. 発表標題 Acceleration of spiking neural network simulation by temporal blocking method and parallelization of input summation using spatial connectivity patterns
3. 学会等名 NEURO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 五十嵐潤
2. 発表標題 脳の大規模シミュレーションの現状と未来
3. 学会等名 神経回路学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jun Igarashi, Sun Zhe, Tadashi Yamazaki, Yoshikazu, Isomura, Riichiro Hira
2. 発表標題 Neural interactions through topographic pathways between somatotopic maps in a connectome-based spiking neural network model of the mouse sensorimotor cortex
3. 学会等名 NEURO2024
4. 発表年 2024年



1. 発表者名 五十嵐潤
2. 発表標題 データ駆動型大規模脳シミュレーションの現在と未来
3. 学会等名 第36回Future of Radiology (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Jun Igarashi, Sun Zhe, Tadashi Yamazaki, Yoshikazu, Isomura, Riichiro Hira
2. 発表標題 Propagation of gamma oscillations through topographic connections in a connectome-based spiking neural network model of the mouse sensorimotor cortex
3. 学会等名 Neuroscience2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Riichiro Hira, Tatsumi Yoshida, Hikaru Sugino, Hinako Yamamoto, Sho Tanno, Jun Igarashi, and Yoshikazu Isomura
2. 発表標題 Synchronized cerebellar and basal ganglia output enables consistent and efficient reinforcement learning
3. 学会等名 NEURO2024
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Satoshi Oota, Yuko Oho, Hiroki Mori, Jun Igarashi, Sakiko, Nakamura, Riichiro Hira, Hideo Yokota
2. 発表標題 A Biomechanics Approach to Elucidating Neuromotor Functions Using the Rodent Digital Twin
3. 学会等名 神経回路学会2024
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山崎 匡、五十嵐 潤	4. 発行年 2021年
2. 出版社 森北出版	5. 総ページ数 224
3. 書名 はじめての神経回路シミュレーション	

〔産業財産権〕

〔その他〕

脳の全体性 <a href="http://cath.sakura.ne.jp/holistic_brain/index.html">http://cath.sakura.ne.jp/holistic_brain/index.html</a>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------