

令和元年6月21日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00237

研究課題名(和文) 解剖学と情報学の連携で聴覚伝導路における音声情報のコーディングを解明する

研究課題名(英文) Interactive research between neuroanatomy and informatics reveals coding strategy in auditory ascending pathway.

研究代表者

瀧 公介 (Taki, Kousuke)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：20359772

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：中枢神経の動作原理について分子生物学的技法を応用した先進的な解剖学的解析とニューロネットワークのシミュレーションなど情報学分野の研究手法の組み合わせで独創的な成果を挙げることが目標としていた。当初のターゲットとしていたのは聴覚伝導路の脳幹上行路であり、周波数領域干渉計法と呼ばれる原理で音源の分離などが行われている可能性を探索していたが、所属する研究室が脳皮質の研究に切り替わり動物モデルを使って脳皮質層構造の意義について比較研究することが可能になったため、その解剖学的特徴を画像データとして抽出しつつ、ディープラーニングネットワークでその意義を比較できるシミュレーション実験系を作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ディープラーニングは動物の脳の構造を参考にしたアイデアを取り入れることで発展し様々な分野で実用化がみられるようになってきたが、まだ課題に対する最適化が必要で汎用性が高いとは言えない。脳皮質が本来持っている組織学特徴は6層からなる層構造であるが、現在のディープラーニングの各層はそれ自体の中で脳皮質の層構造に相当する構造が取り入れられているとは言えないし、また層構造の意義自体も解き明かされているとは言えない。今回の研究によってディープラーニングネットワークにおいてこの問題について取り組むことが可能になり、その成果はディープラーニングの汎用性を飛躍的に高めることにつながると期待できる。

研究成果の概要(英文)：Interactive research between neuroanatomy and informatics has a potential to resolve various problems in neuroscience. Our initial target was the coding strategy in the auditory ascending pathway which may execute processing utilizing frequency domain interofrometry which enables sound source separation. But our laboratory underwent a change of system and the developmental study on the cerebral cortex became the main target. This enabled to utilize the model mouse which does not have layer structure of the cerebral cortex. We analyzed anatomical feature of this conditional knock-out mouse and transfer learning on trained deep learning network for distinguishing histologies wild type and this knock-out mouse was a suitable task to estimate the performance of a new network model including the element of cerebral layer structure which enables our new challenge to reveal the meaning of the layer structure of the cerebral cortex .

研究分野：神経解剖学

キーワード：聴覚 脳皮質 局所回路 ディープラーニング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究代表者の研究室では聴覚脳幹を対象に形態学的研究が行われており、ウイルスを使った神経回路の特異的・高効率標識によって従来困難であった微細構造の解析が可能になり、聴覚伝達経路の局所回路について詳細な情報を得ることができるようになった。一方で、大学教育において実習を含めた解剖学・神経解剖学を担当する教室でもあったことから一般的な形態学研究手法の蓄積があり、それを生かして実験面で共同研究に参加した超音波イメージングの改良における研究から、情報学におけるビームフォーミングが脳内でも実現して音源分離などに貢献している可能性について着想を得た。

(2) 一方で研究代表者の属する講座は申請時点で東北大学の勝山裕博士を教授として迎えることが決まっており、モデル動物を利用して大脳皮質の構築を発生学的に解明する研究が新たなテーマとなることが予想できた。世界的な人工知能研究においてディープラーニングの実用的成果が喧伝されるようになってきているが、その発想の源泉の一つは大脳皮質の解剖学的特徴であることはよく知られている。大脳皮質の神経回路について知見を得ることでディープラーニングをはじめ人工知能の改良に貢献できることが期待できた。

2. 研究の目的

ウイルストレースーなど分子生物学的技法を応用した先進的な解剖学的解析とニューロネットワークのシミュレーションなど情報学分野の研究手法の組み合わせで独創的な成果を挙げることを目標としていた。当初は聴覚脳幹の微細構造を解析してその情報伝達路の神経回路について詳細な情報を手に入れ、またニューロネットワークのシミュレーションによって聴覚脳幹のモデルがビームフォーミングによる音源分離などを実現できることを示そうとした。またこれらの研究を双方向的に組み合わせることで、例えばシミュレーションで予想された音源分離のために効率的なコーディングに必要な特徴を解剖学的に証明するなどの相互促進的展開が可能になると期待された。また大脳皮質についてはその皮質層構造だけが失われたモデル動物がもたらされたため、大脳皮質層構造の要素を取り入れたディープラーニングの枠組みを設計し、その動作の特徴をモデル動物と正常動物の行動学的比較と対比させることで理解することが可能となった。この面でも情報学的研究と先進的な解剖学的解析の組み合わせが中枢神経の動作原理の理解を加速し人工知能などの面で応用可能な知識をもたらすことが期待できた。

3. 研究の方法

(1) 聴覚脳幹については組み替えシンドピスウイルスによってパルミトイル化配列を付加した GFP を発現させるウイルストレースーを利用する。シナプス前要素となるニューロン群をこのウイルストレースーによって順行性に標識し、一方同じ動物で、シナプス後要素も逆行性トレースーで標識、さらにシナプス自体の標識となる vGluT1 の免疫蛍光染色を組み合わせた 3 重標識によって聴覚系における特定の回路要素を可視化する。候補となる神経回路については、情報学的見地からの考察によって価値が高いと考えられるものを選択してゆく戦略をたてた。

(2) 大脳皮質層構造の形成について reelin が決定的な役割を果たしていることは以前から知られていたが、reelin からの情報伝達系に位置する Dab1 遺伝子をノックインによって flox 配列で挟んだマウスを作成し、これと大脳皮質のみで発現する Emx1 などの遺伝子のプロモーターで Cre を発現するマウスの交配によって両方の因子を持つ動物を作成すると、得られたマウスでは大脳皮質でのみ Dab1 がノックアウトされ、大脳皮質の層構造を持たないモデルマウスとなる。大脳皮質層構造の情報学的意義に研究するため、皮質層構造を反映したネットワークモデルを転移学習で既存のディープラーニングネットに導入し、その動作を通常の物と比較するが、その結果を上記モデルマウスも用いて検証すると共に動物行動実験の結果をシミュレーションで用いる課題に反映させるという双方向性の枠組みを考えた。

4. 研究成果

(1) 聴覚における研究については、適応型ビームフォーミングでは重みベクトルの情報を伝える必要があるが、その生体における候補として皮質視蓋路から下丘への投射が考えられたので、形態学的解析の当初のターゲットとしていた。大脳皮質の 2 次聴覚野の一部から下丘外側皮質・背側皮質投射ニューロンへの直接的なシナプス形成を観察し、学会で報告した。

(2) 大脳皮質の層構造についての研究では、上記モデルマウスの形態学的研究の一部を担当し、ボディアン染色などでの解析を行った (Blume M et. al., 2017)。ここで得られたデータの一部は、ディープラーニングでの判別課題としても使われ、学会で報告された。これにより、大脳皮質層構造のモデルについてディープラーニングネットワークでその意義を比較できるシミュレーション実験系が可能となった。

(3) 同時に Dab1 と同じく reelin 情報伝達系の下流に位置する Sbn1 についてもノックアウト動物を用いた解析に参加し、主に鍍銀染色などによる可視化に貢献した。また線維連絡解析手法の一環として拡散テンソルトラクトグラフィによりこのマウスでの軸索発達不良を可視化して報告した。また同じく古典的染色を用いて神経解剖学実習を改善する試みについても参加し一定の成果を得た。

< 引用文献 >

Blume Marissa et. Al., Dab1 contributes differently to the morphogenesis of the hippocampal subdivisions, Development, Growth & Differentiation, 査読有、59 巻、2017、657-673

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Blume Marissa, Inoguchi Fuduki, Sugiyama Taku, Owada Yuji, Osumi Noriko, Aimi Yoshinari, Taki Kosuke, Katsuyama Yu, Dab1 contributes differently to the morphogenesis of the hippocampal subdivisions, Development, Growth & Differentiation, 査読有、59 巻、2017、657-673

DOI : 10.1111/dgd.12393

生野 泰彬, 周 明, 鈴木 良地, 勝山 裕, 瀧 公介, ヒト脳の中脳・橋断面における神経構造可視化のための簡便染色法, 滋賀医大雑誌, 査読有、30 巻、2017、112-115

https://www.shiga-med.ac.jp/sites/default/files/2017-04/30-1-24paper_0.pdf

〔学会発表〕(計 4 件)

瀧 公介 . Deep Learning による Dab1 ノックアウト大脳皮質の判別 - 事前学習済みネットワークへの転移学習 . 第 124 回日本解剖学会学術集会 . 2019 年

谷浦 仁美, 田中 弘一, 金田 隼人, 瀧 公介, 勝山 裕 . reeler マウス脳の聴覚伝導路における髄鞘構築異常 . 第 124 回日本解剖学会学術集会 . 2019 年

井之口 文月, 山本 美葉, 瀧 公介, 山岸 覚, 金田 勇人, 勝山 裕 . Sbn1 は神経線維形成に必須である . 第 123 回日本解剖学会学術集会 . 2018 年

瀧 公介, 井之口 文月, 相見 良成, 工藤 基, 勝山 裕 . 下丘ベルト領域ニューロンへの皮質遠心性投射入力様式の可視化 . Neuroscience2016 . 2016 年

〔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 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 工藤 基

ローマ字氏名 : (KUDO, motoi)

研究協力者氏名 : 瀧 宏文

ローマ字氏名：(TAKI, hirofumi)

研究協力者氏名：勝山 裕

ローマ字氏名：(Katsuyama, yu)

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、研究者個人に帰属されます。