

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07049

研究課題名(和文)小脳学習における神経細胞の空間形状の機能的役割に関するシミュレーション研究

研究課題名(英文)Simulation study on functional roles of morphological structure of neurons in cerebellar learning

研究代表者

山崎 匡 (Yamazaki, Tadashi)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・准教授

研究者番号：40392162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳の神経細胞(ニューロン)は特徴的な空間形状を持つが、それが脳の情報処理にどのような影響を及ぼすのかはわかっていない。本研究では、ニューロンの空間形状まで忠実に再現した小脳のネットワークモデルを構築し、計算機シミュレーションによってその挙動を検証した。グラフィックスプロセッシングユニット(GPU)を用いた並列計算を行い、24倍計算を高速化した。顆粒細胞・ゴルジ細胞からなる顆粒層は約14Hzの同期した発火パターンを示した。プルキンエ細胞の発火パターンもそれと概ね同期したが、樹状突起を縮退させるとそのような同期発火は見られなくなった。このことは具体的な空間形状が重要であることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニューロンの空間形状が脳の情報処理に及ぼす影響を解明するためには、実際に形状を変化させることが必要だが、それを実験的に行うことは極めて難しい。一方、計算機シミュレーションではそれは容易である。ニューロンの空間形状の変化は神経疾患・遺伝子疾患でしばしば見られる現象であり、そのような深刻な病気に何らかの影響を与えているはずである。本研究はそのような病気の原因解明に資するツールとして神経回路シミュレーションを提案するものである。

研究成果の概要(英文)：Neurons have characteristic morphological structures, yet how the structures affect information processing in the brain remains unknown. In this study, we built a spiking network model of the cerebellar cortex composed of Purkinje cells, granule cells, and Golgi cells, that have detailed and realistic morphological shapes. We employed a graphics processing unit (GPU) for parallel computing and achieved 24 times faster numerical simulation than a standard CPU. The network exhibited synchronous oscillatory firing of granule cells and Golgi cells at around 14 Hz, whereas Purkinje cells also emitted spikes with the correlated firing rate. We found that when the dendrites of the Purkinje cells were shrunk, which was observed in animals with neuronal / genetic disorders, the synchronized firing among the Purkinje cells was disrupted. These results suggest that morphological structure of neurons play important roles in normal brain functions.

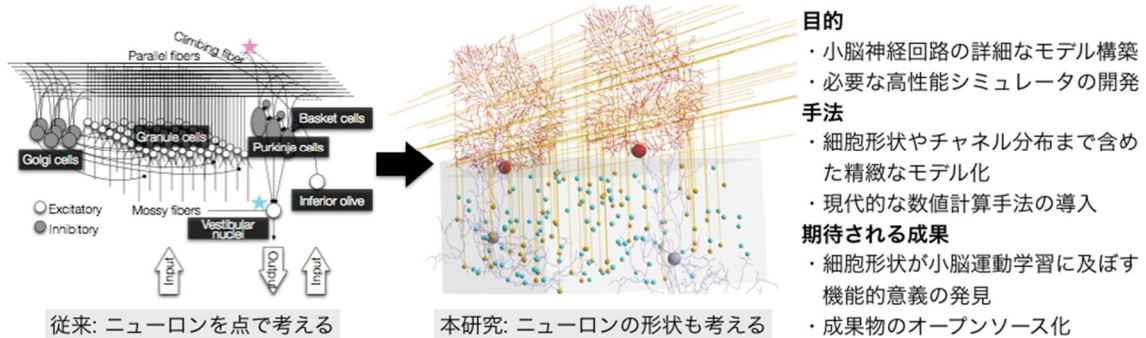
研究分野：神経科学

キーワード：小脳 シミュレーション スパイキングニューロン マルチコンパートメント

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトの脳は約 1000 億個の神経細胞 (ニューロン) がシナプスという構造を介して接続した複雑なネットワークである。脳の高次機能はニューロンのネットワークの産物であり、個々のニューロンは単純な情報処理を担う素子として伝統的に考えられてきた。しかしニューロンは特徴的な空間形状を持ち、この形状が単一ニューロンに高度な情報処理能力を提供していることが実験的に示唆されている。また、ある種の神経疾患は運動失調とともにニューロンの形状の変性を引き起こすことが知られており、形状の変性が運動失調の原因になっている可能性がある。このように、ニューロンの空間形状がどのようなメカニズムで、どのような機能をもたらすのかは明らかではなく、さらにそれが脳全体のネットワークのダイナミクスにどのような影響を及ぼすのかは明らかではない。また近年盛んな深層学習においても、個々のニューロンは単純な素子として考えられているが、ニューロンそのものの情報処理能力を再考することで、深層学習の能力をより向上させうることも期待される。

### 神経科学と計算科学の融合による、精緻な小脳神経回路の大規模数値シミュレーション



## 2. 研究の目的

そこで本研究では、ニューロンの空間形状までを精緻にモデル化した数値シミュレーションを実施し、その情報処理機構を明らかにするとともに、それがネットワークに及ぼす影響を考察することを目的とする。具体的には脳の中でも最大かつ最も複雑な形状を持つ小脳のプルキンエ細胞をターゲットとする。空間形状を考慮した場合の数値計算法は複雑になり計算に膨大な時間がかかる。そこで並列計算用ハードウェアであるグラフィックスプロセッシングユニット (GPU) を用いて計算の高速化を行う。その上で、プルキンエ細胞が持つ巨大な樹状突起による情報処理の例として、シーケンスの弁別問題に取り組む。形状を持たない単一ニューロンの場合、入力刺激に個性はないため、時空間的な刺激パターンの弁別はできないが、形状を持ちかつカルシウムや各種イオンチャネルの非線形ダイナミクスがあれば、それが可能になると考えられる。

さらに、そのような空間形状を持つニューロンからなるネットワークがどのような情報処理を可能にするかを考察するために、小脳の顆粒細胞・ゴルジ細胞・プルキンエ細胞からなる最も単純な小脳皮質のフィードフォワードネットワークモデルを構築する。顆粒細胞とゴルジ細胞もそれぞれ空間形状やカルシウム・イオンチャネルを含めたモデル化を行い、解剖学的に妥当なやり方で結合させる。その上でまずネットワークの安静時活動の再現を試みる。具体的には顆粒細胞とゴルジ細胞の同期発火の再現を目指す。

## 3. 研究の方法

プルキンエ細胞モデル、顆粒細胞モデル、ゴルジ細胞モデルはそれぞれ De Schutter & Bower (1994)、Diwaker et al. (2009)、Solinas et al. (2007) を C 言語で一から再実装した。NEURON シミュレータ上での実装は既に存在しているが、GPU による計算の高速化を行うために再実装を行った。微分方程式の数値解法は、カルシウムとイオンチャネルのダイナミクスは陽的オイラー法、膜電位は陰的オイラー法をそれぞれ用いた。陰的オイラー法では線形方程式を解く必要があり、多くの過去の研究では古典的なガウスの消去法を用いていたが、本研究では大規模化と高性能化を念頭に置いて共役勾配法 (CG 法) を用いた。数値計算は GPU を用いて並列に行い、計算の高速化を図った。

モデルの構築においては、まず再実装した各モデルが元論文の実装と同じ挙動を示すことを確認するために、元論文で用いられたものと同じ刺激に対して同じ膜電位の波形が得られるかどうかを検証した。次に GPU を用いた並列計算によって、数値シミュレーションがどの程度高速化されるかを検討した。その上で、プルキンエ細胞の樹状突起による平行線維刺激シーケンスの弁別能力を検討した。さらに、プルキンエ細胞・顆粒細胞・ゴルジ細胞からなる最も単純な小脳皮質のフィードフォワードネットワークモデルを構築し、その挙動を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) プルキンエ細胞モデル、顆粒細胞モデル、ゴルジ細胞モデルの再実装

先行研究に従って、プルキンエ細胞モデル (De Schutter & Bower, 1994)、顆粒細胞モデル (Diwaker et al., 2009)、ゴルジ細胞モデル (Solinas et al., 2007) を C 言語で一から再実装した。数値シミュレーションでその挙動を確認し、元論文の実装と同じ挙動を示すことを確認した (図 1)。

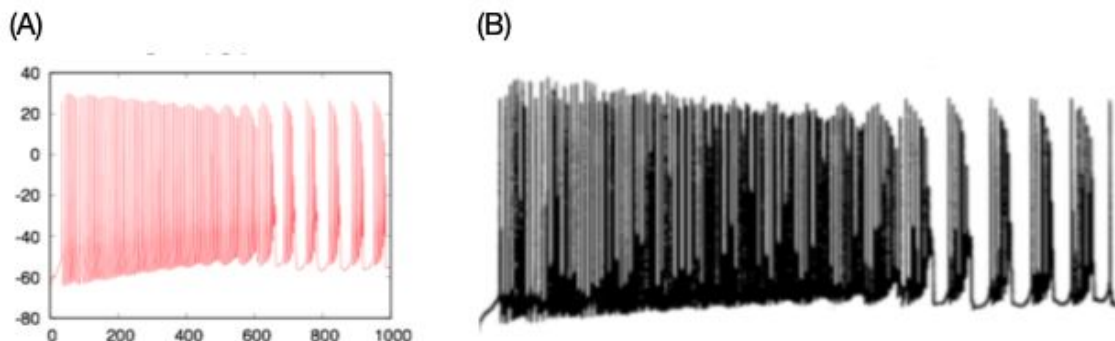


図 1: プルキンエ細胞モデルの挙動例。細胞体に 1.0 nA の電流を 1 秒間注入した場合の膜電位の変化。横軸は時間 (ミリ秒)、縦軸は膜電位 (mV) である。A: 再実装したモデルの挙動。B: 元論文の実装 (De Schutter & Bower, 1994)。

### (2) GPU による数値シミュレーションの高速化

数値シミュレーションにおいては、カルシウムとイオンチャネルの状微分方程式は陽的オイラー法、膜電位の偏微分方程式は陰的オイラー法で計算し、陰的オイラー法で現れる線形方程式は CG 法で求解した。常微分方程式は GPU のスレッドに自明に割り当てて並列計算し、CG 法は GPU のライブラリである CUDA が提供する線形方程式の関数を駆使して実装した。計算時間の比較は (4) にて後述する。

### (3) プルキンエ細胞の樹状突起による平行線維刺激シーケンスの弁別

プルキンエ細胞の細胞体に近い樹状突起を 8 箇所選択し (図 2A)、中心から周辺へ順番に刺激してもスパイクは生じないが、周辺から中心へ向かって刺激するとスパイクが生じることを確認した (図 2B)。具体的な樹状突起の形状を持たない点モデルではこのような現象は起こりえないため、空間形状を持つニューロンモデルだからこそ可能になる情報処理である。さらに、刺激部位へのシナプス結合の重みを適切に調整することで、この順番を反転し、中心から周辺へ順番に刺激したときにスパイクを生じさせることができることを示した (図 2C)。このことは、プルキンエ細胞のシナプス可塑性によって、適切なシーケンスを学習・弁別できることを示唆するものである。

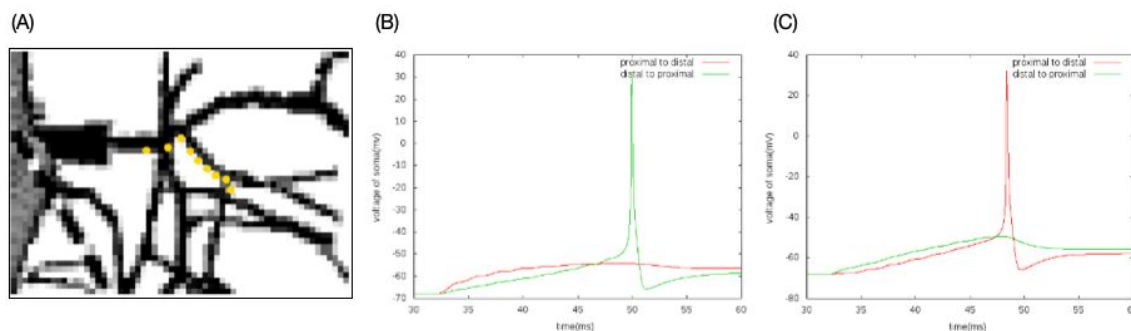


図 2: 平行線維刺激シーケンスの弁別。A: 刺激部位。細胞体に近い樹状突起を 8 箇所 (丸印) 設定した。B: 細胞体での応答。中心から周辺に向かって刺激しても膜電位は変化しないが (赤)、逆にするとスパイクが発射される (緑)。横軸は時間 (ミリ秒)、縦軸は膜電位 (mV)。C: 兵繊維の結合重みを適切に変化させると、シーケンスの順番を反転させることができる。

### (4) 小脳皮質フィードフォワードネットワークモデルによる顆粒細胞とゴルジ細胞の同期発火の検証

プルキンエ細胞・顆粒細胞・ゴルジ細胞からなる最も単純な小脳皮質フィードフォワードネットワークモデルを構築した (図 3A)。非常に巨大なネットワークであり、普通の CPU を 1 個用いる



だけでは 1 秒間のシミュレーションに約 1 週間かかってしまうが、GPU を用いた並列計算により、7 時間に短縮され、約 24 倍計算が高速化された (図 3B)。これにより、現実的な時間でこのような巨大なシミュレーションが可能になり、GPU の有用性が示された。

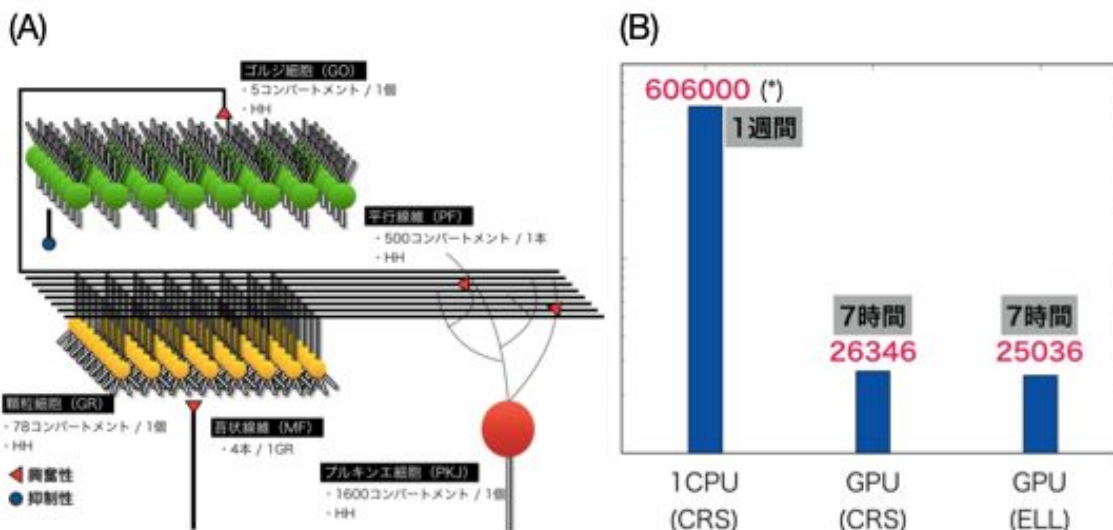


図 3: 小脳皮質ネットワークシミュレーションの概略。A: 構築したネットワークモデル。1024 個の顆粒細胞、1024 個のゴルジ細胞、1 個のプルキンエ細胞を結合させた。顆粒細胞は 78 コンパートメント、ゴルジ細胞は 5 コンパートメント、プルキンエ細胞は 1600 コンパートメントからなる。平行線維もマルチコンパートメントでモデル化され、500 コンパートメントで構成される。各コンパートメントには様々なイオンチャネルがあり、カルシウムのダイナミクスも含まれている。B: 計算時間の比較。1 秒間のシミュレーションを実施するのに、単一の CPU では約 1 週間かかってしまうが、GPU を用いると 7 時間に短縮された。陰解法で現れる線形方程式を保持するフォーマットとして、CRS と ELL を比較し、ELL の方が若干高速化されることも示した。

このネットワークモデルの挙動を検証した。具体的には顆粒細胞・ゴルジ細胞からなる顆粒層のダイナミクスに着目した。顆粒層のニューロンは、安静時には約 10--20 Hz で同期して発火することが知られている。構築したモデルでもそのような同期発火が再現された (図 4)。

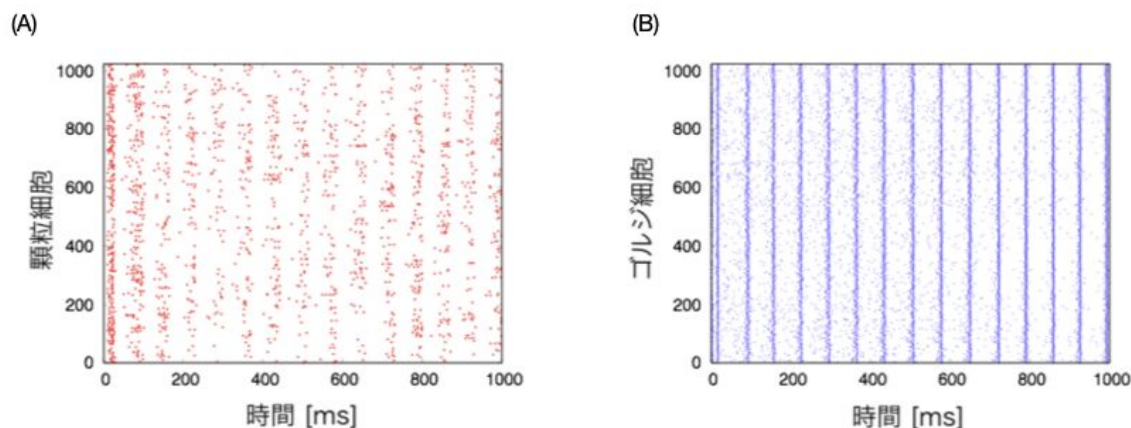
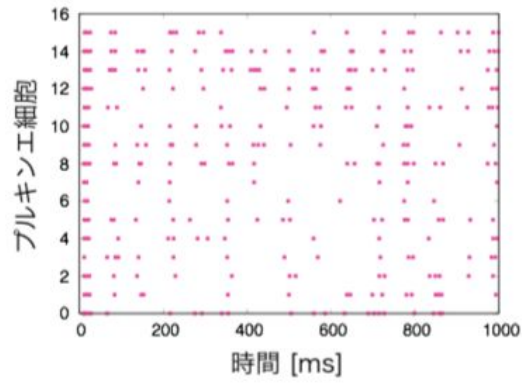


図 4: 小脳皮質ネットワークモデルによる顆粒細胞・ゴルジ細胞の同期発火。A: 顆粒細胞の発火パターン。横軸は時間 (ミリ秒)、縦軸はニューロン番号である。B: ゴルジ細胞の発火パターン。およそ 14 Hz で同期して発火していることが確認できる。

さらに、このような同期発火がプルキンエ細胞の発火パターンに与える影響を検証した。通常のプルキンエ細胞はこの同期的な入力にあわせてスパイクを発射する (図 5A) が、樹状突起を縮退させると発火頻度が大幅に下がり、同期発火も見られなくなった (図 5B)。このことは、正常な樹状突起がプルキンエ細胞の安定した活動には必要不可欠であり、ある種の遺伝子疾患/神経疾患により樹状突起が縮退すると小脳の情報処理が損なわれることを示唆する。

(A)



(B)

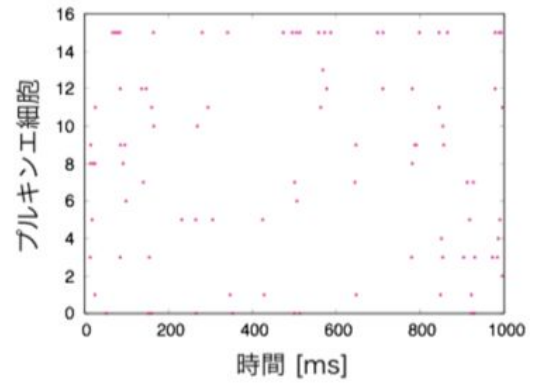


図 5: プルキンエ細胞の発火パターン。このシミュレーションではプルキンエ細胞の個数を 16 個に増やし、平行線維の走行と直行する方向に配列した。横軸は時間 (ミリ秒)、縦軸はニューロン番号である。A: 正常なプルキンエ細胞の発火パターン。B: 樹状突起を縮退させたプルキンエ細胞の発火パターン。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yuki Yamamoto, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 Dendritic discrimination of temporal input sequences in cerebellar Purkinje cells
3. 学会等名 Computational Neuroscience 2019 (CNS*2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 露木 吏, 山本 祐輝, 山崎 匡
2. 発表標題 小脳顆粒層のマルチコンパートメントモデルシミュレーション
3. 学会等名 第27 回日本神経回路学会全国大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tadashi Yamazaki, Wataru Furusho
2. 発表標題 Implementing synaptic plasticity on a cat-scale artificial cerebellum
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会, (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wataru Furusho, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 Implementation of Learning Mechanisms on a Cat-scale Cerebellar Model and its Simulation
3. 学会等名 26th International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN) 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎 匡
2. 発表標題 ヒト規模の脳神経回路シミュレーションを目指して: 小脳の場合
3. 学会等名 科学技術計算分科会2017年度会合「拡がるHPC ~新たな鼓動~」(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究分担者	五十嵐 潤 (Igarashi Jun)  (60452827)	国立研究開発法人理化学研究所・情報システム本部・上級研究員  (82401)	