

令和 2 年 4 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19456

研究課題名(和文) マルチスケールコネクトームの展開

研究課題名(英文) Establishing Multiple-Scale Connectomics

研究代表者

下野 昌宣 (shimono, masanori)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：30552137

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：昨年より、ネットワーク構築の手法を改良した(抑制性細胞も含めた多細胞間の相互作用ネットワークを構築して解析する)手法を開発してきた。その手法を用いて、多細胞間の相互作用ネットワークにおける新たな知見を得た。その研究は、bioRxivとして公開され、投稿中である[Kajiwara et al., 2019]。また2018年度に開発した3Dスキャンを用いたマイクロ回路の全脳への埋め込み方法を活用して、脳の多領域からの体系的に計測部位を選び、計測を積み重ねて来た。そこから得られるマイクロ回路の脳領域間での非一様な違いが、今後、開発される数理モデルのリアリティを格段に高める事に寄与してゆく事が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳は、100億のオーダーの数の神経細胞が繋がって出来ている。その細胞間のつながりは、単にランダムではなく、ある種の構造だった複雑性を有している。そして、脳領域間で、その特性は異なっている(非一様である)。そして、その非一様さを体系的に計測する事は、国家的なビッグプロジェクトではないと難しいと専門家でも思っている者も多い。そこを、多細胞の計測と分析手法を成熟させ、3Dスキャンを活用する新たな切り口で、現実的に大目標を体系的に前進させている。このような研究が、脳がもし疾患になるとどうなるのか、を予測した結果を解釈したりする助けとなるリアリティを有した数理モデルにつながる確実な道の一つである。

研究成果の概要(英文)：Since last year, the company has developed a (Construct and analyze networks that include inhibitory cells) method that improves on its network construction methods. New findings from this approach have been published and published in BioRxiv [Kajiwara et al., 2019]. We have also accumulated systematic measurements from multiple brain regions using a method developed in 2018 to implant microcircuits into the whole brain using 3D scanning images. It is expected that the non-uniform differences among the brain regions of the microcircuits obtained in these accumulations will develop to contribute to greatly enhancing the realism of computational models in the near future.

研究分野：神経系ビックデータ

キーワード：神経 脳 ネットワーク 3Dスキャン ビックデータ 非一様 抑制細胞 情報

1. 研究開始当初の背景

脳は様々なスケールで特徴的な組織構造が観察され、そのそれぞれのスケールが認知機能の各側面に対して協同的に働いている。本研究では、すでに世の中に共有されている、神経回路網レベルのマイクロデータと脳領域間接続のマクロデータとの統合を、数理モデリングの観点から戦略的に行う計画から開始した。申請当初の申請者は米国からの帰国すぐで、実験環境を持っていなかった。

2. 研究の目的

背景に記述した様に、研究の目的は、脳のマルチスケールモデリングそのものの準備から開始した。そんな中、幸いな事に、本プロジェクトの期間中で、京都大学医学部への異動し、新たなラボの立ち上げを行うとともに、別経費にて実験機器を購入する事ができた。モデリングは現実を反映する形で構築されなくては意味がなく、data driven なアプローチは必須である。その観点から、モデリングを正確に行うための土台となる、ビックデータの計測に乗り出し、そのデータを解析する技術の向上も図った。具体的には、(カテゴリーの分類も与えた)細胞のスケールでの相互作用を 1-2 脳領域の広がりで見測する。その各脳領域で見測したデータを、全脳の中の正しい位置に正確に埋め込む事である。ここで得られるデータは、脳領域間相互作用モデルにおける各領域の定義を細胞のスケールでの内部構造と接合する事に寄与する。

3. 研究の方法

次章で紹介する成果の順番に従って、用いた手法の説明を加える。

3-1. マクロ脳の研究 [Shimono, Hatano, 2018]

別グループ(欧州と日本)で蓄積された、異なるデータベースを統合した。片方は、脳領域間の構造接続に関するデータベースであり、もう片方は、脳に近い硬膜下に広く配置した多くの電極で同時計測した電気活動のデータベースである。前者の接続上を、電気がどの様に伝搬しているかを、脳に刺す電極で見測した電気活動の遅延時間と比較して、電気伝搬が主にネットワークにおける最短パスを経由している度合いや、代表的な伝搬速度を得た [Shimono, Hatano, 2018]。

3-2. MRI と 3D スキャンの重ね合わせ [Ide et al., 2018]

In vivo 計測でも in vitro 計測でも、その局所活動計測部位を、正確に全脳の中に置いて確認する事は、常々、重要である。我々は、(1)脳摘出前に構造 MRI を計測し、その画像から脳表面を画像解析により抽出。そして、(2)その局所活動計測の前後の、脳摘出可能な際に、3D スキャンを用いて脳表面を計測し、計測部位を(1)で得た全脳空間の中に“埋め込む”技法を用意した。

3-3. ネットワーク推定 (抑制あり) [Kajiwara et al., 2019]

最後に、特定脳領域から計測した電気活動計測データから、細胞間の因果的な相互作用を定量化する解析手法を以前に開発していたが [Shimono, Beggs, 2014]、その手法を、興奮性

-抑制性の違いを判別できる方法に拡張するとともに、染色により皮質の層構造の情報も合わせ、かつ推定された接続構造を、他の細胞への制御を行える能力という観点から影響度の高い神経細胞の位置取りを評価した[Kajiwara et al., 2019]。

4 . 研究成果

2017 年度には、脳マクロでの理論 研究(データ解析+モデル分析)において、我々の伝達速度を推定し、脳構造配線とミリ秒スケールでの早い脳内ダイナミクスを比較した研究成果が論文として発刊された[Shimono, Hatano, 2018]。この研究は、Netsci 学会でトークに選ばれて、Youtube にてシェアされている様である (<https://www.youtube.com/watch?v=9a-dczDZsAk&t=2s>)。

既述の様に、2017 の後半から、京都大学に移動して、新しいラボの立ち上げかを行い、実験系を新規に用意した。プロジェクト開始時には「如何にミクロスケールとマクロスケールの知見を統合するか」という問いに対して、(シミュレーションにおける統合しか想定できていなかったが)2018 年には、生理実験の間に 3D スキャンを挟み込む事によって、ミクロ回路をマクロな脳全体の中に埋め込む、という世界的にユニークな発案かをした。この結果もしくは実験手技は、JoVE というビデオジャーナルに受理され、出版された[Ide et al., 2018]。本論文の情報は、公開直後から高い visibility を示している。また、本スキャン手法をヒト死後脳に適用し、MRI で計測した画像と比較して、ボクセルサイズを超えうる精度での重ね合わせができる可能性も示した。さらに、新規な多電極計測装置を用いたデータ計測も、データの信頼性の評価を 5 ヶ月程度は慎重に続け、スムーズに行えるようになった。そこで得られているデータに関して、これまでのネットワーク構築の手法を改良した(抑制性細胞 も含めたネットワークを構築して解析する)手法も適用した。その研究は、2019 年に BioRxiv に公開して、査読中である[Kajiwara et al., 2019]。

以上により、本プロジェクトの期間中で、新規な実験パラダイムの発表に続いて、詳細なモデリングを可能とするビックデータを着実に蓄積して、大局的ルールの発見的研究へと続く道筋が敷かれた。この新たな実験系で得られるデータはモデル作成という観点でも意義深いのみならず、様々な条件(脳領域間、発達過程、病態 etc.)のデータを体系的に比較して発見に至る、という波及効果が期待される。つまり、プロジェクト開始時よりも、現実世界を深掘りできる研究の型を築けた点において、当初の計画以上の進展と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ide, S., Kajiwara, M., Imai, H., Shiono, M.	4. 巻 147
2. 論文標題 3D Scanning Technology Bridging Microcircuits and Macroscale Brain Images in 3D Novel Embedding Overlapping Protocol.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Vis. Exp.	6. 最初と最後の頁 e58911
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3791/58911	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiono Masanori, Hatano Naomichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Efficient communication dynamics on macro-connectome, and the propagation speed	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2510
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-20591-y	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 -

1. 著者名 Kajiwara, M., Nomura, R., Goetze, F., Akutsu, T., & Shiono, M.	4. 巻 218
2. 論文標題 Inhibitory neurons are a Central Controlling regulator in the effective cortical microconnectome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 954016
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1101/2020.02.18.954016	査読の有無 無
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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kajiwara, M., Ide, S., Imai, H., Shiono, M.,
2. 発表標題 Natural embeddiment of microconnectome to bridge a scale gap.
3. 学会等名 Network Science seminar 2019
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimono M.
2. 発表標題 [An introductory talk] From Neuroscience to Network Science
3. 学会等名 Network Science seminar 2019 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 L. Puwen, H. Natsukawa, M. Shimono, K. Koyamada
2. 発表標題 Multi-scale Comparison Visualization System of Mouse Brain.
3. 学会等名 PasificVis 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoki Kajiwara, Felix Goetz, Akitoshi Seiyama, Masanori Shimono
2. 発表標題 Excitatory and Inhibitory Information flows on Micricnectome [オーラル, 審査あり]
3. 学会等名 Neuro2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下野昌宣
2. 発表標題 Connecting multi-scale networks in the brain.
3. 学会等名 バイオインフォマティクスセミナーシリーズ (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hase T., Shimono M.
2. 発表標題 Neural network embedding of real neuronal networks [オーラル, 審査あり]
3. 学会等名 NetSciX 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梶原基, 下野 昌宣
2. 発表標題 Basic topologies of E/I categorized microconnectome.
3. 学会等名 次世代脳シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 オラフ スポーンズ著, 下野昌宣 訳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 みすず書房	5. 総ページ数 408
3. 書名 脳のネットワーク	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>3D Scanning Technology Bridging Micro and Macro https://www.jove.com/video/58911/3d-scanning-technology-bridging-microcircuits-macro-scale-brain-images @Sci_Ani https://twitter.com/Sci_Ani/status/1128223237303951360 Multi-Scale Neural Networks Laboratory http://shimono-u.net/ シリーズ白盾対談 「実験と理論とシミュレーション」 https://www.hakubi.kyoto-u.ac.jp/pub/nl15/Newsletter015-03.pdf @JoVE_Editorial https://twitter.com/JoVE_Editorial/status/1128034679943098368 Multi-Scale Neural Networks Laboratory http://shimono-u.net/ 京都大学教育研究活動データベース https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/xY5zE</p>

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
--	---------------------------	-----------------------	----