

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06850

研究課題名（和文）小脳神経細胞のミクロな形態が回路全体のマクロな情報処理に及ぼす影響のモデル研究

研究課題名（英文）Modeling study on the impact of detailed biophysical properties of individual neurons on global network dynamics in the cerebellum

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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：小脳の情報処理において、空間形状やイオンチャネルの分布のような単一ニューロンの詳細な構造が、回路全体の情報処理にどのような影響を与えるかを検討するために、顆粒細胞・ゴルジ細胞・プルキンエ細胞のマルチコンパートメントモデルを実装し、小脳皮質のネットワークモデルを構築した。シミュレーションの高速化のために陽解法を使用し、シーケンス刺激に対するプルキンエ細胞の応答や学習能力を検討した。さらに、プルキンエ細胞の樹状突起の縮退とそれに伴う小脳核ニューロンの発火パターンを調査し、運動失調の関連性を調査した。これらの成果は査読付論文と教科書にまとめられている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の機能はニューロンのネットワークのダイナミクスとして生じるというのが一般的なコンセンサスであり、翻って個々のニューロンは単純な素子であると暗に仮定される場合がある。本研究は、その暗黙の仮定に反論するものであり、単一ニューロンであっても樹状突起とイオンチャネルの非線形性を巧みに利用することで、高度な情報処理が可能になることを示唆するものであり、その点で学術的意義がある。また、複雑なニューロンモデルのシミュレーションを高速に行うための数値計算手法を開発しており、シミュレーション研究の普及・発展に貢献するという意義もある。

研究成果の概要（英文）：To investigate how the detailed structure of individual neurons, such as spatial morphology and distribution of ion channels, influences information processing in the cerebellum, multi-compartment models of granule cells, Golgi cells, and Purkinje cells were implemented, and a network model of the cerebellar cortex was constructed. To speed up simulations, we adopted an explicit method to calculate membrane potentials. Then, we examined the intracellular dynamics and learning capabilities of Purkinje cells in response to sequential stimuli of parallel fibers. Furthermore, we examined how shrinkage of dendrites in Purkinje cells affect the spatiotemporal activity of downstream deep cerebellar nucleus neurons. These findings have been summarized in peer-reviewed papers and a textbook.

研究分野：神経科学

キーワード：小脳 マルチコンパートメント シミュレーション 樹状突起計算

## 1. 研究開始当初の背景

神経細胞（ニューロン）の複雑な形態は、それそのものが高度な情報処理機能を担っていることが示唆されている。単体でも十分複雑な形態を持つニューロンが多数接続したときに、ネットワークとしてどのような機能が実現されるのか、また遺伝子疾患によって引き起こされる形態の変化によってその機能がどう変化するかは未だ不明である。これらを実験的に解明するのは技術的に困難であるため、数理モデルを用いた数値シミュレーションが有効な手法である。本研究では、これまでに構築してきたニューロンの形態まで再現した小脳皮質回路モデルの大規模な数値シミュレーションを実施する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ニューロンの形態を考慮した小脳皮質の詳細なネットワークモデルを構築し、形態の変化と小脳回路の情報処理機構、具体的には記憶と学習の能力にどのような影響を与えるかを検討することにある。小脳の細胞はやはり特徴的な形態を持っている。例えばプルキンエ細胞は脳全体で最も巨大なニューロンであり、珊瑚のような二次元上に広がる大きな樹状突起を持ち、数十万個のシナプスを受け取っている。マルチコンパートメントモデルと呼ばれるニューロンモデルを用いて、近年の実験技術の向上によって得られた様々な形態データを取り込み、構築を進める。そして、神経回路シミュレーション向けの並列計算手法を確立し、スパコンを活用した大規模な数値シミュレーションによって、その挙動を解析する。さらに、実験では困難な操作として、人為的にニューロンの形状を変化させ、その影響を考察する。

## 3. 研究の方法

小脳皮質を構成する代表的なニューロンである顆粒細胞・ゴルジ細胞・プルキンエ細胞の空間形状やイオンチャネルの分布を考慮した詳細な生物物理学的モデルをマルチコンパートメントモデルとして実装し、解剖学的構造に忠実に接続する。それにより、いわゆる Marr-Albus-Ito モデルとして知られる小脳のパーセプトロン回路を構築する。まず正常な系でのネットワークのダイナミクスを検証する。次に、その系において、様々な平行線維刺激に対するプルキンエ細胞の応答を調査し、形状を持たないニューロンモデルを用いた場合と比べて、明らかに高度な情報処理を行なっている例を発見する。また、その情報処理において本質的なイオンチャネルを特定し、その理由を考察する。最後に、プルキンエ細胞の樹状突起を縮退させた場合に、ネットワークの出力がどう変化するかを検証する。

## 4. 研究成果

### (1) 小脳皮質マルチコンパートメントネットワークモデルの構築

顆粒細胞・ゴルジ細胞・プルキンエ細胞のマルチコンパートメントモデルを先行研究に倣って独自に実装した。先行研究は NEURON シミュレータを用いて実装されているが、本研究では C/C++ 言語で独自に実装した（項目(5)に関連）。個々のモデルの動作を NEURON シミュレータのものと比較し、計算結果が一致することを確認した。さらに、それらのモデルを小脳の解剖学データに基づいて接続し、顆粒細胞 2048 個、ゴルジ細胞 512 個、プルキンエ細胞 512 個からなる小脳皮質のネットワークモデルを構築した（図 1）。総コンパートメント数は 2,071,457、シナプス数は 780,404 となった。ネットワークの挙動を調査したところ、安静時の小脳で見られる 10 Hz 程度の周波数帯でそれぞれのニューロン集団は周期的かつ同期的に発火していた。

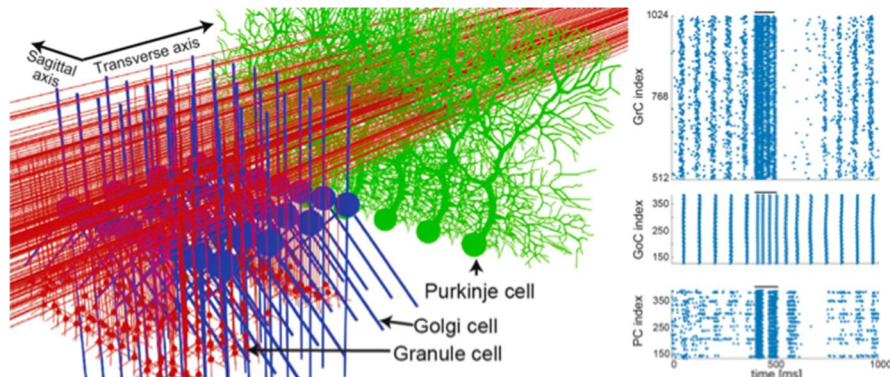


図 1: 構築した小脳ネットワークモデル（右）と、各ニューロン集団の発火パターン（左）。Kobayashi et al. (2021)より抜粋。

## (2) マルチコンパートメントモデル向け高性能数値計算手法の開発

項目(1)で構築したネットワークモデルのシミュレーションは非常に長時間に及ぶため、数値計算法の改良によるシミュレーションの高速化に取り組んだ。膜電位の計算には NEURON シミュレータを含め従来 Crank-Nicolson 法が一般的に用いられているが、陰解法であるため 1 ステップごとに連立方程式を解く必要がある。その際、大量のメモリアクセスが発生するため、純粋な演算時間よりもメモリアクセスの時間の方がボトルネックになりうる。このことは、今後ネットワークが大規模になればより顕著な問題となりうる。この潜在的な問題を解決するために、陽解法による膜電位の計算に取り組んだ。拡散方程式向けの陽解法である Runge-Kutta-Chebyshev 法を膜電位計算に援用し、かつ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駆使して、連立方程式の求解に一般的な共役勾配法を用いた Crank-Nicolson 法と比べて高速かつ低メモリアクセスを実現した。項目(1)の結果と併せて、成果を査読付論文として出版した (Kobayashi et al. 2021)。

## (3) 単一プルキンエ細胞によるシーケンス弁別と学習能力の評価

項目(1), (2)によってネットワークを構築しプルキンエ細胞に対して平行線維刺激を入力可能になったため、平行線維刺激に対するプルキンエ細胞の応答を調査した。小脳は運動制御において重要な役割を担っており、なめらかな運動は全身の多数の筋を適切な大きさ・順番で収縮させることで実現される。すなわち筋収縮のシーケンス認識・生成が本質であると考えられ、そのためにプルキンエ細胞が入力シーケンスに関する情報処理を担っていることが期待される。従来のニューラルネットワーク研究ではシーケンス弁別・学習はネットワークの機能として実現されていたが、本研究では単一プルキンエ細胞でも可能かどうかを検討した。

プルキンエ細胞の樹状突起ケーブルを一本選び、その上の複数の平行線維シナプスを末端から細胞体に向かって順番に刺激するか、その逆向きで刺激するかで、細胞体での応答が変化するかどうかを調査した。その結果、細胞体の応答には刺激方向に対する選択性があり、よって平行線維のシーケンス刺激に対する弁別能力が備わっていることを確認した (図 2)。これは空間形状を持たないニューロンモデルでは不可能である。その性質をより詳しく調査するために、刺激位置・間隔・長さ・大きさを様々に変化させながら網羅的なシミュレーションを行い、弁別可能な刺激空間を特定した。さらに、イオンチャンネルを 1 つずつ順番に停止し、シーケンス弁別に参与しているチャンネルの特定をおこなった。結果として、T 型カルシウム依存性チャンネルが不可欠であることを確認した。T 型カルシウム依存性チャンネルは長い時定数を持つため、刺激シーケンスの時間的統合に必要であることは容易に想像可能だが、それ以外の長い時定数を持つチャンネル (例えば P 型カルシウム依存性チャンネル) は停止しても弁別能力の極端な低下を引き起こさないため、適切な時間スケールの時定数が本質であることが示唆された。

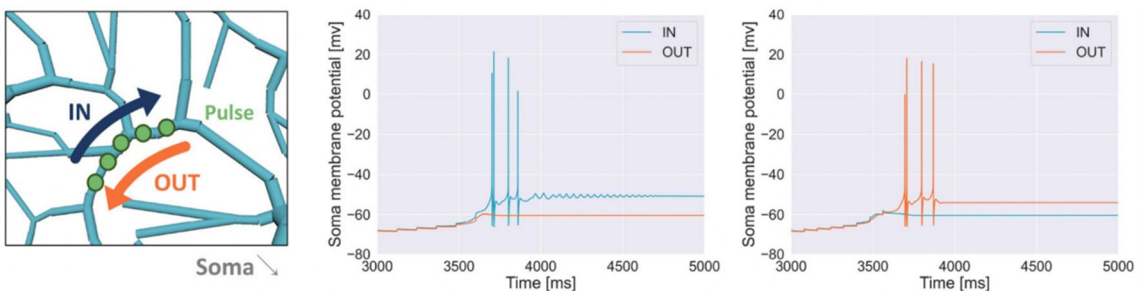


図 2: 単一プルキンエ細胞モデルによる入力シーケンスの弁別。左: 樹状突起上の刺激の仕方。中央: IN 方向のシーケンス刺激でのみスパイクが発射される場合。右: OUT 方向のシーケンス刺激でのみスパイクが発射される場合。入力方向に対して選択性がある。Tamura et al. (2023)より抜粋。

さらに、シーケンスの方向を弁別するだけでなく、スパイクを発射するシーケンスが学習可能かどうかを検討した。平行線維のシーケンス刺激の直後に登上線維入力を模した刺激を加え、スパイクタイミング依存シナプス可塑性により平行線維重みの学習をおこなった。その結果、学習によってスパイク発射を引き起こすシーケンスの方向を逆転させることができた。

これらの結果は、小脳が関与する運動制御・運動学習において、ネットワークとしてのダイナミクスに加えて、単一ニューロンの情報処理も重要な役割を担っており、単一ニューロンの情報処理能力について深く検討する必要があることを示唆している。一連の成果を査読付論文として出版した (Tamura et al. 2023)。

#### (4) プルキンエ細胞の樹状突起縮退が小脳の出力に及ぼす影響の調査

神経回路シミュレーションの利点は、特定のイオンチャネルのみを停止させたり、ニューロンの形状を自由に变化させられることであり、それにより局所的な変化が全体の挙動に及ぼす因果関係を検討することが可能になる。項目(1)で構築したプルキンエ細胞の樹状突起を縮退させると、プルキンエ細胞の同期的発火が減弱し、集団としてはランダムに非同期に発火するようになった。プルキンエ細胞の下流に小脳核のニューロン集団を用意して接続すると、正常時には小脳核ニューロンはプルキンエ細胞から同期した抑制性入力を受けて過分極し、過分極からリリースされるとバースト発火する、という挙動を繰り返したが、プルキンエ細胞の樹状突起を縮退させた状態ではプルキンエ細胞からの入力が非同期になるため、小脳核ニューロンは常に抑制されスパイクを発射できなくなった。このことはネットワークの挙動において樹状突起があることによるダイナミクスの調節が重要であることを示しており、脊髄小脳変性症 I 型で見られるプルキンエ細胞の樹状突起縮退と運動失調の関連性について、それが因果関係であることを示唆している結果である。現在論文を準備中である。

#### (5) 他脳部位の神経回路シミュレーションへの展開

本研究は小脳のシミュレーションにフォーカスしたものであるが、本研究で開発したシミュレータは、小脳だけでなく大脳皮質ニューロンのシミュレーションにも改変可能である。米国 Allen 研究所が構築・公開している Allen Cell-Type Database (CTDB) はマウス大脳皮質ニューロンの巨大なデータベースであり、CTDB 上のニューロンのデータは同じく公開されている Python の API (Allen SDK) を利用してダウンロードし、シミュレーション可能となっている。シミュレーションには NEURON シミュレータが用いられるが、本研究で開発したシミュレータでもシミュレーション可能にするフレームワークの開発を開始した。既に CTDB 上のニューロンのシミュレーションそのものはできており、NEURON シミュレータと同一の計算結果が得られている。現在は Allen SDK への組み込みを行っており、最終的には NEURON シミュレータそのものの置き換えを目指している。

#### (6) その他

本研究の内容を含む神経回路シミュレーションに関する教科書を出版した (山崎, 五十嵐 2021)。

#### 参考文献

Taira Kobayashi, Rin Kuriyama, Tadashi Yamazaki. Testing an explicit method for multi-compartment neuron model simulation on a GPU. *Cognitive Computation*, 2021. DOI:10.1007/s12559-021-09942-6.

Kaaya Tamura, Yuki Yamamoto, Taira Kobayashi, Rin Kuriyama, Tadashi Yamazaki. Discrimination and learning of temporal input sequences in a cerebellar Purkinje cell model. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17,1075005, 2023.

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 12 月 17 日.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kobayashi Taira, Kuriyama Rin, Yamazaki Tadashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Testing an Explicit Method for Multi-compartment Neuron Model Simulation on a GPU	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cognitive Computation	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12559-021-09942-6	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 Yamazaki Tadashi, Igarashi Jun, Yamaura Hiroshi	4. 巻 462
2. 論文標題 Human-scale Brain Simulation via Supercomputer: A Case Study on the Cerebellum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 235 ~ 246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2021.01.014	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 Kuriyama Rin, Casellato Claudia, D'Angelo Egidio, Yamazaki Tadashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Real-Time Simulation of a Cerebellar Scaffold Model on Graphics Processing Units	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1--12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncel.2021.623552	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Taira Kobayashi, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 An explicit method to accelerate simulation of a cerebellar multi-compartment network model
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taira Kobayashi, Rin Kuriyama, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 High-performance simulation of multi-compartment models using an explicit method
3. 学会等名 第31回日本神経回路学会全国大会 (JNNS2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kaaya Tamura, Taira Kobayashi, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 Discrimination of stimulus sequences by dendritic computation
3. 学会等名 第31回日本神経回路学会全国大会 (JNNS2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taira Kobayashi, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 A new acceleration method for multi-compartment neuron model simulation
3. 学会等名 第43回日本神経科学学会全国大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Taira Kobayashi, Tadashi Yamazaki
2. 発表標題 Simulation of multicompartment neuron models using an explicit PDE solver
3. 学会等名 第30回日本神経回路学会全国大会
4. 発表年 2020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〕

Cerebellum-neuron-model-simulation-using-RKC <a href="https://github.com/numericalbrainorg/Cerebellum-neuron-model-simulation-using-RKC">https://github.com/numericalbrainorg/Cerebellum-neuron-model-simulation-using-RKC</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
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)	

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