

昆虫嗅覚系全脳シミュレータの構築

並木重宏¹, 加沢知毅¹, 高嶋聰¹, S. Shuichi Haupt¹, 西川郁子², 池野英利³, 神崎亮平¹¹東京大学先端科学技術研究センター, ²立命館大学情報理工学部, ³兵庫県立大学環境人間学部
namiki@brain.imi.i.u-tokyo.ac.jp, kanzaki@rcast.u-tokyo.ac.jp

概要：我々は生物の環境への適応能の解明を目指し、嗅覚系を中心とするカイコガの全脳にわたるモデルの構築を行っている。データベースに集積された実験データより、細胞の膜特性・細胞間の接続関係を得るための要素技術を開発・整備し、さらに、モデルを精緻化するための実験を継続して行っており、実験とシミュレーションを複合した取り組みを紹介する。

1 はじめに

生体の全細胞を同時に計測することは不可能であり、神経系の動作原理を解明するためには、実験データの集積に基づくモデルによるシミュレーションを可能にする計算機科学との連携が必須である。我々は、こうした生物学・計算機科学を融合させたアプローチを適用する対象として、現在までに十分な実験データを有し、かつ、スーパーコンピュータで再現可能なサイズの神経系を有するモデル生物である昆虫（カイコガ）を採用した。昆虫の脳全体の再構築を行うことにより、シミュレータの出力と、生物の行動を比較することによって、正確なモデルの評価・検証が可能な点が特長である。

これまでに、カイコガの神経細胞データベースを構築し^[1]、登録されている脳内前運動中枢の神経細胞を分析し、5領域に分割して、形態情報の定量化を行った。シンプルな積分発火モデルベースのネットワークモデルを構成し、実際のカイコガの行動様の出力を再現した（図1, 2）。各細胞の膜電位変化は、発火率の変化によって3値化し、これに基づいて、神経細胞同士の接続関係の推定を行った。

この過程で明らかとなった課題を考慮し、必要な実験データ・要素技術を検討した上で、最終的に、神経細胞の形状を反映した、一細胞当たり約100コンパートメントで構成された細胞モデルを、一万個連結したネットワークモデルの構築を目標とする。今回は、神経細胞の形態情報をより精密に記述すべく、マルチコンパートメントモデルの構築を行った。

2 モデル化

方法論の妥当性を評価するため、今回は、形態とシナプス部位まで同定されている下降性神経（GII-A）と運動神経（cv-1NMN）に着目した^[2]。共焦点顕微鏡によって、得られた光学切片画像

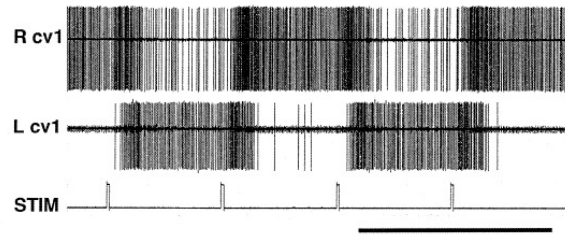


図1. 左右で反転した運動出力。

カイコガ頸部運動神経(R-, L cv1)は、匂い刺激 (STIM) に依存したフリップフロップ応答を示す。スケールバーは10秒（文献[4]より改変）。

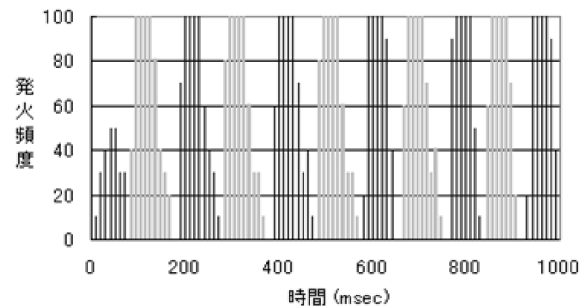


図2. 神経回路モデルの出力。

両半球のそれぞれについて、行動司令に当たる細胞モデルの活動量を示す。

データより、単一細胞の形状データを抽出した（図3A）。これを用い、NEURONシミュレータにおいて、抽出された形状データのマルチコンパートメント化を行った。各コンパートメントについて、電気的特性を以下のように定めた。

$$I_m = g_{Na}(V-E_{Na}) + g_{dir}(V-E_K) + g_{leak}(V-E_{leak})$$

E_{Na} , E_K , E_{leak} はそれぞれ、 Na^+ , K^+ , リーク電流の平衡電位 (50, -77, -65mV) を表す。電位およびコンダクタンスの設定はHodgkin-Huxleyモデル^[3]に従った。

各コンパートメントの膜電位変化は、膜電流によって起こる電圧降下として計算した。 Na^+ , K^+ 電流のコンダクタンスは次のように記述した。

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m^3 h \text{ for Na}^+ \text{ conductance}$$

$$g_K = \bar{g}_K n^4 \text{ for K}^+ \text{ conductance}$$

\bar{g} はコンダクタンスの最大値, m , h は Na^+ 電流の活性化・不活性化, n は K^+ 電流の活性化のゲート変数を示す. ゲート変数は電位依存性の微分方程式で記述した.

標本における二神経細胞の重複部位 (~1-4 μm) をシナプスと判定した^[2]. シナプス電流は, シナプス部のコンダクタンスを g_{syn} , シナプス部の膜電位, 陽イオン電流の逆転電位を E として, $g_{\text{syn}}(V-E)$ とした. g_{syn} は指数関数状のシナプス入力電流を仮定した.

3 シミュレーション

形態抽出を行い, 細胞の分枝が起こらない範囲を単一コンパートメントとして, GII-A, cv-1 NMN をそれぞれ 7399, 5099 個のコンパートメントに分割した. GII-A と cv-1 NMN に対して独立にコンダクタンスを導入した. この二細胞系の 1000 ms 分のシミュレーションについて約 215 秒を要した (core2duo, 2.26 GHz).

図 3B,C に各神経細胞の特定のコンパートメントの膜電位変化のシミュレーション結果を示す. cv-1 NMN は, GII-A よりも低い周波数で発火した. 発火の周波数, 過渡応答について, 実験データがある程度再現した^[4].

さらに, 東京大学 HA8000 クラスタシステムにおいて, NEURON シミュレータ を用いた MPI による並列計算を実行可能であることを確認した. 並列化における高速化の程度について, MPI 或いはハイブリッド並列化の効果を測定し, 会議において報告する.

今回は単一神経細胞当たり, 数千個のコンパートメントを用いたが, コンパートメント数, シナプス可塑性の実装について今後検討する必要がある.

4 まとめ

今回二細胞のシンプルな系において, マルチコンパートメントモデル化を行い, 生体で得られた現象を一部再現することに成功した. 今後は, データベースに登録済みの神経細胞群に対して, 同様の操作を行い, 大規模なネットワークモデルを構築する. 続いてリアルタイム計算のためのプログラムの並列化を行う.

また, モデルの精緻化を行うため, 構築されたネットワークモデルにおいて, 外部入力に対する

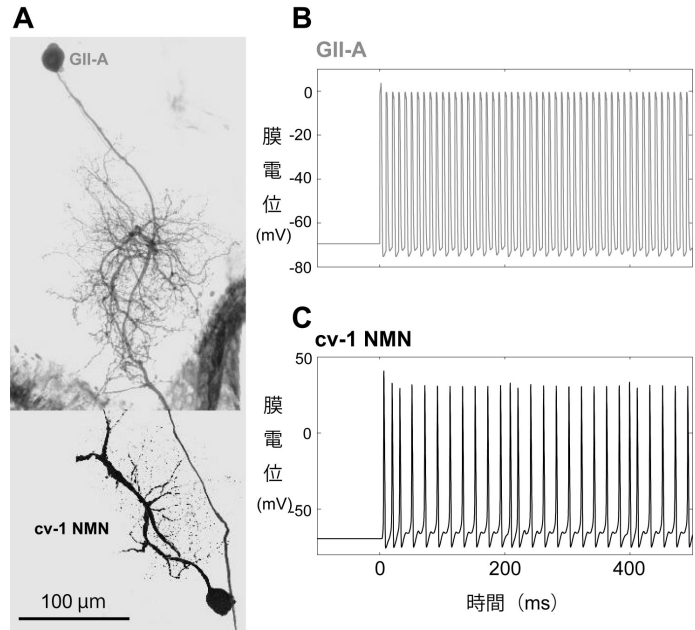


図 3. 二細胞系のシミュレーション.

A. 同一個体における下降性神経 (GII-A) と頸部運動神経 (cv-1 NMN) の二重染色の共焦点顕微鏡像. cv-1 NMN は GII-A からシナプス入力を受ける. B. GII-A の単一コンパートメントの膜電位変化. 発火率はほぼ一定であった. C. cv-1 NMN の単一コンパートメントの膜電位変化. 応答期間中に, 発火率が変化した.

単一細胞の応答を, 実際の匂い応答と比較することによって, 単一細胞モデルの評価を行う. また, 脳からの下降性神経細胞モデルの応答と, 実際の生物の行動と比較することによっても, モデルの評価を行う.

我々は現在までに, 単一生物種としては, 最大規模の神経細胞データベースを構築しており, 細胞の膜特性・接続関係を再構成するための, 種々の工学的・情報学的手法を開発・整備し, 全脳の神経回路モデルの構築に必要な要素技術が整った. 今後は, 全脳シミュレータの構築, および評価・検証を行う計画である.

参考文献

- [1] Kazawa T, Ikeno H, Kanzaki R, "Development and application of a neuroinformatics environment for neuroscience and neuroethology", *Neural Networks* 21, 1047-1055, 2008.
- [2] Wada S, Kanzaki R, "Neural control mechanisms of the pheromone-triggered programmed behavior in male silkworms revealed by double-labeling of descending interneurons and a motor neuron", *J Comp Neurol* 484, 168-182, 2005.
- [3] Hodgkin AL, Huxley AF, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *J Physiol* 117, 500-544, 1952.
- [4] Mishima T, Kanzaki R, "Coordination of flipflop neural signals and head turning during pheromone-mediated walking in a male silkworm moth *Bombyx mori*", *J Comp Physiol A* 183, 273-282, 1998.