

神経活動への計算論的アプローチをめぐって

井本 敬二

生体情報研究系 液性情報研究部門

2002 年 11 月 26 日

参考書など

Neurons in action (Moore JW, Stuart AE) Sinauer Associates, 2000.

プログラムを走らせられるようになるが・・・ CD-ROM, PC

Neuron : マニュアル類あり

全体像つかみにくい

Neuron : ソースコードが公開された論文類あり

(結局これが一番勉強になる?)

The Book of Genesis (Bower JM, Beeman D) Springer, 1998.

読んでも、新たにモデルを作るのは難しいかも CD-ROM

Methods in Neuronal Modeling (ed. by Koch C, Segev I)

MIT Press, 1998.

いろいろな分野、いろいろな問題点のあることがわかる

Spikes, decisions, and actions (Wilson HR) OUP, 1999.

半ば数学的なアプローチ (個人的にはおすすめ) disk, MatLab

Fast Oscillations in Cortical Circuits (Traub RD, Jefferys JGR,

Whittington MA) MIT press, 1999.

海馬の神経回路; シミュレーションの結果

Thalamocortical Assemblies (Destexhe A, Sejnowski TJ) OUP, 2001.

視床の神経回路; シミュレーションの結果;

現在のシミュレーションの到達点をしめすもの

何故、計算的アプローチか？

- 生ものを用いた実験をしなくてもよい

実験をしたくない

実験をしたくてもできない

そのようなスライスを作れない
パラメータを変えた仮想実験

- 理解するとはどういうことなのか

再現できれば、理解したことに（？）

何故、計算的アプローチか？

--- 個人的な理由

- 変異マウスの解析で、脳のリズム形成能に異常が見付かった。またてんかん発作を示すマウスもいる。
- 分子の異常と神経回路の異常をどのように結びつけることができるか？
- シナプス伝達、光学的計測、脳波などとともに、使える道具ではないだろうか？

計算的アプローチは、これまでに
流行と衰退を繰り返して来た

計算的アプローチの起源は、Hodgkin-Huxley 1950 年ごろ

Cable 理論の dendrites への応用 Rall 1970 年ごろ
passive property のみ

1980 年代半ばには、近い将来に脳の仕組みをコンピュータで
まねることが可能であるように語られた。

Parallel Distributed Processing (PDP)

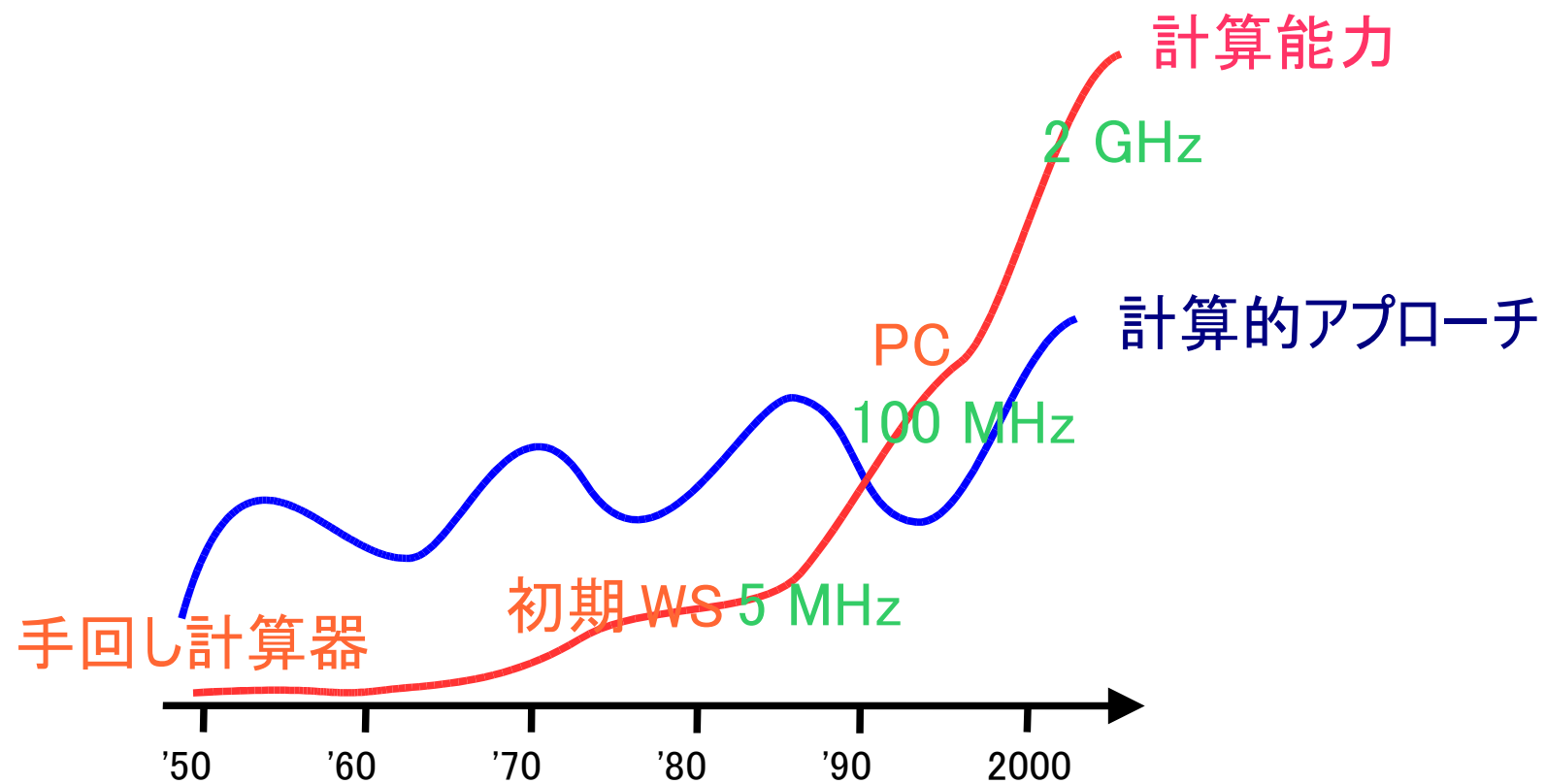
---Explorations in the microstructure of cognition---

Rumelhart, McClelland et al. (1986)

Neural network ---- hidden layer

局所神経回路のシミュレーション 1990 年代後半
海馬、視床

コンピュータ性能の向上：脳とは違う進化の仕方？



個人的な感想です

計算的アプローチの2つの大きな流れ

できるだけ
現実を再現

原則を抽出

現実など再現できっこない

現実とは関係ない

しかし、

- コンピュータの性能が向上した。
- 機能分子の解析が進んだ。

多少とも現実的なモデルを用いても、
計算可能になって来ている（のであろう）

Hodgkin-Huxley equations

$$C \frac{dV}{dt} = -g_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) - g_K n^4 (V - E_K) - g_{leak} (V - E_{leak}) + I_{input}$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{\infty}(V) - m}{\tau_m(V)}, \quad m_{\infty}(V) = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad \tau_m(V) = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty}(V) - h}{\tau_h(V)}, \quad h_{\infty}(V) = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}, \quad \tau_h(V) = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}, \quad n_{\infty}(V) = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \quad \tau_n(V) = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

・ と ・ は、電位 V の関数である

実験データに合う式を作る

$$\alpha_m = \frac{-0.32(V - V_T - 13)}{\exp\left(-\frac{V - V_T - 13}{4}\right) - 1}, \quad \beta_m = \frac{0.28(V - V_T - 40)}{\exp\left(-\frac{V - V_T - 40}{5}\right) - 1}$$

$$\alpha_h = 0.128 \exp\left(-\frac{V - V_T - 17}{18}\right), \quad \beta_h = \frac{4}{1 + \exp\left(-\frac{V - V_T - 40}{5}\right)}$$

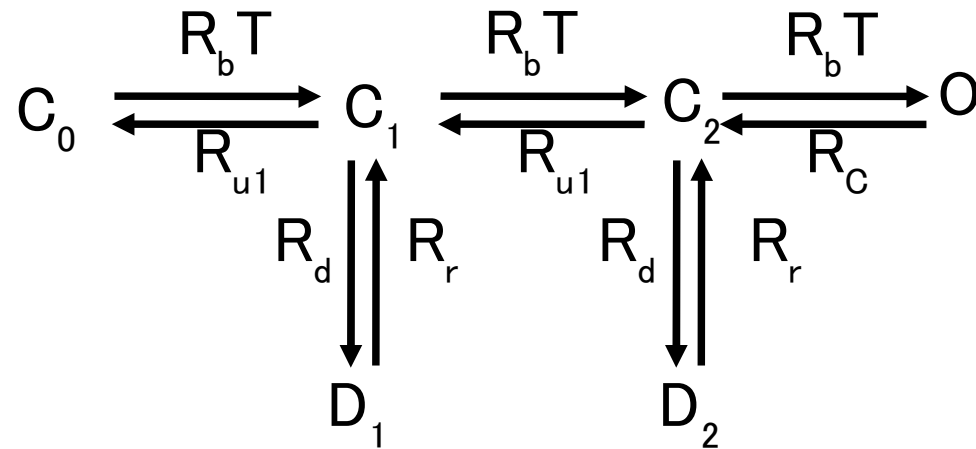
$$\alpha_n = \frac{-0.032(V - V_T - 15)}{\exp\left(-\frac{V - V_T - 15}{5}\right) - 1}, \quad \beta_n = 0.5 \exp\left(-\frac{V - V_T - 10}{40}\right)$$

Traub and Miles, 1991

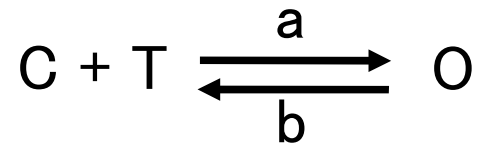
式の代わりに表を使う方法もある

Neurotransmitter-gated channels

Markov kinetic model



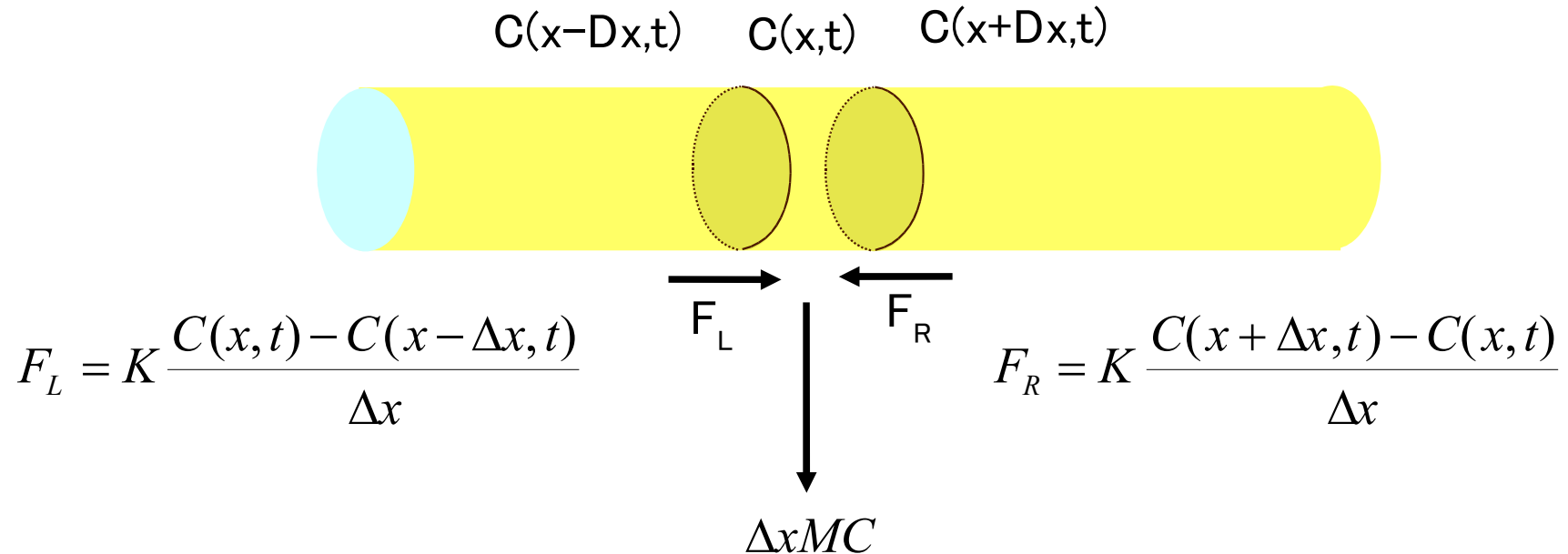
Simplified models of neurotransmitter-gated channels



$$\frac{dr}{dt} = \alpha[T](1-r) - \beta r$$

$$I_{syn} = g_{syn}^{\max} r(V - E_{rev})$$

The cable equation

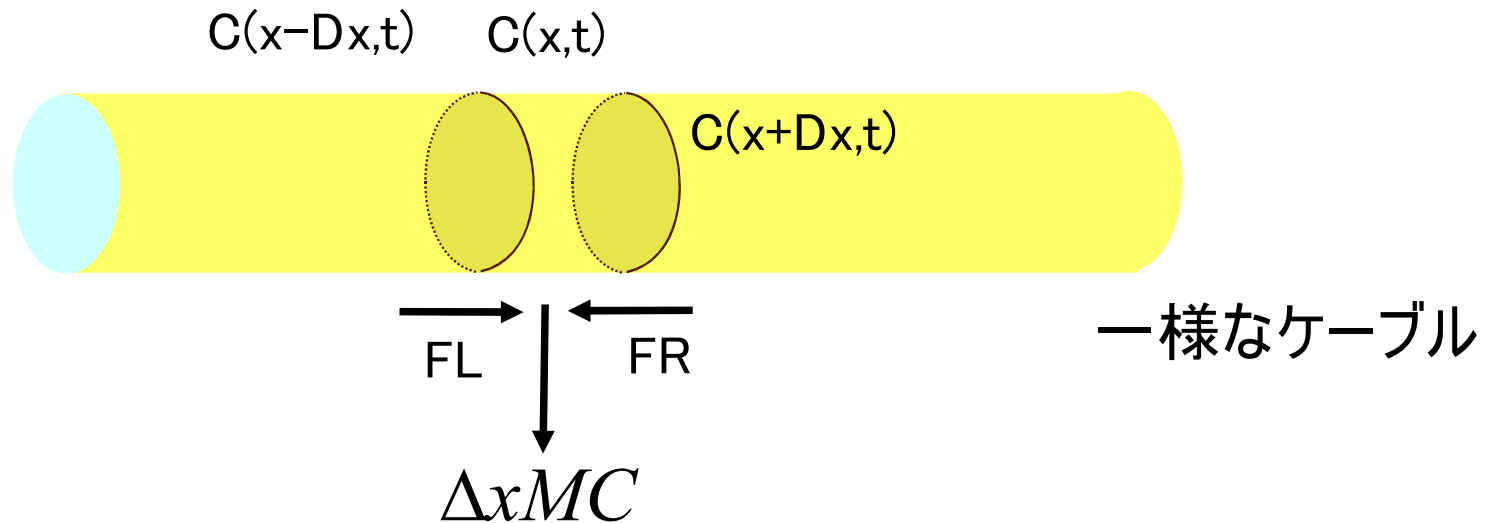


$$\Delta x \frac{\partial C}{\partial t} = F_R + F_L - \Delta x MC$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = K \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} - MC$$

passive properties

The cable equation



$$\tau \frac{\partial V}{\partial t} = D^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - V, \quad D = \sqrt{\frac{g_i R}{2g_m}}$$

定常状態の場合

無限長exponential

有限長

端が開いている exponential より低い値

端が閉じている exponential より高い値

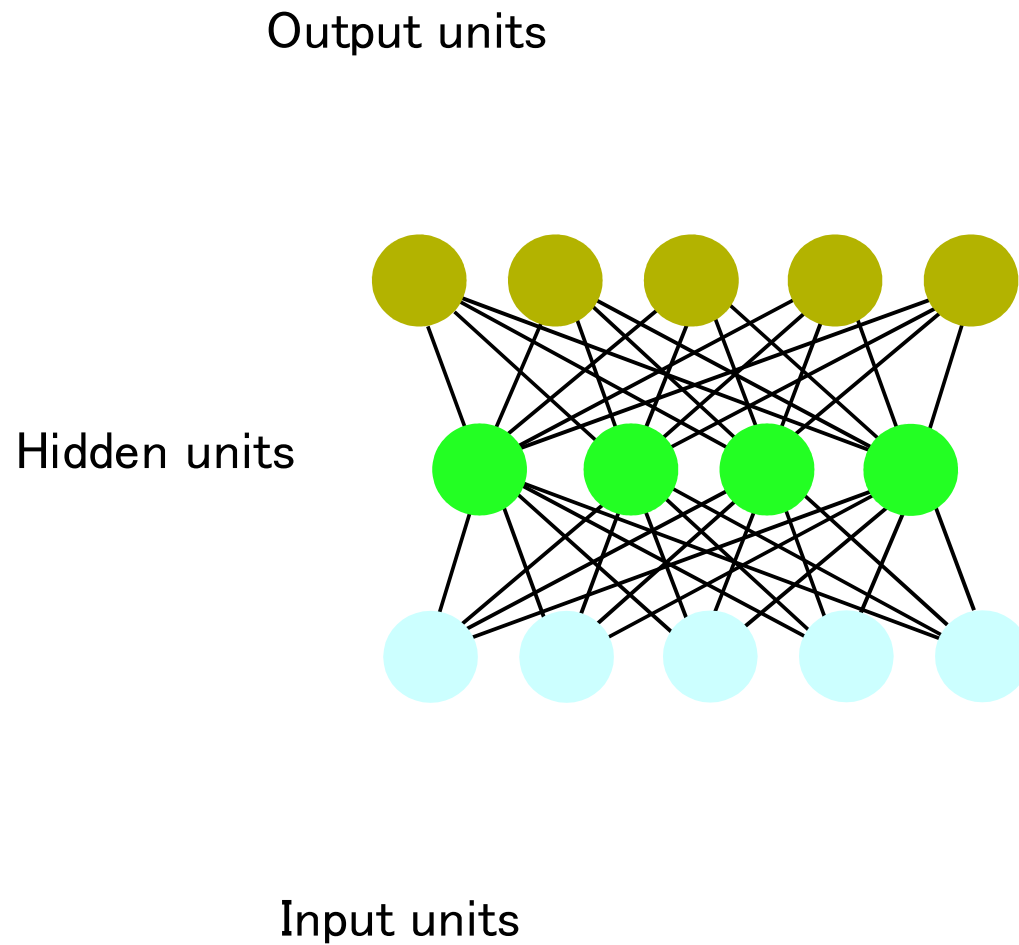
The cable equation

active properties を考えに入れた場合は？

微分方程式を解析的に解くことは（ふつう）できない

数値解を求める・・・ compartment model へ

Neural network



$$u_j = \sum_i w_{ij} v_i$$

Neural network モデルの応用

最適化問題を解くための道具

アミノ酸配列からタンパクの構造を予測する方法

など

Compartment モデル

- 神経細胞を球と円柱の集まりとして考える。
- それぞれの compartment に電位依存性チャネルなどは一様に分布している。
- シナプス電流などは、point process とする。
- それぞれの compartment の電位は、微分方程式で記述できる。
- 計算時間をいとわなければ、好きなだけ詳しくシミュレーションすることが可能。
- 実際は計算時間がネック。基本的に計算はパラレル化可能なはず。

各コンパートメントにかんして微分方程式をたてる

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ionj} + I_{stimj} = \frac{V_{j-1} - V_j}{r_{j-1,j}} - \frac{V_j - V_{j+1}}{r_{j,j+1}}$$

もしくは、

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ionj} + I_{stimj} = (V_{j-1} - V_j)g_{j-1,j} - (V_j - V_{j+1})g_{j,j+1}$$

連立の微分方程式の数値解を求めることになる。通常、
微分方程式の計算には、Runge-Kutta 法などが用いられる。

Euler method

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n)$$

Runge-Kutta Method

$$k_1 = hf(x_n, y_n)$$

$$k_2 = hf(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_1}{2})$$

$$k_3 = hf(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_2}{2})$$

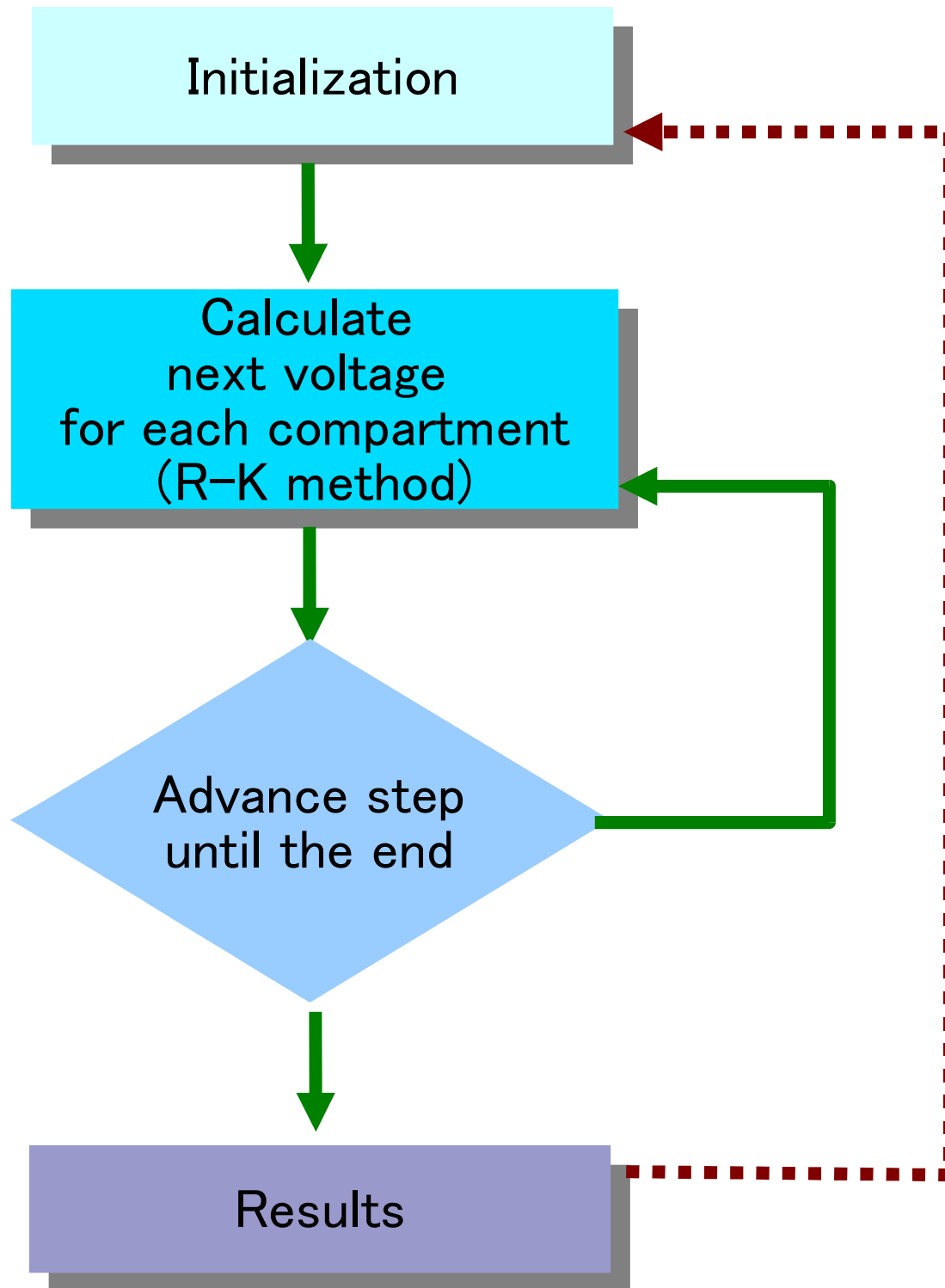
$$k_4 = hf(x_n + h, y_n + k_3)$$

$$y_{n+1} = y_n + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{3} + \frac{k_3}{3} + \frac{k_4}{6} + O(h^5)$$

Step size をどのように選べばよいか？

シミュレーションは好きなだけ詳細にすることができる

- dendritic spines の形態
- 細胞外のイオン組成の変化 (K^+ の影響)
- 細胞内カルシウムの動態
流入、放出、拡散など



1つもしくは少数の神経細胞のシミュレーションと、ネットワークのシミュレーションでは、現実的には計算の方針が違います。

神経細胞の場合は、できるだけ現実的 realistic に計算をする方向に。

ネットワークの場合は、(多くの例で)神経細胞を単一のコンパートメントとして扱っている。

単一のコンパートメントとすることにより計算の結果がどのように影響を受けるかは、分からない。

Simulation をするための（簡易）ツール

Neuron

Hines and Carnevale

最もよく用いられている

解説書は整備されていない（最近は少しはまし）

PC でも動く

Genesis (GEneral NEural SIimulation System)

Bower and Beeman

Neuron に比較してシェアは低い

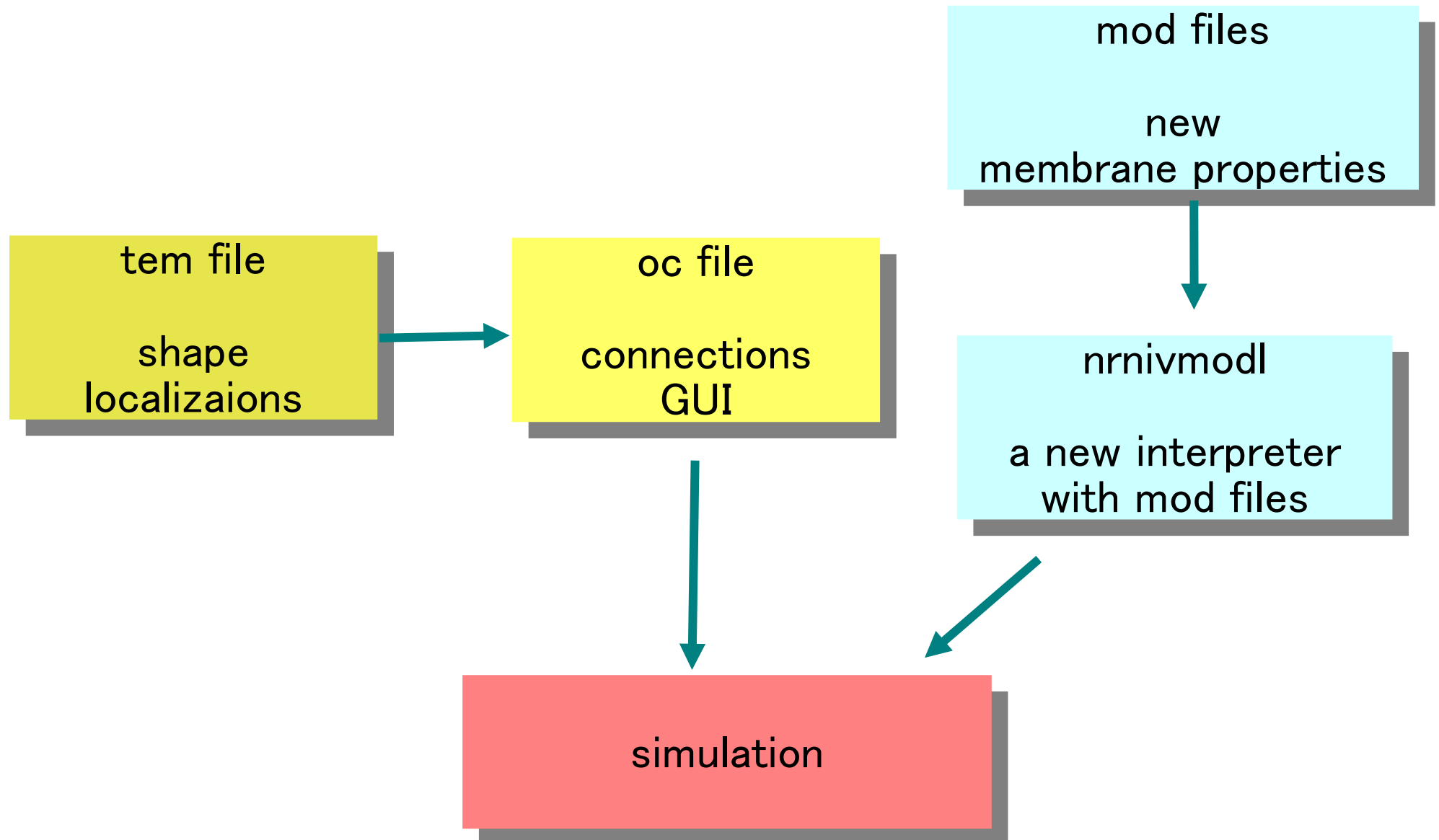
単行本の解説書がある

UNIX のみ

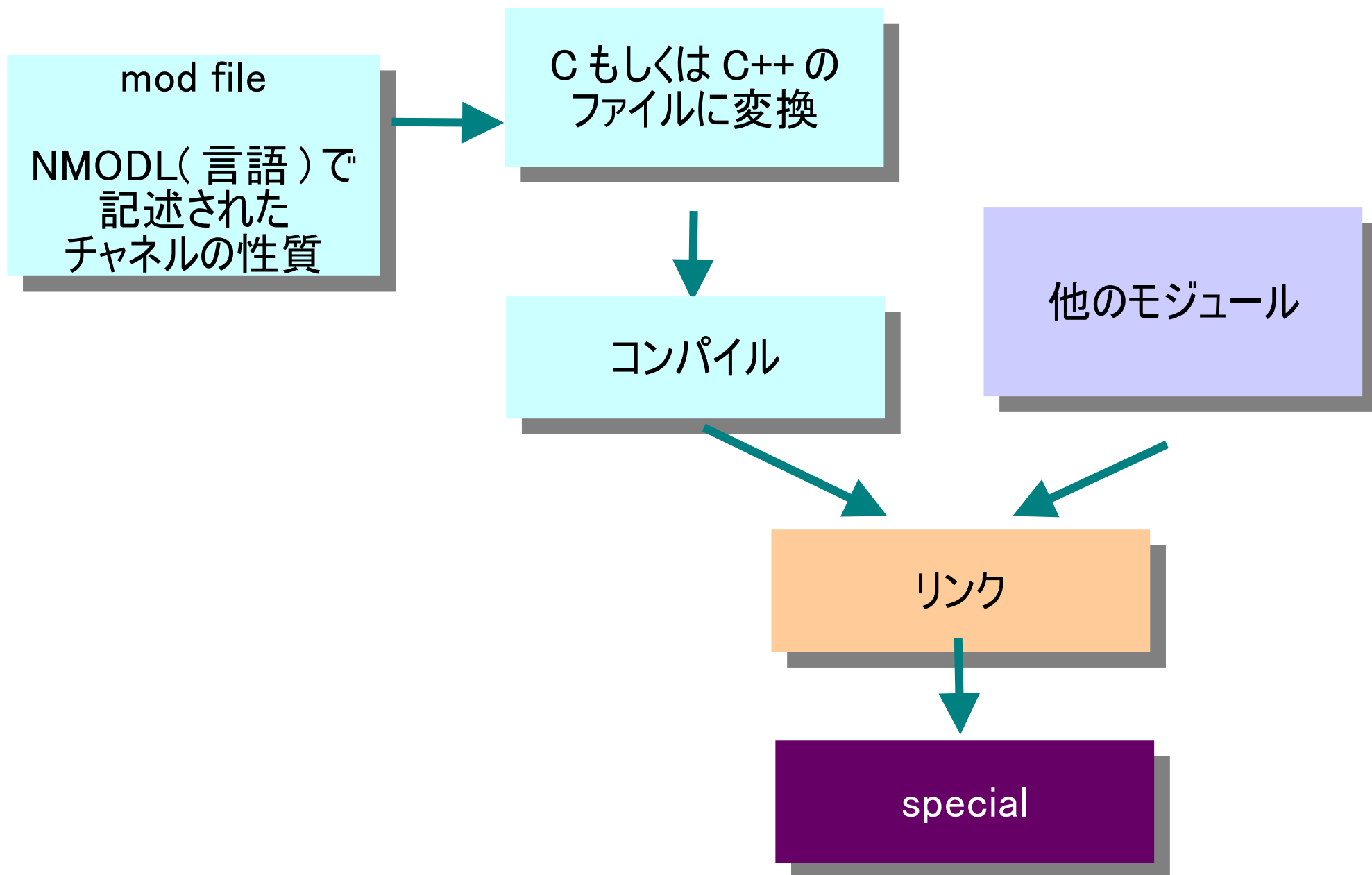
パラレル化可能

どちらも使えるが実際の計算となると遅い！
プロは自分で開発したプログラムを使うようだ。
アマとプロの計算結果に差はあるのか？

Neuron での作業の流れ（の一例？）



nrnivmodl がしてくれること



```

NEURON {
    SUFFIX leak
    NONSPECIFIC_CURRENT i
    RANGE i, e, g
}
PARAMETERS {
    g = 0.001 (siemens/cm2) <0, 1e9>
    e = -65 (millivolt)
}

```

```

ASSIGNED{
    i (milliamp/cm2)
    v (millivolt)
}

```

```

BREAKPOINT { i = g*(V-e) }

```

Ionic currents の例

Compartment に設定する currents

passive (leak)

HH (sodium, potassium)

IT (T-type calcium)

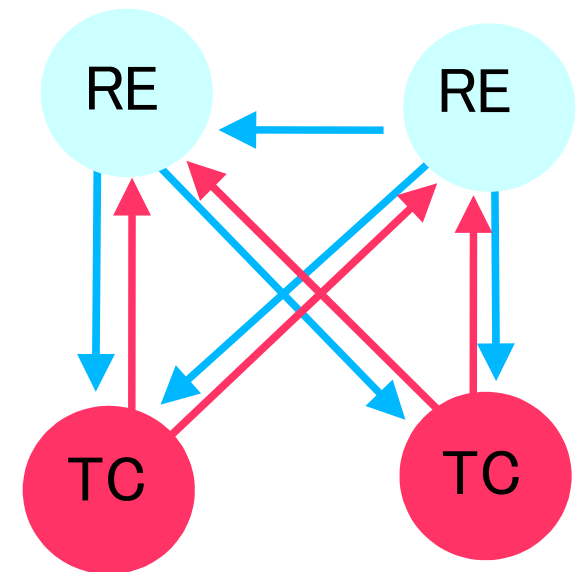
I_h

calcium extrusion

Synapses に設定する channels

GABA_A, GABA_B

AMPA



現実はそれほど単純ではない

- 不均一性： 性質にはバラツキがある
- ノイズの問題
- チャンネルの種類・分布の情報が不十分
- シナプスの位置・数などに関する情報が不十分
- 単純化することによる問題

そして、より根本的な問題

- 神経細胞の活動は何が何をコードしているのか？
スパイクの頻度、同期性、など
この理解のために simulation は役に立つのか？

個人的な見解

現時点では（任意に）設定するパラメータの数が多すぎる。

計算論的アプローチそのもので、新しい現象を見出すことは困難であろう。

しかし、神経回路における一定のパターンを示す活動の安定性などを検討する場合に有効か？

今後、いろいろな情報が集積してくると、徐々により現実的な simulation が可能となり、その重要性は増していくであろう。（これからの研究者にとっては、結構大切なのでは？）

何をしていけばよいか？（個人的な見解）

現在あるものを学び取る。

少数ではあるが、ソースコードが公開されている。

理論的な面の強化

系の安定性、複雑系、カオスなど
これも他のシステムでは、教材となる材料あり