

研 究 報 告 書

「時間遅れ多体系フロケ理論の構築と脳の持つ‘弱いリズム’の機能解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成26年10月～平成30年3月

研 究 者: 小谷 潔

1. 研究のねらい

生命現象においては、各要素は多様な振る舞いを保ちつつ、相互作用によって集団での弱いリズム特性を示すことで機能を果たす例がある。そこで本研究では、時間遅れ・多様性等の複雑性要素におけるフロケ理論を構築し、集団での弱いリズムの解析手法を導出する。さらに、神経細胞集団の数理モデルを解析することで、ミクロな要素がマクロなダイナミクスに与える影響を読み解く。そして、構築した理論と脳活動の集団ダイナミクスの計測実験を併用することで、脳の持つ弱いリズム状態の特性を理論・実験両面から評価することを目指す。具体的には、上記の目的を A 力学系理論による時間遅れ・多体系の解析基盤技術の確立、B 脳神経系数理モデルの構築・解析、C 実験による脳活動の解析、の3点として研究を進めた。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、多数の要素が相互作用する系、および伝達に時間遅れを有する系におけるフロケ理論から、固有関数、随伴固有関数を逐次的に導出する手法を開発し、大自由度力学系のダイナミクスを鍵となる少数自由度の微分方程式を用いて解析する技術を構築した。構築した手法の有効性を示すため、電子回路によって時間遅れに起因した振動状態を実装し、理論解析から予想されるリズムの同期特性が実験でもみられることを検証した。さらに、神経細胞集団数理モデルの構築と解析を行い、ガンマ振動と呼ばれる集団リズムについて、その生成メカニズムに応じて外部刺激に対する応答が異なることを示した。

(2) 詳細

研究テーマ A「力学系理論による時間遅れ・多体系の解析基盤技術の確立」

生命現象においては、神経伝達やタンパク質合成などにおいて時間遅れを伴った相互作用が広くみられる。そこで、ここでは一般的な理論として時間遅れ系のフロケ理論を用いて系の特徴を解析する手法、および遺伝子制御系のような複数の要素がネットワーク構造を持った相互作用をしている場合に数理的な特徴を保ったままモデルを簡略化する手法の開発を行った。

時間遅れに起因して平衡点が不安定化した系について、解析する場合に必須となるフロケの固有関数・随伴固有関数の数値計算法を構築し、その妥当性を検証した。次に、構築した計算法が適切であることを示すため、時間遅れを持つ電子回路を実装し検証実験を行った。構築した電子回路と等価な時間遅れ系の数理モデルから随伴固有関数を求め、実験で得られた特徴を持っていることを示した。さらに、得られた随伴固有関数を用いて、周期外力に対する電子回路の同期特性を理論的に予測できることを示した[5]。

次に、遺伝子制御系では多数のタンパク質が相互作用しているが、そのようなシステムの解析に有効な手法として、反応のタイムスケールを考慮した次元低減法を提案し、Zebrafishの体節形成モデルにおける有効性を示した。特に、次元を低減したモデルが Mutant の特徴を再現可能であることを示し、多数の要素が相互作用する時間遅れ系の解析手法の一つとして提案することができた[2]。

研究テーマ B「神経細胞ネットワークモデル解析手法の開発」

視床皮質間に伝達時間遅れを持つ数理モデル(視床皮質数理モデル)について、脳波時系列から内部パラメータを推定する手法を提案した[3]。また、視床皮質数理モデルに対して中心多様体縮約を適用し、モデルのミクロな各パラメータと同期度(Phase Lock Value)の関係式を導出した。短期記憶課題時の脳活動においては、部位間の同期度が大きく上昇することが知られているが、理論解析によって、そのような同期度の大きな変化には部位間相互作用の増加と独立ノイズの減少の両方が関与している可能性が示唆された[4]。

次に、興奮性神経細胞と抑制性神経細胞が集団を構成している場合について、神経細胞集団のモデル構築を行った。皮質におけるガンマ波振動は認知プロセスなどに重要な役割を担っているが、そのメカニズムとして PING(Pyramidal-Interneuron Gamma)型と ING(Interneuron Gamma)型の2つが知られている。PING型のガンマ波とING型のガンマ波が生じているパラメータ領域をそれぞれ同定し、さらにフロケ理論に基づき位相応答関数を導出した。得られた同期領域は細胞集団モデルによる数値シミュレーションの結果と一致することが示され、また PING と ING によって異なる特徴の同期特性を持つことが示された[1]。

研究テーマ C「脳計測装置の開発と実験」

テーマ A,B からは、脳のような複雑な生体システムにおいて、フロケ理論を用いてシステムの状態と外部刺激に対する応答特性を結びつけることが可能となっている。そこで、理論と融合した実験を行うために時間的に局在した外部刺激を用いて脳の応答を評価する実験システムを構築した。

具体的には、脳の視覚野におけるリズム現象と認知活動の関係を評価するための実験系を構築した。視覚野において、 α 波振動が視覚情報処理に果たすことが知られている。ここでは、リズムの基本的な数理特性を調べるため、暗室での視覚刺激実験系を構築した。暗室内で赤外線による瞳孔径計測と可視光による光刺激、脳波計測を同時に行うシステムを構築し、視覚野の α 波が持続的に観測できること、その間の瞳孔径を取得可能であることを確認した。さらに、視覚野 α 波の光刺激に対する応答(パワーの減衰と回復)を評価し、非対称な時定数での反応を持つことを示した。

また、近赤外光の吸収・散乱特性を利用した刺激システムとして、近赤外波長のパルス光を照射し、離れた計測プローブにおいて、帰還光の時間分布を解析した。光拡散方程式のパラメータ同定手法について複数の手法を検討し、実験から繰り返し精度の高い解析手法の選定を行った。

3. 今後の展開

本研究では生命現象、特に神経細胞集団と遺伝子制御系の数理モデル解析を念頭において

研究を推進したが、構築した数理的な手法は生命現象以外にも幅広く適用可能なものとなった。特に、時間遅れ微分方程式は生命現象以外にも光学系や気象ダイナミクスの理解などに用いられているため、今後は共通の数理基盤としての基礎研究を推進するとともに、様々な数理モデルの解析を通して応用研究を推進していきたい。また、本研究で扱った神経細胞集団と遺伝子制御系の数理モデルを少数自由度に低減する手法については、モデルの構成要素や詳細を変えることで、ガンマ振動や体節形成以外の現象の理解に発展させていくことを考えている。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

本研究では、数理的な理論の構築、個別の現象を表す数理モデルの解析、実験と数理モデルを融合した解析、を扱うことで、基礎から応用までを横断的に手掛ける研究を遂行した。基礎的な理論については、フロケ固有関数と随伴固有関数を評価する実効的な計算方法を提案した。さらに、数理モデルの解析において、フロケ理論をベースにした固有関数展開法が有用であることを示すことができた。応用研究としては、電子回路における検証実験に加え、遺伝子制御系および脳神経系について実験系研究者との協働あるいは自らの実験・解析に取り組み、一定の成果を挙げることができたと考えている。

アウトリーチ活動としては、国内外の関連研究者を集めた国際ワークショップを2度(2015年3月および2017年6月)開催し、情報交換・情報発信の場とした。さらに、数理的な理論の基礎となる要素をまとめた書籍を東京大学出版会より上梓した。脳神経系ダイナミクスと機能の理解を推進するには、さまざまなバックグラウンドの研究者が議論や意見交換していく環境が重要であると考えているため、引き続きこのような情報発信についても取り組んでいきたい。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

脳活動が示す集団での弱いリズムの理解を目指して、時間遅れ多体系の解析基盤技術の整備や脳神経数理モデルの構築と解析、さらにそれらの実験による検証において良い成果を得た。特に皮質におけるガンマ波振動に見られる同期現象などの脳神経系における様々な特徴的リズムの実験データを説明できる理論モデルが得られたことは、この分野の研究の進展において重要な結果であると考えられる。本研究は、1人の研究者が理論と実験の両面を有機的に結びつけたユニークで挑戦的なものであり、そこで一定の成果を得たことは本領域の目指す方向を体現したものとして高く評価される。

本研究で開発された理論や実験的手法は、脳神経科学の分野だけに留まらない広範な問題に適用できる可能性を持つと思われるので、今後、様々な方面へのさらなる応用展開が期待される。

また領域内外での多様な分野の研究者との連携を積極的に行ったことも評価される。数学の啓蒙書の出版などのアウトリーチにも努力し、領域の活動に貢献した。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. A. Akao, Y. Ogawa, Y. Jimbo, B. Ermentrout and K. Kotani; Relationship between the mechanisms of gamma rhythm generation and the magnitude of the macroscopic phase response function in a population of excitatory and inhibitory modified quadratic integrate-and-fire neurons, *Physical review E in press*
2. Y. Shimono, I. Yamaguchi, K. Ishimatsu, A. Akao, Y. Ogawa, Y. Jimbo, and K. Kotani: Evaluation of heuristic reductions of a model for the segmentation clock in zebrafish. *IEEJ Transactions on electrical and electronic engineering*, 13 271–279, 2018
3. Y. Ogawa, I. Yamaguchi, K. Kotani, and Y. Jimbo; “Estimating the parameters of neural mass models including time delay and nonlinearity using a particle filter” *IEEJ Transactions on electrical and electronic engineering*, 12: 899–906, 2017
4. Y. Ogawa, I. Yamaguchi, K. Kotani, and Y. Jimbo; Deriving theoretical phase locking values of a coupled cortico-thalamic neural mass model using center manifold reduction, *Journal of computational neuroscience*, 42(3), 231–243, 2017
5. 赤尾旭彦, 小川雄太郎, 下野勇希, 山口郁博, 小谷潔, 神保泰彦: 電子回路で構成した delay-induced oscillation における位相応答関数の導出および同期特性の評価, *電気学会論文誌 C*, 135, 819–825, 2015

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 0 件 (公開前の特許出願件名については件数のみ記載)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

主要な学会発表

- A. Akao, Y. Ogawa, G. Bard Ermentrout, Y. Jimbo, and K. Kotani “Macroscopic dynamics of heterogeneous theta neurons connected with chemical synapses” *SIAM conference on Life sciences* 2017 PP1
- M. Sekimoto, Y. Kobayashi, Y. Ogawa, K. Kotani, and Y. Jimbo “Development of a mobile and multisensory AR-BCI to operate wheelchair and electrical devices” *8th International Workshop on Biosignal Interpretation* 2016, 223–226
- A. Akao, Y. Ogawa, G. Bard Ermentrout, Y. Jimbo, and K. Kotani “Theta Model for Quartic Integrate-and Fire Neuron Model” *SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems* 2015, PP1

受賞

- 小谷潔 2014 年度 KDDI 財団賞 ヘルスケアのための生体信号解析ネットワーク

著作物

- 小谷潔 「極限」を使いこなす: 微積分・微分方程式・確率統計 (2017) 東京大学出版会