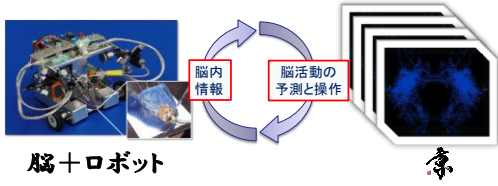


「バイオスーパーコンピューティング研究会」第四回講演会

「京」による無脊椎動物嗅覚系シミュレーションについて
背景と現状と将来への展開



神崎亮平

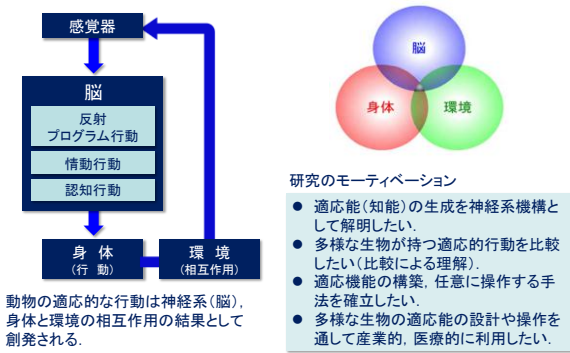
ISL&M R&CT 東京大学先端科学技術研究センター
Research Center for Advanced Science and Technology,
The University of Tokyo

背景: 生物が生む適応的行動

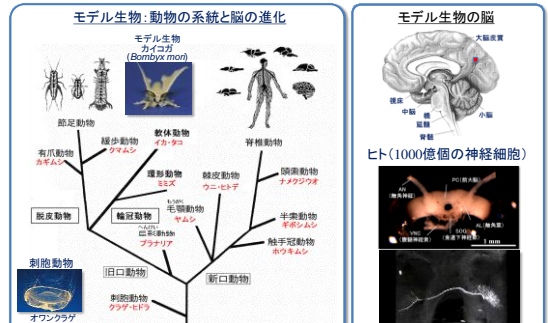


時々刻々と変化する環境への多様な適応機能は動物にとってもっとも重要な能力

背景: 生物が生む適応的行動



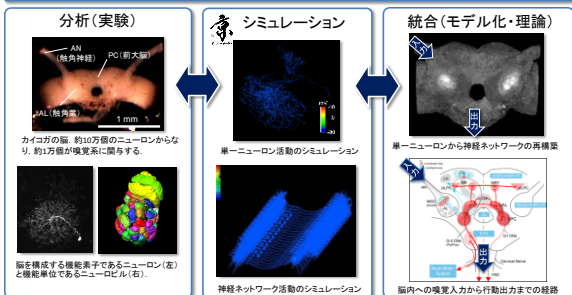
モデル生物



カイコガ: 文科省ナショナルバイオリソースプロジェクトにおけるライフサイエンスのモデル生物。わが国にオリジナリティのある実験動物。世界に発信すべきモデル生物。(参考: 新課程高校生物の教科書でカイコガの研究が詳しく取りあげられている。)

目的

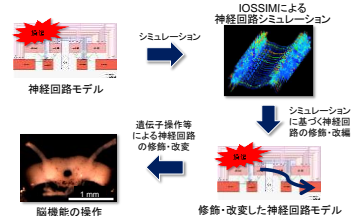
モデル生物であるカイコガの脳を対象とし, 嗅覚入力から行動出力に至る神経ネットワークをニューロンレベルの詳細モデルとして構築し, 実験と比較しながら脳機能を予測し, 理解するためのシミュレーションをおこなう。方法論の確立。



将来の展望: IOSSIMの活用

脳シミュレーションに基づく脳機能の予測と操作
(ニューロリハビリテーション)

- ニューロンレベル(群)での精緻な神経回路のシミュレーションを用いて神経回路の機能予測。一部に損傷や欠損が生じた場合でも, 損傷・欠損部位を予測する。
- 特定のニューロン(群)の操作による機能修復のシミュレーションを可能とし, その上で特定のニューロン(群)の活動を遺伝子操作技術(たとえばジエネティクス)により実施し, 機能を操作する新しい技術の創出を目指す。

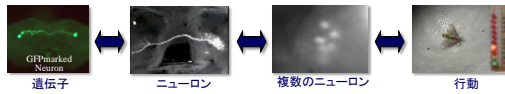


昆虫脳をモデルに使用するメリット

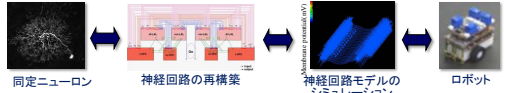
1. 脳に対する入力および出力の対応が明瞭



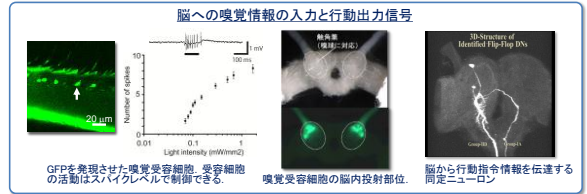
2. さまざまなレベルからの分析・アプローチが可能



3. 同一ニューロンから神経回路の再構築、シミュレーション・ロボットによる評価・検証



脳への入力と出力信号が明瞭なモデル脳



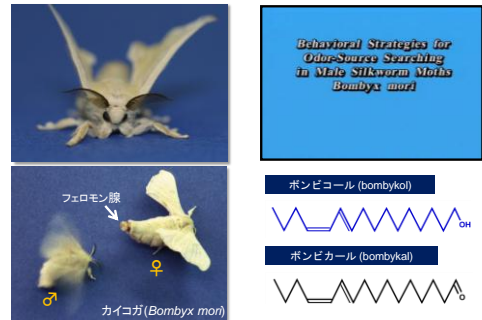
全脳リアルタイムシミュレーションに要する計算資源

項目	ヒトの全脳	カイコガ全脳	カイコガ嗅覚・運動系
細胞数	10 ¹¹	10 ⁵	10 ⁴
コンパートメント数	10 ⁴	10 ⁴	10 ⁴
必要計算量 (FLOPS/S)	10 ²¹	10 ¹⁶	10 ¹⁵

計算科学研究ロードマップ白書
<http://open-supercomputer.org/wp-content/uploads/2012/03/science-roadmap.pdf>

ムーアの法則を適用すれば、2030年から2040年ごろにヒトの全脳シミュレーション(10¹¹ニューロン)が可能レベルに到達すると予測できるが、そこに至る過程として昆虫クラスの脳(10⁴ニューロン)を対象にすることは現実的なアプローチとして重要である。

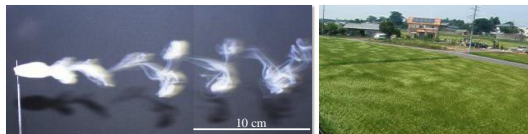
モデル:カイコガの匂い源探索行動



カイコガは、文科省「ナショナルバイオリソースプロジェクト(NBRP)」のバイオリソースの1つで、ライフサイエンス研究の基礎・基盤のモデル生物。

匂い源探索は難問

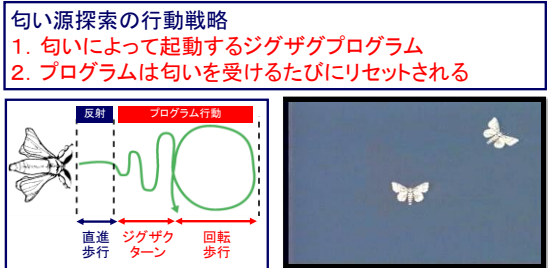
匂いの空間分布



匂い源から放たれた匂いは、複雑に絶え間なく分布状態を変化させる。匂い源探索は、CPT(Chemical Plume Tracking)といわれる工学分野の難問。

匂い源定位の行動戦略

「ファール昆虫記」以来のなぞ

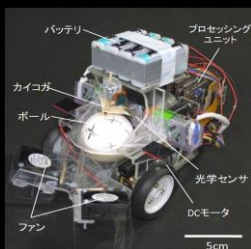


Kanzaki, Sugi, Shibuya (1992) *Zool Sci* 9: 515
 Kanzaki (1998) *J Comp Physiol A* 182: 267

環境下で時々刻々と変化する匂いの分布状態に依存して、プログラム化された歩行パターンのセットとリセットを繰り返すことにより、匂い源を探索する。

昆虫の匂い源探索の能力のテスト

昆虫-操縦型ロボット



カイコガ (パイロット)



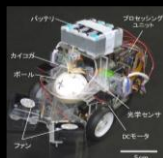
フェロモンの匂い源に定位するカイコガ (左)と昆虫-操縦型ロボット(右)

Emoto et al (2007) Journal of Robotics and Mechatronics 19:436

昆虫-操縦型ロボットは、匂い源探索を適切に再現できる。

匂い源探索の視覚による補正能力

昆虫-操縦型ロボット



透明シート

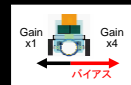


白い紙



前方が見える状態で運転

前方が見えない状態で運転

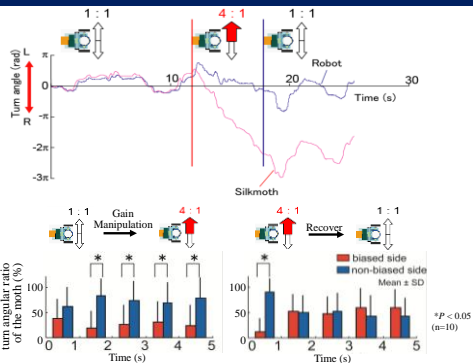


左右のモータのゲインを操作することにより、カイコガはまっすぐ進もうとしてもロボットは回転する



カイコガは視覚情報により、瞬時に(<1秒)匂い源探索行動を補正する。

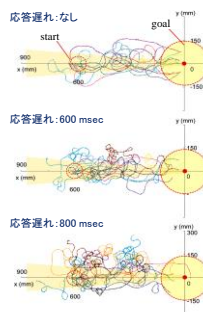
非対称ゲイン操作に対するカイコガとロボットの応答の時間変化



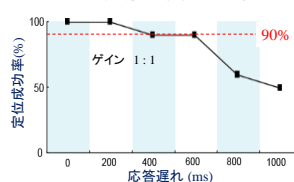
カイコガは視覚情報により、瞬時に(<1秒)で匂い源探索行動を補正する。

応答遅れの匂い源探索行動への影響

匂い源定位の移動軌跡



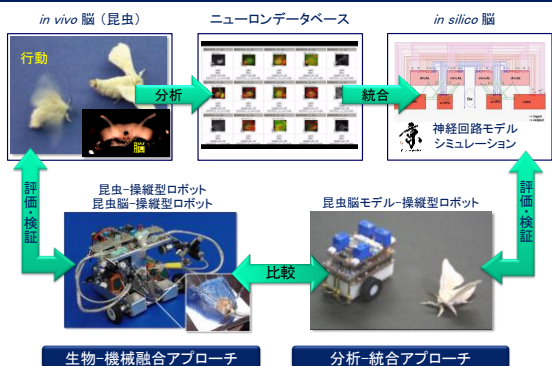
匂い源への定位の成功率



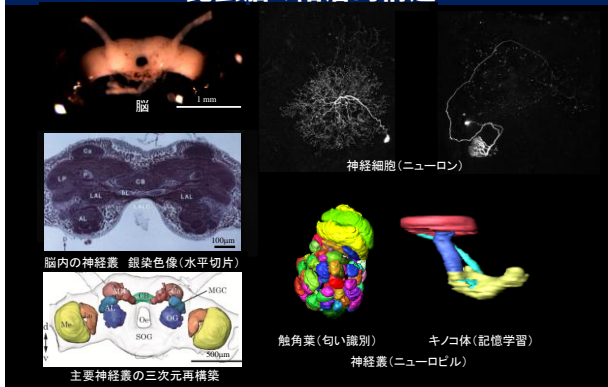
500msecの応答遅れ操作をしたロボット

600msec以下の応答遅れではカイコガの匂い源定位成功率は90%以上。プログラム化された匂い源探索行動は時間遅れに対して頑強。

昆虫脳研究アプローチ



昆虫脳の階層的構造



昆虫脳の神経回路の調べ方

昆虫脳 (1mm)

近赤外線分干渉顕微鏡ビデオ映像 (IR-CCD (C2741))

電気生理学

イメージング (HSCA&EMCCD (C9100))

単一ニューロンの分析

複数ニューロンの分析

局所領域の分析

ニューロンの構造と機能情報の蓄積

同一系球体からの出力神経 (同定ニューロン)

神経活動に関する実測データ (Linalool)

膜特性(チャンネル)に関する実測データ

K⁺ currents, Na⁺ currents, Ca²⁺ currents

神経細胞データベースBoNDの構築と整備

神経細胞データベース(BoND) 形態情報 生理情報

>1581 Identified Neurons Recorded

- Morphology: Single-Neuron-3D Structure, Cell Clusters
- Electrophysiology: Olfactory, Visual, Mechanosensory Responses, Channels
- Imaging: Voltage-Sensitive Dye, Ca-Indicator (dye or transgenic (GCaMP))
- Immunohistochemistry: GABA, 5HT, FMRFamide, tyramine, histamine, proteins

ニューロインフォマティクス国際総合機構 (INCF) 日本ノード: 理研・神経情報基盤センターに構築するプラットフォームの1つとして情報公開している (IVB-PF委員会・委員長: 神崎)

脳内のフェロモン情報経路

AN 触角神経

Brain 脳

Neck Motor System 頸運動系

VNC 腹脳神経節

Thoracic ganglion 胸部神経節

頸運動系

胸部運動系

1 mm

匂い → 触角 (匂いの検知) → 触角葉(AL) (匂いの識別) → 前大脳 (ΔILPC, Ca, MB, LH など) 記憶学習 異種感覚統合 → 前運動中枢 LAL/VPC (行動パターンの生成) → 行動

匂い源定を指令する神経信号

脳から胸部運動系に下降するフリップフロップ (Flip-Flop) 信号

触角神経

脳

頸運動系

胸部運動系

右側連合

左側連合

50 μm

1 mm

Flip-Flop 応答

左側連合

右側連合

フェロモン刺激

5 sec

T-Flip-Flop タイミングチャート

High

Low

Q

Q̄

High

Low

トリガー

Kanzaki & Ikeda, Shaboya (1994) J Comp Physiol A 175:1

Mishima and Kanzaki (1999) J Comp Physiol A 184: 143

Wada and Kanzaki (2005) J Comp Neurol 484:168

フリップフロップ応答を前運動中枢から胸部神経節に運ぶニューロン (下降性神経)

3D-Structure of Identified Flip-Flop DNs

Group-III

Group-IV

プログラム化された歩行パターン

直進歩行

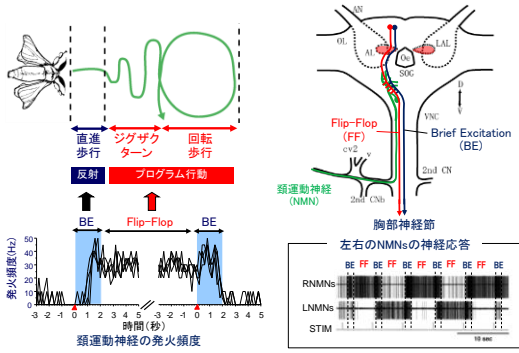
ジグザグ歩行

回転歩行

Mishima and Kanzaki (1999) J Comp Physiol A 184: 143

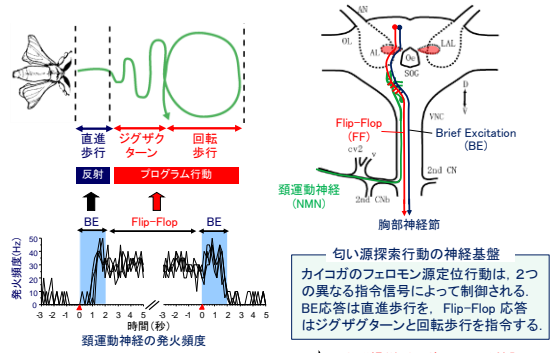
Wada and Kanzaki (2005) J Comp Neurol 484:168

匂い源探索行動の神経基盤



Mishima and Kanzaki (1999) J Comp Physiol A 184: 143
Wada and Kanzaki (2005) J Comp Neurol 484:168

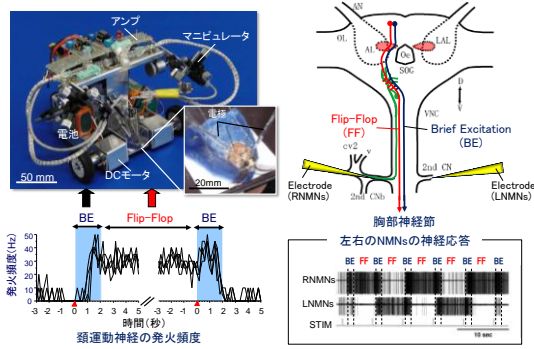
匂い源探索行動の神経基盤



Mishima and Kanzaki (1999) J Comp Physiol A 184: 143
Wada and Kanzaki (2005) J Comp Neurol 484:168

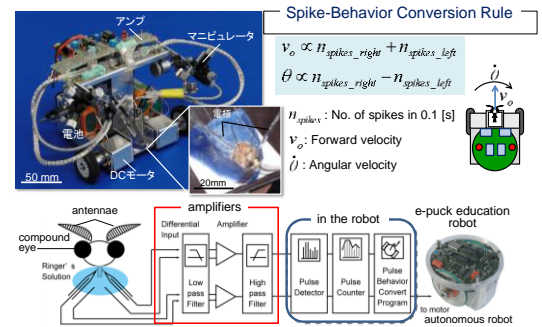
匂い源探索行動の神経基盤
カイコガのフェロモン源定位行動は、2つの異なる指令信号によって制御される。BE応答は直進歩行を、Flip-Flop 応答はシグザクターンと回転歩行を指令する。
⇒ 昆虫脳操縦型ロボットによる検証

昆虫脳-操縦型ロボット



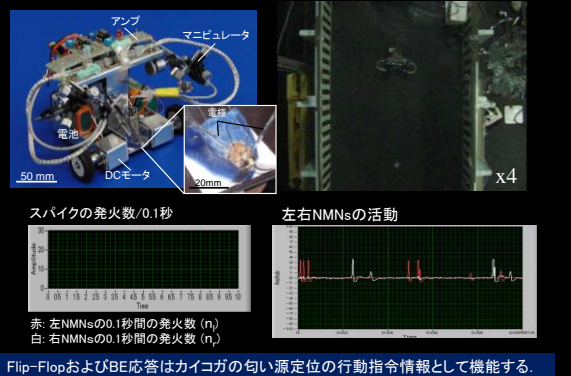
Minegishi et al. (2012) Robotics and Autonomous Systems 60(5):692-699

脳操縦型ロボット(サイボーグ昆虫)



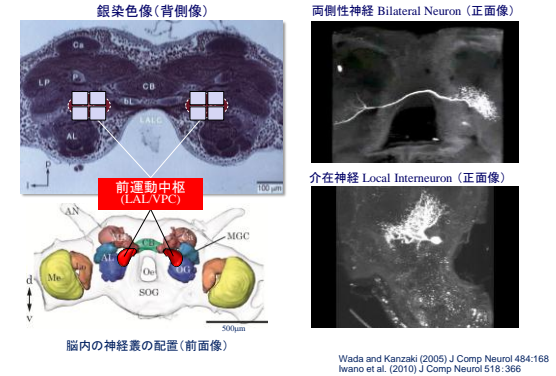
Walking velocity of the silkworm v_o is proportional to $n_{spikes_right} + n_{spikes_left}$
Angular velocity θ is proportional to $n_{spikes_right} - n_{spikes_left}$

昆虫脳-操縦型ロボットの匂い源定位



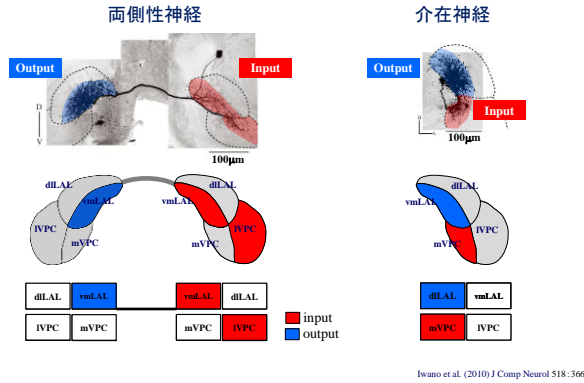
Flip-FlopおよびBE応答はカイコガの匂い源定位の行動指令情報として機能する。

フリップフロップ応答を形成する神経回路の構築

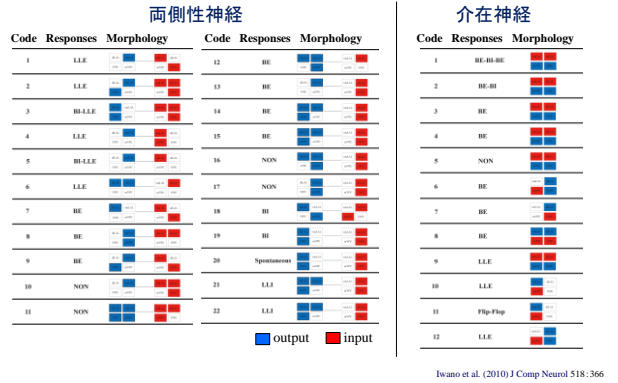


Wada and Kanzaki (2005) J Comp Neurol 484:168
Iwano et al. (2010) J Comp Neurol 518: 366

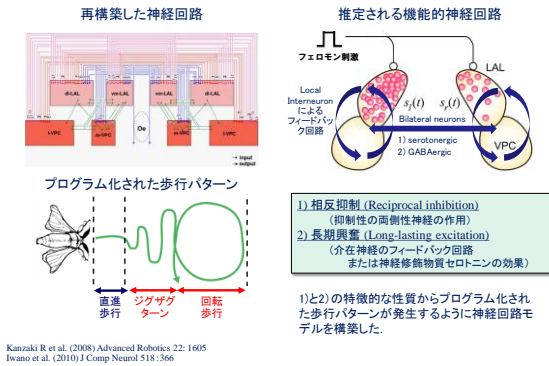
前運動中枢を構成するニューロンの網羅的分析



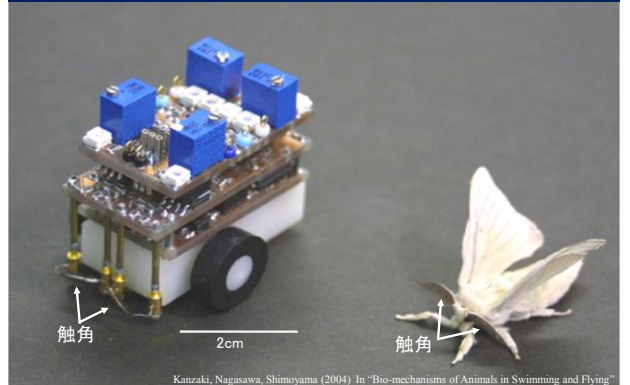
フリップフロップ応答を形成する神経回路の構築



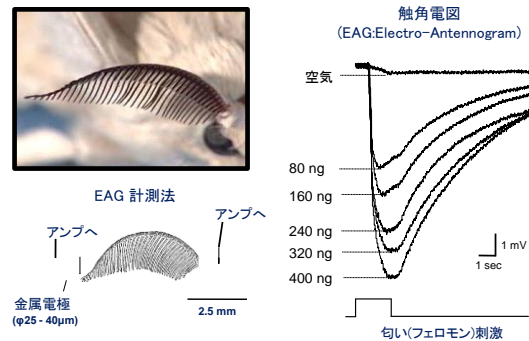
匂い源探索をおこなう行動指令信号を形成する神経回路の推定



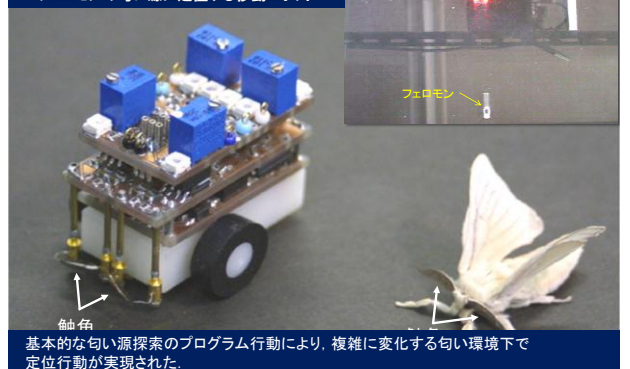
昆虫脳モデル-操縦型ロボット



触角を嗅覚センサとする

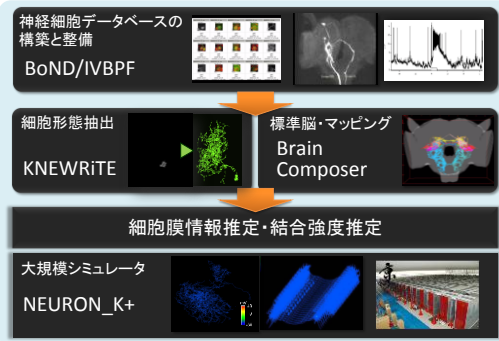


昆虫脳モデル-操縦型ロボット フェロモンの匂い源に定位する移動ロボット



嗅覚系全脳シミュレーター(仮想脳)の構築

昆虫嗅覚系全脳シミュレーター(Insect Olfactory System SIMulator) ISL.iM



細胞形態抽出ソフトウェアの開発

KNEWRITE
Manual/auto/semi-auto mode
Ray Burst Sampling Algorithm

三次元の細胞形態抽出
Stack Images → Extracted Neuron

手動, 自動, 半自動での抽出が可能
(自動抽出にはRay Burst Sampling Algorithm (Rodriguez et al., 2006) を採用)

半自動による正確かつ高速な形態抽出
自動抽出 → 領域を指定し再自動抽出

抽出時間の短縮
抽出時間 [分]
6
4
2
0
手動 半自動

Beno et al. (2012) Computational Intelligence and Neuroscience (in press)

三次元画像として得られた神経細胞の形態を、シミュレーション用のマルチコンパートメントモデルに自動・半自動・手動で変換するためのソフトウェアを開発した。その結果、半自動で行うことで、高速かつばらつきのない抽出を行うことができた。

単一細胞シミュレーション

細胞形態を円柱近似で表現する (マルチコンパートメントモデル)

膜特性に関する実測データ
K⁺ currents, Na⁺ currents, Ca²⁺ currents

単一ニューロン活動のシミュレーション

マルチコンパートメントモデル等価回路方程式

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) + g_{K} n^4 (V - V_K) + g_{Ca} (V - V_{Ca})$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (V) \cdot (1 - m) - \beta_m (V) \cdot m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (V) \cdot (1 - h) - \beta_h (V) \cdot h$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (V) \cdot (1 - n) - \beta_n (V) \cdot n$$

V: 細胞内の膜電位 (膜電位); C_m: 膜容量
g_{Na}, g_K, g_{Ca}: K⁺, Na⁺, Ca²⁺ イオンチャンネルの導電率; V_{Na}, V_K, V_{Ca}: Na⁺, K⁺, Ca²⁺ イオンの平衡電位
α, β: 活性化/不活性化ゲートの速度; m, h, n: 活性化/不活性化ゲートの確率
0, 1: ゲートの開閉状態の表現値

京を用いた神経回路大規模シミュレーション

ベンチマーク用回路の構築

細胞一つ当たり 50個のシナプスを作成
1,000 - 400,000個の細胞と 50,000 - 20,000,000個のシナプスにより回路を構成

SIMD化による単体性能の高速化
Single core performance (N = 256)
Speed Up

OpenMP化による並列性能の向上
計算時間 [sec] vs 使用コア数

神経細胞シミュレータ[NEURON] (www.neuron.yale.edu) をベースに、SIMD化やOpenMP対応など京向けの高速度化を施した「NEURON_K+」を構築した。これにより、自動最適化時の約3倍の単体性能と大規模実行に耐える並列性能が得られた。

京を用いた神経回路大規模シミュレーション

ベンチマーク用回路の構築

細胞一つ当たり 50個のシナプスを作成
1,000 - 400,000個の細胞と 50,000 - 20,000,000個のシナプスにより回路を構成

SIMD化による単体性能の高速化
Single core performance (N = 256)
Speed Up

OpenMP化による並列性能の向上
計算時間 [sec] vs 使用コア数

現状: 単体性能で1,080MFLOPS/core (実行効率6.7%)を達成。
並列性能チューニングを行い、最終的に24,576ノード利用時に約65TFLOPSを達成した。

細胞膜情報推定ソフトウェアの開発

実数値GAによるパラメータ推定

遺伝子: (0.02, 0.111, 0.0209, ...)

NEURONでのシミュレーション → P(F) → シミュレーションと生理実験結果との比較

選択・変異・交叉

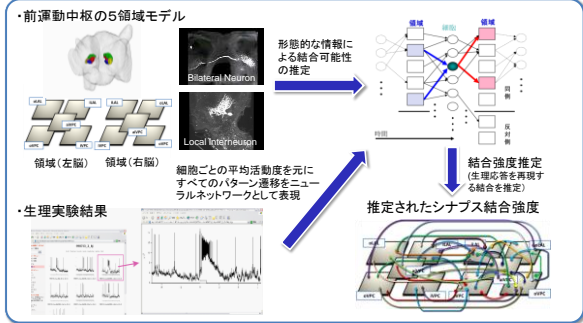
パラメータ探索の並列性能の評価
Calculation time [sec] vs Number of cores

シミュレーションによる仮想的な電流クランプ応答波形を用いた推定ソフトウェアの評価
E (Fitness score) vs Number of generations

target top score gene at generation 1 --- top score gene at generation 200

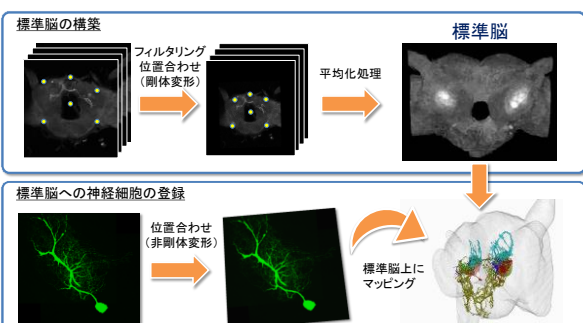
シミュレーションに必要なイオンコンダクタンスなどの情報を、生理・形態データから実数値GAを用いて推定するためのソフトウェアを開発し、京コンピュータに実装。これに対してパラメータが既知のモデルデータを活用し、推定アルゴリズムを評価。

シナプス強度推定



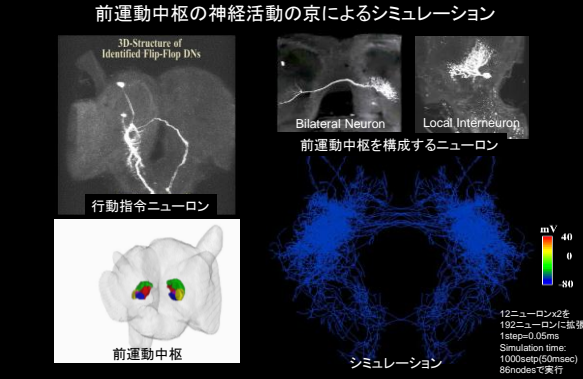
カイコが嗅覚系の前運動中枢回路のシミュレーションを構築した。5領域モデルを採用し、形態情報により接続可能性を推定し、生理波形を再現できるシナプス強度をニューラルネットワークにより求めた。

標準脳の構築と神経細胞マッピング

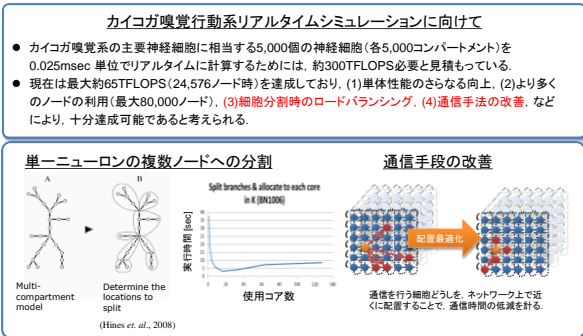


個体差を吸収し、統一したシミュレーションを行うため、カイコが標準脳を構築した。また、神経細胞を標準脳上にマッピングしていくことで、形態的特徴を反映させた神経回路の再構築を行った。

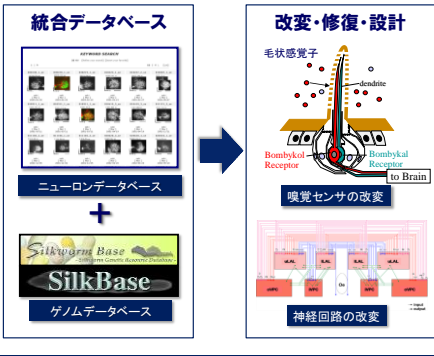
嗅覚系シミュレーション



リアルタイムシミュレーションへの見通し

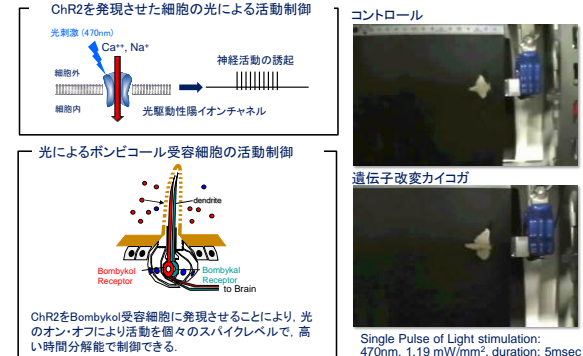


遺伝子操作によるセンサ・神経回路の改変



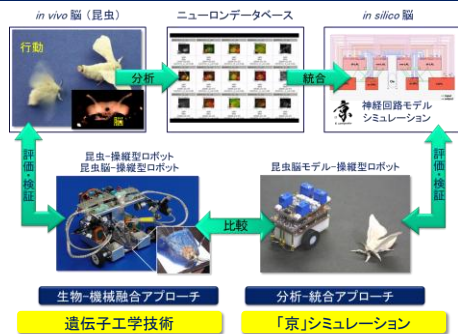
シミュレーションに基づく神経回路機能の予測・検証・操作

チャネルロドプシン(ChR2)による神経活動の制御



Sakurai et al. PLoS Genetics 2011; 7(6):1; Tabuchi et al (in preparation)

モデル脳による脳の理解と設計・制御のためのアプローチ



シミュレーションと遺伝子工学技術の融合により、脳の設計図を基にした神経回路機能の検証と予測、そして予測に基づく修飾・変更・修復、行動制御技術の確立。

謝 辞

昆虫嗅覚系全脳シミュレーション
開発チーム

- 東京大学先端科学技術研究センター
神崎亮平
並木重宏 ハウト・S・周二 加沢知毅
高嶋聡 櫻井健志 岩月知香 佐藤陽平
宮本大輔 森友亮 田淵理史 藤原輝史
峰岸諒 佐藤秀仁 三上晃久
- 兵庫県立大学環境人間学部
池野英利
石井愛弓 新田倫子
- 立命館大学情報理工学部
西川郁子 小林亮太
五十嵐吉輝 山岸嘉彦 計:23名
小野島隆之 小杉展弘

コメンター: アンダーライン
太字: 大学教員, 他: 学生



- 京は現在開発中であり、スライド中の数字は現状の値である。
- 本ソフトウェアの開発に際しては、京速コンピュータ京の試験利用、理化学研究所情報基盤センターのRICC、東京大学情報基盤センターのT2Kを用いた。
- 京上の実装におけるiSLiM高度化チーム、特に舩本氏、大野氏のサポートに感謝する。