

A Brief History of Simulation Neuroscience

from the first observations of the nerve cell to digitally reconstruct and simulate the brain.

by Xue Fan and Henry Markram

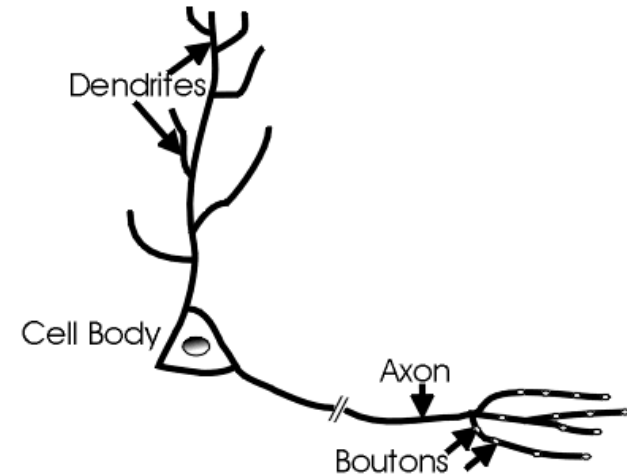
In *Frontiers in Neuroinformatics*, Volume 13, Article 32, May 2019.

Edited by: Qingming Luo, Hainan University, China

Reviewed by: Thomas Marston Morse, Yale University, United States

Richard C. Gerkin, Arizona State University, United States

- **Allen Mouse and Human Brain Atlases** ; ウィキペディア
アレン脳科学研究所内のプロジェクト。遺伝子工学と神経解剖学を組み合わせることで、マウスと人間の脳の遺伝子発現マップを作成した。(アレン脳科学研究所は、米国シアトルの神経科学の研究所。非営利の独立型研究所で、マイクロソフトの共同設立者の一人であるポール・アレンが、2003年に1億ドル寄付して設立)
- **Axonal Bouton** ; <https://synapseweb.clm.utexas.edu/axons>
ブトンは通常、シナプスが発生する神経細胞の場所。軸索の末端(末端球根)、もしくは、軸索の途中(boutons en passant)に形成される。
- **Connectivity Fingerprint (分子指紋)** ; <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20190117/index.html>
指紋領域(主に分子の骨格や官能基の振動からなる領域) のラマンスペクトル情報。 分子指紋領域のスペクトルで、分子構造を高い精度で決定できる。
- **Complex cells (複雑型細胞)** ;
V1、V2、V3などの視覚の受容野にみられる細胞の一つ。 視覚受容野細胞は複雑さに応じて、単純型細胞(simple cell)、複雑型細胞(complex cell)、超複雑型細胞(hypercomplex cell)に分類。
- **Critique of Pure Reason (純粋理性批判)** ; ウィキペディア
理性は、原理に従って事物を認識するのだから、その原理の起源を語ることはできなく、その原理が扱えない事象を理解することができない。



- **Cytoarchitecture** (= Cytoarchitectonics) ; ウィキペディア
中枢神経系組織の神経細胞構造やその構成の研究。ミクロトームを使用して脳組織の断面サンプルを作り、ニューロン染色することにより、脳を解析する方法の1つ。
- **Digital Reconstruction** ; 計算機シミュレーションによって、生成過程を再現すること。
- **Homunculus** ;ホムンクルス(ラテン語::小人の意)とは、ヨーロッパの錬金術師が作り出す人造人間、及び作り出す技術のこと。製法はルネサンス期の錬金術師パラケルススの著作 De Natura Rerum (『ものの本性について』)によれば、蒸留器に人間の精液を入れて(それと数種類のハーブと糞を入れる説もある)40日密閉し腐敗させると、透明でヒトの形をした物質ではないものがあらわれる。それに毎日人間の血液を与え、馬の胎内と同等の温度で保温し、40週間保存すると人間の子供ができる。ただし体躯は人間のそれに比するとずっと小さいという。
- **Myeloarchitectutere** ; Katrin Amunts(2015);
The spatial distribution pattern of that of myelinated nerve fibers
- **Neuromodulator(神経修飾物質)** ; <https://www.jst.go.jp/pr/info/info87/yougo.html>
神経細胞から放出される神経伝達物質のうち、脳全体に拡散的に投射され、時間的にも持続的な効果を持つものの総称。代表的なものは、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、アセチルコリンなど。
- **Neuromodulation(神経調節)** ; (ウィキペディア)
身体の特定の神経学的部位への電気刺激や化学物質などの刺激の標的化送達による神経活動の変化。神経組織の機能を正常化または調整するために行われる。

- **Reductionist Thinking (還元主義)**; ウィキペディア

対象を、階層構造と構成要素に分解し、それら個々の部分をそれぞれ理解すれば、元の全体の性質や振る舞いもすべて理解できるはずだ、と想定する考え方。否定的なニュアンスを持つ。

- **Topological Signature** ; ウィキペディア

In the field of topology, the signature is an integer invariant which is defined for an oriented manifold M of dimension divisible by four. This invariant of a manifold has been studied in detail, starting with Rokhlin's theorem for 4-manifolds, and Hirzebruch signature theorem.

- **Tractography**

拡散MRIによって収集されたデータを使用して神経管を視覚的に表すために使用される3Dモデリング手法。磁気共鳴画像法とコンピュータベースの拡散MRIの特別な技術を使用し、トラクトグラムと呼ばれる2次元および3次元の画像で表示される。

- **Transcriptomics** ;

トランスクリプトームを扱う学問。チップやDNAマイクロアレイ等で得られる大量の発現プロファイル情報(個々の遺伝子の発現量)を統計学的手法等により解析し、遺伝子の機能解析や遺伝子ネットワークの解析を行うための情報処理技術。

- **Transcriptome** ; ウィキペディア

特定の状況下において細胞中に存在する全てのmRNA(ないしは一次転写産物、transcripts)の総体を指す呼称である。ゲノムは原則として同一個体内のすべての細胞で同一だが、トランスクリプトームでは状況が異なり、同一の個体にあっても組織ごとに、あるいは細胞外からの影響に呼応して固有の構成をとる。

目次1

0. Introduction	P1
1. THE NEXT PHASE OF BRAIN RESEARCH	P1
2. FROM THE WEIGHT OF THE HEART TO BRAIN SIMULATION	P3左
3. NEURONAL MAPPING : FROM THE BIRTH OF THE NEURON TOWARDS A COMPREHENSIVE CENSUS OF BRAIN CELL TYPES	P5右
3-1. All Began With a Nerve	P6左
3-2. A Way Through the “Butterflies of the Soul”	P6右
3-3. Towards a Comprehensive Census of Brain Cell Types	P7左
4. CONNECTIVITY MAPPING : FROM WHITE MATTER TRACTS TOWARDS A FULL CONNECTOME	P7右
4-1. Leaves of a Cabbage	P7右
4-2. Towards Completeness	P8右
4-2-1. Mapping Long-Range Neural Connections Between Gray Matter Regions	P9左
4-2-2. Mapping Connections Between Neuronal Groups and Between Individual Neurons	P9右
4-2-3. Mapping Neural Connections at Individual Synapses and Gap Junctions	P10左
4-3. Metaphor and Myth	P10右
4-3-1. What About Biological Reality?	P10右
4-3-2. Volume, Time and Dynamics	P11左

← 要点のかなりの部分はここに書かれている。

目次2

5. FUNCTIONAL MAPPING: FROM CRANIAL BUMPS TOWARDS NEURAL MECHANISMS	P11右
5-1. Feeling the Bumps of the Skull	P11右
5-2. Recording and Manipulating Neural Activity	P12右
5-3. Identifying the Molecular and Cellular Mechanisms Underlying Brain Function and Behavior Quantifying behavior	P13右
6. SIMULATION NEUROSCIENCE: FROM THE SQUID GIANT AXON TO THE HUMAN BRAIN	P14左
6-1. All Began With an Axon	P14右
6-2. Transcending Scale and Complexity	P16右
6.2.1 Neuronal Reconstruction and Simulation	P16右
6.2.2 Connectivity Reconstruction and Simulation	P17右
6.2.3 Functional Reconstruction and Simulation	P18左
6.2.4 Perspectives and Challenges	P18左
6-3. The Next Phase of Brain Research	P18右
7. UNDERSTANDING THE MULTISCALE BRAIN	P20左
8. AUTHOR CONTRIBUTIONS	P21
XF and HM conceived the research and wrote the text.	
XF wrote most of the text and made all the figures.	
9. FUNDING	P21
This work was supported by the EPFL Blue Brain Project Fund and the ETH Board Funding to the Blue Brain Project.	
10. REFERENCES	P21

← 1番面白かった部分

この論文のメインな部分

Figure 1 ; Understanding the multi-scale brain

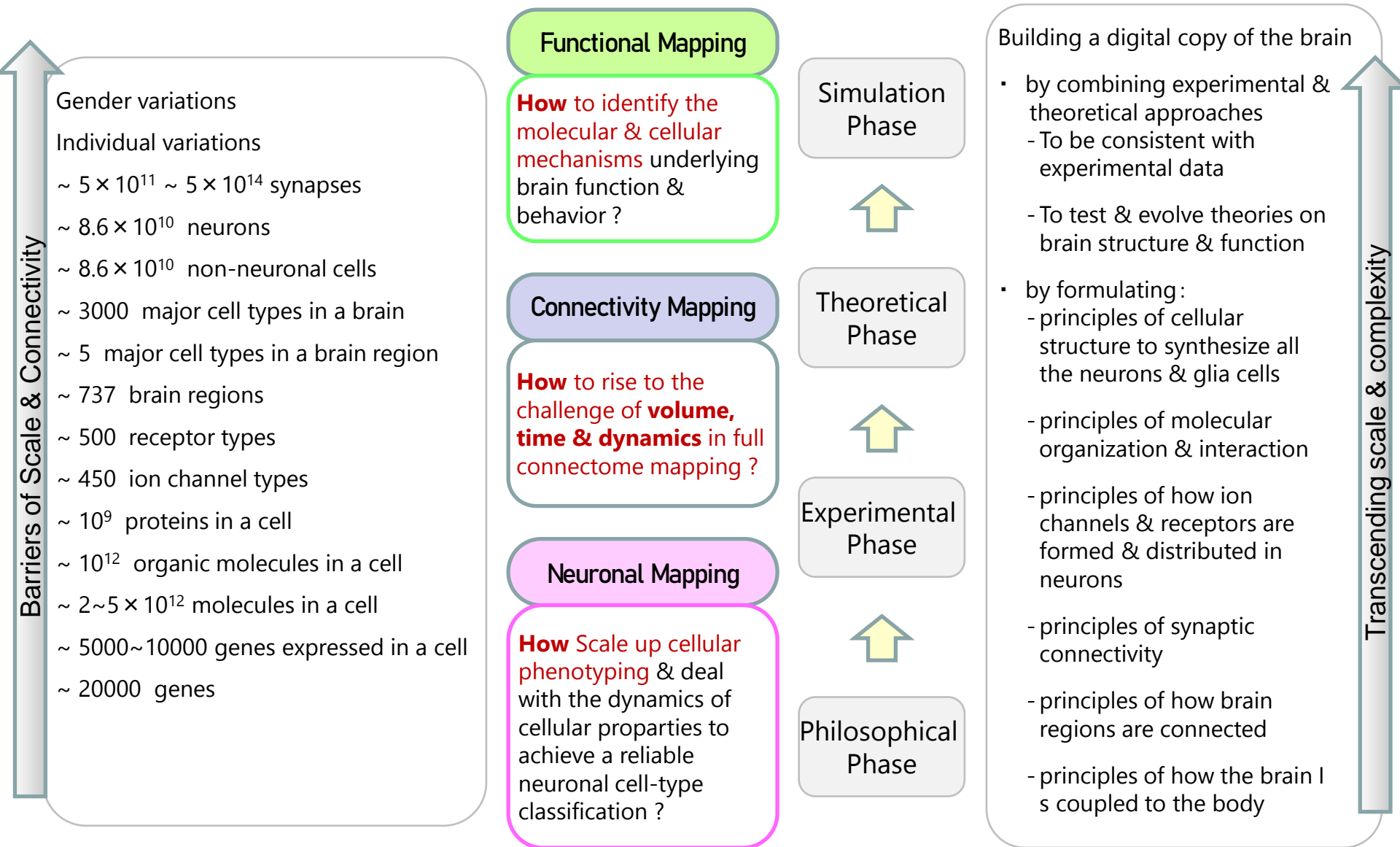
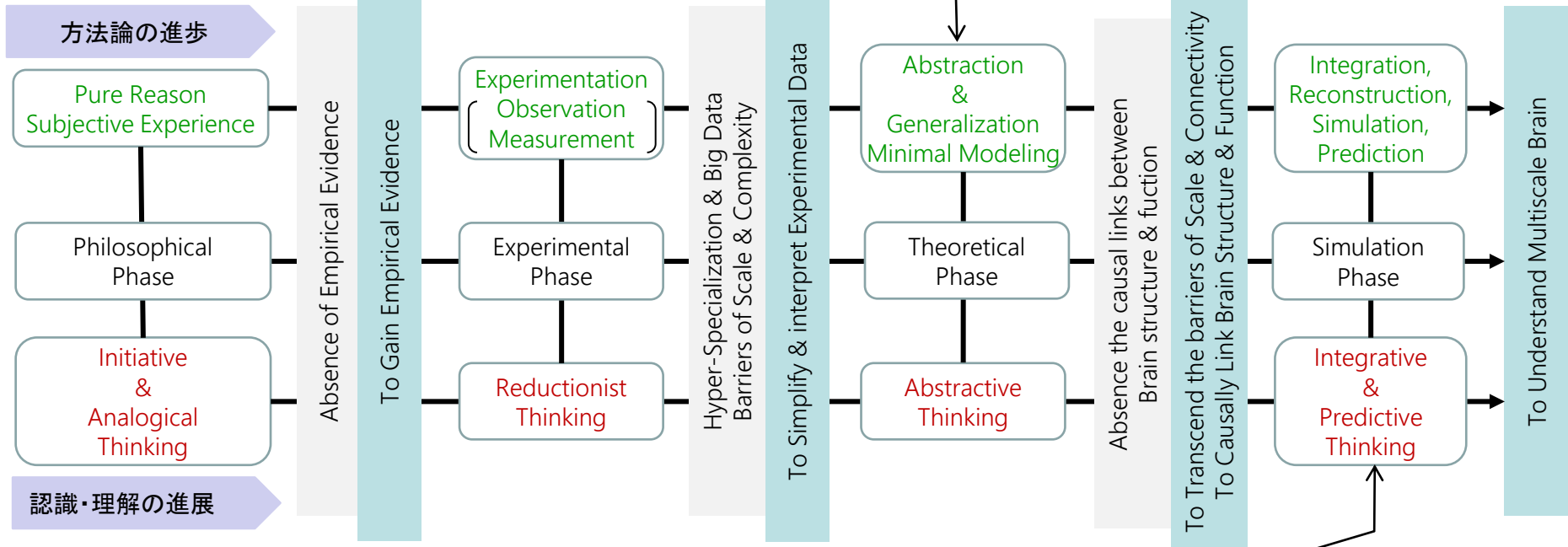


FIGURE 2 Epistemological and methodological evolution of brain research.

- Theoretical Neuroscienceは、複雑さ(ニューロンタイプの多様さと、コネクトームの複雑さ)を減らし、ネットワークを抽象化することで、一定の成功(ANN)を得たが、脳内の生態系の構造的および機能的な豊かさを無視したために、重要な機能を見落としてしまったのではないか。(モデルは単なるデータフィッティング関数になってしまった。)
- 複雑さの壁を超えるには、脳全体のコンテキストを見据えた統合&再現シミュレーションを行うことによって、実験が埋めることができない確認作業を行なえないか?



「脳全体の機能」と「脳内組織の生態系」と「分子レベルのミクロなプロセス」に関するPredictive Methodsを用いた；

- ① Integration of experimental and theoretical approaches,
- ② Integration of disconnected datasets and knowledge,
- ③ Integration of the multiple scales of brain structure and function

Figure 3. Simulation NeuroScience Workflow

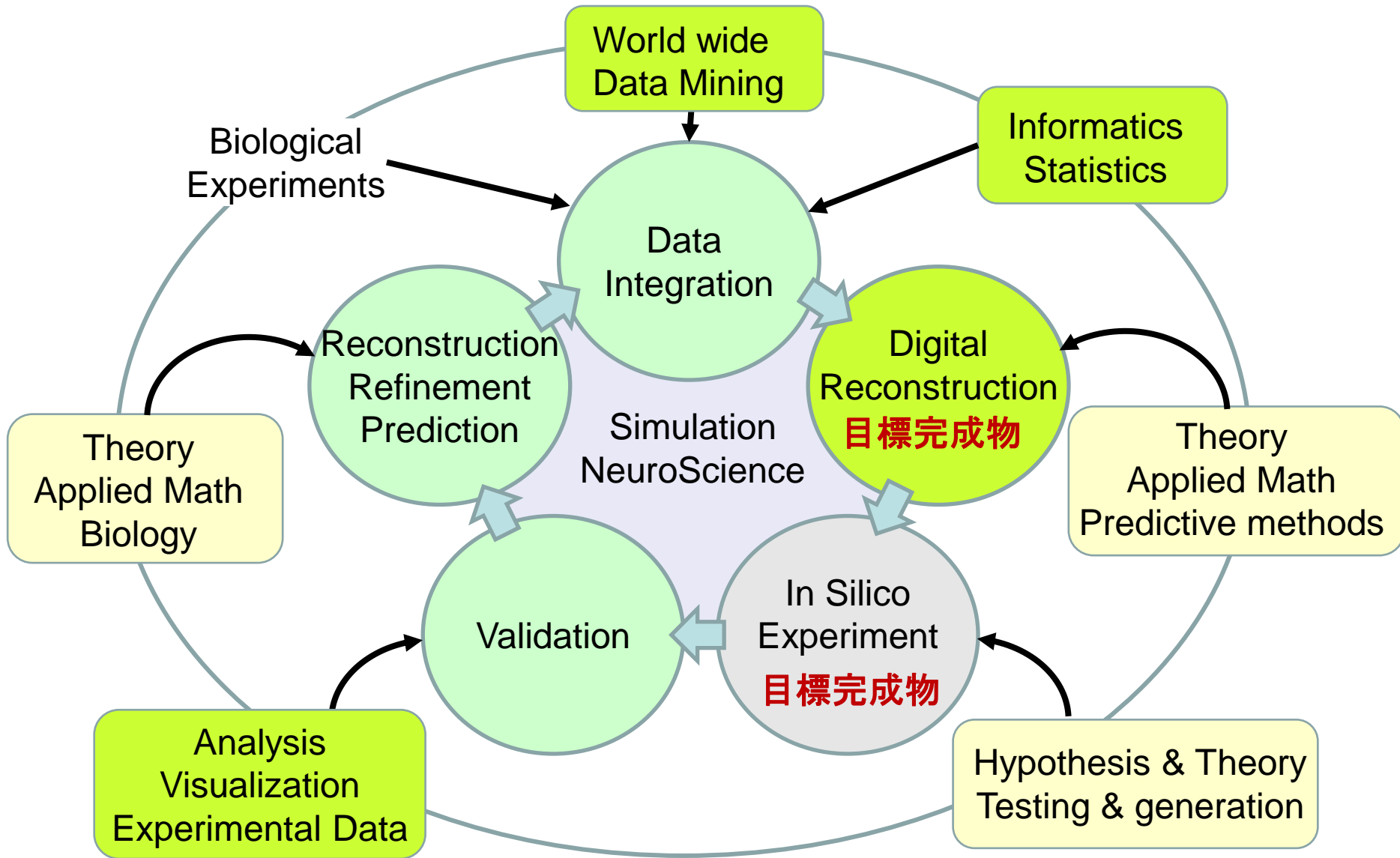
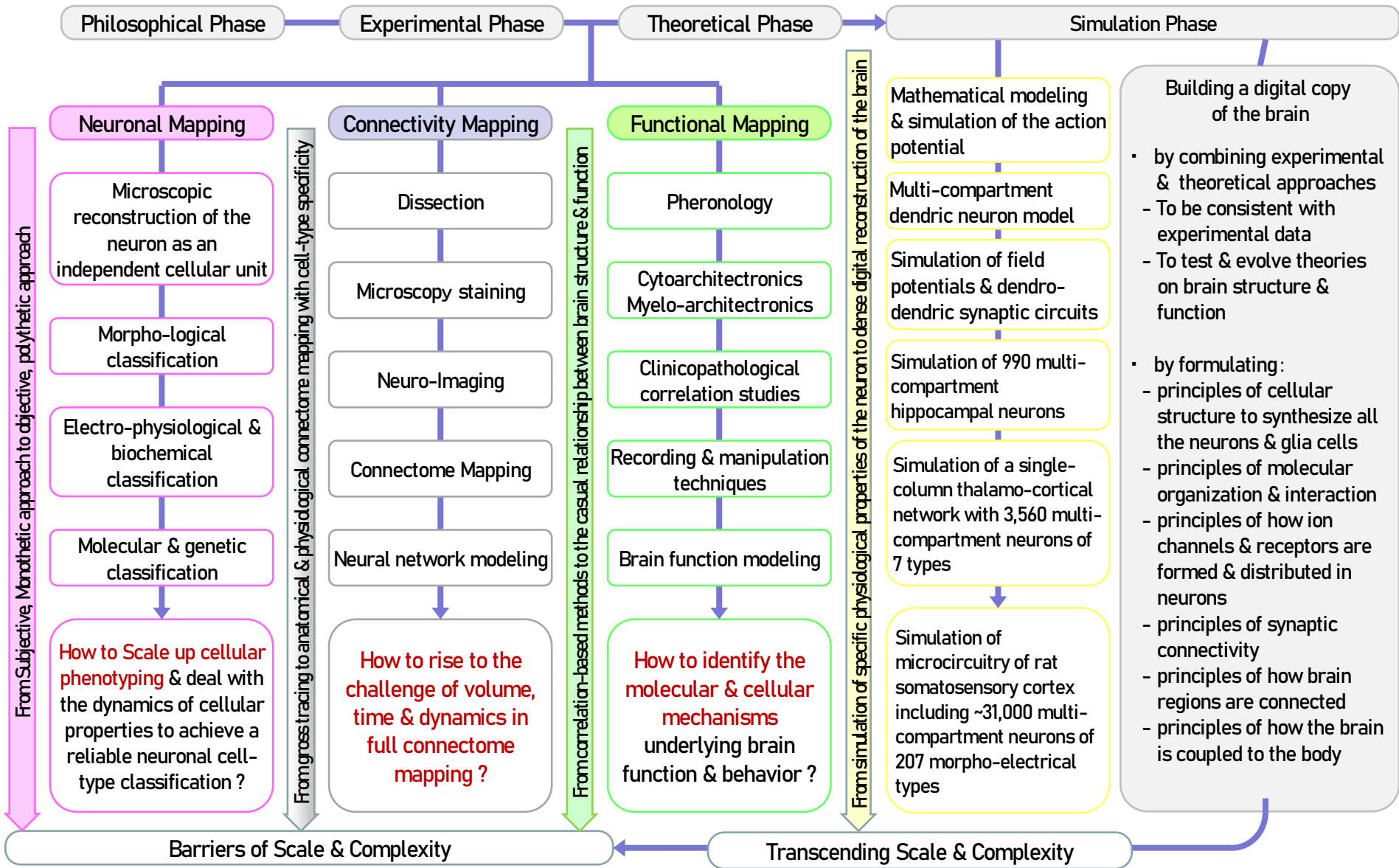


Figure 4; Trancending Scale & Complexity



読後のまとめ(岡島)

[課題] 具体的には、6.2.4にあり。

- How to Scale up cellular phenotyping & deal with the dynamics of cellular properties to achieve a reliable neuronal cell-type classification ?
- How to rise to the challenge of volume, time & dynamics in full connectome mapping ?
- How to identify the molecular & cellular mechanisms underlying brain function & behavior ?

[発想の転換]

- 1) 研究者の主観的思考 (Subjective Thinking) からの脱却 [済]
- 2) 還元論 (Reductionism) の問題点と、そこからの脱却
> 階層分割すると、重要な機能が抜け落ちてしまう。
- 3) 抽象化思考 (Abstractive Thinking) の問題点
- 4) 脳の動作の階層 (遺伝子、分子、Neuron、Micro-Circuit、領野、脳) を再現するには、階層間のInteraction動作を理解し、模倣することが重要。
> そのシミュレーションのScaleを大きくすることは現状では困難
=> ニューロン/Synapse/Axon発現に関するPrincipleを整理し、生体内のニューロンを表現する最小限のデータ・セットを元に、シミュレーションによりニューロン/Synapse/Axon発現を再現させる方が現実的であり、動作の理解を進めやすい。

- ① Integrative & Predictive Thinking
- ② Work Flow Management

0. Introduction ; Neuro Scienceの進歩の概要

1) Neuro Scienceの始まり Philosophical phase

- >ニューロンは、なぜ、互いにつながるのか？
- >この膨大な接続から、どうやって脳の機能が生ずるのか？
- (岡) >なぜ、この巨大な回路が秩序を保つことができるのか？

2) Neuronal Mappingの進歩

From: Cell Typesを観察者が主観混じりで分類する段階

To: 客観的/定量的な分析によりClass / SubClass / Typeに分類

3) Connectivity Mappingの進歩

From: 領野に関するアバウトな地形図の段階

To: 遺伝学/解剖学/生理学的に定義/識別したニューロン間接続図

4) Functional Mappingの進歩

From: 生理学的・電気信号への応答に関する典型現象を整理

To: ニューロン内部の構造とシナプス接続により現れる応答機能

5) Data Integrationの進歩

From: Disconnected Data Sets ;

To: Integrative Neuro Science ; Digital Atlas reconstructed from multi-level data such as molecules, neuron, micro-circuits, regions, and organizations.

Experimental Phase
Theoretical phase

1. THE NEXT PHASE OF BRAIN RESEARCH # 1

1) Philosophical phase (哲学的段階)

- ・主観的経験や「Pure Reason(純粹理性)」に依存したアイデアが語られた。
- ・但し、アイデアを証明する方法を持っていなかった。

2) Experimental phase (Reductionist Thinking、還元主義)

- ・アイデアを証明する上で実証的証拠得る為に、観察(observation)、測定(measurement)、実験(experimentation)が行われた。
- ・但し、発想がReductionist (還元主義)的であって、部分が分かれば全体が分かるとの仮定があった。結果、関連付けできない大量のデータが発生した。

(Frackowiak and Markram, 2015)

3) Theoretical phase (Abstractive Thinking)

- ・アイデアの抽象化を行い、物理化学 / 数学 / コンピュータの単純化手法が使われた。(簡素化した実験観察にて得た実験データを解釈することによって、概念を生成し、シンプルで扱いやすい数学的モデルを構築した。)
- ・今日のArtificial Intelligenceはその成果である。
- ・これは、「複雑さを取り除くと、いずれその本質に到達することができる(脳を理解することができる)」という発想だった。(Gerstner et al., 2012)

2)と3)は、Neuronal Mapping、Connectivity Mapping、Functional Mapping を進めたが、「規模と複雑さの障壁」に出合い、壁にぶつかっている。

=> Big Data & Simulation となる第4のPhaseへ。

1. THE NEXT PHASE OF BRAIN RESEARCH # 2

1) **Neuronal Mapping** ; 客観的/定量的な分析により Class / SubClass / Type に分類

- morphological 形態学的 types
 - genetic 遺伝的 types and
 - multidimensional 多次元 types
- (e.g., according to a combination of morphological, electrical, afferent, efferent, molecular and genetic types).

2) **Connectivity Mapping** ; 遺伝学/解剖学/生理学的に定義/識別したニューロン接続図

- between individual neurons
 - > neighboring neurons,
 - > neurons in neighboring groups,
 - > neurons in distant brain regions,
- between groups of neurons (layers, columns, nuclei, etc.)
- between brain regions (visual area, auditory area, etc.);

“neuron-Type”や
“types of connections”に
対する名称も、名称表現
からアドレス・コード表現
に変わってきている。

3) **Functional Mapping** ; ニューロン内部の構造とシナプス接続により現れる応答機能

- a map of behaviors emerging from structural and functional connectomes,
(構造的および機能的コネクトームから出現する脳機能のマップ)
- understanding the causal relationship between neural connectivity and brain function (神経接続と脳機能の因果関係を理解する)

1. THE NEXT PHASE OF BRAIN RESEARCH # 3 ; 現状

- ・ 今日でも、神経科学者は、個々のニューロンがそれぞれが違う風に応答するのを発見し、依然驚いる。(ニューロンの刺激選好マップは、無限のスペクトルを成している)

Today, at the cellular level, neuroscientists are still surprised to find that different neurons respond to different inputs in a different manner and are still composing an endless spectrum of stimulus preference maps for neurons.

- ・ 我々は、ニューロンタイプがどのような役割りを担っているかだけを考える段階から、ネットワークの中に位置付けて各ニューロンタイプの役割を特定する段階に移ろうとしている。

we are moving from considering only how the type of neurons is responsible for their different responses towards identifying the contribution of the underlying networks.

- ・ 特定の認知機能のシグネチャ・コードを構造にマッピング(付与)する試みは、依然として領野レベルのネットワークでしか進んでいません。

Attempts to map signatures of specific cognitive functions to the underlying structures are still limited to networks of brain regions.

- ・ 認知タスクに関与している脳領域の数が増えると、Functional Mappingは、部分的で固定したグラフから、全体を網羅する動的に変化するグラフへと進化する可能性がある。

As the number of brain regions found to be involved in any cognitive task grows, functional mapping will likely evolve from statistical subgraphs of the brain towards dynamic full graphs.

1. THE NEXT PHASE OF BRAIN RESEARCH # 4

■ 問題意識 ; “Scale & Complexity” という壁

- 1) ニューロンタイプ (cellular phenotyping) を増やし、それらニューロン・タイプの形状毎にわたる特性のダイナミクスに対処した上で、脳全体に対するニューロンタイプの包括的に調査を行うにはどうしたら良いか？
(例えば、Wistar Rats の場合、形態と位置で分類すると55種、発火特性で11種。)
- 2) 脳の全体コネクトームの量、実行時間やタイミング、多様性に対応した上で、更に、分析をNano-Scaleに小さくするにはどうしたら良いのか？
- 3) 脳のFunctionとBehaviorの基となる全ての分子メカニズムと細胞メカニズムを追跡するにはどうしたら良いかか？

【岡島コメント】

半導体では、Structure-baseのシミュレーションは昔から諦めている。これで良いのは、素子間や回路間の干渉が無いように回路レイアウトすることにより、各素子・各回路の動作特性が独立するように設計しているから。

脳内の神経回路の場合には、ニューロン間の特性は独立しておらず、むしろ積極的に干渉するように作られているので、モデル化や、階層分けによって構造をAbstractionしてしまうと、シミュレーションの正確度は低くなり、特性や機能の本質を見失う可能性がある

1. THE NEXT PHASE OF BRAIN RESEARCH # 4 ;

- **Simulation Neuroscience**が目標とするのは、**to build a Digital Copy of the Brain** (Markram, 2006; Markram et al., 2015).
- **Related principles**
 - 1) 各々のタイプのニューロンやグリアの細胞の形成原理 (Neuronal Mapping)
 - 2) 分子組織と相互作用の原理 (Molecular organization and interaction.)
 - 3) イオンチャネルと受容体の形成原理:
 - 4) シナプス接合の動作原理 (Rules in Synaptic connectivity、Hebb則、STDP、etc.)
 - 5) 領野間の結線原理 (how brain regions are connected), and
 - 6) 脳と身体の間での結合され方 (how the brain is coupled to the body).
- **Digital Reconstruction**は、Unified Models & Principles をベースとするが、しかし、
 - 網羅的なデータは存在しないし、実験によって獲得することもできない。
 - 完璧なBrain Mapは存在しないし、実験によって獲得することもできない。
- **What is the minimal data we need to reconstruct the brain?**
(experimental neuroscience should ask what can be predicted and what must be measured.)
 - ↳ Today's neuroscience are resulting large disconnected datasets.
- **Simulation Neuroscience = Integrative Neuroscience**
the complexity of the interactions between **molecules, neurons, microcircuits** and **brain regions** is driving **simulation neuroscience** to understand the **multiscale brain**

- **9,000 years after**, the Agricultural Revolution (Harari, 2014).
- **About 2,500 years ago**, An ancient Greece philosopher traced the nerves of the sense organs until their terminations in the brain and inferred that the brain was the seat of sensation and thought (Tannery, 1887).
- **Plato (~360 BC)** regarded the immortal soul, the logos (thinking and reasoning), were existing in the head (Lamb, 1925). The logos is a dæmon inside each of us, a genius given by God to guide humans to communicate with the divine (神性の) soul of the Universe. Plato located in the thorax(胸部) the mortal soul—the thymos(胸腺) and the eros—our fearful but ineluctable(不可解) passions and desires.
(注) dæmonとは、人間と神々の中間に位置する、あるいは善性あるいは悪性の超自然的存在で、下位の神格や死んだ英雄の霊など。(ウィキペディア)
- **Aristotle (~ 350 BC)**, thought that the intellectual soul did not operate through any specific bodily organ (Hicks, 1907), and that the heart was the seat of sensation, while the brain was just an organ for cooling the heat produced by the heart (Ogle, 1911).

2. FROM THE WEIGHT OF THE HEART TO BRAIN SIMULATION #2

解剖学の時代 : 「ルネサンス以降、神経細胞の発見までの時代の解説

SKIP

- **About 500 years ago** ; Scientific Revolution” began.
- **About 475 years ago**, Vesalius (1543) dissected human corpses(死骸), described the anatomy of the brain and first distinguished between gray matter and white matter.
- **About 300 years ago**, “fine vessels(細い管)” were observed within a nerve under a self-made one-lens microscope (van Leeuwenhoek, 1719).
- **More than 100 years later**, “large, colorless and free globules(小球体)” and “granules connected in rows by delicate filaments” were described in leech (ヒル) nervous tissue through an achromatic(無彩色) microscope (Ehrenberg, 1833).
- **About 30 years later**, “protoplasmic processes(原形質のプロセス)” were identified through carmine staining(カーミン染色) (Deiters, 1865).
- **In about 150 years**, “vessels,” “globules” and “protoplasmic processes” were finally connected together in the human mind to form a single cellular unit, the nerve cell, named later the “neuron” (von Waldeyer-Hartz, 1891).

2. FROM THE WEIGHT OF THE HEART TO BRAIN SIMULATION #2

「精神とは何か(神経科学)」は、哲学の時代から、実験科学と理論科学が扱う時代へ

■ Modern philosophers

人間の感情、思考、記憶を生み出す脳機能の根底にある基本的な神経メカニズムを理解していなかった(Koch et al., 2016; Südhof, 2017).

■ The rise of **experimental neuroscience** ;

「心」は、観察と実験的推論を伴う経験的研究を通してのみ理解できるとした(Locke, 1689).

■ **Theoretical neuroscience.**

- ・ 経験主義が蓄積した観察結果/実験結果を、数学や論理学の枠組みにて理解しようという発想(Logical Empiricism)から、**Theoretical Neuroscientists**が登場した。
; **"idea of the mind as a logic machine"**や**"the computational theory of mind"**
(McCulloch and Pitts, 1943; Putnam, 1965; Fodor, 1975). (P4右)
- ・ 還元(要素への(分解)は、実験的および理論的な神経科学における推論の主要な形式ですが、理論間の還元から「実践的な還元」まで様々ある。(Hooker, 1981a,b,c; Bickle, 2003).
- ・ This kind of reasoning has been challenged by several theories of neuroscientific explanations; causal-mechanistic reasoning aims to capture the unity of neuroscience **by producing a mosaic of explanations at different levels, instead of reductive, unifying or model-based forms of scientific explanations** (Craver, 2009).

2. FROM THE WEIGHT OF THE HEART TO BRAIN SIMULATION #3

マクロな理論とミクロな理論の融合、Top-DownとBottom-UpのInteractionが必要

- ・ 神経科学の哲学者は、脳には神経生物学と大規模な理論的枠組みの両方が必要であることを理解している(Philosophers of neuroscience are understanding that the brain will require both neurobiology and large-scale theoretical frameworks) ; **the co-evolution of macro-theory and micro-theory**, an inter-animation of **philosophy, psychology, computer science and neuroscience**, of top-down and bottom-up research. (Churchland, 1986).

They tried to combine multiple disciplines, of both philosophy and neuroscience, to obtain a unified theory of the mind-brain.

- ・ それから30年以上経つが、我々は未だMind-Brainを統合した理解に達していない。(Multiple disciplines のそれぞれが、自己完結的であると誤解している。) P-5左中
- ・ Experimental neuroscientistsもTheoretical neuroscientistsは、脳を基本部品に分
解して理解しようとして来たが、複雑さを減らす際に、「the structural and functional
richness of the ecosystem」も切り捨ててしまってきている。
- ・ 結局、得られたモデルは単にデータフィッティング関数になっている。モデル
をデータに
適合させることが出来たからと言って、それで脳機能を説明したと訳ではないだ

2. FROM THE WEIGHT OF THE HEART TO BRAIN SIMULATION #3

これらが、この論文で言いたい要旨(結論)

- **Reductionist Thinking** (還元主義的思考)のために、Experimental neuroscienceは、バラバラに切断された膨大な量のデータと、無限の複雑さに悩むことになってしまった。
(Due to reductionist thinking, experimental neuroscience is hindered by huge amounts of disconnected datasets and seemingly infinite scale and complexity.)
- **Abstractive Thinking**に基づいたTheoretical neuroscienceは単純化を通じてこれらの問題に対処しようとしたが、脳の機能を理解する上で重要な情報であった「脳の構造」までもAbstract-Awayしてしまった。
(Based on abstractive thinking, theoretical neuroscience tries to address these problems through simplification but abstracts away detailed brain structures and their emergent functional properties.)
- **Simulation neuroscience**は、「**the ecosystem of the brain**をシミュレーションによって再現する」ことで、これら2つの極端(過剰なMinimal化と、過剰なDéformer)によって生ずる問題を回避し、実験/理論と現実の間のギャップを埋める。
それは、“integrative and predictive thinking”となる。
(To reconcile and transcend these two extremes, by leveraging high performance computing, simulation neuroscience approaches the brain through integrative and predictive thinking.)

2. FROM THE WEIGHT OF THE HEART TO BRAIN SIMULATION #3

前頁の続き（予算を付けてくれ）

・脳は、遺伝子、タンパク質、細胞、シナプス、および脳領域のネットワークの多次元ネットワークであり、動的に変化する神経化学物質の環境内ですべて相互作用している。

(The brain is a multi-dimensional network of networks of genes, proteins, cells, synapses and brain regions, all interacting inside a dynamically changing environment of neurochemicals.)

・脳機能は、これらのネットワークを介して、電氣的、化学的、および機械的な鎖の相互作用として現れます。 これらの相互作用を無視できるという科学的証拠はないため、マルチスケールの脳のすべての側面を理解する唯一の方法は、これらすべての種類の相互作用を再現してシミュレーションするしかない。

(Brain functions emerge as electrical, chemical and mechanical chain interactions through these networks. Since there is no scientific evidence that we can ignore any kind of these interactions, the only way to understand all aspects of the multiscale brain is to reconstruct and simulate all these types of interactions.)

・シミュレーションニューロサイエンスの哲学は、脳の研究の実験的および理論的フェーズでのニューロンマッピング、接続性マッピング、および機能マッピングの進化におけるスケールと複雑さの障壁を超越する意志に由来している

(The philosophy of simulation neuroscience originates from the will to transcend the barriers of scale and complexity during the evolution of neuronal mapping, connectivity mapping and functional mapping in the experimental and theoretical phases of brain research.)

3. NEURONAL MAPPING: FROM THE BIRTH OF THE NEURON TOWARDS A **SKIP** COMPREHENSIVE CENSUS(国勢調査) OF BRAIN CELL TYPES P-5右下から

神経細胞の分類；解剖学と実験科学の段階（染色技術、電気生理学、生化学）

■ What does each cell type do?

神経細胞型分類は、神経科学の論争のネタであり将来の大変な挑戦である。
(neuronal cell-type classification is controversial and extremely challenging for the future of neuroscience.

- in the human brain, there are ~86 billion neurons and ~85 billion non-neuronal cells (von Bartheld et al., 2016).
- Neurons are divided into diverse types characterized by **their morphological**(形態学の), **physiological**(生理学上の) or **molecular properties**.
 - > in the retina, the number of neuronal types is estimated to be 100–150.
 - > in the adult mammalian, there are 2,500–5,000.

(Bota et al., 2003; Zeng and Sanes, 2017).

3-1. All Began With a Nerve ;

ニューロン細胞発見から、シナプス接合発見までの歴史

- **van Leeuwenhoek, 1719** ; “fine vessels” were observed within a nerve
- **Fontana, 1781** ; The ; “fine vessels” were identified as axons.
- **Ehrenberg, 1833** ; “large, colorless and free globules(小球体)” and “granules connected in rows by delicate filaments” were described in leech (ヒル) nervous, that were considered yet to be the “excreted(排泄された) nuclei” of red blood cells.
- **Valentin, 1836** ; the nucleus(細胞核) and nucleolus(核小体) were found in the first microscopic image of the nerve cell body, but the “primitive fiber” (axon) and the “globule” (soma) were still considered to be separated elements.
 - **Deiters, 1865** ; However, “protoplasmic processes” (dendrites) were only described, owing to chromic acid fixation and carmine staining. Then, the “vessel,” “globule” and “protoplasmic processes” were understood as were parts of a single nerve cell, but soma and fiber of the nerve cell were still considered functionally separated.
 - **Sherrington, 1897** ; recordings of spinal cord antidromic (逆行性の) evoked potentials showed that the polarization of conduction in the spinal cord was not a property of nerve fibers, but rather localized in the soma.
 - **Hodgkin and Huxley, 1939; Ling and Gerard, 1949** ; soma and fiber were functionally connected, and intra-cellular potential activities were recorded.
 - **von Gerlach, 1872; Golgi, 1875** ; nerve cell anastomotic networks connected by axons and/or by dendrites were observed, which established the reticular(網状の) theory.

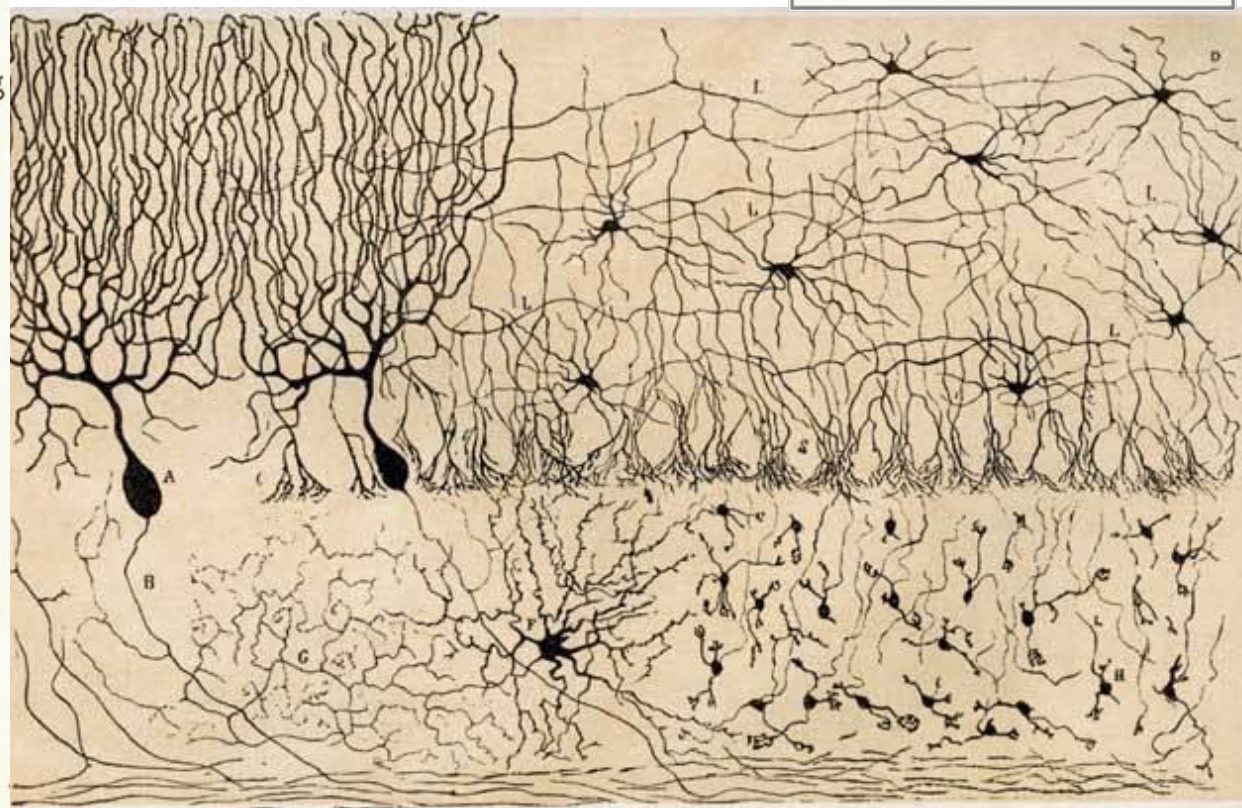
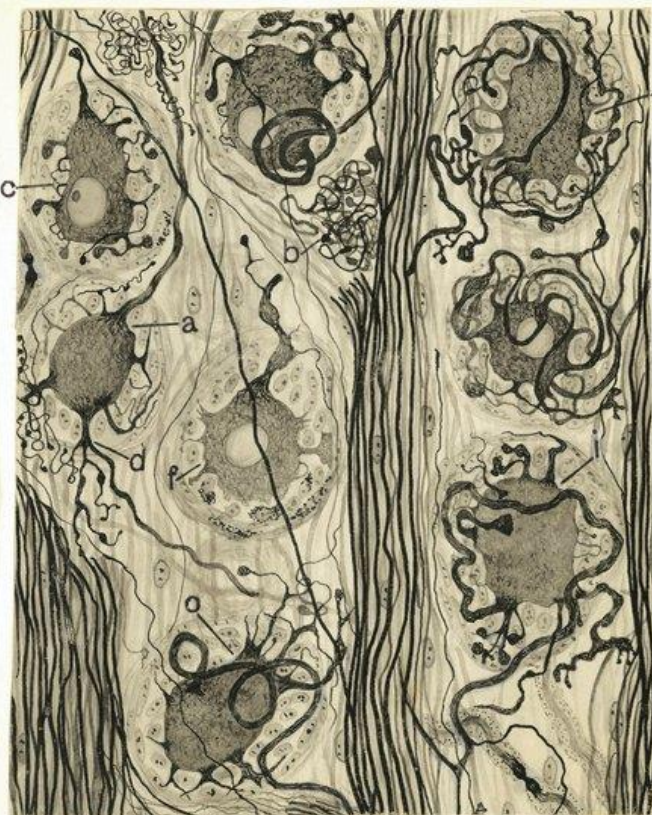
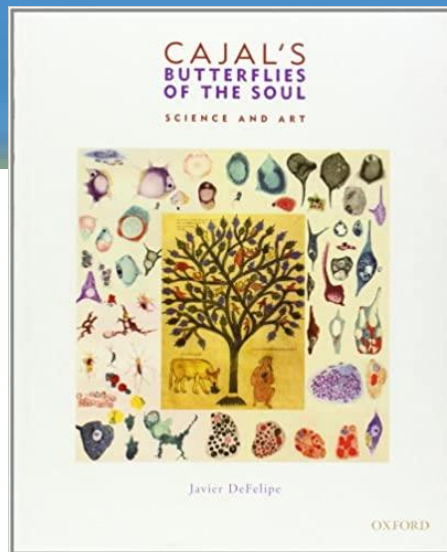
3-1. All Began With a Nerve ; the history of the neuron

- **Forel, 1887; His, 1887** ; ontogenetic (個体発生的な) method and retrograde (退化) degeneration method revealed that each nerve fiber originated from a single cell and that the degeneration (変性) of the fibers and somas of nerve cells was limited to the units directly affected.神経細胞の繊維と体細胞の変性は直接影響を受けたユニットに限定されていた。
- **Ramón y Cajal, 1888; von Waldeyer-Hartz, 1891** ; Above observations were supported by direct histological evidence obtained with improved Golgi's method, which showed the individuality of each nerve cell and founded the neuron doctrine.
- **Ramón y Cajal announced** the concept of the synapse. Camillo Golgi thought that the communication between nerve cells and the unified functioning of the nervous system could only be achieved through a continuous network while Santiago Ramón y Cajal suggested that neural transmission could occur through a kind of "granular cement (粒状セメント)" or a "particular conductive substance" connecting the surfaces of nerve cells in contact.
- **Loewi, 1921** ; Confirmed the Cajal's idea; a substance collected from a stimulated heart stimulated another heart in the same way as the action of a nerve.
- **Palade and Palay, 1954; De Robertis and Bennett, 1955** ; the individuality of each nerve cell and the existence of the synaptic cleft (裂け目) were finally confirmed, owing to electron microscopy (EM) observations.

Cajal's Butterflies of the Soul

My attention was drawn to the flower garden of the grey matter, which contained cells with delicate and elegant forms, the mysterious butterflies of the soul, the beating of whose wings may someday . . . clarify the secret of mental life.

Santiago Ramon y Cajal, *Recuerdos de Mi Vida*, 1917



3-2. A Way Through the “Butterflies of the Soul” ; Neuronal Mapping

SKIP

- 1800年代前半 ; **Cytoarchitecture** (= Cytoarchitectonics = morphological classification)
中枢神経系組織の神経細胞構造やその構成の研究。ミクロトームを使用して脳組織の断面サンプルを作り、ニューロン染色することにより、脳を解析する方法の1つ。(ウィキペディア)
- **Golgi, 1883** ; Golgi distinguished two basic types of nerve cells in the cerebral cortex.
Type I cell (motor cell) : having a long axon giving off a small number of lateral filaments
Type II cell (sensory cell) : having a short axon divided into many complex lateral branches.
- **Ramón y Cajal (1894、 1909)** ; Type I cells were abundant in sensory organs.
Type II cells were distributed in all nerve centers.
- **Morphological Classification**
 - 19世紀中は、研究者が観察時に見た形で分類した。(Meynert, 1867).
 - Nissl(1894)、Gasser and Erlanger(1922)、Dale(1933) ; Electro-physiological (電気生理学的) or Biochemical (生化学的)なクライテリアを整備して、客観的な分類法の確立を試みたが、両方法共に、測定条件のバラツキに大きく結果が依存するために、確立しなかった。
 - **Coons et al(1941)** ; immuno-histochemistry(免疫組織化学)
 - **Min Jou et al.(1972)、 Wu(1972)** ; RNA and DNA sequencing
 - **Fishell & Heintz(2013)、Deneris & Hobert(2014)** ; molecular classification methods
 - **T.Rodriguez(2004)、Poulin(2016)、Zeng&Sanes(2017)** ; Single-cell transcriptomics
 - **Ke (2013)、Lee(2014)、Chen(2015, 2016)** ; High-throughput methods, such as multiplexed fluorescence in situ hybridization (FISH) and in situ sequencing methods.

However, comprehensive census of neuronal cell types is still out of reach.

3-3. Towards a Comprehensive Census of Brain Cell Types

- Neuroscienceは、細胞内分解能を持つ「mRNA発現、イオンチャネル、シナプスタンパク質などの分子に対する注釈情報」を使用して、脳内のニューロンとグリア細胞の包括的な調査を実行することを目指しているが、人間の脳の中のニューロン数は860億個と見られており、かつ、どのニューロンの発現にも個性があるため、単一細胞に対するトランスクリプトーム解析は、スナップショットにしかない。

(Neuroscience aims to achieve a comprehensive census of neurons and glial cells in the brain, with molecular annotation at subcellular resolution, such as mRNA expression, ion channels and synaptic proteins. However, there are ~86 billion neurons in the human brain, and every neuron appears unique; single-cell transcriptome analysis represents only a snapshot due to cyclic and stochastic fluctuations in RNA content.)

- 問題は、信頼性の高い神経細胞型分類を達成するためには、ニューロン数の規模とニューロンタイプの多さに対応する手法を確立する事。

細胞の遺伝子発現時に、細胞の分子の基底状態を見つけることによって、タイプを判別するデータの次元を減らせないか？

(It is true that there are ~86 billion neurons in the human brain, but it is possible to define a minimum sample size able to reliably reveal distinct types. It is true that every neuron appears unique, but we have to reduce dimensionality by defining a relevant level of granularity to identify neuronal types. It is true that gene expression in cells is dynamic, but we have to find out their molecular ground states that maintain cell identity. So, the question is: how can we overcome the barriers of scale and complexity to achieve a reliable neuronal cell-type classification ?)

Axonのネットワーク発見の歴史 (注) Leaves of a Cabbage (キャベツ、紙幣、お札、無気力な人、ぐうたら)

■ How to trace nerve tracts ?

- **Viessens (1684)** ; 白質はフィブリル(fibrils、原繊維、根毛)で構成されていることを確認。
- **Vicq-d'Azyr (1786)** ; 神経路が、半球内および半球間経路(脳梁)に分けられた。
- **Gall and Spurzheim (1810)** ; the projection system(投影システム) was identified through blunt dissection(鈍的切開), including afferent and efferent fiber pathways linking the cortex with the subcortical regions(皮質下領域), the brain stem (脳幹) and the spinal cord(脊髄)

However, dissection techniques could not determine the precise trajectory and arrangement of nerve tracts. Detailed tract tracing only became possible with the development of histological methods. (注) ヒストロジカル分類 ; ヒストグラムをクラスタリング

- **Meynert (1871)** ; 白質を構成する主要な3つタイプの神経路を発見
 - ① 連合システム(大脳皮質のさまざまな部分を接続する短い弓状線維と長い連合線維)
 - ② 2つの半球を接続する交連神経経路
 - ③ 皮質を皮質下構造にリンクする求心性および遠心性の神経路
- **Kristensson(1970)、Kristensson & Olsson(1971)、LaVail and LaVail(1972)** ; 生きているニューロンの軸索輸送を利用する追跡方法を開発。
- **Cowan et al.(1972)** ; autoradiographic(オートラジオグラフィ) tracing method
- **Prasher (1992)、Chalfie (1994)** ; genetic engineering to label exclusively a specific molecular phenotype(表現型) by intrinsic fluorescence were developed.

■ Understanding of Synapses

- **Fatt and Katz, 1952** ; quantal (量子) release of neurotransmitters(神経伝達物質) was observed by using intracellular recording techniques.
- **Coombs et al., (1953)** ; central synaptic inhibition(中枢シナプス抑制)
- **Curtis and Eccles (1960)** ; short-term synaptic plasticity.
- **Markram and Sakmann (1995)** ; spike-timing dependent plasticity (STDP)

■ Neural plasticity inspired theoretical studies

- **Hebb(1949)** ; Hebbian cell assembly and learning rule
- **Abbott and Blum(1996)、Gerstner et al.(1996)** ; theoretical study of STDP
- **McCulloch and Pitts(1943)** ; the first mathematical model of a simplified neural network, which led to the computational theory of mind and machine learning.
- **Rosenblatt(1957)** ; multilayer perceptrons
- **Hopfield (1982)** ; recurrent neural networks
- **Ciresan et al.(2011)** ; convolutional neural networks.

Theoretical approach abstracts away detailed biological mechanisms to loosely model neural connectivity by building artificial neural networks.

■ we still need biologically more realistic models.

- 実験的方法は、細胞または分子スケールでのニューロン接続を追跡することができるが、これらの侵襲的手法は、死後の脳組織および実験動物に限定される。
Although the experimental methods are able to trace neuronal connections on the cellular or even molecular scale, these invasive techniques are limited to postmortem(死後) brain tissue and experimental animals.
- **Damadian (1971)、Lauterbur(1973)** ; Study of the structural and functional connectivity of the human brain in vivo became possible by using MRI.
- **Shen et al.(2012)** ; MRIと遺伝子発現研究を組み合わせることで、脳地図作成作業が始まる。遺伝子発現研究というのは、「全遺伝子vs全細胞構造」の包括的な組み合わせデータであるAllen Human Brain Atlasなど。

(注) **The Allen Mouse and Human Brain Atlases** are projects within the Allen Institute for Brain Science which seek to combine genomics with neuroanatomy by creating gene expression maps for the mouse and human brain. (ウィキペディア)

Is it possible to experimentally map all the neural connections of the brain—the “connectome”?

4-2. Towards Completeness

- **Winkler (1920)** ; The term "genome" first appeared. 'ome" expresses "system".
- **Sporns et al.(2005)** ; the term "connectome" was introduced.
- **Hagmann(2005)、Sporns(2013a)、Swanson and Lichtman(2016)** ; コネクトームは、**macro-, meso-, micro- and nano**のスケールで機能との関係を説明すべきだ。
- **Chambers and MacLean, 2016** ; synaptic connectivity is related to micro-scale dynamics of neuronal networks.
- **Hermundstad et al.(2014)** ; at the macroscale, the anatomical connectivity of the brain is related to its functional connectivity and different states.
- **Saygin et al.(2016)、Tavor et al.(2016)** ; the "connectivity fingerprint" of brain regions may predict their specific functional properties.
(脳領域の「接続性指紋」は、特定の機能特性を予測する可能性がある。)
- **Sporns(2013b)、Fields et al.(2015)** ; **神経回路とシステムの機能は配線図だけでは説明できない。従って、ニューロンとシナプスのタイプ、ニューロン同期のダイナミクス、さまざまなタイプのグリア細胞とニューロモジュレーター**の役割も勘案する必要ある。
(Since the function of neural circuits and systems cannot be explained only through wiring diagrams, we also need information such as the types of neurons and synapses, the dynamics of neuronal synchronization, and the role of different types of glial cells and neuromodulators)
- **Marc (2013)、Sporns(2016)、Swanson and Lichtman(2016)** ; the concept of the 'connectome" is evolving to include all the structural and functional relationships between different types of neurons, as well as all their connections with their cellular partners in a defined neural region or the whole brain.

4-2-1. Mapping Long-Range Neural Connections Between Gray Matter Regions

■ fMRIを使った解析調査

P9左

SKIP

Tractography

拡散MRIによって収集されたデータを使用して神経管を視覚的に表すために使用される3Dモデリング手法です。磁気共鳴画像法とコンピュータベースの拡散MRIの特別な技術を使用し、トラクトグラムと呼ばれる2次元および3次元の画像で表示されます。

Diffusion MRI (dMRI) : Invented in the 1980s

main MRI method of mapping structural connections of the brain

従来のMRI撮影と同時に撮影可能、放射線被曝なし、造影剤なし

拡散強調 MRI: 組織内の水分子の動きである拡散現象を利用したMRI撮影法。

Functional MRI (fMRI) : in the early 1990s

main MRI method for studying functional connections in the human brain.

- ① resting-state(安静時) fMRI (rsfMRI), measuring correlations in spontaneous activity between brain regions in resting subjects, and
- ② task-evoked(タスク誘発) fMRI (tfMRI), trying to detect functionally distinct brain regions during various tasks such as visuomotor (視覚誘発性の) or cognitive processes. MRI(核磁気共鳴)を利用して、ヒトおよび動物の脳や脊髄の活動に関連した血流動態反応を視覚化する方法

T(テスラ) : $1T = 10^4G$ 、 $10G = 1mT$

- **Le Bihan et al.(1986)** ; **the first Diffusion FMI (dMRI)** images of human brain were obtained at 0.5T, with an in-plane spatial resolution of $1.09 \times 1.09 \text{ mm}^2$.
- **McNab et al.(2013)** ; the sensitivity to diffusion has augmented about 100 times.
- **Stucht et al.(2015)** ; the highest resolution for the human brain achieved at 7T is 0.2 mm, owing to motion correction methods.
- **Ekosi 20 Tesla Project (2018)** ; Efforts are underway for human 14–20T MRI.
- **Belliveau et al., 1991** ; **Functional MRI (fMRI)** first used contrast agents administrated intravenously (静脈内投与された造影剤を使用) .
- **Ogawa et al.(1990,1992)**、**Bandettini et al.(1992)**、**Kwong et al.(1992)** ; exploited correlations in blood oxygen level dependent (BOLD) signals, based on different magnetic susceptibilities(感受性) of oxygenated and deoxygenated hemoglobin to detect functional correlations between brain regions.
- **Glasser et al.(2016)** ; **resting-state fMRI (rsfMRI)**, measuring correlations in spontaneous activity between brain regions in resting subjects, and **task-evoked fMRI (tfMRI)**, trying to detect functionally distinct brain regions during various tasks such as visuomotor or cognitive processes.

MRIはin vivoで人間の脳の接続性を研究するための便利なツールですが、脳回路の基礎となるメカニズムを理解するために不可欠な神経回路間および個々のニューロン間の接続性に関するデータは別の手法で用意する必要があります。したがって、メソ、マイクロ、およびナノの各レベルのconnectomicsがの必要。

■ meso-connectomeの解析

- **Oh et al., 2014** ; The first **meso-connectome**, capturing cell type-specific connections as well as short- and long-range inter-regional axonal projections, was achieved in the mouse in 2014, through enhanced green fluorescent protein (EGFP)-expressing adeno-associated viral vectors and high-throughput serial two-photon tomography. (強化された緑色蛍光タンパク質 (EGFP) を発現するアデノ随伴ウイルスベクターとハイスループット連続2光子断層撮影)
- **Kristensson(1970)、Kristensson and Olsson(1971)、Cowan et al.(1972)、LaVail and LaVail(1972)** ; chemical markers were injected into circumscribed(周囲を囲む) neural areas, which, however, could not label selectively different types of neurons.
- **Zador et al.(2012)** ; **Barcoding of Individual Neuronal Connections (BOINC)**, which barcodes individual neurons and introduces transsynaptic viruses to map synaptic connections, based on high-throughput DNA sequencing.
(個々のニューロンをバーコード化し、高スループットDNAシーケンスに基づいてシナプス接続をマッピングするためにシナプス間ウイルスを導入する、個々のニューロン接続のバーコーディング(BOINC))
- **Hell and Wichmann(1994)** ; **stimulated emission depletion (誘導放出減少)(STED) microscope**
- **Gustafsson(2000)** ; **structured illumination microscopy (SIM)**
- **Betz et al.(2006)** ; **photoactivated localization microscopy (PALM)**

■ 電子顕微鏡を用いた解析

- **Nano-connectomics** uses EM(electron microscope) ; that is the only method capable of identifying unequivocally (明確に) synapses and gap junctions at nanometer or even sub-nanometer resolution.
- The first electron microscope, a **transmission electron microscope(透過型電子顕微鏡) (TEM)**, was built in 1931, only capable of 14.4_magnification (Ruska, 1993). TEM remains to date the highest resolution technology able to validate specific gap junctions and small synapses; for example, 0.3 nm resolution (Marc et al., 2013).
- **Barcoding of Individual Neuronal Connections (BOINC)**, which barcodes individual neurons and introduces transsynaptic viruses to map synaptic connections, based on high-throughput DNA sequencing
- Another major type of EM is **scanning electron microscopy (SEM)**, introduced in 1937, capable of sub-nanometer resolution
- Recently, using the aberration correction technique(収差補正技術), **scanning TEM (STEM)** has even achieved a sub-ångström resolution of 45 pm (Sawada et al., 2015).
- **White et al.(1986)** ; The first and the only almost complete nano-connectome, that of *Caenorhabditis(線虫) elegans hermaphrodite((雌雄同体))*, whose nervous system has in total 302 neurons, containing about 5,000 chemical synapses, 2,000 neuro-muscular junctions and 600 gap junctions.

4-3-1. What About Biological Reality? (fMRI解析には問題が多い)

- Although MRI methods are capable of large-scale, rapid throughput mapping of human brain connectivity at macroscale, **MRI-derived macro connectomes result from data reduction, simplification and assumptions, and they do not necessarily reflect the actual structure and function of the brain.** (Catani(2013)、Margulies et al.(2013)). (MRI由来のマクロコネクトームは、データの削減、単純化、および仮定に基づいて生成されたものであり、必ずしも実際の脳の構造と機能を反映しているわけではない。)
- **MRI methods suffer from low spatial resolution.** (MRIは空間分解能が低い)
MRI tractography is indirect and probabilistic: it reconstructs neuronal connections by estimating the "most likely" fiber orientations at every voxel, which may contain tens of thousands of diverging axons. (Margulies et al., 2013; Maier-Hein et al., 2017).
- **The sensitivity of fMRI is affected by the fundamental problem of neurovascular coupling.** BOLD (Blood Oxygen level Dependent) signals reflect a complex combination of vascular(血管) system dynamics as well as the activity of neurons, astrocytes interneurons pericytes, vascular endothelium(内皮) and smooth muscle cells.
- **Current macro connectome maps do not offer an actual image of the brain.**
- From this point of view, **current macro connectome maps do not offer an actual image of the brain.**
Reproducibility is also a major concern for MRI studies (Zuo et al., 2014).

- **The major challenge for micro- and nano-connectomics is the huge number of neurons in the human brain: ~86 billion.** With current techniques, it would take ~10 million years to map all the synapses in a single human.
- **At synaptic resolution, a human brain may require ~2 million petabytes.** And this is just for the anatomical data, but what if we include the electro-physiological, biophysical and biochemical counterparts? (Swanson and Lichtman_2016)
人間の脳のシナプスの解像には約200万ペタバイトを必要。これは解剖学的データのみであり、電気生理学的/生物物理学的/生化学的データを含めるとどの位の量が必要か分からない。
- the automation of image segmentation and reconstruction are bottleneck for EM.
 - > section preparation automation techniques (such as SBF (serial block-face)、SEM、 and ATUM (automated tape ultra-microtomy)
 - > data acquisition through parallel image processing (Eberle et al., 2015),
 - > Methods such as machine learning and crowd-sourcing are reducing the problem (but, computational segmentation algorithms do not replace human annotators.)
- A recent reconstruction of the nano-connectome of 950 neurons in the mouse retina took ~30,000 h (Helmstaedter et al., 2013).
- Therefore, **it seems impossible to resolve the full micro- or nano-connectome of any mammal by only relying on experimental methods** (Schröter et al., 2017), which in the opinion of many researchers.

■ The concept of “full” connectome mapping is problematic:

- (1) due to connectivity deduction from primary experimental data, individual variability and the parallel application of multiple imaging, reconstruction and analysis methods, **any unified map would be based on probabilistic representations of connectivity data** (Sporns, 2013b).
元々の実験データ、複数のイメージング方法の適用、個々のバラツキ(変動)、再現手続き、分析方法によって、接続情報が作られているため、Unified Mapは、接続データの確率的表現と見るべきでしょう。
- (2) all the molecular and cellular components of the nervous system are constantly resynthesized or replaced; ① **development involves changes in myelination and the number of neurons**; ② **synaptic connections are subject to continuous rewiring and changes in strength** and dynamics driven by experiences. (Markram and Tsodyks(1996)、Holtmaat & Svoboda(2009)、Bennett et al(2018)、Roelfsema & Holtmaat(2018).
神経系のすべての分子および細胞成分は常に再合成または置換されます。発達には、髄鞘形成ニューロンの数の変化が含まれ、シナプス接続は継続的な再配線の影響を受け、学習より変動します。
- (3) neurons can rapidly change their functional roles in response to chemical signals such as peptides, hormones or neuro-modulators, all with no visible modification to the connectivity diagram, and **each wiring diagram can encode many possible circuit outcomes** (Bargmann and Marder, 2013). ニューロンは、ペプチド、ホルモン、ニューロモジュレーターなどの化学信号に応答して機能的役割を急速に変化させることができ、目に見える変化がなくとも、ニューロン配線図は様々な回路機能にエンコードすることができます。

■ 領野の解析

Feeling the Bumps of the Skull (頭蓋の隆起)

- **Franz Gall and Spurzheim (1810)** ; Franz Gall's phrenology noticed that individuals with a retentive verbal memory had bulging eyes and that several cases of aphasia(失語症) were caused by the damage to the frontal lobe. ガル(骨相学者)は、「同じ言葉を繰り返す人は目が腫れている。失語症は前頭葉の損傷が原因」と気づいた。
- **Meynert(1867)、Betz(1874)、Lewis(1878)、Campbell(1903)** ; Location of the motor function in the brain was identified as being related with giant pyramidal cells.
- **Vogt and Vogt(1903)** ; mapped 200 structural and functional areas in the monkey cortex, using myelin-stained histological sections (組織断片).
- **Brodmann (1908)** ; distinguished 43 cytoarchitectonic areas in the human cortex, and assigned each function. using cell body-stained(細胞体染色) histological sections,
- **Bouillaud(1825)、Broca(1861)** ; The faculty of speech was located in the anterior lobes, the lesions(病変) to which led frequently to the loss of speech.
- **Jackson(1870)** ; Motor centers were located in the region of the middle cerebral artery(動脈) through the observation of "Jacksonian seizures(ジャクソン型発作)" with unilateral convulsions(片側けいれん).

FROM CRANIAL BUMPS(頭蓋バンプ) TOWARDS NEURAL MECHANISMS #2

- **Wernicke(1874)、Dejerine(1892)**；脳は、「特定の外接するが相互に関連する機能領域で構成され、その切断により神経障害が引き起こされる」とした。
- **Gazzaniga et al.(1962)**；the studies of split-brain patients revealed the topographic organization(地形組織) and functional specificity(特異性) of the corpus callosum(脳梁)。
- **Geschwind (1965)**；apraxia (失行症), amnesia(健忘症), agnosia(失認症) and hemispatial neglect (半側空間無視) were reinterpreted by neo-associationism(新連想主義)。
- **von Monakow (1914)**；分裂症という現象は、脳機能局在論に疑問を投げかけた。大脳皮質のある領域を破壊した時、他の離れた領域に一時的な病的症状を引き起こすことがあります。そのことからすると、破壊当初の症状だけに頼って考えて、問題個所を同定してはいけないということです。
- **Flourens (1842)**；stimulation of a single point in the nervous system stimulated the whole system. a weakened point weakened the whole system.
This was one strong argument held by holists (全体論者). They considered that brain functions were distributed continuously throughout the brain.
- **Cauda et al (2014)、Sporns (2014)**；**脳機能局在論と全体論(統合的であり分散的)のいずれが正しいかクリアにするには新しいアプローチが必須。** (the relationship between segregation and integration, localized and distributed aspects of brain functions still poses a major challenge to neuroscience ; new approaches are mandatory.)

FROM CRANIAL BUMPS(頭蓋バンプ) TOWARDS NEURAL MECHANISMS #3

■ Direct electrical stimulation to cortex, ablation (切除)

- **Hitzig and Fritsch(1870)** ; motor centers were first mapped in a dog cerebral cortex.
- **Bartholow (1874)** ; in a patient with a cranial(頭蓋) malformation(奇形) exposing parts of both cerebral hemispheres. (両方の大脳半球の一部を露出している頭蓋奇形の患者で)
- **Ferrier (1875)** ; destructing the motor centers in the monkey brain caused motor paralysis(麻痺) totally dissociated from sensory paralysis.
- **Brown et al.(1912)** ; location of the motor cortex was changing.
- **Penfield and Boldrey (1937)** ; 'sensory and motor homunculi'
- **Panizza (1855)、Munk (1890)** ; vision was located in the occipital(後頭葉) lobe and auditory function in the temporal lobe.
- **Bianchi (1920)** ; ablation of the frontal lobe in monkey was found to disintegrate the personality and to destroy the ability to classify and synthesize groups.
- **Hubel (1957)** ; single-cell recording by tungsten microelectrodes was invented.
- **Hubel and Wiesel (1962)** ; "complex cells" in the visual cortex (orientation reception)
- **O'Keefe and Dostrovsky (1971)** ; "place cells" in the hippocampus.
- **Desimone et al.(1984)** ; 'face cells" in the superior temporal sulcus
- **di Pellegrino et al. (1992)** ; "mirror neurons" in the rostral(吻側) part of the inferior premotor cortex

未だ、Binding Problem(結合問題)は解決されていない。(結合問題とは、さまざまな種類の脳細胞と回路がどのように相互作用して、多様な脳の機能を構成しているのかとの問題)

- **Hillman(2014)、Gao et al.(2017)** ; fMRI画像を用いた解析では、BOLD信号パターンと神経活動の間の相関が使われているので、両者の因果メカニズムを解明する必要がある。
(The biophysics of how BOLD signals relate to underlying neural activity remains an unsolved question and represents a fundamental limitation of fMRI studies)
- **Bassett and Sporns (2017)** ; **fMRIを用いた解析は、統計的依存性の非因果的類似性ベースの数値を利用しているため、他の方法を使用して、神経活動と脳機能の間の因果関係を解明する必要がある。具体的には、神経活動の記録と行動出力の観察が必要。**
- **神経活動と機能との間の関係の研究 ; electrophysiological experiments**
 - **Bernstein (1868)** ; frog sciatic(坐骨神経) nerves with a differential rheotome(断流器) .
 - **Hodgkin and Huxley (1939)** ; the first intracellular recording of individual neurons was achieved in the squid giant axon with glass microelectrodes.
 - **Cole(1949)、Marmont (1949)、Neher&Sakmann(1976)** ; voltage clamp.
 - **Strumwasser (1958)** ; implantable microelectrodes were developed to record from single neurons in a freely behaving ground squirrel(地リス) during 4 days.
 - **Miller (2008)** ; to correlate neural connections and brain regions to pre-defined behavioral categories; neophrenology (新骨相学)
 - **Gehring (2015)、Maccione (2015)** ; penetrating multi-electrode arrays (MEAs) record from individual neurons simultaneously at multiple sites.
 - **Fu (2016)** ; mesh nanoelectronics, which are tissue-like electronics consisting of a macro porous (多孔質) mesh structure with addressable electronic devices.

5.2 Recording and Manipulating Neural Activity #2

In Vivo解析 (ニューロンの動きと、判断・行動との因果関係)

P-13右

■ Optogenetics (光遺伝学);

- **Zemelman et al.(2002)**、**Boyden et al.(2005)**、**Lima and Miesenböck(2005)** ; 光遺伝学が過去10年間に一般化され、ヒト以外では、遺伝的にコード化された光活性化タンパク質を使用することで、高い時間分解能で細胞活動を操作することが可能となった。
- **Babiloni et al.(2009)**、**Wendel et al.(2009)** ; Noninvasive approaches such as EEG (Electro-encephalo-gram) and MEG (Magneto-encephalo-graphy) are suitable for monitoring human brain, but their spatial resolutions are not the cellular level.
- **Moran (2010)**、**Lozano&Lipsman(2013)** ; deep brain stimulation and brain machine interface.

However, these studies are not scalable to large-scale monitoring. The ultimate goal is to produce a dense functional map of the dynamic brain ; Insel et al.(2013).

■ Functional Mapping = 神経細胞の活動と脳機能の関係を説明するもの

(the causal relationship between neural activity and brain function)

Functional Mappingを作成するには、

- > 脳内コネクトーム(Connection Mappingとそのprinciple)の解明
 - > molecules, cells, circuits and region の間の作用とそのprincipleの解明
- の両方が必要。

- Shen,(2013) ; 脳全体の緻密な機能マッピングは非常に困難であるため、多くの研究者はSFだと思っている。

5.3 Identifying the Molecular and Cellular Mechanisms Underlying Brain Function and Behavior

P-13右下

分子レベル・細胞レベルの動きと、脳のアウトプット(行動)との因果関係)

「脳の様々な機能(Function)と振る舞い(Behavior)」の背景にある「分子レベルの各種メカニズム」や「細胞レベルの各種メカニズム」をどのやって解明すれば良いのか？

- **Blakemore & Robbins (2012)、Koelsch (2014)、Uhlmann et al.(2017)**；「行動の定量化(Quantifying behavior)」を行う必要がある。「行動」は手足の動きや意思決定や感情の出現等を意味する。定量化を行う際には、心理的分類法、又は、観察可能なアウトプット(個人やコンテキストの影響を受ける)の記述に基づく必要ある。
- **Hong et al.(2015)、Robie et al.(2017)、Todd et al.(2017)、Berman(2018)**；先ず第一に、Machine Vision and Machine Learningを使って「振る舞い(行動)分類の自動化が必要。それにより客観性や首尾一貫性を担保する。但し、このようにしても複数の仮定やバイアスが関与する懸念は残る。
- **Bassett & Sporns (2017)**；「振る舞い(行動)」が引き起こす「分子レベルや細胞レベル」の相互作用、「脳の領野間の交信、脳からの出力信号」に関して大量のデータが発せられる。それらは、ネットワークに上げ、統計的推論とグラフ理論、トポロジー代数などの手段で「脳内ネットワークのモデル」に仕上げるのが良い。
- **Sporns(2014)、Medaglia et al.(2015)、Bassett & Sporns(2017)**；仮に、種々のデータ処理を通じて「脳内ネットワークのモデル」が作られたとしても、データの取得方法やネットワークの定義(設定や解釈)方法に起因する不確かさが付きまとう。

5.3 Identifying the Molecular and Cellular Mechanisms Underlying Brain Function and Behavior

P-13右下

- ・ 生体レベルの振る舞いは、分子、細胞、回路レベルでの接続構造と信号伝達プロセスの相互作用を通じて発生する。これには、大量の分子と細胞と、更に、回路および複数の生理学的・生化学的なシステムのダイナミクスが関与する。
(Organism-level behavior emerges from the interaction of structural connectivity and signaling processes at the molecular, cellular and circuit levels, involving the dynamic activity of huge numbers of molecules and cells as well as multiple physiological and biochemical systems.)
- ・ その生体レベルの振る舞いこそが、統合システムである脳の出力です。
(It is the output of the functioning brain as an integrated system.)
- ・ **脳の構造と機能の間の因果関係に関する研究にとって、「行動分類」は誤差要因となりうるが、その影響を最小とするにはどうすれば良いのだろうか？**
(How can we avoid assumptions in behavior classification that bias our research on the causal relationship between brain structure and function?)
- ・ **分子や細胞のメカニズムから脳の機能と行動に至るまでの因果チェーンを追跡しようとする時に生ずる「スケールと複雑さの障壁」に、どのように対処すれば良いのだろうか？**
How can we overcome the barriers of scale and complexity to trace the causal chains of events leading from molecular and cellular mechanisms to brain function and behavior?)

- ・ 約100年かけて、脳の研究では、哲学Phase / 実験Phase / 理論Phaseを経過し、
① Neuronal Mapping (ニューロンの分類/解析), ② Connectivity Mapping (コネクトームの調査/解析)、③ 脳機能の分類/解析を行ってきたが、脳の持つ「スケール(量)と複雑さ」が壁となり、目標である**“to build a Digital Copy of the Brain”**の達成の見通しは未だ無い。(意訳あり)

(注) この場合のBrainは、特定の誰かのBrainではなく、「典型的なBrain」を言っていると思われる。(岡)

- ・ **Brain research has to shift to a new phase ; Simulation Neuroscience.**
シミュレーション神経科学では、実験的アプローチによりMinimum Setの情報得て、理論的アプローチを元に、予測手法で脳のデジタルコピーを構築(育成)する。(意訳あり)
; Markram (2006)、Markram et al.(2015)

- ・ **Simulation Neuroscienceの要点** ; (意訳あり)
 - 1) 細胞の表現型を増やし、神経細胞型分類を完成させ、その細胞特性のダイナミクスを調べ上げる。
 - 2) Full Connectomeの作成にては、① Connectome自体が持つダイナミクスの理解、② ボリューム (解析の量、データの量) への対応、③ 要する時間を削減を行う。
 - 3) マクロな現象 (脳の機能と行動)と、それを引き起こすミクロナ現象 (分子メカニズムと細胞メカニズム) の間の対応関係を理解する。

6.1 All Began With an Axon #1

Simulation neuroscience の歴史 ; Detailed simulation in neuroscience began with an axon

- **du Bois-Reymond (1843)** ; Action potentials were measured in frog nerve-muscle preparations.
- **Lapicque (1907)** ; the “integrate and fire” model was built, based on data obtained from frog nerve stimulation, it was just a simple capacitor circuit model. After that, the molecular mechanisms of action potential generation has been an open question.
- **Hodgkin and Huxley (1952)** ; measured the flow of electric current through the membrane surface of a squid giant axon by **voltage clamp method. Electrodes**. And, they built a mathematical model of ionic currents to quantitatively account for conduction and excitation, inspired by cable theory established by Thomson(1857). Simulations showed how potassium(カリウム) and sodium ion channels could generate the action potential. (the first detailed digital simulation of neuron.)
- **Rall (1959、1962)、Segev & Rall (1998)** ; **the first multi-compartment dendritic neuron model** based on anatomical and electrophysiological data, which explained that the dendritic branch is largely affecting neuronal signal processing.
- **Segev & London(2000)** ; unraveled the role of dendrites in information transmission. **Then, single neuron models evolved into neurocircuit models to study the activity of neuronal populations and synaptic connectivity.**



ニューロンモデルは非常に複雑になった。

- **Rall & Shepherd (1968)、Shepherd & Brayton(1979)** ;嗅球のフィールド電位と樹状突起間シナプス回路の再現シミュレーションを行った。解剖学的に既知組織と既知の神経膜の特性を使用して、実験結果が再現された。
- **Traub and Wong (1982)、IBM Archives (2003)** ; 100個の Multi-compartment neuron で構成した海馬モデルで、てんかんの発作間欠期スパイク中のフィールド電位と細胞内記録が再現。ニューロン同期のメカニズムを特定した。
- **Traub et al.(1988)** ; 990個の Multi-compartment neuron で構成した海馬モデルと、様々なタイプの細胞とで作るネットワークをシミュレーションし、てんかん発作時のニューロン間同期を制御するメカニズムを確認した。
- **Grillner et al.(1988、1991)** ; 1個のSomaに3本Dendriteを持つRallニューロンモデルを使って、ヤツメウナギの運動行動の基礎となる抑制性および興奮性Inter-Neuronの分節ネットワークをシミュレーションした。これにより、運動を行う時の①中枢および感覚メカニズムと②棘上筋メカニズムの間の「部分パターン生成動作」を解明しました。
- **Hines (1989, 1993)** ; “NEURON”と呼ぶシミュレータを開発した。複雑な分岐形態、複数のチャネルタイプ、不均一なチャネル分布、イオン拡散、セカンドメッセンジャーの効果など、複雑な解剖学および生物物理学的特性を持つニューロンの単一および複合形態をシミュレーションできるようになった。

- **Wilson et al.(1989)、Bower et al.(2013)**；ニューロン細胞内プロセスやニューロン単体のプロセスから、複数ニューロンのネットワークの階層に跨る神経生物学的システムを構築するためのシミュレーション環境 (GEneral NEural Simulation System; GENESIS)
- **Stiles et al.(1996)、Hepburn et al.(2012)**；分子スケールで生化学的シグナル伝達経路のシミュレータ (Mcell、STEPS)
- **Goddard et al.(2001)**；各種モデルを定義し、変換するための共通のデータ形式を提供する言語の開発が進行中。(NeuroML projectでは、XML ベースの記述言語を開発中)
- **Traub et al.(2005)**；7つの細胞タイプを含む、3,560のMulti-compartment neuronを含む視床皮質ネットワークのシミュレーション。てんかん発生の生理学に取り組んだ。
- **Markram(2006)**；以下のように考えSimulation Neuroscience を立ち上げた。
分子メカニズムと細胞メカニズムから、多様な脳機能と行動の間の因果関係を追跡する必要があるため、特定の機能を想定することなく、モデルから脳の機能を発生させるというシミュレーションを目指す。(モデルが正しいと、正しいコネクトームが自然に形成される)
- **Markram et al.(2015)**；55個の層固有の形態学的サブタイプ、及び、207個の電氣的サブタイプを含む、31,000個のMulti-compartment neuronを含むラットの皮質(体性感覚部)のmicro-circuitryの機能をパラメータの調整なしに生成させるシミュレーションを行い、現実の構成を再現させた。(36 million synapses.)

Neuronal Reconstruction and Simulation

- **Markram (2006)、Markram et al.(2015)、Figure 4 ;**

シミュレーション神経科学は、戦略的データを識別し脳の構造と機能の原理を定式化する のであって、脳のすべての要素と活動を実験的にマッピングするものではありません。脳のすべてをシミュレーションするのは、規模と複雑さのために達成不可能です。

(Simulation neuroscience identifies strategic data and formulates principles of brain structure and function to accelerate our understanding of the brain, instead of experimentally mapping all the elements and activities in the brain, which is impossible to achieve due to their scale and complexity.)

- **Traub et al.(1988) ; Large scale simulations of the hippocampus.**

1個のニューロンを(遺伝子メカニズムによって)再現することは、脳をデジタルに組み上げることに繋がります。神経科学のシミュレーションの初期の頃、一部の研究者は、ニューロンの入出力特性をシミュレーションするにはニューロンの構造を詳細に記述することが重要であると理解していました。そうすることによって、ニューロンの異なる場所への刺激や細胞外電流フローによって生成されるセル間の相互作用をシミュレーションすることが出来ます。彼らはまた、ニューロンのさまざまな種類の電氣的挙動を再現することの重要性を理解していました。彼らはポイントニューロンモデルに否定的でした。(Reconstructions of single neurons are the building blocks of the digital brain. In the early years of simulation in neuroscience, some researchers were aware of the importance of describing the detailed structure of neurons to simulate the voltage response to inputs impinging on the cell in different locations and interactions between cells generated by extra-cellular current flows. They were also aware of the importance of reconstructing the diverse types of electrical behavior of neurons. Therefore, they argued against using point neuron models)

これまでの経緯: 統計データを基に、Topological Signatureからパラメータを生成させる。

- **Morphometric Parameters (形態計測パラメータ)**; ニューロンの形状を定量的に表現する方法として検討されたが、標準化できず、普及しなかった。
- **Topological Signature (Index)**; ニューロンの形状タイプを厳格に分類するために、Simulation Neuroscienceにて開発されたニューロンの空間形状から一意的な数値 (Topological Signature)にEncodeする方法。 (Kanari et al., 2018).

生物学的変動性を尊重しながら、Topological Signatureを使って統計的変動を含む各形態タイプを複製することで、各形態タイプに属するニューロンのシミュレーションによる再現をスケールアップできるようになった。(Then cloning each morphological type with statistical variations allows scaling up the reconstruction of neurons belonging to each morphological type while respecting biological variability.)

- 客観的でハイスループットな再現を可能にするツール群の開発が行われた。
Khazen et al.(2012)、Druckmann et al.(2013)、Markram et al.(2015)
- ① 自動統計分析により、ニューロンの電気タイプを解析する。
- ② 計算機を使ったマルチパラメトリック手法により、ニューロンの電氣的表現型を決めるイオンチャネル遺伝子の組み合わせ発現ルールを抽出する。
- ③ Reconstructionの段階で、各ニューロンのイオンチャネルは、自動フィッティングアルゴリズムと組み合わせたシミュレーターによって自動的に挿入される。

今後の見通し

- ・ シミュレーションによる生体神経系回路の再現は、形態の再現や電気生理学的機能の再現から、投影や分子機能などの他の機能の再現に拡張でき、これらの機能を定量化できる十分なデータが利用可能になる。
- ・ 神経細胞の構造と機能は、脳内での場所によって異なることに注意する必要がある。これは、異なるタイプの脳細胞を再現するときに重要となる。
- ・ この取り組みをサポートするために、脳全体のニューロン地図が構築されており、全脳スケールでの神経組織への洞察を可能にしている。

(To support this endeavor, whole-brain cell atlases are being built, providing insights into cellular organization only possible at the whole brain scale. => 次の“Allen Mouse and Human Brain Atlases”のことか？ (岡)

- ・ マウス全脳の最初の動的3D地図が最近完成し、全脳ニッスル染色と遺伝子発現染色からシミュレーションによって決められた細胞位置を示している。その地図では、Allen Mouse Brain Atlasで定義された737脳領域のすべての興奮性および抑制性ニューロン、星状細胞、オリゴデンドロサイトおよびミクログリアの密度と位置が示されている。

(The first dynamic 3D cell atlas for the whole mouse brain has recently been achieved, showing cell positions constructed algorithmically from whole brain Nissl and gene expression stains, and providing the densities and positions of all excitatory and inhibitory neurons, astrocytes, oligodendrocytes and microglia in each of the 737 brain regions defined in the Allen Mouse Brain Atlas. (Erö et al.2018) .

今後の見通し

- ・ シミュレーション神経科学が進化するにつれて、ニューロンのデジタル再現を制御していると見られるルールがどんどん増えてきており、より現実の再現に近づいている。但し、そのデータ処理のスループットが逆に向上している。これらによって、現状のニューロン分類が変わる可能性がある。(意識あり)
(During the evolution of simulation neuroscience, the digital reconstruction of different types of neurons has become more and more multi-constrained, realistic and high-throughput, and it allows evolving current neuronal classifications. (Deitcher et al. 2017))
- ・ 今日、我々はニューロンの形態を分類する客観的手法を手に入れた。そのツールは;
 - ① 研究者間である程度の標準化がなされるに至った「ニューロンを電気的特性から分類するプロトコル」、
 - ② 投射(領野間接続)の観点からニューロンを分類してきた追跡調査データ、
 - ③ 最近作成を開始したニューロン別の遺伝子発現データ(Transcriptome Data)

(Today, we have objective classification of morphologies which is helping define morphological types; we have more or less agreed electrical protocols that can be used to describe electrical types; we have tracing studies that are helping define the projection types, and we have single cell transcriptome data that are beginning to describe the genetically different types of cells.)
- ・ ニューロン分類に必要な測定項目の最小化を進める取り組みも進行中。
 - > その取り組みによって、ニューロンを分類・定義の粒度が最適化され、
 - > その定義に属するニューロンの発現を進める分子を特定することができるようになる。これらは、ニューロンタイプの客観的・包括的分類を進める上での重要なステップです。

(トポロジー情報から)シナプスの解剖学的および生理学的特性を

予測することが可能

- **Ramón y Cajal (1894)** ; ニューロンの樹形から接続関係を推測した。
- **Traub et al.(1988)** ; 全てのニューロン接続を確定することは無意味と考えた。
(今日的に考えても、確かに)実験的には達成不可能です。
- **Perin et al.(2011)、Hill et al.(2012)** ; 統計モデルとシナプス・ルールに基づいてシナプス接続を予測。 確立したシナプス接続形成に関する原理とシナプス個数やbouton密度などの特徴量に関するMicro-Circuit間の相互依存制約をベースにしたアルゴリズムを使用。
(New approaches based on statistical modeling and synaptic rules have been developed in simulation neuroscience to accurately predict synaptic connectivity, and constrained by interdependencies between microcircuit properties such as the number of synapses and bouton densities.)
- **Markram et al.(2015)、Reimann et al.(2015)** ; 上記の手法を使うと、実験的に示された全てシナプス接続タイプの数と場所、及びソースとターゲットのセルとシナプスの数などの接続関連属性をシミュレーションで再現することができる。(With these approaches, it is possible to predict the number and location of all synaptic connection types shown experimentally and connection properties impossible to measure experimentally such as the number of source and target cells and synapses)

このようにして、(トポロジー情報から)すべてのシナプスの解剖学的および生理学的特性を予測することが可能です。(In this way, it is possible to predict the anatomical and physiological properties of all the intrinsic synapses formed onto and by any neuron.)

ニューロンの構造とその機能との間の関係を理解することは非常に重要

- **Hodgkin and Huxley, 1952** ; Hodgkin and Huxley'sの定式化により、活動電位のシミュレーションが可能となり、イオンチャネルのゲート構造の特性が予測されました
- **Markram, 2006; D'Angelo, 2014; Frackowiak and Markram, 2015** ; コンピュータ・シミュレーションによる再現を用いて、データの不足部分を埋め、実験結果を解釈し、根底にあるメカニズムを特定し、脳機能と脳機能の不全に関する理論をテストすることが出来た。
人間の行動を引き起こす神経回路を特定するには、① Micro-Circuit中のニューロンを再構築しシミュレーションする、② 脳の領野の中の① Micro-Circuitをシミュレーションする、③ 脳の中の脳の領野をシミュレーションするという動作を進めるのが、生体の現実と対応します。
- **Falotico et al., 2017** ; ニューロロボティクスとシミュレーションによる再現を組み合わせることで、様々な時間・空間スケールでの応答行動をもたらす神経メカニズムを研究するための新たな可能性をもたらす。
- **構造と機能の間の深い関係は、シミュレーション神経科学の基本です。** 最近行ったラット新皮質微小回路のデジタル再構成とシミュレーションは、パラメーター調整なしに機能ネットワークの空間モードと時間ダイナミクスを再現し、生理学的メカニズムによって変調された緊急ネットワーク状態を示した。 **この結果、シナプスネットワークには、対応する行動をガイドする「ある器」に結合するニューロンの排他的集団が豊富に含まれていることが明らかになった。** これは、正に神経ネットワークの構造と機能の間の結びつきを示している。

課題

1) 大規模な神経回路をシミュレーションによる再現するには、
> 既知のパラメータから、未知のパラメータを導出することが必要であり、そのためには、
> **実験データから、必要な原理を導出すること**、および
> パラメータを生物学的複雑さの低減するDatasetsに変換する
との作業が必要。それらにより、Sparseで ComplementaryなDatasetsを生成する。

2) 大規模な神経回路をシミュレーションにより再現する最初の段階では、**①ニューロ・グリオ血管ユニットや、②神経調節など、より多くの種類の神経メカニズムと信号システムを統合する必要がある**が、それらは、まだまだブラッシュアップさせる余地がある。

Jolivet et al.(2015), Ramaswamy & Markram (2018)

(注) Neuromodulation(神経調節); (ウィキペディア)

「身体の特定の神経学的部位への電気刺激や化学物質などの刺激の標的化送達による神経活動の変化。神経組織の機能を正常化または調整するために行われる。

3) データセットとパラメータの統合を深めるには、**より深い生物学的原理を導出する必要がある**、結果、シミュレーション・プログラムは非常に複雑になると予想される。従って、Computation方法も、より効率的にしてゆかなくてはならない。

シミュレーション神経科学はこれらの課題に直面しており、「分子、遺伝子、細胞の動きと脳の機能と行動との間の因果関係を明確化しようとする時に生ずるスケールと複雑さの壁」を超越するための歴史的なステージです。(意識あり)

6.3 The Next Phase of Brain Research

- ・ シミュレーション神経科学は、様々なデータセットと神経科学の知識を統合する。
- ・ **Tiesinga et al.(2015)**；脳の構成の異なる階層の間に関係するデータセット間の関係のルールを抽出することによって、脳の構造と機能についての統合的見識が得られる。
- ・ **Druckmann et al.(2011)**、**Reimann et al.(2013)**、**Abdellah et al.(2015)**、**Hay & Segev, (2015)**；研究者は脳の構造の再現やシミュレーションをコンピュータ上で行うことにより、実験方法を改善し、仮説と理論を生成し、テストし、予測を行い、新しい実験を提案する。
- ・ 神経系のアーキテクチャを模倣したニューロモーフィック・コンピューティングは、エネルギー消費、ソフトウェアの複雑さ、コンポーネントの信頼性など、従来のコンピューティングの限界を克服する可能性があるが、Simulation Neuroscienceからのフィードバックを活用できるかもしれない。
- ・ 神経変性疾患であるアルツハイマー病は、まだ効果的な治療法はなく、「疾患」としての明確な定義すらない状態だが、脳の構造と機能を深く理解することで、脳機能障害としての生物学的特徴を特定することができるかもしれない。(Frackowiak & Markram, 2015)
- ・ 人間の脳の完全な再構成とシミュレーションには、少なくともYottaflops (10^{24} フロップ) 以上の計算が必要になるが、脳の一部には低解像度で計算し、他の部分は高解像度で計算すれば、十分な計算能力が利用可能になる前にも、脳の理解を加速することができるだろう。また、生物学的知能の出現につながる神経メカニズムを追跡し、脳のデジタルコピーを構築することで意識の理解の基礎に挑戦することが可能になるかもしれない。

- Our understanding of brain structure and function is being deepened as we build and refine a digital copy of the brain.
 - **Even though an accurate and complete reconstruction and simulation of the human brain will require at least yotta flop (10^{24} flops) computing or even more, we are getting closer to a comprehensive understanding of the brain by developing multiscale simulations.**
 - **Some parts of the brain can be simulated at low resolution, and others at high resolution. This allows accelerating our understanding of the brain even before enough computing power becomes available.**
-
- High-resolution real-time molecular simulation of the human brain would need
~ 4×10^{29} flops: ※ (Exa= 10^{18})
 - ~ 90 billion neurons, ~ 1,000 trillion synapses
 - ~ 90 billion glial cells, ~ 450 billion vascular end feet, supporting ~ 450 trillion synapses
 - ~ 1 trillion molecules/cell, ~ 1,000 reactions/molecule/s, ~ 20 diffusion jumps/s
- Will Computers Become as Capable as the Brain?"
- ~ 10,000 time steps/s

※ Henry Markram. "Will Computers Become as Capable as the Brain?" presented at the conference "What Makes Us Human: From Genes to Machines," The Hebrew University, Jerusalem, June 4–6, 2018.

7. UNDERSTANDING THE MULTISCALE BRAIN

- Neuroscienceの100年の努力は、“Reconstruction”の作業の連続であった。
- コンピュータ、データ分析、統計的推論方法とアルゴリズムアプローチを活用したSimulation Neuroscienceは、これまでのすべての再構成プロセスを定量化、統合、スケールアップ・加速し、脳の統一されたデジタルコピーを目指す。(分子、細胞、シナプスの相互作用を脳の機能と行動に因果的にリンクさせ、疎な実験データから高密度のデジタル再構成と脳のシミュレーションへの定量的および定性的なシフトを進める)
- 古代の哲学者は、直観的で類推的な思考に依存して、“Mind、Brain”が何であるかにこたえようとしたが、経験的な(実証的な)証拠を提供することができなかった。証拠を求めて、実験的神経科学の還元主義思想家は脳の多くの構成要素を深く理解したが、膨大な数の切り離されたデータセットと知識も生み出したただけだった。
- 理論的神経科学は、脳のDetailを無視して抽象的思考を進める。それは人工知能を進歩させるかもしれないが、脳の構造と機能の間の因果関係の理解を進めるかは怪しい。
- 実験的/理論的なアプローチでは、ニューロンの規模と複雑さが障壁となった。壁を乗り越えるにはNeuroscienceの新しいフェーズ(シミュレーション神経科学)が必要だ。シミュレーション神経科学は、統合的および予測的思考に基づく。
- アポロ神殿から数千年の旅を経て、デルフィックの格言は今なお響き渡っている。「汝、己を知れ」

Appendix

Interneuron (介在ニューロン)

脳科学辞典の「介在ニューロン」より:

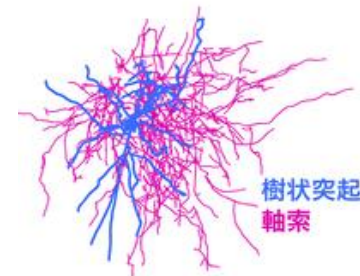
<https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E4%BB%8B%E5%9C%A8%E3%83%8B%E3%83%A5%E3%83%BC%E3%83%AD%E3%83%B3>

介在ニューロンは、所属する部位に軸索が限局し、近傍の神経細胞にのみ情報を伝達するニューロンのことを指す。介在ニューロンは形態学的、電気生理学的、神経化学的に多種多様であることが知られており、なかでも神経化学マーカーによる分類が広く用いられている。例えば大脳新皮質では、パルブアルブミン発現細胞(そのほとんどがバスケット細胞、一部がシャンデリア細胞)、ソマトスタチン発現細胞(マルチノッチ細胞)、その他の抑制性神経細胞の三群に大別することが一般的である。

大脳新皮質には大別して二種の神経細胞が存在する。①グルタミン酸を神経伝達物質として放出する興奮性の錐体細胞/顆粒細胞と、②GABAを放出する抑制性神経細胞である。一部を除き、抑制性神経細胞のほとんどは軸索を局所にのみ展開することから、大脳新皮質介在ニューロン(neocortical interneuron)と呼ばれる。

介在ニューロンとは、比較的短い軸索を持ち、軸索の分布範囲が所属する部位に限局し、近傍の神経細胞のみと情報交換を行うニューロンのことを一般的に指す。一方で、投射ニューロンは長い軸索を持ち、他の脳部位へと情報を伝達する。

PV発現細胞



SOM発現細胞



樹状突起シナプスは、2つの異なるニューロンの樹状突起間の接続です。これは、軸索が信号を送信し、樹状突起がそれらを受信する、より一般的な軸索樹状突起のシナプス(化学シナプス)とは対照的です。樹状突起シナプスは、化学シナプスの使用に関して、軸索樹状突起シナプスと同様の方法で活性化されます。これらの化学的シナプスは、入ってくる活動電位から脱分極信号を受け取り、その結果、神経伝達物質の放出がシナプス後細胞に信号を伝播することを可能にするカルシウムイオンの流入が生じます。樹状突起神経シナプスでの信号伝達には双方向性の証拠もある。通常、樹状突起の1つは抑制効果を示し、もう1つは興奮効果を示します。実際のシグナル伝達メカニズムは、軸索樹状突起シナプスで見られるものと同様の方法で、Na⁺ポンプとCa²⁺ポンプを利用します。

• Shepherd, G.M. (1996). "The dendritic spine: a multifunctional integrative unit". *J. Neurophysiol.* 75: 2197–2210. doi:10.1152/jn.1996.75.6.2197. PMID 8793734.

• Masurkar, Arjun; Chen, Wei (Jan 25, 2012). "The influence of single bursts versus single spikes at excitatory dendrodendritic synapses". *European Journal of Neuroscience.* 35: 389–401. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07978.x. PMC 4472665. PMID 22277089.

• Rall, W; Shepherd, G.M.; Reese, T.S.; Brightman M.W. (January 1966). "Dendrodendritic synaptic pathway for inhibition in the olfactory bulb". *Experimental Neurology.* 14 (1): 44–56. doi:10.1016/0014-4886(66)90023-9.

第9回 汎用人工知能輪読会 担当

Shepherd, G.M. (1996). "The dendritic spine: a multifunctional integrative unit". *J. Neurophysiol.* 75: 2197–2210. doi:10.1152/jn.1996.75.6.2197. PMID 8793734.

当 山川俊

• Shepherd, G.M. (July 2009). "Dendrodendritic synapses: past, present and future". *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1170: 215–223. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.03937.x. PMC 3819211. PMID 19686140.

Rall model

参考 Wilfrid Rall; **Electrophysiology of a Dendritic Neuron Model**, in Biophys J. 1962 Mar; 2(2 Pt 2): 145–167.

- ・多くの樹状ツリーを持つニューロンの生物物理学的数学モデル。
- ・1957年に、Wilfrid Rall は、樹状突起のケーブル特性の重要性を強調した。
- ・1960年代当時、実験結果を予測する時にはケーブルモデル(10戸の有限長のシリンダーからなるモデルを使用
- ・樹状突起のSpineの特性を調査し、嗅球のdendro-dendritic synapseを予測した。

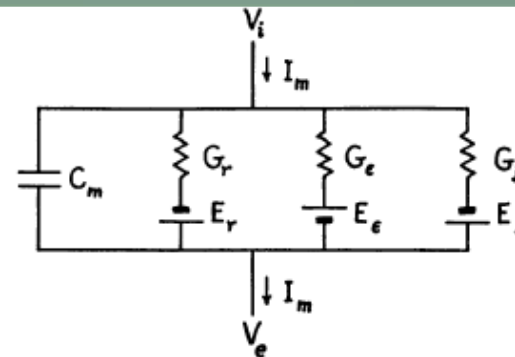
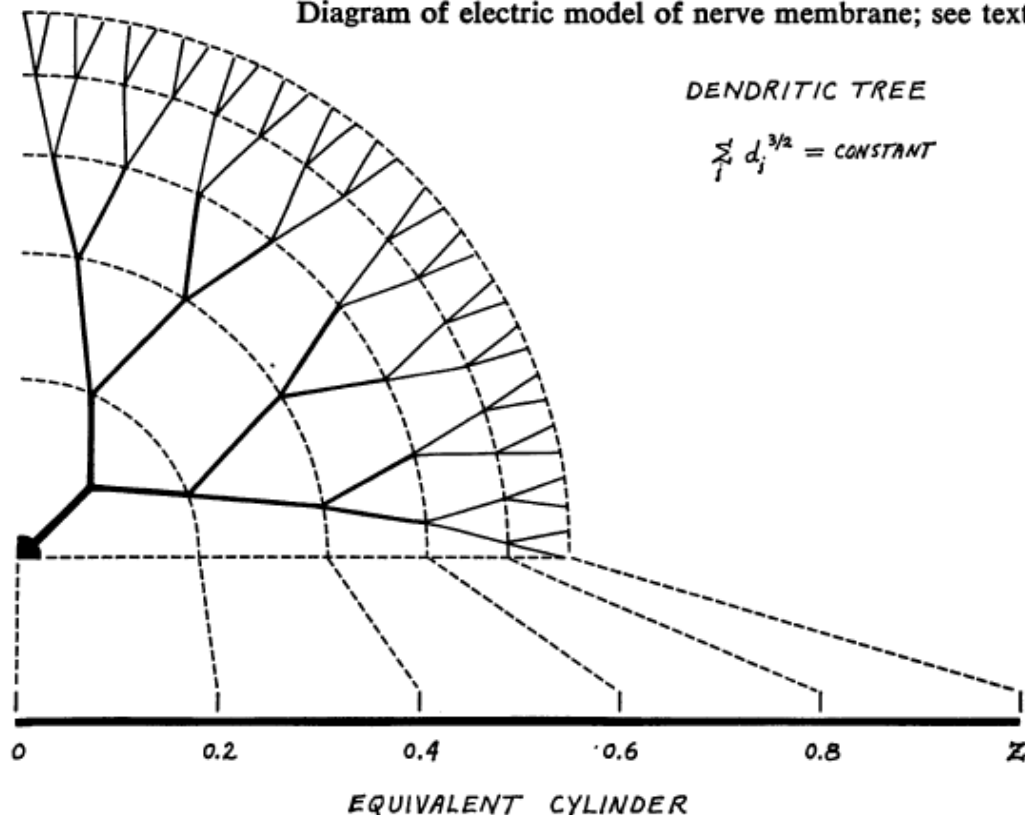


Diagram of electric model of nerve membrane; see text.



第n回 汎用人工知能輪読会 担当: 山川宏

point neuron models #1 (恐らく、Spiking Neuron Modelと同じ)

Yanan Han, H.Steven Colburn ; **Point-neuron model for binaural interaction in MSO**, in **Hearing Research, Volume 68, Issue 1**, Pages 115-130, June 1993,

Abstract

A point-neuron model for the activity of individual cells in the medial superior olive (MSO、内側上オリーブ) is described and shown to generate discharge patterns consistent with the activity of real neurons as reported in response to low-frequency sinusoidal stimulation. Inputs to the model cell are specified as primary like firing patterns, and the cell membrane characteristics are specified in terms of constant-potential sources and time-varying conductances. Some conductances are determined in response to the input firings and some in response to output firing times, which are generated when the membrane potential of the model cell crosses threshold. Output firing patterns generated by the model cells are consistent with those reported from neurons in dog and cat MSO. These patterns are also compatible with those of the functionally specified coincidence model described in Colburn et al. (1990). Given these observations, the following questions are addressed: What parameter values in the point-neuron model are required to generate output patterns like those observed? How do these values compare to those expected or estimated from intracellular measurements in brainstem neurons? How might one reconcile the fact that inhibitory inputs are not necessary in the model for the generation of the observed firing patterns with the fact that MSO cells receive numerous inhibitory inputs?

point neuron models #2 (恐らく、Spiking Neuron Modelと同じ)

Yanan Han, H.Steven Colburn ; **Point-neuron model for binaural interaction in MSO**, in **Hearing Research, Volume 68, Issue 1**, Pages 115-130, June 1993,

Abstract

A point-neuron model for the activity of individual cells in the medial superior olive (MSO、内側上オリーブ) is described and shown to generate discharge patterns consistent with the activity of real neurons as reported in response to low-frequency sinusoidal stimulation. Inputs to the model cell are specified as primary like firing patterns, and the cell membrane characteristics are specified in terms of constant-potential sources and time-varying conductances. Some conductances are determined in response to the input firings and some in response to output firing times, which are generated when the membrane potential of the model cell crosses threshold. Output firing patterns generated by the model cells are consistent with those reported from neurons in dog and cat MSO. These patterns are also compatible with those of the functionally specified coincidence model described in Colburn et al. (1990). Given these observations, the following questions are addressed: What parameter values in the point-neuron model are required to generate output patterns like those observed? How do these values compare to those expected or estimated from intracellular measurements in brainstem neurons? How might one reconcile the fact that inhibitory inputs are not necessary in the model for the generation of the observed firing patterns with the fact that MSO cells receive numerous inhibitory inputs?

Interneurons are critical for the proper functioning of neural circuits.

While often morphologically complex, their dendrites have been ignored for decades, treating them as linear point neurons.

Exciting new findings reveal complex, non-linear dendritic computations that call for a new theory of interneuron arithmetic.

Using detailed biophysical models, we predict that dendrites of FS basket cells in both hippocampus and prefrontal cortex come in two flavors: supralinear, supporting local sodium spikes within large-volume branches and sublinear, in small-volume branches.

Synaptic activation of varying sets of these dendrites leads to somatic firing variability that cannot be fully explained by the point neuron reduction.

Instead, a 2-stage artificial neural network (ANN), with sub- and supralinear hidden nodes, captures most of the variance.

Reduced neuronal circuit modeling suggest that this bi-modal, 2-stage integration in FS basket cells confers (授与する) substantial resource savings in memory encoding as well as the linking of memories across time.

Songting Lia, et al. ; Dendritic computations captured by an effective point neuron model, in PNAS, July 23, vol. 116, no. 30, pp. 15244–15252, 2019.

Complex dendrites in general present formidable(手ごわい) challenges to understanding neuronal information processing. To circumvent(回避する) the difficulty, a prevalent (流行する) viewpoint simplifies the neuronal morphology as a point representing the soma, and the excitatory and inhibitory synaptic currents originated from the dendrites are treated as linearly summed at the soma. Despite its extensive applications, the validity of the synaptic current description remains unclear, and the existing point neuron framework fails to characterize the spatiotemporal aspects of dendritic integration supporting specific computations. Using electrophysiological experiments, realistic neuronal simulations, and theoretical analyses, we demonstrate that the traditional assumption of linear summation of synaptic currents is oversimplified and underestimates the inhibition effect. We then derive a form of synaptic integration current within the point neuron framework to capture dendritic effects. In the derived form, the interaction between each pair of synaptic inputs on the dendrites can be reliably parameterized by a single coefficient, suggesting the inherent low-dimensional structure of dendritic integration. We further generalize the form of synaptic integration current to capture the spatiotemporal interactions among multiple synaptic inputs and show that a point neuron model with the synaptic integration current incorporated possesses the computational ability of a spatial neuron with dendrites, including direction selectivity, coincidence detection, logical operation, and a bilinear dendritic integration rule discovered in experiment. Our work amends the modeling of synaptic inputs and improves the computational power.

Serial Block-Face SEM (SBF-SEM)による細胞小器官の3次元形態観察

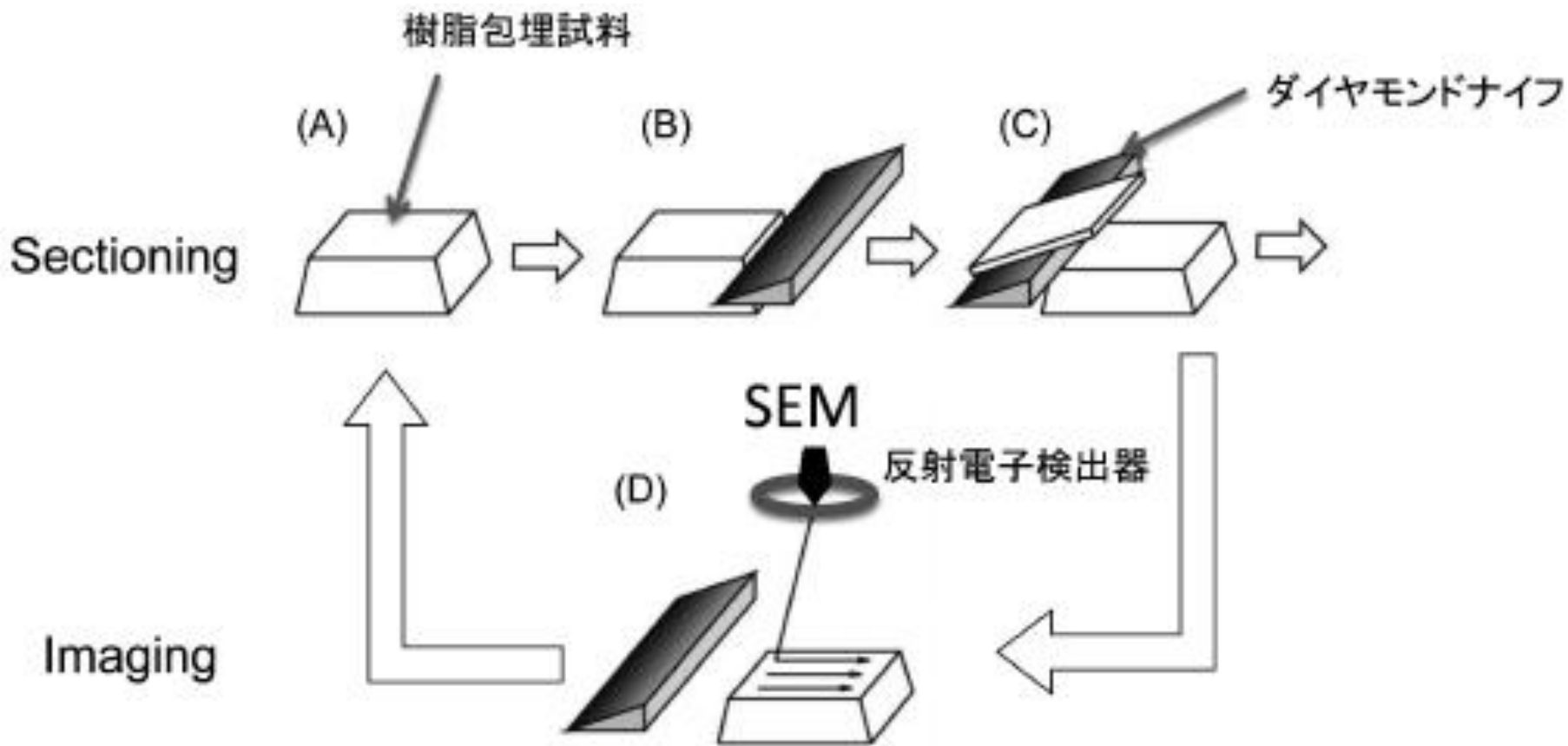


図1 SBF-SEMでの3-Dイメージング手順.

宮崎直幸, 村田和義; Serial Block-Face SEM (SBF-SEM)による細胞小器官の3次元形態観察
In PLANT MORPHOLOGY 27 巻 (2015) 1 号

結びつけ問題 (binding problem)

<https://ci.nii.ac.jp/naid/130006893057/>

・結び付け問題(Binding Problem)は、脳科学における未解決の主要問題の一つ。広義には**脳内で並行に行われる様々な情報処理をどのように統合するかの問題**であるが、頻繁に取り扱われるのが、脳内の視覚情報処理において、**別々の場所で処理される「色」「形」「動き」などの情報を、どのように結び付けて一つの対象として認識するか**という問題である。

・網膜からの信号は、大脳皮質の視覚野(visual cortex)で処理される。目からの視覚情報は、像の輪郭や位置などの抽出を行う初期視覚野を經由し、「色」「形」「動き」などの高度な特徴を抽出する高次視覚野で脳内の別々の場所で処理される。例えば、青い四角形と赤い円形が同時に示された時、高次視覚野では青、赤、四角と円の特徴を認識する領域が活動する。この時、どのようにして、青と四角を一つの対象とし、赤と四角を別の対象として認識するかが結び付け問題である。結び付け問題の説明には多くの説が提案されている。

・**結び付けの主要な仕組みとしては、神経細胞の同期発火、選択的注意**、および**短期記憶**などがある。近年は、これら単一の方法ではなく、複合的に結び付けが行われている可能性がいわれている。

・**同期発火説(Temporal Synchronization Hypothesis)**では、脳の複数の神経細胞が同期的に発火することにより、情報の結び付けを行い、また同期の位相により別の物体との識別も可能とする。

・**オブジェクトファイル理論(Object-file Theory)**では、**選択的注意(Selected Attention)**により、注意の対象のためのオブジェクトファイルと呼ばれる視覚的短期記憶(Visual Short-term Memory)が用意され、対象に関係する特徴情報が結び付けられる。

・**特徴統合理論(Feature Integration Theory)**では、視覚信号から素早く荒い識別が行われ、荒い識別結果を元に注意対象の位置を決定し、その位置に関連する特徴をオブジェクトファイルに結び付けて詳細な認識を行う。人工知能分野においても、人工ニューラルネットワークによる結び付け問題の研究は積極的に進められている。

・今後は、結び付け問題研究の成果を元に、意識に 관련된 **脳活動(Neural Correlates of Consciousness)の解明**が期待されている。

Reference以外で、気にした関連論文

- [1] Shenghua Cheng, et al.; **Deep Bouton: Automated Identification of Single-Neuron Axonal Boutons at the Brain-Wide Scale**, in Frontiers in Neuroinformatics, Volume 13, Article 25, April 2019.
- [2] Alexandra Tzilivaki, et al.; **“Challenging the point neuron dogma: FS basket cells as 2-stage nonlinear integrators”**, in NATURE COMMUNICATIONS, 2019.
- [3] Katrin Amunts, et al.; **Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann**, in Neuron, Volume 88, Issue 6, Pages 1086-1107, 16 December 2015.
- [4] Songting Li, et al.; **Dendritic computations captured by an effective point neuron model**, in PNAS July 23, 2019 , 116 (30) 15244-15252.
- [5] Christopher S. von Bartheld, et al.; **The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain**, in J Comp Neurol. 2016 December 15; 524(18): 3865–3895.

脳波

脳波(のうは、英: ElectroEncephaloGram: EEG)は、ヒト・動物の脳から生じる電気活動を、頭皮上、蝶形骨底、鼓膜、脳表、脳深部などに置いた電極で記録したものである。

個々の神経細胞の発火を観察する単一細胞電極とは異なり、電極近傍あるいは遠隔部の神経細胞集団の電気活動の総和を観察する(少数の例外を除く)。

近縁のものに、神経細胞の電気活動に伴って生じる磁場を観察する脳磁図(のうじず、Magnetoencephalogram: MEG)がある。

名称	周波数帯域
<u>δ波</u>	1-3Hz
<u>θ波</u>	4-7Hz
<u>α波</u>	8-13Hz
<u>β波</u>	14-Hz

α波

α波は頭部後方部分に覚醒時出現する8Hz - 13Hzの律動であり、精神的に比較的活動していないときに出現する。注意や精神的努力によって抑制、減衰する。加齢により徐波化する傾向がある。α波の発生説にはいくつか存在するが、Andersenらの仮説では皮質のα波は視床からの入力によるものであり、視床におけるペースメーカーが皮質リズムを形成し、視床の反回性抑制ニューロンがリズムの周波数を作っているとしている。Nunezらの説では皮質と皮質間を結ぶ長い連合線維によって生じるとされている。Andersenらの仮説では視床ニューロン群に発生する脱分極、過分極からなるシナプス後電位の律動性振動によって作られる。脳波律動の周波数は視床ニューロンの膜電位水準に依存している。開眼により覚醒度が上がると脱同期状態となりβ波が出現する。中等度の過分極状態では睡眠紡錘波、深い過分極ではδ波となる。この視床ニューロンの膜電位水準は覚醒レベルを調節する脳幹網様体ニューロンの活動性で制御されている。

β波

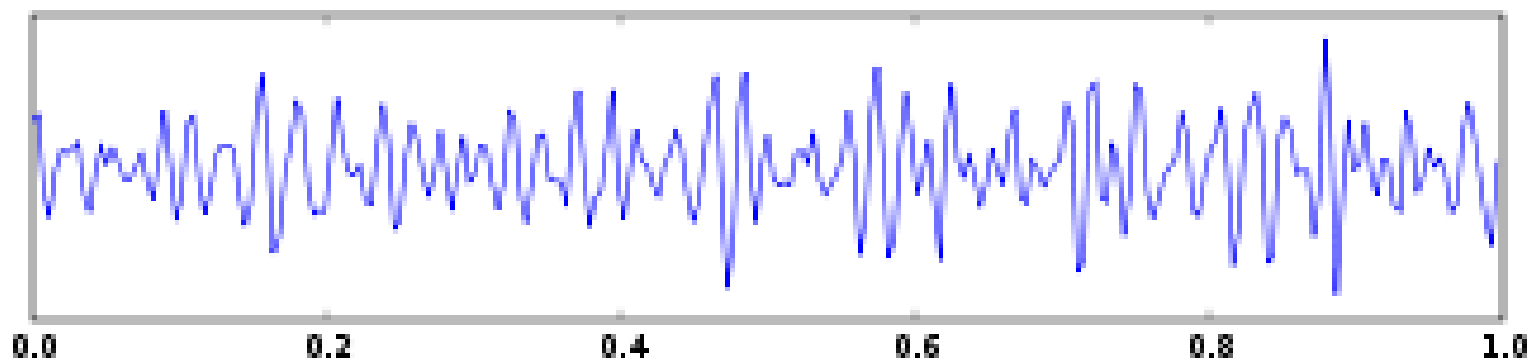
β波は14Hz以上の律動を示す。30Hz以上でγ波と分類することもある。もっともよく認められるものは前頭部から中心部に記録される。多くは30μV以下である。その起源は扁桃体や海馬が考えられているが明らかになっていない。

θ波

θ波は4Hz - 8Hzの律動を示す。α波が徐波化して出現する場合は後頭葉優位であり、傾眠時は側頭葉優位に出現する。

。

- ・ガンマ波は脳波のパターンの1つで、知覚や意識に関連付けられている。
- ・ガンマ波は高次精神活動に関連しているとされている。脳の異なる領域におけるガンマ帯域の同期発火の一時的な状態は、認知処理の分散行列を生むメカニズムであるとして考えられており、知覚のような同期的で協奏的な認知活動を可能にする。例えば、ガンマ波は結びつけ問題 (binding problem) の解決との関連性が示唆されている。
- ・ガンマ波は神経細胞集団が電気信号を毎秒約 40 回 (40 Hz) の周波数で放出した際に発生するとされているが、大抵は 26 Hz から70 Hz ほどまでとされる。
- ・高次認知活動は低い周波数のガンマ波が突然 40 Hz 程まで倍化した際に生じるとする研究もあるが、24 Hz 以上の脳波をガンマ波とする定義もある。
- ・覚醒時、及びレム睡眠時に生じる低電位速波新皮質活動 (low voltage fast neocortical activity : LVFA) の際にガンマ波が常に発生しているとされている。
- ・ガンマ波を別個の分類とすることなくベータ波の一部とするべきだとする研究者も存在する。



低電位速波新皮質活動

(low voltage fast neocortical activity : LVFA)

覚醒・睡眠時の皮質活動を解明するためのモデル

Nature Reviews Neuroscience、2005年1月1日

<https://www.natureasia.com/ja-jp/reviews/highlight/10608>

・

Multiscale Modelling

<https://www.humanbrainproject.eu/en/brain-simulation/multiscale-modelling/>

Multiscale models are models that expand and link beyond the domain of single-level models. The multiscale modellings are to be;

- systems models,
- point-neuron models,
- morphologically-detailed models,
- different-equation subcellular models and
- molecular dynamics models.

What makes multiscale models important?

Multiscale models allow us to understand how changes occurring at one level of simulation can propagate to higher levels.

What are the specific questions we want to address in the HBP?

We aim to answer two types of questions:

1. How can parameters be propagated across scales?
2. How can simulations at multiple levels be run concurrently?

In order to propagate parameters across scales, the equations used at one scale, must be compatible with those used at another. For example, if one examines the rate of spine head clearance of calcium, for a model in which this was done by kinetic models of calcium pumps and exchangers, one could measure a calcium clearance time constant and then use this in a model in which calcium decay is represented as an exponentially decaying function.

In order to couple multiple simulations, information between simulators must be exchanged at periodic time intervals. It may be desirable to only model a small portion of the entire system at high resolution due to computational requirements.

UNDERSTANDING THE MULTISCALE BRAIN

- To understand the multiscale brain, neuroscience now has to shift to a new phase.
- Human endeavor has fundamentally been a series of reconstructions:
 - > reconstruction of the neuron as a single cellular unit;
 - > reconstruction of neurons into distinct types according to their morphological, electrophysiological, biochemical and molecular properties;
 - > reconstruction of neural connectivity between brain regions, neuronal groups, individual neurons;
 - > reconstruction of the neural mechanisms underlying brain function and behavior.
- Leveraging high performance computing, **data analysis and statistical inference methods as well as algorithmic approaches, simulation neuroscience quantifies, integrates, scales up and accelerates all the previous reconstruction processes and evolves them into a unified digital copy of the brain.**
- **reductionist thinkers** (還元主義思想家) in experimental neuroscience have gained a deep understanding of many components of the brain but have also produced a huge number of disconnected datasets and knowledge.
- **Theoretical neuroscience** applies abstractive thinking to be free from the details in the brain, which may advance artificial intelligence but leaves open the question **whether it will advance our understanding of the causal links between brain structure and function.**
- To transcend these barriers, brain research needs a new way of thinking and a new approach ; that is **simulation neuroscience.**

デルポイ(古代ギリシア語: Δελφοί / Delphoi)は、古代ギリシアのポーキス地方にあった聖域。パルナツソス山のふもとにあり、この地は世界のへそ(中心)と信じられていた。

デルポイはギリシア最古の神託所の一つである。デルポイの神託はすでにギリシア神話の中にも登場し、人々の運命を左右する役割を演じる。デルポイの神託が登場する神話には、オイディプース伝説がある。神殿入口には、神託を聞きに来た者に対する3つの格言が刻まれていたとされる。

- 1) 「汝自身を知れ」
- 2) 「過剰の中の無」(過ぎたるは及ばざるがごとし、多くを求めるな)
- 3) 「誓約と破滅は紙一重」(無理な誓いはするな)

神がかりになったデルポイの巫女(ピューティアーやシビュッラ)によって謎めいた詩の形で告げられるその託宣は、神意として古代ギリシアの人々に尊重され、ポリスの政策決定にも影響を与えた。デルポイは国際会議場の役割を果たしたとも考えられる。

史実において有名なデルポイの神託には、ヘロドトスの『歴史』が伝えるアテナイへの二つの神託がある。ペルシア戦争時にアテナイは初め滅亡を暗示する神託を得たのち、再び使者を立て、以下の神託を得た。

されどアイギス保つゼウスの御娘は、木の壁のみを守りとてアカイア人に与え給う。

—ヘロドトス『歴史』

ソクラテスの友。人はデルポイで「ソクラテスより賢い人間はいない」という神託を籤で得てその哲学的探求を促した

分散共分散行列(認知処理の分散行列)

variance-covariance matrix

統計学と確率論において、ベクトルの要素間の共分散の行列である。
これは、スカラー値をとる確率変数における分散の概念を、多次元に拡張したものである。