

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2013

課題番号：20246026

研究課題名(和文) シナプス前制御に基づく神経情報処理の数理モデル化とその工学応用

研究課題名(英文) Mathematical Modeling of Neural Information Processing Based on Presynaptic Control and its Applications to Engineering

研究代表者

合原 一幸 (Aihara, Kazuyuki)

東京大学・生産技術研究所・教授

研究者番号：40167218

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,000,000円、(間接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、「シナプス前制御」に着目して数理モデル化を行ない、シナプス前制御に基づく神経情報処理機構を解明することを目的とした。まず、シナプス前興奮性抑制シナプスによるDale則の破れを考慮したニューラルネットワークモデルを提案した。また、シナプス前部および後部の特性に基づくと考えられている短期可塑性について、モデリング検討を踏まえて皮質・脊髄間伝達への関わりについての仮説を提案した。さらに、注意や記憶などの脳の高次機能や過度な同期状態などとシナプス前制御との関係を調べた。最後にこれらの成果をもとに、記憶や注意機構などの脳の高次機能の工学的応用に関して考察した。

研究成果の概要(英文)：This study aims to derive mathematical models of presynaptic control found in the brain, analyse neural information processing mechanisms based on presynaptic control, and view its possible applications to engineering. First, we have proposed a neural network model with breakdown of Dale's principle caused by presynaptic excitatory-inhibitory-synapses. In addition, regarding short-term synaptic plasticity, we have estimated parameters such as time constants from physiological data, and proposed a hypothesis on how short-term plasticity modulates corticospinal information flow. Further, we have explored the relation between the presynaptic control and higher brain functions such as attention, memory and excessive synchronization. Finally, on the basis of these results, we have considered possible engineering applications of the related higher brain functions such as memory and attention.

研究分野：数理工学

科研費の分科・細目：応用物理学・工学基礎

キーワード：数理工学 モデル化 脳・神経 生体生命情報学 ソフトコンピューティング

1. 研究開始当初の背景

脳の働きを理解する上で、構成要素である**神経細胞(ニューロン)**間でどのように情報が伝達されるかを知ることは必要不可欠な課題である。ニューロン間の情報伝達を担うものとして、これまで主に、**化学シナプス**、さらに最近では**電気シナプス**が詳しく研究されてきた。化学シナプスは、あるニューロンの軸索末端と別のニューロンの細胞体ないし樹状突起の間に形成される。シナプス前側のニューロンで発生した電気パルス(活動電位)によって軸索末端から神経伝達物質が放出され、それがシナプス後側のニューロンの受容体に結合してイオンチャネルが開くことで膜電位変動を生じる。開くチャネルの種類によって興奮性および抑制性の二種類があり、これに応じてニューロンは**興奮性**および**抑制性**の2種類に大別される。また、化学シナプスの学習則に関して、最近10年間で入力と発火のタイミングに依存してシナプス結合係数に変化するSTDP(Spike Timing Dependent Plasticity)など新しい**学習則**の存在が実験的に明らかになった。一方、電気シナプスは、2つのニューロンが細胞体ないし樹状突起上の孔**構造(ギャップジャンクション)**を通して直接イオンをやり取りするものである。この電気シナプスが高等動物の大脳皮質でも広範に見られることが、最近明らかになってきた。

これらに加えて近年、大脳皮質において「**シナプス前興奮性抑制シナプス**」と呼ぶべき新たなタイプのシナプス前結合が発見され、注目を集めている(Ren et al., Science, 2007; Connors, et al., Nature Neurosci., 2007)。これは、ある抑制性ニューロンの軸索末端が別のニューロンとの間に抑制性シナプスを形成している部位に、さらに第三の興奮性ニューロンの軸索末端が結合して興奮性シナプスを形成したものである。この第三のニューロンは、それ自身は興奮性ニューロンであるにもかかわらず、抑制性ニューロンのシナプスを制御することによって他のニューロンを抑制する。これは、**全く新しいタイプの情報伝達機構**である。このタイプのシナプス結合が、調べられた細胞のペアのうち約30%もの高確率で見つかっており、今後、大脳皮質の機能を考える上で欠かすことの出来ない機構であると考えられる。また、その存在そのものは古くから知られていた「**シナプス前抑制**」の機能的意義も、最近ようやく明らかになりつつある(Seki, et al., Nature Neurosci., 2003)。さらに、前脳基底部**マイネルト核**から大脳皮質へ広く投射される**皮質求心性アセチルコリン**が、**シナプス前修飾**を介して注意や期待などの**脳の高次機能**に果たす役割が最近注目されつつある。これらのシナプス前制御に関する数理モデル解析は、それらの**発見自体が最近である**ため、申請者らの知る限り**行なわれてい**

かった。

2. 研究の目的

神経細胞や脳の数理モデリングは、歴史的にもたいへん重要な**工学基礎理論**、特に**数理工学**の研究テーマであり続けている。数理モデル研究が脳科学の進歩に大きく貢献するとともに、その成果が新しい**工学的情報処理**への多様な示唆を与えてきた。この**ニューラルネットワーク(神経回路網)**理論においては、McCulloch-Pittsニューロン(神経細胞)モデル、Amari-Hopfieldニューロンモデル、ヘブ学習則モデル、連想記憶モデルなどの古典的な理論モデルが今日でも中心的役割を果たしている。その一方で**脳科学**は現在急速に進歩を続けており、それに伴って**新しい実験的発見**が続出している。したがって、ニューラルネットワーク理論の将来の発展のためには、脳の情報処理において本質的役割を担うと思われる**脳科学の新知見**を的確に抽出し、その**数理モデル**を構築することが、たいへん重要な研究課題となる。

本研究においては、近年発見されてきている新しいタイプの「**シナプス前制御**」に着目し、その生理学的・解剖学的知見を基に**数理モデル化**を行ない、**シナプス前制御に基づく神経情報処理機構**を解明するとともに、その**工学応用**を広く展望することを目的とした。より具体的には、申請者らのこれまでの研究成果を踏まえ、大脳皮質の**シナプス前興奮性抑制シナプス**や**マイネルト核**からの**皮質求心性アセチルコリン**による**シナプス前修飾**といった最新の知見を考慮したシナプス前制御に基づく理論研究を世界に先駆けて行い、その**脳機能における意義・役割**と応用可能性を明らかにすることを目指すものである。

3. 研究の方法

(1) 従来、生体において一つのニューロンはそのすべてのシナプス後ニューロンに対して興奮性が抑制性のいずれか一種のシナプス結合しかもたないという**Dale 則**という経験則があった。シナプス前興奮性抑制シナプスの発見は、この**Dale 則の破れ**を示唆している。脳での情報処理は、ニューロン群の電気パルスの空間的・時間的パターンの変化が大きな意味を持っていると考えられており、それを左右するのはニューラルネットワークの構造とニューロン間の信号伝達強度である。**Dale 則の破れ**は、**従来考えられていたよりも多様なネットワークの構造を許す**ものであり、それによってより複雑な空間的・時間的なダイナミクスを生じさせる脳のモデルを構築することができると考えられ

る。そこで、Izhikevich によって提唱されたニューロンモデルを使用し、**Dale 則の破れ**がニューラルネットワークの挙動に与える影響を数値シミュレーションにより検証した。さらに、**Dale 則の破れの影響を、より現実的なモデル**に対して調べた。

(2) シナプス前ニューロンが活動電位を複数回発生させた場合に、それらによってシナプス後ニューロンにおいて引き起こされる電位（電流）応答が、回数を重ねるのに伴って次第に促進あるいは減弱したり、または促進と減弱が混ざったような時間変化を示したりすることがしばしばあり、**シナプス短期可塑性**と呼ばれている。促進・減弱あるいはそれらの混合など、どのようなパターンとなるかは、一般に、活動電位発生（伝達）の間隔や時間パターンに依存し、さらにシナプス前ニューロンと後ニューロンのいずれか又は両方のニューロンの種類に依存し得ることが知られている。そして、シナプス短期可塑性の時間変化パターンは、神経情報処理において、大きな機能的意義を持っている可能性が考えられる。このような**シナプス前部および後部の特性**に基づくと考えられている**短期可塑性**について、大脳皮質の生理データから時定数等の推定を行い、また、モデリング検討を踏まえて皮質・脊髄間伝達への関わりについての仮説を提案した。

(3) **シナプス前制御、およびシナプス前制御とシナプス後制御との協調ないし機能分担の脳の高次機能における役割**を明らかにするために、注意などに関連すると考えられているアセチルコリンによるシナプス結合強度の短期的な変化などの要素を、数理モデルに取り入れてその効果を調べた。また、シナプス前制御の効果によって、記憶の保持力を調節できるか、および、情報の decoding の精度を高められるか検討した。さらに、神経修飾因子の放出量の異常、あるいはニューロンの過度な同期が精神・神経疾患に関わっているという医学生物学的知見が集積しつつあることを踏まえ、シナプス前制御が過度な同期に関してどのような効果を与えうるか調べた。

4. 研究成果

(1) Izhikevich のニューロンモデル (Izhikevich, IEEE Trans. Neural Networks, 2004) で構成されたニューラルネットワークにおいて、ネットワーク構造、結合強度の分布、ニューロンの挙動を決定するパラメータ（ネットワーク内のシナプス結合の数とニューロン数）を、生理実験等で得られた知見をもとに変化させて数値シミュレーションを行った。**Dale 則の破れ**を考慮したネットワークでは Dale 則を順守したネットワーク

と異なり、**ある程度シナプス結合の数が増えた時にネットワークのダイナミクスに大きな非周期性と非同期性がもたらされ、また、シナプス結合の密度によらず挙動の特性を決定しうる**ことが示された[論文]。

脳内では、広域に投射される脳内物質などさまざまな要因により、数百～数千ミリ秒の短い時間区間で局所的にシナプス結合強度が一斉に大きく変化したり、他のニューロンからの信号が遮断されたりするシナプス前制御現象があることが知られている。(Lerma, Nat. Rev. Neurosci., 2003; Jaskolski et al., Trends Pharmacol. Sci., 2005)。また、脳は分子、細胞、ネットワーク、システムという階層構造から成り立ち、それぞれの機能が統合されて質的に全く異なる高次の機能が発揮されることも知られている。これらの特性を考慮した**より現実的なニューラルネットワーク**に対して数値シミュレーションを行って、部分的に **Dale 則の破れ**を許した場合、**一つのネットワークから性質が大きく異なる複数の時間的・空間的パターンを生み出せる**ことを示した。これらの結果は **Dale 則の破れと、シナプス前制御により、状況に応じて挙動を柔軟に変化させられるニューラルネットワークが存在しうる**ことを示している。

(2) **シナプス短期可塑性**には、シナプス前ニューロンの軸索末端において、活動電位到達のたびにシナプス小胞などのリソースが放出され次第に枯渇していくということ、および、活動電位の脱分極によって引き起こされるカルシウム濃度上昇等によってシナプス小胞の放出確率などが次第に増加していくということなどがかわる可能性が考えられる。この可能性に基づいて、複数回の伝達に伴うシナプス前ニューロンの軸索末端でのシナプス小胞などの伝達のためのリソースの枯渇、および放出確率などの伝達に関わるパラメータの増加が、それぞれ元の状態に戻るまでの時定数（短期減弱の時定数および短期促進の時定数）さらに、放出確率などの伝達に関わるパラメータのベースラインでの値という、合計3つのパラメータによって、可塑性の性質（入力に応じた促進・減弱ないしその混合のパターン）が決定されるような現象論的数理モデルが提案されている (Tsodyks & Markram, PNAS, 1997; Markram et al., PNAS, 1998; Mongillo et al., Science, 2008)。このモデルを用いて、げっ歯類の大脳皮質錐体細胞間のシナプス伝達効率の短期可塑性に関して、脳スライスを用いた生理学実験で得られたデータ（生理学研究所の川口泰雄教授・森島美絵子助教による）および大脳皮質から脊髄への伝達についてのデータ (Jackson et al., J Physiol, 2006) に対し、最小二乗法を用いたモデルフィッティング解析（パラメータ探索）を行い、得られた推定値に関して考察した。

げっ歯類の脳皮質スライスを用いた生理学実験で得られたデータに関しては、投射先の違いに基づく錐体細胞の種類によって、同種ニューロン間の相互結合の短期可塑性の性質が異なることが先行研究により見出されていたが、それら種類ごとに、短期減弱の時定数、短期促進の時定数、および放出確率などの伝達に関わるパラメータのベースラインでの値を推定した。そして、一つの種類において、短期促進の時定数の推定値が数百ミリ秒程度以上となりうることが分かり、それらニューロン間の相互結合によって、そのような(ないしそれ以上の)時間スケールでの持続的活動が保持される可能性が示唆された[論文]。

脳皮質から脊髄への伝達についてのデータに関しては、シナプス前ニューロンの発火パターン(バースト発火と呼ばれる短い時間間隔での連続発火の頻度)の違いが、短期可塑性を介して、シナプス後ニューロンにおける応答にいかに関与されるかを検討した。そしてその結果を元に、脳皮質から脊髄への情報伝達(およびそれが大きく関わる運動制御)にシナプス短期可塑性が関わっている可能性について考察した[学会発表]。

(3) 前脳基底部マイネルト核から脳皮質へ広く投射される皮質求心性アセチルコリン

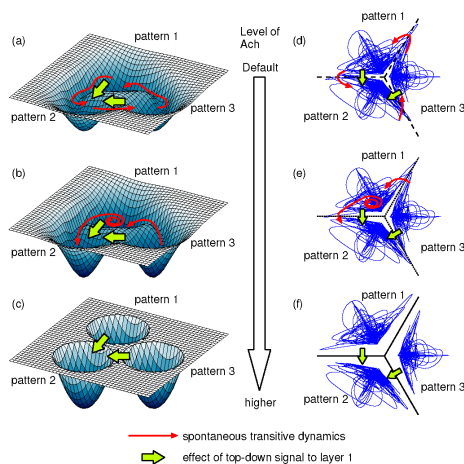


図1: 皮質 layer 2/3 へのアセチルコリン投射によるアトラクタランドスケープの変化の模式図。(a), (d) アセチルコリンレベルがデフォルト状態の場合、容易に擬アトラクタ間の遷移が起こる。(b), (e) アセチルコリンレベルがやや高い場合、擬アトラクタ間遷移の頻度は下る。(c), (f) アセチルコリンレベルが高い場合、各擬アトラクタはアトラクタとして安定化しているため、遷移ダイナミクスは起こらない。また、自発的な遷移ダイナミクスはカオスダイナミクスによりランダムに起こるのに対し、注意に対応する layer 1 へのトップダウン信号により、意図したパターンに(ここではパターン 2) に系を遷移させることができる。

ンによるシナプス前修飾により、神経回路網のアトラクタランドスケープが偽アトラクタ間の遷移状態から偽アトラクタの安定化状態へと変化すること(図1)を明らかにするとともに、レビー小体型認知症との関連を議論した。そして、この数理モデルをベースにして、脳の注意機構を考察した[論文]。

次に、シナプス前制御の効果によって記憶の保持力を調節できる可能性について考察した。理論的な取り扱いが容易な蔵本モデルにおいて、結合関数に高調波が入ると系の揺らぎが強まることを数値的に発見し、その機構の数理的な原理を理論的に明らかにした。すなわち、結合強度の増加に対する同期度の成長を緩やかにすると、揺らぎの保持力が高い状態が予想よりも長く存続する(異常な同期状態が生じづらい)という数理的な知見を見出した。この機構は、シナプス前抑制を考慮したより現実的な数理モデルにおいても、同様に成立するということが分かった[論文]。

また、シナプス前制御によって外部からの情報の decoding の精度を高め得る可能性について検証した。スパイク変数を考慮せず Rate 変数のみを扱ったモデルだけでなく、それをより現実的にしたモデルであるスパイク変数と Rate 変数の時定数比を実験的に妥当な値に設定したモデル[学会発表]において、シナプス前制御によってカオス状態を調整し系の初期値鋭敏依存性を弱めることで、情報の decoding の精度を高められることを示した。

さらに、脳機能の異常な同期状態を緩和するための考察を行った。活動の同期性に関する詳細な数理モデル解析を行い、シナプス前抑制の場合と後抑制の場合での同期性の違いが持続的活動の安定性に影響するという知見を得た。これを元に、ニューロン間の異常な同期状態を緩和するためには、微小に結合強度を減少するだけで予想よりも大きな効果があることを示唆する結果を得た。この性質は、結合関数に時間遅れを含めたモデルや一階微分系のモデルを二階微分系に拡張したモデルなどの、より現実のニューラルネットワークに近いモデルでも成立ことを示した。これは、シナプス前制御によって系の結合強度を微小に減少するだけで予想よりも大きな効果が得られることを示唆している[論文]。

(4) 上記(1)-(3)のシナプス前制御に関連した数理モデル解析結果を基にして、シナプス前制御の工学的応用可能性について展望した。特に、記憶保持、外部情報の decoding、さらには期待や注意の機構などの脳の高次機能にかかわる数理モデルは、人工脳やロボット制御など様々な応用に結びつくことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

I. Nishikawa, K. Iwayama, G. Tanaka, T. Horita, and K. Aihara, Finite-size Scaling in Globally Coupled Phase Oscillators with a General Coupling Scheme, Progress of Theoretical and Experimental Physics, 査読有, vol. 2014, No.2, 2014, 023A07-1-11, DOI:10.1093/ptep/ptu01

渡辺啓生, 合原一幸, Dale 則の破れ及び前シナプス制御がニューラルネットワークダイナミクスに与える影響, 生産研究, 査読無, vol.65, No.3, 2013, pp.329-335, DOI:10.11188/seisankenkyu.65

T. Kanamaru, H. Fujii, and K. Aihara, Deformation of Attractor Landscape via Cholinergic Presynaptic Modulations: A Computational Study Using a Phase Neuron Model, PLOS ONE, 査読有, vol.8, 2013, e53854-1-14, DOI:10.1371/journal.pone.0053854

I. Nishikawa, G. Tanaka, and K. Aihara, Nonstandard Scaling Law of Fluctuations in Finite-size Systems of Globally Coupled Oscillators, Physical Review E, 査読有, vol.88, No.2, 2013, 024102-1-5, DOI:10.1103/PhysRevE.88.024102

I. Nishikawa, G. Tanaka, T. Horita, and K. Aihara, Long-term Fluctuations in Globally Coupled Phase Oscillators with General Coupling: Finite Size Effects, Chaos, 査読有, vol.22, No.1, 2012, 013133-1-10, DOI:10.1063/1.3692966

M. Morishima, K. Morita, Y. Kubota, and Y. Kawaguchi, Highly Differentiated Projection-Specific Cortical Subnetworks, The Journal of Neuroscience, 査読有, vol.31, 2011, 10380-10391, DOI:10.1007/s11571-011-9169-6 329

H. Watanabe and K. Aihara, Possible Roles of Pre-synaptic Connections in Neural Circuits, Proceedings of Thirteenth International Symposium on Artificial life and Robotics 査読有, 2009, pp.510-513

〔学会発表〕(計 28 件)

K. Morita, X. Li, M. Small, and H. P. C. Robinson, Background Mechanisms for the Suppression of Beta Rhythm during Movement: A Modeling Approach, 計測自動制御学会, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2013 (LE2013) 2013 年 9 月 14 日~9 月 14 日, 神奈川県横浜市(慶應義塾大学日吉キャンパス

K. Aihara (招待講演), Neuron Inspired System with Chaotic Dynamics, JSPS Core-to-Core Program, International Core Research Center for Micro / Nano Chemistry 2013 年 3 月 26 日~3 月 27 日, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

I. Nishikawa, K. Aihara, and T. Toyozumi, Signal processing in neural networks that generate or receive noise, Computational and Systems Neuroscience (Cosyne) 2013, 2013 年 2 月 28 日~3 月 3 日, Salt Lake City, USA
K. Morita (招待講演), 振動を伴う持続的神経活動が再帰入力によって維持される機構の探索, 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会, 2010 年 9 月 2 日~9 月 4 日, 神戸

〔図書〕(計 3 件)

合原一幸 (章編著), 朝倉書店, 神経回路と数理脳科学, pp.101-127; 複雑ネットワーク, pp.241-255, 応用数理ハンドブック (日本応用数理学会 監修, 薩摩順吉 他), 2013, 685

合原一幸, 神崎亮平 編著, 東京大学出版会, 理工学系からの脳科学入門, 2008, 219

6. 研究組織

(1) 研究代表者

合原一幸 (AIHARA, Kazuyuki)
東京大学・生産技術研究所・教授
研究者番号: 40167218

(2) 研究分担者

森田賢治 (MORITA, Kenji)
東京大学・教育学研究科(研究院)・講師
研究者番号: 60446531

渡辺啓生 (WATANABE, Hiroki)
東京大学・法学(政治学)研究科(研究院)・助教
研究者番号: 20570609

(3) 連携研究者

藤井宏 (FUJII, Hiroshi)
京都産業大学・名誉教授
研究者番号: 90065839

河野崇 (KOHNO, Takashi)
東京大学・生産技術研究所・准教授
研究者番号: 90447350

(4) 研究協力者

ROBINSON, Hugh
ケンブリッジ大学・School of the Biological Sciences・講師