

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：82401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05432

研究課題名（和文）病態シナプス揺らぎに関するIn silico学習モデリング

研究課題名（英文）An in silico learning model with pathological intrinsic synaptic dynamics

研究代表者

豊泉 太郎（Toyoizumi, Taro）

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：50547461

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 37,800,000円

研究成果の概要（和文）：野生型マウスと脆弱X症候群のモデルマウスで観測されるシナプス揺らぎの違いをモデル化し数理モデルに組み込むことで、正常脳および病態脳の学習モデルを構築した。正常脳モデルでは、シナプス揺らぎがセルアセンブリの拡大を抑制することで記憶が安定に保持できた。一方、病態脳モデルでは、強すぎる揺らぎのせいでセルアセンブリの形成そのものが阻害され学習遅滞が起こった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳のシナプスの学習則としてはヘップ型の可塑性がよく知られている。しかし、共に活動するニューロン間のシナプスが強化されるヘップ型可塑性の帰結として、大きなセルアセンブリが新しいニューロンを取り込んでより大きく拡大し、過度な神経活動の同期を生じる問題点が指摘されていた。本モデル研究によって正常なシナプス揺らぎがその拡大を抑えて記憶の安定に寄与し得ること、自閉症様のシナプス揺らぎが学習遅滞を説明することが分かった。本研究は正常脳と病態脳の学習の理解に貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Synapses in the brain undergo constant remodeling even in the absence of activity-dependent changes. We modeled intrinsic synaptic dynamics in wild-type mice as well as in a mouse model of fragile X syndrome (FXS). Intrinsic dynamics suppressed the expansion of cell assemblies, thereby maintaining memories stably in the wild-type model. In contrast, too strong intrinsic dynamics in the FXS model prevented the formation of cell assemblies, causing delayed learning.

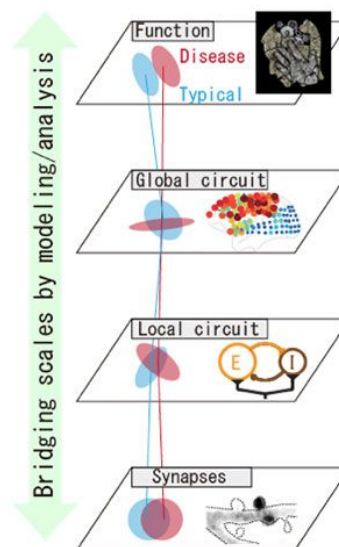
研究分野：理論神経科学

キーワード：シナプス揺らぎ スパイン セルアセンブリ 記憶 主体感 インテンショナルバインディング 報酬  
予測誤差 プロスペクト理論

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

精神病態の関連因子は分子から脳領野まであらゆる階層で報告されている。従って、単一階層の考察のみで病態を理解することは困難である。また、疾患モデル動物も多様で、個々の観測結果から病態を理解することは容易でない。本研究では、in silico で各階層の病態因子を構成し、それらを機能的観点から縮約してつながりを理解し、精神病態の理論的理解を目指す(図 1)。



### 2. 研究の目的

(1) シナプスの強度の指標であるスパインの体積は、神経活動がない状況でも常に揺らいでいることがわかってきた。このスパイン揺らぎは、記憶の神経回路メカニズムに関与することが予想されている。近年、スパイン揺らぎが、精神疾患モデル動物の多くで異常に大きいことが報告され、病態因子として注目されるようになってきている。研究代表者は、これまで神経回路の示す可塑性を理解するため、数理モデルを研究し、眼優位性の臨界期開始メカニズムや、ヘブ型と整調型のシナプス可塑性の相互作用をモデル化してきた。本研究では、これまでに培った数理モデルの技術を活かし、(1)疾患動物のシナプス可塑性・揺らぎの異常が、記憶・学習障害を引き起こすメカニズムを、理論的に研究する。また、(2)リスクやストレスは学習や意思決定の異常と関連することが報告されている。リスクやストレスによって神経活動がどのような影響を受け、それに応じて人間の行動がどのように変化するか研究する。モデリングにより各階層での異常(ミクロなシナプス性質の変化、メゾな局所神経回路の活動の変化、マクロな学習機能や行動の変化)をつなぐ理論解析や数値実験を行い(in silico マルチスケールモデリング)、機能的観点から因子を縮約する。in silico で精神病態に関連する神経活動を構成し縮約し、マルチスケール病態の理解を目指す。

### 3. 研究の方法

精神疾患の原因となるマルチスケール病態を理解するため、シナプス・神経活動・行動をつなぐ多階層モデルを構築する。そのモデルに対し数値計算と数理解析を行うことで現象の背後にある機能的本質を抽出する。

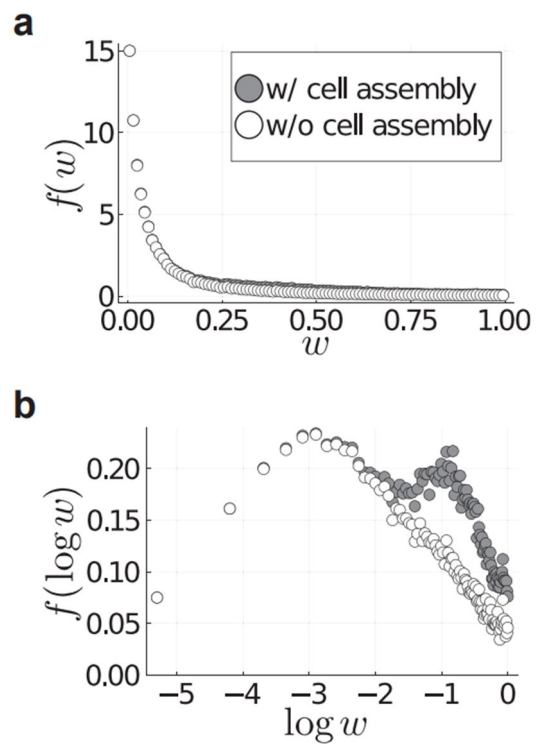
### 4. 研究成果

(1) 神経細胞間の信号伝達を担うシナプスの強度は、シナプス後部位(スパイン)の体積にほぼ比例していることが報告されている。我々が何かを経験すると、その経験で引き起こされる神経活動に依存してスパインの体積が変化し、それに伴ってシナプスの強度が変化(シナプス可塑性)。このシナプス可塑性が記憶や学習のメカニズムを担っていると考えられてきた。しかし、近年の研究でスパイン体積はシナプス可塑性が無い状況でも変化することがわかってきた。神経活動がない状況下で起こるスパイン体積の変化をスパイン揺らぎと呼ぶが、スパイン揺らぎとシナプス可塑性がどのように組み合わせさせて学習が進み記憶が形成・保持されるかは良く分かっていない。そこで、数理モデルを用いてスパイン揺らぎとシナプス可塑性が神経回路の記憶・学習に与える影響について研究した。神経回路モデルに、シナプス可塑性に加えてスパイン揺らぎを実装し、神経回路が記憶を安定して保持できるかどうかを数値シミュレーションした。その結果、シナプス揺らぎが過少な状況では、互いに強く結合した神経細胞集団(セルアセンブリー)が自発活動下で同期して活動し、その同期的活動で引き起こされるシナプス可塑性でセルアセンブリーが更に拡大することが分かった。また、このセルアセンブリーの拡大に伴って神経活動が過活動になることが分かった。一方で、適度なシナプス揺らぎがある状況では、揺らぎによってスパイン体積の分布が定常分布へと引き戻される効果によって、記憶を担うセルアセン

ブリーを安定して保持できることが分かった。これらの結果から安定して記憶を保持するためには、シナプス可塑性とシナプス揺らぎの適度なバランスが重要であることが分かった。また、数値実験で得られたスパイン体積の頻度分布は学習の有無で定性的に変わることなく、裾の厚いベキ分布様の形状を示した。しかし、このシナプス体積の両対数の頻度分布で示すと、学習が無い条件では単峰性であるのに対し、学習有りの条件では双峰性の頻度分布を示し(図2:a 通常頻度分布、b 両対数頻度分布。 $w$  はスパイン体積に比例。<https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.06.002> より抜粋)、近年の実験的計測結果と一貫性のある結果が得られた。

近年、複数の自閉症のモデルマウスで、スパインの生成・消滅が過多であることが報告されている。特に、自閉症の一種とされる脆弱 X 症候群のモデルマウスで、神経活動がない状態での、スパインの生成・消滅が野生型のマウスより多いことが報告され、この自閉症モデルマウスが過剰なスパイン揺らぎを示すことが指摘された。このことから、スパイン揺らぎの異常は精神疾患の原因の候補として考えられるようになってきている。精神疾患の多くは記憶・学習の障害を伴う。そこで、スパイン揺らぎが記憶や学習に与える影響を数理モデルによって調べることで、精神疾患の病態を理解する研究を行った。脆弱 X 症候群マウスで観測されている過度なスパイン揺らぎを数理モデルに組み込むことで、病態脳の学習モデルを構築し正常脳の学習モデルと比較した。上述のように、正常なシナプス揺らぎを組み込んだモデルでは、セルアセンブリーが外部からの刺激で形成され、その間のシナプス結合を保持することによって記憶を保つ。しかし、脆弱 X 症候群様のシナプス揺らぎをこのモデルに導入したところ、強すぎる揺らぎのせいでスパイン体積分布が学習前の定常分布に強く引き戻され、学習の遅滞が生じた。この病態モデルにおいて記憶の減弱を緩和するようにシナプスの密度を通常より上昇させたところ、一定割合のセルアセンブリーは保持できるようになった。しかし、減弱するセルアセンブリーの頻度は通常より高く、癲癇様の過活動になるセルアセンブリーも一部観測された。本研究の数値シミュレーションは、過剰なシナプス揺らぎが原因で学習遅滞と癲癇様の活動が生じる脆弱 X 症候群のモデル動物の特徴を再現している。

(2) リスク下の意思決定において、人はしばしば古典的な利得期待値最大化理論では説明できない行動をとることが報告されている。こうした「非合理的」な行動を説明しようとする研究が行われてきたが、従来のモデルは神経科学的な基盤が不十分であり、主観的な構成要素を必要とするなどの問題点が指摘されていた。一方、脳科学では、神経細胞の示す報酬予測誤差活動、意思決定に関連する脳内シミュレーション、行動決定に感情が与える影響などが研究されてきた。我々は、これらの脳科学の知見から着想を得て、脳内シミュレーション時の報酬予測誤差に基づいて行動を選択する意思決定モデルを提案した。このモデルは、特定の行動をとった場合の帰結を複数のステージに渡る脳内シミュレーションを用いて動的に計算するもので、累積的な報酬予測誤差に基づいて意思決定を行うことを提案している。各ステージの報酬期待値はそれまでのステージの脳内シミュレーションの結果に依存しており、モデルは予想外の報酬が得られる行動を優先し、がっかりする行動を忌避する傾向を示す。我々は、このモデルを数理的に解析した結果、プロスペクト理論様のリスク指向性、経験的に知られているブラックジャックゲームにおける非合理的な行動、曖昧性を回避する Ellsberg パラドックス、同じ報酬結果となる事象の区別が意思決定に影響を与える Birnbaum 問題などを統一的に説明できることを示した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Shimizu Genki, Yoshida Kensuke, Kasai Haruo, Toyozumi Taro	4. 巻 70
2. 論文標題 Computational roles of intrinsic synaptic dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Opinion in Neurobiology	6. 最初と最後の頁 34 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.conb.2021.06.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kasai Haruo, Ziv Noam E., Okazaki Hitoshi, Yagishita Sho, Toyozumi Taro	4. 巻 22
2. 論文標題 Spine dynamics in the brain, mental disorders and artificial neural networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Reviews Neuroscience	6. 最初と最後の頁 407 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41583-021-00467-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Isomura Takuya, Toyozumi Taro	4. 巻 3
2. 論文標題 Dimensionality reduction to maximize prediction generalization capability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Machine Intelligence	6. 最初と最後の頁 434 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42256-021-00306-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Isomura Takuya, Toyozumi Taro	4. 巻 33
2. 論文標題 On the Achievability of Blind Source Separation for High-Dimensional Nonlinear Source Mixtures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neural Computation	6. 最初と最後の頁 1433 ~ 1468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1162/neco_a_01378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusmierz Lukasz, Ogawa Shun, Toyozumi Taro	4. 巻 125
2. 論文標題 Edge of Chaos and Avalanches in Neural Networks with Heavy-Tailed Synaptic Weight Distribution	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review Letters	6. 最初と最後の頁 28101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevLett.125.028101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Yoshiki, Toyozumi Taro	4. 巻 17
2. 論文標題 Learning poly-synaptic paths with traveling waves	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1008700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1008700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Munro Krull Erin, Sakata Shuzo, Toyozumi Taro	4. 巻 13
2. 論文標題 Theta Oscillations Alternate With High Amplitude Neocortical Population Within Synchronized States	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.00316	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Legaspi Roberto, He Zhengqi, Toyozumi Taro	4. 巻 29
2. 論文標題 Synthetic agency: sense of agency in artificial intelligence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Current Opinion in Behavioral Sciences	6. 最初と最後の頁 84 ~ 90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cobeha.2019.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Isomura Takuya, Toyoizumi Taro	4. 巻 9
2. 論文標題 Multi-context blind source separation by error-gated Hebbian rule	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43423-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Humble James, Hiratsuka Kazuhiro, Kasai Haruo, Toyoizumi Taro	4. 巻 13
2. 論文標題 Intrinsic Spine Dynamics Are Critical for Recurrent Network Learning in Models With and Without Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Computational Neuroscience	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncom.2019.00038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kusmierz Lukasz, Toyoizumi Taro	4. 巻 100
2. 論文標題 Robust random search with scale-free stochastic resetting	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 32110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.100.032110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Legaspi Roberto, Toyoizumi Taro	4. 巻 10
2. 論文標題 A Bayesian psychophysics model of sense of agency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12170-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fumarola Francesco, He Zhengqi, Kusmierz Lukasz, Toyoizumi Taro	4. 巻 4
2. 論文標題 Decoding silence in free recall	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 33089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevResearch.4.033089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Toyoizumi Taro	4. 巻 119
2. 論文標題 Ordering in heterogeneous connectome weights for visual information processing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2216092119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2216092119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 He Zhengqi, Toyoizumi Taro	4. 巻 35
2. 論文標題 Progressive Interpretation Synthesis: Interpreting Task Solving by Quantifying Previously Used and Unused Information	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neural Computation	6. 最初と最後の頁 38 ~ 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1162/neco_a_01542	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Kensuke, Toyoizumi Taro	4. 巻 2
2. 論文標題 Information maximization explains state-dependent synaptic plasticity and memory reorganization during non-rapid eye movement sleep	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgac286	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

二つの臨界現象をつなぐ - 脳内神経ネットワークの「カオスの縁」と「雪崩現象」 -  
[https://www.riken.jp/press/2020/20200708\\_2/index.html](https://www.riken.jp/press/2020/20200708_2/index.html)

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------