

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：34310

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05165

研究課題名（和文）マルチセルラネットワーク上の自発的局所学習則

研究課題名（英文）Research of spontaneous local learning rule on multi-cellular networks

研究代表者

松井 鉄平（Matsui, Teppei）

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：10725948

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 27,300,000円

研究成果の概要（和文）：生体脳の情報処理の特徴を理解することを目的として、シナプスレベル、細胞レベル、大脳ネットワークレベルでの多角的な研究を行った。特にシナプスレベルや細胞レベルでは、大脳皮質視覚野での感覚情報処理において、異なる脳部位での視覚情報の伝達機構や、そのための神経回路発達に対する知見を得た。シナプスレベルでは更に、培養細胞系におけるシナプス発達の新しい解析手法を提案した。また、生体脳の特徴である自発活動については主に大脳ネットワークレベルでの解析を行い、ヒト脳ビッグデータとモデル動物脳解析を組み合わせた研究を推進し、深層学習や機械学習を利用した新規解析手法の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、生体脳の情報処理機構を深く理解するための基礎を築くことに貢献するものである。学術的には、シナプスや細胞の動作原理に関する新しい知見を提供し、大脳ネットワークを通じた情報の流れの解明に貢献する。社会的には、神経変性疾患の早期発見や治療法の開発、教育や人工知能技術の向上に役立つ可能性があり、幅広い分野に影響を与えることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The goal of understanding the characteristics of information processing in biological brains has led to multifaceted research at the synaptic, cellular, and cerebral network levels. Particularly at the synaptic and cellular levels, insights were gained into the mechanisms of visual information transmission and neural circuit development in different brain regions during sensory information processing in the cerebral cortex's visual areas. Furthermore, at the synaptic level, a new analysis method for synaptic development in cultured cell systems was proposed. Additionally, research primarily at the cerebral network level focused on the inherent spontaneous activity of biological brains, combining human brain big data with model animal brain analysis, and developing novel analysis methods using deep learning and machine learning.

研究分野：神経科学

キーワード：自発活動 マルチセルラ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

深層神経回路に基づく人工知能と生体脳の大きな違いは、多量の学習データを必要としない効率的な学習則と高いエネルギー効率である。特に、深層神経回路の学習に必須な backpropagation が脳に直接的に実装されている可能性は低い。それでは、生体脳のシナプスは、どのような情報を伝えており、それは経験依存的にどのように改変されるのであろうか？また、自発的な活動を持つことが生体脳の大きな特徴であるが、この自発的な神経活動はシナプスレベルでの学習則やエネルギー効率の向上に、どのように貢献しているのか？これらの生物学的原理の解明は生命科学の重要課題であるのみならず、人工知能の学習コスト削減による社会実装の促進や脱炭素化など重要な社会的問題にも寄与する可能性が高い。

2. 研究の目的

げっ歯類のマウスを対象とし、大脳皮質・視覚野において単一神経細胞・単一シナプスレベルを主要なターゲットとして in vivo 2光子 Ca イメージングを行う。これにより大規模な静止画や動画データ提示に対する情報が、異なるレイヤー間で伝達される原理や、単一神経細胞による情報統合原理を明らかにする。また、脳の特徴である自発活動の性質を理解することを主要な目標とし、自発活動の持つ基本的な性質や、感覚応答との関係性を明らかにする。これらの研究を通して、脳特有の学習則やエネルギーコスト戦略の理解につなげる。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子改変マウスやウイルスにより GCaMP を遺伝子導入したマウスにおいて、Ca イメージングにより自発的な神経活動の計測を行う。これにより自発活動の持つ統計的な性質や、感覚応答との関係を定量的に明らかにする。

(2) ヒトでの機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の大規模公開データを利用し、自発活動 (安静時脳活動) の統計的な性質を調べる新しい手法の開発を行う。

(3) 神経軸索を単一軸索末端レベルで可視化するため、マウス大脳に、アデノ随伴ウイルスによって緑色蛍光 Ca センサー-GCaMP を遺伝子導入する。観察する脳領域をウイルス注入部位の神経軸索の投射先において観察することにより軸索末端の活動を直接計測する。画像を提示することにより、上流から下流に視覚情報が伝達される機構を明らかにする。

(4) 培養細胞を用いて、神経細胞単体の自律的な活動調節がマルチセルラ・ネットワークの出力に及ぼす影響を解析する。この実験には初代神経細胞のオータプス培養系のパッチクランプ測定を用い、細胞・シナプスのレベルでの自律的活動調節の仕組みを明らかにする。

(5) ウイルスによる遺伝子導入を用いて大脳皮質視覚野の少数の神経細胞に GCaMP を発現させ、その神経細胞の樹状突起スパインへの入力情報を in vivo 2光子 Ca イメージングにより計測する。

4. 研究成果

(1) Human Connectome Project が公開する 1000 人規模のヒト fMRI の大規模データを用いて、大脳自発活動の時空間パターンについての統計的な解析を行った。自発活動の非正常性を明らかにする目的で開発された Coactivation Pattern Analysis に着目した解析を行い、この解析により得られた結果が必ずしも安静時脳活動の非正常性を意味しないことを見出した。これらの成果や、精神神経疾患の診断技術開発との関わりについての総説の執筆も行った。

また、自発活動と課題関連活動との関係を詳細に明らかにする目的で、自発活動の時間パターンを解釈する新しい解析手法 (図 1) や、課題関連活動を深層学習により解釈する新しい手法を開発した。

(2) マウス大脳皮質での自発活動の解析を行い、特に発達期における回路形成に機能的役割を果たしている可能性を見出した。また、向精神薬ケタミンを使用した際のマウスでの自発的な神経活動の変化について、大脳皮質のほぼ全域で計測したデータを解析した。この結果、神経活動を反映する Ca imaging と脳血流を反映する内因性信号とで向精神薬の効果に大きな違いがみられることが明らかとなった。

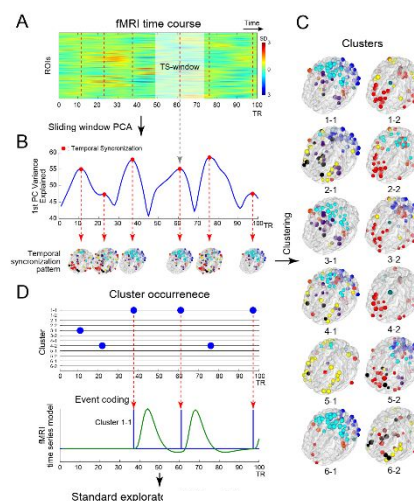


図 1

この結果、神経活動を反映する Ca imaging と脳血流を反映する内因性信号とで向精神薬の効果に大きな違いがみられることが明らかとなった。

(3) 大脳皮質において高次視床を通して送られる視覚情報の解析を軸索末端での *in vivo* Ca イメージングにより行った。関連して、特に画像処理に関して、生物規範的な神経回路と人工神経回路の相違点に着目した研究の調査を行い、総説論文を執筆した。

(4) オータプス培養系を用いた新規のシナプス解析法を開発し、論文として発表した(図2)。本解析手法を用いることで、神経細胞単体の自律的な活動調節がマルチセルラ・ネットワークの出力に及ぼす影響や関係した学習側について調べることが可能となる。

(5) 大脳皮質視覚野神経細胞の樹状突起スパインへの入力情報を *in vivo* 2光子Caイメージングにより計測した。興奮性神経細胞および抑制性神経細胞での計測を行い、両者の差異を明らかにした(図3)(根東、準備中)

<引用文献>

Matsui et al., Neuroimage (2022)
 松井等、統計数理 (2023)
 Matsui & Yamashita, Brain. Conn. (2023)
 Noro et al., Front. Neuroinfo. (2023)
 Counterfactual
 Murakami et al., Nature (2022)
 Li et al., BBRC (2023)
 Kondo et al., Front. Neur. Circ. (2022)
 Pham et al., Biology (2023)
 Kitaoka et al., Front. Neur. Circ. (2024)

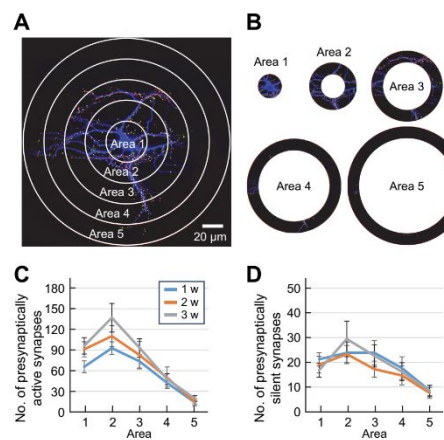


図2

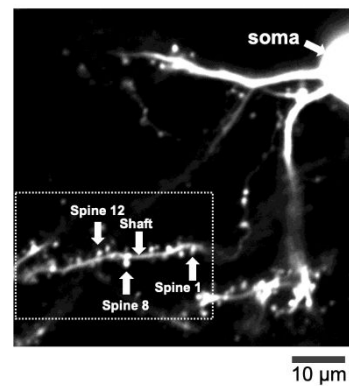


図3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Matsui Teppei, Taki Masato, Pham Trung Quang, Chikazoe Junichi, Jimura Koji	4. 巻 15
2. 論文標題 Counterfactual Explanation of Brain Activity Classifiers Using Image-To-Image Transfer by Generative Adversarial Network	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroinformatics	6. 最初と最後の頁 802938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fninf.2021.802938	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 Matsui Teppei, Hattori Yoshiki, Tsumura Kaho, Aoki Ryuta, Takeda Masaki, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 249
2. 論文標題 Executive control by fronto-parietal activity explains counterintuitive decision behavior in complex value-based decision-making	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118892 ~ 118892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2022.118892	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 Matsui Teppei, Pham Trung Quang, Jimura Koji, Chikazoe Junichi	4. 巻 249
2. 論文標題 On co-activation pattern analysis and non-stationarity of resting brain activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118904 ~ 118904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2022.118904	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 Murakami Tomonari, Matsui Teppei, Uemura Masato, Ohki Kenichi	4. 巻 608
2. 論文標題 Modular strategy for development of the hierarchical visual network in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 578 ~ 585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-05045-w	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 Matsui Teppei, Yamashita Ken-ichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Static and Dynamic Functional Connectivity Alterations in Alzheimer's Disease and Neuropsychiatric Diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Connectivity	6. 最初と最後の頁 307 ~ 314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/brain.2022.0044	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 Noro Yusuke, Li Ruixiang, Matsui Teppei, Jimura Koji	4. 巻 16
2. 論文標題 A method for reconstruction of interpretable brain networks from transient synchronization in resting-state BOLD fluctuations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroinformatics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fninf.2022.960607	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 松井 鉄平, 地村 弘二, 李 鋭祥	4. 巻 71
2. 論文標題 公開データベースを利用したヒト安静時脳活動研究	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 統計数理	6. 最初と最後の頁 81 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Li Ruixiang, Ohki Kenichi, Matsui Teppei	4. 巻 678
2. 論文標題 Ketamine-induced 1-Hz oscillation of spontaneous neural activity is not directly visible in the hemodynamics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 102 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.08.034	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 Pham Trung Quang, Matsui Teppei, Chikazoe Junichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Evaluation of the Hierarchical Correspondence between the Human Brain and Artificial Neural Networks: A Review	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 1330 ~ 1330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology12101330	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 Kitaoka Otoya, Oyabu Kohei, Kubota Kaori, Watanabe Takuya, Kondo Satoru, Matsui Teppei, Katsurabayashi Shutaro, Iwasaki Katsunori	4. 巻 18
2. 論文標題 Location analysis of presynaptically active and silent synapses in single-cultured hippocampal neurons	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2024.1358570	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 Uchino Kouya, Tanaka Yasuyoshi, Ikezawa Wakana, Deshimaru Masanobu, Kubota Kaori, Watanabe Takuya, Katsurabayashi Shutaro, Iwasaki Katsunori, Hirose Shinichi	4. 巻 643
2. 論文標題 Astrocyte Ca2+ signaling is facilitated in Scn1a+/? mouse model of Dravet syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 169 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.12.084	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 Kondo Satoru, Kiyohara Yuko, Ohki Kenichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Response Selectivity of the Lateral Posterior Nucleus Axons Projecting to the Mouse Primary Visual Cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2022.825735	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 Uchino Kouya, Tanaka Yasuyoshi, Kawaguchi Sayaka, Kubota Kaori, Watanabe Takuya, Katsurabayashi Shutaro, Hirose Shinichi, Iwasaki Katsunori	4. 巻 25
2. 論文標題 Establishment of autaptic culture with human-induced pluripotent stem cell-derived astrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104762 ~ 104762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104762	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 桂林秀太郎	4. 巻 -
2. 論文標題 単一ニューロン培養標本を用いたシナプス機能の解析 グリア細胞を基盤としたシナプス伝達システムと環境制御	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 表面と真空	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 松井鉄平
2. 発表標題 大脳ネットワークの自発的活動とその時空間構造
3. 学会等名 日本応用物理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Teppeï Matsui, Tomonari Murakami, Satoru Kondo
2. 発表標題 Brain-wide mapping of stimulus induced variability quenching reveals modularity of cortical network
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Theory and Its Applications Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Teppeï Matsui
2. 発表標題 Brain-wide mapping of stimulus induced variability quenching reveals modularity of cortical network
3. 学会等名 The 12th RIEC International Symposium on Brain Functions and Brain Computer (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	根東 覚 (Kondo Satoru) (20301757)	東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・特任准教授 (12601)	
研究 分担者	桂林 秀太郎 (Shutaro Katsurabayashi) (50435145)	福岡大学・薬学部・教授 (37111)	

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
---------	---------