

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22860

研究課題名（和文）神経スパインの小ささが生み出すロバスト情報コード

研究課題名（英文）Robust information coding by smallness of neural spines

研究代表者

黒田 真也（Kuroda, Shinya）

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・教授

研究者番号：50273850

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：神経細胞のスパインは、他の神経細胞から送られた情報を処理する場であり、体積が極端に小さいため分子数が少なく反応がゆらいでしまう。なぜこのように小さくても情報をロバストに処理できるのであろうか。本研究では、数理モデルを作成して、スパインの小ささが生み出すロバストな情報コードのメカニズムを明らかにした（鳥取ら、Phys.Rev.E 2019）。またスパインのゆらぎは同一スパイン内での細胞内のゆらぎである。一方、スパイン間、細胞間のばらつきも存在する。同一細胞内でのゆらぎはノイズである一方、細胞間のばらつきは情報として機能することを見出した（和田ら、CellRep., 2020）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

計算機などの人工システムでは情報を処理するために膨大なエネルギーを必要とする。たとえば、スーパーコンピュータ「京」の消費電力は3千万ワットである。一方、最近の脳科学の研究から、我々の脳の消費電力は20ワットであることがわかっているが、スーパーコンピュータでは、人間の脳のような柔軟性に富んだ複雑な思考能力や演算能力を省エネルギーで獲得することは難しい。本研究で明らかにした小さい退席によるゆらぎを利用した情報コードの設計原理によって、画期的にエネルギーコストが安い情報処理システムの基盤の基礎原理となるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：The spine of a neuron is the place where information sent from other neurons is processed, and the extremely small volume of the spine results in a small number of molecules and a fluctuating response. Why is it possible to process information robustly even in such a small volume? In this study, we created a mathematical model and clarified the mechanism of robust information coding produced by the small size of the spine (Tottori et al., Phys. Rev. E 2019). Fluctuations of spines are also intracellular fluctuations within the same spine. On the other hand, there are also interspine and intercellular fluctuations. We found that fluctuations within the same cell are noise, while intercellular variations function as information (Wada et al., Cell Rep., 2020).

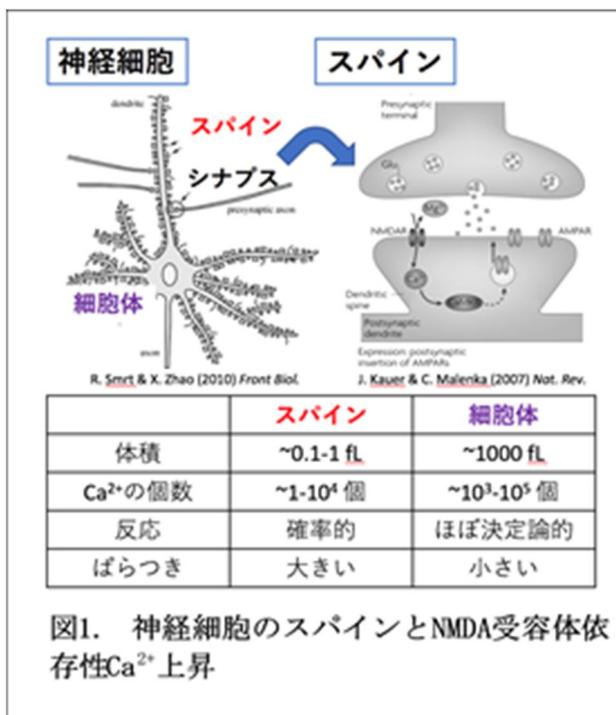
研究分野：システム生物学

キーワード：スパイン ロバストネス

1. 研究開始当初の背景

神経のスパイクタイミング情報を処理する場であるスパインは体積が極端に小さい(0.1 fL)ため分子数が数十~数個のオーダーしかなく、応答がゆらいでしまう(図1)。

このような状況でもロバストに情報を処理できるのはなぜだろうか。申請者らは、すでに mGlu 受容体依存性  $Ca^{2+}$  上昇が入力ゆらぎに対してスパインサイズではロバストであるが細胞体サイズではロバストでないことを見出している(上村ら、PLoS ONE, 2014)。さらに、ロバストネスが生み出されるメカニズムとして、スパインサイズでは入力ゆらぎ(外部ノイズ)に対して反応ゆらぎ(内部ノイズ)のほうが大きいためであることを見出している(藤井ら、Biophys. J. 2017)。申請者らはすでに mGlu 受容体の詳細モデルを縮約したシンプルモデルの構築と確率論的シミュレーションに成功している(藤井ら、Biophysical J, 2017)。また、NMDA 受容体についても、詳細モデルを縮約したシンプルモデルの構築に成功している(本田ら、Neural Netw, 2013)。しかし、シンプルモデルを用いての反応ゆらぎがもたらすロバストな情報処理については明らかになっていない。また、細胞のゆらぎは細胞内の反応だけでなく、細胞間のゆらぎ(ばらつき)も存在し、それが情報処理にもたらす役割も不明である。



2. 研究の目的

本研究では、シンプルモデルを用いて解析を行うことにより、小ささが生み出すロバストな情報コードの普遍的な原理を解明し、人工情報処理システムとは根本的に原理が異なる新規の情報コードシステムを提唱することを目的とする。また、ゆらぎ・ばらつきには細胞内と細胞間のゆらぎ・ばらつきに分類される。これらを統合的扱うことにより、それぞれのゆらぎ・ばらつきが情報伝達にもたらす役割を解明する。

3. 研究の方法

ノイズの多いシステムにおける情報伝達の特徴の一つに、ロバスト性がある。最近の研究では、神経細胞の生化学反応の数値モデルを用いて、細胞内の生化学反応の揺らぎ(内在性ノイズ)が大きいほど、細胞外からの入力揺らぎ(外在性ノイズ)に対する情報伝達のロバスト性が高いことを示した。しかし、これまでの研究で用いられた数値モデルは、神経細胞内の生化学反応に特化したものであったため、ノイズの多いシステムにおけるロバストな情報伝達が、生化学反応の詳細によらない一般的な特性であるかどうかは不明であった。また、ノイズの多いシステムでのロバストな情報伝達に関する理論的な研究は、様々な面で十分ではなかった。そこで、スパインの小ささが生み出すロバストな情報伝達について、情報理論の標準モデルである拡張ガウシアンチャンネルモデルを用いて、ノイズの多いシステムでのロバストな情報伝達が一般的な特性であるかどうかを調べた。

また、ゆらぎ・ばらつきには細胞内の反応ゆらぎに由来する細胞内変動と、細胞間のばらつきに依存する細胞間変動に分けられる。しかし、これまでの計測ではこれらが分離されていなかったため、細胞内変動と細胞間変動はどちらのノイズとして扱われてきた。そこで、本研究では1細胞レベルで細胞の応答を計測することにより細胞内変動と細胞間変動を分離して解析することを行った。

4. 研究成果

スパインの小ささが生み出すロバストな情報伝達について、情報理論の標準モデルである拡張ガウシアンチャンネルモデルを用いて解析を行った。その結果、拡張ガウシアンチャンネルモデルは、内在的なノイズが大きいほど、外在的なノイズに対してロバストな情報伝達を示すことがわかった。さらに、入出力関係が線形から非線形に変換されても、ロバストな情報伝達を実現さ

れる。したがって、ノイズの多いシステムでのロバストな情報伝達は、生化学反応の詳細によらない一般的な特性であると考えられる。さらに、確率共鳴とロバストネスの関係を調べた。確率的共鳴が現れない場合、情報伝達の精度とロバスト性の関係はトレードオフの関係にあるが、確率的共鳴が現れると両立することがわかった。最後に、最適な固有ノイズとロバスト性の関係を調べました。その結果、最適な戦略の外在的なノイズ依存性は、ロバストネスの内在的なノイズ依存性によって決定されることが分かった (Tottori et al, Phys.Rev.E 2019)。

細胞内変動と細胞間変動を分離して解析するために、1細胞レベルでの細胞の応答を計測した。その結果、細胞間変動が細胞内変動に比べて大きく、細胞ごとに応答性は大きく異なっているものの、各細胞では正確に応答できることが明らかとなった。

細胞内変動が小さく各細胞の応答が正確であることが明らかとなったが、細胞間変動が大きいことの意義についてまだ不明である。そこで、多細胞の応答の足し合わせとしての組織としての応答に着目した。細胞を通信路としてみなす場合、細胞集団全体を一つの通信路と見なした場合(i, cell population channel)、一つの細胞を一つの通信路と見なした場合(ii, single-cell channel)、複数細胞の応答を足し合わせた通信路と見なした場合(iii, multiple-cell channel)に区別することができる(図2)。そこで、本研究では、1細胞レベルで複数の細胞の応答を計測した結果を用いて、複数細胞の応答を足し合わせた通信路と見なした場合(iii, multiple-cell channel)について解析を行った。

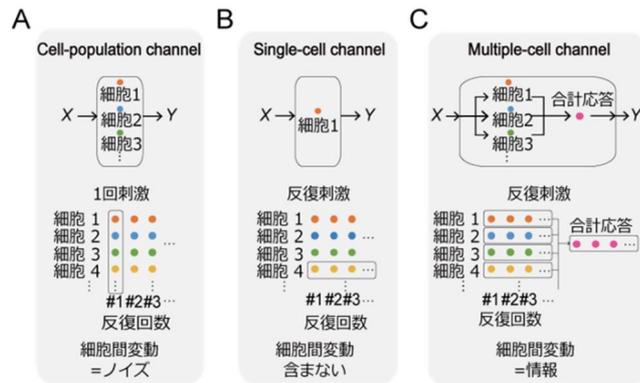
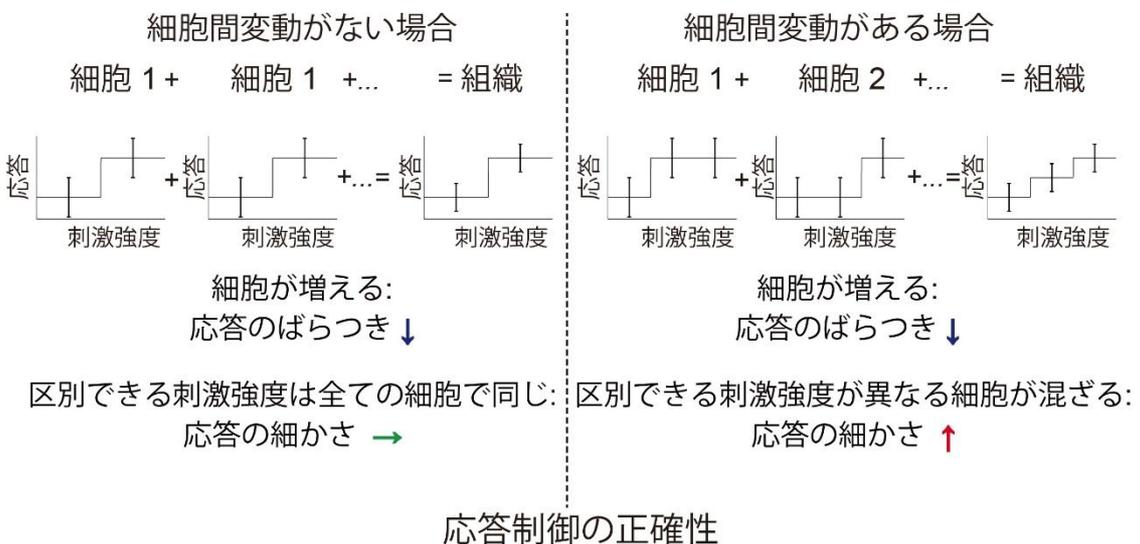


図2 Channelの種類と細胞間変動の扱い(A) Cell-population channel、(B) Single-cell channel、(C) Multiple-cell channel

細胞間変動がありさまざまな細胞がいる中での合計応答と、細胞間変動がなく同じ細胞ばかりがいる中での合計応答を考えて情報理論解析を行ったところ、細胞間変動が存在しているほうが相互情報量は大きいことが分かった。つまり、細胞間変動はノイズとして作用するどころか応答を正確に制御することに寄与していることが明らかとなった。さらに、合計応答の変化を詳細に解析することによって、細胞間変動が存在する場合に限り、組織は刺激強度の違いを細かく区別して応答することができるようになっており、そのことによってより正確な応答制御が可能になっていることが明らかとなった(図3)。

さらに、ヒト生体内において、顔面神経への電気刺激による表情筋の筋電図計測により、生体内の筋肉は各細胞よりも正確に応答していることも示した。細胞ごとの応答のばらつきによる正確な応答制御機構が明らかになったことで、臓器レベルの応答制御がより明らかになっていくものと考えられ、疾病などによる臓器の応答制御異常のメカニズム解明にも役立っていくものと考えられる(Wada et al, Cell Rep., 2020)。



細胞間変動がない場合 < 細胞間変動がある場合

図2: 細胞間変動によって組織の応答は正確になる仕組み 細胞のばらつきが存在すると、細胞ごとに区別できる刺激強度が異なることによって組織は細かく刺激強度の違いを区別できるようになる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tottori, T., Fujii, M., Kuroda, S	4. 巻 100
2. 論文標題 Robustness against additional noise in cellular information transmission	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Phys.Rev.E	6. 最初と最後の頁 42403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevE./100.042403	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 Wada Takumi, Hironaka Ken-ichi, Wataya Mitsutaka, Fujii Masashi, Eto Miki, Uda Shinsuke, Hoshino Daisuke, Kunida Katsuyuki, Inoue Haruki, Kubota Hiroyuki, Takizawa Tsuguto, Karasawa Yasuaki, Nakatomi Hirofumi, Saito Nobuhito, Hamaguchi Hiroki, Furuichi Yasuro, Manabe Yasuko, Fujii Nobuharu L., Kuroda Shinya	4. 巻 32
2. 論文標題 Single-Cell Information Analysis Reveals That Skeletal Muscles Incorporate Cell-to-Cell Variability as Information Not Noise	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108051 ~ 108051
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2020.108051	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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