

令和元年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12508

研究課題名(和文) 神経に学ぶゆらぎを利用したロバストな情報コード

研究課題名(英文) Fluctuation-induced robust information coding, learned from neuron

研究代表者

藤井 雅史 (Masashi, Fujii)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・助教

研究者番号：30725750

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：神経細胞の情報やり取りの場であるスパインは非常に小さい(1 fL)。そのため、化学反応は、確率的になり、入力に対する応答はばらつく。このようなばらつきは、一見すると情報伝達に不利である。ではこのような小さな場でわざわざ情報伝達を行う利点はあるのだろうか？本研究では、確率論的シミュレーションとシャノンの情報理論を用いた解析によって、小さな場での情報伝達によって、入力強度ゆらぎに対する頑健性が得られることが明らかになり、さらにその性質が、ある条件のもとでは普遍的であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究による成果は、小さな細胞を基本単位とする生物において、小ささの利点を情報伝達という観点から解き明かしたものであり、今後様々な生物システムの情報伝達のメカニズム解明の足がかりになると考える。また、生物システムにおけるゆらぎを利用した情報伝達の利点は、従来のノイズを極力減らそうとする人工的な通信システムとは全く逆の戦略であると考えられる。このようなゆらぎを利用した通信システムによって、より頑健で、省エネルギーの通信システムへのブレイクスルーになると期待できる。

研究成果の概要(英文)：Spine, which is a place to exchange information of nerve cells, is very small (1 fL). Therefore, the chemical reaction becomes stochastic and the response to the input varies. Such variations seemingly disadvantageous to information transfer. So, is there any advantage to transfer the information in such a small place? In this project, using the analysis using stochastic simulation and Shannon's information theory, we reveals that information transfer in a small field can provide robustness against input intensity fluctuation. Furthermore, we also found that this robustness is universal under certain conditions.

研究分野：理論生物物理学、システム生物学

キーワード：情報伝達 small-volume effect robustness sensitivity efficiency

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経細胞では、細胞体から伸びた樹状突起上のスパインと呼ばれる非常に小さな区画において、他の細胞から入力を受け、内部に蓄積した Ca^{2+} を放出することで、細胞間の情報伝達を行っている (図 1)。例えば、我々の運動学習を制御する小脳プルキンエ神経細胞では、スパインの体積は平均 $0.1 \mu m^3$ 程度であり、一つの神経細胞に数十万個のスパインが存在する。このくらいの大きさだと、受容体や Ca^{2+} 、シグナル分子などは数十~数個のオーダーでしか存在しえない。4ケタほど体積が大きい細胞全体 ($10^3 \mu m^3$) では同じ刺激に対して決定論的に毎回ほぼ同じ Ca^{2+} 上昇を示すが、スパインくらい小さい体積になると同じ入力刺激に対して同じスパインでさえ確率的に毎回応答がゆらいでしまう。このように応答がゆらいでしまうスパインで、いったいどうやってうまく情報コードができるのだろうか? 本研究では、スパインの“小さくて多いこと”を利用した情報コードのメカニズムを明らかにすることを目的とする。

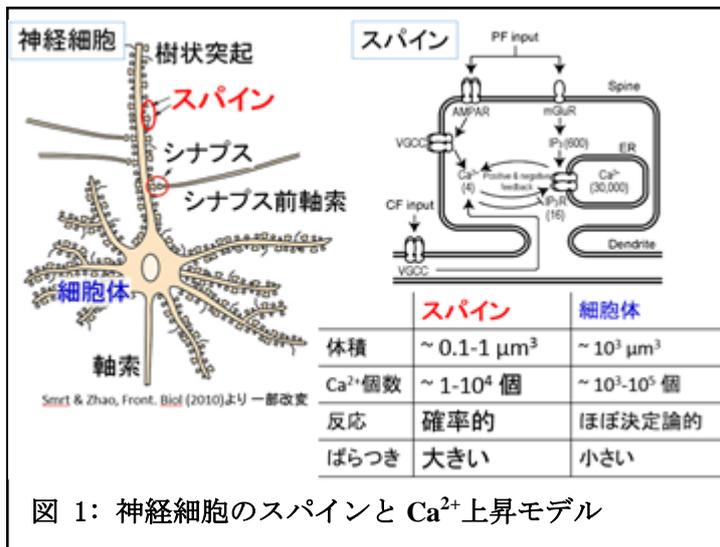


図 1: 神経細胞のスパインと Ca^{2+} 上昇モデル

2. 研究の目的

小脳プルキンエ細胞のスパインにおける Ca^{2+} 上昇の決定論的微分方程式モデル (土居ら, *J. Neurosci.* 2005) をもとに Gillespie 法などを用いた確率論的シミュレーションを行う。シャノンの情報理論に基づいて伝達される情報量を定量化し、入力ゆらぎに対するロバスト性を解析して、スパインの小ささがもたらすゆらぎが情報コードにどのように役立っているかを明らかにする。人工の情報コードシステムではノイズを減少させて S/N 比を上げることによるロバスト性を補償しているが、我々の脳では逆に小ささがもたらすゆらぎを利用してロバスト性を生み出している。本研究により、従来の人工システムとは全く異なる小ささがもたらすゆらぎを使用したロバストな新しい情報コードの設計原理を明らかにすることができる。

3. 研究の方法

小脳のプルキンエ細胞においては入力刺激である PF (parallel fiber) と CF (Climbing fiber) 刺激のタイミングに依存して Ca^{2+} が上昇するが、この Ca^{2+} 上昇は、 IP_3 受容体を介した再生サイクル Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release (CICR) が本体であることが知られており、すでに生化学反応に基づいた小脳プルキンエ細

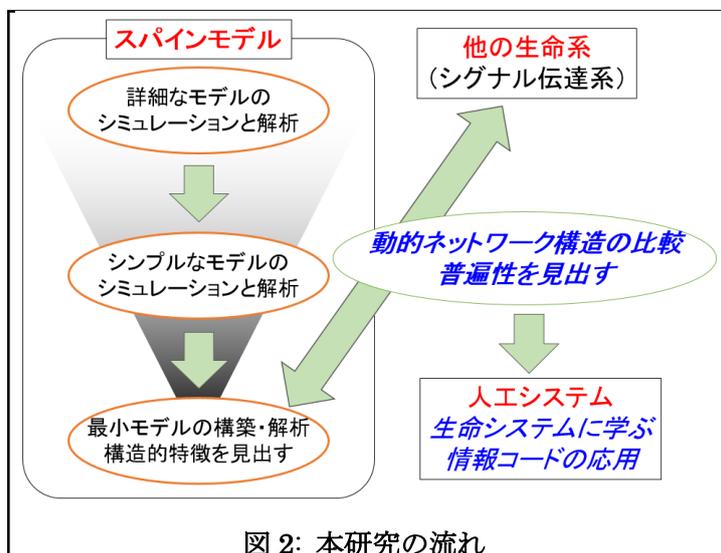
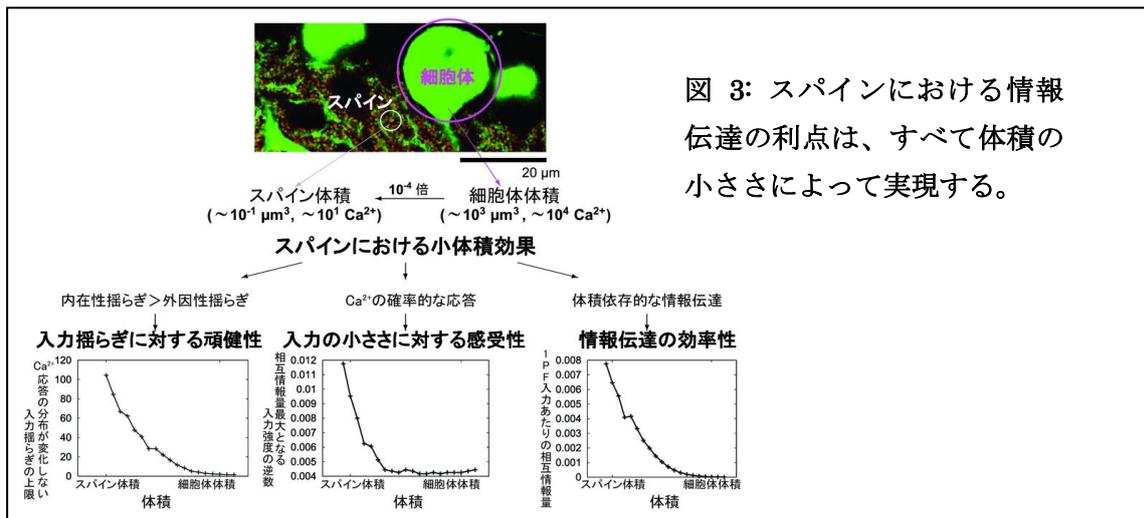


図 2: 本研究の流れ

胞のスパインにおける Ca^{2+} 上昇の詳細な決定論的微分方程式モデル（詳細モデル）が構築されている（土居ら、*J. Neurosci.* 2005）。本研究では、この詳細モデルをもとに Gillespie 法などを用いた確率論的シミュレーションをスパインのサイズ（スパインサイズ; $0.1 \mu m^3$ ）と細胞体のサイズ（セルサイズ; $10^3 \mu m^3$ ）の二つの体積について用いて行う。PF と CF 刺激の入力タイミング情報がそれぞれのサイズで Ca^{2+} 上昇の濃度あるいは頻度のどちらにコードされるかを解析する。また、土居らのモデルからモデル縮約を行いシンプルなモデル（本田ら、*Neural Netw.*, 2013）を用いて同様に確率シミュレーションを行い、ロバスト性を生み出すネットワークの一般的な特性を明らかにする。さらに、他の生命系における情報伝達システムについても解析の対象を広げ、小ささが情報伝達にもたらす普遍的な性質を明らかにする（図 2）。

4. 研究成果

小脳プルキンエ細胞のスパインにおける上記土居らの詳細モデルの確率論的シミュレーションと相互情報量を用いた解析によって、スパインサイズでの情報伝達はセルサイズでの情報伝達に比べて入力強度がゆらいでも頑健（頑健性）で、小さな入力強度に対しても感受性が高く（高感受性）、さらに単位入力あたりの情報伝達の効率が低い（高効率性）ことを明らかにした。さらに上記本田らのシンプルモデルを用いて、これらの頑健性・高感受性・高効率性が現れるメカニズムを解析し、どの性質もスパインの体積の小ささによって実現されることを見出した（図 3、Fujii et al. *Biophys. J.* (2017) など）。



次に、これらの性質が小脳プルキンエ細胞のスパイン特異的な性質なのかどうかを確かめるため、中枢神経系を中心に生体内に広く分布する NMDA 型グルタミン酸受容体を介した Ca^{2+} 上昇反応（NMDAR 反応系）についても同様の解析を行った。その結果、高感受性は実現されなかったものの、頑健性と高効率性は NMDAR 反応系でも実現された (Tottori et al. *Biophys. J.* (2019) など)。さらに、より一般性を検証するため、入出力関係が線形なもの（線形システム）や閾値応答的なシステム（閾値システム）を用いて頑健性のノイズ強度（ \propto 体積）依存性を半解析的に導出した。その結果、線形システムでは常に頑健性が現れるものの、閾値システムでは入力閾値から大きく離れ、確率共鳴を示す場合には頑健性を示さないことを見出した (Tottori et al. 投稿中 (2019))。

以上の成果は、情報伝達の頑健性という、体積の小さくノイズが大きいシステムの情報伝達の利点の一般性を示しただけなく、生命システムにおける情報伝達を定量的に解析するための手法開発としても有効であった。一方で、生命における様々な生化学反応ネットワークと情報伝達の網羅的な関係性は依然として不明であり、今後の課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- (1) T. Tottori, M. Fujii, S. Kuroda, NMDAR-mediated Ca^{2+} increase shows robust information transfer in dendritic spines, *Biophysical Journal*, 査読あり, Vol. (2019), doi: 10.1016/j.bpj.2019.03.030
- (2) K. Ohashi, M. Fujii, S. Uda, H. Kubota, H. Komada, K. Sakaguchi, W. Ogawa, S. Kuroda, Increase in hepatic and decrease in peripheral insulin clearance characterize abnormal temporal patterns of serum insulin in diabetic subjects, *npj Systems Biology and Applications*, 査読あり, Vol. 4 (2018), 総ページ数: 12 (Article number: 14), doi: 10.1038/s41540-018-0051-6
- (3) K. Kawata, A. Hatano, K. Yugi, H. Kubota, T. Sano, M. Fujii, Y. Tomizawa, T. Kokaji, K. Y. Tanaka, S. Uda, Y. Suzuki, M. Matsumoto, K. I. Nakayama, K. Saitoh, K. Kato, A. Ueno, M. Ohishi, T. Soga, S. Kuroda, Trans-omic Analysis Reveals Selective Responses to Induced and Basal Insulin across Signaling, Transcriptional, and Metabolic Networks, *iScience*, 査読あり, Vol. 7 (2018), 総ページ数: 18 (pp. 212-229), doi: 10.1016/j.isci.2018.07.022
- (4) K. Kawata, K. Yugi, A. Hatano, T. Kokaji, Y. Tomizawa, M. Fujii, S. Uda, H. Kubota, M. Matsumoto, K. I. Nakayama, S. Kuroda, Reconstruction of global regulatory network from signaling to cellular functions using phosphoproteomic data, *Genes to Cells*, 査読あり, Vol. 24 (2018), 総ページ数: 12 (pp. 82-93), doi: 10.1111/gtc.12655
- (5) M. Fujii, K. Ohashi, Y. Karasawa, M. Hikichi, S. Kuroda, Small-volume effect enables robust, sensitive and efficient information transfer in the spine, *Biophysical Journal*, 査読あり, Vol. 112 (2017), 総ページ数: 14 (pp. 813-826), doi: 10.1016/j.bpj.2016.12.043
- (6) T. Tsuchiya, M. Fujii, N. Matsuda, K. Kunida, S. Uda, H. Kubota, K. Konishi, S. Kuroda, System identification using compressed sensing reveals signaling-decoding system by gene expression, *PLoS Computational Biology*, 査読あり, Vol. 13 (2017), 総ページ数: 29 (Article number: e1005913), doi: 10.1371/journal.pcbi.1005913
- (7) T. Sano, K. Kawata, S. Ohno, K. Yugi, H. Kakuda, H. Kubota, S. Uda, M. Fujii, K. Kunida, D. Hoshino, A. Hatano, Y. Ito, M. Sato, Y. Suzuki, S. Kuroda, Selective control of upregulated and downregulated genes by temporal patterns and doses of insulin, *Science Signaling*, 査読あり, Vol. 22 (2016), 総ページ数: 11 (Article number: ra112), doi: 10.1126/scisignal.aaf3739
- (8) T. Kudo, S. Uda, T. Tsuchiya, T. Wada, Y. Karasawa, M. Fujii, T. H. Saito, S. Kuroda, Laguerre Filter Analysis with Partial Least Square Regression Reveals a Priming Effect of ERK and CREB on c-FOS Induction, *PLoS ONE*, 査読あり, Vol. 11 (2016), 総ページ数: 20 (Article number: e0160548), doi: 10.1371/journal.pone.0160548

〔学会発表〕(計 34 件)

- (1) 藤田卓, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 住友洋平, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, 糖摂取後のヒト血中分子濃度の時間変動解析による分子濃度の代謝制御と応答性の評価, 定量生物学の会第九回年会 (2019) (ポスター発表)
- (2) 藤井雅史, 村上陽平, 唐沢康暉, 住友洋平, 藤田卓, 小山雅典, 宇田新介, 久保田浩行, 井上啓, 小西克己, 大羽成征, 石井信, 黒田真也, 血糖値制御モデルを用いた血糖値が上がりにくい糖摂取パターンの考察, 定量生物学の会第九回年会 (2019) (ポスター発表)
- (3) 鳥取岳広, 藤井雅史, 黒田真也, ノイズ環境下における情報伝達の頑健性, 定量生物学の会第九回年会 (2019) (ポスター発表)
- (4) 藤田卓, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 住友洋平, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, 糖摂取後のヒト血中分子濃度の時間変動解析, 日本糖尿病合併症学会 (2018) (口頭発表)
- (5) 藤井雅史, 村上陽平, 唐沢康暉, 住友洋平, 藤田卓, 小山雅典, 宇田新介, 久保田浩行, 井上啓, 小西克己, 大羽成征, 石井信, 黒田真也, 血糖値制御モデルを用いた血糖値が上がりにくい糖摂取パターンの考察, 研究会「理論と実験」2018 (2018) (ポスター発表)
- (6) 鳥取岳広, 藤井雅史, 黒田真也, 小体積におけるロバストな情報伝達の性質, 研究会「理論と実験」2018 (2018) (ポスター発表)
- (7) 藤田卓, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 住友洋平, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, 糖摂取後の網羅的なヒト血中分子濃度の時間変動解析, 日本生化学会大会 (2018) (ポスター&口頭発表)
- (8) 藤田卓, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, Time-series analysis of metabolic responsiveness to the oral glucose ingestion, 日本生物物理学会 2018 年年会 (2018) (口頭発表)
- (9) 植木亮介, 秋山桃子, 藤井雅史, 黒田真也, 山東信介, 増殖因子ミメティクス核酸によ

- る細胞シグナル制御, 第12回バイオ関連化学シンポジウム (2018) (口頭発表)
- (10) 藤田卓, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 住友洋平, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, 糖摂取後のヒト血中分子濃度の時間変動解析, 第58回 生命科学夏の学校 (2018) (ポスター発表)
 - (11) 藤田卓, 住友洋平, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, 糖摂取後のヒト血中分子濃度の時間変動解析, 第10回 JST 数理デザイン道場 (2018) (ポスター発表)
 - (12) 鳥取岳広, 藤井雅史, 黒田真也, NMDAR を介した Ca^{2+} 上昇における情報伝達の小体積効果, 日本物理学会 2018 年年次大会 (2018) (口頭発表)
 - (13) 藤田卓, 住友洋平, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, 糖摂取後のヒト血中分子濃度の時間変動解析, 日本物理学会 2018 年年次大会 (2018) (ポスター発表)
 - (14) 藤井雅史, 大橋郁, 唐沢康暉, 黒田真也, Spine における Small-volume effect: Robust, Sensitive, Efficient な情報伝達のメカニズム, 日本物理学会 2018 年年次大会 (2018) (ポスター発表)
 - (15) K. Konishi, M. Fujii, K. Kunida, S. Uda, S. Kuroda, Matrix Rank Minimization Approach to Signal Recovery and Nonlinear Function Estimation for Nonlinear ARX Model with Input Nonlinearity, The 2017 Asian Control Conference (2017) (ポスター発表)
 - (16) K. Kawata, K. Yugi, A. Hatano, M. Fujii, Y. Tomizawa, T. Kokaji, T. Sano, K. Y. Tanaka, Y. Suzuki, M. Matsumoto, K. I. Nakayama, T. Soga, S. Kuroda, Selective trans-omic regulation by dose and time of insulin across phosphoproteome, transcriptome, and metabolome layers, EMBL Symposia From Single- to Multiomics: Applications and Challenges in Data Integration (2017) (ポスター発表)
 - (17) 藤井雅史, 信号修復とデータ駆動型モデルによる生命システム同定, 研究会「理論と実験」2017 (2017) (招待講演) (口頭発表)
 - (18) 伊藤翔, 星野太佑, 唐沢康暉, 大橋郁, 住友洋平, 藤井雅史, 鶴純也, 柏戸千絵子, 黒田真也, 低糖質食事法およびレジスタンス運動が身体組成と血中代謝物・ホルモン濃度に与える影響, 第72回日本体力医学会大会 (2017) (口頭発表)
 - (19) 鳥取岳広, 藤井雅史, 黒田真也, NMDA 受容体を介した Ca^{2+} 上昇による情報伝達の小体積効果, 日本生物物理学会 2017 年年会 (2017) (ポスター発表)
 - (20) 大橋郁, 藤井雅史, 宇田新介, 久保田浩行, 駒田久子, 坂口一彦, 小川渉, 黒田真也, ヒト血糖値調節におけるホルモン・代謝物の血中動態の数理モデルを用いた解析, 日本生物物理学会 2017 年年会 (2017) (ポスター発表)
 - (21) 藤井雅史, Small-Volume Effect Enables Robust, Sensitive, and Efficient Information Transfer in the Spine, 日本生物物理学会シンポジウム「生物学における数の数理: 少数の分子が如何にして機能の頑健性を産み出しているのか?」 (2017) (招待講演) (口頭発表)
 - (22) 住友洋平, 唐沢康暉, 藤井雅史, 蘇徳帥, 大橋郁, 小山雅典, 村上陽平, 大羽成征, 石井信, 曾我朋義, 黒田真也, 経口糖負荷における血中分子の時系列分類による糖代謝制御メカニズムの解明, 第60回日本糖尿病学会年次学術集会 (2017) (ポスター発表)
 - (23) 藤井雅史, 大橋郁, 唐沢康暉, 黒田真也, Spine における Small-volume effect: Robust, Sensitive, Efficient な情報伝達のメカニズム, 第4回 JST 数学領域横断若手合宿 (2017) (ポスター発表)
 - (24) 藤井雅史, 大橋郁, 唐沢康暉, 黒田真也, Spine における Small-volume effect: Robust, Sensitive, Efficient な情報伝達のメカニズム, 定量生物学の会第8回年会 (2017) (ポスター発表)
 - (25) 大橋郁, 藤井雅史, 宇田新介, 駒田久子, 坂口一彦, 小川渉, 黒田真也, 血糖値調節におけるインスリン・C ペプチドの血中動態の数理モデルを用いた解析, 日本生物物理学会 2016 年年会 (2016) (ポスター発表)
 - (26) 藤井雅史, 大橋郁, 唐沢康暉, 引地穰, 黒田真也, Small-volume effect enables the spine robust, sensitive and efficient information transfer, 日本生物物理学会 2016 年年会 (2016) (ポスター発表)
 - (27) 藤井雅史, 血糖値制御の理論と実験, 研究会「理論と実験」2016 (2016) (招待講演) (口頭発表)
 - (28) 住友洋平, 唐沢康暉, 藤井雅史, 宇田新介, 大橋郁, 平山明由, 曾我朋義, 黒田真也, 糖摂取によるヒト血中分子の時間変動の解析, 「理論と実験」研究会 (2016) (ポスター発表)
 - (29) 藤井雅史, 大橋郁, 唐沢康暉, 黒田真也, Spine における Small-volume effect: Robust, Sensitive, Efficient な情報伝達のメカニズム, 「理論と実験」研究会 (2016) (ポスター発表)
 - (30) T. Kokaji, H. Kubota, Y. Ito, K. Yugi, M. Fujii, S. Uda, K. Kunida, T. Soga, S. Kuroda, Metabolic profiling in the liver of healthy and obese mouse during an oral glucose challenge, ICSB 2016 (2016) (ポスター発表)

- (31) 大橋郁, 藤井雅史, 宇田新介, 駒田久子, 坂口一彦, 小川渉, 黒田真也, 血糖値調節におけるインスリン・Cペプチドの血中動態の数理モデルを用いた解析, 日本物理学会 2016 年秋季大会 (2016) (口頭発表)
- (32) 藤井雅史, 大橋郁, 唐沢康暉, 黒田真也, Spine における Small-volume effect: Robust, Sensitive, Efficient な情報伝達のメカニズム, 数理で解き明かす森羅万象 ~ 小林亮と“ゆかい”な仲間たち~ (2016) (ポスター発表)
- (33) 藤井雅史, 大橋郁, 唐沢康暉, 黒田真也, Spine における Small-volume effect: Robust, Sensitive, Efficient な情報伝達のメカニズム, 第 6 回 JST 数理デザイン道場 (2016) (ポスター発表)
- (34) 大橋郁, 駒田久子, 宇田新介, 久保田浩行, 岩木聡直, 福沢紘揮, 小森靖則, 藤井雅史, 豊島有, 坂口一彦, 小川渉, 黒田真也, 健常・耐糖能異常・2 型糖尿病患者に対するグルコース・インスリンクランプ臨床試験の数理モデルを用いた解析, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術大会 (2016) (ポスター発表)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

総説

- (1) 藤井雅史, 黒田真也, 生物物理, 小さいからこそ実現できるスパインでの頑健で高感受性で効率的な情報伝達 (2018), 査読あり, 334 巻, 総ページ数: 4 (pp. 305-308)
- (2) 大橋郁, 藤井雅史, 小川渉, 黒田真也, 実験医学増刊号, 血糖恒常性システムの数理モデル解析 (2017), 査読なし, 35 巻, 総ページ数: 4 (pp. 830-833)

ホームページ等

<https://home.hiroshima-u.ac.jp/~mafujii/研究業績/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 鳥取 岳広

ローマ字氏名: (Tottori, Takehiro)

研究協力者氏名: 藤田 卓

ローマ字氏名: (Fujita, Suguru)

研究協力者氏名: 黒田 真也

ローマ字氏名: (Kuroda, Shinya)

※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、研究者個人に帰属されます。