

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12105

研究課題名（和文）神経伝達物質の非線形ダイナミクスと脳疾患発症の数理構造

研究課題名（英文）Nonlinear Dynamics of Neurotransmitters and Mathematical Structure of Brain Disease Onset

研究代表者

藤原 寛太郎（Fujiwara, Kantaro）

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

研究者番号：00557704

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：神経伝達物質の数理モデルを構築し、その神経ネットワークへ与える影響の解析を進めた。特に、1)発達に伴う脳・神経系の構造や機能の変化を考慮した数理モデル、2)シナプス刈り込みを考慮した数理モデル、を構築した。その結果、神経伝達物質が脳リズムに与える影響が明らかとなった。精神疾患患者にみられる脳波リズム研究から、神経伝達物質が脳波を介してと精神疾患とつながっていることが示された。また、神経伝達物質のみならず、脳の血管系ダイナミクスも脳波ダイナミクスに大いに影響を与えることがわかった。神経細胞ネットワークと脳血管系の相互作用により様々な脳現象が創発されることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちの脳の中には情報伝達の際、神経伝達物質とよばれる様々な種類の化学物質が用いられ、それぞれが各々の均衡を保ち適切に役割を果たしている。その均衡が崩れると、様々な疾患を呈する。しかし、神経伝達物質の均衡の破綻がどのようなメカニズムで疾患を呈するに至るのかは、詳しくわかっていない。そこで本研究では、数理的アプローチによりそのプロセスとメカニズムを理解した。その結果、脳の疾患へと至る神経のメカニズムが数理的に説明でき、その治療にあたりどのようなアプローチを行えばいいのかについても数理的に示すことができた。

研究成果の概要（英文）：In this research project, I have developed mathematical models of neurotransmitters and their effects on neural networks. In particular, I constructed 1) a mathematical model that takes into account changes in the structure and function of the brain and neural system during development, and 2) a mathematical model that takes into account synaptic pruning. As a result, the influence of neurotransmitters on brain rhythms was clarified. The study of brain rhythms in patients with psychiatric disorders showed that neurotransmitters are linked to psychiatric disorders via the brain wave. In addition to neurotransmitters, brain vascular dynamics also have a significant impact on brain dynamics. The interaction between the neuronal network and the vascular system is responsible for the emergence of various brain phenomena.

研究分野：理論神経科学

キーワード：神経伝達物質 数理モデル

1. 研究開始当初の背景

学習や記憶形成、情動行動や意思決定など私たちの脳の働きは、数千億の神経細胞が織りなす神経回路網における信号伝達が適切に行われることで機能する。その過程で情報伝達に欠かせない神経伝達物質は、シナプスで放出され、標的となる細胞に興奮または抑制の応答反応を伝える低分子の化学物質である。私たちの脳内には、ドーパミン、セロトニン、アドレナリン、ノルアドレナリンなど数十種類の化学物質が特定されている。そしてこれらの化学物質が各々の均衡を保ち適切に信号伝達の役割を果たしている。しかし、パーキンソン病、統合失調症、アルツハイマー病、鬱病などの疾患においては、神経伝達物質の均衡が崩れていることがわかっている。神経伝達物質の不均衡と疾患との強い相関は様々な研究で明らかとなりつつあるものの、神経伝達物質の不均衡がどのようなメカニズムで最終的に疾患を呈するに至るのかは明らかになっていない。そのため、疾患の因果と機序を解明する新たな研究アプローチが求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、神経伝達物質の不均衡を非線形ダイナミクスに基づいた数理モデルにより記述し、それがもたらす様々な疾患へと至るプロセスとメカニズムを明らかにすることである。これにより疾患を呈する原理と因果関係を理解し病態解明とその治療戦略立案が期待される。そのためにまず、神経伝達物質と疾患という全く異なるタイムスケールのダイナミクスを有する現象を数理的に結びつける理論の構築を目標とした。そして、非線形力学系モデリングや非線形時系列解析を用いることで、その複雑なダイナミクスを創出する背後にある数理を炙り出すことを最終目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、神経伝達物質の不均衡を数理モデルにより記述し、それがもたらす疾患へと至るメカニズムを調べた。それを実現するために、以下の手順で研究を進めた。

- A) 神経伝達物質の非線形ダイナミクスの数理モデル化
神経伝達物質の不均衡性を、時間変動するダイナミクスとして捉えてその数理構造を明らかにした。また、神経伝達物質の不均衡によって興奮 抑制性均衡の変動が生じるため、単一ニューロンレベルでの数理的性質を調べた。神経伝達物質にはそれぞれ興奮性のものと抑制性のものが存在し、例えばアセチルコリンやドーパミンは興奮性、セロトニンや GABA は抑制性の伝達物質である。そのため神経伝達物質の不均衡は興奮 抑制性の不均衡としてモデル化することが可能である。そしてこの不均衡の時間ダイナミクスを数理的に記述することで、その数理構造を明らかにした。
- B) ニューラルネットワークが創発する神経現象の解析
多数のニューロンから成るニューラルネットワークを構築し、神経伝達物質の非線形ダイナミクスがネットワーク規模での神経現象にどのような影響を与えるのかを調査した。特に、ネットワーク全体で創発する発火現象の律動性や発火頻度の増減、ニューロン間の同期・相関を解析した。神経伝達物質の非線形ダイナミクスはニューロンの発火率やシナプス可塑性に影響を与え、ネットワーク活動に影響を与える。各々の神経伝達物質の非線形ダイナミクスにより生じるネットワークダイナミクスを数値実験で明らかにした。
- C) 疾患へと至る神経メカニズムの数理構造の解明
上記 A、B で明らかとなった非線形ダイナミクスがニューラルネットワークへ与える影響を、実際の疾患を呈した脳活動と比較検証した。より実際の疾患に近い神経現象を呈する非線形ダイナミクスを特定し、神経伝達物質と疾患とを結びつける鍵を明らかにした。疾患特有の皮質活動を創発する神経伝達物質の非線形ダイナミクスを特定し、数理モデルで記述することによりその症状を呈するに至るメカニズムを理論的に調査した。

4. 研究成果

神経伝達物質の数理モデルを構築し、その神経ネットワークへ与える影響の解析を進めた。特に、1) 発達に伴う脳・神経系の構造や機能の変化を考慮した数理モデル、2) シナプス刈り込みを考慮した数理モデル、を構築した。その結果、神経伝達物質が脳波リズムに与える影響が明らかとなった。精神疾患患者にみられる脳波リズム研究から、神経伝達物質が脳波を介してと精神疾患とつながっていることが示された。また、神経伝達物質のみならず、脳の血管系ダイナミクスも脳波ダイナミクスに大いに影響を与えることがわかった。神経細胞ネットワークと脳血管系

の相互作用により様々な脳現象が創発されることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Keita Koyama, Hiroyasu Ando, Kantaro Fujiwara	4. 巻 13
2. 論文標題 Functional improvement in cell models of type 2 diabetes using on-demand feedback control	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 AIP Advances	6. 最初と最後の頁 45317
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1063/5.0124625	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 Ziqiang, Fujiwara Kantaro, Tanaka Gouhei	4. 巻 14257
2. 論文標題 An Echo State Network-Based Method for Identity Recognition with Continuous Blood Pressure Data	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Computer Science	6. 最初と最後の頁 13 ~ 25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-3-031-44216-2_2	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 Li Ziqiang, Fujiwara Kantaro, Tanaka Gouhei	4. 巻 1964
2. 論文標題 Dynamical Graph Echo State Networks with Snapshot Merging for Spreading Process Classification	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications in Computer and Information Science	6. 最初と最後の頁 523 ~ 534
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-99-8141-0_39	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 藤原 寛太郎	4. 巻 74
2. 論文標題 特集 未病の科学 . 未病研究の将来に向けて 未病データベースの基礎設計	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 158 ~ 162
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.2425201663	査読の有無 無
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 Ryota Nomura; Kantaro Fujiwara; Tohru Ikeguchi	4. 巻 106
2. 論文標題 Superposed recurrence plots for reconstructing a common input applied to neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 34205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevE.106.034205	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 Koyama Keita, Ando Hiroyasu, Fujiwara Kantaro	4. 巻 12
2. 論文標題 Multiple transition of synchronization by interaction of external and internal forces in bursting oscillator networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 545 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1587/nolta.12.545	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 Kasahara Kotaro, Shimada Yutaka, Fujiwara Kantaro, Ikeguchi Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Analysis on the mechanism of enhancing insulin secretion by TRPM2 channel in a pancreatic beta-cell	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 500 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1587/nolta.12.500	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 Kanamaru Shiki, Shimada Yutaka, Fujiwara Kantaro, Ikeguchi Tohru	4. 巻 12
2. 論文標題 Performance evaluation of chaotic random numbers generated from responses of integer logistic maps	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nonlinear Theory and Its Applications, IEICE	6. 最初と最後の頁 489 ~ 499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1587/nolta.12.489	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18件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Taiki Yamada, Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Topological Inference of State Space as Effective Goal of Dynamics Learning
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ziqiang Li, Kantaro Fujiwara, Gouhei Tanaka
2. 発表標題 An Echo State Network-Based Method for Identity Recognition with Continuous Blood Pressure Data
3. 学会等名 International Conference on Artificial Neural Networks (ICANN2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ziqiang Li, Kantaro Fujiwara, Gouhei Tanaka
2. 発表標題 Dynamical Graph Echo State Networks with Snapshot Merging for Dissemination Process Classification
3. 学会等名 International Conference on Neural Information Processing (ICONIP2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田村浩人、藤原寛太郎、合原一幸、田中剛平
2. 発表標題 リザーバー状態のマハラノビス距離を用いた高効率時系列分類
3. 学会等名 日本神経回路学会第33回全国大会 (JNNS2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ziqiang Li、Kantaro Fujiwara、Gouhei Tanaka
2. 発表標題 Identity Recognition with Bidirectional Echo State Networks from Continuous Blood Pressure Data
3. 学会等名 日本神経回路学会第33回全国大会(JNNS2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Anubhav、Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Neural Architecture Search for multi-reservoir system: An application study of emotion recognition
3. 学会等名 脳と心のメカニズム冬のワークショップ2024
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 馬場浩平、藤原寛太郎、田中剛平
2. 発表標題 一人称視点動画の特性に着目した効率的な活動分類モデルの設計
3. 学会等名 電子情報通信学会 非線形問題研究会(NLP)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 山田泰輝、藤原寛太郎
2. 発表標題 パーシステントホモロジー次元を用いた時系列の非線形性検定
3. 学会等名 応用数理学会 研究部会連合発表会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Anubhav, Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Evolving multi-reservoir network for understanding emotions
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Science and Medicine (ISNSM2024) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hiroto Tamura, Kantaro Fujiwara, Gouhei Tanaka, Kazuyuki Aihara
2. 発表標題 Temporal information processing using Mahalanobis distance of reservoir states
3. 学会等名 International Symposium on Nonlinear Science and Medicine (ISNSM2024) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 藤原寛太郎
2. 発表標題 未病データベース構築に向けた研究データ基盤の管理・利活用
3. 学会等名 Japan Open Science Summit 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroto Tamura; Gouhei Tanaka; Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Memory Saving Time Series Anomaly Detection Using Mahalanobis Distance of Reservoir States
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村亮太; 藤原寛太郎; 池口徹
2. 発表標題 カオス応答を示すIzhikevichニューロンの発火率を用いた共通入力の再構成
3. 学会等名 電子情報通信学会 非線形問題研究会(NLP)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Anubhav; Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Reservoir Splitting method for EEG-based Emotion Recognition
3. 学会等名 脳と心のメカニズム冬のワークショップ2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Anubhav; Kantaro Fujiwara
2. 発表標題 Reservoir Splitting method for EEG-based Emotion Recognition
3. 学会等名 The 11th IEEE International Winter Conference on Brain-Computer Interface (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小山慧太, 安東弘泰, 藤原寛太郎
2. 発表標題 臍 細胞の数理モデルにおけるバーストの効率的な律動化
3. 学会等名 複雑コミュニケーションサイエンス研究会(CCS)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 品川大樹, 藤原寛太郎, 田中剛平
2. 発表標題 教師なしパターン認識のためのスパイキングニューラルネットワークにおけるスパース結合の影響
3. 学会等名 非線形問題研究会(NLP)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原寛太郎
2. 発表標題 神経修飾物質と発達を組み込んだ神経系の数理モデル
3. 学会等名 ネットワーク科学研究会(招待講演)
4. 発表年 2021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

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