

約100年前、アインシュタインが発表した一般相対性理論により、宇宙で起きるさまざまな現象を理解したり予測したりすることができるようになった。「アインシュタインも、生まれたときには、ほとんど何もできない赤ちゃんだったのです。その後の経験により脳がさまざまなことを急速に学習することで、大発見に至りました。そのような脳の優れた学習能力が、どのような仕組みで実現しているのかを研究しています」そう語る脳科学総合研究センター 神経適応理論研究チームの豊泉太郎チームリーダー（TL）は、理論研究によって脳が学習するときの法則を導き出し、脳で起きるさまざまな現象を理解したり予測したりしている。

脳が学習する基本法則を導き出す

■ 同時に信号を送ってくる神経細胞とのシナプス結合を強くする

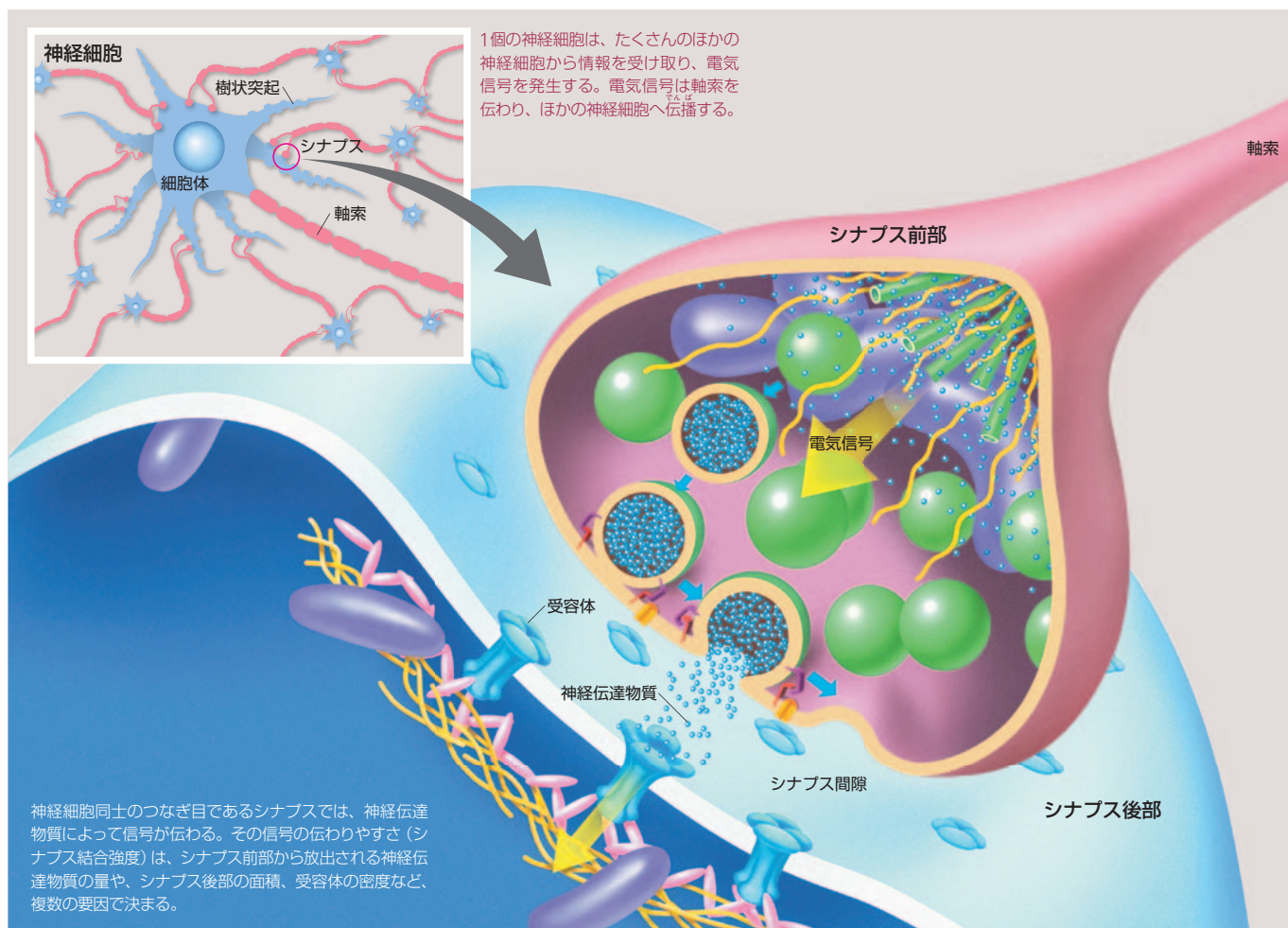
大学院修士課程まで物性物理の理論研究を専攻していた豊泉太郎TLは、博士課程から脳科学へ転じた。「物性物理や情報理論などで使われる数学的な手法を脳科学に適用すれば、きっと面白い

研究ができるはずだ、と思ったのです。私が特に興味を持っているのは、脳が学習するときの法則です」

ヒトの脳には、電気信号を発生する神経細胞が約1000億個ある。この膨大な数の神経細胞がほかの神経細胞とつながり合って複雑な回路をつくり、その中

を電気信号が駆け巡ることで、さまざまな情報処理が行われている。

1個の神経細胞は、たくさんの神経細胞から信号を受け取る。信号を一度にたくさん受け取ると、自らも電気信号を発生し、ほかの神経細胞へ信号を伝える。

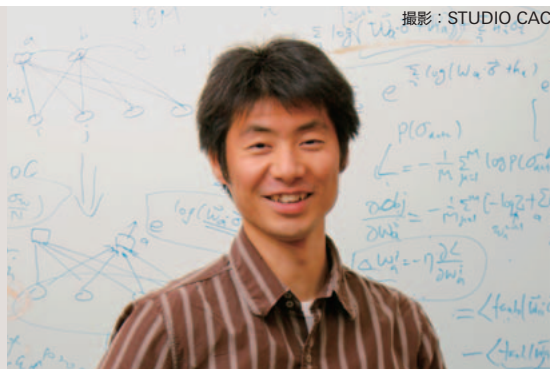


シナプスの構造と結合強度

豊泉太郎 (とよいずみ・たろう)

脳科学総合研究センター
神経適応理論研究チーム
チームリーダー

1978年、東京都生まれ。博士(科学)。東京大学大学院新領域創成科学研究科複雑理工学専攻博士課程修了。米国コロンビア大学博士研究員、理研脳科学総合研究センター研究員などを経て、2011年より現職。2013年より東京工業大学大学院総合理工学研究科連携准教授を兼務。



撮影：STUDIO GAC

神経細胞同士のつなぎ目は、「シナプス」と呼ばれる。そこには数万分の1mmの隙間(シナプス間隙)があり、前部の神経細胞から伝わってきた電気信号はシナプスで一時的に「神経伝達物質」と呼ばれる化学物質に変換されて、この隙間に放出される。そして神経伝達物質が後部の神経細胞の受容体に結合することで、再び電気信号に変換されて情報が伝わるのだ(タイトル図)。

脳が経験によって新しいことを学習すると、シナプスでの信号の伝わりやすさ(結合強度)が変化する。この「可塑性」と呼ばれるシナプスの性質が、脳が学習を行う基盤となっている。

「では、そのシナプスの結合強度はどのような法則で調整されているのか。私は、大切な情報を最も効率よく伝えるようにシナプスの結合強度は調節されている、という仮説を立てました」

細胞間の情報の伝達効率は、受け手の神経細胞の出力から、多数の送り手の神経細胞の活動パターンをどれだけ正確に復元できるのか、ということによって表すことができる(図1)。

「もし、すべて復元できれば、情報の伝達効率は100%となります。それは人工的な電子部品なら可能かもしれませんが、生物の神経細胞にはさまざまな制約があるので、それほど高い頻度で電気信号を発生させ続けることはできません。そのような神経細胞の制約を考慮に入れた場合、それぞれのシナプスの結合強度をどのように調節すれば情報の伝達効率が最大になるのか、私たちは数学的な理論モデルをつくり分析しまし

た。すると、同時に信号を送ってくる神経細胞とのシナプスの結合を強くすれば情報の伝達効率が最大になる、という法則があることを発見しました」

いくつかの神経細胞が同時に活動して電気信号を送れば、それだけ受け手の神経細胞は電気信号を発生しやすくなる。従って、情報伝達効率を向上させるためには、同時に信号を送ってくる神経細胞とのシナプスの結合強度は優先的に増強されるはずだ(図1A・B)。

逆に、受け手の神経細胞が電気信号を発生しないタイミングで信号を送ってくる神経細胞とのシナプスの結合強度は減衰する(図1C・D)。ノイズになるような情報が伝わりにくくなることで、大切な情報がよりはっきりと伝わるようになると考えられる。

豊泉TLたちが理論モデルから導き出したその法則は、実験的に得られてきた

知見と一致する。送り手の神経細胞が活動して電気信号を伝え、受け手の神経細胞が電気信号を発生するということが頻繁に繰り返されると、両者をつなぐシナプス結合が強くなることが知られている。それは「ヘップ型可塑性」と呼ばれる。

「生理実験を行うと、電気信号の発生頻度や送り手と受け手の電気信号の発生順序によってシナプス結合強度の増強と減衰が切り替わります。情報伝達効率の最大化という基本法則に基づく私たちの理論モデルは、さまざまな状況下で起きるヘップ型の可塑性の実験結果を再現することができます」

ヘップ型可塑性は、さまざまな生物種に共通して見られる神経細胞の仕組みであり、進化的に保存されている。大切な情報をより効率的に伝えるための学習法則は、生物進化における生存競争で

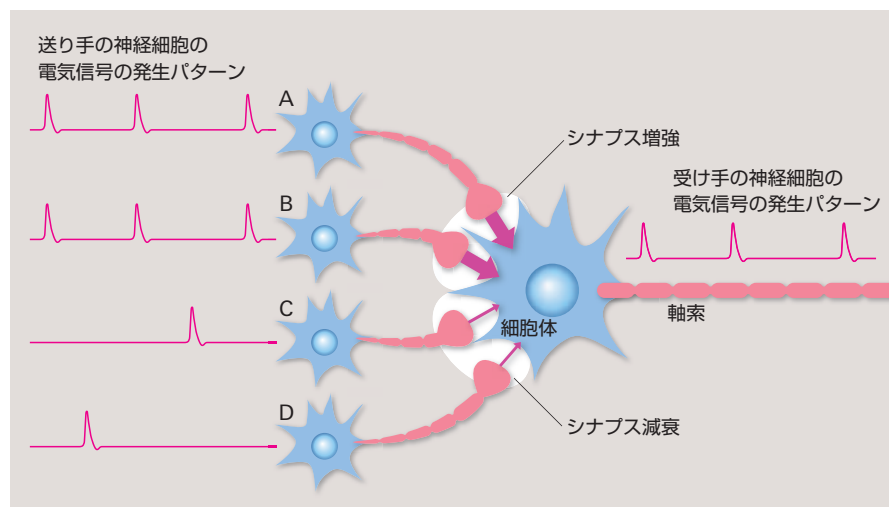


図1 シナプスの結合強度の調節

複数の神経細胞が同時に活動して電気信号を送り、受け手の神経細胞が電気信号を発生するということが繰り返し起きると、ヘップ型可塑性により、それらの神経細胞とのシナプスの結合が強まる(A・B)。同時に活動する神経細胞とのシナプス結合を増強させることで、情報の伝達効率が向上すると考えられる。

図2 ヘップ型可塑性の効果が上書きされるイメージ



目を閉じることで、視覚情報を受け取るシナプス後部の面積がヘップ型可塑性により縮小して、結合強度が弱まる。もし整調型可塑性も面積を変化させて結合を強めるならば、大きさが元に戻り、ヘップ型の効果が上書きされて消されてしまう。

有利に働くと考えられる。

例えば、天敵の鳥から逃れようとしている虫がいるとする。限られた情報をもとに鳥の襲来を察知して、瞬時に逃げなければ捕まってしまう。シナプスの学習により、より短時間でより多くの情報を処理できるようになれば、いち早く逃げることができるようになるだろう。

■ ヘップ型と整調型の学習効果の相互作用

シナプスには、ヘップ型可塑性のほか、「整調型可塑性」という仕組みが働くことが、近年の実験から明らかになった。それは、神経細胞の活動が低下し過ぎたり過剰になったりしないように、シナプスの結合を強めたり弱めたりして活動レベルを調整する仕組みだ。

「発達段階で見られる大脳視覚野の可塑性の実験では、片方の目を継続的に閉じていると、ヘップ型可塑性が閉じた目からの情報を伝えるシナプスの結合強度を弱め、その後、整調型可塑性が低下した神経活動を補うようにゆっくりと結合強度を全体的に強めると報告されています。そのようなプロセスによって、全体として適切な神経活動レベルを保ちながら、よく使う感覚に関わるシナプスに、強い結合強度を割り当てることができます」

しかし、既存の理論モデルでシミュレーションを行うと、ヘップ型可塑性の早い変化に整調型の可塑性の遅い変化が追いつかず、シナプス結合の強度が不適正な値になったり強度の振動が起きたりして、実験結果を再現することがで

きない。「ヘップ型と整調型という異なる可塑性の仕組みがどのように相互作用してシナプスの結合強度が決まるのか、よく分かっていなかったのです」

従来の理論モデルは、ヘップ型と整調型の可塑性がどちらも同じようにシナプスの結合強度に作用し、一方の可塑性による変化が他方の可塑性の効果を上書きするという相互作用を仮定していた。

例えば、先ほどの視覚野の例を考えてみよう。目を閉じたままにしておくと視覚情報が伝わらなくなるため、ヘップ型可塑性によりシナプス後部の面積が小さくなって結合が弱くなる。その後、しばらくすると整調型によって結合が強くなる。もし整調型もシナプス後部の面積を変えることで結合強度を調整するならば、大きさが元に戻り、ヘップ型によって小さくなった効果が整調型により消されてしまう(図2)。

「このようなモデルでは、整調型の可塑性が弱い場合にはヘップ型の可塑性に上書きされて効果を及ぼせず、また、整調型の可塑性が時間的遅れをもって働く場合にはヘップ型の可塑性の早い変化に追従できずにシナプスの結合強度が振動してしまいます。実際の生物の脳においてこのような上書きが起きているとは考えにくいのです」

■ シナプス結合強度を決める異なる要因をモデル化

シナプスの結合強度は、放出される神経伝達物質の量、シナプス後部の面積やそこにある受容体の密度など、複数の

要因によって決まっている。「私たちは、新しい理論モデルをつくってヘップ型と整調型の可塑性の相互作用を分析しました。その結果、ヘップ型と整調型の可塑性がシナプス結合強度を決める異なる要因を変化させるならば、このような上書きが起らず、学習が安定することが分かりました。ヘップ型と整調型の可塑性によって、それぞれの要因がどのように変化するのか、実験的知見はまだ十分ではありませんが、整調型は受容体密度を変化させるという報告があります」

ここでは簡略化のため、ヘップ型可塑性がシナプス後部の面積を変化させ、整調型可塑性がシナプス後部の受容体密度を変化させるとしよう(図3)。視覚野の例では、目を閉じるとヘップ型可塑性によってシナプス後部の面積が小さくなり、その後、整調型が受容体密度を増やすことでシナプス結合強度を調節する。こうして「面積は小さいが受容体密度が高い」という両方の効果が反映された状態になり、上書きが起きないのだ(図3 C)。

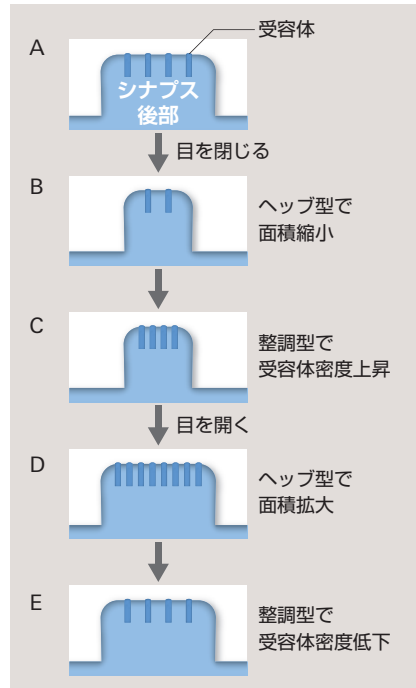
その後、目を開けると、まずヘップ型によりシナプス後部の面積が広がる。整調型はゆっくり働くため、受容体密度が高い状態のままシナプス後部が大きくなり、シナプス結合強度が過剰に強くなる(図3 D)。しばらくして整調型の作用で受容体密度が低くなり、目を閉じる前(図3 A)と同じ状態(図3 E)に戻る、と予測される。

「私たちの理論モデルによるその予測は正しいのか、実験により視覚情報を受け取る神経細胞集団の活動度を測定

図3 ヘップ型と整調型の可塑性の相互作用

ヘップ型可塑性と整調型可塑性が、シナプス結合強度を決める異なる要因に作用すれば、上書きは起きない。例えば、目を閉じると、視覚情報を受け取るシナプス後部は、まずヘップ型で面積が縮小し、しばらくして整調型で受容体密度が高くなり、両者の効果が反映された状態となる(C)。

その後、目を開けると、受容体密度が高いままヘップ型で面積が拡大するため、結合強度が過剰な状態(D)となり、その後、整調型により受容体密度が低下して最初(A)と同じ状態(E)に戻ると予測される。



して確かめました。すると、再び目を開いた後、活動が過剰になり(図4 黒ラインD)、その後、活動度が元に戻りました。これはシナプス結合強度が過剰に強くなった後、元に戻ることに対応していると考えられます。実験で整調型の働きをブロックすると、目を開いた後に活動度が過剰になることはありません(図4 赤ラインD)。シナプス後部が大きく、かつ受容体密度も高いという状態にならないからです。私たちの理論モデルは、シナプス結合強度が調整される仕組みから神経細胞集団の活動度までを、階層を超えて統一的に説明することに成功しました」

■ 数学的な手法で脳科学を切り開く

豊泉TLたちは今、新しい謎に取り組んでいる。それは安定して“連想”を行う回路モデルの構築である。「例えば、ある人から声を掛けられたとします。すると、その人の顔の視覚情報と、声の聴覚情報を処理する神経細胞が同時に活動します。両方の神経細胞から情報を受け取るシナプスの結合が強まることで、その人の顔と声を関連づけて記憶することができます。そのような学習を行うことで、顔を見るという直接の刺激

がなくとも、その人の声を聞いただけで顔を思い浮かべるといった連想ができるようになると考えられます」

しかし、学習によって複数の神経細胞グループが互いに強くつながり直接の刺激がなくとも連想する仕組みは、理論的には、不必要な連想の連鎖が続いてしまったり、連想が強過ぎるあまりそれぞれの概念の区別が難しくなってしまうという危険性ははらんでいる。

「脳内で連想学習を適切にコントロールする仕組みはまだよく知られていません。私たちは、シナプス結合強度の揺らぎに注目した数学的な理論モデルをつくり、連想の暴走を防ぐ仕組みを解明しようとしています」

もし実際の脳内で過度な連想の連鎖が起きれば、ある種の精神疾患の原因と

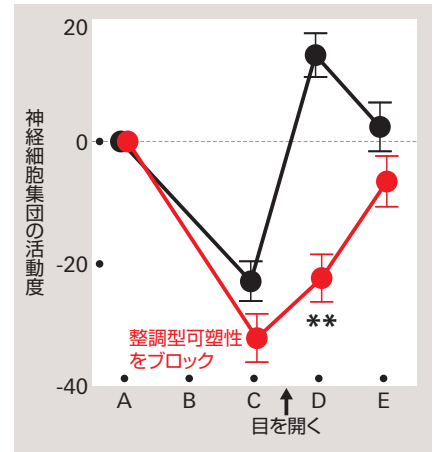


図4 視覚情報を受け取る神経細胞集団の活動度の実験データ

目を開いた後の結合強度が過剰な状態(図3 D)に対応して、神経細胞集団の活動度も過剰になる(黒ラインD)。しかし整調型的作用をブロックすると、活動度が過剰になることはない(赤ラインD)。

出典：T. Toyozumi, M. Kaneko, M. P. Stryker, and K. D. Miller, *Neuron* **84**, 497-510 (2014). *Modeling the dynamic interaction of Hebbian and homeostatic plasticity*

なるだろう。連想の暴走を防ぐ仕組みの研究は、精神疾患の原因解明にも役立つかもしれない。

「私は物理学の出身なので、さまざまな現象を統一的に説明できる基本法則を導き出すことに興味があります。脳が学習する基本法則を解明することが究極の目標です。その解明は、学習障害や精神疾患の克服にも役立つかもしれません。また、脳が学習する基本法則をコンピュータに導入して優れた学習能力を持たせたり、あるいは、それぞれの人の能力を最大限に引き出す学習法を開発したりすることができるかもしれません。アインシュタインのような天才を生み出す学習法を発明できればいいですね」

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)