

Kensuke Yoshida, Taro Toyozumi, "Information maximization explains state-dependent synaptic plasticity and memory reorganization during non-rapid eye movement sleep", *PNAS Nexus*, 10.1093/pnasnexus/pgac286

## 数理脳科学研究チーム

チームリーダー **豊泉 太郎, Ph.D.** 特別研究員 **吉田 健祐, Ph.D.**



## 深く眠っていても魂は働いており、世界の役に立っている。

ヘラクレイトス

人は人生の3分の1ほどを眠って過ごす。睡眠は記憶や学習を強化することが知られているが、一体どのようなメカニズムが働くのだろうか。数理脳科学研究チームの吉田健祐特別研究員と豊泉太郎チームリーダーは数理科学を用いて、このメカニズムの解明に迫ろうとしている。二人に最新の研究について伺った。

### ■ 医師の道から数理脳科学研究者に転身

「吉田さんは医学部出身とお聞きしました。医学から脳の理論研究、大きな方向転換ですね。」

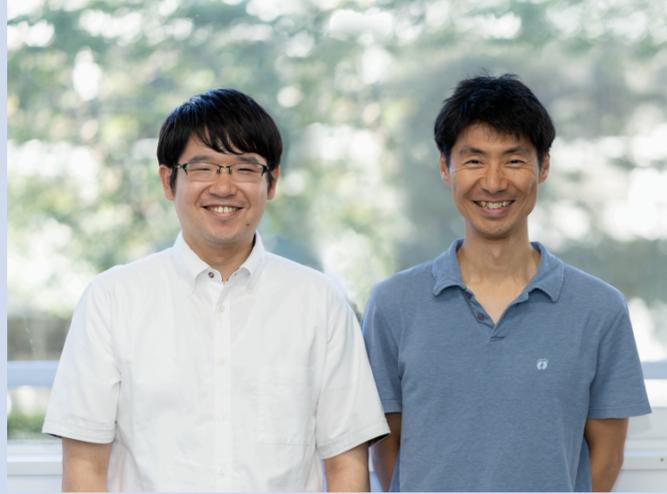
吉田：東京大学（東大）医学部を卒業後2年間医師の初期研修をしましたが、やはり研究がしたくて東大情報理工の大学院に入りました。高校生の頃から数学が好きでしたが、医学部生時代に上田泰己先生のラボで睡眠の数理モデルの研究をして、さらに理論寄りのことをやりたくなったんです。豊泉先生が医学部でセミナーをされたことがあって、正直、難しくて全然分からなかったんですけど、文献を読んで面白いなと思いました。豊泉ラボに行きたくて情報理工に行ったんです。ちょうどCBSとの連携大学院制度が始まった時です。豊泉：第1期生です。医者をやめて数理研究を選ぶなんてギャンプラーだな、と思いました（笑）当時は知らなかったけど、実はすごい人なんです。例えば高校生の時に、数学オリンピックで金メダルを獲得しています。さらに学部時代に上田ラボから米国の一流科学雑誌PNASに筆頭著者で論文を発表してますし、東大医学部長賞も受賞している。孫正義育英財団の奨学生にも選ばれた。

吉田：いろいろ運がよかったんです（笑）

豊泉：あまりに優秀すぎて、一体なぜ私達のラボに来てくれたんだって思っちゃいます（笑）

### ■ 理論だからこそ到達できる仮説

「今回の研究成果を簡単にご説明いただけますか。」



吉田：睡眠中の大脳皮質の神経細胞には、よく活動するアップ状態とあまり活動しないダウン状態とがあります。このアップ状態とダウン状態では観察されるシナプス可塑性が異なるという実験結果や、アップ状態とダウン状態があることが記憶に重要だという報告がありました。これらに関連する実験結果を「情報量最大化」という考え方をういて統一的に説明できる理論を構築した、というのが今回の研究成果です。

「ちょっと待ってください！アップ、ダウン状態、シナプス可塑性、情報量最大化…分からないことだらけです。」

吉田：深く眠っている時には、1ヘルツくらいのゆっくりした徐波とよばれる脳波が出ます。この波にあわせて大脳皮質の神経細胞は活発に活動する状態（アップ状態）とあまり活動しない状態（ダウン状態）を行ったり来たりしているのです。しかも大脳皮質の神経細胞は、自分のすぐ近くの神経細胞同士で形成されているネットワークで同期する波、つまりローカルな徐波に対応してアップ、ダウン状態を行き来したり、より広い範囲の神経細胞同士で形成されているネットワークで同期するグローバルな徐波に対応してアップ、ダウン状態を行き来したりしています。このグローバルな徐波のアップ状態は記憶の定着を、ローカルな徐波のアップは記憶の忘却を誘導するという報告もありました。何のためにこの二つの状態があるのかはよく分かっておらず、何か理論的枠組みを与えたいというモチ

ベーションがありました。一方で、豊泉先生の昔のお仕事に「情報量最大化シナプス可塑性則」があります。脳ネットワーク内でやり取りする情報を最大化するように、神経細胞同士のつなぎ目であるシナプスの強さが変化しシナプス可塑性を示すという法則なのですが、この法則が睡眠にも関係するのではと思ったんです。豊泉：情報量最大化は別に僕が最初に言い出した訳じゃないんです。動物の生存のために脳が効率的に働いているとすれば、シナプスも効率的に情報を伝えているはず、という仮説は以前からあった。その仮説に基づいてカリカリ計算してみたら、シナプスに関するいろんな実験結果を説明できた、という仕事なんですね。ものすごく単純に言うと、生物というのはすごく複雑で捉えどころがないけども、経験に応じたシナプスの変化は「よりよく情報を伝えられるようにする」という簡単な仮説で説明できる、ということです。それを踏まえて僕が解釈した吉田さんの狙いは、睡眠中の学習もやっぱり捉えどころがないけれど、一般的な情報量最大化という簡単な仮説でどこまで説明できるかやってみよう、みたいな感じかなと。

吉田：はい、睡眠に関しては簡単な原理がなかったの、そういうモチベーションです。

豊泉：僕は吉田さんの発想に驚いたんです。寝ている時は何の情報も脳に入らないし情報量を最大化する必要あるのかなって。でもよくよく考えると寝ていても脳の領野間で情報のやり取りはある訳で、むしろ寝ている時に情報のやり取りの練習をしておいた方が起きた時に効率がよくなると言われれば、いや、そのとおりだなと思って。

吉田：睡眠研究の分野では、睡眠は学習にメリットがあると信じて疑わない（笑）だから睡眠においても情報処理がすごく大切なはず、という発想が出てきたのかもしれない。結果、先ほど話したグローバルな徐波のアップ状態は記憶の定着を、ローカルな徐波のアップ状態は記憶の忘却を誘導するという実験結果も僕の理論で説明することができました。鍵はシナプスのコストを導入することで「情報を効率よく伝えるシナプスを強化し、そうでないものを減弱する」という性質を理解することでした。

豊泉：脳がシナプスを維持するのに必要な代謝コストと言えますね。情報は効率よく伝えたいけれど、シナプスをメンテナンスするコストは抑えたい。それも込みで情報量最大化。

吉田：そういうことです。

豊泉：吉田さんはこのような簡単な仮定によって、睡眠

中に起こるシナプスの変化を説明しちゃったんです。脳ネットワークにおいては広範囲のニューロンが活性化された状態だと周りから抑制がかかって、ニューロンの活動度が下がると予想されます。吉田さんの理論では、グローバルな徐波のアップ状態では、この周りからの抑制効果でノイズが抑えられ、情報を伝えやすい状況になる。だからシナプスをより強化し、記憶が定着することになる。逆にローカルな徐波のアップ状態では、ニューロンの活動度が上がりノイズが高くなって情報を伝えにくい。メンテナンスコストもあるからシナプスを減弱する方が良い。だから記憶を忘却することになる、と説明しちゃったんですよね。

吉田：二つのネットワークの活動状態のバランスの結果、シナプスレベルの最終アウトプットが記憶の定着か忘却かのどちらかとなる、その計算原理を発見したということです。

「理論だからこそ到達し得る仮説、というようにも感じます。」

吉田：そこはそうだと思っていますね。

豊泉：吉田さんはそういう意味でちょっと驚きな仮説を提案したんですよね。もちろんこれが真実かどうかは検証していかないと分からないんだけど、仮説としてはすごく斬新ですね。

### ■ 20年越しのブレイクスルー、その先に期待

「吉田さんの研究の今後を教えてください。」

吉田：睡眠を情報量だけで全部、説明できる訳ではないと思っていて、睡眠中の他の側面の原理を考えるとというのが、直近のフューチャープランです。長期的には、脳の学習はどう優れているんだろう、ということが一番知りたい。その中で睡眠に着目するのは可能性があるのかな、と思っています。睡眠はタコや線虫などにもあり、すごく普遍的なのに、学習における意義があまり分かっていない。睡眠は余計なインプットが入らないという点でも、脳の学習メカニズムのコアの部分を研究できるよいモデルなのではないかと思っています。

豊泉：僕が情報量最大化の学習則の仕事をしたのは、大学院生の時です。その時は自分の研究成果をどう発展させていいか分からなかった。でも吉田さんが来て、20年越しに発展させちゃった。だから今の時点で明らかじゃなくても、いつまたこのモデルから何か新しい研究が始まるか分からない。吉田さんの今後に期待しています。

■ 取材日：2023年9月1日