



Title	A unified framework to model synaptic dynamics during the sleep-wake cycle
Author(s)	木下, 福章
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/103123
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	木下福章
論文題名 Title	A unified framework to model synaptic dynamics during the sleep-wake cycle (睡眠覚醒サイクルにおけるシナプス動態をモデル化するための統一的枠組み)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>覚醒中、動物は五感を通じて外界を認識し、学習や適切な行動をとる。睡眠中は、環境から切り離され、記憶を再編成し、疲労から回復する。最近の研究では、皮質ニューロンが学習や記憶形成の基盤となる脳機能に関与していることが明らかになっている。また、大脳皮質のシナプス重みのダイナミクスは睡眠覚醒サイクルと関連している。シナプス恒常性仮説 (Synaptic homeostasis hypothesis, SHY) によれば、覚醒中に学習が行われることでシナプスが強化され、エネルギーコストが増す一方で、睡眠中は重要でないシナプスが抑圧され、シナプスの恒常性が回復されると提案されている。しかし、睡眠中のシナプス重みのダイナミクスは依然として物議を醸している。いくつかの研究では、NREM (Non-rapid eye movement) 睡眠がシナプスを強化し、記憶の定着に寄与することが示されている。さらに、SHYでは、覚醒中に強化されたシナプスがNREM睡眠中に抑圧されにくくと考えられている一方で、他の研究では、覚醒中の高速発火ニューロンと低速発火ニューロンの活動がNREM睡眠中にそれぞれ弱化および強化されるという正規化仮説が提案されている。私たちは、これらの矛盾を解消する境界条件を見つけ、睡眠覚醒サイクルにおけるシナプス動態を包括的に理解することを目指した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>脳状態の多様性は、in vivo研究において混乱を引き起こす可能性がある。なぜなら、NREM睡眠の特徴的な発火パターンである徐波振動 (Slow-wave oscillation, SWO) は、覚醒中にも発生するからである。同様に、睡眠状態にはREM睡眠も含まれ、これは覚醒に似た発火パターンを持っている。この問題に対処するために、計算モデルを開発し、各脳状態の特徴的な発火パターンとシナプス重みとの直接的な関係を調査した。神経細胞の多様性を考慮して、in vivo実験に基づいて様々な睡眠および覚醒に似た発火パターンを用意した。また、皮質における典型的なシナプス学習則を再現する関数を考案した。この設定により、特定のスパイク列に基づいてシナプスの重みのダイナミクスをシミュレーションすることが可能になった。研究したシナプス学習則には、ヘップ則、スパイク時間依存性可塑性 (Spike-time dependent plasticity, STDP)、その逆のアンチヘップ則およびアンチSTDPが含まれる。</p> <p>シミュレーションの結果、シナプス重みは、ヘップ則および古典的STDPの下で、睡眠に似た同期状態で覚醒に似た非同期状態よりも高くなることが示された。このダイナミクスを「覚醒抑制と睡眠促進 (Wake Inhibition and Sleep Excitation, WISE)」と呼ぶこととした。対照的に、アンチヘップ則およびアンチSTDP則の下でSHYを表すNREM睡眠中のシナプス抑圧が観察された。さらに、私たちの結果は、シナプスのダイナミクスが平均発火率にも依存することを示唆しており、睡眠覚醒サイクル中の神経ネットワークのシナプスのダイナミクスに対する統一的なフレームワークを提供する。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>睡眠覚醒におけるシナプスの重みのダイナミクスに関しては相反する仮説が提唱されているが、我々のシミュレーションの結果により、それらがシナプス学習則とネットワークの活動性に依存して発生することがわかった。また、神経活動や学習則に基づくシナプスの変化が睡眠時や覚醒時の脳機能と関係している可能性があることを示した。シナプス学習則、神経活動、およびシナプス重みとの関係を調査するためにはさらなる研究が必要であるが、私たちがここで提示したフレームワークは、今後の研究の基盤となる可能性がある。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		木下福章
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	木下 福章
	副 査 大阪大学教授	内村 康司
	副 査 大阪大学教授	鳥田 昌一

論文審査の結果の要旨

脳の神経ネットワークは脳の働きを決定する上で重要であると考えられていますが、神経ネットワークを構成する神経細胞間のつながり（シナプス結合）が睡眠覚醒時にどのように変化するかについては統一的な見解が得られていませんでした。本研究ではコンピューターシミュレーションを用いて様々な神経ネットワークの発火活動とシナプス結合の強さの更新則であるシナプス学習則を取り入れ、睡眠覚醒におけるシナプス結合の変化を網羅的に解析しました。その結果、「シナプス学習則」と「睡眠時に対する覚醒時の相対的な神経活動量」の二つの要素がシナプス結合の強弱を決定することを明らかにしました。これらは、睡眠覚醒における脳機能の理解や睡眠覚醒におけるシナプス結合の障害を伴う神経精神疾患の病態解明に寄与することが期待されます。以上より、本研究は学位論文に値するものと認めます。