

LH_001

機能的分離海馬 CA3 による重複時系列の曖昧性解消への寄与 Contribution of Functionally Divided Hippocampal CA3 Model to Sequence Disambiguation

佐村 俊和[†]
Toshikazu SAMURA

服部 元信[‡]
Motonobu HATTORI

石崎 俊[†]
Shun ISHIZAKI

1. まえがき

Eichenbaum は複数のエピソードを柔軟に組み合わせることを可能にする記憶空間が海馬で構築されていると提唱し, relational network と名付けた [1]. この記憶空間を構成する最も基本的な要素はイベントであり, 皮質からの空間・非空間情報の連合表現である. そして, それらが鎖のように時間的に連なることで, エピソードはイベントの時系列として表現される. さらに, 複数のエピソードはイベントの共通項によって連合され relational network を構築する. そして, この共通項による複数エピソードの連合が記憶を柔軟に組み合わせることにつながっている. 一方, 複数のエピソードがその共通項で重なり合ったとしても, 正しく個々のエピソードを区別し想起するためには, 共通項における曖昧性を解消する仕組みが不可欠であると考えられる.

本研究では CA3 の詳細な解剖学的知見とスパイクタイミング依存性シナプス可塑性に関する生理学的知見より得られる場所依存性に着目する. そして, この場所依存性により CA3 が機能的に 2 つに分離されることを示し, 機能的に分離した海馬 CA3 モデルを提案する. また, 同モデルを用いた計算機シミュレーションから, 機能的に分離した CA3 がエルマンネット [2] の文脈層のように機能することで重複する時系列の曖昧性解消につながる情報の生成を可能にすることを示す. 最後に, この生成された情報を海馬 CA1 が反映することで CA3-CA1 において重複する時系列の曖昧性解消が実現される可能性が高いことも示唆する.

2. 海馬における解剖・生理学知見

2.1 海馬 CA3 の神経結合

まず, 海馬は歯状回 (Dentate Gyrus: DG), CA3, CA1 の 3 つの領域からなり, DG→CA3→CA1 の順に情報が伝達する. また嗅内野 (Entorhinal Cortex: EC) と呼ばれる領域がインターフェース的な役割を果たし, 皮質からの入力 EC を通じてこれら 3 つの領域に伝達される. これらの結合とは別に CA3 には回帰側枝 (Recurrent Collateral: RC) と呼ばれる再帰的な結合があり, CA3 のニューロンはその他の CA3 ニューロンと結合する点で他の領域と異なっている. また, CA3 は CA3a (CA1 寄り), CA3b, CA3c (DG 寄り) の 3 つの下位領域に分割することができ, 下位領域ごとに RC の投射範囲が異なることが明らかにされている [3]. 図 1 は, 下位領域毎の RC の結合様式の変化を示している. まず, CA3c ニューロンの RC の投射範囲はそのニューロンの周辺に限定されている. 次に, CA3b ニューロンの RC は広範囲に広がっているが, CA3c への結合は海馬長軸方向の側頭葉

(temporal) 側へ, CA3a への結合は中隔核 (septal) 側へ伸びている. 最後に, CA3a ニューロンの結合は CA3a と CA3b に限定されているが, CA3b への投射は側頭葉側へと伸びる. この投射範囲の場所依存性の他に, RC の樹状突起上での位置が下位領域ごとに異なるという場所依存性も見られる [3]. まず, CA3c ニューロンは細胞体より離れた樹状突起において RC を受ける. 一方, CA3b, CA3a ニューロンは細胞体近くの樹状突起で RC を受ける. さらに, CA3 は EC, DG から入力を受けるが, DG は CA3 全領域へ, EC は CA3a, CA3b へのみ結合することが明らかにされている [4].

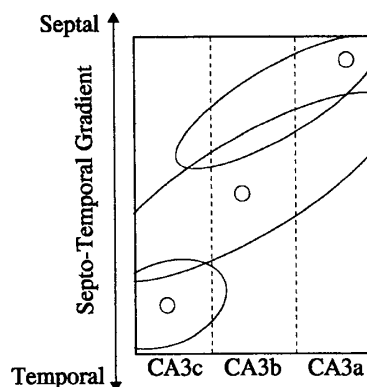


図 1: RC の投射領域 (円: 投射元ニューロン, 楕円: 投射元ニューロンの投射範囲).

2.2 スパイクタイミング依存性シナプス可塑性

海馬ではスパイクタイミングに依存した可塑性則 (Spike-Timing Dependent Plasticity: STDP) が観測されている [5]. STDP ではシナプス前後ニューロンの発火タイミング差に依存して更新の極性と幅が決定し, 重みが増加する. 最近の研究では抑制性細胞の影響により STDP が対称・非対称という 2 つのプロフィールに変化することが明らかにされている [6]. 抑制性細胞の密度が高い細胞体近くでは対称プロフィールに, 逆に抑制性細胞の密度が低い細胞体から離れた場所では非対称プロフィールになるとされている. このように STDP は樹状突起上のどこにシナプスが位置するかによってプロフィールが変化するという場所依存性を示す.

3. 海馬 CA3 の機能的分離

上記の場所依存性を統合すると, まず, CA3c は細胞体から離れた樹状突起で RC を受け, その可塑性則は非対称プロフィール STDP (ASTDP) となる. 逆に CA3a, b では細胞体付近の樹状突起で RC を受けるため, その可塑性則は対称プロフィール STDP (SSTDP) になる.

[†]慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科

[‡]山梨大学大学院 医学工学総合研究部

ここで、STDPの両プロフィールの機能的差を検討すると、まずSSTDPではシナプス前後ニューロンが同時に発火した場合に結合が強化され、タイミングがずれると結合が弱化される。そのため、自己想起に適した結合が形成される。次に、ASTDPではシナプス前ニューロンに続いてシナプス後ニューロンが発火した場合に結合が強化され、その順序が逆になると結合が弱化される。そのため、結合に発火した順序が反映されることになり、相互想起に適した結合が形成される。上記のSTDPプロフィールの機能差とRCとSTDPプロフィールの場所依存性を考慮に入れると、SSTDPに従うCA3a, bは自己想起、ASTDPに従うCA3cは相互想起として機能することになり、CA3領域は場所依存性によって機能的に分離される。

4. 機能的分離海馬CA3モデル

4.1 スパイクングニューロンモデル

提案するCA3モデルはAugustらが用いたIntegrate-and-Fireモデル[8]を修正したモデルで構成する。まず、 j 番目のニューロンの時刻 t における膜電位 $V_j(t)$ は次式で計算される。

$$\tau_m \frac{dV_j(t)}{dt} = I_j(t) - V_j(t), \quad (1)$$

$I_j(t)$ はシナプス電流、 τ_m はニューロンがどの下位領域にあるかによって決まる膜時定数を表す。次に、 j 番目のニューロンの時刻 t における出力 $x_j(t)$ は次式に従い決定される。

$$x_j(t) = \begin{cases} 1 & V_j(t) > \theta \\ 0 & V_j(t) \leq \theta. \end{cases} \quad (2)$$

膜電位が閾値 θ を超えたときに、ニューロンは発火し膜電位は V_{init} にリセットされる。また、ニューロンの不応期は σ の間式(1)を計算しないことで実現する。次に、 j 番目のニューロンの時刻 t におけるRCからの入力 $I_j^{RC}(t)$ は次式で計算され、

$$I_j^{RC}(t) = \sum_i w_{ij}(t) x_i(t - \delta), \quad (3)$$

$w_{ij}(t)$ は時刻 t における i 番目と j 番目のニューロン間のシナプス重み、 δ はシナプスにおける伝達遅延を表す。また、 j 番目のニューロンの時刻 t におけるシナプス電流 $I_j(t)$ は以下の式で求められる。

$$\frac{dI_j(t)}{dt} = \frac{(I_j^{RC}(t))^2}{I_j^{RC}(t) + I_{inh}(t)} + z_j(t) - \frac{I_j(t)}{\tau_s}, \quad (4)$$

$I_{inh}(t)$ は抑制性のシナプス電流、 $z_j(t) = \{0, 1\}$ は時刻 t におけるECとDGからの外部入力、 τ_s は電流の時定数を表す。時刻 t における抑制性のシナプス電流 $I_{inh}(t)$ は次式より計算され、

$$\frac{dI_{inh}(t)}{dt} = \frac{N^{ext}(t)}{R_{firing}^{ext}} + \frac{N^{RC}(t)}{R_{firing}^{RC}} - \frac{I_{inh}(t)}{\tau_{inh}}, \quad (5)$$

第1項は外部入力による抑制を意味し、 $N^{ext}(t)$ は時刻 t における外部入力を受け取るニューロン数、 R_{firing}^{ext} は

抑制の強さを決める定数を表す。第2項はRCによる抑制を意味し、 $N^{RC}(t)$ は時刻 t に発火したニューロン数、 R_{firing}^{RC} は抑制の強さを決める定数を表す。また、 τ_{inh} は抑制性のシナプス電流の時定数を表す。

4.2 STDP

各シナプス重みはASTDP, SSTDPによって更新される。 i 番目のシナプス前ニューロンと j 番目のシナプス後細胞ニューロン間の発火タイミングの差 Δt は以下の式で与えられる。

$$\Delta t_{ij} = (T_i - T_j) - \eta, \quad (6)$$

T_i と T_j は各ニューロンの発火時刻を表し、 $\eta(> 0)$ はSTDPに関与するレセプターの活性時間を定義している。

また、スパイクのペアを決定する方法として *semi-nearest-neighbor* 法[9]を用いる。同方法では i 番目のシナプス前ニューロンの発火時刻を基準とし、それ以前に生じた j 番目のシナプス後ニューロンの発火で最新のスパイクと、それ以降に起きた全てのスパイクをペアにする方法を用いる。そして、ペア毎に発火タイミングの差を計算し以下の式にしたがってシナプス重みの更新を行う。

$$\Delta w_{ij} = 0.81 \left(1 - C_{STDP} (0.12 \Delta t_{ij})^2\right) e^{-\frac{(0.12 \Delta t_{ij})^2}{2}} + 1, \quad (7)$$

$$w_{ij}(t + \Delta t) = m_i \Delta w_{ij} w_{ij}(t), \quad (8)$$

$$m_i = \frac{C}{\sum_j^n \Delta w_{ij} w_{ij}(t)}, \quad (9)$$

C_{STDP} はSTDPの時定数を表しており、 i 番目と j 番目の間のシナプスがASTDPによって更新される場合には時定数は以下の通りに設定する。

$$C_{STDP} = \begin{cases} 0.01 & \Delta t \geq 0 \\ 0.65 & \Delta t < 0, \end{cases} \quad (10)$$

また、SSTDPの場合には0.65に設定する。 C は正規化定数を表しておりニューロンがどの下位領域にあるかによって決定する。また、係数 m_i の影響でシナプス重みの総和は常に一定に保たれる。

4.3 モデル構造

提案するCA3モデルは N 個のスパイクングニューロンからなり、各ニューロンが受けとるRCは図2に示すように形成される。あるニューロンをRCの投射先とすると、その投射先から右上45度(CA3aでは左下方)に線を引き、隣の領域の中央の列との接点を基準とする。そして、その基準を中心として上下 H 列以内のニューロンから投射先に結合があるものとする。CA3a, bニューロンは上記のルールで相互に結合を形成するが、それに加え投射先周辺の上下 H 列以内のニューロンからも投射を受け、両領域への全結合はSSTDPで更新される(図2(a)(b))。一方、CA3cニューロンは上記のルールで決定されるCA3bニューロンからASTDPで更新される投射を受ける(図2(c))。ここで、CA3cニューロンは自身の周辺からも投射を受けるがその範囲は非常に狭いため無視するものとする。

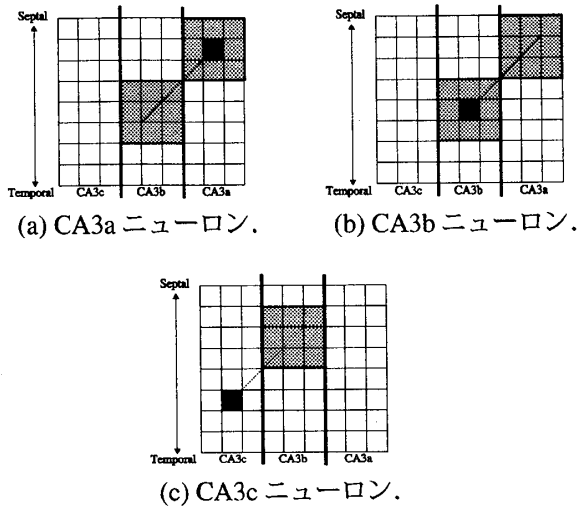


図2: 結合形成ルール (マス: ニューロン, 濃いグレーのマス: 投射先, 薄いグレーのマス: 投射元).

5. 計算機シミュレーション

5.1 シミュレーション条件

本シミュレーションでは重複する2つの時系列を記憶させた提案 CA3 モデルから得られる出力を評価する。まず、提案モデルの各パラメータは表1の通りに設定し、245個のニューロンによって構築した。次に、入力の時系列を構成するための8つの固定パターン(A~H)とランダムパターンを定義した。各固定パターンは48個のニューロン発火で重複がないように表現され、ランダムパターンはランダムに選択された30個のニューロン発火によって表現される。そして、これらのパターンの時間的変遷として重複する2つの時系列、時系列 I: A→B→C→D→E→F→G, 時系列 II: A→B→C→E→D→F→H を定義した。

表1: シミュレーションで用いたパラメータ。

N	245	H	5
$\delta_{CA3b \rightarrow CA3c}$	8	$\eta_{CA3b \rightarrow CA3c}$	15
$\delta_{CA3b \rightarrow CA3b}$	7	$\eta_{CA3b \rightarrow CA3b}$	-3
$\delta_{CA3a \rightarrow CA3b}$	8	$\eta_{CA3a \rightarrow CA3b}$	-2
$\delta_{CA3a \rightarrow CA3a}$	7	$\eta_{CA3a \rightarrow CA3a}$	-2
$\delta_{CA3b \rightarrow CA3a}$	13	$\eta_{CA3b \rightarrow CA3a}$	4
$\tau_m^{CA3b}, \tau_m^{CA3a}$	20	τ_m^{CA3c}	5
θ	0.047	V_{init}	0.0
σ	2	τ_s	2.5
τ_{inh}	2	R_{firing}^{RC}	0.5
R_{firing}^{ext}	0.0001	C_{CA3b}, C_{CA3a}	1.6
C_{CA3c}	1.0		

ここで、海馬への入力は EC を経由して入力される。しかし、EC で θ 位相歳差と呼ばれる現象が生じることが明らかにされており、この位相歳差によって海馬への入力が調整されることで時系列記憶が海馬で形成され

ることにつながると考えられている [10]。 θ 位相歳差とは海馬で観測される θ 波に対してニューロンの発火位相が周期を経るごとに徐々に進む現象のことで、ニューロンは θ 波のある周期のある位相で発火し始め、次の周期では進んだ位相で発火する。そして、位相進みが θ 波の 1 周期分になった時に発火が終わる。本シミュレーションでは EC で θ 位相歳差が生じたとして、時系列は位相歳差を想定して入力される。ここで、 θ 波 1 周期を 1 サイクルと呼ぶことにし、1 サイクルの長さを 40 単位時間と設定した。そして、1 サイクル毎に時系列の新しいパターンがサイクルの最後に入力され、サイクル毎に 10 単位時間位相が進むとした。図3に示すとおり時系列の最初のパターン (ここでは A) は 1 番目のサイクルの最後に入力され、2 番目のサイクルでは 10 単位時間進んで入力される。そして、位相歳差が θ 波の 1 周期分を超えた 5 番目のサイクルでそのパターンの入力は消える。このように時系列の各パターンを入力していくと、時系列の最後のパターンが消えるまでに 10 サイクル必要となる。本シミュレーションではこのようにして 1 つの時系列を 10 サイクルとして入力することで θ 位相歳差を模倣した。このとき、各時系列の前後にはランダムパターンが続いているものとしている。また、各サイクル間に 40 単位時間発火させない期間を設けることで各サイクルを分離した。

	early ← - - → late
1st cycle	* → * → * → A
2nd cycle	* → * → A → B
3rd cycle	* → A → B → C
4th cycle	A → B → C → D
5th cycle	B → C → D → E
6th cycle	C → D → E → F
7th cycle	D → E → F → G
8th cycle	E → F → G → *
9th cycle	F → G → * → *
10th cycle	G → * → * → *

図3: 位相歳差を考慮した時系列提示法: 時系列 I の場合 (文字: 固定パターン, →: パターンの変遷, *: ランダムパターン)。

まず、各時系列を 2 回入力し記憶させる。この時、DG→CA3 の結合が記憶に重要であるため [11]、2 つの時系列は DG を経由して CA3 全領域に入力されるとした。次に、各時系列のパターン A からパターン F までの部分を入力し提案モデルの出力を得る。その際、提案モデルが各時系列の入力順序の差を利用して時系列 I のパターン F と時系列 II のパターン F を区別できる出力を行うか確認する。ここで、EC→CA3 の結合が想起に重要であるため [11]、この部分時系列は EC から CA3 へ入力される。しかし、EC からの結合は CA3a, b に限定されているので各時系列を構成するパターンは CA3a, b にのみ入力した。

5.2 シミュレーション結果・考察

想起過程において、入力は CA3a, b に限定されるが、CA3a の方が EC に近いので CA3b より 1 単位時間早く

入力を受け取るものとしてシミュレートした。

図4(a)(b)は各時系列の6番目のサイクルが入力された際の各領域の出力にどのパターンがどれだけ含まれているか示したものである。同サイクルのはじめにパターンCがCA3a, bに入力され、その後10単位時間ごとに各時系列における次のパターンが入力される。ここで、各パターンはそのサイクルで一度しか入力しないが、CA3a, bにおいて各パターンの周期的な活動が見られる。これは同領域の自己想起によって想起が繰り返されるためである。また、CA3cの状態を見てみると、時系列IとしてパターンFが与えられた際にはパターンGがCA3cより出力されている(図4(a))。一方、時系列IIとしてパターンFが与えられた際にはパターンHが優位に出力されている(図4(b))。つまり、提案モデルでは同じパターンFが入力されているにもかかわらず、各時系列で異なる出力が得られることを示している。この差を利用することで時系列の曖昧性解消が可能になると考えられる。

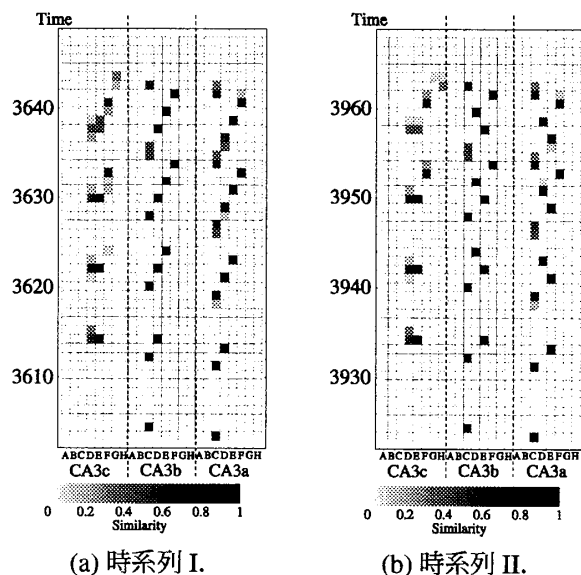


図4: 第6サイクルにおけるCA3モデルの出力。

6. まとめ

本論文では、まずCA3の詳細な解剖学的知見とSTDPに関する生理学的知見より得られる場所依存性に着目し、CA3が機能的に自己想起と相互想起の2つに分離できることを示した。そして、計算機シミュレーションから、CA3a, bの自己想起によって入力パターンが周期的に想起され、同領域がエルマンネット[2]の文脈層と同様に過去の情報を利用可能にすることを示した。また、時間順序を反映する相互想起結合を通じてこの蓄えられた情報がCA3cに伝達されることで、その情報の差は異なるパターンの想起となり、曖昧性解消に寄与する情報となる。だが、CA3は時系列の差を用いて同じパターン(例:パターンF)を異なるパターン(例:パターンF_I, F_{II})として区別するだけであり、区別したパターンを用いた想起関係(例:F_I→G, F_{II}→H)を学習できない。そのため、CA3では重複時系列を区別し、想起する曖昧性除去が実現できない。しかし、吉田

らは計算機シミュレーションからCA1の選択性がCA3の学習後の出力によって調整されることを示している[12]。そのため、CA3の出力をCA1が反映し、その想起関係を学習でき、CA3-CA1において重複時系列の曖昧性除去が実現される可能性が高いことが示唆される。

参考文献

- [1] Howard Eichenbaum: Hippocampus: Cognitive Processes and Neural Representations that Underlie Declarative Memory, *Neuron*, 44, pp.109–120, (2004).
- [2] Jeff L. Elman: Finding structure in time, *Cognitive Science*, 14, pp.179–211, (1990).
- [3] Norio Ishizuka, Janet Weber, David G. Amaral: Organization of Intrahippocampal Projections Originating From CA3 Pyramidal Cells in the Rat, *The Journal of Comparative Neurology*, 295, pp.580–623, (1990).
- [4] Norio Ishizuka, W. Maxwell Cowan, David G. Amaral: A Quantitative Analysis of the Dendritic Organization of Pyramidal Cells in the Rat Hippocampus, *The Journal of Comparative Neurology*, 362, pp.17–45, (1995).
- [5] Dominique Debanne, Beat H. Gähwiler, Scott M. Thompson: Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures, *Journal of Physiology*, 507, 1, pp.237–347, (1998).
- [6] Minoru Tsukada, Takeshi Aihara, Yuki Kobayashi, Hideaki Shimazaki: Spatial Analysis of Spike-Timing-Dependent LTP and LTD in the CA1 Area of Hippocampal Slices Using Optical Imaging, *Hippocampus*, 15, 1, pp.104–109, (2005).
- [7] Attila I. Gulyás, Richard Miles, Norbert, Hájos, Tamás F. Freund: Precision and Variability in Postsynaptic Target Selection of Inhibitory Cells in the Hippocampal CA3 Region, *European Journal of Neuroscience*, 5, pp.1729–1751, (1993).
- [8] D.A. August, W.B. Levy: Temporal Sequence Compression by an Integrate-and-Fire Model of Hippocampal Area CA3, *Journal of Computational Neuroscience*, 6, pp.71–90, (1999).
- [9] Eugene M. Izhikevich, Niraj S. Desai: Relating STDP to BCM, *Neural Computation*, 15, pp.1511–1523, (2003).
- [10] 山口陽子: 海馬におけるシータリズム位相コードと記憶, *生体の科学*, 55, 1, pp.33–42, (2002).
- [11] Alessandro Treves, Edmund T. Rolls: Computational Constraints Suggest the Need for Two Distinct Input Systems to the Hippocampal CA3 Network, *Hippocampus*, 2, 2, pp.189–200, (1992).
- [12] 吉田基治, 林初男: 興奮波の時空間活動パターンを用いた時系列情報コーディング, *信学技法*, NLP2003-112, pp.7–12, (2003).