

G-017

海馬 CA3 の空間・時間選択性の相互作用による T 字迷路課題を想定したループ時系列の曖昧性解消 Cooperation between Spatial and Temporal Selectivities of Hippocampal CA3 Disambiguates Looped Sequence Assumed T-maze Test

佐村 俊和[†] 服部 元信[‡] 菊地 進一[†] 石崎 俊[†]
Toshikazu SAMURA Motonobu HATTORI Shinichi KIKUCHI Shun ISHIZAKI

1. まえがき

海馬では1つのエピソードを神経活動の時系列として表現し、さらに複数の時系列をつなぎ合わせることで記憶を形成しているという仮説が提案されている [1]. 例えば $A \rightarrow B \rightarrow C$, $X \rightarrow B \rightarrow Y$ という2つの時系列を記憶すると、記憶空間内では共通する B によって2つの時系列がつなぎ合わされていると考えられている。しかし、 B の次に C , Y のどちらを想起すべきかわからなくなる問題が生じる。つまり、複数の時系列が連合されるということは、連合された時系列の想起において曖昧性が生ずることを意味する。そのため、正しく個々の記憶を区別し想起するためには、この曖昧性を解消する仕組みが不可欠であると考えられる。海馬には回帰側枝 (Recurrent Collateral: RC) と呼ばれる特異な再帰結合を持つ CA3 領域がある。我々は、同領域の詳細な生理学・解剖学知見に着目することで CA3 が自己想起・相互想起の2つの機能を併せ持つと提案し、その2つの機能の相互作用が時系列曖昧性解消に関与することを計算機シミュレーションにより示している [2]. さらに、CA3 の自己想起領域は空間選択性を相互想起領域は時間選択性を持ち、機能ではなくその選択性の相互作用が時系列曖昧性解消に寄与することが計算機シミュレーションにより示されている [3]. 本研究では、CA3 の空間選択性と時間選択性の相互作用による時系列曖昧性解消の妥当性検証を目的とする。そのため、ラットの記憶実験によく用いられる T 字迷路課題の中で Wood らが用いた時系列曖昧性を生ずるタスク [4] を想定した時系列を用いて計算機シミュレーションを行う。そして、この実際に起こりうる時系列においても CA3 における2つの選択性の相互作用が時系列曖昧性解消に有効であることを確認し同知見の妥当性を検証する。

2. CA3 における解剖・生理学知見

我々は生理学・解剖学知見より得られる以下の3つの場所依存性から CA3 における空間選択性と時間選択性を導き出した [3].

- CA3 下位領域依存性
 1. RC の結合様式
- 樹状突起位置依存性
 2. STDP の対称・非対称性
 3. シナプス加算様式の空間加算性・時間加算性

まず、CA3 ニューロンは他の CA3 ニューロンと RC によって再帰的に結合するが、その投射様式はその下位領域 (CA3a, CA3b, CA3c) ごとに異なる (図 1) [5].

特に CA3a, b のニューロンではその結合の樹状突起上での位置が細胞体近くとなり、CA3c のニューロンでは細胞体より離れた位置となる。次に、その RC はスパイクタイミング依存可塑性 (Spike-Timing Dependent Plasticity: STDP) に従い可塑性を起こすことが知られている [6]. 最近の研究では抑制性細胞の影響により STDP が対称・非対称性を示すことが明らかにされている [7]. 抑制性細胞の密度が高い細胞体近くでは対称性 (SSTDP) 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性 (ASTDP) になるとされている。さらに、STDP (実際は LTP/LTD) のシナプス加算様式への影響も樹状突起の位置に応じて変化することが明らかにされている [8]. シナプス加算様式は空間加算性と時間加算性の2つに分類できる。まず、空間加算性ではニューロンの発火に同期した入力が必要とされる。一方、時間加算性では同期した入力がなくとも積分的にニューロンは発火できる。Xu らは繰り返される LTP によって、細胞体近くの樹状突起では 20ms 弱の長い時間窓に到着する入力に対する反応が強くなり (時間加算性の増強)、遠い場合では 5ms 未満の短い時間に到着する入力に対する反応が強くなることを示している (空間加算性の増強)。

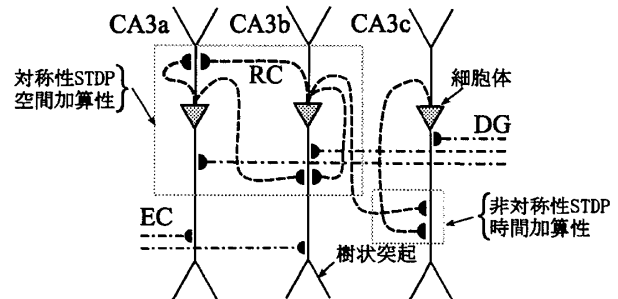


図 1: CA3 における場所依存性。

3. CA3 の空間・時間選択性

CA3 の生理学・解剖学的知見を統合すると空間選択性を示す CA3a, b と時間選択性を示す CA3c の2つに分離できる。まず、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 SSTDP となり、時間加算性を示す。ここで、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、ニューロンは同時に発火したニューロンの組 (パターン) に選択的に反応するようになることを意味し、自己想起的な結合重みが獲得される。また、CA3a, b は時間加算性を示すため、ニューロンは一定期間に入力があれば、その順序に関係なく発火できることを意味する。つまり、CA3a, b は入力順という時間情報ではなく入力の空間情報 (パターン) に対して選択性を示

[†]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

すことになる。一方、CA3cは細胞体から離れた樹状突起でRCを受けるため、その可塑性則はASTDPとなり、空間加算性を示す。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、結合重みに発火した順序が反映されることになり、相互想起的な結合重みが獲得される。さらに、空間加算性では短い間に入力がなされた場合に発火しやすくなる。そのため、CA3cでは短い時間内に記憶順に入力がある場合に発火しやいため、入力順という時間情報に対して選択性を示すことになる。

4. 計算機シミュレーション

4.1 シミュレーション条件

本シミュレーションでは我々の提案したCA3モデル[3]を利用した。また、woodらの用いた帰還経路を持つT字迷路課題[4]を想定した時系列を用いてモデルを評価した。まず、重複のない90個のニューロン発火で表現される7つのパターン(A~G)と、パラメータ($w^{DG,EC} = 6.0, w_{max} = 7.0$)を設定した。T字迷路課題として共通の縦通路を通過して左(右)に曲がっては元に戻り、再度縦通路を通過し、次は右(左)に曲がって元に戻るを繰り返すタスク[4]がラットに要求される状況を想定した(図2)。ここでは、ラットの通る通路上の各ポイントに上述の7つのパターンを割り当て、 $\rightarrow A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow C \rightarrow G \rightarrow A \rightarrow$ というループ時系列が入力されるとした。つまり、Cの部分でG(左)、D(右)になるのか曖昧性が生じることになる。ラットがこのタスクを行うためにはこの曖昧性の解消が必要となる。そのためには過去にどのような入力があったか(ここではCの前がB、Fだったのか)という情報が必要とされる。本研究では、この時系列を2回入力し記憶させた後、そのような情報が得られるか確認した。

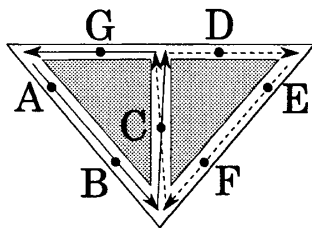


図2: T字迷路課題を想定した時系列

4.2 シミュレーション結果・考察

図3(a),(b)はループ時系列を記憶した後にその一部である $\alpha: G \rightarrow A \rightarrow B \rightarrow C$, $\beta: D \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow C$ をそれぞれ入力した場合の各下位領域におけるモデルの出力と各パターンとの方向余弦を示す。そのため、ある時刻における各領域の出力パターンを確認できる。両時系列とも最初のパターン(G, D)がCA3a, bに入力され、それに応じたパターンの出力(G, D)が確認できる。同様に、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、それに応じた出力がCA3a, bよりされている。ここで、各パターンは一度しか入力されないが、CA3a, bにおいて各パターンの周期的な想起が確認できる。次に、この出力を受けるのがCA3cであるが、その出力を見ると α としてCが与えられた際

にはDが出力されている(図3(a), 時刻3560付近)。一方、 β としてCが与えられた際にはGが出力されている(図3(b), 時刻3720付近)。つまり、提案モデルでは同じCが入力されているにもかかわらず、異なる出力がされることを確認した。

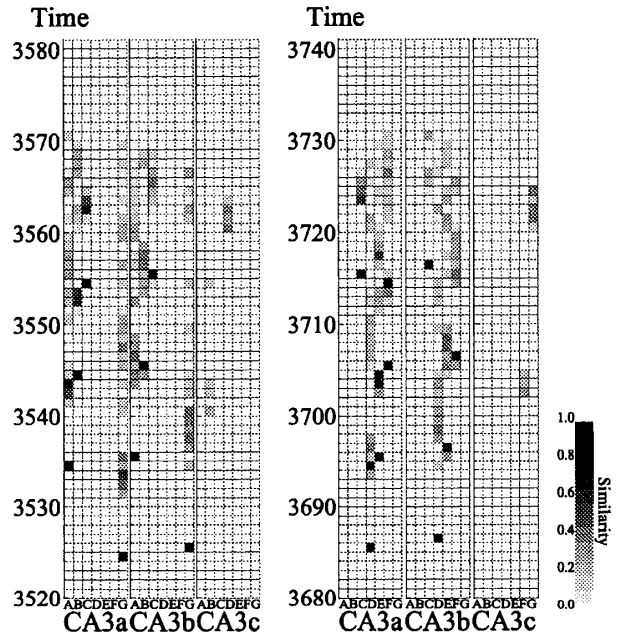


図3: 部分時系列入力時の提案モデル出力。
(a) α 入力時. (b) β 入力時.

5. まとめ

本研究では、CA3の空間選択性と時間選択性に基づく時系列曖昧性解消の妥当性を検証するために、ラットの記憶実験によく用いられるT字迷路課題を想定した時系列による計算機シミュレーションを行った。時系列の曖昧性を解消するためには、過去にどのような入力があったかという情報が必要となる。本シミュレーションではCA3a, bの周期的な想起によってこれまでの入力が蓄えられ、CA3cがそれを受け取ることで、過去の入力に応じた異なる出力が現れた。これは、過去にどのような入力があったかを表現する反応がCA3cに出力されたことを意味し、CA3cに現れる情報を利用すれば曖昧性解消を実現することが可能である。つまり、T字迷路課題を想定した時系列における曖昧性解消においても、CA3の空間・時間選択性の相互作用が有効であることが確認され、同知見の妥当性が検証された。

参考文献

- [1] Eichenbaum, H.: *Neuron* **44** (2004) 109-120
- [2] Samura, T. *et al.*: *LNCS* **4232** (2006) 117-126
- [3] Samura, T. *et al.*: *LNCS* **4669** (2007) 49-58
- [4] Wood, E.R. *et al.*: *Neuron* **27** (2000) 623-633
- [5] Ishizuka, N. *et al.*: *J. Comp. Neurol.* **295** (1990) 580-623
- [6] Debanne, D. *et al.*: *J. Physiol.* **507** (1998) 237-247
- [7] Tsukada, M. *et al.*: *Hippocampus* **15** (2005) 104-109
- [8] Xu, N. *et al.*: *J. Neurosci.* **26** (2006) 3002-3009