

空間・時間選択性に基づく海馬 CA3 の分離と時系列曖昧性解消への関与 Contribution of Spatial and Temporal Selectivity in Hippocampal CA3 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た [1]. この記憶空間はエピソードによって構成され, そのエピソードは皮質からの連合表現の時系列として表現されている. さらに, 複数のエピソードがそれらに共通する要素によって連合され, 記憶空間が構築されている. ここで, 複数のエピソードがその共通項により連合されるということは, 共通項においてどちらのエピソードを想起すればいいのか曖昧になる問題が生じる. そのため, 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.

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. その特異性のため, CA3 が着目され様々なモデルが提案されている. 佐村らは CA3 が自己想起・相互想起の 2 つの機能に分離されると提案 [2] しており, さらにその機能的分離が時系列曖昧性解消への関与を計算機シミュレーションにより示している [3]. 彼らはニューロンが CA3 の下位領域のどこに位置するかによって RC の投射が変化する知見 [4] と樹状突起上の位置によってスパイクタイミング依存性シナプス可塑性 (Spike-Timing Dependent Plasticity: STDP) のプロフィールが変化する知見 [5] の 2 つの場所依存性に着目し, CA3 の機能的分離を導いている. 本研究ではさらに STDP のシナプス加算性への影響が樹状突起上の位置によって変化する知見 [6] と, AMPA レセプター (AMPA Receptor: AR) の発現が樹状突起上の位置によって変化する知見 [7] の 2 つの場所依存性にも着目する. まず, これらの場所依存性より CA3 は自己想起・相互想起の機能で分離されるというより, 空間選択性と時間選択性を持つ領域に分離されることを提案し, さらに, 選択性に基づく CA3 の分離が時系列曖昧性解消に寄与することを計算機シミュレーションにより示す. また, CA3 の分離と単純回帰ネットワーク (Simple Recurrent Network: SRN) との対応についても言及する.

2. 海馬における解剖・生理学知見

2.1 CA3 の神経結合

海馬は歯状回 (Dentate Gyrus: DG), CA3, CA1 の 3 つの領域からなる. その CA3 は CA3a (CA1 寄り), CA3b, CA3c (DG 寄り) の 3 つの下位領域に分割され, DG と皮質から入力を受ける嗅内野 (Entorhinal Cortex: EC) と接続している (図 1(a)). このとき, DG は全下位領域へ, EC は CA3a, b にのみ結合することが明らかにされている [8].

[†]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

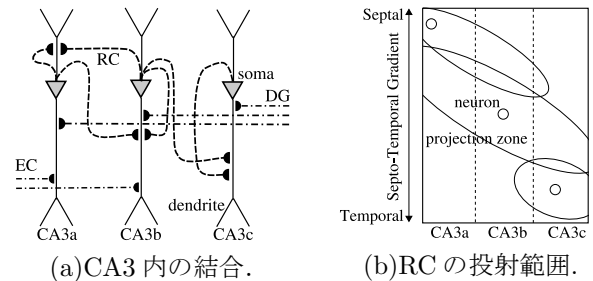


図 1: CA3 の神経結合.

2.2 CA3 下位領域に基づく場所依存性

CA3 ニューロンはその他の CA3 ニューロンと RC によって再帰的に結合するが, その投射様式は下位領域ごとに異なる [4]. 図 1(b) は, 下位領域毎の RC の結合様式の変化を示している. まず, CA3a ニューロンの RC は CA3a と CA3b に限定されているが, CA3b への投射は側頭葉 (temporal) 側へと伸びる. 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側へ, CA3a への結合は中隔核 (septal) 側へ伸びている. 最後に, 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. この投射範囲の場所依存性の他に, 樹状突起上での RC 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 (図 1(a)) [4]. CA3a, b ニューロンは細胞体近くの樹状突起で RC を受け, 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.

2.3 樹状突起位置に基づく場所依存性

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 (Long-term potentiation: LTP/ Long-term Depression: LTD) と幅が決定し, 重みが変わる. 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 [5]. 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 (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プロフィール (ASTDP) になるとされている. このように STDP は樹状突起上でのシナプス位置によってプロフィールが変化する場所依存性を示す.

さらに, STDP (実際は LTP/LTD) のシナプス加算様式への影響も場所依存性を示すことが明らかにされている. シナプスの加算様式は興奮性シナプス後電位 (Excitatory Post-Synaptic Potential: EPSP) の時定数に基づき空間加算と時間加算の 2 つに分類できる [9]. まず, EPSP の減衰が早い場合は空間加算性となり, ニューロンの発火には同期した入力が必要とされる. 逆に, 減衰が遅い場合は時間加算性となり, 同期した入力がなくとも積分的にニューロンは発火することができる. 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、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 [6]. つまり、STDP によって細胞体近くでは時間加算が、遠くでは空間加算が増強されることを意味している。

さらに、AR の発現も場所依存性を示している [7]. 細胞体近くでは AR の発現が低くなり、遠くでは発現が高い。一方、NMDA レセプター (NMDA Receptor: NR) の発現は場所依存性を示さないことも明らかにしている。両レセプターとも EPSP に関与しているが、その時定数に違いがある。AR の時定数は短く、EPSP が素早く減衰するのに対し、NR ではその減衰が遅い。そのため、AR の発現が低い近位部位では時間加算に、高い遠位部分では空間加算に適している。これは STDP のシナプス加算様式への影響における場所依存性とも一致しており、細胞体近位での時間加算と、遠位における空間加算の存在が強く示唆される。

3. 海馬 CA3 の空間・時間選択性

上記の場所依存性を統合すると、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すことになる。

逆に、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。結果として、空間選択性を示す CA3a, b と時間選択性を示す CA3c の 2 つに分離して考えることができる。

4. 提案海馬 CA3 モデル

4.1 ニューロンモデル

本研究では Izhikevich の提案したニューロンモデル [10] を修正して用いる。次式は i 番目のニューロンの時刻 t の膜電位を示す。

$$C \frac{dv_i(t)}{dt} = k(v_i(t) - v_r)(v_i(t) - v_t) - u_i(t) + I_i(t), \quad (1)$$

C は膜容量, v_r は静止膜電位, v_t は瞬間閾値, u は回復電流, そして I は入力によって生じた EPSP の総和を表す。次に, i 番目のニューロンの時刻 t の回復電流は次式で計算され,

$$\frac{du_i(t)}{dt} = a\{b(v_i - v_r) - u_i(t)\}, \quad (2)$$

a は回復時定数, b は u の v に対する影響度を表す。ここで、膜電位が v^{peak} を超えた場合に細胞が発火したとして、膜電位を c に、回復電流を $u_i(t) + d$ にリセットする (d は発火時における流入・流出電流の関係を意味する)。 i 番目のニューロンの時刻 t の EPSP の総和は次式で計算され,

$$I_i(t) = E_i^{\text{DG-EC}}(t) + E_i^{\text{CA3}}(t), \quad (3)$$

$E_i^{\text{DG-EC}}(t)$ と $E_i^{\text{CA3}}(t)$ は i 番目のニューロンが最後に発火した時から現時刻 t までの期間の入力により生じた各領域における EPSP の総和を表し、次式で計算される。

$$E_i^{\text{DG-EC}}(t) = \sum_k w^{\text{DG-EC}} \varepsilon(t - t^k), \quad (4)$$

$w^{\text{DG-EC}}$ は CA3 の外部入力に対するシナプス重み, $\varepsilon(t - t^k)$ はその期間の k 番目の入力によって生じた EPSP の現時点での大きさを表し, t^k は k 番目の入力の発火時刻を表す。

$$E_i^{\text{CA3}}(t) = \sum_j \sum_k w_{ij}(t_j^k + \delta_{ij}) \varepsilon(t - t_j^k - \delta_{ij}), \quad (5)$$

$w_{ij}(t_j^k + \delta_{ij})$ は j 番目のニューロンの k 番目の出力が i 番目のニューロンに到着したときのシナプス重みを表す (δ_{ij} は伝達遅延)。 $\varepsilon(t - t_j^k - \delta_{ij})$ はその期間の j 番目のニューロンの k 番目の出力によって生じた EPSP の現時点での大きさを表す。単一の入力が到着して t' 経過したときの EPSP の大きさは次式で計算される。

$$\varepsilon(t') = \frac{\alpha}{\tau} t' \exp(1.0 - \frac{t'}{\tau}), \quad (6)$$

α は EPSP の最大電位, τ は時定数を表しており、AR, NR によって異なる値とする。

4.2 シナプス形成

まず、図 1(b) のように CA3 を 2 次元マップとして捉え、CA3a→CA3c 方向を x 軸 (最大 W)、septal→temporal 方向を y 軸 (最大 H) とし、ニューロンは x, y 軸の整数座標に存在するものとする。ある座標 (x_i, y_i) のニューロン i からある座標 (x_j, y_j) のニューロン j に投射する結合の存在確率は次式によって計算される。

$$P_{ij} = \exp\left(\frac{\{(y_j - y_i)\text{Cos}\theta + (x_j - x_i)\text{Sin}\theta\}^2}{\iota R(x_i)} + \frac{\{(x_j - x_i)\text{Cos}\theta + (y_j - y_i)\text{Sin}\theta\}^2}{\kappa R(x_i)}\right), \quad (7)$$

$R(x)$ は投射範囲を与えるもので、ニューロン i の x 座標に依存して以下の式で求められる。

$$R(x) = \lambda_{\min} + \lambda_{\max} \left(\frac{1}{1 + \exp(x - 1.5W)} \right), \quad (8)$$

λ_{\min} , λ_{\max} はそれぞれ最小・最大範囲を表す. 各結合の有無はその存在確率に基づき決定され, 結合重みは $0 < w_{ij} \leq w_{\text{mit}}$ の範囲でランダムに設定される. さらに伝達遅延とレセプターの種類も設定される. ニューロン i からニューロン j への投射の伝達遅延 δ_{ij} は次式に従い決定される.

$$\delta_{ij} = 1.0 + \delta_{\text{base}} \frac{\sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2}}{H} X, \quad (9)$$

δ_{base} は基準となる伝達遅延, X はポアソン乱数 ($\lambda = 1$) を表す. 本研究では, 簡単のために細胞体近くでは NR が優位で, 遠くでは AR が優位であると仮定する. そのため, CA3a ($x_j \leq W/3$), CA3b ($W/3 < x_j \leq W/1.5$) では RC のレセプターの種類は NR とし, CA3c ($W/1.5 < x_j$) では AR とする.

4.3 STDP

i 番目のシナプス後細胞と j 番目のシナプス前細胞の発火タイミング Δt は以下の式で与えられる.

$$\Delta t_{ij} = (T_i - T_j) - \eta - \delta_{ij}, \quad (10)$$

T_i と T_j はそれぞれの細胞の発火時刻を表し, η は STDP に関与するレセプターの活性時間を定義している. 本研究では, *semi-nearest-neighbor* 法 [11] によってスパイクのペアを決定し, ペアごとに以下の式に基づきシナプス重みを更新した.

$$\Delta w_{ij} = \beta \left\{ 1.0 - \gamma (0.12 \Delta t_{ij})^2 \right\} \exp \left(\frac{-(0.12 \Delta t_{ij})^2}{2} \right), \quad (11)$$

$$w_{ij}(t + \Delta t) = w_{ij}(t) + \Delta w_{ij}, \quad (12)$$

β は最大の更新量, γ は時定数を表す. このとき, SSTDP で更新される CA3a, b への結合の時定数は常に 0.65 に設定する. 一方, ASTDP で更新される CA3c への結合の時定数は以下のように決定する.

$$\gamma = \begin{cases} 0.01 & \Delta t_{ij} \geq 0 \\ 0.65 & \Delta t_{ij} < 0. \end{cases} \quad (13)$$

ここで, 更新後のあるニューロンの総シナプス重みが w_{max} を超えた場合, そのニューロンの重みの増強を停止させる. 停止後, 総シナプス重みが w_{max} を下回った場合, 増強は再開される. また, あるシナプス重みが w_{min} を下回った場合, その重みは w_{min} に設定される.

4.4 記銘と想起

本モデルの記銘時には式 (5) を停止させ想起は行わせないものとする. 一方, 想起時にはシナプス重みの更新を行わず, 記銘を行わせない. ここで, DG からの入力 が記銘に重要であり, EC からの入力 が想起に重要である知見がある [12]. EC からの入力は CA3a, b に限定されている (図 1(a)) ため, 想起時には CA3a, b へのみ入力を与えるが, CA3a の方が EC に近いため CA3b より 1 単位時間早く入力を受け取るものとする. また, ここで入力は θ 相歳差に基づいた入力法 [3] で与えるものとする.

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した. まず, 提案モデルの各パラメータは生理データに基づき表 1 の通りに設定し 735 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 6 つの固定パターン (A~F) とランダムパターン (*) を定義した. 各固定パターンは 120 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 5% 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→*, 時系列 II: *→A→C→B→D→F→* を定義した. まず,

表 1: シミュレーションで用いたパラメータ

W	21	H	35
k	1.75	v_r	-55.0
v_t	-40.0	C	80
a	0.021	b	-1.7
c	-38.0	d	190.0
v^{peak}	10.0	w_{min}	1.0×10^{-7}
w_{max}	7.0	$w^{\text{DG-EC}}$	6.0
θ	0.25π	ι	20
κ	5	λ_{min}	0.5
λ_{max}	2.5	η_{CA3a}	0
η_{CA3b}	0	η_{CA3c}	10
δ_{base}	8	β	0.08
α_{NR}	24.5	τ_{NR}	5.0
α_{AR}	26.5	τ_{AR}	1.5

各時系列を 3 回入力し記憶 (記銘) させる. その後, 各時系列の部分時系列である時系列 I' :A→B→C→D と時系列 II' :A→C→B→D を入力し, 提案モデルの出力 (想起) したパターンから, 重複した D がどちらの時系列なのか区別できるかを確認した.

5.2 シミュレーション結果・考察

図 2(a), (b) は各時系列の部分時系列 I', II' が提示されている間の各領域の出力パターンと固定パターンとの類似性を示し, ある時刻における各領域の出力を確認できる. ここで, 出力と各固定パターンとの類似性は方向余弦により算出した. 両時系列とも最初にパターン A が CA3a, b に入力され, それに応じたパターン A の出力が確認できる. 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. また, CA3c の出力をみると, 時系列 I' としてパターン D が与えられた際にはパターン E が CA3c より出力されている (図 2(a)). 一方, 時系列 II' としてパターン D が与えられた際にはパターン F が出力されている (図 2(b)). つまり, 提案モデルでは同じパターン D 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おり、この出力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。

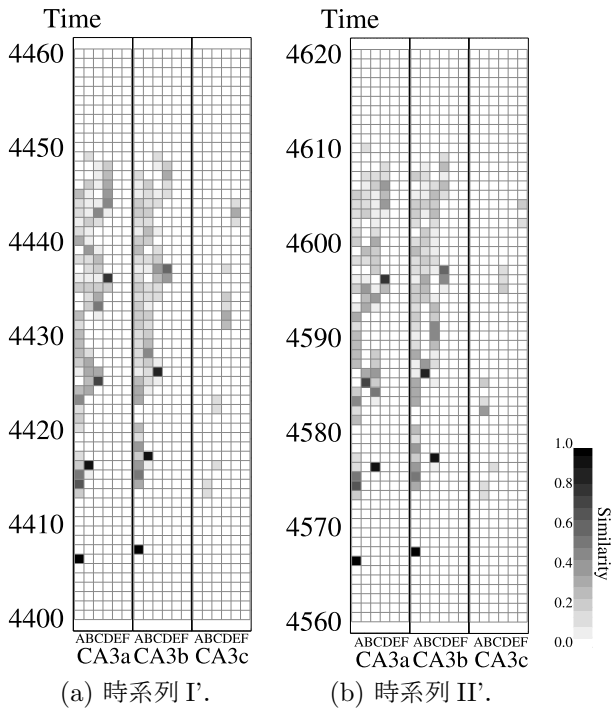


図 2: 部分時系列入力時の提案モデル出力。

6. まとめ

本論文では、まず CA3 の解剖学的知見と生理学的知見より得られる場所依存性に着目し、CA3 が空間選択性と時間選択性を示す領域に分離可能であることを示唆した。特に、CA3a, b が空間選択性になり、CA3c が時間選択性となることをその領域の STDP プロフィールとシナプスの加算様式より示した。さらに、選択性に基づき分離した海馬 CA3 が時系列曖昧性解消に寄与する出力が可能であることを計算機シミュレーションにより示した。まずパターンは CA3a, b に入力され、自己想起的な空間選択性により同領域内ではこれまでの入力がかえり出し想起される。次に、蓄えられた情報は入力の時間情報に敏感な CA3c に伝達され、その情報の差（ここでは入力順という小さな差異）に基づき異なるパターンが想起されることになる。つまり、CA3a, b に過去の入力が蓄えられ、過去の情報が利用可能になることで曖昧性解消に寄与する情報が CA3c から出力可能になると考えられる。このようにして過去の情報を利用するネットワークとして SRN がある。提案モデルを SRN と比較すると、CA3c は SRN の文脈層に相当し、履歴として機能する CA3a, b は菊地らの提案した SRN[13] の短期記憶部分に相当すると考えられる。菊地らの SRN では短期記憶を持つ構造によって時系列記憶の学習が容易になるとしているが、海馬においてもこのような構造を持つことによって、時系列曖昧性解消だけでなく、時系列学習を容易にしている可能性が示唆される。

参考文献

- [1] Eichenbaum, H.: Hippocampus: Cognitive Processes and Neural Representations that Underlie Declarative Memory. *Neuron* **44** (2004) 109-120
- [2] Samura, T., Hattori, M. and Ishizaki, S.: Autoassociative and Heteroassociative Hippocampal CA3 Model Based on Physiological Findings. *Abstracts of BrainIT2006*, (2006) 62
- [3] Samura, T., Hattori, M. and Ishizaki, S.: Sequence Disambiguation by Functionally Divided Hippocampal CA3 Model. *LNCS*, **4232** (2006) 117-126
- [4] Ishizuka, N., Weber, J., Amaral, D.G.: Organization of Intrahippocampal Projections Originating From CA3 Pyramidal Cells in the Rat. *J. Comp. Neurol.* **295** (1990) 580-623
- [5] Tsukada, M., Aihara, T., Kobayashi, Y., Shimazaki, H.: Spatial Analysis of Spike-Timing-Dependent LTP and LTD in the CA1 Area of Hippocampal Slices Using Optical Imaging. *Hippocampus* **15** (2005) 104-109
- [6] Xu, N., Ye, C., Poot, M., Zhang, X.: Coincidence Detection of Synaptic Inputs Is Facilitated at the Distal Dendrites after Long-Term Potentiation Induction. *J. Neurosci.* **26** (2006) 3002-3009
- [7] Nicholson, D.A., Trana, R., Katz, Y., Kath, W.L., Spruston, N., Genisman, Y.: Distance-Dependent Differences in Synapse Number and AMPA Receptor Expression in Hippocampus CA1 Pyramidal Neurons. *Neuron* **50** (2006) 431-442
- [8] Ishizuka, N., Maxwell, W., Amaral, D.G.: A Quantitative Analysis of the Dendritic Organization of Pyramidal Cells in the Rat Hippocampus. *J. Comp. Neurol.* **362** (1995) 17-45
- [9] 宮川博義, 井上雅司: ニューロンの生物物理. 丸善株式会社 (2003)
- [10] Izhikevich, E.M.: *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT press (2007)
- [11] Izhikevich, E.M., Desai, N.S.: Relating STDP to BCM. *Neural Comput.* **15** (2003) 1511-1523
- [12] Treves, A., Rolls, E.T.: Computational Constraints Suggest the Need for Two Distinct Input Systems to the Hippocampal CA3 Network. *Hippocampus* **2** (1992) 189-200
- [13] 菊地進一, 中西正和: 短期記憶を用いたリカレントニューラルネットワークと高速な構造学習法. *電子情報通信学会論文誌 J84-D-II* (2001) 159-169