

# 皮質-海馬記憶システムに関する研究

## A study on the cortico-hippocampal memory system

渡辺 秀典

### 1 研究背景

記憶はヒトのあらゆる認知活動を根底で支える、極めて重要な機能である。しかし、この機能が脳においてどのような情報処理機構で発現されるかは詳細にはわかっていない。そのため各分野で記憶の情報処理機構の解明を目指して研究が行われている。

脳損傷の症例等から日々の出来事の記憶、即ちエピソード記憶には、海馬及びその周辺部位が関わることを示唆されており、海馬はエピソードの一時的な貯蔵庫であると考えられている。しかしながら記憶の最終的な貯蔵庫は皮質領域であると考えられる生理学事実や海馬への感覚入力には皮質が起源である解剖学的知見から、記憶機能の発現を海馬及びその周辺部位だけに帰するには無理がある。特にエピソードの入力に対し既に貯えられている記憶を参照し、新規情報は学習するという機能は、皮質領域から海馬を含めたシステムで説明される必要がある。

そこで我々は新規情報学習機能を発現する皮質-海馬モデルを提案する。過去におけるいくつかの新規情報学習機能を示すニューラルネットワークモデルについては、実際の脳構造と詳細には未対応 [1] であったり、外部からの制御信号で学習機能が発現される [2]。本研究では、解剖学的な脳構造を参考に皮質-海馬モデルを構築し、このモデルが外部からの制御信号なしに自動的に入力情報から新規情報のみの学習することを目的とする。

### 2 皮質-海馬モデル

皮質 (以下 CX) から海馬にかけての解剖学的構造と投射経路 [3] を参考にして CX、嗅皮質 (以下 EC)、CA1、DG/CA3 で構成されるモデルを構築した (図 1)。各層を形成するニューロンは全て興奮性で、その内部ダイナミクスは連続時間型モデルを用いて表す。以下で、本研究の特徴が最も現われる EC 浅層

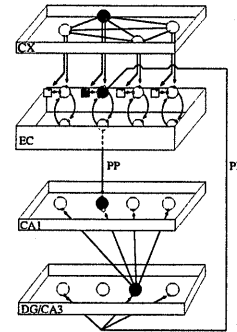


図 1: 解剖学的知見を参考に構築した皮質-海馬モデル

CX: 大脳皮質、EC: 嗅皮質、CA1: 海馬 CA1 領域、DG/CA3: 海馬歯状回及び CA3 領域、PP: 貫通繊維。丸は興奮性ニューロン、四角は抑制性ニューロンを示す。EC は浅層 (E1) ニューロンと深層 (E2) ニューロンからなる 2 層構造であり、それぞれが垂直に相互結合している。PP について EC 浅層ニューロンから DG/CA3 ニューロンへは疎でランダムな投射をし、E1 ニューロンはそれぞれ特定の CA1 ニューロンに投射する。

ニューロンのダイナミクスについて説明する。

#### 2.1 EC 浅層モデル

皮質-海馬のモデル化にあたり、CX から EC への入力経路について、CX 内の特定の領域から EC の特定の領域に投射し、この CX から EC への投射は興奮性ニューロンと共に EC の抑制性介在ニューロンにも終止すると仮定する。この抑制性介在ニューロンは近傍の興奮性ニューロンに結合し、興奮性ニューロンに抑制性の膜電位変化 (IPSP) を与える。

上記の仮定に従い、CX-EC 経路の終止領域である EC 浅層 (E1) をモデル化した。浅層における興奮性ニューロン  $i$  は、CX からの出力  $x_i^{CX}$ 、及び、EC 深層 (E2) における興奮性ニューロン  $i$  からの出力  $x_i^{E2}$  を受け取り、膜電位 (興奮性シナプス後電位、Excitatory Postsynaptic Potential, EPSP)  $a_i$  を増加させる。浅層における興奮性ニューロン  $i$  と深層における興奮性ニューロン  $i$  の相互に結合しており、

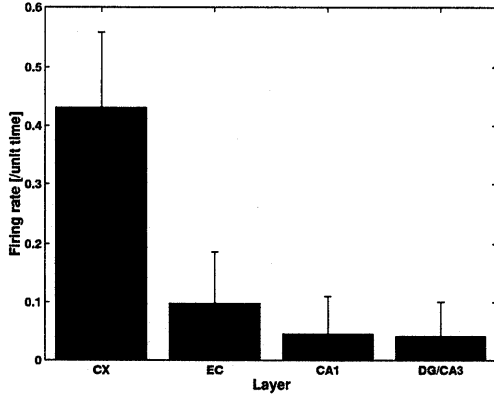


図 2: 既知パターンを入力した場合のニューロンの平均発火率

既知パターン入力後 50 単位時間内のニューロンの発火回数を計測し、単位時間当たりの発火頻度を算出した ( $n=100, \pm 1S.D.$ )。

EC における興奮性のニューロン活動を維持する。CX からの抑制性ニューロンの投射については、抑制性介在ニューロンのダイナミクスを省略し、その応答を EC の興奮性ニューロン  $i$  への抑制性入力による膜電位 (抑制性シナプス後電位、Inhibitory Postsynaptic Potential、IPSP)  $b_i$  で表す。つまり、ある CX ニューロンが発火した場合、EC 浅層の特定の領域内の興奮性ニューロンと抑制性ニューロンはともに CX ニューロンからの入力を受ける。抑制性ニューロンはその CX からの入力により、確実に発火するとし、同じ CX ニューロンからの入力を受ける EC 浅層ニューロンに抑制性の出力を与える。

ニューロンの発火条件は、EPSP と IPSP の差分  $a_i^{E1}(t) - b_i^{E1}(t)$  が閾値  $\theta^{E1}$  とニューロンの発火後の応答特性を表す不応性  $r_i^{E1}(t)$  の和より大きくなると、ニューロンは発火し、スパイク  $x_i^{E1}$  を出力する。以上の EC 浅層ニューロンのダイナミクスは次式である。

$$\begin{aligned} \tau_a^{E1} \frac{da_i^{E1}(t)}{dt} &= -a_i^{E1}(t) + w_{ii}^{E1 \leftarrow CX} x_i^{CX}(t - d_{ii}^{E1 \leftarrow CX}) \\ &\quad + w_{ii}^{E1 \leftarrow E2} x_i^{E2}(t - d_{ii}^{E1 \leftarrow E2}) \\ \tau_b \frac{db_i(t)}{dt} &= -b_i(t) + w_{ii}^{inhi} x_i^{CX}(t - d_{ii}^{E1 \leftarrow CX} - d_i^{inhi}) \\ \tau_r^{E1} \frac{dr_i^{E1}(t)}{dt} &= -r_i^{E1}(t) + \gamma^{E1} x_i^{E1}(t) \\ \text{If } a_i^{E1}(t) - b_i(t) &> \theta^{E1} + r_i^{E1}(t) \\ x_i^{E1}(t) &= \delta(t - t'), \\ a_i^{E1}(t' + 0) &= 0, b_i^{E1}(t' + 0) = 0 \end{aligned}$$

Otherwise

$$x_i^{E1}(t) = 0$$

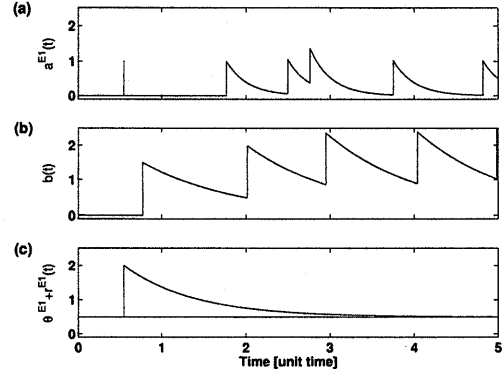


図 3: 既知パターンを入力した場合の EC#15 ニューロンの内部状態

(a) CX からの興奮性入力による興奮性の膜電位 (EPSP) の変化。CX からの興奮性入力は、時刻 0.5、1.8、2.8、3.8 に行なわれる。時刻 2.5 における興奮性入力は EC 深層ニューロンからのスパイクによる。(b) EC 内の抑制性ニューロンからの抑制性入力による抑制性の膜電位 (IPSP) の変化 (c) ニューロンの閾値と不応性の変化

ここで、 $d$  は、各添字が示す領域間のスパイク伝達遅延時間、 $w$ 、 $w^{inhi}$  は、各添字が示す領域をつなぐ興奮性のシナプスの結合強度と抑制性ニューロンのシナプスの結合強度、 $\gamma$  はニューロンの不応性の強度である。

尚、他層のニューロンにおいては抑制性ニューロンからの入力  $b(t)$  を除いて、同様の内部ダイナミクスに従う。

## 2.2 学習則

電気生理実験から、記憶の基礎過程とされるシナプスの伝達効率の変化について、長期増強 (long term potentiation、LTP) と長期抑制 (long term depression、長期抑制) が海馬において特徴的に観測されている。そこでシナプスの伝達効率の変化について最近の生理学的知見を参考にして本研究では以下で示されるようなシナプス結合強度変化  $\Delta w_{ij}$  が CA3-CA1 間のシナプスで起こり、外部からの入力パターンが学習される。

$$\Delta w_{ij}(\Delta t) = \begin{cases} A_+ e^{\tau_+ \Delta t}, & \text{for } \Delta t < 0 \\ 0, & \text{for } \Delta t = 0 \\ -A_- e^{\tau_- \Delta t}, & \text{for } \Delta t > 0 \end{cases}$$

ここでニューロン  $j$  からのスパイクがニューロン  $i$  に到着する時刻を  $t_{pre}$ 、ニューロン  $i$  の発火時刻を

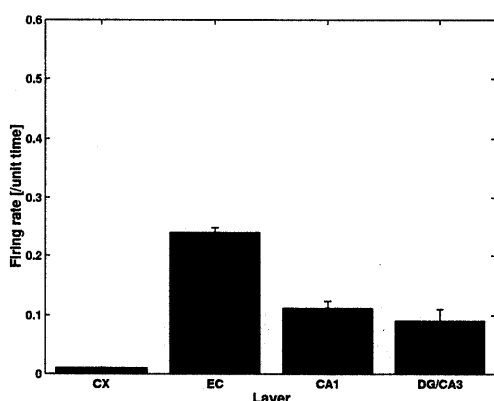


図 4: 新規パターンを入力した場合のニューロンの平均発火率

新規パターン入力後 50 単位時間内のニューロンの発火回数を計測し、単位時間当たりの発火率を算出した ( $n=100$ ,  $\pm 1S.D.$ )。

$t_{post}$  として、その時間差を  $\Delta t (= t_{pre} - t_{post})$  と定義した。 $\tau_+$  と  $\tau_-$  は LTP 及び LTD の効果の時間減衰時定数減衰で、 $A_+$  と  $A_-$  は、シナプス結合強度変化値の最大値と最小値である。

### 3 シミュレーション結果と考察

シミュレーションに当たり、EC 浅層ニューロンにおいて IPSP の時間減衰は EPSP のそれよりも速い ( $\tau_b > \tau$ ) とした。

また記憶パターンについては CX 層においてランダムに選ばれた 25 個のニューロンで構成される既知パターンと新規パターンの 2 つを用意する。既知パターンについては 25 個の CX ニューロンが相互に結合される。またこれらのパターンの入力については 1 単位時間内に CX 層の各ニューロンに一樣ランダムな分散で一度のみ与えられる。確実にニューロンを発火させるために、入力強度は閾値以上とし、入力時刻は同じニューロンへの入力でも 1 単位時間内で一樣ランダムに毎回ゆらぐ。

#### 3.1 既知パターンの入力

このモデルの CX に既知パターンを一度のみ入力した。図 2 で示されるように CX の活動度は高くなる。その理由は、CX では、入力されたニューロンがそれぞれシナプスで結合されているため、各々に出力スパイクを受渡し、既知パターンが連続して想

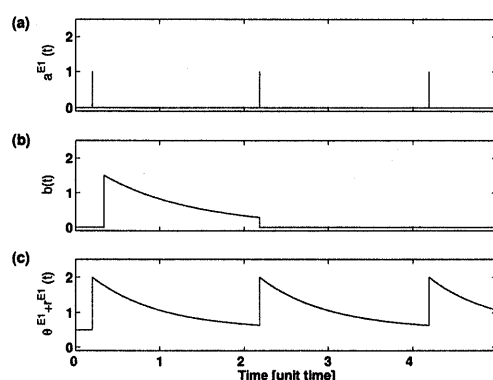


図 5: 新規パターンを入力した場合の EC#35 ニューロンの内部状態

(a) CX からの興奮性入力による興奮性の膜電位 (EPSP) の変化。CX からの興奮性入力は、時刻 0.2 に行なわれる。時刻 2.2、4.2 における興奮性入力は EC 深層ニューロンからのスパイクによる。(b) EC 内の抑制性ニューロンからの抑制性入力による抑制性の膜電位 (IPSP) の変化。(c) ニューロンの閾値と不応性の変化

起されるからである。一方、EC におけるニューロンはほとんど活性化されず、また EC から入力を受ける CA1 と DG/CA3 においてもニューロンは発火しない傾向をもつ。

この場合 E1 ニューロンは連続した興奮性入力と同時に抑制性入力を受ける (図 3)。E1 ニューロンにおいて、IPSP の時間減衰は EPSP より遅いので、連続した興奮性、抑制性の入力を受けた場合、EPSP の効果より IPSP の効果は積算され、EC の活動は抑えられる。

#### 3.2 新規パターンの入力

新規パターンとして CX にランダムパターンを一度のみを入力した場合、CX ニューロンは相互結合が少ないので、閾値に発火に至る程のスパイクを受けることができず、CX では活動を維持できない (図 4)。一方、EC と EC から直接入力を受ける CA1 と DG/CA3 におけるニューロンは既知パターンを入力した場合と比べて発火する傾向を持つ。

その理由は、CX の不活性化によって E1 ニューロンは連続した興奮性と抑制性の入力を受けないので、IPSP の効果は積算されないからである (図 5)。従い E2 ニューロンからの興奮性入力を浅層ニューロンが受けた時、E1 ニューロンは発火に至る。この E1 ニューロンの発火は EC 内のループ結合により EC を持続的に活性化させる。EC の活性化によって

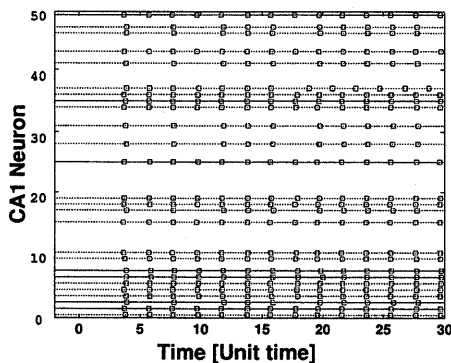


図 6: 学習後、不完全なパターンを入力した場合のニューロンの発火パターン

四角はニューロンの発火、破線は新規パターンを構成するニューロンインデックスを示す。不完全なパターンを入力として新規パターンを構成する CX ニューロンのうち 7 割のニューロンを発火させる。発火時刻は  $0.0 \pm 0.5$  内で一様ランダムとした。

DG/CA3 と CA1 ニューロンも発火を繰り返し、新規パターンが海馬に学習される (図 6)。

### 3.3 考察

本モデルでは新規情報の学習機能において各脳部位ごとに役割を分離し、EC では既知と新規の情報の判断、皮質では既知パターンの想起、海馬では新規パターンの学習を行なった。つまり新規パターンを入力した場合には主に海馬が活動をし、逆に既知パターンを入力した場合には、CX が活動をした。ところで、新規と既知の情報提示における脳の活動変化を fMRI を使って計測した実験 [4] では、新規の情報提示下において海馬は皮質よりも提示前と比べ活性化され、逆に皮質は海馬よりも既知の情報提示下において活性化されることが報告されている。この事実は海馬と皮質は、脳への入力情報が新規か既知かの違いについてその活動を影響し合うことで機能を分化している可能性を示唆する。この fMRI を使った結果に対して、本モデルにおける既知パターンを入力した場合と新規パターンを入力した場合の部位ごとの活動の相違は、一つの解釈を与えられる。

また今回のシミュレーションでは記憶の定性的性質を示すため、スパイクの伝達時間について単純化して全て 1 単位時間と設定した。しかし実際の脳部位間の活動伝搬については部位間のスパイク伝達時間が一定とは考えられない。特に EC-DG/CA3-CA1-

EC のループによる活動の伝搬時間、EC 内部のループによる活動の伝搬時間、既知パターンを入力した場合における CX ニューロンの活動時間は各々異なると思われる。その個々の活動時間の相違がシステム全体のダイナミクスに及ぼす影響については、理論モデルにおいて追求すべき課題である。

## 4 結論

本研究では、脳解剖学的知見に基づいた皮質-海馬モデルを提案し、このモデルが新規パターンのみでの自律的な学習機能を計算機実験によって示した。本モデルの最大の特徴は、CX から EC への投射に特異な結合を仮定した点である。この仮定により生理的に妥当であり、かつ過去の皮質-海馬モデルよりも、シンプルな回路でその新規情報学習機能を説明できた。但しこの仮定は生理的に確認はされていないので、脳における新規情報学習機能に関する生理実験が求められる。

脳の記憶において新規情報の獲得機能の発現の説明するために本モデル構築されたが、認知心理学的に観測される記憶については、エピソード記憶を始め様々な記憶の形態がある。本モデルの構造は非常にシンプルなので、その改訂によって、様々な記憶機能が説明されることを今後期待する。

## 参考文献

- [1] Carpenter, G. A. and Grossberg, S. "A massively parallel architecture for a self-organizing neural pattern recognition machine" in "Pattern recognition by self-organizing neural networks", The MIT press, 316-382, 1991
- [2] Omori H. and Ohmori T. "Model of neocortico-hippocampal memory function segregation by difference of memory time constants" Trans. IE-ICE J77-D-II, 1882-1890, 1994
- [3] Amaral, D.G. and Witter, M.P., "Hippocampal formation", in "The rat Nervous system", Academic Press. 443-493, 1995
- [4] Saykin, A.J., et al. "Functional differentiation of medial temporal and frontal regions involved in processing novel and familiar words: an fMRI study", Brain, 1963-1971, 1999