

研究論文

選択的不感化理論に基づく海馬ニューロン活動のモデル化^{*1}宮澤 泰弘^{*2}, 末光 厚夫^{*3}, 森田 昌彦^{*2}筑波大学大学院システム情報工学研究科^{*2}, 島根大学総合理工学部^{*3}

Modeling the Activity of the Hippocampal Neurons Based on the Theory of Selective Desensitization

Yasuhiro Miyazawa,^{*2} Atsuo Suemitsu^{*3} and Masahiko Morita^{*2}Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba^{*2}
Interdisciplinary Faculty of Science and Engineering, Shimane University^{*3}

Integrating different kinds of information is thought to be a key function of the hippocampus. Based on a computational theory, we advance a hypothesis that the hippocampus performs information integration using selective desensitization of CA3 neurons, and construct a model of the hippocampal trisynaptic network on this hypothesis. This model can reproduce the results of a physiological experiment in which rat hippocampal place cells in various environments were recorded, whereas the conventional layered model cannot. This fact, together with some other physiological evidence, supports our hypothesis.

1. はじめに

海馬は、脳における最も重要で興味深い脳領域の一つであり、空間の記憶や認知をはじめとする様々な機能に深く関与しているとされる。また、解剖学的にも独特の美しい構造をしており、その神経回路構造はかなり詳しく研究されている。しかしながら、その回路構造がどのような機能をどのように実現しているのか、という問題は、ほとんど解明されていない。

現在、海馬の回路構造 (Fig.1 参照) とその機能を結ぶ最も一般的な考えは、「歯状回において類似した入力パターンが類似性の低いパターンに変換される (直交化仮説)^{1,2)}」, 「CA3 野の回帰結合によって、不完全な入力パターンから記憶されたパターンが復元される (pattern completion 仮説)¹⁻³⁾」, 及びそれらによって「異なる種類の情報の間に連合を築く^{1,2,4)}」というものであろう。しかしながら、異種情報を連合する、すなわち A という情報から B という情報を連想するというだけでは、海馬の様々な機能を説明するには不十分であるし、海馬特有の神経回路構造でなければならない理由も乏しい。

「異種情報の連合」以上に重要な役割として考えられるのが、「異種情報の統合」、すなわち情報 A と B の組合せに応じて異なる出力を出すことである。これは、見方を変えれば同じ A に対する応答を B によって変えるということでもあり、海馬のニューロンによく見られる性質である。例えば、ラットなどの海馬には特定の場所で活動を示す場所ニューロン⁵⁾があるが、これらは同じ場所であっても環境やタスクに応じて活動が変化する⁶⁾。

これに関して筆者らが着目したのが、2 種類の手がかり (cue) を段階的にずらしたときの場所ニューロン活動の変化を計測した Lee らの実験⁷⁾である。この実験は、CA1 だけでなく CA3 の場所ニューロンについても詳細なデータを提供するという点で貴重であるだけでなく、その結果は従来のモデルでは説明困難である。ごく最近、独立したアトラクタを複数組み合わせることによってほぼ同じ実験を扱おうとしたモデル⁸⁾が提案されたが、シミュレーションによる生理データの再現はなされていない (実際、後述の Appear ニューロンや Disappear ニューロンは原理的に再現できない) し、CA3 と CA1 のニューロン活動の違いも説明していない。

本論文では、以上の問題点を解決するものとして、「CA3 ニューロンの一部が歯状回の出力に応じて不感

^{*1} 2006 年 3 月 15 日受付, 2006 年 12 月 13 日受理

^{*2} 〒 305-8573 茨城県つくば市天王台 1-1

^{*3} 〒 690-8504 島根県松江市西川津町 1060

化される（刺激選択性を失う）ことにより，CA3に直接送られる情報が歯状回を経由する別種の情報によって修飾される」という仮説（選択的不感化仮説）を提唱する．また，この仮説に基づいてモデルを構築し，それによってLeeらの実験結果が再現されることを示す．

以下では，まず選択的不感化仮説を立てるに至った理論的な背景及び生理学的な根拠について述べる．次いで，Leeらの実験の説明及びモデル化，シミュレーション実験を行い，最後に本仮説の妥当性などについて考察する．

2. 仮説の背景と根拠

2.1 選択的不感化理論

本研究は，森田ら⁹⁾の研究結果を理論的背景とする．ここではその概要を述べるが，詳細については原論文を参照されたい．

まず， p 個のパターン $S^1, \dots, S^p$ と q 個のパターン $C^1, \dots, C^q$ があるとき，両者の組合せ (S^μ, C^ν) に応じて出力すべき目標パターン $T^{\mu,\nu}$ が決まるという課題（情報統合課題と呼ぶ）を考える．ただし，これらのパターンは n 次元の 2 値ベクトルとし， n は十分大きく S^μ 及び C^ν はランダムに選ばれるものとする．

この課題は， $p \times q$ が非常に小さいときを除いて，2 層のパーセプトロン（ S^μ 及び C^ν を入力する素子数 $2n$ の入力層と素子数 n の出力層からなる層状ニューラルネット）では解くことができない．これは，同じ S^μ （または C^ν ）が多数の $T^{\mu,\nu}$ と連合される結果，入力層から出力層への結合荷重が平均化され，どの S^μ （または C^ν ）を入力しても出力層が受ける信号にほとんど差が生じなくなるからである．これを 1 対多対応による荷重平均化の問題（以下，平均化問題）という．

一方，中間層を加えた 3 層パーセプトロンならば，原理的にこの課題を解くことができるはずである．しかし，実際に通常の誤差逆伝播（BP）学習を有限の時間行ってみると，中間層の素子数を増やせば増やすほど，学習したパターンに関する出力の誤差が減少するが，完全に 0 になることはない．更に問題なことに，中間層素子が増えてくると，例えば 2 変数関数を近似しようとする場合，未学習パターンに関する汎化がほとんど生じなくなってしまう．

この原因もまた，平均化問題にある．すなわち，出力パターンは中間層のパターンによって一意に定まるから，異なるパターンを出力するためには，中間層のパターンが異ならなければならない．すると，入力層から中間層への結合に関して，2 層パーセプトロンの場合と同じ議論が成り立つから， (S^μ, C^ν) と 1 対 1

に対応する局所表現のように，平均化問題が生じないような表現を中間層に形成することが必要となる．しかしそうすると，入力が多少変化するだけで中間層のパターンががらりと変わるため，学習したサンプルのごく近傍を除いて汎化が生じないことになるのである．

この問題は，中間層の数を増やしても，回帰結合を加えても，また学習アルゴリズムをどう変えても本質的には解決できない．このように，多層パーセプトロンをはじめとする，伝統的なニューラルネット（具体的には，各素子の出力が入力ベクトルの荷重和で決まるもの）は，一般に 2 種類の独立な情報の統合が必要な課題に関して，サンプル学習能力と汎化能力を両立させることができない．

以上の問題を解決する，恐らく最も単純な手段が選択的不感化による情報統合である．ここでは，2 層パーセプトロンへの適用を前提として，この手法を説明する．

まず，入力層の S^μ を表現する部分において， i 番目の素子の出力 x_i は，入力パターン S の i 番目の要素 s_i そのものではなく，

$$x_i = g_i(s_i - \bar{x}_i) + \bar{x}_i \quad (1)$$

で与えられるものとする．ここで， g_i はこの素子のゲイン， $\bar{x}_i$ は平均出力レベルを表す．

素子のゲイン g_i は通常 1 であるが，これを 0 にすることを不感化といい，半数程度の素子のみを不感化することを選択的不感化という．このとき，不感化する素子の組合せをパターン C によって指定する（最も単純には C の成分 $c_i = 1$ のとき $g_i = 0$ とする）のが，選択的不感化による情報統合法（または単に選択的不感化法）である．これにより，分散表現がもたらす汎化能力を失うことなく平均化問題を解消することができるため，情報統合課題における学習能力及び汎化能力が飛躍的に向上する．

2.2 海馬の構造

Fig. 1 は，海馬の回路構造を大まかに示したものである．海馬の主要部は歯状回（Dentate Gyrus，以下 DG），CA3，CA1 の三つの領域からなるが，そこへの主な入力経路は，嗅内皮質（Entorhinal Cortex，以下 EC）から投射される貫通線維である．この EC にはあらゆる感覚野から情報が入力されているが，この段階では空間位置に関する情報とそれ以外の情報とは独立にコードされているという報告¹⁰⁾がある．

DG からは苔状線維が CA3 へ投射するが，後述のようにこの線維にはいくつかの特異的な性質がある．CA3 からはシェーファー側枝が CA1 に投射されると同時に CA3 に回帰性の投射がある．CA1 は，主に海

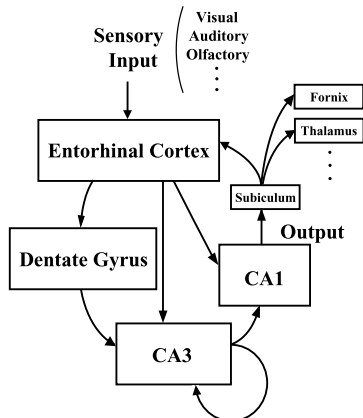


Fig. 1 Major pathways of the hippocampus.

馬台 (Subiculum) を経由して EC 及びその他の領域に投射を送る。

さて、前述の理論の観点から見ると、この構造は情報統合課題を学習し実行するのに適している。すなわち、CA3 に直接入力されたパターン S が、DG を経由するパターン C によって選択的不感化を受け、それが直接 CA1 に送られるパターン T と連合されると仮定すると、選択的不感化法を層状ニューラルネットに適用したモデル⁹⁾とほぼ同じ (CA3 の回帰結合のみ異なる) 構造となる。しかも、DG から CA3 へ投射する苔状線維がごく少数 (数個程度) の CA3 ニューロンにのみ結合することは、CA3 ニューロンを選択的に不感化する上で都合である。

2.3 生理学的根拠

選択的不感化仮説には、上記のような海馬の回路構造以外にも、次のような生理学的根拠がある。

まず、DG から投射される苔状線維は、CA3 ニューロン (錐体細胞) との間に特異的な巨大シナプスを形成する。このシナプスは、サイズが大きいだけでなく、細胞体に近い部分に存在し、多数のシナプス接点を含んでいるため、CA3 ニューロンの活動に対して強い影響力をもつと考えられている。また、大量の Zn^{2+} を含有しており、DG ニューロンの活動とともに Zn^{2+} を放出する¹¹⁾ことが知られている。 Zn^{2+} には NMDA 受容体の興奮性信号伝達をブロックする働きがあるから、これによって CA3 ニューロンの感度を選択的に下げることが可能と考えられる。

また、苔状線維の大部分は、DG と CA3 の中間にある抑制性介在ニューロンに投射される¹²⁾。このニューロンは、CA3 においてシナプス前抑制の機能を果たし

ている可能性がある。これもまた、選択的不感化を実行する神経メカニズムの候補である。

更に、より直接的な根拠として、CA3 の場所ニューロンに関する “rate remapping” という現象が見られるという報告¹³⁾が挙げられる。これは、ラットを入れた実験箱の色または形状だけを変化させたとき、CA3 ニューロンのほとんどで、活動マップ (どの位置で相対的に強く活動したかを表したもの) に変化がないのに発火頻度には大きな変化が見られた、というものである。

このことは、各ニューロンは基本的に位置情報をコードするが、その情報に対する感度が環境 (箱の色や形状) に応じて大きく変化することを意味する。しかも、実験データをよく見ると、感度の変化が比較的小さいものと、感度が大きく (数倍から数十倍) 変化し、一方の環境ではごくわずかし活動を示さないものに、ほぼ 2 分される傾向にある。

したがって、この現象は、環境に応じて異なる CA3 ニューロンが選択的に不感化された結果だと解釈することができよう。つまり、不感化されたニューロンにも位置情報は入力され、その感度は大幅に低下するが完全に 0 とはならないため、精密に計測すると活動マップがきれいに観測されるのだと考えられる。

3. 生理データとモデル

3.1 Lee ら⁷⁾の実験

実験は、Fig. 2 に示すような円形の経路とそれを取り囲むカーテンからなる装置を用いて行われた。円形経路は四つの区画に分かれており、それぞれテクスチャ (床表面の肌理) が異なる。ラットはこれによって自分の位置を知ることができるが、この手がかりを local cue (以下、L-cue) と呼ぶ。また、カーテンには六つの物体が掛けられているが、こちらは distal cue (以下、D-cue) と呼ぶ。L-cue と D-cue のある組合せをスタンダード (STD) 環境とし、あらかじめ数日間、ラットをその環境に置き、時計回りに経路を一周するという課題を学習させる。

その上で、L-cue を反時計回りに、D-cue を時計回りに同じ角度ずつ回転させ、ミスマッチ (MIS) 環境を作る。実験では、回転角の 2 倍に相当するミスマッチ (MIS) 角度を 45° , 90° , 135° , 180° の 4 通りに変えて海馬 CA3 及び CA1 のニューロン活動を測定し、STD 環境との違いなどが調べられた。その主要な結果は、以下の 3 点にまとめられる。

(1) 各ニューロンを、MIS 角度の増加に伴って活動位

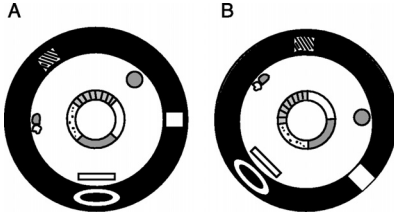


Fig. 2 Apparatus (reproduced from Ref. 7)).

置が反時計回り (L-cue の回転方向) に回転するもの (ACW), 時計回り (D-cue の回転方向) に回転するもの (CW), MIS 環境のみで活動するもの (Appear), STD 環境のみで活動するもの (Disappear), 分類不可能なもの (Ambiguous) の五つのカテゴリーに分けたとき, CA3 では CW が 8% しかないのに対し, ACW は 52% を占めた. これは, CA3 のニューロンは主に L-cue の情報をコードすることを意味する. 一方 CA1 では, CW が 13%, ACW が 14% と ACW の割合が CA3 に比べて大きく減少し, その分 Disappear (28%) や Ambiguous (37%) が多かった.

なお, ラットごとに各カテゴリーのおよその比率を見ると, 例えば CA3 の CW は 0~15%, ACW は 30~60%, また CA1 の CW は 6~20%, ACW は 2~20% と, かなりばらつきがある. しかし, 上記の傾向は測定した 5 匹のラットすべてに見られた.

- (2) 円形経路上の位置を 0° から 359° まで 1° 刻みで分け, CA3 または CA1 の各ニューロンの発火率を並べたベクトル (集団活動ベクトル) を 360 通りの位置ごとに求める. STD 環境における各集団活動ベクトルと, MIS 環境における各集団活動ベクトルとの相関係数を計算することによって 360×360 の相関係数行列が求められる. 後掲の Fig. 5(a) で示されるように, CA3 では相関係数行列の高相関を示す帯域が MIS 角度の増加によって右下方向にシフトするのに対し, CA1 では高相関を示す帯域が MIS 角度が大きくなると消失した.
- (3) 相関係数行列において, 最も高相関の帯域における平均相関係数 (対角線に平行な線に沿って相関係数の平均値を計算したときの最大値) は, CA1, CA3 とも MIS 角度が増えるにつれて低下した (Fig. 6). 特に CA1 での低下は CA3 よりも急激であった.

3.2 モデルの構成

混乱を避けるため, 以下で「細胞」とはモデルを構

成する素子を指す (「ニューロン」は脳の神経細胞を指す) ものとする. また, 脳の各領域に対応するモデルの部分には, DG 層, CA3 層のように「層」を付けて区別する.

前節の実験をモデル化するにあたり, 次のように解釈する. まず, 実験のデザイン及び結果から見て, ラットの海馬は, 主に L-cue から円形経路中の位置の情報を得ており, D-cue からは円形経路全体が置かれている環境の情報を得ていると考えるのが妥当と思われる. そこで, この両者の情報を統合することによって, カーテンに囲まれた環境における位置を求めていると考える. 更に, これらの情報は EC において別々に表現され, L-cue の情報は CA3 へ直接入り, D-cue の情報は DG を通して CA3 の活動を修飾すると仮定する (両者とも両方の経路で CA3 に入るとしてもほぼ同じ結果が得られるが, この仮定によりモデルが単純化され挙動が理解しやすくなる).

具体的には, STD 環境における円形経路中の位置 θ で L-cue 及び D-cue から得られる情報をそれぞれ n 次元のパターン L^θ 及び D^θ で表し, それが EC 層の異なる部分 (それぞれ EC-L 層及び EC-D 層とする) の活動パターンとして与えられるものとする. 以下, θ は $0, 1, \dots, 359$ の離散値を取り, 各層の細胞数 $n = 360$ とした場合で説明する.

パターン L^θ 及び D^θ の i 番目の成分は, 位置 $\theta = i-1$ のとき 1 をとり, そこから離れるにつれて指数関数的に減少するよう設定する. 数式で表すならば,

$$\begin{aligned} l_i^\theta &= e^{-\alpha_L \phi(\theta-i+1)}, \\ d_i^\theta &= e^{-\alpha_D \phi(\theta-i+1)} \end{aligned} \quad (2)$$

となる. ただし,

$$\phi(u) = \begin{cases} |u| & (|u| < 180) \\ 360 - |u| & (|u| \geq 180) \end{cases} \quad (3)$$

であり, α_L 及び α_D は正定数である.

構築したモデル (以下, 選択的不感化モデル) の構造を Fig. 3(a) に示すが, 各層の動作は次のとおりである.

EC 層 EC-D 層の i 番目の細胞の出力 d_i は, d_i^θ そのものとするが, EC-L 層の i 番目の細胞の出力 s_i は, $l_1^\theta, l_2^\theta, \dots, l_{360}^\theta$ の順序をランダムに並び替えたパターン $S^\theta = (l_{\sigma(1)}^\theta, \dots, l_{\sigma(360)}^\theta)$ の第 i 成分とする ($\sigma(i)$ は順列の置換関数であり, θ には依存しない). このように順序を並べ替えるのは, 上記のようにパターンを作成したことによって生じるパターン L^θ と D^θ 間の人工的な高相関を消すため (S^θ と D^θ には相関がない)

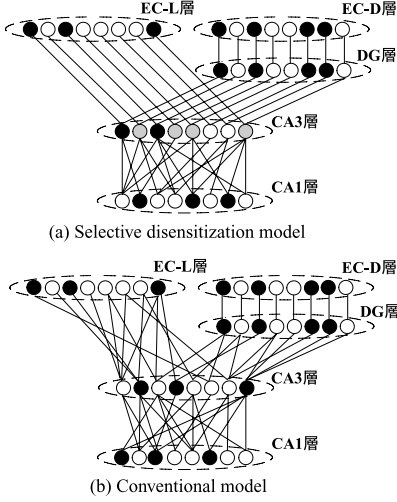


Fig. 3 Architecture of the hippocampal models.

である。

DG 層 EC-D 層の出力はそのまま DG 層に入力され、2 値化される。すなわち、DG 層の i 番目の細胞は、

$$c_i = h(d_i - \beta) \quad (4)$$

を出力する。ここで $h(u)$ はヘビサイド関数 ($u > 0$ のとき 1, それ以外で 0 をとる) であり、 β はしきい値を表す。実際の歯状回ニューロンはかなり発火率が低い一方で、1 つのスパイクが苔状線維を通じて CA3 ニューロンに大きな作用を及ぼすと考えられることから、比較的広い θ の範囲で c_i が 1 になるよう、しきい値 β は小さめの値に設定した (1 つの DG 層細胞が多くの EC-D 層細胞から入力を受けるようにしても同じ結果が得られる)。

CA3 層 CA3 層の i 番目の細胞は、EC-L 層から s_i の入力を受けるとともに、DG 層の出力 c_i が 1 のとき不感化される。式 (1) に従うと、出力 x_i は $x_i = (1 - c_i)(s_i - \bar{x}_i) + \bar{x}_i$ で与えられることになる。ここで $\bar{x}_i$ はすべての入力に関するこの細胞の平均出力を表すが、このモデルではかなり小さな値となるので、簡単のため $\bar{x}_i = 0$ と近似することにする。したがって、CA3 層の出力は、

$$x_i = (1 - c_i)s_i \quad (5)$$

と表される。

CA1 層 CA1 層の細胞は、すべての CA3 層細胞から入力を受け、位置 θ を表すパターンを出力するものとする。具体的には、 i 番目の細胞は、

$$y_i = f\left(\sum_j w_{ij} x_j\right) \quad (6)$$

を出力する。 w_{ij} は CA3 層の j 番目の細胞からの結合荷重、 $f(u)$ はシグモイド関数

$$f(u) = \frac{1}{1 + e^{-5u}} \quad (7)$$

である。

また、結合荷重 w_{ij} は、目標パターン $T^\theta = (t_1^\theta, \dots, t_n^\theta)$ を教師信号とする直交学習

$$\Delta w_{ij} = \varepsilon(t_i^\theta - y_i)x_j \quad (8)$$

を十分な回数行う (ε は正の定数) ことによって設定する。 T^θ ($\theta = 0, 1, \dots, 359$) は、

$$t_i^\theta = e^{-\alpha_T \phi(\theta - i + 1)} \quad (9)$$

によって作成した。

以上のモデルとは別に、比較のため選択的不感化を用いないモデル (以下、従来モデル) も構成した。これは、Fig. 3(b) に示すように、EC-L 層及び DG 層を入力層、CA3 層を連合層、CA1 層を出力層とする一種の単純パーセプトロンである。EC-L 層及び DG 層から CA3 層へは荷重 w_{ij}^S 及び w_{ij}^C で全結合されている。これらの結合荷重は、CA3 層の細胞の反応が生理データを再現するよう、CA3 層に適当な教師信号を与えて学習することにより設定した。CA3 層の出力は、

$$x_i = f\left(\sum_j w_{ij}^S s_j + \sum_j w_{ij}^C c_j\right) \quad (10)$$

で与えられる。CA1 層については選択的不感化モデルと全く同じである。

4. シミュレーション

選択的不感化モデル及び従来モデルについて、シミュレーション実験を行った。モデルのパラメータは、実験を繰り返しながら調節したが、 β 以外のパラメータは、従来モデルの結果にほとんど影響を与えなかった。そこで、 β 以外は両モデルで共通とし、最終的に選択的不感化モデルの挙動が生理データと最もよく一致する値に設定した。具体的には、 $\alpha_L = 0.048$, $\alpha_D = 0.032$, $\alpha_T = 0.062$, $\varepsilon = 0.03$ である。また、 β については、選択的不感化モデルでは 0.1, 従来モデルでは 0.75 とした。

各モデルについて、STD 環境における 360 通りのパターン (S^θ, D^θ) を EC 層に入力して w_{ij} の

学習を行った．学習回数は 20 回である．その後，STD 環境及び 4 通りの MIS 環境における入力パターン ($S^{\theta-\Delta\theta}$, $D^{\theta+\Delta\theta}$) を入力し (MIS 角度 $2\Delta\theta = 0, 45, 90, 135, 180$)，そのときの CA3 層及び CA1 層の細胞の出力を求めた．

4.1 細胞の反応と分類

Fig. 4 は，CA3 層及び CA1 層の細胞の活動位置の変化を示したものである．一つの細胞につき，MIS 角度が 0° (STD 環境，緑)， 90° (黄)， 180° (赤) の三つの環境における出力が描かれている．横軸は円形経路上における $0^\circ \sim 359^\circ$ の位置 (時計回り) を表す．

(a) の選択的不感化モデルでは，CA3 層の細胞 A1～A4 は ACW, A5, A6 は Disappear, A7, A8 は Appear, A9, A10 は Ambiguous に分類される．また，CA1 層の細胞 C1, C2 は ACW, C3, C4 は CW, C5～C7 は Disappear, C8～C10 は Ambiguous に分類される．また，各カテゴリーに分類される細胞の比率は，4.1 で述べた生理データにおける 5 匹のラットの平均

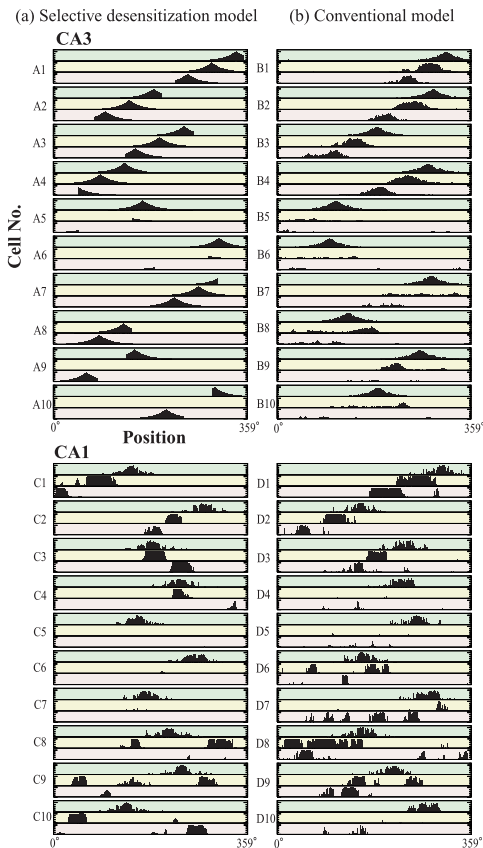


Fig. 4 Place field of the models.

値と完全には一致しないが，ラットごとの比率のばらつきの範囲には入っている．

一方，(b) の従来モデルでも，ほぼ同じ結果が得られている．つまり，生理データ (1) の再現という点では，両モデルに差はない．ただし，従来モデルでは，結合荷重 w_{ij}^S 及び w_{ij}^C を設定する際，生理データを再現するような CA3 層の活動パターンを教師信号として学習させていることに注意が必要である．

4.2 相関係数行列

前節の結果が得られた段階で，生理実験⁷⁾と同様に，STD 環境と各 MIS 環境における活動ベクトル間の相関係数行列を以下の式で計算した．

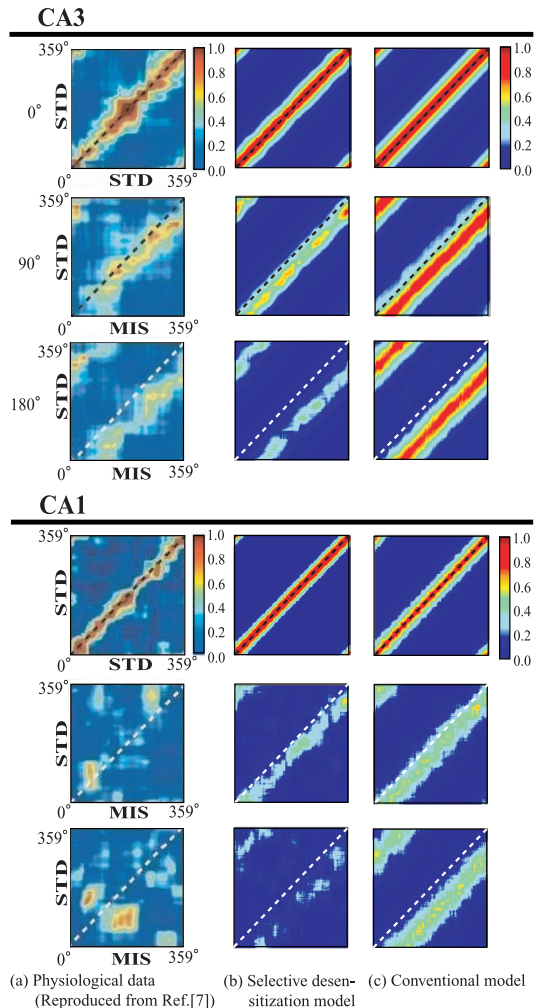


Fig. 5 Correlation matrices between population activity vectors.

$$R_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^n FR_{STD_{i,k}} FR_{MIS_{j,k}}}{\sqrt{\left(\sum_{k=1}^n FR_{STD_{i,k}}^2\right) \left(\sum_{k=1}^n FR_{MIS_{j,k}}^2\right)}} \quad (11)$$

ここで $FR_{STD_{i,k}}$ は STD 環境での位置 i における k 番目の細胞の出力, $FR_{MIS_{j,k}}$ は MIS 環境での位置 j における k 番目の細胞の出力である.

Fig. 5 に, 生理データ及び各モデルの相関係数行列を並べて示す. 図の上半分は CA3, 下半分は CA1 の結果であり, それぞれ上段が STD 環境, 中段及び下段はそれぞれ MIS 角度が 90° 及び 180° の MIS 環境を表す.

この図から, (b) の選択的不感化モデルは (a) の生理データとよく似ていることが分かる. 特に, CA3 における高相関帯域のシフト及び CA1 における高相関帯域の消失がモデル上で再現されている.

一方, (c) の従来モデルでは, CA3 における高相関帯域のシフトは再現されているが, CA1 における高相関帯域の消失は再現されていない. これ以外にも様々なパラメータの設定を変えてシミュレーションを行ってみたが, 従来モデルではどうしても生理データと同様の相関係数行列を再現することができなかった.

次に, 相関係数行列の高相関帯域に沿った相関係数の平均を計算し, 生理データのグラフと重ねたものを Fig. 6 に示す. 縦軸は平均相関係数, 横軸は MIS 角度を表す.

生理データでは, CA3, CA1 ともに MIS 角度が増加するにつれて平均相関係数は低下し, 特に CA1 での低下が著しいが, ほぼ同様の低下が選択的不感化モデルによって再現されている.

これに対して, 従来モデルでは, MIS 環境における平均相関係数は STD 環境より小さいものの, MIS 角度が増えても平均相関係数はあまり低下していない. パラメータの設定によっては, 生理データと同様に低下する場合もあったが, そうすると高相関帯域以外の部分に生理データとの大きな食い違いが生じる結果となった.

5. 考察

5.1 生理データの再現能力

最初に, 従来モデルについて考察する. 上記のシミュレーションでは, 3.1 の生理データ (1)~(3) のうち, (1) 及び (2) の一部は再現することができたが, (3) については再現できなかった. これは, 次のような理由

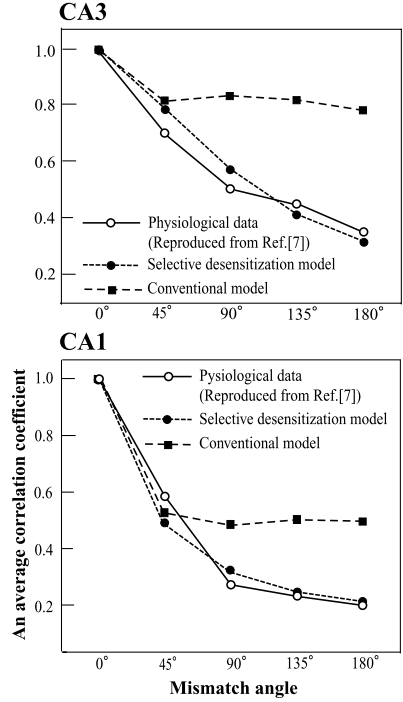


Fig. 6 Average of correlation coefficients along the maximum-correlation-producing diagonals.

による.

CA3 層の細胞は, 位置 θ において, EC-L 層から $u_i = \sum_j w_{ij}^S s_j^\theta$ を, EC-D 層からは DG 層経由で $v_i = \sum_j w_{ij}^C c_j^\theta$ の入力信号をそれぞれ受ける. 大部分の細胞の u_i と v_i は, STD 環境ではほぼ同時に, つまりほぼ同じ位置においてピーク値をとるが, MIS 環境では異なる位置でピークとなる.

ここで ACW, すなわち活動が L-cue に依存するニューロンが CW より圧倒的に多いという生理データ (1) を再現するには, u_i のピーク値 (u^* とする) の方が v_i のピーク値よりかなり大きくなくてはならない. そうすると, ACW 活動を示す細胞は, 回転角 $\Delta\theta$ がある程度大きくなると, $\Delta\theta$ だけ反時計回りにシフトした位置ではほぼ $f(u^*)$ を出力する. これによって相関係数行列の高相関帯域のシフトが生じるが, この値は $\Delta\theta$ に依存しないため, MIS 角度が大きくなっても平均相関係数はほとんど低下しないことになる.

ほぼ同じ議論が, CA1 層についても成り立つ. ただし, 生理データの CA1 では平均相関係数の低下が大きく, 高相関帯域がほとんど消えてしまうため, 高相関帯域が維持される従来モデルとの違いがより顕著に

表れる。

逆に、生理データ (3) を再現するためには、D-cue の影響を強くして v_i のピーク値と幅を大きくしなければならぬ。しかしそうすると、ACW 活動を示す細胞が減って CW 活動を示すものが増えるため、生理データ (1) と合致しない。また、相関係数行列の高相関帯域が 2 本 (対角線から $\pm\Delta\theta$ だけシフトした位置に対応) 生じるため、生理データ (2) と大きく異なってしまう。

結局、各層の活動が前の層の出力の荷重で決まる従来モデルでは、どのように結合荷重やパラメータを設定しても、すべての生理データを再現することは不可能だと考えられる。これに対して、選択的不感化モデルは、生理データ (1) の条件を満たしつつ、(2) 及び (3) を再現することができた。次に、その理由を考察しよう。

選択的不感化モデルでは、D-cue の情報は多数の DG 層細胞によって広く薄く表現されているとしている。そのため、位置 θ の変化に対して DG 層の活動パターン C^θ は徐々にしか変化しない (ラットから見て D-cue は L-cue よりも遠くにあることを考えると、この仮定は自然であろう)。CA3 層の細胞は基本的に L-cue の情報をコードしており、D-cue の情報は不感化される細胞の集合を決めるだけであるから、このように D-cue が幅広く影響を与える条件下でも ACW 活動を示す細胞が多いことには変わりはないし、MIS 環境における相関係数行列の高相関帯域のシフトも生じる。

ただし、MIS 角度が大きくなるにつれて、STD 環境で不感化されておらず MIS 環境で不感化される細胞 (Disappear に相当)、及び STD 環境では不感化されていたが MIS 環境では不感化されなくなる細胞 (Appear に相当) の割合が増加する。これらの細胞は STD 環境と MIS 環境の一方でしか活動しないため、その増加によって平均相関係数は低下する。

更に、CA1 層は、STD 環境において CA3 層の活動パターンから T^θ を想起するように学習しているため、CA3 層における平均相関係数の低下は CA1 層における平均相関係数のより大きな低下をもたらす。その結果、CA1 層では、MIS 角度が大きいとき高相関帯域がほとんど消えてしまうのである。

ところで、選択的不感化モデルでは CA3 層で CW 活動を示す細胞は生じない。これは、D-cue の情報はすべて DG 層を通じて CA3 層入ると想定しているからであり、これを L-cue と同様に直接 CA3 層に入力すれば、一部の細胞が CW 活動を示すようにすることも可能である。しかし、生理データで CW に分類され

る CA3 ニューロンは平均 7.7% と少ない上に、活動位置のシフトの仕方もまちまちであって D-cue 依存活動というよりむしろ Ambiguous に近いと思われる。そのため、本研究では、CW 反応の再現よりも、モデルの単純さを優先した。

5.2 従来の仮説との関係

1. で述べたように、海馬の各回路が果たす役割に関しては、直交化仮説及び pattern completion 仮説がよく知られている。簡単にいうならば、前者は DG 内部の相互抑制回路によって直交化を行う^{1,2)}というものであり、後者は CA3 の回帰結合によりパターンの一部から全体を想起する¹⁻³⁾というものである。よってこれらは、DG から CA3 への結合 (苔状線維) によって CA3 ニューロンが不感化されるという選択不感化仮説とは、対象とする回路が異なる独立な仮説である。

したがって、本研究は、これら従来の仮説を否定するものでも肯定するものでもない。ただし、もし選択的不感化仮説が正しいならば、直交化仮説に関して若干の修正が必要となる。すなわち、従来 CA3 で記憶しやすいよう、できるだけパターンを直交化する必要があると考えられてきたが、選択的不感化は CA3 においてパターンを分離する働きがあるので、DG の段階で完全に直交化する必要はない。また、完全な直交化や局所表現化 (各ニューロンが特定の入力パターンにだけ反応するようにする) は、汎化能力が失われるという点でも問題である。したがって、DG はある程度のパターン分離機能をもつが、完全な直交化や局所表現化を行うものではないと考えられる。

5.3 仮説の妥当性

シミュレーション実験において、選択的不感化モデルは Lee らの生理データをうまく再現したのに対し、従来の層状神経回路モデルは部分的にしか再現できなかった。両モデルの本質的な違いは CA3 層における選択的不感化の有無だけであるから、この結果は CA3 において選択的不感化が行われているという仮説の有力な根拠となる。しかしながら、これだけで選択的不感化仮説が実証されたとはいえない。

この仮説を立証するためには、まず生理学的事実として苔状線維からの入力によって CA3 ニューロン (錐体細胞) の感度が大きく低下すること、また、不感化はかなり多数の CA3 ニューロン (恐らく半数程度) で同時に生じ、不感化されるニューロン群は DG の活動パターンに応じて変化することを確認する必要があると考えられる。前者は 2.3 で述べた苔状線維の性質から強く示唆されるが、直接証明されたわけではない。ま

た、後者に関して、多数の CA3 ニューロンが不感化される場合があることは、rate remapping 現象が示しているが、それが DG の活動にどう依存するかは不明である。これらが実験的に明らかになれば、少なくとも「CA3 において選択的不感化が行われている」という現象面に関して、本仮説の妥当性が示されるといえる。

一方で、本仮説の機能面、すなわち「選択的不感化によって異種情報が統合される」という主張の妥当性を示すのは、そう容易ではない。生理実験によって直接的に立証するのは、様々な状況において EC, DG, CA3, CA1 の多数のニューロン活動を詳細に調べる必要があり、現実的ではない。したがって、異種情報の統合に関する様々な実験において、モデルの挙動と生理データとが一致することを示すことにより、モデルの信頼性を高めていくことが重要となる。

本研究における Lee らの実験のモデル化もその一環であるが、残念ながら仮説の検証に利用できそうな生理実験は他にほとんど見当たらない。特に、異種情報の統合が必要な課題、例えば環境が変わると同じ刺激や場所であっても取るべき行動が変わるような課題を用いて、海馬ニューロンの活動を系統的に測定する実験が望まれる。このような生理実験をモデルの予測とともに具体的に提案することは、今後の課題である。

6. お わ り に

ニューラルネットによる情報統合に関する計算理論などを元に、海馬 CA3 において選択的不感化による異種情報の統合が行われているという仮説を提唱した。また、これに基づいて海馬の層状神経回路のモデルを構築し、これにより環境を段階的に変化させたときのラット海馬の場所ニューロンの活動を再現することに成功した。

本研究は、選択的不感化仮説を、その根拠とともに提唱することに重点があり、仮説の立証には今後の更なる生理学的研究及び理論的研究が必要である。また、本研究は単純な層状のモデルを扱っており、海馬のシータリズムなど動的な側面は考慮していない。しかし、層状のモデルで本質的に何ができて何ができないのか明確にすることは、海馬の回帰結合やダイナミクスの役割を解明する上でも重要だと考えられる。これらの観点から、海馬の回路構造と機能とを結ぶ様々な研究の発展を期待したい。

謝 辞 本研究の一部は、科学研究費補助金基盤研究 (B) (No.15300068) 及び特定領域研究「情報爆発」(No.18049008) のもとで行われた。

参 考 文 献

- 1) Rolls, E.T. (1996): A theory of hippocampal function in memory, *Hippocampus*, Vol.6, pp.601–620
- 2) McNaughton, B.L. and Morris, R.G.M. (1987): Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system, *Trends in Neurosciences*, Vol.10, No.10, pp.408–415
- 3) Hasselmo, M.E., Schnell, E., and Barkai, E. (1995): Dynamics of learning and recall at excitatory recurrent synapses and cholinergic modulation in rat hippocampal region CA3, *Journal of Neuroscience*, Vol.15, No.7, pp.5249–5262
- 4) Marr, D. (1971): Simple memory: a theory for archicortex, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, Vol.262, pp.23–81
- 5) O'keefe, J. and Nadel, L. (1978): *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press
- 6) Markus, E.J., Qin, Y.L., Leonard, B., Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (1995): Interactions between location and task affect the spatial and directional firing of hippocampal neurons, *Journal of Neuroscience*, Vol.15, No.11, pp.7079–7094
- 7) Lee, I., Yoganarasimha, D., Rao, G., and Knierim, J.J. (2004): Comparison of population coherence of place cells in hippocampal subfields CA1 and CA3, *Nature*, Vol.430, pp.456–459
- 8) Touretzky, D.S. and Muller, R.U. (2006): Place field dissociation and multiple maps in hippocampus, *Neurocomputing*, Vol.69, pp.1260–1263
- 9) 森田昌彦, 村田和彦, 諸上茂光, 末光厚夫 (2004): 選択的不感化法を適用した層状ニューラルネットの情報統合能力, *信学論*, Vol.J87-D-2, No.12, pp.2242–2252
- 10) Hargreaves, E.L., Rao, G., Lee, I., and Knierim, J.J. (2005): Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus, *Science*, Vol.308, pp.1792–1794
- 11) Ueno, S., Tsukamoto, M., Hirano, T., Kikuchi, K., Yamada, M.K., Nishiyama, N., Nagano, T., Matsuki, N., and Ikegaya, Y. (2002): Mossy fiber Zn^{2+} spillover modulates heterosynaptic N-methyl-D-aspartate receptor activity in hippocampal CA3 circuits, *Journal of Cell Biology*, Vol.158, No.2,

- pp.215–220
- 12) Acsady, L., Kamondi, A., Sik, A., Freund, T., and Buzsaki, G. (1998): GABAergic cells are the major postsynaptic targets of mossy fibers in the rat hippocampus, *Journal of Neuroscience*, Vol.18, No.9, pp.3386–3403
- 13) Leutgeb, S., Leutgeb, J.K., Barnes, C.A., Moser, E.I., McNaughton, B.L., and Moser, M.B. (2005): Independent codes for spatial memory and episodic memory on hippocampal neuronal ensembles, *Science*, Vol.309, pp.619–623