

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00325

研究課題名(和文) 学習と記憶における周波数カップリングを用いた文脈情報と感覚入力統合

研究課題名(英文) Integration between context and sensory information in learning and memory by using cross-frequency coupling

研究代表者

福島 康弘 (Fukushima, Yasuhiro)

川崎医療福祉大学・医療福祉学部・准教授

研究者番号：00384719

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、海馬CA1野における学習と記憶の情報表現について、異なる周波数帯域から構成される「文脈情報」と「感覚入力情報」がどのように相互作用するかを明らかにするため、生理実験と理論研究をおこなった。生理実験では、スライス標本を用いて、海馬のCA1野の錐体細胞に文脈情報と感覚情報を模した時系列情報を入れたときのカントールコーディングの情報精度を調べた。理論研究では、海馬をモデルとして、文脈情報と感覚情報を統合・保持するネットワークモデルを作成し、それらの相互作用を調べた。

研究成果の概要(英文)：In hippocampal CA1, low-frequency gamma oscillations reflect context inputs, while high-frequency gamma oscillations reflect sensory inputs. We investigated the interaction between these inputs in learning and memory by using computational model and physiological methods. In physiological study, by using slice preparation, we applied spatiotemporal information, which mimics context and sensory information, and analyzed the accuracy of cantor coding. In theoretical study, we constructed a CA1 network model, which integrates context and sensory inputs.

研究分野：神経生物学

キーワード：周波数カップリング 海馬CA1 カオス遍歴 感覚情報 文脈情報 学習と記憶 計算論的神経科学 生理学実験

1. 研究開始当初の背景

海馬への感覚信号入力、嗅内野(EC)から直接 CA1 に接続する経路がある。この経路は、CA1 の分子層にシナプスを形成している。一方で、CA3 から CA1 への経路があり、この経路では、EC から歯状回(DG)、CA3 を介して処理され、最終的に CA1 の放線層のシナプ스에情報を記憶する。海馬の CA3 にはフィードバックをもった回帰性の結合を持つ特徴的な神経回路網が存在し、この回路網は過去の履歴現象を現在に重ね合わせることで、事実の系列情報の処理をすることができる。これら CA1 に入力をおこなう2つの経路は、扱う意味情報の質が違だけでなく、神経入力の周波数帯域が異なる。CA3 野からの文脈入力は低帯域(30 ~ 50Hz)の入力で、EC からの入力は高帯域(60 ~ 100Hz)の入力である。また、海馬では迷路学習の最中に局所脳波(LFP)として波(5 ~ 6Hz)が発生すること、および、迷路内の状況変化に伴いスパイク発火時刻の波に対する位相が変化することが知られている。海馬 CA1 における、帯域と帯域の関係については、一周期の波の中に5~7個の波が組み入れられており、この波の周期で区切られるワンセットの時系列情報の構造が記憶の単位として脳内で処理されているという理論的な仮説が提案され、実験的にもその存在が推測されている。高橋ら(2014)は課題遂行中のラット海馬において、CA1 への入力周波数が高波から低波へと変化することを発見した。しかし、波、低波、高波の相互作用による周波数入力のヘテロなカップリングが、海馬における情報表現や学習に及ぼす影響をみた研究はあまりない。

研究分担者である津田(1992)は、海馬 CA3 の時空間文脈の形成にはカオスアトラクタ(カオスの遍歴)が有効であることをモデルによって示した。CA3 におけるこの不安定な回路網(カオス駆動ネットワーク)がカオスの遍歴によって一つの文脈を形成し、安定な回路網(縮小ダイナミクス、CA1)はコントロールコーディングとしてその情報を符号化する。福島らは、このカオス駆動による縮小システムの計算論モデル仮説を、詳細な神経モデル(Yamaguti et al., 2010)およびスライス標本中の CA1 ニューロン(Fukushima et al., 2007; Kuroda et al. 2009)で検証することにより、時間系列の記憶処理の有用なモデルを示した。

また、研究分担者である塚田(1996)は、海馬の錐体細胞で出力発火を必要としない入力間の同期性に基づく時空間学習則が働いていることを発見した。福島は、塚田のこれまでの時空間学習則を発展させ、理論と実験の両面から、時空間学習則とコントロールコーディングを組み合わせた海馬モデルを提案

している(Tsukada and Fukushima 2010)。

2. 研究の目的

海馬での文脈形成の原理(学習則)について次の2段階の仮説を検証する。

(1) 低波の帯域でフラクタルコードとして記録された海馬 CA1 の文脈配列情報(時系列情報)が、高波の帯域を持つ感覚情報入力に加わった際に、どのように周波数カップリングによる相互作用をおこなうかを、単独ニューロンレベルで、生理実験とモデルで検証する。

(2) 海馬で学習の際に計測される波の影響を考慮し、2種類の高波帯域の入力と低波の周波数カップリングがどのように相互作用を示すかについて生理実験とモデルによって検証する。また、これらの単独ニューロンが組み合わせて構成した CA1 の神経回路が、学習によりヘテロな情報をどのように統合していくかについて、モデルで検証していく。

これらの仮説が検証できればヘテロな質の情報を統合する記憶処理のキーポイントとなる。

記憶の書き込みは次の2つの過程からなっていると考えられる。第一の過程は出来事などの情報を時空間の文脈として蓄える短期記憶の過程であり、一時的な文脈の保持が重要であり、海馬にその機能が存在すると考えられている。第二の過程は海馬での一時的な短期記憶を必要に応じて安定に蓄える長期記憶の過程であり、皮質(連合野)に存在すると考えられている。今回は特に第一の過程である海馬における一時的な文脈保持に注目し、海馬におけるヘテロな質の情報の相互作用と学習の関係について明らかにしていく。

(1) 『不安定な回路網(カオス駆動ネットワーク, CA3)がカオスの遍歴によって一つの文脈を形成し、低波帯域での出力をおこない、安定な回路網(縮小ダイナミクス, CA1)はコントロールコーディングとしてその情報をフラクタル的なコードとして符号化するカオス駆動縮小システムの計算論モデル』が、EC からの高波帯域での感覚入力によってコーディングの性質をどう変えるかについて単独ニューロンレベルで生理実験で検証し、理論モデルを構築する。

(2) 学習時に海馬 CA1 の領域でみられる『波帯域でのゆらぎの振幅や位相の変化』が、2種類の帯域での情報の相互作用にどんな影響を与えるか検証する。波帯域のゆらぎと2つの帯域の情報の周波数カップリングによる相互作用について、コントロールコーディングと対応させ、生理学的な実験と理論モデルによって検証する。最終的に、これらの単独ニューロンの組み合わせで構築された仮想ネットワークのヘテロ情報統合

機能について理論モデルで検証する。

3. 研究の方法

海馬 CA3-CA1 の神経回路において、EC-CA1 の感覚情報を用いた入力が入脈情報のコントロールコーディングに対して、どのように影響を与えるかについて生理実験（海馬スライス）で検証した。4本の微小ガラス管を用いて海馬 CA1 の錐体細胞の樹状突起上のシナプスに時系列刺激を模したランダム時空間パターンで刺激をおこなった。4本の刺激電極を、ECからの軸索終末が多く分布する分子層に2本、CA3からの軸索終末が多く存在する放線層に2本、配置した。分子層に配置した電極へは、高帯域でのランダム時系列入力、放線層に配置した2本の電極へは低帯域でのランダム時系列入力をおこなった。記録された情報のコーディング特性を、コントロールコーディングの時系列情報表現の精度を指標として解析をおこなった。この実験は、まず、可塑的な変化の起きない状態（定常状態）で、その後、可塑的な変化の起こる状態（非定常状態）で、おこなう。生理実験は、福島と相原（研究分担者）が担当し、データ解析は研究代表者である福島と山口（研究分担者）が担当した。モデルの再構築に関して、理論研究者である塚田（研究分担者）・津田（研究分担者）・山口（研究分担者）の協力による共同研究を実施した。

海馬 CA1 の神経回路における、2つの波帯域の情報の相互作用に、波によるゆらぎを加えた結果おこるヘテロな周波数カップリングの相互作用を明らかにしていった。波の入力は、(1) 微小電極を使い、シナプスを介して帯域でのランダム時系列入力をおこなうもの、(2) シナプスを介さず受動的な波ゆらぎの影響について検証するために細胞外の二カ所に棒状の金属電極を配置してその間に波揺らぎの電場をかけるもの、の二通りでおこなった。また、CA1での波ゆらぎの振幅依存性を明らかにするため、波帯域の入力の振幅を変えた条件での周波数カップリングを解析した。

これらの生理実験の結果から、CA1の単独ニューロンの周波数カップリング特性を理論モデル化した後、複数のニューロンで構成された神経回路を模擬構築した。

4. 研究成果

生理学実験に関して、ラット海馬 CA1 野の錐体細胞に異なる周波数配列をもつ時系列情報刺激をおこない、膜電位応答を記録した。その結果、高帯域、低帯域での刺激の周波数によるコントロールコーディングにおける情報の精度の違いが見られた。高帯域でのコントロールコーディングの精度に比べ、低帯域でのコントロールコーディングのほうが精度が高いとの結果を得られた。情報の再

現精度の指標である cluster index, 応答の自己相似性の指標である self-similarity index の両者について、低帯域の情報のほうが精度が高いことが明らかになった。特に、活動電位の誘導を伴う程度の大きさの情報（域値上の応答）が入ったときに、これらの差が大きくなることがわかった。コレラの結果より、海馬の錐体細胞は文脈情報をコーディングには適した応答特性を保持していることが示された。一方、感覚情報は、これらの文脈情報のコーディングに対しての就職情報としての意味合いが強いことが推測される。

次に、これらの低帯および高帯の入力を生理条件と同様にニューロンに入力した。具体的には、細胞体近位の放線層側には、低帯の入力、細胞体遠位の分子層側には、高帯の入力である。刺激の結果、与えられた時系列情報は、神経細胞に膜電位として一時的に格納され、同時入力の際にも情報をコーディング可能であることがわかった。しかし、今回の実験の範囲内では、遠位近位の入力位置および高低波に関する明確な相互作用がみられなかった。刺激電極には、微小管を用いてかなり刺激領域を限局させているのにも関わらず、これらの明確な結果が見られなかったのは残念である。これらの相互作用は、刺激位置や入力強度の組み合わせ条件によって大きく影響が起こることが想定され、生理条件に準じて明確な相互作用が見られるような組み合わせを探し出すことが重要だと考えられる。今後は、理論研究での結果から最適な刺激強度や刺激位置の組み合わせを類推した上で、文脈情報と感覚情報の相互作用を明らかにするための生理実験を進めて行く必要があるとおもわれる。

また、生理条件に模した条件で場全体への波がコントロールコーディングの精度にどのような影響を与えるかについての研究を開始した。スライス標本をのせた記録チャンバ全体を帯域で電場振動させるため、スライスの両側の棒電極を置き、その状況でランダム時系列刺激をおこない、その際の時系列情報の保持精度の検討を試みた。しかし、現在の我々のシステムでは、刺激のための棒電極が分極しやすく、本実験条件において安定した情報処理をおこなうための十分な記録時間の間、安定して周波数で電場をゆらす刺激が出来なかった。このことについても、装置上の改良を加え、実験を進めて行く必要があると考えている。

理論研究においては、スパイクバーストタイプの興奮性ニューロンと抑制性ニューロンを用いた500個のニューロンからなる混合型のニューラルネットワークを作成し、回路を波帯域で振動させ、帯域での情報を入力した場合の情報保持特性について検討した。現在、詳細な解析をおこなっている最中であるが、帯域での振動が情報保持についてポジティブな効果を示すデータが得

られつつある。

また、我々が従来用いていた2コンパートメントモデルよりも精密にニューロンを模したシングルニューロンモデルを作成し、シングルニューロンにおける高低波による時系列情報処理特性について検討した。このモデルでは、主に生理実験でのヘテロ周波数の相互作用を明確に示す実験条件の設定が主な目的である。このモデル実験についても現在、研究を進めている状況である。

残念ながら全般的に研究の進捗は遅れ気味ではあったが、随所随所に興味深い知見が得られつつある。今後もこの研究を続けて、理論的な研究と生理学実験を結びつけつつ、脳のダイナミクスについて明らかにしていきたいと考えている。

<引用文献>

Fukushima Y, Tsukada M, Tsuda I, Yamaguti Y, Kuroda S. (2007) Spatial clustering property and its self-similarity in membrane potentials of hippocampal CA1 pyramidal neurons for a spatio-temporal input sequence. *Cognitive Neurodynamics* 1:305-316

Kuroda S, Fukushima Y, Yamaguti Y, Tsukada M, Tsuda I. (2009) Iterated function systems in the hippocampal CA1. *Cogn Neurodyn.* 3(3):205-222

Takahashi M, Nishida H, Redish AD, Lauwereyns J. (2014) Theta phase shift in spike timing and modulation of gamma oscillation: A dynamic code for spatial alternation during fixation in rat hippocampal area CA1. *Journal of Neurophysiology* 111(4) 1601-1614

Tsuda I. (1992) Dynamic link of memory-Chaotic memory map in nonequilibrium neural networks. *Neural networks* 5 (2), 313-326

Tsukada M, Aihara T, Saito H, Kato H. (1996) Hippocampal LTP depends on spatial and temporal correlation of inputs. *Neural Networks*, 9, 1357-1365

Tsukada M, Fukushima Y (2010) A context sensitive mechanism in hippocampal CA1 networks. *Bull. Math. Biol.*, 73(2):417-435

Yamaguti Y, Kuroda S, Fukushima Y, Tsukada M, Tsuda I. (2010) A Mathematical Model for Cantor Coding in the Hippocampus. *Neural Networks*, 24(1)43-53

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13件)

Tsuda I (2018) Finding mathematics in dynamics of the brain, *Journal of Consciousness Studies*, 25, 121-130

Sugisaki E, Fukushima Y, Tsukada M, Aihara T (2015) Contribution of Endogenous Acetylcholine to STDP Induction, *Advances in Cognitive Neurodynamics (IV)*, 4, 271-276

Yamaguti Y, Tsuda I (2015) Mathematical Modeling for Evolution of Heterogeneous Modules in the Brain, *Neural Networks*, 62, 3-10

[学会発表](計 11件)

Sugisaki E, Fukushima Y, Fujii S, Yamazaki Y, Aihara T (2017) The effect of membrane potential dynamics on acetylcholine related STDP mechanisms, 47th Meeting of the European Brain Behaviour Society (国際学会) Bizkaia, Aretoa, Bilbao, Spain

Sugisaki E, Fukushima Y, Fujii S, Nakajima S, Aihara T (2016) Cholinergic modulation on LTD in rat hippocampal network, *Neuroscience 2016, Annual Meeting of Society for Neuroscience (国際学会)*, San Diego Convention Center, San Diego, USA

Tsuda I (2015) Chaos and Fractal in Memory Dynamics, 137th Soongsil Mathematical Colloquium (招待講演)(国際学会), Soongsil University, Seoul, Korea

[図書](計 3件)

津田 一郎 (2016) 共立出版 脳の中に数学を見る(連携する数学1) 168

津田 一郎 (2015) 文藝春秋 心はすべて数学である 218

..

塚田 稔 (2015) 講談社 芸術脳の科学 ~脳の可塑性と創造性のダイナミズム(ブルーバックス) 200

6. 研究組織

(1)研究代表者

福島 康弘 (FUKUSHIMA, Yasuhiro)
川崎医療福祉大学・医療福祉学部・准教授
研究者番号：00384719

(2)研究分担者

山口 裕 (YAMAGUTI, Yutaka)
福岡工業大学・情報工学部・助教
研究者番号：80507236

津田 一郎 (Tsuda, Ichiro)
中部大学・創発学術院・教授
研究者番号：10207384

塚田 稔 (Tuskada, Minoru)
玉川大学・脳科学研究所・客員教授
研究者番号：80507236

相原 威 (Aihara, Takeshi)
玉川大学・工学部・教授
研究者番号：70192838