

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21193

研究課題名(和文) 海馬のシータ進行波に基づく時系列記憶形成の神経機構に関する研究

研究課題名(英文) Feasibility of sequence memory based on theta traveling waves in the hippocampus

研究代表者

佐村 俊和 (Samura, Toshikazu)

山口大学・大学院創成科学研究科・准教授

研究者番号：30566617

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、記憶を担う脳の海馬における、シータ進行波に基づく時系列を時空間的に表現し時系列記憶を形成する可能性について、計算機シミュレーションにより調査した。結果として、シータ進行波を説明可能な特定の方向に伝播する神経活動の生成、さらに、入力を反映する神経活動伝播の効率的な生成を実現する機構が海馬CA3領域に存在することが示された。その神経活動の生成によって、海馬CA3で時系列情報の空間的な展開を実現できることから、時系列を時空間的に表現することによる時系列記憶の形成が海馬で実現可能であることが示唆される。

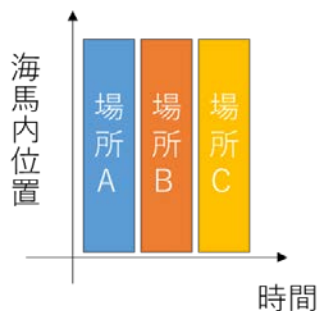
研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the formation of sequence memory that are implemented on the spatiotemporal representation of a sequence by theta traveling waves in the hippocampus. Our computer simulation demonstrated that the hippocampal CA3 has a neural substrate for the input-dependent effective organization of neuronal activities in addition to the organization of unidirectionally propagating neuronal activities that correspond to theta traveling waves. These results indicate that the hippocampal CA3 has a capability to represent sequential information spatially. It is suggested that the formation of sequence memory from the spatiotemporal representation of a sequence is feasible in the hippocampus.

研究分野：計算論的神経科学

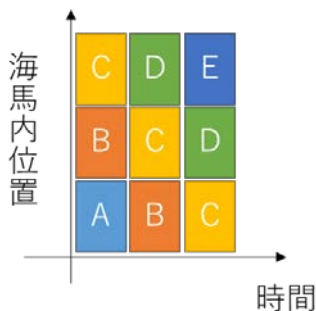
キーワード：海馬 CA3 時系列記憶 シータリズム 進行波 ギャップ結合

1. 研究開始当初の背景

脳の海馬は記憶を担う領域として知られており、脳の機能を考える上で重要である。海馬には特定の場所に応答する場所細胞<sup>1</sup>が存在し、シータリズムと呼ばれる局所電場電位の振動に対してリズム的な活動<sup>2</sup>を起こす。その場所細胞のリズミカルな活動によって、行動に伴う場所の時系列が表現され記憶されると考えられている。従来、海馬全体でシータリズムが同期しているとされ、ある時刻に海馬の中で表現される場所情報は1つで、時間的遷移によって行動の時系列が表現(時間的表現)されると考えられてきた(図1(a))。しかし、シータリズムは海馬内を伝播する進行波(シータ進行波)であることが報告<sup>3</sup>された。このシータ進行波に基づく、時間に加え海馬内での位置に応じて異なる場所情報が表現されることになり、同一時刻に複数の場所情報が表現(時空間的表現)される可能性がある(図1(b))。



(a) 行動系列の時間的な表現



(b) 行動系列の時空間的な表現

図1. 行動系列の表現方法

しかし、どのような神経機構によって時系列情報が時空間的に表現され、時系列記憶形成が実現されるのか、また、時空間的表現に基づくことがどのように情報処理において有用なのか実験的に明らかでない。

図2に示すとおり、海馬はECを通じて皮質より入力を受け、DG、CA3、CA1領域を通り、ECに戻る。また、CA3は自身の出力をフィードバックする構造を持つ。海馬でのシータ進行波の発生機序として、CA3領域での神経活動の伝播が挙げられている<sup>3</sup>。CA3の再帰的な構造で、放射状、もしくは特定の方向に伝播する神経活動の伝播が自己組織(入

力非依存)的、入力依存的に生成可能なことが示されている<sup>4,5</sup>。伝播方向はネットワークの興奮性の錐体細胞と抑制性の介在細胞の軸索投射領域の拡がり方により決定される。シータ進行波を説明可能な指向性を持つ神経活動伝播を生成できる構造は、CA3の解剖学的な知見と矛盾しないため、CA3でシータ進行波を説明可能な指向性を持つ神経活動伝播を生成できることを示唆している。

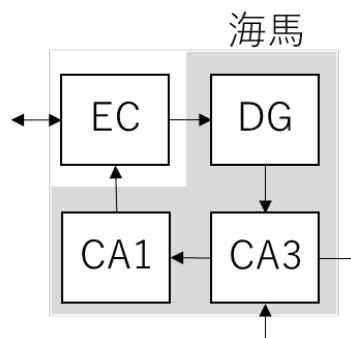


図2. 海馬の構造

そのため、CA3が入力依存的に指向性を持つ神経活動伝播を生成できれば、1つの場所情報を1つの神経活動伝播で表現可能であると考えられ、これにより時系列情報が空間的に展開され、時空間的に表現できる。また、CA3に続くCA1領域の回路構造から、CA3で時空間的に表現された時系列情報が記憶可能であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、海馬の時系列情報を時空間的に表現し、記憶可能とする神経機構の解明を計算機シミュレーションによって明らかにする。特に海馬CA3による時系列情報の空間展開機構を元に、空間展開された時系列情報を再構成し記憶する機構の実現可能性を示す。

3. 研究の方法

本研究では、海馬CA3モデルを構築し、その計算機シミュレーションによって主に行われた。

海馬CA3は、興奮性の錐体細胞と抑制性の介在細胞から構成され、それらが相互に接続するリカレント構造となっている領域である。1つの細胞が他の全ての細胞に接続する全結合構造ではなく、その接続は周囲の細胞に限定される構造である。また、その接続方法には2種類考えられ、神経伝達物質を介して信号伝達を行う化学シナプスと電氣的に直接信号伝達を行う電気シナプス(ギャップ結合)である。本研究では、従来モデル<sup>4</sup>をベースとして、上述の解剖構造を導入したモデルを構築した。

海馬CA3モデルは、錐体細胞と介在細胞を2次元上に配置し、それらを接続させることで構築される。まず、錐体細胞と介在細胞は

コンダクタンスベースモデルを用いて再現し、2,304 個の錐体細胞と 288 個の介在細胞を 2 次元上に配置した。次に、個々の細胞は周囲の限られた範囲の細胞と化学シナプスを介して接続された。錐体細胞と介在細胞ともに周囲の錐体細胞と介在細胞に接続する。その際、介在細胞は特定の方向に長い結合を持つ異方的な構造で、他の細胞を抑制する。また、近隣の介在細胞同士をギャップ結合によっても接続させた点が従来のモデルと異なる。また、ネットワークの縁では、接続させるニューロン数が少なくなり、接続数に不均衡が生じ、モデル内の神経活動に影響を与えるため、上下左右のネットワークが連続するトラス構造とし、細胞の接続を行った。錐体細胞間の結合強度は、スパイクタイミング依存シナプス可塑性で修正され、接続元と接続先の神経活動のタイミングに応じて結合強度が変化する。他の接続については固定された結合強度を設定した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 整った波面を持つ指向性神経活動伝播の生成と入力への応答の両立

従来の研究<sup>5</sup>では、介在細胞に特定の方向に長い抑制性の結合（異方的抑制構造）を設定することで、シータ進行波を説明可能な指向性をもった神経活動伝播が生成可能なことが分かっていた。その際、ネットワークに生成された指向性神経活動伝播は、水平の波面が生成され波面が整う場合と、波面が湾曲し、整わない場合があった(図 3)。整った波面が生成されている際に、外部からの入力によって、その波面が変化すれば、入力に応じた変化を検出しやすい。しかし、整っていない波面が生成されている際に、入力に応じた変化が生じたとしても、その変化を捉えることは難しくなる。そこで、本研究では、整った波面が生成されている際に、外部からの入力によって、その波面が変化することが指向性神経活動伝播によって、外部からの情報を表現する際に望ましいと考えた。だが、整った波面が生成されている場合、それを入力で崩すことは難しいことが示唆されていた。

本研究では、ギャップ結合を導入していない従来モデルを用いて、整った波面を持つ神経活動伝播を自己組織的に生成する条件における入力への応答度合いについて調査した。錐体細胞と介在細胞間の結合強度によっては、整った波面を持つ指向性神経活動伝播を自己組織的に生成した後でも、正しく入力に応答できることが分かった。そのため、整った指向性神経活動伝播の生成と入力への応答を両立することができる。図 4 にその場合の進行波中の神経細胞の発火間隔 (Inter-spike interval: ISI) の 100~200 ms の分布を示す。この範囲内で、介在細胞が錐体細胞より早い間隔で活動を生じ、150 ms より短い範囲で介

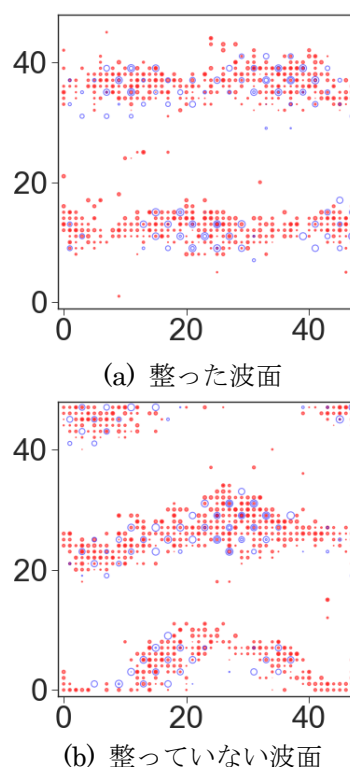


図 3. モデルの生成する指向性神経活動伝播の例 (●: 錐体細胞の活動, ○: 介在細胞の活動)

在細胞の分布の確率が高い。ギャップ結合を導入したモデル（ギャップ結合モデル）を用いても、図 4 の発火間隔の分布を示す条件は、従来モデルと錐体細胞と介在細胞間の結合強度が異なるものの、整った波面を持つ指向性神経活動伝播を生成後に入力依存的な神経活動が生成できる。そのため、このような発火間隔の分布が整った波面を持つ指向性神経活動伝播の生成と入力への応答を両立する条件であると考えられる。

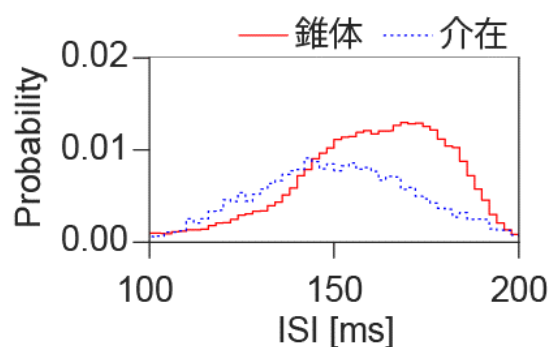


図 4. 整った指向性神経活動伝播の生成と入力への応答を両立する条件での発火間隔の分布

##### (2) 指向性神経活動伝播生成におけるギャップ結合の役割

ギャップ結合の導入の有無に関わらず、指向性神経活動伝播の生成と入力への応答を両立する条件が存在する。両モデルのその条件

を比較すると、ギャップ結合モデルにおいては、錐体細胞から介在細胞への結合の強度が弱く、介在細胞から錐体細胞への結合の強度も弱いことが分かった。このような条件では、抑制が弱くなると考えられるが、ギャップ結合モデルは指向性神経活動伝播を生成できることから、従来モデルと同様の抑制が機能していることになる。そのため、ギャップ結合は、錐体細胞と介在細胞を結ぶ双方向の結合を強化することと同じ役割を持っており、抑制性介在細胞の駆動力とその影響力を強化していると考えられる。

ここで、従来モデルと比較し、ギャップ結合モデルでは、介在細胞から錐体細胞への結合の強度が弱く、介在細胞の1回の神経活動の影響力は弱い。そのため、従来モデルと同程度の抑制を起こすためには、神経活動の回数を増やす必要がある。しかし、両モデルにおける抑制性介在細胞の発火率を比較すると、ギャップ結合モデルの方が若干低いという興味深い結果を得られた。

### (3) ギャップ結合による抑制性介在細胞の同期活動の促進と抑制力の維持

指向性神経活動伝播の生成と入力への応答を両立する条件とした従来モデルとギャップ結合モデルの指向性神経活動伝播時における錐体細胞と介在細胞の活動タイミングを調べた。錐体細胞の活動の近くでは、2つのモデルで同様の抑制性介在細胞の神経活動が生じていることが分かった。一方、介在細胞の神経活動周辺の介在細胞の活動には大きな差異が見られた(図5)。ギャップ結合モデルでは介在細胞がより同期して活動している。つまり、ギャップ結合モデルでは、介在細胞の発火率は低いものの、集団として同期して活動することによって、従来モデルと同等の抑制を生成していることになる。以上の結果より、ギャップ結合がある海馬CA3においては、抑制性介在細胞の活動を抑えていると言う点で、効率的な指向性神経活動伝播の生成が可能であることを示唆している。

### (4) 抑制性介在細胞間の化学シナプス・ギャップ結合の併存の指向性神経活動伝播生成における役割

脳では、介在細胞間の接続には化学シナプスとギャップ結合が同時に存在することがある。ここでは、ギャップ結合モデルにおいて2種類の結合の併存を強調した場合での、指向性神経活動生成における神経活動の変化を調査した。2種類の結合の併存によって、抑制性介在細胞の同期性がさらに高まり、介在細胞の発火率が低くなることが分かった。一方、指向性神経活動伝播の生成には影響を与えないことから、介在細胞の少ない活動がより効果的に利用され、指向性神経活動伝播の生成を維持できることが分かった。以上の結果よ

り、ギャップ結合と化学シナプスが共存することで、さらに効率的に神経活動伝播の生成が可能であることを示唆している。

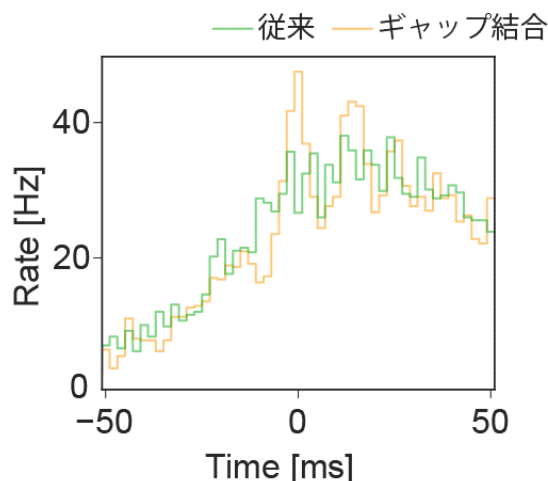


図5. 抑制性介在細胞を基準とした介在細胞の活動

### (5) 海馬CA3への入出力領域における神経活動の解析

海馬CA3はDGから入力を受け、CA1へ出力するため、両領域の神経活動は海馬CA3の情報処理を考える上で重要である。計算機シミュレーションを用いた解析より、空間情報(場所)と非空間情報(匂い)などがDG上で統合され、海馬CA3に入力される可能性があることが示唆された。また、海馬CA3の出力を受けることで、鋭波リップルが海馬CA1で発生するとされるが、その最中の海馬CA1の細胞を見るとタスクに依存して応答を示す神経活動に影響を与えることが分かった。そのため、海馬CA3の指向性神経活動伝播は、統合された空間・非空間情報によって起こされ、それがタスクに関連する神経細胞の活動に影響を与える可能性がある。

### (6) まとめと展望

神経活動生成のトレードオフを解消する条件において、ギャップ結合による抑制性介在細胞の活動に興味深い結果を得て、その指向性シータ進行波生成における役割に着目した。シータ進行波を説明可能な指向性を持つ神経活動伝播を自己組織的に生成し、さらに入力依存的に指向性進行波を生成でき、それを効率的に実現する機構が海馬CA3に存在することを示唆される結果が得られた。そのため、海馬CA3が入力依存的に指向性を持つ神経活動伝播を生成することで、1つの場所情報を1つの神経活動伝播で表現可能である可能性は高い。また、海馬CA3による時系列情報の空間展開機構を起点として、空間展開された時系列情報の再構成と記憶機構の実現は可能であると考えられる。一方、ギャップ結合



による抑制性介在細胞の活動に着目したため、空間展開された時系列情報の再構成に着手できなかった。今後、空間展開された時系列情報の再構成に関する機構に関して研究を進める必要があると考えている。

1. O'Keefe, J. & Dostrovsky, J. *Brain Res.* **34**, 171-175 (1971).
2. Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., Wilson, M.A. & Barnes, C.A. *Hippocampus* **6**, 149-172 (1996).
3. Lubenov, E.V. & Siapas, A.G. *Nature* **459**, 534-539 (2009).
4. Yoshida, M. & Hayashi, H. *Neural Netw.* **20**, 653-667 (2007).
5. Samura, T., Yutaka, S., Hatsuo, H. & Takeshi, A. *Proc. 24th Annu. Conf. Jpn. Neural Netw. Soc.* 80-81 (2014).

#### 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 0 件)

[学会発表] (計 7 件)

- (1) Efficient Control of Theta Traveling Waves by Synchronized Inhibition through Gap Junctions and GABAergic Connections in a Hippocampal CA3 Model, Toshikazu Samura, Yutaka Sakai, Hatsuo Hayashi, Takeshi Aihara, Proceedings of the 2017 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2017), pp. 367-370, 2017.
- (2) The functional roles of interaction between interneurons through gap junctions and GABAergic connections in organizing theta traveling waves in a hippocampal CA3 model, Toshikazu Samura, Yutaka Sakai, Hatsuo Hayashi, Takeshi Aihara, The proceedings of 27th Annual Conference of Japanese Neural Network Society, pp.92, 2017.
- (3) Synchronization of interneurons through Gap Junctions for theta traveling waves in hippocampal CA3, Toshikazu Samura, Yutaka Sakai, Hatsuo Hayashi, Takeshi Aihara, The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2017.
- (4) Integration of spatial and non-spatial information to granule cell in hippocampus, Naoki Nakajima,

Hirofumi Hayakawa, Eriko Sugisaki, Toshikazu Samura, Takeshi Aihara, The 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2017.

- (5) Roles of Gap Junctions in Organizing Traveling Waves in a Hippocampal CA3 Network Model, Toshikazu Samura, Yutaka Sakai, Hatsuo Hayashi, Takeshi Aihara, Lecture Notes in Computer Science, 9947, pp 384-392, 2016.
- (6) Neural mechanisms and behavioral function of distinct two types of hippocampal sharp-wave ripples, Toshikazu Samura, Akiko Saiki, Hidenori Aizawa, Takeshi Aihara, Yoshikazu Isomura, Yutaka Sakai, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016.
- (7) ギャップ結合を通じた抑制性介在細胞の活動によるシータ進行波生成への影響, 佐村俊和, 酒井裕, 林初男, 相原威, 第25回日本神経回路学会全国大会講演論文集, pp. 52-53, 2015.

[その他]

ホームページ等

<http://www.ncc.csse.yamaguchi-u.ac.jp/>

- (1) Toshikazu Samura, Yutaka Sakai, Hatsuo Hayashi, Takeshi Aihara, Computer Simulation Study of Theta Rhythmic Activities in the Hippocampus, 第4回山口大学・サラゴサ大学・新リスボン大学 国際共同シンポジウム, 2017.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

佐村 俊和 (Toshikazu Samura)

山口大学・大学院創成科学研究科・准教授

研究者番号 : 30566617