

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04265

研究課題名(和文) 予測符号に基づく海馬場所記憶の獲得と長期固定の回路メカニズム

研究課題名(英文) Acquisition and consolidation of spatial memory by hippocampal predictive computation

研究代表者

深井 朋樹 (Fukai, Tomoki)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー

研究者番号：40218871

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：シナプス結合の伝達効率と配線構造の可塑性の両方を取り入れた細胞モデルを構築し、構造可塑性が伝達効率の可塑性を助けて、推定パフォーマンスを向上させることを示唆した。樹状突起と細胞体周辺へのシナプス入力との相互作用を記述する細胞モデルを構築し、複雑な迷路課題を学習する海馬モデルを提案した。モデルは自発発火と樹状突起への場所情報の入力の相関を学習することで、経路を素早く学習する。大脳皮質の回路モデルを構築し、セルアセンブリの活性化パターンとUP-DOWN状態遷移の間の統計的関係を明らかにした。樹状突起上の冗長なシナプス結合の分布により、大脳皮質ニューロンによる入力の推定が最適化されることを示した。

研究成果の概要(英文)：We studied an inference task model to demonstrate that an adequate network structure naturally emerges from dual Hebbian learning for both synaptic weight plasticity and wiring plasticity. Especially in a sparsely connected network, wiring plasticity achieves reliable computation by enabling efficient information transmission. We constructed a cortical network model of UP-DOWN transitions to indicate the role of persistent UP states for the prolonged repetition of a selected set of cell assemblies during memory consolidation. We proposed a network model of sequence learning which instantiates two synaptic pathways, one for proximal dendrite-somatic interactions to generate spontaneous sequences and the other for distal dendritic processing of extrinsic signals. The model performs robust one-shot learning of spatial memory. We showed that redundant synaptic connections between a neuron pair enable near-optimal learning by approximating a sample-based Bayesian filtering algorithm.

研究分野：計算論的神経科学、ソフトコンピューティング

キーワード：自発発火 樹状突起 学習と記憶 神経回路モデル シナプス可塑性 ベイズ推定 回路構造

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、行動中の動物からの神経集団の活動を記録する計測技術や、神経活動を外部から制御する技術が進歩し、神経回路活動と行動の関連性に関する理解が急速に進んでいる。その結果、行動関連の情報は神経集団の発火によって表現されることがわかってきた。一方で、神経細胞の樹状突起などが学習や情報伝達の制御に於いて本質的に重要な役割を果たすことが示唆される。しかし樹状突起が回路計算で果たす役割に関しては、未だ明らかにされていない。また単一細胞における樹状突起情報処理を超えた、樹状突起の神経回路計算への寄与については、計算論的モデルの研究も端緒にいたばかりである。海馬では神経回路活動と記憶課題との関係性が比較的良好に調べられており、計算論的に研究にとっては格好の研究対象である。

2. 研究の目的

脳は神経間の信号の伝達効率をシナプス可塑性により調節することで、適切な応答を学習すると考えられるが、最近の実験から、脳は神経回路を一から学習によって作り変えるわけではなく、予め備わる時系列構造などを利用して、シナプス結合の調整を省力化することで、外界の情報を素早く学習することがわかってきた。一方、脳は数日あるいは数週間かけて、回路の配線パターンをゆっくり変化させるが、このような構造的シナプス可塑性の計算論的意味はよく解っていない。本研究では、異なる時間尺度をもつ神経メカニズムにより脳が柔軟かつ頑健に情報表現する仕組みを、入力刺激からの情報のサンプリングや、海馬の場所記憶や大脳新皮質回路による意思決定や記憶の固定化のプロセスを例に挙げて、理論及び実験データの解析で明らかにする。とくに記憶や感覚受容の過程において、神経回路が生成する自発発火や樹状突起が記憶

の符号化に於いて果たす役割を明らかにする。

3. 研究の方法

海馬 CA1 や海馬 CA3 の錐体細胞では、頂部樹状突起へのシナプス入力と、細胞体周辺あるいは基部樹状突起へのシナプス入力相互が相互作用して、シナプスに可塑的变化が起こることが知られている。この過程を考慮した新しい神経細胞モデルを構築する。CA3 の錐体細胞に関する知見は少ないので、CA1 の細胞を参考に CA3 の神経回路の機能の特殊性を加味しながら、モデルの生物学的妥当性を検討する。得られたニューロン・モデルを用いて神経回路を構築し、迷路課題の学習を行わせて、シナプス可塑性の安定性と速やかな迷路学習の両立を試みる。

記憶固定化のプロセスに於いては海馬のリップル活動、前頭葉皮質の UP-DOWN 状態遷移、視床神経回路のスピンダル発火が連携して起こる。そこで数学的解析が可能な神経細胞モデルを用いて、これらの活動の記憶固定化に於ける計算論的役割を解明する。まずは大脳皮質の神経回路モデルを構築し、ノンレム睡眠時に見られる多様な UP-DOWN 状態の統計的性質と、神経回路が情報を表現するメカニズムの関連性の理解に計算論にアプローチする。

伝達効率の可塑性とシナプスの構造的可塑性を併せもつ神経細胞モデルを構築して、シナプスの生成、消滅の過程を考慮することで、どのような計算論的利点が生じ得るかを、理論的解析と数値計算で明らかにする。とくに回路に頼らず、シナプス結合の樹状突起上の空間分布を利用して、単一細胞で入力の推定を行うモデルを構築する。

2011 年に Dragoi と利根川は海馬の自発発火、つまりプリプレイが場所細胞の学習

に關与していることを示唆する実験結果を報告した。この自発活動は海馬 CA3 によって生成されると考えられる。しかし 2015 年に Foster 等のグループは、プレプレイ活動の存在を否定する実験結果を発表した。更にその翌年、Buzsaki らのグループは類似の実験を行ない、プレプレイの場所記憶形成への關与と、学習に依る新しい時系列発火の生成の両方が存在することを明らかにした。海馬 CA3 では樹状突起頂部に嗅内野から感覚情報が入力され、リカレントなシナプス結合は主に細胞体周辺に形成される。そこで樹状突起により、リカレント結合が生成する自発発火時系列と外部入力の時系列が關連付けられることで、場所記憶が形成されるという仮説を、計算論的モデルを用いて提唱する。それにより記憶情報処理における樹状突起の機能をモデル化する。

自由に走行できるラットに、十字迷路の学習課題を行わせ、多電極記録を用いて海馬活動をモニターしながら BMI 技術を用いてフィードバック信号を送り、特定のリプレイ活動だけを強化する。十分長い時間この環境下にラットを置いた後、再び迷路の全空間を開放し、迷路先端部のラットの探索行動の変化を解析して、リプレイ活動のくり返し再現がラットの場所記憶や自発発火をどのように修正するか調べる。

4. 研究成果

シナプス可塑性による伝達効率の変化と、シナプス結合の消滅と生成を含む構造可塑性を、シナプスは入力のパイズ（確率的）推定を学習するという仮説に基いてモデル化した。遅い時間スケールで起こる構造可塑性が、配線パターンを書き換えて入力

事前分布を学習することで、早い時間スケールで起こる伝達効率の可塑性の働きが改善され、を助けて、推定パフォーマンスが最適化されることを示唆した。外部環境と脳は、感覚刺激と行動レスポンスを介して常に相互に影響し合っているが、我々の結果は外部環境が徐々に変化するような場合に、シナプスの構造可塑性が重要な役割を果たすことを意味する。この結果は Frontiers in Neural Systems の特集号に掲載された(Hiratani and Fukai, 2015)。また Arjen van Ooyen and Markus

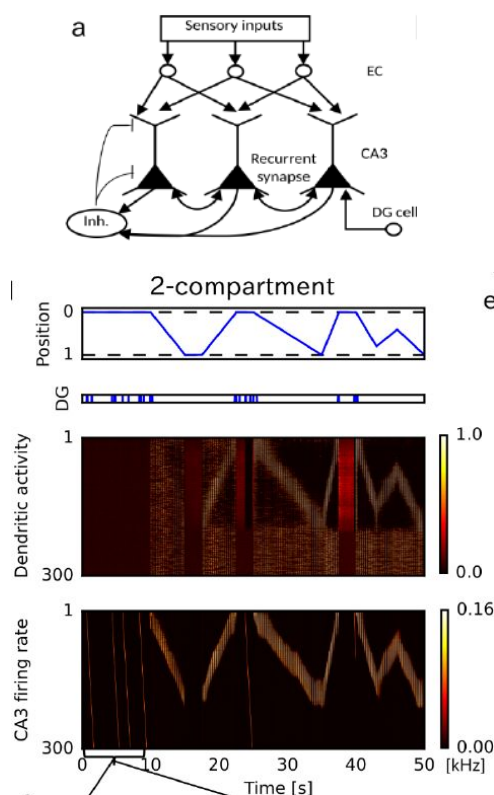


図 1：海馬の神経回路モデル（上）。ラットの 1 次元軌道の往復運動（中）。正準相関学習により形成された樹状突起と細胞体の活動（下）。

Butz-Ostendorf らが編集した「The Rewiring Brain」の一章に招待され、出版された(Hiratani and Fukai, 2016)。

海馬 CA1 や海馬 CA3 の錐体細胞において、頂部樹状突起へのシナプス入力と細胞体周辺へのシナプス入力との相互作用を記述する新しいモデルを構築した。この神経細胞

モデルは、頂部と基部のシナプス入力間で正準相関解析が遂行する。ニューロン間のリカレント結合の学習の安定性を担保するために、細胞体ではなく樹状突起間に相互抑制が働くメカニズムを導入した。このモデルを用いて複雑な迷路課題の学習を行った。モデルは細胞体周辺のリカレントなシナプス入力生成する自発発火と、頂部樹状突起への場所情報の入力との相関を学習することで、一往復する間に経路を素早く学習することができる (Haga and Fukai, bioRxiv, doi://https://doi.org/10.1101/165613) (図1)。

記憶の長期固定化に関する大脳皮質の UP-DOWN 状態遷移の時間パターンは、皮質の領域により統計性が異なる。大脳皮質の非ランダムな結合を考慮して UP-DOWN 状態遷移の回路メカニズムをモデル化し、この統計性の違いの生物学的起源と機能的意味を探った。その結果回路構造の詳細に依らず、複数のセルアセンブリ (同期発火する神経細胞集団) の活性化パターンが、単発の UP 状態では同期的で、連続的な UP 状態では非同期的なことを見出した (Fung and

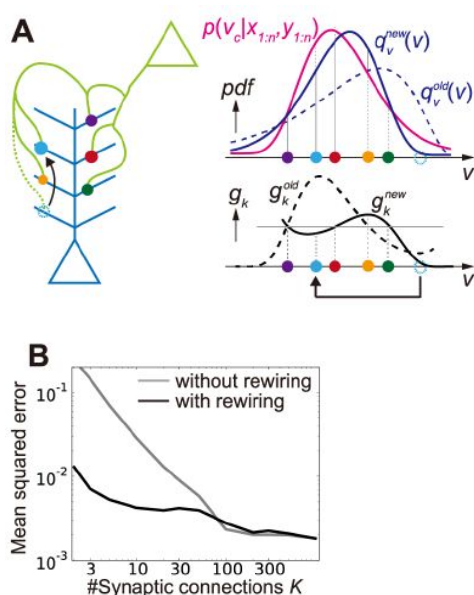


図 2: A, ニューロン対間の複数のシナプス結合を用いて最適推定を行うモデル。粒子フィルターにより入力の分布を推定する。B, 構造可塑性が働く場合には、働かない場合に比べ、少数のシナプスで正確な推定結果を得ることができる。

Fukai, under revision)。

大脳皮質の錐体細胞などではニューロンペア間に複数のシナプス結合が存在することが知られているが、その機能的意味はよくわかっていない。冗長なシナプス結合を樹状突起上に分布させることで、ニューロン発火と起外部入力との間の条件付き確率の分布を表現できる。このことを用いると、樹状突起上のシナプスの強さと位置 (細胞体からの距離) の両方の自由度を用いて、入力のサンプリングと推定を最適に実装できることを神経細胞モデルに於いて証明した (Hiratani and Fukai, bioRxiv, doi: https://doi.org/10.1101/127407) (図2)。

実験に関しては 2015 年度に国外のグループから計画内容とほぼ合致する報告が為され、計画の変更を余儀なくされた。2017 年度以降は迷路探索中のラットの脳梁膨大後部皮質 (Retrosplenial cortex) からプリプレイやリプレイなどの時系列発火を記録することを試みているが、今後も継続してデータの蓄積が必要である。

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 3 件)

- (1) Naoki Hiratani and Tomoki Fukai (2017) Detailed dendritic excitatory/ inhibitory balance through heterosynaptic spike-timing-dependent plasticity. The Journal of Neuroscience, 37 (50), 12106-12122, doi:10.1523/JNEUROSCI.0027-17.2017 refereed.
- (2) Takashi Handa, Takashi Takekawa, Rie Harukuni, Yoshikazu Isomura, and Tomoki Fukai (2017) Medial frontal circuit dynamics represents probabilistic choices for

unfamiliar sensory experience.
Cerebral Cortex,27,3818-3831,
doi:10.1093/cercor/bhx031
refereed.

- (3) Naoki Hiratani, Tomoki Fukai (2016)
Hebbian Wiring Plasticity Generates
Efficient 1 Network Structures for
Robust Inference with Synaptic
Weight Plasticity. Front. Neural
Circuits,10:41,1-19. doi:
10.3389/fncir.2016.00041,
refereed.

〔学会発表〕(計26件)

- (1) Tomoki Fukai. Information transfer
during slow oscillations in cortical
networks."Neural oscillation and
functional connectivity: from anatomy
to perception,The 4th CiNet
Conference,2018
- (2) Tomoki Fukai. Sequence learning
through reverse replay and preplay in
hippocampal circuit models, IDIBAPS,
2018. 2.12
- (3) Tomoki Fukai. Dendritic canonical
correlation analysis for memory and
sensory information
processing,Dendritic integration and
computation with active
dendrites,Ecole Normale Superior,
Paris 2018. 2. 9
- (4) Tatsuya Haga, Tomoki Fukai. Reverse
replay strengthens forward pathways to
reward through Hebbian learning and
short-term depression, SfN's 47th
annual meeting, Washington DC, Nov.
2017.
- (5) 深井朋樹. 大脳皮質と海馬の神経集団活
動から読み解く回路機能,平成29年度生
理学研究所研究会「大脳皮質回路の機能
原理を探る」,2017

- (6) 深井朋樹. 外界をモデル化する脳の回路
メカニズム 海馬と大脳皮質,第54回
脳科学ライフサポート研究センターセミ
ナー,2017
- (7) 鈴木 堅斗,芳賀 達也,深井 朋樹. 順伝播
型深層神経回路網における樹状突起の計
算.第40回日本神経科学大会,2017
- (8) 芳賀 達也, 深井 朋樹. 2 コンパートメ
ントニューラルネットワークモデルにお
ける頑健なシーケンス記憶の形成. 第40
回日本神経科学大会,2017
- (9) Tatsuya Haga and Tomoki
Fukai. Dendritic computing gives a
meso-scopic level framework of brain's
learning rule, Forum on Cognitive
Neuroscience in Hangzhou,2017
- (10) Naoki Hiratani, Tomoki Fukai. Optimal
learning with redundant synaptic
connections,SfN's 46th annual
meeting,2016
- (11) Tomoki Fukai. Autonomous internal
dynamics of cortical circuits and its
role in encoding spatial information,
Institute of Brain and Cognitive
Science at NYU Shanghai,2016
- (12) Tomoki Fukai. Dendritic canonical
correlation analysis in vision and
memory,"Vision over vision: man,
monkey, machine, and network
models",2016
- (13) 芳賀 達也,深井 朋樹 ,"短期・長期可塑
性を持つリカレントネットワークにおけ
る逆行リプレイは報酬への順方向経路を
増強する. 第39回日本神経科学大
会,2016
- (14) Tomoki Fukai ,"Network models,
synaptic plasticity, and spatial
navigation: two pedagogical lectures
and one research
seminar",Computational Approaches to

- Memory and Plasticity. National Center for Biological Sciences, Bangalore, 2016
- (15) Tatsuya Haga, Tomoki Fukai. "The hippocampal recurrent neural network model for replay, reverse replay, and preplay", "Modeling Neural Activity: Statistics, Dynamical Systems, and Networks", Hawaii, 2016
- (16) Tomoki Fukai. Optimal sampling with redundant synapses, "Modeling Neural Activity: Statistics, Dynamical Systems, and Networks", Hawaii, 2016
- (17) Tomoki Fukai, Neural and synaptic dynamics for memory, OIST Computational Neuroscience Course 2016, 2016
- (18) Tomoki Fukai, Analysis of external world by stochastic synapses and neurons, "Workshop on High-Performance Computing, Stochastic Modeling and Database in Neuroscience", San Paulo, 2016
- (19) 平谷直輝、深井朋樹, 冗長なシナプス結合による最適学習, 日本物理学会第71回年次大会, 2016
- (20) Tatsuya Haga, Tomoki Fukai, Apical dendrite as a canonical correlation analyzer, COSYNE 2016, 2016.
- (21) Tatsuya Haga, Tomoki Fukai. Synaptic plasticity with dendritic computing achieves the association of preplay patterns and place fields in hippocampus, SfN's 45th annual meeting, 2015
- (22) Tomoki Fukai, Yoshiyuki Omura, Milena M. Carvalho, Kaoru Inokuchi. Burst generation and propagation during hippocampal sharp waves in a lognormal recurrent network model, SfN's 45th annual meeting, 2015
- (23) Naoki Hiratani, Tomoki Fukai, GABA driven circuit formation through heterosynaptic spike-timing-dependent plasticity, "Neural Coding, Computation and Dynamics (NCCD)", 2015
- (24) 芳賀達也、深井朋樹, 樹状突起の近位・遠位における正準相関分析, 第25回日本神経回路学会全国大会, 2015
- (25) Tomoki Fukai, Fat Tail Dynamics in the Brain, IEEE CIS Summer School on Neuromorphic and Cyborg Intelligent Systems, Hanzhou, 2015
- (26) 芳賀達也、深井朋樹, 海馬における内部時空間活動パターンに関連付けられた Place Fieldの経験依存的獲得. 第38回日本神経科学大会, 2015.
- 〔図書〕(計1件)
1. Naoki Hiratani and Tomoki Fukai. Selection of Synaptic Connections by Wiring Plasticity for Robust Learning by Synaptic Weight Plasticity. In: The Rewiring Brain (eds. Arjen van Ooyen and Markus Butz-Ostendorf) pp. 275-292, Academic Press (2017).
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)
- 〔その他〕
- <http://nct.brain.riken.jp/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
深井 朋樹 (FUKAI, Tomoki)
国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー
研究者番号: 40218871
- (2) 研究分担者 なし
()
研究者番号:
- (3) 連携研究者 なし
()
研究者番号:
- (4) 研究協力者 なし
()