

平成21年6月12日現在

研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18560386
 研究課題名(和文) 海馬神経回路網における新生ニューロンの機能に関する非線形システム理論による研究
 研究課題名(英文) A study on functional roles of neurogenesis in hippocampal neural circuits by nonlinear system theory
 研究代表者
 安達 雅春 (ADACHI MASAHARU)
 東京電機大学・工学部・教授
 研究者番号：20312035

研究成果の概要：本研究では、最近実験的にその存在が示されている哺乳類成体におけるニューロンの新生現象の脳の情報処理における役割について、計算機シミュレーションに基づく研究を行った。

その結果、新生ニューロン発生後の追加学習対象パターンの数を増加させると、既存の想起が一定程度阻害される傾向にあるが、追加学習の記憶は獲得されていることが判明した。この結果は新生ニューロンが古い記憶の消去と新規記憶の獲得に寄与していることを示すものである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,200,000	0	2,200,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	390,000	3,890,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学，通信・ネットワーク工学

キーワード：システム工学，神経科学，非線形システム，新生ニューロン

1. 研究開始当初の背景

研究開始当時は、哺乳類の成体脳における新生ニューロンの存在を示す実験結果が公表され始めて間がなかったため、脳の情報処理における新生ニューロンの役割についての理論的な研究は、ごく僅かにしか行われていなかった。しかも、それらの理論的な研究は、生理学的正当性が非常に低いモデルを用いて行われていた。

2. 研究の目的

本研究では、新生ニューロンの存在を積極的

に取り入れた生理学的正当性が高いモデルを構築し、その挙動を非線形システム解析の手法を駆使して解析することにより、神経生理学の実験研究にも貢献できうる新生ニューロンの役割に関する仮説を提示することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)本研究で用いた海馬の神経回路網モデルの構成

本研究では、解剖学的な知見に基づく海馬の

神経回路網モデルをスパイクニューロンモデルにより構築した。具体的には、Suzanna Becker の海馬モデル[1]を基にしたネットワークを構築した。

このネットワークモデルの概念図を図 1 に示す。

このモデルでは入力刺激は ECin 領域を通して DG, CA3, CA1 それぞれの領域へ送られる。また、Becker モデルは発火率コーディングを用いているが、本研究ではスパイク間隔を考慮に入れたネットワークを構築するため、Izhikevich 型スパイクニューロンモデル[2]を用いた。

さらに、各領域間にはスパイク伝播遅延を持たせ、領域内へ入力されるスパイクがまとまった時間に到達するようにした。

ECin 領域から DG 領域を通る経路のスパイクは、ECin 領域から CA3 領域に到達するスパイクと同時に CA3 に到達し、同様に CA3 領域から CA1 領域へのスパイクは ECin 領域から CA1 領域へのスパイクと同時にニューロンへ到達するように伝播遅延を与えた。

伝達されるスパイク強度は各領域ごとに一定であるが、CA3 領域から CA1 領域への結合は、投射されるシャプアー側枝からの入力の影響を大きくするため、ECin 領域から CA1 領域へのスパイク強度を弱く設定し、ネットワーク全体で記憶の構築を行うものとした。

本来は、CA3 領域では海馬への記憶の定着・再生を担う再帰回路である回帰側枝が存在するが、本研究ではネットワークモデルの単純化とスパイク型 SOM[3]の適用による記憶の定着を行うために回帰側枝は考慮しないものとした。

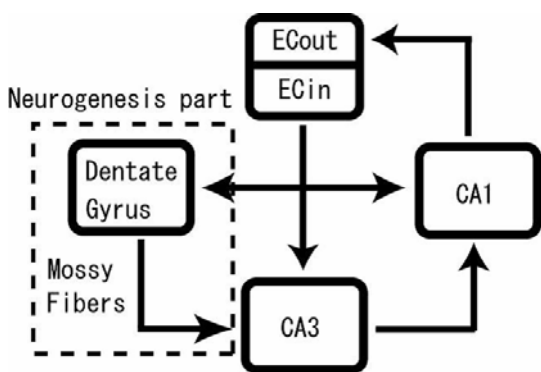


図 1 本研究で用いた海馬の神経回路網モデルの概念図

(2) スパイクニューラルネットワークの自己組織化による記憶形成

本研究では、図 1 の海馬神経回路モデルにお

いて記憶を形成するために、スパイク間隔を考慮に入れたスパイク SOM (Self-Organizing Map)[3]を用いた。

具体的には、海馬神経回路モデルの各層間において、図 2 に示すような、スパイク集団の入出力関係に基づく SOM 学習によるスパイク集団パターンを記憶させる。SOM[4]は Kohonen によって提案されたネットワーク内でクラスタリングを行う手法の一つであり、従来は主に視覚機能を再現するために用いられてきた。

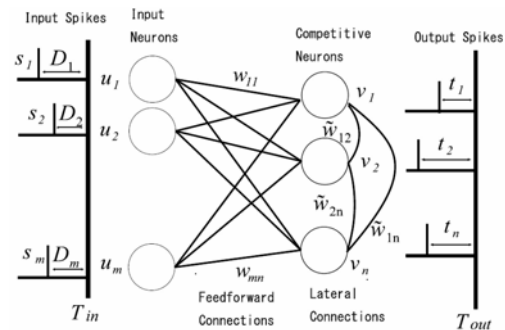


図 2 スパイク SOM の概念図

本研究で用いたスパイク SOM は入力パターンの値を、基準入力時間までのスパイクの到達時間として置き換えた情報を持ち、この値により結合係数を次の式(1)に従って更新することにより学習を行う。

$$\Delta w_{ij} = \eta \frac{T_{out} - t_i}{T_{out}} (D_j - w_{ij}) \quad (1)$$

ここで、 w_{ji} はニューロン j からニューロン i への結合係数を表し、 η は学習係数を表す。また、 T_{out} は任意に設定した基準発火時間であり、 t_i はニューロン i が発火した時間を表す。また、 D_j はニューロン j からの入力スパイク間隔を表し、このスパイク間隔を更新式に取り入れることで、各領域間での情報のコーディングを行うことが可能となる。

また、同一層内のニューロン間では、そのニューロン間の距離の差に応じた興奮性・抑制性の側結合を持ち、この結合によって各領域での記憶の住み分けを行う。

(3) 基礎的な形態形成アルゴリズムに基づく新生ニューロンの既存神経回路への結合

本研究においては、新生ニューロンの発生に伴う形態形成について Butz によって提案されたアルゴリズム[5]をモデルに取り入れる

ことにより、新生ニューロンと既存の神経回路網の間の結合を形成した。

本研究で使用した形態形成アルゴリズムは **short-term** と **long-term** で構成されている。**short-term** では、ニューロンの発生やニューロンの活動値の獲得などを行う。この活動値 a_i は、 i 番目の **Izhikevich** ニューロンモデルの膜電位の平均 p_i によって求められる。ここで、 i 番目のニューロン膜電位の平均 p_i は次の式によって求める。

$$p_i = \frac{v_i + \zeta}{\Delta t} \quad (2)$$

ここで、 v_i は i 番目のニューロンの膜電位、 ζ は膜電位のバイアス値を表す。また、ニューロンの活動値 a_i は次の式のように、 p_i をシグモイド関数に通すことにより求められる。

$$a_i = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{p_i + \alpha}{\beta}\right)} \quad (3)$$

ここで、 α は関数の中心値を調節する値であり、 β は関数の傾きを表す。**long-term** では、**short-term** で獲得した活動値を使い DG ネットワークにおける既存のニューロン間の結合係数の更新や再結合を行う。また、形態形成アルゴリズムではニューロンの活動値により、**high-state**, **low-state**, **stable-state**, **delete** に分類される。この活動値 a_i による分類を以下に記す。

- **high-state** ニューロン ($0.55 < a_i \leq 0.75$)
- **low-state** ニューロン ($0.25 \leq a_i < 0.45$)
- **stable-state** ニューロン ($0.45 \leq a_i \leq 0.55$)
- **delete** ニューロン ($a_i < 0.25$ or $a_i > 0.75$)

これらの分類に基づいて形態形成は、以下のように実行した。**high-state** ニューロンへの入力結合係数は減少し、再結合を行うニューロンを減少させる。逆に **low-state** ニューロンへの入力結合係数は上昇し、積極的に結合の無い他のニューロンへ再結合を行う。**stable-state** ニューロンは活動値が入力に対して安定であるため、形態形成アルゴリズムによる結合係数の更新は行わない。**delete** はニューロンの活動値が入力の値に対して逸脱しているため、DG ネットワーク内で死滅として扱うニューロンである。

本研究で対象とする海馬におけるニューロンの発生について様々な神経分泌物質が

新生ニューロンの数への影響を与えると言われてはいるがその機序については明確ではない。また、外部要因も新生ニューロンに影響を与えており、過度のストレスなどによる新生ニューロンの減少や、トレーニングによるニューロンの増加も確認されており [6]、さらに新生ニューロン分化へのシータ波の関与 [7] なども報告されているが、神経生理学の分野での更なる原理の解明が待たれる。

本研究のシミュレーションでは、DG 領域における新生ニューロンの結合先の決定については不明な点が多いことから、一定間隔で一個のニューロンを DG ネットワークの生存ニューロンとして追加する。その中で、ニューロン発生に必要な生体作用は考慮しないものとした。

(4) 神経回路網モデルの構成および記憶パターンの形成

本研究の海馬モデルにおいて、各領域で 100 個の **Izhikevich** 型スパイクニューロンモデル [2] (パラメータ $[a, b, c, d] = [0.02, 0.2, -65, 8]$) を標準的数値積分法である、ルンゲ・クッタ法を用いてシミュレーションを行った。各領域間のスパイク伝播遅延は図 3 に示すように設定した。

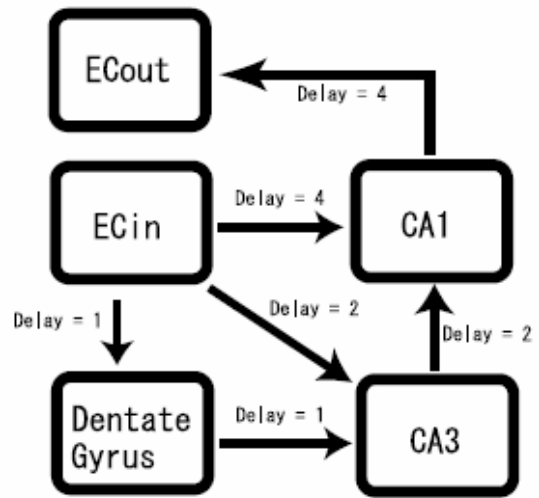


図 3 本研究のモデルにおける各領域間のスパイク伝播遅延の比

また、記憶の形成に使用するスパイク型 SOM の学習係数 η は、以下のように各領域毎に設定した。ECout からスパイクを受ける DG, CA3, CA1 では入力スパイクパターンによりトレーニングを行っていくことから $\eta^{DG} = \eta^{CA3}, \eta^{ECin} = \eta^{CA1}, \eta^{ECin} = 0.21$ とした。また、CA3 から CA1, CA1 から ECout の

領域間のトレーニングを行う箇所では $\eta^{CA1, CA3} = \eta^{ECout, CA1} = 0.05$ とした。

ネットワークに呈示するパターンは、ECinのニューロン数の10%の興奮性ニューロン発火で構成した複数のパターンから成るPatternSetとした。また、本研究のシミュレーションではDGネットワークを追加する前と後で異なるパターンセットを用意しそれぞれ50回繰り返し呈示して学習を行った。すなわち、新生ニューロン発生前の基本的な記憶の形成時には、PatternSet1を呈示し学習を行い、この後モデルに新生ニューロン発火後のDGネットワーク追加し、PatternSet2を呈示した学習を行った。

学習終了後、想起実験として、再度学習時と同一のPatternSetを入力した際のECoutにおける発火パターンを学習時のものと比較することにより、記憶の定着率を求めた。

なお、本研究のシミュレーションでは訓練時と発火パターンの再現時の一致率が90%以上の時に記憶の想起成功とした。

4. 研究成果

(1) シミュレーション実験結果

DGネットワークの受ける影響を観察するためPatternSet1を構成するパターン数を固定し、PatternSet2としてパターン数の構成数が異なるPatternSetを2つ用意した。1つ目は2つのパターンで構成したPatternSet2aであり、2つ目は4つのパターンで構成したPatternSet2bとして、記憶の形成と想起の実験を行った。

その結果、PatternSet2aを学習させた場合の20回試行の平均想起率は $1.28(\pm 0.56)$ であった。さらに、PatternSet2b(構成パターン数:4)を学習させた場合もPatternSet2aの場合同様に、PatternSet1の学習終了後に学習を開始した。その結果、PatternSet2bをトレーニングした20回試行の平均想起率は $2.52(\pm 1.29)$ であった。

この海馬ネットワークにおける想起数はPatternSet2aと2bの場合において $1.28 / 2 \sim 2.52 / 4$ でありほぼ同数であった。さらに、PatternSet2の構成パターンを8から12まで変化させた場合の想起数を表1に示す。

表1より、PatternSet2の個数の増加によりネットワーク内に保持できるPatternSet1記憶は減少し、PatternSet2は増加しているが総和はほぼ12で一定であることが判明した。

表1 PatternSet2の構成パターン数が8~12の場合の想起パターン数

PatternSet2 の構成 パターン数	PatternSet2 の想起 パターン数	PatternSet1 の想起 パターン数
8	5.29 ± 1.28	7.33 ± 2.59
9	5.60 ± 1.94	6.29 ± 2.26
10	6.24 ± 1.80	6.69 ± 2.54
11	6.57 ± 1.88	5.88 ± 2.24
12	7.17 ± 2.38	5.00 ± 2.16

(2) 研究成果の総括

本研究では、Beckerの海馬モデルをスパイクングニューロンによって置き換えたネットワークのDG領域に、形態形成アルゴリズムを適用した。このネットワークモデルによって、DGネットワークのニューロンの状態が入力したトレーニングパターン数によって変化することを確認した。

具体的には、海馬ネットワークへ提示した入力したパターン数が少ないとき、形態形成アルゴリズムが動作中であってもDGネットワークは現在の状態を維持することが可能であることが確認できた。

しかし、パターン数を増加させた場合のDGネットワーク中のニューロンは、定常状態を維持することが困難となる。このことは、DGネットワークでの形態形成アルゴリズムがネットワーク内のシナプス結合を入力パターンに応じて変化させるためであると考えられる。

また、第2のトレーニングパターンの想起数はその入力数に依存せず一定であった。これは、形態形成アルゴリズムによって想起数が維持されたとも考えられる。

[参考文献]

- [1] S. Becker, "A Computational Principle for Hippocampal Learning and Neurogenesis", *HIPPOCAMPUS* 15:722-738 (2005)
- [2] E. M. Izhikevich, "Simple Model of Spiking Neurons", *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14(6):1569-1572 (2003)
- [3] B. Ruf, M. Schmitt, "Self-Organization of Spiking Neurons Using Action Potential Timing", *IEEE Transactions on Neural Networks*,

9(3):575-578 (1998)

[4] T. コホネン 著, 倉田 耕治 他 訳, “自己組織化マップ”, Springer (2005)

[5] M. Butz, K. Lehmann, I. E. Dammasc, G. Teuchert-Noodta, “A theoretical network model to analyse neurogenesis and synaptogenesis in the dentate gyrus”, Neural Networks 19:1490-1505 (2006)

[6] S. Becker, “A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders”, Trends in Cognitive Sciences, 11(2):70-76 (2007)

[7] Y. Tozuka, S. Fukuda, T. Namba, T. Seki, T. Hisatsune, “GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cell”, Neuron, 47(6):803-15 (2005)

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 Y. Tabata and M. Adachi, “A Spiking Network of Hippocampal Model Including Neurogenesis”, Proc. of The 1st International Symposium “New developments in Neural Networks”, 査読有, 2008, pp.25-26.

② 田端祐介, 安達雅春, “新生ニューロンを取り入れた海馬モデルのスパイクネットワーク化の試み”, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無, NLP2007-176, 2008, pp.55-60.

③ 佐々木隆一, 安達雅春, “複素自己相関連想記憶における出力関数の改良”, 電子情報通信学会 2007 総合大会講演論文集 情報・システム, 2007, p. 12.

[学会発表] (計2件)

① Y. Tabata and M. Adachi, “A Spiking Network of Hippocampal Model Including Neurogenesis”, The 1st International Symposium “New developments in Neural Networks”, 平成 20 年 11 月 25 日, SkyCity Convention Centre, Auckland.

② 田端祐介, 安達雅春, “新生ニューロンを取り入れた海馬モデルのスパイクネットワーク化の試み”, 電子情報通信学会非線形問題研究会, 平成 20 年 3 月 28 日, 神戸大学.

[図書] (計1件)

① Y. Tabata and M. Adachi, “A Spiking Network of Hippocampal Model Including Neurogenesis”, In: Advances in Neuro-Information Processing: 15th

International Conference, ICONIP 2008, Auckland, New Zealand, November 25-28, 2008, Revised Selected Papers, Part I, Lecture Notes in Computer Science 5506, (Eds. M. Köppen., N.Kasabov, G. Coghil.), Springer, 2009, pp.14-21, (印刷中).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安達 雅春 (ADACHI MASA HARU)

東京電機大学・工学部・教授

研究者番号: 20312035

(2) 研究分担者

該当なし。

(3) 連携研究者

該当なし。