

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15343

研究課題名（和文）海馬－前頭前野間の動的な情報処理における脱抑制の役割の解明

研究課題名（英文）Dynamic communication between hippocampus and prefrontal cortex by disinhibitory regulation

研究代表者

栗川 知己（KURIKAWA, Tomoki）

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：20741333

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本助成事業によって報告者は近年注目を浴びている、神経系での領野間で見られる動的な通信の機序を明らかにすることを目指した。（動的な通信とは、記憶を想起、保持、銘記など状況によって、領野間での同期の強さ、周波数が変化する現象である。）そのために1：予備的なモデルとして海馬と嗅内皮質における作業記憶課題を行う大規模モデルを構築し、脱抑制とよばれる機序の役割を明らかにした。2：神経モデルの基本的な挙動を理解するためのより簡単なモデルをもちいて、神経系の力学的な性質と想起のしやすさの関係を明らかにした。3：脱抑制を用いた制御による動的な通信が海馬と前頭前野で可能になることをモデルを用いて示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題により、神経系の動的な通信がどのように起きているのかという点が明らかになりつつある。神経系、ひいては動物が状況に応じてどのように情報処理の様式を適宜変化させるのかは、重要であるにもかかわらず、まだまだ不明な点が多い。本研究による、脱抑制による制御という観点でのアプローチはその一つの答えとして、有望である。また領野間の同期現象は様々な神経疾患とかわらわっている。したがってこの機序を解明することは学術的な重要性に加えて、現在クローズアップされている神経疾患の理解・治療にもつながる社会的に大きな意義をもつと考えている。

研究成果の概要（英文）：Dynamic communication between cortical areas in a neural system gathers attention recently. Here, dynamics communication refers to change in frequency and amplitude of coherence between the cortical areas depending on the cognitive demands, e.g., encoding, and decoding. In our project, we tried how such dynamic communication is implemented in the neural system.

Specifically, 1) We proposed dis-inhibitory system to the dynamic communication in Hippocampus-entorhinal cortices for spatial working memory task. 2) We built a simple neural network model to understand behaviors of the neural system and analyzed it from the viewpoint of the dynamical systems theory and found clear relation between effective dimensions of the neural dynamics and memory performance. 3) We showed that dis-inhibitory circuit in hippocampus-medial prefrontal cortex can modulate the communication between them.

研究分野：理論神経科学

キーワード：領野間通信 局所神経回路 力学系 再帰型ニューラルネットワーク 動的通信 同期現象 アセチルコリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経系の情報処理のために各領野間で適切な通信は重要であり、領野間の神経活動の同期が大きな役割を果たすと考えられている。近年特に記憶の記録・想起など異なる認知過程に応じて同期強度が変化する“動的同期現象”が広く報告されている。しかしこのような動的な情報通信の神経回路の機序は未だに明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、神経修飾物質の濃度変化(=異なる認知過程を示すシグナル)が脱抑制と呼ばれる機構を通して神経回路の挙動を変化させるというアイデアを提案する。このアイデアを元に、海馬(HPC)-新皮質(mPFC)の動的同期現象に着目し、それに対する複数の抑制細胞をもつ神経回路網を構成する。このモデルの解析により脱抑制が実際に動的な制御を可能にするのか?や、どのような力学系的な性質が適切な動的通信を可能にしているのか?を明らかにする。

3. 研究の方法

上記目的のため本研究では、HPC(特にCA1)-mPFCの、と異なる周波数帯による動的同期に着目する。脱抑制が神経回路の挙動を変化させるというアイデアを元に興奮性細胞(Pyr)と三種の抑制性細胞(PV, SOM, VIP発現細胞)からなる局所神経回路モデル(図1)を構築する。このモデルの各ニューロンはIzhikevich modelと呼ばれるモデルで実装する。このモデルは少数のパラメータで多彩な挙動(各種ニューロンの挙動に対応する)を生成できるものである。

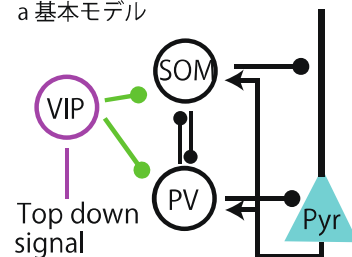
このモデルのパラメータを適当に設定することで上記4種のニューロンに相当するモデルとする。また予備的な研究としてHPC-嗅内皮質(MEC)の動的な同期現象の解析、およびより簡略化したリカレントニューラルネットワークモデルの挙動解析も合わせて行った。

4. 研究成果

(1)HPC-MEC モデルを、詳細ニューロンモデルであるホジキンハクスレータイプのニューロンモデルとして実装した。ここでは領野としてCA1, MEC 3層、及び MEC 5層とそれらへの入力ニューロンを用意し、その間に解剖学的な知見をもとに適切な結合パターンを設定した。このモデルを用いて、ラットのT字迷路を念頭において空間情報の作業記憶が必要なタスクを設定した。ここではアセチルコリンが認知状態を表現するという前提の元に、アセチルコリンの変化が回路の状態を変化させることで、認知状態依存で回路の挙動を変化させる。本研究では、この機構により実際に動的な通信が可能となることを示し、(発表論文2)にまとめた。

(2) 本研究では2つの領野間の通信を調べるものである。ただ、その予備的な知見として、一つの領野が外部の応答に対してどのように応答するか、その時のネットワークの性質との関係性を明らかにしておく事が、領野間通信の理解にもつながるはずである。そのために、簡単な rate neuron model からなるリカレントニューラルネットワークを構築し、ネットワークの応答能とその力学系としての性質がどのように関係しているかを調べた。その結果、力学系の性質としてカオティックな挙動が強いほど(リアプノフ次元やprinciple component analysisにより実効的な次元の大きさで評価した) ネットワークの応答能(ここでは連想記憶における記憶容量)が上がることを見出した(発表論文1)。

a 基本モデル



実際は多数のニューロン組み合わせたネットワークモデル

図1

(3) Izhikevich model をもちいてまず mPFC をモデル化した。そのモデルに対して、外部入力を与えて、適切な周波数帯で応答するための、モデルパラメータを構築した。結果の例として図 2 にアセチルコリン濃度を変化させたとき、すなわち脱抑制により回路の挙動変化が起こったときに起こる、Pyr neuron の同期の強さの変化を示した。このようにアセチルコリンにより低周波数(シータ)から高周波数(ガンマ)への移行が見られる。したがってアセチルコリンが何らかの認知状態を表現していると仮定すると、認知状態の変化により、mPFC の応答能が変化することが確認できた。同様に HPC をモデル化し、2つの領野間の通信性能がどう変化するかは現在、詳細に解析中であり、それが終了次第論文としてまとめる予定である。

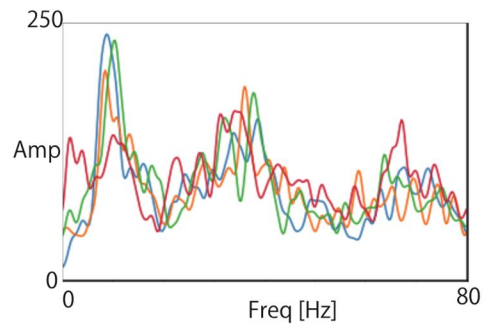


図 2 Pyr neuron の同期の周波数成分アセチルコリン濃度を強めるに従って(青->橙->緑->赤)、ピークが変化している。

それが終了次第論文としてまとめる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Tomoki Kurikawa, Omri Barak, Kunihiko Kaneko	4. 巻 -
2. 論文標題 Repeated sequential learning increases memory capacity via effective decorrelation in a recurrent neural network	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical review research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Tomoki Kurikawa, Kenji Mizuseki, Tomoki Fukai	4. 巻 -
2. 論文標題 Oscillation-driven memory encoding, maintenance and recall in an entorhinal-hippocampal circuit model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomoki Kurikawa
2. 発表標題 Robust and flexible sequential activities in a multiple timescale neural network
3. 学会等名 10th Dynamic Days Asia Pacific (DDAP10) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----