

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23500186

研究課題名(和文) 学習・記憶における部分と全体の情報表現

研究課題名(英文) Interaction between local and global coding in learning and memory

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・講師

研究者番号：00384719

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、海馬におけるボトムアップの時空間学習則(部分の情報表現)とトップダウンのHEBB則(全体の情報表現)の相互作用によってシナプス加重が強化されることを理論と生理学実験の両方から検証した。生理学実験では、共焦点顕微鏡及び紫外レーザーによる多点同時高速神経刺激を用いて海馬の神経細胞の樹状突起の微細構造とEPSPの加算特性、定常時・非定常状態におけるカントールコーディングの時空間応答の非線形特性について明らかにし、現在、理論モデルとの対応について検討している。

研究成果の概要(英文)：In our study, interaction of the spatiotemporal learning rule (non-Hebbian, bottom-up, i.e. "local") and the Hebbian learning (Top-down, i.e. "global") are experimentally and theoretically investigated in hippocampal system. To clarify the detail properties of the information of spatiotemporal sequence affects the postsynaptic membrane potentials of single pyramidal cells in the hippocampus, the stimuli of the spatio-temporal pattern were applied using high-speed uncaging system. Our results show non-linear property of Cantor coding in steady and non-steady states, and discussed in relation to theoretical model for learning and memory.

研究分野：神経科学

キーワード：時空間コーディング 学習と記憶 海馬 高速アンケーシングシステム 理論と実験の融合

1. 研究開始当初の背景

最近、人の脳機能の非侵襲的計測技術の進歩に伴う神経生理学研究や精神医学の急速な発展により、脳の高次機能である学習、記憶、思考、推論、さらには自意識に関連する問題が実験的に明らかになりつつある。しかし、非侵襲的計測装置が発達したとはいっても、これらの装置はまだ時間分解能や空間分解能が不十分であり、細胞レベル、神経回路網レベルでどのように神経情報が情報表現されているか十分にわかっていない。

海馬への入力としての空間信号は、嗅内野 (EC) から歯状回 (DG) CA3 を介して処理され、最終的に CA1 で錐体細胞の樹状突起のシナプスに情報を記憶する。また、嗅内野から直接 CA1 に接続するルートも存在する。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によって事象の系列情報の処理をすることができる。利根川ら (2002) のグループは、遺伝子技術を使って、この CA3 のフィードバック神経回路網を破壊した欠陥マウスが 1 つの行動目的を達成するのに非常に多くの手掛りが必要になることを報告している。したがって、海馬の CA3 神経回路網は時空間の文脈を形成するのに重要な役割をしていることがわかる。研究分担者である津田 (Tsuda, 1992, 2001) 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 (図 1)。

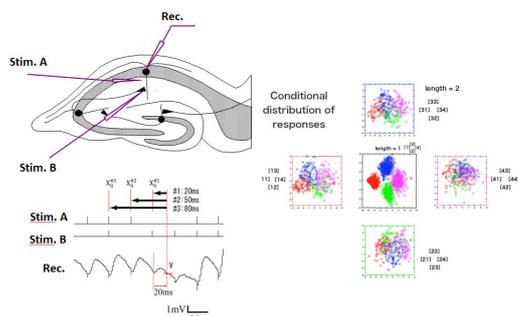


図 1 海馬での文脈配列情報 (時系列) のフラクタル的な格納

脳の学習則においては、教師なし学習であるヘブ (HEBB) 学習仮説 (送り手の細胞 (入力細胞) がスパイクを送ったとき、シナプスを介してそれを受け取った細胞 (出力細胞)

が発火すれば、そのシナプス結合は強化される) が知られてきた。

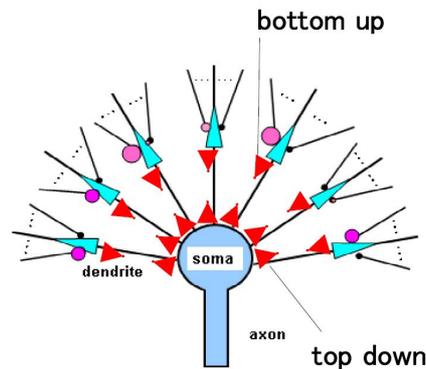


図 2 HEBB と nonHEBB の相互作用による記憶の書き込み原理

これに対し、研究分担者である塚田ら (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 (nonHEBB) が働いていることを発見した。さらに、塚田らは、樹状突起-細胞体システムにおいて両学習則が共存していることを明らかにした (Tsukada et al., 2007)。理論的研究によって、時空間学習則は時空間文脈のパターン分離機能に優れ、HEBB 則は類似パターンを 1 つのパターンに代表させる Pattern completion の機能に優れていることが明らかとなった (Tsukada et al., 2005)。これらの結果から、樹状突起-細胞体システムではボトムアップの時空間学習則 (nonHEBB) とトップダウンの HEBB 則の相互作用によって強化学習がなされるとの仮説を提案した (図 2、Tsukada et al., 2007)。

福島は、塚田のこれまでの時空間学習則を発展させ、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 (Fukushima et al., 2009) や、時空間学習則にモノアミン系によるトップダウン情報による修飾を付加した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) フラクタルコードとして記録された文脈配列情報 (時系列情報) が海馬の学習に対してどのように関与しているかを実験とモデルで検証する。

(2) 海馬ではボトムアップ (部分情報) の時空間学習則 (nonHEBB) とトップダウン (全体情報) の HEBB 則の相互作用によって強化学習がなされるとの仮説を単独ニューロンの空間情報処理に注目して、定常状態、非定常状態それぞれについて生理実験によって検証する。

3. 研究の方法

(1) 海馬 CA3-CA1 の神経回路において、コントロールコーディングの可能性を理論と生理実験(海馬スライス)で検証する。我々が開発した多点同時高速神経刺激装置を用いて海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起のシナプスをランダム時空間パターンで刺激し、膜電位の神経応答を記録する。この実験は可塑性の起きない状態(定常状態)と可塑性のおきる状態(非定常状態)に分けて解析する。この実験によって、部分と全体の情報がどのように記憶されるかコーディングのメカニズムを明らかにできる。

(2) HEBB 則と時空間学習則(nonHEBB)の情報表現の特徴の違いを明確にする生理実験(海馬スライス)を実施する。HEBB 則は、類似な入力系列パターンを同一出力パターンに引き込む性質(pattern completion)がある。それに比べ、時空間学習則は入力パターンに依存して異なった出力パターンを作りだすパターン分離機能が優れている。我々が開発した多点高速刺激装置を用いて海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起を時空間に刺激し、パターン分離機能を調べる。そのとき、細胞体の発火をブロックした場合(nonHEBB)と逆に細胞体を刺激し逆伝搬スパイクを発生させた場合(HEBB)についてパターン分離および pattern completion の機能を比較する。この生理実験の結果に基づく計算論モデルを構築する。

(3) 実験結果に基づいて海馬 CA3-CA1 の神経回路において、コントロールコーディングによる時系列情報の書き込みモデルを再構築し、HEBB 学習則や時空間学習則による情報表現の変化と組み合わせ明らかにしていく。

4. 研究成果

まず、マクロなレベルでのコントロールコーディング成立の際の入力-出力特性について明確にするために、入力情報の周波数帯域依存性と CA1 における抑制性ニューロンのネットワークによる修飾の効果を調べた(Fukushima et al., 2013)。

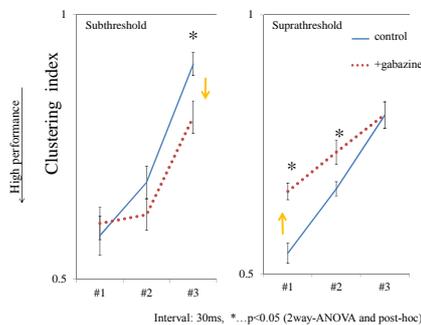


図3 抑制性ネットワークの影響

抑制性ネットワークによる神経回路の修飾は、「出力を伴わない閾値下の応答特性」と「出力をおこなう閾値上の応答特性」の差異をより際立たせる方向に働いていることが明らかになった(図3)。また、コントロール

コーディングの情報コーディング特性は、入力配列情報の間隔が単純に短ければ短いほど保持される情報の精度が高いわけではなく、 \sim 帯域での入力に対して高い精度を持つことが示され、海馬での情報処理との関連が議論された。

次に、海馬における神経細胞の樹状突起の基礎的な性質を明らかにするため、玉川大学に設置された高速アンケージング多点刺激装置付共焦点レーザー顕微鏡(高速アンケージング装置、図4)を利用し、海馬 CA1 の錐体細胞ニューロンの微細構造における樹状突起上の EPSP 加算特性を調べた(Yoneyama et al., 2011)。

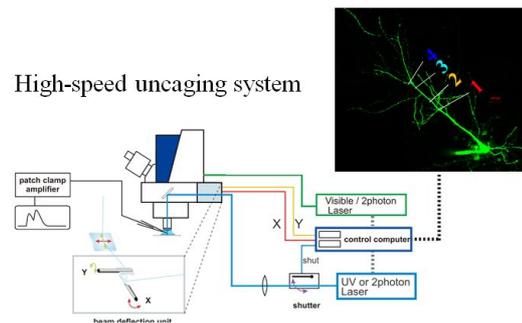


図4 高速アンケージング装置

この研究により、海馬 CA1 野の錐体細胞の樹状突起上では、時空間的な入力情報が統合されると非線形的な増幅や減衰を含む EPSP の加算処理が行われることが明らかになった。また、それらの加算には、電位依存性のナトリウムチャンネルやカルシウムチャンネルが関与していること(図5)さらには、これらの加算には入力順序に依存して非線形的な加算特性が変化し、海馬での時系列情報の時間順序に関わる情報分離に関与している可能性が示された。

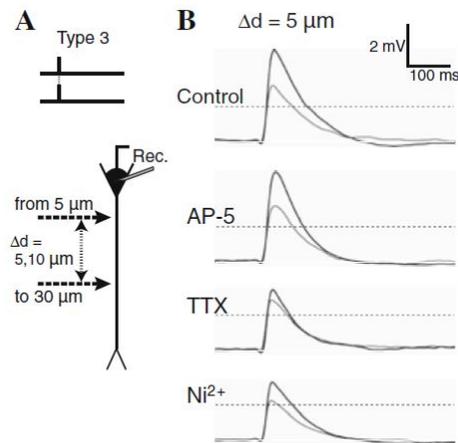


図5 樹状突起上の非線形的な加算特性

我々は、この計測システムを利用し、海馬歯状回の顆粒細胞においても、樹上突起上の EPSP の加重特性について明らかにし、入力部

位依存的に異なる情報処理との関連について考察をおこなった(Kamijo et al., 2014)。

これらの基礎データを元にして、海馬 CA3-CA1 の神経回路におけるコントロールコーディングの検証を、海馬スライス標本での実験系で開始した。研究代表者の異動によって、高速アンケージング装置を用いる主な実験者が交替するなどの大きな変更もあったが、分担研究者との協力により、柔軟に対応をおこなった。特定順序のランダム時空間系列パターン刺激を作成し、海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起上の 4 力所のシナプス相当領域に時系列情報刺激をおこなった。その結果、従来、マクロのレベルでおこなわれていた定常状態での強弱刺激のコントロールコーディングによる海馬への読み込み可能な書き込みが、共焦点レーザー装置を用いた刺激でも同様におこなわれたことが確認された。その後、非定常状態でのニューロン応答の変化について、樹状突起上で見られるローカルスパイクに着目して学習との関連について解析をおこなった(図 6)。

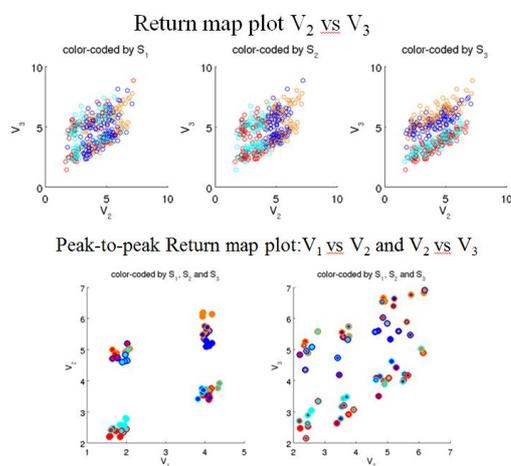


図 6 空間刺激によるパターン分離

刺激位置に着目し、細胞体に近い樹状突起側と細胞体から遠い位置でのコントロールコーディングの精度を比較した結果、情報処理の精度が入力位置に依存して異なっていることが明らかになった。また、非定常状態での、十分に強い刺激強度での刺激をおこなうことにより、パターン刺激によって学習の効果が十分に見られるようになった。一方で、ニューロンの樹状突起の形態や刺激の入力位置に依存して応答特性の差が大きいという結果が得られ、コントロールコーディングにおいて入力空間依存性が大きいことが明らかになった。このことは、同時に、従来通りの解析方法のみでは、コントロールコーディングの時空間処理の共通な特徴の抽出が難しく、仮想ネットワークの構築が困難な側面も示しているため、現在、新しい解析方法を導入し、ニューロンの形態学的な特徴抽出と刺激入力位置と対応した応答特性についてさらに詳細に検討し、論文作成の準備をおこなっている。

また、高速アンケージング装置を用いての時空間学習則によるパターン分離機能を調べるための生理学実験もおこない、数例のニューロンで応答を記録済みである。その結果、入力の強さの総量と同じでも、入力の時空間的なパターンが異なっていれば、時空間履歴情報に対して、パターン分離が可能であることが明らかになった。現在、非定常状態なニューロンからの実験結果から、学習と時空間的なパターン分離能の関係について解析をおこなっている最中である。

理論の面からでの研究成果は以下の通りである。海馬ではボトムアップの時空間学習則(nonHEBB)とトップダウンのHEBB則(スパイク・タイミング依存性長期増強)の相互作用によってシナプス加重が強化され、強化学習にも密接に関係することをモデル・理論によって検証した(Tsukada et al., 2011)。現在、今回の生理学実験で得たデータを理論モデルと対応させるための研究を進めている最中である。

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39件)

Kamijo CT, Hayakawa H, Fukushima Y, Kubota Y, Isomura Y, Tsukada, M, Aihara T, Input integration around the dendritic branches in hippocampal dentate granule cells., *Cognitive Neurodynamics*, 査読有, Vol.8, 2014, pp.267-276
DOI:10.1007/s11571-014-9280-6,

Fukushima Y, Isomura Y, Yamaguti Y, Kuroda S, Tsuda I, Inhibitory Network Dependency in Cantor Coding., *Advances in Cognitive Neurodynamics (III)*, *Proceedings of the Third International Conference on Cognitive Neurodynamics – 2011*, ed. Yamaguchi, Yoko, 査読有, 2013, pp.635-640
DOI: 10.1007/978-94-007-4792-0_85

Tsukada M, Fukushima Y, Yoneyama M, Aihara T, Yamaguti Y, Tsuda I, Spatiotemporal Coding Mechanisms in the Hippocampal CA1., *AIP Conference Proceedings Vol. 1389 "International Conference on Numerical Analysis and Applied Mathematics 2011"*, eds T. E. Simos et al., American Institute of Physics, 査読有, 2011, pp.1358-1360
DOI: 10.1063/1.3637872

Yoneyama M, Fukushima Y, Tsukada M, Aihara T, Spatiotemporal characteristics of synaptic EPSP

summation on the dendritic trees of hippocampal CA1 pyramidal neurons as revealed by laser uncaging stimulation, Cogn. Neurodyn., 査読有, Vol.192, 2011, pp.91-101

相原 威 (AIHARA, Takeshi)
玉川大学・理工学研究科・教授
研究者番号： 7 0 1 9 2 8 3 8

〔学会発表〕(計 5 0 件)

Kamijo T, Yamaguti Y, Fukushima Y, Tsuda I, Tsukada M, Aihara T, The dependency for spatial input pattern in Cantor coding using laser uncaging system., The 36th Annual meeting of Japan Neuroscience society, 2013年6月22日, 国立京都国際会館(京都府・京都市)

Kamijo T, Tsuda I, Yamaguti Y, Fukushima Y, Tsukada M, Aihara T, Cantor coding for a spatio-temporal input sequence in the CA1., The Society for Neuroscience, Neuroscience 2012, 2012年10月13日, New Orleans (U.S.A.)

Tsuda I, Towards understanding of neural dynamics in communicating brains., The 3rd International Conferences on Cognitive Neurodynamics, 2011年6月10日, ヒルトンニセコブリッジ(北海道・ニセコ町)

Fukushima Y, Yamaguti Y, Kuroda S, Tsuda I, Tsukada M, Inhibition network dependency and its frequency characteristics in Cantor coding., The 34th Annual meeting of Japan Neuroscience society, 2011年9月17日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

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・講師
研究者番号： 0 0 3 8 4 7 1 9

(2) 研究分担者

塚田 稔 (TSUKADA, Minoru)
玉川大学・脳科学研究所・客員教授
研究者番号： 8 0 0 7 4 3 9 2

津田 一郎 (TSUDA, Ichiro)
北海道大学・電子科学研究所・教授
研究者番号： 1 0 2 0 7 3 8 4

山口 裕 (YAMAGUTI, Yutaka)
北海道大学・電子科学研究所・助教
研究者番号： 8 0 5 0 7 2 3 6