

海馬 CA3-CA1 領域の
動的活動に基づいた記憶機構に関する研究

吉田基治

九州工業大学附属図書館



0010558013

目次

要旨

1. 序章	6
2. 海馬 CA3-CA1 神経回路網における確率共鳴による記憶想起モデル	13
2.1 はじめに	13
2.2 方法	17
2.2.1 海馬 CA3-CA1 神経回路網モデル	17
2.3 結果	20
2.3.1 CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎ	21
2.3.2 CA1 領域の確率共鳴	24
2.3.3 確率共鳴を用いた記憶想起	30
2.4 考察	34
3. STDP による海馬 CA3 領域のリズム活動の制御と記憶痕跡としての放射状 時空間活動の形成	39
3.1 はじめに	39
3.2 方法	43
3.2.1 海馬 CA3 神経回路網モデル	43
3.2.2 STDP による興奮性反回性結合強度の制御	45
3.2.3 発火時間差ヒストグラムと <i>PD-value</i>	46
3.2.4 興奮性反回性結合の空間的非対称性の定量化と <i>radial-ERC-index</i>	46
3.2.5 活動の伝播方向の測定	48
3.3 結果	49
3.3.1 対称な STDP 関数を用いた場合の自発リズムの制御	49
3.3.2 非対称な STDP 関数を用いた場合の自発リズムの制御	54
3.3.3 自己組織された放射状伝播への刺激の影響	57
3.3.4 刺激による放射状伝播の形成	64
3.4 考察	67
4. 海馬神経回路網モデルにおける時間的順序を表現する神経細胞集団 の形成	71
4.1. はじめに	71

4.2 方法	72
4.2.1 海馬 CA3-CA1 神経回路網モデル	72
4.2.2 海馬 CA3-CA1 神経回路網への入力信号	75
4.2.3 STDP による興奮性反回性結合とシャーファー側枝シナプス結合強度の制御	76
4.3. 結果	77
4.3.1. 刺激入力前の神経回路網の状態と活動	77
4.3.2. CA3 興奮性反回性シナプス結合の学習	79
4.3.2. シャーファー側枝シナプス結合の学習	81
4.4. 考察	83
5. 総論	87
謝辞	91
付録 A – D	92
参考文献	97

要旨

海馬は記憶や学習に関わる脳の部位である。本論文では、海馬の動的活動と記録・想起との関係を、海馬モデルを用いて検証した。

第1章で、研究背景について述べ、第2章で、海馬の確率共鳴現象とそれを用いた記憶想起の機構について述べる。CA1 領域へは、シャーフター側枝を介して CA3 領域の活動が投射されるとともに、貫通路を介して嗅内皮質の活動も投射される。CA3 領域の自発活動は非常に複雑で、幅広い帯域の周波数成分を含む。一方、貫通路から CA1 領域に入力される信号は非常に弱く、単独では CA1 錐体細胞を発火させることができない。そこで、海馬は CA3 領域の複雑な活動を雑音として利用し、確率共鳴によって貫通路を経由して入力される微弱な信号を検出していると考えられる。この仮説を海馬 CA3-CA1 神経回路網モデルを用いて検証した。

海馬モデルは CA3 領域と CA1 領域の二層から成る神経回路網モデルである。CA3 領域の錐体細胞は自発的に発火し、そのパワースペクトルは 3 Hz にピークを持つ。最初に、この CA3 領域の活動によって CA1 領域の錐体細胞の膜電位に揺らぎ（雑音）が生じることと、その雑音の強度をシャーフター側枝の結合強度によって制御できることを確認した。次に、微弱な貫通路信号を受けている CA1 錐体細胞の発火の、シャーフター側枝結合強度に対する依存性を調べた。その結果、シャーフター側枝結合が適当な強度になると、CA1 錐体細胞は微弱な貫通路信号に良く同期して発火した。特に、貫通路信号の周波数が 50 Hz の場合には、CA1 錐体細胞は膜電位揺らぎのピーク付近でバースト的に発火した。このようなバースト発火はラットの海馬で観測される CA1 錐体細胞の発火パターンに良く似ている。CA1 錐体細胞で検出された貫通路信号の信号対雑音比のシャーフター側枝結合強度依存性、すなわち雑音強度依存性は、確率共鳴が起きていることを明確に示した。

次に、CA1 神経回路網の部分領域でシャーフター側枝結合を増強して、記憶パターンを

埋め込んだ。このような記憶パターンが存在すると、シャーファー側枝結合が増強された CA1 の部分領域で確率共鳴が起こり、貫通路信号が検出される。すなわち、貫通路信号を検出した CA1 領域の発火の空間パターンは記憶パターンと一致し、結果的に記憶パターンを想起することができた。この結果は、確率共鳴が海馬の記憶想起の基本的な機構である可能性を示している。

第 3 章では、CA3 領域の記憶痕跡とリズム的活動の共存について検証した。CA3 領域には興奮性反回性シナプス結合がたくさん存在することがわかっており、これらの結合を強化することによって情報が記憶されると考えられている。一方、反回性結合は CA3 領域のリズム的活動にとって不可欠である。近年、これらの反回性結合はスパイクタイミングに依存したシナプス可塑性 (STDP) を持つことが実験的に明らかにされている。CA3 領域が STDP の性質を持っていると、そのリズム活動は錐体細胞の発火を伴うため、リズム活動が反回性結合強度を変更する可能性がある。すなわち、強化された反回性結合によって保持されている記憶が、STDP によって変更または破壊されてしまう可能性がある。さらに、反回性結合強度の変化はリズム活動自体の変化も引き起こすと考えられる。そこで、第 3 章では STDP によって反回性結合強度が変化する CA3 領域のモデルを用いて、記憶痕跡とリズム活動の共存の可能性を探った。

反回性結合が STDP の性質を持たないとき、CA3 領域に生じた自発的バースト活動は不規則な方向に伝播する。ところが、反回性結合が STDP の性質を持つと、バースト活動が CA3 領域の数ヶ所から周囲へと広がる、放射状伝播が形成された。しかも、これらの放射状伝播の中心部分が CA3 領域でペースメーカーの役割を果たし、STDP 関数の形に依存して、リズム活動の周波数が特定の周波数に収束した。また、CA3 領域の一部に自発活動の周波数よりも高い周波数の θ バースト刺激を加えることによって、入力部位を中心とする新たな放射状伝播を作り出すことができた。新たに形成された放射状伝播は刺激を止めても 10 秒間以上持続した。これらの結果は、STDP の性質を持つ CA3 領域が自発的リズム活動を自律的に制御する可能性を持つことと、リズム活動と共存できる記憶痕跡を

放射状伝播という形で残せることを示している。

第4章では、CA3領域の複雑な時空間活動と時系列記憶について検証した。最近の研究で、海馬が時系列の記憶に重要な部位であることが明らかにされつつある。ラットの場所細胞の活動もラットが移動する場所の時系列に深く関連していることが知られており、ラットが場所A、B、C、Dを順にたどるルートを学習すると、ラットが場所Aにいるとき、場所細胞A、B、C、Dが θ リズムの1周期内で順に発火することが知られている。そこで、CA3領域の時空間活動を利用して、場所の順序がA→B→C→Dであるときに特異的に反応する錐体細胞集団が、CA1領域に形成されることを海馬モデルで検証した。

海馬モデルはCA3領域とCA1領域の2層から構成され、CA3領域の反回性結合とシャーフアー側枝結合を共にSTDPに従って変化させた。また、嗅内皮質が θ フェーズプリセッションを示すと仮定し、CA3とCA1領域の場所細胞A、B、C、Dの集団へ θ バースト信号を入力した。その結果、最初にCA3領域の反回性結合が変化して、刺激部位を中心とする放射状伝播が形成され、次に、CA3領域の時空間パターンに依存してシャーフアー側枝結合強度が変化した。その結果、バースト活動がCA3領域の場所細胞A、B、C、Dから放射状に伝播した先にあるニューロンから、CA1領域の場所細胞Dの集団へのシャーフアー側枝結合が強化された。これらのシャーフアー側枝結合の強化は、CA3領域に入力された場所情報の順序がA→B→C→Dであるとき、CA1領域の場所細胞Dの集団がCA3領域から最も強い興奮性入力を受けようになったことを意味している。つまり、この細胞集団は場所の順序A→B→C→Dを表現する細胞になったといえることができる。

1. 序章

海馬は脳の左右の側頭葉の内側に一つずつ存在する。図 1-1(a)はラットの脳における左右の海馬の位置を模式的に示す。海馬が果たす役割については、てんかん患者である H.M.氏が大きく貢献した (Gluck and Myers, 2001; Corkin, 2002)。H.M.氏はてんかんの治療のために、海馬を除去する手術を受けた。その結果てんかん発作は軽減されたが、H.M.氏は新しい記憶を形成することができなくなったのである (Scoville and Milner, 1957)。その後、H.M.氏以外にも海馬に損傷を受けた患者に関する研究が行われてきた。その結果、海馬が学習や記憶に関わっている部位であるということは、現在一般的に受け入れられている (Gluck and Myers, 2001)。

図 1-1(b)は海馬の横断面スライスの写真である。海馬は主に、歯状回、CA3 領域、CA1 領域から形成される。それぞれの領域にはそれぞれの領域特有の神経細胞が層状に並んでいる。それらの神経細胞は互いにシナプス結合され、神経回路網を形成している。図 1-1(c)は海馬横断面の模式図である。海馬への主な入力、嗅内皮質第 II 層から歯状回の顆粒細胞へ投射され、顆粒細胞の活動は、苔状線維を通して CA3 の錐体細胞へ伝えられる。CA3 錐体細胞の活動は、シャーファー側枝を通して、CA1 錐体細胞へと投射される。CA1 錐体細胞の活動は嗅内皮質へ戻る。

一般に、脳の活動は神経細胞の活動に還元され、記憶は神経細胞間のシナプス結合強度が長期に渡って増加 (LTP) や減弱 (LTD) することによって保持されていると考えられている。従って、海馬の全ての神経細胞がどのように活動しているのか、さらに全てのシナプス結合強度がどのようになっているかを詳細に観測することができれば、海馬がどのようにして学習や記憶における情報処理的役割を果たすのかは簡単に明らかになるであろう。しかし、そのような技術は未だ開発されておらず、学習や記憶過程での海馬の情報処理機構は明らかにされていない。

海馬の働きを調べるために古くから行われてきた方法は、脳内に電極を埋め込む方法である。この方法によって電極を挿入した場所における脳の活動を知ることができる。しかし、脳のある一

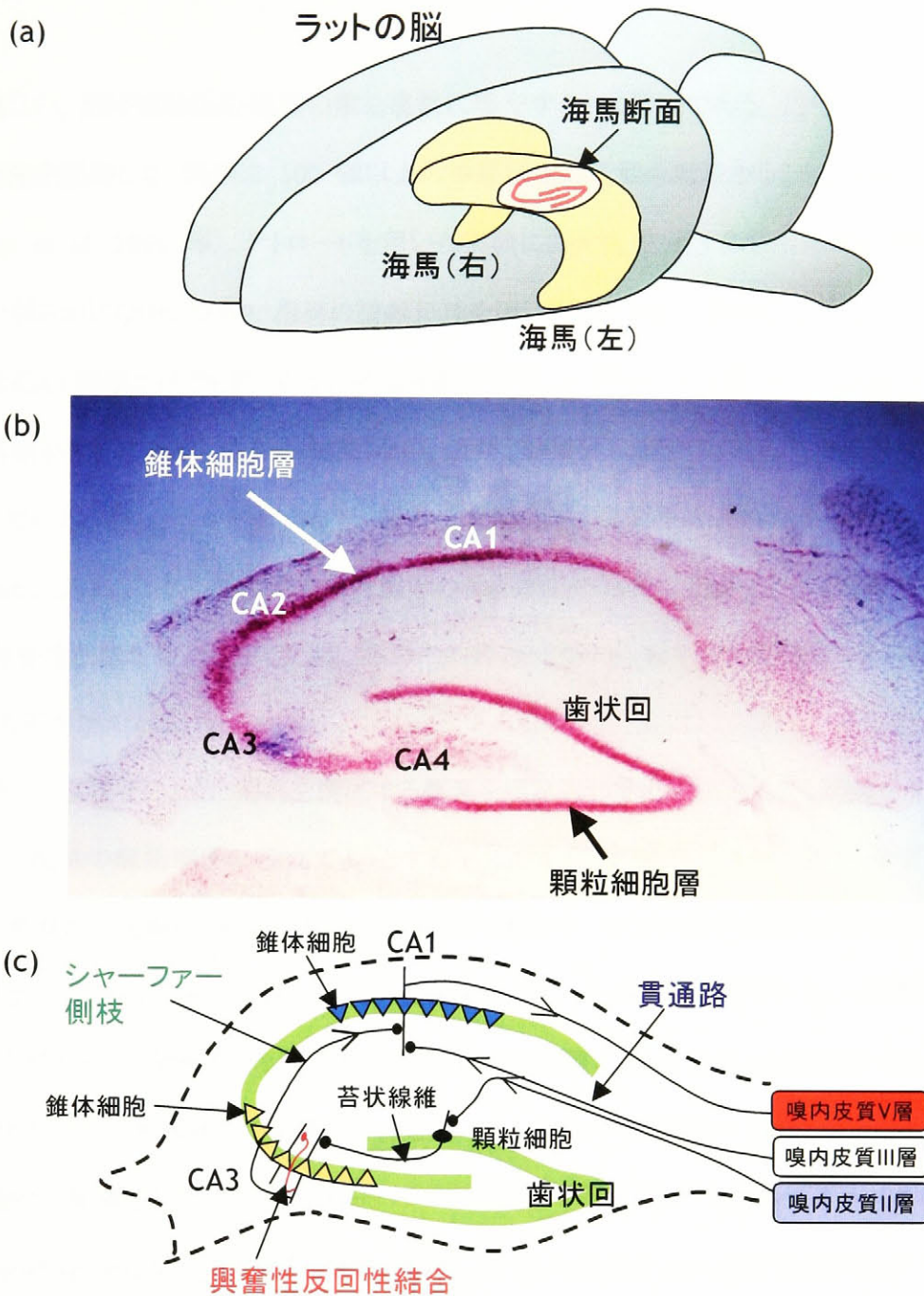


図 1-1 海馬の位置と構造。(a)ラットの脳における海馬の位置を示す模式図。黄色いカシューナッツのような形をしているのが海馬である。脳の左右に一つずつあり、長軸方向の長さは10 mm程度である。(b)(a)に示すように長軸方向に垂直に切断した場合の海馬横断面スライスの写真。赤く見えるのが神経細胞が集まる細胞層である。(c)海馬横断面の模式図。矢印の方向が情報の流れる向きを示す。嗅内皮質第II層→歯状回の顆粒細胞→CA3の領域の錐体細胞→CA1領域の錐体細胞、の順に興奮性シナプスを介して情報が伝わる。

点の活動しか知ることができず、その限られた情報から海馬全体の情報処理機構を明らかにする

のは難しい。脳に埋め込む電極の数を複数に増やすことは可能である。近年、テトロードと呼ばれる電極を使用して、同時に 100 個以上の神経細胞の活動を記録することも可能になっている (Skaggs et al, 1996 等)。テトロードを用いた実験によって、後述する場所細胞の活動の様子が徐々に明らかになりつつあり、海馬の情報処理を明らかにする上で期待される。しかし、ラットの海馬には CA3 領域だけでも約 30 万の神経細胞が存在し、テトロードを使ったからと言って、海馬全体の活動がすぐに理解できるわけではない。近年、非侵襲な実験手法として、MEG や fMRI が注目されている。これらの手法によって、健常な海馬全体の活動を脳の外部から観測することが可能である。しかし、これらの測定方法は個々の神経細胞の活動を記録できるほどの空間解像度と時間解像度を持たない。このように、海馬内の神経細胞の活動を全て観測するという事は現在のところ不可能である。

一方で、本研究のように海馬を構成する要素を組み合わせることによって、海馬をモデルとして再現し、海馬の機能解明に役立てようとする手法がある。実際の海馬とは違い、モデルとして構築された海馬の活動は、それぞれの神経細胞の活動やシナプス結合強度を詳細に観測することができるという利点がある。Marr (1971) は海馬のモデルを構築し、海馬が自己連想記憶を保持することができる可能性を示した。彼は神経細胞の活動は、活動状態と非活動状態の2値のどちらかをとるという、単純化した細胞モデルを用いた。そのため、海馬に保持できるであろう記憶数を理論的に見積もることができた。Marr のモデルはその後、様々な海馬モデルに影響を与えた (McNaughton and Morris, 1987)。また、近年になっても海馬が自己連想記憶を保持することができるということは、広く信じられている (Tonegawa et al, 2002)。しかし、Marr や McNaughton and Morris の海馬記憶モデルに用いられた神経細胞モデルは非常に単純であり、実際の海馬から観測される動的活動を表現することはできない。

個々の神経細胞の動的活動の様子は、上述のように電極を神経細胞に挿入することによって記録できる。Hodgkin と Huxley はイカの巨大軸索を用いた様々な記録から、神経細胞がどのようなシステムであるかを調べた。そして、その活動を再現できる詳細なモデルを構築した (Hodgkin and Huxley, 1952)。海馬の神経細胞の活動も Hodgkin と Huxley のモデルを改良することで良く

再現できる (Traub et al, 1991; Tateno et al, 1998)。特徴的な動的活動は、電極を細胞外に置き、神経細胞集団の活動を計測することによっても観測される。ラットが空間探索などを行う場合には、海馬で θ リズムと呼ばれる 4-12Hz のリズム的活動が観測される。これは、海馬神経細胞の集団としての活動であり、古くからこのリズムが記憶の形成に関わっていると考えられてきた。近年になって、この θ リズムがシナプス可塑性に重要な役割を果たすことが報告されている (Holscher et al., 1997)。また、後述の場所細胞の研究からも、 θ リズムと記憶情報の表現は密接に関係していることが示されている。これらの結果から、 θ リズムが記憶に果たす役割はさらに注目されている。Traub et al. (1989) は、Hodgkin-Huxley タイプの神経細胞モデルをシナプス結合することによって、海馬神経回路網モデルを構築し、 θ リズムを再現することができることを示した。また、Tateno et al. (1998) は海馬で観測される様々な種類のリズム活動を再現することのできる、海馬 CA3 神経回路網モデルを構築した。しかし、再現された θ リズムがどのようにして、海馬の役割である記憶の保持や想起に関与しているのかは明らかにされていない。

本研究の目的は、 θ リズムに代表される動的な活動が、海馬が記憶形成や記憶想起において果たす役割に、どのように寄与するのかについて調べることである。本論文の第 2 章では、確率共鳴という現象に着目する。確率共鳴という現象は、簡単に言えば、雑音が信号検出に役立つという現象である。海馬 CA3 領域で観測されるリズム的活動は、リズム的といっても非常に複雑な振動であり、有色雑音に近い。この CA3 領域の活動は、シャーフター側枝を通して CA1 領域へと投射される (図 1-1(c))。一方、CA1 領域は貫通路を通して、嗅内皮質から微弱な信号を受ける。そこで、CA3 領域から CA1 領域へ投射される動的活動が、確率共鳴現象における雑音として働き、CA1 領域に貫通路から入力される微弱な信号が検出されることによって、海馬の働きである記憶の想起に役立つ可能性を示す。

第 3 章と第 4 章のキーワードはシナプス可塑性である。上にも述べたように、記憶が脳に保持されるということは、シナプスの強度が変化することであると考えられている。どのような場合にシナプス可塑性が生じるのかには規則がある。Hebb は 1949 年に「神経細胞 A の軸索が神経細胞 B を興奮させられる距離にあり、神経細胞 A が神経細胞 B を繰り返す、あるいは継続的に発火させ

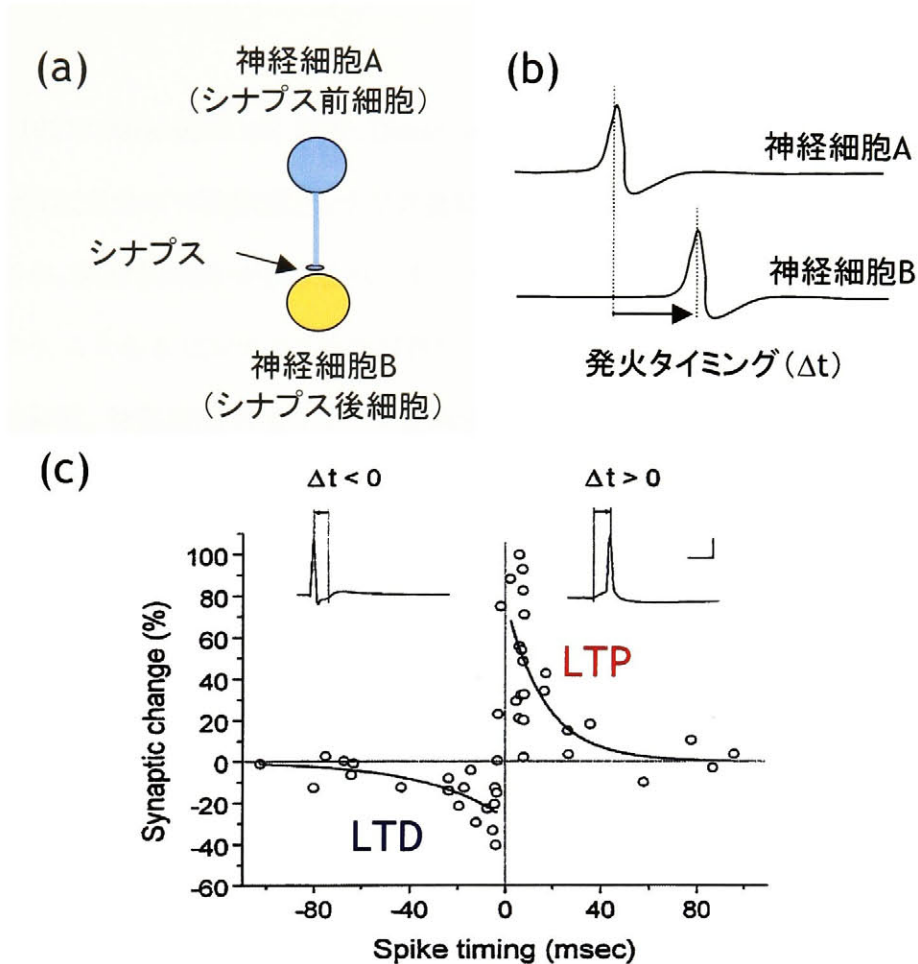


図 1-2. スパイクタイミング依存性シナプス可塑性(STDP)。(a)シナプス前細胞とシナプス後細胞。(b)シナプス結合された2つの神経細胞の発火。シナプス前細胞の発火時刻を基準にした場合のシナプス後細胞の発火時刻を発火タイミング (Δt) とする。(c)STDP 関数。発火タイミングからシナプス結合強度の変化率を求める関数。発火タイミングが正ならば、シナプス結合強度は増強される(LTP)、負なら減弱される(LTD)。Bi and Poo (1998) より引用。

る場合、2 つの細胞の片方又は両方において、何らかの成長過程又は代謝的变化が起こることによって、神経細胞 A が神経細胞 B を発火させる能力が上がる。」(Hebb, 1949) という仮説を立てた。現在ではこれを、「神経細胞 A から神経細胞 B に、シナプス結合が存在し、神経細胞 A の発火が神経細胞 B の発火を促進した場合には、そのシナプスの結合強度が増強する。」ということの意味すると考える。この仮説は一般に Hebb 側と呼ばれ、神経回路網モデルにおけるシナプス可塑性のルールとしてよく用いられてきた。

近年になって、スパイクタイミング依存性シナプス可塑性 (STDP) が発見された (Magee and

Johnston, 1997; Markram et al., 1997; Debanne et al., 1998; Bi and Poo, 1998; Nishiyama et al., 2000)。これは、シナプス前細胞とシナプス後細胞の発火のタイミングによって、シナプス強度が増強されるか、減弱されるかが決まるというものである。例えば図 1-2(a)のように、2 つの神経細胞 A と B があり、A から B にシナプス結合が存在するとする。このシナプスに対して、神経細胞 A をシナプス前細胞、神経細胞 B をシナプス後細胞という。仮に、シナプス前細胞がシナプス後細胞よりも、時間 Δt だけ早く発火したとする(図 1-2(b))。そのときに、シナプス結合強度が増強されるのか、あるいは減弱されるのかが、STDP 関数と呼ばれる関数によって決まる。図 1-2(c)は Bi and Poo (1998)によって、海馬神経細胞間のシナプスで観測された STDP 関数である。 $F(\Delta t)$ の値がシナプス強度の変化分を示す。 Δt の値が正でかつ概ね 40 ms 以下の場合には $F(\Delta t)$ の値が非常に大きく、シナプス強度が増強される。逆に、 Δt の値が負でかつ概ね -40 ms 以上の場合には $F(\Delta t)$ が負の値になり、シナプス強度が減弱される。この実験結果は、神経細胞 A の発火によって神経細胞 B が発火すると、神経細胞 A から B へのシナプス強度が増強されるという、Hebb の仮説が非常に的を得たものであったことを示している。

このように、STDP はシナプス前細胞と後細胞の発火タイミングという動的活動と、シナプス可塑性という記憶の基礎の間の密な関係を示している。3 章では、CA3 領域の興奮性反回性結合に STDP を適用した結果、CA3 領域の自発的な動的活動の時空間的性質が変化し、特徴的な時空間活動が自己組織される可能性を示す。さらに、そのような CA3 領域に外部から信号が入力された場合に、その痕跡が時空間活動の変化として保持され得る可能性を示す。

ラットの海馬に電極を埋め込み固定し、ラットを実験装置の中で行動させながら、海馬の神経細胞の活動を記録すると、ラットがある特定の場所に来たときに特異的に活動する細胞が観測される(O'Keefe and Nadel, 1978)。これらの神経細胞は場所細胞と呼ばれている。ラットを同じ実験装置内で一定の方向に何度も走らせると、走る毎にそれぞれの場所に対応する場所細胞が、同じ順番で発火するようになる。最近の研究から、訓練中に発火していた細胞は、ラットが睡眠中にも訓練中と同じ順序で発火することが観測されている(Skaggs and McNaughton, 1996; Louie and Wilson, 2001; Lee and Wilson, 2002)。これは、海馬が時系列記憶に深く関わっていることを

示している。第4章では、第3章で調べるCA3の時空間活動が、シャーフアー側枝を通してCA1領域に投射されたとき、シャーフアー側枝シナプスの学習が起こり、CA1領域に時系列を表現する細胞が形成される可能性を示す。

2. 海馬 CA3-CA1 神経回路網における確率共鳴による 記憶想起モデル

2.1 はじめに

通常、信号以外の成分は雑音と呼ばれ、雑音は信号対雑音比 (SN 比) を悪化させるものとして嫌われる。しかし、双安定あるいは閾値をもつ単安定な非線形系において、信号が非常に小さい場合には、逆に適度な雑音が SN 比を向上させる場合がある。この現象を確率共鳴という。確率共鳴現象は最初、氷河期の周期性を説明するために双安定な系における現象として提案された (Benzi et al., 1981)。双安定な系での確率共鳴では、系の状態は確率的ではあるが、周期的な入力信号に相関を持って2つの安定状態の間を遷移する。双安定な系での確率共鳴はシュミットトリガー (Fauve and Heslot, 1983)、リングレーザー (McNamara et al., 1988)、ジョセフソンジャンクション (Hibbs et al., 1995) 等の物理系で起きることが報告された。確率共鳴はその後、閾値を持つ単安定な系においても起きることが示された。単安定な系での確率共鳴では、系の状態が閾値を切る動作は双安定な系での確率共鳴と同じように、確率的かつ信号に相関を持って起こるが、その後安定状態に戻る動作は確率的ではないことが特徴である。神経細胞は単安定で閾値を持つ系であるため、神経細胞や神経回路における確率共鳴が広く研究されてきた (Longtin, 1993; Moss et al., 1993; Collins et al., 1995; Kanamaru et al., 1998)。

次に、神経細胞における確率共鳴について簡単に説明する。図 2-1 は神経細胞の膜電位の時間変化を示す。点線は神経細胞が発火するための閾値を示す。(a)は信号のみが神経細胞に入力されている状態である。この信号は微弱であり、膜電位は閾値まで上昇しない。このような信号を閾値以下の信号と呼ぶ。神経細胞は発火しないので、この信号は次の神経細胞へと伝えられることは無い。すなわちこの信号は検出されない。(b)は雑音のみが神経細胞に入力されている

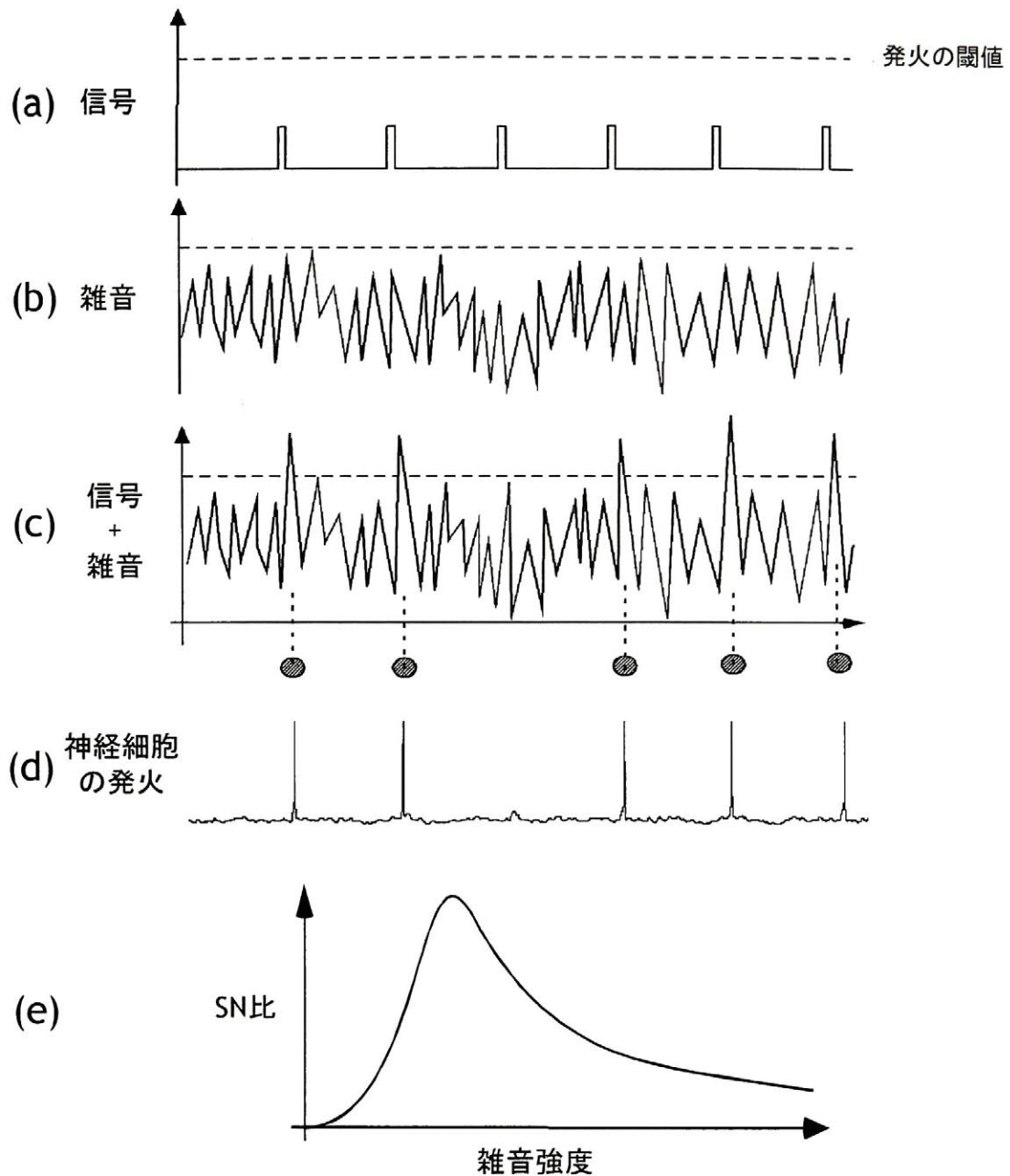


図 2-1. 神経細胞の確率共鳴。(a)微弱な信号のみが入力されている場合の膜電位の変化。膜電位は点線で示されている発火の閾値を超えないため、神経細胞は発火しない。(b)雑音のみが入力されている場合の膜電位の変化。(c)微弱な信号と雑音が両方入力されている場合の膜電位の変化。膜電位はしばしば微弱な入力に同期して閾値を越える。(d)この場合の神経細胞の発火の様子。膜電位が発火の閾値を超えた場合に、神経細胞は発火する。(e)確率共鳴に典型的な雑音強度に対する SN 比の変化。SN 比は適度な雑音強度において最大となり、その後悪化する。

場合である。雑音の強度もこの例では閾値以下であるが、必ずしも閾値以下でなければならないわけではない。(c)は信号と雑音が同時に入力された場合である。信号が適度な強度の雑音と重

なると、膜電位がしばしば閾値以下の信号に同期して発火の閾値を超える。膜電位が閾値を超えると、神経細胞の電位は急上昇して(d)のように発火する。すなわち信号が検出される。雑音の性質上、膜電位は信号が入力されると必ず閾値を超えるというわけではない。信号はある確率で検出される。

図 2-1(a)-(d)の例は、雑音強度が適度であり、SN 比が高い場合を示している。それに対して、雑音強度が弱すぎる場合には、膜電位が閾値を超えることができず、信号は検出されない。逆に、雑音強度が強すぎる場合には、雑音のみで閾値を超えることが多くなり、再び SN 比は悪化する。従って、雑音強度を横軸に、SN 比を縦軸に取ってグラフを書くと、図 2-1(e)のように一つのピークをもった確率共鳴に特徴的な形になる。

近年、生物の機能としての確率共鳴が注目されている。Douglas et al. (1993)はザリガニの機械受容器で、確率共鳴が起きる事を示した。彼らは、ザリガニは獲物を捕らえる時に、獲物の出す微弱な信号を、水の乱流を雑音として利用することによって検出している可能性を示した。中枢神経系では、人間が立体構造が 2 通りに解釈できる図形を見るとき、その 2 通りが交互に現れる仕組みとして、確率共鳴が提案されている(Riani and Simonotto, 1994)。海馬では、近年 CA1 錐体細胞において閾値以下のシナプス入力から確率共鳴によって検出されることが示された(Stacy and Durand, 2000)。彼らは、CA1 錐体細胞の多数のシナプスからポワソン過程に従ったパルス列を人為的に入れることで、確率共鳴を起こした。前述のザリガニの感覚器官の場合には、獲物によって作られる揺らぎが信号であり、水の乱流によって作られる揺らぎが雑音であるということがはっきりしている。しかし、海馬が置かれている中枢神経系では、何が信号で何が雑音として働くかを区別することは難しいということもあり、確率共鳴が中枢神経系でどのような機能的役割を果たすのかは、未だに明らかにされていない。

海馬への主な入力経路は嗅内皮質からの貫通路線維である(図 1-1(c))。嗅内皮質第 2 層からの貫通路線維は主に、歯状回の顆粒細胞に投射する。顆粒細胞の軸索は苔状線維と呼ばれ、CA3 領域の錐体細胞に投射する。嗅内皮質第 3 層からの貫通路線維は直接 CA1 領域の錐体細胞に投射する。

CA3 領域は自発的に、 θ 、 δ 、 β などのリズム的活動を生じる。これらの活動はリズム的とは言え、非常に複雑である。それぞれの活動の周波数成分を観測すると、それぞれ固有の周波数にピークを持つが、同時に幅広い周波数帯の信号を含んでいることがわかる。この周波数分布は有色雑音のそれにそっくりである。1 個の CA3 錐体細胞はシャーフター側枝を通して、約 10000-35000 個の CA1 錐体細胞に興奮性シナプス結合する(Li et al, 1994)。すなわち、一つの CA1 錐体細胞は多数の CA3 錐体細胞からの入力を受け、多数の興奮性シナプス入力統合された結果、比較的大きく複雑な膜電位の揺らぎを作り出すと考えられる。

一方、嗅内皮質では γ 周波数帯 (40-100 Hz) の活動が観測されている(Chrobak and Buzsáki, 1996)。また、この γ 周波数帯の活動は、嗅内皮質第 3 層から貫通路を通して、CA1 領域に投射されることが知られている(Charpak et al., 1995)。しかし、この貫通路からの投射には以下のような特徴がある。まず、CA1 への貫通路の投射はトポロジカルである。つまり、嗅内皮質第 3 層のある部分からの線維は、CA1 領域のある局所的な部分に投射され、シャーフター側枝の投射のように CA1 領域の広範囲に広がっていない(Buzsáki et al, 1995)。また、貫通路線維は CA1 錐体細胞の細胞体から遠い、樹状突起の先端にシナプスを作る。これらの特徴から、貫通路からの入力信号が CA1 錐体細胞に与える影響は比較的小さいと考えられる。実際、貫通路からの信号のみでは、CA1 錐体細胞は発火しないという報告がある(Colbert and Levy, 1992)。

従って CA1 錐体細胞において、CA3 の活動によって生じる膜電位の揺らぎが雑音、貫通路からの入力確率共鳴によって検出されるべき、閾値以下の信号であると考えられる。CA1 錐体細胞の軸索は、嗅内皮質第 V 層へと投射する。よって、確率共鳴の結果としての CA1 領域の活動が海馬の主な出力となる。

本章では、“CA3 の活動が雑音の役割を果たし、確率共鳴によって貫通路からの閾値以下の信号が CA1 錐体細胞の発火として検出される”という仮説を海馬神経回路網モデルを用いて検証する。さらに、このようにして起きる確率共鳴が、海馬での記憶想起に役立つ可能性をモデルを用いて示す。以下、2.2 節で海馬 CA3-CA1 神経回路網モデルを紹介する。CA3 錐体細胞は CA1 錐体細胞へと、シャーフター側枝シナプスを介して結合する。また、CA3 神経回路網は自発

的な活動を示すが、CA1 神経回路網は自発活動を起こさない。2.3.1 節では、CA3 の活動によって引き起こされる、CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎが、雑音としての性質を持つことを示す。さらに、その雑音の強度が、シャーファー側枝シナプスの結合強度によって調節されることを示す。2.3.2 節では、CA1 神経回路網で確率共鳴がおきることを確認する。貫通路からの閾値以下の信号が、CA3 の活動を雑音として利用することで、CA1 錐体細胞を発火させることができることを示す。CA1 錐体細胞の発火から求めた SN 比は、シャーファー側枝シナプスの結合強度に依存して変化し、確率共鳴で見られる典型的な形を示す。2.3.3 節では、確率共鳴を用いた海馬の記憶想起モデルを提案する。

2.2 方法

2.2.1 海馬 CA3-CA1 神経回路網モデル

海馬 CA3-CA1 神経回路網モデルは、海馬 CA3 領域と CA1 領域に対応する 2 つの神経回路網から構成される(図 2-2(b))。それぞれの神経回路網は 256 個の錐体細胞と 25 個の抑制性介在細胞で構成される(図 2-2(a))。

細胞モデル

CA3 錐体細胞モデルには Tateno et al.(1998)によって構築された、シングルコンパートメントモデルを用いた。錐体細胞モデルは以下の式で表される。

$$\begin{aligned}
C dV/dt = & g_{Na} m^2 h \cdot (V_{Na} - V) + g_{Ca} s^2 r \cdot (V_{Ca} - V) \\
& + g_{Ca(low)} s_{low}^2 r_{low} \cdot (V_{Ca} - V) + g_{K(DR)} n \cdot (V_K - V) \\
& + g_{K(A)} a b \cdot (V_K - V) + g_{K(AHP)} q \cdot (V_K - V) \\
& + g_{K(C)} c \cdot \min(1, \chi/250) (V_K - V) + g_L \cdot (V_L - V) \\
& + g_{af} \cdot (V_{syn(e)} - V) + I_{syn},
\end{aligned} \tag{2-1}$$

$$dz/dt = \alpha_z \cdot (1 - z) - \beta_z z, \tag{2-2}$$

$$d\chi/dt = -\phi I_{Ca} - \beta_\chi \chi. \tag{2-3}$$

V が膜電位、C は膜容量である。右辺第 1 項から第 7 項は、それぞれイオンチャネルを流れる電流を表す。g_y と V_y はそれぞれのイオンチャネルの最大コンダクタンスと平衡電位である。ここで y はイオンチャネルの種類を表す。Na、Ca、Ca(low)、K(DR)、K(A)、K(AHP)、K(C)は順に、Na⁺チ

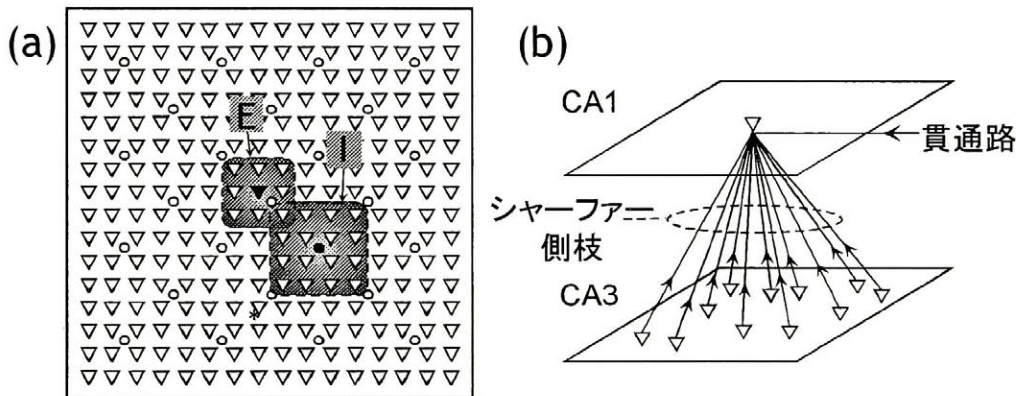


図 2-2. 海馬 CA3-CA1 神経回路網モデル。(a)CA3、CA1 領域の内部構造。256 個の錐体細胞(▽)は 16×16 の格子状に配置されている。それぞれの錐体細胞は第一、第二近傍の錐体細胞と互いに興奮性シナプスで結合されている。例えば、黒い三角(▼)で示された錐体細胞は、点線で囲まれた領域 E 内の 8 個の錐体細胞と結合する。25 個の抑制性介在性細胞(O)は、錐体細胞間に均一に分布する。それぞれの介在性細胞は周囲の 16 個の錐体細胞から興奮性シナプス投射を受け、それらの錐体細胞に抑制性シナプス結合する。例えば、黒丸(●)で示された介在性細胞は点線で囲まれた領域 I 内の錐体細胞と結合する。(b) CA3、CA1 領域外の結合。それぞれの CA1 錐体細胞は、ランダムに選ばれた 100 個の CA3 錐体細胞から、興奮性のシャーファール側枝シナプス結合を受ける。CA1 錐体細胞は、さらに貫通路線維による興奮性のシナプス結合を受ける。

チャンネル、Ca²⁺チャンネル、閾値の低い Ca²⁺チャンネル、遅延整流 K⁺チャンネル、A 型 K⁺チャンネル、後過分極 K⁺チャンネル、Ca²⁺依存性 K⁺チャンネルを表す。第 8 項は漏れ電流を表す。g_Lと V_Lはそれぞれ、漏れ電流のコンダクタンスと逆転電位である。第 9 項は海馬外からのコリン作動性興奮性シナプス電流を表す。g_{af}と V_{syn(e)}はそれぞれ、このシナプスのコンダクタンスと逆転電位である。第 10 項の I_{syn}は海馬内の他の細胞からのシナプス電流の合計を表す。

z はイオンチャンネルのゲート変数であり、式(2-2)は式(2-1)のすべてのゲート変数(m、h、s、r、s_{low}、r_{low}、n、a、b、q、c)について共通である。I_{Ca}は Ca²⁺電流の合計であり、(2-1)式の右辺第 2 項と第 3 項の和に等しい。反応速度定数α_zとβ_zの式、及び他のパラメータの値は付録 A に示した。この CA3 錐体細胞モデルは、閾値の低いカルシウムチャンネル由来のカルシウム電流(Ca(low))によって自発放電する。また、発火のパターンは実際の CA3 錐体細胞の発火パターンを良く再現する(Tateno et al., 1998)。

CA1 領域のモデルは上述の CA3 領域のモデルを改良したものである。CA1 錐体細胞モデルも、CA3 錐体細胞モデルと同じ(2-1)-(2-3)式で表される。しかし、CA1 錐体細胞は CA3 錐体細胞とは異なり、自発発火しないものが多い(Fricker et al., 1999)。そこで、CA3 錐体細胞モデルとはパラメータを変えて自発しないようにした(付録 A 参照)。

介在性細胞モデルは Na⁺チャンネル、遅延整流 K⁺チャンネル、漏れ電流のみを持つ。モデルは次のように表現される。

$$C \, dV/dt = g_{Na} \, m^3 \, h \cdot (V_{Na} - V) + g_{K(DR)} \, n^4 \cdot (V_K - V) + g_L \cdot (V_L - V) + I_{syn}, \quad (2-4)$$

$$dz/dt = \alpha_z \cdot (1 - z) - \beta_z \, z. \quad (2-5)$$

介在性細胞は CA1 と CA3 で同じモデルを用いた。反応速度定数の電位依存性や他のパラメータの値については付録 A に示した。

細胞間のシナプス結合

CA3 神経回路網及び CA1 神経回路網は、いずれも 256 個の錐体細胞と 25 個の介在性細胞から構成される(図 2-2(a))。256 個の錐体細胞は一辺が 16 個の格子状に配置され、それぞれの錐体細胞は第一、第二近傍の錐体細胞と互いに興奮性シナプス結合する。例えば、▼で示した錐体細胞は、領域 E に含まれる 8 個の錐体細胞と結合する。25 個の介在性細胞は、錐体細胞の間に均一に配置される。それぞれの介在性細胞は周囲の 16 個の錐体細胞から興奮性シナプス入力を受け、同時にそれらに抑制性シナプス結合する。例えば、●で示した介在性細胞は領域 I に含まれる 16 個の錐体細胞と結合する。それぞれのシナプス電流は以下の式で表される。

$$I_{\text{syn}} = g_{\text{syn}} \cdot (V_{\text{syn}} - V), \quad (2-6)$$

$$g_{\text{syn}} = C_{\text{syn}} \cdot (\exp(-t/\tau_{1(\text{syn})}) - \exp(-t/\tau_{2(\text{syn})})). \quad (2-7)$$

添え字 *syn* はシナプスの種類を表し、CA3 の錐体細胞間の反回性興奮性結合を *pp_CA3*、錐体細胞から介在性細胞への興奮性結合を *pi_CA3*、介在性細胞から錐体細胞への抑制性結合を *ip_CA3* と表す。CA1 についてはそれぞれ、*pp_CA1*、*pi_CA1*、*ip_CA1* と表す。式(2-6)、(2-7)のパラメータの値は付録 B に示した。CA1 領域の反回性興奮性結合の数は CA3 よりも少ないことを考慮し、 $C_{\text{pp_CA1}}$ の値は $C_{\text{pp_CA3}}$ の値の 5 分の 1 とした。シナプスの遅延時間はいずれのシナプスでも 1 ms とした。

それぞれの CA1 錐体細胞は、256 個の CA3 錐体細胞の中からランダムに選ばれた 100 個の錐体細胞から、興奮性のシナプス入力を受ける。これが、図 2-2(b)のシャーファー側枝にあたる。さらに、CA1 錐体細胞は嗅内皮質からの信号として、貫通路を通して興奮性シナプス入力を受け、これらのシナプス電流も式(2-6)、(2-7)で表される。ただし、シャーファー側枝シナプスの場合は、 C_{syn} をシャーファー側枝シナプスコンダクタンス W_{sch} で置き換え、貫通路シナプスの場合には貫通路シナプスコンダクタンス W_{per} で置き換える。これらのシナプスの場合のパラメータも付録 B に示した。

2.3 結果

2.3.1 CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎ

CA3 神経回路網モデルが起こす自発活動の性質は、主に $C_{pp,CA3}$ の値に依存して変化する。 $C_{pp,CA3}$ の値に依存して、てんかん様、 δ 様、 θ 様、 β 様の 4 種類の自発的活動が生じる (Tateno et al., 1998)。本章では、 $C_{pp,CA3}$ の値を $0.005 \mu\text{S}$ に設定した。図 2-3(c)は、CA3 神経回路網の中心部に位置する、16 個の錐体細胞のシナプス電流から求めた電場電流を示す。この揺らぎの主な周波数成分は約 3 Hz であり、CA3 領域が δ 様自発活動をしていることを示す。このときの、CA3 神経回路網の時空間活動を図 2-3(a)に示す。全ての錐体細胞と介在性細胞を縦軸上に並び、横軸には時間を取っている。それぞれの点が各細胞の発火のタイミングを示す。同期した神経細胞集団がその大きさを変えながら、CA3 領域内をさまざまな方向に伝播していることがわかる。それぞれの錐体細胞はある程度周期的にバースト発火しているが、異なる錐体細胞間ではバースト発火のタイミングは一致しない (図 2-3(b)の(i)と(ii))。また、バースト内のそれぞれの発火のタイミングも、他の錐体細胞とは一致しない。このような、時空間的に変化する複雑な CA3 の活動が、シャーファー側枝を通して CA1 に伝えられ、それぞれの CA1 錐体細胞の膜電位に複雑な揺らぎを生じる。

図 2-4(a)は、3 つの異なるシャーファー側枝シナプス強度における、ある CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎを示す。シャーファー側枝シナプス強度は (i) WEAK ($W_{sch} = 0.0005\mu\text{S}$)、(ii) MEDIUM ($W_{sch} = 0.0018\mu\text{S}$)、(iii) STRONG ($W_{sch} = 0.01\mu\text{S}$) とした。ここでは、純粹に CA3 領域からの影響のみを観測するために、 pp_CA1 、 pi_CA1 、 ip_CA1 の値をいずれも $0 \mu\text{S}$ とし、他の CA1 細胞からの影響を無くしている。また、貫通路から CA1 への入力を入れていない。さらに、 Na^+ チャネルのコンダクタンス(g_{Na})を $0 \mu\text{S}$ とすることで、CA1 錐体細胞が発火できないようにした。これらの操作によって、膜電位の揺らぎは CA3 からシャーファー側枝シナプスを介しての入力の影響のみを反映する。

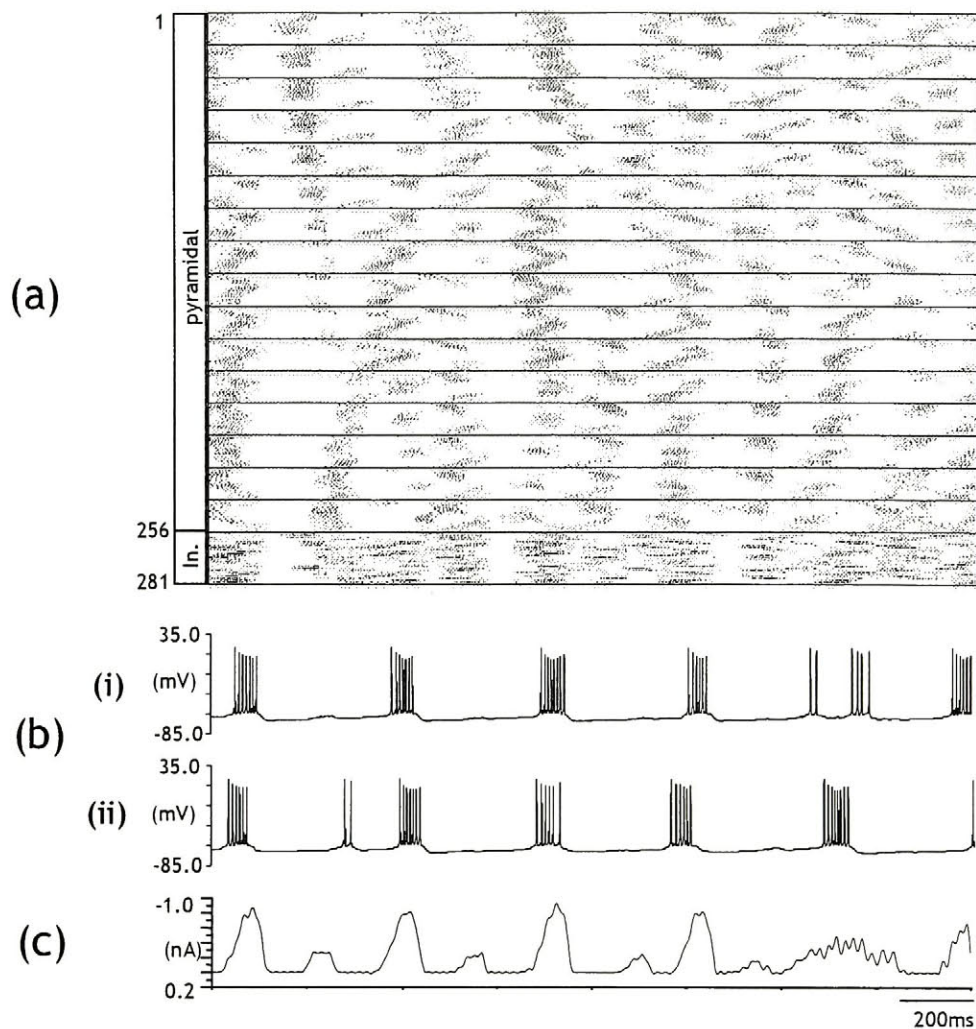


図 2-3. CA3 領域の δ 様自発活動。(a)CA3 神経回路網モデルの時空間発火パターン。縦軸に上から順に 256 個の CA3 錐体細胞と 25 個の CA3 介在性細胞を並べられており、横軸は時間を示す。錐体細胞の時空間発火パターンは 16 列に分けられているが、それぞれの列が神経回路網上の 1 列に相当する。それぞれの点は発火のタイミングを示す。(b)CA3 錐体細胞の発火の様子。(i)は図 2-2(a)に▼で示された錐体細胞、(ii)は*で示された錐体細胞の発火の様子を示す。どちらの錐体細胞もバースト発火しているが、バーストのタイミングは微妙に異なる。(c) δ 様リズムの電場電流。電場電流は CA3 領域の中央に位置する 16 個の錐体細胞のシナプス電流の合計から求めた。50 Hz のローパスフィルタによって、高周波成分は除去されている。電場電流の詳しい求め方については、Tateno et al. (1998)を参照。

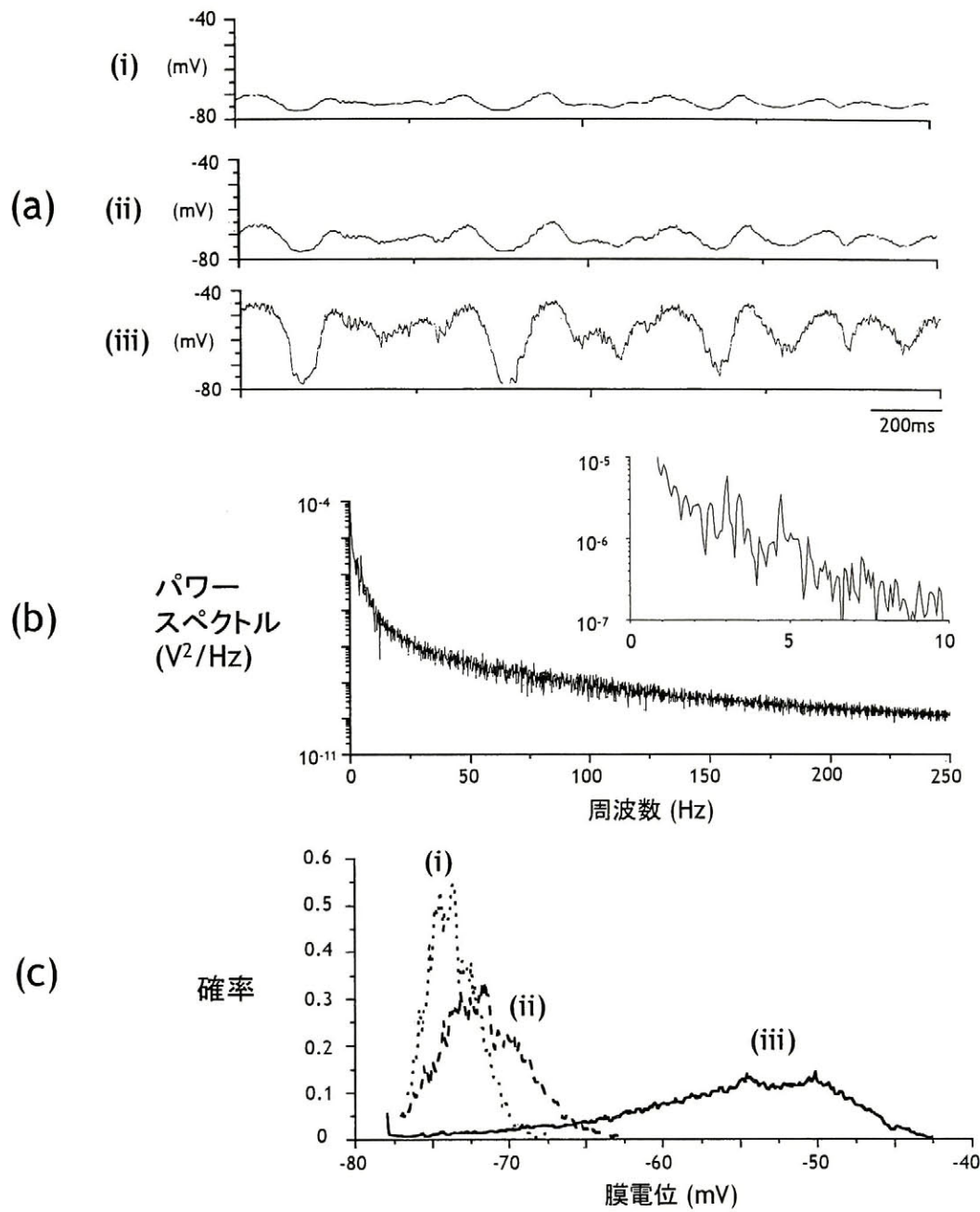


図 2-4. CA3 の δ 様自発活動による、CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎ。 $C_{pp,CA1} = C_{pl,CA1} = C_{ip,CA1} = 0 \mu\text{S}$. (i)-(iii)はそれぞれ、シヤーフアーシナプス結合強度が WEAK ($W_{sch} = 0.0005 \mu\text{S}$)、MEDIUM ($W_{sch} = 0.0018 \mu\text{S}$)、STRONG ($W_{sch} = 0.01 \mu\text{S}$) の場合。(a)CA1 錐体細胞 (図 2-2(a)の \blacktriangledown) の膜電位揺らぎの揺らぎ。(b)シヤーフアー側枝シナプス結合強度が MEDIUM の場合の、膜電位揺らぎのパワースペクトル。右上は低周波数部分の拡大図。パワースペクトルは、約 3 Hz にピークを持つが、広範囲の周波数成分を含み、有色雑音のそれに似ている。(c)CA1 錐体細胞の膜電位揺らぎの確率密度分布。横軸は膜電位で縦軸にその膜電位にある確率を示す。30 s の膜電位揺らぎを用い、0.1 mV 刻みで各膜電位にある確率を求めた。シヤーフアー側枝シナプス結合強度が増加するにつれて、確率密度分布は広がり、平均値は脱分極側に移動した。これは、シヤーフアー側枝シナプス結合強度によって、雑音強度を制御できることを示す。

シャーファー側枝シナプス強度が WEAK、MEDIUM、STRONG と強くなるに従って、膜電位揺らぎの振幅は増大した。個々の CA3 錐体細胞から CA1 錐体細胞への入力は、ある程度周期的なバースト的入力である。しかし、複数の CA3 錐体細胞からの入力統合された結果、膜電位の揺らぎは、振幅が小さく速い振動と、振幅が大きくゆっくりした振動から成る不規則な揺らぎになる。これは、様々なタイミングでの CA3 錐体細胞の発火と、CA3 領域内で発火している錐体細胞数の比較的ゆっくりとした変動を反映している。

膜電位揺らぎのパワースペクトルは、有色雑音のパワースペクトルに似ており、3Hz 付近にピークを持つ(図 2-4(b))が他の広い周波数帯の成分も含んでいる。Nozaki et al. (1999)は、このように高周波成分まで含む有色雑音は、確率共鳴に適していると報告している。図 2-4(c)は膜電位揺らぎの確率密度分布を示す。(i)-(iii)はそれぞれ、シャーファー側枝シナプス強度が WEAK、MEDIUM、STRONG の場合である。シャーファー側枝シナプス強度が強くなると、揺らぎの分散が大きくなると共に、平均値が脱分極側に移動する。これは、我々が雑音の役割を果たすと考える膜電位の揺らぎの強度を、シャーファー側枝シナプスの結合強度 (W_{sch}) によって調節することが可能であることを示している。

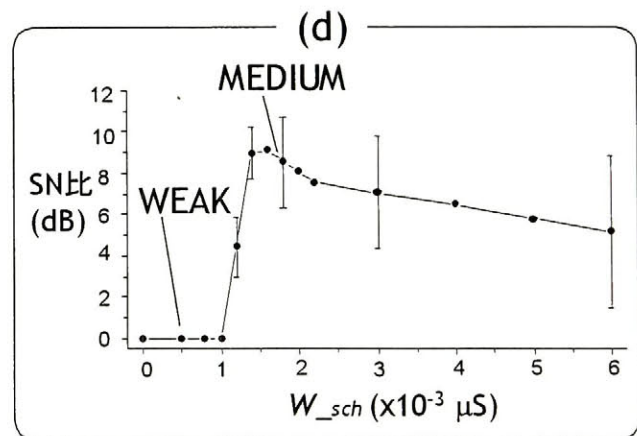
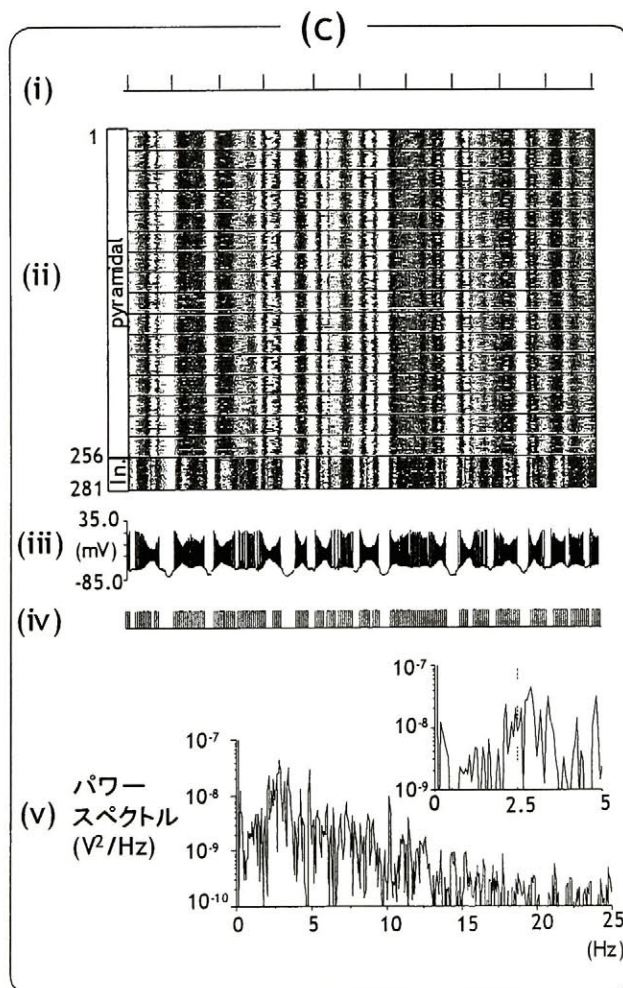
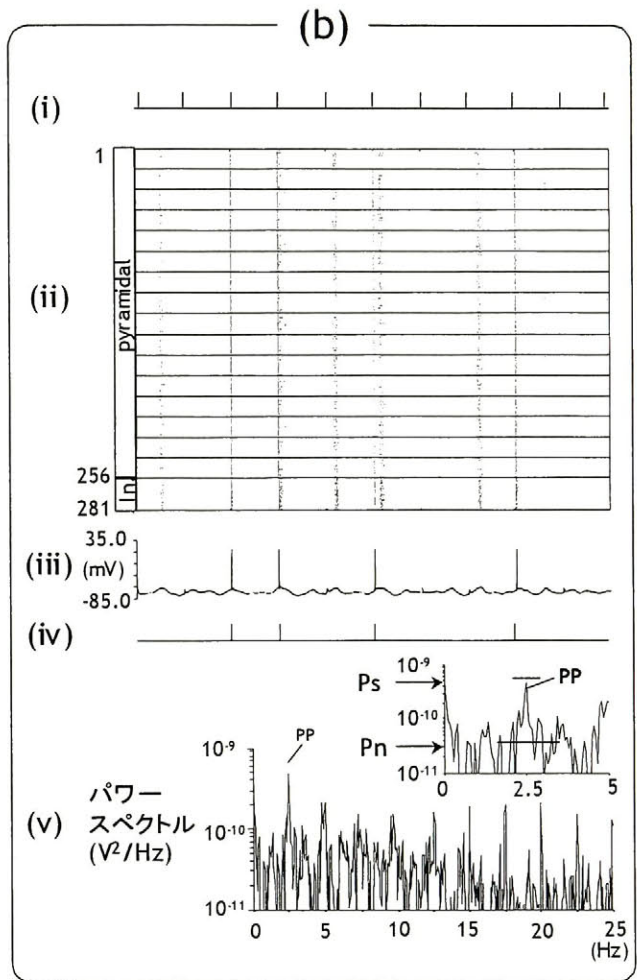
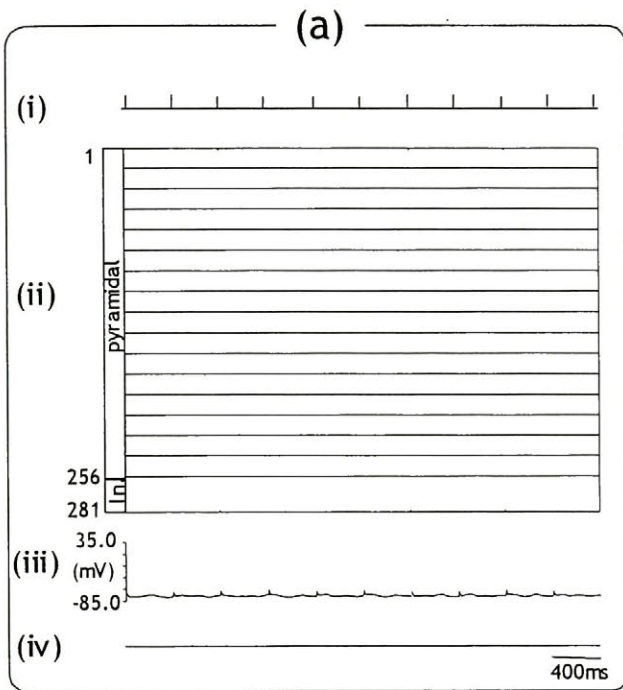
2.3.2 CA1 領域の確率共鳴

前節において $0 \mu\text{S}$ に設定された、 pp_CA1 、 pi_CA1 、 ip_CA1 、 g_{Na} の値は本節以降は付録 B の値に設定される。また、CA1 錐体細胞はシャーファー側枝を通した CA3 の δ 様活動以外に、貫通路を通して嗅内皮質からの入力信号を受ける。

低周波数貫通路信号

前述の通り、嗅内皮質では γ 周波数帯 (40-100 Hz) の活動が観測されている。しかし、確率共鳴に関する多くの研究では、雑音の周波数成分の大半が、信号の周波数よりも高くなるような信号を用いている。そこで本節では、CA3 の δ 様活動によって引き起こされる CA1 錐体細胞の膜電

位揺らぎの主な周波数(約 3Hz)よりも低い、2.5 Hz の周期的信号を用いて、確率共鳴が起きるこ



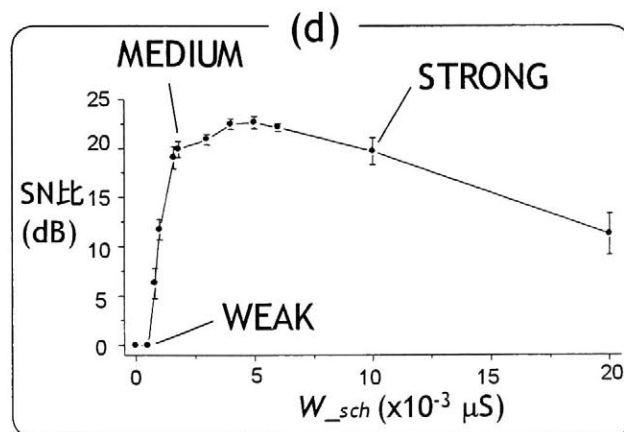
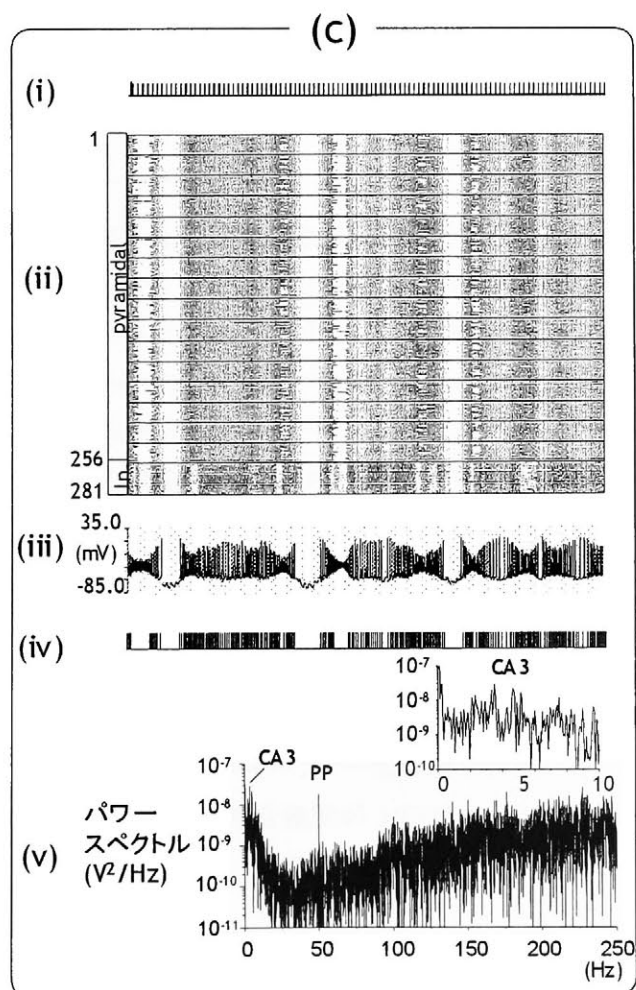
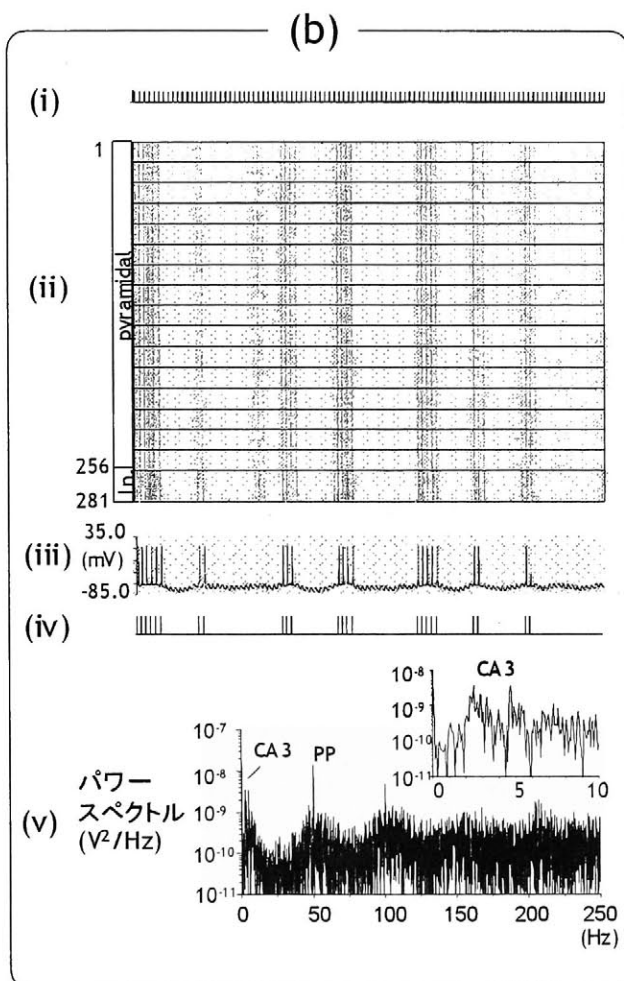
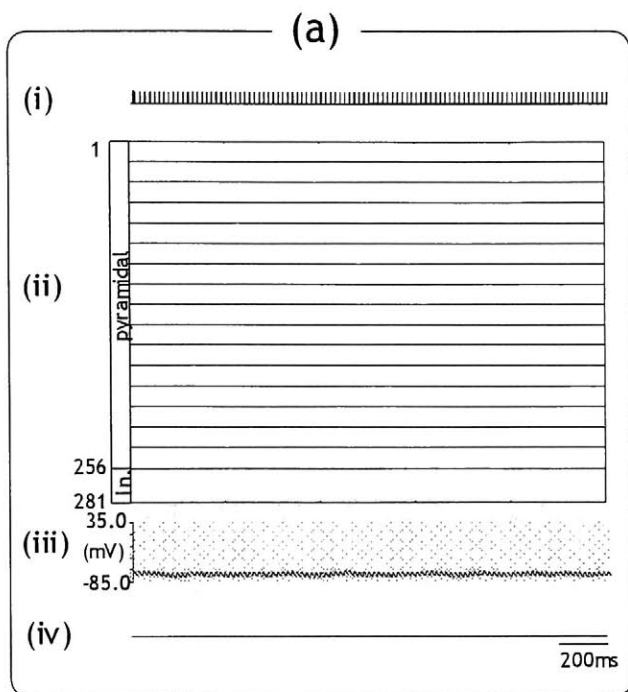
とを確認する。本研究では、この貫通路から入力される 2.5 Hz の周期信号を、低周波数貫通路信号と呼ぶ。

図 2-5(a)-(c)はそれぞれ、シャーファー側枝シナプス結合強度が WEAK、MEDIUM、STRONG の場合の CA1 領域の活動を示す。(a)-(c)の一番上の波形(i)は低周波貫通路信号のタイミングを示す。前述の通り、発火の閾値を超えないような信号は、次の神経細胞には届かない。そのため、確率共鳴による信号検出を正確に評価するためには、神経細胞の発火のみを評価する必要がある。そこで、本研究では、図 2-5(a_{iii})、(b_{iii})、(c_{iii})に示す CA1 錐体細胞の発火のタイミングに合ったパルス列信号を作成した(図 2-5(a_{iv})、(b_{iv})、(c_{iv}))。そして、これらのパルス信号のパワースペクトル(図 2-5(b_v)、(c_v))から SN 比を求めることで、発火の閾値に満たない信号の影響を除いた。

CA1 錐体細胞は、シャーファー側枝シナプス結合強度が WEAK の場合には発火しなかった(図 2-5(a_{iii}))。この場合、貫通路入力に応じて CA1 錐体細胞には興奮性シナプス後電位(EPSP)が生じるが、CA3 の δ 様活動によって作られる膜電位の揺らぎが非常に小さいため、膜電位は発

図 2-5. 低周波数貫通路信号を用いた場合の、CA1 領域での確率共鳴。(i)貫通路入力信号。(ii) CA1 神経回路網モデルの時空間発火パターン。(iii) CA1 錐体細胞(図 2-2(a)の▼)の発火の様子。(iv) (iii)の CA1 錐体細胞の発火タイミングを表すパルス列。(v)(iv)のパルス列から求めたパワースペクトル。右上は低周波数成分の拡大図。(a)シャーファー側枝結合強度が WEAK ($W_{sch} = 0.0005 \mu\text{S}$)の場合。CA1 錐体細胞は発火しない。(b)シャーファー側枝結合強度が MEDIUM ($W_{sch} = 0.0018 \mu\text{S}$)の場合。貫通路信号が確率共鳴によって検出された。パワースペクトルは貫通路信号の周波数である 2.5 Hz にピークを示した(図中の PP)。(c)シャーファー側枝結合強度が STRONG ($W_{sch} = 0.01 \mu\text{S}$)の場合。CA1 錐体細胞は貫通路信号に無関係に発火した。2.5 Hz 成分は雑音成分に埋もれてしまい確認できない。(d)シャーファー側枝結合強度に対する、2.5 Hz 成分の SN 比の変化。それぞれのシャーファー側枝結合強度の場合について、SN 比を求めるために 49152 ms のパルス列(データ数 49152 点)を用いた。この 49152 点のデータを連続する 16384 点からなる 10 個のデータに分割し(それぞれのデータの 12484 点は、隣り合うデータと重複)、それぞれのデータから Origin を用いてパワースペクトルを求めた(Origin Lab Corporation)。エラーバーは標準偏差を示す。SN 比はシャーファー側枝結合強度 0.0014 μS において最大となり、その後悪化した。これは、確率共鳴に典型的な SN 比の変化である。

火の閾値を超えない。よって、貫通路入力による EPSP に応じて CA1 錐体細胞が発火することはない(図 2-5(a_{iii}))。発火が起こらなかったため、パルス列は生成されず(図 2-5(a_{iv}))、SN 比は 0 dB



となった(図 2-5(d))。

シャーファー側枝シナプス結合強度が MEDIUM の場合には、CA1 錐体細胞は貫通路入力信号によく同期して発火した(図 2-5(b_{iv}))。膜電位の揺らぎは、シャーファー側枝シナプス結合強度が WEAK の場合よりも大きく、CA1 錐体細胞は膜電位揺らぎのピーク付近で、貫通路入力に応じて発火した(図 2-5(b_{iii}))。つまり、貫通路からの閾値以下の入力が、CA3 の活動によって作られた膜電位の揺らぎと協調することによって、CA1 錐体細胞を発火させた。図 2-5(b_{iv})のパルス列から求めたパワースペクトルは、貫通路信号の周波数である 2.5 Hz にピークを持った(図 2-5(b_v))。SN 比はシャーファー側枝シナプス結合強度が MEDIUM の場合に、ほぼピークに達した(図 2-5(d))。

シャーファー側枝シナプス結合強度が STRONG の場合には、CA1 錐体細胞は貫通路信号に関係なく不規則に発火した(図 2-5(c_{iv})、(c_{iii}))。この場合には雑音が非常に強く、パワースペクトルを見ても、貫通路信号成分である 2.5 Hz のピークは、雑音の周波数成分に埋もれて確認できない(図 2-5(c_v))。よって、この場合には SN 比を測定することは出来なかった。

図 2-5(d)はシャーファー側枝シナプス結合強度に対する、SN 比の変化を示す。SN 比を求める

図 2-6. 高周波数貫通路信号を用いた場合の、CA1 領域での確率共鳴。(i)貫通路入力信号。(ii) CA1 神経回路網モデルの時空間発火パターン。(iii) CA1 錐体細胞(図 2-2(a)の▼)の発火の様子。(iv) (iii)の CA1 錐体細胞の発火タイミングを表すパルス列。(v)(iv)のパルス列から求めたパワースペクトル。右上は低周波数成分の拡大図。約 3 Hz (図中の CA3)と 50 Hz のピーク(図中の PP)はそれぞれ、CA3 の活動と貫通路入力を表す。(a)シャーファー側枝結合強度が WEAK ($W_{sch} = 0.0005 \mu S$)の場合。CA1 錐体細胞は発火しない。(b)シャーファー側枝結合強度が MEDIUM ($W_{sch} = 0.0018 \mu S$)の場合。CA1 錐体細胞はバースト発火し、バースト内の発火は貫通路信号によく同期した。このような発火パターンは実際の CA1 錐体細胞の発火に似ている。パワースペクトルは 3 Hz と 50 Hz に明確なピークを示した。(c)シャーファー側枝結合強度が STRONG ($W_{sch} = 0.01 \mu S$)の場合。CA1 錐体細胞は貫通路信号に無関係に発火しているように見えるが、SN 比は MEDIUM の場合と比較して、ほとんど悪化しなかった。(d)シャーファー側枝結合強度に対する、50 Hz 成分の SN 比の変化。SN 比はシャーファー側枝結合強度が MEDIUM の場合にほぼ最大となり、その後広い結合強度の範囲において、高い値であった。

ために、まずそれぞれのシャーファー側枝結合強度におけるパワースペクトルから、貫通路信号の周波数のパワー (P_s) とその周囲の平均のパワー (P_n) を測定した (例えば、図 2-5(b_v))。SN 比は次の式によって求めた。

$$SNR = 10 \times \log_{10} \frac{P_s}{P_n} \quad (2-8)$$

SN 比の平均値は雑音強度が低い場合に 0 であるが、雑音強度の増加と共に上昇し、 $W_{sch} = 0.0014 \mu S$ で最大となった。さらに雑音強度が増加すると、SN 比は悪化した。これは、確率共鳴に典型的な SN 比の変化である。 W_{sch} が $0.006 \mu S$ 以上の場合には、2.5 Hz のピークが雑音成分に埋もれてしまい、SN 比を測定することが出来なかった。エラーバーは標準偏差を示す。

高周波数貫通路信号

前述のように、嗅内皮質第 3 層では、 γ 周波数帯 (40-100 Hz) の信号が観測されており (Chrobak and Buzsáki, 1996)、貫通路を通して CA1 領域へと投射されることが報告されている (Charpak et al., 1995)。そこで本節では、高周波数貫通路信号として、50 Hz の周期的パルス列を用いた。この場合には、貫通路信号の周波数は、CA3 の活動によって作られる CA1 錐体細胞の膜電位揺らぎの周波数帯域に含まれるものの、揺らぎの主信号成分 (約 3Hz) よりも高い。

図 2-6(a)-(c) は、シャーファー側枝シナプス結合強度が WEAK、MEDIUM、STRONG の場合の CA1 の活動を示す。(a)-(c) の一番上の波形(i) は貫通路信号を示す。シャーファー側枝シナプス結合強度が WEAK の場合、CA1 錐体細胞は発火していない (図 2-6(a_{ii}))。貫通路信号は検出されないため、SN 比は 0 dB となった (図 2-6(d))。

シャーファー側枝シナプス結合強度が MEDIUM の場合には、CA1 錐体細胞はバースト的に発火する (図 2-6(b_{ii}))。それぞれのバースト内での CA1 錐体細胞の発火は、貫通路入力によく同期している。また、バーストは CA3 の δ 様活動によって膜電位が脱分極した時に生じた (図 2-6(b_{iii}))。その結果、パワースペクトルは δ 様活動の主周波数である 3 Hz と、貫通路信号の周波数である

50 Hz の 2 箇所ピークを示した(図 2-6(b_v))。このようなバースト的な CA1 錐体細胞の発火の様子(図 2-6(b_{iii}))は、実際の海馬 CA1 錐体細胞で観測される発火の様子(Soltész and Deschênes, 1993)とよく似ている。SN 比はシャーファー側枝シナプス結合強度が MEDIUM の場合に、ほぼピークに達した(図 2-6(d))。

シャーファー側枝シナプス結合強度が STRONG の場合には、CA1 錐体細胞は貫通路信号とは無関係に不規則に発火しているように見える(図 2-6(c_{ii}), (c_{iii}))。しかし、50Hz 信号成分の SN 比は、シャーファー側枝シナプス結合強度が MEDIUM の場合とほぼ同じであった(図 2-6(c_v))。

図 2-6(d)は、シャーファー側枝シナプス結合強度に対する、SN 比の変化である。シャーファー側枝シナプス結合強度が強くなった場合の SN 比の悪化は、貫通路刺激が 2.5Hz であった場合と比べると緩やかである。しかし、SN 比の変化があるシャーファー側枝シナプス結合強度にピークを持つことは変わらず、確率共鳴の特徴を示している。

貫通路信号が無い場合には、シャーファー側枝シナプス結合強度が MEDIUM であっても、CA1 錐体細胞はほとんど発火しなかった(未掲載)。従って、この状態での発火のパワースペクトルには特にピークは見られなかった。シャーファー側枝シナプス結合強度が STRONG の場合には、CA1 錐体細胞は貫通路信号が無くても良く発火したが、パワースペクトルに鋭いピークは見られなかった(未掲載)。これらの結果は、図 2-5(b_v)の 2.5Hz のピークと、図 2-6(b_v)の 50Hz のピークが、CA3 の活動ではなく、貫通路信号によって引き起こされたものであることを示す。

2.3.3 確率共鳴を用いた記憶想起

1 章で述べたように、一般に記憶はシナプスにおける LTP や LTD によって保持されていると考えられている。シャーファー側枝シナプスでも、LTP や LTD が起こることが知られている。本節では、シャーファーシナプスの結合強度を選択的に増強することによって、記憶を空間的なシャーファー側枝のシナプス強度のパターンとして埋め込んだ。具体的には、図 2-7(a)に示すように、CA1 領域を 8 × 8 個の錐体細胞から成る A-D の 4 つの領域に分け、領域 A と D のシャーファー

側枝シナプス結合強度を MEDIUM ($W_{sch} = 0.0018 \mu S$)、領域 B と C のシャープファー側枝シナプス結合強度を WEAK ($W_{sch} = 0.0005 \mu S$) とした。言い換えると、図 2-7(a) に示すような市松模様を記憶パターンとして埋め込んだことになる。CA3 の活動は、前節までと同じ δ 様活動とした。また、貫通路信号の周波数は 50 Hz とした。

領域 A と D の錐体細胞は確率共鳴によって、貫通路信号に良く同期して発火した。一方、領域 B と C の錐体細胞は、CA3 の活動による膜電位の揺らぎが小さいため発火しなかった (図 2-7(b_{iv}))。シャープファー側枝は CA3 の一つの錐体細胞から、CA1 の多くの錐体細胞へ広がって投射しているため、領域 A と D の錐体細胞のバースト的発火は、互いに良く同期している (図 2-7(b_{iii}) と (b_v))。また、膜電位の揺らぎの脱分極側では、領域 A と領域 D の錐体細胞は、どちらも貫通路信号に良く同期して発火するため、領域 A と D の錐体細胞ではバースト内の発火のタイミングも良く同期した。

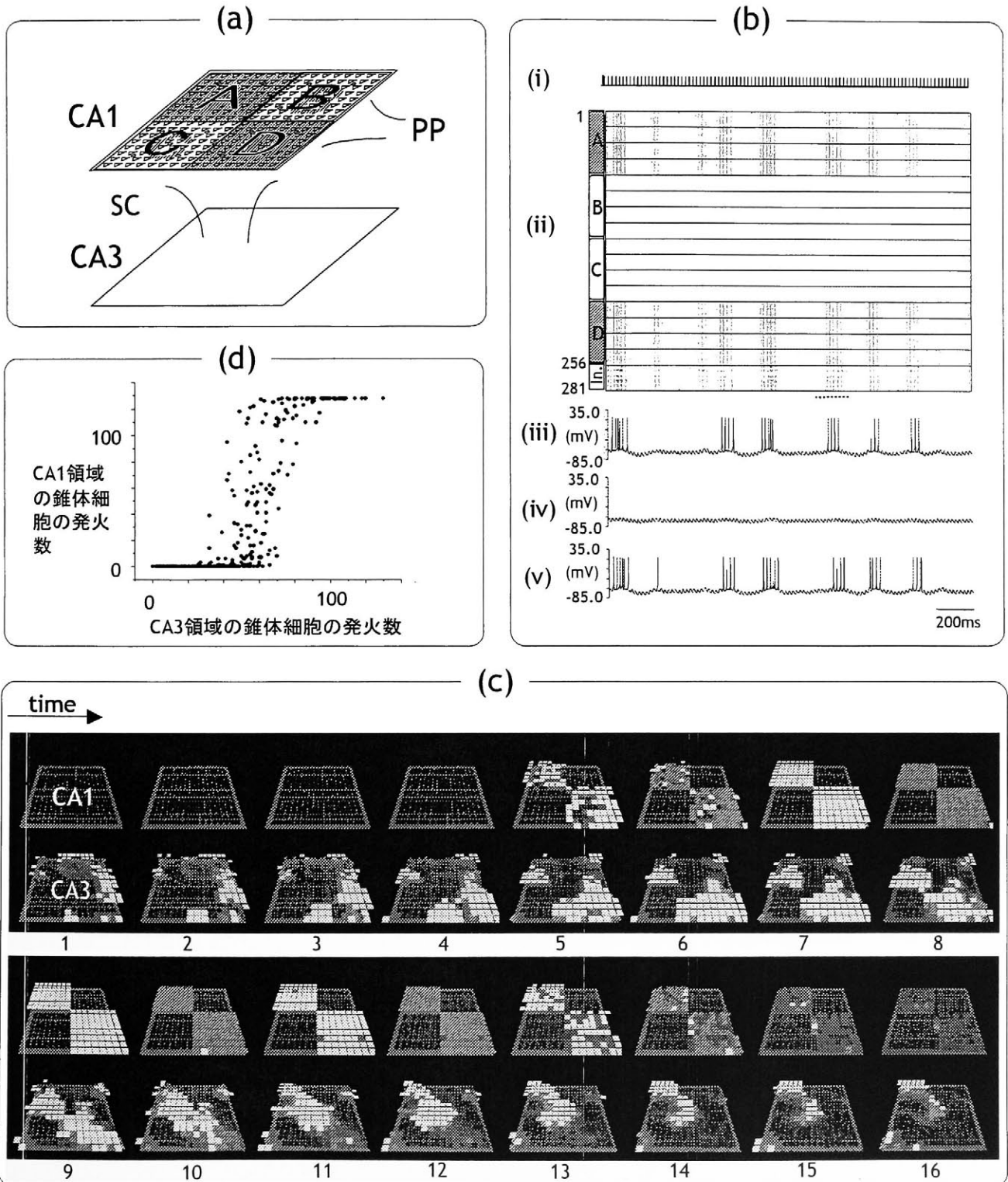
図 2-7(c) は CA3 と CA1 の時空間活動を示す。上段が CA1、下段が CA3 の活動を示す。それぞれの四角形は錐体細胞に対応し、白いものは発火していることを示す。介在性細胞の活動は示していない。1 から 16 までのパネルは、図 2-7(b_{iv}) の下に示した点線の時間における活動に相当する。それぞれのパネル間隔は 10 ms である。パネル 1-4 は、CA3 領域で発火している錐体細胞の数が少ない。そのため、CA1 錐体細胞での膜電位の脱分極は小さく (図 2-7(b_{iii}))、貫通路信号は検出されていない。この期間は、CA1 領域に発火している錐体細胞は見られない。

パネル 2 から 7 にかけて、CA3 で発火している細胞集団が徐々に大きくなり、CA3 領域の端から中央に向けて伝播を始め、CA3 全体の錐体細胞の発火数が多くなる。発火数の増加は CA1 錐体細胞の膜電位を脱分極させ、発火数がおおよそ 60-70 個になったときに、CA1 錐体細胞は貫通路信号に良く同期して発火を始める (パネル 5)。

パネル 7-11 では CA3 の錐体細胞の発火数が最大になり、CA1 に市松模様の記憶パターンがはっきりと想起された。記憶パターンがパネル 7、9、11 では濃く、8、10 では薄いのは、CA1 錐体細胞は貫通路からの 50 Hz (周期 20 ms) の信号に同期して発火しているためである。その後、CA3 の発火集団が小さくなり始めると、CA3 全体の発火数が減り、発火数が 30-40 個にまで減少

したとき(パネル 12-16) CA1 の発火は無くなる。このような想起のサイクルは、CA3 の δ 様活動によって繰り返される。

図 2-7(d)は記憶想起中の CA3 の錐体細胞の発火数と、CA1 の錐体細胞の発火数の関係を示



す。具体的には、貫通路信号が入った直後の 10 ms に発火した CA1 錐体細胞の数と、同じ 10 ms 間に発火した CA3 錐体細胞の数の関係をプロットしたものである。CA1 錐体細胞の発火数は、CA3 錐体細胞の発火数の増加とともに増加する。しかし、CA1 錐体細胞の発火数が 0 個から最大の 128 個に遷移する過程では、プロットは散らばっており、CA3 の発火数から CA1 の発火数が一意には決まらない。これは、CA1 錐体細胞の複雑な膜電位揺らぎが、発火数に影響しているためであると考えられる。

次に、より細かい記憶パターンが想起可能であるかを調べた。8×8 個であった市松模様のそれぞれの領域を、2×2 個 (図 2-8(a)) あるいは 1×1 個 (図 2-8(b)) とした。その結果、1×1 個の市松模様も正確に想起された。しかし、CA1 錐体細胞間の結合強度 ($C_{pp,CA1}$) を増加すると、シャーファー側枝シナプス結合強度が WEAK である細胞もしばしば発火するようになり、想起される記憶パターンが正確でなくなった (未掲載)。例えば、 $C_{pp,CA1}$ を 2 倍に増加し 0.002 μ S にすると、8×8 個の市松模様の場合には、一回の記憶パターンの想起において平均 0.02 個、2×2 個の市松

図 2-7. 確率共鳴による記憶想起。(a)領域 A と D のシャーファー側枝シナプス結合強度を MEDIUM ($W_{sch} = 0.0018 \mu$ S)、領域 B と C のシャーファー側枝シナプス結合強度を WEAK ($W_{sch} = 0.0005 \mu$ S) とした。CA3 領域は自発的に δ 様リズムを生じる。貫通路入力信号の周波数は 50 Hz とした。(b)CA1 神経回路網モデルの活動の様子。(i)貫通路信号。(ii)CA1 神経回路網の時空間発火パターン。縦軸に沿った錐体細胞の配置は図 2-5、2-6 とは異なり、A から D のそれぞれの領域に属する錐体細胞をまとめて並べた。領域 A と D の錐体細胞は貫通路信号に良く同期して発火した。領域 B と C の錐体細胞は発火しなかった。これは、シャーファーシナプスの結合強度パターンとして埋め込まれた記憶パターンが、貫通路入力信号に対する応答という形で想起されたことを示す。(iii)-(v)領域 A、B、D 内の錐体細胞の発火の様子。領域 A と D 内の錐体細胞のバースト発火のタイミングは同期した。また、バースト内の発火は貫通路入力に同期した。(c)CA3-CA1 モデルの時空間活動。上段が CA1、下段が CA3 の活動を示す。それぞれの四角形は錐体細胞に対応し、発火している錐体細胞が白く表されている。介在性細胞の活動は示していない。1 から 16 までのパネルは、図 2-7(b_{ii}) の下に示した点線の時間に相当する。それぞれのパネル間隔は 10 ms である。7、9、11 番目のパネルにおいて、シャーファー側枝に埋め込まれた市松模様がはっきりと想起されている。(d)CA3 と CA1 領域で発火している錐体細胞の数の関係。貫通路刺激が入力される毎に、その直後 10 ms の間に CA3 と CA1 で発火した錐体細胞の数を測定し、点を打った。

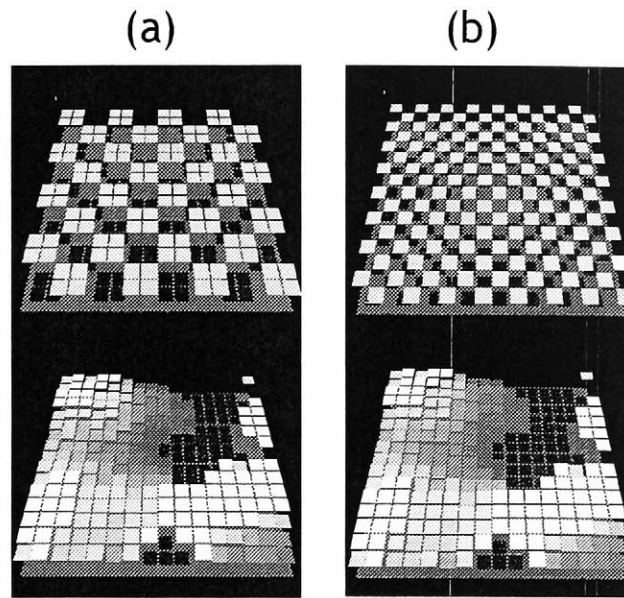


図 2-8. 確率共鳴による細かいパターンの想起。市松模様のそれぞれの領域が、(a) 2×2 のパターン、(b) 1×1 のパターン。

模様の場合には平均 0.13 個のシャーファー側枝シナプス結合強度が WEAK である細胞が発火した。この結果から、正確に想起できる記憶パターンの細かさは、 $C_{pp,CA1}$ の値に依存することがわかった。

2.4 考察

本研究では、CA3 領域のリズミ的ではあるが不規則な自発活動によって、CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎが生じ、閾値以下の貫通路信号が確率共鳴によって検出されることを示した。また、確率共鳴を用いた記憶想起モデルを提案した。これらの結果は、実際の海馬において、CA3 領域の不規則な活動と貫通路からの微弱な信号を用いた確率共鳴によって、シャーファー側枝シナプス結合強度のパターンとして埋め込まれた記憶パターンが想起される可能性を示す。

イオンチャネルの開閉や、シナプス伝達物質の放出が確率的であることが知られており (Shaw and Casudevan, 1974)、これらは中枢神経系での確率共鳴の雑音源になっているのではないかと考えられてきた。これらの雑音源は、温度を変化させる、あるいは伝達物質の濃度を変えることに

よって、制御できるかもしれない。しかし、確率共鳴に必要な正確な雑音強度の調節は難しいように思われる。また、神経細胞の発火に対するこれらの雑音源の影響は小さい。したがって、これらの雑音が中枢神経系で機能的役割を持っているとは考えにくい。

多数の神経細胞からのシナプス入力、雑音として働くと考えられている。Stacy and Durand (2000)は海馬外からの多数の入力が、海馬 CA1 錐体細胞の確率共鳴において、雑音として働くと考えた。このような入力の強度は、シナプス結合強度を変化させることによって調節可能である。本研究では、海馬内の CA3 領域の活動を雑音源として用いた。従って、シャーフアーシナプス結合強度の可塑的变化によって雑音強度を調節することができた。さらに、CA3 錐体細胞間の反回性結合強度や、海馬外から CA3 へのコリン性の入力等によって、CA3 の活動自体を調節することも可能であり、確率共鳴に適した雑音を作りやすいと考えられる。

確率共鳴に関する多くの研究においては、信号の周波数よりも高い周波数帯の雑音が利用されてきた (Bulsara and Gammaitoni, 1996; Moss et al., 1994)。しかし、海馬においては、CA3 領域の不規則な活動の主な周波数成分は 10 Hz 以下であり、一方貫通路からは γ 帯に属する 40-100 Hz の信号が CA1 に投射されると考えられる。従って、雑音の主な周波数成分は信号の周波数よりも低い可能性が大きい。

本研究では、低周波数貫通路信号 (2.5 Hz) と、高周波数貫通路信号 (50 Hz) を用いた。CA3 によって引き起こされる、CA1 錐体細胞の膜電位揺らぎの周波数スペクトルは、約 3 Hz にピークを示した。低周波数貫通路信号の場合には、神経細胞を用いた確率共鳴の他研究と同様に、信号の周波数が雑音の主周波数成分よりも低く、SN 比の変化は明白な確率共鳴の特徴を示した (図 2-5(d))。それに対し、高周波数貫通路信号を用いた場合には、非常に特徴的な結果となった。50 Hz のパルス列として入力された信号は、CA3 の不規則な活動によって生じる CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎによって制御され、バースト的になった (図 2-6(b))。また、バースト内の発火は貫通路入力によく同期した。その結果、発火のパワースペクトルは CA3 の δ 様リズムの主周波数成分である 3 Hz と、貫通路入力の周波数である 50 Hz の 2 箇所にピークを示した (図 2-6(b_v))。

このバースト的な CA1 錐体細胞の発火は、実際のラットの海馬 CA1 錐体細胞の発火の様子

(Soltesz and Deschênes, 1993)に良く似ている。Soltesz と Deschênes は、 θ リズムが観測されている状態で CA1 錐体細胞の活動を記録した。その結果、CA1 錐体細胞の活動のパワースペクトルは θ 帯 (6 - 10 Hz) と γ 帯 (25 - 50 Hz) にピークを示した。これら2つのピークは、本研究で観測されたように、CA3 のリズム的活動の周波数成分と、貫通路からの信号成分の2つのピークに対応するものであるかもしれない。

シャーファー側枝シナプス結合強度に対する、SN 比の変化は貫通路信号に依存して変化した。貫通路信号が 2.5Hz の場合には、SN 比はピークで約 8.8 dB であった。また、シャーファー側枝シナプス結合強度が強くなると、パワースペクトルの 2.5 Hz のピークはすぐに雑音に埋もれた。それに対して、貫通路信号が 50 Hz の場合には、CA3 によるゆっくりとした膜電位の揺らぎの脱分極時に、CA1 錐体細胞は貫通路信号に同期して複数回バースト発火した。そのため、パワースペクトルのピークは大きく、SN 比は約 24 dB まで上昇した。50 Hz のピークは、シャーファー側枝シナプス結合強度が強くなってもすぐに雑音に埋もれてしまうことはなく、広範囲で良好な SN 比を示した。従って、 γ 帯の貫通路信号によって、CA1 錐体細胞がバースト発火することで、信号検出能力は向上した。

海馬での記憶には、シナプス強度の長期増強 (LTP) が深く関与していると考えられている。通常、LTP によってシナプス強度は 2-3 倍に増加する (Ishizuka and Hayashi, 1998; Nakashima et al., 2001)。本研究では、シャーファーシナプス強度 MEDIUM は WEAK の約 3 倍であった。また、MEDIUM のときに SN 比はほぼ最大となった (図 2-6(d))。この結果は、シャーファーシナプスで LTP が起きるか起きないかによって、確率共鳴を起こすか起こさないかを制御できることを示す。本研究では、シャーファーシナプス強度の空間パターンを CA1 領域に埋め込んだ。CA1 領域を 4 つに分割し、その 2 つにおいてはシャーファー側枝結合強度を MEDIUM、他の 2 つでは WEAK とした。その結果、シャーファー側枝結合強度が MEDIUM である CA1 錐体細胞のみが、CA3 の活動を利用し、貫通路入力信号を検出することが出来た (図 2-7(b_{ii}))。つまり、シャーファー側枝結合強度の空間パターンとして埋め込まれた記憶パターンを、確率共鳴によって想起することが出来た。また、記憶パターンが想起されるタイミングは、CA1 錐体細胞の膜電位の揺らぎの脱分

極側のみで起きた。これは、CA3 の活動が雑音として利用されている反面、記憶パターン想起のタイミングを制御していることを示す。

本モデルでは、一つの CA1 錐体細胞は、100 個の CA3 錐体細胞からシャーファー側枝シナプス結合を受けた。従って、CA1 錐体細胞はいずれも、ほぼ CA3 領域全域の活動を反映し、それぞれの CA1 錐体細胞の膜電位揺らぎは、互いに似たものになった。そのため、シャーファー側枝シナプス強度が MEDIUM の錐体細胞群 (領域 A と領域 D) は同じタイミングでバースト発火を起こした (図 2-7(b_{ii}))。これは、領域 A と領域 D の細胞群が一つの記憶パターンの一部を担っていると考えることが出来る。さらに、本研究ではそれぞれの領域が、1×1 個の錐体細胞からなる市松模様記憶パターンも、正しく想起することが出来た。これらの結果は、本モデルはシャーファー側枝に埋め込まれた記憶がいかなるパターンであっても、それを空間的に広がった同期するバースト発火として想起できることを示す。

シャーファー側枝結合強度が強化され、想起に使われる CA1 錐体細胞は、想起するパターンに関わらず同期して発火した。従って、仮に複数の記憶パターンを埋め込んでも、本モデルではそれを個別に想起することは不可能である。これは、全ての CA1 錐体細胞の、CA3 領域からランダムに選ばれた 100 個のシャーファー側枝シナプス結合強度が均一 (全て MEDIUM) だからである。実際の海馬 CA3 領域は、苔状線維を通して歯状回から入力を受ける。苔状線維から CA3 への入力は、異なる情報は異なる CA3 の細胞集団への入力として表現されると考えると、特定の情報が海馬に入力されている状態では、CA3 の特定の錐体細胞集団が活発に活動すると考えられる。その場合には、一つの CA1 錐体細胞が、CA3 領域のランダムに選ばれた 100 個の錐体細胞からシャーファー側枝シナプスを受けたとしても、そのうちの活動が活発な CA3 錐体細胞のみからのシナプスにおいて LTP が生じる可能性がある。また、別の情報が海馬に入力されている場合には、別の CA3 錐体細胞集団から、別の CA1 錐体細胞集団へのシャーファーシナプスにおいて LTP が生じるだろう。

CA3 領域ではバースト的な錐体細胞の集団活動が空間的に伝播する。この集団活動が上述のそれぞれの記憶パターンに対応する CA3 の局所領域に、伝播してくるタイミングは一致しない。

従って、それぞれの記憶パターンに属する CA1 錐体細胞間で、膜電位の揺らぎが一致なくなり、バースト発火のタイミングがずれると考えられる。結果的に、異なる記憶パターンが異なるタイミングで想起されることになる。さらに、それぞれの記憶パターンが想起されるタイミングが異なることから、記憶パターンどうしは CA1 上で重なっていても良いことになる。このようにして、複数の記憶を埋め込み、それぞれを別個に想起できるのではないかと考えられる。

3. STDP による海馬 CA3 領域のリズム活動の制御と記憶痕跡としての放射状時空間活動の形成

3.1 はじめに

海馬の記憶や学習には神経細胞間のシナプス結合強度の変化が不可欠であると考えられている。海馬 CA3 領域は錐体細胞間に多数の興奮性反回性シナプス結合を持っており(図 1-1(c)、図 3-1(a)、Tamamaki and Nojyo, 1991; Li et al., 1994)、それらの結合強度が強化されることによって、CA3 領域に情報が保持されると考えられてきた(Marr, 1971; McNaughton and Morris, 1987; Treves and Rolls, 1994)。

一般に、神経細胞間の結合を強化することによって、記憶した情報の一部から元の情報を完全な形で想起することのできる記憶を、自己連想記憶という。図 3-1(b)の左上は自己連想記憶の例を示している。黄色の神経細胞集団が、ある一つの記憶パターンを表現すると考える。これらの細胞間のシナプスは、記憶を獲得する段階で互いに強化されると仮定する(赤い矢印)。次に、この記憶パターンを想起する場合を考える。記憶するときと同じように、これらの細胞全てに入力を入れると、記憶パターンが想起できることは言うまでもない。仮に、これらの細胞の中の一部のみに入力が入る場合を考える。その場合には、記憶パターンに属する他の細胞は、入力を入れた細胞からのシナプス入力を受けて発火することができる。それによって、不完全な記憶パターンから、完全なパターンが想起される。この能力はパターンコンプリーションと呼ばれる。

入力信号によって一つの記憶が想起されたときに、関連性のある別の記憶を想起できる記憶のことを、異種連想記憶と呼ぶ。図 3-1(b)の右下に異種連想記憶の例を示す。自己連想記憶とは異なり、青色の神経細胞はそれぞれが別の記憶を表現すると考える。また、神経細胞間

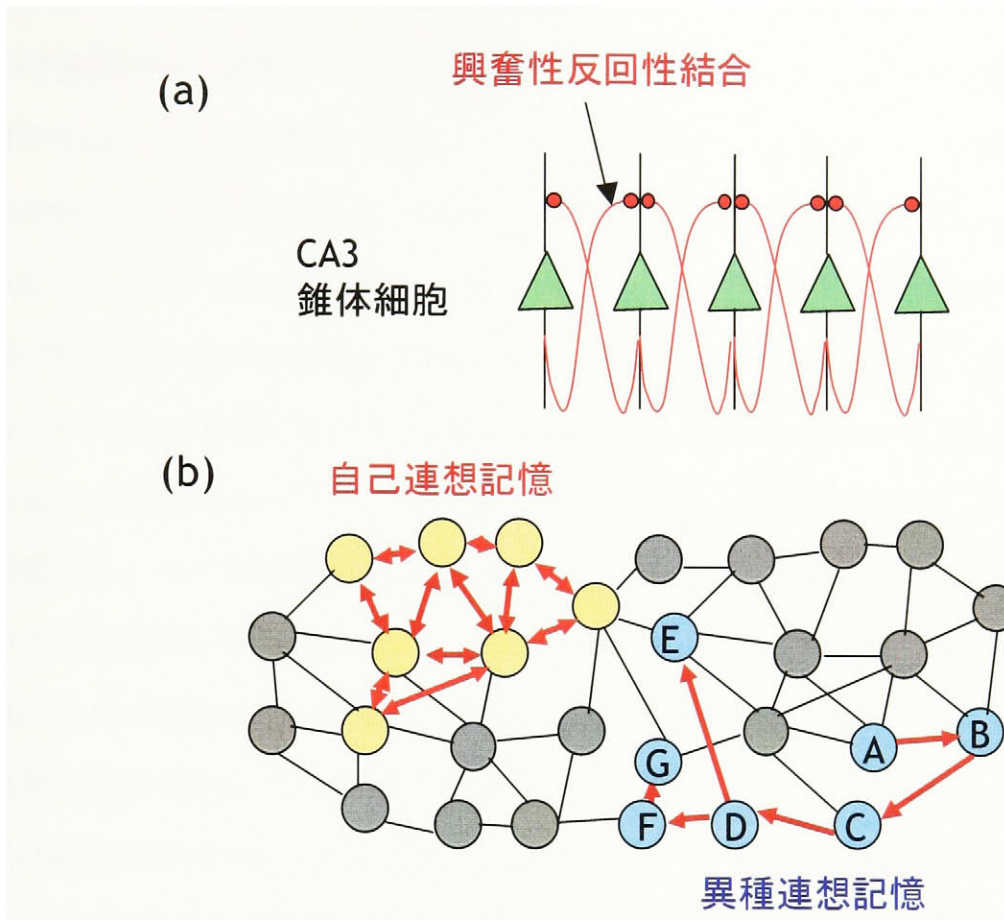


図 3-1. CA3 錐体細胞間の反回性興奮性結合を使った自己連想記憶と異種連想記憶。
 (a)CA3 錐体細胞間の反回性興奮性結合。CA3 錐体細胞は近くの錐体細胞の樹状突起に興奮性にシナプス結合する。(b)自己連想記憶と異種連想記憶。それぞれの丸が CA3 錐体細胞、それらの間の線がシナプス結合が存在することを示す。自己連想記憶 では、2つの錐体細胞間の矢印が示すように、双方向のシナプス結合が強化されている。異種連想記憶では、矢印が示す一方向のシナプス結合(例えば錐体細胞 A から B のみ)が強化されている。

の結合は、双方向に強化されるのではなく、一方向のみ強化されると考える。例えば、神経細胞 A から B へのシナプスは強化されているが、B から A へは強化されていない。このような記憶は時系列のような、物事の順序を記憶するのに適している。

第 1 章で述べたように、近年、ラットを使った実験によって海馬の場所認識に関する研究が盛んに行われている。海馬にはラットがある特定の場所に居るときによく発火する、場所細胞と呼ばれる神経細胞が存在する(O'Keefe and Nadel, 1978; Skaggs et al., 1996)。場所細胞は

CA3 領域を始め、海馬のほぼ全域で観測されている。Nakazawa et al. (2002) は遺伝子进行操作することにより、CA3 領域に NMDA チャネルが存在しないマウスを作った。NMDA 受容体チャネルはシナプス後膜に存在し、このチャネルが開くと Ca^{2+} が樹状突起内に流入することが知られている (Bliss and Collingridge, 1993)。また、この Ca^{2+} がシナプスの結合強度の変化に重要である (Bliss and Collingridge, 1993)。従って、CA3 領域に NMDA 受容体チャネルが存在しないマウスでは、記憶に欠かせないと考えられているシナプス結合強度の変化が阻害される。彼らは、水迷路でノックアウトマウスと正常なマウスの空間学習能力の差を検証した。水迷路の周囲には 4 つの目印が置かれ、マウスが自分の方向や場所を確認しやすいようにされた。NMDA 受容体チャネルが無いマウスは、CA3 の興奮性反回性結合強度の可塑的变化が阻害されているにもかかわらず、正常なマウスとの学習能力に有意な差は存在しなかった。しかし、水迷路の周囲に置かれていた目印の数を減らすと、両者がゴールにたどり着くのにかかる時間には有意な差が生じた。NMDA 受容体チャネルがないマウスはゴールに到達するのに、通常のマウスよりも長い時間を要した。この結果は、CA3 領域では目印の記憶が興奮性反回性結合の強化によって互いに結び付けられており、正常なマウスはひとつの目印がなくなっても、他の目印から無くなった目印を想起して空間認識できたと考えられている。Nakazawa らは、図 3-1(b) の自己連想記憶による、パターンコンプリーションが実際に海馬でも起こっていると主張している。

一方、CA3 領域は θ リズムに代表されるリズム的活動を起こす。また、場所細胞は θ リズムの特定の位相で発火することが報告されている (O'Keefe and Recce, 1993; Skaggs et al., 1996)。これは、リズム的活動と記憶機構が密接に関係していることを示唆している。

海馬で観測される θ リズムが、CA3 領域で生成されるのか、それとも海馬外から投射されたものなのかは、明らかにされていない。しかし、様々な実験によって CA3 が θ リズムを生成する能力があることが報告されている (Buzsáki, 2002)。まず、CA3 の錐体細胞は θ 周波数帯で発火する性質を持っている (Strata, 1998)。また、CA3 錐体細胞の投射先である CA1 領域の放

線状層と、歯状回の分子層の内側3分の1で観測される θ リズムは非常に相関が高い。しかし、それらの領域での θ リズムと、嗅内皮質から投射される θ リズムの相関は比較的小さい(Kocsis et al., 1999)。さらに、Wuらは海馬のみの標本において、CA3領域が自発リズムを生じることを報告している(Wu et al., 2002)。彼らはさらに、AMPA受容体チャンネルを阻害した場合にはこのリズムが観測されないことを示した。これらの結果から、CA3領域は自発的にリズム活動を発生し、リズム活動には興奮性反回性結合が重要な役割を果たすことが示唆される。

海馬CA3を含む脳の様々な部位で、シナプス前細胞とシナプス後細胞の発火のタイミングに依存した、シナプス結合強度の長期増強(LTP)、あるいは長期抑圧(LTD)が報告されている(Magee and Johnston, 1997; Markram et al., 1997; Debanne et al., 1998; Bi and Poo, 1998; Nishiyama et al., 2000)。この現象はスパイクタイミング依存性シナプス可塑性(STDP)と呼ばれている(第1章の図1-2参照)。従来、LTPやLTDは一般に、連続的なシナプス前細胞の刺激によって引き起こされると考えられてきた。特に、LTPを起こすには、テタヌス刺激と呼ばれる高周波の連続刺激がよく用いられてきた。しかし、STDPによるシナプス強度の変化は、シナプス前細胞と後細胞の発火のタイミングのみで決まるため、連続的な刺激が海馬外から入力される必要はない。従って、自発活動が存在する神経回路網では、絶えずシナプス強度の変化が生じている可能性がある。つまり、CA3の自発活動によって、興奮性反回性結合の強度が変化する可能性がある。また、興奮性反回性結合強度の変化は、CA3神経回路網の状態の変化を意味し、逆にCA3のリズム活動が興奮性反回性結合の強度変化によって変化する可能性もある。さらに、前述のように情報が興奮性反回性結合のLTPやLTDによってCA3に記憶されていたとしても、それらがCA3の自発活動によって破壊される可能性がある。

本研究では、自発活動を生じる海馬CA3神経回路網モデルを用い、(1)STDPによって、CA3の自発的時空間活動がどのように変化するか、さらに(2)CA3への入力信号によって、自発活動と共存するような記憶痕跡が残せるかどうか、について調べる。その結果、神経回路の数ヶ所から錐体細胞の発火が放射状に伝播しながら広がる活動が現れることを示す。放射状

の伝播が現れるとき、CA3 のリズム的活動の周波数は STDP 関数に依存して特定の周波数に収束した。また、自発リズムよりも高い周波数のバースト刺激によって、新たに放射状の伝播を作り出すことができることを示した。新しく作られた放射状の伝播は 10 秒間以上保持された。これらの結果は、CA3 領域が自発リズムを制御する能力を持つこと、さらに、CA3 への入力信号によって生じる放射状の伝播は、自発活動と共存することができる記憶痕跡になり得ることを示す。

3.2 方法

3.2.1 海馬 CA3 神経回路網モデル

細胞モデル

錐体細胞モデルは第 2 章で用いた錐体細胞モデルと同じであり、式(2-1)–(2-3)で表される。ただし、本節では後述の通りに g_{af} の値を神経回路網内の錐体細胞の場所に応じて変化した (g_{af_center} , g_{af_edge} , g_{af_corner})。介在性細胞モデルも 2 章で用いた介在細胞モデルと同じであり、式(2-4)、(2-5)で表される。

本章では、錐体細胞モデルの自発バースト放電発生機構が、CA3 神経回路網の時空間活動に大きな影響を及ぼすため、ここでバースト放電の発生機構を説明する。錐体細胞モデルには、閾値の低い Ca^{2+} チャネルが存在し、このイオンチャネルからは絶えず Ca^{2+} 電流が流入する(式(2-1)右辺第 3 項)。このようなイオンチャネルは実際の CA3 錐体細胞に存在する (Brown and Griffith, 1983)。この定常的な内向き電流のために、錐体細胞モデルは静止膜電位を持たない。膜電位は徐々に脱分極して、錐体細胞は外部からの刺激無しに発火する。錐体細胞が発火すると閾値の高い Ca^{2+} チャネル(式(2-1)右辺第 2 項)を通して、さらに Ca^{2+} が流

入する。しばらく発火し続けると細胞内 Ca^{2+} 濃度(式(2-1)の χ)が上昇する。 Ca^{2+} 濃度が上昇すると、後過分極 K^+ チャンネルと Ca^{2+} 依存性 K^+ チャンネル(式(2-1)右辺第 6 項と第 7 項)が活性化され、 K^+ 電流によって膜電位は過分極する。この過分極によって錐体細胞の発火は止められて、バーストが形成される。

モデル内のシナプス結合

CA3 神経回路網内の錐体細胞間、錐体細胞と介在性細胞間等のシナプス結合も第 2 章と同じであり、シナプス電流は式(2-6)、(2-7)で表される。ただし、本章では CA3 領域のみのモデルを使うため、第 2 章で pp_CA3 、 pi_CA3 、 ip_CA3 と表されたそれぞれの結合は、 pp 、 pi 、 ip と表す。また、苔状線維を通しての CA3 錐体細胞へのシナプス入力を stim で表す。すなわち、以下では C_{pp} 、 C_{pi} 、 C_{ip} 、 C_{stim} はそれぞれ、CA3 錐体細胞間の興奮性反回性結合の強度、CA3 錐体細胞から介在性細胞への結合強度、介在性細胞から錐体細胞への結合強度、苔状線維からのシナプス入力強度を表す。また、 C_{pi} 、 C_{ip} 、 C_{stim} の値は常に一定かつ CA3 内で一様であるが、 C_{pp} の値はそれぞれのシナプスで独立に、後述の STDP 関数に従ってシミュレーション中に変化する。

本 CA3 神経回路網モデルでは、CA3 領域中心部分の錐体細胞は、2つの介在性細胞から抑制性的の入力を受ける。しかし、CA3 領域の端から 2 列の錐体細胞は1つの介在性細胞からしか抑制性的の入力を受けない(図 2-2(a)参照)。さらに、CA3 領域中心部の錐体細胞は周囲の 8 個の錐体細胞から興奮性入力を受けるが、端に位置する錐体細胞は 5 個の、角に位置する錐体細胞は 3 個の錐体細胞からしか入力を受けない。このように、少ない抑制性入力と少ない興奮性入力によって、これらの端や角に位置する錐体細胞のバースト発火の周期は他の錐体細胞よりも短くなる。これらのエッジ効果を減らすために、本章では神経回路網の端 ($g_{\text{af_edge}} = 0.004 \mu\text{S}$)と角 ($g_{\text{af_corner}} = 0.003 \mu\text{S}$)における g_{af} の値を、その他の領域 ($g_{\text{af_center}} = 0.005 \mu\text{S}$)よりも減らした。

3.2.2 STDP による興奮性反回性結合強度の制御

CA3 の興奮性反回性結合強度 (C_{pp}) は STDP によって変化する (Debanne et al., 1998)。錐体細胞から介在性細胞、介在性細胞から錐体細胞の結合強度は一定とした。

本章では以下のような、STDP 関数 $F(\Delta t)$ を用いる。

$$F(\Delta t) = \begin{cases} M \cdot \exp((\Delta t - bias) / \tau) & \text{if } -T \leq \Delta t - bias < 0 \\ -M \cdot \exp(-(\Delta t - bias) / \tau) & \text{if } 0 < \Delta t - bias \leq T \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3-1)$$

ここで、 Δt はシナプス前細胞と後細胞の発火時間差(シナプス前細胞の発火時刻 - シナプス後細胞の発火時刻)を表す。 τ は 20ms、 M は 0.05 である。また、 $bias$ の値を変えることで、STDP 関数は Δt 軸に沿って左右に平行移動する。 $bias$ の値が 0 の場合には、この STDP 関数は Bi と Poo (1998) によって報告された、培養された海馬神経細胞を用いて得られた STDP 関数を模したものであり、いくつかの研究で用いられている (Song et al., 2000; Levy et al., 2001; Kitano et al., 2002)。図 3-3(f) は $bias = 0$ の場合の $F(\Delta t)$ を示す。 $bias = 0$ の場合、この STDP 関数は原点に対して対称である。しかし、Debanne et al. (1998) によって報告された興奮性反回性結合の STDP 関数は原点に対して非対称である。そこで、3.3.2 節では $bias$ の値を変えることで、非対称な STDP 関数を作り、それが CA3 の自発リズムに与える影響について調べた (図 3-4(a_i)-(a_v))。また、 T の値は 100 ms とした。これにより、 $|F(\Delta t)|$ の値が 0.00034 以下のシナプス強度変化は無視される。 C_{pp} の値は STDP によって変化するが、実際の海馬でのシナプス強度の可塑的变化は 2 - 3 倍程度であることを考慮し、 C_{pp} の下限 ($C_{min} = 0.0015 \mu S$) と上限 ($C_{max} = 0.005 \mu S$) を設定した。シナプス前細胞と後細胞の発火によって、 C_{pp} の値は次の式に基づいて変化する。

$$C_{pp} \rightarrow C_{pp} + C_{max} \cdot F(\Delta t) \quad (3-2)$$

ただし C_{pp} の値が C_{min} 以下あるいは C_{max} 以上になった場合には、 C_{pp} の値はそれぞれ、 C_{min}

あるいは C_{\max} に設定される。

3.2.3 発火時間差ヒストグラムと PD -value

3.3.2 節から 3.3.4 節で用いる、発火時間差 (Δt) ヒストグラムについて説明する。このヒストグラムは、あるシナプスに注目して、そのシナプス前細胞と後細胞がどのような発火時間差 (Δt) で発火する頻度が高いかを調べるものである。例えば、図 3-4(b) では、35 - 50 秒の間のシナプス前細胞と後細胞の、全ての発火の発火時間差のヒストグラムを表す。ヒストグラムの横軸 Δt の範囲は $-T$ から T とし、ヒストグラムの分割の幅は 5 ms とした。3.3.2 節でのヒストグラムは、CA3 ネットワーク中の全ての興奮性反回性結合のシナプスにおけるヒストグラムの合計であり、3.3.3 節と 3.3.4 節でのヒストグラムは、近位細胞から遠位細胞 (3.3.3 節本文参照) への全てのシナプスのヒストグラムの合計である。また、ヒストグラムの縦軸は総発火数で割ることで規格化した。

C_{pp} の値が増加したか減少したかを発火時間差から求めるために、 PD -value を次のように定めた。

$$PD\text{-value} = \sum_{i=-19}^{20} (H(i) \cdot F(5i - 5/2)) \quad (3-3)$$

$H(i)$ は発火時間差ヒストグラムにおける、 i 番目の柱の高さである。 $F(5i - 5/2)$ は i 番目のヒストグラムの中心の時間における、STDP 関数の値である。 PD -value が正であることは、発火時間差ヒストグラムを求めた期間に、 C_{pp} の値が平均して増加したことを示し、負であることは逆に C_{pp} の値が減少したことを示す。

3.2.4 興奮性反回性結合の空間的非対称性の定量化と

radial-ERC-index

上述の通り、それぞれの錐体細胞は周囲の錐体細胞から興奮性反回性結合を受ける。これらのシナプスのコンダクタンス(C_{pp})はシミュレーション中に STDP によって時々刻々と変化し、増加するものと減少するものが現れる。その結果、 C_{pp} の分布は空間的に非対称になる。本研究ではこのような非対称さを、それぞれの錐体細胞の位置から伸びる線分の方角と長さによって表現する(図 3-2(a)、図 3-3(a)等)。

i 番目の錐体細胞における線分は次のようにして定めた。まず、 i 番目の錐体細胞に入力される興奮性反回性結合それぞれについて、シナプス前細胞から i 番目の錐体細胞の方角を向き、長さがそのシナプスのコンダクタンス(C_{pp})であるようなベクトルを考える。次に、これらのベクトルを合計し、 $C_{\max}(1 + \sqrt{2})$ で割ることによって、ベクトルの長さの最大値を1に規格化する。上述の線分は、このベクトル(以後ベクトル V_i と呼ぶ)を i 番目の錐体細胞の位置を始点として示したものである。従って、この線分の方角は C_{pp} が強い方向を表し、錐体細胞の発火活動はこの線分の方角に伝播しやすい。また、この線分の長さが1になる可能性があるのは、神経回路網の端に位置する錐体細胞で、周囲に 8 個の錐体細胞がないもののみである。神経回路網中心部分の錐体細胞は周囲の 8 個から興奮性反回性結合を受けるため、ある方向からの C_{pp} が C_{\max} (0.005 μ S)であったとしても、反対側の錐体細胞からの C_{pp} が最低でも C_{\min} (0.0015 μ S)であり、線分の長さの最大値は 0.7 となる。

放射状に強化された興奮性反回性結合(放射状結合; 3.3.1 節参照)を定量化するために、*radial-ERC-index* (ERC: Excitatory Recurrent Connection) を次のように定めた。

$$\textit{radial-ERC-index} = \frac{\sum_i^n (V_i \cdot I_i)}{n} \quad (3-4)$$

V_i は上述の i 番目の錐体細胞における C_{pp} の空間的非対称性を表すベクトルである。 I_i は放

射状結合の中心(3.3.3 節と 3.3.4 節で刺激された細胞群の中心)から i 番目の錐体細胞を向き、長さが1のベクトルである。*radial-ERC-index* は放射状結合の中心を中心とし、半径が錐体細胞間の距離の6倍の円内で求めた(図 3-5(b)、3-6(b)参照)。 n はこの円内に入る錐体細胞の数であり、これらの細胞について V_i と I_i の内積の和を求めた。*radial-ERC-index* の値は V_i と I_i が全て等しい場合に最大となり、 V_i と I_i の差が大きくなるほど小さくなる。

3.2.5 活動の伝播方向の測定

CA3 領域の錐体細胞はバースト発火し、その活動は神経回路内を伝播した。本研究ではこの伝播の方向をそれぞれの錐体細胞の位置で測定し、それを楔形の矢印によって示した(図 3-2(e)、図 3-3(e)、図 3-6(e_{viii}))。それぞれのバーストのタイミングには、それぞれのバースト発火における、1 発目の発火のタイミングを用いた。

i 番目の錐体細胞における楔形矢印の方向は以下のようにして求めた。 i 番目の錐体細胞の1つのバースト発火のタイミングを b_i とする。 i 番目の錐体細胞にシナプス結合する周囲の8個の錐体細胞それぞれにおいて、タイミングが最も b_i に近いバーストのタイミングを b_j とする($j = 1 \sim 8$)。次に、 i 番目と j 番目の錐体細胞のバースト発火のタイミングの差($\text{delay}_{ij} = b_j - b_i$)を求める。

バースト発火は CA3 神経回路網上を波面が広がるように伝わって行く。バースト発火が進む方向は、波面と垂直な方向である。従って、 delay_{ij} が0に近い場合には i 番目と j 番目の錐体細胞は同時に波面に乗っていることを示す。逆に、 delay_{ij} が最も大きくするような錐体細胞 j の位置が、波が伝わっていく方向に良く一致する。このような j を以下では J と書き、 i 番目の錐体細胞から J 番目の錐体細胞の方向を持ち、長さが1であるようなベクトルを考える。

このようなベクトルを、 i 番目の錐体細胞がバースト発火する毎に求める。さらに、それらのベクトルを全て合計する(図 3-2(e)と図 3-3(e)では2秒間、図 3-6(e_{viii})では5秒間の合計)。楔形

の矢印はこの合計されたベクトルの方向を示す。合計されたベクトルの長さは無視した。神経回路網の端の、周囲に8個の錐体細胞が存在しない場所では、正確にバースト発火の伝播を測定できない。それらの場所には楔形矢印の代わりに円を描いた。

3.3 結果

3.3.1 対称な STDP 関数を用いた場合の自発リズムの制御

本節では、STDP が CA3 の自発的リズム活動にどのように影響するかを調べた。 C_{pp} の初期値はネットワーク全体で一様とし、その値は 0.0015、0.0025、0.0033、0.004、0.005 μS の5つを用いた。また、シミュレーション開始から20秒まではSTDPを適用せず、 C_{pp} の値は一定とした。 C_{pp} の初期値が 0.0033 μS の場合の C_{pp} の空間パターンを図 3-2(a) に示す。256 個全ての錐体細胞の位置にある円の大きさは、それぞれの錐体細胞が受ける C_{pp} の平均値を示す。また、それぞれの円から伸びる線分の長さは C_{pp} の空間的非対称性を示す(3.2.4節参照)。 C_{pp} の値は全て等しいため、円の大きさはどれも同じで、線分はネットワークの端以外には見られない。

それぞれの錐体細胞はバースト的に自發放電し(図 3-2(b)上段)、興奮性反回性結合によって周囲の錐体細胞を興奮させる。その結果、バースト的発火は CA3 領域を伝播した。図 3-2(d)はバースト発火の空間的な伝播例を示す(C_{pp} の初期値は 0.0033 μS の場合)。それぞれの四角形は錐体細胞に対応し、発火している錐体細胞は白く示されている。それぞれのパネル間は 40 ms である。 C_{pp} は空間的に対称であり、方向性を持たないため、バースト発火の伝播の方向は複雑である。図 3-2(e)は空間的な伝播の方向を示す。それぞれのパネルの楔型の矢印は、それぞれの錐体細胞の位置で 2 秒間に起きた伝播の平均的な方向を示す。図 3-2(d)よりも時間が長いのは、一貫した伝播の方向が存在するか否かを調べるためである。それぞれのパネルで、伝播の方向が違うことから、一貫した伝播の方向は存在しないことがわか

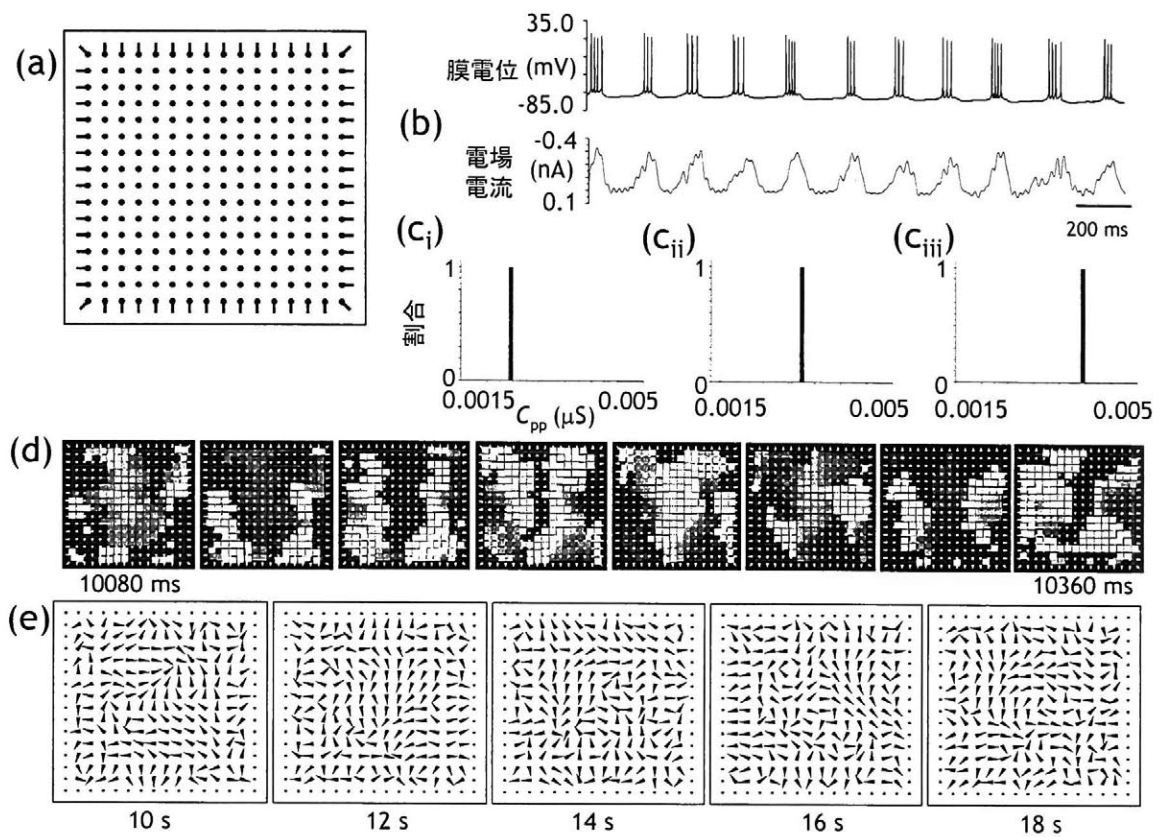


図 3-2. STDP 適用前の CA3 の自発的リズム活動。(a)10 s での C_{pp} の空間的非対称性。16×16 の格子点上に描かれた丸の大きさは、それぞれの錐体細胞が周囲の錐体細胞から受ける C_{pp} の平均値を示す。それぞれの丸から伸びる線分はベクトル V_i (3.2.4 節参照) に相当し、 C_{pp} の空間的非対称性を示す。(b)上段:錐体細胞(図 2-2(a)の▼)の発火の様子。下段:神経回路網の中心部分 16 個の錐体細胞のシナプス電流から求めた電場電流。(c) 10 s での全ての C_{pp} 値の分布。 C_{pp} の初期値は、(i) 0.0025、(ii) 0.0033、(iii) 0.004 μs 。(d) C_{pp} の初期値が 0.0033 μs の場合の、神経回路網の時空間活動。それぞれの四角が錐体細胞に対応し、発火している錐体細胞が白く表示されている。各フレーム間は 40 ms である。(e)バースト発火の伝播方向。楔型の矢印がそれぞれの錐体細胞の場所におけるバースト発火の伝播方向を示す(3.2.5 節参照)。各フレーム間は 2 s である。バースト発火の伝播方向は時間とともに変化し、一貫した伝播方向は存在しない。

る。

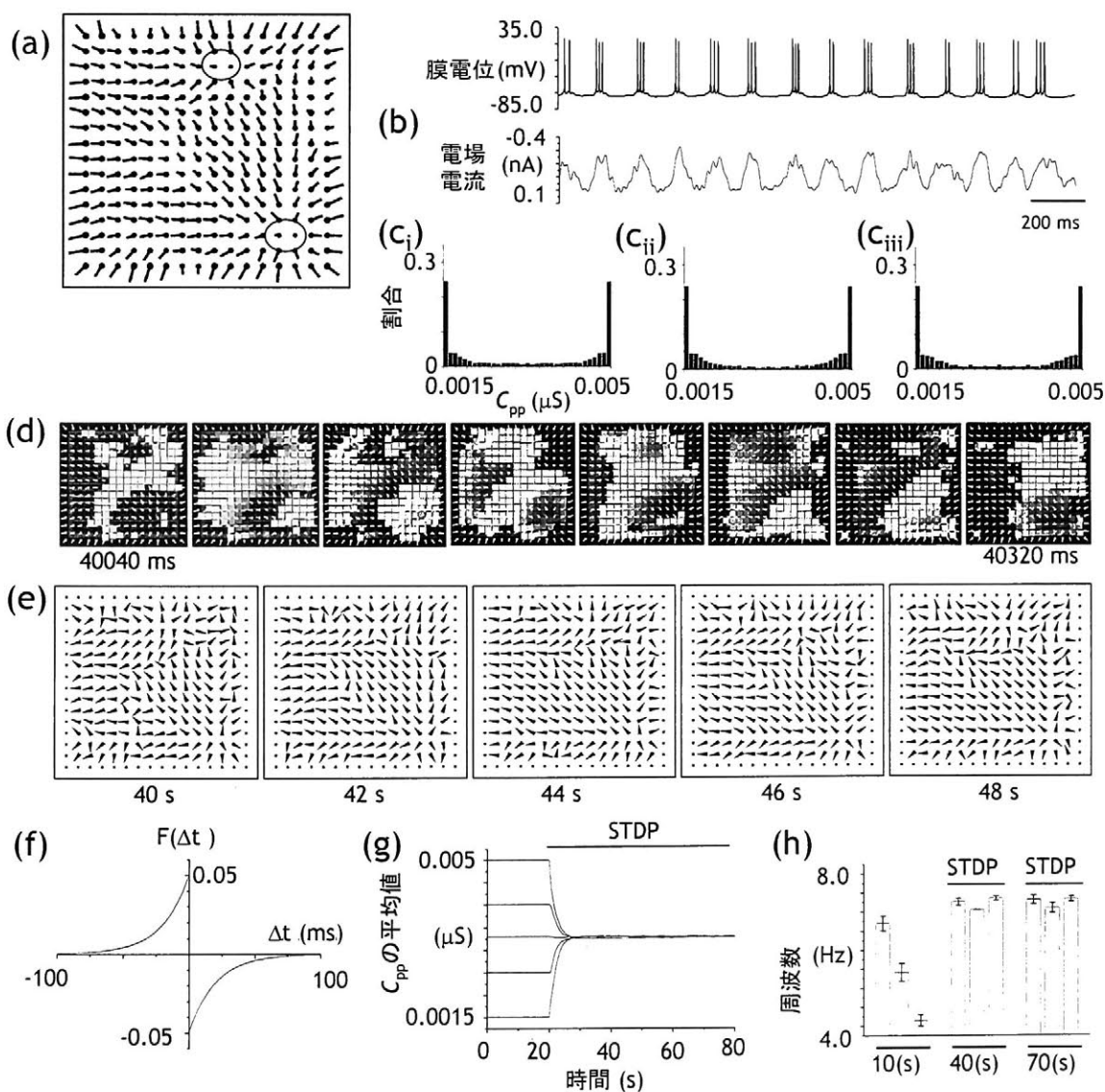
CA3 ネットワークの活動は C_{pp} に依存する。 C_{pp} が大きくなると、錐体細胞は一つのバースト内でより多くの発火を引き起こす。前述のように、錐体細胞の発火は閾値の高い Ca^{2+} チャンネルからの Ca^{2+} イオンの流入を伴う。 Ca^{2+} イオンは膜電位を脱分極させるが、細胞内の Ca^{2+} 濃度の

上昇は、 Ca^{2+} 依存性 K^+ チャンネルと後過分極 K^+ チャンネルを開き、膜電位は過分極する。この過分極により錐体細胞は発火できなくなり、その結果バーストが形成される。バースト内の発火が多くなればなるほど、 Ca^{2+} の流入が増えて過分極される時間が長くなり、次のバースト発火までに時間が掛かる。逆に、 C_{pp} が小さくなると、バースト内の発火数が減り、 Ca^{2+} イオンの流入が減ることから、バースト間隔は短くなる。

図 3-2(b)下段は C_{pp} の初期値が $0.0033 \mu\text{S}$ の場合の電場電流を示す。電場電流は CA3 ネットワークの中心部分の 16 個の錐体細胞におけるシナプス電流の和から求めた(詳細は Tateno et al.(1998)参照)。また、50 Hz 以上の成分はローパスフィルタによって取り除いた。電場電流は θ リズム的であり、電場電流の揺らぎの山が、16 個の錐体細胞のバースト発火のタイミングを反映する。そのため、 C_{pp} が大きくなるとリズム的活動の周期が長くなり、 C_{pp} が小さくなると周期は短くなる。Tateno et al. (1998)は C_{pp} の値に依存して、 β 様リズム($C_{pp} = 0.001 \mu\text{S}$)、 θ 様リズム($C_{pp} = 0.002, 0.003 \mu\text{S}$)、 δ 様リズム($C_{pp} = 0.004, 0.005, 0.005 \mu\text{S}$)が起きることを示した。図 3-3(h)の”10 s”と表示がある棒グラフは、右から順に C_{pp} の初期値が、0.0025、0.0033、0.004 μS の場合に、シミュレーション開始から 10 秒付近で観測したリズム的活動の周波数を示す。リズム的活動の周波数はパワースペクトルの主なピークの値から求めた。

図 3-2(c_i)-(c_{iii})は C_{pp} の初期値が、0.0025、0.0033、0.004 μS の場合のネットワーク中の C_{pp} の分布を示す。ネットワーク中の C_{pp} は一様であるため、それぞれの分布は C_{pp} の初期値に依存した、高さ1の一本の棒グラフとなった。

続いて、20 - 80 秒にかけて STDP (図 3-3(f), $bias = 0$) を適用した。バースト発火の伝播により、それぞれの錐体細胞は周囲の錐体細胞と微妙に異なるタイミングで発火するため、増強される C_{pp} や、減弱される C_{pp} が現れた。その結果、特徴的な C_{pp} の空間パターンが形成された。図 3-3(a) は C_{pp} の初期値が $0.003 \mu\text{s}$ の場合の、シミュレーション開始後 40 秒における C_{pp} の空間パターンを示す。楕円で示すように、受け取る C_{pp} の平均値が小さく、 C_{pp} の空間的非対称性が放射状 (楕円からその周囲を向く方向) になっている領域が 2 ヶ所現れた。これは、周囲の領域から楕円で示す領域への C_{pp} の値が小さく、楕円で示す領域から周囲への C_{pp} の値が大きくなっていることを示す。本研究では、このような C_{pp} の空間パターンを、“放射状結合”



と呼ぶ。放射状結合は C_{pp} の初期値に依存して様々な場所に自己組織的に現れた。このとき、バースト発火は楕円の領域から始まり、 C_{pp} が強化されている放射状の方向へ伝播した(図 3-3(d)、(e)、 C_{pp} の初期値は $0.003 \mu\text{S}$)。よって、この楕円の領域はネットワークの活動のペースメーカー的な役割を果たした。本研究ではこのようなバースト発火の放射状の伝播を“放射状伝播”と呼び、バースト発火の始まる楕円の領域を“放射状伝播源”と呼ぶ。

放射状伝播源での C_{pp} の平均値は約 $0.002 \mu\text{S}$ であった。一方、その他の領域での C_{pp} の平均値は約 $0.0033 \mu\text{S}$ であった。本研究では、以下の方法によって放射状伝播源とその他の領域での自発リズムの周波数を見積もった。 C_{pp} を CA3 ネットワーク全体で一様に $0.002 \mu\text{S}$ とすると、錐体細胞はバースト 1 回あたり 2 - 3 回発火し、リズム活動は 8.4 Hz となった(未掲載)。一方、 C_{pp} を CA3 ネットワーク全体で一様に $0.0033 \mu\text{S}$ とすると、錐体細胞はバーストあたり 3 - 4 回発火し、リズム活動は 5.7 Hz となった。これは、放射状伝播源に位置する錐体細胞の自発リズム活動の周期は、他の領域の錐体細胞の周期よりも短いことを示す。その結果、放射状伝播源は常に周囲よりも先にバースト発火し、ペースメーカーとなると考えられる。このように、放

図 3-3. STDP 適用後の CA3 の自発的リズム活動。(a)40 s での C_{pp} の空間的非対称性。2つの楕円は、STDP を適用することによって生じた放射状伝播源の位置を示す。放射状伝播源からその周囲へ放射状に広がる方向の C_{pp} が強化された。(b)上段:錐体細胞(図 2-2(a)の▼)の発火の様子。下段:神経回路網の中心部分での電場電流。(c)40 s での全ての C_{pp} 値の分布。 C_{pp} の初期値は、(i) 0.0025 、(ii) 0.0033 、(iii) $0.004 \mu\text{S}$ 。 C_{pp} 値は STDP を適用することによって、初期値には無関係にその上限値と下限値付近に分かれて分布した。(d)神経回路網の時空間活動。バースト発火が放射状伝播源からその周囲へと伝播している。(e)バースト発火の伝播方向。放射状伝播源から周囲へと広がるバースト発火の伝播は長時間持続した。(f) STDP 関数。bias = 0 ms。(g) 全ての C_{pp} の平均値の時間変化。 C_{pp} の初期値は上から順に、 0.005 、 0.004 、 0.0033 、 0.0025 、 $0.0015 \mu\text{S}$ 。 C_{pp} の平均値は約 $0.0033 \mu\text{S}$ に収束した。(h)電場電流の周波数の変化。神経回路網上の5ヶ所で 17 s 間の電場電流を測定した。図中の 10 s、40 s、70 s での棒グラフは、それぞれ、3-20 s、33-50 s、63-80 s での電場電位の周波数を示す。それぞれの時刻における3本の柱状グラフは、左から順に C_{pp} の初期値が 0.0025 、 0.0033 、 $0.004 \mu\text{S}$ の場合を示す。エラーバーは標準偏差を示す。リズム的活動は C_{pp} の初期値に関係なく約 7.3 Hz に収束した。

放射状伝播源から周囲へと発火が伝わるため、放射状伝播源の錐体細胞から周囲の錐体細胞への興奮性反回性結合は強化された状態に保たれる。一方、周囲の錐体細胞から放射状伝播源の錐体細胞への興奮性反回性結合は減弱された状態に保たれる。その結果、放射状結合は保持され、放射状伝播も保持される。

C_{pp} の分布は放射状結合が形成されるのに従って、 C_{pp} の下限と上限 (C_{min} と C_{max}) に集中する 2 極分布となった (図 3-3(c_i)-(c_{iii}))。この分布は C_{pp} の初期値や、形成される放射状結合の場所などに無関係に常に同じであった。従って、 C_{pp} の平均値は C_{pp} の初期値に関係なく、いずれの場合にも約 0.0033 μ S に収束した (図 3-3(g))。

C_{pp} の平均値が収束するのに従い、リズム活動の周波数も周波数約 7.3 Hz の θ 周波数帯に収束した (図 3-3(h)); それぞれの時刻において、 C_{pp} の初期値は左から順に、0.0025、0.0033、0.004 μ S)。図 3-3(b)下段は 40 秒付近での θ 様リズム活動を示す (C_{pp} の初期値が 0.0033 μ S の場合)。このように、自発的リズム活動の周波数は STDP によって制御された。

C_{pp} の初期値が 0.0033 μ S の場合には、放射状結合が形成された後の C_{pp} の平均値も約 0.0033 μ S であった。一方で、リズム活動の周波数は初期状態では 5.7 Hz であったのに対し、放射状結合が形成された後では 7.3 Hz であり、周波数は明らかに高くなった (図 3-3(h)の 10 s と 70 s の真中の棒グラフ)。7.3 Hz という周波数は、放射状伝播源の自発リズム周波数であると考えられる 8.4 Hz に近く、CA3 神経回路網全体の活動が放射状伝播源のリズムの影響を大きく受けていることを示す。

3.3.2 非対称な STDP 関数を用いた場合の自発リズムの制御

実験的に求められた STDP 関数の形は、脳の部位や標本作成の仕方によって異なる。本節では STDP 関数の形が放射状伝播の形成や、リズム活動の制御に与える影響を調べた。STDP 関数の形を決める要素には、LTP 側と LTD 側のピークの位置、ピークの値、時定数の

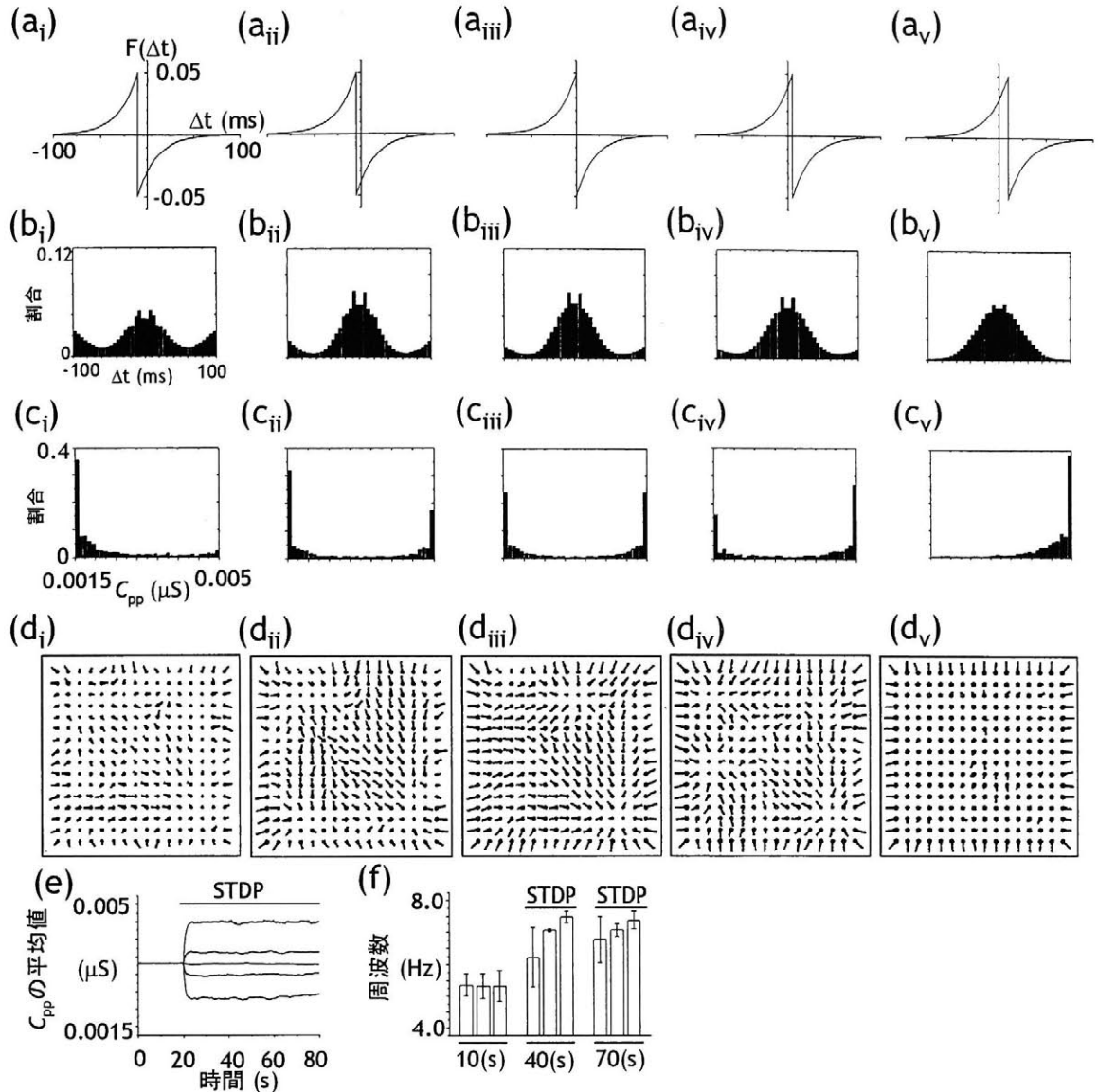


図 3-4. 非対称な STDP 関数によるリズム的活動の制御。bias の値は、(i) -10 ms、(ii) -5 ms、(iii) 0 ms、(iv) 5 ms、(v) 10 ms。(a) STDP 関数。(b) 神経回路網内の全ての ERC シナプスの発火時間差ヒストグラムの合計。ヒストグラムは bias の値とは無関係に常に左右対称な形になった。(c) 全ての C_{pp} 値の分布。bias の値が大きくなると、上限値に近い C_{pp} を持つシナプスが増加した。(d) C_{pp} の空間的非対称性。bias の値が -10 ms、10 ms の場合には非対称性が少なく、放射状結合がほとんど見られない。(e) 全 C_{pp} の平均値の時間推移。bias の値は上から順に 10、5、0、-5、-10 ms である。(f) 電場電流の周波数。電場電流の測定場所と測定方法は図 3-3(h) と同じ。各時間での 3 本のグラフは左から順に bias = 5、0、-5 ms の場合の周波数を示す。リズム活動が収束する周波数は bias の値に依存した。

大きさなどが挙げられる。Bi and Poo (1998) によって、海馬から分離して培養された神経細胞を使って観測された STDP 関数と、Debanne et al. (1998) によって CA3 の培養スライス標本を

使って観測された STDP 関数には大きな違いがある。Bi and Poo (1998) の STDP 関数によると、シナプス前細胞と後細胞が同時に発火した場合 ($\Delta t = 0$) には、LTP も LTD も起きない。それに対し、Debanne et al. (1998) の STDP 関数は $\Delta t = 0$ で LTD を起こす。そこで、本節では STDP 関数のピークの場所を変えてその影響を調べた。ピークの場所は STDP 関数の *bias* の値を -10 、 -5 、 0 、 5 、 10 ms の 5 通りに設定することで調節した (図 3-4(a_i)-(a_v))。 *bias* の値が正の場合には $\Delta t = 0$ で LTP が起き、負の場合には $\Delta t = 0$ で LTD が起きる。本節では全てのシミュレーションで C_{pp} の初期値を $0.0033 \mu\text{S}$ (ネットワーク全体で一様) とした。

図 3-4(b_i)-(b_v)は、それぞれ図 3-4(a_i)-(a_v)の STDP 関数を用いてシミュレーションを行い、 C_{pp} の平均値が収束した状態 (35 - 50 s) での、全てのシナプスの発火時間差ヒストグラムの合計を示す。発火時間差ヒストグラムはシナプス前細胞と後細胞が Δt の時間差で発火する頻度を示す (3.2.3 節参照)。発火時間差ヒストグラムはいずれの *bias* 値の場合にも左右対称であった。これは、CA3 神経回路網が興奮性反回性結合を持つためである。例えば、錐体細胞 i と j が時間差 Δt_{ij} で発火したとする。このとき錐体細胞 j と i の時間差は $-\Delta t_{ij}$ となる。このとき、本モデルにおいては、錐体細胞 i から j へシナプス結合が存在すれば、必ず錐体細胞 j から i へのシナプス結合が存在する。従って、錐体細胞 i と j の発火は、発火時間差ヒストグラムの合計に対して Δt_{ij} と $-\Delta t_{ij}$ の頻度に等しく貢献し、どのような場合にも左右対称なヒストグラムを作り出す。

いずれのヒストグラムも左右対称ではあるが、*bias* の値に依存して形は異なる。これは、後に述べるように、それぞれの *bias* 値におけるリズム活動の周波数が異なるためである。*bias* 値が -10 ms の場合には -100 ms と 100 ms のところにもピークが見られる。これはリズム活動の周波数が高いためである。また、*bias* 値が 10 ms の場合には、リズム活動の周波数が低いためピークは一つしか見られない。

bias 値が 0 ms の場合には、STDP 関数 (図 3-4(a_{iii})) は原点に対して対称であり、発火時間差ヒストグラム (図 3-4(b_{iii})) は左右対称である。従って、LTP が起きるシナプスと LTD が起きるシナプスの数が等しいはずである。実際、 C_{pp} は上限と下限に等しく分布した (図 3-4(c_{iii}))。こ

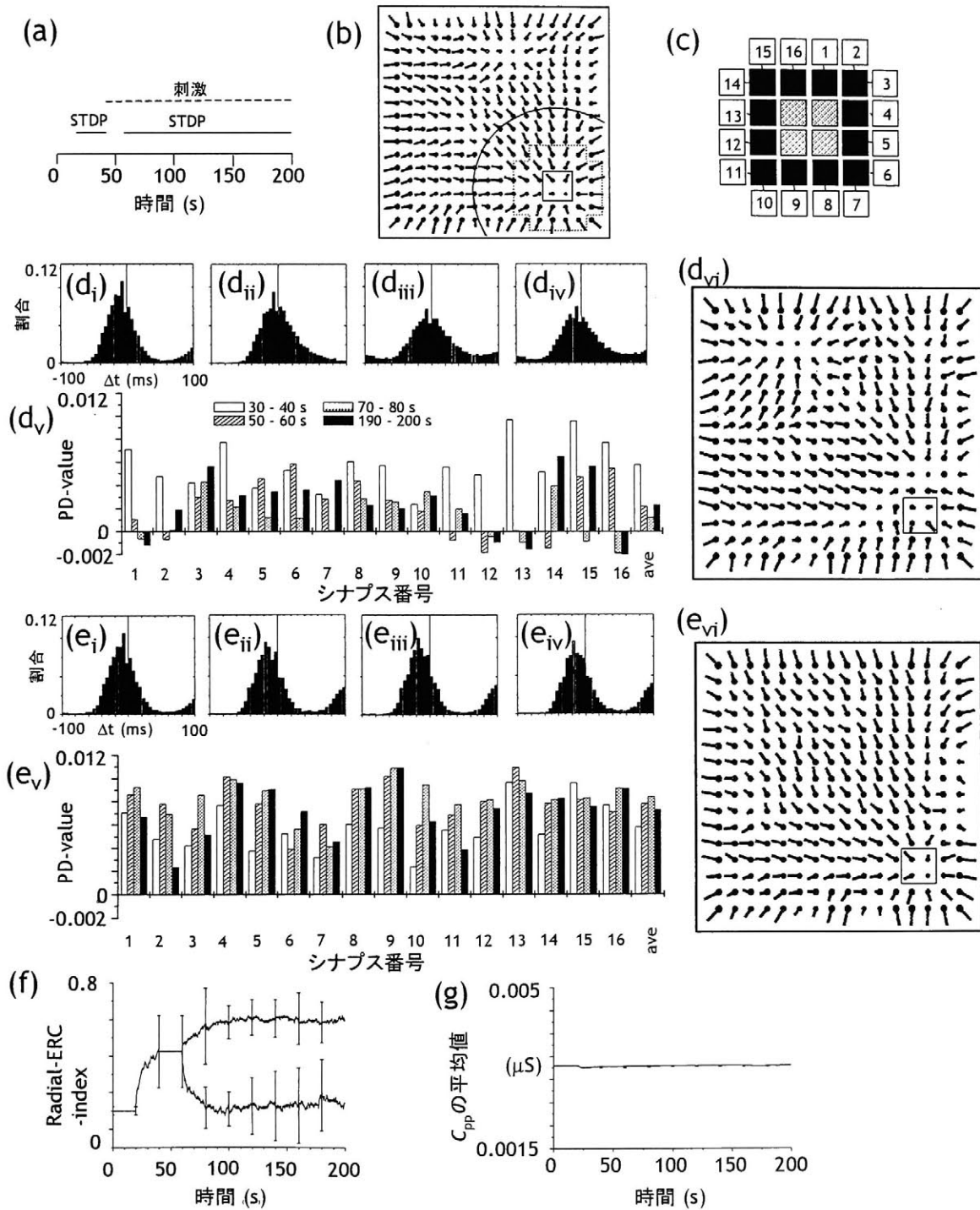
のような二極分布によって、3.2.1 節で示したように放射状結合が生成可能となる(図 3-4(d_{iii}))。 *bias* の値が -5 ms の場合には、STDP 関数は左に平行移動し(図 3-4(a_{ii}))、LTD が生じるシナプスの数が多くなる(図 3-4(c_{ii}))。逆に、*bias* の値が 5 ms の場合には、STDP 関数は右に平行移動し(図 3-4(a_v))、LTP が生じるシナプスの数が多くなる(図 3-4(c_v))。 *bias* の値が 5 ms と -5 ms の場合にはこのように、LTD の生じるシナプスと LTP の生じるシナプスの数に偏りが生じたにもかかわらず、放射状結合は形成され(図 3-4(d_{ii})、(d_v))、放射状伝播も生じた(未掲載)。

bias の値が -10 ms の場合には、ほぼ全てのシナプスで LTD が生じ(図 3-4(c_i))、*bias* の値が 10 ms の場合には、ほぼ全てのシナプスで LTP が生じた(図 3-4(c_v))。その結果いずれの場合にも、ネットワークの端以外では C_{pp} の空間的非対称性を示す線分はほとんど見られず、放射状結合が形成されなかったことを示す(図 3-4(d_i)、(d_v))。これは、ネットワーク内の C_{pp} の値がほぼ全て同じになったためである。このとき、バースト発火の伝播は不規則に様々な方向に起こった(未掲載)。CA3 領域において、記憶に関わる情報が C_{pp} の空間パターンとして保持されると仮定すると、これらの *bias* の値の場合には、ほとんど情報を保持することができないと考えられる。一方、*bias* の値が 0 である場合に、埋め込める情報量が最大になると考えられる。

図 3-4(e)は上から順に *bias* = 10、5、0、-5、-10 の場合の C_{pp} の平均値の時間推移を示す。 C_{pp} の平均値は C_{pp} の分布(図 3-4(c_i)-(c_v))に依存して決まる。例えば、*bias* = 10 の場合には多くのシナプスが C_{max} に近い値になるため、平均値は最大になった。図 3-4(f)はリズム活動の変化を示す。それぞれの時間(10 s、40 s、70 s)における 3 本の棒グラフは、左から順に *bias* = 5、0、-5 の場合のリズム活動の周波数を示す。*bias* の値が大きいほどリズム活動の周波数は低くなった。

3.3.3 自己組織された放射状伝播への刺激の影響

CA3領域は苔状線維を通して歯状回からの入力を受ける(図1-1(c))。本節ではこの入力が放射状伝播にどのような影響を与えるかを調べた。ラットが空間学習を行うとき、歯状回ではしばしば θ リズムが観測され、そのとき顆粒細胞は θ リズムに同期してバースト発火することが報



告されている (Muñoz et al., 1990)。そこで、本節では CA3 モデルに θ バースト信号を入力した。

ラットがある場所細胞のプレースフィールドに入ると、その場所細胞が発火する位相が θ リズムの位相に対して徐々に前進する (O'Keefe and Recce, 1993; Skaggs et al., 1996)。これは、場所細胞の発火の周波数が θ リズムの周波数よりも少し高いことを示す。本節では、STDP 関数の *bias* の値を 0 ms とした。そのため、自発 θ リズムの周波数は約 7 Hz になった。刺激としては、CA3 の自発 θ リズムの周波数よりも少し高い、8 Hz の θ バースト刺激を用いた。また、これと比較する目的で 5 Hz の θ バースト刺激も用いた。

図 3-5. 自己組織された放射状伝播源に対する刺激の影響。(a)シミュレーションプロトコル。STDPは20から40sと、60から200sの間適用された(実線)。 θ バースト刺激は40から200sまで入力された(点線)。(b)刺激前の C_{pp} の空間的非対称性。小さな四角で囲まれた4つの錐体細胞に刺激が入力された。*radial-ERC-index* は刺激場所を中心とする円弧の内部で求めた(3.2.4 節参照)。空間的非対称性のパターンは、図 3-3(a)と同じである。(c) (b)の点線で囲まれた範囲の拡大図。それぞれの正方形は錐体細胞に対応する。中心部の灰色の細胞が刺激を受けた細胞である。本研究では、黒く塗りつぶされた細胞を近位細胞、番号の付いた細胞を遠位細胞と呼ぶ。(d) 5 Hz バースト刺激の場合。(e) 8 Hz バースト刺激の場合。(i) - (iv)近位細胞から遠位細胞への 16 個のシナプスの、発火時間差ヒストグラムの合計。左から順にそれぞれ、30 - 40、50 - 60、70 - 80、190 - 200 s におけるヒストグラムを示す。5 Hz 刺激の場合にはヒストグラムが時間とともに、平坦で左右対称に近い形になった。(v) 近位細胞から遠位細胞への 16 個のシナプスの *PD-value*。"ave"は 16 個の *PD-value* の平均値を示す。それぞれのシナプスにおける 4 本の棒グラフは、左から順に 30 - 40、50 - 60、70 - 80、190 - 200 s での *PD-value* を示す。*PD-value* は 5 Hz 刺激によって著しく減少した。(vi) 200 s での C_{pp} の空間的非対称性。四角は刺激場所を示す。自己組織された放射状結合は 5 Hz 刺激によって破壊された。(f) *radial-ERC-index* の平均値の変化。上と下のトレースはそれぞれ、8 Hz 刺激と 5 Hz 刺激の場合に対応する。それぞれのトレースは、6 個の異なる放射状伝播源へ刺激を入力した場合の平均値である。エラーバーは標準偏差を示す。5 Hz 刺激は自己組織された放射状結合を破壊し、8 Hz 刺激は逆にそれを強化した。(g) C_{pp} の平均値の時間推移。刺激場所を変えて行った全 12 通りのシミュレーションそれぞれにおいて、全ての C_{pp} の平均値の時間推移を求め、さらにそれらの 12 通りを平均化した。エラーバーは標準偏差を示す。全ての C_{pp} の平均値は常にほぼ一定に保たれたため、標準偏差は非常に小さく、エラーバーはほとんど見えない。

図 3-5(a)にシミュレーションのprotocolsを示す。実線は STDP が適用された期間、破線は θ バースト刺激が入れられた期間を示す。この protocol は刺激入力前まで (40 秒まで) は 3.3.1 節と同じである。また、初期条件も 3.3.1 節と同じである。従って、刺激が入る前の C_{pp} の空間パターン (図 3-5(b)) は図 3-3(a) と同一である。40 秒から 60 秒の間の 20 秒間は、刺激のみが CA3 の活動に与える影響を調べるために STDP を中断した。

8 Hz 又は 5 Hz の θ バースト信号は、自己組織された放射状伝播源の中心部分に位置する 4 つの錐体細胞 (図 3-5(b) の四角形で囲まれた場所) に入力された。バーストは 3 発のパルスから成り、パルス間隔は 10 ms、バースト間隔は 125 ms (8 Hz) または、200 ms (5 Hz) とした。図 3-5(c) は図 3-5(b) の放射状伝播源付近の、点線で囲まれた領域を拡大したものである。それぞれの正方形は錐体細胞にあたり、中心部分に位置する灰色に塗られた 4 つの正方形がバースト刺激の入る細胞にあたる。また、本研究では、1-16 までの番号のついた錐体細胞を刺激場所から遠いため “遠位細胞”、黒く塗りつぶされた錐体細胞を刺激場所に近いため “近位細胞” と呼ぶ。

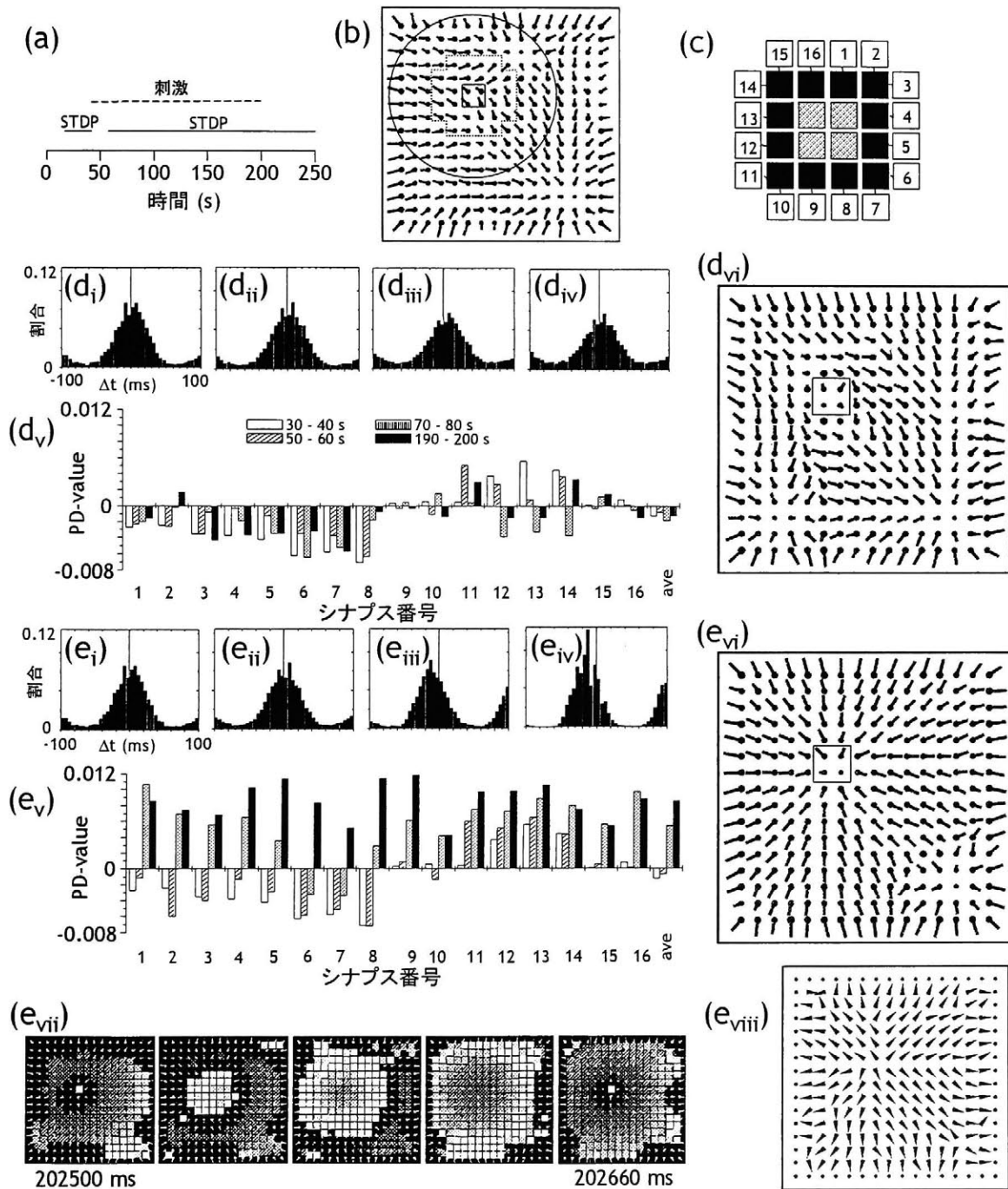
それぞれの近位細胞から最も近い遠位細胞へのシナプス結合について、発火時間差ヒストグラムを求めた (未掲載)。図 3-5(c) の近位細胞と遠位細胞を結ぶ線は、これら 16 個のシナプス結合に対応する。図 3-5(d) と (e) は刺激を加える前 (30 - 40 s) のこれら 16 個の発火時間差ヒストグラムの平均を示す。自発活動は 3.3.1 節で示したように、放射状伝播源から周囲へと θ リズムの周期で伝播するため、近位細胞は遠位細胞よりも先に発火する。その結果、平均発火時間差ヒストグラムは Δt が負の領域にピークを示した。

図 3-5(d) と (e) の白い棒グラフ (各シナプスの最も左側の棒グラフ) は、このときの 16 個のシナプスにおける *PD-value* (3.2.3 節参照) を表す。それぞれの *PD-value* は、それぞれのシナプスの発火時間差ヒストグラムと STDP 関数 (図 3-3(f)) から求めた。これら 16 個の *PD-value* は、いずれも正であり近位細胞から遠位細胞へのシナプスの C_{pp} は全て放射状伝播によって増強されたことを示す。一方、遠位細胞から近位細胞へのシナプスの C_{pp} は全て減弱したことを示

す。

5 Hz バースト刺激

続いて放射状伝播源の刺激を開始して、STDPを中断した(40 - 60 s)。放射状伝播源の刺



刺激位置の錐体細胞は刺激の影響で 5 Hz バースト発火した。一方、周囲の錐体細胞は自発の周波数である 7 Hz のバースト活動をした。その結果、バースト発火は放射状伝播源よりも周辺の領域で頻繁に始まり、放射状伝播源の方へと伝播した。平均発火時間差ヒストグラムは刺激前と比較して広がり、ピークの位置は中心 ($\Delta t = 0$) に近づいた (図 3-5(d_{ii}))。これは、近位細胞から遠位細胞へのバースト発火の伝播が、刺激前ほどは明確でなくなったことを示す。それによって、大半のシナプスの *PD-value* (図 3-5(d_i)の斜線入りの棒グラフ)は減少し、そのうちのいくつかは負の値になった。この段階では STDP が中断されているため、*PD-value* が負であっても、LTD は起きない。しかし、STDP が再び適用されれば、LTD が起きることを示している。

STDP が再び適用されると (60 s - 200 s)、平均発火時間差ヒストグラムの分布はさらに広がり、かつ左右対称な形に近くなった (図 3-5(d_{iii}), (d_{iv}))。 *PD-value* の平均値 (図 3-5(d_v)の "ave" と示された棒グラフ)は減少し、放射状伝播が崩壊したことを表している。図 3-5(d_{vi})は 200 s での C_{pp} の空間パターンを示す。非対称性を表す線分は、放射状伝播源から周囲への放射状の方向を向いておらず、放射状結合が破壊されたことを示す。

図 3-6. 刺激による放射状伝播の形成。(a)シミュレーションプロトコル。STDPは20から40 s と、60 から 250 s の間適用された(実線)。 θ バースト刺激は 40 から 200 s まで入力された(点線)。(b)刺激前の C_{pp} の空間的非対称性。空間的非対称性のパターンは、図 3-3(a)と同じである。(c) (b)の点線で囲まれた範囲の拡大図。(d) 5 Hz バースト刺激の場合。(e) 8 Hz バースト刺激の場合。(i) - (iv)近位細胞から遠位細胞への 16 個のシナプスの、発火時間差ヒストグラムの合計。左から順にそれぞれ、30 - 40、50 - 60、70 - 80、190 - 200 s におけるヒストグラムを示す。8 Hz 刺激の場合には、ヒストグラムは時間とともに、 $\Delta t < 0$ の領域に鋭いピークを持つようになった。(v) 近位細胞から遠位細胞への 16 個のシナプスの *PD-value*。"ave"は 16 個の *PD-value*の平均値を示す。それぞれのシナプスにおける 4 本の棒グラフは、左から順に 30 - 40、50 - 60、70 - 80、190 - 200 s での *PD-value*を示す。*PD-value*は 8 Hz 刺激によって著しく増加した。(vi) 200 s での C_{pp} の空間的非対称性。四角は刺激場所を示す。8 Hz 刺激によって新たな放射状結合が形成された。(vii)刺激終了直後(202.5 s)の神経回路網の時空間的活動。新しく形成された放射状伝播源からバースト発火が周囲へと広がる活動が刺激後も保持された。(viii)バースト発火の伝播方向。200-205 s における伝播方向の平均値。

8 Hz バースト刺激

8 Hz バースト刺激によって、自己組織された放射状伝播源の刺激位置の錐体細胞は 8 Hz バースト発火した。8 Hz は自発リズムの周波数よりも高いため、バースト発火の伝播は放射状伝播源から周囲へ広がる頻度が高い。そのため、平均発火時間差ヒストグラムのピークは常に Δt が負の領域に存在し、分布が広がることは無かった(図 3-5(e_i)-(e_{iv}))。また、PD-value の平均値は増加した(図 3-5(e_v)の”ave”と示された棒グラフ)。これらの結果は 8 Hz バーストによって、放射状伝播源からの発火の伝播がより頻繁に生じるようになり、放射状結合は破壊されなかったことを示す(図 3-5(e_{vi}))。

異なる放射状伝播源への刺激

CA3 神経回路網上で放射状結合が形成される場所は、シミュレーション開始時の細胞の膜電位などの初期条件に依存する。本節では、錐体細胞の膜電位の初期値を3パターン用意した。それぞれのパターンにおいて、256 個の錐体細胞それぞれの膜電位の初期値はランダムに選んだ。3つの初期値パターンそれぞれにおいて、2 個又は 3 個の放射状結合がネットワーク内に形成され、そのうちの 2 個の主な放射状伝播を用いた(合計 6 個の放射状伝播)。これらの 6 個の放射状伝播源の 4 つの錐体細胞に、上述のように最初に 5 Hz バースト刺激、次に 8 Hz バースト刺激を入れた。

放射状結合が顕著になったか、あるいは破壊されたかを *radial-ERC-index* (3.2.4 節参照)によって判断した。*radial-ERC-index* は刺激位置の中心から錐体細胞間の距離の 6 倍の半径を持つ円内で求めた。図 3-5(b)の実線の円弧は、刺激位置が正方形に含まれる 4 個の錐体細胞である場合に *radial-ERC-index* を求めた範囲を示す。図 3-5(f)は、これら 6 つの放射状結合の *radial-ERC-index* の時間変化の平均と標準偏差を示す。上が 8 Hz バースト、下が 5 Hz バースト刺激の場合である。*radial-ERC-index* は 8 Hz バースト刺激によって急激に増加し、

5 Hz バースト刺激によって減少した。これは、放射状結合が形成される場所とは無関係に、8 Hz バーストは放射状結合を顕著にし、5 Hz バーストは放射状結合を破壊することを示す。

これらの 12 通りの初期値と刺激の組み合わせにおいて、神経回路網全体の C_{pp} の平均値の変化を記録した。図 3-5(g)はこの 12 通りの C_{pp} の平均値をさらに平均したグラフである。エラーバーは標準偏差を示すが、どれも非常に短くほとんど見ることができない。これは、 C_{pp} の平均値は、放射状結合が生成される場所や、刺激の周波数に無関係に常に一定に保たれていることを示す。

3.3.4 刺激による放射状伝播の形成

前述の通り、自己組織された放射状結合への 5 Hz バースト刺激は放射状伝播を破壊したが、8 Hz バースト刺激は放射状伝播を破壊しなかった。本節では、CA3 神経回路網上に自己組織された放射状伝播源以外の場所へのバースト刺激が、放射状伝播を新たに作り出すことができるかどうかを検証した。シミュレーションのプロトコルは概ね 3.3.3 節と同じであるが、刺激が 200 s で終了後、STDP のみ 250 s まで適用した点が異なる。

シミュレーションの初期値は 3.3.1 節と同様であり、刺激を加える前(40 s)の C_{pp} の空間パターン(図 3-6(b))は、図 3-3(a)と図 3-5(b)と同じであった。図 3-6(c)は図 3-6(b)の点線の領域を拡大したものである。中心部分の灰色の 4 つの錐体細胞に刺激を入れた。

自発的バースト発火は放射状伝播源で始まり、周囲へと伝播する。そのため、刺激位置付近では、刺激を加える前には、自発発火が概ね右から左方向へと伝播した(図 3-3(d))。そのため、近位細胞 から、1 から 8 番目の遠位細胞へのシナプスの発火時間差ヒストグラムは Δt が正の位置にピークを持ち、9 から 16 番目のシナプスではヒストグラムは Δt が負の位置にピークを持った(未掲載)。平均発火時間差ヒストグラムは Δt が正と負の両方の位置にピークを持った(図 3-6(d)、(e))。しかし、いずれのピークの大きさも似ており、全体としてヒストグラムは左右対

称に近い。これは、刺激場所付近は刺激前には強い伝播のソース(伝播が開始する場所)でもシンク(伝播が終わる場所)でもないことを示す。また、近位細胞から、1から8番目の遠位細胞へのシナプスの *PD-value* は負で、9から16番目のシナプスの *PD-value* は正であった(図 3-6(d_v)と(e_v)の白い棒グラフ)。これは前述の各シナプスの発火時間差ヒストグラムのピークが、 Δt が正の位置にあるか負の位置にあるかに依存して変わる。従って、刺激前には近位細胞から遠位細胞へのシナプスの内で、刺激場所の左側にあるシナプスは強化され、右側にあるシナプスは減弱されている。

5 Hz バースト刺激

図 3-6(d_{ii})-(d_{iv})は 5 Hz バースト刺激時の平均発火時間差ヒストグラムである。ヒストグラムのピークが成長するという事は無く、全体としての形も左右対称のままではほぼ変化しない。それぞれのシナプスの *PD-value* は、時間と共に変化するが(図 3-6(d_v)の斜線、灰色、黒の棒グラフ)16個のシナプスの平均の *PD-value* は、常に小さくほとんど変化しない(図 3-6(d_v)の“ave”)。これは、シミュレーション中に刺激場所付近の発火の伝播の方向は変化するが、刺激場所から伝播が始まるようになったわけではないことを示す。バースト刺激の周波数が、自発活動の周波数よりも低いことがこの原因である。結果的に 5 Hz バーストは、新たに放射状伝播を生成することはできなかった(図 3-6(d_v))。

8 Hz バースト刺激

図 3-6(e_{ii})-(e_{iv})は 8 Hz バースト刺激時の平均発火時間差ヒストグラムである。 Δt が正の位置にあるピークが、時間と共に消滅し(図 3-6(e_{iii}))、負の位置にあるピークはさらに負の方向に少し移動すると共に成長した(図 3-6(e_{iv}))。ヒストグラムは左右非対称になった。*PD-value* は、徐々に増加して 190 - 200 s ではすべてのシナプスの *PD-value* が正になった(図 3-6(e_v))。こ

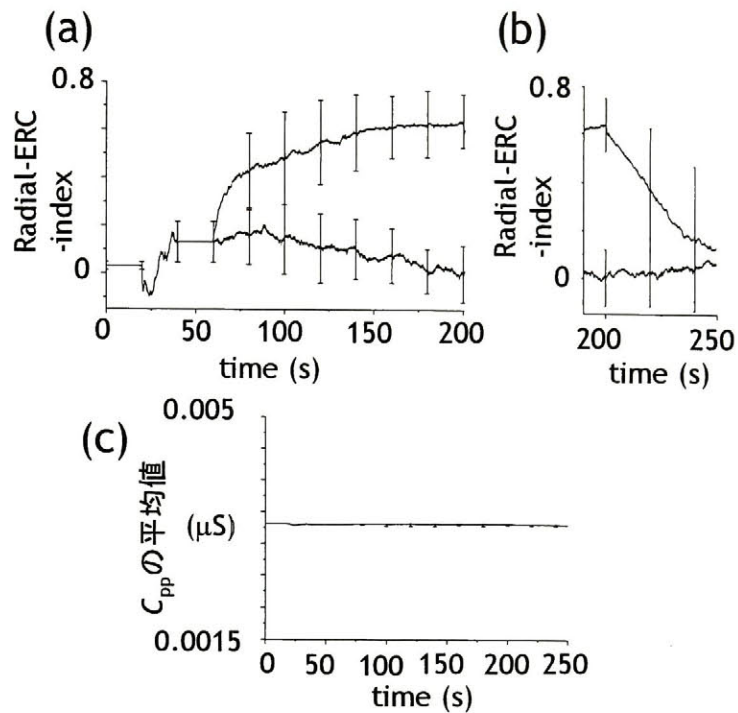


図 3-7. 放射状伝播源以外の場所が刺激された場合の、*radial-ERC-index* と C_{pp} の平均値の変化。(a) *radial-ERC-index* の平均値の変化。上と下のトレースはそれぞれ、8 Hz 刺激と 5 Hz 刺激の場合に対応する。それぞれのトレースは、9ヶ所の異なる領域へ刺激を入力した場合の平均値である。エラーバーは標準偏差を示す。8 Hz 刺激は新たな放射状結合を形成した。(b) 刺激終了後の *radial-ERC-index* の平均値の変化。(c) C_{pp} の平均値の時間推移。刺激場所を変えて行った全 18 通りのシミュレーションそれぞれにおいて、全ての C_{pp} の平均値の時間推移を求め、さらにそれらの 18 通りを平均化した。エラーバーは標準偏差を示す。全ての C_{pp} の平均値は常に一定に保たれたため、標準偏差は非常に小さく、エラーバーはほとんど見えない。

これは、刺激前に右から左へと伝播していた発火活動が、刺激位置から周囲への放射状の伝播に変わったことを示す。その結果、新しい放射状結合が形成された(図 3-6(e_{vii}))。図 3-6(e_{vii}) は刺激終了から 2.5 秒後の CA3 ネットワークの時空間活動を示す。刺激が終わった後でも、放射状伝播がはっきりと確認できる。図 3-6(e_{viii})はバースト発火の伝播方向を示す。バースト発火は新しくできた放射状伝播源から周囲へと広がっていることが良くわかる。

異なる場所への刺激

上述のような 5 Hz バースト刺激と 8 Hz バースト刺激の効果が、刺激場所に依存しないことを確認するために、それぞれの刺激を上述の場所以外の 8 ヶ所の異なる領域に入力した。初期条件はどの場合も同じとした。放射状結合の形成され具合は *radial-ERC-index* によって定量化した。図 3-7(a) の 2 本のグラフは上が 8 Hz 刺激、下が 5 Hz 刺激の場合の *radial-ERC-index* の平均値の変化を示す。エラーバーは標準偏差を示す。本節では、刺激を放射状伝播源以外の場所に入れたため、刺激を加えるまでの *radial-ERC-index* は図 3-5(f) の場合よりも低い。*radial-ERC-index* は 8 Hz バースト刺激によって増加し、約 100 s かけて飽和した。5 Hz 刺激は徐々に *radial-ERC-index* を減少させた。この結果は上述の 8 Hz と 5 Hz 刺激の効果は刺激場所には依存しないことを示す。

8 Hz バースト刺激終了後、放射状結合は徐々に消滅した。刺激終了後 10 s での *radial-ERC-index* は刺激終了直後の約 80 % まで減少した(図 3-7(b))。また、 C_{pp} の平均値は刺激の前後を通じてほぼ変化しなかった(図 3-7(c))。

3.4 考察

本研究では、STDP 関数の形に依存して、CA3 領域のリズム活動の周波数がある値に収束する可能性を示した。また、CA3 神経回路網に局所的にバースト刺激を入力することにより、 C_{pp} が変化して放射状結合が生成されることを示した。これは、CA3 への入力信号が、一時的ではあるが自発活動と共存する時空間パターン(放射状伝播)として、保持される可能性を示す。また、バースト刺激の周波数が自発リズムの周波数よりも高くないと、放射状伝播を形成できないことは興味深い結果であった。

仮に、CA3 領域において記憶が錐体細胞間の興奮性反回性結合の強化のみによって保持されると仮定すると、記憶が増えるに従って CA3 領域のリズム活動の周期は変化して、 θ 帯での活動はできなくなる可能性がある。実際、CA3 をテタヌス刺激することによって LTP を起こ

すと、CA3 は自発的なてんかん様バースト発火を起こすことが知られている (Nakashima et al., 2001)。現実には、記憶によっててんかんが起きることは無い。これは、何らかの制御機構が働き、LTP と LTD のバランスを取っているのかもしれない。本研究の結果は、STDP がそのようなバランスを取る調節機構となり得る可能性を示した。

STDP による神経活動の制御は非常に興味もたれている分野である。Song et al. (2000) は、integrate-and-fire モデルへの多数のシナプス入力強度に STDP を適用した。彼らは、STDP によって、シナプスは LTP の起きる集団と LTD の起きる集団に分かれ、そのとき膜電位が発火の閾値付近に保持されることで、発火頻度が制御されることを示した。これは、STDP によってニューロンがシナプス入力に応答しやすい状態に保たれているとも考えられ興味深い。STDP による神経回路網モデルの活動の制御も報告されているが (Kitano et al., 2002)、その制御の機構は明白でない。従って、Song et al. (2000) によって示された、1つの神経細胞における活動の制御機構が、海馬 CA3 領域のように多数の神経細胞が反回性結合しているような神経回路網の活動の制御機構として働くかどうかは興味深い。

bias の値が 0 ms の場合には STDP 関数の LTP 側と LTD 側の面積 (LTP 側の面積は $F(\Delta t)$ の $\Delta t < bias$ の範囲での Δt による積分、LTD 側の面積は $\Delta t > bias$ の範囲での Δt による積分) は等しい。本研究では、このような $bias = 0$ ms の STDP 関数を用いて、自発活動が特定の周波数に調節された。この原因は、反回性結合にある。本モデルでは、錐体細胞は周囲の錐体細胞に興奮性にシナプス結合し、逆にそれらの錐体細胞から興奮性シナプス入力を受けた (図 2-2(a))。仮に、錐体細胞 i から j へのシナプスに関して、発火時間差が Δt_{ij} だとすると、錐体細胞 j から i へのシナプスの相対発火時間は $-\Delta t_{ij}$ となる。このようにして、互いに結合を持つ任意の錐体細胞 i と j の発火は発火時間差ヒストグラムに対して、左右対称に貢献する。その結果、発火時間差ヒストグラムは STDP 関数の形や、初期値に無関係に左右対称になった (図 3-4(b))。従って、LTP 側と LTD 側の面積が等しい STDP 関数 ($bias$ の値が 0 ms) の場合には、LTP が起きるシナプスと LTD が起きるシナプスの数が等しくなった (図 3-4(c_{iii}))。

一方、Song et al. (2000) は STDP 関数の LTD 側の面積が LTP 側よりも大きくないと、LTP が起きるシナプスと LTD が起きるシナプスの数が釣り合わないと報告した。この大きな原因は彼らのモデルには反回性の結合が存在しないことであると考えられる。彼らの用いたモデルは一つの神経細胞モデルと、それにつく入力シナプスである。このようなモデルでは、シナプス前細胞 i から後細胞 j へのシナプスが存在しても、その逆が存在しない。そのため、細胞 i と j の発火は発火時間差ヒストグラム的一方 (Δt_{ij}) のみに貢献する。さらに細胞 i の発火が j の発火に貢献するが、細胞 j が i の発火に貢献することはない。そのため、 Δt_{ij} の値は負の値に偏ると思われる。つまり、発火時間差のヒストグラムは左右非対称になり、ピークは Δt が負の領域に生じると推測される。従って、LTP 側と LTD 側の面積が等しい ($bias$ の値が 0 ms) STDP 関数を用いたと仮定すると、大多数のシナプスにおいて LTP が生じることになる。別の言い方をすれば、Song et al. (2000) では、LTD 側の面積が大きい STDP 関数を用いることで、LTP の起きるシナプスと LTD が起きるシナプスの数の均衡が保たれたと考えられる。

Yamaguchi and McNaughton (1998) は場所細胞の発火が θ リズムに比較して、徐々に早くなる現象によって生じる、微妙な場所細胞どうしの発火時刻のずれが、場所細胞間の結合を強化し、ラットが訪れた場所の順序の記憶に役立つ可能性を報告した。このような場所細胞間の結合は、CA3 の錐体細胞が全ての錐体細胞と互いに結合されていれば可能だろう。しかし、実際の海馬 CA3 における興奮性反回性結合の広がりには 200-800 μm 程度である (Li et al., 1994)。また、特定の CA3 錐体細胞の興奮性反回性結合シナプスの分布は、その細胞の付近に多く、離れるほど少なくなる。従って、興奮性反回性結合の広がりには、横断面方向では CA3-a、CA3-b、CA3-c などの領域内に限られ、長軸方向ではラメラ構造内に限られるとも言われている。この結果は、興奮性反回性結合によって CA3 領域の活動は近傍の錐体細胞へと伝播すると考えることの、妥当性を示唆している。実際 CA3 領域では活動の伝播が生じることが報告されている (Traub et al., 1993; Hayashi and Ishizuka, 1995; Wu et al., 2002)。

ラットを用いた delay-non-match-to-sample という実験によって、刺激後に持続的な活動が

残ることが報告されており(Hampson et al., 1993)、この活動は CA3 領域によって生じていると考えられている。本研究では放射状伝播は刺激終了後約 10 秒保持された(図 3-7(b))。10 秒という時間は、放射状伝播を作るのにかかった時間と比べると短い、次に CA3 に入ってくる信号とのなんらかの関係を作るには十分であるかもしれない。

10 秒という比較的短い記憶保持時間は、本モデルの神経回路網構造に起因している可能性がある。本モデルでは、前述のように端の 2 列に存在する錐体細胞へのシナプス結合は、中心部の細胞へのシナプス数よりも少ない。この神経回路網のエッジ効果は g_{af} の値を調節することで軽減された(3.2.1 節参照)。しかし、放射状伝播はエッジ付近に自己組織されやすかった。また、エッジ付近に自己組織された放射状伝播は破壊されにくかった。実際、3.3.4 節で、8 Hz バースト刺激によって新たに放射状伝播が形成されたが、そのとき自己組織された放射状伝播源は神経回路網の右下部分に小さいながらも残っていた(図 3-6(e_{af}))。そして、一旦バースト刺激が終了すると、徐々に回復して、刺激によって形成された放射状伝播を破壊した。本モデルは 256 個の錐体細胞しか含まないため、実際の海馬 CA3 と比較して非常に小さい。モデルの規模を拡大することによって、エッジ効果が減少して、新たに生じた放射状伝播がより長い期間保持される可能性はある。

一般に、脳の情報処理は神経の集団的活動によってなされていると考えられてきた。しかし、STDP の研究によって、一つのシナプス前細胞と後細胞のペアの発火がシナプス強度を変化させることが示された。これは、少数の神経細胞の活動が何らかの情報を脳に埋め込むことができる可能性を示しており、一見、集団的活動とは相容れないように見える。本研究では、錐体細胞の集団的なバースト発火の伝播の方向が、STDP によってシナプス強度を変化させた。この結果はバースト発火のタイミングがシナプスの可塑的变化を起こしやすいという結果(Froemke and Dan, 2002)とよく一致する。従って、STDP は集団活動が脳の情報処理を担うという考え方に矛盾するのではなく、集団活動に非常に親密に関係していると考えられる。

4. 海馬神経回路網モデルにおける時間的順序を表現する神経細胞集団の形成

4.1. はじめに

海馬は学習や記憶に関わる脳の部位である。近年、海馬が時系列情報の学習に関連していることが、多くの実験によって示唆されている(Lisman, 1999; Vargha-Khadem et al., 1997)。Fortin et al. (2002)は、ラットに異なる臭いを一定の時間間隔で順に5種類提示した。その後、提示した5種類の臭いの内2種類を同時に提示し、2種類の内で順序的に先に提示された臭いをラットに選ばせるというタスクをさせた。その結果、臭いの認識には海馬は必要とされていないが、臭いを提示された順序の記憶には海馬が必要であることが示された。これは、海馬が時系列の学習に関わっていることを示す。

ラットの海馬の場所細胞は、θリズムの1周期内でラットが訪れる順に発火することが知られている(Skaggs et al., 1996)。このとき、これから訪れるであろう場所に対応する場所細胞も発火することから、場所細胞の発火はラットのナビゲーションに用いられていると考えられている。しかし、場所細胞が単純に場所情報を表現しているという見方には様々な異論がある。Jeffery et al. (2003)はラットが行動する空間を構成する壁の色を変化させるだけで、場所細胞が発火する場所が大きく変化することを示した。彼らはさらに、場所細胞の発火場所が大きく変化したにも関わらず、ラットが空間タスクをこなす能力がほぼ変化しなかったことを示した。これらの結果は、海馬の場所細胞が場所そのものではなく、ラットが知覚する状況(コンテキスト)を含めた情報を表現していることを示唆している。

さらに、多くの場所細胞が方向依存性を持つことが知られている。例えば、ラットがある方向から場所Aに近づいた場合には発火するが、ラットが逆の方向から場所Aに近づいた場合には発

火しない場所細胞が存在する。これは、場所細胞は場所情報だけではなく、過去にどこから来たのかという履歴も表現している可能性を示している。これらの実験結果は、ラット海馬の神経細胞の発火が、ある瞬間の情報を表現するだけでなく、過去の履歴を含んだ情報を表現していることを示唆している。

海馬 CA3 領域は、錐体細胞間に多くの興奮性反回性結合が存在することから、連想記憶に関与していると考えられてきた。CA3 錐体細胞は、シャーファー側枝と呼ばれる軸索を通して、CA1 領域の錐体細胞に非常に多くの興奮性シナプスを作る。これらの興奮性投射経路のシナプス結合強度は、シナプス前細胞と後細胞の発火タイミングに依存した可塑性 (STDP) を示すことが知られている (Bi and Poo, 1998; Debanne et al., 1998)。これらのシナプスの可塑性は海馬の学習に深く関わっていると考えられているが、それぞれの投射経路が時系列記憶においてどのような役割を果たすのかは明らかではない。

第 3 章では、CA3 領域の興奮性反回性結合の変化によって、CA3 領域のリズミック活動の時空間的性質が変化する可能性を示した。一方、CA1 錐体細胞の多くは自発活動を示さないことが知られている (Fricker et al., 1999)。従って、CA1 錐体細胞の活動はシャーファー側枝シナプスを通して CA1 へ入力される CA3 領域の活動と、貫通路を通して入力される内嗅皮質の活動によって決定される。上記のように CA3 領域のリズミック活動が興奮性反回性結合の変化に伴って変化したとすると、CA1 錐体細胞の活動も変化し、引き続いてシャーファー側枝シナプス結合強度変化が起こると考えられる。

本研究では、海馬 CA1-CA3 モデルを用いて、第一に CA3 領域の反回性結合の時間変化によって自発活動の時空間パターンが形成され、第二にその時空間パターンに依存してシャーファー側枝シナプスの結合強度が調節され、CA1 領域に時系列情報を表現する錐体細胞集団が形成される可能性を示す。

4.2 方法

4.2.1 海馬 CA3-CA1 神経回路網モデル

本章では、第 2 章で用いたモデルと似た CA3-CA1 神経回路網モデルを用いた(図 4-1(a))。CA1 領域は第 2 章のモデルと同じであり、256 個の錐体細胞(∇)と 25 個の介在性細胞(O)で構成される(図 4-1(b))。CA3 領域は 256 個の錐体細胞と 1 個の介在性細胞で構成され、介在性細胞の数が第 2 章と第 3 章で用いた CA3 モデルと異なる(図 4-1(c))。第 2 章と第 3 章で用いた CA3 モデルには、25 個の介在性細胞が存在した。CA3 領域の θ リズム様の活動は神経回路内をゆっくりと伝播し、錐体細胞の活動が活発になっている領域の介在性細胞が活動した。そのため、CA3 領域の場所に依存して、介在性細胞の発火タイミングは異なった。しかし、Bullock et al. (1990)の報告によると、実際のラットの海馬では、 θ リズムの位相は海馬のほぼ全域で同期している。介在性細胞は θ リズムに良く同期して発火することが知られているため、海馬神経回路網内の介在性細胞はほぼ同期して発火すると考えられる。実際の海馬では、介在性細胞はギャップジャンクション(電気結合)によって互いに結合していることが知られており、介在性細胞はギャップジャンクションによって、互いに同期して活動する可能性がある。本章では、ギャップジャンクションによって介在性細胞を同期させる代わりに、介在性細胞 1 つに全ての介在性細胞の活動を代表させることによって、同期と同じような効果を得た。全ての錐体細胞がこの 1 個の介在性細胞に興奮性に投射し、介在性細胞は全ての錐体細胞に抑制性に結合した。

第 3 章では、CA3 領域に形成された放射状伝播が放射状伝播源から周囲へと広がった。この伝播が神経回路網の端に到達するには 100 ms 以上の時間がかかった(図 3-6(e_{viii}))。一方、実際に海馬で測定されている活動の伝播速度は概ね 0.15 m/s である(Traub et al., 1993)。ラットの海馬は長軸方向で約 10 mm の長さであるから、神経回路網の一端から他端への伝播には 66 ms 程度しかかからない。そこで、本章では CA3 錐体細胞間の興奮性反回性結合の範囲を拡大することによって、伝播速度を上げた。図 4-1(c)に示すように、それぞれの錐体細胞は周囲の 28 個の錐体細胞と結合する。

錐体細胞モデルと介在性細胞モデルは第 2 章と同じである((2-1)-(2-3)式、(2-4)、(2-5)式)。

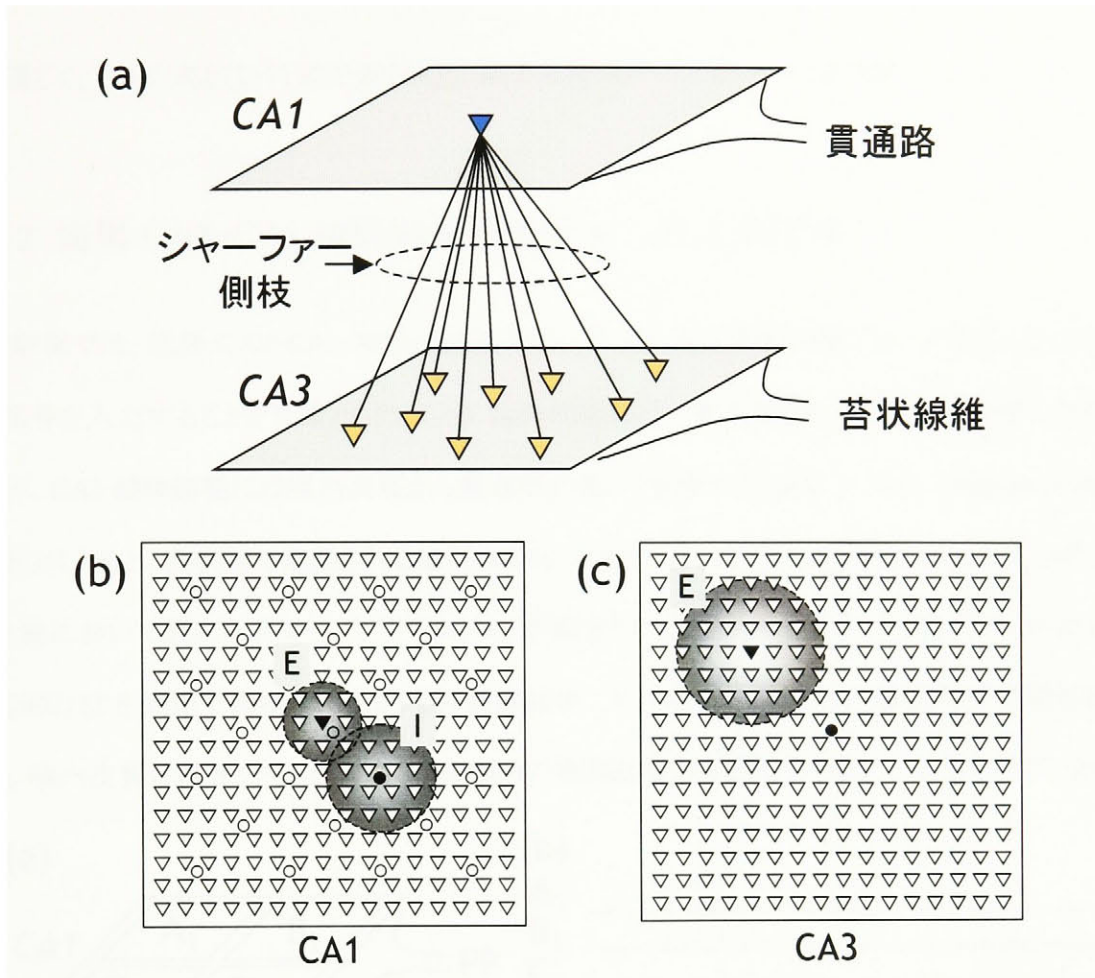


図 4-1. 海馬 CA3-CA1 神経回路網モデル。(a)CA3、CA1 領域外の結合。それぞれの CA1 錐体細胞は、全ての CA3 錐体細胞から、興奮性のシャーファール側枝シナプス結合を受ける。CA1 錐体細胞は、さらに貫通路線維による興奮性のシナプス結合を受ける。CA3 錐体細胞は苔状線維による興奮性シナプス結合を受ける。(b)CA1 領域の内部構造。256 個の錐体細胞(▽)は 16×16 の格子状に配置されている。それぞれの錐体細胞は第一、第二近傍の錐体細胞と互いに興奮性シナプスで結合されている。例えば、黒い三角(▼)で示された錐体細胞は、点線で囲まれた領域 E 内の 8 個の錐体細胞と結合する。25 個の抑制性介在細胞(○)は、錐体細胞間に均一に分布する。それぞれの介在性細胞は周囲の 16 個の錐体細胞から興奮性シナプス投射を受け、それらの錐体細胞に抑制性シナプス結合する。例えば、黒丸(●)で示された介在性細胞は点線で囲まれた領域 I 内の錐体細胞と結合する。(c)CA3 領域の内部構造。錐体細胞は 256 個であるが、抑制性介在性細胞は 1 個のみ配置される。錐体細胞は周囲の 28 個の錐体細胞と興奮性に結合し(領域 E)、介在性細胞は全ての錐体細胞から興奮性の結合を受け、全ての錐体細胞に抑制性に結合する。

第 2 章とは異なり、CA1 錐体細胞は全て(256 個)の CA3 錐体細胞からシャーファール側枝シナプス結合を受ける(図 4-1(a))。錐体細胞間、錐体細胞と介在性細胞間のシナプス等の結合は第 2

章と同じく、(2-6)式と(2-7)式で表される。結合強度等のパラメーターは付録 D に示した。

4.2.2 海馬 CA3-CA1 神経回路網モデルへの入力信号

本研究では、海馬 CA3-CA1 神経回路網モデルに、ラットが空間活動している場合に入るのである信号を入力することを目標とした。CA3 錐体細胞には、嗅内皮質から苔状線維を通して投射があり、CA1 錐体細胞には嗅内皮質から貫通路を通して投射がある(図 1-1(c))。Yamaguchi et al. (2002)によると、歯状回で観測される場所細胞は θ フェーズプリセッションを示す。このことは、嗅内皮質において既に θ フェーズプリセッションが起きている可能性を示している。また、Mehta et al. (2002)は θ 周期で抑制されるような神経回路が、 θ フェーズプリセッションを示す可能性を示した。嗅内皮質には θ リズムが存在し、抑制性の神経細胞も存在するため、 θ フェーズプリセッ

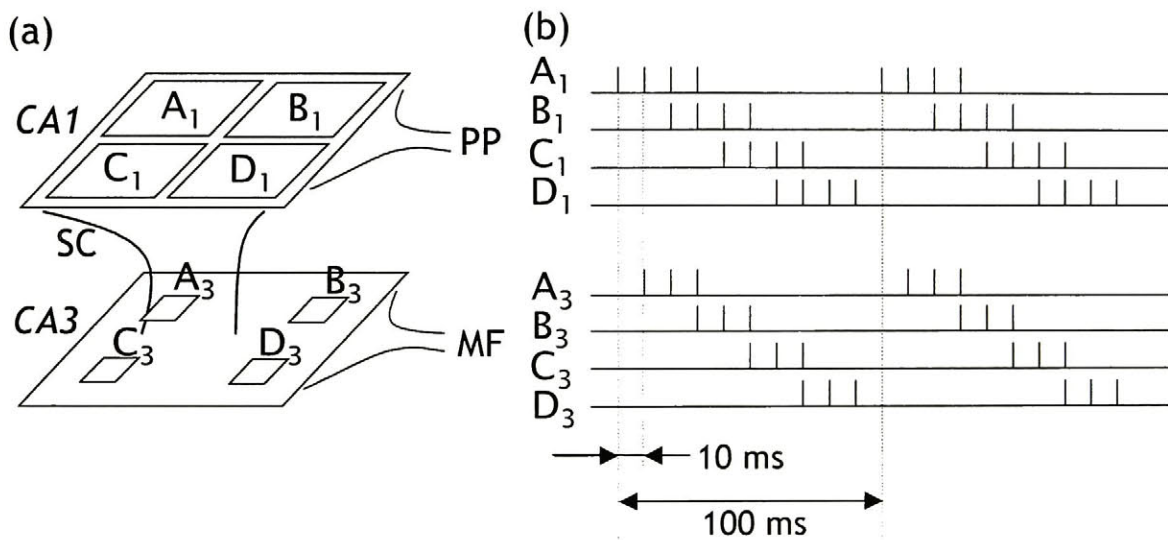


図 4-2. CA3-CA1 モデルへの入力信号。(a)嗅内皮質の場所 A(B、C、D)に対応する細胞集団の活動は、CA1 の錐体細胞 5×5 個から成る領域 A₁ (B₁、C₁、D₁)と CA3 の錐体細胞 3×3 個から成る領域 A₃(B₃、C₃、D₃)の錐体細胞に投射される。PP は貫通路、MF は苔状線維。(b) (a)のそれぞれの領域への入力信号。それぞれの信号は θ バースト信号である。バースト内のパルス数は、貫通路信号は 4 発、苔状線維信号は 3 発とした。バースト間隔は 100 ms、パルス間隔は 10 ms。A から D までのそれぞれの場所細胞の発火は 20 ms ずつ遅れる。また、CA1 への入力は嗅内皮質から直接投射されるが、CA3 への入力は歯状回を通じて投射されるため、CA3 への入力を CA1 への入力よりも 10 ms 遅らせた。

オンが起きる機構は整っていると言える。

本研究ではラットが場所を A→B→C→D の順に移動することを仮定し、その中でも、場所 A にいる状態を入力信号として与えた(図 4-2(b))。嗅内皮質が θ フェーズプリセッションを示すため、嗅内皮質の場所 A に対応する細胞集団が θ 周期の先頭で発火し、それに続いて場所 B、C、D に対応する細胞集団が発火すると仮定した。また、嗅内皮質の場所 A に対応する細胞集団の活動は CA1 の A₁ と CA3 の A₃ 領域の錐体細胞に投射されるとした。同様に、嗅内皮質の場所 B、C、D に対応する細胞集団の活動はそれぞれ、CA1 の B₁、C₁、D₁、CA3 の B₃、C₃、D₃ 領域へ投射される。CA1 領域への入力嗅内皮質から直接投射されるが、CA3 領域へは歯状回を介して投射されるため、CA3 領域への入力は CA1 領域への入力より 10 ms 遅れると仮定した。また、CA1 領域への貫通路シナプスには、時定数の長い NMDA チャネル由来の電流が多く、シナプス入力の影響が長く持続することを考慮して、バースト内のパルス数を CA3 よりも多くした。本章では、貫通路シナプスのコンダクタンスを W_{per} 、苔状線維シナプス結合のコンダクタンスを W_{mossy} と表す。それぞれのシナプス電流は(2-6)式、(2-7)式で表される。各パラメータの値は付録 D 参照。

4.2.3 STDP による興奮性反回性結合とシャーファー側枝シナプス結合強度の制御

本モデルの CA3 反回性興奮性結合強度 ($C_{pp,CA3}$) とシャーファー側枝シナプス結合強度 (W_{sch}) は、シミュレーション中に STDP 関数(図 4-3)に従って時間変化する。実線はシャーファーシナプスの STDP 関数を示し、点線は CA3 の興奮性反回性結合シナプスの STDP 関数を示す。これらの STDP 関数は以下の式で表される。

$$F_{syn}(\Delta t) = \begin{cases} M_{LTP_syn} \cdot \exp(\Delta t / \tau_{syn}) & \text{if } -T \leq \Delta t < 0 \\ -M_{LTD_syn} \cdot \exp(-\Delta t / \tau_{syn}) & \text{if } 0 < \Delta t \leq T \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (4-1)$$

ここで、syn はシナプスのタイプを示し、CA3 反回性興奮性結合の場合は pp_CA3、シャーファ

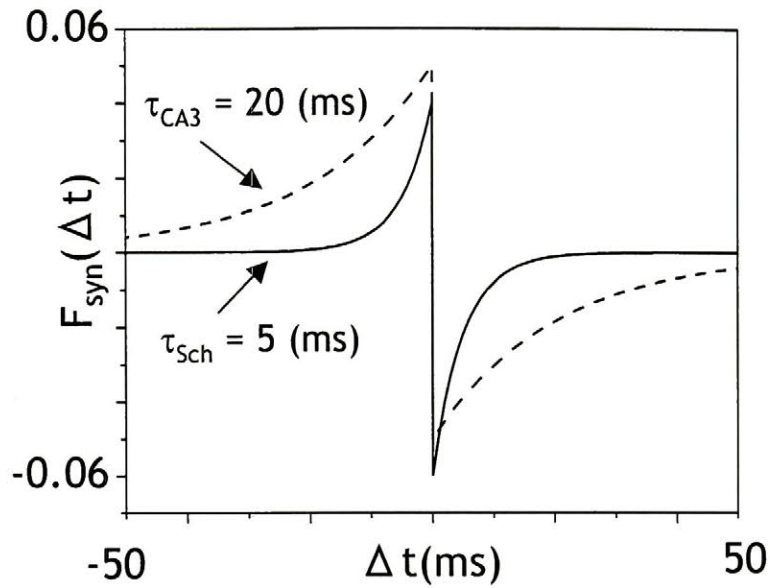


図 4-3. STDP 関数。点線が CA3 反回性興奮性結合強度の STDP 関数、実線がシャーフアー側枝シナプス結合強度の STDP 関数の形を示す。それぞれの STDP 関数は(4-1)式で表せる。

一側枝の場合は sch である。本章では、 $M_{LTP,pp,CA3} = M_{LTD,pp,CA3} = 0.05$ 、 $\tau_{pp,CA3} = 20$ ms、 $M_{LTP,sch} = 0.04$ 、 $M_{LTD,sch} = 0.06$ 、 $\tau_{sch} = 5$ ms とした。又、 $T=100$ ms とした。各シナプス強度は次式に従って更新される。

$$C_{syn} \rightarrow C_{syn} + C_{max_syn} \cdot F_{syn}(\Delta t) \quad (4-2)$$

ただし、シャーフアーシナプスでは C_{syn} を W_{sch} で、 C_{max_syn} を W_{max_sch} で置き換える。 $C_{pp,CA3}$ と W_{sch} の最大値と最小値はそれぞれ、 $C_{min,CA3} = 0.0005$ μ S、 $C_{max,CA3} = 0.002$ μ S、 $W_{min,sch} = 0.0003$ μ S、 $W_{max,sch} = 0.001$ μ S とした。

4.3. 結果

4.3.1. 刺激入力前の神経回路網の状態と活動

シミュレーション開始時の CA3 反回性結合強度 ($C_{pp,CA3} = 0.002$ μ S) とシャーフアー側枝シナプ

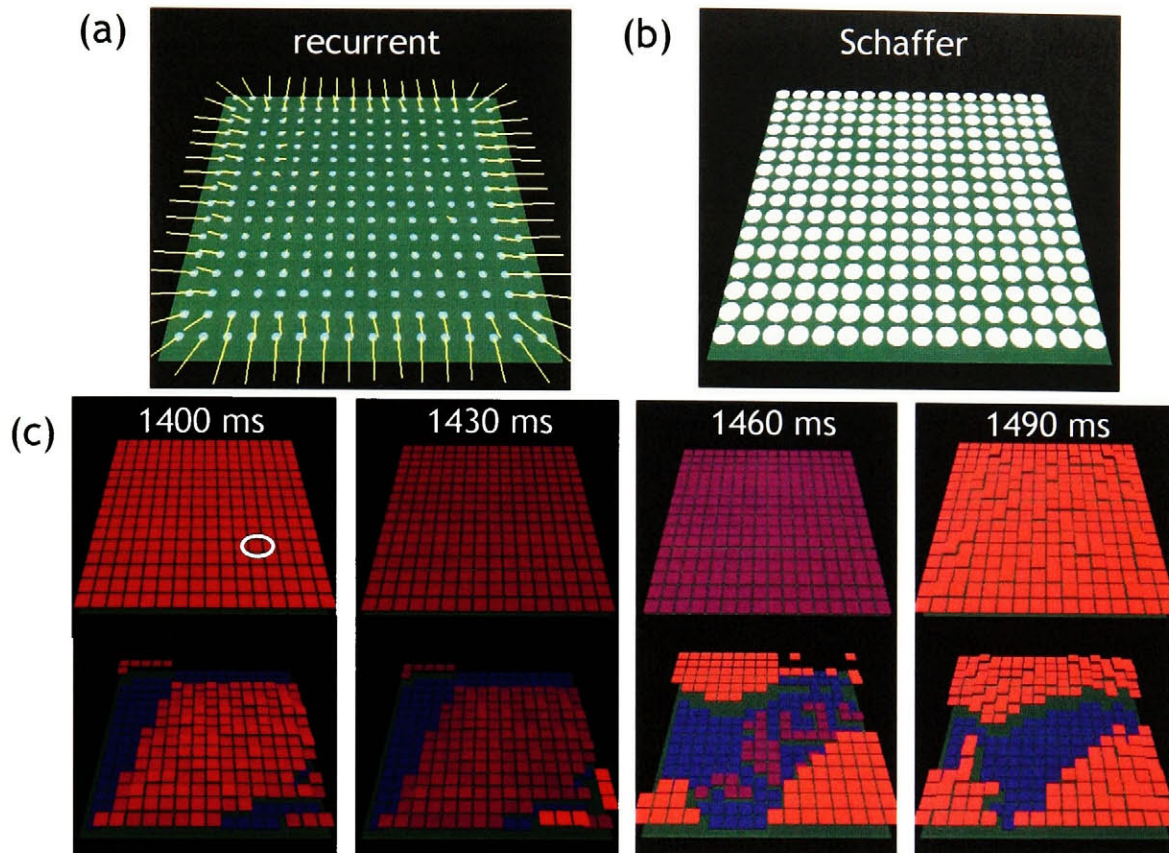


図 4-4. 初期状態における結合強度と活動の様子。(a)CA3 領域の反回性興奮性結合の空間的パターン。水色の円はそれぞれ錐体細胞に対応し、錐体細胞が周囲の錐体細胞から受け取るシナプス結合強度の平均値が、円の大きさとして表されている。水色の円から突き出した黄色の線分は、反回性結合の非対称性を示す。シミュレーション初期には反回性結合強度はどれも等しく、非対称性はない。(b)CA1 の 189 番目の錐体細胞が CA3 錐体細胞から受けるシャーファー側枝結合強度。それぞれの円が、シャーファー側枝シナプス結合に対応し、結合強度を円の大きさで表現した。シミュレーション初期にはシャーファー側枝シナプスの結合強度は全て同じであることを示している。(c)CA1(上段)と CA3(下段)の錐体細胞の時空間活動。それぞれの四角は錐体細胞の活動を示す。赤い四角は該当する錐体細胞が発火していることを示す。それぞれのフレーム間隔は 30 ms である。1400 ms での CA1 上の白丸が、189 番目の錐体細胞の位置を示す。CA3 領域の活動の伝播は不規則な方向に生じ、CA1 では全ての錐体細胞が同期して活動した。

ス結合強度($W_{sch} = 0.001 \mu S$)は、いずれも神経回路網全体で一様とした。図 4-4 は入力信号が加わる前の CA1 および CA3 神経回路網の状態を示す。図 4-4(a)は CA3 反回性興奮性結合強度の空間的非対称性を示す。水色の円はそれぞれの錐体細胞が周囲の錐体細胞から受ける結合の平均値を示し、円から伸びる黄色の線分は結合の強い方向を示す。全ての CA3 反回性結合

の強度が等しいため、神経回路網の端を除いて、黄色の線分はほぼ見られず、水色の円の大きさも等しい。図 4-4(c)は CA1 領域と CA3 領域の活動の様子を示す。四角はそれぞれの錐体細胞の活動を示す。赤い四角は該当する錐体細胞が発火していることを示す。それぞれのフレーム間隔は 30 ms である。上段が CA1 領域、下段が CA3 領域の活動を示す。CA3 錐体細胞はクラスターを構成しながら発火し、その発火は時間と共に神経回路網上を伝播した。しかし、伝播の方向はしばしば変化し、特に方向性は存在しなかった。

図 4-4(b)は CA1 領域の 189 番目の錐体細胞(図 4-4(c)の白丸で囲まれた細胞)が、CA3 錐体細胞から受けるシャーフター側枝シナプス結合強度を示す。白い円の大きさは個々の CA3 錐体細胞からのシャーフター側枝結合強度を示す。初期状態では、CA1 錐体細胞が CA3 領域の錐体細胞全てから同じ結合強度で入力を受けるため、円の大きさは全て等しい。このパターンは 189 番目以外の他の CA1 錐体細胞も同様である。このとき CA1 領域は CA3 領域の活動の変化に伴って発火を繰り返した(図 4-4(c)の上段)。全ての CA1 錐体細胞が CA3 から同じ入力を受けられるため、CA1 領域の活動は神経回路網全体で一様となった。

4.3.2. CA3 興奮性反回性シナプス結合の学習

本章で用いた CA3 神経回路網の自発的リズム活動の周波数は約 9 Hz であった。それに対して、苔状線維から CA3 領域に入力される信号(図 4-2(b))のバースト周波数は 10 Hz であり、刺激周波数の方が自発周波数よりも約 1 Hz 高い。従って、3.3.4 節の結果と同様に、CA3 領域では信号入力位置 (A_3 , B_3 , C_3 , D_3) から周囲へ放射状に広がる方向の反回性結合が徐々に強化され、同時に周囲から信号入力位置への結合は減弱された。図 4-5(a)はシミュレーション開始から 2.4 秒後の CA3 反回性興奮性結合強度の空間的非対称性を示す。4ヶ所の刺激位置を中心とする、4つの放射状結合が形成されていることがわかる。これによって、バースト発火活動は信号入力位置から始まり、周囲へと伝播するようになった(図 4-5(c)下段)。

入力 A_3 , B_3 , C_3 , D_3 はバーストのタイミングが 20 ms ずつ遅れているため(図 4-2(b))、それぞれ

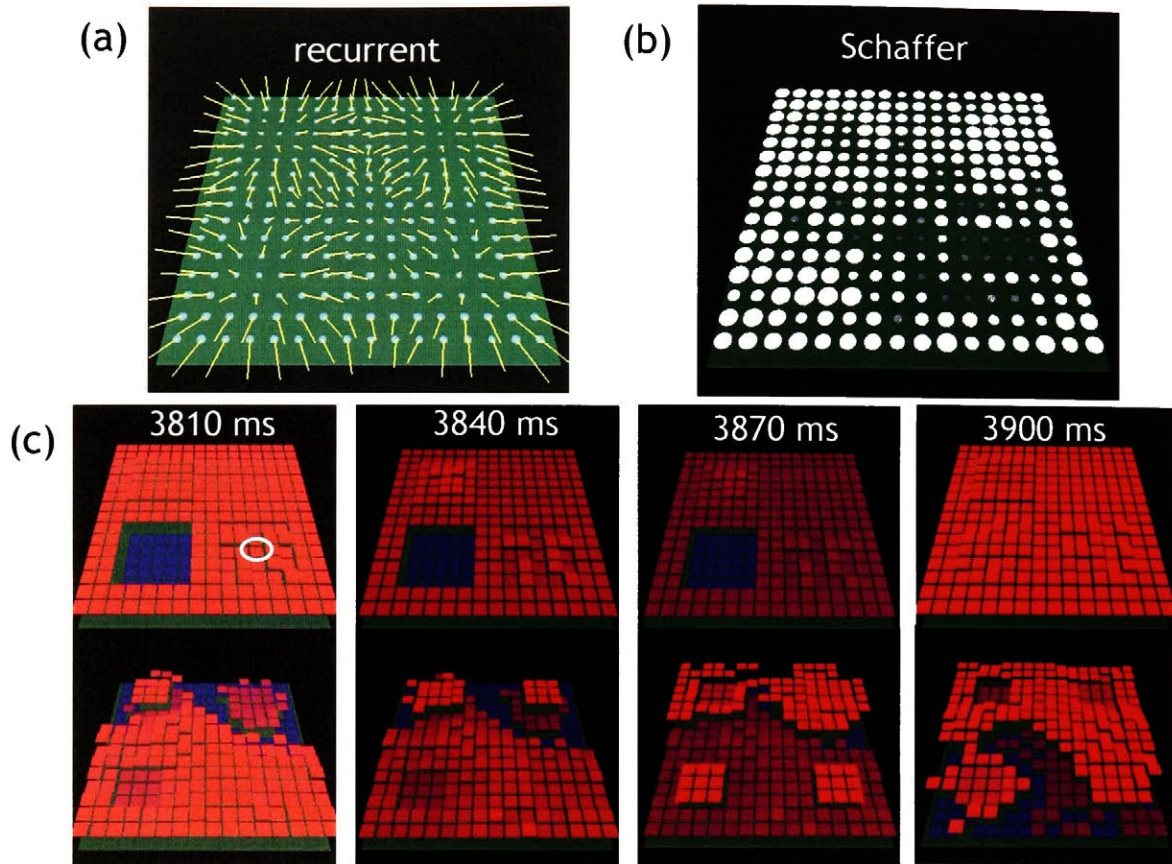


図 4-5. CA3 領域の学習後における結合強度と活動の様子。(a)CA3 領域の反回性興奮性結合の空間的パターン。刺激場所 A_3 、 B_3 、 C_3 、 D_3 を中心とした4つの放射状結合が形成された。(b)CA1 の 189 番目の錐体細胞が CA3 錐体細胞から受けるシャーファー側枝結合強度。この段階でははっきりとしたパターンは見られない。(c)CA1 (上段)と CA3 (下段)の錐体細胞の時空間活動。CA3 領域に生じた放射状結合によって、錐体細胞の活動の伝播は刺激位置から周囲へと広がる放射状伝播になった。

の入力位置から 20 ms ずつ遅れて発火の伝播が開始された。それらの発火の伝播は、それぞれの刺激位置を中心とする円状に広がった。CA1 領域で D_1 領域に貫通路入力が入った瞬間に着目すると、CA3 の A_3 領域から広がる発火の伝播が最も遠くまで広がっており、その次が B_3 、さらに C_3 の順に発火の波の広がり小さくなる。

図 4-5(b)はこのときのシャーファー側枝のシナプス結合パターンを示す(全 CA3 錐体細胞から CA1 の 189 番目の錐体細胞へのシャーファー側枝)。CA3 には明確な放射状結合が形成されているのに対して、シャーファー側枝のパターンは図 4-4(b)とは異なるものの、特に明確なパターンは見られない。これは、CA3 領域の学習がシャーファー側枝シナプス結合強度の学習に先立つ

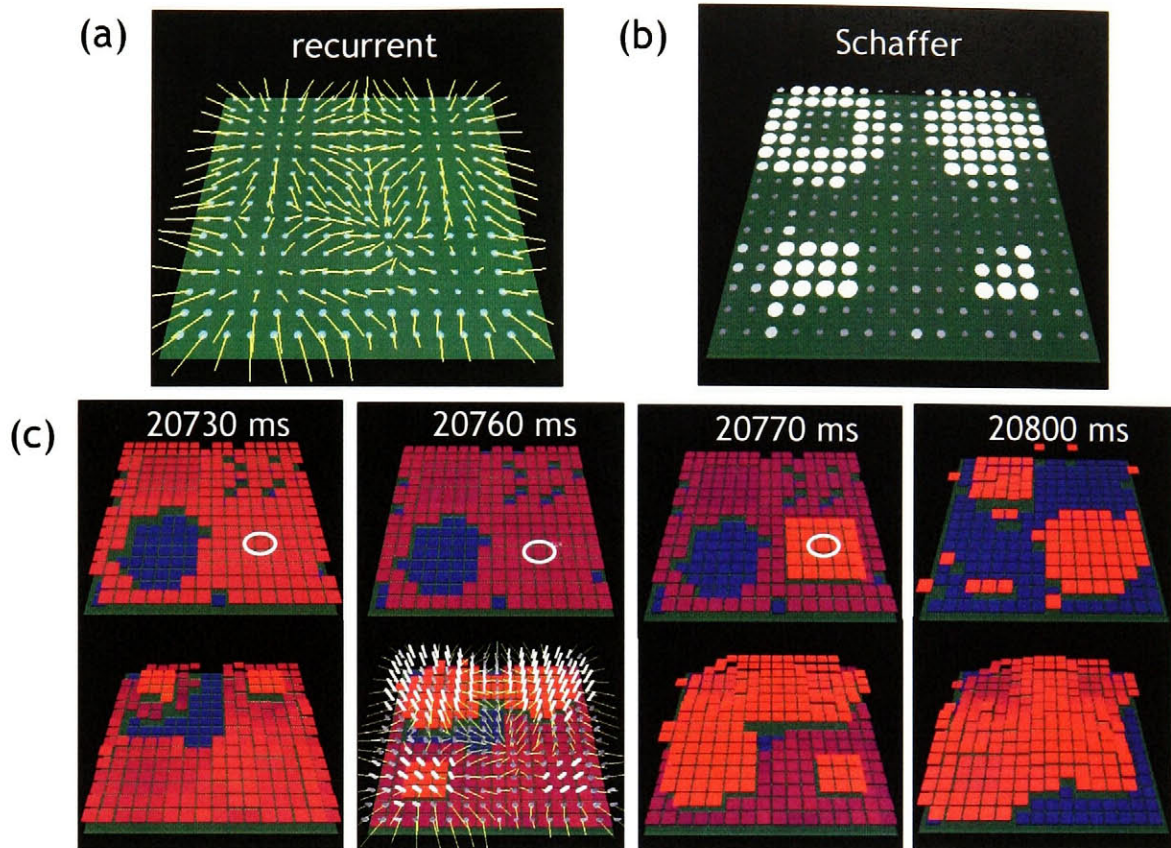


図 4-6. シャーファー側枝シナプス結合の学習後における結合強度と活動の様子。(a)CA3領域の反回性興奮性結合の空間的パターン。(b)CA1の189番目の錐体細胞がCA3錐体細胞から受けるシャーファー側枝結合強度。刺激位置A₃の周囲のドーナツ状の領域、B₃の周囲に広がった領域、C₃、D₃領域のCA3錐体細胞からのシャーファー側枝が強化された。(c)CA1領域(上段)とCA3領域(下段)の錐体細胞の時空間活動。CA1領域の189番目の錐体細胞の発火(20770 ms)と、その直前(20760 ms)のCA3錐体細胞の活動を見るために、3枚目と4枚目のパネル間隔を10 msとした。また、20760 msのパネルでは、CA3領域の活動に、CA1の189番目の錐体細胞のシャーファー側枝結合パターンを、白い柱状グラフとして重ねて描いた。CA1領域の189番目の錐体細胞が発火する直前に発火しているCA3錐体細胞からのシャーファー側枝シナプスが、強化されたことがわかる。

て行われたことを示している。

4.3.2. シャーファー側枝シナプス結合の学習

CA1錐体細胞はCA3領域からシャーファー側枝によって投射される入力と、貫通路から投射される入力に応じて発火した。本研究で用いたシャーファー側枝結合強度の上限と下限の範囲で

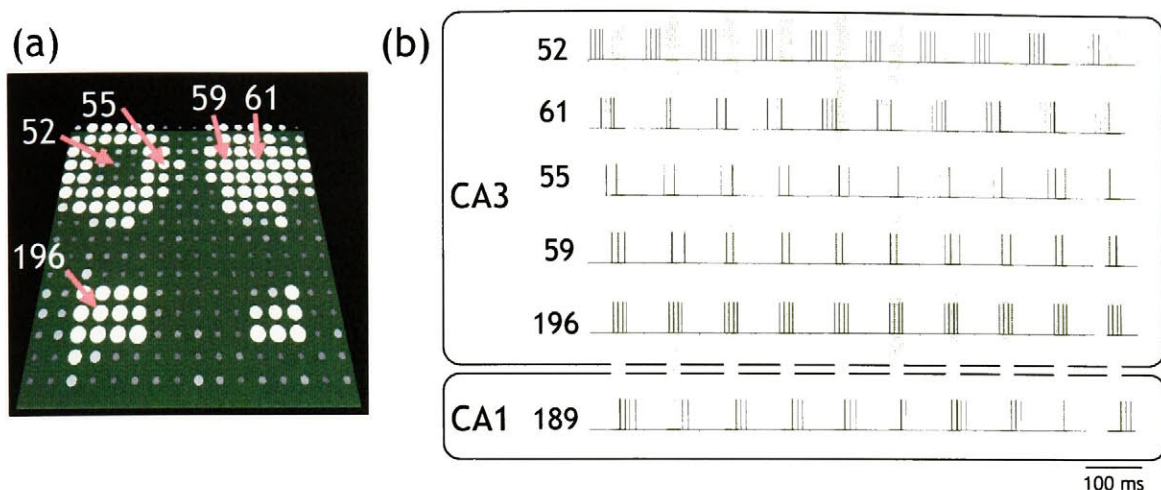


図 4-7. CA1 領域の 189 番目の錐体細胞の発火タイミングと、CA3 錐体細胞の発火タイミングの比較。(a)各錐体細胞の位置。(b)各錐体細胞の発火タイミング。それぞれのパルスが、各錐体細胞の発火タイミングを示す。CA3 の 61、55、59、196 番目の錐体細胞から、CA1 の 189 番目の錐体細胞へのシャーフアー側枝シナプスは強化されたが、これらの錐体細胞は CA1 の 189 番目の錐体細胞の直前に発火していたことがわかる。

は、CA1 錐体細胞はほとんどの場合、貫通路からの入力がある場合にのみ発火することができた。従って、CA1 錐体細胞の発火は θ 周期の特定の位相に限定された。D₁ 領域の 189 番目の CA1 錐体細胞に着目すると、この細胞が発火する直前には、図 4-6(c)の時刻 20760 ms に示すように、CA3 の A₃ の周囲に広がったドーナツ状の場所、B₃ 領域とその周囲に広がった領域、さらに C₃ と D₃ 領域にある CA3 錐体細胞が発火した。その結果、それらの CA3 錐体細胞から D₁ 領域への結合が強化された(図 4-6(b))。図 4-6(c)の時刻 20760 ms の下段に白色で示した柱はシャーフアー側枝シナプス結合が強化された CA3 錐体細胞を示す。189 番目の CA1 錐体細胞が発火する直前に発火していた CA3 錐体細胞と、シャーフアー側枝が強化された CA3 錐体細胞は良く一致した。

図 4-7 は CA1 領域の 189 番目の錐体細胞の発火タイミングと、CA3 錐体細胞の発火タイミングの比較である。図 4-7(a)にそれぞれの錐体細胞の場所を示す。刺激場所 A₃ の中心部に位置する 52 番目の CA3 錐体細胞の発火は、CA1 領域の 189 番目の錐体細胞の発火よりも大きく先行しているため、この CA3 錐体細胞からのシャーフアー側枝シナプスは強化されなかった。一方、

A₃領域の周囲の錐体細胞 55、B₃領域の 61、B₃領域周囲の 59、C₃領域の 196 等は、CA1 領域の 189 番目の錐体細胞が発火する直前に発火し、それらからのシャーフアー側枝シナプスは強化された。

このように CA1 領域の D₁ 領域の錐体細胞が、CA3 領域の D₃ 領域の細胞からだけでなく、A₃、B₃、C₃ の周囲からもたくさんの投射を受けるようになることは、D₁ 領域の錐体細胞の発火には、ラットが場所 D の前に場所 A、B、C を通ることが有効であることを意味する。また、A₃と C₃ の周囲の CA3 錐体細胞からのシャーフアー結合パターンは異なっており、例えば時系列信号が C→B→A→D の順序で入力される場合には、D₁ 領域の CA1 錐体細胞が、CA3 領域から受ける入力は時系列信号 A→B→C→D の場合よりも減少する。つまり、D₁ 領域の CA1 錐体細胞は時系列 A→B→C→D に最も良く応答する細胞になっていると考えられる。

4.4. 考察

本研究では、CA3 領域の反回性興奮性結合とシャーフアー側枝の結合強度が STDP によって変化するモデルに、ラットが空間活動を行っている状態での場所細胞の活動に似せた入力を与えた。その結果、最初に CA3 領域の反回性結合の強度が変化し、CA3 領域の自発活動の時空間パターンが形成された。次に、CA3 領域の時空間活動を反映して、シャーフアー側枝シナプス結合強度が変化した。その結果、CA1 領域に学習に用いた時系列 A→B→C→D に特異的に応答するような錐体細胞群が形成された。

本研究では、シャーフアー側枝シナプスと CA3 反回性シナプスにそれぞれ異なった STDP 関数を用いた。CA3 興奮性反回性シナプスの STDP 関数は、Bi and Poo (1998) によって、培養海馬ニューロンで観測された STDP 関数を基礎にしている。彼らは、図 4-3 の STDP 関数の時定数の値を LTP 側で 16.8 ms、LTD 側で 33.7 ms とした (Bi and Poo, 2001)。それに対し、本研究では、LTP 側 LTD 側共に、 $\tau_{PP,CA3} = 20$ ms とした。一方、シャーフアー側枝の STDP 関数の時定数は $\tau_{sch} = 5$ ms とした。これは、Bi and Poo (2001) における時定数と比較すると非常に小さい。一方、

Nishiyama et al. (2000)は海馬スライスを用いて、シャーファー側枝シナプスの STDP 関数を調べた。その結果は Bi and Poo (1998)の STDP 関数とは形が異なる。一番の特徴は、LTP 側の 20 ms のところに LTD が生じる部分が存在することである。従って、STDP 関数は 5 ms でピークを迎えその後急激に下降して、10 ms あたりでは 0 になり、20 ms で極小値となる。本研究でのシャーファー側枝シナプスの STDP 関数では、時定数 τ を 5 ms とすることで、このような急激な変化を表した。

本研究では、CA3 反回性結合の範囲は周囲の 28 個の錐体細胞間に限定した。一方で、全ての CA1 錐体細胞が全ての CA3 錐体細胞からシャーファー側枝シナプス投射を受けるとした。Li et al. (1994)によると、1 個の CA3 錐体細胞はシャーファー側枝を通して、約 10000 - 35000 個の CA1 錐体細胞に興奮性にシナプス結合し、長軸方向では海馬全体の 2/3 の範囲に広がる。一方で、海馬 CA3 における興奮性反回性結合の広がりには 200 - 800 μ S 程度である。また、特定の CA3 錐体細胞の反回性シナプスは、その細胞の付近に多く分布し、離れるほど少なくなる。従って、反回性シナプスの広がりには、横断面方向では CA3-a、CA3-b、CA3-c などの領域内に限られ、長軸方向ではラメラ構造内に限られると報告されている。これらの結果は反回性シナプスは、シャーファー側枝シナプスの分布と比較すると、局所的であり、本研究のモデルはそれを単純化したものであると考えられる。

本モデルでは、CA3 領域のそれぞれの錐体細胞が一定距離内に存在する周囲の錐体細胞から興奮性結合を受けた。そのため、CA3 領域の刺激位置から広がる興奮波の伝播はきれいな同心円状になった。実際の CA3 領域では、本モデルのように全ての細胞が周囲の同じ数の錐体細胞と結合しているとは考えにくい。従って、CA3 領域での活動の伝播はきれいな同心円ではない可能性がある。また、CA3 領域における興奮波の伝播は観測されているが、このような同心円状の伝播を観測したという報告は無い。しかし、本モデルにおける CA3 領域の時空間活動は必ずしも同心円である必要はなく、CA3 領域に形成される時空間活動が、 θ リズム 1 周期内のそれぞれの位相に応じて異なりさえすればよい。そうすれば、CA1 領域の D_1 領域の錐体細胞が、貫通路からの入力によって発火する直前に発火している CA3 錐体細胞の空間的パターンが一意に決まり、時系列に特化したシャーファー側枝結合パターンが獲得されるだろう。

本モデルにおいて用いた貫通路からの入力信号強度は、第2章で用いた値と同じである ($W_{per} = 0.05 \mu\text{S}$)。したがって、貫通路入力信号のみでは、CA1 錐体細胞は発火しない。しかし、CA1 の発火は概ね嗅内皮質からの入力に同期した。これは、シャーファー側枝シナプスの結合強度の上限値と下限値はそれぞれ、 $0.001 \mu\text{S}$ と $0.0003 \mu\text{S}$ であり、それと比較すると一つの貫通路シナプスが CA1 錐体細胞に与える影響が大きいためである。実際の海馬における、シャーファー側枝シナプス全体と貫通路シナプス全体の信号強度のどちらが優位であるかは明らかではない。しかし、貫通路からの投射には抑制性のシナプスが数多く存在することが知られており、貫通路からの入力が最も大きい場所では興奮性の効果、その他の場所では抑制性の効果がある可能性がある。そうすれば、本モデルのように貫通路からの入力が入っている部分の CA1 錐体細胞が発火し、その他の錐体細胞は抑制されて発火できない状態になると考えられる。このような抑制性結合によって、シャーファー側枝結合パターンがより明確なものになると期待できる。

CA1 領域の D_1 領域の錐体細胞は、時系列 $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ に特異的に応答すると考えられる。これに対して、CA3 領域の D_3 領域の錐体細胞はラットが場所 D を訪れた場合には、先に訪れた場所に関係無く必ず応答する。これをプレースフィールドの大きさという側面から考えると、 D_1 領域の錐体細胞は、ある方向から場所 D に進んだ場合のみに発火するため、 D_1 領域の錐体細胞のプレースフィールドは D_3 領域のプレースフィールドと比較すると、狭くなると考えられる。このようなプレースフィールドの大きさの違いは McNaughton et al. (1983) によって報告されている。彼らによると、CA1 錐体細胞のプレースフィールドは CA3 錐体細胞のプレースフィールドよりも狭い。これは、実際の海馬においても、CA3 錐体細胞における情報表現よりも、CA1 錐体細胞の情報表現の方がより多くの情報を表現している可能性を示している。

CA3 への刺激 (A_3, B_3, C_3, D_3) は神経回路網の一部の錐体細胞にのみ入力された。仮にこれら4ヶ所の刺激場所の合計が神経回路網全体に匹敵するような場合には、刺激場所から周囲へと伝播が広がるための場所が不足するだろう。その結果、本研究での刺激位置から周囲へと広がる興奮波の伝播が実現できないと考えられる。しかし、実際にラットが探索行動をしている状態において、活動している錐体細胞数は CA3 領域全体の錐体細胞数に比べるとごくわずかであること

が報告されている。これは、実際の海馬 CA3 領域でも、領域の一部のみに入力が入っている可能性を示唆している。

5. 総論

本研究では、海馬の動的な活動と記憶機構の関連について調べた。第 2 章では、海馬 CA3 領域で発生する動的活動である δ 様活動が、雑音の役割を果たすことで記憶想起に貢献する可能性を示した。第 3 章では、CA3 領域の時空間活動が、記憶の保持に欠かせないと考えられているシナプス可塑性によって自律的に制御される可能性、さらに、入力信号によって、時空間活動の変化として記憶の痕跡が残せる可能性を示した。第 4 章では、CA3 領域の時空間活動の変化と、それに引き続いて起きる、シャーファー側枝結合強度の変化を用いて、CA1 領域に時系列情報を表現するような神経細胞集団が形成される可能性を示した。

実際の海馬の構造は本研究で取り上げた以上に複雑である。例えば、CA3 領域は実際には、CA3-a、CA3-b、CA3-c 領域に分けられ、それぞれの領域では反回性興奮性結合が広がる範囲が異なる。また、これらの領域から CA1 へと伸びるシャーファー側枝が、CA1 領域のどの部分に投射するのかが異なる (Li et al., 1994)。実際の海馬ではこのような構造が、情報処理に重要な関わりを持っているかもしれない。海馬とその周囲の部位との結合も複雑である。例えば中隔と呼ばれる部位のリズミック活動は海馬のリズミック活動と同期することが知られている。本研究に用いた CA3 モデルは単独でリズミック活動を生じたが、実際には海馬と中隔の間には相互の結合が存在し、これらの領域は互いに作用を及ぼし合っていると考えられる (Buszáki, 2002)。

さらに、海馬を複雑にしている要素に、海馬内の神経細胞の種類が多さがある。本研究で用いた介在性抑制性細胞モデルは、海馬の抑制性細胞の一種類であるバスケット細胞のモデルである。実際には海馬の抑制性細胞は、その形態や軸索の投射先の違いなどから、7 種類以上に分類されている。Paulsen and Moser (1998) はこれら種類の違う抑制性細胞が機能的に働き、海馬に記憶が書き込まれる状態と、海馬から記憶を読み出す状態が切り分けられる可能性があると考えている。仮にそれが正しいとすれば、海馬の正確なモデルを構築するためには、これらの抑制性細胞の性質や軸索の投射先の違いを忠実に再現しなくてはならない。

海馬は長軸方向に約 10 mm の長さがある。Jinno et al. (2003) によると、歯状回に存在する苔状細胞は、海馬の長軸方向の位置によってその性質が異なる。この結果は、たとえ同種の細胞でも、その細胞が存在する空間的な位置によって性質が異なる可能性を示している。このような違いが、海馬の機能に深く関わっているとすれば、海馬の機能を再現するモデルはさらに複雑になる。それぞれの神経細胞内には、さらに複雑な化学反応系が存在し、それらが細胞の性質に関わっていると考えられる。このような機構を全てモデル化することは、ほぼ不可能に思われる。では、海馬の機能を再現するためには、どの程度複雑なモデルを構築する必要があるのか、どのレベルまで細かくモデル化すれば実際の海馬の機能に関して、モデルが示唆を与えることができるかは重要な問題である。

一方で、実際に機能している海馬を用いた研究によって、次々と新しい研究結果が報告されている。第 1 章で述べた H.M.氏は、海馬除去手術後に時系列の認識に障害が生じ、長期の記憶を作ることができなくなった (Corkin, 2002)。このように、海馬が時系列の認識と長期記憶の生成に関わっているという見方は、近年ラットを使った研究によってより信憑性を増している。第 4 章で述べたように、ラットが空間内を、場所 A→B→C→D という順に走った場合、それぞれの場所に対応する場所細胞が、海馬内で同じ順に発火する。これは、海馬が時系列の認識に関わっていることを示唆している。さらに、そのような場所細胞の発火の順番が、ラットが睡眠中にも再現される。ラットが睡眠中にはラットはもちろん動いていないため、場所 A、B、C、D に対応するような信号が海馬に入力されるとは考えにくい。また、睡眠時に起きる場所細胞の A→B→C→D という発火 (Skaggs and McNaughton, 1996; Louie and Wilson, 2001; Lee and Wilson, 2002) は、鋭波と呼ばれる海馬の神経細胞集団の発火に同期して起きることが知られているが、この鋭波は CA3 領域で生成されると考えられている (Buzsáki et al., 1983; Skaggs and McNaughton, 1996)。これらの結果は、ラットが行動中に時系列が海馬に蓄えられ、睡眠中にその時系列が海馬で再現される可能性を示す。海馬の活動は嗅内皮質を通して他の皮質へと送られることから、睡眠中の海馬の活動によって、海馬に一時的に蓄えられていた記憶が他の皮質に長期の記憶として保持されると考えられる。

この機構が正しいことが確実になるにつれて、海馬の機能とは何かということが少なくとも一つの機能に関して明らかになることになる。海馬が記憶に関与していることが明らかになり始めた1950年代以降現在に至るまでの長い間、一般に「海馬が記憶に関わることは明らかであるが、どのように関与しているのかは不明である。」とされてきた。もしも上記の機構が一般に受け入れられれば、この見解が変えられることになる。さらに、海馬モデルを構築する場合にも、この機構と矛盾するようなものはモデルとしての意味を無くすだろう。そういう意味では、今まで以上に慎重にモデルを構築する必要がある。しかし、モデルを使った研究の意味が無くなるとは考えられない。海馬に時系列が保持されたとすると、それはどのように保持されるのか。また、睡眠中に記憶が保持されている細胞が良く発火するようになるのはなぜなのか。このように、実験で観測できるデータの裏には、まだまだ未知の部分が残されている。

上述のように、脳は様々なレベルの複雑性を含んでいる。それゆえ、そのうちの一つのレベルでの現象が明らかになっても、そこから全体を明らかにするのは困難である。そこで、今後さらに重要になると思われるのが、異なるレベル間の影響である。例えば、上述のように、海馬が時系列を記憶してそれを睡眠中に想起すると考えた場合、実験で観測されるのは神経回路の動的な活動である。その裏には、何らかの神経回路網の性質の変化があるだろう。さらに、その神経回路網の性質の変化には、神経成長因子のような物質が関与していると考えられる。従って、神経成長因子がどのような場合に分泌されるかという原理のみから、海馬が長期記憶獲得に関わる機構が自己組織的に構築できるということをモデルによって示すことができる可能性がある。このような神経回路の自己組織の原理が明らかになれば、それは海馬だけではなく、脳全体に共通する基本的機構を解明することになるかもしれない。

また、モデルによって示された現象が、実際に脳で生じることを実験によって検証することは、不可欠である。例えば、第3章のCA3領域の放射状伝播が、実際にCA3領域で生じることを検証するためには、CA3領域の長軸方向のスライス標本を用いることが可能だと考える。CA3領域のスライス標本を多点電極の上に置く。CA3領域のスライスは、細胞外溶液にカルバコールを加えると、 θ リズムに似た自発活動を示す。この状態でスライス標本の一部に、 θ バースト刺激を加

えることによって、CA3 領域内の活動の伝播方向がどのように変化するかを、多点電極の記録から観測する。刺激開始後に、刺激位置からその周囲へと広がる放射状伝播が観測されれば成功である。培養された皮質神経細胞の平面において、刺激によって活動の伝播の方向が変化することが報告されており (Maeda et al., 1998)、海馬でも同じような現象が見られる可能性がある。しかし、この方法はスライスを作成する段階で興奮性反回性結合が一部切断されてしまうことや、カルバコールによって誘発される θ リズムの発生機構と、実際の海馬内で観測される θ リズムの発生源が異なる可能性などの問題が考えられる。最も理想的な実験方法は、ラットが実際に空間学習を行っている状態で、全ての細胞の活動を詳細に記録することである。従って、序章で述べたように、非侵襲で脳の活動を詳細に観測する方法の開発は非常に重要である。

謝辞

まず、学位論文をまとめるにあたり、あらゆる面でお世話になった林初男教授に感謝いたします。林教授が常にポジティブ思考で、しかも厳しく私の研究を導いてくださったおかげで、このように学位論文をまとめることが出来ました。また、常に冷静に現実的な助言をしてくださった石塚智教授、実験の立場から有益な助言を頂いた中島孔志助手、時間を割いて私に数学や物理の基礎を教えてくださった立野勝巳助手に心から感謝します。また、研究室のメンバーとの研究に関する議論から研究が進展したこともありました。林研究室のメンバーにも感謝いたします。

付録 A

CA3 錐体細胞の反応速度定数と他のパラメータは次の通りである。

$$\alpha_m = \frac{-0.32(51.9 + V)}{\exp(-(51.9 + V)/4) - 1}, \quad \beta_m = \frac{0.28(V + 24.9)}{\exp((V + 24.9)/5) - 1},$$

$$\alpha_h = 0.128 \exp\left(\frac{-48 - V}{18}\right), \quad \beta_h = \frac{4}{1 + \exp(-(25 + V)/5)},$$

$$\alpha_s = \frac{0.2}{1 + \exp(-0.072V)}, \quad \beta_s = \frac{0.0025(V + 13.9)}{\exp((V + 13.9)/5) - 1},$$

$$\alpha_r = \begin{cases} \frac{\exp(-(V + 65)/20)}{1600} & (V > -65) \\ 0.000625 & (V \leq -65) \end{cases}$$

$$\beta_r = \begin{cases} \frac{0.005 - 8\alpha_r}{8} & (V > -65) \\ 0 & (V \leq -65) \end{cases}$$

$$\alpha_{s(\text{low})} = \frac{1.6}{1 + \exp(-0.072(V + 40))}, \quad \beta_{s(\text{low})} = \frac{0.02(V + 53.9)}{\exp((V + 53.9)/5) - 1},$$

$$\alpha_{r(\text{low})} = \begin{cases} \frac{\exp(-(V + 105)/20)}{200} & (V > -105) \\ 0.005 & (V \leq -105) \end{cases}$$

$$\beta_{r(\text{low})} = \begin{cases} 0.005 - \alpha_{r(\text{low})} & (V > -105) \\ 0 & (V \leq -105) \end{cases}$$

$$\alpha_n = \frac{-0.016(29.9 + V)}{\exp(-(29.9 + V)/5) - 1}, \quad \beta_n = 0.25 \exp\left(\frac{-45 - V}{40}\right),$$

$$\alpha_a = \frac{-0.02(51.9 + V)}{\exp(-(51.9 + V)/10) - 1}, \quad \beta_a = \frac{0.0175(V + 24.9)}{\exp((V + 24.9)/10) - 1},$$

$$\alpha_b = 0.0016 \exp\left(-\frac{V+78}{18}\right), \quad \beta_b = \frac{0.05}{1 + \exp(-(54.9+V)/5)},$$

$$\alpha_q = \begin{cases} 0 & ((\chi - 140) < 0) \\ 0.00002(\chi - 140) & (0 \leq (\chi - 140) < 500) \\ 0.01 & (500 \leq (\chi - 140)) \end{cases}$$

$$\beta_q = 0.001$$

$$\alpha_c = \begin{cases} \frac{\exp((V+55)/11) - \exp((V+58.5)/27)}{18.975} & (V \leq -15) \\ 2 \exp\left(\frac{-58.5-V}{27}\right) & (V > -15) \end{cases}$$

$$\beta_c = \begin{cases} 2 \exp\left(\frac{-58.5-V}{27}\right) - \alpha_c & (V \leq -15) \\ 0 & (V > -15) \end{cases}$$

$C = 0.1(\mu\text{F})$. $g_{\text{Na}} = 1.0$, $g_{\text{Ca}} = 0.13$, $g_{\text{Ca}(\text{low})} = 0.03$, $g_{\text{K}(\text{DR})} = 0.08$, $g_{\text{K}(\text{A})} = 0.17$, $g_{\text{K}(\text{AHP})} = 0.07$, $g_{\text{K}(\text{C})} = 0.366$, $g_{\text{L}} = 0.0033$, $g_{\text{af}} = 0.005(\mu\text{S})$ (3章での g_{af} の値については、本文を参照).

$V_{\text{Na}} = 50$, $V_{\text{Ca}} = 75$, $V_{\text{K}} = -80$, $V_{\text{L}} = -65$, $V_{\text{syn}(\text{e})} = -10(\text{mV})$. $\phi = 50$. $\beta_\chi = 0.075(\text{ms}^{-1})$.

CA1 錐体細胞の反応速度定数と他のパラメータは、CA3 とほぼ同じである。以下に、CA3 錐体細胞との相違点のみを示す。

$$\alpha_q = \begin{cases} 0 & ((\chi - 20) < 0) \\ 0.00002(\chi - 20) & (0 \leq (\chi - 20) < 500) \\ 0.01 & (500 \leq (\chi - 20)) \end{cases}$$

$g_{\text{Ca}(\text{low})} = 0.008$, $g_{\text{K}(\text{DR})} = 0.12$, $g_{\text{K}(\text{AHP})} = 0.027$, $g_{\text{K}(\text{C})} = 0.33$, $g_{\text{af}} = 0(\mu\text{S})$. $\phi = 60$, $\beta_\chi = 0.01(\text{ms}^{-1-1-1})$

介在性細胞の反応速度定数と他のパラメータは次の通りである。

$$\alpha_m = \frac{-0.64(51.9 + V)}{\exp(-(51.9 + V)/4) - 1},$$

$$\beta_m = \frac{0.56(V + 24.9)}{\exp((V + 24.9)/5) - 1},$$

$$\alpha_h = \frac{0.128 \exp(-(48 + V)/18)}{0.65},$$

$$\beta_h = \frac{4}{0.65(1 + \exp(-(25 + V)/5))},$$

$$\alpha_n = \frac{-0.016(48.9 + V)}{0.65(\exp(-(48.9 + V)/5) - 1)}, \quad \beta_n = \frac{0.25 \exp(-(64 + V)/40)}{0.65}$$

$$C = 0.1(\mu\text{F}), \quad g_{\text{Na}} = 1.5, \quad g_{\text{K(DR)}} = 0.3, \quad g_{\text{L}} = 0.02(\mu\text{S}), \quad V_{\text{Na}} = 50, \quad V_{\text{K}} = -80, \quad V_{\text{L}} = -65(\text{mV})$$

付録 B

第 2 章での式(2-6)と(2-7)のパラメータは次の通りである。*が付いているパラメータは、2-3 節では $0 \mu\text{S}$ とした。

$$C_{pp_CA3} = 0.005, C_{pi_CA3} = 0.02, C_{ip_CA3} = 0.01, C_{pp_CA1} = 0.001 *, C_{pi_CA1} = 0.01 *, C_{ip_CA1} = 0.01 *$$

$$W_{sch} = 0 \text{ to } 0.02, W_{per} = 0.05 * (\mu\text{S})$$

$$V_{pp_CA3} = V_{pp_CA1} = V_{pi_CA3} = V_{pi_CA1} = V_{sch} = V_{per} = -10, V_{ip_CA3} = V_{ip_CA1} = -70 (\text{mV})$$

$$\tau_{1(pp_CA3)} = \tau_{1(pp_CA1)} = \tau_{1(ip_CA3)} = \tau_{1(ip_CA1)} = \tau_{1(sch)} = \tau_{1(per)} = 3, \tau_{1(pi_CA3)} = \tau_{1(pi_CA1)} = 1, \tau_{2(pp_CA3)} =$$

$$\tau_{2(pp_CA1)} = \tau_{2(ip_CA3)} = \tau_{2(ip_CA1)} = \tau_{2(sch)} = \tau_{2(per)} = 2, \tau_{2(pi_CA3)} = \tau_{2(pi_CA1)} = 0.5 (\text{ms})$$

付録 C

第 3 章での式(2-6)と(2-7)のパラメータは次の通りである。

$$C_{pp} = 0.0015 - 0.005 (\text{それぞれのシナプスによって異なる}), C_{pi} = 0.02, C_{ip} = 0.01, C_{stim} = 0.05 (\mu\text{S})$$

$$V_{pp} = V_{pi} = V_{stim} = -10, V_{ip} = -70 (\text{mV})$$

$$\tau_{1(pp)} = \tau_{1(ip)} = \tau_{1(stim)} = 3, \tau_{1(pi)} = 1, \tau_{2(pp)} = \tau_{2(ip)} = \tau_{2(stim)} = 2, \tau_{2(pi)} = 0.5 (\text{ms})$$

付録 D

第 4 章での式(2-6)と(2-7)のパラメータは次の通りである。

$$C_{pp_CA3} = 0.0005 - 0.002 (\text{それぞれのシナプスによって異なる}), C_{pi_CA3} = 0.0007, C_{ip_CA3} = 0.05, \\ C_{pp_CA1} = 0.001, C_{pi_CA1} = 0.01, C_{ip_CA1} = 0.01 (\mu\text{S})$$

$$W_{\text{sch}} = 0.0003 - 0.001 \text{ (それぞれのシナプスによって異なる)}, W_{\text{per}} = 0.05, W_{\text{mossy}} = 0.1 \text{ } (\mu\text{S})$$

$$V_{\text{pp_CA3}} = V_{\text{pp_CA1}} = V_{\text{pi_CA3}} = V_{\text{pi_CA1}} = V_{\text{sch}} = V_{\text{per}} = V_{\text{mossy}} = -10, V_{\text{ip_CA3}} = V_{\text{ip_CA1}} = -70 \text{ (mV)}$$

$$\tau_{1(\text{pp_CA3})} = \tau_{1(\text{pp_CA1})} = \tau_{1(\text{sch})} = \tau_{1(\text{per})} = \tau_{1(\text{mossy})} = 3, \tau_{1(\text{ip_CA1})} = \tau_{1(\text{ip_CA3})} = 15, \tau_{1(\text{pi_CA3})} = \tau_{1(\text{pi_CA1})} = 1,$$

$$\tau_{2(\text{pp_CA3})} = \tau_{2(\text{pp_CA1})} = \tau_{2(\text{sch})} = \tau_{2(\text{per})} = \tau_{2(\text{mossy})} = 2, \tau_{2(\text{ip_CA3})} = \tau_{2(\text{ip_CA1})} = 10, \tau_{2(\text{pi_CA3})} = \tau_{2(\text{pi_CA1})} = 0.5 \text{ (ms)}$$

参考文献

- Benzi, R., Sutera, S. & Vulpiani, A., The mechanism of stochastic resonance. *Journal of Physics A*14, 453-457, 1981.
- Bi, G. and Poo, M., Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: Dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type, *J. Neurosci.* 18: 10464-10472, 1998.
- Bi, G. and Poo, M., Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited, *Annu. Rev. Neurosci.*, 24, 139-166, 2001.
- Bliss, T. V. P. and Collingridge, G. L., A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus, *Nature*, 361, 31-39, 1993.
- Brown, D. A. and Griffith, W. H., Persistent slow inward calcium current in voltage-clamped hippocampal neurones of the guinea-pig, *J. Physiol.* 337, 303-320, 1983.
- Bullock, T. H., Buzsáki, G. and McClune, M. C., Coherence of compound field potentials reveals discontinuities in the CA1-subiculum of the hippocampus in freely-moving Rats, *Neurosci.*, 38(3), 609-619, 1990.
- Bulsara, A. R. & Gammaitoni, L., Tuning in to noise, *Physics Today*, 49, 39-45, 1996.
- Buzsáki, G., Theta oscillations in the hippocampus, *Neuron*, 33, 325-340, 2002.
- Buzsáki, G., Leung, L. S. and Vanderwolf, C. H., Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat, *Brain Res. Rev.*, 6, 139-171, 1983.
- Buzsáki, G., Penttonen, M., Bragin, A., Nádasdy, Z. & Chrobak, J. J., Possible physiological role of the perforant path-CA1 projection, *Hippocampus*, 5, 141-146, 1995.
- Charpak, S., Paré, D. and Llinás, R., The entorhinal cortex entrains fast CA1 hippocampal oscillations in the anaesthetized guinea-pig: role of the monosynaptic component of the perforant path, *Eur. J. Neurosci.*, 7, 1548-1557, 1995.

- Chrobak, J. J. & Buzsáki, G., High-frequency oscillations in the output network of the hippocampal-entorhinal axis of the freely behaving rat, *J. Neurosci*, 16, 3056–3066, 1996.
- Colbert, C. M. & Levy, W. B., Electrophysiological and pharmacological characterization of perforant path synapses in CA1: mediation by glutamate receptors, *J. Neurophysi.*, 68, 1–8, 1992.
- Collins, J. J., Chow, C. C. & Imhoff, T. T., Stochastic resonance without tuning. *Nature London*, 376, 236–238, 1995.
- Corkin, S., What's new with the amnesic patient H.M., *Nature Reviews*, 3, 153–160, 2002.
- Debanne, D., Gähwiler, B. H. and Thompson, S. M., Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures, *J. Physiol.*, 507, 237–247, 1998.
- Douglas, J. K., Wilkens, L., Pantazelou, E. & Moss, F., Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance, *Nature*, 365, 337–340, 1993.
- Fauve, S. & Heslot, F., Stochastic resonance in a bistable system, *Physics Letters*, 97A, 5–7, 1983.
- Fortin, N. J., Agster, K. L. and Eichenbaum, H. B., Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events, *Nat. Neurosci.*, 5(5), 2002.
- Fricker, D., Verheugen, J. A. H. and Miles, R., Cell-attached measurements of the firing threshold of rat hippocampal neurones, *J. Physiol.*, 517, 3, 791–804, 1999.
- Froemke, R. C. and Dan, Y., Spike-timing-dependent synaptic modification induced by natural spike trains, *Nature*, 416, 433–438, 2002.
- Gluck, M. A. and Myers, C. E., *Gateway to memory: An introduction to neural network modeling of the hippocampus and learning*, The MIT Press, 2001.

- Hampson, R. E., Heyser, C. J. and Deadwyler, S. A., Hippocampal cell firing correlates of delayed-match-to-sample performance in the rat, *107*, 715–739, 1993.
- Hayashi, H. and Ishizuka, S., Chaotic responses of the hippocampal CA3 region to a mossy fiber stimulation in vitro, *Brain Res.*, 686, 194–206, 1995.
- Hebb, D., *The organization of behavior*, Wiley, p62, 1949.
- Hibbs, A. D., Singasaas, A. L., Jacobs, E. W., Bulsara, A. R., Bekkedahl, J. J. & Moss, F. Stochastic resonance in a superconducting loop with a Josephson barrier, *Journal of Applied Physics*, 77, 2582, 1995.
- Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F., A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J. Physiol*, 117, 500–544, 1952.
- Holscher, C., Anwyl, R. and Rowan, M. J., Stimulation on the positive phase of hippocampal theta rhythm induces long-term potentiation that can be depotentiated by stimulation on the negative phase in area CA1 in vivo, *J. Neurosci.*, 17(16), 6470–6477, 1997.
- Ishizuka, S. & Hayashi, H. Spontaneous epileptiform bursts and long-term potentiation in rat CA3 hippocampal slices induced by chaotic stimulation of mossy fibers, *Brain Research*, 686, 194–206, 1998.
- Jeffery, K. J., Gilbert, A., Burton S. and Strudwick, A., Preserved performance in a hippocampal-dependent spatial task despite complete place cell remapping, *Hippocampus*, 13, 175–189, 2003.
- Jinno, S., Ishizuka, S. and Kosaka, T., Ionic currents underlying rhythmic bursting of ventral mossy cells in the developing mouse dentate gyrus, *Eur. J. Neurosci.*, 17, 1338–1354, 2003.
- Kanamaru, T., Horita, T. & Okabe, Y., Stochastic resonance in the Hodgkin-Huxley network. *Journal of the Physical Society of Japan*, 67(12), 4058–4063, 1998.
- Kitano, K., Câteau, H. and Fukai, T., Sustained activity with low firing rate in a recurrent

- network regulated by spike-timing-dependent plasticity, *Neurocomputing*, 44(46), 473-478, 2002.
- Kocsis, B., Bragin, A. and Buzsáki, G., Interdependence of multiple theta generators in the hippocampus: a partial coherence analysis, *J. Neurosci.*, 19, 6200-6212, 1999.
- Lee, A. K. and Wilson, M. A., Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep, *Neuron*, 36, 1183-1194, 2002.
- Levy, N., Horn, D., Meilijson, I. and Ruppin, E., Distributed synchrony in a cell assembly of spiking neurons. *Neural Networks*, 14, 815-824, 2001.
- Li, X.-G., Somogyi, P., Ylinen, A. and Buzsáki, G., The hippocampal CA3 network: an in vivo intracellular labeling study, *J. Comp. Neurol.*, 339, 181-108, 1994.
- Lisman, J. E., Relating Hippocampal Circuitry to Function: Recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions, *Neuron*, 22, 233-242, 1999.
- Longtin, A. Stochastic resonance in neuron models, *Journal of Statistical Physics*, 70, 309-327, 1993.
- Louie, K. and Wilson, M. A., Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep, *Neuron*, 29, 145-156, 2001.
- Maeda, E., Kuroda, Y., Robinson, H. P., Kawana, A., Modification of parallel activity elicited by propagating bursts in developing networks of rat cortical neurons, *Eur. J. Neurosci.*, 10, 488-496, 1998.
- Magee, J. C. and Johnston, D., A synaptically controlled, associative signal for hebbian plasticity in hippocampal neurons, *Science*, 275, 209-213, 1997.
- Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M. and Sakmann, B., Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs, *Science*, 275, 213-215, 1997.
- Marr, D. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 262, 23-81, 1971.

- Mehta, M. R., Lee, A. K. and Wilson, M. A., Role of experience and oscillations in transforming a rate code into a temporal code, *Nature*, 417, 741–746, 2002.
- McNamara, B., Weisenfeld, K. & Roy, R., Observation of stochastic resonance in a ring laser, *Physical Review Letters*, 60, 2626–2629, 1988.
- McNaughton, B. L. and Morris, G. M., Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system, *TINS*, 10(10), 408–415, 1987.
- McNaughton, B. L., Barnes, C. A. and O'Keefe, J., The contributions of position, direction, and velocity to single unit activity in the hippocampus of freely-moving rats, *Exp. Brain Res.*, 52, 41–49, 1983.
- Moss, F., Douglass, J. K., Wilkens, L., Pierson, D. & Pantazelou, E., Stochastic resonance in an electronic Fitzhugh–Nagumo model, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 706, 26–41, 1993.
- Moss, F., Pierson, D. & O'Gorman, D., Stochastic resonance: Tutorial and update, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 4, 1383–1397, 1994.
- Muñoz, M. D., Núñez, A. and García-Austt, E., In vivo intracellular analysis of rat dentate granule cells, *Brain Res*, 509, 91, 1990.
- Nakashima, K., Hayashi, H., Shimizu, O. and Ishizuka, S., Long-term change in synaptic transmission in CA3 circuits followed by spontaneous rhythmic activity in rat hippocampal slices, *Neuroscience Research*, 40, 325–336, 2001.
- Nakazawa, K., Quirk, M. C., Chitwood, R. A., Watanabe, M., Yeckel, M. F., Sun, L. D., Kato, A., Carr, C. A., Johnston, D., Wilson, M. A., Tonegawa, S., Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in associative memory recall, *Science*, 297, 211–8, 2002.
- Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M. and Kato, K., Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification, *Nature*, 408, 584–588, 2000.
- Nozaki, D., Collins, J. J. and Yamamoto, Y., Mechanism of stochastic resonance

- enhancement in neuronal models driven by $1/f$ noise, *Physical Review E*, 60, 4637–4644, 1999.
- O'Keefe, J. and Nadel, L., *The hippocampus as a cognitive map*, Oxford: Clarendon Press, 1978.
- O'Keefe, J. and Recce, M. L., Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm, *Hippocampus*, 3, 317–330, 1993.
- Paulsen, O. and Moser, E. I., A model of hippocampal memory encoding and retrieval: GABAergic control of synaptic plasticity, *Trends Neurosci.*, 21, 273–278, 1998.
- Riani, M. & Simonotto, E., Stochastic resonance in the perceptual interpretation of ambiguous figures, a neural network model, *Physical Review Letters*, 72, 3120–3123, 1994 .
- Scoville, W. B. and Milner, B., Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 20, 11–21, 1957.
- Shaw, G. & Vasudevan, R., Persistent states of neural networks and the random nature of synaptic transmission. *Mathematical Biosciences*, 21, 207, 1974.
- Skaggs, W.E., McNaughton, B. L., Wilson, M.A. and Barnes, C.A., Theta phase precession in hippocampal neural populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*, 6, 149–172, 1996.
- Skaggs, W. E. and McNaughton, B. L., Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience, *Science*, 271, 1870–1873, 1996.
- Soltesz, I. & Deschênes, M., Low- and high-frequency membrane potential oscillation during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia, *Journal of Neurophysiology*, 70, 97–116, 1993.
- Song, S., Miller, K. D. and Abbott, L. F., Competitive Hebbian learning through

- spike-timing-dependent synaptic plasticity, *Nat. Neurosci.*, 3, 9, 919–926, 2000.
- Stacey, W. C. & Durand, D. M., Stochastic resonance improves signal detection in hippocampal CA1 neurons, *Journal of Neurophysiology*, 83, 1394–1402, 2000.
- Strata, F., Intrinsic oscillations in CA3 hippocampal pyramids: physiological relevance to theta rhythm generation. *Hippocampus*, 8, 666–679, 1998.
- Tamamaki, N. and Nojyo, Y., Crossing fiber arrays in the rat hippocampus as demonstrated by three-dimensional reconstruction, *J. Comp. Neurol.*, 303, 435–442, 1991 .
- Tateno, K., Hayashi, H. & Ishizuka, S., Complexity of spatiotemporal activity of a neural network model which depends on the degree of synchronization, *Neural Networks*, 11, 985–1003, 1998.
- Traub, R.D., Wong, R.K.S., Miles, R. and Michelson, H., A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *J. Neurophysiol.*, 66, 635–650, 1998.
- Traub, R. D., Jefferys, J. G. R. and Miles, R., Analysis of the propagation of disinhibition-induced after-discharges along the guinea-pig hippocampal slice in vitro. *J. Physiol.*, 472, 267, 1993.
- Treves, A. and Rolls, E. T., Computational analysis of the role of the hippocampus in memory, *Hippocampus*, 4, 374–391, 1994.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Paesschen, W. V. and Mishkin, M., Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory, *Science*, 277, 376–380, 1997.
- Wood, E. R., Dudchenko, P. A. and Eichenbaum, H., The global record of memory in hippocampal neuronal activity, *Nature*, 397, 613–616, 1999.
- Wu, C., Shen, H., Luk, W.P. and Zhang, L. A fundamental oscillatory state of isolated rodent hippocampus, *J. Physiol.*, 540, 509–527, 2002.

- Yamaguchi, Y. and McNaughton, B., Nonlinear dynamics generating theta phase precession in hippocampal closed circuit and generation of episodic memory, The Fifth International Conference on Neural Information Processing, 781–784, 1998.
- Yamaguchi, Y., Aota, Y., McNaughton, B. L. and Lipa, P., Bimodality of theta phase precession in hippocampal place cells in freely running rats, *J. Neurophysiol.*, 87, 2629–2642, 2002.
- Yeckel, M. F. and Berger, T. W., Spatial distribution of potentiated synapses in hippocampus: dependence on cellular mechanism and network properties, *J. Neurosci.* 18, 438–450, 1998.
- Yoshida, M., Hayashi, H. & Ishizuka, S. Periodic burst activity generated in a hippocampal neural network model by stochastic resonance., *Proceedings of the 7th International Conference on Neural Information Processing*, 2, 1295–1300, 2000.
- Yoshida, M., Hayashi, H., Tateno K. and Ishizuka, S., Stochastic resonance in the hippocampal CA3–CA1 model: a possible memory recall mechanism, *Neural Networks*, 15, 1171–1183, 2002.

対象論文

Motoharu Yoshida, Hatsuo Hayashi, Katsumi Tateno and Satoru Ishizuka, Stochastic resonance in the hippocampal CA3-CA1 model: a possible memory recall mechanism, *Neural Networks*, 15, 1171-1183, 2002.

Motoharu Yoshida and Hatsuo Hayashi, Regulation of spontaneous rhythmic activity and organization of pacemakers as memory traces by spike-timing-dependent synaptic plasticity in a hippocampal model, *Physical Review E*, 69, 011910, 2004.

Motoharu Yoshida and Hatsuo Hayashi, Organization of spatiotemporal activity through STDP as a mechanism for coding temporal sequences in the hippocampal model, *Proceedings of 4th WSEAS International Conference on Mathematics and Computers in Biology and Chemistry*, 2003.

Regulation of spontaneous rhythmic activity and organization of pacemakers as memory traces by spike-timing-dependent synaptic plasticity in a hippocampal model

Motoharu Yoshida^{1,*} and Hatsuo Hayashi^{2,†}¹*Department of Computer Science and Electronics, Graduate School of Computer Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology, Iizuka 820-8502, Japan*²*Department of Brain Science and Engineering, Graduate School of Life Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology, Wakamatsu-ku, Kitakyushu 808-0196, Japan*

(Received 9 May 2003; published 29 January 2004)

It is widely believed that memory traces can be stored through synaptic conductance modification of dense excitatory recurrent connections (ERCs) in the hippocampal CA3 region, namely associative memory. ERCs, on the other hand, are crucial to maintain spontaneous rhythmic activity in CA3. Since it is experimentally suggested that synaptic conductances of ERCs are modified through spike-timing-dependent synaptic plasticity (STDP), rhythmic activity might modify ERCs with the presence of STDP because rhythmic activity involves discharges of pyramidal cells. Memory patterns that are stored using ERCs might thus be modified or even destroyed. Rhythmic activity itself might also be modified. In this study, we assumed that the synaptic modification in the hippocampal CA3 was subject to STDP, and examined the coexistence of memory traces and rhythmic activity. The activity of the network was dominated by radially propagating burst activities (radial activities) that initiated at local regions and acted as pacemakers. The frequency of the rhythmic activity converged into one specific frequency with time, depending on the shape of the STDP functions. This indicates that rhythmic activity could be regulated by STDP. By applying theta burst stimulation locally to the network, we found that the stimulation whose frequency was higher than that of the spontaneous rhythmic activity could organize a new radial activity at the stimulus site. Newly organized radial activities were preserved for seconds after the termination of the stimulation. These results imply that CA3 with STDP has an ability to self-regulate rhythmic activity and that memory traces can coexist with the rhythmic activity by means of radial activity.

DOI: 10.1103/PhysRevE.69.011910

PACS number(s): 87.18.Hf, 05.65.+b, 87.18.Bb, 87.18.Sn

I. INTRODUCTION

The hippocampus is a brain tissue essential for storing and recalling memories. Underlying mechanisms for storing memories are widely believed to be modification of synaptic conductances between neurons. The hippocampal CA3 network has dense excitatory recurrent connections (ERCs) between pyramidal cells [1,2] and it is widely believed that CA3 has the capability for storing information by synaptic potentiation between specific neurons; so called associative memory [3–5].

Recently, much work has been done about hippocampal activity related to spatial animal behavior. Place cells, which fire corresponding primarily to an animal's position, have been found in the CA3 region as well as other regions in the hippocampus [6,7]. Nakazawa and his colleagues compared knockout (KO) mice that had no NMDA receptor in the CA3 region with wild type mice, in spatial tasks [8]. The KO mice could not modify synaptic conductances between ERCs in CA3 because of the absence of NMDA receptors. The KO and wild type mice could perform equally well the spatial task using spatial cues as landmarks. However, the spatial abilities of KO and wild type mice were different when some of the spatial cues were missing. The spatial ability of the

KO mice was significantly worse compared to the wild type. This suggests that information about spatial cues was linked together in wild type mice, producing an associative memory through modification of synaptic conductances of ERCs in CA3. Because of the associative memory, wild type mice would have been able to reproduce activity of CA3 that was the same or similar to the activity produced under full cue condition, even if some cues were missing.

The hippocampal CA3 region shows rhythmic activity such as theta rhythm. Whether the CA3 region generates theta rhythm by itself or only receives theta rhythm from other regions of the brain has been a matter of controversy. However, many experimental results support the idea that CA3 is a theta rhythm generator [9]. CA3 pyramidal cells have intrinsic properties to oscillate in a theta frequency range [10]. The CA1 stratum radiatum and dentate molecular layer are axonal target regions of CA3 pyramidal cells. Theta rhythms observed in those regions are strongly correlated to each other, while these rhythms are weakly correlated to theta rhythms that are projected from the entorhinal cortex [11]. Wu and his colleagues have observed the rhythmic activity of CA3 in an isolated hippocampus [12]. They have also reported that the rhythmic activity almost disappears when AMPA-receptor mediated channels are blocked. These findings imply that the CA3 network can generate rhythmic activity spontaneously and ERCs are crucial for rhythm generation.

Long-term synaptic modification that depends on the relative timing of pre- and postsynaptic spikes has been observed experimentally in many brain tissues including the hippocampus.

*Email address: a792013m@iizuka.isc.kyutech.ac.jp

†Author to whom correspondence should be addressed. Email address: hayashi@brain.kyutech.ac.jp

ampal CA3 region [13–17]; this is known as spike-timing-dependent synaptic plasticity (STDP). As one pair of pre- and postsynaptic spikes can modify the synaptic conductance under the consequence of STDP, synaptic modifications such as long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) do not require strong activation of neurons or high frequency stimulation from outside of the network. This implies that synaptic modification might occur continuously in neural networks that cause spontaneous activity. Therefore, spontaneous rhythmic activity in the CA3 network might modulate the strength of ERCs and might change its own rhythmic activity due to ERC modification. This further implies that even if any kinds of memory traces, such as associative memory, are stored as spatially distributed conductances of ERCs, they might be altered or destroyed by the spontaneous rhythmic activity.

In this study, using a hippocampal CA3 network model that causes spontaneous rhythmic activity, we investigated (1) how the temporal and spatial features of spontaneous rhythmic activity were altered by STDP, and (2) how input signals from outside of the network could organize memory traces that could coexist with the rhythmic activity. As a result of numerical simulations, we found that radially propagating activities which initiated at local regions and acted as pacemakers emerged in the CA3 network. When radially propagating activities were organized, the frequency of the spontaneous rhythmic activity converged into a specific frequency, depending on the shape of the STDP function. We also found that burst stimulation, whose frequency was higher than that of the spontaneous rhythmic activity, could organize a new radially propagating activity at the stimulus site, while lower frequency burst stimulation could not. Newly organized radially propagating activities were preserved for several seconds after the termination of the stimulation. These results imply that the hippocampal CA3 region has the ability to regulate its own rhythmic activity and preserved radially propagating activities can coexist with rhythmic activity as memory traces.

II. METHODS

A. The hippocampal CA3 network model

1. Cell models

The pyramidal cell model is a single-compartment model developed by Tateno *et al.* [18]. The equations of the pyramidal cell model are as follows:

$$\begin{aligned} CdV/dt = & g_{\text{Na}}m^2h(V_{\text{Na}} - V) + g_{\text{Ca}}s^2r(V_{\text{Ca}} - V) \\ & + g_{\text{Ca}(\text{low})}s_{\text{low}}^2r_{\text{low}}(V_{\text{Ca}} - V) + g_{\text{K}(\text{DR})}n(V_{\text{K}} - V) \\ & + g_{\text{K}(\text{A})}ab(V_{\text{K}} - V) + g_{\text{K}(\text{AHP})}q(V_{\text{K}} - V) \\ & + g_{\text{K}(\text{C})}c \min(1, \chi/250)(V_{\text{K}} - V) + g_{\text{L}}(V_{\text{L}} - V) \\ & + g_{\text{af}}(V_{\text{syn(e)}} - V) + I_{\text{syn}}, \end{aligned} \quad (1)$$

$$dz/dt = \alpha_z(1 - z) - \beta_z z, \quad (2)$$

$$d\chi/dt = -\phi I_{\text{Ca}} - \beta_{\chi}\chi. \quad (3)$$

The constants g_y and V_y are the maximum conductance and the equilibrium potential for ion channels, respectively; the subscript y stands for Na, Ca, Ca(low), K(DR), K(A), K(AHP) and K(C). The constants, g_{L} and g_{af} , are the conductances for leakage and afferent excitatory synapses, and V_{L} and $V_{\text{syn(e)}}$ are the equilibrium potential of the leakage and the excitatory synapses, respectively. Different g_{af} values ($g_{\text{af}(\text{center})}$, $g_{\text{af}(\text{edge})}$ and $g_{\text{af}(\text{corner})}$) were used depending on the location of the pyramidal cells in the network, as stated in the following section. The variable z is the ion-gating variable; z stands for m , h , s , r , s_{low} , r_{low} , n , a , b , q and c . I_{Ca} is the sum of the second and the third terms on the right-hand side of Eq. (1). I_{syn} is the sum of synaptic currents. Parameter values and equations of the rate constants, α_z and β_z , are listed in Appendix A.

The low threshold Ca^{2+} channel [the third term on the right-hand side of Eq. (1)] provides persistent inward Ca^{2+} current as observed in the real CA3 pyramidal cell [19]. Because of this inward current, the CA3 pyramidal cell does not have a resting potential. The membrane potential is depolarized slowly and the cell fires spontaneously without any external stimulation (even if the value of g_{af} is 0 μS). Firing involves further Ca^{2+} influx mainly through the high threshold Ca^{2+} channel [the second term on the right-hand side of Eq. (1)] and intracellular Ca^{2+} concentration [χ in Eq. (1)] increases during repetitive firing. The increase in the Ca^{2+} concentration in turn activates the Ca^{2+} -activated K^+ and the AHP K^+ currents [the sixth and seventh terms on the right-hand side of Eq. (1)] and the K^+ currents hyperpolarize the membrane potential. This hyperpolarization interrupts spikes, and burst is formed [upper trace in Fig. 1(b)].

In this way, the Ca^{2+} and Ca^{2+} -activated K^+ currents cause slow oscillations, and the Na^+ and delayed K^+ currents cause fast oscillations (spikes). Because of the interaction of the fast and slow oscillations, the pyramidal cell model shows successive bifurcations, from periodic bursts to periodic single spike trains through chaos, with increase in the constant outward current. These firing patterns agree well with the experimental observations [18].

Interneurons in the hippocampus can be classified into fast spiking and nonfast spiking neurons [20]. As the fast spiking neurons do not cause adaptation, the fast spiking neurons would have greater influence on the activity of neural networks. We therefore adopted fast spiking interneurons in this study. Although the fast spiking interneurons have Ca^{2+} -activated K^+ channels, it is supposed that elevation of the intracellular Ca^{2+} concentration is suppressed by an intracellular Ca^{2+} buffer, and effects of the Ca^{2+} -activated K^+ channels are small [21]. The interneuron model therefore contains only Na^+ , delayed K^+ , and leak currents. The parameters of the interneuron model were adjusted to reproduce the firing pattern of the interneuron observed experimentally by Kawaguchi and Hama [20], and Miles [22]. The equations of the interneuron model are as follows:

$$\begin{aligned} CdV/dt = & g_{\text{Na}}m^3h(V_{\text{Na}} - V) + g_{\text{K}(\text{DR})}n^4(V_{\text{K}} - V) \\ & + g_{\text{L}}(V_{\text{L}} - V) + I_{\text{syn}}, \end{aligned} \quad (4)$$

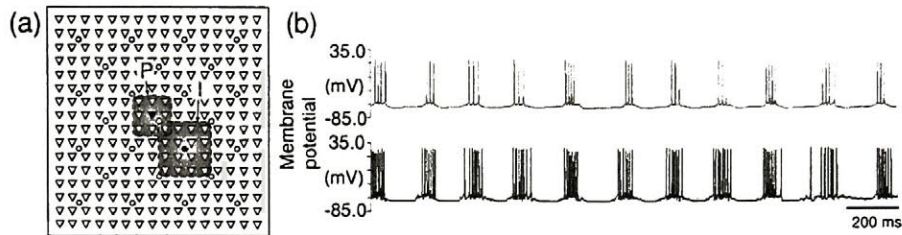


FIG. 1. Hippocampal CA3 network model and firing patterns of neurons. (a) CA3 network model. 256 pyramidal cells (triangles) are placed on 16×16 lattice points. Each pyramidal cell is connected to the nearest and the next-nearest neighbors through excitatory synapses. For example, the pyramidal cell shown by the filled triangle is connected to/from pyramidal cells within the area P. 25 interneurons (circles) are placed uniformly among pyramidal cells. Each interneuron receives excitatory synaptic input from 16 nearby pyramidal cells and inhibits the same cells. For example, the interneuron shown by the filled circle is connected from/to pyramidal cells within the area I. (b) Firing patterns. The upper trace is the firing pattern of the pyramidal cell shown by the filled triangle in (a). The lower trace is the firing pattern of the interneuron closest to that pyramidal cell. Pyramidal cells cause bursts of firing spontaneously, and interneurons fire because of excitatory synaptic input from nearby pyramidal cells.

$$dz/dt = \alpha_z(1-z) - \beta_z z. \quad (5)$$

The lower trace in Fig. 1(b) shows a firing pattern of an interneuron in the network. See Appendix A for the parameter values and voltage dependence of the rate constants, α_z and β_z .

2. Connectivity in the network

In the CA3 network model, 256 pyramidal cells are placed on 16×16 lattice points [Fig. 1(a)]. Each pyramidal cell is recurrently connected to the nearest and next-nearest neighbors through excitatory synapses (ERCs) (e.g., the area P for the pyramidal cell indicated by the filled triangle). 25 interneurons are placed uniformly among the pyramidal cells. Each interneuron receives excitatory synaptic input from 16 nearby pyramidal cells and inhibits the same cells (e.g., the area I for the interneuron indicated by the filled circle). The equations for each of the synaptic currents take the following form:

$$I_{\text{syn}} = g_{\text{syn}}(V_{\text{syn}} - V), \quad (6)$$

$$g_{\text{syn}} = C_{\text{syn}}(\exp(-t/\tau_{1(\text{syn})}) - \exp(-t/\tau_{2(\text{syn})})). \quad (7)$$

The subscript “syn” is referred to as pp, pi, and ip for excitatory recurrent connections between pyramidal cells (ERCs), excitatory connections from pyramidal cells to interneurons, and inhibitory connections from interneurons to pyramidal cells, respectively. Excitatory synaptic input through mossy fiber takes the same form as Eqs. (6) and (7), where “syn” is referred to as stim. While synaptic conductances, C_{pi} , C_{ip} and C_{stim} , are fixed throughout this paper and uniform over the whole network, each C_{pp} is modified independently through STDP during simulation (see below). Parameter values in Eqs. (6) and (7) are listed in Appendix B. The delay of the synaptic transmission is 1 ms at all kinds of synapses.

In the present network model, pyramidal cells placed on the edges and next to the edges of the network receive inhibitory input from only one interneuron, while the others receive it from two interneurons. Moreover, pyramidal cells

on the edges and the corners receive excitatory input from only five and three nearby pyramidal cells respectively, while others receive it from eight pyramidal cells. Less inhibition and less excitation make pyramidal cells fire with shorter interburst interval because of less hyperpolarization and less Ca^{2+} influx. To reduce these edge effects, g_{af} values of pyramidal cells placed at the corners ($g_{\text{af,corner}}$) and on the edges ($g_{\text{af,edge}}$) were set smaller than those of the rest of the network ($g_{\text{af,center}}$), as listed in Appendix A.

B. Synaptic modification

ERC conductances (C_{pp}) in CA3 can be modified by STDP as experimentally shown [15]. Synaptic conductances from pyramidal cells to interneurons and vice versa in CA3 might also be modified by STDP, but experimental results suggesting such synaptic modification have not yet been reported. In this model, synaptic conductances between pyramidal cells and interneurons are therefore fixed and uniform.

The modification function $F(\Delta t)$ is as follows:

$$F(\Delta t) = \begin{cases} M \exp((\Delta t - T_{\text{bias}})/\tau) & \text{if } -T \leq \Delta t - T_{\text{bias}} < 0, \\ -M \exp(-(\Delta t - T_{\text{bias}})/\tau) & \text{if } 0 < \Delta t - T_{\text{bias}} \leq T, \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (8)$$

Δt denotes the relative spike timing between pre- and postsynaptic spikes (the time of the presynaptic spike minus the time of the postsynaptic spike). The time constant τ and the maximal modification M are 20 ms and 0.05, respectively, throughout this paper. The parameter T_{bias} shifts the STDP function to the left or right along the Δt axis. When the value of $T_{\text{bias}} = 0$, $F(\Delta t)$ is a well-tested STDP function [23–25], which is a simple approximation of the experimental results obtained by Bi and Poo [16] using dissociated and cultured hippocampal cells. Figure 3(f) shows the shape of $F(\Delta t)$ with $T_{\text{bias}} = 0$. The STDP function is symmetric with respect to the origin when T_{bias} is 0. Experimentally observed

STDP function for ERCs in CA3 is asymmetric with respect to the origin [15]. A variety of values of T_{bias} were tested in Sec. III B to investigate effects of the asymmetric shape of the STDP function on rhythm regulation [Figs. 4(a_i)–(a_{iii})]. By setting $T = 100$ ms, we neglected synaptic modification in the Δt range where the absolute amount of the modification function ($|F(\Delta t)|$) was less than 0.00034. The modification of the ERC conductance C_{pp} was limited to the range $C_{\text{min}} \leq C_{\text{pp}} \leq C_{\text{max}}$, where C_{min} and C_{max} were 0.0015 and 0.005 μS , respectively. Each pair of pre- and postsynaptic spikes modifies C_{pp} by the following equation:

$$C_{\text{pp}} \leftarrow C_{\text{pp}} + C_{\text{max}} F(\Delta t). \quad (9)$$

However, if $C_{\text{pp}} > C_{\text{max}}$, C_{pp} was set to C_{max} , and if $C_{\text{pp}} < C_{\text{min}}$, C_{pp} was set to C_{min} to keep the value of C_{pp} in the range between C_{min} and C_{max} .

C. Relative spike timing histogram and estimation of plastic change of C_{pp}

In Secs. III B to D, histograms of relative spike timing Δt will be shown. Every pair of spike timing of pre- and postsynaptic cells during a specific time window [for example, 35–50 s in Fig. 4(b)] was counted to obtain a histogram of the relative spike timing Δt at a synapse. The range of Δt was $-T$ to T , and the bin of Δt was 5 ms. Note that in Sec. III B, histograms at every ERC synapse in the network are added up to obtain a total relative spike timing histogram. In Secs. III C and D, histograms at synapses from proximal to distal cells are added up. The histograms are normalized by the total number of spike pairs.

The value E_{PD} was defined as follows, to estimate whether C_{pp} was potentiated or depressed on average.

$$E_{\text{PD}} = \sum_{i=-19}^{20} [H(i)F(5i-5/2)]. \quad (10)$$

$H(i)$ is the height of the bar at the i th bin of Δt in the relative spike timing histogram at a synapse. $F(5i-5/2)$ is the value of the STDP function at the center of the i th bin. The positive and negative values of E_{PD} indicate that C_{pp} is potentiated and depressed, respectively, on average in the time window.

D. Measurement of spatially asymmetric ERCs and degree of radial ERC

Each pyramidal cell receives ERCs from its neighboring pyramidal cells as mentioned above. These ERC conductances, C_{pps} , are modified by STDP; some are potentiated and the others are depressed during simulation. This causes spatially asymmetric C_{pps} . The spatial asymmetry is represented by the orientation and length of the bars located at every location of pyramidal cells in the network, as shown in Fig. 2(a) and Fig. 3(a). The bar for i th pyramidal cell is obtained as follows. Vectors corresponding to excitatory connections are obtained first; each vector is oriented from one of the presynaptic pyramidal cells (one of the neighbors) to the postsynaptic cell (i th cell) and the length of the vector is

proportional to C_{pp} . Next, these vectors are summed and the length of the summed vector is normalized by dividing it with $C_{\text{max}}(1+\sqrt{2})$ so that the length of the normalized vector \mathbf{V}_i does not exceed unity. The vector \mathbf{V}_i is shown as the bar originating from the position of the i th pyramidal cell. Therefore, activity of the pyramidal cells is most likely to propagate to the direction of the bar. Pyramidal cells that may have bars whose length is unity (maximal) are only at the edge of the network where the cells have less than eight ERCs. In the other area where pyramidal cells have eight ERCs, the maximum length of the bars is 0.7, because even if one of the ERC conductances C_{pp} is 0.005 μS (C_{max}), the ERC conductance on the opposite side is at least 0.0015 μS (C_{min}).

The value D_{rad} was defined as follows to measure the degree of radial ERC (see Sec. III A for radial-ERC):

$$D_{\text{rad}} = \frac{\sum_i^n (V_i I_i)}{n}. \quad (11)$$

\mathbf{V}_i is the vector corresponding to the bar at the i th pyramidal cell, as mentioned above. \mathbf{I}_i is the vector whose orientation is from the center of the radial ERC (the center of the cluster of cells stimulated; see Sec. III C and D) to the position of the i th pyramidal cell, and whose length is unity. The value D_{rad} is obtained in a circular area whose radius is six times larger than the distance between pyramidal cells, as indicated in Figs. 5(b) and 6(b). n is the number of pyramidal cells that are in the circular area and summation is done among these cells. The value of D_{rad} is the largest when each \mathbf{V}_i in the circle is identical to \mathbf{I}_i and gradually decreases as the difference between \mathbf{V}_i and \mathbf{I}_i increases.

E. Measurement of spatial dynamics

The spatial dynamics of the network was measured as directions of propagation of burst activity at locations of pyramidal cells, and shown as wedge-shaped arrows [Fig. 2(e), Fig. 3(e), and Fig. 6(e_{viii})]. To identify the directions of propagation of burst activity, we first observed times of burst occurrence. As each burst consisted of several spikes, we used the time of the first spike to define the time of the burst.

The wedge-shaped arrow at each pyramidal cell (the i th pyramidal cell) was obtained as follows. For occurrence of each burst of the i th cell at time bt_i , bt_i was compared to the times of bursts of the nearest eight surrounding pyramidal cells. At each of the eight surrounding cells, the time of the burst occurrence, bt_j , closest in time to bt_i was detected ($j=1$ to 8 for each i). The differences between bt_i and bt_j ($delay_{ij} = bt_j - bt_i$) were obtained.

Since wave fronts of burst propagation are roughly vertical to the direction of propagation, the i th and the j th cells on the wave front fire at almost the same time ($delay_{ij} \sim 0$). On the other hand, the j th cell that produces the largest $delay_{ij}$ (we define such j as J) corresponds roughly to the direction of propagation from the i th cell. The vector orienting from the i th cell to the J th cell was obtained; the length of the vector was unity.

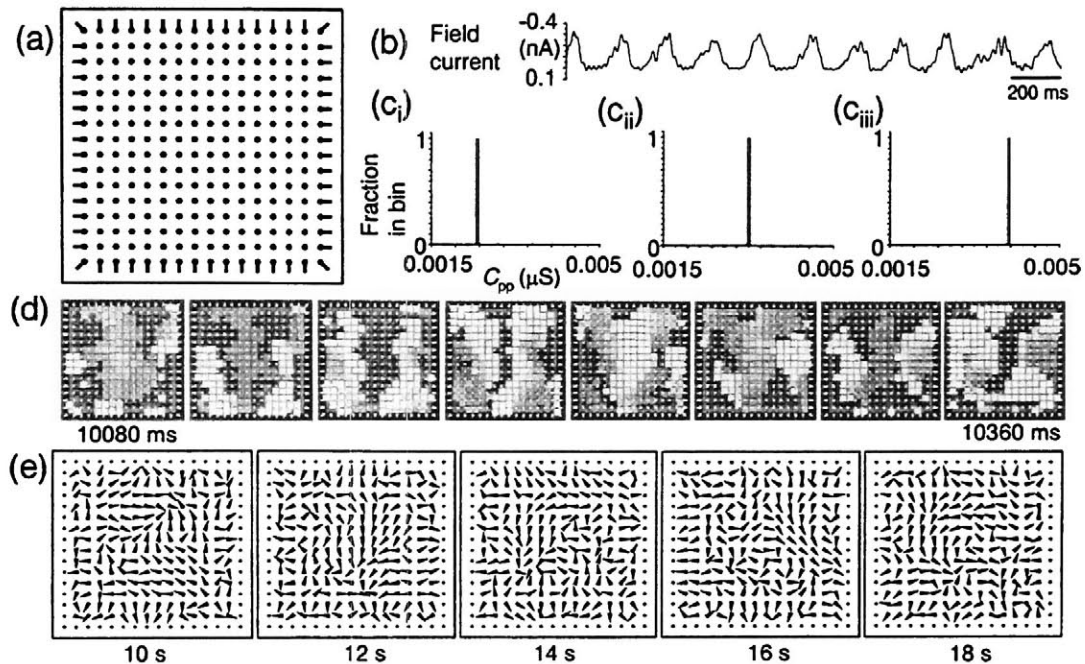


FIG. 2. Spontaneous rhythmic activity before applying STDP algorithm. (a) Spatial pattern of C_{pp} s at 10 s. The size of filled circles placed on 16×16 lattice points indicates the average C_{pp} s from surrounding pyramidal cells to each pyramidal cell. The bar extending from each circle is the vector V_i (see Methods), which indicates the spatial asymmetry of C_{pp} s. (b) Field current obtained from synaptic currents at the center of the network. (c_i)–(c_{iii}) Distributions of C_{pp} in the network at 10 s. The initial C_{pp} s are 0.0025, 0.0033, and 0.004 μ S, respectively. (d) Spatiotemporal activity of the network. Each square corresponds to a pyramidal cell. White squares indicate that pyramidal cells are firing. Intervals between frames are 40 ms. (e) Patterns of direction of burst propagation. Wedge-shaped arrows show directions of propagation at locations of pyramidal cells (see Methods). Intervals between frames are 2 s. Directions of propagation vary with time and the network does not show any orderly propagation.

In this way, such vectors were obtained for all bursts of the i th cell during a specific period of time [two seconds in Fig. 2(e) and Fig. 3(e), and five seconds in Fig. 6(e_{viii})] and the vectors were summed. A wedge-shaped arrow at the place of the i th pyramidal cell shows the direction of the summed vector. The length of the summed vector was ignored for clarity of figures. We showed filled circles instead of arrows at edges of the network as correct measurement of the direction was not performed, due to less than eight neighboring pyramidal cells.

III. RESULTS

A. Regulation of spontaneous rhythmic activity by a symmetric STDP function

We examined how STDP influenced the spontaneous rhythmic activity. Values of C_{pp} s were initially uniform over the whole network. Five initial C_{pp} s were tested: 0.0015, 0.0025, 0.0033, 0.004 and 0.005 μ S. Figure 2(a) shows the spatial pattern of C_{pp} s in the initial period of 0–20 s ($C_{pp} = 0.0033 \mu$ S) before applying STDP algorithm. The size of each filled circle at the locations of pyramidal cells shows the total amount of C_{pp} s from surrounding cells to the corresponding pyramidal cell. The length of each bar initiating from filled circles shows the degree of asymmetry of C_{pp} s

(see Methods). Sizes of filled circles are the same and no bar is seen except at the edges because all C_{pp} values are the same.

Each pyramidal cell causes spontaneous bursts of discharges and excites the neighboring pyramidal cells through ERCs. Bursts of action potentials propagate across the CA3 network. Figure 2(d) shows an example of spatial propagation in the network ($C_{pp} = 0.0033 \mu$ S). The white squares indicate discharging pyramidal cells. The interval between each panel is 40 ms. Figure 2(e) shows spatial patterns of the direction of propagation. The time scale is longer than that in Fig. 2(d), to show whether persistent pattern of propagation exists or not. Wedge-shaped arrows in each panel show average directions of propagation at places of pyramidal cells every two seconds (See Methods). The patterns of direction differ from each other and do not show any persistent orderly propagation. In other words, propagation occurs irregularly in various directions due to uniform C_{pp} .

Rhythmic activity of the network depends on the C_{pp} value. A larger value of C_{pp} results in a greater number of discharges of pyramidal cells in each burst. As mentioned above, discharges of pyramidal cells are accompanied by the inward Ca^{2+} current through high-threshold Ca^{2+} channels. Although the Ca^{2+} current depolarizes the cells, the increase in the Ca^{2+} concentration inside the cells, in turn, activates

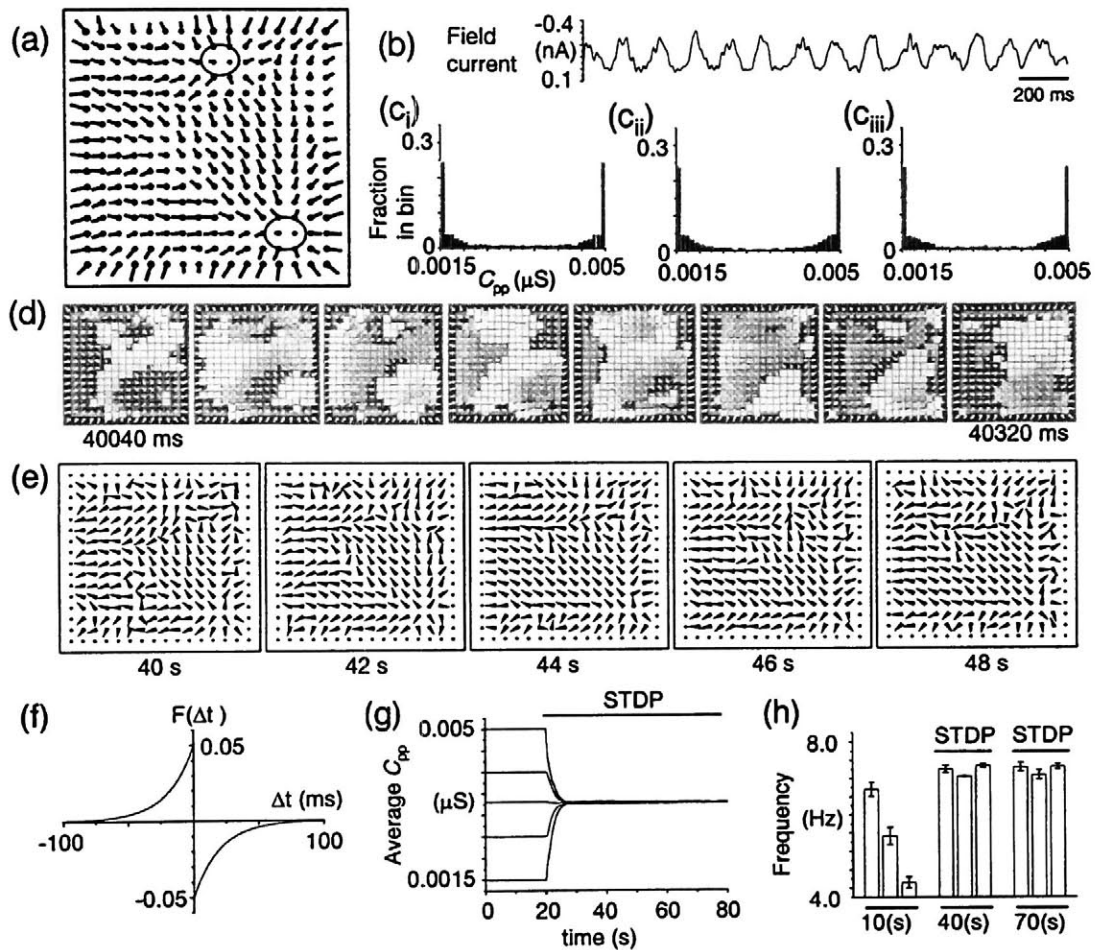


FIG. 3. Spontaneous rhythmic activity after applying STDP algorithm. (a) Spatial pattern of C_{pp} s at 40 s. Two ovals indicate the locations of SORAs that emerge after applying STDP. Note that C_{pp} s from SORAs to the surrounding region are potentiated. (b) Field current obtained from SORAs at the center of the network. (c)_i–(c)_{iii}) Distributions of C_{pp} in the network at 40 s. The initial C_{pp} s are 0.0025, 0.0033, and 0.004 μ S, respectively. After applying STDP, the C_{pp} distributions split to upper and lower limits regardless of initial C_{pp} s. (d) Spatiotemporal activity of the network. Each square corresponds to a pyramidal cell. White squares indicate that pyramidal cells are firing. Intervals between frames are 40 ms. Propagation started from SORAs after applying STDP. (e) Patterns of direction of burst propagation. Propagations of burst activity from SORAs to the surrounding region were maintained. (f) STDP function. $T_{bias}=0$. (g) Average C_{pp} over the whole network. Initial C_{pp} s are 0.005, 0.004, 0.0033, 0.0025, and 0.0015 μ S from top to bottom. Average C_{pp} s converged to about 0.0033 μ S regardless of initial C_{pp} s. (h) Frequencies of the field currents. Three bar charts at 10, 40, and 70 s indicate the mean frequency of the field currents obtained at five different sites in the network for 17 s (3–20 s, 33–50 s, and 63–80 s, respectively); the initial C_{pp} s are 0.0025, 0.0033, and 0.004 μ S from left to right at each bar chart. Error bars indicate standard deviation. Rhythmic activity converged to about 7.3 Hz regardless of the initial C_{pp} s.

calcium-activated K^+ channels and the cells are hyperpolarized. The hyperpolarization interrupts discharges and consequently bursts are formed. A greater number of spikes causes higher intracellular Ca^{2+} concentration, which then activates Ca^{2+} -activated K^+ channels more strongly. The membrane potential is eventually hyperpolarized for a longer period of time and the interburst interval increases. On the other hand, a smaller value of C_{pp} causes fewer discharges in each burst and a smaller amount of Ca^{2+} influx. Therefore, larger and smaller C_{pp} s cause longer and shorter interburst intervals, respectively.

To examine the rhythmic activity of the network, we obtained a field current that was defined as the sum of the synaptic currents induced in sixteen pyramidal cells at the central area of the network [Fig. 2(b) and Fig. 3(b)] (see Tateno *et al.* [18] for details about the field current). High-frequency components of the field currents were removed by a low-pass filter (50 Hz cutoff). Figure 2(b) shows the field currents before applying the STDP algorithm; C_{pp} is 0.0033 μ S. Peaks of field current oscillations reflect burst discharges of corresponding sixteen pyramidal cells. Larger C_{pp} makes rhythmic activity slower, and smaller C_{pp} makes

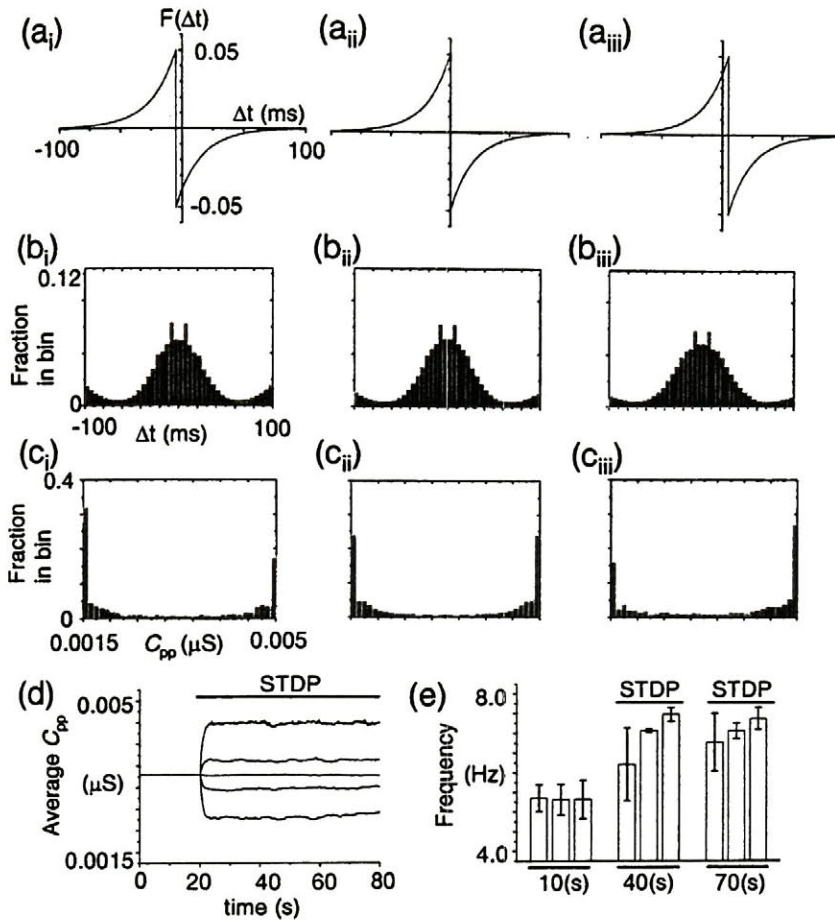


FIG. 4. Regulation of spontaneous rhythmic activity by asymmetric STDP functions. (i)–(iii) The values of T_{bias} are -5 , 0 , and 5 ms, respectively. (a) STDP functions. (b) Total relative spike timing histogram of all ERC synapses in the network. Total relative spike timing histogram is symmetric regardless of the value of T_{bias} . (c) C_{pp} distribution. Larger value of T_{bias} causes greater number of potentiated ERCs. (d) Average of all C_{pp} s. $T_{\text{bias}} = 10, 5, 0, -5$, and -10 ms from top to bottom. Converged average C_{pp} depends on T_{bias} . (e) Frequency of the field current. Three bar charts at 10, 40, and 70 s indicate the mean frequency of field currents obtained at five different sites in the network for 17 s (3–20 s, 33–50 s and 63–80 s, respectively); $T_{\text{bias}} = 5, 0, -5$ ms at each bar chart. Error bars indicate standard deviations. Converged frequency also depends on T_{bias} .

it faster. Tateno *et al.* [18] have shown betalike ($C_{\text{pp}} = 0.001 \mu\text{S}$), thetalike ($C_{\text{pp}} = 0.002$ and $0.003 \mu\text{S}$) and deltalike ($C_{\text{pp}} = 0.004, 0.005$ and $0.006 \mu\text{S}$) field current rhythms depending on the C_{pp} value. The three bars at “10 s” in Fig. 3(h) show the frequencies of the rhythmic activity when C_{pp} s are $0.0025, 0.0033$ and $0.004 \mu\text{S}$, respectively. The frequency of the principal peak of the power spectrum was measured.

Figures 2(c_i)–(c_{iii}) show the distributions of C_{pp} in the network; C_{pp} s are $0.0025, 0.0033$ and $0.004 \mu\text{S}$, respectively. Because C_{pp} s are fixed uniformly in the network, each distribution shows only one bar with unity length at corresponding C_{pp} .

C_{pp} s were subject to the STDP function [Fig. 3(f), $T_{\text{bias}} = 0$] during the period of 20–80 s. Potentiation and depression of C_{pp} s were caused, because pyramidal cells fired in slightly different timing from nearby cells due to propagations of burst activity. Consequently, a distinct spatial pattern of C_{pp} appeared. Figure 3(a) shows the spatial pattern of C_{pp} at 40 s (initially $C_{\text{pp}} = 0.0033 \mu\text{S}$). There exist two local regions (indicated by ovals) where the sizes of filled circles are smaller than those in the surrounding region, and bars initiating from filled circles in the surrounding region point radially (from ovals to the surrounding region). This indicates that C_{pp} s from the surrounding region to two local regions indicated by ovals are depressed, while C_{pp} s from the local

regions to the surrounding region are potentiated. We call such spatial patterns of ERC “radial ERC.” Radial ERCs are self-organized at various locations depending on the initial C_{pp} . Bursts of action potentials initiate at the local regions and propagate to the surrounding region along the directions of reinforced C_{pp} s [Fig. 3(d), initially $C_{\text{pp}} = 0.0033 \mu\text{S}$]. The directions of arrows in Fig. 3(e) show that the burst activity propagates from the two local regions, which correspond to the two local regions in Fig. 3(a). In contrast to Fig. 2(e), the directions of arrows are similar in all panels, indicating that this pattern of propagation is persistent. The local regions thus work as pacemakers of the network. We call this kind of propagation of activity “radial activity” and the local regions “source of radial activity (SORA).”

The average C_{pp} in SORA was about $0.002 \mu\text{S}$ while the average C_{pp} in the surrounding region was about $0.0033 \mu\text{S}$. We estimated frequencies of spontaneous rhythmic activity of pyramidal cells in SORA and the surrounding region, as follows. When C_{pp} s were fixed uniformly at $0.002 \mu\text{S}$ over the whole network, pyramidal cells caused two to three discharges per burst, resulting in the 8.4 Hz rhythmic activity (data not shown). On the other hand, when C_{pp} s were fixed uniformly at $0.0033 \mu\text{S}$ over the whole network, pyramidal cells caused three to four discharges per burst, resulting in the 5.7 Hz rhythmic activity. This indicates that pyramidal cells placed in SORA spontaneously cause faster rhythmic

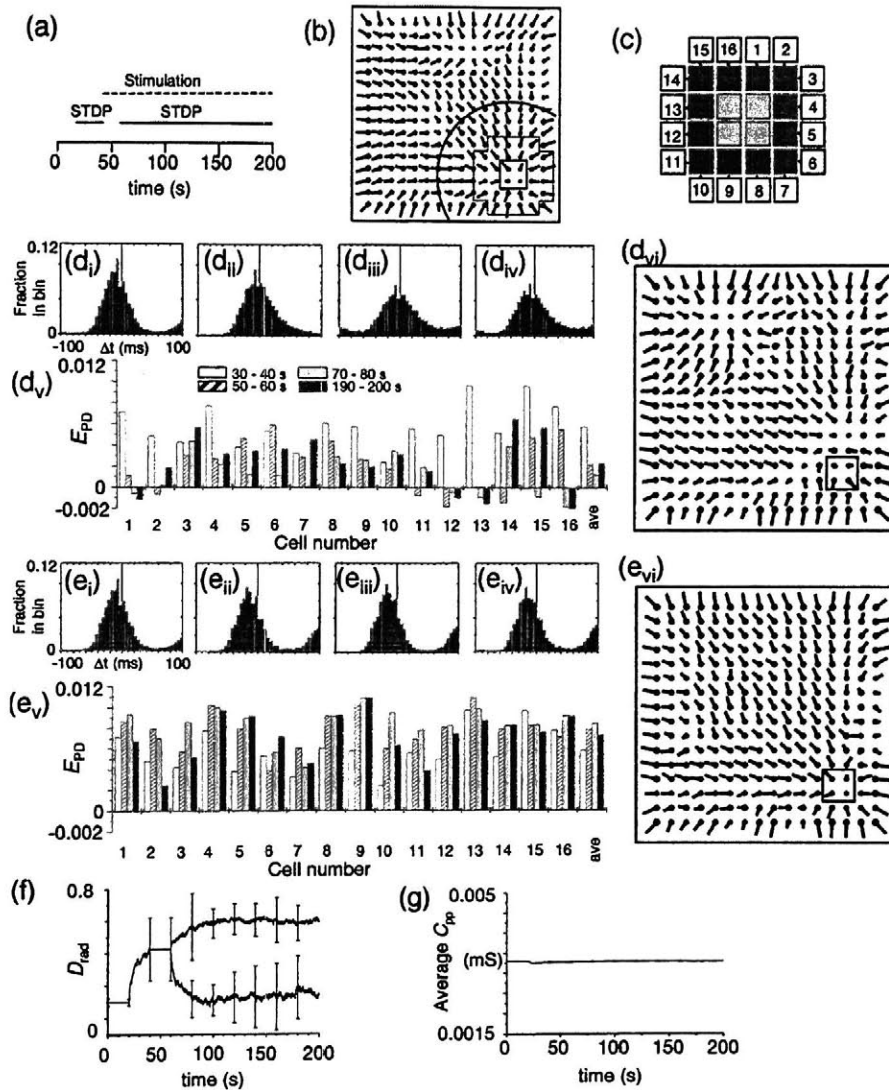


FIG. 5. Input to the self-organized SORAs. (a) Simulation protocol. STDP was applied from 20 to 40 s and from 60 to 200 s (solid lines). Theta burst stimulation was applied from 40 to 200 s (dotted line). (b) Spatial pattern of C_{pp} before applying stimulation. Stimulation was applied to the four pyramidal cells in the small square and the value D_{rad} was evaluated based on the V_{IS} (see Methods) inside the arc around the stimulus site. The spatial pattern is identical to that in Fig. 3(a). (c) Magnification of the stimulus site that corresponds to the area indicated by dotted lines in Fig. 5(b). Each square corresponds to a pyramidal cell. Four shadowed cells are the stimulated cells. Filled cells are called "proximal cells" and numbered cells are called "distal cells." (d) 5 Hz burst stimulation was applied. (e) 8 Hz burst stimulation was applied. (i)–(iv) Average relative spike timing histograms of sixteen synapses from proximal to neighboring distal cells at the intervals of 30–40, 50–60, 70–80, and 190–200 s, respectively. The histogram becomes flat and symmetric by 5 Hz burst stimulation. (v) E_{PD} values of sixteen synapses from proximal to neighboring distal cells. "ave" means the average of E_{PD} values of the sixteen synapses. Four E_{PD} values calculated at intervals of 30–40, 50–60, 70–80, and 190–200 s, from left to right, respectively, are shown for each synapse. 5 Hz burst stimulation reduces E_{PD} values significantly. (vi) Spatial pattern of C_{pp} at 200 s. Small square indicates the stimulus site. 5 Hz burst stimulation distorts self-organized radial ERC. (f) Average D_{rad} value as a function of time. Upper and lower branches are the average D_{rad} values during 8 and 5 Hz burst stimulations, respectively. Each branch shows the average taken over six different stimulation sites. Error bars indicate standard deviation. 5 Hz stimulation distorts self-organized radial ERC, and 8 Hz stimulation enhances it. (g) Average of C_{pp} s. Average of all C_{pp} s over the network was obtained for each of twelve simulations (see text). The twelve averages of C_{pp} s were then averaged. Error bars indicate standard deviations. Note that standard deviations are very small because the average C_{pp} is kept almost constant throughout the simulation in every case.

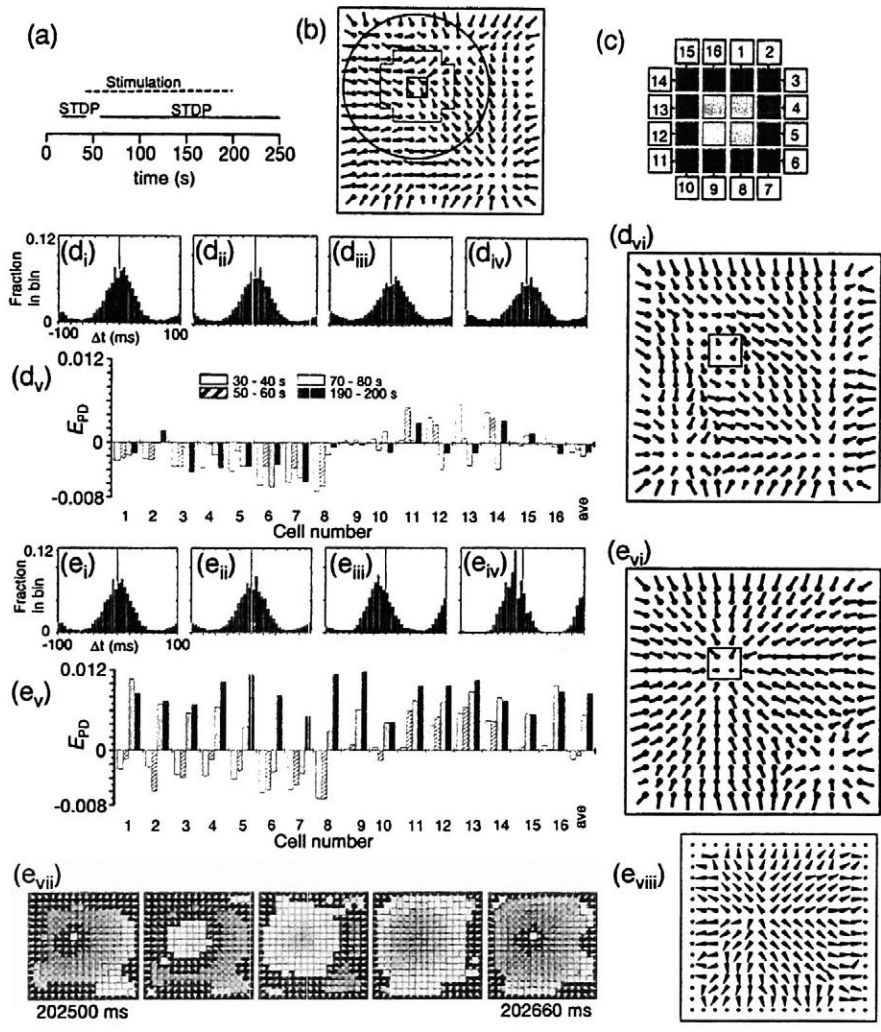


FIG. 6. Input to non-SORA locations. (a) Simulation protocol. STDP was applied from 20 to 40 s and from 60 to 250 s (solid lines). Theta burst stimulation was applied from 40 to 200 s (dotted line). (b) Spatial pattern of C_{pp} before applying stimulation. Stimulation was applied to the four pyramidal cells in the small square and D_{rad} value was evaluated based on the V_i s (see Methods) in the circle around the stimulus site. The spatial pattern is identical to that in Fig. 3(a). (c) Magnification of the stimulus site that corresponds to the area indicated by dotted lines in Fig. 6(b). (d) 5 Hz burst stimulation was applied. (e) 8 Hz burst stimulation was applied. (i)–(iv) Average relative spike timing histogram of sixteen synapses from proximal to neighboring distal cells at the intervals of 30–40, 50–60, 70–80, and 190–200 s, respectively. The histogram gradually shifts to the negative region of Δt and its peak becomes sharper by 8 Hz burst stimulation. (v) E_{PD} values of sixteen synapses from proximal to neighboring distal cells. Four E_{PD} values calculated at intervals of 30–40, 50–60, 70–80, and 190–200 s, from left to right respectively, are shown for each synapse. 8 Hz burst stimulation increases E_{PD} values significantly. (vi) Spatial pattern of C_{pp} at 200 s. 8 Hz burst stimulation organizes a new radial ERC. (vii) Spatiotemporal activity of the network just after quitting stimulation (around 202.5 s). Activity propagating from the new SORA is clearly seen. (viii) Spatial pattern of direction of burst propagation in the period of 200–205 s.

activity than that in the other region. As a result, SORA may act as a pacemaker, generating bursts of discharges in advance of the surrounding region. Since burst activity starts in SORA and propagates to the surrounding region, ERCs from cells in SORA to cells in the surrounding region are strengthened through STDP. On the other hand, ERCs from cells in the surrounding region to cells in SORA are weakened. C_{pp} s in SORA are therefore kept small and SORA can keep acting

as a pacemaker. As a consequence, radial activity is maintained. Distribution of C_{pp} values split into two groups near the upper and lower limits due to generation of radial ERCs [Figs. 3(c_i)–3(c_{iii})]. This distribution was almost the same, irrespective of initial C_{pp} s and the spatial pattern of C_{pp} s organized through STDP. The average C_{pp} value in the network therefore converged to about 0.0033 μ S from five dif-

ferent values of initial C_{pp} s irrespective of initial C_{pp} s [Fig. 3(g)].

Rhythmic activity that depended on initial C_{pp} gradually converged to a theta-like rhythm with the main frequency component at 7.3 Hz, as the average C_{pp} converged to about $0.0033 \mu\text{S}$ [Fig. 3(h)]; initial C_{pp} s were 0.0025, 0.0033, and $0.004 \mu\text{S}$ from the left to the right at each time. Figure 3(b) shows example of theta-like field current rhythm around 40 s (initially $C_{pp}=0.0033 \mu\text{S}$). Spontaneous rhythmic activity is thus regulated by STDP.

When C_{pp} s were initially $0.0033 \mu\text{S}$, the consequent average C_{pp} was almost the same as the initial C_{pp} . The consequent frequency of rhythmic activity (7.3 Hz) was, however, significantly higher than the initial frequency (5.7 Hz) [compare middle bars at 10 and 70 s in Fig. 3(h)]. The consequent frequency (7.3 Hz) is close to the estimated frequency of spontaneous rhythmic activity of pyramidal cells in SORA (8.4 Hz). This shows that the effect of SORAs as pacemakers of the network is very strong.

B. Regulation of spontaneous rhythmic activity by asymmetric STDP functions

Experimentally observed STDP functions depend on brain tissues and preparations. It is interesting to examine how radial-activity and regulation of rhythmic activity rely on the shape of the STDP function. There are several parameters that modify the STDP function: for example, locations of positive and negative peaks, height of the peaks, and shape of the tails. There is a distinct difference between the STDP functions that have been observed in dissociated and cultured hippocampal cells by Bi and Poo [16] and in cultured CA3 slices by Debanne *et al.* [15]. While the STDP function observed by Bi and Poo [16] induces neither LTP nor LTD when pre- and postsynaptic cells fire at the same time ($\Delta t = 0$), the STDP function observed by Debanne *et al.* [15] induces LTD at $\Delta t = 0$. In this section, we therefore focus on the locations of the peaks. The peaks of the STDP function were shifted by changing the value of the parameter T_{bias} : -10 , -5 , 0 , 5 , and 10 ms [Figs. 4(a_i)–(a_{iii}) for $T_{\text{bias}} = -5$, 0 , and 5 ms, respectively]. Negative and positive values of T_{bias} induced depression and potentiation at $\Delta t = 0$, respectively.

Simulations were started with the same initial value of C_{pp} ($0.0033 \mu\text{S}$, uniform over the whole network). Figures 4(b_i)–4(b_{iii}) show the total relative spike timing histograms of all ERC synapses obtained after the average value of C_{pp} has converged (35–50 s) using STDP functions in Fig. 4(a_i)–4(a_{iii}), respectively. The relative spike timing histograms that show how often pre- and postsynaptic spikes occur at an interval of Δt all over the network are symmetric regardless of the values of T_{bias} because the network has recurrent connections. When pre- and postsynaptic pyramidal cells, i and j , fire at an interval of Δt_{ij} , pyramidal cells, j and i , fire at the interval of $-\Delta t_{ij}$. In the present model, if there is a synaptic connection from cell i to cell j , then there is a synaptic connection from cell j to cell i . Thus, each pair of firings equally contributes to the total relative spike timing

histogram at Δt_{ij} and $-\Delta t_{ij}$, assuring a symmetric histogram.

When T_{bias} is 0 ms, the STDP function [Fig. 4(a_{ii})] and the relative spike timing histogram [Fig. 4(b_{ii})] are both symmetric. This indicates that the numbers of potentiated and depressed synapses are equal. In fact, the distribution of the C_{pp} value in the network shows two peaks with the same height at the upper and lower limits of C_{pp} [Fig. 4(c_{ii}) as well as Fig. 3(c_{ii})]. This split distribution of C_{pp} allows formation of radial ERCs, as shown in the previous section [Fig. 3(a)]. When the values of T_{bias} are -5 and 5 ms, STDP functions are shifted to the left and right [Figs. 4(a_i) and 4(a_{iii})], and depression and potentiation occur respectively at more synapses [Figs. 4(c_i) and 4(c_{iii})]. Despite the excess number of depressed or potentiated synapses, radial ERCs appear and radial-activities occur (not shown).

When the values of T_{bias} are -10 and 10 ms, almost all the synapses are depressed and potentiated, respectively (not shown). C_{pp} s are spatially symmetric at most locations in the network because either depressed or potentiated synapses dominate. Radial ERCs are therefore hardly formed in these cases. Propagation directions are irregular, as observed in the network with uniform C_{pp} s (not shown). Assuming that information is stored as spatial patterns of potentiated and depressed C_{pp} s in CA3, almost no information can be stored in these cases. On the other hand, $T_{\text{bias}}=0$ would maximize the ability to store information.

Traces in Fig. 4(d) are time courses of the average of all C_{pp} s at $T_{\text{bias}} = 10$, 5 , 0 , -5 , and -10 ms, from top to bottom, respectively. The average of all C_{pp} s reflects the distribution of C_{pp} [Figs. 4(c_i)–4(c_{iii})]. Figure 4(e) shows a change of the frequency of the rhythmic activity. The height of the three bars at each time shows the frequency of the rhythmic activities at $T_{\text{bias}} = -5$, 0 , and 5 ms, from left to right, respectively. The rhythmic activity converges to a frequency depending on the average C_{pp} value. As the value of T_{bias} increases, the frequency becomes lower because the average C_{pp} value becomes larger.

C. Rise and fall of the self-organized radial activity by burst stimulation

The hippocampal CA3 region receives input signals from the dentate gyrus through mossy fibers. We examined how input signals influenced self-organized radial activity of the CA3 network. The theta rhythm (4–10 Hz) has been observed in the dentate gyrus, and the majority of granule cells fire in bursts phase locked to the theta rhythm [26]. We therefore applied theta burst stimuli to the present CA3 model.

An interesting issue related to the theta frequency is the phase precession of place cell activity. When rats enter into a specific place field, the firing phase of the corresponding place cells gradually proceeds from late to early phase of the major theta activity [7,27]. This means that the firing frequency of place cells is slightly higher than that of the other cells. We therefore used 8 Hz burst stimulation whose frequency was higher than the frequency of spontaneous rhythmic activity. Since the frequency of spontaneous rhythmic activity of the present model depended on the value of T_{bias} as shown in the previous section, STDP function with $T_{\text{bias}} = 0$ was used, which led the spontaneous frequency to about

7 Hz. 5 Hz burst stimulation was also used in order to compare the responses with the responses to the 8 Hz stimulation.

Figure 5(a) shows simulation protocols. The solid and dotted lines indicate the periods where STDP is effective and stimulation is applied, respectively. This protocol is the same as that in Sec. III A until stimulus onset (up to 40 s). The initial conditions of the network are also the same as in Sec. III A. Therefore, the spatial pattern of C_{pp} s in Fig. 5(b) is identical to that in Fig. 3(a) before applying stimulation. STDP was frozen temporarily (from 40 to 60 s) and C_{pp} s were fixed in order to investigate the effects of stimulation itself on the network activity.

Four pyramidal cells located at the center of one of the self-organized SORAs, indicated by the small square in Fig. 5(b), were stimulated simultaneously by 5 or 8 Hz burst stimulation (3 pulses in each burst, interpulse interval = 10 ms, interburst interval = 200 or 125 ms). Figure 5(c) is the magnification of the SORA indicated by dotted lines in Fig. 5(b). The central four cells indicated by shadowed squares correspond to the stimulated cells. We call numbered cells (1–16) “distal cells” (distal to the stimulus site) and filled cells “proximal cells” (proximal to the stimulus site).

The relative spike timing histograms at sixteen synapses from proximal cells to their closest distal cells were obtained (data not shown). Lines between distal cells and proximal cells in Fig. 5(c) indicate these synaptic connections. Figures 5(d_i) and 5(e_i) show the average of the sixteen relative spike timing histograms before applying stimulation (30–40 s). Since the spontaneous activity propagates from self-organized SORA to the surrounding region with a theta cycle as shown in Sec. III A, the proximal cells fire earlier than the distal cells. This results in the peak of the average relative spike timing histogram being in the negative range of Δt .

White bars in Figs. 5(d_v) and 5(e_v) show values of E_{PD} (see Methods) for the sixteen synapses from proximal to distal cells before applying stimulation. The E_{PD} values were calculated from each of the sixteen relative spike timing histograms and the STDP function [Fig. 3(f)]. They are all positive, indicating that all of the sixteen synaptic connections from the proximal to the distal pyramidal cells are potentiated ($\approx C_{max}$) by radial-activity. On the other hand, the synaptic connections in the opposite direction (from the distal to the proximal cells) are depressed ($\approx C_{min}$).

5 Hz burst stimulation

When SORA was stimulated by 5 Hz bursts and STDP was frozen, pyramidal cells in SORA caused 5 Hz bursts of discharges due to the stimulation, while cells in the surrounding region showed 7 Hz bursts of discharges spontaneously. As a result, burst activity initiated more often in the surrounding region than in SORA and propagated toward SORA. The average relative spike timing histogram was broadened and the peak shifted toward the center [Fig. 5(d_{ii})]. This indicates that the burst propagation from the proximal to distal cells becomes less prominent. Most of the E_{PD} values (striped bars) thus became smaller than those before stimulus onset (white bars), as shown in Fig. 5(d_v),

and some synapses showed negative E_{PD} values. Although depression of C_{pp} s does not occur because STDP is frozen, the negative E_{PD} values indicate that depression may occur once STDP is resumed.

When STDP was resumed, the relative spike timing histogram was broadened further and became almost symmetric by the 5 Hz burst stimulation, as shown in Figs. 5(d_{iii}) and 5(d_{iv}). The average E_{PD} value became smaller as shown in Fig. 5(d_v) (compare white and black bars at “ave”). These reflect the distortion of radial activity. Figure 5(d_{vi}) shows the spatial pattern of C_{pp} at 200 s. Some of the bars around the stimulus site do not point in radial directions, showing that radial ERC is distorted.

8 Hz burst stimulation

When 8 Hz burst stimulation was applied, pyramidal cells in SORA showed 8 Hz bursts of discharges due to the stimulation. Because 8 Hz was higher than the spontaneous burst frequency, propagation of burst discharges occurred more frequently from SORA. The peak of the relative spike timing histogram was always in the negative region of Δt [Figs. 5(e_i)–5(e_{iv})] and the average E_{PD} value increased as shown in Fig. 5(e_v) (compare white and black bars at “ave”). This indicates that propagation from SORA occurs more frequently by the 8 Hz burst stimulation, and radial ERC is not destroyed [Fig. 5(e_{vi})].

Stimuli to different SORAs

The locations of self-organized radial-activities depend on the initial conditions, such as initial membrane potentials of pyramidal cells and interneurons. Three different sets of initial membrane potentials for 256 pyramidal cells were prepared by randomly choosing the initial membrane potential for each pyramidal cell. As a result, two to three radial activities were organized at different locations depending on the initial conditions (not shown). Two of the major SORAs were chosen as stimulus sites for each initial condition (a total of six different SORAs was chosen). Each of the six SORAs was stimulated first by 5 Hz burst, and then by 8 Hz burst. Four pyramidal cells at each SORA were stimulated simultaneously.

In this way, each of 5 and 8 Hz burst stimuli was applied to six different self-organized SORAs. Enhancement and distortion of radial ERC were measured by the value D_{rad} (see Methods). The black arc in Fig. 5(b) shows the area in which the value D_{rad} is calculated when four pyramidal cells in the small square are stimulated. Upper and lower traces in Fig. 5(f) show average time courses of the six D_{rad} values when 8 and 5 Hz stimuli are applied respectively. Error bars indicate standard deviations. The value of D_{rad} increases immediately by 8 Hz stimulation and decreases by 5 Hz stimulation. Radial-ERC is therefore enhanced by 8 Hz burst stimulation and depressed by 5 Hz stimulation regardless of the location of the self-organized radial activity.

We obtained the average of all C_{pp} s for all twelve simulations [Fig. 5(g)]. Error bars that show standard deviations are very small and almost impossible to see. The average C_{pp}

is always constant, indicating that stimulation does not affect the total amount of C_{pp} s under regulation by STDP.

D. Organization of radial activity by burst stimulation

8 Hz burst stimulation to a self-organized SORA preserved radial activity, while 5 Hz burst stimulation distorted it, as mentioned in the previous section. We next investigated whether burst stimulation to a site in the non-SORA region organized a new radial activity. The simulation protocol was the same as in the previous section, but burst stimulation was terminated at 200 s, as shown in Fig. 6(a), to investigate the network activity after the termination of the stimulation.

Since initial conditions of the network are the same as in Sec. III A, the spatial pattern of C_{pp} s in Fig. 6(b) is the same as those in Fig. 3(a) and 5(b) before applying stimulation. Figure 6(c) is the magnification of the area indicated by dotted lines in Fig. 6(b); the central four neurons indicated by shadowed squares are stimulated.

As spontaneous activity propagates from the two self-organized SORAs to the surrounding region, the activity propagates frequently from right to left around the stimulus site before applying stimulation [see Figs. 3(d) and 3(e)]. The relative spike timing histograms at the synapses from the proximal cells to the distal cells 1–8 show a peak in the positive range of Δt , while the histograms of synapses from proximal to other distal cells (9–16) show a peak in the negative range (not shown), reflecting the propagation approximately from right to left. The average relative spike timing histogram at sixteen synapses on the cells 1–16 therefore shows sharp peaks in both positive and negative ranges of Δt as shown in Figs. 6(d_i) and 6(e_i). However, neither of the peaks dominates the histogram, and the histogram is almost symmetric. This means that the stimulus site is neither a strong source nor a sink of propagation before applying stimulation. E_{PD} values of the synapses from the proximal cells to the distal cells 1–8 are negative, while the synapses from proximal to other distal cells (9–16) show positive E_{PD} values [white bars in Figs. 6(d_v) and 6(e_v)]. This depends on the peaks of the relative spike timing histograms in the negative and positive Δt ranges (not shown). These values indicate that synapses from the proximal to the distal cells are potentiated in the left hand side of the stimulus site, while those in the other side are depressed.

5 Hz burst stimulation

Figures 6(d_{ii})–6(d_{iv}) are the average relative spike timing histograms during 5 Hz burst stimulation. Neither of the sharp peaks in the histograms grows and the shape of the histograms remains almost the same. E_{PD} value of each synapse changes with time [striped, shadowed, and black bars in Fig. 6(d_v)] but the average E_{PD} value is always small. This indicates that the direction of the propagation around the stimulus site changes occasionally during stimulation but radial activity from the stimulus site does not occur. This is because the frequency of the spontaneous rhythmic activity (about 7 Hz) is higher than that of the burst stimulation (5 Hz). 5 Hz burst stimulation does not organize a new radial ERC [Fig. 6(d_{vi})].

8 Hz burst stimulation

Figures 6(e_{ii})–6(e_{iv}) show the average relative spike timing histograms during 8 Hz stimulation. While the peak in the positive range of Δt disappears with time, the peak in the negative range grows [Fig. 6(e_{iii})]. The peak in the negative range moves slightly to the negative side and becomes sharper [Fig. 6(e_{iv})]; the histogram is no longer symmetric. E_{PD} values gradually increase and all of them become positive in the period of 190–200 s [black bars in Fig. 6(e_v)]. This indicates that the propagation of the spontaneous bursts from right to left around the stimulus site turns into a radial activity from the stimulus site. As a result, a new radial ERC is organized [Fig. 6(e_{vi})]. Figure 6(e_{vii}) shows the spatiotemporal activity of the network about 2.5 s after quitting stimulation. Figure 6(e_{viii}) shows average directions of propagation in the period of 200–205 s. Propagation of burst activity from the new SORA to the surrounding region is clearly seen.

Stimuli to different sites in the non-SORA region

We verified different effects of 5 and 8 Hz burst stimulation by applying 5 or 8 Hz stimulation to eight more different sites in the non-SORA region (not shown). Initial conditions were the same for all the cases. Organization of radial ERC was measured by the value D_{rad} as in the previous section. Upper and lower traces in Fig. 7(a) show average time courses during 8 and 5 Hz stimulations, respectively. Error bars indicate standard deviations. Before applying stimulation, the average D_{rad} value is lower than that in Fig. 5(f) because we choose stimulus sites in the non-SORA region. The D_{rad} value starts increasing by 8 Hz stimulation and takes about 100 s to reach the maximum. 5 Hz stimulation, on the other hand, decreased the D_{rad} value slowly. This suggests that the above different effects of 5 and 8 Hz burst stimulation do not depend on the stimulus site in the non-SORA region.

Radial-ERC fades away after the termination of the 8 Hz burst stimulation. The D_{rad} value, 10 s after the termination of the stimulation, decreases to 80% of the value at 200 s [Fig. 7(b)]. Average C_{pp} is constant, as in the previous section, even after the termination of the stimulation [Fig. 7(c)]. This indicates that the total amount of C_{pp} s is maintained regardless of stimulation.

IV. DISCUSSION

We found that the frequency of spontaneous rhythmic activity of the CA3 network model converged into a specific frequency depending on the shape of the STDP function. We also found that burst stimulation to a local site of the CA3 network model was able to organize a new radial ERC, though the radial ERC decayed gradually after the stimulation was terminated. This suggests that memory traces may be stored for a while as radial activities coexisting with spontaneous rhythmic activity. Moreover, we found that stimulation whose frequency was higher than that of the spontaneous rhythm organized radial activity, while lower frequency stimulation did not.

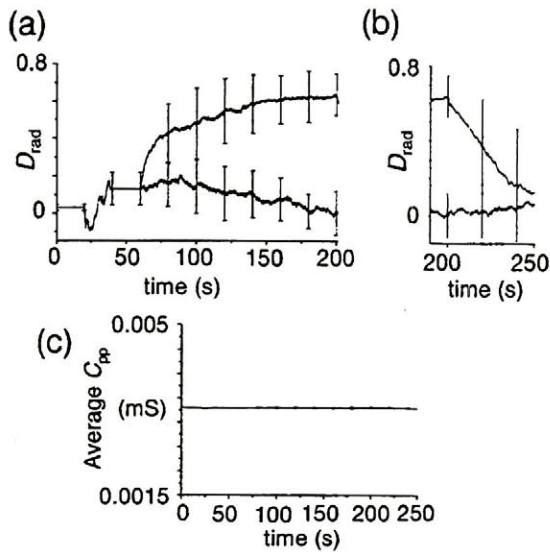


FIG. 7. Degree of radial ERC and average C_{pp} as a function of time. Non-SORA locations were stimulated. (a) Average D_{rad} value as a function of time. Upper and lower branches are the average D_{rad} values during 8 and 5 Hz burst stimulations, respectively. Each branch shows the average taken over nine different stimulation sites. 8 Hz stimulation organizes a new radial ERC while 5 Hz stimulation does not, regardless of the stimulation site. (b) Average D_{rad} value as a function of time after stimulation was terminated. Radial ERC is preserved for several seconds. (c) Average of C_{pp} s. Average of all C_{pp} s over the network was obtained for each of eighteen simulations (see text). The eighteen averages of C_{pp} s were then averaged. Error bars indicate standard deviations. Note that standard deviations are very small because the average C_{pp} is kept almost constant throughout the simulation in every case.

If memories are stored in CA3 by potentiated synaptic conductances without depression of other synaptic conductances, CA3 would lose the stability of theta activity when multiple memory patterns are stored. In fact, LTP caused by tetanic stimulation leads CA3 to epileptic spontaneous activity [28]. The fact that memory storage does not induce epilepsy implies the existence of a mechanism that regulates the excitability of the network. Our results show that STDP is a candidate for this regulation mechanism.

Regulation of neural activity is one of the most interesting issues related to STDP. Using a single integrate-and-fire neuron model, Song *et al.* have shown that the firing rate of the neuron is regulated because the membrane potential of the neuron is maintained near the firing threshold by STDP [23]. This leads the neuron to maintain sensitivity to synaptic input. Although regulation of neural activity of a network model has also been reported by other authors [25], mechanisms of network activity regulation have not been understood clearly. It is an interesting issue whether mechanisms of activity regulation of a single neuron shown by Song *et al.* [23] can be underlying mechanisms of activity regulation of neural networks such as CA3, where multiple neurons are recurrently connected.

Our results show that the STDP function with equal LTP and LTD areas can regulate the frequency of spontaneous

activity. This is due to the existence of recurrent connections. In our model, each pyramidal cell sends synaptic signals to nearby cells and also receives synaptic signals from them [Fig. 1(a)]. If relative spike timing at a synapse from pyramidal cell i to pyramidal cell j is Δt_{ij} , then relative spike timing at a synapse from cell j to cell i is $-\Delta t_{ij}$. In this way, discharges of cell i and cell j contribute to make the total relative spike timing histogram symmetric as mentioned above. The total relative spike timing histogram is actually symmetric regardless of the activity of the network and the shape of the STDP function [Fig. 4(b)]. Therefore, the STDP function with equal LTP and LTD areas ($T_{bias}=0$ ms) induced the same amount of potentiated and depressed synapses [Fig. 4(c_{ii})].

Song *et al.*, on the other hand, have reported that the LTD area of the STDP function has to surpass the LTP area to cause a similar number of potentiated and depressed synapses [23]. The major reason for this would be the lack of recurrent connections in their model. Their model is a single neuron with a number of afferent connections. In such a model, synaptic connections from precells to one postcell exist but the opposite synaptic connections do not exist. Discharges of precells i and one postcell j , therefore, contribute to the total relative spike timing histogram only at Δt_{ij} . Moreover, because discharges of the precells i contribute to discharges of the one postsynaptic cell j , Δt_{ij} would be negative more often. The total relative spike timing histogram would then be asymmetric and distribute more in the negative range of Δt . This indicates that if a STDP function with equal LTP and LTD area [such as Fig. 4(a_{ii})] is used, the majority of synapses would be potentiated. In other words, the STDP function with a larger LTD area would be necessary to compensate the asymmetric relative spike timing in Song's model.

Sustained post-stimulus activity has been observed in a delay-nonmatch-to-sample paradigm in rats [29], suggesting that stimulus dependent activity may be preserved in the CA3 region of the real hippocampus in a short period of time. The source of propagation was preserved for about 10 s after the termination of stimulation in our model [Fig. 7(b)]. Although this period of time is relatively short compared to the period of time necessary to organize radial activity, this period of time might be enough to link current information to subsequent information that will come into CA3.

The relatively short duration of newly created radial activities probably results from the network geometry. As mentioned above, edges of this network receive fewer synaptic inputs than the other regions. Although the edge effects were reduced by modification of g_{af} (see Methods), radial activities tended to be organized spontaneously near the edges. These self-organized radial activities were difficult to destroy completely. In fact, when a new radial ERC was organized by burst stimulation as shown in Sec. III D [Fig. 6(e_i)], a self-organized radial ERC at the lower right corner still existed even though it was very small compared to the newly organized radial ERC. When stimulation was terminated, this small self-organized radial ERC started to grow and gradually destroyed the newly organized radial ERC. Con-

taining only 256 pyramidal cells, our network model is smaller than the real CA3 region. Enlarging the network size would reduce the edge effects, and newly organized radial activities might last longer.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. K. Nakashima and Dr. K. Tateno for useful comments on the work, and D. Tabizel for linguistic help on the manuscript. This work was supported by the Ministry of Education (Grants-in-Aid for Scientific Research, No. 14580425 and No. 15016084).

APPENDIX A

Rate constants of ion gates and parameter values of the CA3 pyramidal cell model are as follows:

$$\alpha_m = \frac{-0.32(51.9+V)}{\exp(-(51.9+V)/4)-1}, \quad \beta_m = \frac{0.28(V+24.9)}{\exp((V+24.9)/5)-1},$$

$$\alpha_h = 0.128 \exp\left(\frac{-48-V}{18}\right), \quad \beta_h = \frac{4}{1+\exp(-(25+V)/5)},$$

$$\alpha_s = \frac{0.2}{1+\exp(-0.072V)}, \quad \beta_s = \frac{0.0025(V+13.9)}{\exp((V+13.9)/5)-1},$$

$$\alpha_r = \begin{cases} \frac{\exp(-(V+65)/20)}{1600} & (V > -65), \\ 0.000625 & (V \leq -65), \end{cases}$$

$$\beta_r = \begin{cases} \frac{0.005-8\alpha_r}{8} & (V > -65), \\ 0 & (V \leq -65), \end{cases}$$

$$\alpha_{s(\text{low})} = \frac{1.6}{1+\exp(-0.072(V+40))},$$

$$\beta_{s(\text{low})} = \frac{0.02(V+53.9)}{\exp((V+53.9)/5)-1},$$

$$\alpha_{r(\text{low})} = \begin{cases} \frac{\exp(-(V+105)/20)}{200} & (V > -105), \\ 0.005 & (V \leq -105), \end{cases}$$

$$\beta_{r(\text{low})} = \begin{cases} 0.005 - \alpha_{r(\text{low})} & (V > -105), \\ 0 & (V \leq -105), \end{cases}$$

$$\alpha_n = \frac{-0.016(29.9+V)}{\exp(-(29.9+V)/5)-1}, \quad \beta_n = 0.25 \exp\left(\frac{-45-V}{40}\right),$$

$$\alpha_a = \frac{-0.02(51.9+V)}{\exp(-(51.9+V)/10)-1},$$

$$\beta_a = \frac{0.0175(V+24.9)}{\exp((V+24.9)/10)-1},$$

$$\alpha_b = 0.0016 \exp\left(-\frac{V+78}{18}\right), \quad \beta_b = \frac{0.05}{1+\exp(-(54.9+V)/5)},$$

$$\alpha_q = \begin{cases} 0 & [(\chi-140) < 0], \\ 0.00002(\chi-140) & [0 \leq (\chi-140) < 500], \\ 0.01 & [500 \leq (\chi-140)], \end{cases}$$

$$\beta_q = 0.001,$$

$$\alpha_c = \begin{cases} \frac{\exp((V+55)/11-(V+58.5)/27)}{18.975} & (V \leq -15), \\ 2 \exp\left(\frac{-58.5-V}{27}\right) & (V > -15), \end{cases}$$

$$\beta_c = \begin{cases} 2 \exp\left(\frac{-58.5-V}{27}\right) - \alpha_c & (V \leq -15), \\ 0 & (V > -15), \end{cases}$$

$$C = 0.1 \text{ (}\mu\text{F)}, \quad g_{\text{Na}} = 1.0, \quad g_{\text{Ca}} = 0.13,$$

$$g_{\text{Ca}(\text{low})} = 0.03, \quad g_{\text{K}(\text{DR})} = 0.08, \quad g_{\text{K}(\text{A})} = 0.17, \quad g_{\text{K}(\text{AHP})} = 0.07,$$

$$g_{\text{K}(\text{C})} = 0.366, \quad g_{\text{L}} = 0.0033, \quad g_{\text{af center}} = 0.005,$$

$$g_{\text{af edge}} = 0.004, \quad g_{\text{af center}} = 0.003 \text{ (}\mu\text{S)}.$$

$$V_{\text{Na}} = 50, \quad V_{\text{Ca}} = 75, \quad V_{\text{K}} = -80, \quad V_{\text{L}} = -65,$$

$$V_{\text{syn}(\epsilon)} = -10 \text{ (mV)}, \quad \phi = 50, \quad \beta_{\chi} = 0.075 \text{ (ms}^{-1}\text{)}.$$

Rate constants of ion gates and parameter values of the interneuron model are as follows:

$$\alpha_m = \frac{-0.64(51.9+V)}{\exp(-(51.9+V)/4)-1}, \quad \beta_m = \frac{0.56(V+24.9)}{\exp((V+24.9)/5)-1},$$

$$\alpha_h = \frac{0.128 \exp(-(48+V)/18)}{0.65},$$

$$\beta_h = \frac{4}{0.65(1+\exp[-(25+V)/5])},$$

$$\alpha_n = \frac{-0.016(48.9+V)}{0.65(\exp[-(48.9+V)/5]-1)},$$

$$\beta_n = \frac{0.25 \exp(-(64+V)/40)}{0.65},$$

$$C = 0.1 \text{ (}\mu\text{F)}, \quad g_{\text{Na}} = 1.5, \quad g_{\text{K}(\text{DR})} = 0.3, \quad g_{\text{L}} = 0.02 \text{ (}\mu\text{S)},$$

$$V_{\text{Na}} = 50, \quad V_{\text{K}} = -80, \quad V_{\text{L}} = -65 \text{ (mV)}.$$

APPENDIX B

The parameter values in Eqs. (6) and (7) are as follows:

$$C_{\text{pp}} = 0.0015-0.005 \text{ (depending on each synapse)},$$

$$C_{pi}=0.02, C_{ip}=0.01, C_{stim}=0.05(\mu S),$$

$$V_{pp}=V_{pi}=V_{stim}=-10, V_{ip}=-70(\text{mV}),$$

$$\tau_{1(pp)}=\tau_{1(ip)}=\tau_{1(stim)}=3, \tau_{1(pi)}=1,$$

$$\tau_{2(pp)}=\tau_{2(ip)}=\tau_{2(stim)}=2, \tau_{2(pi)}=0.5(\text{ms}).$$

-
- [1] N. Tamamaki and Y. Nojyo, *J. Comp. Neurol.* **303**, 435 (1991).
 [2] X.-G. Li, P. Somogyi, A. Ylinen, and G. Buzsáki, *J. Comp. Neurol.* **339**, 181 (1994).
 [3] D. Marr, *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B* **262**, 23 (1971).
 [4] B. L. McNaughton and G. M. Morris, *Trends Neurosci.* **10**, 408 (1987).
 [5] A. Treves and E. T. Rolls, *Hippocampus* **4**, 374 (1994).
 [6] J. O'keefe and L. Nadel, *The Hippocampus as a Cognitive Map* (Clarendon, Oxford, UK, 1978).
 [7] W. E. Skaggs, B. L. McNaughton, M. A. Wilson, and C. A. Barnes, *Hippocampus* **6**, 149 (1996).
 [8] K. Nakazawa, M. C. Quirk, R. A. Chitwood, M. Watanabe, M. F. Yeckel, L. D. Sun, A. Kato, C. A. Carr, D. Johnston, M. A. Wilson, and S. Tonegawa, *Science* **297**, 211 (2002).
 [9] G. Buzsáki, *Neuron* **33**, 325 (2002).
 [10] F. Strata, *Hippocampus* **8**, 666 (1998).
 [11] B. Kocsis, A. Bragin, and G. Buzsáki, *J. Neurosci.* **19**, 6200 (1999).
 [12] C. Wu, H. Shen, W. P. Luk, and L. Zhang, *J. Physiol. (London)* **540**, 509 (2002).
 [13] J. C. Magee and D. Johnston, *Science* **275**, 209 (1997).
 [14] H. Markram, J. Lubke, M. Frotscher, and B. Sakmann, *Science* **275**, 213 (1997).
 [15] D. Debanne, B. H. Gähwiler, and S. M. Thompson, *J. Physiol. (London)* **507**, 237 (1998).
 [16] G. Bi and M. Poo, *J. Neurosci.* **18**, 10464 (1998).
 [17] M. Nishiyama, K. Hong, K. Mikoshiba, M. Poo, and K. Kato, *Nature (London)* **408**, 584 (2000).
 [18] K. Tateno, H. Hayashi, and S. Ishizuka, *Neural Networks* **11**, 985 (1998).
 [19] D. A. Brown and W. H. Griffith, *J. Physiol. (London)* **337**, 303 (1983).
 [20] Y. Kawaguchi and K. Hama, *Brain Res.* **411**, 190 (1987).
 [21] Y. Kawaguchi, H. Katsumaru, T. Kosaka, C. W. Heizmann, and K. Hama, *Brain Res.* **416**, 369 (1987).
 [22] R. Miles, *J. Physiol. (London)* **428**, 61 (1990).
 [23] S. Song, K. D. Miller, and L. F. Abbott, *Nat. Neurosci.* **3**, 919 (2000).
 [24] N. Levy, D. Horn, I. Meilijson, and E. Ruppín, *Neural Networks* **14**, 815 (2001).
 [25] K. Kitano, H. Câteau, and T. Fukai, *Neurocomputing* **44**, 473 (2002).
 [26] M. D. Muñoz, A. Núñez, and E. García-Austt, *Brain Res.* **509**, 91 (1990).
 [27] J. O'Keefe and M. L. Recce, *Hippocampus* **3**, 317 (1993).
 [28] K. Nakashima, H. Hayashi, O. Shimizu, and S. Ishizuka, *Neurosci. Res. (N.Y.)* **40**, 325 (2001).
 [29] R. E. Hampson, C. J. Heyser, and S. A. Deadwyler, *Behav. Neurosci.* **107**, 715 (1993).