

異なる時間構造を持つ刺激列の海馬 LTP 形成に対する効果

早大理工 龍野正実¹、相澤洋二²

概要

スパイク刺激列の時間構造が海馬 LTP 形成に及ぼす効果を、生物学的ニューロンモデルを用いて数値的に解析した。モデルでは NMDA リセプタ及び non-NMDA リセプタ双方の特性を考慮し、シナプス後細胞への Ca 流入の効果を取り入れた新しい学習則を提案した。シミュレーションの結果、規則的刺激列、マルコフ刺激列を加えた場合には塚田らの実験をほぼ定量的に再現することに成功し、さらに非定常カオス刺激列によって最大の LTP が形成されることを見出した。

1 Introduction

脳の情報表現の解明は現代の脳科学の大きな課題の一つである。この問題に対して、これまでにも多くの実験的及び理論的研究がなされており、例えば Aertsen らは "Effective Connectivity" の概念を [1]、塚田らは海馬の生理実験から刺激列の時間構造が LTP の形成に大きな影響を与えることを [2]、また藤井らは "Dynamical Cell Assembly Hypothesis" を [3] それぞれ主張するなど、脳の情報表現解明に向けての研究は精力的に進められている。しかしながら、脳は非常に複雑かつ高度に階層的なシステムであるために、その情報表現の全体像は未だ解明されていないのが現状である。そこで我々は脳の情報表現の数理的性質を解明すべく、生物学的ニューロンモデルによる数値的なアプローチを試みた。ここでは塚田らによる優れた実験が存在する海馬に特に注目し、生物学的ニューロンモデルに時間構造を持つ刺激列を与え、形成された LTP の大きさを比較することにより刺激列の時間構造と情報表現としての有効性について議論する。

2 Model

海馬 CA1 のニューロンは LTP の研究にしばしば用いられその性質も詳しく調べられているため [4, 5]、CA1 のニューロンを離散時間・連続状態でモデル化する。時間発展の基本方程式は

$$O(t+1) = \begin{cases} 1, & \text{with prob. } f(V(t)) \\ 0, & \text{with prob. } 1 - f(V(t)) \end{cases} \quad (1)$$

で与え、 $O(t+1)$ は時刻 $t+1$ におけるニューロンの出力、 $V(t)$ は時刻 t における膜電位、 $f(\cdot)$ は膜電位と出力の関係を記述する確率関数である。ただし、 $f(\cdot)$ は

$$f(V(t)) = \frac{1}{1 + e^{-(V(t) + |V_{th}|)}} \quad (2)$$

で与えられるものとする。ここで $V_{th} (= -55\text{mV})$ は閾値膜電位である。

膜電位は外部からの入力による影響とそれ自身の小さなゆらぎに分けられると仮定すると、

$$V(t) = I(t) + \delta(t) + V_r \quad (3)$$

¹e-mail: masami@aizawa.phys.waseda.ac.jp

²e-mail: aizawa@mn.waseda.ac.jp

と書くことができる。ただし、 $I(t)$ は時刻 t における non-NMDA リセプタからの入力電流によって形成された後シナプス膜電位、 $\delta(t)$ は時刻 t における膜電位の小さなゆらぎ (平均 0)、 $V_r (= -70mV)$ は静止膜電位である。

後シナプス膜電位 $I(t)$ はシナプス結合の強さ $E(t)$ と入力刺激列の時間構造 $\sigma(t)$ に依存して、

$$I(t) = \sum_{n=-\infty}^t E(n)\sigma(n)e^{-\alpha(t-n)} \quad (4)$$

のように書けると仮定する。ただし、入力刺激があるときに $\sigma(n) = 1$ 、入力刺激が無いときに $\sigma(n) = 0$ とし、 $\alpha (= 10ms)$ は non-NMDA リセプタの減衰定数である。

次に LTP の形成は $E(t)$ の変化によって生じると考え、後シナプス膜電位の持続的な脱分極と Ca 流入が必要であるという生理学データ [4] を考慮する。そこで後シナプスニューロンへの Ca 流入量を表す変数 $S(t)$ を導入し、

$$S(t) = C \sum_{n=-\infty}^t \{V(n) + |V_L|\} \theta(V(n) + |V_L|) e^{-\beta(t-n)} \quad (5)$$

と書けると仮定する。ただし、 C は定数、 $\theta(\cdot)$ はステップ関数、 $V_L (= -60mV)$ は NMDA リセプタから Mg イオンが取り除かれる膜電位の大きさ、 $\beta (= 200ms)$ は NMDA リセプタの減衰定数である。

後シナプスニューロンへの Ca 流入によって活性化された二次メッセンジャー系が LTP を引き起こすメカニズムに関しては、依然として不明な点が多い。しかし、LTP と刺激列の周波数の間の相関を示す実験データ；(1) 3Hz - 10Hz という生理学的に十分あり得る周波数帯域の刺激列によって LTP が形成される [2]、(2) 1Hz 以下の低い周波数帯域の刺激列によって LTD が形成される [6]、が得られている。そこで $S(t)$ 、 $E(t)$ が大きな領域では神経伝達物質やリセプタの飽和により $E(t)$ が変化しないと仮定して、次のような $E(t)$ の変化規則を新たに提案する。

$$\begin{aligned} \Delta E(t) &= E(t+1) - E(t) \\ &= C_1(1 - e^{-C_2(S(t)-C_3)^2}) \\ &\quad \times \left(\frac{1}{1 + e^{-C_4(-(E(t)-C_5)((S(t)-C_6)-C_7))}} \right) \\ &\quad \times \left(\frac{1}{1 + e^{-(S(t)-C_8)}} - C_8 e^{-C_9(S(t)-C_{10})^2} \right) \end{aligned} \quad (6)$$

ただし、 $C_1 - C_{10}$ は全てパラメーターである。 $\Delta E(t)$ の概略図を図 1 に示す。

$N (\gg 1)$ 個のニューロンが独立に刺激されている場合には、出力の平均 $\langle O(t) \rangle$ は

$$\langle O(t) \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N O_i(t) \sim f(V(t)) \quad (7)$$

と書くことができるから、 $f(V(t))$ で LTP の大きさを評価することができる。また図 2 - 図 4 の縦軸は $\langle \langle f(V(t)) \rangle_t \rangle_e$ を表し、ここで $\langle \cdot \rangle_t$ は 1 サンプルの時間平均を、 $\langle \cdot \rangle_e$ はサンプルのアンサンブル平均を表すものとする。

3 Input Stimuli

入力刺激列として、(i) 規則的刺激列、(ii) マルコフ刺激列、(iii) カオス刺激列、を考える。

マルコフ刺激列の生成には塚田ら [2] と同じ遷移行列を用い、正の相関、負の相関、独立の3種類の時系列を生成した。またスパイク間隔は100ms、500ms、900ms とし平均周波数を2Hz に固定した。

カオス刺激列の生成には Modified Bernoulli Map $x_n \rightarrow x_{n+1} \pmod{1}$

$$x_{n+1} = \begin{cases} x_n + 2^{B-1}(1 - 2\epsilon)x_n^B + \epsilon, & (0 \leq x_n \leq 1/2) \\ x_n - 2^{B-1}(1 - 2\epsilon)(1 - x_n)^B - \epsilon, & (1/2 < x_n \leq 1) \end{cases} \quad (8)$$

を用いた。ただし $1 \leq B \leq 3$ 、 $\epsilon = 10^{-13}$ はパラメータである。さらに x_n をスパイク間隔 τ に

$$\begin{cases} 0 \leq x_n < 1/9 & \rightarrow \tau = 100ms \\ 1/9 \leq x_n < 2/9 & \rightarrow \tau = 200ms \\ \dots & \\ 8/9 \leq x_n \leq 1 & \rightarrow \tau = 900ms. \end{cases} \quad (9)$$

と変換し、平均周波数を2Hz に固定した。ここで Modified Bernoulli Map から作り出される記号列 s_n ($s_n = 1$ for $0 \leq x_n < 1/2$, $s_n = -1$ for $1/2 \leq x_n \leq 1$) は、 $B < 2$ において定常カオス的であり、 $B \geq 2$ において非定常カオス的であることに注意されたい [7]。またカオス刺激列 $\sigma(t)$ は $1 \leq B \leq 3$ の全領域において間欠性を示し、特に $B \geq 2$ において $1/f$ スペクトルが強調される。

4 Numerical Simulations

シミュレーションは実際の生理実験になるべく近くなるように行なった。すなわち、0.05Hz のコントロール・インパルスで20発与えた後にテタヌス刺激を与え、再度0.05Hz のコントロール・インパルスで20発与えた。そして後者のコントロール・インパルス刺激時におけるアンサンブル平均 $\langle \langle f(V(t)) \rangle_t \rangle_e$ を LTP として計算した。

10Hz - 0.5Hz の規則的刺激列を与えた場合の結果が図2である。各周波数に対して 10^3 個の刺激列を生成し、形成された LTP の平均値を●で、標準偏差をエラーバーで示している。この結果は塚田らの実験結果 [2] と定量的によく一致し、特に2Hz 以下の規則的刺激列では LTP が形成されないことが分かる。

マルコフ刺激列の場合には、それぞれの相関に対して 10^5 個の刺激列を生成し、平均値と標準偏差を図3に示した。刺激タイプ1、2、3はそれぞれ正の相関、独立、負の相関に対応している。図3から明らかなように、形成された LTP の大きさは(正の相関) > (独立) > (負の相関) となっている。また図2と図3を比較すると、2Hz のマルコフ刺激列は2Hz の規則的刺激列よりも大きな LTP を形成することが分かる。独立相関の場合の結果は塚田らの生理実験 [2] と一致しないが、正の相関、負の相関の結果は実験と定量的によく一致し、さらに杉浦らによる別のニューロンモデルを用いた計算結果 [8] ともよく一致する。

カオス刺激列の場合には、それぞれの B の値に対して 10^4 個の刺激列を生成し、平均値と標準偏差を図4に示した。 B の値の増加とともに LTP の平均値もほぼ単調に増加することから、(非定常カオス刺激列) > (定常カオス刺激列) であることが分かる。また、非定常領域では標準偏差も大きく増加する。さらに図2、図3、図4を比較することにより

平均周波数 2Hz の非定常カオス刺激列が平均として最大の LTP を引き起こすことが分かる。

5 Discussion

本研究では、NMDA リセプタと non-NMDA リセプタ双方の特性を考慮した生物学的ニューロンモデルを提案し、後シナプスニューロンへの Ca 流入の効果をとり入れた新しい学習則のもとで、入力刺激列の時間構造と形成される LTP の大きさの関係を議論した。そしてシミュレーションの結果、我々のモデルは生理データをほぼ定量的に再現することに成功し、非定常カオス時系列が最大の LTP を引き起こすという非常に興味深い事実を発見した。

入力刺激列の時間構造が LTP の形成に大きな影響を与える原因は、NMDA リセプタの減衰定数の値 ($\beta = 200ms$) とスパイク間隔の値の関係から理解できる。すなわち、短いスパイク間隔 ($\sim 100ms$) の継続時間が長いほど大きな LTP 形成が起こる。マルコフ刺激列の場合では、(正の相関) > (独立) > (負の相関) の順で短いスパイク間隔の継続時間が長くなり、図 3 はその効果を示している。カオス刺激列の場合には、B の値が大きくなると短いスパイク間隔に局在しやすくなるため図 4 に示されているように LTP の平均値が大きくなる。また、B の値が大きい場合には長いスパイク間隔にも同様に局在しやすくなるため、そのような場合には LTP はほとんど形成されずこのことが大きな標準偏差の原因である。さらに全ての刺激列の場合を比較すると、非定常カオス刺激列の場合に短いスパイク間隔が最も長くなることから、形成される LTP も最大であることが理解できる。

我々の結果は、単一ニューロンレベルでの記憶情報処理に刺激列の時間構造が大きな影響を与えることを示すものである。特に非定常カオス刺激列が最大の LTP を引き起こし大きな分散を持つという結果は、カオス刺激列に記憶情報をのせることができるだけでなく、記憶の選別にもカオス刺激列を利用し得ることを示唆するものとして、非常に興味深い。しかし、記憶情報処理の全体像を掴むためには、刺激列の時間構造とネットワークレベルでの情報処理の関係を明らかにすることが不可欠である。現在我々はこのニューロンモデルからなるネットワークモデルを用いて、海馬における記憶情報処理の全貌を解明すべくさらに研究を進めている。

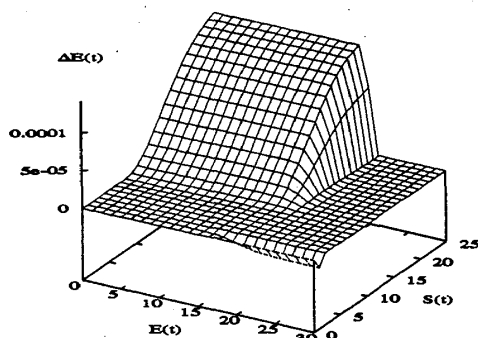
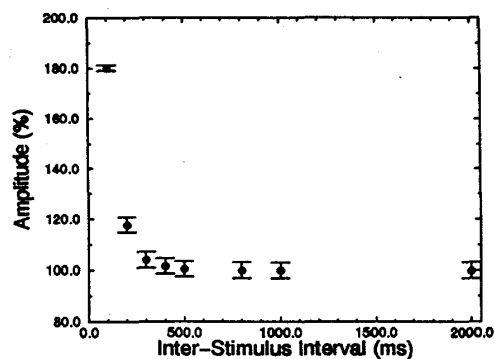
図 1: $\Delta E(t)$ の概略

図 2: 規則的刺激列による LTP 形成

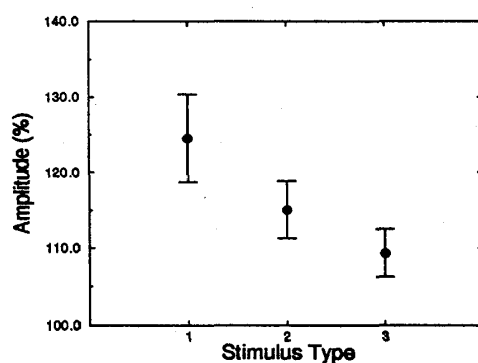


図 3: マルコフ刺激列による LTP 形成

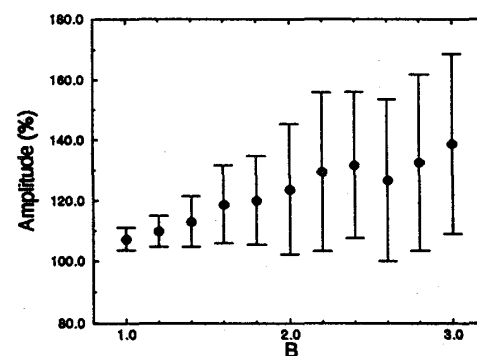


図 4: カオス刺激列による LTP 形成

参考文献

- [1] Ad M. H. J. Aertsen and G. L. Gerstein: *Neuronal Cooperativity*, ed. J. Krüger (Springer-Verlag, Berlin, 1991) p.52.
- [2] M. Tsukada, T. Aihara, M. Mizuno, H. Kato and K. Ito: *Biol. Cybern.* **70** (1994) 495.
- [3] H. Fujii, H. Ito, K. Aihara, N. Ichinose and M. Tsukada : to be published in *Neural Networks* (1996).
- [4] P. S. Churchland and T. J. Sejnowski: *The Computational Brain* (MIT Press, Cambridge, 1992).
- [5] E. R. Kandel, J. H. Schwartz and T. M. Jessell: *Principle of Neuroscience* (Appleton & Lange, Norwalk, 1991).
- [6] S. M. Dudek and M. F. Bear: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89** (1992) 4363.
- [7] Y. Aizawa: *Prog. Theor. Phys.* **99** (1989) 2866.
- [8] Y. Sugiura, T. Aihara and M. Tsukada: Technical Report of IEICE NC93-104 (1994) 181 [in Japanese].