

[招待論文] ヒト物一場所連合記憶における海馬の神経ダイナミクス —理論—実験の統合アプローチ—

佐藤 直行, 山口 陽子

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター 創発知能ダイナミクス研究チーム 〒351-0198 埼玉県
和光市広沢 2-1

E-mail: {satonao, yokoy}@brain.riken.jp

あらまし 大脳海馬は日々の「どこで・なにが」についての記憶を時々刻々と記録貯蔵している。私たちは、近年見出されたラット海馬ニューロンのシータ (4-12Hz) 同期活動によれば、ヒト特有の物一場所連合記憶のような複雑な環境情報を、瞬時に神経ネットワークとして構造化できること示した。さらに、同計算モデルと人被験者実験 (脳波—視線計測, 及び脳波—機能的 MRI 同時計測) との複合解析により、実際に人の海馬でシータ同期活動が記憶貯蔵に働いていることを示した。これらの結果はラット海馬と同様、ヒト海馬でもシータ波のダイナミクスが記憶貯蔵に必要なダイナミクスであることを示す。

キーワード モデル, 記憶貯蔵, 脳波, 眼球運動, 脳波—機能的 MRI 同時計測

Neural dynamics of object-place associative memory in the human hippocampus

— A computational model-human experiment combined analysis —

Naoyuki SATO and Yoko YAMAGUCHI

Lab. for Dynamics of Emergent Intelligence, RIKEN Brain Science Institute, 2-1 Hirosawa, Wako-shi, Saitama, 251-0198, Japan

E-mail: {satonao, yokoy}@brain.riken.jp

Abstract The authors proposed a computational theory of the human hippocampal memory formation based on theta synchronization dynamics found in rodents hippocampus. In model, the visual input sequence of object and place information results in a hierarchical memory map of object-place relationship with asymmetric connection. Recently the theory is evaluated by using human experiments. In a combined data analysis between theory and experiments it was demonstrated that the theory is well corresponded with the experimental observations. It is suggested that the theta dynamics observed in rodents also contribute to form the episodic memory in the human hippocampus.

Keyword model, memory encoding, EEG, eye movement, EEG-fMRI simultaneous measurement,

1. はじめに

海馬は記憶に関わる重要な部位であり、かつ神経回路が特に組織的に構築されている部位である。ラット、サル、ヒトとの比較では、局所回路や神経投射経路などはかなり類似している。ヒトの場合、海馬 (および近傍部位) を損傷すると、エピソード記憶と呼ばれる「いつ、どこで、なにが」についての個人の経験の記憶が選択的に損なわれる (昨日の朝ごはんのメニューとか、駅から学会場までの経路とか)。同様に、ラットの海馬損傷では迷路課題など、サルでは遅延見本合わせ課題や、空間探索課題などの成績が特に悪くなるのが知られている [1]。

どのような神経ダイナミクスが海馬の記憶機能を

実現しているのだろうか? ラット海馬には“場所細胞”と呼ばれる、自己の環境における位置に選択的に活動する細胞がある [2]。環境中を移動すると、シータ波と呼ばれる 4~12Hz の局所電位 (local field potential) の振動が顕著かつロバストに現れ [3]、場所細胞の発火活動もシータ波に同期して活動する。さらに場所細胞の発火とシータは”位相歳差”と呼ばれる時間空間構造があり [4][5]、この振動的な神経活動が記憶貯蔵に重要であると考えられている [5][6]。ヒト海馬の場合、ラットのような持続的なシータ波ではなく、記憶課題遂行中に間欠的に現れることが知られている [7]。このような間欠的なシータ波は、最近コウモリでも報告されており、注意的な記憶貯蔵に特に重要だと考え

られている[8].

以上のように海馬は、神経細胞の反応選択性、ダイナミクス、記憶機能などの実験的知見が豊富であり、これら知見を計算理論によって統合的に理解することが重要である。本稿では、私たちのヒト海馬の記憶の計算理論研究 [9][10]、および、ヒト被験者実験による複合解析の最近の発展を報告する(図1)。計算理論に基づくヒトの実験データ解析(眼球運動、脳波、記憶成績)により、ヒト海馬の記憶ダイナミクスが明らかになってきた。

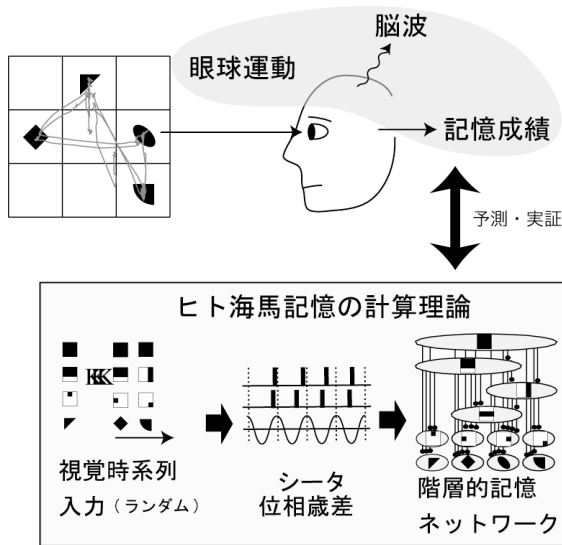


図1：ヒト被験者実験と海馬記憶の計算理論の統合的アプローチ。下段はヒト海馬記憶の計算理論 [9].

2. ヒト物一場所連合記憶貯蔵の計算理論

2.1. ラット海馬の神経ダイナミクス：シータ位相歳差

ラットは移動中、海馬場所細胞の発火活動がシータ波に同期して活動することが知られているが、さらに興味深いのは、発火のシータ波に対する位相が、遅れ→進み、と組織的に変化することであり(図2)、この現象は“位相歳差”と呼ばれている[4][5]。この現象では、場所細胞の発火時系列が、シータ波の位相として時間圧縮され、その時間幅は時間非対称ヘブ則と合致、かつ位相パターンはシータ波毎に繰り返されることから、位相歳差はシナプス変化を引き起こすのに最適の発火パターンである[5].

山口[6]は秒単位の行動の時系列入力が、海馬の入力部位である内嗅野で位相歳差に変換され、時間非対称ヘブ則によって、CA3ニューロン間の非対称結合に記憶貯蔵するとした計算理論を提案した。他の位相歳差モデル[11][12]と比べて、新規の記憶貯蔵に適用できることが特徴である。計算機シミュレーションの結果、位相歳差は公汎な時間スケールの時系列の記憶

貯蔵が可能で、時空間パタンの記憶、認知地図の生成などにも適用できることが明らかになった[13][14]。これらの結果より、シータ位相歳差のダイナミクスが海馬の記憶貯蔵にとって必須のダイナミクスであると考えられた。

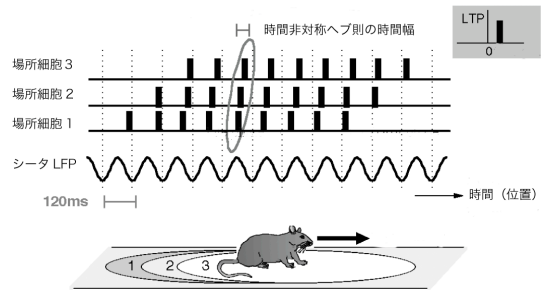


図2：ラット海馬の位相歳差[4],[5].

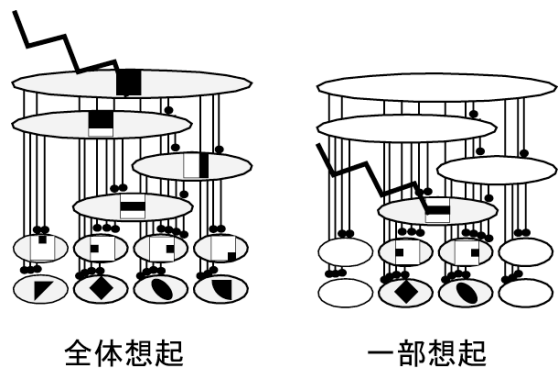


図3：物一場所連合記憶の階層的記憶回路における選択的な想起。大きい空間スケールの入力(左)と小さい空間スケールの入力(右)で想起した場合。

2.2. ヒト海馬の物一場所連合記憶

私たちはラットで観測される位相歳差のダイナミクスが、ヒト海馬依存の記憶である物一場所連合記憶[16][17]の貯蔵に役に立つかどうか検討した[9]。海馬には物情報と場所情報が収斂することが知られており、かつ、サルでは海馬細胞の活動は空間における視点に依存することが知られているので(“view cell”, [15]), サッカードによる視覚時系列を海馬の入力とした。物情報はサッカード毎に変化するが、空間情報はいくつかのサッカードにわたり連続的に変化することを特徴とした。結果では、位相歳差によれば、物情報の位相は常に“遅れ”であり、空間情報の位相は総じて“進み”となることから、ランダムな視覚時系列から、安定的に空間情報→物情報の非対称結合が生じることがわかった。さらに詳細には、空間情報ユニットの空間スケールに応じて、大きいスケールの空間情報→小さい空間スケールの空間情報、と多段階の非対称結合ができることが明らかになった。この結果は、数秒の視覚入力から、階層的な記憶ネットワークが生

じうることを示しており、ヒト海馬における位相歳差の有効性を示す。

階層的な記憶回路の機能的な役割のひとつは、階層間の非対称結合によって、想起される物—場連合の空間レンジを容易に調節することができることである(図3)。階層の上部(大きい空間スケール)で想起した場合は、複数の物—場所連合が時系列として、順次現れる。一方、階層の下部(小さい空間スケール)で想起すると、限定した物—場所連合だけが想起される。このような選択的な想起の性質は、通常の連合記憶回路にはなく、膨大な情報を記憶保持する海馬によって特に必要な性質だと考えられる。

3. 計算モデル—ヒト被験者実験の複合解析

ヒト物—場所記憶の計算モデルでは、視覚時系列が入力、記憶貯蔵のダイナミクスが海馬シータ波、出力は記憶想起成績として与えられるので、ヒト被験者実験との詳細な比較検討が可能である。この目的で、被験者12名に物—場所記憶課題を行ってもらい、同時に、脳波および眼球運動を測定した[18]。

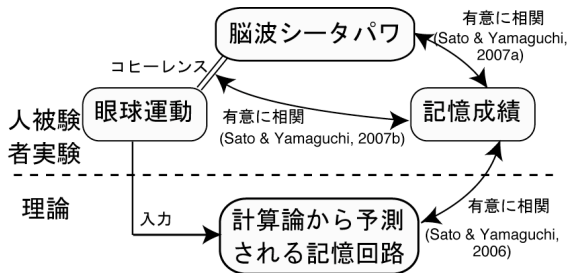


図4：理論—実験の複合解析

3.1. 計算モデルから予測される記憶回路とヒト被験者の想起成績との比較

もしヒト脳に計算モデルに類似のダイナミクスが存在するならば、ヒト被験者実験において観測される視線データをモデルの入力として与えた場合、モデル内に生じる記憶回路及び想起成績は、実際に観測される人の記憶成績と相関すべきである。もし相関しないとすれば、モデルは棄却される。この方法で計算モデルの妥当性を検討した[19]。

結果では、10秒間の記録期間中の視線データをモデルの入力とすると、一度の学習から階層的ネットワークが安定的に得られた。全350トライアルの被験者データについての、ネットワークの階層性の程度と人想起成績を比較すると、両者は有意に相関した。すなわち、良く想起できたトライアルでは、階層的回路が得られるが、悪い想起のトライアルではむしろランダムな結合が得られた(図5上)。このような階層回路を得るためには、視覚時系列が各物体をまんべんなく

注視することが必要だと考えられるが、よりシンプルな行動指標、例えば、瞬きの回数や、物体間のサッカーの回数、各物体の注視時間の分散などは、ヒト想起成績とは有意に相関しなかった。このことは、モデル回路は人の視線データの時空間パターンから記憶成績に相関する成分を抽出する働きがあることを示している。以上より、計算モデルに類似のダイナミクスがヒト脳に存在することが支持される。

	想起成功	想起失敗
計算論から予測される記憶回路		
脳波シータパワ(記憶記録時)		
脳波シータパワとサッカード頻度の相関(記録時)		

図5：理論の予測と人被験者実験の結果

3.2. 計算モデルからの予測：脳波シータ、眼球運動と記憶想起成績の関連

シータ波のダイナミクスは記憶貯蔵に有効であることが海馬の計算モデルで示されているので、実際のヒト海馬でも必須の役割をもつことが期待される。頭皮脳波測定では、海馬の電気的活動を観測するのは難しいが、物—場所連合記憶課題では、海馬と大脳皮質と連動して働くことが必須であり、頭皮脳波シータが記憶成績に対応した変化を検出できると予測できる。この検証のため、脳波データを解析した[18]。

結果では、記憶成績が良い場合には悪い場合に比べて、前頭部、中央部、頭頂部にかけて、記録時のシータ波が増大していることが明らかになった(図5中)。これは、海馬依存記憶として知られる物—場所記憶において、シータ波ダイナミクスが記憶記録に機能的に関与することを示す。

次に、計算モデルとの類推から、記憶成績が良い場合に限って、視覚時系列を積極的に用いて記録したときにシータ波パワが増大していることが期待できる[20]。脳波と視線データの相関を解析すると、前頭部・頭頂部にかけてのシータ波パワと、サッカード頻度のコヒーレンスが、記憶成績と有意に相関することが明らかになった(図5下)。この結果は、シータ波と眼球運動が、記憶貯蔵の目的で連動して働くことを示唆している。

さらに、脳波—機能的 MRI の測定[21]を用いることでより直接的に海馬の活動を検証することができる。この目的で現在、物—場所記憶課題遂行中の脳波—機能的 MRI 同時測定の結果を測定・解析を行っている。予備的な解析によれば、頭皮シータ波のパワと、海馬の BOLD 信号は有意に相関することがわかった[22]。このことは、海馬の活動がシータ波ネットワークと連動して働くことを示し、計算モデルをより直接的に支持する。

4. まとめ

海馬シータ波ダイナミクスに基づく物—場所連合記憶の計算モデルでは、ラットの電気生理学的知見に基づくダイナミクスを利用し、ヒト特有の記憶のメカニズムを構成した。さらに、脳波、視線計測、記憶成績など、ヒト被験者データから直接的に神経ダイナミクス、記憶メカニズムを検討した。計算モデルと実験データの複合的に利用し、計算モデルを多角的に検討した結果、ヒト海馬においてもシータ波のダイナミクスが記憶貯蔵にとって必要なダイナミクスであることが支持された(図5)。さらに、現在、脳波—機能的 MRI 同時計測により、より直接的な証拠でモデルの妥当性を示しつつある。これらの解析により、システムとして機能する脳の記憶メカニズムの解明が期待される。

文 献

- [1] L. R. Squire, "Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans." *Psychol Rev.*, vol.99, no.2, pp.195-231, 1992.
- [2] J. O'Keefe, and J. Dostrovsky. "The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat." *Brain Res.*, vol.34, pp.171-175, 1971.
- [3] C. H. Vanderwolf "Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat." *Electroen. Clin. Neuro.*, vol.26, pp.407-418, 1969.
- [4] J. O'Keefe, and M. L. Recce, "Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm." *Hippocampus*, vol.3, pp.317-330, 1993.
- [5] W. E. Skaggs, B. L. McNaughton, M. A. Wilson, and C. A. Barnes, "Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences." *Hippocampus*, vol.6, pp.149-172, 1996.
- [6] Y. Yamaguchi, "A theory of hippocampal memory based on theta phase precession." *Biol. Cybern.*, vol.89, pp.1-9, 2003.
- [7] C.D. Tesche, J. Karhu. "Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task." *Proc Natl Acad Sci USA*, vol.97, pp.919-924, 2000.
- [8] N. Ulanovsky, and C. F. Moss. "Hippocampal cellular and network activity in freely moving echolocating bats." *Nat. Neurosci.*, vol.10, no.2, pp.224-233, 2007.
- [9] N. Sato, and Y. Yamaguchi, "On-line formation of a hierarchical cognitive map for object-place association by theta phase coding." *Hippocampus*, vol.15, pp.963-978, 2005.
- [10] 佐藤直行, 山口陽子, "リズムから探る脳の記憶: 物-場所連合記憶を繰る海馬神経リズムの同期", *岩波科学*, vol.75, no.12, pp.1403-1408, 2005.
- [11] O. Jensen, and J. E. Lisman, "Hippocampal CA3 region predicts memory sequences: accounting for the phase precession of place cells." *Learning and Memory*, vol.3, pp.279-287, 1996.
- [12] M. R. Mehta, A. K. Lee, and M. A. Wilson, "Role of experience and oscillations in transforming a rate code into a temporal code." *Nature*, vol.417, no.6890, pp.741-746, 2002.
- [13] Y. Yamaguchi, Y. Aota, N. Sato, H. Wagatsuma, and Z. Wu, "Synchronization of neural oscillations as a possible mechanism underlying episodic memory: A study of theta rhythm in the hippocampus." *J. Integrative Neuroscience*, vo.3, no.2, pp.143-157, 2004.
- [14] Y. Yamaguchi, N. Sato, H. Wagatsuma, Z. Wu, C. Molter, and Y. Aota, "A unified view of theta-phase coding in the entorhinal-hippocampal system", *Current Opinion in Neurobiology*, vo.17, pp.1-8, 2007.
- [15] M. L. Smith, and B. Milner, "The role of the right hippocampus in the recall of spatial location." *Neuropsychologia*, vol.19, pp.781-793, 1981.
- [16] K. Stepankova, A. A. Fenton, E. Pastalkova, M. Kalina, and V. D. Bohbot, "Object-location impairment in patient with thermal lesions to the right or left hippocampus." *Neuropsychologia*, vol.42, pp.1017-1028, 2004.
- [17] E. T. Rolls, "Spatial view cells and the representation of place in the primate hippocampus." *Hippocampus*, vol.9, no.4, pp.467-80, 1999.
- [18] N. Sato, and Y. Yamaguchi, "Theta synchronization networks emerge during human object-place memory encoding." *NeuroReport*, vol.18, no.5, pp.419-424, 2007.
- [19] N. Sato, and Y. Yamaguchi, "An evidence of a hierarchical representation of object-place memory based on theta phase coding: A computational model-human experiment combined analysis." *Program No. 366.25, Society for Neuroscience Abstracts*, 2006.
- [20] N. Sato, and Y. Yamaguchi, "EEG theta regulates eye saccade generation during human object-place memory encoding", *The 1st international conference on cognitive neurodynamics & the 3rd shanghai international conference on physiological biophysics-cognitive neurodynamics (ICCN07 & SICPB 07)*, Shanghai, November, 2007 (in press).
- [21] H. Mizuhara, L. Q. Wang, K. Kobayashi, and Y. Yamaguchi, "A long-range cortical network emerging with theta oscillation in a mental task." *Neuroreport*. vol.15, no.8, pp.1233-8, 2004.
- [22] N. Sato, T. Ozaki, Y. Someya, K. Anami, S. Ogawa, H. Mizuhara, and Y. Yamaguchi, "Subsequent memory dependent EEG theta correlates with hippocampal BOLD response in human." *Program No. 667.1, Society for Neuroscience Abstracts*, 2007.