HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	エピソード記憶 : 海馬のカオスモデル
Author(s)	津田, 一郎
Citation	応用数理, 18(3), 176-193
Issue Date	2008-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/35486
Rights	日本応用数理学会
Type	journal article
File Information	110006935929.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

エピソード記憶：海馬のカオスモデル

津田 一郎

要　旨

海馬という大脳辺縁系に属する場所はエピソード記憶の形成に必須であると考えられてきた．また，海馬の萎縮がアルツハイマー病を導く可能性も指摘された．アルツハイマー病を起こさない，あるいはリハビリの過程で海馬における記憶形成の機構をシステムレベルで知ることは意義のあることだろう．講演では，海馬 CA 3 の数理モデルが創発するカオス的なダイナミックスのもとで記憶の連続想起を説明することを示し，海馬 CA 1 の数理モデルが CA 3 からの時系列出力をカントール集合上に表現することを示した．CA 3 のカオスダイナミックスは我々が提唱しているカオス的遍歴とみなされる．CA 1 での情報表現をカントールコーディングと呼んでいる．また，この情報はデコードできることも示す．モデルの結果を仮説としてまとめ，それらを確認する実験が行われ，部分的に実証されたことも報告する．

1 はじめに

海馬はエピソード記憶の形成に必須の器官であると考えられてきた．また近年，海馬の萎縮がアルツハイマー型痴呆症を引き起こすという報告もなされた．ここでは，海馬の数理モデルとその結果を示し，それから導かれる海馬の障害

[筆者紹介]



つだ いちろう．1982 年京都大学大学院理学研究科物理学第一専攻博士課程修了．JST, ERATO の研究員，グループリーダー，九州工業大学情報工学部助教授を経て，1993 年北海道大学理学部数学科教授．2005 年より北海道大学電子科学研究所教授．研究テーマは，複雑系，カオス力学系，脳，進化等の数理的研究．研究以外では，数学の多様性を見い出すこと，物理的直観と数学的センスなどに興味がある．趣味は冬のクロスカントリースキー，夏はクロスカントリー走．著書に「カオス的脳観」(サイエンス社，1990 年)，「複雑系のカオス的シナリオ」(朝倉書店，1996 年，金子邦彦氏と共著)，「Complex Systems : chaos and beyond」(Springer-Verlag, 2000 年，金子邦彦氏と共著)等．所属学会は，数学会，物理学会，応用数理学会，神経回路学会，生物物理学会，神経科学会，AAAS.

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

と認知の関係に関する予測について述べる．数理モデルの結果の一部は，最近ラット海馬のスライス実験で部分的に実証された．2章は海馬とエピソード記憶の関係に関する歴史的概観，および海馬の場所ニューロンのダイナミックスとアトラクターダイナミックス，遷移ダイナミックスとの関係に関する考察にあてる．3章において，我々の提唱している海馬の数理モデルとそのダイナミックスについて紹介し，モデルが示す動的な挙動からいくつかの仮説を提案する．4章はまとめと将来展望であり，モデル海馬の神経回路が部分的に破壊されたときのネットワークの挙動から推定される記憶障害について議論する．

2 エピソード記憶と海馬

我々は日常生活において何を思い出すだろうか．日常的なエピソードに関する記憶をいかにして思い出すだろうか．その方法は個人によって異なるだろうが，その中の共通のものを見つけよう．例えば，私の場合は，その日の最も印象深い事柄をまず思い出し，それに関連した事柄を次に連想していくうちに，最初にあった出来事を思い出し，その後は時系列的に思い出す，ということが多いように思われる．ただし，このとき，我々は経験した全ての出来事を思い出すわけではなく，粗視化して思い出したり，選択して思い出したりする．我々の記憶はテープレコーダーやビデオとは異なり，経験した出来事にかかった時間をまるまる費やすのではなく，時間を圧縮して思い出す．さて，このように我々の意識の選択的な注意機構によって，思い出すという行為は起った出来事の断片を再編集する過程であると言うことができよう．Tulving はエピソード記憶は個人的な経験から得られた情報を含む記憶として定義した[1]．

一方，ある一群の人たちは経験を記憶することができなかったり，思い出すことができなかったりする．なぜこのような健忘症が起こるのだろうか．エピソード記憶に関わる脳領域はどこか．これらの疑問に答える多くの事実が集積されてきた．その中で，我々のここでの議論に関係が深いと思われる次の四つの事実に着目しよう．

1. 海馬の障害は前向性健忘および逆向性健忘を引き起こす．

この事実は海馬に障害を持つ患者である H. M.(1957)[2]と R. B.(1986)[3]を調べることで確立された．Scoville と Milner によれば，H. M. は海馬およびその周辺の切除後にエピソード記憶や意味記憶を定着できなくなった．H. M. の短期記憶は 15 分程度であり，15 分を過ぎれば経験した出来事を忘れてしまう．いわゆる前向性健忘が認められた．さらに，手術前 1 年から 11 年の間の記憶が曖昧であった．ただし曖昧さは年月を遡るほど弱くなる．すなわち，約 10 年間もの逆向性健忘が認められた．ただし，この 10 年間という数字は H. M. 特有のものであろうと解釈される．なぜなら，H. M. はそのころからしば

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

しば意識を失うような強いてんかん発作に襲われ始めたからである．明らかに，このような頻繁に起こる意識の喪失は意識のもとで記憶を成立させる機構に障害を与えるだろうからである．他方で，たとえこのことを差し引いたとしても，このような逆向性健忘の存在はエピソード記憶が形成され，定着されるまでにはかなりの時間を要することを示唆している．H. M. はゲームやパズルを学習することはできるので，いわゆる手続き記憶は海馬の機能とは無関係であろうと推論されている．また，R. B. はCA 1 に障害があり，H. M. と類似の記憶障害があった．従って，海馬，特にCA 1 がエピソード記憶や意味記憶のようないわゆる宣言的記憶の形成に必須の器官であることが分かってきたのである．

2. ラット海馬で観測された場所ニューロンはラットが占める場所に特異的に反応する[4]．

このように海馬は空間情報の決定に関与する．一方，空間情報はエピソード記憶の鍵になる因子の一つである．

3. 海馬の萎縮はアルツハイマー病を引き起こす[5]．

イメージングを使った最近の臨床研究は海馬萎縮がアルツハイマー病の主な徴候であることを示唆している．

4. 海馬は新しい(将来の)経験を想像する能力に関係する．この物事を想像する過程は物語を作る過程に関係するので，想像力はまたエピソード記憶形成とも深く関係する[6]．

これは最近 Maguire のグループで得られた事実である．海馬に障害のある患者にいくつかのキーワードが与えられた．そして患者は，過去の記憶に頼らないでそれらのキーワードを使って新しい状況を想像し，物語を作るように要求されたが，コントロール群に比べてはるかに想像力が劣っていることが明らかにされた．

これらの事実にもとづいて，本稿では海馬の機能とその神経回路のダイナミックスの関係を考えていこう．いくつかの可能なダイナミックスがありうるが，本稿では神経回路の非線形力学系から生み出されるダイナミックスに関心がある．最近，海馬の場所ニューロンのダイナミックスとアトラクターダイナミックスの関係に関する実験データが示され，活発な議論がなされている．

神経回路におけるアトラクターダイナミックスは知覚と記憶に関係して提案されてきた．特に，甘利[7]，Kohonen[8]，Hopfield[9]らによって連想記憶のダイナミックスを記述するために導入された．最近，O'Keefe のグループにおいて Wills ら[10]はラット海馬の CA 1, CA 3 における場所ニューロンのダイナミックな振る舞いを観測した．ラットが異なる形(円や四角)の環境を提示され

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

たときの場所ニューロンの活動状態が調べられた．例えば，円形の環境のもとで，ある場所に特異的に反応する場所ニューロンがみつかるが，そのニューロンは四角の環境のもとでは異なる場所で強く活動する．円と四角の学習を十分に行なった後に，いずれでもない形(例えば，六角形)を持った環境にラットがおかれると，その場所ニューロンは今までとは異なる活動状態を初期には示すが，だんだんと一方の環境，例えば円環境のもとでの活動状態に漸近する．これは，それぞれ円環境，四角環境のもとでのその場所ニューロンの活動状態がアトラクターで表現され，中間的な環境から出発すると，アトラクターダイナミックスが働き，アトラクターに漸近することを示唆している．この中間型の環境のもとで何度も学習を繰り返すと，その場所ニューロンの活動状態はその中間型環境に特異的なアトラクターへと変化する，というのである．

この報告の後，Moser のグループと McNaughton のグループが共同で類似の実験を行なった[11]．そこではアトラクターダイナミックスと解釈される場所ニューロンの活動の他に，力学系の他のタイプのダイナミックスあるいは確率過程的なダイナミックスと解釈される[12][13]ものも見つかった．実空間での場所を連続的に表現するためには，場所ニューロンの相空間でのダイナミックスはアトラクターが連続的につながったような連続アトラクター[13]か連続的につながった非アトラクター[14]かであろうと推論されている．他方で，通常のアトラクターダイナミックスによって表現された記憶における単発の連想ではエピソード記憶を表現するには不十分である．エピソード記憶は多くの事象のつながりや多段の連想によって成り立つと考えられるからである．そこで，記憶における連続連想を表現する遷移ダイナミックスに興味がもたれる．実際，ダイナミックな連想記憶を表す神経回路モデルはすでにいくつか提案されており，そのダイナミックスの研究も進んでいる[15]～[17]．関連して，我々は非平衡神経回路モデルを提案した．非平衡という言葉は熱平衡に対比して用いられる．エネルギーや物質の定常な出入りがあったとき，問題にしている系は熱平衡状態から遠い非平衡状態(遠平衡状態)に持ち上げられる．ここではさまざまなことが起こりうる．一般に熱平衡状態は制御パラメーターを固定すれば一意に決まるが，非平衡状態はパラメーターを固定しても一意に決まるとは限らない．さらに，非平衡状態においてはパラメーターは定常状態の性質を多様に変化させる．いわゆる分岐という現象が起こる．ヤリイカの巨大軸策のインパルス放電などは非平衡状態の良い例である．一般にニューロンは非平衡状態においてはじめて活動することが出来る．我々の非平衡神経回路モデルにおいては[15]，強度の強い入力に対しては通常の単発の連想が起こり，そうでない場合には連続連想が起こる．この連続連想は内在する動力学の不安定性による．我々はこの過程がエピソード記憶形成の鍵になると信じている．関連して，高次元力学系の典型的な遷移ダイナミックスとして我々はカオス的遍歴という概

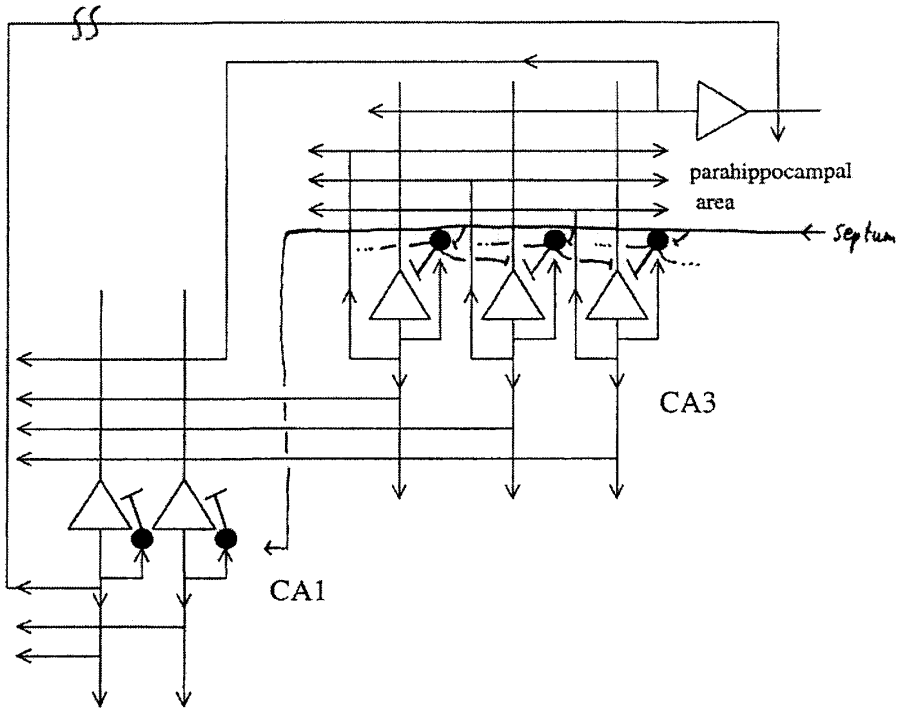
NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

念を提唱した[18]~[20]．これは擬似アトラクター間のカオス的な遷移を表す概念である．擬似アトラクターというのは，アトラクターのある方向で安定性が中立になったものを言う．ある方向に不安定になれば，それはもはやアトラクターではなくサドルやリペラーと呼ばれるものになる．この概念については後で議論しよう．

3 海馬の力学系モデル

図1に海馬神経回路の骨格(スケルトン)モデルを描いた．CA 3 は主に興奮性ニューロン(錐体細胞)間の反回性回路と興奮性ニューロンを抑制する抑制性ニューロンからなる．CA 1 は CA 3 に比べてはるかに反回性の結合が少ない．CA 1 の錐体細胞へは CA 3 からのシャーファー側枝を介した興奮性入力，嗅



CA3 pyramidal neurons: chaotic outputs
(Hayashi & S. Ishizuka)

CA1: transformation of temporal patterns to spatial patterns of activities (M. Tsukada)

* Chaotic inputs to CA1 enhances LTP more than periodic or random inputs with the same 1st statistics *i.e.* rate (Tatsuno & Tsukada)

図1 海馬の骨格モデル

白い三角形は錐体細胞を表し，黒い円盤は抑制性ニューロンを表す．矢印は概略，電流の流れる方向を表す．線が交差したところはシナプス結合があると考えられている．

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

内野からの貫通線維を介した興奮性入力，および抑制性ニューロンによる抑制性入力がある．CA 1, CA 3 ともに抑制性ニューロンは中隔核の抑制性ニューロンから抑制を受けている．中隔核の抑制性ニューロンは θ リズムに同期してほぼ周期的に活性化されたり不活性になったりするという報告が Buzsaki [21]によってなされている．CA 3 と CA 1 の間の結合は CA 3 から CA 1 へ向かっての一方向性結合である．

3.1 CA 3 の神経回路モデル

すでに述べたように CA 3 は反回性回路を有するが，それは錐体細胞の軸策側枝が他の錐体細胞の樹状突起とシナプス結合をするためである．この確率分布は何であろうか．海馬における分布は知られていないように思われる．新皮質の錐体細胞に関する分布は知られているので[33][34]，それを参考にする．それはほぼガウス分布であるので空間的に相関がありほぼ全結合が保証されるような臨界幅が存在するだろう．それはガウス分布の標準偏差程度であると推定される．このように考えると，反回性回路のモジュール構造ができるだろう．モジュール間の結合は第ゼロ近似としては拡散型と考えるのが妥当だろう．それぞれのモジュールはヘブ学習によって連想記憶回路になると考えられる[7][8]．x_i をニューロン i の膜電位(あるいは同じことだが平均発火率)のような活動状態とする．このとき，ネットワークの状態をそこのニューロンの状態を成分とするベクトル $X=(x_1, x_2, \cdots, x_N)$ で表すことができる．ここで，N はニューロンの個数である．このベクトルは記憶状態を表すと仮定する．μ 番目の記憶状態は $X^{(\mu)}=(x_1^{(\mu)}, x_2^{(\mu)}, \cdots, x_N^{(\mu)})$ によって表現される．ここで，ヘブ学習は $w_{ij}=\sum_{\mu=1}^{M} x_i^{(\mu)} x_j^{(\mu)}$ によってニューロン i とニューロン j の間の結合強度 w_{ij} を決めることで与えられる．ただし，M は記憶状態の数である．これは自己想起型の連想記憶モデルである．Marr の先駆的な研究[22]以来，多くの研究者がエピソード記憶の働きに関する仮説を提唱してきた[14][23]．まとめると以下のようになる．

仮説 1[14][22][23]

海馬はエピソードを連想記憶として一時的に保存する．

この仮説は記憶の古典理論によって正当化される．しかしながら，上記のヘブ学習だけではエピソード記憶を表現することはできない．なぜなら，この古典論に従う連想記憶は一回だけの連想にとどまるからである．エピソード記憶を表現するためには連続連想が必要である．このような連続連想は動的連想記憶モデルとして我々を含めいくつかの研究グループで詳細に検討されている[15]～[17]．これらの動的連想記憶モデルにもとづいて，我々はネットワークレベルでの CA 3 の数学モデルを構築した[24][25]．我々のモデルは，錐体細胞の

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

反回性回路に錐体細胞を抑制するニューロンと抑制性ニューロンをθリズムに同期して抑制する中隔核内の抑制性ニューロンを加えたものである．これらの抑制性ニューロンはGABA作動性であると考えている．コリン作動性抑制性ニューロンの存在は知られているが，現在の我々のモデルにはこの型のニューロンは考慮されていない．ダイナミックスの骨格は次のようになるであろう．中隔核からの脱抑制入力があるときは，CA 3のダイナミックスは主に反回性回路からのものとなるのでアトラクターダイナミックスが支配的であろう．それに対して，中隔核からの脱抑制入力がないときは，CA 3内の抑制性ニューロンによる記憶状態の不安定化のためアトラクターとして表現されていた記憶状態が擬似アトラクター[20][26]となる．これによって，擬似アトラクター間を連結する軌道が生成され，CA 3のダイナミックスは遷移ダイナミックスになるであろう．

我々は擬似アトラクター[26][28]～[30]の数学的表現の一つの可能性としてミルナーアトラクター[27]を提案している．これはJohn Milnorによって1985年に提案されたアトラクターである．従来のアトラクターは幾何的アトラクターであり，アトラクターと呼ばれる領域の周辺のどの初期点から出発した軌道もその領域に吸引されるという性質を持っている．それに対して，Milnorが定義したアトラクターは，アトラクターから軌道が逃げる不安定方向を持っていても良い．ただし，吸引領域が正の測度を持つことが条件である．この不安定方向を使ってアトラクターからアトラクターへの遷移が起こる可能性がある．我々はカオス的遍歴でこの遷移過程を記述し，そこにミルナーアトラクターを発見した．実際，中隔核からの脱抑制入力がない場合に，次式で定義された記憶パターン間の相関の程度に応じて，カオス的遍歴の遷移規則をCA 3のニューラルネットのレベルの状態空間で抜き出すことが出来る．このとき各記憶パターンは不動点型のミルナーアトラクターで表現された．

$$\gamma=\frac{1}{k^2}\sum_{\nu=1}^{k}\sum_{\mu=1}^{k}\frac{(S^{(\mu)},S^{(\nu)})}{|S^{(\mu)}||S^{(\nu)}|}=\langle\cos\theta_{\mu,\nu}\rangle_{\mu,\nu},\tag{1}$$

ただし，$\langle\bullet\rangle_{\xi}$は$\xi$にわたる●の平均である．また，$(a,b)$は$a$と$b$の内積を表す．

記憶間の相関が低い場合，例えば$\gamma=0$の場合(**図2(a)**)，ミルナーアトラクター間の遷移規則は高い次元を持ち，確率的である．それに対して，記憶間の相関が高い場合，例えば$\gamma=0.5$の場合(**図2(c)**)，遷移規則は低次元であり，しばしば一次元写像で記述される．我々はCA 3ネットワークの動的挙動である連続連想を支配する法則として円周から円周への一次元写像である円写像を発見した．我々の発見した円写像を近似する式は次のようなものである．この写像は実は厳密にはカオス写像ではない．カオスが出現するかどうかの境に当たる臨界的な写像である．乱流状態と層流状態の中間を記述しているといった

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

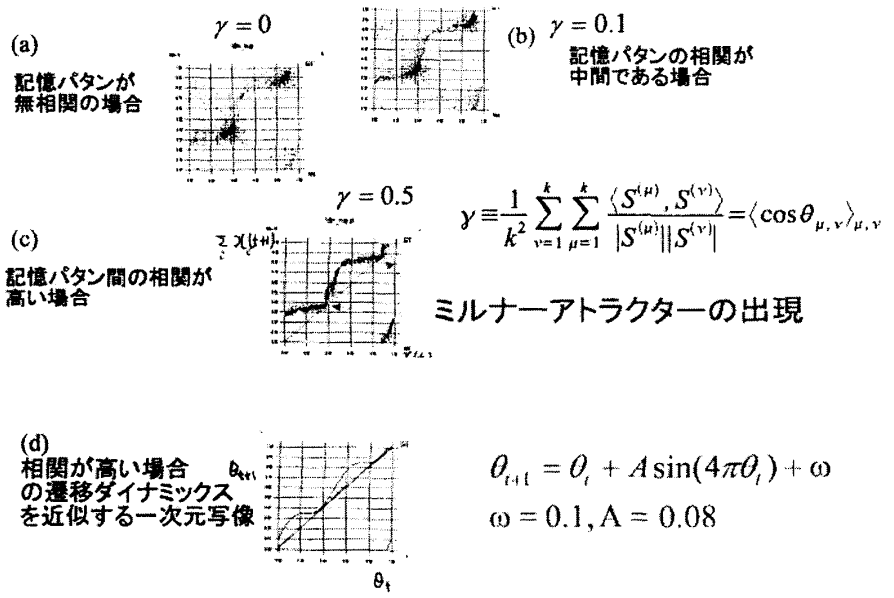


図2 記憶間の連続連想の規則

ネットワーク全体の活動度を各ニューロンの活動度の平均と定義したとき，t ステップでのネットワークの活動度に対する $t+1$ ステップでのネットワークの活動度の関係を描いた．記憶を表現するパタン間の相関が高いほど低次元の力学が支配的である．

らよいであろうか．写像された点がもとの点から変化しないような点，不動点がミルナーアトラクターのような中立安定になっているという意味でも臨界的である．

$$\theta_{t+1} = \theta_t + A\sin(4\pi\theta_t) + \omega \tag{2}$$

$$\omega = A = \frac{1}{4\pi} \tag{3}$$

このようなミルナー的なアトラクターがニューラルネットの学習過程ではむしろ一般的に現れることが情報幾何学の枠組み[31]の中で甘利俊一によって最近示されている[32]．多くの学習則では分布関数の空間におけるミルナーアトラクター的な不動点に引っかかってしまう．これを甘利らによる正しい勾配法を使うことで回避できることも示されている．生物は必ずしもはじめから最適戦略が取れるようには設計されていないだろう．だとすると，脳においてもむしろミルナーアトラクターに引っかかるような出来の悪い学習則が採用されている可能性はあるのではないだろうか．我々は別のシミュレーションにおいて，ミルナーアトラクターが存在し，カオス的遍歴的な遷移がアトラクター間に起こるときにむしろ学習がより加速されることを見い出している[15]．

CA 3 の反回性回路の各モジュールはカオス的遍歴による記憶パターン間の遷移を生み出す遷移ダイナミックスと特定の記憶パターンへの連想を表すアトラクターダイナミックスを θ リズムに同期してほぼ周期的に繰り返すはずである．このとき，カオス的な遷移規則がネットワーク内部に自己組織された．その法則は数学的には臨界的な円写像で表現されたのだった．写像によって変

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

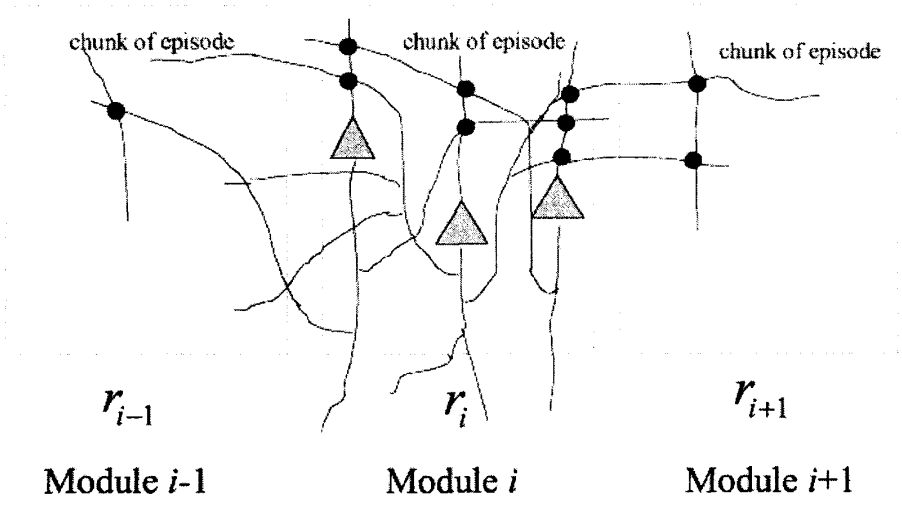


図3 CA 3 全体のモデルネットワーク

反回性結合が連想記憶回路を構成するのは錐体細胞の軸策側枝の分布をガウス分布と仮定するとCA 3 全体とは考えにくい．むしろモジュール化されていて，それらが弱く結合したものになるだろう．

化しない点を不動点という．今の場合，不動点は記憶状態を表現する．ここで得られた円写像の不動点は通常のアトラクターではなくミルナーアトラクターである．従って，記憶状態はある方向では安定であるが不安定方向も持ち，全体としては中立的である擬似アトラクターで表現されている．CA 3 全体のニューラルネットは円写像が結合したものになると考えられる(**図3**)．

ここでは結合は，正弦波で変形された拡散型結合を考える[35]．モデル方程式は次のようになる．

$$\theta_{t+1}^{(i)} = f(\theta_t^{(i)} + \varepsilon(\sin(2\pi\theta_t^{(i+1)}) + \sin(2\pi\theta_t^{(i-1)}) - 2\sin(2\pi\theta_t^{(i)})) \quad (i=1, 2, \cdots, N) \tag{4}$$

$$f(\theta) = \theta + A\sin(2\pi\theta) + \omega \tag{5}$$

$$\omega = \frac{1}{2\pi}, \qquad A = -\omega \tag{6}$$

この力学系はカオス的遍歴を生み出す．この場合の擬似アトラクターは準周期状態であることが多い．いくつかの異なる準周期状態の間をカオス的に遷移するようなダイナミックスが見られる．ここで，準周期状態はいくつかの遷移ダイナミックスが同期し他の遷移ダイナミックスとは非同期であるようなものである．異なる準周期状態は同期する遷移ダイナミックスの組み合わせが異なっている．このような遷移ダイナミックスの同期・非同期状態がまた遷移ダイナミックスに従い，カオス的遍歴[26]になる．

このようなカオス的遍歴などの遷移ダイナミックスは物理，化学反応，生態系のダイナミックスでは古くから知られているが，最近になって，脳神経科学においても注目され始めた．我々がここで示した遷移ダイナミックス以外の遷移の機構も考えられている．例えば，系を構成する要素を入れ替えても系全体

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

の構成が変化しないというような対称性のある系においては，安定方向と不安定方向を有する不動点であるサドルの間を結ぶ軌道が構造的に安定化することが厳密に証明されている[39]．出口側のサドルの不安定多様体と入り口側のサドルの安定多様体の次元の和が相空間の次元を超える場合にはこれらの軌道は少々のパラメーターへの摂動に対しては崩れないという意味で構造的に安定になるのである．つまりこのような力学系は構造安定性を有するようになる．これを実現する最も簡単な系はある種の対称性のある系なのである．このようなサドル間結合によるヘテロクリニックサイクルによる遷移ダイナミックスは脊椎動物の神経系のダイナミックスに関して Rabinovich らによって提唱されている[37][38]．ただし，この場合には遷移はカオス的ではないことが多い．また，神経系で対称性のようなきれいな構造があることはあまり一般的とはいえないであろう．同一のカオス振動子が対称的に結合した系もまた対称性のある系である．この場合，要素系で生み出されるカオス的な不変集合上で全同期状態が実現される．部分同期は他の不変集合を形成する．現象論的には，異なる部分同期状態間の遷移がカオス的な全同期状態を介して起こることになる．この状況は，部分同期を特徴付ける擬似アトラクター間のカオス的な遷移によって表現されうるので，カオス的遍歴である．その一部は，オン-オフ間欠性[40]やイン-アウト間欠性[41]という概念と符合する．この二種類の間欠性は高次元でなくとも起こりうるが，高次元力学系においては，類似のカオス的な遷移現象が典型的に見られる．また，臨界的な力学系にわずかにノイズが加わったような系でも類似のカオス的な遷移現象が起こることが知られている[42]～[44]．

CA 3 の反回性結合を含むモジュールに関する我々のモデルは対称的ではない．しかし，大域的なモデルである臨界円写像の結合系は上のような意味の対称性がある．前者は中立的で弱いカオス的な遷移，すなわち各記憶間の遷移が記憶間の相関の強さに応じて強くなるような秩序構造を生み出す．他方で，後者はかなり強いカオス的な遷移を生み出す．このことは，エピソード記憶の部分の形成は全エピソード記憶の構造に比べてはるかに秩序だっていることを示唆している．これは長期的なエピソードに関する記憶はかなり不安定で間違いが多くあり得て，むしろ短期的なエピソードははるかに安定に間違いが少なく定着するという経験事実と符合する．

最近，池谷ら[45]は CA 3 の培養環境において次のような神経活動の状態間の遷移を発見した．ここでの状態とはランダムで非同期的な神経発火状態，アップ-ダウン状態，θ リズムの周波数での同期状態，部分同期状態，全同期状態などである．ムスカリン受容体のアゴニストであるカルバコールをバスで与えたときにこれらの状態間の動的な遷移が見られた．遷移はしばしば非周期的に見えるが，確率的でもある．逆に，ムスカリン受容体のアンタゴニストであ

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

るアトロピンを投与するとこれらの自発的な遷移は消失し，単一の状態にとどまるようになった．むろん，これらはある程度確率的な現象であるが，その背後に大自由度力学系の遷移機構が関与していることは間違いないであろう．この遷移がカオス的遍歴であるかどうかは分かっていないが，ヘテロクリニックサイクルの可能性も含めて議論されるべきだろう．ただし，すぐ上で述べたように，ヘテロクリニックサイクルが構造安定に出現するためには特殊な対称性がなくてはならない．はたして，CA 3 にそのような対称性があるのかどうか，少なくとも我々のモデルではモジュールレベルには対称性はない．これらも今後の課題だろう．

我々の CA 3 のモデルが示すダイナミックスから得られたことを仮説としてまとめておこう．

仮説 2

CA 3 はカオス的遍歴によって記憶間のダイナミックな連想を表現する．

仮説 3

エピソディックな出来事は CA 3 においてカオス的遍歴によってエピソード記憶として再生産される．

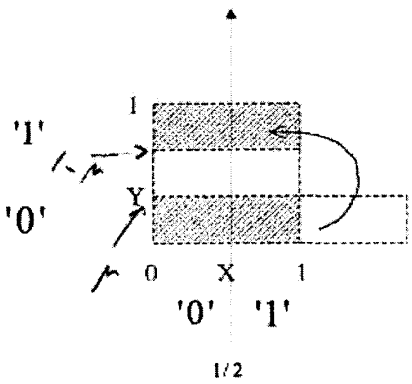
3.2 CA 1 の神経回路モデル

次に CA 1 の数理モデルについて述べる．CA 1 と CA 3 の間の相互作用は，主に CA 3 から CA 1 へのシャーファー側枝を介した一方向の結合によっている．CA 1 は CA 3 に比べて反回性結合は極端に少ない．ここでは，CA 1 の興奮性細胞である錐体細胞は抑制性細胞による局所的な抑制性フィードバックと CA 3 のシャーファー側枝からの結合による入力とによって間接的に結合していると考えよう．本論文では嗅内野からの貫通線維は考えない．そのかわり，CA 3 のモデル化で導入した中隔核の抑制性細胞による CA 1 の抑制性細胞への θ リズムに同期した周期的脱抑制を考慮した．このような設定の下では，CA 1 は比較的安定な回路として振舞う．CA 3 からの入力がカオス的遍歴的な入力であるので，海馬全体としてはカオス駆動型縮小力学系でモデル化され得る．CA 3 で再生産されたエピソードが安定回路としての CA 1 でどのように符合化されるだろうか．我々はまず CA 1 において NMDA チャンネルによる学習効果がないか弱い場合を考えた．以下の結論は，このような特殊な場合の結論であることに注意していただきたい．

さて，上の疑問に答えるために，問題を単純化し抽象的なレベルでまず本質的な考察をする．隙間ありパイコネ写像というものが丁度良いモデルになる．単位正方形が相空間である．すなわち，単位正方形内で全ての力学的振る舞いが起こるとする．$(x, y)\in[0,1]\times[0,1], t\in N$ に対して，次の方程式がこの系

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics



$$X_{n+1} = 2X_n \pmod 1$$

$$Y_{n+1} = \begin{cases} \mu Y_n & (0 \le X_n \le \frac{1}{2}) \\ \mu Y_n + 1 - \mu & (\frac{1}{2} \le X_n \le 1), \end{cases}$$

where $0 < \mu < \frac{1}{2}$

図4 隙間ありパイコネ変換の概念図

の状態，すなわち単位正方形内の点の運動を決める．ここで，N は自然数全体を表し，従って t は時間ステップである．一回の写像ごとに t は 1 ずつ進む．

$$x(t+1) = 2x(t) \pmod 1 \tag{7}$$

$$y(t+1) = \begin{cases} \mu y(t) & \left(x(t) \le \frac{1}{2}\right) \\ \mu y(t) + 1 - \mu & \left(x(t) > \frac{1}{2}\right) \end{cases} \tag{8}$$

ただし，$\mu < \frac{1}{2}$ である．この方程式は単位正方形から単位正方形への写像であり，次のような変換である(**図4** 参照)．単位正方形は y 方向(縦方向)に μ 倍だけ縮み，x 方向(横方向)に 2 倍伸びる．すると単位正方形からはみ出す部分ができるので，はみ出した部分をカットして単位正方形の上辺が上辺に重なるように単位正方形内に置く．縮小率 μ は 1/2 以下だから，このようにして 1 回の変換の後には 2 本の幅が μ の横長の短冊が間隙をはさんで向き合うことになる．もう一度この過程を繰り返すと，今度は幅が μ^2 の横長の短冊が 4 本できる．これを数限りなく繰り返していくのが上の方程式で与えられた変換である．

この変換によって何が生成されるのだろうか．x 方向の力学はベルヌーイシフト，$B(1/2, 1/2)$, と呼ばれているもので，数学的には単位区間内の任意の点から出発した軌道はコイン投げと同じくらい完全にランダムになる．実際，ベルヌーイシフトはコイン投げのような確率現象の最も簡単なカオス力学系によるモデル化，すなわち確率論に頼らない決定論的法則のみによるモデル化を実現している．この x 方向のカオス運動のおかげで，写像全体のダイナミックスはカオス的である．すなわち，単位正方形内の任意の点から出発した軌道は決定論であるにも関わらず予測できないランダムな動きを示す．さらには，単位正方形内の微小領域に初期に凝集した何万という点の集まりはこの写像を繰り返すたびに拡がって行き，高々10 回程度の写像で単位正方形を完全に覆いつくすようになる．パン生地をこねるときにも類似の変換を行っている．これによって，生地がよく混合するのである．うどんやそば，パイを作るときも同

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

様の写像が働き，生地がよく混ざると考えられる．

次に，y 方向ではどのような力学が進行しているかを考えよう．x 方向のダイナミックスは x だけで決まっていたが，変数 y は x に依存するので y 方向のダイナミックスは y と x に依存して決まる．このような変換は斜積変換と呼ばれ，結合力学系の一つのクラスを構成する．$x=1/2$ 以下に $x(t)$ が訪れたとき軌道を '0' とラベル付けし，そうでないときに '1' とラベル付けすることにすると，x 方向のカオス的なダイナミックスに応じて '0' と '1' からなるシンボル列が生成される．$t\to\infty$ のとき，各々のシンボル列は無限の長さを持つ．y 方向においては，2^t 個の部分区間が t 時間ステップの変換の後に現れる．写像は y 方向に隙間を生み出すので，$t\to\infty$ の極限でこの部分区間の集合はカントール集合になる．カントール集合とは，1. 点集合であり，区間を含まない(全不連結)，2. 集合内のどの要素点も他の要素点からなる点列の極限点である(完全)，3. 閉集合である，という 3 条件をみたす集合である．こうしてできたカントール集合の各要素点は x 方向のカオスダイナミックスによって生み出された '0' と '1' からなるシンボル列の一つに対応する．異なる要素点は x 方向の異なる初期点から出発した軌道に対応する．"カントールコーディング" という言葉は Siegelmann が神経回路による実数計算の実現を提唱したときに使ったもの[46]がおそらく最初だろう．ここでは，同じ言葉を使うが，カオス力学系によって生み出されたカオス的な情報が内部ダイナミックスによって自己組織されたカントール集合上のダイナミックスに全て変換されるという意味で使う．カントール集合上の要素点のなかにはカオス力学系に内包される不安定周期解に対応した周期的なシンボル列を表現するものもある(加算無限個)が，ほとんど(非加算無限個)はカオス軌道そのものに対応した非周期的なシンボル列である．

そこで，例えば x 方向を CA 3 とみなし y 方向を CA 1 とみなすと，CA 3 で再生産されたエピソードを表現するシンボル列が CA 1 において自己組織されるカントール集合上にコードされる，という猫像を得る事ができる．このような数学的な考察から得られたアイデアが実際に海馬で実現されているかどうかを確認するために，このアイデアを神経生理学的に洗練された神経回路モデルで確認しておくことが必要である．仮に肯定的な結果が得られれば，実証実験を計画し実行することになる．実際は我々はそこへ行く前に，抽象的な神経モデルからなる最小の回路を構成し，同様のことが起こるかどうかを確認し[47]，次に海馬 CA 3, CA 1 の神経回路の構造を模したモデルでニューロンモデルを抽象的な形で与えた離散時間モデルでも同様のことを確認した．ニューロンモデルとして生理学的に洗練された Pinsky-Rinzel 型の 2-コンパートメントモデル[48]を用い，不規則なパタン時系列の入力に対して，カントールコーディングが可能かどうか，またそれらがどのようにデコードされるかを詳し

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

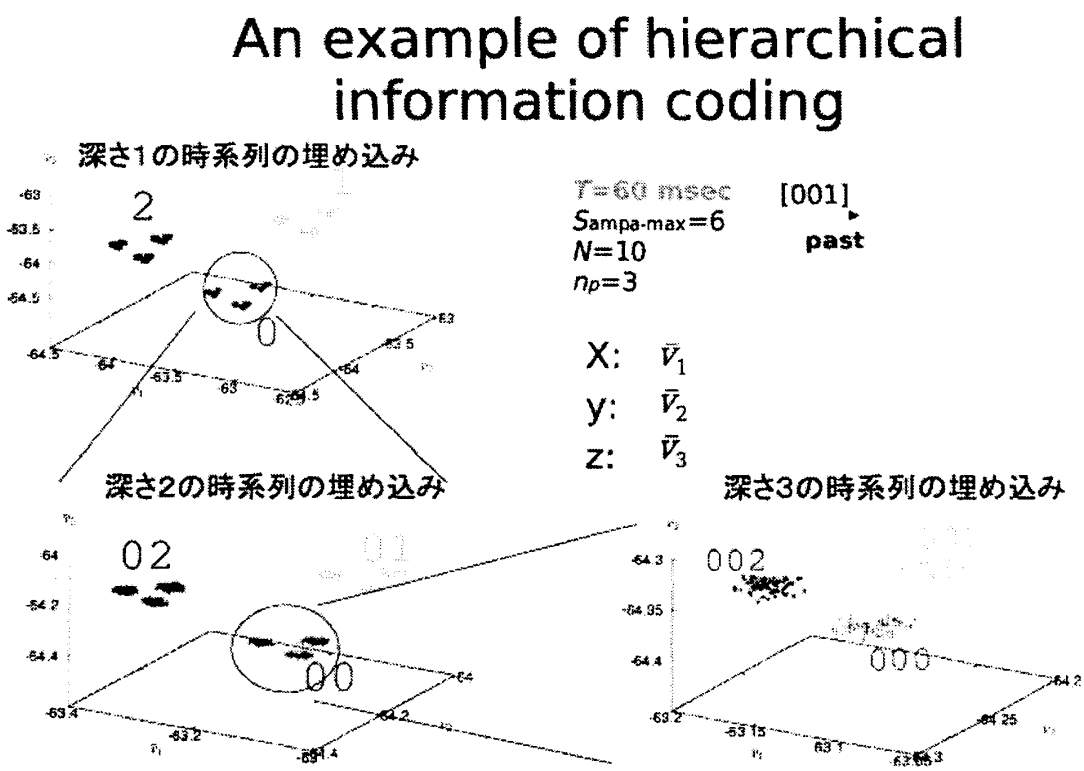


図5 CA1ネットワークに形成されたカントール集合状の自己相似パターン

座標軸は各ニューロンの膜電位空間を主成分解析した時のそれぞれ第一，第二，第三主成分である．図はスパイク発火がないような場合である．スパイク発火があるという条件の下ではもっと自己相似構造がはっきりしないものになるが，それでもある深さまでの階層構造がはっきりと認められる(山口裕他，出版準備中，2008年)．

く検討した[49]．その結果，**図5**に示すように，CA1錐体細胞の閾値下のダイナミックスに限らずパルス出力がある場合にもCA1錐体細胞の膜電位にカントール集合状のクラスターが形成され，その各要素クラスターはある有限の長さの入力パタン時系列であることが分かった．

カントールコーディングがうまくいくためにはいくつかの条件が必要であるが，その中でも，入力パタンの時間間隔が特に重要である．50ミリ秒から200ミリ秒程度の入力間隔がカントールコーディングを行う最適時間間隔であることがわかった．これは遅いγ波からθ波の周期に相当する時間間隔である．さらに，カントールコーディングされた入力時系列がデコードされるかどうかを調べた．CA1錐体細胞の膜電位分布を調べると，丁度ニューロンの閾値を境に2双性の分布が得られた．これは，膜電位にコードされた時系列情報を出力パルスの有る無しの二値で再表現される可能性を表している．そこで，この二値からなる出力パルス時系列に入力の時系列情報がどの程度残っているかを計算したところ，およそ8割の情報が残っていることが分かった．従って，入力時系列はCA1錐体細胞がパルスを出すか出さないかというパルス系列にデコードされ得るということである．

それではカントール集合はどのようにして生成されたのだろうか．生成機構

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

としてよく知られたものに反復写像系(IFS)[50]～[53]というものがある．これは縮小型のアフィン変換をいくつか用意し，それを任意の図形に繰り返し適用することでフラクタル図形，とりわけカントール集合を構成するというものである．もしCA 1の神経系がこれを使ってカントール集合を生成しているのだとすると，この縮小写像が自己組織しているはずである．実際，主成分解析をして，第一主成分，第二主成分に縮小型のアフィン変換が現れることを観察した．このように，少なくともモデルCA 1のネットワークはアフィン変換を自ら生成することでカントール集合を錐体細胞の膜電位に作り出し，入力時系列を表現しているということが分かったのである．

実際，このようなカントールコーディングが海馬で行われているのだろうか．この疑問に答えるために，まず我々はラット海馬のスライス実験を行った．シャーファー側枝に空間パタンのランダムな時系列を入力し，CA 1の錐体細胞の膜電位を観測した．その結果，深さ2-3程度の時系列の再帰的なクラスタリングが観測された[54]．さらに，このデータを解析して，縮小型のアフィン変換が実際に生成されていることを確認した[55]．このようにして，CA 1のダイナミックスに関する次の仮説を得る．

仮説4

エピソード記憶はCA 1のネットワークに自己組織された縮小型のアフィン写像によって生み出されるカントール集合によってコードされる．

仮説5

エピソード記憶はCA 1の出力においてニューロンのパルス列としてデコードされる．

4 まとめと展望

我々はエピソード記憶形成の機構に関する数学的な理論を発展させ，海馬のダイナミックモデルを提案した．それは次のようにまとめられる．また，これらの機構が働かない場合に起こる可能性がある障害をあわせて述べる．

（a） エピソードはCA 3ネットワークのカオス的遍歴的な活動状態によってCA 3で再表現される．エピソード的な出来事は注意の機構により選択され記憶として残る．もしこの過程が傷害されれば，おそらく**作話**が起こるであろうと考えられる．

（b） カオス的遍歴は**ミルナーアトラクター**間の遷移によって起こりうる．ミルナーアトラクターは学習過程においてシナプス結合の組にみられる冗長性のために普遍的に現れる．

（c） エピソード記憶はCA 1ネットワークの膜電位に現れる**カントール集合**によってコードされる．もしこのシステムが障害を受けると，**言い間**

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

違いが起こるだろう．

（d） エピソード記憶はCA1の出力の**パルス列**によってデコードされる．もし新皮質がこの情報を正しく受け取れないならば，**想起**に障害が起こるであろう．

これらの理論的な結果はエピソード記憶形成の機構を明らかにするかもしれない．それによって，アルツハイマー型痴呆症の患者の記憶を回復させる手立ての発見に貢献するかもしれない．アルツハイマー型痴呆症に関連したタンパク質にベータアミロイドが指摘されている．しかし，因果関係はもっと複合的であるに違いない．また他方で，この物質は神経ネットワークの部分的破壊や再構築を邪魔するものと関係しているであろう．我々は本稿において，ネットワークレベル，すなわちシステムレベルでのネットワークの修復，再生に関する理論からの提案を行った．

謝 辞

本研究の一部は北海道大学電子科学研究所学術研究員の黒田茂氏，北海道大学電子科学研究所の山口裕氏，玉川大学脳科学研究所の塚田稔氏，福島康則氏との共同研究によるものである．日ごろの議論に対して，これらの人たちに感謝する．本報告のもとになった研究は，文部科学省科学研究費補助金特定領域研究No. 18019002とNo. 18047001，基盤研究(B)No. 18340021，萌芽研究No. 17650056によって補助を受けた．また，21世紀COE「特異性から見た非線形構造の数学」によって数理的な研究に関する機会が与えられた．

[参考文献]

[1] Tulving, E., Episodic and semantic memory, Organization of Memory, Tulving, E. and Donaldson, W.(eds.), Academic Press, 1972, 381-403.
[2] Scoville, W. B. and Milner, B., Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr., 20(1957), 11-21.
[3] Zola-Morgan, S., Squire, L. R. and Amaral, D. G., Human amnesia and the medial temporal region：enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA 1 of hippocampus, J. Neurosci., 6(1986), 2950-2967.
[4] O'Keefe, J. and Dostrovsky, J., The hippocampus as a spatial map：Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat, Brain Res., 34(1971), 171-175.
[5] Dalla Barba, G., Nedjam, Z. and Dubois, B., Confabulation, executive functions, and source memory in Alzheimer's disease, Cogn. Neuropsychol., 16(1999), 385-398.
[6] Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D. and Maguire, E. A., Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 104(2007), 1726-1731.
[7] Amari, S., Neural theory of association and concept-formation, Biol. Cybern., 26 (1977), 175-185.
[8] Kohonen, T., Associative Memory—A System Theoretical Approach, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
[9] Hopfield, J. J., Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities, Proc. Natl. Acad. of Sci. U. S. A., 79(1982), 2254-2258.
[10] Wills, T. J., Lever, C., Cacucci, F., Burgess, N. and O'Keefe, J., Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment, Science, 308(2005), 873-876.
[11] Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Treves, A., Meyer, R., Barness, C. A., McNaughton, B. L., Moser, M-B. and Moser, E. I., Progressive transformation of hippocampal neuronal repre-

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

sentations in "morphed" environments, Neuron, 48(2005), 345-358.
[12] Tsodyks, M., Attractor neural networks and spatial maps in hippocampus, Neuron, 48 (2005), 168-169.
[13] Goldberg, J. A., Rokni, U. and Sompolinsky, H., Patterns of ongoing activity and the functional architecture of the primary visual cortex, Neuron, 42(2004), 489-500.
[14] Treves, A. and Rolls, E. T., Computational analysis of the hippocampus in memory, Hippocampus, 4(1994), 374-391.
[15] Tsuda, I., Dynamic link of memories—chaotic memory map in nonequilibrium neural networks, Neural Netw., 5(1992), 313-326.
[16] Nara, S. and Davis, P., Chaotic wandering and search in a cycle-memory neural network, Prog. Theor. Phys., 88(1992), 845-855.
[17] Adachi, M. and Aihara, K., Associative dynamics in a chaotic neural network, Neural Netw., 10(1997), 83-98.
[18] Ikeda, K., Otsuka, K. and Matsumoto, K., Maxwell-Bloch turbulence, Prog. Theor. Phys. Suppl., 99(1989), 295-324.
[19] Kaneko, K., Clustering, coding, switching, hierarchical ordering, and control in network of chaotic elements, Physica D, 41(1990), 137-172.
[20] Tsuda, I., Chaotic itinerancy as a dynamical basis of Hermeneutics of brain and mind, World Futures, 32(1991), 167-185.
[21] Buzsaki, G., Functions for interneuronal nets in the hippocampus, Can. J. Physiol. Pharmacol., 75(1997), 508-515.
[22] Marr, D., Simple memory : A theory for archicortex, Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B, 262(1971), 23-81.
[23] McClelland, J. L., McNaughton, B. L. and O'Reilly, R. C., Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex : Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory, Psychol. Rev., 102(1995), 419-457.
[24] Tsuda, I. and Kuroda, S., Cantor coding in the hippocampus, Japan J. Indust. Appl. Math., 18(2001), 249-258.
[25] Tsuda, I., Towards an interpretation of dynamic neural activity in terms of chaotic dynamical systems, Behav. Brain Sci., 24(2001), 793-847.
[26] Kaneko, K. and Tsuda, I.(eds.), Focus Issue on Chaotic Itinerancy, Chaos, 13(2003), 926-1164.
[27] Milnor, J., On the concept of attractor, Comm. Math. Phys., 99(1985), 177-195.
[28] Kaneko, K., Dominance of Milnor attractors in globally coupled dynamical systems with more than 7 ± 2 degrees of freedom, Phys. Rev. E, 66(2002), 055201(R).
[29] 例えば Kaneko, K. and Tsuda, I., Complex Systems : Chaos and Beyond—A Constructive Approach with Applications in Life Sciences, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001.
[30] Tsuda, I. and Kuroda, S., A complex systems approach to an interpretation of dynamic brain activity II : Does Cantor coding provide a dynamic model for the formation of episodic memory? Lecture Notes in Comp. Sci., 3146(2004), 129-139.
[31] Amari, S., Differential-Geometrical Methods in Statistics, Lecture Notes in Statistics, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1985.
[32] Amari, S., private communication, 2008.
[33] Breitenberg, V. and Schuz, A., Cortex : statistics and geometry of neuronal connectivity, Springer-Verlag, Berlin, 1998.
[34] Szentágothai, J., The 'module-concept' in cerebral cortex architecture, Brain Res., 95 (1975), 475-496. Szentágothai, J., The modular architectonic principle of neural centers, Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 98(1983), 11-61.
[35] Tsuda, I. and Umemura, T., Chaotic itinerancy generated by coupling of Milnor attractors, Chaos, 13(2003), 926-936.
[36] Ashwin, P., Buescu, J. and Stewart, I., From attractors to chaotic saddle : a tale of transverse instability, Nonlinearity, 9(1996), 703-737.
[37] Afraimovich, V. S., Zhigulin, V. P. and Rabinovich, M. I., On the origin of reproducible sequential activity in neural circuits, Chaos, 14(2004), 1123-1129.
[38] Ashwin, P. and Swift, J., The dynamics of n weakly coupled identical oscillators, J. Nonlinear Sci., 2(1992), 69-108.
[39] Guckenheimer, J. and Holmes, P., Structurally stable heteroclinic cycles, Math. Proc. Camb. Phil. Soc., 103(1988), 189-192.

NII-Electronic Library Service

The Japan Society for Industrial and Applied Mathematics

[40] Fujisaka, H. and Yamada, T., A new intermittency in coupled dynamical systems, Prog. Theor. Phys., 74(1985), 918-921.
[41] Ashwin, P., Cova, E. and Tavakol, R., Transverse instability for nonnormal parameters, Nonlinearity, 12(1999), 563-577.
[42] Tsuda, I., Körner, E. and Shimizu, H., Memory dynamics in asynchronous neural networks, Prog. Theor. Phys., 78(1987), 51-71.
[43] Feudel, U., Grebogi, C., Poon, L. and Yorke, J. A., Dynamical properties of a simple mechanical system with a large number of coexisting periodic attractors, Chaos, Solitons Fractals, 9(1998), 171-180.
[44] Sauer, T., Chaotic itinerancy based on attractors of one-dimensional maps, Chaos, 13 (2003), 947-952.
[45] Sasaki, T., Matsuki, N. and Ikegaya, Y., Metastability of active CA 3 networks, J. Neurosci., 17(2007), 517-528.
[46] Siegelmann, H. and Sontag, E. D., Analog computation via neural networks, Theor. Comput. Sci., 131(1994), 331-360.
[47] Tsuda, I., A new type of self-organization associated with chaotic dynamics in neural systems, Int. J. Neural Sys., 7(1996), 451-459. Tsuda, I. and Yamaguchi, A., Singular-continuous nowhere-differentiable attractors in neural systems, Neural Netw., 11(1998), 927-937.
[48] Pinsky, P. F. and Rinzel, J., Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced traub model for CA 3 neurons, J. Comput. Neurosci., 1(1994), 39-60.
[49] Yamaguti, Y., et al., 出版予定, 2008.
[50] Karlin, S., Some random walks arising in learning models I, Pacific J. Math., 3(1953), 725-756.
[51] Norman, M. F., Some convergence theorems for stochastic learning models with distance diminishing operators, J. Math. Psych., 5(1968), 61-101.
[52] Barnsley, M., Fractals Everywhere, Academic Press, San Diego, CA., 1988.
[53] Bressloff, P. C. and Stark, J., Analysis of associative reinforcement learning in neural networks using iterated function systems, IEEE Trans. Syst. Man Cybern., 22(1992), 1348-1360.
[54] Fukushima, Y., Tsukada, M., Tsuda, I., Yamaguti, Y. and Kuroda, S., Spatial clustering property and its self-similarity in membrane potentials of hippocampal CA 1 pyramidal neurons for a spatio-temporal input sequence, Cogn. Neurodyn, 1(2007), 305-316.
[55] Kuroda, S., et al., *in preparation*, 2008.

[**Abstract**] The hippocampus is responsible for the formation of episodic memory. Recently, it was observed that atrophy of the hippocampus can lead to Alzheimer's disease. Thus, it would be important to investigate the mechanism of the formation of episodic memory in terms of the neural network model of the hippocampus. In the present study, we investigated a coding scheme of spatio-temporal inputs to CA 1 of the hippocampus. We found that Cantor sets produced in the space of membrane potentials of CA 1 neurons represent input time series in a hierarchical way. A similar behavior has been observed in experiments with rat hippocampal slices.

NII-Electronic Library Service