

## 学位論文題名

A Mathematical Model for the Hippocampus:  
towards the Understanding of Episodic Memory

(海馬の数理モデル：エピソード記憶の理解に向けて)

## 学位論文内容の要旨

哺乳類におけるエピソード記憶の形成には、海馬が重要な役割を果たすことが多くの研究により明らかになってきている。本論文では、これらの知見に基づいて、海馬の数理モデルを提案する。エピソード記憶は各事象間の時間的關係の情報を含むため、エピソード記憶の形成や想起には記憶を次々と連想するようなダイナミックスが関与していると考えられる。デビッド・マーは、海馬 CA3 に存在する再帰的結合を持つ錐体細胞群を中心とした神経回路網が、この連想記憶に中心的な役割を果たしているという仮説を数理モデルとともに提案した。一方、CA3 から入力を受ける海馬 CA1 領域は、錐体細胞間に結合は少なく、CA3 とは異なる機能的役割を持っていると考えられる。CA1 はとくに時系列の記憶に重要な役割を果たしているという作業仮説を基に、海馬におけるカントル・コーディング仮説が提案されてきた。カントル・コーディングは、時系列情報をコーディングする様式のひとつであり、時系列は、神経回路網の状態空間に表れるフラクタル集合上の一点として表現される。

本論文では、カントル・コーディングが実際の海馬において成り立ち得るかを検討するために、生理学的に妥当なダイナミックスを表現するニューロンモデルを用いた CA1 のモデルを構築する。複数のパターンがランダムな順序で切り替わる時系列が CA3 から CA1 に入力される状況を考える。このときの CA1 ニューロンの膜電位の空間的パターンと空間的発火パターンの分布を調べると、両者ともにパターンは入力時系列の近さに応じて階層的、自己組織的にクラスタリングされていることがわかった。また、このときの CA1 の集団的ダイナミックスは、複数の縮小アフィン写像を関数の集合として持つ反復関数系によってよく近似されることもわかった。この結果は、各要素が時系列を表現しているカントル集合がニューロンの発火パターンの集合に表われることを意味する。本研究は海馬のネットワークにおいて、カントル・コーディングにより時系列情報が表現され得ることを明らかにした。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 津 田 一 郎

副 査 教 授 由 利 美 智 子

副 査 教 授 西 浦 廉 政

副 査 准 教 授 佐 藤 讓

学 位 論 文 題 名

## A Mathematical Model for the Hippocampus: towards the Understanding of Episodic Memory

(海馬の数理モデル：エピソード記憶の理解に向けて)

大脳辺縁系の海馬がエピソード記憶形成に必須の場所であることが1950年代と1980年代の臨床実験で明らかになった。1970年代に海馬歯状回においてシナプスの長期増強が発見され、記憶形成との関連に興味をもたれたが、NMDA 受容体と長期増強の関連が分子レベルで明らかになったに過ぎず、エピソード記憶の形成機構を特定するまでには至っていない。

一方、連想記憶回路の研究は1960年代に始まり、70年代に入ってD. Marrの海馬と連想回路との関係を論じた数学的な理論が発表された。しかしながら、エピソードが出来事の連鎖から成り立っている事実に基づいてパターン時系列の入力が海馬でどのように符号化、あるいは表現されるのかという根本的な問題は未解決であり、海馬神経回路の構造とパターン時系列の効果的な埋め込みの関係を明らかにすることが待望されてきた。このような状況において、津田一黒田のカントールコーディングの理論が出されたが、この理論は抽象的な数学モデルに基づいており、具体的な海馬の神経生理学的な機構に関連させて論じることが不可能であった。

本論文において、山口裕氏は生理学的に意味のある2-コンパートメントモデルを使用して、カントールコーディングについて詳細に検討した。山口氏は多くの新しい発見を行なったが、その中でも特筆すべきものは、カントールコーディングの成立条件として入力時系列の時間間隔が本質的なパラメーターであることを発見したことである。山口氏は、単独では長期増強とは関係を持たないAMPA受容体のみが存在する場合は、符号化のために許容される入力時系列間隔は10ミリ秒程度に局在するが、長期増強と深く関係するNMDA受容体と共存した場合は50ミリ秒から200ミリ秒までの範囲で有効であると見積もった。これは海馬特有の脳波であるシータ波の領域とも重なり、非常に重要な結果である。

また、山口氏はカントール集合上のパターンに対する分離度を導入し、カントール集合を分離できる超平面が存在することを示唆し、またカントールコーディングされた情報が出力のパルス時系列で復号化されることなどを発見した。さらに、山口氏はラット海馬のスライスで行なわれたカントールコーディングの検証実験を実験家と共同で行い、海馬CA1ニューロンの膜電位に入力時系列の履歴に依存した階層構造を共同研究者とともに発見するなど実験家との共同研究においても成果を挙げた。

これを要するに、著者はエピソード記憶の形成過程について海馬CA1におけるカントールコーディングが関与

するとの新知見を得たものであり、複雑径数理学はもとより脳神経科学に貢献するところ大なるものがある。よって著者は北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認める。