

## 2章 ニューロン, 可塑性シナプスとそのモデル

### 概要

### 【本章の構成】

## 脳と神経モデル - 2 章

## 2-1 ニューロン数理モデル

(執筆者: 河野 崇, 合原一幸)[2009 年 4 月 受領]

ニューロンは、脳神経系の情報処理を担う主要な構成要素として古くから注目を集めてきた。ニューロンの細胞膜電位（細胞膜の外側に対する内側の電位）のダイナミクスが神経情報処理の基礎過程であると考えられ、その性質について多くの電気生理学的、数理的研究が行われている。電気生理学的実験では、様々な刺激入力に対する細胞膜電位の応答に関して多様な現象が明らかにされている。ニューロンの数理モデルは、実験研究により明かにされた細胞膜電位ダイナミクスの様々な性質を数式で表現したものであり、そのメカニズムを明らかにし、神経系の情報処理原理の解明に役立つことが期待されている。

## 2-1-1 イオンコンダクタンスモデル

細胞膜電位の様々な性質は、細胞内外のイオン濃度差と細胞膜のイオン透過性の動的変化によって説明できることが知られている。そのダイナミクスを電気生理学的実験によって定量化し、微分方程式で表現したものがイオンコンダクタンスモデルである。このモデルは、細胞膜電位の電気生理学的メカニズムを記述しており、様々な現象を定量的に再現することができる。

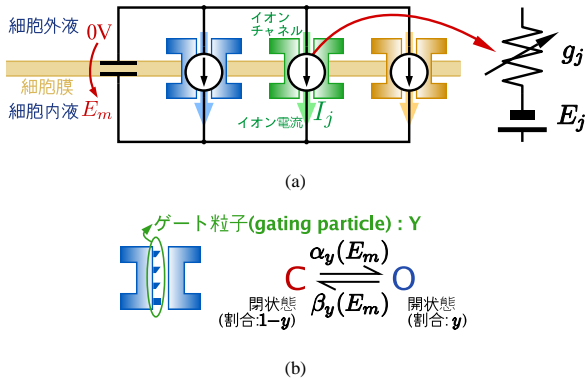


図 2.1 (a) 細胞膜の電気的等価回路と (b) ゲートモデル

細胞膜は脂質二重層であり荷電粒子をほとんど通過させないが、イオンチャネルと呼ばれるたんぱく質が埋め込まれており、これを特定のイオン粒子が通過できる (図 2.1(a))。絶縁体である細胞膜は電気的にキャパシタと等価であり、膜容量と呼ばれる。イオンチャネルを通過するイオン粒子の運ぶ電荷はイオン電流と呼ばれ、膜容量を充放電することで膜電位を発生させている。各イオンチャネルのイオン粒子の通過させやすさ (イオン透過性) が膜電位を含む様々な条件によってダイナミックに変化することでイオン電流が変動し、活動電位と呼ばれる膜電位の多様な変化 (図 2.2) を引き起こす。

イオン  $j$  のイオン透過性はマクロな電気特性としてイオンコンダクタンス  $g_j$  として表現され、 $I_j = g_j(E_j - E_m)$  となる。 $E_m$  は細胞膜電位、 $I_j$  はイオン  $j$  のイオン電流、 $E_j$  はイオン  $j$

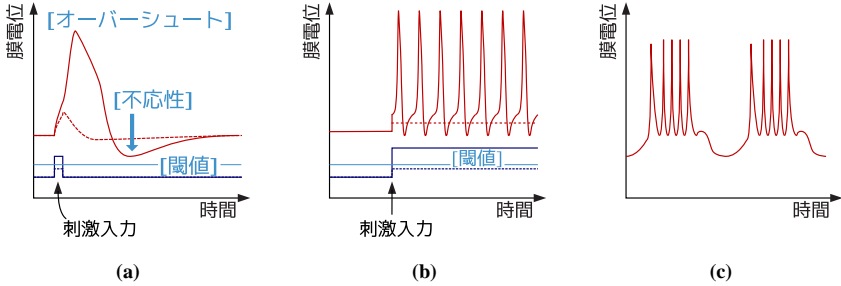


図 2・2 活動電位の波形例 (a) パルス刺激に対する応答 . (b) 一定刺激に対する周期発火 . (c) パースト発火 .

の平衡電位である . イオンコンダクタンスモデルは , 細胞膜電位  $E_m$  と各イオンのイオンコンダクタンス  $g_j$  のダイナミクスを表現する .

### (1) ホジキン-ハクスレイモデル

ホジキン-ハクスレイモデルは , ボルテージクランプ法を用いることによりイオンコンダクタンスのダイナミクスを定量的に明らかにすることに成功した最初のモデルである<sup>1)</sup> . ヤリイカの巨大軸索細胞膜におけるナトリウム及びカリウムイオンのコンダクタンスのダイナミクスを記述しており , 以下のように , 膜電位  $E_m$  , ナトリウム及びカリウムイオンのコンダクタンスを表現する現象論的変数  $m, h, n$  の 4 変数の常微分方程式で構成されている .

$$C \frac{dE_m}{dt} = \bar{g}_{Na} m^3 h (E_{Na} - E_m) + \bar{g}_K n^4 (E_K - E_m) + \bar{g}_L (E_L - E_m) \quad (2 \cdot 1)$$

$$\frac{dm}{dt} = \Phi(T) \{ \alpha_m - (\alpha_m + \beta_m) m \}, \quad (2 \cdot 2)$$

$$\frac{dh}{dt} = \Phi(T) \{ \alpha_h - (\alpha_h + \beta_h) h \}, \quad (2 \cdot 3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \Phi(T) \{ \alpha_n - (\alpha_n + \beta_n) n \}. \quad (2 \cdot 4)$$

$C$  は膜容量 ,  $E_{Na}, E_K$  はナトリウム及びカリウムチャンネルの平衡電位 ,  $E_L, \bar{g}_L$  は漏れ電流成分の平衡電位とコンダクタンス ,  $\alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h, \alpha_n, \beta_n$  は実験によりフィッティングされた  $E_m$  の関数 ,  $\Phi(T) \equiv 3^{(T-6.3)/10}$  は温度係数である . 式 (2・1) は膜容量の充放電を表現する電流加算式である .  $\bar{g}_{Na}, \bar{g}_K$  はナトリウム及びカリウムイオンコンダクタンスの最大値であり , 細胞膜上のイオンチャンネルすべてが開いている場合のイオンコンダクタンスを表現している . イオンチャンネルの開閉を決定するのは複数のゲート粒子と呼ばれる確率的要素であり , すべてのゲート粒子が開状態にあるときにイオンチャンネルが開くと考えられている (図 2・1(b)) . このゲートモデルと呼ばれる考え方はホジキン-ハクスレイモデルで初めて導入され , 最新のモデルにも引き継がれている .  $m, h, n$  は各ゲート粒子が開状態にある確率を表現し ,  $[0, 1]$  の値をとる . ゲート粒子の種類と数は各イオン電流の時系列データからフィッティングにより推定された<sup>1)</sup> . 例えば , ナトリウムイオンチャンネルは確率  $m$  で開状態にあるゲート粒子 3 個と確率  $h$  で開状態にあるゲート粒子 1 個で構築されていると仮定されており , ナ

トリウムイオンチャンネルの開いている割合は  $m^3h$  , したがってナトリウムイオンコンダクタンスは  $\bar{g}_{Na}m^3h$  となる (式 (2.1)).

このモデルはヤリイカの巨大軸索細胞膜の活動電位 (オーバーシュートの波形とその温度への依存性), 閾値, 不応期, 陽極開放興奮 (Anodal Break Excitation: 十分大きな抑制性刺激後, 活動電位が発生する), 各イオン電流の特性などをよく再現して大きな成功を収め, 後のより精密なモデルを作る研究<sup>2)</sup>や, より複雑な神経モデルを構築する研究<sup>3)</sup>の基盤となった.

## (2) ヒル心臓インターニューロンのモデル

脳神経系では神経活動のリズムが重要な役割を果たしているが, 神経細胞のバースト発火 (図 2.2(c)) がその源の一つであると考えられている. このような活動電位の発生には多くのイオンチャンネルがかかっていることが明らかにされており, 電流加算式とイオンチャンネルの現象論的変数を記述する式から成るホジキン-ハクスレイフォーマリズムを踏襲し, 多数のイオンチャンネルを表現したモデルが研究されている. そのようなモデルの一つがヒルの心臓のインターニューロンモデル<sup>3)</sup>である.

このモデルは電気生理学の実験により明らかにされた, 速い  $\text{Na}^+$  電流 ( $I_{Na}$ ), 持続性  $\text{Na}^+$  電流 ( $I_P$ ), 速い低閾値  $\text{Ca}^{2+}$  電流 ( $I_{CaF}$ ), 遅い低閾値  $\text{Ca}^{2+}$  電流 ( $I_{CaS}$ ), 過分極により活性化する陽イオン電流 ( $I_h$ ), 遅延性整流  $\text{K}^+$  電流 ( $I_{K1}$ ), 持続性  $\text{K}^+$  電流 ( $I_{K2}$ ), 速い一過性  $\text{K}^+$  電流 ( $I_{KA}$ ), FMRF (Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>) アミドにより活性化される  $\text{K}^+$  電流 ( $I_{KF}$ ), 及びリーク電流  $I_L$  の 10 種類のイオン電流から成る. ヒルの心臓のインターニューロンは外部から与えられる電流入力などの条件によってバースト発火, 周期発火などの複雑な活動電位を発生するが, このモデルはそれらをよく再現することができる.

### 2-1-2 簡略化されたモデル

イオンコンダクタンスモデルは膜電位発生メカニズムを微分方程式で記述し, 複雑な神経興奮現象を忠実に再現することに成功した. しかし, それらは複雑な非線形微分方程式であり, 神経興奮現象の動力学構造の本質的理解には直結しない. そこで, 数学的に本質を明らかにするため, 微分方程式を低次元低次数化する研究が行われた. その先駆けがホジキン-ハクスレイモデルを 2 次元に単純化したフィッツヒュー-南雲モデルである. 2 次元の非線形微分方程式は位相空間を平面上に描出できるため解析や表示が容易であり, 活発に研究されてきている<sup>4)5)</sup>.

## (1) フィッツヒュー-南雲モデル

本モデルは, 非線形弛緩型発振システムのモデルである Van der Pol 方程式を拡張したモデルであり, 膜電位に相当する変数  $x$  と遅いイオンチャンネルの活動を表現する変数  $y$  の 2 変数から成る<sup>6)</sup>.

$$\frac{dx}{dt} = c(y + x - x^3/3 + z), \quad (2.5)$$

$$\frac{dy}{dt} = -(x - a + by)/c. \quad (2.6)$$

ただし,  $z$  は刺激入力,  $a, b, c$  は定数であり  $1 - 2b/3 < a < 1, 0 < b < 1, b < c^2$  を満たす.



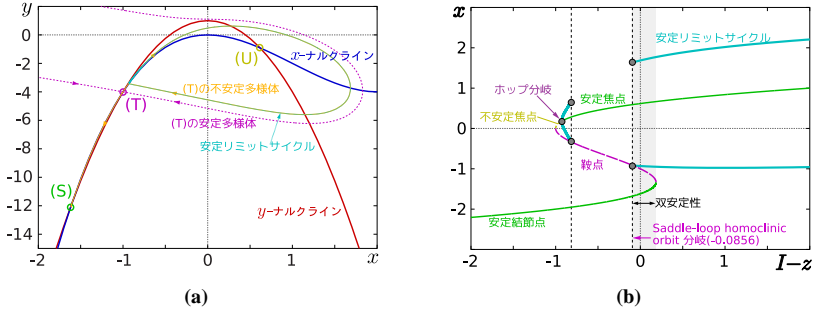


図 2.4 ヒンドマーシュ-ローズモデル ( $a = 1.0, b = 3.0, c = 1.0, d = 5.0$ ) の (a) 位相平面 ( $I - z = 0$ ) と (b)  $I - z$  をパラメータとする分岐図

めの最小の刺激電流値を与えた場合にもある程度の周波数で発火する．このようなニューロンをホジキン分類<sup>8)</sup>のクラス 2 と呼ぶ．これに対し，電流値の調節により発火周波数が変動しやすく，周期発火が発生するための最小の刺激電流値を与えた場合には十分低い周波数で発火するニューロンをクラス 1 と呼ぶ．

ヒンドマーシュ-ローズモデル (1984)<sup>9)</sup> は，フィッツヒュー-南雲モデルの  $y$ -ナルクラインを直線から二次曲線に拡張することでクラス 1 を実現したヒンドマーシュ-ローズモデル (1982)<sup>10)</sup> に変数  $z$  を加えた下記の数理モデルによって，モノアラガイの神経系のバーストニューロンに見られるアダプテーションやアメフラシ R15 ニューロンのバースト発火などの挙動を定性的に再現した．

$$\frac{dx}{dt} = y - ax^3 + bx^2 + I - z, \quad (2.7)$$

$$\frac{dy}{dt} = c - dx^2 - y, \quad (2.8)$$

$$\frac{dz}{dt} = r(s(x - x_1) - z). \quad (2.9)$$

変数  $x, y$  はフィッツヒュー-南雲モデルと同様 ( $y$  は逆極性)，変数  $z$  は細胞内カルシウム濃度変化など，更に時定数の長いダイナミクスを表現する． $x_1$  は静止膜電位である．

時定数の差から変数  $z$  をパラメータとみなしたときの  $x-y$  位相平面は  $I-z=0$  のとき図 2.4(a) のようである． $x$  及び  $y$ -ナルクラインは 3 点で交わり，安定結節点 (S) と安定リミットサイクルとの双安定性が存在する．この双安定性は， $I-z$  を分岐パラメータとした分岐図 (図 2.4(b)) で灰色の領域に存在する．長い時間スケールで見ると， $z$  は系がリミットサイクルにある間は増加し，安定結節点にある間は減少する．これは膜電位  $x$  に対する負のフィードバックとなっており，バースト発火のメカニズムである．更に，抑制後リバウンドバースト発火や，式 (2.9) 中のパラメータを調節することでカオスのバースト発火が生成されることが報告されている．

### (3) その他のモデル

近年、分岐理論を積極的に応用することで、イオンコンダクタンスモデルのもつ豊かなダイナミクスを失うことなく、大規模シミュレーションに必要な計算量を大幅に軽減するニューロンモデルが提案されている。その一つが、静止膜電位近辺の重要なダイナミクスのみを記述し、発火軌道を簡略化する Izhikevich モデル<sup>1)</sup>である。2変数非線形微分方程式と不連続写像の組合せでバースト発火を含む様々な発火現象を再現している。他に、アナログ電子回路によるニューロンモデルの実装(シリコンニューロン)の回路を簡単化するためのモデル<sup>12)</sup>があり、 $10^{-10}$ W オーダーの超低消費電力の MOSFET を用いた差動対回路の組合せで、ヒンDMAーシューローズモデルと同等のバーストシリコンニューロンが実装されている。

#### 参考文献

- 1) A. Hodgkin and A. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *Journal of Physiology*, vol.117, pp.500–544, 1952.
- 2) J. Clay, "Excitability of squid giant axon revisited," *Journal of Neurophysiology*, vol.80, pp.803–913, 1998.
- 3) A. Hill, J. Lu, M. Masino, O. Olsen, and R. Calabrese, "A Model of a Segmental Oscillator in the Leech Heartbeat Neuronal Network," *Journal of Computational Neuroscience*, vol.10, pp.281–302, 2001.
- 4) J. Rinzel and B. Ermentrout, "Analysis of Neural Excitability and Oscillations," in "Methods in Neural Modeling," ed. C. Koch and I. Segev, pp.251–291, MIT Press, 1998.
- 5) E. Izhikevich, "Dynamical Systems in Neuroscience," The MIT Press, Massachusetts, 2007.
- 6) R. FitzHugh, "Impulses and Physiological States in the Theoretical Models of Nerve Membrane," *Biophysical Journal*, Vol. 1, pp. 445–466, 1961.
- 7) J. Nagumo, S. Arimoto, and S. Yoshizawa, "An Active Pulse Transmission Line Simulating Nerve Axon," *Proceedings of the IRE*, vol.50, pp.2061–2070, 1962.
- 8) A. L. Hodgkin, "The local electric changes associated with repetitive action in a non-medulated axon," *Journal of Physiology*, vol.107, pp.165–181, 1948.
- 9) J. Hindmarsh and R. Rose, "A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations," *Proceedings of the Royal Society of London*, vol.B221, pp.87–102, 1984.
- 10) J. Hindmarsh and R. Rose, "A model of the nerve impulse using two first order differential equations," *Nature*, vol.296, pp.162–164, 1982.
- 11) E. Izhikevich, "Which Model to Use for Cortical Spiking Neurons?," *IEEE Transactions on Neural Networks*, vol.15, no.5, pp.1063–1070, 2004.
- 12) Takashi Kohno and Kazuzyuki Aihara, "A Design Method for Analog and Digital Silicon Neurons - Mathematical-Model-Based Method-," *AIP Conference Proceedings*, vol.1028, pp.113–128, 2008.

## 脳と神経モデル - 2 章

## 2-2 シナプス可塑性と学習則

(執筆者：塚田 稔)[2008年5月受領]

コンピュータは論理演算とシンボル操作によるアルゴリズム理論によって知的能力を獲得しているのに対し、脳は学習と記憶による自己を組織化する能力によってそれを獲得してきた。脳の自己組織化は外界に適応するために外界の脳内モデルを作る機能（外界の情報構造に合わせる自己組織化-ボトムアップ）と意思に基づく推論、想像、予測、計画などの情報創成の機能（意思や願望に基づく自己組織化-トップダウン）がある。それは、神経回路のダイナミクスをアルゴリズムとして神経回路のニューロン間の結合の重み（シナプス荷重）の空間に両機能の統合情報を写し取ることによって、内部表現が獲得されるというものである。これを可能にする基本的な構成要素がシナプスの可塑性のメカニズムであり、シナプスの重みを変える規則が学習則である。

2-2-1 ヘブの学習則仮説<sup>1)</sup>と可塑性シナプス

ヘブは「送り手の細胞（入力細胞）がスパイクを送ったときシナプスを介してそれを受け取った細胞（出力細胞）が発火すればそのシナプス結合（シナプスの重み）は強化される」という仮説（図 2・5）を提案した<sup>1)</sup>。この学習則は拡張され、(1) その受け手のニューロン（シナプス後細胞）と、送り手のニューロン（シナプス前線維）の両方が同時に興奮しているときに、シナプスの重みは増加する。(2) シナプス前線維に興奮がないのに後細胞が興奮したときにはシナプス重みは減弱（減少）する。(3) シナプス前線維に興奮性信号が到来しても後細胞が興奮しないときはそのシナプスの重みは減弱（減少）する。このような規則をヘブのコバリアンス学習則仮説と呼んでいる。

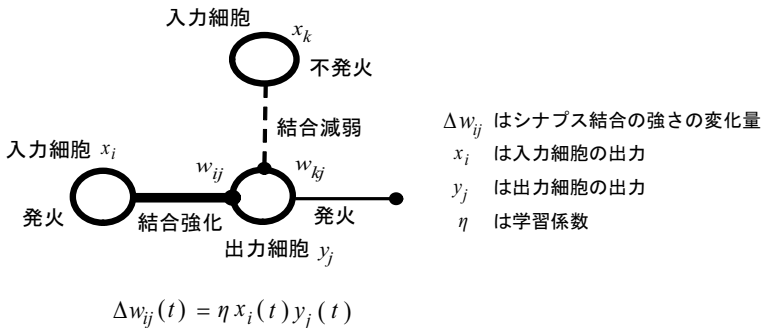


図 2・5 ヘブの学習則

## (1) 視覚野のヘブ型シナプス

視覚野でこのヘブの可塑性シナプスの動作を支持する結果が報告されている(Fregnac ら<sup>2)3)</sup>。両眼入力のある皮質ニューロンに右眼の光刺激のあるときのみ通電し、細胞を発火させ、左眼からの入力には細胞を発火しないようにした。この結果、右目からのシナプスの重みが強化され、ニューロンは右目に強く反応するように変化した。この結果は前・後細胞の AND 演算に



よってシナプスが強化されるというヘブの仮定に一致する。類似な現象は、方位選択性をもった特徴抽出ニューロンでも報告されている。また、皮質ニューロンの光反応性が生後の視覚環境により変化するとの結果が報告された (Hirsch と Spinelli<sup>4)</sup>, Blakemore と Cooper<sup>5)</sup>)。方位選択性という皮質ニューロンに特有の性質が生後の視覚環境によって可塑的に変化することが示唆された。視覚皮質ニューロンのシナプス前線維に 2 Hz の連続刺激 (テタヌス刺激) を与えると 15 ~ 60 分程度の短期間にニューロンの集合電位の反応の長期増強 (LTP) が起きる (Fregnac と Imbert<sup>6)</sup>, Komatsu ら<sup>7)8)</sup>, Tsumoto と Suda<sup>4)</sup>)。このとき、細胞内記録法によって、EPSP 振幅の長期間増大が起きていることが確かめられた。LTP は、テタヌス刺激といわれる高頻度 (数 Hz ~ 数百 Hz) の電気パルス列を、短時間 (秒のオーダ) シナプスへの入力神経線維に与えると、その後、刺激を受けた部のシナプスの伝達効率が増大し、それが長期にわたり持続するというものである。

## (2) 海馬シナプスの長期増強 (LTP)

ウサギの海馬で、Bliss と Lmo<sup>10)</sup> および Bliss と Gardner-Medwin<sup>11)</sup> はシナプスの長期増強 (LTP) といわれる現象を 1973 年に報告した。

LTP の性質が明らかにされるにつれて、これは脳の記憶や学習に関係する細胞レベルでの現象として興味もたれてきた。すなわち、(1) 短時間の 1 回だけのテタヌス刺激でもシナプスの伝達効率の増大が引き起こされること、(2) 長期間 (数日から数週) 持続すること、(3) LTP は刺激を受けたシナプス部位に限局して起こること、(4) LTP の誘導には協力性 (Cooperativity)<sup>12)</sup> と連合性 (Associativity)<sup>13)</sup> の性質が見られること、(5) 海馬で容易に LTP が誘導できること、などの性質である。

1970 年代の半ばに、脳を薄く切って試験管の中に移して (*in vitro*) 実験する方法、すなわち脳薄切片法 (Sliced Brain Technique) が海馬に応用され、LTP が薄切した海馬 (Sliced Hippocampus: 海馬スライス) でも生体脳 (*in vivo*) とほぼ同じように再現されることが知られてから、LTP の研究は急速に進展した。

## (3) シナプスの長期増強 (LTP) と長期減弱 (LTD) の分子メカニズム

LTP/LTD にかかわる部位がシナプス前部、あるいは後部なのかによって二つの仮説がある。LTP の形成前後において伝達物質の放出量を比較すると、LTP 形成後では伝達物質の放出量の増加が起きているという結果に基づいてシナプス前部に起こると考えているのが、前シナプス説である。一方、シナプス後ニューロンを操作することによって LTP を阻止したり、形成することができることから、後シナプス説がある。

シナプス伝達物質とその受容体の研究から、大脳皮質にあるシナプスではグルタミン酸が伝達物質であり、その受容体は少なくとも 3 種類 (NMDA 型, QA 型, KA 型) に分類された (Watkin と Evans, 1986<sup>14)</sup>)。すなわち、活性化剤 *N*-メチル-D-アスパラギン酸 (*N*-methyl-D-aspartate: NMDA) に最も親和性の強い NMDA 型受容体、キスカル酸 (quisqualic acid) に最も親和性の強い QA 型受容体、及びカイニン酸 (kainic acid) に最も親和性の強い KA 型受容体である。これらの受容体のうち、通常のシナプス信号伝達において働き、興奮の速い伝達を担うのは QA 型、及び KA 型受容体であるのに対し、NMDA 拮抗薬であるアミノホスホノ酢酸 (2-amino-5-phosphonovaleric acid: APV) 投与により NMDA 型受容体の機能を

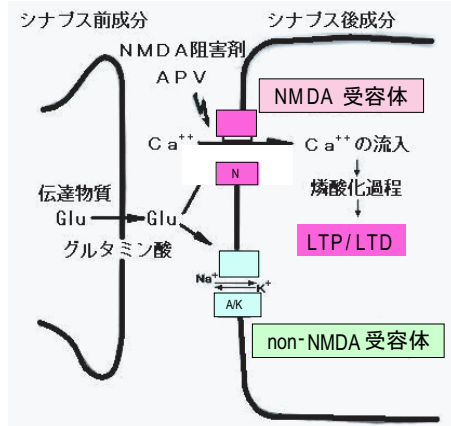


図 2・6 シナプス可塑性の分子メカニズム

抑えると長期増強が起こらないことから、シナプスの可塑性に重要な働きをするのは NMDA 型受容体であることが知られている (Artola と Singer, 1987<sup>15</sup>)。

NMDA 型受容体は、ニューロンの膜電位が通常の静止膜電位にあると  $Mg^{2+}$  によってブロックされており、ほとんど機能していない。この  $Mg^{2+}$  によるブロックは膜電位の一定閾値以上の脱分極により解除される (Fagg ら, 1986<sup>16</sup>), Nicoll ら, 1988<sup>17</sup>)。テタヌ刺激によって脱分極が続くと、 $Mg^{2+}$  によるブロックがはずれ、NMDA 型受容体が賦活され、 $Ca^{2+}$  が細胞内に流入する。この  $Ca^{2+}$  がトリガーとなり、シナプス伝達効率の長期的変化を起こす種々の過程がカスケード状に進行する (図 2・6)。

シナプス可塑性の分子メカニズムは、NMDA 型受容体が賦活されると  $Ca^{2+}$  の細胞内流入が起こる。この  $Ca^{2+}$  の増加が後続の蛋白リン酸化過程のトリガーとなると考えられている。一つには細胞内に流入した C キナーゼや  $Ca^{2+}$ ・カルモデュリン依存性キナーゼ (CaM キナーゼ) が  $Ca^{2+}$  により活性化され、その基質蛋白質がリン酸化を受け、その結果、シナプス伝達効率が増加すると考えられている。いずれにしても、 $Ca^{2+}$  の細胞内流入が重要である。細胞内  $Ca^{2+}$  の濃度がある閾値を超えて増大すれば LTP となり、ある閾値以下に減少すれば LTD となると考えれば、コバリアンス学習則に相当するメカニズムを説明することができる (Fregnac と Shulz<sup>3</sup>), Tamura ら<sup>18</sup>)。

## 2-2-2 可塑性シナプスのタイプ

可塑性シナプスは入出力相関に基づいて図 2・7 に示すような 5 種類のタイプが報告されている。

図 2・7 の A は同名シナプス長期増強 (Homosynaptic LTP) の例である。この可塑性シナプスは Hebb の可塑シナプスに類似している。A 細胞の信号が B 細胞を興奮させるのに十分であるか、あるいは、シナプス後部の細胞 B の発火とシナプス前部へのパルス到着がほぼ同

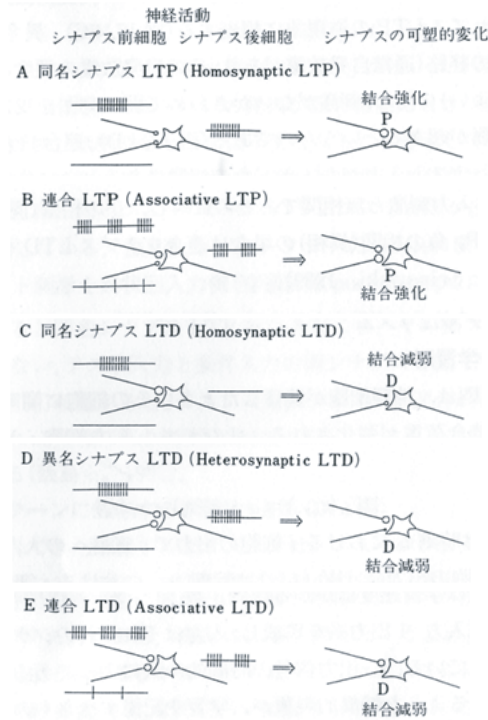


図 2・7 可塑性シナプスのタイプ

時に起こるといふ状態が繰返されると、そのシナプス荷重が増大する（結合の強化が起こる）。

図 2・7 の B は、連合 LTP (Associative LTP) の例である。一つの細胞に二つの入力回路があり、一方をテスト入力、他方を条件入力として両入力と同時に活性化された場合に起こるもので、条件入力の刺激がその経路に同名シナプス性 LTP を起こすに十分な大きさで、かつテスト入力と対になって入力されるとテスト入力の経路も連合的に強化される。このような例は海馬で見つかっており、連想記憶の基本機構を与えるものと考えられている (Levy と Steward, 1979<sup>13)</sup>, Barrionuevo と Brown, 1983<sup>19)</sup> )。

一方、シナプス荷重の減弱 (LTD) においても同名シナプス LTD、異名シナプス LTD、連合シナプス LTD の 3 種類の存在が報告されている。同名シナプス LTD はシナプス前部へのインパルスの到来とシナプス後部活動が相関しない場合にシナプス荷重が長期に減弱するもので、同名シナプス LTP の逆現象に相当する (図 2・7 の C)。異名シナプス LTD は高頻度刺激の経路 (通常自発放電があり、その自発放電の頻度に対して強い刺激と考えればよい) に対し、刺激がないか極めて弱い刺激を受けた経路にシナプス荷重の減弱が起きるといふものである (図 2・7 の D)。連合シナプス LTD は、強い条件入力とテスト入力がかろうど負の相関

にあるときに生ずるもので、連合シナプス LTP の逆の関係になっている (図 2・7 の E)。テスト入力が自発放電の場合は、条件入力刺激と無相関であるのに対し、正の相関 (同相) の場合は連合シナプス LTP、負の相関 (異相) の場合は連合シナプス LTD を生ずることになる<sup>20)</sup>。

### 2-2-3 非ヘブ型学習則 (時空間学習則, Spatio-Temporal Learning Rule-STLR)

時空間学習則は二つの定義された要素からなる<sup>21)</sup>。すなわち、(1) シナプス後細胞の発火なしに起きる連合可塑性と、(2) その時間相関による加重である (図 2・8)。シナプス後細胞発火なしの連合性と時間相関によるシナプス加重の変化については、CA3 のシャファー側枝にタイミング刺激と時間パターン刺激を与えた生理実験によって検証されている (図 2・9)<sup>22)</sup>。海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起上のシナプスでは、シナプス後の細胞発火による逆伝播スパイク (BAPs) がなくても実際に LTP が起こり得ることを示している (図 2・10)<sup>22)</sup>。

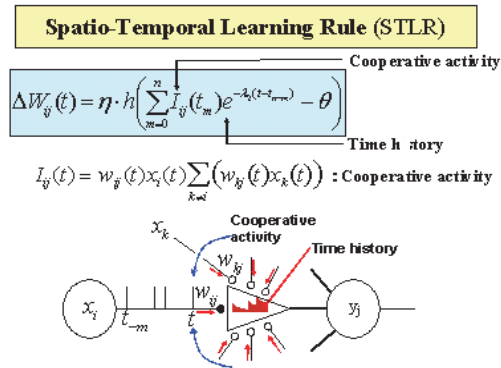


図 2・8 時空間学習則

これらの結果から、樹状突起上のシナプスで二つの入力同期した場合、そのシナプスは強められ機能的結合が樹状突起上に組織化される。もし樹状突起上二つの入力非同期的場合結合は弱まる (図 2・11)。この機能的結合 / 分離は入力同士的时间依存性 LTP/LTD によるものである。これはシナプス前細胞とシナプス後細胞の同時発火が必要なヘブの学習則とは本質的に異なる。時空間学習則には二つの時間窓 (早い (10~30 ms)、遅い (150~250 ms)) がある。早い窓は感覚系のクロックであるガンマ振動に一致し、入力系の空間情報同時性を海馬 CA1 のシナプス加重空間へ写像する。

一方、遅い窓は心理的クロックであるシータリズムに一致し、事象の一塊の順序系列を処理するチャンク回路として働く。海馬の記憶システムにおいてはこれらの二つの時間窓によって時空間文脈が形成している<sup>23)</sup>。

### 2-2-4 ヘブと非ヘブ (時空間学習則) の特徴

時空間系列を処理する単純な一層神経回路網に二つの学習則を適用し、時空間分離能力を比較する (図 2・12) と、ヘブの学習則 (コバリアンス学習則も含める) よりも時空間学習則

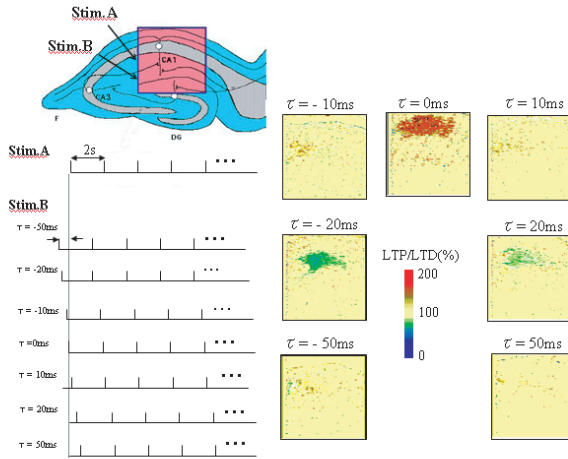


図 2・9 2 入力刺激のタイミングによって誘起された LTP の光イメージング (刺激 A, B のタイミングが一致した ( $\tau = 0$ ) とき長期増強 (LTP) が観測され, 刺激 A, B のタイミングが  $\pm 20ms$  ずれると逆に長期抑圧 (LTD) が観測される)

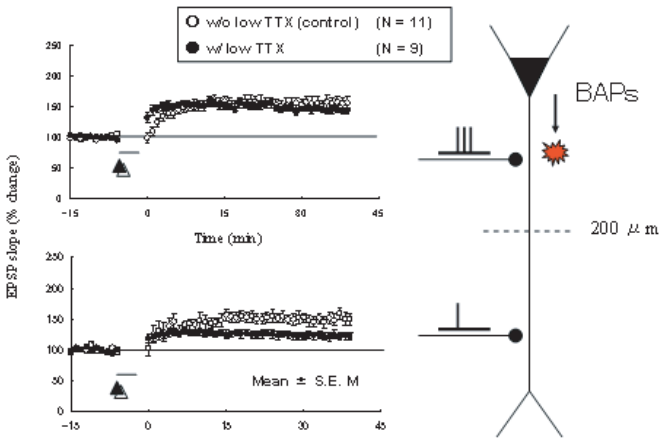


図 2・10 連合 LTP は TTX で逆伝播スパイクをブロックしても誘導できる (○ は低濃度 TTX なしの場合の LTP, ● は低濃度 TTX を与えた場合の LTP)

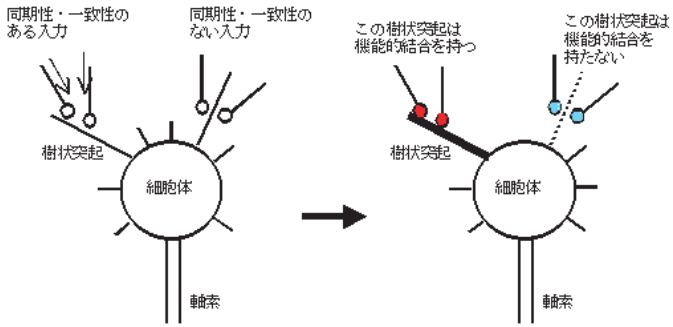


図 2-11 入力パルスのタイミングの一致性による機能的シナプス結合強化の模式図

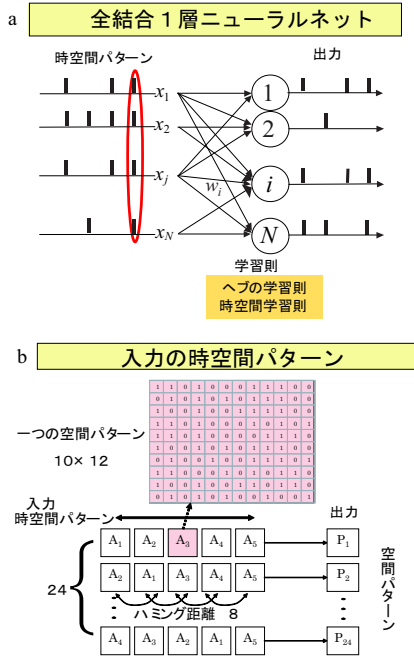


図 2-12 シミュレーションされた単純な一層全結合ニューラルネット (a) と入力時空間パターン (b)

が時空間パターン系列の識別能力が高い(図 2・13)<sup>24)</sup>。一方、ヘブ型学習則は、類似な入力系列パターンを同一出力パターンに引き込む性質 (Pattern Completion) の特徴がある<sup>24)</sup>。このことから、短期記憶のようにパターン分離機能が要求される海馬では時空間学習則が適しているのに対し、長期記憶のようにパターンの類似性の構造が要求される連合野ではヘブの学習則が適している。

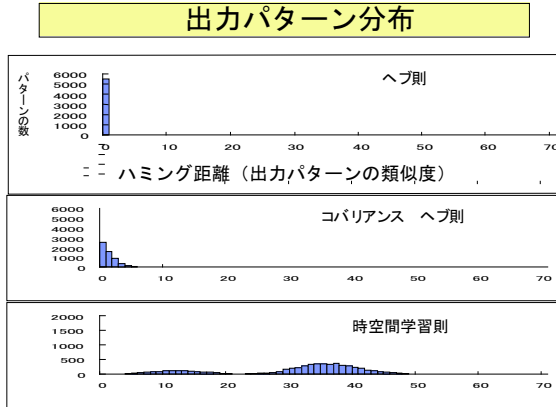


図 2・13 入力時空間パターンに対する出力パターン分布 (ヘブは類似なパターンに引き込むのに対し (a,b), 時空間学習則はパターン分離能力が高い (c))

### 2-2-5 ヘブ学習と非ヘブ学習の共存

海馬 CA1 錐体細胞における STLR と HEBB 学習則の共存が明らかにされた<sup>22)</sup>。STLR では、シナプス結合強度は入力パターンとそれを受け取るニューロン側のシナプス荷重分布の相関によって決定される (Bottom-up)。一方、ヘブ学習則においては入力パターンと出力細胞の発火 (Top-down) の相関によっている。出力細胞を発火させるには入力の樹状突起の局所電位の時空間加重が細胞体 (厳密にはイニシャルセグメント) の閾値を超えるか、あるいは、別ルートからのアテンションや意志のようなトップダウン情報による場合が考えられる。この意味で細胞発火を必要とするヘブ則をトップダウン学習則、一方、細胞発火を必要としない時空間学習則はボトムアップ学習則といえることができる。海馬 CA1 錐体細胞では両学習則が共存し両情報の相互作用によるシナプス可塑性が存在する<sup>22)</sup>。

我々はある状況において、無意識にその状況と過去の経験とを比較する。次に発生可能性事象を予測し、予測報酬が最大となるような行動を計画する。この過程において我々の過去、現在、そして予測は統合して働き、我々の行動を生成する。もし行動が適切ではなかった場合、新たな作業仮説が創られ、または推論し、以前の仮説を訂正する。STLR (Local Information) と Hebb (Global Information) 学習則の共存は、以上の脳内の時間経過過程、つまり外部環境と適合するまで反復される内部モデルの修正過程を表現するかもしれない。また、強化学習の枠組みにおいては、海馬 CA1 錐体細胞の樹状突起-細胞体の相互作用は戦略、報酬、価

値といった文脈の細胞レベルや回路網レベルのメカニズムに重要であろう<sup>25)</sup>。

#### 参考文献

- 1) D. O. Hebb, "The organization of Behavior," John Wiley, New York, 1949.
- 2) Y. Fregnac, D. Shulz, S. Thorpe, and E. Bienenstock, "A cellular analogue of visual cortical plasticity," *Nature (Lond.)*, 333, pp.367-370, 1986.
- 3) Y. Fregnac and D. Shulz, "Models of synaptic plasticity and cellular learning in mammalian visual cortex," in "Advances n Neural and Behavioral Development," (V. Casagrande and P. Sinkman eds),  
*Neural Ablex Publ.*, New Jersey, 1991.
- 4) H. V. B. Hirsch and D. N. Spinelli, "Visual experience modifies distribution of horizon and vertically oriented receptive fields in cats," *Science*, 168, pp.869-971, 1970.
- 5) C. Blakemore and G. P. Cooper, "Development of the brain depends on the visual environment," *Nature*, 288, pp.477-478, 1970.
- 6) Y. Fregnac and M. Imbert, "Development of neuronal selectivity in primary cortex of cat," *Physiol. Rev.*, 64, pp.325-435, 1984.
- 7) Y. Komatsu, K. Fujii, and J. Maeda, "Long-term potentiation investigated in a slice preparation of striate cortex of young kittens," *Neurosci. Lett.*, 26, pp.269-274, 1981.
- 8) Y. Komatsu, K. Fujii and J. Maeda, "Long-term potentiation of synaptic transmission in kitten visual cortex," *J. Neurophysiol.*, 59, pp.124-141, 1988.
- 9) T. Tsumoto and K. Suda, "Cross-depression: An electrophysiological manifestation of binocular competition in the developing visual cortex," *Brain Res.*, 168, pp.190-194, 1979.
- 10) T. V. P. Bliss, and T. Lomo, "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path," *J. Physiol.*, 232, pp.331-356, 1973.
- 11) T. V. P. Bliss and A. R. L. Fardner-Medwin, "Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of perforant path," *J. Physiol.*, 232, pp.357-374, 1973.
- 12) B. L. McNaughton, R. M. Douglas and G. V. Foddard, "Synaptic enhancement in fascia dentate; cooperativity among coactive afferents," *Brain Res.*, 157, pp.277-293, 1978.
- 13) W.B.Levy and O.Steward, "Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation," *Brain Res.*, 175, pp.233-245, 1979.
- 14) J. C. Watkins and R. H. Evans, "Excitatory amino acid transmitters," *Ann. Rev. Pharmac. Toxic.*, 21, pp.165-204, 1986.
- 15) A. Artola and W. Singer, "Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex," *Nature (Lond.)*, 330, pp.649-652, 1987.
- 16) G. E. Fagg, A. C. Foster and A. H. Ganong, "Excitatory amino acid synaptic mechanisms and neurological function," *Trends Pharmacol. Sci.*, 7, pp.357-363, 1986.
- 17) R. A. Nicoll, J. A. Kauer, and R. C. Malenka, "The current excitement in long-tem potentiaion," *Neuron*, 1, pp.97-103, 1988.
- 18) H. Tamura, T. Tsumoto, and Y. Hata, "Activity-dependent potentiation and depression of visual cortical responses to optic nerve stimulation in kittens," *J. Neurophysiol.*, 63, pp.5-12, 1992.
- 19) G. Barrionuevo and T. H. Brown, "Associative long-term potentiation and NMDA receptors in hippocampal slices," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 80, pp.7347-7351, 1983.
- 20) P. K. Stanton and T. J. Sejnowski, "Associative long-term depression in the hippocampus induced by Hebbian covariance," *Nature*, 339, pp.215-218, 1989.
- 21) M. Tsukada, T. Aihara, H. Saito, and H. Kato, "Hippocampal LTP depends on spatial and temporal correlation of inputs," *Neural Networks*, 9, pp.1357-1365, 1996.



- 22) M. Tsukada, Y. Yamazaki and H. Kojima, "Interaction between the Spatio-Temporal Learning Rule (STLR) and Hebb type (HEBB) in single pyramidal cells in the hippocampal CA1 Area," *Cogn Neurodyn*, 1, pp.157-167, 2007.
- 23) T. Aihara, M. Tsukada and H. Matsuda, "Two dynamic processes for the induction of long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons," *Biol. Cybern.*, 82, pp.189-195, 2000.
- 24) M. Tsukada and X. Pan, "The spatiotemporal learning rule and its efficiency in separating spatiotemporal patterns," *Biological Cybern.*, 92, pp.139-146, 2005.
- 25) M. Tsukada, "Reinforcement Learning-Theory and Applications," pp.105-118, I-TECH Education and Publishing, 2008.

## 脳と神経モデル - 2 章

## 2-3 学習則とそのモデル

(執筆者：酒井 裕) [2009 年 1 月受領]

シナプス可塑性は、人や動物における学習・記憶の基礎であると考えられている。シナプス可塑性という局所的な学習則に従って、経験依存的に神経系が自己組織化し、行動レベルに顕れるような学習が実現される、という考え方を提唱したのは、Hebb<sup>1)</sup>である。神経系は、ニューロン（神経細胞）と呼ばれる素子からなる回路によって構成されている。ニューロンはスパイクと呼ばれるパルス信号を伝達しあっている。Hebb は、スパイク信号の伝達部位であるシナプスの伝達強度が、その送信側と受信側のニューロンの活動が両方とも高くなると、強くなる、という学習則を提唱した。

$$\Delta w_{ij} \propto x_i x_j \quad (2 \cdot 10)$$

ここで、 $w_{ij}$  は  $j$  番目のニューロンから  $i$  番目のニューロンへのシナプス伝達強度で、 $x_i$  は  $i$  番目のニューロンの活動度を表す。 $\Delta w_{ij}$  はそのニューロン活動によって引き起こされるシナプス強度変化を表しており、実際のシナプス強度変化がニューロン活動と同時刻であるとは限らないため、ここでは微分方程式ではなく、 $\Delta$  で抽象的に表すものとする。1970 年代には、実際に生物の脳でも、送信側のスパイクの頻度が高くなればなるほどシナプスが增強される現象が発見され、Hebb の学習則 (2・10) と整合していることが確かめられた (2-2 「シナプス可塑性と学習則」を参照のこと)。更に、連想記憶モデルやトポロジカルマップ形成モデルなどによって、Hebb の学習則 (2・10) に従うニューロン集団が入力間の連想や入力情報の成分分析を実現する機能をもつことが示されてきた。

これらの人工的なモデルでは、その多くが活動度  $x$  を  $\pm 1$  と置いたり、その間の実数値としたりして、実質的にシナプス強度変化  $\Delta w_{ij}$  の正負のバランスがとれるように設定されていた。しかし、実際のニューロンのスパイク頻度は常に正の値であり、式 (2・10) にそのまま当てはめるとシナプス強度は強まる一方になってしまう。この問題を解決するために次のようなコバリアンズ則の形式<sup>2)</sup>が使われている。

$$\Delta w_{ij} \propto (x_i - \theta_i)(x_j - \theta_j) \quad (2 \cdot 11)$$

ここで、 $\theta_i$  は定数でシナプス変化の向きを変える閾値となっている。連想記憶の記憶容量などのパフォーマンスのためには、この閾値が平均活動度ぐらいになる ( $\theta_i \approx \bar{x}_i$ ) のが望ましいことが分かっており、それを満たしている場合、活動度の共分散になることから、コバリアンズ則と呼ばれている。この形式で解析することにより、同時に活動度が高いニューロン数が限られていて、平均活動度が低ければ低いほど、記憶容量が上昇することが分かっている。実際、脳内では活動度の高いニューロンが極めて限られており、その意義付けとして注目され、スパースコーディング仮説として知られている。また、実際に閾値を平均活動度によって調整するメカニズムとして、浮動閾値 (Sliding Threshold) 仮説が提唱されている<sup>3)</sup>。

実際の神経系でもこのような学習則が実現されているならば、シナプス伝達強度が弱くなる現象、すなわちシナプス抑圧が、活動依存的に生じるはずである。1990 年代初めになって、1 Hz 程度の低頻度刺激を送信側に与えることによって誘発されるシナプス抑圧がよく報

告されるようになった<sup>4)</sup>。また、受信側の膜電位レベルを制御して、高頻度刺激を送信側に与えると、受信側の膜電位レベルがある程度高いときにはシナプスが增強され、低いときには抑圧される現象も見つかっている<sup>5)</sup>。これらは定性的にコバリアンス則 (2・11) を支持している。しかし、コバリアンス則 (2・11) では、送信側と受信側が共に活動度が低いときにシナプス增強が起こるはずであるが、このようなシナプス增強は見つかっていない。実際のシナプス可塑性は Hebb の学習則 (2・10) とコバリアンス則 (2・11) の中間に当たる次のような特性をもっていると考えられる。

$$\Delta w_{ij} \propto g\left(\frac{x_i x_j}{\theta_i \theta_j}\right), \quad (2 \cdot 12)$$

ここで、 $g$  は  $g(0) = g(1) = 0$ ,  $g(x) \leq 0$  ( $x < 1$ ),  $g(x) \geq 0$  ( $x > 1$ ) を満たす図 2・14 のような関数である。送信側のスパイク頻度  $x_j$  が高いとき (実線) と低いとき (破線) の受信側スパイク頻度  $x_i$  に対する依存性を、Hebb 則 (2・10) とコバリアンス則 (2・11) と比較して図 2・14 A～C に示した。

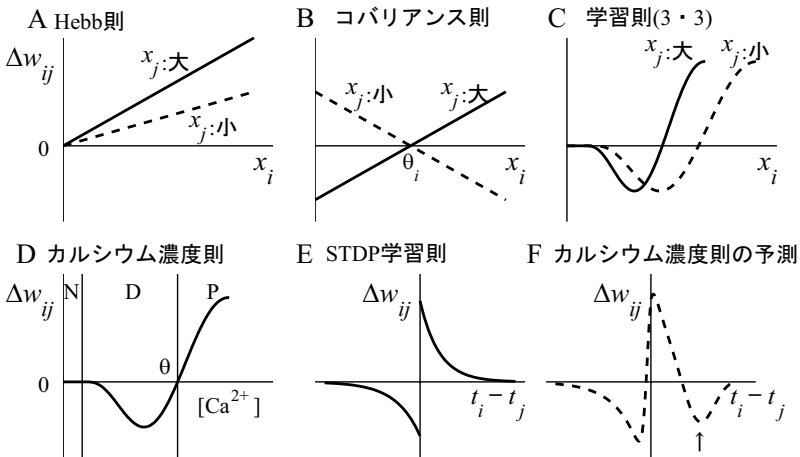


図 2・14 各学習則の特性

このようなシナプス可塑性の特性には NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体からシナプス内に流入するカルシウムイオン濃度が深くかかわっていることが分かってきた。シナプス内に多量のカルシウム流入があったときシナプスは增強され (図 2・14 D 領域 P), 少量のカルシウム流入があったときシナプスは減弱され (図 2・14 D 領域 D), 更に少ない場合には何も変化しない (図 2・14 D 領域 N) という「カルシウム濃度則」という仮説が提唱されている<sup>6)</sup>。

$$\Delta w_{ij} \propto g\left(\frac{[Ca^{2+}]_{ij}}{\theta}\right) \quad (2 \cdot 13)$$

この「カルシウム濃度則」と NMDA 受容体の性質から、学習則 (2・12) の特性の一部が導かれる (2-2 「シナプス可塑性と学習則」を参照のこと)。

1990年代後半には、スパイク頻度が一定であるにもかかわらず、送信側と受信側の相対的なスパイクタイミングに依存してシナプス強度が変化する現象が発見された (Spike-Timing-Dependent Plasticity: STDP)<sup>7)8)</sup>。この相対的なタイミング依存性に注目してモデル化したSTDP学習則は、ニューロンの選択性の獲得やトポロジカルマップ形成など、従来のコバリアンス則がもっている能力を再現できることが分かっている<sup>9)10)</sup>。更に、受信側のスパイク頻度を自動的に調節する能力<sup>9)</sup>や、入力間の詳細なスパイクタイミングに存在する相関の検出など、従来のコバリアンス則がもっていない能力も有することが分かっている。

$$\Delta w_{ij} \propto f(t_i - t_j) \quad (2 \cdot 14)$$

これは、受信側  $i$  が時刻  $t_i$  で、送信側  $j$  が  $t_j$  でスパイクを発生したときに、そのスパイクペアが引き起こすシナプス強度変化を表す。送信側のスパイクの後に受信側のスパイクが発生したときシナプス増強が起こり、その逆順でスパイクが生じたときにはシナプス抑圧が起こる。両者のスパイク時刻の間隔を長くしていくと、シナプス変化の大きさは単調に減少し、数十ミリ秒程度で 0 に近づいていく。

関数  $f$  は  $t_i - t_j$  の正負の領域にそれぞれ指数関数を割り当てた関数でよく近似されている (図 2・14 E)。このタイミング依存性を作り出すモデルとして、以下のような微分方程式が提案されている<sup>9)</sup>。

$$\begin{aligned} \frac{dw_{ij}}{dt} &= A_+ a_j(t) x_i(t) - A_- b_i(t) x_j(t), \\ \frac{da_j(t)}{dt} &= \frac{x_j(t) - a_j(t)}{\tau_+}, \quad \frac{db_i(t)}{dt} = \frac{x_i(t) - b_i(t)}{\tau_-}, \end{aligned} \quad (2 \cdot 15)$$

ここで、ニューロン活動  $x_i(t)$  は、スパイクを発生した時刻にデルタ関数が立っているようなパルス時系列で表されるものとする。定数  $A_{\pm}$  はそれぞれシナプス増強と抑圧の大きさを決めるパラメータであり、 $\tau_{\pm}$  はそれぞれのタイミング依存性の時間幅を決める時定数である。

このようなスパイクタイミング依存性は「カルシウム濃度則」によって生じていると考えられてきた。送信側からスパイクが到達し、グルタミン酸が放出された後、受信側にスパイクが生じると、NMDA 受容体からの多量のカルシウム流入を引き起こし (図 2・14 D 領域 P)、シナプス増強が起こる。逆に受信側にスパイクが生じた後、送信側からグルタミン酸が放出されると、そのときには既に、十分電位が下がった状態にあるため、NMDA 受容体から少量のカルシウム流入しか起こらず (図 2・14 D 領域 D)、シナプス抑圧が起こる。

しかし、この解釈は、STDP のタイミング依存性と一部矛盾することが指摘されている<sup>11)12)</sup>。送信側の後、受信側のスパイクが起こる順番の場合、その間隔を長くしていくと、グルタミン酸が結合した NMDA 受容体の量が減っていくため、カルシウム流入量は単調に 0 に近づいていく。したがって、シナプス抑圧が起こる領域 (図 2・14 D 領域 D) を必ず通過するはずであり、STDP のタイミング依存性にシナプス抑圧の領域ができるはずである (図 2・14 F)。  
しかし、海馬や大脳皮質の興奮性シナプスでは、それに相当するようなシナプス抑圧は観測されていない<sup>8)13)</sup>。

この問題の解決案は、いくつか提案されている。Shouval ら<sup>14)</sup> は、送信側の後、受信側のスパイクが起こったときの方がカルシウム濃度のゆらぎが大きい、という生化学的な知見に

基づき、そのゆらぎのせいでシナプス増強と抑圧が両方起こり、平均化されることで、実験的に見えなくなった、という主張をしている。Urakubo ら<sup>15)</sup>は、スパイクタイミングが十分長い間隔のときに、カルシウム濃度が可塑性の起こらない低いレベル(図 2・14 D 領域 N)になっているのではなく、閾値  $\theta$  付近に留まるという考え方を導入し、また電位依存性カルシウムチャンネルから流入したカルシウムイオンによって NMDA チャンネルが抑制されるという知見と合わせて、生化学的に詳細なシミュレーションモデルを構築し、STDP のタイミング依存性を再現した。

しかし、これらのモデルでも解決できていないもうひとつの問題が存在する。受信側でスパイクが発生すれば、電位依存性カルシウムチャンネルから、カルシウムイオンが流入する。2 光子レーザー顕微鏡を使ってシナプス内のカルシウム濃度を測った結果によれば<sup>16)17)</sup>、受信側だけでスパイク発生した場合でも、送信側だけでスパイクが発生した場合と同等な濃度上昇が起きていることが分かっている。したがって、カルシウム濃度則に従えば、受信側のスパイクだけでも、その頻度に応じてシナプス増強や抑圧が生じるはずである。しかし、受信側だけをどんなに高頻度でスパイクを発生させても可塑性が起きないことが分かっている。

この問題も解決するメカニズムとして、Wang ら<sup>18)</sup>はカルシウム流入量でシナプス変化が決まるのではなく、カルシウム濃度変化の時間パターンによってシナプス変化が決まるという仮説を提唱している。シナプス増強と抑圧がそれぞれ特定のカルシウム濃度変化パターンの検出器となっているという考え方である。受信側スパイクだけの場合、送信側スパイクだけの場合、両者のペアのタイミングによってカルシウム濃度変化パターンは違うため、区別できるというわけである。

また、別の解決案として、浮動閾値仮説<sup>3)</sup>を拡張し、送信側や受信側のスパイク発生にもなって動的に変動する浮動閾値を導入したモデルも提案されている<sup>19)</sup>。

$$\begin{aligned} \frac{dw_{ij}}{dt} &\propto [\text{Ca}^{2+}]_{ij} - [\text{Ca}^{2+}]_{ij}^{\text{rest}} - \theta_{ij}(t) \\ \frac{d\theta_{ij}(t)}{dt} &= Ax_j(t) + Bx_i(t) - \frac{\theta_{ij}(t)}{\tau_+}, \end{aligned} \quad (2 \cdot 16)$$

ここで、 $[\text{Ca}^{2+}]_{ij}^{\text{rest}}$  は静止状態のカルシウムイオン濃度であり、ニューロン活動  $x_i$  は、微分方程式 (2・15) と同様にデルタ関数列で表されているものとする。スパイク発生時にスライドする量  $A, B$  は、それぞれ単発のスパイクでは可塑性が起こらないように調整されているものとする。これにより、実際のカルシウム流入量が、単発のスパイクで起こるカルシウム流入の線形和に等しいときには可塑性が起こらず、線形和を上回るときシナプス増強、下回るときシナプス抑圧が起こる。送信側スパイクの後に受信側スパイクが発生した場合、カルシウム濃度上昇は NMDA 受容体の性質により単発スパイクの場合の線形和を下回ることではなく、決してシナプス抑圧は起こらない。また、受信側スパイクのみの場合、高頻度で発生しても、スパイクが重ならない限り、カルシウム流入量はほぼ線形加算となるため、可塑性は起こらない。

これらのモデルのうち、どれが正しいのか、もしくは、どれも正しくないのか、未だ判明していない。更に、STDP 学習則 (2・14) がシナプス可塑性を記述するモデルとして相応しくないことが分かっている。通常の STDP 実験では、送信側、受信側を 1 回づつ刺激するペア刺激を十分な間隔(典型的には 1 秒)を空けて繰り返して、シナプス可塑性を観測しているが、

例えば、トリプレット刺激（送信側 2 回・受信側 1 回、または、送信側 1 回・受信側 2 回）を繰り返した場合、それぞれのスパイクペアのタイミングで誘導される STDP の加算からずれた可塑性が観測されている<sup>13)</sup>。また、ペア刺激の間隔を狭めていったときも、各スパイクペアで誘導される STDP の加算からずれた可塑性が観測されている<sup>20)</sup>。これらの知見は、スパイクペアの相対タイミングだけではシナプス可塑性を記述できないことを示している。

学習則はニューロン活動によってどのようにシナプス強度が変化するかを記述しなければならない。ニューロンが伝達しあっている信号がスパイクというパルス信号である以上、その頻度からではなく、パルス時系列からシナプス強度変化が一意に決まるような学習則を見つけなければならない。いま、シナプス可塑性の動作原理として相応しく、なるべく単純な学習則の発見が望まれている。

#### 参考文献

- 1) D. O. Hebb, "The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory," Wiley, New York, 1949.
- 2) T. J. Sejnowski. "Storing covariance with nonlinearly interacting neurons," J. Math. Biol., 4:303–321, 1977.
- 3) E. L. Bienenstock, L. N. Cooper, and P. W. Munro, "Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex," J. Neuroscience, 2:32–48, 1982.
- 4) T. Tsumoto, "Long-term depression in cerebral cortex: A possible substrate of "forgetting" that should not be forgotten," Neurosci. Res., 16:263–270, 1993.
- 5) A. Artola, S. Brocher, and W. Singer, "Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex," Nature, 347:69–72, 1990.
- 6) J. Lisman, "A mechanism for the hebb and the anti-hebb processes underlying learning and memory," Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 86:9574–9578, 1989.
- 7) H. Markram, J. Lubke, M. Frotscher, and B. Sakmann, "Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs," Science, 275:213–215, 1997.
- 8) G. Q. Bi and M. M. Poo, "Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type," J. Neuroscience, 18:10464–10472, 1998.
- 9) S. Song, K. D. Miller, and L. F. Abbott, "Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity," Nature Neurosci., 3:919–926, 2000.
- 10) S. Song and L. F. Abbott, "Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity," Neuron, 32:339–350, 2001.
- 11) GQ. Bi, "Spatiotemporal specificity of synaptic plasticity: cellular rules and mechanisms," Biol. Cybern., 87:319–332, 2002.
- 12) P. J. Sjöström and S. B. Nelson, "Spike timing, calcium signals and synaptic plasticity," Curr. Opin. Neurobiol., 12:305–314, 2002.
- 13) Robert C. Froemke and Yang Dan, "Spike-timing-dependent synaptic modification induced by natural spike trains," Nature, 416:433–438, 2002.
- 14) H. Z. Shouval and G. Kalantzis, "Stochastic properties of synaptic transmission affect the shape of spike time-dependent plasticity curves," J. Neurophysiol., 93:1069–1073, 2005.
- 15) H. Urakubo, M. Honda, R. C. Froemke, and S. Kuroda, "Requirement of an allosteric kinetics of nmda receptors for spike timing-dependent plasticity," J. Neurosci., 28:3310–3323, 2008.
- 16) J. Schiller, Y. Schiller, and D. E. Clapham, "NMDA receptors amplify calcium influx into dendritic spines during associative pre- and postsynaptic activation," Nat. Neurosci., 1:114–118, 1998.
- 17) H. J. Koester and B. Sakmann, "Calcium dynamics in single spines during coincident pre- and postsynaptic activity depend on relative timing of back-propagating action potentials and subthreshold excita-

- tory postsynaptic potentials,” Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:9596–9601, 1998.
- 18) J. E. Rubin, R. C. Gerkin, G. Q. Bi, and C. C. Chow, “Calcium time course as a signal for spike-timing-dependent plasticity,” J. Neurophysiol., 93:2600–2613, 2005.
  - 19) H. Kurashige and Y. Sakai, “Dynamically sliding threshold model reproduces the initial-strength dependence of spike-timing-dependent synaptic plasticity,” J. Phys. Soc. Jpn., 76(11):114802–8, Nov. 12 2007.
  - 20) P. J. Sjöström, G. G. Turrigiano, and S. B. Nelson, “Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity,” Neuron, 32:1149–1164, 2001.