

審査の結果の要旨

海馬神経回路における学習関連記憶の予測的表現と優先順位付きリプレイ

氏名 井形 秀吉

海馬はエピソード様記憶の形成や空間学習に重要な脳領域である。行動時には、多くの海馬の神経細胞は場所特異的な発火活動を示し、睡眠時、または覚醒無動時には、高周波帯域の脳波であるリップルが見られ、リップルに伴って行動時に活動した細胞群が同期的に再活動する（リプレイ）。リップルとそれに伴う細胞群の再活動（リプレイ）は、学習・記憶の固定に重要であると考えられているが、学習に伴う海馬の神経活動の変遷と機能については詳しく知られていないことが多い。そこで本論文において、井形は、学習に伴った行動時／覚醒無動時の海馬神経活動の変化について電気生理学的手法を用いて調べ、効率的な学習を実現する神経回路メカニズムの一端の解明を目的として研究を行った。

井形は、学習過程の神経活動を一貫して記録・解析するために独自に空間学習課題を設定した。ラットがスタートからゴールに向かう途中で、チェックポイントを通過する必要がある行動課題であり、これまで難しかった学習過程の神経活動の記録・解析に適した行動課題である。

この学習行動課題を遂行するラットの背側海馬 CA1 野から、多数の神経細胞の活動をマルチユニット記録法で同時記録を行った。まず、チェックポイントの変更前後でリップルイベントの頻度が上昇しており、学習が必要な状況になるとリップルの頻度が自発的に増えることが示唆された。つぎに、リップルに伴う細胞群の活動がどのエピソードに対応しているのかを解析した。各エピソードのリプレイされる割合の変遷を解析した結果、チェックポイントの変更直後はゴールから新しいチェックポイントに向かう経路についてのリプレイが増え、効率的な経路を見つける前後ではスタートから新しいチェックポイントまでの最適経路についてのリプレイが増えていた。以上より、リプレイされるエピソードは、学習の状況に応じて優先順位付けされていることが示唆された。環境状況の変化や“これまでより良かった行動だ”というような内的な予測誤差に応じて、リプレイの数や内容が変化していると考察している。

さらに井形は、リプレイが本研究の行動課題においてどのような役割を持っているかを調べるためにリプレイ阻害実験を行った。リアルタイムに脳波解析を行い、リップルが出始めたタイミングで阻害を行った。その結果、効率的な経路を見つけても非効率な経路をとることが多くなっており、学習中のリプレイは、ある行動をシミュレートして強化するという形で効率的な学習をサポートしていると考察している。

また、学習状況に応じたリプレイを柔軟に出力する神経回路基盤について調べるために、行動中の海馬の神経活動についても解析を行っており、海馬の一部の細胞は“チェックポイントに向かい、ゴールに向かう”という“行動課題の文脈における自身の状態”に対応して活動していることを示唆している。このような行動課題の文脈をコードする細胞は、リプレイ時にも活動する確率が高く、他の場所細胞よりも優先的にリプレイに組み込まれていた。以上の結果から、海馬では学習の前後で一部の細胞が同じ役割で使い回されており、そのような細胞がリプレイに組み込まれることによって、事前知識を利用して効率的な学習をサポートしていると考察している。

本論文では、学習過程の海馬の多数の神経細胞の活動の同時記録とニューロフィードバック実

験を行なうことで、i) 学習状況に応じて優先順位付けされたリプレイ (Prioritized experience replay) が起こり、効率的な学習をサポートしていること、ii) 海馬の神経細胞には行動課題の文脈に関する情報もコードされており、事前知識を利用した学習を実現していること (Predictive map / Cognitive map)、を示した。このような環境・文脈の特徴抽出、および予測誤差等に基づくエピソードのリプレイは、機械学習の分野でも応用されている理論である。生物の脳においても、機械学習にも共通したこれらの性質が海馬の神経細胞レベルで実現されており、学習において重要なメカニズムについての知見を提供した。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。