

作業記憶におけるヒト海馬ニューロンの位相振幅結合による制御

Control of working memory by phase-amplitude coupling of human hippocampal neurons

 Jonathan Daume, Jan Kamiński, Andrea G.P.Schjetnan, et al.

 Nature | Published online 2024



神経科学研究

認知制御と記憶維持メカニズム

研究の背景と目的

研究背景

- ✓ 作業記憶 (WM) は短時間、限られた情報を保持・操作する能力
- ✓ WMの維持は認知制御に依存する能動的プロセス
- ✓ ヒト内側側頭葉でメモランダ特異的な持続活動が観察される
- ❗ しかし、記憶保存と制御メカニズムがどのように相互作用するかは不明

研究目的

前頭葉制御と海馬持続活動の相互作用がどのように調整されるかを調査する

- シータ-ガンマ位相振幅結合 (TG-PAC) の役割を解明
- 単一ニューロンレベルでの認知制御メカニズムを特定
- 作業記憶のマルチコンポーネントアーキテクチャを検証



前頭葉

認知制御を担当
作業記憶の維持をサポート



位相振幅結合 (PAC)

シータとガンマ周波数帯の相互作用
局所処理と脳全体の認知制御を統合



海馬

持続的な神経活動を生成
記憶情報の保存を担当

「作業記憶の維持は、妨害からメモランダ特異的な持続活動を保護するために認知制御に依存するプロセスである」

研究方法

参加者

てんかん治療のため侵襲的脳波記録を受けた患者

36

患者数

44

セッション

21/15

女性/男性

40.5

平均年齢

実験タスク



Load 1

1枚の画像を記憶

Load 3

3枚の画像を記憶

5種類

視覚カテゴリー

神経活動記録

単一ニューロン活動

1,454個の単一ニューロン

局所電場電位 (LFP)

1,922チャンネル

記録部位:

海馬

扁桃体

pre-SMA

dACC

vmPFC

Hippocampus: 25%

Amygdala: 34%

Pre-SMA: 14%

dACC: 14%

vmPFC: 13%

分析方法

位相振幅結合 (PAC)

シータ波 (3-7 Hz) とガンマ波 (30-140 Hz) の相互作用を解析

カテゴリーニューロン

視覚カテゴリーに応じて発火率が変化するニューロンを特定

スパイク-フィールド整合性

ニューロン活動と局所電場電位の位相関係を分析

ノイズ相関

ニューロン間の発火率相関を解析し集団表現を評価

位相振幅結合 (PAC) の発見

1. 位相振幅結合 (PAC) とは

低周波数帯 (シータ波 : 3-7 Hz) の位相と高周波数帯 (ガンマ波 : 30-140 Hz) の振幅が結合する現象

💡 局所処理 (ガンマ波) と脳全体の認知制御 (シータ波) を統合するメカニズム

- ✔️ ガンマ帯域 (低 : 30-55 Hz、高 : 70-140 Hz)
- ✔️ シータ帯域 (3-7 Hz)

2. PACニューロンの特定

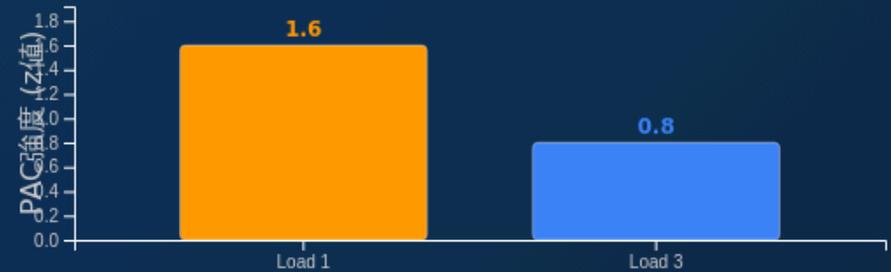
シータ位相とガンマ振幅の非線形相互作用中に選択的に発火するニューロン

🧠 海馬で同定
シータ-ガンマ位相振幅結合を示す特殊なニューロン群

海馬チャンネルにおけるPAC

137 / 586 = 23.4%
有意なPACを示す / 総チャンネル数

3. 作業記憶負荷とPAC強度



負荷1 (Load 1)
より強いPAC

負荷3 (Load 3)
より弱いPAC

4. 行動パフォーマンスとの関連

⚡ 反応時間と関連
より速い反応時間は、より強いPACと関連

“ 「海馬におけるPACは、単一試行におけるTG-PAC推定値が強いほど、反応時間が速かった」

- ✔️ 海馬のPACは作業記憶プロセスと関連
- ❌ 扁桃体や前頭葉では関連が見られない

カテゴリーニューロンと作業記憶

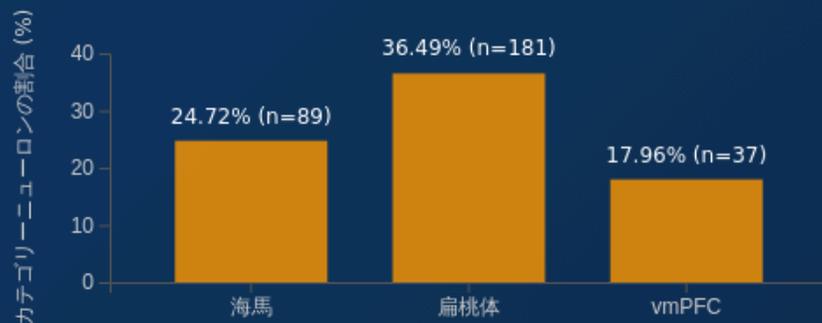
カテゴリーニューロンとは

視覚刺激のカテゴリー（例：動物、建物など）に選択的に反応する神経細胞



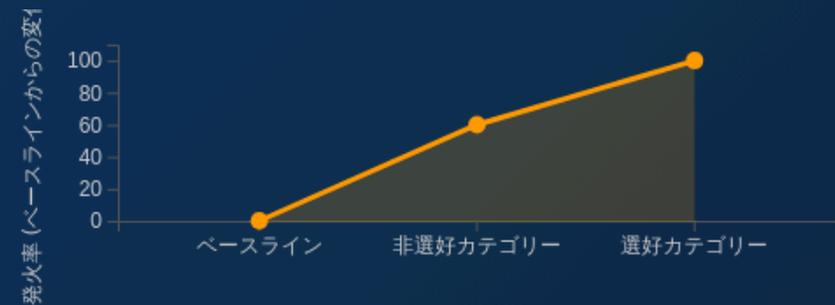
これらのニューロンは刺激提示中だけでなく、**作業記憶の維持中も活動を継続する**

脳内分布



持続的活動の特性

- 内側側頭葉 (MTL) のカテゴリーニューロンは維持期間中も活動を継続
- 好みのカテゴリーが記憶されている時に発火率が有意に上昇
- 刺激特異的な持続活動を示す (カテゴリー選択性を維持)



行動との関連

↓ 負荷の影響

記憶負荷が高い (load 3) 時より低い (load 1) 時の方が発火率が高い

✓ 正答率との関連

不正解試行より正解試行の方が発火率が有意に高い

「これらのデータは、カテゴリー細胞が作業記憶の維持に関連していることを示している」

PACニューロンの特性

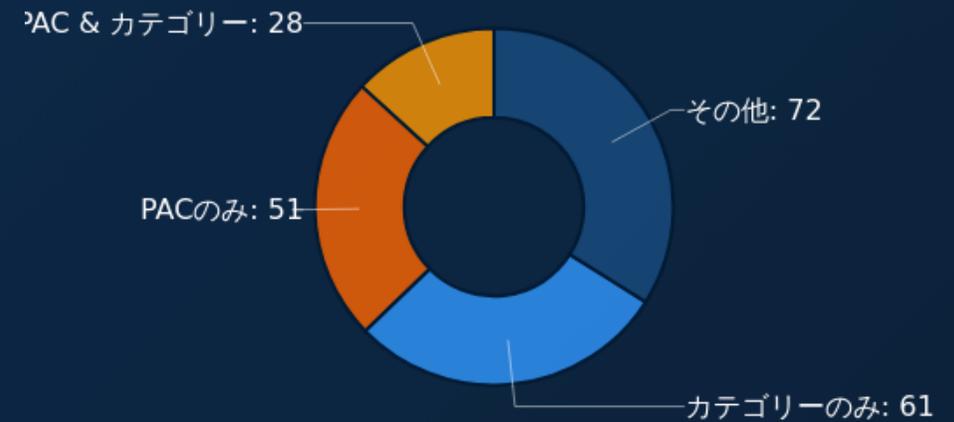
🧠 PACニューロンとは

- ✔ シータ位相とガンマ振幅の**非線形相互作用**に反応するニューロン
- ✔ 海馬では212ニューロン中79個 (37.29%) がPACニューロンとして同定
- ✔ 扁桃体では358ニューロン中163個 (45.53%) がPACニューロン

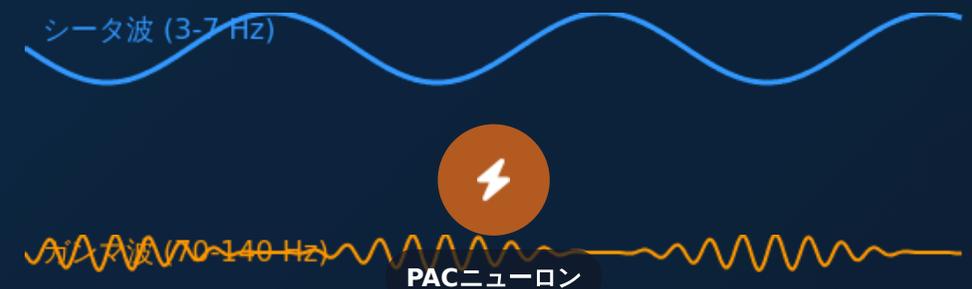
💡 PACニューロンの独自性

- 💡 PACニューロンとカテゴリーニューロンは**独立した細胞集団**
- 💡 海馬では79個のPACニューロンのうち、28個 (35.44%) がカテゴリーニューロンでもある
- 💡 線形デコーダーはPACニューロンの発火率からカテゴリーを区別できない (精度: 26.06%, チャンスレベル: 20%)

ニューロン分布 (海馬)



シータ位相-ガンマ振幅相互作用



- 📘 PACニューロンはシータ波の特定位相におけるガンマ振幅の増加に反応して発火する

前頭葉-海馬間の相互作用

🧠 主な発見

- 🟡 認知制御要求が高い場合（負荷3条件）、PACニューロンの発火タイミングが前頭葉のシータ活動と協調
- 🟡 特に腹内側前頭前皮質（vmPFC）との関連が強い
- 🟡 海馬PACニューロンとvmPFC間のシータSFCは負荷3の方が負荷1より有意に高い（ $p = 0.0071$ ）
- 🟡 クロスリージョナルシータSFCの負荷変調はカテゴリーニューロンよりPACニューロンで顕著（ $p = 0.0001$ ）

💡 ニューロンタイプによる違い

狭幅発火型（narrow-spiking）と広幅発火型（broad-spiking）PACニューロンの比較：

- 狭幅発火型PACニューロンのみ、負荷条件間でシータSFCに有意差
- 狭幅発火型PACニューロンのみ、反応時間が速い試行で強いシータSFC（ $p = 0.003$ ）
- 広幅発火型PACニューロンでは、これらの効果は見られない

🧠 腹内側前頭前皮質 (vmPFC)

- 認知制御を担当
- シータ波活動が作業記憶負荷に応じて変動



⇄ シータ帯域の相互作用

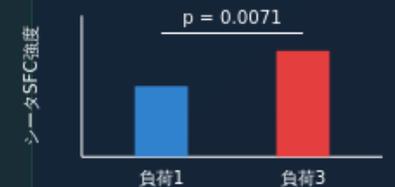
📈 海馬 PACニューロン

- 発火タイミングが前頭葉シータ活動と協調
- 認知負荷が高い場合に協調が増加



クロスリージョナルSFC比較

海馬PACニューロン-vmPFCシータSFC



* SFC: Spike-Field Coherence (スパイク場コヒーレンス)

ノイズ相関と集団コード

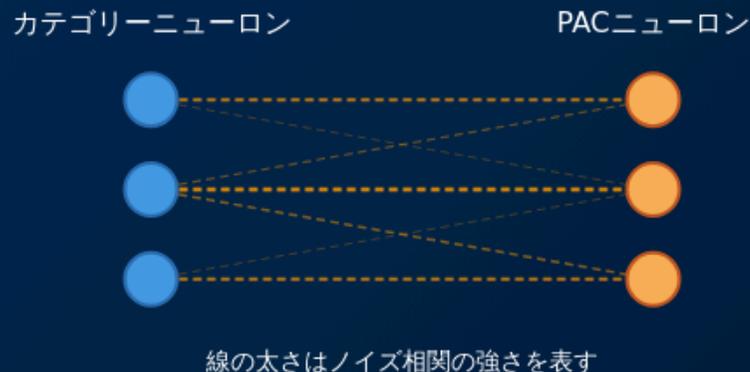
✂ ノイズ相関とは

- 複数のニューロンの発火活動間の相関関係
- 同じ刺激に対する試行間での変動の相関
- 海馬と扁桃体で、PAC-カテゴリーニューロン間の相関係数は有意にゼロより大きい

📈 研究結果

- ✔ 海馬のPACニューロンは持続活動ニューロンとノイズ相関を形成
- ✔ デコーディング精度はノイズ相関が保たれている場合のみ向上
- ✔ 速い反応時間の試行では、PAC-カテゴリーニューロン間の相関が強い
- ✔ PACニューロンは集団コードの幾何学的形状を整える役割を持つ

🧠 ニューロン間の相関関係



💡 集団コードへの影響

➖ PACなし

カテゴリーニューロンのみでは、集団表現の精度が低下

➕ PACあり

ノイズ相関を通じて集団表現の精度が向上

- ↓ 作業記憶内容の高精度な表現 ↓
- ↓ 行動パフォーマンスの向上 ↓

行動パフォーマンスとの関連

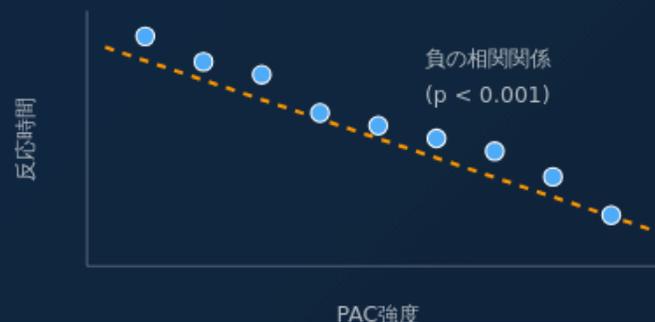
🧠 反応時間とPACの関係

- ✔️ 海馬におけるTG-PACの強度が高いほど、反応時間が速い
- ✔️ 扁桃体やvmPFCではこの相関が見られない
- ✔️ 海馬PACニューロンの発火率とTG-PAC強度には有意な正の相関

🧠 神経活動と行動の関連

- ✔️ 狭スパイクPACニューロンは速い反応時間時に強いシータSFCを示す
- ✔️ PACニューロンとカテゴリーニューロンのペア間の相関係数は、速い反応時間時に有意に高い
- 💡 高忠実度の作業記憶表現が行動パフォーマンスの向上と関連

📈 PAC強度と反応時間の関係



強いPAC活動

- 速い反応時間
- 高いニューロン間相関
- 優れた作業記憶表現



弱いPAC活動

- 遅い反応時間
- 低いニューロン間相関
- 低品質の作業記憶表現

★ PACニューロン活動の強度は作業記憶課題における行動パフォーマンスの予測因子となる

研究の意義と今後の展望

★ 研究の意義

- 📍 **作業記憶の多成分アーキテクチャの実証**
前頭葉制御が記憶関連領域での作業記憶内容の維持を管理する構造を支持
- 📍 **海馬TG-PACの統合機能の解明**
認知制御と作業記憶保存を脳領域間で統合するメカニズムを特定
- 📍 **ニューロンレベルでのPAC機能の特定**
PACニューロンが集団コードの幾何学的構造を形成し、高忠実度の記憶表現を実現
- 📍 **感覚駆動プロセスへのトップダウン制御メカニズム**
認知制御がどのように感覚情報処理を調整するかの潜在的メカニズムを提示

🔑 今後の展望

🧠 神経疾患への応用

記憶障害における位相振幅結合の役割解明と治療法開発

🧪 他脳領域での検証

同様のメカニズムが他の脳領域でも機能するかを調査

🔧 複雑な認知課題

より複雑な認知タスクにおける制御メカニズムの解明

🖥️ 計算モデル開発

PACを基盤とした神経回路の計算モデル構築

作業記憶の多成分アーキテクチャ



前頭葉制御

認知制御の中核

↔ シータ-ガンマ位相振幅結合

認知制御と記憶保存の統合メカニズム



海馬

記憶保存領域



扁桃体

記憶保存領域

結論

本研究は、海馬TG-PACが脳領域間の認知制御と作業記憶保存を統合する役割を果たすことを示し、作業記憶の多成分アーキテクチャを支持する新たな証拠を提供しています。

「海馬TG-PACは脳領域間の認知制御と作業記憶保存を統合し、感覚駆動プロセスへのトップダウン制御の潜在的メカニズムを示唆している」