解 説

静的・動的抑制構造によって制御される リカレントネットワークの神経活動伝播

佐村俊和^{*1,*2}, 林初男^{*3}, 酒井裕^{*2}, 相原威^{*2}

山口大学大学院医学系研究科応用分子生命科学系専攻^{*1}, 玉川大学脳科学研究所^{*2}, 九州工業大学^{*3}

Traveling Neuronal Activities Organized in a Recurrent Network with Static and Dynamic Inhibitory Structures

Toshikazu Samura,^{*1,*2} Hatsuo Hayashi,^{*3} Yutaka Sakai^{*2} and Takeshi Aihara^{*2}

Department of Applied Molecular Bioscience, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University^{*1}
Tamagawa University Brain Science Institute^{*2}
Kyushu Institute of Technology^{*3}

概要

記憶に関する脳の海馬には CA3 と呼ばれるリカレントネットワーク構造の領域が存在する。我々は CA3 領域における指向性を持つ神経活動伝播が、海馬の時系列記憶形成機構の解明の鍵になると考えている。リカレントネットワークを用いた神経活動伝播に関する計算機シミュレーション結果より、抑制性結合の回路構造から推測される抑制（静的抑制構造）と活動中のネットワークに生じる抑制性結合の回路構造から推測されない抑制（動的抑制構造）の 2 つによって神経活動の伝播方向が制御されることを紹介する。また、これらの神経活動の伝播方向の制御機構と CA3 領域との解剖学的な対応から、静的抑制構造と動的抑制構造によって CA3 領域の神経活動伝播が制御されていることが示唆される。最後に、静的および動的抑制構造を生み出す抑制性介在細胞の軸索投射の異方性と偏りへの着目や、神経活動伝播に基づく海馬の時系列記憶形成機構の解明を目指す研究の必要性に関して議論する。

1. はじめに

脳の中で海馬は記憶に関する領域¹⁾として知られている。我々の記憶形成や知識獲得の解明のためには海馬の神経回路網においてどのように記憶が形成されるのか解明することが重要である。

その海馬の神経回路網の神経活動に着目すると、動物のおかれた状態 (e.g. 探索している時、じっとしている時など) に応じて生じるシータリズム (theta rhythm) や鋭波リップル (sharp-wave ripple) といった特徴的な局所電場電位 (LFP) の振動が報告されている^{2,3)}。さらに、海馬の神経細胞の活動はそれらの LFP 振動と関係していることが示されている。海馬には場所細胞と呼ばれる動物がいる特定の場所に応じた活動する細胞⁴⁾が存在するが、その細胞の活動はシータリズムに

対し位相歳差している^{5,6)}。そして、動物が訪れた場所の順序が、それに応じる場所細胞の神経活動の系列として、シータリズム 1 周期内に現れることから、時系列記憶の形成へ関与することが示唆されている⁶⁾。一方、鋭波リップル中には、過去の行動で生じた場所細胞の神経活動の系列が再生されるなどの報告^{7,8)}があり、記憶との関与が示唆されている。そのため、これら 2 つの LFP 振動に関係する神経活動は海馬の記憶形成と密接な関係がある。

これらの LFP 振動に共通する特徴は、海馬長軸方向へ伝播することと、海馬 CA3 領域が発生源であることの 2 つである。in vivo 実験で得られた実験結果によれば、海馬 CA1 領域で観測された 2 つの LFP 振動は海馬の長軸方向へ伝播^{9–11)}し、特に、シータリズムは中隔側から側頭側に一方向に伝播することが報告されている^{9,10)}。また、鋭波は CA3 領域からの入力によって生じていること²⁾が報告されており、シータリズムの伝播に関しては、CA3 領域の神経活動の伝播が

*1 〒 755–8505 山口県宇部市常盤台 2–16–1

*2 〒 194–8610 東京都町田市玉川学園 6–1–1

*3 〒 804–8550 福岡県北九州市戸畑区仙水町 1–1

CA1 領域に投射していると考えられている^{9,10)}。CA3 領域には興奮性の錐体細胞や抑制性の種々の介在細胞が存在し、それらが相互に接続することでリカレントな構造を成している^{12,13)}。そのような CA3 領域の長軸方向スライスを用いた実験で、錐体細胞間を結ぶ興奮性結合を通じて神経活動が伝播することが示されている¹⁴⁾。そのため、CA3 領域（リカレントネットワーク）における神経活動の伝播現象が、海馬の神経回路網における記憶形成機構の解明の鍵になると考えている。

2. リカレントネットワークにおける神経活動伝播の生成と伝播方向の制御

吉田と林は CA3 領域を模したリカレントネットワークにおいて、シタリズムに従う神経活動の伝播が自己組織的に生成されることを示している¹⁵⁾。しかし、放射状の伝播が生成されるため、CA1 領域で観測された一方向のシタリズムの伝播は再現できていない。我々は、興奮性結合より抑制性結合が異方的に長い回路構造によって神経活動の伝播が制御され、二方向（例えば左右方向）への指向性を持った伝播が生成できることを示した¹⁶⁾。抑制性結合の回路構造によって神経活動の伝播が特定方向に制御されうること示唆する一方、抑制性結合が伸び、抑制が強いと考えられる方向に伝播するという興味深い結果を得た。これは、抑制性結合の回路構造から推測される抑制（静的抑制構造）ではなく、活動中のネットワークに生じる抑制性結合の回路構造から推測されない抑制（動的抑制構造）により、伝播が制御されるためである。

3. 動的抑制構造による指向性を持つ神経活動生成

ここでは、リカレントネットワークに生成される動的抑制構造によって制御される神経活動の伝播を示す。まず、次式に従う Izhikevich の神経細胞モデル¹⁷⁾を興奮性細胞と抑制性細胞として用いる。

$$v'_i = 0.04v_i^2 + 5.0v_i + 140.0 - u_i + I_i(t), \quad (1)$$

$$u'_i = a(bv_i - u_i), \quad (2)$$

v_i は i 番目の神経細胞の膜電位、 u_i は膜の回復変数、 a は回復率、 b は回復率への感受性を表す。 $I_i(t)$ は他の神経細胞と外部からの入力を表し、次式に従い計算される。

$$I_i(t) = \sum_j N_i w_{ij} \sum_k^{N_j^{\text{fired}}} \delta(t - t_j^k - \tau_{ij})$$

$$+ w^{\text{stim}} \sum_l^{N_i^{\text{stim}}} \delta(t - t_i^l), \quad (3)$$

N_i は i 番目の神経細胞に接続する神経細胞数を表し、 w_{ij} と τ_{ij} は j 番目から i 番目の神経細胞間の結合の強度と遅延を表す。ここでは、興奮性結合の遅延を 2 ms、抑制性結合の遅延を 1 ms とした。 N_j^{fired} と t_j^k はそれぞれ j 番目の神経細胞の発火数、 k 番目の発火時刻を表す。 $\delta(\cdot)$ はディラックのデルタ関数を表す。 $w^{\text{stim}} (= 20)$ は外部入力に対する結合強度を表し、 N_i^{stim} と t_i^l は i 番目の神経細胞への外部入力の数と、 l 番目の入力時刻を表す。膜電位 v_i が 30 を越えると、発火したとして、 v_i と u_i はそれぞれ c と $u_i + d$ にリセットされる。興奮性細胞と、抑制性細胞をそれぞれ Intrinsic bursting と Fast spiking タイプとなるように、異なるパラメータを設定した（興奮性細胞： $a = 0.02$, $b = 0.2$, $c = -55$, $d = 4$ ；抑制性細胞： $a = 0.1$, $b = 0.2$, $c = -65$, $d = 2$ ）。

10,000 個の興奮性細胞を 100×100 の格子点に配置し、その中に抑制性細胞を均等に配置することでネットワークを構築した (Fig. 1(a))。各細胞を周囲の細胞と接続させるとき、興奮性結合より抑制性結合を異方的に長くした。ここでは、興奮性細胞を 9×7 (垂直 $\times$ 水平) 領域内の興奮性細胞と抑制性細胞に接続し、抑制性細胞は 7×11 領域内の興奮性細胞と接続することにより、水平方向で興奮性結合より長い抑制性結合が存在する異方的な回路構造¹⁶⁾とした。興奮性細胞は結合領域内の 26 個の興奮性細胞と 1 ~ 6 個の抑制性細胞と接続されている。一方、抑制性細胞は結合領域内の 28 個（弱抑制条件）、あるいは 52 個（強抑制条件）の興奮性細胞と接続されている。細胞の結合領域がネットワークの外にはみ出る場合は、接続可能な細胞数が変化しないように結合領域を内側にずらし、はみ出さないようにした。

興奮性結合で結ばれる神経細胞間の結合強度 w_{ij} は、スパイクタイミング依存シナプス可塑性 (STDP)¹⁸⁾に従い、次式に従って更新した。

$$\Delta w_{ij} = \begin{cases} A_+ e^{-t_{ij}/\tau_{\text{STDP}}} & \text{if } \Delta t_{ij} > 0 \\ A_- e^{t_{ij}/\tau_{\text{STDP}}} & \text{if } \Delta t_{ij} \leq 0, \end{cases} \quad (4)$$

Δt_{ij} は j 番目の神経細胞からの入力が i 番目の神経細胞に到着した時刻と i 番目の神経細胞の発火時刻との差を表し、 A_+ と A_- は増強、減弱率を表し、 τ_{STDP} は STDP 関数の時定数を表す ($A_+ = 0.1$, $A_- = -0.1$, $\tau_{\text{STDP}} = 20$ ms)。興奮性細胞間の初期結合強度を 4.0 に設定し、興奮性細胞から抑制性細胞

Fig. 1 Spike propagation organized in a recurrent network with anisotropic inhibition. (a) The recurrent network consists of excitatory and inhibitory neurons. Solid and dashed boxes are connectable regions for excitatory (●) and inhibitory neurons (○), respectively. (b) Radial spike propagation was organized under a weak inhibitory condition. (c) Directional spike propagation was organized under a strong inhibitory condition. Gray scale indicates the firing time of excitatory neurons with respect to the input time.

Fig. 2 Definition of propagating areas where spikes propagate in a direction (Up, Left, Right, or Down). When spikes radially propagated under the weak condition, circular neuronal activities (gray circle) emerged in the network. The activities in shaded areas (dark gray partial circles) propagated in one of the four directions.

胞への初期結合強度を 3.0 に設定した。これらの結合強度は $1.0 \leq w_{ij} \leq 6.0$ の範囲で変化させた。一方、抑制性結合の結合強度は -6.0 に固定した。

試行毎に、ネットワークの中央の 15×15 領域から 35 個の興奮性細胞をランダムに選択し、シミュレーション開始 5 秒後から 1000 秒まで選択した細胞を 500 ms 毎に刺激した。1000 秒時の神経活動を最終的に生成された神経活動伝播として確認した。

Fig. 1(b) と (c) に、それぞれ弱抑制と強抑制条件で生じた神経活動伝播中に発火した興奮性細胞が示されている。弱抑制条件ではネットワーク全体の細胞が発火しており、これは中央への入力によって生じた活動が、同心円状の波のようにネットワーク全体に広がったことを示している (Fig. 1(b))。一方、強抑制条件では細胞の発火は全体に広がらず、限られた範囲でのみ発火し、中央への入力によって生じた活動は、水平方向にのみ広がっている (Fig. 1(c))。抑制の強弱によって、興奮性細胞が発火した領域が変化することから、ネットワークに生じる神経活動の伝播は、興奮性結合

ではなく、抑制性結合によって制御されていることがわかる。

次に、この神経活動伝播が動的抑制構造によって制御されていることを示すために、抑制性結合の回路構造から推測される方向とは違う方向へ神経活動が伝播することと、そのような伝播を起こす抑制がネットワークの可塑的变化で生じていることを示す。そのため、弱抑制条件で放射状に伝播している際 (e.g. Fig. 1(b)) の 30 試行分の神経活動を解析した。4 つの領域 (U, L, R, D) を定義 (Fig. 2) し、領域毎にどのように抑制性入力を受けるかを調べることで、各領域の矢印方向への伝播に対する抑制の効果を明らかにした。

まず、弱抑制条件でのネットワークの抑制性の回路構造を調べると、各興奮性細胞は、水平方向から多くの抑制性結合を受ける回路構造になっている (Fig. 3)。従って、この静的な抑制構造 (抑制性結合の回路構造から推測される抑制) によって神経活動伝播が制御されるとすると、強抑制条件では水平方向へは伝播しにくいと考えられる。しかし、実際には水平方向への神経

Fig. 3 The number of inhibitory connections from each direction to an excitatory neuron (mean $\pm$ SD)

Fig. 4 The total number of inhibitory inputs received by selected neurons in each area during spike propagation in 6 ms just before the firing of the selected neurons (mean $\pm$ SD in 30 trials)(*: $p < 0.01$; Tukey's test) (b).

活動の伝播が生じた (Fig. 1(c)). 次に、弱抑制条件で4つの領域に神経活動の伝播が生じている際に、興奮性細胞がどのような抑制性入力を受けているか解析した。Fig. 4は各試行で各領域に含まれる興奮性細胞を100個選択し、それらの細胞の神経活動伝播中の発火の直前に受ける総抑制性入力数を表す。垂直方向 (U, D 領域) への伝播に比べ、水平方向 (L, R 領域) への伝播に対しては抑制性入力が少ない、水平方向への伝播に対し、抑制がかかりにくくなっていることがわかる。これは、強抑制条件にすると、水平方向に伝播しやすいことを意味しており、実際に生じた伝播方向と合う。すなわち、静的な抑制構造とは異なる抑制構造が神経活動の伝播方向を決めていることを示唆している。

各領域の興奮性細胞が伝播源 (入力領域) 側から受ける抑制性入力 (e.g. 右向き伝播領域 (R) であれば、右向き (→) の抑制性入力) のタイミングがずれることで静的な抑制構造とは異なる抑制構造が生じること

Fig. 5 Histograms of the arrival timing of inhibitory inputs coming from the center of the network with respect to the firing of the selected excitatory neurons during spike propagation (mean $\pm$ SD in 30 trials).

がわかっている¹⁶⁾。Fig. 5に各領域が伝播源側から受ける抑制性入力のタイミングを示す。垂直方向領域では、興奮性細胞の発火直前の-5ms付近にピークが存在する (Fig. 5 上) が、水平方向領域では、発火直前の-10ms付近にピークが存在し、垂直方向領域より早く抑制がかかっている (Fig. 5 下)。これは、興奮性結合より抑制性結合が水平方向に長いため、抑制性入力が興奮波より先に到着することで、結果として水平方向では抑制がかかりにくくなっている。

Fig. 6に、最終的に水平方向への伝播が生成されたネットワーク (Fig. 1(c)) の興奮性細胞の結合強度の変化を示す。初期状態の結合強度から変化した興奮性細胞が存在する領域 (Fig. 6 灰色領域) は、最終的に生成された神経活動伝播の領域 (Fig. 6 黒色領域) よりも広いことがわかる。結合強度はSTDP則に従って更新されるため、結合強度の変化は興奮性細胞が一時的に発火したことを意味している。そのため、神経活動伝播が生成される過程において、垂直方向の抑制が強くなり、神経活動の伝播領域が垂直方向で縮んだと考えられる。この垂直方向の抑制の強化は、水平方向の神経活動伝播をより明確にしている。

これらの結果より、静的な抑制構造とは異なる抑制構造 (Fig. 4) がネットワークの可塑的变化によって生じていることが明らかになった。つまり、動的な抑制構造 (活動中のネットワークに生じる抑制性結合の回路構造から推測されない抑制) により、神経活動伝播が制御されていることがわかった。その際、動的抑制構造の獲得は、神経活動の伝播の生成より遅いため、一時的に神経活動領域が拡大し、縮小することになる。

Fig. 6 Neurons fired during the organized spike propagation (black dots) and neurons with modified synaptic weights (gray dots) under a strong inhibitory condition. Black dots are the same as the gray dots in Fig. 1(b).

4. 海馬 CA3 領域における神経活動の伝播方向と解剖学的抑制構造との一致と矛盾

動的抑制構造によって神経活動の伝播方向が制御される場合、抑制性結合が長く伸びている方向に伝播することがわかった (e.g. Fig. 1(a), (c)). では、実際の CA3 領域における抑制性介在細胞は異方的な軸索投射を持っているのだろうか. CA3 領域における抑制性介在細胞の中で、O-LM 介在細胞が海馬長軸方向に長い異方的な軸索投射を持つことが報告されている^{19, 20)}. O-LM 介在細胞による動的抑制構造によって神経活動の伝播方向が制御されていると考え、神経活動の伝播方向は、シータリズムの伝播方向^{9, 10)}と一致する.

しかし、CA1 領域では O-LM 介在細胞は偏りを持った軸索投射を持っており、中隔側に軸索を延ばしていることが報告されている²¹⁾. 中隔側に偏って投射していると考え、側頭側から中隔側に伝播すると予測されるが、これはシータリズムの伝播方向^{9, 10)}と矛盾する.

5. 静的・動的抑制構造による単一指向性を持つ神経活動伝播の生成

次に、O-LM 介在細胞の軸索投射に偏りがあるという CA1 領域での報告²¹⁾に基づき、抑制性細胞の結合範囲に偏りを持たせた条件でリカレントネットワークに生成される神経活動の伝播を確認した. Fig. 7(a) に示すように、興奮性細胞を 9×7 領域内の興奮性細胞と抑制性細胞に接続し、抑制性細胞を 7×11 領域内の興奮性細胞に接続させるが、抑制性細胞の結合領域を偏らせ、左方向より右方向に長い結合を生じやすくした. また、抑制性細胞は結合領域内の 54 個の興奮性細胞と接続させた.

神経活動の伝播方向が動的抑制構造によって制御されていると考え、抑制性結合がより長く伸びて、抑制性入力タイミングが先行しやすい右方向に伝播す

ると考えられる. しかし、予想に反して、左方向への伝播が生成された (Fig. 7(b)). 垂直方向ではなく水平方向への伝播が生じる点では、動的抑制構造によって神経活動が制御されていると考えられるが、動的抑制構造だけでは推測されない伝播が生成されている.

実際、初期状態の結合強度から変化した興奮性細胞を確認すると (Fig. 7(c)), ネットワークの左側では一時的な神経活動領域の拡大と縮小が見られ、ネットワークの可塑的变化で獲得される動的抑制構造によって垂直方向への伝播が抑えられ、左方向への伝播が生成されたことがわかる. 一方、ネットワークの右側では、結合強度の変化 (Fig. 7(c) 灰色領域) がなく、そもそも神経活動が生じていないことがわかる. これは、ネットワークの可塑的变化で獲得された抑制構造ではなく、もともとの抑制性結合の回路構造 (つまり、静的抑制構造) が伝播を抑えていると考えられる. そのため、異方性と偏りを持つ抑制性結合を持つネットワークでは、静的抑制構造と動的抑制構造によって単一指向性の神経活動伝播が生成されている.

6. 海馬 CA3 領域における静的・動的抑制構造によって制御される神経活動伝播

異方性と偏りを持つ抑制性結合では、動的抑制構造と静的抑制構造によって神経活動伝播が制御されることがわかった. 抑制性結合の異方性によって生じる動的抑制構造によって、抑制性結合がより長く伸びる方向 (Fig. 1(c)) に伝播する. さらに、抑制性結合に偏りを加えることで静的抑制構造と動的抑制構造が生じ、抑制性結合が伸びる方向の中で偏った側の伝播が抑えられる (Fig. 7(b)).

これらの結果より、CA3 領域では、中隔側に偏った軸索投射で異方的に抑制している O-LM 介在細胞²¹⁾が静的と動的抑制構造によって神経活動伝播を制御し、中隔側から側頭側への一方向伝播を起こしていると考えられる. この伝播方向は、実験で観測されたシータ

Fig. 7 Spike propagation organized in a recurrent network with anisotropic and biased inhibition. (a) The recurrent network consists of excitatory and inhibitory neurons. Solid and dashed boxes are connectable regions for excitatory (●) and inhibitory neurons (○), respectively. Inhibitory neurons have long connections in the right direction compared to the left direction. (b) Directional spike propagation was organized under a strong inhibitory condition. Gray scale indicates the firing time of excitatory neurons with respect to the input time. (c) Neurons fired during the organized spike propagation (black dots) and neurons with modified synaptic weights (gray dots) under a strong inhibitory condition. Black dots are the same as the gray dots in Fig. 7(b).

リズムの伝播方向^{9,10)}と一致している。従って、CA3領域においては、O-LM 介在細胞が指向性を持つ神経活動伝播の生成に重要な役割を果たしていると考えられる。

7. お わ り に

海馬の記憶形成機構の解明において、海馬 CA3 領域における指向性を持つ神経活動伝播がその鍵になると考え、CA3 領域の神経活動伝播の制御に関する計算機シミュレーションを行った。結果として、CA3 領域においては、静的抑制構造と動的抑制構造によって神経活動伝播が制御され、指向性を持つ神経活動が生じうること示唆する結果が得られた。

神経活動伝播は海馬に限定されるものではなく、脳の様々な領域において報告²²⁾がある。本研究の成果は神経活動伝播を生じる他の脳領域の情報処理機構を理解する上で重要になると考えている。特に、神経活動伝播を制御する静的および動的抑制構造は抑制性介在細胞の軸索投射の異方性や偏りに起因するものであり、神経活動伝播を生じる他の脳領域における抑制性細胞の軸索投射の異方性や偏りへの着目が示唆される。

また、海馬において神経活動伝播の制御機構を示すだけでなく、神経活動伝播から実現される情報処理機構を明らかにすることも、他の脳領域の情報処理の解明につながると考えられる。そこで、今後の研究では海馬 CA3 領域の神経活動伝播から、どのように海馬で時系列記憶形成が行われるか明らかにする。CA1 領域の錐体細胞への嗅内野第 3 層 (EC III) からの入力経路で

時間的連合が行われることが示唆されている²³⁾。CA1 領域は CA3 領域からの入力も受ける領域で、CA1 錐体細胞の樹状突起の細胞体に近い側 (近位) で CA3、遠い側 (遠位) で EC III からの入力を受けている。また、CA1 錐体細胞において樹状突起の近位部位への入力タイミングに応じて、遠位部位のシナプス可塑性が調節される報告²⁴⁾があり、CA3 領域で生じた神経活動伝播は CA1 領域における時系列記憶形成に関与すると考えられる。そこで、海馬 CA3-CA1-EC を含む計算機シミュレーションが必要となる。

謝 辞

本研究は文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (平成 21 年～平成 25 年) の支援を受けて実施された。最後に、本稿を執筆する機会を与えて下さいました神経回路学会誌編集委員の鳥飼 弘幸教授 (京都産業大学) に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Scoville, W.B., Milner, B. (1957): Loss of Recent Memory After Hippocampal Lesions, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, Vol.20, pp.11-21
- 2) Buzsáki, G. (1986): Hippocampal sharp waves: their origin and significance, *Brain Res.*, Vol.398, No.2, pp.242-252
- 3) Buzsáki, G. (1989): Two-stage model of memory trace formation: a role for "noisy" brain states, *Neuroscience*, Vol.31, No.3, pp.551-

- 570
- 4) O'Keefe, J., Dostrovsky, J. (1971): The Hippocampus as a Spatial Map. Preliminary Evidence from Unit Activity in the Freely-Moving Rat, *Brain Res.*, Vol.34, No.1, pp.171–175
 - 5) O'Keefe, J., Recce, M.L. (1993): Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm, *Hippocampus*, Vol.3, No.3, pp.317–330
 - 6) Skaggs, W.E., McNaughton, B.L., Wilson, M.A., Barnes, C.A. (1996): Theta Phase Precession in Hippocampal Neuronal Populations and the Compression of Temporal Sequences, *Hippocampus*, Vol.6, No.2, pp.149–172
 - 7) Foster, D.J., Wilson, M.A. (2006): Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state, *Nature*, Vol.440, No.7084, pp.680–683
 - 8) Diba, K., Buzsáki, G. (2007): Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples, *Nature Neuroscience*, Vol.10, No.10, pp.1241–1242
 - 9) Lubenov, E.V., Siapas, A.G. (2009): Hippocampal Theta Oscillations Are Travelling Waves, *Nature*, Vol.459, No.7246, pp.534–539
 - 10) Patel, J., Fujisawa, S., Berényi, A., Royer, S., Buzsáki, G. (2012): Traveling Theta Waves along the Entire Septotemporal Axis of the Hippocampus, *Neuron*, Vol.75, No.3, pp.410–417
 - 11) Patel, J., Schomburg, E.W., Berényi, A., Fujisawa, S., Buzsáki, G. (2013): Local Generation and Propagation of Ripples along the Septotemporal Axis of the Hippocampus, *J. Neurosci.*, Vol.33, No.43, pp.17029–17041
 - 12) Ishizuka, N., Weber, J., Amaral, D.G. (1990): Organization of Intrahippocampal Projections Originating from CA3 Pyramidal Cells in the Rat, *J. Comp. Neurol.*, Vol.295, No.4, pp.580–623
 - 13) Gulyàs, A.I., Miles, R., Håjos, N., Freund, T.F. (1993): Precision and Variability in Postsynaptic Target Selection of Inhibitory Cells in the Hippocampal CA3 Region, *Eur. J. Neurosci.*, Vol.5, No.12, pp.1729–1751
 - 14) Miles, R., Traub, R.D., Wong, R.K. (1988): Spread of Synchronous Firing in Longitudinal Slices from the CA3 Region of the Hippocampus, *J. Neurophysiol.*, Vol.60, No.4, pp.1481–1496
 - 15) Yoshida, M., Hayashi, H. (2004): Regulation of Spontaneous Rhythmic Activity and Organization of Pacemakers as Memory Traces by Spike-Timing-Dependent Synaptic Plasticity in a Hippocampal Model. *Phys. Rev. E*, Vol.69, No.1, 011910:1–011910:15
 - 16) Samura, T., Hayashi, H. (2012): Directional spike propagation in a recurrent network: Dynamical firewall as anisotropic recurrent inhibition, *Neural Netw.*, Vol.33, pp.236–246
 - 17) Izhikevich, E.M. (2003): Simple Model of Spiking Neurons, *IEEE Trans Neural Netw.*, Vol.14, No.6, 1569–1572
 - 18) Bi, G.Q., Poo, M.M. (1998): Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type, *J. Neurosci.*, Vol.18, No.24, pp.10464–10472
 - 19) Gloveli, T., Dugladze, T., Rotstein, H.G., Traub, R.D., Monyer, H., Heinemann, U., Whittington, M.A., Kopell, N.J. (2005): Orthogonal Arrangement of Rhythm-Generating Microcircuits in the Hippocampus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol.102, No.37, pp.13295–13300
 - 20) Tort, A.B.L., Rotstein, H.G., Dugladze, T., Gloveli, T., Kopell, N.J. (2007): On the Formation of Gamma-Coherent Cell Assemblies by Oriens Lacunosum-Molecular Interneurons in the Hippocampus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Vol.104, No.33, pp.13490–13495
 - 21) Sik, A., Penttonen, M., Ylinen, A., Buzsáki, G. (1995): Hippocampal CA1 interneurons: an in vivo intracellular labeling study, *J. Neurosci.*, Vol.15, No.10, pp.6651–6665
 - 22) Wu, J.-Y., Huang, X., Zhang, C. (2008): Propagating waves of activity in the neocortex: what they are, what they do, *Neuroscientist*, Vol.14, No.5, pp.487–502
 - 23) Suh, J., Rivest, A.J., Nakashiba, T., Tominaga, T., Tonegawa, S. (2011): Entorhinal cortex layer III input to the hippocampus is crucial for temporal association memory, *Science*, Vol.334, No.6061, pp.1415–1420
 - 24) Kondo, M., Kitajima, T., Fujii, S., Tsukada, M., Aihara, T. (2013): Modulation of synaptic plasticity by the coactivation of spatially distinct synaptic inputs in rat hippocampal CA1 apical dendrites, *Brain Res.*, Vol.1526, pp.1–14