

「脳を創る」
平成11年度採択研究代表者

山口 陽子

(理化学研究所脳科学総合研究センター チームリーダー)

「海馬の動的神経機構を基礎とする状況依存的知能の設計原理」

1. 研究実施の概要

意味情報としての脳の働きを考える上で、必要不可欠で未解明なのが自律的な拘束条件としてのコンテキストの生成のしくみである。海馬は大脳の中で知覚系の情報処理の階層構造の最上位に位置する構造であり、認知から行動への情報の橋渡しをする部位でもある。このような脳の構造はよく考察すると、生命系固有の意味ある活動を記述する最低限の構造としてのシステムと環境の循環“Gestalt Cycle”と等価の構造をもち、知覚系と海馬とからなる循環回路の中に、コンテキスト依存的な知能の情報構造がとり出せると考えられる。

本プロジェクトでは、ラット海馬シータリズム活動に注目して、神経活動の引き込みとして循環構造の中にコンテキスト生成がおきる原理の解明をすすめている。ラット海馬の神経回路モデル、および実験データ解析は引き込み原理の有効性を明確に示している。これらの知見をもとにしてラット、サルそしてヒトの行動認知課題の研究へも展開する。

2. 研究実施内容

(1) 脳の動的神経機構の理論研究

私たちは海馬シータリズムの位相歳差活動が時系列パターンの記憶貯蔵に関与することを示してきた。今年度は時系列入力の世界スケールが様々に変化した場合、記憶可能な範囲がどの程度なのかを、海馬神経回路モデルを用いて、計算機実験により解析した。その結果行動時に期待される多様で広範な時間スケールについて貯蔵が可能なことがわかった。これは通常のrate codingでは不可能であった。以上より位相歳差は海馬の記憶に必須なダイナミクスであると結論される。また、これらの理論の妥当性を検証するために、実験データの定量的な解析を行った。理論の予見に基づいて、ラット海馬場所細胞の活動記録の実験データに対して提出しているのが、Yamaguchiらの2成分仮説である。場所細胞の活動のシータリズム依存性をその結果、位相歳差として知られる第一の成分は、場所細胞間で共通して現れ、歯状回とCA1とで0.2周期分の位相差をもつことから、発生は海馬内の初期のステージであり、海馬内回路を伝達されるものでことが強く

示唆された。第1成分を扱ったわれわれの神経回路モデルを極めて明確に支持するものである。また、第2の成分は第1と位相反転する成分で、各場所細胞のplace fieldの後半の方に現れやすくとしてCA1のみに特定された。全体として様々な形をもつ場所細胞の活動の複雑性は、本解析による第1成分と第2成分の組み合わせによって理解できるものであることがわかった。さらに第2成分の性質は、コンテキスト情報としての海馬の情報のエンコードを考える上で示唆に富み、今後の展開が期待される。

(2) 海馬 - 皮質の神経集団と時間空間的経験情報のエンコード

個体の行動にともなって経験される時間空間的情報が海馬および皮質の上にもどのようにコードされるか、特にその時間コードの特性について電気生理学的に解明する。ここでいう時間空間的情報とは、外界のいろいろな場所を順次辿る学習、技術を要する運動の熟練の学習、以前に経験したでき事について、その間の遷移確率の知識から将来のでき事を予測する学習などである。我々の実験の1つは、サルの海馬と皮質3箇所（下側頭葉、前頭眼窩、頭頂葉）の個々の神経細胞の活動を集団で同時に記録する。このサルの実験では2種類の課題、繰り返し視覚刺激、空間内を移動してある場所に到達する課題、そして強化学習、およびバーチャルリアリティーを用いた空間迷路課題を用いる。また、既に実施された海馬FD, CA3, CA1の神経の同時多点測定の結果に対してさらに新たなデータ解析を導入することで、時系列情報のコードのメカニズムに対する新たな知見を得る予定である。

現在までの結果は次の通りである。

- ・576チャンネルの微少電極測定装置を組み立てた。同装置は500 - 1000個の主な領野に分布する神経細胞を同時に取り込むことができる。具体的には、覚醒サルの海馬、後頭頂葉、下側頭葉、前頭眼窩を対象としている。この仕事はハードウェアの設計と関連したソフトウェアの開発からなっている。
- ・時間空間的経験の時系列情報の学習や時系列の記録の課題で、測定しようとしている脳の測定部位が有効に参加するようなサル用のバーチャルリアリティーの課題を開発した。
- ・2匹のラットで上記の空間移動の課題において、神経活動を記録することに成功し、神経集団のデータの解析を開始した。今のところの結果は、われわれの当初の仮説に反し、ある時系列を繰り返して課題を達成できるようになったとしても、ラットの海馬ではそれに対する新たな記録を行われない。時系列の課題を解くのに有効な可能性のある細胞の発火の位相がどのように変化しているかについて、さらに解析を始めている。
- ・山口グループと協力して、シータ位相歳差の2成分仮説の解析を拡張し、海馬

の歯状回についても解析した。

(3) 文脈依存性課題におけるサル海馬関連皮質活動の測定と解析

エピソード記憶における海馬体の役割を明らかにするため、サル用自動車を移動させて実際に実空間内を移動する実空間移動課題、およびディスプレイ内のポイントを移動させる仮想空間移動課題など4種類の空間移動課題遂行中のサル海馬体から複数のニューロン活動を同時記録し、相互相関解析を行った。その結果、53個のニューロンペアのうち39ペアで有意な相関が認められ、そのうち1) 90%が正の相関を示し、2) 59%で相互相関のピークが10~20ms程度シフトし、3) 31%で課題選択的に有意な相関が認められた。以上より、海馬体ニューロン間の課題選択的な動的結合により、文脈情報が符号化されている可能性が示唆された。さらに、バーチャルリアリティー呈示装置による広い仮想空間内をジョイスティックを操作することにより自由に移動する仮想空間移動課題をサルに訓練し、現在サル海馬体よりニューロン活動を記録している。一方、聴覚性順列記憶課題遂行中のヒト脳波を解析した結果、順列記憶に特異的な誘発電位が頭頂後頭部から記録されることが判明し、現在誘発電位の電流発生源を解析中である。

(4) 小脳学習と海馬神経活動の相関解析

海馬が運動系に対して拘束条件として働く例として、小脳学習の問題をとりあげている。瞬目反射学習は小脳での神経機構が比較的良好に解明されており、海馬の寄与の解明も進んで来ていることから、小脳と海馬との連関を探る上で、有効な実験系である。グルタミン酸受容体サブタイプGluR δ 2を欠損したマウスは小脳長期抑圧(LTD)に障害を持っている。このマウスは瞬目反射条件付けにおいて、条件刺激(CS)と無条件刺激(US)が時間的に重なる場合には学習が障害されるが、CSとUSが重ならない場合には学習が成立することを既に報告した。本年度は、この小脳LTD非依存性の学習に対する海馬の関わりを明らかにするために、海馬破壊(背側海馬の吸引除去)の効果調べた。野生型マウスの海馬破壊群は学習障害が認められなかったが、GluR δ 2欠損マウスの海馬破壊群がコントロール群に比べて顕著な学習障害を示した。これらの結果は、GluR δ 2欠損マウスのパラダイム依存的な学習に海馬が重要な役割を果たすことを示している。

(5) 人間シータ関連活動の無侵襲測定

ラット空間認知と同等な神経原理がヒトでなりたつかどうかを調べるために、仮想空間認知課題について、脳波活動を測定した。ヒト脳波では前頭中心部に局在するFMシータがこれまで知られていたが、本測定では、頭頂、側頭部に広がる部位からもシータの顕著な活動が得られた。これは脳皮質の各部位がシータリズムで同期することによって空間認知が行われていることを示唆するものであり、その時間空間構造と課題の関係について、今後さらに解析を進める予定であ

る。

3 . 主な研究成果の発表（論文発表）

山口陽子、“リズムが刻む脳のコンテキスト情報”、電気学会論文誌C, Vol. 120 pp. 1068 ~ 1071, 2000

Ono T. , Nishijo H . and Nishino H . Functional role of the limbic system and basal ganglia in motivated behaviors. J. Neurol., 247 : 23-32, 2000.

Zugaro M.B. ,Tabuchi E. ,and Wiener S.I . Influence of conflicting visual ,inertial and subst-ratal cues on head direction cell activity . Exp. Brain Res., 133 : 198-208, 2000.

Tabuchi E. , Mulder A.B. , and Wiener S.I . Position and behavioral modulation of synchronization of hippocampal and accumbens neuronal discharges in freely moving rats . Hippocampus, 10 : 717-728, 2000.

梅野克身、永嶋義直、高倉大匡、矢田幸博、堀悦郎、小野武年、西条寿夫：暗算負荷中の呼吸循環動態および脳波の線形解析。自律神経、37 : 572-579 , 2000.

Kishimoto Y, Kawahara S, Mori H, Mishina M, Kirino Y (2001) Long-trace interval eyeblink conditioning is impaired in mutant mice lacking NMDA receptor subunit $\epsilon 1$. Eur J Neurosci 13 : 1221-1227.

Kishimoto Y, Kawahara S, Suzuki M, Mori H, Mishina M, Kirino Y (2001) Classical eyeblink conditioning in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice is impaired in delay paradigm but not in trace paradigm. Eur J Neurosci 13 : 1249-1253.