

「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

大脳海馬は、環境の変化を状況依存的な情報としてとりこむ上で大きな役割をすると期待されている。しかしながら、これまでの海馬の研究は実験動物や課題の違いによって別々の観点からの議論がなされており、状況依存性という意味では必ずしも、まとまった知見になっていない。

本研究の基礎となる大脳海馬のシータリズムでの神経活動の特徴的な現象“位相歳差現象”は 1993、1996 年に報告されたもので、海馬の記憶の神経機構と認知機能である空間認知としての働きとがシータリズムというダイナミクスでつながっていることを示唆する。記憶の神経機構の根本的な原理をつかむ手がかりとして注目されているのである。関連した研究はいくつか報告されているが、実験事実と部分的な対応をもつだけであり、原理に対する包括的な理解を与える神経回路理論はこれまで出ていなかった。

本研究ではこの現象に対して、山口とマクノートンの共同研究による 1998 年の理論を作業仮説の出発点とする。この理論は、実験の詳細な解析との対応の上で検討されたもので、実験に対する予測性をもつとともに、われわれが問題とする経験から記憶生成がどのように進むかというプロセスに直接的に答えるものである。このような神経機構を理論的研究により明確にし、さらに実験的検証を行って確立する。さらにその展開として、動物種によらない認知課題における脳のグローバルな情報の循環機構として神経ダイナミクスを取り出し、知能システムの設計原理を探ることを目指している。

### 2. 研究実施内容

まず、作業仮説として提出されている海馬ダイナミクスの理論の根拠を固めるために、実験データとして、海馬の部分野毎の神経細胞の活動のシータリズム依存性の定量的な統計解析を行った。その結果、これまで位相歳差が単調な位相シフトであると考えられていたのに対し、実際は、単調に半周期分位相シフトする成分とそれ以外の無相関な半周期成分とに分離されること、前者の位相シフト成分に注目すると海馬閉回路としてのダイナミクスと我々の作業仮説とが非常によい一致を示すことがわかった。さらに最近、このような2成分に分離する立場に基づいて、シナプス可塑性による海馬の神経活動の変化を解析したところ、半周期分の位相シフト成分だけがシナプス可塑性に関連して変化を示す知見が得られた。この知見は位相歳差が時系列記憶に関わることを直接

示す初めての知見となる。

理論的研究としては、位相歳差による時系列記憶が機能上必要なものなのかどうかを明らかにするため、計算機実験を行った。その結果、入力的时间スケールが行動のような数秒にわたる場合、順序としての記憶は、位相コードなら正しく記憶、再生できるのに対し、rate コードでは不可能なことがわかった。また、この時系列記憶がエピソード記憶の神経機構として働くためには、順序だけでなく、時間空間パターンとしての想起が必要である。シナプス可塑性のルールに個体の行動の速度に依存したパラメータが現れると高い相関係数をもった時間空間パターンの想起ができることがわかった。これらはいずれも、位相コードが新奇な経験を時系列として記憶するために有利である理論的根拠を与えている。

ラットの時系列記憶の能力として、神経回路モデルと実験とで比較するために、空間移動時系列課題を新たに実施し、活動を記録することができた。その結果、ラット海馬では、ラットが空間移動時系列の一部に同じ系列を繰り返し含むような課題を学習できたとしても、その部分時系列個々を表現するような新たな神経細胞へのコードは生じないことが確かめられた。同様の課題について、認知地図生成の神経回路モデルの計算機実験を実施し、時系列の統合分離に伴う認知地図の形成について解析した。その結果、同じ空間を歩く時系列の記憶は、その時点のわずかな注意の差があれば、別のエピソードとして海馬神経回路内に分離して記憶することができることが示された。実際海馬以外の神経の活動の補助が必要なかどうか、今後実験と理論でさらに検討する予定である。

さてこれら理論研究の発展のためには、個々の神経のダイナミクスを知る必要があるが、これまでの方法では、おもに海馬に測定が限定されていた。多点同時測定手法の開発は重要な問題である。神経集団の活動相関と行動との関連をよりグローバルな脳の領域で測定、解析するために、マルチチャンネル微小電極記録装置を開発してきたが、本年度はそれを用いて、サルからのデータを取得することに成功した。現在測定の追加と解析を進めている段階であるが、課題の遂行後の休憩状態の時に、課題遂行最中の出来事の記憶を思い出すような神経の活性化のパターンが見られることを示す結果が得られている。

サルの海馬については、これまでラットと同様な場所細胞があるかどうか、明らかになっていない。これはサルを自由に移動させる空間課題実験が困難なことに大きな原因がある。この点を明確にするために、仮想的な空間移動の視覚刺激呈示装置を用いたサルの海馬体ニューロンの応答性を測定し解析した。その結果、認知地図の基盤となる場所細胞に相当する場所識別ニューロンが認められ、ラットの場所細胞に相当すると考えられる。サル海馬のシータリズム活動についても検討中である。

知覚と運動系をつないで海馬が機能する系の例として、瞬目反射学習の行動、および電気生理実験を実施している。瞬目反射の古典的条件付けは運動学習の一つであり、その基本回路は小脳・脳幹にある。しかしながら、条件刺激(CS)と無条件刺激(US)の時間関係を変えることにより、海馬や大脳皮質が重要な役割を果たすようになることが示されている。本テーマでは、シナプス可塑性に障害を持つノックアウトマウス、大脳皮質・海馬を破壊したラット、および、除脳モルモットを

用いて、小脳・脳幹にある基本回路と上位中枢の相互作用の動的関係を、その感覚情報の時間関係に対する依存性に注目して、明らかにすることを目的としている。これまでの研究より、以下の結果を得ている。1) 小脳 LTD 非依存的運動学習における海馬の関与を調べた結果は、海馬は記憶の獲得には必要であるが、(少なくとも学習後は) 記憶そのものは海馬にはないことを示している。2) 小脳-脳幹の基本回路があればトレース課題の瞬目反射条件付けが学習可能ではあるが、上位システムが有る状態で行っている学習のメカニズムと、下位システム(小脳-脳幹)のみの状態で学習を行う時のメカニズムは異なることを示唆している。3) 長期記憶形成における海馬と前頭前野の時間依存的役割変化としては、獲得直後では海馬および小脳に強く依存した回路によって条件応答が保持されているのに対して、4 週間後では海馬の寄与が消失することが示唆された。今後、トレース課題における小脳、海馬の神経活動を記録し、遅延課題と比較検討する予定である。さらに、これらの結果をもとに、小脳海馬系の神経回路モデルを構築する予定である。

ラットやサルで得られた結果が、ヒトに対してもそのままあてはまるのかどうかは、大きな問題である。ラットの空間課題と比較するため、迷路課題を用いて、ヒト脳波の測定を行った。迷路課題においては、シータ帯域にピークを持つような活動が、間欠的に活性化し、他の周波数帯の活動がかなり抑制されることがわかった。シータの出現部位は、前頭部で強いが頭頂部にもしばしば見られ、前頭と頭頂ではシータリズムが位相同期していることがわかった。空間分布のより詳細な性質や行動との相関はさらに解析中である。また、時系列記憶へのヒト海馬体の役割を脳波で調べることを目的として、音刺激を用いた順列記憶課題を考案して、課題中の事象関連電位(ERPs)を記録した。若齢および高齢被験者の ERP 反応と課題遂行能を比較・解析した。その結果、音刺激呈示後 300 から 700 msec の潜時において、頭頂部付近を中心に陽性波形が出現し同電位が大きい被験者ほど順列学習が早いこと、同 ERP を双極子解析法で解析した結果、海馬体や海馬傍回を中心とする内側側頭部に両側性に発生源が特定されることが明らかになった。fMRI についても予備実験を行った。今後ヒトの海馬活動を、知能の基本原理を探るように工夫した課題において測定解析し、脳全体の時間パターンのダイナミクスとして特定し、神経回路モデルの設計に反映させる予定である。

### 3. 研究実施体制

#### (1) 動的神経機構の理論研究グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
  - ・ラット海馬場所細胞のシータ依存的神経活動の定量的解析、およびその経験依存的なシナプス可塑性による効果の解析
  - ・海馬神経回路の記憶特性に関する計算機実験
  - ・ラット迷路課題における時系列の統合と分離の計算機実験
  - ・迷路課題におけるヒト脳波のシータリズムの測定と解析
  - ・他のグループの実験に対する予見および検証のための解析的研究を実施

- ・得られた神経ダイナミクスの原理をもとに、知能システムとしての設計原理の理論の構築
- (2) 海馬-皮質の神経集合と時間空間的経験情報のエンコード解析グループ
- ① Bruce L. McNaughton (アリゾナ大学 教授)
  - ② 研究項目
    - ・サル脳の集団的神経活動を多点同時測定記録と行動や睡眠との連関の解明
    - ・ラットの時系列空間課題における場所細胞の文脈表現の解析
    - ・ラット空間課題における場所細胞のシータ位相に依存した活動の測定と解析
- (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グループ
- ① 西条寿夫(富山医科薬科大学医学部第一生理 教授)
  - ② 研究項目
    - ・感覚刺激と報酬の連合学習における扁桃体ニューロンの役割
    - ・人工現実感視覚刺激装置を用いたサルの海馬体における場所識別ニューロンの検討
    - ・ヒト海馬体における順列記憶の形成機構
- (4) 小脳学習と海馬神経活動の相関解析グループ
- ① 川原茂敬(東京大学大学院薬学系研究科 助教授)
  - ② 研究項目
    - ・short trace-interval paradigm における記憶の形成と前脳の役割
    - ・長期記憶形成における海馬と前頭前野の時間依存的役割変化
    - ・除脳モルモットを用いた小脳神経活動の解析
- (5) 人間シータ関連活動の無信襲測定グループ
- ① 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)
  - ② 研究項目
    - ・迷路課題におけるヒト脳波のシータリズムの測定と解析
    - ・迷路課題その他におけるヒト脳活動の fMRI による測定と解析

#### 4. 研究成果の発表

##### (1) 論文発表

- Yamaguchi Y.: “Synchronization in the hippocampus as a neural principle representing contextual information”, Proceedings of World Multiconference on Systemics, Cybernetics and information (SCI2001), Vol.1 XVI: Cybernetics and Informatics: Concepts and Applications (Part I), (IIS, IFSR), Orlando USA, 2001-7, Nagib Callaos, Qinglian Guo, Samuel Pierre, Sergey Muravyov, pp. 501-504 ,2001
- Wagatsuma H., Yamaguchi Y.: “Learning of the cognitive map in the hippocampal network”, Proceedings of World Multiconference on Systemics, Cybernetics and information (SCI2001), Vol.1 XVI: Cybernetics and Informatics: Concepts and Applications (Part I), (IIS, IFSR), Orlando USA, 2001-7, Nagib Callaos, Qinglian Guo, Samuel Pierre, Sergey

Muravyov, pp. 505–509,2001.7

- Nishiyama N., Yamaguchi Y.: “Human EEG theta in the spatial recognition task”, Proceedings of World Multiconference on Systemics, Cybernetics and information (SCI2001), Vol.1 XVI: Cybernetics and Informatics: Concepts and Applications (Part I), (IIS, IFSR), Orlando USA, 2001–7, Nagib Callaos, Qinglian Guo, Samuel Pierre, Sergey Muravyov, pp. 497–500, 2001
  - Hoffman, K.L., McNaughton, B.L., Sleep on it: cortical reorganization after-the-fact., *TRENDS in Neuroscience*, 25:1–2.,2002
  - Ono T., and Nishijo H. Hippocampal role in cognitive functions and memory, and effects of a novel cognitive enhancer on learning deficits due to hippocampal lesions. *Psychogeriatrics*, 1:277–286, 2001.
  - Komura Y., Tamura R., Uwano T., Nishijo H., Kaga K., and Ono T. Retrospective and prospective coding for predicated reward in the sensory thalamus. *Nature*, 412:546–549, 2001.
  - Nakada Y., Tamura R., Kimura T., Uwano T., Nishijo H., and Ono T. Ameliorative effects of a cognitive enhancer, T-588, on place learning deficits induced by transient forebrain ischemia in rats. *Physiol. Behav.*, 74:1–9, 2001.
  - Kishimoto Y, Kawahara S, Fujimichi R, Mori H, Mishina M, Kirino Y, Impairment of eyeblink conditioning in GluR•2 mutant mice depends on the temporal overlap between conditioned and unconditioned stimuli. *Eur J Neurosci* **14**, 1515–1521.,2001
  - Kishimoto Y, Suzuki M, Kawahara S, Kirino Y, Age-dependent impairment of delay and trace eyeblink conditioning in mice. *Neuroreport* **12**, 3349–3352.,2001
  - Kishimoto Y, Hirono M, Sugiyama T, Kawahara S, Nakao K, Kishio M, Katsuki M, Yoshioka T, Kirino Y, Impaired delay but normal trace eyeblink conditioning in PLC•4 mutant mice. *Neuroreport* **12**,2919–2922.,2001
  - Takatsuki K, Kawahara S, Takehara K, Kishimoto Y, Kirino Y, Effects of noncompetitive NMDA channel blocker MK-801 on classical eyeblink conditioning in mice. *Neuropharmacology* **41**, 618–628.,2001
  - Takatsuki K, Kawahara S, Mori H, Mishina M, Kirino Y, Scopolamine impairs eyeblink conditioning in the cerebellar LTD-deficient mice. *Neuroreport* **13**, 159–162.,2002
- (2) 特許出願  
なし