

「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

生命活動を支える知能の特質として状況の認識能力と、それに依存した判断行動の原理を解明することは、その重要性にも拘らず、困難な問題として残されている。大脳海馬は、ヒトではエピソード記憶の座と考えられているが、ラット海馬の様々な研究は環境のリアルタイムでの情報をとり入れる神経機構を示唆している。本研究では、ラット、ヒトなどの実験から得られる海馬とその周辺の働きを計算論的に解明し、生物実験への予見性を持つ神経回路の理論を構築するとともに、そこで見いだされる原理をもとに時々刻々変化する状況依存的な情報に応じて自律的に制御される知能システムの基本原理を提示することを目的としている。

本研究で特に注目するのはラット大脳海馬のシータリズムに依存して空間行動時に現れる神経細胞の活動である。われわれはこの現象に対して、実験データの定量的な解析によるリズム依存性の見直しを行った上で、それと細胞のダイナミクスがきわめてよい一致を示す海馬の記憶のモデルを提出した。この神経回路の上では、1回の経験を記憶として貯蔵し想起できる。この神経回路の理論的な解析から、行動（数秒程度）の時間スケールを神経のシナプスの可塑性が識別する時間差に置き換えるためには、シータリズムの位相に出来事の情報にコードすることが必要であった。これらの原理が動物種によらずに認知学習課題での制御原理に参加するかどうかを明らかにするために、マウス、サル、ヒトなどで電気生理的に、また無侵襲的に脳活動を測定する実験を進めた。これらはいずれも、海馬やシータリズムの寄与に関する良好な結果を示している。以上より、我々は、海馬シータリズムに依存した脳のグローバルな活動が、領野間を動的にリンクし、経験と目的とを整合的につなぐ即時的行動プログラムの生成が可能になるという作業仮説を提出する。これらをもとに、状況依存的知能としてのシステムのモデル化を進めている。

2. 研究実施内容

理化学研究所の山口を代表とするグループでは、大脳海馬が経験情報を即座にとりこむしくみを、電気生理実験データから理論化し、さらに神経回路としてモデル化することで、機能の原理の一般化と、知覚と行動をつなぐ思考システムへの展開を試みている。ラ

ットがある環境内を走りまわる時、海馬錐体細胞は特定の場所で選択的にスパイク頻度を上昇させる。個体の環境変化は、これら場所細胞集団の活動の時系列として海馬で表現される。ラットが任意の場所を走りぬける間、その場所細胞のスパイクのタイミングをシータリズム（8ヘルツ程度の神経集団の振動活動）に対する位相として求めると、スパイクの位相は徐々に位相進み側にシフトする現象があり、シータ位相歳差と呼ばれる。本研究で、海馬の入口付近での神経振動の位相固定が原因となって位相歳差を生じ、その結果海馬内に非対称結合として記憶が蓄えられるという作業仮説を提出している。本年度は、これまでのラット海馬錐体細胞のデータ解析により、海馬内の発火の位相の関係として、またシナプス可塑性と発火のシータ位相の関係として仮説を指示する良好な結果を得て発表した。以上の結果をもとに、われわれの海馬記憶の理論を生物学的にも数学的にも妥当と結論して報告した。時系列記憶としてのしくみの位相コードの有益性を示し、また時間空間パターンの保存のためのシナプス可塑性の集団的制御のしくみについて、理論的にルールを提出し、実験との興味深い一致を得たことを報告した。以上をもとに、複雑な環境を即座に包括的に蓄えた上で環境と意図の整合性をはかりながら自律的に行動するシステムに向けて神経回路の拡張とシステムの設計を進めている。

アリゾナ大学のMcNaughton教授を代表とするグループでは、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どのようにコードされるか、特に活動電位の相対的な時間関係へのコードの特性について電気生理学的に解明することを目的としている。最近、576チャンネル微小電極記録装置を用いて、リスザル1頭の新皮質のいくつかの領野での神経活動の大規模な同時測定を行った。全体で976個の神経細胞を14セッションに渡って記録した。この時サルはVR上での通路を用いた受動的な空間移動課題など、系列行動の課題を行った。これらの結果はScienceに掲載された。このような超並列の多点同時測定は世界で始めてである。学習の後に、領野内、領野相互の神経活動の時間相関が学習課題に依存して変化することが示され、脳の神経集団の時間関係へのコードがなされていることが指示された。この測定方法は複雑な認知課題を解く過程の脳内で、各部位がいかに関係構造を作っているのか解明するための強力な武器になるもので、さらに測定解析を進めている。また、第2の実験系は自由行動下のラットで、手がかり刺激付き空間探索課題と名付けるものである。これらの実験で得られるデータによりエピソード記憶のチャンキングの機構など、神経コードの基本問題について測定を行い、解析を進めている。

富山医科薬科大学の西条を代表とするグループでは、異なる環境(場所)からなる複数の課題に対するサル海馬体ニューロンの応答性を解析し、海馬体系ニューロンの文脈依存性を明らかにして、エピソード記憶における海馬体の役割を検討した。方法としては、バーチャルリアリティー(VR)呈示装置を用いて3種類の異なる仮想空間を用いた仮想空間移動課題を作成し、それぞれの空間内でサルを自由に移動させた。サルは、仮想空間内の特定領域(報酬領域)に侵入するとブザー音が鳴り、報酬(ジュース2ml)を獲得できる。その結果、これら課題遂行中にサル海馬体およびその周辺領域から229個のニューロン活

動を記録し、そのうち201個が海馬体内に存在した。これら201個の海馬体ニューロンのうち、72個（31%）が仮想空間内の特定領域（場所フィールド）で活動が増加した（場所識別ニューロン）。海馬体外から記録した28個中には、場所識別ニューロンは認められなかった。これら場所識別ニューロンは、それぞれ、1) 3種類の仮想空間移動課題で活動が異なる、2) 特定領域でのみ報酬獲得前あるいは獲得後に活動が増加する、3) 特定の仮想空間移動課題で特定方向へ移動しているときのみ活動が増加するなどの特徴的な応答を示した。これらのことから、サル海馬体ニューロンは、空間情報だけでなく、課題の種類、報酬予告、報酬獲得のような課題関連情報（非空間情報）も符号化していることが明らかになった。これらサル海馬体ニューロンの特徴は、ヒトのエピソード記憶（思い出の記憶：何処で、何をしたか）の神経生理学的な基盤として、ラットとヒトをつなぐ重要な知見を提供している。

東京大学の川原を代表とするグループでは、瞬目反射の条件付け課題を用いて、学習に関わる複数の神経回路の相互連関を解析している。同学習は運動学習の一つであり、その基本回路は小脳・脳幹にあると考えられている。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、小脳に加えて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。本研究では、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、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。これまでに主に以下の事を明らかにした。小脳長期抑圧(LTD)に障害を持つノックアウトマウスは、CSとUSが時間的に重なる遅延課題では学習が障害されているが、CSとUSが重ならない短トレース課題では海馬に依存する形で学習が行われる。この場合、海馬は記憶獲得時には重要であるが、記憶保持においては急速にその重要性を失う。今年度さらにラットの小脳、海馬、前頭前野の記憶獲得後の破壊実験を行った結果、獲得直後の記憶は海馬および小脳を含む神経回路によって維持されるのに対して、十分な時間経過後には前頭前野と小脳を含む神経回路によって維持されることが示され、学習後のoff-line状態で、海馬依存的回路から前頭前野依存的回路への神経回路の再構成が行われる可能性が示唆された。また、モルモット除脳標本を用いて、小脳皮質プルキンエ細胞の神経活動を解析した。小脳皮質のsimplex lobeでは、応答が学習とともに増大または減少する神経が認められ、全体的活動レベルを制御する役割が示唆された。さらに、川原とアリゾナ大学McNaughton研究室の共同研究として場所コンテクスト依存的trace interval弁別学習に関する研究を行った。音刺激の種類と場所の組み合わせ方を工夫することで、そのどちらか一方をまず手掛かりとして反射を一旦獲得した後、第2の手掛かりを含めた正しい組み合わせでの反射学習を達成することがわかった。この学習過程での海馬神経の多点記録の解析を進めている。

岩手大学の小林は、東京電機大学と協力してヒト脳波のシータリズムの現れる条件を様々な課題において調べた。3つの状態で脳波を計測した。1. 未知の迷路を探索し目的地を目指す探索課題、2. 答えを示した同じ迷路を繰り返し試行し記憶する記憶課題、3. 2で記憶した迷路を答えを示さず思い出して目的地を目指す想起課題。その結果、1の探

索課題で他と比較して優位に強い θ 活動が計測された。これは、複雑な内容の記憶に θ 波の強度が依存していることを示唆している。また、4つのコンピュータを用いたゲーム課題における脳波と興味をもった課題の順番づけによる主観評価との比較を行った。その結果、主観評価と θ 波の強度にある程度の比例関係（興味があると θ 波強度が大きい）が得られた。今後ゲームの特性や被験者側の要因の検討がさらに必要である。

理研と東京電機大学は協力して、ヒトの認知思考課題におけるシータリズム活動の脳の時間空間パターンの解析を進めている。脳波64点測定データを周波数解析することで、シータ活動の頭皮上の分布から、分散的に存在するシータのネットワークが示唆された。これらのネットワークの脳部位の特定と機能にともなう動的な変化について、より空間性を反映した脳活動の指標であるfMRIを同時に測定することで、統計的に解析する方法の開発を進めている。

さらに、ヒトの脳活動の認知課題における測定と解析は富山医科薬科大学、アリゾナ大学で、それぞれの理論や動物実験との関連の中で展開している。これらはいずれも、海馬と関連部位のシータリズムを含む活動が、ヒトにおいても記憶、思考のレベルで働く事に関する実験的知見を提供している。これらの知見は、理論的な知能システムの構築の原理と合わせて検討されており、理論からの予見とあわせた研究として、さらに展開する予定である。

3. 研究実施体制

A) 動的神経機構の理論研究グループ

研究分担グループ長：山口陽子（理化学研究所 脳科学総合センター 創発知能ダイナミクス研究チーム チームリーダー）

研究実施項目：動的神経機構の理論研究

概要：海馬の神経回路理論に基づく知能の設計原理の理論研究を行う。

B) 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解析グループ

研究分担グループ長：Bruce L. McNaughton（アリゾナ大学 神経系記憶老化研究部門部門長、教授）

研究実施項目：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

概要：ラット/サル脳の電気生理実験で理論の定量的検証、

C) 海馬体を中心とする大脳辺縁系領域における情報処理の生理機構の解明グループ

研究分担グループ長：西条寿夫（富山医科薬科大学 医学部 医学科第一生理学教授）

研究実施項目：神経生理学的研究

概要：ラット、サル、ヒトの文脈依存的な知能の神経機構の検証を行う。

D) 小脳学習と海馬神経活動の相関解析グループ

研究分担グループ長：川原茂敬（東京大学大学院薬学系研究科助教授）

研究実施項目：小脳学習と海馬神経活動の相関解析

概要：ラット海馬の情報が運動課題で小脳と連携して生み出す行動の神経機構の検証

を行う。

E) 人間シータ関連活動の無侵襲測定グループ (研究分担グループ長: 山口陽子 (東京電機大学 理工系大学院、客員教授))

研究実施項目: 人の脳波計測と fMRI 計測を担当

概要: 海馬の神経回路理論より予見される人間の脳の高次機能の活動を測定解析する。

F) 迷路課題における人間シータ関連活動の解析グループ

研究分担グループ長: 小林 宏一郎 (岩手大学 工学部 福祉システム学科講師)

研究実施項目: 人の脳機能計測と信号解析

概要: 迷路課題を対象として人間のシータリズムの機能特性についての脳波計測、fMRI 計測実験を行う。また、得られたデータの解析、可視化技術の研究をする。

4. 主な研究成果の発表 (論文発表および特許出願)

(1) 論文 (原著論文) 発表

- Yoko Yamaguchi: A theory of hippocampal memory based on theta phase precession, *Biol. Cybern.*; DOI 10.1007/s00422-003-0415-9 Online publication, 2003
- Yamaguchi, Y., Aota, Y., McNaughton, B.L. and Lipa, P.: Bimodality of theta phase precession in hippocampal place cells in freely running rats. *Journal of Neurophysiology* 87:2629-2642, 2002.
- Hoffman, K.L., and McNaughton, B.L.: Sleep on it: cortical reorganization after-the-fact. *TRENDS in Neuroscience*, 25:1-2, 2002.
- Hoffman, K.L. & McNaughton, B.L.: Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science* 297:2070-2073., 2002
- Hori E., Tabuchi E., Matsumura N., Tamura R., Eifuku S., Endo S., Nishijo H., and Ono T. Representation of place by monkey hippocampal neurons in real and virtual translocation. *Hippocampus* 13: 190-196, 2003.
- Kobayashi T., Tran A.H., Nishijo H., Ono T., and Matsumoto G. Contribution of hippocampal place cell activity to learning and formation of goal-directed navigation in rats. *Neuroscience* 117: 1025-1035, 2003.
- Umeno K., Hori E., Tabuchi E., Takakura H., Miyamoto K., Ono T., and Nishijo H. Gamma-band EEGs predict autonomic responses during mental arithmetic. *NeuroReport* 14: 477-480, 2003.
- Takatsuki K, Kawahara S, Kotani S, Fukunaga S, Mori H, Mishina M, Kirino Y, "The hippocampus plays an important role in eyeblink conditioning with a short trace interval in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice," *J. Neurosci.*, **23**, 17-22, 2003.
- Kotani S, Kawahara S, Kirino Y, "Trace eyeblink conditioning in decerebrate

- guinea pigs,” *Eur. J. Neurosci.*, **17**, 1445-1454, 2003.
- Hori E., Uwano T., Tamura R., Miyake N., Nishijo H., and Ono T.: Effects of a novel arginine-vasopressin derivative, NC-1900, on the spatial memory impairment of rats with transient forebrain ischemia. *Cognitive Brain Res.*, **13**:1-15, 2002.
 - Li R., Nishijo H., Ono T., Ohtani Y., and Ohtani O. Synapses on GABAergic neurons in the basolateral nucleus of the rat amygdala: double-labeling immunoelectron microscopy. *Synapse* **43**: 42-50, 2002.
 - Shibata T., Nishijo H., Tamura R., Miyamoto K., Eifuku S., Endo S., and Ono T.: Generators of visual evoked potentials for faces and eyes in the human brain as determined by dipole localization. *Brain Topogr.* **15**(1): 51-63, 2002.
 - Toyomitsu Y., Nishijo H., Uwano T., Kuratsu J., and Ono T.: Neuronal responses of the rat amygdala during extinction and reassociation learning in the elementary and configural associative tasks. *Eur. J. Neurosci.* **15**(4): 753-68, 2002.
 - Takatsuki K, Kawahara S, Kotani S, Mori H, Mishina M, Kirino Y, “Hippocampal damage disrupts eyeblink conditioning in mice lacking glutamate receptor subunit $\delta 2$,” *J. Biol. Phys.*, **28**, 539-547, 2002.
 - Kishimoto Y, Fujimichi R, Araishi K, Kawahara S, Kano M, Aiba A, and Kirino Y, “mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is required for normal association of temporally contiguous stimuli in classical conditioning”, *Eur. J. Neurosci.*, **16**, 2416-2424, 2002.
 - Kotani S, Kawahara S, Kirino Y, “Classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs,” *Eur. J. Neurosci.*, **15**, 1267-1270, 2002.
 - Takehara K, Kawahara S, Takatsuki K, Kirino Y, “Time-limited role of the hippocampus in the memory for trace eyeblink conditioning in mice,” *Brain Res.*, **951**, 183-190, 2002.
 - 山口陽子：海馬シータリズムに依存した記憶のしくみ。日本神経精神薬理学雑誌22：169-173, 2002.
 - 田積徹, 小野武年, 西条寿夫：不安の脳生理学。分子精神医学 2：101-110, 2002.
 - 西条寿夫, 堀悦郎, 小野武年：表情認知の神経機構 -他者の意図推定における扁桃体の役割。脳と精神の医学 13：377-387, 2002.

(2) 特許出願

なし