

「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。

本研究の出発として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。われわれはこの実験データの定量的な解析によるリズム依存性を見直しを行った上で、よい一致を示す海馬の記憶のモデルを提出した。同神経回路モデルでは、1回の経験を記憶として貯蔵し想起できる。シータリズムの位相コードは一秒にわたる認定的出来事を神経シナプスが識別できる一ミリ秒に置き換えて、選択的な可塑性をもたらすために有効であり、複雑な空間性の情報の獲得をも可能にすること明らかにした。海馬の働きがさらに脳のグローバルな神経回路の中で行動等の制御とリンクすること、さらにまた齧歯類のみならず種を超えた共通性のある原理として解明するために、マウス、サル、ヒトなどで種々の課題を設定した。電気生理的、非侵襲的実験より、固有の神経ダイナミクスに基づいたグローバルな情報統合の存在が種々明らかになってきた。これらの結果は、領野間を動的にリンクする即時的行動プログラムが生成するという脳の計算論を示唆している。

### 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。これまでに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。この時、海馬神経回路がもつ記憶における計算論的特性とその効用を様々な側面から解析した。その結果、時系列この時系列記憶がエピソード記憶として時間だけでなく空間パターンとしての情報を保つために、海馬内のシナプス可塑性が、行動の速度などに依存したパラメータでシナプス集団として定量的に制御されている必要があることを示した。以上は、海馬のシータリズム依存的活動と、シナプス可塑性とを1回の経験の記憶形成の計算論的立場から世界で始めて関連づけたものである。さらに海馬が脳のグローバルなネットワークの中で働く系へのモデル化の一步として視覚-海馬系に眼球運動を加えた系のモデル化を行った。ここで視覚は中心視による物体認識と周辺視による情景の認識とを含み、複数の物体が環境内で配置されている場合に、どこに何があるかをまとめて記憶できるかという課題を設定した。われわれの海馬モデルでは、数秒の眼球運動の後に、物と情景とが階層的に整理された認知地図としての連想記憶回路が海馬内に形成されることがわかった。視覚情報の空間スケールの違いがシータリズムの位相に自然にコードされる結果、非対称結合による階層的な表現を持つ回路が形成されるのである。ラットの知見がヒトの記憶機能にも有効であることを示す重要な知見である。さらに、エピソード記憶を時系列的な行動学習のプランニングに用いることによってルールが変動する環境で複雑な時系列が学習できるかどうかを工学的なモデルを作成して調べた。過去の経験が新たなルールのもとで、よりよい学習をするという結果を得た。記憶と行動をつなぐグローバルな神経回路の設計としては、工学的アイデアと神経生理学的な知見との双方からさらに検討を進めている。

アリゾナ大学のMcNaughton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ラット、サルで電気生理学的に解明し、人間の行動実験とも比較することを目的としている。これまでに、576チャンネル微小電極記録装置を用いて、リスザル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、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を、超並列の多点同時測定を用いて世界で始めて示した。仮想現実空間を用いた空間内の方向特定機能について昨年はヒトでその高い能力があることを示したが、本年度はサルを用いて課題を学習させることに成功し、多点電極同時測定に進める予定である。

ラット海馬の場所細胞の発火活動について理研グループと協力して、知覚依存、記憶

依存の空間移動学習や、学習初期、後期での違いを比較して、シータリズムに依存した活動の現れ方の違いを比較した。位相歳差の明確な前半成分は学習後期にも顕著なのに対し、残りの活動成分は学習初期に現れる傾向がみられており、以前山口らの示したシータ周期での活動を2つの成分に分ける説を指示するとともに、その機能的な差異を示すてがかりになる。川原が昨年度アリゾナ大学で開始したラットの空間依存的瞬目反射学習については、その後データ解析を追加して小脳依存的学習中の海馬神経細胞の活動を記録することができた。さらに、大域的な神経発火の集合ダイナミクスを測定解析するために、多くのモードの刺激を連合させる学習課題を新たに設定し、240チャンネルの並列記録装置で複数領野の細胞活動を記録する準備をほぼ完了した。

富山医科薬科大学の西条を代表とするグループでは、文脈情報処理における海馬体の役割をニューロンレベルで明らかにするため、これまでヒト、サル、ラットの実験を進めている、特にサルの迷路課題実験として、バーチャルリアリティー(VR)呈示装置を用いた実験より、仮想空間内の特定領域で活動の増加する場所識別ニューロンがあることを報告した。それらは課題の種類、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。今年度はラットに様々な条件下でリック(舐め)行動を行なわせる条件性遅延刺激-反応連合課題

(conditional delayed stimulus-response association task, CDSRT)を学習させ、CDSRT課題におけるラット海馬体ニューロンの応答性、同時記録した局所集合電位の $\theta$ 帯域(4-8 Hz)のオシレーションと比較した。課題は予告音、エアパフ刺激、チューブ呈示の各期間のある順番で組み合わせた3種の試行からなる。課題中に $\theta$ 帯域(4-8 Hz)のオシレーションが認められ、個々のリック行動と同期していた。さらに、ラットがリック行動を行うチューブ呈示期に応答したニューロンにおいて、 $\theta$ 帯域で同期、クリック行動との同期には試行選択性のあることがみつかった。以上の結果は、海馬体が $\theta$ 帯域のオシレーションにより行動を文脈依存的に符号化していることを強く示唆する。

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GluR6欠損マウスは、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依存的に学習する。この時、海馬は記憶の獲得に重要な役割を果たすが、記憶そのものは海馬にはない。遅延課題の学習には小脳と脳幹が必要かつ十分であり、トレース課題の学習も小脳と脳幹のみで可能ではあるが、その学習速度は遅く、かつ、不安定である(除脳モルモット)。また、遅延課題学習時のプルキンエ細胞のCSに対する応答には様々なタイプがあるが、学習の進行とともに

抑制性の応答にシフトする傾向がある。トレース課題では、学習後のoff-lineの状態、小脳-海馬依存的回路から小脳-前頭前野依存的回路へと神経回路の再編成が行われる(ラット)。本年度はこれらの結果に基づいて、NMDA受容体の関与および学習依存的神経活動について解析を進めた。GluRδ2欠損マウスの短トレース課題学習中の海馬脳波の解析より、7日目の学習率(学習達成度)とtype 2 theta rhythmの減少率との間に有意な相関が見られた。また、GluRδ2欠損マウスの短トレース課題においてNMDA受容体は重要な役割を果たし、それは野生型マウスとは少し異なっていた。除脳モルモットを用いた実験では、小脳皮質simplex lobeに条件付けによりCSに対する応答がUS提示付近の時点で減少するような細胞が存在することが明らかとなった。さらに、記憶獲得時における前頭前野のNMDA受容体の役割の解析を進めた結果、前頭前野におけるNMDA受容体の活性化が記憶の符合化および初期固定化に重要であることが示唆された。

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て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。

さらに、理研と東京電機大学、岩手大学は協力して、ヒトの認知思考課題における頭皮シータリズム活動とfMRIを同時に測定することで、頭皮上シータリズムの発生に伴う脳活動が前頭から後頭におよぶ大域的なネットワークを作っていることを示した。本測定法は発展段階にあり、その中で認知課題におけるシータリズム依存的な全域活動を示したのは、本研究が世界で始めてである。

今回新たに得られた以上の知見は脳の動的ネットワークの共通性と多様性を示すもので、今後の脳の計算論の展開に大きく寄与するものである。

### 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する。

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：内川義則（東京電機大学 理工系大学院 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 福祉システム工学科 助教授）

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) 論文発表

- Wu Z., Yamaguchi Y.: Input-dependent learning rule for the memory of spatiotemporal sequences in hippocampal network with theta phase precession, *Biological Cybernetics* 90, 113-124, 2004.
- Sato N., Yamaguchi Y.: Memory encoding by Theta Phase Precession in the hippocampal network, *Neural Computation* 15, pp. 2379-2397, 2003.
- Yamaguchi Y.: A Theory of hippocampal memory based on theta phase

precession, *Biological Cybernetics*, vol. 89, pp. 1-9, 2003.

- Hori E., Tabuchi E., Matsumura N., Tamura R., Eifuku S., Endo S., Nishijo H., 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., Matsumoto G. : Contribution of hippocampal place cell activity to learning and formation of goal-directed navigation in rats, *Neuroscience*, 117: 1025-1035, 2003.
- Nishimura F.T., Fukunaga T., Yokomukai Y., Kajiura H., Ono T., Nishijo H. : Age-dependent changes in electroencephalographic responses to alcohol consumption in Japanese subjects, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 27: 841-848, 2003.
- Takakura H., Umeno K., Tabuchi E., Hori E., Miyamoto K., Aso S., Watanabe Y., Ono T., Nishijo H. : Differential activation in the medial temporal lobe during a sound-sequence discrimination task across age in human subjects, *Neuroscience*, 119: 517-532, 2003.
- Umeno K., Hori E., Tabuchi E., Takakura H., Miyamoto K., Ono T., Nishijo H. : Gamma-band EEGs predict autonomic responses during mental arithmetic, *Neuroreport*, 14: 477-480, 2003.
- Dayawansa S., Umeno K., Takakura M., Hori E., Tabuchi E., Nagashima Y., Oosu H., Yada Y., Suzuki T., Ono T., Nishijo H. : Autonomic responses during inhalation of natural fragrance “Cedrol” in humans, *Auton. Neurosci.-Basic*, 108: 79-86, 2003.
- Nishijo H., Hori E., Ono T. : Role of the monkey amygdala in social cognition and non-verbal communication, *J. Brain Science*, 29: 10-15, 2003.
- Kotani S., Kawahara S., Kirino Y. : Purkinje cell activity during learning a new timing in classical eyeblink conditioning, *Brain Res.* 994, 193-202, 2003.
- Takehara K., Kawahara S., Kirino Y. : Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning. *J. Neurosci.* 23, 9897-9905, 2003.

(2) 特許出願

なし