

「脳を創る」

平成11年度採択研究代表者

山口 陽子

(東京電機大学理工学部 教授)

「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

環境の変化に応じて変化する文脈情報の生成原理とその働きを海馬の神経機構から探ることを目的としている。ラット大脑海馬のシータリズム依存的な神経活動から得られる海馬の神経機構の作業仮説に基づいて、実験的に検証可能な神経回路モデルを提出し計算機実験により基本的な性質を調べた。さらに文脈情報が明確に寄与するサル、マウス、そしてヒトについて、原理を一般化するため、実験課題の新たな設定と、測定装置の準備を進めた。

2. 研究実施内容

A-E の5グループに分かれて、それぞれ実施した。

A) 動的神経機構の理論研究

ヒト大脑海馬の記憶への寄与としては、陳述記憶、特に文脈性の高いエピソード記憶に関わること、さらに時間的には、短期と長期に間をつなぐ、中期(近時)記憶を担うと考えられている。一方でラットの行動と電気生理の実験結果は、海馬の空間認知としての働きを神経細胞レベルで詳細に解明してきたが、それらの知見はヒトの記憶の解明には一見関係がつかなかった。山口らはO'Keefeら(1993)、Skaggsら(1996)の空間探索時の海馬場所ユニットのシータリズム依存的な活動(シータ位相歳差 phase precession)の実験に注目し解析することによって、海馬における記憶の生成と貯蔵に関する次のような作業仮説を提出した。

- 1) 位相歳差現象の場所ユニットの起源は内嗅野Ⅱ層のペースメーカー細胞にある。行動依存的に活性化された細胞群全体での相互引き込みの結果、細胞毎に位相シフトするのが位相歳差である。
- 2) 内嗅野で発生した集団のパルス列が歯状回→CA3→CA1と伝播して内嗅野深層へと循環する。CA3では、シナプスが非対称長期増強(一定の時間遅れをもつ活動で増強)の性質をもつことにより、位相差をもった細胞集団活動の時系列がシナプスの結合として回路に貯蔵される。
- 3) 内嗅野Ⅲ層はⅡ層に対して位相遅れ90度のシグナルをCA1に送ることで、

CA3→CA1の結合はやはり選択的に増強される。結果として海馬閉ループは内嗅野のコラム単位で閉じたループとなり、海馬内の記憶は内嗅野でデコードが可能になる。

以上を神経回路モデルとして構築し、計算機実験を行った結果を以下にまとめる。

1. 時系列の出来事の記憶貯蔵と想起：本モデルでは、たった1回の出来事としての時系列を回路内に固定化する。ここで出来事とは離散的ではなく、連続的に変化するベクトルの時系列である。リズムに圧縮され繰り返されることで一定の位相関係をもつCA3ユニット間に一方向結合ができる。貯蔵された後に部分的な入力が入ると、時系列パターンがCA3で完結的に生まれ、内嗅野へと出力する。内嗅野でのベクトルの時系列が出来事の入力ベクトルとよい対応をもつことから、これらの結果が海馬における記憶想起をモデル化していると結論される。

2. 認知地図の生成：ラット空間探索時に海馬に生成するとされる認知地図について、本仮説から検討すると、いくつかの探索ルートから入った時系列情報がその情報の間の整合性に基づいて1つの空間構造を持つ神経回路が生成するものと考えられる。入力を視覚情報のlocal viewと仮定し、探索の経過による海馬内神経回路の様子を調べた。探索過程では、内嗅野で生まれる位相コードがCA3に伝わって細胞間の集合的な時間パターンとして波動活動を生み、その波動に準じた結合の幾何学が2次元性をもたらし、行動空間の総体情報が海馬の中に回路として生成される。これらが行動への拘束をもたらすと考えられる。

以上は海馬の機能を考える上で、原点を明らかにするのみならず、実験系への多くの予見と、知能の設計原理に対するヒントを含んでおり、次の段階の多面的な発展につながると考えている。

B) Phase Precession in Hippocampal Neuronal Ensembles as a Function of Time

A sequence A-B-C can be learned by sequential Hebbian association (A → B etc.), but there is a difficulty: unless the ensemble discharge patterns change rapidly relative to the time-constant of the synaptic associative mechanism (100 msec for LTP), the network can get 'trapped' in one state. For example, the sequence A-A-B-B-C-C might get stuck because A → A. Hippocampal neurons exhibit a property known as 'phase precession' that may solve this difficulty. When an animal passes through the 'place field' of a cell, the cell begins to fire late in the theta rhythm cycle and the firing phase shifts progressively earlier with subsequent cycles. Thus, a sliding window of the event sequence is replicated in temporally compressed form within each cycle, making the ensemble codes at the beginning and end of the theta cycle (140 msec) essentially uncorrelated. This could solve the timing problem. Yamaguchi and McNaughton,

(1998) proposed that precession results from nonlinear dynamics in a coupled oscillator system, in which activation of a cell by an external pattern would elicit a subthreshold oscillation that persists for several seconds and whose intrinsic frequency would increase progressively. The relative phase of the firing of such a cell with respect to the mean field oscillation would thus exhibit a systematic advance, i.e., phase precession. Although previous analyses have suggested that hippocampal cell firing phase shifts as a function of location, the following observations suggest that time is the primary independent variable: 1) if the rat stops after entering the place field, phase precession continues; 2) if the rat turns around in a place field on a track, the cell continues firing while the rat faces the opposite direction, which it normally does not do if the rat first runs to the end of the track; 3) spikes emitted early in the place field (i.e., at late phase), have greater spatial selectivity than later spikes. These findings imply that once firing and the phase shift are initiated, they continue independently of subsequent input and depend only on time. Recent in vitro studies (Faulkner & Brown 1999) have identified neurons in perirhinal cortex that exhibit a gradually increasing firing frequency after being activated. Such cells could provide the gradually increasing intrinsic frequency parameter necessary for the Yamaguchi model.

C) 文脈依存性課題におけるサルの海馬関連皮質活動の測定と解析

個体と外界環境との相互作用を如何に符号化して脳内に再現しているかその情報処理様式を明らかにするため、様々な状況下で種々の外界環境刺激を認知し、行動しているラットおよびサルを用い、海馬体を中心とする大脳辺縁系からニューロン活動を記録した。その結果、とくにサル海馬体には、サルが特定の場所に居るときに活動が上昇する場所識別ニューロンが存在し、その応答様式からこれら場所識別ニューロンは、環境内の様々な外的情報を各状況（文脈）ごとに分離して符号化していることが示唆された。これらの情報処理様式は、エピソード記憶(時間・空間, あるいは各状況ごとに定位された記憶)の神経基盤となるものであると考えられる。

D) 小脳学習と海馬神経活動の相関解析

小脳の関与する学習において、海馬がもたらす文脈依存の拘束を解明するため、下記について調べた。

1. GluR δ 2 ノックアウト (KO) マウスにスコポラミン (i.p.) を投与しトレース間隔 0 m s の瞬目反射条件付けを行ったところ、野生型マウスに比べて顕著な学習障害が認められた。この結果は、GluR δ 2 KO マウスのパラダイム依存的神経回路メカニズムの切り替えに海馬が関わっていることを示唆

している。現在、海馬を吸引除去したGluR δ 2 KOマウスの学習能力を検討している。

2. 瞬目反射条件付けの除脳標本学習系の開発にモルモットを用いて成功した。この系を用いてトレース課題の条件付けを試みたところ、トレース時間を長くすると獲得は遅くなるが全く学習しないわけではないことを見いだした。この結果は、トレース課題に必須であると従来考えられてきた海馬は、むしろ、小脳-脳幹にある基本回路を修飾する役割を果たすことを示唆している。

E) ヒト脳活動の無侵襲測定による文脈生成のダイナミクス解析

グループ合同で人間シータ関連活動の無侵襲測定について、探索的研究と位置付けて検討した。ラットで観察される海馬シータリズムと同等のことが、適当な課題設定により人間でも観察されると想定される。ヒトの課題は時系列記憶の問題と、空間認識としての迷路課題との双方を検討した。後者については、認知心理としての実験系を検討するとともに、脳波測定の予備実験も試みた。脳磁図については、データの解析法の確立について検討を開始したが、次年度は測定と合わせて具体化したい。

3. 主な研究成果の発表（論文発表）

- H.Wagatsuma and Y.Yamaguchi: A Neural Network Model Self-Organizing a Cognitive Map Using Theta Phase Precession", IEEE SMC'99 ,TP03-1, 1999.
- Alyan, S., and McNaughton, B.L. (1999) Hippocampectomized Rats are Capable of Homing by Path Integration. Behavioral Neuroscience, 113:19-31.
- Houston, F.P., Stevenson, G.D., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (1999) Effects of aging on the generalization and incubation of memory in the F344 rat. Learning and Memory 6:111-119.
- Nitz, D.A. and McNaughton, B.L. (1999) Hippocampal EEG and unit activity responses to modulation of serotonergic median raphe neurons in the freely behaving rat. Learning and Memory, 6:153-167.
- Kudrimoti, H.S., Barnes, C.A. and McNaughton, B.L. (1999) Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience and EEG dynamics. Journal of Neuroscience, 19:4090-4101.
- Guzowski, J.F., McNaughton, B.L., Barnes, C.A. and Worley, P.F. (1999) Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. Nature Neuroscience, 2:1120-1124.
- Cowen, S., Hau, B.S., McNaughton, B.L., Barnes, C.A. Selective reactivation of hippocampal place cells associated with a single reward arm following a reference-memory task. Tenth Annual Undergraduate Biology Research Conference, Tucson, AZ

January, 1999. (Abstract)

- Bohanick, J., Redish, A.D., Rosenzweig, E.S., McNaughton, B.L., Barnes, C.A. Can rats locate a point in space when that point is not stable relative to the hippocampal representation? Tenth Annual Undergraduate Biology Research Conference, Tucson, AZ January, 1999. (Abstract)
- White, R., Rao, G., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. Are glutamate receptor response ratio changes with age a signature of experience? Tenth Annual Undergraduate Biology Research Conference, Tucson, AZ January, 1999.(Abstract)
- McNaughton, B. L. Hippocampal neural ensembles: less than a map, more than an autoassociator. Colloquium at the Center for Neural Science NewYork University, New York, NY, February, 1999. (Invited)
- McNaughton, B. L. Hippocampal neuronal ensembles, and the neurophysiology of reminiscence. International Workshop on Aspects of Neural Coding, Delmenhorst, Germany, March 1999. (Invited)
- McNaughton, B.L. Ensemble neural coding of place and Direction in zero gravity. Neurolab Scientific Results Symposium, National Academy of Sciences, Washington, DC, April, 1999. (Invited)
- McNaughton, B. L. Hippocampal neuronal ensembles and the neurophysiology of reminiscence. Cold Spring Harbor Laboratory meeting on Learning and Memory. Cold Spring Harbor, NY, April, 1999. (Invited)
- McNaughton, B. L. Hippocampal neuronal ensembles and the neurophysiology of reminiscence. Seminar in the Division of Neuroscience, Children's Hospital, Boston, MA, April, 1999. (Invited)
- McNaughton, B. L. Hippocampal neuronal ensembles and the neurophysiology of reminiscence. Department of Psychology Colloquium, Yale University, New Haven, CT, May, 1999. (Invited)
- McNaughton, B. L. What does the hippocampus do for the rest of the brain? Computational Neuroscience Seminar Series, University of Chicago, Chicago, IL, May 1999. (Invited)
- McNaughton, B. L. What do hippocampal neuronal ensembles really encode? Cognitive Neuroscience Seminar, University of Minnesota, Minneapolis, MN, May, 1999. (Invited)
- McNaughton, B. L. What do hippocampal neuronal ensembles really encode? Department of Neurosciences Seminar, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, CA, May 1999. (Invited)
- Guzowski, J.F., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., and Worley, P.F. Visualization of

- hippocampal CA1 neuronal ensembles encoding two different spatial environments using fluorescent in situ hybridization to the immediate-early gene arc. Society for Neuroscience Meeting, Miami Beach, Florida, October, 1999.
- Rao, G., Houston, F.P., Barnes, C.A., and McNaughton, B.L. Age-related impairment in hippocampal LTP induced with intracellular current pulses in fascia dentata. Society of Neuroscience Meeting, Miami Beach, Florida, October 1999.
 - Orr, G., Rao, G., Stevenson, G.D., Barnes, C.A., and McNaughton, B.L. Hippocampal synaptic plasticity is modulated by the theta rhythm in the fascia dentata of freely behaving rats. Society for Neuroscience Meeting, Miami Beach, Florida, October 1999.
 - Redish, A.D., Rosenzweig, E.S., Bohanick, J.D., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. Dynamics of hippocampal MAP realignment. Society for Neuroscience Meeting, Miami Beach, Florida, October 1999.
 - Rosenzweig, E.S., Redish, A.D., Bohanick, J.D., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. Behavioral correlates of hippocampal MAP realignment. Society for Neuroscience Meeting, Miami Beach, Florida, October 1999.
 - Chan, K., Zhang, K., Knierim, J.J., McNaughton, B.L., and Sejnowski, T.J. Comparison of different methods for position reconstruction from hippocampal place cell recordings. Society for Neuroscience Meeting, Miami Beach, Florida, October 1999.
 - Knierim, J.J., McNaughton, B.L., and Poe, G.R. Three-dimensional spatial selectivity of hippocampal neurons during space flight. Society for Neuroscience Meeting, Miami Beach, Florida, October 1999.
 - Ekstrom, A.D., Quinn, L., Meltzer, J., Teed, R.G.W., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. The NMDA antagonist CPP blocks hippocampal place field expansion in the behaving rat. Society for Neuroscience Meeting, Miami Beach Florida, October 1999.
 - Matsumura N., Nishijo H., Tamura R., Eifuku S., Endo S., and Ono T. Spatial- and task-dependent neuronal responses during real and virtual translocation in the monkey hippocampal formation. *J. Neurosci.*, 19: 2381-2393, 1999.
 - Ono T., and Nishijo H. Active spatial information processing in the septo-hippocampal system. *Hippocampus*, 9: 458-466, 1999.
 - Martin P. D., Nishijo H., and Ono T. A combined electrophysiological and video data acquisition system using a single computer. *J. Neurosci. Meth.*, 92:169-177, 1999.
 - Ono T., and Nishijo H. Neurophysiological basis of emotion in primates: neuronal responses in the monkey amygdala and anterior cingulate cortex. In *The New Cognitive Neurosciences*, 2nd ed., by M.S. Gazzaniga (Ed.), MIT Press, 1099-1114, 1999.
 - Takenouchi K., Nishijo H., Uwano T., Tamura R., Takigawa M., and Ono T. Emotional

- and behavioral correlates of the anterior cingulate cortex during associative learning in rats. *Neuroscience*, 93: 1271-1287, 1999.
- Yonemori M, Nihisjo H, Uwano T, Tamura R, Furuta I, Kawasaki M, Takashima Y, Ono T. Orbital cortex neuronal responses during an odor-based conditioned associative task in rats. *Neuroscience* 95: 691-703, 1999.
 - Susumu Tomita, Toshinori Ozaki, Hidenori Taru, Shinobu Oguchi, Shizu Takeda, Yoshimasa Yagi, Shigeru Sakiyama, Yutaka Kirino, and Toshiharu Suzuki, "Interaction of a Neuron-specific Protein Containing PDZ Domains with Alzheimer's Amyloid Precursor Protein", *J. Biol. Chem.* 274, 2243-2254 (1999).
 - Satoshi Watanabe, Shigenori Kawahara and Yutaka Kirino, "Glutamate Induces Cl⁻ and K⁺ Currents in the Olfactory Interneurons of a Terrestrial Slug", *J. Comp. Physiol. A*, 184, 553-562 (1999).
 - Kanae Ando, Yutaka Kirino and Toshiharu Suzuki, "Role of Phosphorylation of Alzheimer's Amyloid Precursor Protein during Neuronal Differentiation", *J. Neurosci.*, 19, 4421-4427 (1999).
 - Yasushi Kishimoto, Shigenori Kawahara, Michiyuki Suzuki, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, and Yutaka Kirino, "Paradigm-dependent alteration of neural substrates for classical eyeblink conditioning in cerebellar LTD-deficient mice", XIIIth International Congress on Biophysics, September 19-24, 1999, New Delhi, India
 - Shigenori Kawahara, Kanako Takatsuki, Yasushi Kishimoto, and Yutaka Kirino, "Effects of an NMDA channel blocker MK-801 on the classical eyeblink conditioning in mice", 29th Annual; Meeting of Society for Neuroscience, October 23-28, 1999, Miami Beach (Abstract #43.15, p.96)
 - Yasushi Kishimoto, Shigenori Kawahara, Yuji Kiyama, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, and Yutaka Kirino, "Trace eyeblink conditioning in glutamate receptor subunit d2- and e1-deficient mice", 29th Annual; Meeting of Society for Neuroscience, October 23-28, 1999, Miami Beach (Abstract #256.18, p. 642)
 - Yutaka Kirino, Yasushi Kishimoto, Shigenori Kawahara, Tadashi Nakaya, Suehiro Sakaguchi, Shigeru Katamine, and Yutaka Kirino, "Age-dependent disturbance of delay eyeblink conditioning in prion protein-deficient mice", 29th Annual; Meeting of Society for Neuroscience, October 23-28, 1999, Miami Beach (Abstract #256.19, p. 643)
 - Eric H. Middlekauff, Hwa C. Lee, Makoto Asaumi, Shigenori Kawahara, P. Brust, M. Williams, K. Staudeman, Yutaka Kirino, and Yong I. Kim, "Lambert-Eaton syndrome serum inhibits recombinantly expressed P/Q-type calcium channels in HEK293 cells", 29th Annual; Meeting of Society for Neuroscience, October 23-28, 1999, Miami Beach

(Abstract #286.1, p. 721)

- Hwa C. Lee, Eric H. Middlekauff, Makoto Asaumi, Shigenori Kawahara, Hachiro Sugimoto, Yasushi Satoh, Yutaka Kirino, and Yong I. Kim, "Pharmacological action of E2020, a novel cholinesterase inhibitor, on neuromuscular transmission", 29th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 23-28, 1999, Miami Beach (Abstract #847.10, p. 2118)
- 山口陽子, B. L. McNaughton: ラット空間探索時海馬シータリズムの位相コーディング, 電子情報通信学会技術研究報告NC研究会 NC98-100, p15-22, 1999.
- 羽賀憲利、山口陽子: 海馬位相歳差モデルを用いた記憶の記銘と想起、電子情報通信学会技術研究報告NC研究会, NC99-124, p51-58. 2000.
- 我妻広明、山口陽子: 海馬シータ位相コードにより認知地図生成のモデル, 電子情報通信学会技術研究報告NC研究会, NC99-123, p43-50, 2000.
- 羽賀憲利、山口陽子: 海馬位相歳差モデルを用いた記憶の記銘と想起の研究、生物物理, S197, 1999.
- 我妻広明、山口陽子: 海馬シータ位相コードによる認知地図生成原理の研究、生物物理, S33, 1999.
- 山口陽子: 海馬シータ位相歳差による経験の近時記憶の生成、神経回路学会年会予稿集、1999.
- 小野武年, 西条寿夫 情動・行動のシステム. 岩波講座・現代医学の基礎 (伊藤正男, 井村裕夫, 高久史磨, 豊島久真男編集) 第7巻「脳・神経の科学II- 脳の高次機能」(外山敬介, 酒田英夫編) 第5章, 131-157, 岩波書店, 東京, 1999.
- 小野武年, 西条寿夫, 福原弘紀, 上野照子 低酸素状態におけるラット海馬体CA1錐体細胞の脱分極性変化に対する粗サポニン分画サポニンの保護作用. The GINSENG REVIEW 27: 22-27, 1999.
- 田淵英一, 堀悦郎, 梅野克身, 小野武年, 西条寿夫 音報酬連合学習に対するラット後部帯状回ニューロン応答性. 日本味と匂学会誌6(3): 637-640, 1999.
- 西条寿夫, 小野武年 美味しさと食物摂取の神経機構. ILSI.イルシ?60: 28-42, 1999.
- 西条寿夫, 堀悦郎: KI殻er-Bucy 症候群. Clinical Neuroscience, 17: 54-58, 1999.
- 川原茂敬、桐野 豊 「瞬目反射条件付けと小脳・海馬」 放射線科学, 42, 252-259 (1999).
- 川原茂敬、桐野 豊 "遺伝子変異マウスの瞬目反射条件付け" 実験医学増刊 17(16) (特集号)「脳・神経研究の最先端?その発生機構から高次脳機能まで」 153-158 (1999).
- 岸本泰司, 鈴木成教, 川原茂敬, 中矢 正, 坂口末廣, 片峰 茂, 桐野 豊 「プリオン蛋白質欠損マウスにおける瞬目条件反射の加齢依存的変化」 第22回日本神

- 経科学大会, 1999年7月6-8日, 大阪 [Yasushi Kishimoto, Michiyuki Suzuki, Shigenori Kawahara, Tadashi Nakaya, Suehiro Sakaguchi, Shigeru Katamine, and Yutaka Kirino, "Age-dependent impairment of eyeblink conditioning in prion protein-deficient mice", Neurosci. Res. S23, S251 (1999)]
- 川原茂敬, 岸本泰司, 鈴木成教, 森 寿, 三品昌美, 桐野 豊「グルタミン酸受容体 δ 2サブユニット欠損マウスにおける瞬目条件反射のパラダイム依存的障害」第22回日本神経科学大会, 1999年7月6-8日, 大阪 [Shigenori Kawahara, Yasushi Kishimoto, Michiyuki Suzuki, Hisashi Mori, Masayoshi Mishina, and Yutaka Kirino, "Paradigm-dependent impairment of eyeblink conditioning in glutamate receptor subunit d2 mice", Neurosci. Res. S23, S262 (1999)]
 - 岸本泰司, 川原茂敬, 鈴木成教, 富士道涼子, 城山雄治, 森 寿, 三品昌美, 桐野 豊「CS-US時間間隔に依存した古典的条件付けにおける神経可塑性の変化」日本生物物理学会第37回年会, 1999年10月2-5日, 埼玉県和光市
 - 高月香奈子, 川原茂敬, 岸本泰司, 桐野 豊「瞬目反射古典的条件付けにおけるNMDA受容体阻害薬の効果」日本生物物理学会第37回年会, 1999年10月2-5日, 埼玉県和光市
 - 小谷定治, 川原茂敬, 桐野豊「除脳モルモットを用いた瞬目反射学習の解析」日本薬学会第120年会, 2000年3月29-31日, 岐阜
 - 鈴木成教, 川原茂敬, 桐野 豊「瞬目反射条件付けにおけるNOの役割」日本薬学会第120年会, 2000年3月29-31日, 岐阜