

脳の記憶・学習ラボ

(Brain Learning and Memory Lab.)

研究項目：脳における記憶・学習アーキテクチャの解明

研究期間：平成9年度～13年度

1. 当該研究の背景

コンピュータの記憶は、記憶すべき情報を人が(一定の規則に従って)入力することによって、ようやく実現する。一方、我々は常に動き回って(行動して)おり、そのなかで自動的に次々に新しい情報が入って来る。また、時には自ら必要な情報を探しに行く。従って受け取る情報量は膨大である。それを記憶している。鮮明に記憶に残る事象もあれば自然に忘れてしまう出来事も数多い。忘れてしまうということが記憶形成に問題があるのか、読み出しの不具合によるものなのかの議論はさておき、ともかく我々は膨大な入力情報を日常で扱いながらも、それを適切に処理(記憶)して実生活で活用している。さらに、我々の記憶機能は生活を、心を豊かにもしている。ところで記憶と切っても切れない関係にあるのが学習である。学習は記憶行為の一部といって良い。外界からの何らかの働きかけに対し我々は(関連しそうな記憶があればそれを基に判断を下し)何らかの返答を行い、その結果を評価する(好都合、または不都合な結果を得た・・・と)。問題への対処と、それによって生成した結果を関係づけて記憶する行為(さらにその記憶を活用可能な状態に保持すること)こそ学習である。このような生体の情報処理、記憶/学習の仕組みの素晴らしさには、いまさらながらに感心させられるが、急速に進む社会の情報化の中で今、まさに求められているのは、かかるパフォーマンスを有する情報処理機器ではなかろうか。当該研究はその実現に向けて、生体の記憶・学習機構動作原理のエッセンスを抽出すべく研究を展開している。

人の記憶はその記憶内容によって大きく2種に分類される。陳述的記憶と非陳述的記憶である。前者は文字通り記憶内容が記述(陳述)できるようなもので、「何時、何処で、誰が何をした」といったエピソードの記憶などである。その記憶形成には視覚や聴覚、体性感覚などの感覚器から入力された全ての感覚情報が素材として使われる。一方、非陳述的記憶は自転車の

乗り方など、頭でなく体で覚えた、とでもいうべき記憶であり、技能の記憶などが含まれる。本研究で我々が取り扱うのは陳述的記憶であり、記憶がどのように形成され、どのように保持され、どのように検索、読み出しが行われるかなどの(高次脳機能の中でもとりわけ重要な)機能の解明を目指している。

それら記憶機能に関わる脳構造は多数あり、脳全体に広く分布し、連携動作していると考えられる。その中で我々は、特に海馬周辺皮質と海馬、海馬周辺皮質と大脳連合野の機能関連に焦点を当てて研究を進めている。その理由は以下のとおりである。外界から受け取る種々モダリティの感覚情報は、大脳皮質で処理された後、側頭葉内側部に送られる。側頭葉内側部(medial temporal lobe)が記憶形成に極めて重要であるという事実は多くの臨床例から提示されており、それが損傷されると記憶形成能が著しく損なわれる。側頭葉内側部の記憶機構(memedial temporal lobe memory system)の構成要素として海馬、海馬傍回、扁桃体がある。海馬はその中心をなす重要な器官であるが、近年の研究からその役割は短期記憶の形成・保持と長期記憶への変換過程(consolidationなど)を担当するものと判断される。一方、記憶痕跡の貯蔵庫(長期記憶の座)は大脳連合野にあることを示す多くの証拠があるので、海馬を中心として形成された記憶はその後、大脳連合野に送られ、長期記憶として蓄えられるという記憶機構の全体像が想定される。

短期記憶に中核的な役割を果たすと考えられる海馬と長期記憶の座と考えられる大脳連合野(側頭、頭頂さらに前頭連合野)を結ぶ唯一の皮質構造が嗅内皮質(entorhinal cortex)である。嗅内皮質表層(I-III層)は大脳感覚野から種々の感覚入力を受け取り、II, III層の細胞は海馬にその情報を送る。海馬では歯状回、CA3, CA1錐体細胞を順次に結合するtrisynaptic circuitで情報処理がなされる。その後、情報は再び嗅内皮質の深層(V, VI層)に戻され、嗅周囲皮質(perirhinal cortex)等を介して大脳連合野に送り出される。これら情報の流れ

から、嗅内皮質は海馬にとって情報入・出力のインターフェイスとして重要な役割を果たすものと考えられる。また、海馬から送られた情報が脳連合野に長期に保持(記憶)されると仮定すると、脳連合野にとって、嗅内皮質(嗅周囲皮質)は同様に情報の入・出力インターフェイスとして働くことになる。このように嗅内皮質(嗅周囲皮質)は記憶・学習機構において極めて重要なポジションを占めるにも拘らず、その機能的構造に関する理解は非常に立ち遅れている。その機能的構造の解明は記憶・学習機構の理解を飛躍的に前進させるものと考えられる。かかる背景から当該プロジェクトでは嗅内皮質、および嗅周囲皮質を中心に記憶機構の解明を目指して研究を推進している。

2. これまでの研究経過と現状

我々は嗅内皮質-海馬間の神経興奮伝達を *in vitro* 実験において詳細に調べる目的から、まず、ラット大脳から両皮質間の神経結合を保存した脳切片標本の作成を試みた。ラット大脳を種々の角度で薄切し、それぞれの標本に光計測法を適用して嗅内皮質-海馬間の神経結合の程度を評価し、最適標本のスクリーニングを行った(図)。その結果、300gのラットでは脳底から2.4-3.0mmに位置する水平断切片が、その厚さがわずかに400ミクロンであるにもかかわらず解剖学的に同定された神経結合のほとんど全てを含むことが判明し、その標本と神経活動の光計測技術、電気生理学的手法を組み合わせた実験系が確立された。

超高速光計測法による神経活動の実時間描画法(リアルタイムイメージング)を上記の脳切片標本に適用すると、それに含まれる神経回路を神経興奮が伝播する様子が視覚化される。その結果、神経回路がどのように空間配位し、いかなる順序、時間経過でそれが活性化されるか、すなわち神経回路活動の時・空間ダイナミクスが瞬時にとらえられる。この手法を上記の脳切片標本に適用して研究を進める中で、我々は嗅内皮質に興奮神経性細胞の閉回路が存在することを見いだした。すなわち嗅内皮質に反響回路の存在を見出し、その機能する様子をイメージングすることに成功した。又、その回路動作を観察するなかで、反響回路を神経興奮が4-5回、循環している最中に神経興奮が2度にわたって海馬に伝達されるという現象が観測され

た。海馬に興奮を伝達するのは貫通繊維を海馬に送る嗅内皮質 II/III 層の神経細胞の一部であるが、これらの神経細胞は抑制性の局所回路により、通常、強い抑制を受けており、高頻度の入力でその抑制は解除されることが知られている。反響回路を興奮が幾度か循環する過程でこれら神経細胞群には高頻度入力を与えられ、その結果として興奮性のシナプス結合が強化された、あるいは抑制性の伝達物質受容体が脱感作されたことにより興奮性入力が抑制の程度を上回り、それら細胞群は発火し、海馬に神経興奮が伝えられたものとの観測結果は解釈された。すなわち、反響回路における興奮循環と嗅内皮質のシナプス可塑性とが組み合わされて嗅内皮質から海馬への情報転送が成立する可能性をこの結果は示唆している。さらにこの可能性を検証するため、同標本で海馬に入力線維を送る内側嗅内野の II/III 層に種々の周波数で繰り返し刺激を与え、嗅内野から海馬への興奮伝達が完成する経緯を光計測により観測した。例えば1Hz刺激の場合、刺激開始後4発目の刺激までは単に嗅内野の一部に興奮を惹起させたのみであったが、5発目の刺激から興奮は嗅内野から海馬の歯状回にまで伝達される様子が捉えられた。このような実験から嗅内野から海馬への情報転送に嗅内野がゲートの役割を果たしており、ゲーティングは入力周波数依存的であることが示された。反響回路の動作中、情報は嗅内皮質内に保持される。その最中にも嗅内皮質には新たな感覚情報が入力される。このことは嗅内皮質が情報の短期的保持のみならず、情報の時・空間的統合(spatio-temporal integration)にも関与する可能性を示唆している。

さて、記憶形成において、入力情報を受け取った時の我々の感情が、その事象の記憶の程度(記銘の度合い)に大きな影響を及ぼすことは日頃、我々が良く体験することである。また、その情報を受け取った時の様子(日時や場所など)が一連のエピソードとして連想的に記憶されることも良く経験する。このように精神活動が記憶形成に及ぼす影響については認知心理学的な手法でこれまで数多くの研究が行われてきた。しかし、生理学的手法を用いた研究は非常に少ない。この問題を比較的シンプルな系で神経素子や神経回路レベルで研究するため、前記の実験系を導入した。この場合、脳切片標本は海馬周辺皮質と海馬に加えて、情動に深く関係する扁桃体までも含み、互いの神

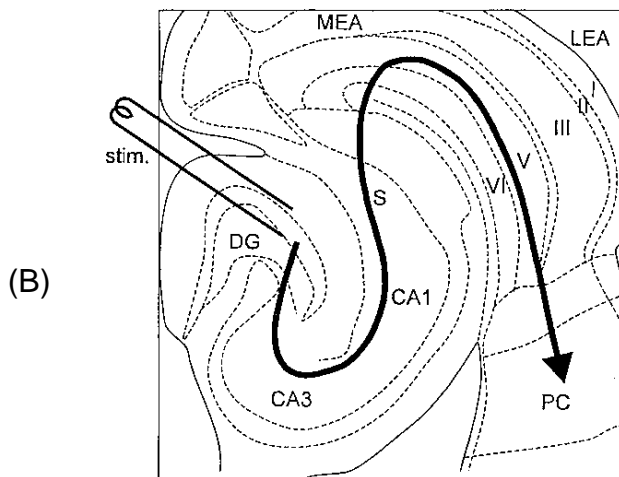
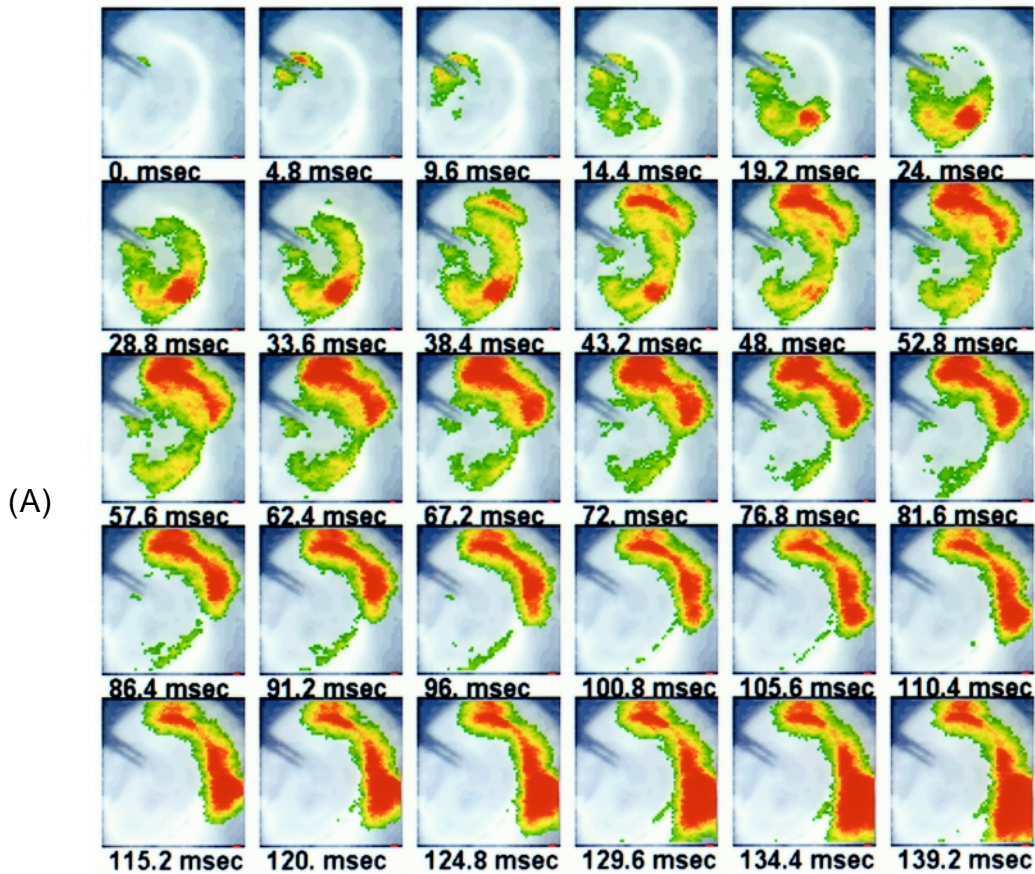


図 嗅内野-海馬スライスにおける神経興奮伝播イメージング
 ラット大脳から両組織の神経結合を保存したスライス標本(400ミクロン厚)を作成。正立顕微鏡のステージ上に置いたチャンバーに移したスライス標本を2.5mg/ml(ACSF)の膜電位感受性色素RH-155で3分間染色。その後、チャンバー内の染色液(人工脳脊髄液:ACSF)により洗い流し、720nmの干渉フィルターを透過した計測光を標本に照射。標本を透過した光を2-5倍の対物レンズを介してイメージセンサーに受け、神経興奮伝播のイメージングを行った(A)。
 B. その実験配置図と神経興奮伝達経路(太い矢印付の実線)。
 DG; 歯状回, CA3, CA1; 海馬内 sub field, S; 海馬台, MEA; 内側嗅内野, LEA; 外側嗅内野, PC; 嗅周囲皮質。

経結合を保持しているものを選んだ。この研究から、嗅周囲皮質で受け取った感覚情報が、短期記憶の座たる海馬に送信される際には嗅周囲皮質と嗅内皮質の境界が一種のゲートとなっており、その入力情報のゲート通過には情動の座たる扁桃体から嗅周囲皮質への入力が強力な調節作用を持つことが初めて証明された。この成果は精神活動レベルと記憶力の関係や連想記憶の形成機構を解明するための研究展開に大きな端緒を与えるものと考えられる。このほか、記憶の形成と保持に深く関係する海馬の神経回路の研究では、歯状回神経細胞の発芽による新しい神経回路の生成とその機能的意味の解析を行い、成果をあげている。

3. 今後の研究展開

上記の記憶・学習機構の神経回路レベルの研究に加え、近年、我々は機能的磁気共鳴描画法(fMRI)を用いたヒトの記憶機構の研究を進めている。海馬と密接な神経結合を形成する嗅周囲皮質や扁桃体は海馬体長軸に対して偏った(密度で)神経投射しており、その基本的構造は齧歯類、霊長類に共通である。そこで海馬体そのものに空間的機能分業が想定される。視覚性記憶課題を用いたヒトのfMRI研究から、我々は記録(encoding)と想起(retrieval)とでは海馬体の賦活部位が大きく異なることを見いだした。この結果はPET研究から得られた機能分業モデル(Hyper Model; Tulving et al. 1998)などとも大きくかけ離れており、今後の詳細な研究が海馬を中心とした記憶・学習機構の理解には不可欠である。

参考文献

- 1) T. Iijima, M.P. Witter, M. Ichikawa, T. Tominaga, R. Kajiwara and G. Matsumoto : Entorhinal-Hippocampal Interactions Revealed by Real-Time Imaging, *Science* 272, 1069-1232 (1996)
- 2) M. Barish, M. Ichikawa, T. Tominaga, G. Matsumoto and T. Iijima : Enhanced Fast Synaptic Transmission and a Delayed Depolarization Induced by Transient Potassium Current Blockade in Rat Hippocampal Slice as Studied by Optical Recording, *J. Neuroscience* 16, 5672-5687 (1996)
- 3) T. Kondo, T. Tominaga, M. Ichikawa and T. Iijima : Differential

alteration of hippocampal synaptic strength induced by pituitary adenylate cyclase activation polypeptide-38(PACAP-38), *Neuroscience Letters* 221, 189-192 (1997)

- 4) R. Kajiwara, O. Sand, Y. Kidokoro, M.E. Barish and T. Iijima : Functional organization of synaptic transmission in rat adrenal medulla, *Japanese J. of Physiology* 47, 449-464 (1997)
- 5) I. Takashima, M. Ichikawa and T. Iijima : High-speed CCD imaging system for monitoring neural activity using a voltage-sensitive dye, *J. Neurosci. Method* 91, 147-159 (1999)
- 6) Marco de Curtis, I. Takashima and T. Iijima : Optical recording of cortical activity after in vitro perfusion of cerebral arteries with a voltage-sensitive dye, *Brain Research* 837, 314-319 (1999)
- 7) Xiao R., Takahashi T., Inase M., Tsukiura T., Kawano K. and Iijima T., "An fMRI Study of Localization of Hippocampal Activations along Its Long Axis in Picture Encoding and Retrieval", *NeuroImage*, Vol.9, No.6, S975 (1999)
- 8) Tsukiura T., Takahashi T., Xiao R., Fujii T., Inase M., Okuda J., Suzuki K., Iijima T. and Yamadori A., "Neuroanatomical Basis of Storage and Manipulation of Verbal Short-Term Memory: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging", *NeuroImage*, Vol.9, No.6, S903 (1999)
- 9) Y. Otsu, E. Maru, H. Ohata, I. Takasima, M. Ichikawa and T. Iijima : Optical recording study of granule cell activities in the hippocampal dentate gyrus of kainate-treated rats, *J. Neurophysiol.*, 2421-2430 (2000)
- 10) Tsukiura T., Fujii T., Takahashi T., Xiao R., Inase M., Iijima T., Yamadori A. : Neuroanatomical discrimination between manipulating and storing processes involved in verbal working memory: A functional MRI study, *Cognitive Brain Research*, in press (2000)

当該研究担当者等

ラボ構成員(総数16名)

職員(7名)飯島敏夫*、秋山修二、高島一郎、梶原利一(超分子部)、廣野順三、佐藤孝明(大阪LERC)、村木茂(知能情報部)

職員以外(9名)高橋俊光、肖瑞亭(科学技術振興事業団研究員)、塚田薫(特別技術補助職員)、村野紀代(科学技術振興事業団研究員)、村松朱愛(特別技術補助職員)、月浦崇、杉浦元亮(東北大学医学部大学院博士課程)、広瀬秀顕、見村夕香

*ラボリーダー