

## リズムから探る脳の記憶

物-場所連合記憶を操る海馬神経リズムの同期

佐藤直行・山口陽子 (理化学研究所脳科学総合研究センター, 計算論的神経科学)

さとう なおゆき

やまぐち ようこ

私たちが日々経験する出来事を記憶貯蔵する上で、大脳海馬は「どこで・なにが」についての記憶を時々刻々つくっていると考えられる。筆者らは、近年見出されたラット海馬神経の「リズムの同期現象」によれば、物-場所連合記憶のように、複雑な環境情報を瞬時に神経ネットワークとして構造化できることを明らかにした。環境と個体の情報をまとめるために働く脳神経のリズムが見えてきた。

### 脳の原理としてのリズムの同期現象

ヒトの脳はラットやサルの脳よりも大きいだけでなく、なにか特別な違いがあるのだろうか。実際には、ニューロン(神経細胞)の組織構造から見ても、脳部位ごとの機能分化から見ても、共通する点が多い。これは脳の損傷患者の事例や、ラットやサルの電気生理計測などの比較からわかっていることである。共通に見られる機能分化としてはたとえば、後頭部の視覚処理、頭頂部の空間処理、側頭部の物体認識処理、などがある。脳においては、調和的自律分散システムとして知られる生物の運動制御のしくみなどと同様に、各部位が分散的に働きながらも、かつそれらの働きが全体としてうまく協調機能していると考えられる。コンピュータの場合は、特定の部位から個々の要素に一括命令を出すような集中制御の構造であり、脳とは明らかに異なる。生物の柔軟かつ即時的な処理、認知、記憶、行動は、脳の分散処理的なシステムにその秘密があると考えられるが、形態の研究に比べて、ダイナミクスと機能をつなぐ研究はかなり遅れていた。

近年、このような脳の機能をもたらすダイナミクスの原理として注目されているのが、「リズムの同期現象」である<sup>(1)</sup>。これは、分散的に配置さ

れた多数のニューロンが必要に応じてリズムをあわせて活動することで、全体として協調して働くことができるかもしれない、というアイデアである。

実際、電気生理計測では、運動歩行パターンの制御において、リズム同期が重要な役割を果たすことが示されている。運動の場合は、走ったり歩いたりジャンプするなど、四肢を適切なタイミング、適切な力で協調的に働かせる必要がある(一部の筋肉だけが調子はずれに収縮してしまうと、筋が壊れる危険もある)。それらがうまく働いているのは、脊椎にある多数の運動指令ニューロンがリズム同期でタイミングを合わせて活動するためである。より意図的な運動では、大脳からの指令によって脊椎でリズムの同期が柔軟につくられている。

近年、このようなリズム同期が、脊椎における運動制御だけでなく、大脳皮質における認知機能でも、その原理として働いていることが示されつつある。本稿では、海馬の記憶機能におけるリズム同期の役割について得られている注目すべき実験報告と、筆者らによる計算論的研究の最近の発展を紹介する。

## 海馬のリズムにエンコードされる記憶: シータ位相歳差

海馬が記憶の保持に関与することは広く知られており、脳の深部の左右に一对の角状の構造をもつ。ヒトの場合、海馬を損傷すると、今日がいつか、ここがどこか、自分が何を言ったか、などの個人の経験の記憶(エピソード記憶)が顕著に悪くなることが知られている。ラットの場合、海馬を損傷すると空間の記憶がとくに悪くなる。たとえば、放射線状の通路のそれぞれの端にエサを置いてラットを通路に入れると、健康なラットであれば既にエサを食べた通路を覚えていて、そこをさけて効率よく次のエサにたどり着けるが、海馬が損傷したラットはうまく順路をたどれず、何度もエサのない通路をたどってしまう。一方、電気生理計測では、ある特定の場所を通過するときに活動するニューロンが海馬に多数存在することも明らかになっている。このようなニューロンは場所細胞とよばれ、個々の場所細胞は異なる位置で活動することから、ニューロン細胞群としての環境の地図が海馬に記憶されているのではないかと考えられている<sup>(2)</sup>。

一方、ラット海馬ではシータリズムとよばれる4~12 Hzの集団的な電気活動が顕著にみられることが知られており、とくに歩行中に顕著に現れる。1993年、イギリスのオキーフらの研究グループが、シータリズムと場所細胞の活動の間に興味深い関係があることを発見した<sup>(3)</sup>。場所細胞は全体としてはシータリズムと同期して発火活動するが、面白いのはシータリズムと個々の場所細胞の発火の位相関係である。活動し始め(場所細胞の活動エリアに入ったばかりのころ)はシータリズムのある決まった位相で発火して、走り抜けるにつれて位相が連続的に進み変化するのである。この現象は位相歳差とよばれる。さらに、1996年、アメリカのマクノートンらの研究グループは、個々の場所細胞の発火がそれぞれ異なる位相をもつことを明らかにした<sup>(4)</sup>。すなわち、場所細胞はおよその活動エリアにすれば活動するのだが、よ

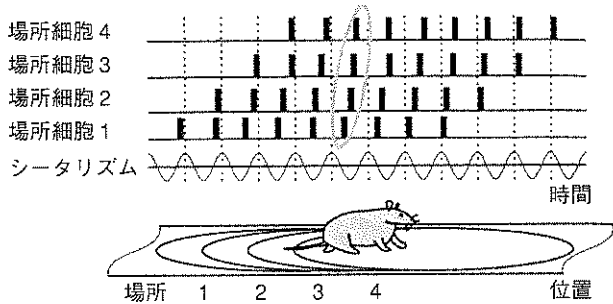


図1—シータ位相歳差。ラットの海馬には、ある範囲の場所にラットがいるときに活動する「場所細胞」がある。より詳細な発火のタイミングはシータリズムによって決まり、ラットの移動につれて徐々に早い位相へと変化する(シータ位相歳差)。図中では、ラットが左から右へ移動しているとき、通過する場所に対応する場所細胞が順に発火する。同時に、個々の場所細胞の発火の位相が徐々に早くなることから、シータリズムの1周期のなかでは、場所細胞の活動が順序を維持して繰り返されることになる。この活動は場所細胞間の信号伝達を選択的に増強すると期待されている。文献(3)(4)より。

り詳細には発火の位相によって詳しい場所(もしくは経過時間)が表現されている。これを場所細胞の集団としてとらえると、場所細胞が活動し始めた順序に対応して、シータリズムの位相のなかに順序をもつ発火列として表現されることになる(図1)。

このような場所細胞の位相パターンは、ニューロン間の信号伝達を選択的に強くする(シナプスの可塑性という)のにちょうどよい時間幅であることと、類似したパターンが繰り返しおこることから、記憶の貯蔵にとくに有効に働くはずである。同グループはさらに位相歳差は時間圧縮表現であると提案している。位相歳差はどのようなダイナミクスでつくられるのだろうか? どれほどうまく海馬の記憶を説明できるのだろうか?

### 海馬シータ位相歳差の神経回路モデル

私たちは位相歳差を手がかりに海馬のエピソード記憶を研究してきた。エピソード記憶では行動など大きい時間スケールで得られる経験を扱うことと、時々刻々とおこる一度きりの経験をリアルタイムで貯えることが必要不可欠である。こうした条件を位相歳差による時間圧縮表現によって解決できるかもしれないと私たちは考えた。より詳細には以下の仮説にもとづいて研究を進めてき

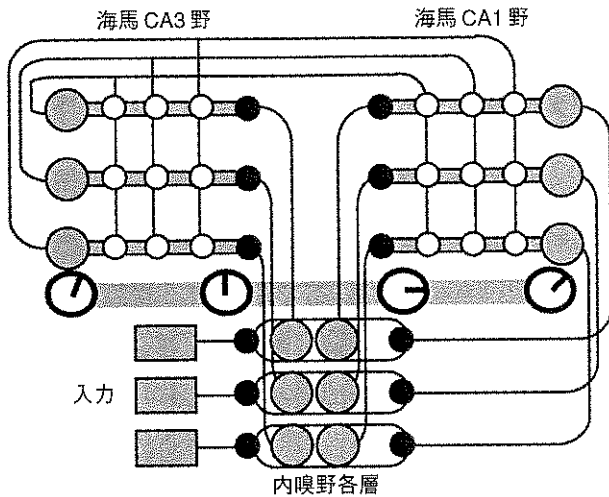


図2—海馬の神経回路モデル。海馬の入力部(内嗅野)で位相歳差が生じ、海馬CA3野・CA1野に伝搬する。位相歳差の時系列の活動は、ニューロン間の信号伝達を選択的に増強し、連合記憶回路が形成される。ここで、信号伝達の変化はニューロン間で順序をもって活動する場合に最も大きいため(時間非対称なヘブ則)、位相歳差の時系列は効果的に記憶貯蔵される。図中の時計のようなものは海馬の各部位のシータリズムの位相を表し、位相歳差の活動がリズムに乗って海馬内を伝搬しやすいことを示す。文献(5)より。

た<sup>(5)(6)</sup>。

位相歳差は海馬の入力部である内嗅野で神経集団のリズムの同期現象として生成され、その時間パターンが海馬の各層へと伝搬する。リズムの同期ダイナミクスに由来した神経活動が海馬でのシナプス可塑性を選択的におこして時系列の記憶貯蔵をもたらす。

この仮定にもとづいて神経回路モデルを計算機シミュレーション上で構成し(図2)、ラットの場所細胞の活動を模した入力を回路に与えて検証した結果、場所細胞の活動の時系列が一度の経験で海馬に記憶貯蔵でき、かつ想起も可能であることがわかった。これまでに位相歳差の理論モデルはいくつも提案されているが、新規な出来事を一度の経験で記憶に移行させる機構としての位相歳差のモデルは、私たちのモデルが唯一である。個々のモデルの正否は、近年、個別的な仮定と実験との整合性によって明らかになりつつある。一方、理論的にはどれほど柔軟・安定に海馬の記憶を扱えるのかを示すことによって、海馬モデルがどれほど妥当なものであるのかを機能の面から検証

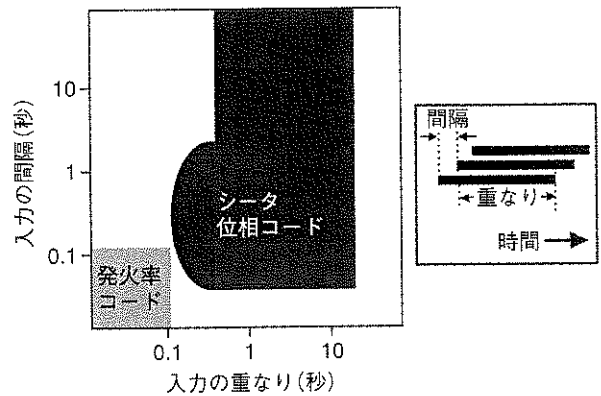


図3—時系列記憶貯蔵能力の検証。海馬回路モデルにさまざまな入力を与えて検討したところ、発火率コードと比較すると、位相歳差コードは広い範囲のゆっくりした時系列を記憶貯蔵できることがわかった。文献(7)より。

することができる。

私たちは前述の海馬回路モデルを用いて、シータ位相歳差による記憶貯蔵能力がどれほどのものか、より一般的な神経表現の場合と比較検討した<sup>(7)</sup>。位相を用いない一般的な神経表現には発火率による符号化(発火率コード)がある。発火率コードでは刺激の強さが発火頻度の大小で表現され、これは網膜細胞など感覚系の神経細胞に多く見られる神経表現である。私たちは、一度きりの時系列を神経回路モデルにあたえ、想起させて記憶を調べた(図3)。発火率コードでは、時系列の時間間隔(例を図3右に示す)がごく短時間(<100ミリ秒)でかつ重なりが少ない条件ではうまく記憶できるが、場所細胞群のように複数のニューロンが同時に秒単位で持続して活動するような時系列では、入力の時間の順序が区別できなくなる。

一方、位相歳差による符号化(位相歳差コード)では、ラットが走るときの場所細胞の活動のように重なりながら変化する時系列を、0.5~10秒という広い範囲のゆっくりした変化でも記憶できることがわかった。これは、時間圧縮表現によって大きい時間スケールの時系列を記憶できることに加えて、シータリズムに乗って繰り返し信号が入力され、安定してシナプス増強がおこるためであると考えられる。さらに位相歳差コードのほうが、発火率コードよりも微少ノイズの影響を受けにくいこともわかっている。これらのことから、

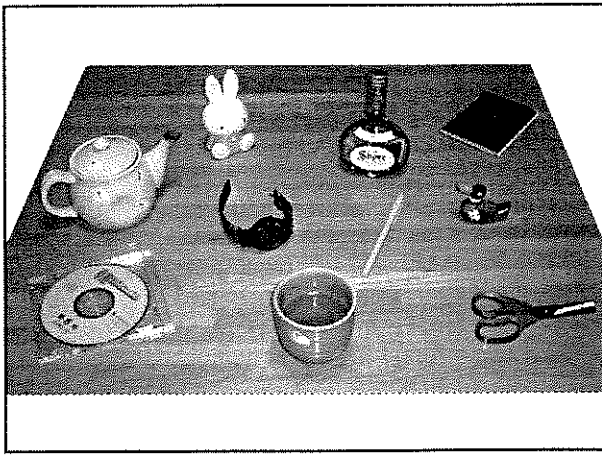


図4——物-場所連合記憶課題の一例。どこに何があったかを覚える課題。海馬を損傷するとできなくなる。

位相歳差コードは、エピソード記憶に必要とされる、行動の時間スケールの事象を一度の経験で記憶貯蔵するために十分なダイナミクスであると結論される。位相歳差コードの有効性は、複雑な時間空間パターンを扱えること<sup>(8)</sup>、行動の時系列情報を2次元上の認知地図の構造として記憶できること<sup>(9)</sup>など、多面的に示されつつある。

### 物-場所連合記憶から海馬の情報処理を探る

ラットでは空間の記憶が注目されてきたが、ヒトの海馬ではエピソード記憶に特徴があると考えられている。ところが、エピソード記憶の意味するものは複雑であり、個人の経験がどのようにしてニューロン活動として表現、記憶されているかは問題である。近年、海馬のエピソード記憶を探る好例として注目されているのが、物-場所連合記憶である。物-場所連合記憶とは、どこに何があったかに関する記憶であり、海馬を損傷するととくに悪くなる。実際のテストとしては、テーブル上に10個程度の小物を置いて、それぞれどこに何があったかを短い時間で記憶してもらう(図4)。海馬が損傷していると、個々の物体の認識はできるのだが、記憶がうまくできない<sup>(10)</sup>。海馬への神経投射は、空間を処理する頭頂野と、物体認知を行う側頭野の両者の投射が収斂する構造をもつことから、物-場所記憶は海馬の情報処理を探る好例となっている<sup>(11)</sup>。さらに、どこで、

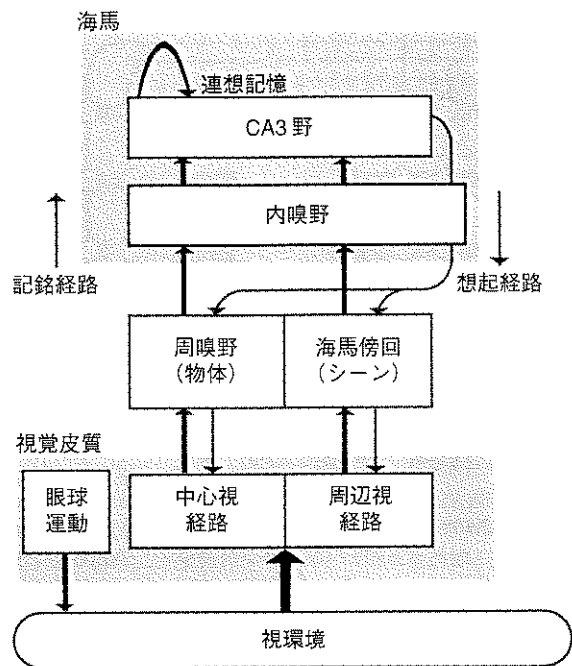


図5——物-場所連合記憶の神経回路モデル。神経生理学の知見をもとに神経回路モデルを構成した。図中では、機能的な対応として実際の脳部位の名称を記述した。サッカード眼球運動で得られた視覚の時系列として物-場所連合を取り込む。視野の中心視から物の情報、周辺視から背景の情報がつくられ、海馬に両者の情報が収斂する。海馬では位相歳差コードによって、物-場所連合記憶を貯蔵する。文献(12)より。

なにか、というエピソードの重要な一側面を捕らえている点でも注目されている。

ラットで観測された位相歳差コードは、海馬一般の原理として、物-場所連合記憶でも有効に働くだろうか？ ラットの場合は入力連続的な時系列であったが、物-場所の配置の情報はそれ自体時系列ではないし、さらに性質の異なる2つの情報に関係づけなければならない点でも異なる。私たちは、位相歳差モデルに以下の仮定を加えて、位相歳差コードの働きを検討した<sup>(12)</sup>。

第一に、ヒト海馬でもシータリズムが記憶貯蔵時に現れると仮定した。ヒトの場合、ラットと違って持続的なシータリズムはあまり観測されず、むしろ記憶課題時に間欠的にあらわれることが知られている。この間欠的なシータリズム発生時に記憶貯蔵がおこると考えた。第二に、個々の物-場所連合が眼球運動(サッカード)の時系列として海馬に与えられると仮定した。サッカードは跳躍的な目の動きで、注意を時間的に振り分けながら環境を認識するのに役立っていると考えられる。サル電気生理の知見では、視点に応じて活動が

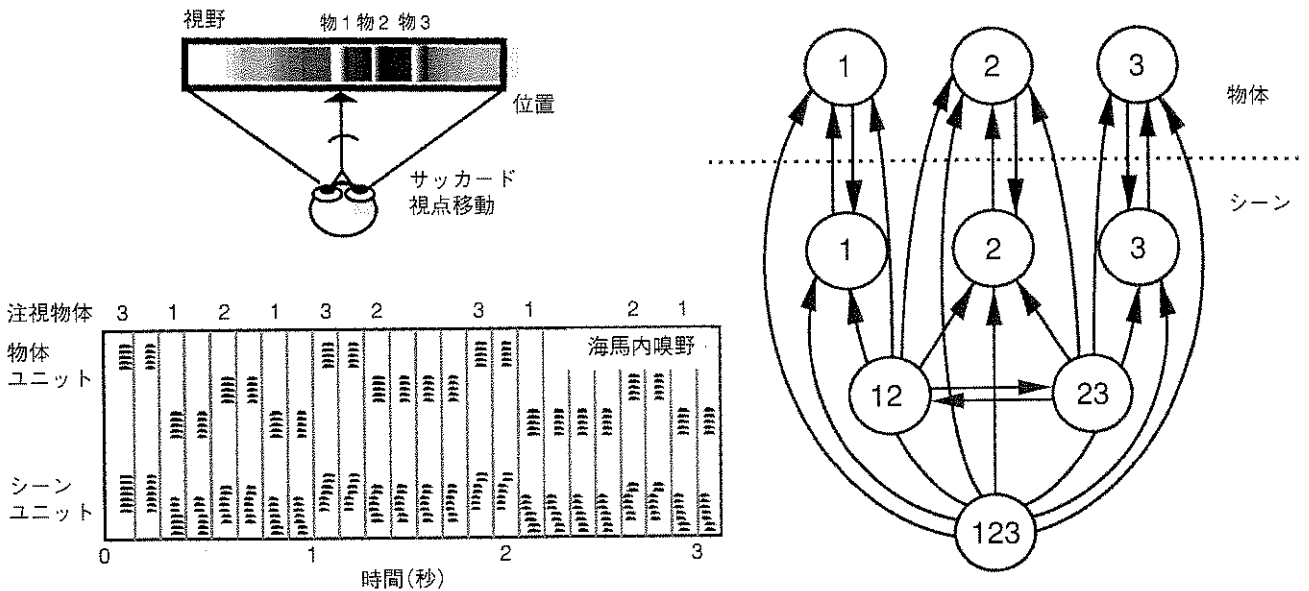


図6—物-場所連合記憶の階層的ネットワーク。3つの物体を含む視環境においてランダムな眼球運動を仮定すると、ニューロンの反応選択性の包含関係に応じた階層的ネットワークが、神経回路モデルに瞬時に生じる。左上図は神経回路モデルに与えた視環境である。左下図はランダムなサッカードの視覚時系列に対する海馬モデルのニューロンの活動であり、物-場所連合が位相歳差コードで表現されている(縦線はシータリズムを示す)。右図は結果として海馬CA3野に生じた階層的な記憶ネットワーク。文献(12)より。

素早く変化するニューロンが海馬にも多数あることも報告されている<sup>(13)</sup>。このような活動は空間連続性の点でラットの場所細胞の時系列とは異なっている。第三に、物体の視覚情報は中心視由来、空間の情報は周辺視由来であることにより、空間の情報は物の情報に比べてゆっくりと変化すると仮定した。このような情報の区分けが初期視覚だけにとどまらないことは、近年の機能的MRIの知見でも示されているので<sup>(14)</sup>、神経回路モデルに2つの経路を設けた(図5)。とくに海馬へ入力を送る海馬傍回の知見にもとづき、空間情報のなかでもとくに背景の輝度パターンの情報を用いた。これらの仮定によって、神経生理学的な蓄積を踏まえた上で、位相歳差コードの機能的役割を検討できる。

複数物体を含む環境において、サッカードの時空間的性質にもとづく時系列を、数秒間、海馬神経回路モデルに与えて、海馬にできる記憶を調べた(図6)。異なる物体をコードするニューロン間ではシナプス結合の増強は見られなかった。これはサッカードごとに異なる物体が入力されるためである。背景に関するニューロン間は互いに強い結合ができており、結合の強さは総じて物体の距離に依存することがわかった。これは背景に関する

ニューロンの活動は総じて視点の位置によらず持続的な活動をすることによる。物体と背景のニューロン間の結合は、背景から物体についての結合に比べて、物体から背景への結合は弱いことがわかった。驚くべきことに、サッカードの時系列はランダムであるにもかかわらず、このような結合の非対称性は常に安定して生じる結合であることもわかった。なぜかと考えると、背景に関するニューロンの活動の持続時間が物体に関するニューロンの活動持続時間よりも長いことに由来して、位相歳差コードでは物体と背景に関するニューロン間である位相差が常に生じ、記憶貯蔵がおこったためである。海馬の結合全体として考えると、ニューロンの反応選択性の包含関係に応じて非対称結合ができることで、背景と物体とを区別する多重の階層構造をなすことも明らかになった(図6)。

以上の結果は、位相歳差コードが物-場所連合を秩序だてて海馬に記憶貯蔵することができることを示している。複雑な行動空間情報を自然に構造化して記録貯蔵できることにメリットがあり、このような記憶構造が実際にどれほど効果的に働くかはさらに検討が必要である。位相歳差コードは海馬におけるエピソード記憶を扱う上で、こう

した空間と時間の相補的なやりとりをするのに有効なダイナミクスだと考えられる。

### シート位相歳差コードからみえる今後の展望

位相歳差コードの作業仮説の最大の魅力のひとつは、実際の行動における時間スケールで脳の事象(思考や行動決定など)を神経生理のレベルで解明するために有効なアプローチを与えるという点にある。高次機能の計算論が実験による実証のもとで解明できるという意味で脳の理論の発見的な展開への可能性をはらんでいる。理論の中核をなす仮定を実験的に明確に否定できれば理論は却下され、また、理論から得た予見を実験的に検討すれば、理論の妥当性を示すことができる。位相歳差コードによる物-場所記憶においては、物体と背景の入力がそれぞれ集団的な発火として一定の位相差をもつことが予見できる。この点の電気生理実験による直接的な検証が待たれる。また、われわれは非侵襲的ヒト脳活動の測定を用いて実験的検証を始めている<sup>(15)</sup>。さらに、リズム同期の原理を実証的に追究することで、海馬シートに関わる脳の計算原理は、脳と身体、そして環境、社会をも含めた生命システムの計算原理としての

展開が期待される。

### 文献

- (1) ハーマン・ハーケン・奈良重俊, 山口陽子訳: 脳機能の原理を探る——非平衡協同現象としての脳神経活動・行動・認識, シュプリンガー・フェアラーク(2000)
- (2) J. O'Keefe & L. Nadel: The Hippocampus as a Cognitive Map, Oxford University Press(1978); <http://www.cognitivemap.net/>
- (3) J. O'Keefe & M. Recce: Hippocampus, 3, 317 (1993)
- (4) W. E. Skaggs et al.: Hippocampus, 6, 149(1996)
- (5) 山口陽子: in '脳を知る・創る・守る・育む7', 「脳の世紀」推進会議編, クバプロ(2005)pp. 73~97
- (6) Y. Yamaguchi: Biological Cybernetics, 89, 1 (2003)
- (7) N. Sato & Y. Yamaguchi: Neural Comp., 15 (10), 2379(2003)
- (8) Z. Wu & Y. Yamaguchi: Biological Cybernetics, 90, 113(2004)
- (9) H. Wagatsuma & Y. Yamaguchi: Neural Comp., 16(12), 2665(2005)
- (10) M. L. Smith & B. Milner: Neuropsychologia, 19 (6), 781(1981)
- (11) M. Mishkin et al.: Phil. Trans. R. Soc. Lond. B, 352, 1461(1997)
- (12) N. Sato & Y. Yamaguchi: Hippocampus, 15, 963 (2005)
- (13) E. T. Rolls: Hippocampus, 9, 467(1999)
- (14) I. Levy et al.: Nat. Neurosci., 4(5), 533(2001)
- (15) 山口陽子・水原啓暁: 分子精神医学, 5(3), 261 (2005)

## 編集部が届いた本から

蔵本由紀編

### リズム現象の世界

シリーズ 非線形・非平衡現象の数理 1

東京大学出版会 2005年

A5判 254ページ 3360円(税込)

非線形・非平衡現象の数理 1

リズム現象の世界

蔵本由紀



\*\*\*\*\*

### 目次

- 1 化学・生物の世界のリズム 北畑裕之・吉川研一
- 2 生命におけるリズムと確率共鳴 甲斐昌一
- 3 リズムと感覚運動制御 沢田康次・石田文彦
- 4 リズム現象と位相ダイナミクス 蔵本由紀
- 5 カオス的リズムの同期・非同期現象とその数理 藤坂博一

脳、サーカディアン・リズム、BZ反応、電気振動——きわめて広い分野に現れ、生命活動にとっても重要であるリズム現象。これら個々の現象を物理学的視点から横断的にとらえ、対象の物質的違いを超えた普遍性を数理的考察によって記述するための方法論について解説する。(内容見本より)