

記憶を活かすための神経細胞ネットワーク

櫻井芳雄

■研究のねらい

「記憶」とは新しい情報を覚える働きである。しかし同時に、新たな情報をすでに覚えている情報と結びつけたり、これまで覚えた膨大な情報をさまざまに組み替える働きでもある。このような柔軟な機能のおかげで、我々は記憶した情報をより有効に活用することができる。それでは、脳の中の情報がどのような形で存在し働いていれば、そのような記憶独特の柔軟な情報処理が可能となるのであろうか？ ひとつの有力な仮説は、脳内の記憶情報が、神経細胞（ニューロン）がいくつもつながった機能的な回路として存在し、そのような回路が随時作られ、活動し、さらに変化することによって、必要な情報を適切な形で思い出し活用することが可能となるというものである。かつて心理学者 D. O. Hebb は、それを「セル・アセンブリ」と呼んだ。本研究は、そのようなセル・アセンブリと呼ぶべき動的（ダイナミック）な機能的神経回路を、実際に記憶情報処理を行っている動物の脳内から検出し、どのようなセル・アセンブリがどのような情報を表現（コード）しているのか、実験的に解明することを目指した。

■研究成果

1. 実験のストラテジー

セル・アセンブリによる情報表現（情報コーディング）には2つの特徴がある。異なる情報を表現するセル・アセンブリ間でニューロンが重複していること（neurons overlap）

及び、セル・アセンブリを作るニューロン間の機能的シナプス結合が情報に合わせて変化すること（connection dynamics）である。例えば、ある記憶情報処理している際にはセル・アセンブリAが、別の記憶情報処理においてはセル・アセンブリBが、それぞれ働いているとする（図1）。まず個々のニューロンの活動について見てみると、重複部分に属しているニューロンは、どちらの記憶情報処理にも関連した特異的な活動、つまり記憶課題に対する機能重複を示すはずである。次にニューロン間の機能的シナプス結合について見てみると、それぞれのセル・アセンブリを構成するため機能的シナプス結合は、どちらかの記憶情報処理でのみ働いているはずである。このように、動物が実際に複数の記憶情報処理を行っている時、記憶情報処理の違いに応じた個々のニューロンの機能重複と機能的シナプス結合の変化を示すことが出来れば、セルアセンブリが記憶情報を表現する単位として働いている有力な状況証拠となる。そこで、複数の記憶情報処理つまり記憶課題を動物（ラット）に行わせ、その際の複数ニューロン活動を同時記録し解析した。

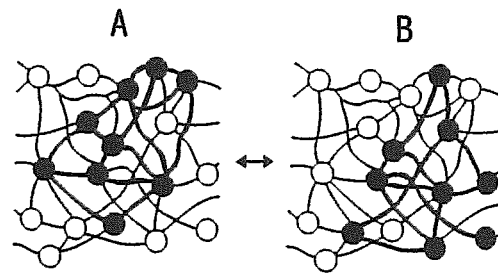


図1

2. 実験1：異なる刺激に対する記憶情報処理間の比較

2.1. 記憶課題

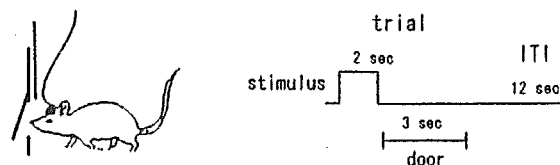


図2 記憶課題の装置（左）と各試行での基本手続き（右）。井別刺激が2秒間提示された後、ラットの前のドアが3秒間開く。その間にパネルを押すことがGo反応となる。

視覚刺激、聴覚刺激、視聴覚複合刺激、それぞれの記憶情報処理を比較して検討するため、3種類の記憶課題を設定した。全ての課題とも同じ装置を用い、各試行の基本的手続きも同一であった(図2)。聴覚刺激の記憶を見るためには、2種の音刺激(高低)を弁別し、高音が提示された時のみパネルを押す(Go)という聴覚単純弁別課題を行わせた。視覚刺激の記憶を見るためには、2種の光刺激(左右)を弁別し、右の光が点いた時のみGo反応をする視覚弁別課題を行わせた。視聴覚の複合刺激の記憶を見るためには、数種の刺激の中から高音と右光の同時提示という複合刺激に対してのみGo反応をするという、視聴覚複合(configural)弁別課題を行わせた。これら3つの記憶課題を同一ラットが遂行できるように訓練した。

2.2. 複数ニューロン活動の同時記録

訓練終了後、複数のニューロン活動を同時記録するための5連電極(電極間隔は約220ミクロン)と、それを装着したマイクロドライブをラットの頭部に取り付けた。回復後、電極を脳内に徐々に刺入しニューロン活動を検出した。刺入部位は、聴覚情報処理において重要である聴覚(側頭)皮質と、記憶との関わりが常に報告されている海馬体(CA1, CA3, DG)である。そして、ラットが全ての記憶課題を行っている際の複数ニューロン活動を同時記録した。

2.3. 個々のニューロンの機能重複について

まず、各記憶課題遂行中の個々のニューロン活動を解析した。各課題でのラットの弁別的行動と対応した活動、つまり弁別刺激間で有意な差異的活動を示したニューロンを検出し、さらにそれが単なる感覚応答や運動関連でないことを確認した時、その課題での記憶情報処理に関わるニューロンと判定した。その結果、いずれか1つの記憶情報処理つまり課題にのみ関わるニューロン、いずれか2つの課題に重複して関わるニューロン、3つの課題全てに重複して関わるニューロン、の3種類が見つかった。しかもそれらは、側頭皮質と海馬体どちらにおいても、それぞれほぼ20数%

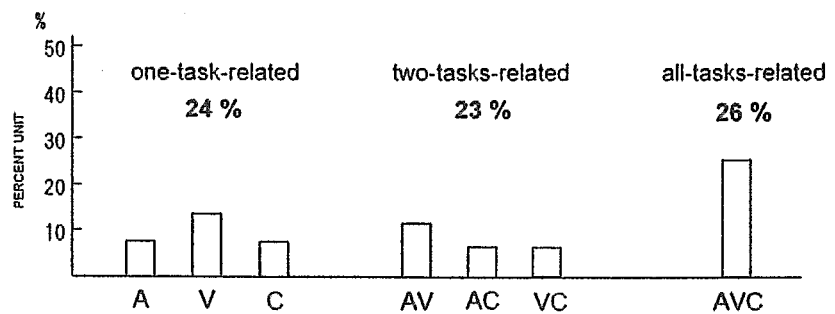


図3 各記憶課題に関わるニューロンの割合(海馬体からの結果)。A = 聴覚弁別課題, V = 視覚弁別課題, C = 視聴覚複合弁別課題。

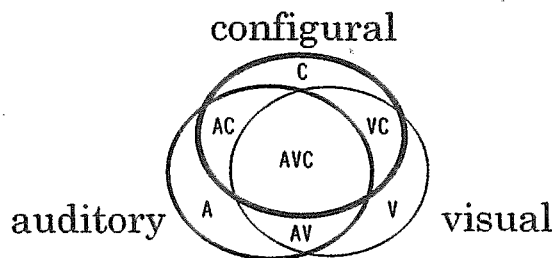


図4 互いに重複したセル・アセンブリが各記憶課題をコードしていると考えれば、その重複部分や非重複部分には図3で見つかった課題関連ニューロンがあることになる。

ずつの等しい割合で存在した(図3)。この結果は、異なる記憶情報処理に重複して関わるニューロンがあることを示し、さらに、互いに重複したセル・アセンブリそれぞれが、記憶情報処理の種類つまり課題の種類をコードしている可能性を示唆している(図4)。

2.4. ニューロン間の機能的シナプス結合の変化について

もし図4のようなセル・アセンブリが各記憶課題をコードしているのなら、それぞれの課題を行っている時のみ、その課題をコードするセル・アセンブリに属するニューロン間に、機能的シナプス結合に基づく活動相関が見られるはずである。そこで、課題遂行中に同時記録したニューロン間の活動相関を、相互相関解析 (cross-correlation) 法で調べた。その結果、たしかに図4を支持する事例が有意に多く見つかった。例えば、1つは視覚弁別課題と複合弁別課題に関わっており (VC)、もう一方は聴覚弁別課題と視覚弁別課題に関わっていた (AV) 海馬 CA1 のニューロン同士は、視覚弁別課題時のみ同じセル・アセンブリに属し活動相関を示すはずであるが、そのとおりの結果を示した (図5)。

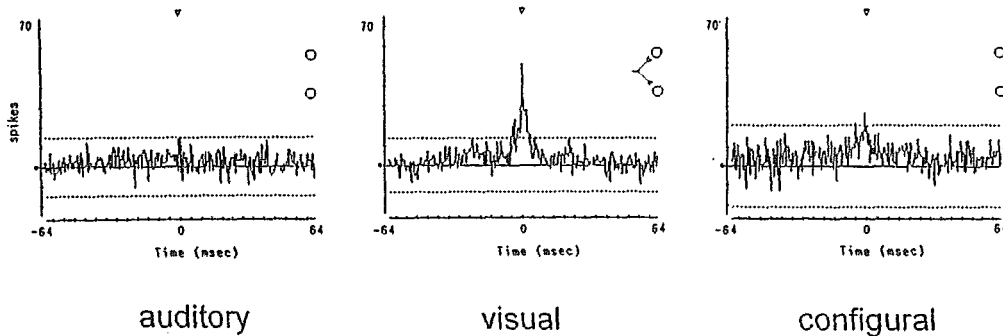


図5 各記憶課題遂行中に海馬体から同時記録されたニューロン・ペアに関する相互相関解析の結果 (コリログラム)。ピークは有意な活動相関があることを示す。

3. 実験2: 刺激と時間に対する記憶情報処理間の比較

3.1. 記憶課題

実験1の記憶課題で操作したように、記憶対象となる刺激にはさまざまな種類があり得る、同時にそれらは提示時間という時間情報をも持っている。そこで、刺激の種類とその提示時間、つまり刺激情報と時間情報それぞれの記憶情報処理を比較して検討するため、2種類の記憶課題を考案した。装置は実験1と同一であるが、弁別刺激としては、3秒間の高音、1秒間の高音、3秒間の低音、1秒間の低音、のいずれかを各試行で提示した。刺激の提示時間の記憶を見るための提示時間弁別課題では、ラットは1秒と3秒を弁別し、3秒間の音に対してのみGo反応を行わねばならなかった。一方、刺激自体の記憶を見るための刺激弁別課題では、ラットは音の種類を弁別し、高音が提示された時のみGo反応を行なう必要があった。これら記憶課題を同一ラットに遂行させ、その際の海馬体の複数ニューロン活動を、実験1と同様の方法で同時記録し解析した。

3.2. 個々のニューロンの機能重複について

まず、各記憶課題遂行中の個々のニューロン活動を解析した。各課題でのラットの弁別の行動と対応した活動、つまり弁別刺激間で有意な差異的活動を示したニューロンを検出し、さらにそれが単なる感覚応答や運動関連でないことを確認した時、それをその課題での記憶情報処理に関わるとニューロンと判定

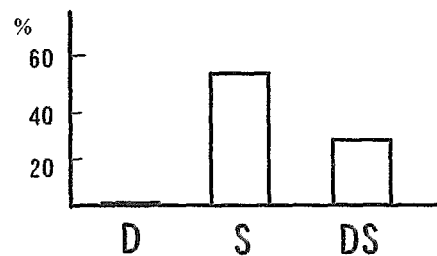
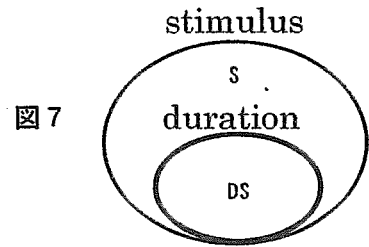


図6 各記憶課題に関わるニューロンの割合 (海馬体からの結果)。D = 提示時間弁別課題のみに関わるもの、S = 刺激弁別課題のみに関わるもの、DS = 両課題に重複して関わるもの。

した。その結果、刺激の記憶情報処理つまり刺激弁別課題にのみ関わるニューロンと、刺激の記憶情報処理と時間の記憶情報処理、つまり2つの弁別課題に重複して関わるニューロンは見つかったが、提示時間弁別課題にのみ関わるニューロンは無かった（図6）。この結果は、実験1と同様に、異なる記憶情報処理に重複して関わるニューロンがあることを示しており、さらにセル・アセンブリが課題の種類をコードしている可能性を示唆している。しかし、それらセル・アセンブリは互いに重複しているのではなく、刺激弁別課題をコードするセル・アセンブリが時間弁別課題をコードするセル・アセンブリを内包していることも示唆している（図7）。



3.3. ニューロン間の機能的シナプス結合の変化について

もし図7のようなセル・アセンブリが各記憶課題をコードしているのなら、それぞれの課題を行っている時のみ、その課題をコードするセル・アセンブリに属するニューロン間には、機能的シナプス結合に基づく活動相関が見られるはずである。そこで実験1

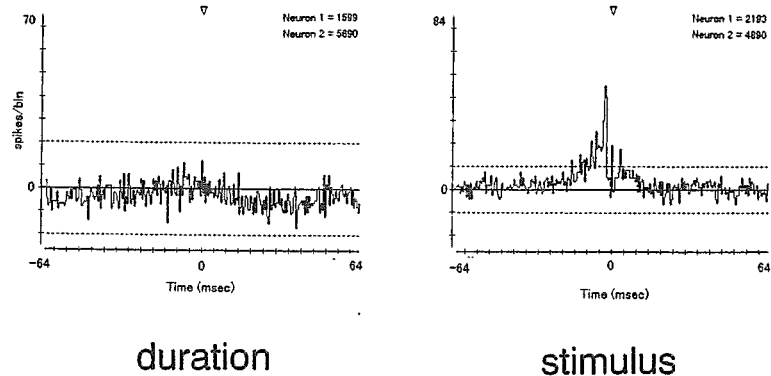
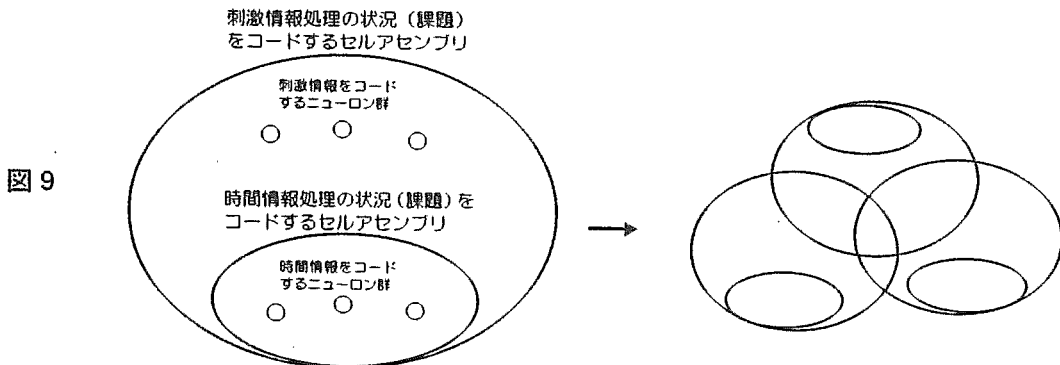


図8 各記憶課題遂行中に海馬体から同時記録されたニューロン・ペアに関する相互相関解析の結果。ピークは有意な活動相関があることを示す。

と同様の方法で、課題遂行中に同時記録したニューロン間の活動相関を調べた。その結果、たしかに図7を支持する事例が有意に多く見つかった。例えば、共に刺激弁別課題にのみ関わっていた（S）海馬CA3のニューロン同士は、刺激弁別課題時のみ同じセル・アセンブリに属し活動相関を示すはずであるが、そのとおりの結果を示した（図8）

3.4. 記憶情報処理を担うセル・アセンブリ・コーディングのモデル

実験1と実験2の結果から、記憶情報処理一般を担い得るセル・アセンブリ・コーディングのモデルを提出する。刺激情報処理の状況（課題）と時間情報処理の状況（課題）は、それぞれセル・アセンブリでコードされ、さらに前者は後者を内包している。また、それらセル・アセンブリを構成するニューロンは、その活動を変化させることにより刺激情報や時間情報そのものをコードする。このようなセル・アセンブリがさらに互いに重複して活動することにより、記憶情報処理が進行すると考えられる（図9）。



■今後の展開

さきがけの3年間により、図9の仮説的モデルにまでこぎつけることができた。今後はそのさらなる検証が必要となる。そのためには、セル・アセンブリというダイナミックな神経回路の活動をより直接的に捉えるための、新しい実験技術の導入が不可欠である。現在サルを用いた実験を開始しており、新しい電極と測定技術により、より多数のニューロンの同時測定を目指している。同時に、電気生理学的手法のみならず、遺伝子工学の技術をも取り入れることにより、神経回路の形態とその変化を可視化することも目指している。さらに、セル・アセンブリをより多様な観点からとらえ直す斬新な理論の構築も、理論的研究者との共同研究により目指している。そしてセル・アセンブリが、さまざまな記憶情報処理に依じて、自身の特性をどのように変化させていくのか、また、脳内の新皮質（特に連合野）や辺縁系（特に海馬）では、セル・アセンブリの特性に違いがあるのか、等について、実験と理論を協調させ、より詳細に明らかにしていく予定である。

成果リスト

1. 著書

- 櫻井芳雄 (1998) ニューロンから心をさぐる. 岩波書店.

2. 論文

- Sakurai, Y. (1996) Hippocampal and neocortical cell assemblies encode memory processes of different types of stimuli in the rat. *Journal of Neuroscience*, 16, 2809-2819.
- Sakurai, Y. (1996) Population coding by cell assemblies - what it really is in the brain. *Neuroscience Research*, 2, 1-16.
- Sakurai, Y. (1996) Hippocampus in multiple memory processing. In K. Ishikawa, J. L. McGaugh and H. Sakata (Eds.), *Brain Processes and Memory*, Elsevier, pp.331-337.
- Sakurai, Y. (1998) The search for cell assemblies in the working brain. *Behavioural Brain Research*, 91, 1-13.
- Sakurai, Y. (1998) Cell-assembly coding in several memory processes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 70, 212-225.
- Sakurai, Y. (1998) How do cell assemblies encode information in the brain? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Being submitted).
- Sakurai, Y. (1998) Elemental, configural, and sequential memory processes in the rat can be tested in a single situation in one day. *Psychobiology* (Being submitted).

3. 口頭発表

- 櫻井芳雄 (1996) 要素・複合・継時刺激の各弁別課題に関わるラット海馬体ニューロンの機能重複とシナプス結合の変化. 第19回日本神経科学学会.
- Sakurai, Y. (1996) Functional overlap and connectivity of the hippocampal neurons in multiple discriminations of elemental, configural and successive stimuli. 26th

Annual Meeting of Society for Neuroscience.

- Sakurai, Y. (1996) Cell assemblies in the rat hippocampal formation encode memory processes. The 1st Tamagawa International Forum on Brain.
- 櫻井芳雄 (1997) 記憶情報処理とダイナミックな神経回路. 第 32 回計測制御学会生体・生理工学部会.
- Sakurai, Y. (1997) How do the hippocampal cell assemblies encode different memory processes? 第 20 回日本神経科学学会.
- Sakurai, Y. (1997) Cell-assembly coding in several memory processes. Sixth Conference on the Neurobiology of Learning and Memory.
- Sakurai, Y. (1998) Is cell-assembly coding a general principle of memory processing in the brain? The 2nd R.I.E.C. International Symposium.
- 櫻井芳雄 (1998) マルチユニット・レコーディングの現状と将来: 記録法と実験例. 第 21 回日本神経科学・第 41 回日本神経化学合同大会.
- 櫻井芳雄 (1998) 音刺激とその提示時間をコードするラット海馬体ニューロンの活動と機能的シナプス結合. 第 21 回日本神経科学・第 41 回日本神経化学合同大会.
- Sakurai, Y. (1998) Hippocampal individual neurons and neuronal correlations related to discrimination of auditory stimuli and their duration. 28th Annual Meeting of Society for Neuroscience.
- 櫻井芳雄 (1998) 記憶情報処理と海馬内のセル・アセンブリ. 第 8 回神経科学の基礎と臨床.

4. その他

- 櫻井芳雄 (1996) 海馬の可塑性と記憶. 医学のあゆみ, 177, 440-441.
- 櫻井芳雄 (1996) 脳の記憶情報処理を担う動的神経回路. ヒューマンエレクトロニクスに関する調査報告書 II, 10-22.
- 櫻井芳雄 (1996) ニューロン集団の相関活動をみる. 科学, 66, 784-792.
- 櫻井芳雄 (1997) 記憶情報処理と海馬体ニューロン活動. 臨床科学, 33, 1626-1635.
- 櫻井芳雄 (1997) 記憶情報処理と動的ニューロン回路. 物性研究, 68, 549-558.
- 櫻井芳雄 (1997) 記憶情報処理とダイナミックな神経回路. 電子情報通信学会技術研究報告, 96, 123-130.
- 櫻井芳雄 (1998) スパイク相関解析法. 医学のあゆみ, 184, 607-612.
- 櫻井芳雄 (1998) 心理学を生かした真の学際研究が進んでいた. 心理学評論, 41, 118-120.
- 櫻井芳雄 (1998) 多数ニューロン活動の同時記録法. 脳の科学 (印刷中).