

解説

脳における記憶のメカニズム†



酒田 英夫†

1. はじめに

コンピュータにメモリが欠かせないように、脳という巨大な情報処理システムの働きは記憶を抜きにしては考えられない。しかし、いままでは情報としての記憶が脳のどこに、どのようにして貯えられているのか、という素朴な疑問にまともに答えてくれる生理学者はほとんどいなかった。つまり、記憶のメカニズムは長い間、神経生理学ではあまり研究されていない分野であった。その原因は、圧倒的多数の生理学者たちがもっていた記憶に対する単純な見解であり、心理学者の記憶過程の構造の複雑さに対する過小評価であった、と15年前に Luria, A. R. (1973) が述べている。ひとことで言えば生理学者は記憶をバプロフ流の条件反射の一種とみなし、記憶痕跡=条件結合、と考えていた。しかもその条件結合の実体をつかむことすらできなかった。しかし最近10年間で記憶研究の流れは大きく変わった。そのきっかけになったのは、人間の記憶障害(健忘症)の研究から出てきた二つの記憶系の考えである。

Bergson (1896) の時代から哲学では記憶を繰り返して経験することによって身につく習慣記憶(身体の記憶)と、精神的な努力によって過去の経験を思い出す純粋記憶(精神の記憶)に分けるという考えがあった。Cohen N. J. と Squire L. R. (1980) はこの二つを手続的記憶と陳述的記憶と名付けた。それと同時に人間で記憶にもっとも重大な障害を起こす海馬とその周辺部を破壊すると動物でも健忘症に近い記憶障害を起こすことが新しい記憶タスクで証明された。一方、心理学者の Tulving, E. (1972) は記憶を意味記憶とエピソード記憶に分けることを提唱したがこの二つがそれぞれ独立に侵された症例が最近報告されている。Squire (1986) もその考えを取り入れて記憶を図-1 のように分類している。そういう流れを受けて、神経生理

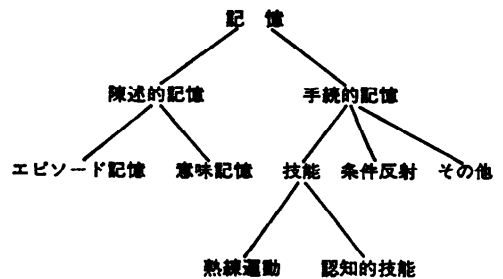


図-1 記憶の新しい分類 (Squire, 1986 より)

学でも記憶関連ニューロンの研究が出はじめている。また記憶の基本的な要素である新しいシナプス結合の形成のメカニズムについても条件反射の研究や海馬のシナプス長期増強の研究から大きな進歩がもたらされた。これらの新しい知見をもとに記憶の脳内メカニズムが今どこまで分かっているかを述べたいと思う。

2. 記憶の神経回路

人間の脳の病変による記憶障害の研究は約100年前の Korsakoff 症候群の発見にはじまる。これは慢性アルコール中毒にビタミン B₁ 欠乏症が重なって起きる健忘症で、新しいことが憶えられない前向性健忘と、発症以前のできごとや人物や場所が思いだせなくなる逆行性健忘の両方が同時に起きる。それ以来、主に健忘症の病変部位をもとに機能局在についていくつかの仮説が出されているが、神経解剖学の研究から情動に関係する経路として知られていた二つの神経回路が記憶にも重要な役割を果たしているのではないかと注目されている(図-2)。この二つはいずれも大脳辺縁系に属し一種の閉回路を作っているのが特徴である。

その一つは Papez (1937) の回路で側頭葉内側部にある海馬から、その出力線維の束である脳弓をとって視床下部後部の乳頭体に達し、そこから視床前核群を経て帯状回へ投射し、海馬傍回を経て再び海馬に戻る経路である。このうちで Korsakoff 症候群で損傷を受けるのは、乳頭体と視床前核である。海馬は後述べる H. M. のように外科的に切除したケースとヘル

† Brain Mechanisms of Memory by Hideo SAKATA (Nihon University Medical School First Department of Physiology).
 竹 日本大学医学部第一生理学教室

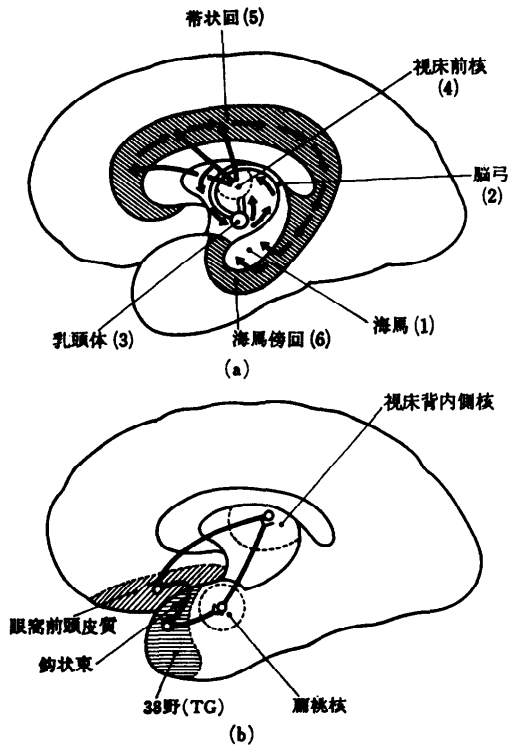


図-2 記憶の神経回路
(a) Papez の回路, (b) Yakovlev の回路
(植村, 1984 より)

ペス脳炎などで選択的に破壊されたときに健忘症を起こすことが知られている。

一方, Yakovlev の回路 (植村, 1984) は扁桃核が中心でそこから視床の背内側核を経て前頭眼窩皮質に達し, そこから, 前頭葉と側頭葉をつなぐ鉤状束をとって側頭葉先端の TG 野 (38 野) を経て再び扁桃核にもどる経路である。そのうち, コルサコフ症候群で損傷を受けるのは視床背内側核である。この系はどちらかというと記憶の貯蔵よりも符号化や情報検索に関係があるという見方が有力である。コルサコフ症候群に特有の強い逆行性健忘はこの系の破壊によるのではないと思われる。また脳内刺激で過去の記憶がよみがえるフラッシュバックの現象がもっとも起こりやすいのは扁桃核である (Gloor et al. 1982, Halgren et al. 1978)。

3. ヒトの記憶障害

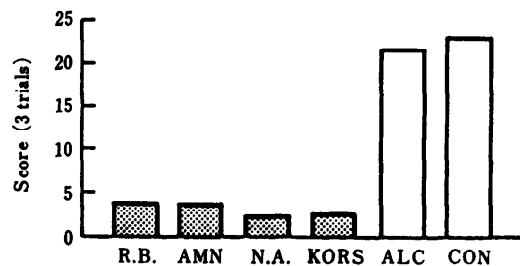
a. 海馬損傷による健忘症

両側の海馬の破壊によって重い記憶障害が起きると

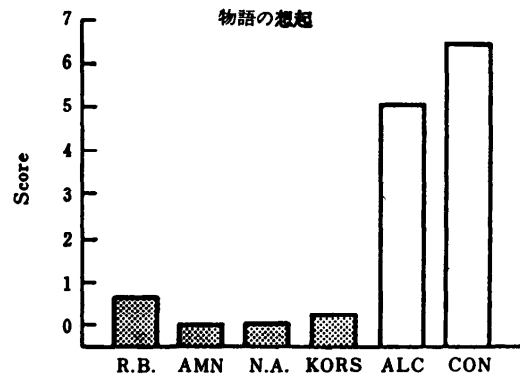
とを最初に発見したのはカナダの B. Milner (1957) で, H. M. の頭文字で知られる患者はいまでも存命で, さまざまな記憶研究の論文に登場している。この有名なケースについてはすでに詳しく紹介されているので, ここでは述べないが, ただ一つ問題になるのは, 破壊が海馬に限局せず, その周囲の海馬傍回や扁桃核にまで及んでいたことである。そのために本当に海馬の破壊だけで重い健忘症が起きるかどうか疑う人も多かった。

ごく最近, Zola-Morgan (1986) は Squire と共同で

一対の単語の連想



物語の想起



図形の想起

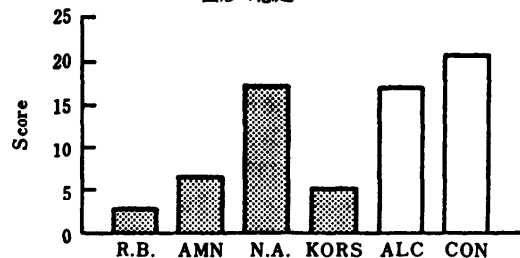


図-3 3種類の記憶テストの成績

R. B. との比較, AMN: 虚血または酸素欠乏による健忘の3例, NA: 視床破壊による健忘, KORS: コルサコフ症候群, ALC: 健忘のないアルコール中毒, CON: 正常対照群。
(Zola-Morgan ら, 1986)

海馬の一部である CA1 という領域が系統的に破壊されたために H. M. に匹敵するような重い前向性健忘が起きたケースを報告している。この患者 R. B. は 1978 年 9 月に心臓の冠状動脈硬化症の治療のための血管のバイパス手術を受けたあと、出血のため心臓が停止して全身虚血状態に陥り、心臓マッサージで回復した。術後しばらくして患者は自分の記憶障害に気づいた。何が起ったか絶えず妻に聞かなければならないし、子供達と電話で話したことを翌日にはまったく憶えていないというのである。知能指数 (Wechsler 成人知能尺度) では IQ=111 であったが、記憶テスト (Wechsler 成人記憶尺度) では 91 であった。その他、多くの記憶テストで新しいことがほとんど覚えられないことが確かめられた。図-3 は 3 種類の記憶テストの結果を他の健忘症の患者や正常対照群と比較したものである。二つの単語を対にして覚え、そのうち一つからもう一つの単語を思いだす連想記憶タスクでは 10 語中 3.7 語と成績が悪く、短い物語の記憶や、無意味図形の記憶でも非常に成績が悪かった。しかし発病前の記憶はよく保たれていてニュースのできごとや有名人の顔、テレビプログラムなどのテストでは正常人と同じかむしろそれ以上の成績であった。

R. B. が 1983 年 9 月に死亡したあと脳の組織標本を調べた結果、両側の海馬の CA1 という領域だけに系統的な細胞喪失が認められた (図-4)。CA1 は海馬とその周辺部をつなぐ領域として特に重要で、図-5



図-4 R. B. の海馬の組織像 (ニッスル染色)。太い矢印の間が細胞死の起った部分 (CA1)。DG: 歯状回, f: 海馬采。 (Zola-Morgan ら, 1986)

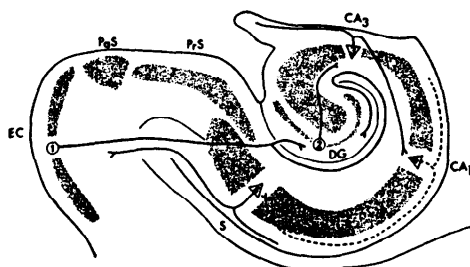


図-5 CA1 を中心とする閉回路。

EC: 嗅内皮質, PaS: 傍海馬台, PrS: 前海馬台, S: 海馬台, DG: 歯状回。

(Zola-Morgan ら, 1986)

状回, CA3 を経て, CA1 からは脳弓への出力線維とともに、海馬台への線維が出ていてそこから再び嗅内皮質へ戻る閉回路が形成されている (図-5)。また CA1 は後で述べる海馬のシナプス長期増強を起こす物質として知られているグルタミン酸の NMDA レセプタの濃度が脳の中でもっとも高い領域である。いずれにしても海馬の一部に局限した破壊によって典型的な前向性健忘が起きることが証明されたことによって、新しい記憶を貯える場所としての海馬の役割は疑う余地がなくなった。

b. 手続的記憶と陳述的記憶

新しいことが覚えられない前向性健忘の患者でも学習能力が残っているという考えは必ずしも Squire が初めてではない。両側海馬切除 (H. M.) のケースを詳しく調べた Milner (1968) たちは鏡映描画、不完全図形などのタスクで熟練運動や知覚的技能を学習する能力が H. M. にも残っていることを発見した。Cohen と Squire (1980) は逆転した文字を読む鏡映読字のタスクをコルサコフ症候群の患者や電気ショック療法で一時的に健忘に陥った患者などに行わせて、患者が正常人とほぼ同じスピードで習熟することを確かめた。健忘患者の特徴は前日練習したことをまったく覚えていなくて、同じ文字を出しても成績があまり変わらないことであった。さらに Cohen ら (1985) はハノイの塔というパズルを種々の健忘症患者に行わせて正常人と比較した。このパズルは三本の柱の一つに大きな順に重ねた円板を別の柱に同じ順序に重ねるように移すという問題である (図-6)。小さいものの上に大きいものを重ねてはいけないというルールに従って一個ずつ動かしていくというかなり複雑なパズルである。このパズルは認知的技能習得の典型としてコンピュータ・プログラミングの練習問題などにもよく使

われる。その特徴は第一に解決の方法がいくつかあって、効率のよさがいろいろであり、練習によってより効率よくパズルを解くことができるようになることである。第二に最良の方法でもステップの数が多くて丸暗記では全部を覚え切れない（5つの円板で31ステップ）、したがって被験者は問題の内的構造を使ってタスクをいくつかのかたまり（チャンク）に分けて実行しなければならない。実際、ハノイの塔の特徴は同じ操作を繰り返す再帰性にあり、5つの円板を移すタスクは、4つの円板を移すタスクを2回繰り返せばよく、4つの円板は3つの円板を移す操作を2回繰り返せばよい。図-6のように健忘症の患者でも約4日間で最小のステップに達した。ただし、健忘症の人は自分がどうやってパズルを解いたかはまったく覚えていなかった。この結果は手続的知識と陳述的知識が別々のシステムに貯えられるという考えを支持する。手続的知識はある課題の実行を誘導する知識であるが、その内容をはっきりと思い出して意識することはできない。パズルを解く場合には問題解決と行為のプランに関係しているシステムの変化の中に手続的記憶が貯えられと推測される。したがって他の手続的記憶と違って単に大脳基底核や小脳だけでなく前頭前野が関係していると思われる。実際に、前頭前野が侵されるコルサコフ症候群の場合にはパズルの解き方を覚えることができない。

c. エピソード記憶

よく脳の記憶は内容番地連想記憶であるといわれ、

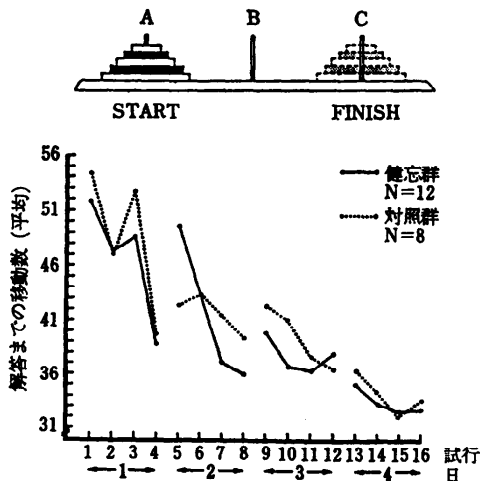


図-6 ハノイの塔のパズルの成績（健忘症群と正常対照群の比較）(Cohen ら, 1985)

意味のネットワークのモデルでそれを説明しようという研究がある。これはクジラは哺乳動物であるとか、日本はアジアの一部であるとかいう、学校で学ぶような知識の記憶にはよく当てはまる。しかし、われわれが記憶と呼んでいるものにはこの前の日曜日に〇〇デパートで買物をしたとか、金曜日に△△レストランで忘年会があったとかいう、個人的な経験の記憶がある。

Tulving (1972) はこのように時間的・空間的に定位された文脈のある記憶をエピソード記憶と名づけ、一般的な知識の記憶としての意味記憶と区別することを提唱した。健忘症でもっとも侵されやすいのはこのエピソード記憶である。

この二つの記憶が本当に違うカテゴリーの記憶であればそれぞれが独立に侵される記憶障害があていはずである。そういう期待に答えるように Damasio, A. R. (1985) はエピソード記憶が選択的に侵されたケースを報告した。DRB という頭文字のこの患者はヘルペス脳炎で両側の海馬、扁桃核などの大脳辺縁系と眼窩前頭回を破壊された他に側頭葉外側部にも大きな病変があった（図-7）。当然ある程度の性格変化と重い前向き健忘があつて、コルサコフ症候群の場合のように作話によって記憶の欠陥をとりつくろうという症状も顕著であった。しかし最大の特徴は時間的編纂の喪失であった。8月に患者をエアコンディショニングのよくきいた部屋に座らせて、カーテンを閉めておくと、「今は何月ですか？」という問いに「2月ですか？」と聞き返した。「全然違いますよ。」というところからカーテンを開けて外を見て「あれ、これじゃ7月か8月だ。」とびっくりしていいなおしたが、またしばらくして同じ質問をすると同じ間違いを繰り返した。Damasio はこの患者の経歴を家族からくわしく聞き、家族のアルバムなどを使って、DRB が過去のできごと

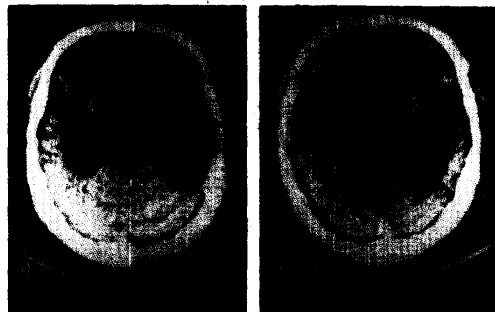


図-7 DRB のX線 CT 像 (Damasio ら, 1985)

とを覚えているかどうかをテストした。彼は自分の勤めた二つの会社や家族の名前、軍隊にいたこと、第2次世界大戦と朝鮮戦争などを覚えていた。しかしそれらを時間的文脈の中に位置づけることがまったくできなかった。二つの会社のどちらに先に勤め、何年ぐらい勤めたか、結婚して子供が生れたのが軍隊に入る前か後かも答えられなかった。アルバムの家や車の写真を見ても、それが家や自動車であることは分かるが、自分の持ち物だったと認識できなかった。ほとんどの物が自分の経験とのつながりを失い、過去にそれに出会ったことを忘れてしまったのである。これは永続的なエピソード記憶の障害によるものと解釈される。

このように DRB は新しいできごとの記憶だけでなく過去のできごとの記憶を失って一種の逆行性健忘に陥ったのであるが、新しい記憶を失った H.M. との病巣の違いは眼窩前頭回と帯状回および外側側頭葉前部を含むことである。前頭葉と帯状回の病変は人格変化により関係が深いので、エピソード記憶に関係があるのはおそらく外側側頭葉前部であろうと推定されるが、くわしい局在はまだよく分かっていない。

d. 意味記憶の選択的障害

一般的な知識としての意味記憶だけが選択的に侵され、個人的なできごとに関するエピソード記憶が保たれているというケースはなかなか見つけにくい。特に意味記憶の障害が視覚失認と区別がつきにくかったり、物の名前が言えない呼称障害 (Anomia) と区別がつきにくかったりするので、はっきりこれは記憶の障害だと言い切ることが難しかった。意味記憶の障害を最初に報告したのは E.K. Warrington (1975) である。たとえばカナリアの絵を見て黄色い鳥でペットであるというように、カテゴリ (分類)、性質、人との関係などを答えさせるような課題では特に成績の悪いものをこのカテゴリに入れた。しかし症状は比較的曖昧で病変も脳全体の萎縮で局在のはっきりしないものであった。

ごく最近、イタリアの De Renzi, E. (1987) のグループが脳炎後に個人の生活史の記憶はよく保たれているのに身のまわりにあるごくありふれた物の認識 (同定) がまったくできなくなった意味記憶の障害のケースを報告している。

患者は 44 歳の女性 L.P. で職業は高校事務員で給料計算などを担当していた。ヘルペス脳炎の後、退院して家に帰ったが夫と子供以外は知り合いの人を認識することができなくなり、料理ができなくなってし



図-8 L.P. の MRI 像
(De Renzi, 1987)

まった。しかし掃除や裁縫やタイプや運転には支障がなかった。MRI の断層撮影で左側頭葉の前方下部に大きな病巣が見つかった (図-8)。これは海馬、扁桃核、海馬傍回、紡錘回などを含む領域である。

彼女は買物に行ったときに必要なものを買うのに非常に苦労した。品物の名前を書いてもらっても役に立たないのもちろんのこと、いろいろな食物が入れている箱や容器の外観と置き場所をすっかり忘れてしまった。そこで箱の表やタグを切取ってもって行って商品とマッチさせるというトリックを使うようになった。野菜と一緒に包んでもらうとあとでそれを仕分けするのが大変であった。彼女が得意だった料理ができなくなったという症状も非常に特徴的である。これはタイプや洗濯や自動車の運転にまったく支障がないのと対照的であった。主な問題は調理法と材料を忘れてしまうことでスパゲッティにサラダとマヨネーズを入れようとしたり、酢と油を間違えたり、スパゲッティにトマトソースを入らなかったりした。しかし計算は得意でその能力は衰えていなかった。色の識別や図と地の識別、顔の再認テストも成績がよかった。

一方、物の名前はほとんど憶えていない。また言葉を分類するタスクで動物か動物でないかといった大ざっぱな分類はできるが、哺乳類、鳥、魚、昆虫という分類は約3分の1しかできなかった。それから一対の動物の絵を見せて、どちらが重いかを答える問題でもかなり間違いがあった。たとえば「象は何ですか？」と聞くと「それは動物で、四つ足です。」と答え「大

きいですか、小さいですか」と聞くと「小さめです」「牙がありますか?」と聞くと「想像できません」と答えた。一般に言葉からイメージを思い浮かべることがほとんどできなかった。

もう一つ顕著なのは自分自身の生活史はよく憶えているがニュースや歴史上のできごとや人物をほとんど憶えていないことで、ヒトラーやムッソリーニ、第2次大戦などはまったく憶い出せなかった。その他、地理など学校で学ぶような知識や本やテレビや新聞で得られる知識はほとんど失われてしまった。したがって L. P. は個人的な経験を貯えるエピソード記憶のシステムは正常で、一般的な知識を貯える意味記憶だけが失われた特異なケースといえる。矩路循環器病センターの山島重氏(1988)もこれとよく似た意味記憶の障害のあるケースを報告し、対象概念記憶障害と名付けている。山島氏が強調しているのはこのようなケースでは視覚失認と違って対象を見て認識できないだけでなく触っても分からないこと、それから人物の区別は声を聞いても分からないなど感覚の種類を越えた概念の記憶が失われていることである。

4. 脳の破壊による研究

Squire の二つの記憶系の考えに呼応して NIH の M. Mishkin (1982) は動物でも「習慣」(習慣記憶)と「記憶」(純粋記憶)は違うシステムで営まれているという考えをうち出した。

その根拠になる破壊実験で使われたのは、Oxford 大の Gaffan, D. (1975) が開発した「一試行遅延非見本合せ」という新しい記憶のタスクである。Mishkin がそれ以前に記憶のタスクとして使っていたのは同時多数物体弁別タスクであった。

図-9 のようにサルに二つの違う形の物体を対にして見せそのどちらかの下に常にエサがあることを覚えさせるという一種の図形識別タスクである。ただし単なる識別(知覚)だけでなく記憶能力を調べるために、同時にいくつかの組合せを平行して覚えさせる。そうすると下側頭回の前部(TE 野)を破壊したときにもっとも顕著な障害が現れ、後部(TEO 野)の破壊ではあまり障害されない(図-9)。サルにとってより難しい二次元図形(たとえば四角と十字形)の識別タスクと比較すると、後者は下側頭回の後部の破壊でもっとも強い障害を受ける。したがって単一の図形識別と同時多数物体識別の間には二重解離があって、下側頭回の前部が図形識別そのものよりも、図形の記憶

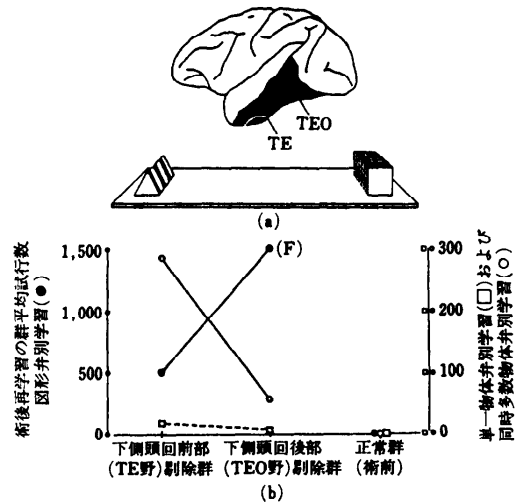


図-9 (a) 下側頭回の破壊部位、前部(TE 野)と後部(TEO 野)および物体識別タスクの模式図。(b) TE 野切除群と TEO 野切除群と正常群の手術後再学習の成績。学習成立(80% 正解率)までの試行数。縦軸の目盛は図形弁別学習(黒丸)と物体弁別学習(四角)および同時多数物体弁別学習(白丸)とで違う(岩井, 1984 より)

により深い関係があることが示された。このタスクは正常のサルでも数百回の試行でやっと憶えるかなり難しいタスクで、ある物体とエサ(報酬)との関係を覚える連想記憶の課題である。このタスクで調べる限りでは海馬の破壊効果はほとんど現れない。したがって Mishkin は海馬の記憶機能については否定的な見解をとっていた。

これに対して Gaffan の一試行非見本合せタスクというのは、ある物体を前に見たことがあるかどうかを識別する再認記憶のテストである。このタスクはまず中央にある物体を出してサルに見せその下にあるエサを取らせる。次に一定の遅延時間の後それと同じ物体と新しい別の物体を左右に並べて出し、新しい物体の下にエサがあるようにしておく。サルは好奇心の強い動物なので新しい物に手を出す傾向があるから、前に見た物を覚えてさえいれば高い正答率が得られる(図-10(a))。このタスクを使って Gaffan は海馬の出力線維の束である脳弓を破壊すると再認記憶の障害が起こるが、物体とエサの結びつきを覚える連想記憶は障害されないという結果を得た。その後、Mishkin (1978) は海馬と扁桃核を同時に破壊すると遅延非見本合せタスクの成績が著しく悪くなることを発見した(図-10(b))。海馬と扁桃核の破壊効果は遅延時間を長く(30 秒

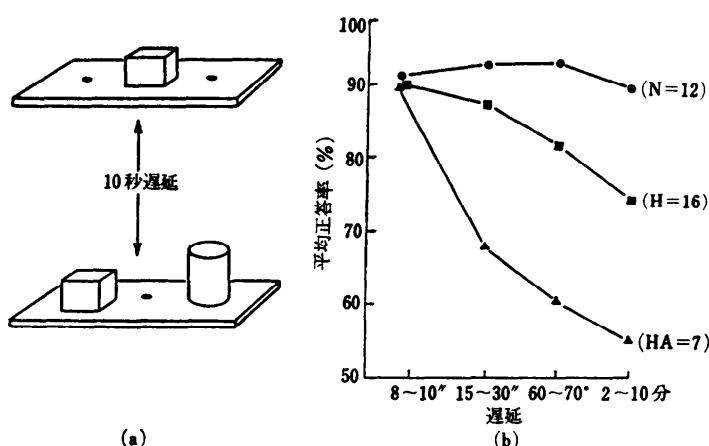


図-10 (a): 遅延非見本合せタスクの模式図。 (b): 同タスクの成績。N: 正常群, H: 海馬切除群, HA: 海馬と扁桃核の組合せ切除群。横軸は遅延時間 (単位は秒, および分) (Squire, 1987 より)

～1分以上)すると非常に顕著になる。これは海馬が比較的長い時間にわたる近時記憶 (Recent Memory) に関係が深いことを示している。

一方, Mahut, H. ら (1982) は海馬だけの破壊でも十分効果があり, 特にはじめに見本として出す物体の種類を多くすると海馬破壊の効果がはっきり出るとを報告している。

この点に関してはその後も論争があり Zola-Morgan と Squire (1986) は人間の記憶障害で海馬が主役を演じていることを証明した後にサルの破壊実験をやり直したところ海馬破壊だけで顕著な再認記憶の障害が起きるという結果を得ている。筆者の印象でも海馬が記憶にとってもっとも重要な役割を果たしていることは間違いないが, 扁桃核も海馬と密接な関係をもっていて何か別の役割を果たしているのだろうと思われる。それに関連して人間で刺激によって過去のできごとを思い出すという実験で扁桃核の刺激がもっとも効果があるという Halgren, E. と Gloor, P. A. らの報告は, 記憶の想起に扁桃核が重要な役割を果たしていることを示唆する。

5. 記憶関連ニューロン

いままでに述べたような脳の破壊による研究では記憶に関係する脳の領域がどこであるかは分かるが, これらの領域が記憶の情報処理の中で果たす役割を本当に理解するためには, 記憶に関連して活動する個々のニューロンの性質を分析することがどうしても必要である。そのような記憶関連ニューロンの研究は今まで

数えるほどしかなかったが, 最近ようやくさかんになってきた。

a. 海馬の場所細胞

最初にはっきりと記憶に関係のあるニューロンを記録したのはロンドン大学の O'Keefe, J. (1971) である。彼は海馬に微小電極を埋め込んだネズミを実験台の上で自由に歩かせておくと, ネズミが台の中のある特定の場所に行ったときにだけ発射活動が上昇する, というように場所を記憶していると思われるような反応を示す細胞を発見し, これを「場所細胞」と名付けた。彼はその後, 場所細胞についての一連の研究から, 海馬には

環境の地図が書き込まれていると考え「海馬＝認知地図」説を一冊の本にまとめた²⁷⁾。これに対して Olton, D. S. (1979) は海馬はそのときそのときに必要な情報を一時的に貯える「作業記憶」に関係する領域であると主張して O'Keefe との間に論争を繰り広げた。Olton の説の根拠になったネズミの海馬破壊実験ではネズミを8本の枝がある放射状の迷路に入れ, そのおのおのの端にあるエサを取らせるというタスクを行わせた。海馬を破壊したネズミは同じ枝に何回も入るために取り残しが出てしまう。これに対してエサの入っている枝と入っていない枝が常に同じように決まっている場合には海馬のないネズミでもエサのある場所を覚えることができる。すなわち永続的な「参照記憶」は海馬なしでも失われないという結論に達した。最近では O'Keefe も Olton の説をとり入れて海馬は場所の作業記憶に関係していると述べている。

ところで O'Keefe のはじめの実験で海馬の場所細胞の活動の違いを引き起こすものが何かが問題になった。そこで O'Keefe は迷路のまわりにいくつかの手がかり刺激を配置し実験台の周囲を暗幕で覆って全体を回転するという実験を行った。O'Keefe と Speakman (1987) の最近の論文ではさらに実験台の置かれた部屋にもいくつかの物が一定の位置に配置されていて, その影響も調べている (図-11(a))。ネズミを各枝の端からエサのあるゴールに向かって何回か走らせてネズミの位置とインパルス発射頻度を等高線で表してみると, ある一つの細胞はある一定の場所で活動していることが分かる。O'Keefe らはこれを場所反応野

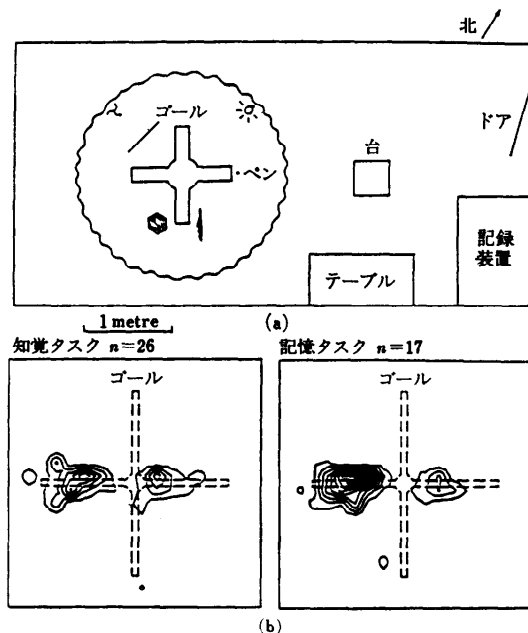


図-11 (a) ネズミ海馬の場所細胞の性質を調べる実験装置。カーテンで囲まれた中に十字形迷路があり、そのまわりに手がかりを配置、(b) 場所細胞の発火頻度を表す等高線図一つの間隔が1秒1インパルスの発火頻度を表す。Perceptual は手がかりあり、Memory は手がかりなしの条件 (O'Keefe & Speakman, 1987)

(Place field) と名付けた。ただしその場所は必ずしも一箇所とは限らず図-11(b) のように二箇所を中心があることも多かった。手がかりの配置をそのままにして実験台を回転すると多くの場合、海馬ニューロンの場所反応野も同じように回転し、場所細胞の活動が周囲の手がかりの配置によって決まることを示している。中には部屋の中での絶対的な位置の変化に影響を受ける細胞もあったが、それは比較的少数であった。

さらに手がかり刺激を取り去った後にネズミを走らせて調べると場所細胞は手がかりがある(知覚できる)条件のときとはほぼ同じ位置で活動する(図-11(b) 右)。おそらく、この細胞は前に刺激のあった位置を憶えていて、それを基準にして活動するのであろうと O'Keefe は解釈している。

一番大きな問題は場所細胞の活動が本当に場所だけを表しているかどうかということである。その点を検討するために H. Eichenbaum ら (1988) は匂いの識別タスクとエサのあるゴールに近づく道順のタスクを同時に行って一個の細胞の反応の仕方を調べた。その結果匂いをかぐときに一致して活動する細胞が、それ

とは独立に一定の場所反応野をもつ場合が多いことが分かった。したがって海馬の錐体細胞が空間的な位置関係の「計算」にだけ関与しているとは考えるのは無理のようである。Eichenbaum はより一般的に海馬の錐体細胞は環境の中にある多数の刺激とそれに対する動物の反応の間の時間的、空間的な関係を表しているのだらうと述べている。

b. 人間の海馬ニューロンの反応選択性

このように動物実験ではまだ海馬ニューロンの働きについて、曖昧な点が多く残っているのに対してごく最近人間のテンカン患者の検査のために埋め込んだ細かい金属電極(直径 40μ) から記録した海馬ニューロンの反応は、もっと直接的に近時記憶と関係があることを示している。UCLA の Heit (1988) らは海馬ニューロンの活動を記録しながら、まず 20 個の単語を 0.3 秒ずつ 2.5 秒の間隔でビデオモニターに提示して覚えさせ、しばらくしてから、これらのうちの 10 個と新しい単語 10 個をアトランダムに提示して、その単語を前に見たことがあるかどうかを答えさせる再認記憶テストを行い、このようなテストを 8 回繰り返した。したがって初めに見た 10 個の単語はそれぞれ合計 9 回見ることになる。海馬前部周辺で記録した 39 個の細胞のうち 30 個が 10 語のうち一つの単語にだけ強い反応を示した。図-12(a) に示すのはその一例で LUCK という単語を見せたときにだけ強く反応している。反応の潜伏はかなり長く、その単語をビデオで提示し終わってから(0.3 秒後)に反応しはじめるものが多かった。図-12(b) の棒グラフには(a)のニューロンの他に CARVE という単語に選択的に反応した細胞や、単語の替りに、10 人の顔写真を見せたときに、そのうちの一人の顔にだけ強く反応した細胞のデータが含まれている。

しかし何万という語彙の中から選んだ 10 語のうちの一つに反応する細胞の比率が非常に高い(30/39)ことから、海馬周辺(内側側頭葉)ニューロンが常にその単語にだけしか反応しないとは考えにくい。実際に 13 個の細胞については別の 10 語を既知の単語としてもう一度 8 回の再認記憶テストを繰り返したところ、そのうちの 8 個は新しい 10 語のうちの一つにも反応した。すなわち海馬周辺ニューロンの一部は一時的にそのとき必要な情報を割当てられて保持していると考えられる。同時に、もしもっと多くの細胞から記録すれば、同じ単語に反応する細胞がかなり多数あるに達しない、つまり海馬周辺ニューロンの符号化の仕方は

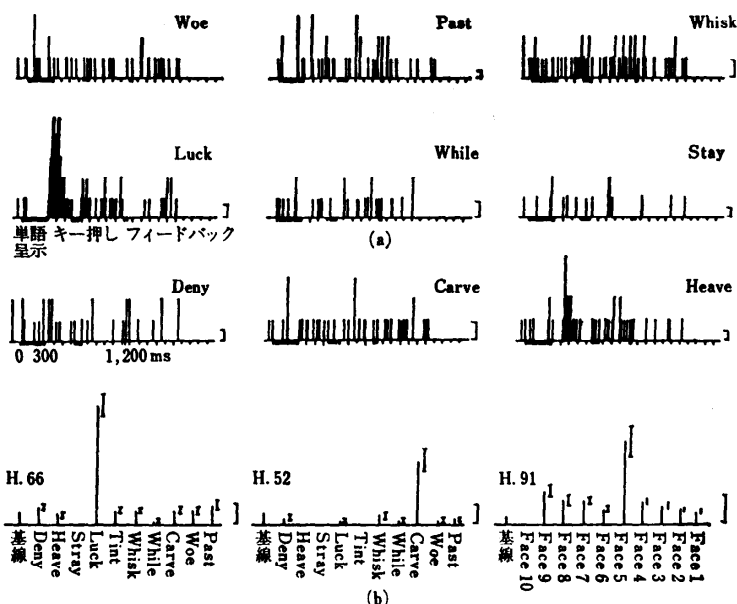


図-12 人間の海馬ニューロンの活動

(a) 9回繰り返し出した単語に対する左海馬前部ニューロンの反応。垂直のキャリブレーション、10 スパイク/秒、時間目盛 100 ミリ秒ごと。Word: 単語提示, KP: 押し, FB: フィードバックの音。
(b) 三つの海馬ニューロンの各単語または顔に対する反応を示す棒グラフ (単語提示後 200 sec の総スパイク数、横の短い棒は標準誤差)。縦のキャリブレーション 5 スパイク/秒

Hebb のいう細胞集合体 (Cell assembly) に近い形だろと考えられる。

c. 下部側頭回の視覚記憶ニューロン

以上のように海馬とその周辺部は情報を一時的に貯える近時記憶に関係が深いことがニューロン活動の分析からも裏付けられている。しかし海馬に言葉や顔や図形の詳しい情報がそのままの形で貯えられるとは考えにくい。むしろ海馬にはいくつかの情報の間の関係が貯えられ、そのもとの情報は連合野にあって海馬ニューロンはその情報がどこにあるかを示すポイントの役割を果たしているというモデルが当てはまるように思われる。それでは連合野に複雑な図形や単語や顔を記憶しているような細胞があるだろうか。

はじめに Mishkin たちの破壊実験のところで述べたように下側頭回の前部 (TE 野) は視覚的な図形の記憶に関係する領域であると以前から考えられていた。しかしこれまで何かを記憶していると思われる細胞はほとんど記録されたことはなかった。わずかに UCLA の J. M. Fuster (1982) が色を使った遅延見本合せ反応を訓練したサルで、ある特定の色 (たとえば赤) に対してだけ、見本刺激が消えたあとの遅延時間

のあいだ持続的な発射活動の上昇を示すニューロンを見つけているだけである。これは始めに述べた瞬時記憶に関連するニューロン活動である。

ごく最近、東大生理学教室の宮下保司氏 (1988) は下側頭回の前腹側部で複雑な視覚パターンを短時間記憶していると思われる細胞を発見した。宮下氏は Fuster と同じ遅延見本合せタスクを使ったが、コンピュータグラフィックスによるフラクタル図形の手法を使って 100 種類もの複雑な視覚パターン (図-13) を作ってサルにそれを憶えさせ、下側頭回のニューロンの反応を調べた。タスクの組み立てはサルがレバーを押すことによって試行が開始され警告信号のあと見本のパターンが 0.2 秒だけテレビ画面に提示されて消えたあと十数秒間の遅延時間の後、テストのパターンが提示される。これが見本と同じならば、すぐに画面をたたき、違う図形ならば 1 秒待ってから画面をたたき、ジュースがもらえる。図-13 はこの遅延見本合せ課題を遂行中のサルの TE 野前腹側部から記録されたニューロンの一例である。この細胞は (a) と (b) の二つの図形を見本として提示したときだけ、刺激が消えたあと十数秒の遅延期間のあいだ持続的な発射活動を示し

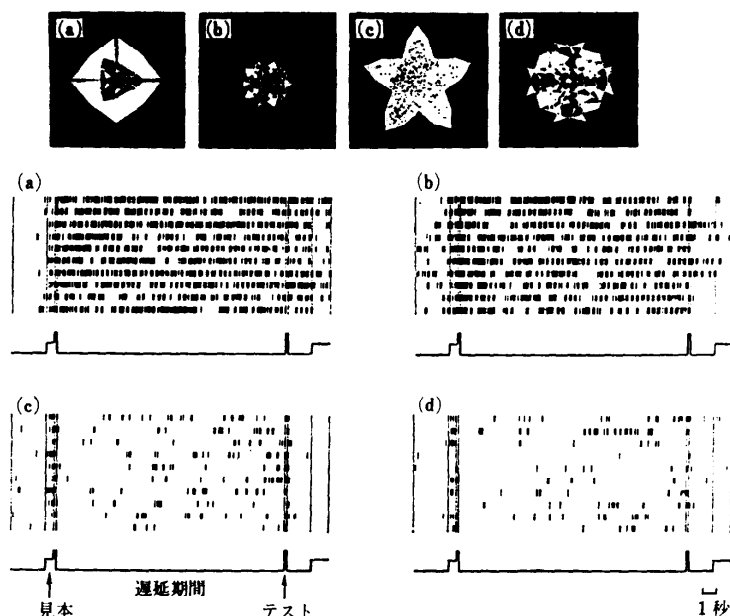


図-13 フラクタル図形を記憶している細胞

上に示す (a)~(d) の図形(もとはカラー)に対する下側頭回前腹側部ニューロンの反応を (a)~(d) のラスター表示で示す。100 種類のパターンのうち、(a), (b) 2 種だけに遅延期間にも持続的な反応があった。(MIYASHITA, CHANG: Nature 331: 68~70, 1988)

た。他の図形に対してもしばしば短い一過性の反応はあるが刺激が消えると同時に反応が止まってしまう。したがって遅延期間の反応は非常に選択性が高い。この領域で記録された 77 個のニューロンのほとんどがそれぞれ異なる図形に反応し、これらのニューロンの最適図形はテストされた 100 種類のフラクタル図形の大部分をカバーしていた。したがって人間の海馬周辺ニューロンの場合と同様に同じ図形に反応するニューロンがかなり多数であると推定され、それらがニューロン集団としておのおののフラクタル図形をコードしていると考えられる。さらに、このニューロン群が本当に形を識別しているのかどうかを確かめるため図形の大きさや傾きや色や位置などを変えて調べたが反応はほとんど変わらなかった。したがって、このニューロン群がコードしているのはこれらの物理的属性に依存しない抽象化された形の概念とでもいうべきものである、と考えられた。

このように側頭葉の連合野の中にサルが今まで経験したことのない新しい複雑な図形を記憶する細胞が発見されたことは驚くべきことである。このニューロン群の反応はこの実験でみ限りごく短時間の瞬時記憶に関係しているに過ぎないように見える。しかしサル

はそれまでに数カ月の過剰訓練を受けて、ほとんど 100% に近い正解率になるほどこれらの図形をよく憶えていた。またその後の宮下氏の論文 (1988) によると同じ遅延見本合せタスクでもよくみなれた図形を使うときと新しい図形を使うときとは、遅延期間の反応が違い長期間学習した図形に対する反応の方が新奇な図形よりはるかに反応が強いことが明らかになった。したがってこれらの細胞の活動は永続的にたくわえられた記憶痕跡が一時的に活性化された結果である可能性が高い。

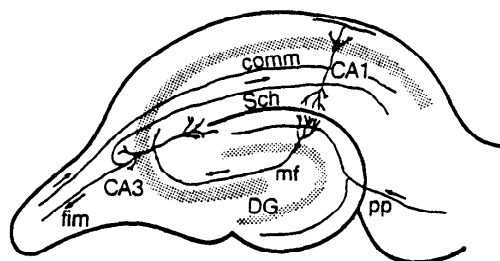


図-14 海馬の横断面

PP: 穿通路, DG: 歯状回, mf: 苔状線維, Sch: シェーファー側路, comm: 交連線維, fim: 海馬采

6. 記憶のシナプス機構

生理学者の間では長い間、記憶痕跡はニューロンの間のシナプスの形成または強化に還元できるはずだと信じられていた。Bliss と Lømo (1973) がウサギの海馬でシナプスの長期増強の現象を発見して以来、この考えが急に現実味を帯びてきた。海馬は前に述べたように人間の記憶（特に近時記憶）で中心的役割を果たしていると考えられている領域である。海馬は薄い切片（スライス）にして *in vitro* で実験ができるのでシナプス研究には格好の材料である。断面は図-14 のような構造をしていて、入力から出力までに三つのシナプスがあり、そのおのおのがゲートになって信号の出力を制御できるので、神経回路網のモデルとしても魅力的な構造をしている。海馬で起きるシナプスの長期増強の機能的特徴は三つある（図-15）。第1は入力特異性で a, b 二つの入力があったとき、a の高頻度刺激で増強されるのは a の刺激に対する反応だけである。第2は協力性である程度強い刺激でないと効果がない。第3は連合学習能力で a の弱い刺激に b の強い刺激を重ねると a に対する反応が強化される。この連合学習能力が記憶を貯える上でもっとも重要な特徴であろう。

長期増強のメカニズムにはいくつかの可能性がある。まず、シナプスの前か後かという問題、そして伝達物質としてグルタミン酸のほかにはアセチルコリンとカテコールアミンがある。また長期増強は前に述べた三つのシナプスのいずれでも起きるので、そのおのおので違うメカニズムが働いている可能性もある。その中で現在一番注目されているのがグルタミン酸の受容物質である NMDA レセプタの作用である。

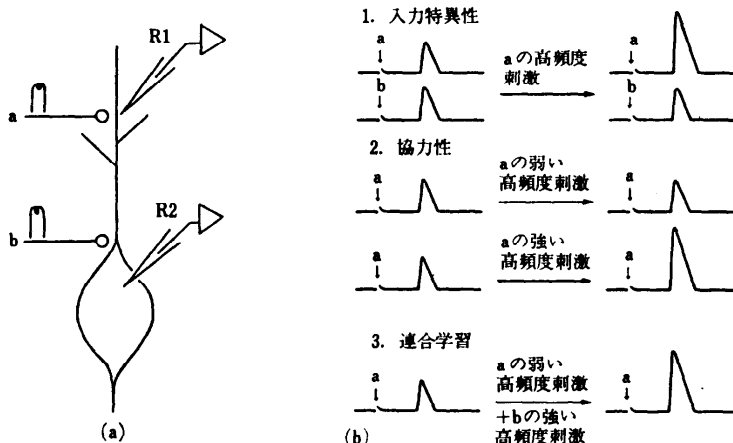


図-15 長期増強の特徴

(a) 長期増強は、細胞外電極 (R1) によって記録した場の電位、あるいは細胞内電極 (R2) によって記録した EPSP の増大として観察される。a と b は、異なった入力線維群。(b) 長期増強の性質。a (a と下向きの矢印)、あるいは b (b と下向きの矢印) を刺激して発生した場の電位の振幅を模式的に示す。(山本, 1988)

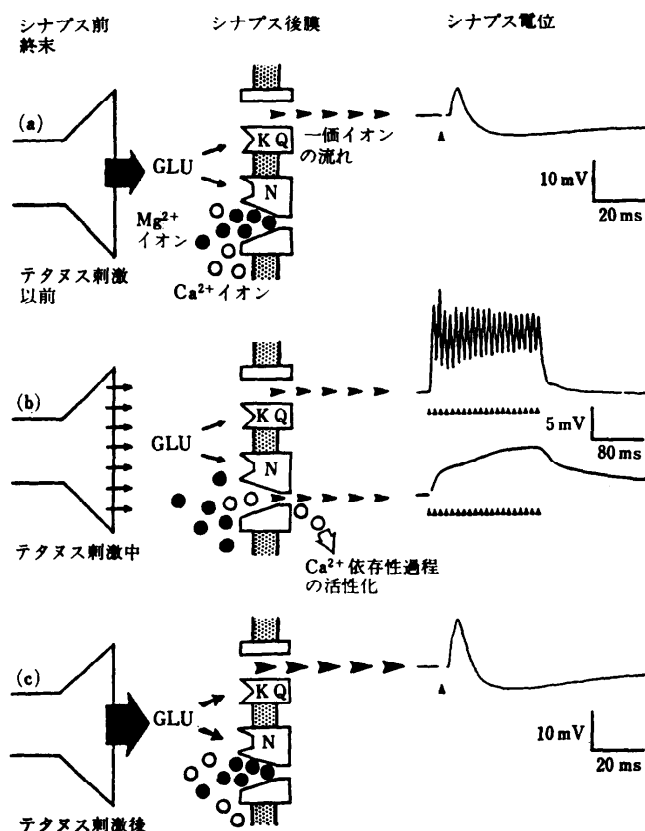


図-16 NMDA レセプタの作用機序

GLU: グルタミン酸, KQ: キスカル酸レセプタ, N: NMDA レセプタ, 説明本文 (Collingridge と Bliss, 1987)

海馬の主要な興奮性伝達物質であるグルタミン酸と結合する受容物質にはキスカル酸レセプタと NMDA レセプタの2種類がある。通常のシナプス伝達はキスカル酸レセプタの働きで起きるが、高頻度刺激で脱分極が加重すると NMDA レセプタが働いてカルシウムイオンが細胞内に入り、その結果なんらかのメカニズムでシナプスの長期増強が起きる(図-16)。このなんらかのメカニズムの一つはシナプス前線維に働いて伝達物質の放出が増加することである。もう一つは樹状突起についているスパイン(棘)の構造が変わって伝達効率が良くなることである(Greenough, 1984)。さらにカルシウムによって活性化される酵素(プロテインC・カイネース、カルモジュリン・カイネース)の作用で膜や細胞骨格に変化が起る可能性もある。実際、長期増強と平行してC・カイネースの持続的な増加が起っていることが確かめられている(Malinow ら, 1988)。

いずれにしても NMDA レセプタの作用は主にシナプス後に働くので、いわゆるヘップ型シナプスの原理で同時に起きる異なるシナプスの反応を強化することが可能になり、連合学習の起きるものになると考えられる。NMDA レセプタは海馬に限らず大脳皮質の他の領域にもあり、特に発達期の学習に関与していることが証明されている(津本 1988)。このように記憶

のもとになるシナプスの長期的な変化のメカニズムが明らかになれば、近い将来、記憶を貯える神経回路網の変化の実体がつかまる可能性もでてくるであろう。

NMDA レセプタの研究でもう一つの特筆すべきことは、動物の行動との結びつきである。海馬の長期増強は NMDA レセプタの特異的な阻害物質である AP5 によって抑えられる。この AP5 をネズミの脳室内に注入すると空間記憶が障害されることが Morris ら(1986)の実験で明らかになった。この実験はネズミを不透明な液を満たした水槽の中で泳がせ、水面下につかまって休める台を置いておき、ネズミにその場所を覚えさせるというものである。一度台の場所を覚えた正常なネズミは台を取り除いても、前に台のあった場所について一所懸命に台をさがす(図-17)、ところが AP5 を投与したネズミはまったくアトランダムに泳ぎ回るだけである。この結果は AP5 によって新しい場所の記憶が失われたことを示している。このように記憶の要素的メカニズムとしてのシナプスの変化と最終的な行動上変化が結びつけられるようになったのは大きな進歩である。

7. ま と め

以上述べたようにいままでも遠く隔たれていた人間の記憶の臨床的研究と動物の記憶の実験的な研究の間に密接なつながりが生まれつつある。記憶を手続的記憶と陳述的記憶に分ける二つの記憶系のアイディアは、意識に昇る純粋記憶を動物を使った実験的研究の対象にするきっかけを作った。さらに陳述的記憶をエピソード記憶と意味記憶に分けることによって、複雑な記憶の情報処理のプロセスがかなりよく整理され分析しやすくなった。また、人間でエピソード記憶と意味記憶の選択的障害のケースが発見されたことによりこの二つの違いが浮彫りになった。そして臨床例で明らかになった記憶の機能局在が動物の破壊実験でもほぼ認められ、長年、論争の種であった海馬の記憶に果たす役割を否定する研究者はほとんどいなくなった。そして、記憶に関係の深い連合野や大脳辺縁系の領域で微小電極によるニューロン活動を記録し、破壊実験で開発された記憶テスト課題を使って記憶関連ニューロンを見つけだす研究がかなり進みつつある。

新しい記憶テストの導入によって人間で新しい記憶(近時記憶)にもっとも関係が深いとされていた海馬が動物でも同じような役割をしていることが再認識された。そしてネズミの海馬における場所細胞の発見か

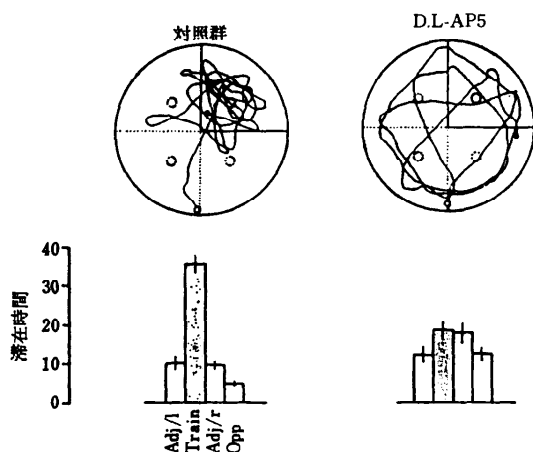


図-17 ラットがミルクタンク内を泳いだ跡(上)と各区画に留まった時間の割合(下)。左上;コントロールとして生理食塩水の投与を受けたラットのデータ。右上;D.L-AP5の投与を受けたラットのデータ。タンクの中の小さな円は台を置く位置で、実線の円は訓練時に台を置いた位置を示す。下のヒストグラムで Train は台のあった区画, Adj/lはその左の区画, Adj/r は右の区画, Opp は斜め向かいの区画を意味している。(Morris ら, 1986)

ら十数年を経て人間の海馬で言葉や顔に選択的に反応する細胞が発見され、さらにサル下部側頭回で複雑な図形の短期記憶に関係するニューロンが発見されたことによって、空間的位置や視覚図形の記憶の情報処理のプロセスがかなり具体的に推定できるようになってきた。

そして記憶の素子としてもっとも注目されるシナプスの長期増強のメカニズムが海馬を中心にさかんに研究され、分子レベルの分析が行われるようになっていく。このように心理学、生理学、情報科学などさまざまな分野の学際的な共同作業によって記憶のメカニズムの解明はこれから急速に進むと期待される。

参 考 文 献

- 1) Bliss, T.V.P. and Lømo, T.: Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path, *J. Physiol.* Vol. 232, pp. 331-356 (1973).
- 2) Cohen, N.J. and Eichenbaum, H., Deacedo, B.S. and Corkin, S.: Different Memory Systems Underlying Acquisition of Procedural and Declarative Knowledge, *Ann. NY Acad. Sci.*, Vol. 444, pp. 54-71 (1985).
- 3) Cohen, N.J. and Squire, L.R.: Preserved Learning and Retention of Pattern Analyzing Skill in Amnesia: Dissociation of Knowing How and Knowing That, *Science*, Vol. 210, pp. 207-210.
- 4) Collingridge, G.L., Bliss, T.V.P.: NMDA Receptors Their Role in Long-Term Potentiation Trends, *Neurosci.*, Vol. 10, pp. 288-293 (1987).
- 5) Damasio, A.R., Eslinger, P.J. and Damasio, H.: Multimodal Amnesic Syndrome Following Bilateral Temporal and Basal Forebrain Damage, *Arch. Neurol.*, Vol. 42, pp. 252-259 (1985).
- 6) De Renzi, E., Liotti, M. and Nichelli, P.: Semantic Amnesia with Preservation of Autobiographic Memory, A Case Report, *Cortex*, Vol. 23, pp. 575-597 (1987).
- 7) Eichenbaum, H.: Representation in the Hippocampus: What do Hippocampal Neurons Code? Trends, *Neurosci.*, Vol. 11, pp. 244-248 (1988).
- 8) Fuster, J.M. and Jervey, J.P.: Neuronal Firing in the Inferotemporal Cortex of the Monkey in a Visual Memory Task, *J. Neurosci.*, Vol. 2, pp. 361-375 (1982).
- 9) Gaffan, D.: Recognition Impaired and Association Intact in the Memory of Monkeys after Transection of Fornix, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, Vol. 86, pp. 1100-1109 (1974).
- 10) Gloor, P.A., Oliver, L.E., Quesney, F., Andermann, F. and Horwitz, S.: The Role of the Limbic System in Experiential Phenomena of Temporal Lobe Epilepsy, *Annals of Neurology*, Vol. 12, pp. 129-144 (1982).
- 11) Greenough, W.T.: Structural Correlates of Information Storage in the Mammalian Brain: Review and Hypothesis, *Trends Neurosci.*, Vol. 7, pp. 229-233 (1984).
- 12) Halgren, E., Walter, R.D., Cherlow, D.G. and Crandall, P.H.: Mental Phenomena Evoked by Electrical Stimulation of the Human Hippocampal Formation and Amygdala, *Brain*, Vol. 101, pp. 83-117 (1978).
- 13) Heit, G., Smith, M.E. and Halgren, E.: Neural Encoding of Individual Words and Faces by the Human Hippocampus and Amygdala, *Nature (Lond.)*, Vol. 333, pp. 773-775 (1988).
- 14) 岩井栄一: 「脳—学習—記憶のメカニズム」 朝倉書店, 東京 (1984).
- 15) Iwai, E. and Mishkin, M.: Further Evidence on the Locus of the Visual Area in the Temporal Lobe of the Monkey, *Exp. Neurol.*, Vol. 25, pp. 585-594 (1969).
- 16) Luria, A.R.: The Working Brain: An Introduction to Neuropsychology (New York Basic Books, 1973), 日本語訳: 神経心理学の基礎 鹿島晴雄訳, 医学書院 (1973).
- 17) Mahut, H., Zola-morgan, S. and Moss, M.: Hippocampal Resections Impair Associative Learning and Recognition Memory in the Monkey, *J. Neurosci.*, Vol. 2, pp. 1214-1299 (1982).
- 18) Malinow, R., Madison, D.V. and Tsien, R.W.: Persistent Protein Kinase Activity Underlying Long-Term Potentiation, *Nature (Lond.)*, Vol. 335, pp. 820-824 (1988).
- 19) Milner, B., Corkin, S. and Teuber, H.L.: Further Analysis of the Hippocampal Amnesic Syndrome: 14-Year Follow-Up Study of H.M., *Neuropsychologia*, Vol. 6, pp. 215-234 (1957).
- 20) Mishkin, M.: A Memory System in the Monkey, *Phil. Tran. Roy. Soc. Lond. B*, Vol. 298, pp. 85-95 (1978).
- 21) Mishkin, M., Spiegler, B.J., Saunders, R.C. and Malamut, B.L.: An Animal Model of Global Amnesia, in Alzheimer's Disease: A Report of Progress (Aging volume 19), Corkin, S. et al. Eds. (Raven Press, New York, pp. 235-247, 1982).
- 22) Miyashita, Y. and Chang, H.S.: Neuronal Correlate of Pictorial Short-Term Memory in the Primate Temporal Cortex, *Nature*, Vol. 331, pp. 68-70 (1988).

- 23) Miyashita, Y.: Neural Correlate of Visual Associative Longterm Memory in the Primate Temporal Cortex, *Nature (Lond.)*, Vol. 335, pp. 817-820 (1988).
- 24) Morris, RGM, Anderson, E., Lynch, G. S. and Baudry, M.: Selective Impairment of Learning and Blockade of Long-Term Potentiation by a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist AP 5, *Nature (Lond.)*, Vol. 319, pp. 774-776 (1986).
- 25) O'Keefe, J. and Dostrovsky, J.: The Hippocampus as a Spatial Map. Preliminary Evidence from Unit Activity in the Freely-Moving Rat, *Brain Res.*, Vol. 34, pp. 171-175 (1971).
- 26) O'Keefe, J. and Nadel, L.: *The Hippocampus as a Cognitive Map* (Oxford Univ. Press, London, 1978).
- 27) O'Keefe, J. and Speakman, A.: Single Unit Activity in the Rat Hippocampus During a Spatial Memory Task, *Exp. Brain Res.*, Vol. 68, pp. 1-27 (1987).
- 28) Olton, D. S., Becker, J. T. and Handelmann, G. E.: Hippocampus, Space and Memory, *Behav. Brain Sci.*, Vol. 2, pp. 313-365 (1979).
- 29) Papez, J. W.: A Proposed Mechanism of Emotion, *Arch. Neurol. Psychiat.*, Vol. 38, pp. 725-743 (1937).
- 30) Scoville, W. B. and Milner, B.: Loss of Recent Memory after Bilateral Hippocampal Lesions, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, Vol. 20, pp. 11-21.
- 31) Squire, L. R.: *Mechanisms of Memory*, *Science*, Vol. 232, pp. 1612-1619 (1986).
- 32) Squire, L. R.: *Memory and Brain* (Oxford Univ. Press New York, 1987).
- 33) 津本忠治: NMDA 受容体とシナプスの可塑性, *神経研究の進歩*, Vol. 32, pp. 617-628 (1988).
- 34) Tulving, E.: Episodic and Semantic Memory, in *Organization of Memory*, Tulving, E., Donaldson, W. Eds. (Academic Press, New York and London, 1972).
- 35) 植村研一: 脳神経外科医から見た記憶障害, *Clinical Neurosci.*, Vol. 2, pp. 196-199 (1984).
- 36) Warrington, E. K.: The Selective Impairment of Semantic Memory, *Quart. J. Exp. Psychol.*, Vol. 27, pp. 635-657 (1975).
- 37) 山鳥 重: 神経心理学的立場からみた記憶障害, *臨床精神医学*, Vol. 17, pp. 1299-1306 (1988).
- 38) 山本長三郎: 海馬のシナプス長期増強, *神経進歩*, Vol. 32, pp. 605-616 (1988).
- 39) Zola-Morgan, S. and Squire, L. R.: Memory Impairment in Monkeys Following Lesion Limited to the Hippocampus, *Behav. Neurosci.*, Vol. 100, pp. 155-160 (1986).
- 40) Zola-Morgan, S., Squire, L. R. and Amaral, D. G.: Human Amnesic and the Medial Temporal Region: Enduring Memory Impairment following a Bilateral Lesion Limited to Field CA1 of the Hippocampus, *J. Neurosci.*, Vol. 6, pp. 2950-2967 (1986).

(平成元年1月11日受付)