

記憶情報処理と動的ニューロン回路

櫻井芳雄

京都大学霊長類研究所 行動神経研究部門

科学技術振興事業団 さきがけ研究 21

1 単一ニューロンコードの問題点

ニューロン活動の解析から脳の情報処理の解明へと進もうとする実験は多い。しかし、はじめに明らかにしておかねばならない問題がある。単一ニューロンの活動と複数ニューロン集団の活動のどちらが、情報の基本コードかである。全ての情報や事象はそれぞれに対応した特定のニューロンにより脳内で表現されるというのが、単一ニューロン主義(single neuron doctrine)である (Barlow, 1972)。外界刺激の認識に関しては、認識細胞説やお婆さん細胞説などとも言われる。例えば、動物に様々な刺激を見せながらニューロン活動を記録する実験では、同じ刺激を数回から数十回繰り返し提示し、その都度の活動を全て足しあわせた加算平均ヒストグラムによりニューロン活動をみる。ニューロン活動は不安定であり、一回だけの記録ではその特徴が分かりにくいからである。しかしその動物がその刺激を認識するには、繰り返し加算は必要ない。つまり、一つのニューロンが単独である刺激をコードできるとは、とても考えられない。ほとんどのニューロンは常に不規則な自発発火を繰り返しており、発火間隔の変動を表すその標準偏差は、平均値とほぼ同じで極めて大きい。これは、膨大な数のニューロンが回路網を作る実際の脳では、不可避の現象である。つまり、1つのニューロンは他のニューロンからのシナプスを数千から1万も持っているため、個々のシナプス入力がまれで、それによる個々の膜電位変化が小さくとも、結局膨大なシナプス入力を常に受け取っていることになる。そして細胞全体の膜電位には脳波のようなランダムな変化が生じ続け、それが不規則に閾値を超えることで、ランダムな自発発火を繰り返すことになるのである。さらにまた、もし特定の情報に対して極めて規則的で高頻度な発火を示したとしても、それを受けとる次のニューロンのシナプス後膜の応答性も鈍く、15ヘルツ以上の発火はそこでゆがんでしまい、あまり意味をなさないという。結局、単一ニューロンはどれもSN比の悪い不安定なしろものであり、情報を十分にコードする単位にはなり得ない (Arieli et al., 1995)。

さらに単一ニューロン主義については、次のような実験的事実に基づく問題点もよく指摘される。1) 単一ニューロンの発火は、次のニューロンの細胞膜に極めて小さい変化しか起こし得ず、単独ではほとんど無力である。2) 実験場面で恣意的に選んだ事象の中でさえ、一つのニューロンがそれらのうちの複数に応答することも多い。3) ある特定の機能に関わる脳領域が壊れた際、他の部位がその機能を代行することがある（ニューロンの機能変化による代償）。また実験事実に基づかなくとも、以下の問題点は容易に思いつく。1) 事象の組合せは新たな事象を生み（お婆さん→笑っているお婆さん→笑いながら歩いているお婆さん）、それは無数に作れるが、有限な個々のニューロンでこのほぼ無限な事象に対応できるか（組み合わせ爆発の問題）。2) 情報間の連合、分離、類似度、構造化等を、個々のニューロンで十分にコードできるか。3) 多数のニューロンが毎日死滅しているにも関わらず、脳内の情報が次々死滅していかないのはなぜか。

2 集団的・協調的コーディングとセルアセンブリ

結局、何らかのニューロン集団が協調的に働くことにより情報をコードするという、集団的・協調的符号化（population ensemble coding）をどうしても考えざるを得ない。ただしここでの集団という言葉は、個々のニューロンが無個性で均質であり集団となって始めて意味を持つ、ということではない。ニューロンが個性的であることは、これまでの膨大な研究から十分わかっている。それら個性の協調が情報をコードすることである。つまり、単一ニューロンの個性を生かしながら、少数の局所集団から膨大な大集団までのどこをも含み得る、連続性のある動的な回路を、脳内情報をコードする基本的単位と考えるべきであろう。このような、情報を担い得る連続性のある動的な回路は何かとなると、かつて心理学者 D.O.Hebb が唱えたセルアセンブリ（cell assembly 細胞集成体: Hebb, 1949）をまず思いつく（図1）。セルアセンブリとは、協

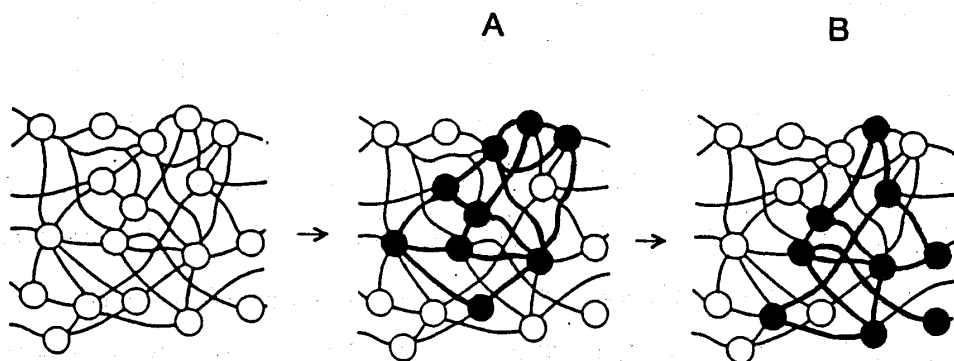


図1 セルアセンブリの概念図。情報の違いに対応して機能的シナプス結合が変化し、異なるセルアセンブリ（A・B）が作られる。その際、どちらの回路にも重複して関わるニューロンがある。

調的ニューロン集団により随時形成される機能的回路である。個々のニューロンが機能の異なる複数の回路に重複して結合し、なおかつ必要な情報処理に応じて回路内や回路間の結合を変化させ、大小の閉回路を随時形成する。複数の情報処理の同時進行が可能なわけで、まさしく脳独特の並列分散処理の実現である。同じ性質のニューロンが単に集まるだけの量作用説(mass action)とは異なり、回路内の個々のニューロンもある程度の個性を持っている。回路を構成するニューロンを結合するシナプス強度の増減は、Hebb則、つまりシナプス前ニューロンと後ニューロンの活動相関により制御される。そこで、このようなセルアセンブリが脳の情報処理の基本コードとして働いているか否か、そしてもし働いているなら、その実態はどのようなものか、について実験的に検討する必要がある。

3 実験的研究のストラテジー

それでは、脳にどのような情報処理をさせることが、セルアセンブリの実態を探る実験として最も相応しいのであろうか。セルアセンブリによる集団的・協調的コーディングは、多数情報の表現、情報の類似度や相違度の調節、連合・連想や再生・再認の実現、概念の形成、などによって特に都合がよい。そしてこれらの機能が全て関係するのが、記憶情報処理である。つまり、記憶情報処理からセルアセンブリの実態に迫ることが、実験研究のストラテジーとしてより適切と思われる(Palm, 1990)。次の問題は、セルアセンブリという「情報処理にあわせて結合を動的に変化させる機能的な回路」というものを、どのように測定するかである。言うまでもなく、これを構造の研究から同定することは不可能である。また、実際に動物が情報処理をしている時のみこの機能的回路は働くわけであるが、その際この回路全体を直接可視化して測定することも、現在の技術では不可能である。しかし、部分的であれいくつかの状況証拠を得ることが出来れば、このような回路が働いていることは十分示唆し得る。

セルアセンブリの主な特徴は2つある。異なる回路間でのニューロンの重複(neurons overlapping)と、機能的シナプス結合の変化による回路自体の動的な変化(connection dynamics)である。そこで、ある記憶情報処理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、それぞれ基本コードとして働いているとする(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中にも、それらに関連した特異的活動を示すはずである。また重複部分以外のニューロンは、それぞれどちらかの記憶情報処理中にのみ、特異的活動を示すはずである。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機能する。つまり、記憶情報処理の種類の違いによりシナプス結合の変化が起こるはずである。まとめるならば、複数の記憶情報処理において、単一ニューロンの機能重複と機能的シナプス結合の変化の両者を示すことが出来れば、セルアセンブリが基本コードとして働いている有力な状況証拠となる、ということである。そこで、複数の記憶情報処理として何を取り上げ、それを実験的にどう設定するかが、次の問題となる。以下、2つの実験例を紹介する。

4 実験例 1 (Sakurai, 1992; 1993; 1994) - 作業記憶と参照記憶

4.1 作業記憶と参照記憶

まずはじめの実験では、高次な宣言的記憶 (declarative memory) である作業 (作動) 記憶 (working memory) と参照記憶 (reference memory) の2つを選んだ。作業記憶とは、時間的文脈 (temporal context) に基づく個別性の強い動的な記憶であり、参照記憶とは、時間的文脈に基づかない普遍性の強い固定的な記憶である。日常的な例としては、前日の夕食に何を食べたかだけを毎日憶えていくことは作業記憶であり、ある人が夕食として好きなものが何であるかを憶えておくことは参照記憶である。実験事態における操作的定義としては、記憶課題内の個々の試行それぞれにおいてのみ有効な記憶が作業記憶、課題内の全ての試行に共通して有効な記憶が参照記憶となる。そこで、音刺激を用いたラット用の作業記憶課題と参照記憶課題を考案した。高音と低音のどちらかを提示する試行を、5秒間隔で次々とラットに与える。作業記憶課題では、直前の試行と異なる音が提示された時のみパネルを押すことが正解となる。そこでは、直前の音のみを憶えておくことを試行毎に繰り返さねばならない。それに対し参照記憶課題では、高い音が提示された時のみパネルを押すことが正解となる。つまり、高音一押す、という全試行に共通な記憶を用いればよい。そしてこの2種類の課題を同一ラットに訓練する。ここで重要なことは、これら2つの記憶課題は、装置、刺激、時間変数などが同一で、正しく反応するための記憶情報処理の種類だけが異なっているということである。このようにすることで初めて、同一のニューロン活動とそれによる機能的回路を、作業記憶と参照記憶の間で比較することが出来る。

4.2 複数ニューロン活動の同時記録

記憶課題の訓練終了後、手術により、複数のニューロン活動を同時記録するための5連電極(各

電極の間隔は約200ミクロン)と、それを装着したマイクロドライブ(電極をミクロン単位で脳内に刺入していくための装置)をラットの頭部に取り付ける。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する。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。各電極からそれぞれ1つのニューロン活動を記録することが可能であるが(実際には5本の電極全てから同時記録出来ることは極めて希である)、1本の電極が2個以上のニューロン活動を導出した場合は、時間振幅式波形弁別器(time-amplitude window discriminator)を用いて波形を分離し、個々のニューロン活動に分けて導出する。このようにして、ラットが作業記憶課題と参照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。

4.3 単一ニューロンの機能の同定 - 機能重複について

まず各記憶課題遂行中のニューロン活動について解析した。具体的には、提示刺激の種類、次の反応の種類、次の反応の正誤、等と、ニューロン活動との対応について統計的に解析し、各ニューロンが、刺激弁別、刺激保持、反応制御、刺激比較、等のいずれの機能と関わるかについて、作業記憶課題と参照記憶課題に分けて明らかにした。その結果、例えば刺激弁別に関与するニューロンについては、海馬体(CA1, CA3, DG)のニューロンは、作業・参照記憶のどちらか一方にのみ関わっており、また参照記憶にのみ関わるものがより多かった。しかし聴覚皮質(AC)では、海馬体と同様の分布も見られるが、作業・参照記憶に重複して関わるニューロンも多数存在していた。また反応制御に関与するニューロンについて見てみると、海馬体には作業・参照記憶のどちらかにのみ関わるニューロンがあり、さらに作業記憶にのみ関わるものがより多かったが、作業・参照記憶に重複して関わるニューロンも多数あることがわかった。これらの結果をまとめると、海馬体と聴覚皮質とでは、ニューロンがより関与する機能には違いがあるものの、作業・参照記憶の双方に重複して関わるニューロンもあれば、どちらか一方にのみ関わるニューロンもあった、ということである。このことは、図1で示したセルアセンブリ間の部分的重複、つまりスパースコーディング(Meunier et al., 1991; 森田, 1991)を示唆しており、その重複の割合は、ここでの記憶情報処理(作業・参照)に関わるニューロンの3分の1程度と言えそうである。

4.4 ニューロン間の機能的シナプス結合の解析 - 動的な結合変化について

実際に記憶課題を遂行している動物から、ニューロン間の機能的シナプス結合(functional connectivity)を測定することは難しい。しかしそれを可能とする唯一の方法が、ニューロン活

動間の相互相関解析 (cross-correlation) 法である。この方法については外山 (1985) に詳しい。簡単に述べると、同時記録した複数ニューロンの各ペア (2つ1組) を対象とし、その一方のニューロンが発火した時点を常に中央ゼロ点に置き、その時間的前後におけるもう一方のニューロンの発火頻度を、加算ヒストグラムとして表示する方法である。このようなヒストグラムをコリログラム (correlogram) と呼ぶが、オリジナルのコリログラムから、刺激性相関のみを表すシャッフル後のコリログラム (shuffled correlogram) を差し引いた差異コリログラム (differential correlogram) を作ることによって、神経性相関としての機能的シナプス結合を表わすことが出来る (桜井, 1993)。

この方法により、両記憶課題を遂行している際に同時記録した複数ニューロン間の機能的シナプス結合を解析した。まず明らかになったことは、5連電極のうち隣合う2本 (200ミクロン間隔) より離れた電極間で記録されたニューロンペアの間では、コリログラムのピーク、すなわち機能的シナプス結合が全く見られなかったことである。そして作業・参照記憶課題間での比較、つまり記憶情報処理の種類による変化に関しては、どちらかの記憶情報処理の時のみ結合を示す機能的シナプスが、たしかに存在した。例えば海馬CA1でのニューロンペア間のコリログラムには、作業記憶課題中にのみ中央ゼロ点から右に約1ミリ秒ずれたピークが見られるものがあり、一方のニューロンからもう一方への興奮性の機能的シナプス結合が、作業記憶を用いている時のみ働いていることがわかった。その他、逆に参照記憶中にのみ機能するシナプス結合なども見つかった。このような、記憶課題間で結合を変えるシナプスは、海馬体と聴覚皮質どちらにおいても10%—20%存在し、その割合は部位間で差がなかった。つまり、記憶情報処理の種類により結合を変える動的なシナプスが、どの部位にも一定の割合で存在したのである。これもやはり、図1が示すようなセルアセンブリの存在を示唆している。

5 実験例2 (Sakurai, 1996a) - 異なる刺激 (聴覚—視覚, 要素—複合) の記憶

5.1 セルアセンブリの一般性

上記の実験1は、異なる記憶情報処理 (作業記憶と参照記憶) の双方に重複して関わるニューロンと、それら記憶情報処理の間で変化する機能的シナプス結合が、確かに存在することを示した。つまり、記憶情報処理の基本コードとしてのセルアセンブリの存在を示唆したのである。それではこのようなセルアセンブリの存在は、他の記憶情報処理においても同様であろうか？ ラットなど齧歯類の聴覚 (側頭) 皮質は、構造的にも機能的にも発達しており、特にそのニューロ

ンの特性は、音の記憶の形成過程で変化しやすいことも分かっている。このことから、実験1での聴覚皮質の結果は、音の記憶を対象としたからかもしれない。しかし、特定の感覚モダリティの処理のみに関与しているとは思えない海馬体のニューロンにおいても、同様の結果を得た。つまりセルアセンブリは、聴覚のみでなく他の感覚モダリティの記憶においても、一般的な基本コードとして機能しているのかもしれない。そこでその点をより明らかにするために、実験1で行った、同じ刺激（聴覚）に対し異なる記憶情報処理をする課題間の比較、とは対照的な、異なる刺激（聴覚－視覚、要素－複合）に対し同じ記憶情報処理（弁別）をする課題間の比較、について実験を行った。

5.2 聴覚要素、視覚要素、視聴覚複合、の各刺激の記憶課題

視覚刺激と聴覚刺激、及び、要素刺激と複合刺激、それぞれの記憶情報処理について体系的に比較するため、3種類の記憶課題を考案した。いずれの課題の試行においても、弁別刺激を提示した後パネル前のドアを開ける。まず聴覚の要素刺激の記憶を見るため、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設定した。次に視覚の要素刺激の記憶を見るため、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、視覚単純弁別課題を設定した。そして聴覚と視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、高音と右光という、特定の音と光の同時提示による複合刺激に対してのみ Go 反応をする、視聴覚複合（configural）弁別課題を設定した。ここで重要なことは、これら3つの記憶課題は、装置、時間変数、そして記憶情報処理の種類が同一で、記憶の対象となる刺激の種類だけが異なっているということである。これら3つの記憶課題を同一ラットに遂行させ、その際の海馬体と側頭皮質の複数ニューロン活動を、先と同様の方法で同時記録し解析した。

5.3 単一ニューロンの機能重複

まず、各記憶課題遂行中のニューロン活動を解析した。具体的には、試行間間隔期での活動に対する弁別刺激提示期の活動変化について統計的に解析した。そして、課題で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別的応答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場合、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した。その結果、いずれか1つの課題つまり記憶情報処理のみに関わるニューロン、いずれか2つの記憶情報処理に重複して関わるニューロン、3つの記憶情報処理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%ずつの等しい割合で存在した。これは先の実験1と同様に、異なる刺激の記憶情報処理に重複して関わるニューロン間のスパースコーディングを示唆している。その部分的重複の割合は、ここでの3種の記憶情報処理に何らかの形で関わるニューロン全体の3分の1程度であり、これも実験1とほぼ等しい割合と言える。

5.4 機能的シナプス結合の変化

2つ以上の記憶課題に関わるニューロン、つまり機能重複を持つニューロンは、単独では記憶課題の違いを識別できない。しかし、互いに重複したセルアセンブリそれぞれが、各記憶課題をコードしていると考えれば、これら機能重複ニューロンの存在をうまく説明できる(図2)。

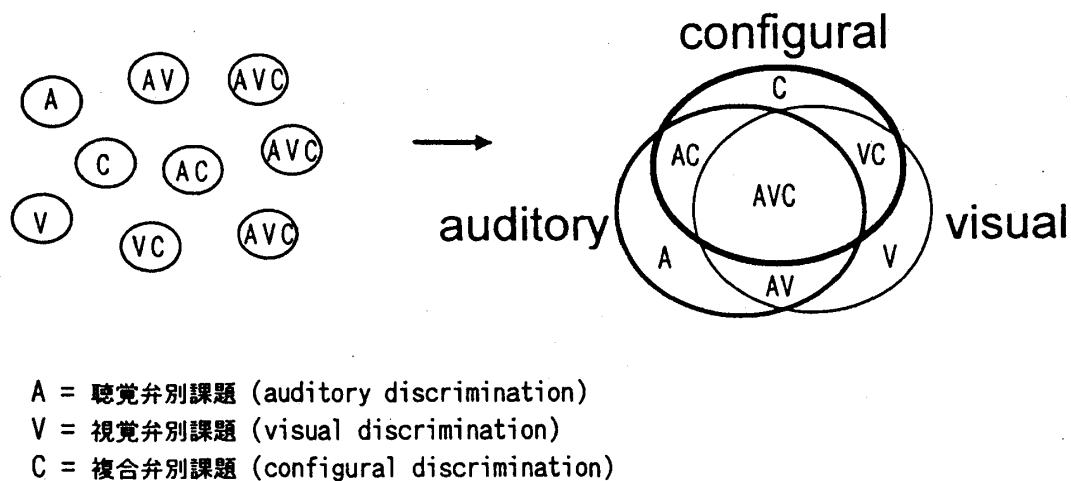


図10 左図は、実験で見つかった記憶課題関連ニューロンの種類と割合。右図は、それらニューロンを含むセルアセンブリによる、各記憶課題 (auditory, visual, configural) のコーディング。

もしそうであるなら、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。また同じセルアセンブリに属さないニューロン間には、逆に活動相関は見られないはずである。そこで先の実験と同様に、各記憶課題遂行中に同時記録したニューロン間の相互相関解析を行った。その結果、たしかに図2を支持する事例が有意に多く見つかった。例えば、3つの記憶課題全てに関わっていた海馬CA1ニューロン同士は(図2のAVC)、常に同じセルアセンブリに属していることから、全ての記憶課題の遂行中に、機能的シナプス結合による活動相関を示すはずであ

るが、そのとおりの結果であった。また、1つのニューロンは視覚弁別課題と複合弁別課題に関わっており (VC) , もう一方のニューロン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 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、やはりその通りの結果であった。

6 今後の研究方略

今後新しい実験技術の開発と導入が必要であることは言うまでもない。しかし、従来の技術をより生かし、新たな技術をより貢献させるためにも、かつて Hebb が唱えたセルアセンブリ説をより動的な観点からとらえ直した、斬新な理論の構築が一層必要となるはずである (例えば Fujii et al., 1997) 。そしてそのようなセルアセンブリが、知覚、認識、記憶、運動、思考、などの情報処理をどのように実現しているのか、そしてそれらの情報処理のため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詳細に明らかにしていく必要がある (Sakurai, 1996b; 1997) 。

引用文献

1. Arieli, A., Shoham, D., Hildesheim, R. and Grinvald, A. (1995) Coherent spatiotemporal patterns of ongoing activity revealed by real-time optical imaging coupled with single-unit recording in the cat visual cortex. *J. Neurophysiol.*, 73: 2072-2093.
2. Barlow, H. B. (1972) Single units and sensation: a doctrine for perceptual psychology? *Perception* 1: 371-394.
3. Fujii, H., Ito, H., Aihara, K. and Tsukada, M. (1997) Dynamical cell assembly hypothesis - theoretical possibility of spatio-temporal coding in the cortex. *Neural Networks*, In press.
4. Hebb, D. O. (1949) *The organization of behavior - a neuropsychological theory*. Wiley: New York. (白井常訳, 行動の機構. 岩波書店, 東京, 1957)
5. Meunier, C., Yanai, H. and Amari, S. (1991) Sparsely coded associative memories:

- capacity and dynamical properties. *Network*, 2: 469-487.
6. 森田昌彦 (1991) 連想記憶の神経回路モデル. *科学*, 61: 223-230.
 7. Palm, G. (1990) Cell assemblies as a guideline for brain research. *Concepts Neurosci.*, 1: 133-147.
 8. Sakurai, Y. (1992) Auditory working and reference memory can be tested in a single situation of stimuli for the rat. *Behav. Brain Res.*, 50: 193-195.
 9. Sakurai, Y. (1993) Dependence of functional synaptic connections of hippocampal and neocortical neurons on types of memory. *Neurosci Lett.*, 158: 181-184.
 10. 桜井芳雄 (1993) 作業・参照記憶に関わる海馬・皮質系内の神経回路. *ブレインサイエンス最前線 '94*, 講談社, pp.52-68.
 11. Sakurai, Y. (1994) Involvement of auditory cortical and hippocampal neurons in auditory working memory and reference memory in the rat. *J. Neurosci.*, 14: 2606-2623.
 12. Sakurai, Y. (1996a) Hippocampal and neocortical cell assemblies encode memory processes for different types of stimuli in the rat. *J. Neurosci.*, 16: 2809-2819.
 13. Sakurai, Y. (1996b) Population coding by cell assemblies - what it really is in the brain. *Neurosci. Res.* 26: 1-16.
 14. Sakurai, Y. (1997) The search for cell assemblies in the working brain. *Behav. Brain Res.* In press.
 15. 外山敬介 (1985) インパルス-インパルス相関. *生体の科学*, 36: 422-425.