

## 論文の内容の要旨

論文題目 対連合学習に基づく長期記憶の側頭葉ニューロン表現

氏名 酒井邦嘉

神経科学における中心的な謎の一つに、脳が外界の特徴をどのように認識するのかという問題がある。認識のための符号化の生理学的基礎は、神経細胞の時空間的な発火パターンにある。大脳皮質の感覚野において、感覚情報の主要な特徴がまず解析され、次に連合野でそれらが統合されると考えられてきた。特徴抽出の初期段階における最も有名な研究は、Hubel & Wiesel による視覚皮質における機能構築の発見である。単一ニューロンからの活動電位の記録は、視覚刺激のパラメータ（方向や大きさ、色など）に対し皮質細胞が選択的に反応することを明らかにした。さらに、視覚情報の高次処理を行う霊長類の側頭葉皮質において、より複雑な刺激に対する選択的な神経活動が報告されている。一方、サルの下側頭葉の両側性破壊によって視覚記憶課題の障害が生ずる。従って、側頭葉皮質は、視覚再認過程で本質的な役割を果たしていると考えられる。しかしながら、認識の符号化機構は部分的にしか解明されていない。

記憶は認識の最終段階であると考えられるので、記憶情報を長期的に貯蔵するための符号化を明らかにすることが、問題の鍵となるであろう。もし、特別

な条件下の学習のみで獲得可能な反応選択性をニューロンが示したならば、これらの細胞群は、長期記憶を符号化する構成要素に関連したものだと言える。本研究において、対連合課題 (pair-association task) を訓練した日本ザルの側頭葉前部より、単一ニューロンの記録を行った。この課題は、連合学習を通して長期記憶を直接的に解析できるものであり、同様のものがヒトの記憶テストにも用いられている。我々は、対連合図形の長期記憶を表現する2種類の課題関連ニューロンを発見したので、ここに報告する。

### 1) 対連合学習のパラダイム

我々は、24枚の Fourier descriptor 図形を計算機で合成し、幾何学的に異なるものを合わせて12組の対連合図形 (paired associates) を準備した。こうした人工図形を用いる利点の一つは、訓練前のサルにとって全く新しい視覚刺激であることである。対の組合せは、基本的にランダムであり、かつ固定されているので、この対連合図形を記憶しなければ正しく連想され得ない。従って、実験的に統制された2枚の図形間の連想を解析することができる。

対連合課題における試行を繰り返すことにより、2頭のサルに12対の図形を記憶させた。各試行では、まず手がかり刺激である1枚の図形が画面上に1秒間提示される。サルは、この図形の対となる他方の図形を思い出して、4秒の遅延期間を待たなくてはならない。その後、2枚の選択図形が示されるが、その一方は正解で、他方は異なる対から任意にとった図形である。サルがこの対連合図形を正しく手で触ると、報酬のジュースが与えられる。100%近い成績が得られようになったところで、この課題を遂行中のサルの側頭葉前部から、金属微小電極により単一ニューロンの細胞外記録を行った。

### 2) 対符号化ニューロン (pair-coding neuron)

第1に発見されたニューロン群は、手がかり刺激の提示期に、対連合図形の両方に選択的に反応するものである。いくつかのニューロンでは、対連合図形の両方が、幾何学的類似性は低いにもかかわらず最適刺激であった。これらの

細胞を、対符号化ニューロンと呼ぶことにする。

577 個の記録された単一ニューロンのうち、91 個は図形に選択的な反応を再現性良く示した。それらの最適刺激は、用いた図形セット全体を含む。91 個のニューロンのうち 32 個は 1 枚の図形にしか反応しなかったが、59 個は 2 枚以上の図形に反応した。我々は各ニューロン毎に 2 種の結合指数 (Coupling Index) を定義して、この 59 個の細胞の応答性を解析した。結合指数  $Clp$  は、対連合図形に対する反応の相関を表し、他方の結合指数  $Clr$  は、24 枚の図形間のランダムな組合せに対する反応を評価するものである。後者の指数  $Clr$  は、2 枚の図形間の訓練されていない連想に対する実験的コントロールとなる。各ニューロンに対し、対指数 (Pair Index)  $PI = Clp - Clr$  を計算して検定したところ、対連合図形に対する反応に相関があることは統計的に有意であった。従って、これらのニューロンの反応選択性は、対連合課題の学習によって獲得されたものであることが結論できる。

この結果によると、獲得された対連合は、重要な符号化能力と見なし得ることが明らかとなった。連合学習が本質的に必要であるので、この符号化の様式を連合性符号化 (associative coding) と呼ぶことにする。対符号化ニューロンの特徴は、個々のニューロンが対連合図形の両方を符号化できるように、長期記憶が貯蔵されていることを示唆している。連合性符号化の基礎は、2 枚の図形が常に対として提示されるような繰り返し学習における、シナプス結合の変化にあると考えられる。

### 3) 対想起ニューロン (pair-recall neuron)

第 2 に発見されたニューロン群は、遅延期の中に図形選択的な活動性を示すものである。ある 1 枚の図形が、記録中の単一ニューロンに対する、手がかり刺激提示期での最適刺激だったとしよう。この図形の対となる他方の図形が手がかり刺激として提示された試行では、手がかり刺激提示期の弱い反応とは対象的に、遅延期において最も高い活動が持続した。この遅延期の活動は、選択図形が現れるまで漸増の傾向を示した。対連合図形のうち、一方が手がかり刺

激提示期の最適刺激で、他方が遅延期に図形選択的な最も高い活動性を起こすような細胞を、対想起ニューロンと呼ぶことにする。

91 個の細胞のうち 11 個において、図形選択的な遅延期の活動が、その試行の手がかり刺激に対する反応を上回った。このうち、10 個が対想起ニューロンであった。最適刺激の対となる図形の提示に続く遅延期の活動は、単なる感覚性後発射ではなく、遅延期の中で発火頻度が有意に増加する。対照的に、最適刺激自身の提示に続く活動は、遅延期において有意に減少した。

対想起ニューロンの図形選択的な遅延期の活動は、実際に見た図形ではなく、手がかり刺激によって想起される対連合図形と密接に関連している。記憶情報の想起過程に対する神経機構は未知であるが、対想起ニューロンを含んだ過程であることは十分予想され得る。

最近の破壊実験によると、両側の側頭葉内側部を切除したサルは、対照群とは異なり、訓練の制限期間内に対連合課題を再学習することができない。従って、この課題で使われる記憶は、この脳部位の働きを必須とするような種類の記憶に対応する。側頭葉内側部は、ある一過性の情報が長期記憶における持続的な表現を獲得するための、固定化の過程に必須であると考えられてきた。側頭葉前部は、内側部辺縁系の記憶系と視覚系とを結びつけている部位であるので、ここに報告した特徴的なニューロンは、記憶貯蔵のための構成要素として役立っており、想起過程においても活性化されるものと考えられる。

視覚図形を用いた対連合学習は、本研究で初めて単一ニューロンの記録実験に適用されたものであり、長期記憶の神経機構を解析するための新しいパラダイムとして期待される。本実験は、側頭葉前部のニューロン群が、視覚刺激に対する反応の選択性を連合学習によって獲得し得ることを直接的に示した。この結果は、長期記憶の貯蔵と想起の過程のニューロン表現を明らかにすると同時に、従来知られていた特殊な刺激選択性を持つニューロン群に対し、1つの明確な構成原理を与えるものである。