

分子—海馬—記憶

—第Ⅱ部：記憶制御装置としての海馬—

酒 井 邦 嘉 宮 下 保 司

BRAIN and NERVE

第 43 卷 第 2 号 別刷

1991年 2 月 1 日 発行

医学書院

総説

分子—海馬—記憶*

—第II部：記憶制御装置としての海馬—

酒井 邦 嘉** 宮 下 保 司

Key words : memory, hippocampus, autoassociative neural network, amnesia

本稿は、海馬を中心に据えて記憶研究の現状を広範な分野から概観し、分子レベルから行動レベルまでの一貫した理解を目指す1つの試みである。第I部では、海馬におけるLTPおよびLTDを中心として、可塑シナプスの分子機構について解説した(酒井・宮下1990)。分子レベルでのアプローチにおいては、生理学と生化学の方法を相補的に適用することが重要である。この第II部では、さらに解剖学および神経学、そして心理学や情報科学等の観点を総合しながら、記憶の問題について考えてみる。特筆すべき最近の知見として、逆向性健忘の時間依存性が実験的に明らかにされたことが挙げられる。この結果は、記憶の形成において海馬がある限られた時間でだけ必要とされるということを示している。

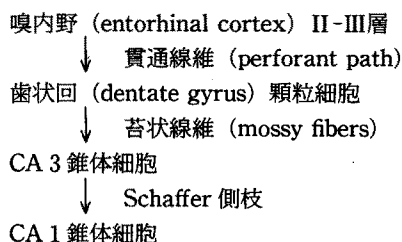
III. 海馬における神経回路網

第II章では、海馬ニューロンの素子としての性質を分子レベルから検討して、そのシナプスの持つ可塑性が記憶の形成と保持に重要であることを示した。次に、この機能素子の集合体である海馬が、どのような神経回路網(neural network)として構築されているのかを考えてみる。そのためには、まず海馬の解剖学的な構造を理解することが必要であろう。その上で、海馬の機能を示唆し得るようなモデルが検討の対象となる(Brown & Zador 1990)。

1) 海馬内の神経結合

海馬は円筒状の構造体であり、C字状に視床を取り

囲んでいる。その長軸に対して垂直に切ると、Fig. 1のように見える。Ramón y Cajal (1902)は、このスケッチに多くの矢印を書き込んでいるが、これは神経伝達の方向性、すなわち海馬内の情報の流れを表したものである。Cajalの先駆的な洞察力が感じられよう。この中で最も基本的な神経結合は、次の3シナプス性の経路である。



海馬内の情報の流れがこのように一方向性である点は重要な特徴であり、これと逆向きに直接投射する線維はない。この経路を含む海馬領域(hippocampal region: 海馬体(単に海馬と呼ぶ)に嗅内野を含めた領域)の全体的な神経結合を、Fig. 2に示した。主要な回路は、嗅内野(EC) → 歯状回(DG) → CA 3 → CA 1 → 海馬台(S)と続いて嗅内野に戻る、興奮性の結合である。これらの線維連絡は、主としてFig. 1の面に平行な数百 μm の切片内に保たれるものと従来考えられてきた(Andersen et al. 1971)。しかしこれと垂直な方向の結合も同様に重要であり、海馬を3次元の構造体と見なす必要がある(Amaral & Witter 1989)。最近の総説(Amaral 1987, 石塚1989)で

*Molecule—Hippocampus—Memory. Part II: Hippocampus as a Memory Control Apparatus

**東京大学医学部第一生理学教室(〒113 東京都文京区本郷 7-3-1) Kuniyoshi Sakai and Yasushi Miyashita: Department of Physiology, School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

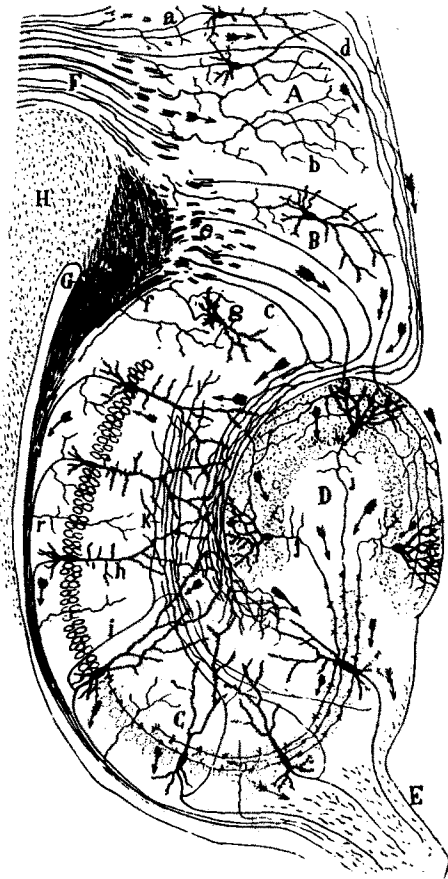


Fig. 1 Scheme of the Structure and Connections of the Hippocampal Region. (From Ramón y Cajal 1902)

A, entorhinal cortex ; B, subiculum ; C, Ammon's horn (CA1-CA3) ; D, dentate gyrus ; E, fimbria ; F, cingulum ; G, crossed angular bundle ; H, corpus callosum ; d, perforant path ; h, pyramidal cells in field CA1 ; i, Schaffer collaterals ; j, mossy fibers.

は、海馬の投射様式が詳しく議論されている。

海馬台およびCA1から嗅内野の深層(IV-VI層)へ投射があり、嗅内野の深層はさらにそのII-III層(貫通線維の出力層)を支配している(Köhler 1986)。他に、海馬台から前海馬台(PrS)・傍海馬台

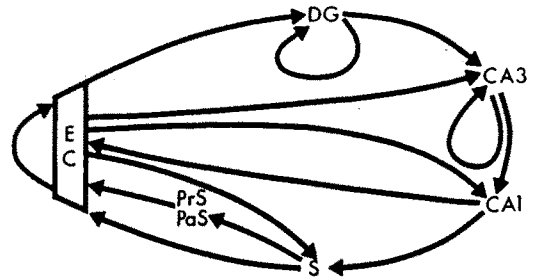


Fig. 2 Intrinsic Circuits of the Hippocampal Region. (From Amaral & Witter 1989)

Abbreviations : DG, dentate gyrus ; EC, entorhinal cortex ; PrS, presubiculum ; PaS, parasubiculum ; S, subiculum.

(PaS)を経て嗅内野II-III層に至る経路もある(Fig. 2)。従って、海馬の各領域が閉回路の一部を構成していると言うことができる。しかし、このループにおいて、投射パターンに基づく情報の変換様式は、まだ十分に明らかにされてはいない。また、この閉回路には独立したバイパスがいろいろと存在する。例えば、貫通線維は、歯状回だけではなくCA3・CA1や海馬台にも直接投射する(Fig. 2)。但し、歯状回はCA3より先には投射しない。こうした傍系の経路がどんな機能的意味を持つのかはわかっていない。また、バスケット細胞等による抑制性の結合も重要であると考えられる。サルの嗅内野は、細胞構築上さらに7つに分けられるという(Amaral et al. 1987)。解剖学の進歩に伴って各領域の微細構造が明らかにされ、順行性および逆行性トレーサー(WGA-HRPやFast blue等)を用いた実験により、それらの機能的な結合が解明されつつある現状である。

海馬の神経回路網の中でもう1つの特徴的な点は、CA3における連合性の結合である。これは、CA3錐体細胞の軸索側枝が、他の多くのCA3錐体細胞に投射するものである。1つのCA3錐体細胞についてみると、ラットでは、約50個の苔状線維シナプスがあるのに対し、約6000個の連合線維シナプスが存在する(脚注参照)。結合率に換算すると、顆粒細胞全体

脚注 : Amaral et al. (1990) による計算の概要を示す。1本の苔状線維は、約140 μm の間隔で、約14個の en passant 型シナプスをCA3細胞の樹状突起基部に作る。歯状回には 1×10^6 の顆粒細胞があり、CA3には 3×10^5 の錐体細胞がある。1本の苔状線維が14個の異なるCA3細胞上に終止するという仮定により、 $46 (= 14 \times 1 \times 10^6 / 3 \times 10^5)$ 個の苔状線維シナプスが1個のCA3錐体細胞上に存在する。これは、顆粒細胞全体の0.0046% ($46 / 1 \times 10^6$)に相当する。また、CA3錐体細胞からの連合・交連線維が終止する放線層および上昇層には、1個のCA3細胞当たり約12000個のspineがある。連合線維と交連線維の数が等しいとすると、連合線維のシナプスは約6000個存在することになる。各シナプスが異なる細胞に由来すると考えると、これはCA3錐体細胞全体の約2% ($6000 / 3 \times 10^5$)に相当する。

の約0.005%から投射を受け、CA3錐体細胞全体の約2%から連合性投射を受けることになる (Amaral et al. 1990)。このように高い頻度の連合性結合は、CA1では見られない (Amaral & Witter 1989)。CA3は、その回路上の位置および特異的な結合様式から考えると、海馬内の情報処理において中心的な役割を果たしているものと考えられる。このことについては、本章・第3節で詳しく議論する。

2) 海馬の入出力経路

海馬領域において、大脳皮質からの入力を直接受けているのは、主に嗅内野 (area 28) である (他に海馬台複合体にも入力がある)。嗅内野に投射するパターンは、各皮質領域によって異なっている (Insausti et al. 1987 a)。また、嗅内野の外側部 (rhinal sulcus に沿った部分) から内側部方向の帯域は、歯状回の尾側部から吻側部へ勾配を持って投射する (Witter & Groenewegen 1984, Witter et al. 1989)。従って、大脳皮質からの情報は、嗅内野における位置的なパターンに従って集約された後に、海馬へと伝えられるのであろう。なお、サルの下部側頭皮質のTE野腹側部は、海馬CA1と直接の相互投射を持つことが報告されているが (Iwai & Yukie 1988, Yukie & Iwai 1988)、異論もある (Suzuki & Amaral 1990)。

嗅内野に対する主要な皮質入力は、嗅周野 (perirhinal cortex, areas 35 & 36) と海馬傍回 (parahippocampal gyrus, areas TF & TH) である。但しそれぞれの境界については、まだ共通理解が得られるほど確定していない。Fig. 3 に示すように、これらの領野は、さらに広範な側頭葉・前頭葉・頭頂葉の各連合野から、多種感覚性の入力を受けている。逆に、嗅内野のV-VI層から出力線維が出ており、海馬傍回への強い投射がある (Squire et al. 1989 a)。従って、海馬傍回は海馬からの重要な出力経路であり、海馬で処理された情報を、大脳皮質連合野や他の辺縁系に中継する (Van Hoesen 1982)。また、嗅内野は、扁桃核 (amygdala) 等の皮質下核やその他の皮質とも直接結びついている (Insausti et al. 1987 a, b)。例えば、帯状皮質 (cingulate cortex)、特にその脳梁膨大後部 (retrosplenial region, areas 29 & 30) から嗅内野に至る著明な投射がある。以上の知見をまとめると、大脳皮質の各領域からの情報は、嗅内野に集められてから海馬で処理を受け、再び嗅内野を介して脳の各領域へ送られる。

海馬の入出力線維の中には、両側の海馬を結ぶ交連線維 (commissural fibers) がある。ラットやウサギでは、CA領域と歯状回に顕著な交連線維が認めら

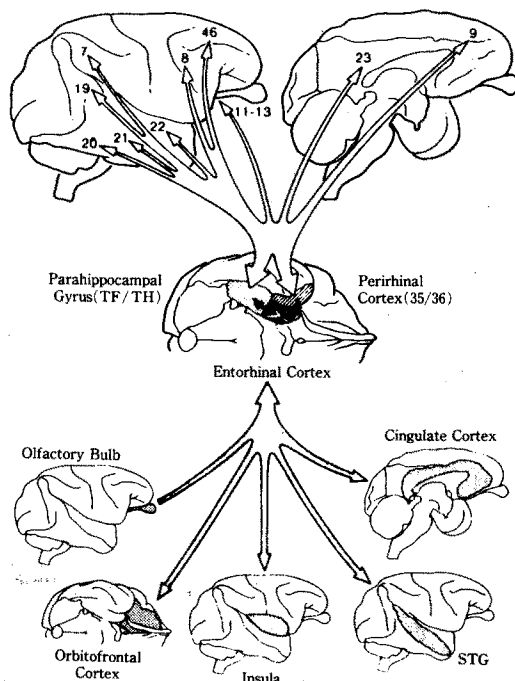


Fig. 3 Cortical Afferent and Efferent Connections of Entorhinal Cortex.

The major cortical input into the entorhinal cortex originates in the adjacent parahippocampal gyrus and perirhinal cortex. These regions in turn receive projections from several polysensory associational regions in the temporal, frontal, and parietal lobes. The entorhinal cortex also receives cortical inputs directly from other presumed polysensory regions and one unimodal input from the olfactory bulb. With the exception of the olfactory projection, these projections are reciprocal. (From Squire & Zola-Morgan 1988)

れ、しかも部位的な投射パターンが保たれている。しかしこれには種差があって、サルでは、海馬の吻側部と歯状回の連合部が交連線維で結ばれているのにすぎない (Amaral 1987)。サルで最も顕著な交連線維は、前海馬台から対側の嗅内野内側部 (III-IV層) に投射するものである (Amaral et al. 1984)。ヒトで左脳と右脳の間には機能差のあることが知られており、海馬の交連線維を介して両半球間の記憶情報を交換することは、重要な意味を持つものと考えられる。

皮質下核への海馬の出力としては、海馬台複合体より海馬采・脳弓 (fimbria・fornix) を経て視床前核および乳頭体に至る経路や、CA領域から中隔核複合体 (septal complex) への投射が著明である。逆に、内側中隔核や対角帯核から海馬への投射があり、その一

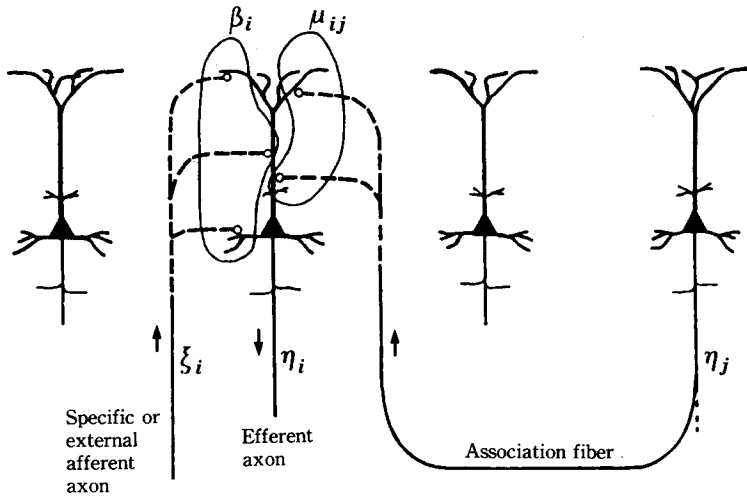


Fig. 4 Schematic Representation of Connectivity Discussed with Autoassociative Neural Network.

Connections marked with dashed lines may be mono- or polysynaptic. Four adjacent functional units are shown, each represented by one pyramidal cell. (From Kohonen et al. 1977)

部は脳弓を通過する。この入力、コリン作動性およびGABA作動性の線維を含んでおり、海馬の全体的な活動性の調節に役だっているものと考えられている。

大脳皮質連合野に由来する海馬への入力情報は、既に処理の進んだ多種類の感覚情報である。この情報は、嗅内野から歯状回に至る段階で統合され、CA3からCA1の段階、および海馬台から嗅内野の段階で再び分散する (Spuire et al. 1989 a)。従って、海馬の入出力に一定の関係を見出すのは難しいであろう。また、海馬の出力情報が、入力情報の起源となる部位に再び戻されるのかどうか明かではない。こうした問題に答えるためには、少なくとも現在の解剖学の知識だけでは不十分である。海馬の機能を推論するためには、その情報処理の過程を調べることのできるようなモデルが必要である。

3) 海馬の記憶制御モデル

海馬自体が長期的な記憶の貯蔵庫でないことは、海馬の損傷を受けたヒトの場合でも古い記憶は正常であるという事実に基づいている。一方、記憶痕跡が大脳皮質連合野に残されるとする考えは古くからあった。そこで、次のような作業仮説を以下の議論の中心としたい。

「海馬は、大脳皮質に長期的な記憶痕跡を形成するための記憶制御装置である。」

海馬を記憶システムの一つの要素としてとらえる際に、次の3段階に分けて考えることができる。第1に大脳皮質から海馬への入力、第2に海馬内での情報処理、第3に海馬から大脳皮質への出力である。ここでは、CA3の特異的な構造に基礎を置いたモデルを中

心として、海馬内の情報処理過程について考察する。

CA3の特異性は、舌状線維の入力と、連合性の線維結合という2点に集約される。まず後者の連合性に着目したモデル—自己連想型の神経回路網 (auto-associative neural network)—について説明しよう。最も単純化した形で、このモデルの肝要な点を Fig. 4 に示す。基本的な機能単位は、単一のCA3錐体細胞である。記憶情報は、一群のニューロンの時空間的な発火パターンによってコードされる (ensemble encoding) もとする。i番目の細胞において、CA3以外の領域から受ける入力の発火頻度を ξ_i とし、出力の発火頻度を η_i とする。入出力の直接的な結合を β_i と表し、i番目の細胞に対するj番目の細胞からの連合性結合を μ_{ij} とすると、入出力の関係式は次のように表される (Kohonen et al. 1977)。

$$\eta_i = \beta_i \xi_i + \sum_j \mu_{ij} \eta_j + \eta_0$$

ここで η_0 は、自発発火のレベルを定めるための補正項である。連合線維の可塑シナプスの時間変化は、次式で与えられる。

$$d\mu_{ij}/dt = \alpha \eta_i (\eta_j - \bar{\eta}_0)$$

ここで α は、シナプス可塑性を表す係数である。 $\bar{\eta}_0$ は平均的な自発発火のレベルを表し、 $\eta_j = \bar{\eta}_0$ の時、連合性の結合に変化が生じない。記憶される情報は、シナプスにおける伝達効率、すなわち結合行列 (connection matrix) μ_{ij} の値によって保持される。

このモデルにおいて、伝達効率の変化し得る可塑シナプスの存在は、最も重要な基礎を与えるものである。理論的には、シナプス前終末と後細胞が同時に発火した時に伝達効率が増大するという Hebb 型の可塑

シナプスを仮定している。第II章で解説したLTPは、その生理学的根拠を提供するものであり(Brown et al. 1990)、分子レベルから神経回路網のレベルへ橋が渡されるのは、まさにこの点においてである。

CA3の連合線維の作るシナプス上でLTPが生ずるという直接的な証拠はまだない。第II章・第7節で紹介したスライス標本におけるLTPの例では、連合線維と交連線維が混在した条件である。しかし、以上のような理論的考察から、CA3の連合線維においてもHebb型のLTPが起り得ると我々は推測している。

以上の枠組みは、概念的には既にMarr (1971)によって提出されていた。「小脳皮質の理論」・「大脳新皮質の理論」に続いて三部作を為すMarrの論文では、海馬皮質の理論を展開しながら、軸索側枝の持つ機能的意義について論及している。既に蓄えられた記憶内容を想起する際にその一部分しか入力として与えられなくとも、側枝の効果によって他に必要なニューロンが賦活化され、全体像を把握することができる。1971年のLomoによるLTPの報告を、Marrは追記の形で引用してその重要性を認めている。

自己連想型の神経回路網は、一部分の情報から必要な記憶情報を再現できるので、ノイズや干渉に強く、回路の損傷に対して安定に記憶を保持できるという利点を持っている。さらに、CA3の出力が時間的な遅延をもってフィードバックされるならば、この神経回路網で時系列的な記憶内容が保持できる(Kohonen 1989)。これは、Fig. 2のような海馬内の回路によって実現可能であるといえよう。また、連合性の入力に伴ってその結合が弱められる場合には、この回路は逆に新しい情報を選択的に抽出することができる(Kohonen 1989)。以上のように、CA3においては、記憶情報の保持と再生を動的に制御することが可能である。

歯状回にも連合性の結合が存在するが、その起始細胞は多形細胞層に限局しており、海馬の長軸方向に拡散して投射する(Amaral & Witter 1989)。従って、同じレベルでの直接のフィードバックは生じない。この連合線維は、嗅内野からの入力情報を統合するのに重要な働きがあると考えられる。また、歯状回からの出力線維はCA3より先に投射することはないので、歯状回の段階まで送られてきた情報は、すべてCA3において処理される。

次に、CA3のもう1つの特異性、すなわち歯状回からの苔状線維(mossy fibers)による入力について

考えてみる。第II章・第7節において、苔状線維の作るシナプスは、構造的にも機能的にも特異的であることを示した。特に、このシナプスで観察されるmLTPの性質は、前述の連合・交連線維シナプスにおけるLTPと異なっている。mLTPが連合性を欠いたものであるならば、苔状線維からの入力は他の入力を受けるシナプスに影響を与えるが、苔状線維のシナプス自身は他の影響を受けないことになる。

CA3錐体細胞が歯状回の顆粒細胞から苔状線維を受ける割合は、本章・第1節に示したように極めて小さいが、これは入力情報の分離(pattern separation)に役立つと考えられる(Rolls 1989 a, b)。つまり、CA3の錐体細胞は、発火中の顆粒細胞のごく一部分から歯状回における情報を受け取ることになるからである。その結果、異なる情報はより明確に区別され、記憶内容の信頼度と容量が共に増加する。

CA3の錐体細胞は、この他に貫通線維の入力を直接受取っているが(Fig. 2)、この結合は苔状線維ほど疎らではない。貫通線維からの情報は、苔状線維からの入力に加えて連合的に処理されている。LTPの特徴である連合性は、その重要な分子的基盤を与えると考えられる(第II章・第1節)。

CA1の錐体細胞群は、こうして得られたCA3の出力を受けて、海馬の出力情報を準備するものである。CA3の出力線維であるSchaffer側枝は、CA1の海馬長軸方向に広がって分散する。この時、CA3の出力情報は、3次元的に極めて整然とした配列を成してCA1に伝達されることが明らかになっている(Ishizuka et al. 1990)。以上のように、海馬内では、歯状回→CA3→CA1なる多段階の情報処理を行うことによって、記憶情報の形成が制御されている。

記憶情報の大きな変換が海馬内で生じ得ることを考えると、いわゆるキャッシュ・メモリーのように、情報をそのまま保存しておくようなことはできない。Teyler & DiScenna (1986)は、ある事象によって活性化される新皮質の場所を時系列的にコードして、その座標(index)を蓄えるのが海馬の役割であるとする説(memory indexing theory)を唱えている。このindexは、海馬においてLTPの機構により生成され、十分機能した後では、indexなしでも大脳皮質に記憶痕跡を保持できるようになると想定されている。この説に従うと、海馬と大脳皮質の間の機能的結合は、新皮質の空間的な位置関係を再現するものでなくてはならない。しかしながら、これは解剖学的な知見と相容れないものである(Squire et al. 1989 a)。

大脳皮質から送られてきた情報は、海馬における記

憶制御過程を経た後に、再び大脳皮質へ戻される。大脳皮質が長期的な記憶の座であるという前述の仮説に基づけば、いろいろな感覚情報を実際に格納できるような記憶情報に変換するために、海馬が必要とされるのではないかと推測できる。感覚情報が第1次感覚野から高次連合野まで処理されていく段階を符号化(encoding)の過程と呼ぶことにすると、その結果が海馬に対する主な入力情報となる。一群のニューロンの時空間的な発火パターンが、ここでいう符号(code)に相当する。海馬内では、前述のように情報の統合と分散を通して入力情報を符号化し直すわけである。これを再符号化(recoding)の過程と呼ぶ(Rolls 1987)。海馬の出力情報は、大脳皮質へと送られて、長期的な記憶の形成に役立てられる。海馬と新皮質との間の相互作用については、backprojection理論(いわゆるback-propagation理論とは別物)等がある(Rolls 1989 a, c)。また、大脳皮質の記憶情報を検索し、読み出して使うためには、復号化(decoding)の過程が必要であると考えられるが、これについては現在何もわかっていない。

IV. 記憶における海馬の役割

これまで、分子レベルから神経回路網のレベルにわたって、海馬の構造と機能の関係を検討してきた。その結果、海馬は特異的な分子機構および神経機構を備えており、記憶制御装置として機能し得ることが明らかになった。そこで、実際にかなる種類の記憶に海馬が関与しているかを次に考えてみる。まず、生理学と心理学のアプローチを用いた動物実験の結果から、記憶課題の学習における海馬の役割を考察する。こうした研究の成果は、ヒトの健忘症(амnesia)の原因を解明する上で重要な役割を果たしてきた。正常な記憶現象を理解するためにも、ヒトの記憶障害の臨床例は貴重である(Squire 1987 a, b, 酒田 1987, 二本 1989)。

1) ラットの行動実験

ラット海馬の破壊実験は、再現性に優れた有効な学習課題が確立されるまで、長い試行錯誤の段階があった。現在広く受け入れられているものとして、放射状迷路課題(radial-arm maze; Olton et al. 1978)や水槽法(water maze; Morris 1984)がある。後者の課題では、水(視覚・嗅覚による手がかりをなくすためにミルクがよく用いられる)の入った円形のプールにラットを放して、水面下に隠れた小さな台の上に避難することを学習させる。ラットは、その部屋にある物の配置を空間的手がかり(spatial cues)として、

直接知覚できない台の位置を覚える。その結果、わずか数試行で最短航路を泳げるようになる。海馬を破壊したラットでは、この課題の学習が著しく阻害されることが明らかになった(Morris et al. 1982, Sutherland et al. 1983)。避難台が水面より上に見えている条件下では、海馬の損傷群と対照群との間に差がなくなることから、運動機能や動機づけの障害ではなく、空間の手がかりの学習が阻害されるものと考えられる。

さらに興味深いことには、この空間航行課題(place navigation task)にLTPが関与している可能性がある。Morris et al. (1986)は、ラットの側脳室にカニューレポンプを装着して、数日間にわたりAPV(NMDA受容体の特異的な拮抗剤; 第II章・第2節を参照)を注入することにより、この空間学習が選択的に阻害されることを見出した。Fig. 5は、プールより台を取り除いた後にラットを60秒間泳がせた結果である。対照群のラットは、以前に覚えた辺りで台を探している時間が長い(Fig. 5A)、APVを注入したラットはそのような傾向はみられない(Fig. 5B)。さらにAPVの投与は、既に獲得された空間学習に対しては効果がなかった(Morris 1989)。ラットの海馬内から電場電位を記録したところ、このAPVの投与方法により、シナプス伝達に影響を与えることなくLTPの誘発が阻害されることが確かめられている。最近のMorrisによる報告では、この課題を阻害するのに十分なAPVの脳内濃度は、LTPを阻害する濃度と一致する(Science 248:1605, 1990)。McNaughton et al. (1986)は、歯状回のLTPが飽和するくらい強い高頻度刺激を貫通線維に与えておくと、これと類似した空間学習の新たな獲得が阻害されることを報告している。しかも、空間航行課題の習得能力は、飽和LTPの時間的な消失に伴って回復することが明らかにされた(Castro et al. 1989)。これらの行動実験は、LTPが記憶・学習の基礎過程であることを示唆するものであるが、LTPの阻害と空間学習の阻害との間に直接的な因果関係があるかどうかは今後に残された問題である(McNaughton & Morris 1987)。

ラットの海馬が空間学習に関与することは、記憶課題遂行中に海馬内の単一ニューロン活動を記録することによって既に示されていた。O'Keefe (1976)は、ラットがある環境内の特定の場所(place field)にいるときに発火するニューロンを背側海馬に見出し、これを場所細胞(place units)と呼んでいる。T字状の迷路を実験室内で回転させる実験により、迷路外にあ

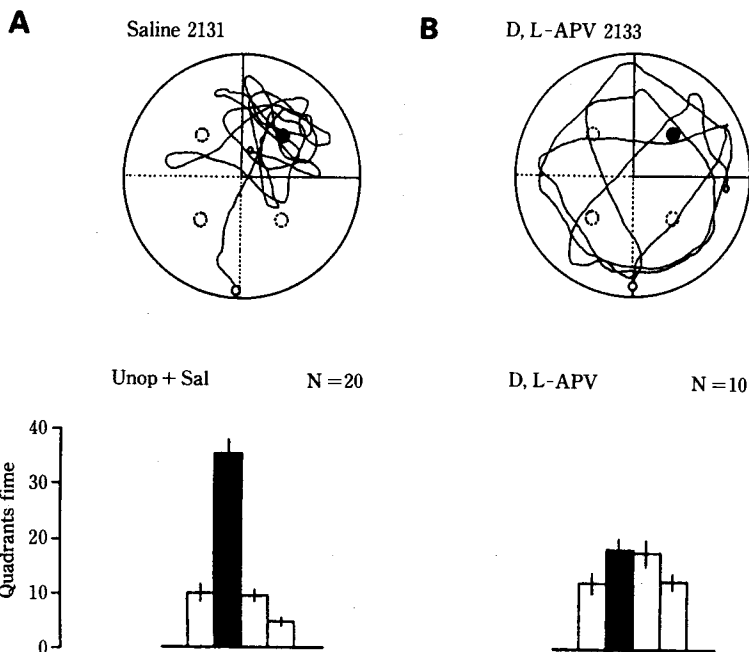


Fig. 5 Selective Impairment of Water Maze Learning in Rats by the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist APV.

Top Row, swimming path taken by the rat closest to the mean in the control (unoperated and saline) group and D, L-APV group, as shown in (A) and (B), respectively. Note the absence of spatial bias of the D, L-APV rat. Bottom Row, group mean times (sec ± SEM) spent in each of the 4 quadrants of the pool (NW, NE, SE, SW : from left to right). Note the substantial spatial bias in the control group. (From Morris 1989)

る手がかり物体 (controlled cues) との相対的な位置関係に基づいて決まっている place field が見出された (O'Keefe & Conway 1978)。さらに O'Keefe (1983) は、迷路外の手がかりがない記憶試行 (memory trials) の時も、手がかりのある感覚試行 (perceptual trials) と同様の place field で発火するニューロンを報告している。O'Keefe & Speakman (1987) は、記憶試行に関する詳細な結果を検討して、海馬の機能に関する次のような仮説を提唱した。まず、外界の不変な性質 (物体の配置など) に基づいて、背景となる地図が作られる。次に感覚試行の結果として、迷路外の手がかり物体を結合した認知地図 (cognitive map) が形成される。この2つの地図は、迷路を中心として相対的に回転できるものである (実際にそのような学習条件を与える)。記憶試行の時にこの回転の度合を想起できれば、手がかり物体がなくとも背景のみから正しい方向がわかる。但し、地図そのものが海馬に存在するのか、それとも大脳頭頂葉皮質に地図を作ったり読み出したりする際に海馬が使われるのかどうかは明らかでない。

Barnes (1988) による総説には、ラットを用いた

海馬の破壊実験の結果が詳細に比較検討されている。まず問題とされているのは、working memory (作動記憶) と reference memory (参照記憶) の区別である。これは、記憶課題に必要とされる情報が1試行に特異的なものか (trial-unique)、多試行にわたって共通なものか (cross-trial)、という観点で分類したものであり、前者が working memory に、後者が reference memory に対応する。Olton et al. (1979) は、ラット海馬の破壊実験に基づいて、working memory (空間的か否かは問わない) を必要とするような行動に海馬が選択的に関与すると主張している。しかしながら、前述の空間航行課題は reference memory に相当するのだから、この分類が海馬の機能を限定するとは考えにくい。むしろ、空間的な学習のように、多数の手がかり刺激の連合が必要とされる場合に海馬が働いていると考えられる。単一の手がかりのみに基づく学習 (水槽法でいうと台が水面上に視覚的に見える場合) には海馬は必須ではない。もう1つ興味ある指摘は、海馬の損傷と、課題のトレーニングの開始との時間関係である。海馬破壊後にトレーニングを始めた場合には、空間学習の阻害効果が明確で

あるが、破壊前に始めた場合には結果が一定しない。この問題は、サルの実験行動においても論議を呼んでいる点なので、本章・第3節で再び取り上げることにする。

海馬が非空間的な課題にも必要とされることは、ラットのみならずサルやヒトにおいても指摘されている。海馬を中心とする記憶システムの特徴を統一的に理解するために、様々な仮説が検討されてきた。前述の working memory 説は、その一例である。最近、Sutherland & Rudy (1989) は、configural association theory を提唱している。これは、ベルの音と餌といった基本刺激間の連合に基づく simple association system と、互いに関連する複数の基本刺激から単一の表現を構成して、この表現と他の基本表現（例えば報酬の有無）との連合を作るための configural association system の2つに記憶システムを分類するものである。海馬は、configural associations の獲得と貯蔵に関与すると考えられる。その実験的根拠としては、光刺激 (L) や音刺激 (T) が単独で提示された時にはレバー押しが強化されるが (L+/T+)、同時に提示された時には強化されない (LT-) という課題 (negative patterning discrimination) において、ラットの海馬を破壊すると、LT- の連合学習のみが阻害される (Rudy & Sutherland 1989)。海馬は、複雑な連合学習による記憶表現 (memory representation) の形成に必要であるらしい。また、Eichenbaum et al. (1990) は、獲得された手がかり情報を新しい条件下に応用する能力—柔軟性 (flexibility) —が、脳弓を切除したラットで損なわれることを示した。この実験は、水槽法の特徴を生かして、空間的手がかりや泳ぎ始めの位置の変化に対する適応能力を調べたものである。空間航行課題のように、複数の手がかり間の関係表現 (relational representation) が必要とされる過程において、海馬が必須であると彼らは述べている。

2) サルの行動実験 —電気生理学—

サルを用いた行動実験は、ラットよりも高度な学習課題を与えることができるだけでなく、ヒトの健忘症を解析するための有効な動物モデルとして重視されている。サルで記憶障害を調べるために作られた課題のいくつかは、ヒトの健忘症のテストとしても有効である (Squire et al. 1988)。ここでは、まず電気生理学による最近の知見を紹介し、次に海馬の破壊実験を取り上げて、どのような記憶に対して海馬が必須であるのかを検討する。

ラットに限らずサルの海馬でも、空間認知と記憶過

程に関与すると考えられるニューロンの存在が報告されている。Watanabe & Niki (1985) は、左右に並んだ2つのランプのどちらかが光ったかという空間的位置を記憶する空間的遅延反応課題 (spatial delayed response task) をサルに遂行させ、遅延期 (3秒) に発火または抑制するニューロンを海馬 (特に後部海馬の CA1) に見出した。また、ランプが左に付いた場合と右の場合とで、刺激提示期または遅延期に異なる反応性を示すニューロンが存在する。Cahusac et al. (1989) は、空間的位置だけでなくそこに提示された刺激図形の両方を記憶するよう求める記憶課題 (object—place memory task) を用いている。この課題では、左右のいずれかに各試行ごとに新しい図形が見本刺激として提示され、遅延期の後に比較刺激が提示される。その時同じ図形が同じ位置に現れれば、サルは報酬のジュースを得る。比較刺激に異なる図形が現れたり、同じ図形でも異なる位置に現れた時にサルが反応すると食塩水が与えられるので、ジュースだけを飲むためには、見本刺激がどの位置に現れたかを覚えなければならない。その結果、前述の空間的遅延反応課題と同様に、刺激の空間的位置またはその記憶に関連した反応性を示す海馬ニューロンが見出された。しかし、この2つの課題の両方に反応するニューロンはむしろ少なかった。

Rolls et al. (1989) は、さらに複雑な再認課題 (serial multiple object—place memory task) において、特徴的な海馬ニューロンを報告している (宮下 1985 a)。この課題では、試行の開始を告げる信号音に続いて、サルの前のビデオモニター上で4分割 (または9分割) されたうちの1区画に図形が提示される (Fig. 6)。以下、いろいろな図形が次々と様々な場所に提示される。サルはある図形を同じ位置で再び見た時に報酬のジュースを得るが、図形と場所の組合せが新しい場合には、サルが反応すると食塩水が与えられる。その結果、画面上の特定の位置に図形が提示されたときのみ発火する海馬ニューロンが見つかった。これらのニューロンの多くは、図形に対する選択性が弱く、空間的位置をコードするものと考えられる。また、刺激図形 (既に他の位置に出ている見覚えがあってもよい) が初めて特定の位置に提示された時に、強く発火するニューロンが見出された (Fig. 6A)。異なる位置では1回目と2回目の提示に対して差が認められないので (Fig. 6B)、この反応選択性は報酬の有無によるものではない。こうしたニューロンは、刺激図形と空間的位置の連合をコードして、その連合の新奇性と特定の場所との組合せに反応するのであろう。ま

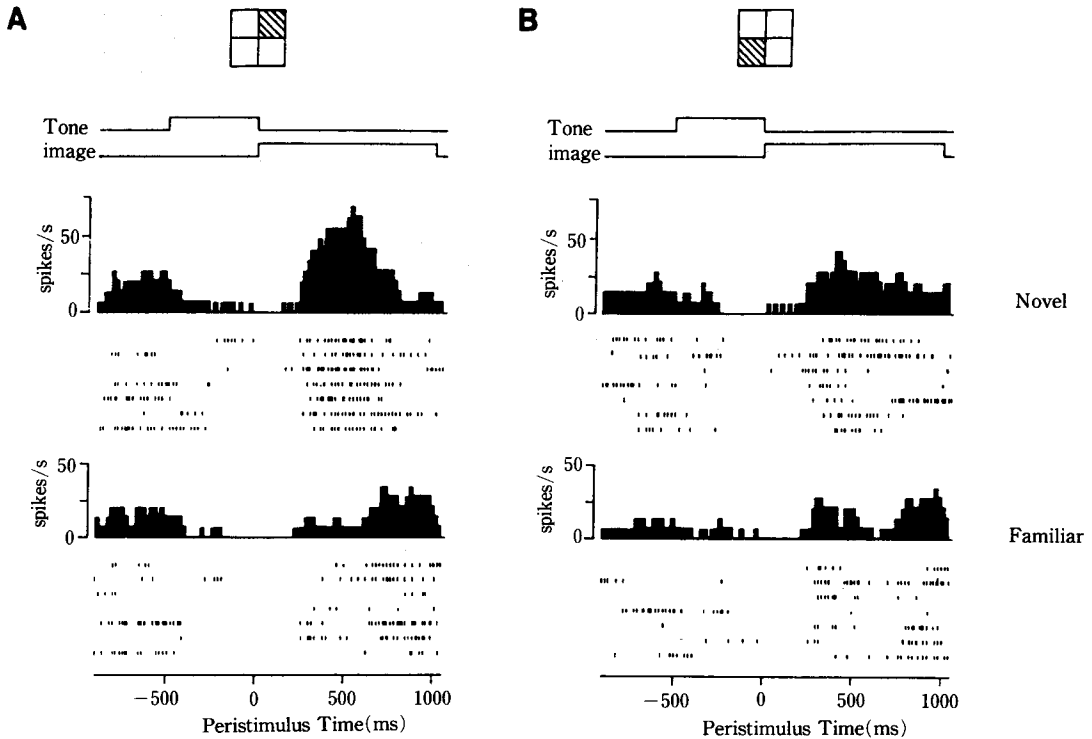


Fig. 6 A Hippocampal Neuron in the Monkey with Activity Related to Combination of Stimuli and their Position in Space.

Peristimulus rastergrams and time histograms of the activity of a hippocampal neuron are shown. Stimuli were presented for the first time (Novel) or for the second time (Familiar) in different positions (A and B). A differential novel/familiar response occurs primarily for the right upper quadrant of the screen. (From Rolls et al. 1989)

た、刺激図形そのものの新奇性に応ずるものや、新奇な図形と特定の場所との組合せに反応するニューロンが観察されている (Cahusac et al. 1989)。こうした事実は、海馬が学習の記憶過程において機能し得ることを示唆している。

また、非空間的な再認課題としては、FR/DRO課題と呼ばれるものがある。この課題では、いくつかの刺激図形の対が用意されていて、サルの2種類の運動反応と対応づけられている。FR試行では画面を3回叩けば報酬が得られ、DRO試行では画面に触れなければ報酬が与えられる。Cahusac & Miyashita (1988) および Miyashita et al. (1989) は、海馬の様々な場所から細胞外記録を行って、FR試行とDRO試行とで反応性の差を示すニューロンを得た。コントロール実験によると、この差は単に刺激図形や運動反応の違いのみに基づくものではない。これらのニューロンは、刺激-運動反応連合の記憶に関与するものと考えられる。さらに、FR/DRO課題の学習過程に伴って、海馬の単一ニューロンの反応性が変化する

ことが確かめられている (宮下 1985 a, Cahusac et al. 1986)。従って、海馬は空間記憶以外の連合学習にも十分関与し得るものである。

3) サルの行動実験 一破壊実験一

ヒトの側頭葉性健忘に対する動物モデルとして、サルの海馬を切除した時の効果が調べられてきた。初期の報告によると、空間逆転課題 (spatial reversals; 2つの皿の左側に餌があることを覚えさせた後に逆転する) が阻害されるが、物体逆転課題 (object reversals; 2つの物体の一方の下に餌があることを覚えさせた後で逆転する) は阻害されない (Mahut 1971)。Mishkin (1978) は、両側の海馬と扁桃核を共に切除した場合に、遅延非見本合わせ (delayed non-matching to sample: DNMS) 課題が著しく障害されるを見出し、明確な健忘症の再現に成功した。この課題は、各試行ごとに新しい物体を見本刺激としてサルに見せて、遅延期の後に2つの物体 (見本刺激と同じものと、異なる新しいもの) のうちから見本と異なる方を選択させるもので、再認記憶 (recogni-

tion memory) を調べることができる (Mishkin & Appenzeller 1987)。ここで、海馬の破壊を H、扁桃核の破壊を A と表し、周囲の組織が損傷を受けているときは文字の肩に + をつけて示すことにする (Squire & Zola-Morgan 1988)。この場合は H^+A^+ であり、障害の程度は H^+ や A^+ よりも重篤である。Murray & Mishkin (1984) は、触覚で判断させる DNMS 課題をサルに遂行させて、視覚課題と同様な障害効果を得た。さらに Murray & Mishkin (1986) は、海馬と rhinal cortex (Zola-Morgan et al. (1989 c) によると、嗅内野全体と嗅周野の一部が含まれる) の同時切除 (H^+Rh) において、 H^+ と同様に軽度な障害しか生じないが、rhinal cortex と扁桃核の同時切除 (A^+Rh) では、 H^+A^+ (結果的に嗅内野全体は切除される) と同様な顕著な障害が生ずることを報告している。

しかし、海馬の単独切除だけで DNMS 課題に対する十分な障害が起こるといふ反論もある。遅延時間を長くしたり、複数の見本刺激を続けて提示したりすると、 H^+ では対照群よりも成績が悪くなる (Mahut et al. 1982)。Zola-Morgan & Squire (1986) は、Mishkin の研究室で手術を受けたサル (術前の訓練を受けていない) を含めて H^+ の効果を調べたところ、DNMS 課題の重い障害が生じたことを報告している。彼らは、この一見矛盾した結果の説明として、手術前のサルの訓練の有無を指摘した。Mishkin らの実験では手術前に DNMS 課題の訓練を行っているが、Mahut et al. (1982) や Zola-Morgan & Squire (1986) の実験では手術後に訓練を開始している。しかしながら、課題の成績を単に正答率のみで比較して症状の重さを議論することには問題がある。それぞれの実験における対照群との比較によってのみ (訓練の程度、課題内容、手術条件等が一定した範囲において)、相対的な障害の程度が決められるからである。Ringo (1988) は、こうした観点から双方のデータを解析して、記憶障害の程度に実質的な差がないことを結論している。この問題の解決が容易でないのは、learning set の獲得 (Mackintosh (1983) を参照) と、課題が要求する見本刺激の記憶とが混在しているためである。手術前後での訓練を比較するといった行動上のパラダイムで、この2つが分離できるかどうか焦点であり、その上でデータを再検討する必要がある。

H^+ が H^+A^+ よりも症状が軽度である点に関しては、双方の見解は一致しているが (Mishkin 1978, Zola-Morgan et al. 1989 a), 切除部位がどの程度限

定されているかという技術的問題も指摘されてきた。Zola-Morgan et al. (1989 b) の実験によると、電気凝固法によって周囲の皮質を損傷することなく両側の扁桃核を破壊した結果 (A)、記憶課題の成績は正常であった。また、同様の扁桃核の破壊に加えて海馬を同時に切除した場合 (H^+A) は、DNMS 課題等の記憶課題の障害が観察されたが、 H^+ の障害の程度と変わらなかった (Squire & Zola-Morgan 1988)。さらに、Zola-Morgan et al. (1989 c) は、海馬や扁桃核に損傷を与えずに両側の嗅周野と海馬傍回 (Fig. 3) を切除して、 H^+A^+ と同程度の顕著な記憶課題の障害を見出した。従って、 H^+A^+ が H^+ よりも重症である原因は、扁桃核自体にあるのではなく、その周辺の皮質にあることになる。Murray & Mishkin (1986) の結果に対しては、 A^+Rh の方が H^+Rh よりも嗅周野の損傷が広範であることで説明できる。まとめると、両側の側頭葉内側部の損傷によって生ずる重篤な記憶障害は、海馬領域および嗅周野・海馬傍回に起源がある。

Zola-Morgan & Squire (1984) は、 H^+A^+ のサルが、運動等の技能を要する課題において障害を示さないことを報告している。しかし、ヒトの健忘症で障害されるようないくつかの記憶課題 (DNMS 課題を含む) に対しては、前述のように著しい障害が観察される (Zola-Morgan & Squire 1985)。Parkinson et al. (1988) の実験では、前述の object-place memory task と同様な記憶課題をサルに訓練した後に両側海馬の切除 (H^+) を行い、対象物一場所連合の学習が損なわれることを示した。この結果は、海馬の単一ニューロンの記憶から得られる知見とよく対応する。なお、視覚再認記憶における海馬の役割については、Mishkin (1982) および宮下 (1988) の総説や、Iwai & Mishkin (1990) による最近のモノグラフを参照していただきたい。

海馬の出力経路の1つである脳弓を切断すると、ある種の記憶障害が生ずることが知られている (Gaffan 1985, 宮下 1985 b)。前述の FR/DRO 課題は、その1例である (Rupinak & Gaffan 1987)。一方、脳弓の切断は DNMS 課題を一過性に障害するだけで、 H^+ で障害される他の記憶課題では正常と変わらない (Moss et al. 1981, Mahut et al. 1982, Zola-Morgan et al. 1989 a)。脳弓を介した海馬の入出力系は、大脳皮質と相互作用する記憶システムとは異なった役割を担っていると考えられるが、今のところ詳しいことはわかっていない。

4) サルの行動実験における逆行性健忘

記憶障害は、病因の生ずる以前の事を忘れる逆行性健忘 (retrograde amnesia) と、病因の生じた以後のことが覚えられない前向き健忘 (anterograde amnesia) に分けられる。これまで述べてきた海馬の損傷に伴う記憶障害は、すべて前向き健忘の例であった。海馬の機能を推論するためには、逆行性健忘の生ずる時間スケールの決定が重要である。Zola-Morgan & Squire (1990) は、サルに対象物識別課題 (object discrimination task) を手術の 16, 12, 8, 4, 2 週前から覚えさせて (各時期に 20 対, 計 100 対の物体を用いる), H^+ による逆行性健忘の効果を調べた。この課題は、一対の物体のどちらに報酬のレーズンが隠してあるかを当てさせるもので、物体に対する識別能力を調べることができる (Fig. 7A)。物体の提示場所を左右入れ替えながら 1 日 2 対ずつ学習させ、手術後 2 週間してからテストを行う。その結果を Fig. 7B に示した。正常群 (N) は、古い物ほど覚えていないという通常の忘却曲線に従う。一方 H^+ は、手術直前に覚えた物体に対する成績が著しく悪かった。もっと古い記憶については対象群と差がなく、むしろ手術直前と比べて成績が良い。 H^+ と正常群の間に差のある期間が、海馬領域の障害によって記憶の保持が影響を受け易い時間に対応する。なお、手術後にこの課題を教えた場合にも、 H^+ で障害がみられる (Zola-Morgan et al. 1989 a)。これらの結果は、学習時および学習後のある限られた時間でのみ、海馬領域が記憶の貯蔵に関与することを示唆している。

この実験の意義は、海馬領域の破壊に伴う逆行性健忘の時間依存性を明らかにしたことにある。病因の生ずる直前の記憶の方が古い記憶よりも障害され易いという現象は、脳に強い衝撃を受けた場合 (脳震盪や電撃療法等) の記憶障害 (traumatic amnesia) として既に知られているが、損傷部位を特定できないという難点があった。

Mishkin et al. (1982) は、サルの破壊実験 (H^+A^+) において、逆行性健忘に関する先駆的な報告をしている。この実験では、同様な対象物識別課題 (1 セット 20 対の物体を 1 日に 1 回だけ提示し、これをある程度できるようになるまで毎日繰り返す) を用いている。手術前に学習させたセットについて手術後にテストしたところ、正常なサルは、ほとんど完璧に覚えていたが、 H^+A^+ のサルは学習効果がみられなかった (逆行性健忘)。しかし、新しいセットに対する学習能力に関しては、手術の影響を受けないと彼らは述べている。一方、 H^+A^+ がこの課題の学習を阻害するとい

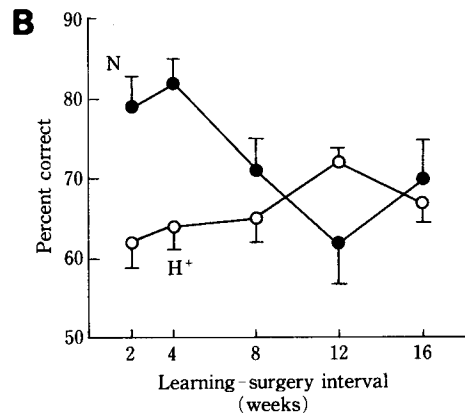


Fig. 7 Evidence for a Time-Limited Role of the Primate Hippocampus in Memory Storage.

A) Object discrimination task. A monkey has to discriminate one baited object in each pair. (From Mishkin & Appenzeller 1987) B) 100 object discrimination problems were learned approximately 2, 4, 8, 12, and 16 weeks before hippocampal surgery in monkeys (2 new pairs per day, 20 pairs per time period). Retention was assessed 2 weeks after surgery (H^+ ; $n=11$) or after an equivalent interval in unoperated animals (N; $n=7$). Brackets show standard error of the mean. Monkeys with hippocampal damage were severely impaired at remembering recently learned objects. In addition, they remembered objects learned long ago as well as normal monkeys did, significantly better than objects learned recently. (From Zola-Morgan & Squire 1990)

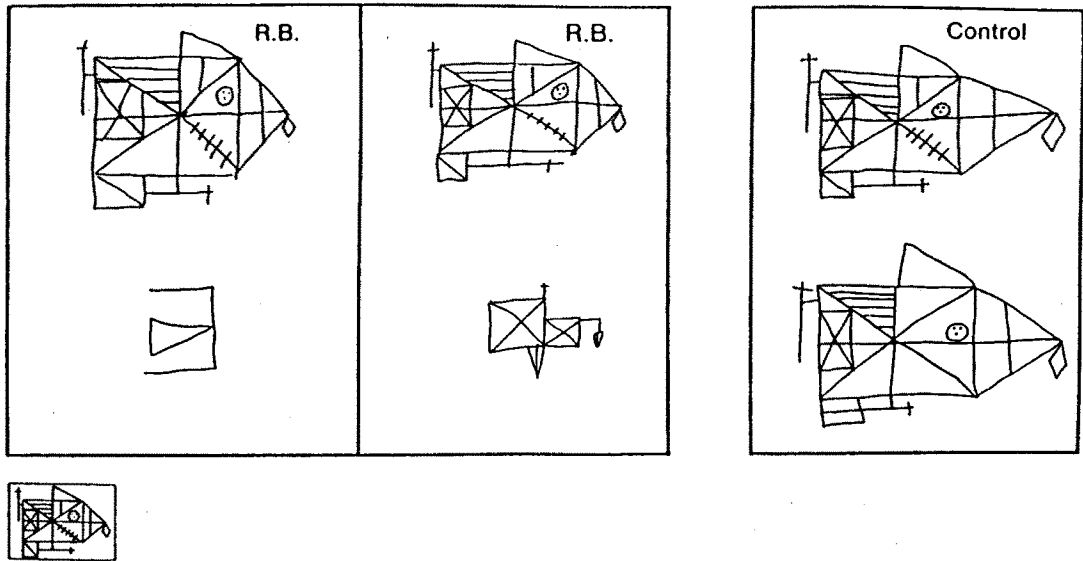


Fig. 8 Human Anterograde Amnesia Following a Bilateral Lesion Limited to Hippocampal Field CA1.

The Rey-Osterreith complex figure test was administered twice to a patient R. B. He was first asked to copy the figure illustrated in the small box to the left. Then, without forewarning, he was asked to reproduce the figure from memory 10-20 min later. Left Panel, R. B.'s copy (top) and reproduction (bottom) 6 month after the onset of his amnesia. Middle Panel, R. B.'s copy and reproduction 23 month after the onset of amnesia. Right Panel, copy and reproduction from a control subject matched to R. B. for age and education. (From Zola-Morgan et al. 1986)

う報告があり (Zola-Morgan & Squire 1984, 1985), 一見矛盾しているようだがそうではない。それは、物体の対を覚えさせる時間スケールが両者で異なっており、成績の評価基準も異なるからである。新しい記憶学習が成立していく初期の過程に注目すれば、正常群と比較して H^+A^+ および H^+ に阻害効果が現れるのは確かである。また、 H^+A^+ については、重い逆行性健忘が確認されたが、その時間依存性はわからなかった (Salmon et al. 1987)。Zola-Morgan & Squire (1990) は、正常なサルが学習に要する最小限の試行回数を設定した上で、 H^+ について実験を行い、時間依存性を示したのである。

5) ヒトの健忘症と海馬の役割

ヒトの側頭葉性健忘の症例として、H. M. という頭文字で知られる患者は最も有名である。彼は、てんかんの治療のために両側の側頭葉内側部を切除された後で、重篤な全健忘 (global amnesia) に陥った (Scoville & Milner 1957)。切除部位は、海馬や扁桃核および海馬傍回などを含んでいる (Scoville 1968)。最も典型的な症状は前向き健忘で、手術以降の新しい出来事を記憶することがほとんどできない。手術以前の約2年間については部分的な逆行性健忘が見られるが、少なくともてんかんの発作が初めて生じ

た時点より昔の記憶は正常で、人格や一般的な知性に関しては障害が認められなかった。H. M. は、手術後の30数年にわたって詳細な心理学的検査を受けており、遅延見本合わせ課題や空間記憶課題等の障害は顕著であるが、技能学習のように障害を受けないものもあることが明らかになった (Milner et al. 1968, Milner 1972, Smith & Milner 1981, Corkin 1984)。Milner (1968) は、選択的に阻害されているのは短期記憶から長期記憶への移行過程であると述べている。この他にも、側頭葉の切除に伴う記憶障害の記載がある (Penfield & Milner 1958, Petrides 1985)。

Zola-Morgan et al. (1986) は、一時的な虚血による海馬の CA 1 に限局した病変の症例を報告している。この R. B. という頭文字で知られる患者は、H. M. と比べると症状は軽いが、顕著な前向き健忘を示した。逆行性健忘については、術前1-2年に限局して起こる可能性があるが、検査方法の困難さにより特定できていない。R. B. は、亡くなるまでの5年間に詳しい検査を受けたが、記憶以外の知覚障害は見出されなかった。Fig. 8 は、複雑な図形を模写させてから10-20分後に再生させた例で、著しい記憶障害が認められる。この貴重な症例は、海馬の CA 1 に限局した両側の損傷が、記憶障害を引き起こすのに十分であることを示

している。

Cohen & Squire (1980) は、健忘症の事例を比較検討して、記憶を陳述的記憶 (declarative memory) と手続的記憶 (procedural memory) に分類した。両側側頭葉性健忘や間脳性健忘 (乳頭体や視床内側部の病変による) では、技能学習のような手続的記憶は正常と変わらないが、事実や出来事のような陳述的記憶が障害を受ける。なお、最近の記憶の分類では、陳述的記憶と非陳述的記憶 (nondeclarative memory) に分けて、後者に手続的記憶等を含めるといった若干の変化がある (Squire & Zola-Morgan 1988)。Squire (1981) は、間脳性健忘 (アルコール性の Korsakoff 症候群を含む) では忘却率が正常であるのに、側頭葉性健忘では急速に忘却が生ずるということに注目した。間脳性健忘は、記憶情報の符号化における障害を反映しており、側頭葉性健忘は、符号化に続く記憶の固定化の過程が障害されるものと考えられる (Squire 1982)。他に、Tulving (1983) によるエピソード記憶 (episodic memory) と意味記憶 (semantic memory) の分類があるが、前者は個人的な出来事の記憶で、後者は普遍的な事実や知識の記憶であり、どちらも陳述的記憶に属するものである。特にエピソード記憶は、時間や場所といった複数の情報を統合し、各要素を連想によって結びつけて形成される。海馬における情報処理は、こうした記憶の固定化に十分寄与し得るであろう。

記憶障害の評価には、逆行性健忘の解析が必須である。逆行性健忘は、記憶の貯蔵 (storage) に障害がある場合と、正常な記憶情報の検索 (retrieval) 機能に異常がある場合の2つの可能性がある。Squire et al. (1989b) は、意味記憶に関する逆行性健忘のテスト (歴史上の出来事や有名人の顔と名前を再生または再認させる) を用いて、一般に最近の情報の方が古い記憶よりも障害を受けやすいことを示した。この報告は、同じ設問を繰り返しても思い出せないという事実から、記憶情報自体が損失していることを示唆しているが、検査法の有効性の問題を含めて、再検討すべき余地がある。エピソード記憶の逆行性健忘については、個人的な生活史を客観的に評価するのが難しいが、やはり古い記憶は障害されにくいことが知られている (MacKinnon & Squire 1989)。

6) ヒトの記憶障害をめぐって

ここで、臨床的な立場から、海馬の損傷と記憶障害に関する最近の動向を紹介しよう。医療技術の進歩の中でも特に目ざましいのが、非侵襲的に脳の画像解析を行う方法である。Press et al. (1989) は、高分解能

のMRI (magnetic resonance imaging) を用いて、健忘症患者の海馬の形態異常を報告している。これに加えて、間脳性健忘症患者における乳頭体の萎縮も確認されている (Squire et al. 1990)。将来、健忘症の正確な同定や、記憶障害の定量的な比較が可能になることが期待される。

てんかん患者の側頭葉内側部 (海馬・扁桃核・海馬傍回) に臨床目的で設置した深部電極より、単一ニューロン活動が記録されている (Heit et al. 1988)。患者に20個の単語または顔写真のリストを覚える再認記憶課題を遂行させながら記録を行ったところ、特定の単語の提示直後 (潜時300-500ms) に選択的に反応するニューロンが見出された。また、大脳新皮質由来の事象関連電位 (event-related potentials) を同時に記録したところ、海馬のニューロン活動と相関のある変化が観察された。これらの結果は、ヒトの高次認知機能を細胞レベルで解析した点において、画期的な意義を持っている。

一口に記憶障害と言っても、原因や症状は多岐にわたる。両側の海馬に限局した損傷による記憶障害は、海馬の機能を考えるうえでたいへん貴重であるが、最近新たな報告が現れている (Victor & Agamanolis 1990)。また、単純ヘルペス脳炎後遺症も海馬性健忘症候群に含まれ、その特異的な病態が注目されている (Damasio et al. 1985, Damasio & Van Hoesen 1985)。脳梁膨大後部 (retrosplenial region) の損傷に伴う健忘症 (retrosplenial amnesia) は、嗅内野への入力系の異常として、今後の研究対象になるであろう (Valenstein et al. 1987)。

脳弓の損傷に関する臨床例において、記憶障害との相関は一様でない。軽度の記憶障害の例もあれば、否定的な報告もある (Brodal 1981)。ラットの行動実験では、海馬の破壊と脳弓の切断が明確に区別されているとは言い難いが、サルでは、本章・第3節のように学習課題に依存した結果が得られている。脳弓を介した海馬の入出力系は、大脳皮質と相互作用する記憶システムと比較して、系統発生的に古い機能を反映しているかもしれない。このように系統発生的な知見から、ラット・サル・ヒトの海馬の構造と機能を比較してみることは興味深い (Rosene & Van Hoesen 1987)。基本的には種差を越えた普遍的な働きを海馬は持っており、大脳新皮質の進化に伴って様々な機能が付与されたと考えるのが自然であろう。脳の進化的側面に関しては、エックルス (1990) の最近の著書を参照していただきたい。

老年痴呆の Alzheimer 病は、多くの脳内領域にお

けるニューロンの機能障害と関連しているが (Price 1986, Van Hoesen & Damasio 1987), 海馬 (特に海馬台と嗅内野) の損傷も顕著に生じている場合があり, 初期の徴候の1つである記憶障害の原因となっている可能性が示唆されている (Hyman et al. 1984)。老年痴呆の動物モデルとしては, 胎児ラットの中隔—対角帯領域 (コリン作動性ニューロンに富む) を老齢ラットに移植すると, 水槽法 (本章・第1節参照) の成績に改善効果が見られるという報告がある (Gage et al. 1984)。しかしこの例では, 線維の伸長と学習成績との間に明確な相関が認められていないので, 移植に伴う効果を明らかにするような実験が是非とも必要である。こうした脳移植法の進歩が, 実際の治療に貢献し得る段階にまで発展していくことを期待したい (Fine 1986)。

V. おわりに

Milner (1972) は, 側頭葉性健忘の知見 (第IV章・第5節) を総合して次のように結論した。両側の海馬の損傷は, 一過性の記憶情報が長期的な脳内表現を獲得するのに必須な, 固定化 (consolidation) の過程を選択的に阻害する。また, 逆行性健忘の時間依存性から, 海馬領域の必要とされる時間が有限であることが明らかにされた (第IV章・第4節)。従って, 海馬の機能する時間は, 短期記憶から長期記憶への固定化の過程に対応するであろう。固定化の段階を経た後では, 大脳皮質に記憶痕跡が形成されて, 海馬は記憶の保持に必要でなくなる。記憶の固定化は, 一定のスケールを持って自動的に進行するものではなく, 記憶条件 (記憶内容・注意の水準・リハーサルの程度・干渉効果等) に応じて変化するものであり, 長期的な陳述的記憶の動的な特徴であると言えよう (Squire et al. 1984, Squire 1986)。第III章の知見から, 固定化の過程では海馬において再符号化 (recoding) が進行していると予想される。海馬内の情報処理において, 自己連想型の神経回路網が重要な役割を果たしており (第III章・第3節), その可塑シナプスの分子的基盤には, 神経回路の部位に特異的な LTP および LTD がある (第II章)。以上の知見より, 海馬は, 記憶の固定化における記憶制御装置として働くと考えられる。

文 献

エックルス JC (伊藤正男 訳): 脳の進化. 東京大学出版会, 東京, 1990
石塚典生: 海馬皮質の構造と問題点. 脳神経 41: 753-

770, 1989
宮下保司: 海馬の機能. 科学 55: 423-432, 1985 a
宮下保司: 海馬は本当に記憶装置なのか. 生体の科学 36: 636-640, 1985 b
宮下保司: 視覚再認記憶のニューロン機構 —側頭葉新皮質と海馬—. 神経進歩 32: 553-565, 1988
二木宏明: 脳と記憶 —その心理学と生理学—. 共立出版, 東京, 1989
酒井邦嘉・宮下保司: 分子—海馬—記憶 —第I部: 可塑シナプスの分子機構をめぐって—. 脳神経 42: 1017-1029, 1990
酒田英夫: 記憶は脳のどこにあるか. 岩波書店, 東京, 1987
Amaral DG: Memory: anatomical organization of candidate brain regions. pp 211-294 (Plum F: Handbook of physiology, section 1: The nervous system, vol V: Higher functions of the brain, part 1, American Physiological Society, Bethesda, 1987)
Amaral DG, Witter MP: The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. Neuroscience 31: 571-591, 1989
Amaral DG, Insausti R, Cowan WM: The commissural connections of the monkey hippocampal formation. J Comp Neurol 224: 307-336, 1984
Amaral DG, Insausti R, Cowan WM: The entorhinal cortex of the monkey: I. cytoarchitectonic organization. J Comp Neurol 264: 326-355, 1987
Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B: Neurons, numbers and the hippocampal network. Prog Brain Res 83: 1-11, 1990
Andersen P, Bliss TVP, Skrede KK: Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. Exp Brain Res 13: 222-238, 1971
Barnes CA: Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. Trends Neurosci 11: 163-169, 1988
Brodal A: Neurological anatomy in relation to clinical medicine. 3rd ed. Oxford Univ Press, New York, 1981
Brown TH, Zador AM: Hippocampus. pp 346-388 (Shepherd GM: The synaptic organization of the brain, Oxford Univ. Press, New York, 1990)
Brown TH, Kairiss EW, Keenan CL: Hebbian synapses: biophysical mechanisms and algorithms. Ann Rev Neurosci 13: 475-511, 1990
Cahusac PMB, Miyashita Y: Hippocampal activity related to the processing of single sensory—motor associations. Neurosci Lett 90: 265-272, 1988
Cahusac PMB, Rolls ET, Miyashita Y, Niki H: Modifications of unit activity during learning in the primate hippocampus. Neurosci Lett S24: S29, 1986
Cahusac PMB, Miyashita Y, Rolls ET: Responses of hippocampal formation neurons in the monkey related to delayed spatial response and object—place memory tasks. Behav Brain Res 33: 229-240, 1989
Castro CA, Silbert LH, McNaughton BL, Barnes CA: Recovery of spatial learning deficits after decay of

- electrically induced synaptic enhancement in the hippocampus. *Nature* 342 : 545-548, 1989
- Cohen NJ, Squire LR : Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia : dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210 : 207-210, 1980
- Corkin S : Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy : clinical course and experimental findings in H. M. *Sem Neurol* 4 : 249-259, 1984
- Damasio AR, Van Hoesen GW : The limbic system and the localization of herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 : 297-301, 1985
- Damasio AR, Eslinger PJ, Damasio H, Van Hoesen GW, Cornell S : Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage. *Arch Neurol* 42 : 252-259, 1985
- Eichenbaum H, Stewart C, Morris RGM : Hippocampal representation in place learning. *J Neurosci* 10 : 3531-3542, 1990
- Fine A : Transplantation in the central nervous system. *Sci Am* 255 (2) : 42-50, 1986
- Gaffan D : Hippocampus : memory, habit and voluntary movement. *Phil Trans R Soc Lond B* 308 : 87-99, 1985
- Gage FH, Björklund A, Stenevi U, Dunnett SB, Kelly PAT : Intrahippocampal septal grafts ameliorate learning impairments in aged rats. *Science* 225 : 533-536, 1984
- Heit G, Smith ME, Halgren E : Neural encoding of individual words and faces by the human hippocampus and amygdala. *Nature* 333 : 773-775, 1988
- Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL : Alzheimer's disease : cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225 : 1168-1170, 1984
- Insausti R, Amaral DG, Cowan WM : The entorhinal cortex of the monkey : II. cortical afferents. *J Comp Neurol* 264 : 356-395, 1987a
- Insausti R, Amaral DG, Cowan WM : The entorhinal cortex of the monkey : III. subcortical afferents. *J Comp Neurol* 264 : 396-408, 1987b
- Ishizuka N, Weber J, Amaral DG : Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. *J Comp Neurol* 295 : 580-623, 1990
- Iwai E, Mishkin M : Vision, memory, and the temporal lobe : proceedings of the Tokyo symposium on vision, memory, and the temporal lobe, held March 16-17, 1989 in Tokyo, Japan. Elsevier, New York, 1990
- Iwai E, Yukie M : A direct projection from hippocampal field CA1 to ventral area TE of infero-temporal cortex in the monkey. *Brain Res* 444 : 397-401, 1988
- Köhler C : Intrinsic connections of the retro-hippocampal region in the rat brain. II. the medial entorhinal area. *J Comp Neurol* 246 : 149-169, 1986
- Kohonen T : Self-organization and associative memory. 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin, 1989
- Kohonen T, Lehtiö P, Rovamo J, Hyvärinen J, Bry K, Vainio L : A principle of neural associative memory. *Neuroscience* 2 : 1065-1076, 1977
- MacKinnon DF, Squire LR : Autobiographical memory and amnesia. *Psychobiology* 17 : 247-256, 1989
- Mackintosh NJ : Conditioning and associative learning. Clarendon Press, Oxford, 1983
- Mahut H : Spatial and object reversal learning in monkeys with partial temporal lobe ablations. *Neuropsychologia* 9 : 409-424, 1971
- Mahut H, Zola-Morgan S, Moss M : Hippocampal resections impair associative learning and recognition memory in the monkey. *J Neurosci* 2 : 1214-1229, 1982
- Marr D : Simple memory : a theory for archicortex. *Phil Trans R Soc Lond B* 262 : 23-81, 1971
- McNaughton BL, Morris RGM : Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends Neurosci* 10 : 408-415, 1987
- McNaughton BL, Barnes CA, Rao G, Baldwin J, Rasmussen M : Long-term enhancement of hippocampal synaptic transmission and the acquisition of spatial information. *J Neurosci* 6 : 563-571, 1986
- Milner B : Disorders of memory after brain lesions in man. Preface: material-specific and generalized memory loss. *Neuropsychologia* 6 : 175-179, 1968
- Milner B : Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 19 : 421-446, 1972
- Milner B, Corkin S, Teuber H-L : Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome : 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia* 6 : 215-234, 1968
- Mishkin M : Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* 273 : 297-298, 1978
- Mishkin M : A memory system in the monkey. *Phil Trans R Soc Lond B* 298 : 85-95, 1982
- Mishkin M, Appenzeller T : The anatomy of memory. *Sci Am* 256 (6) : 62-71, 1987
- Mishkin M, Spiegler BJ, Saunders RC, Malamut BL : An animal model of global amnesia. pp 235-247 (Corkin S, Davis KL, Growdon JH, Usdin E, Wurtman RJ : Alzheimer's disease : a report of progress in research, Raven Press, New York, 1982)
- Miyashita Y, Rolls ET, Cahusac PMB, Niki H, Feigenbaum JD : Activity of hippocampal formation neurons in the monkey related to a conditional spatial response task. *J Neurophysiol* 61 : 669-678, 1989
- Morris R : Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Meth* 11 : 47-60, 1984
- Morris RGM : Synaptic plasticity and learning : selective impairment of learning in rats and blockade of

- long-term potentiation in vivo by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5. *J Neurosci* 9 : 3040-3057, 1989
- Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, O'Keefe J : Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297 : 681-683, 1982
- Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M : Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319 : 774-776, 1986
- Moss M, Mahut H, Zola-Morgan S : Concurrent discrimination learning of monkeys after hippocampal, entorhinal, or fornix lesions. *J Neurosci* 1 : 227-240, 1981
- Murray EA, Mishkin M : Severe tactical as well as visual memory deficits follow combined removal of the amygdala and hippocampus in monkeys. *J Neurosci* 4 : 2565-2580, 1984
- Murray EA, Mishkin M : Visual Recognition in monkeys following rhinal cortical ablations combined with either amygdectomy or hippocampotomy. *J Neurosci* 6 : 1991-2003, 1986
- O'Keefe J : Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol* 51 : 78-109, 1976
- O'Keefe J : Spatial memory within and without the hippocampal system. pp 375-403 (Seifert W : *Neurobiology of the hippocampus*, Academic Press, London, 1983)
- O'Keefe J, Conway DH : Hippocampal place units in the freely moving rat : why they fire where they fire. *Exp Brain Res* 31 : 573-590, 1978
- O'Keefe J, Speakman A : Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Exp Brain Res* 68 : 1-27, 1987
- Olton DS, Walker JA, Gage FH : Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain Res* 139 : 295-308, 1978
- Olton DS, Becker JT, Handelmann GE : Hippocampus, space, and memory. *Behav Brain Sci* 2 : 313-365, 1979
- Parkinson JK, Murray EA, Mishkin M : A selective mnemonic role for the hippocampus in monkeys : memory for the location of objects. *J Neurosci* 8 : 4159-4167, 1988
- Penfield W, Milner B : Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *A. M. A. Arch Neurol Psychiatry* 79 : 475-497, 1958
- Petrides M : Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 23 : 601-614, 1985
- Press GA, Amaral DG, Squire LR : Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature* 341 : 54-57, 1986
- Price DL : New perspectives on Alzheimer's disease. *Ann Rev Neurosci* 9 : 489-512, 1986
- Ramón y Cajal S : *Studies on the human cerebral cortex IV : structure of the olfactory cerebral cortex of man and mammals*. 1902, pp 289 - 362 (DeFelipe J, Jones EG : *Cajal on the cerebral cortex : an annotated translation of the complete writings*. Oxford Univ Press, New York, 1988)
- Ringo JL : Seemingly discrepant data from hippocampotomized macaques are reconciled by detectability analysis. *Behav Neurosci* 102 : 173-177, 1988
- Rolls ET : *Information representation, processing, and storage in the brain : analysis at the single neuron level*. pp 503-539 (Changeux J-P, Konishi M : *The neural and molecular bases of learning*, John Wiley & Sons, Chichester, 1987)
- Rolls ET : *Functions of neuronal networks in the hippocampus and neocortex in memory*. pp 240-265 (Byrne JH, Berry WO : *Neural models of plasticity : experimental and theoretical approaches*, Academic Press, San Diego, 1989a)
- Rolls ET : *Parallel distributed processing in the brain : implications of the functional architecture of neuronal networks in the hippocampus*. pp 286 - 308 (Morris RGM : *Parallel distributed processing : implications for psychology and neurobiology*, Clarendon Press, Oxford, 1989b)
- Rolls ET : *The representation and storage of information in neuronal networks in the primate cerebral cortex and hippocampus*. pp 125-159 (Durbin R, Miall C, Mitchison G : *The Computing Neuron*, Addison-Wesley, Reading, 1989c)
- Rolls ET, Miyashita Y, Cahusac PMB, Kesner RP, Niki H, Feigenbaum JD, Bach L : Hippocampal neurons in the monkey with activity related to the place in which a stimulus is shown. *J Neurosci* 9 : 1835-1845, 1989
- Rosene DL, Van Hoesen GW : *The hippocampal formation of the primate brain : a review of some comparative aspects of cytoarchitecture and connections*. pp 345-456 (Jones EG, Peters A : *Cerebral cortex*, vol 6 : *Further aspects of cortical function, including hippocampus*, Plenum Press, New York, 1987)
- Rudy JW, Sutherland RJ : *The hippocampal formation is necessary for rats to learn and remember configurational discriminations*. *Behav Brain Res* 34 : 97-109, 1989
- Rupniak NMJ, Gaffan D : *Monkey hippocampus and learning about spatially directed movements*. *J Neurosci* 7 : 2331-2337, 1987
- Salmon DP, Zola-Morgan S, Squire LR : *Retrograde amnesia following combined hippocampus-amygdala lesions in monkeys*. *Psychobiology* 15 : 37-47, 1987
- Scoville WB : *Amnesia after bilateral medial temporal-lobe excision : introduction to case H. M.* *Neuropsychologia* 6 : 211-213, 1968
- Scoville WB, Milner B : *Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20 : 11-21, 1957

- Smith ML, Milner B: The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia* 19: 781-793, 1981
- Squire LR: Two forms of human amnesia: an analysis of forgetting. *J Neurosci* 1: 635-640, 1981
- Squire LR: The neuropsychology of human memory. *Ann Rev Neurosci* 5: 241-273, 1982
- Squire LR: Mechanisms of memory. *Science* 232: 1612-1619, 1986
- Squire LR: Memory: neural organization and behavior. pp 295-371 (Plum F: Handbook of physiology, section 1: The nervous system, vol V: Higher functions of the brain, part 1, American Physiological Society, Bethesda, 1987a)
- Squire LR: Memory and brain. Oxford Univ Press, New York, 1987b
- Squire LR, Zola-Morgan S: Memory: brain systems and behavior. *Trends Neurosci* 11: 170-175, 1988
- Squire LR, Cohen NJ, Nadel L: The medial temporal region and memory consolidation: a new hypothesis. pp 185-210 (Weingartner H, Parker ES: Memory consolidation: psychobiology of cognition, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, 1984)
- Squire LR, Zola-Morgan S, Chen KS: Human amnesia and animal models of amnesia: performance of amnesic patients on tests designed for the monkey. *Behav Neurosci* 102: 210-221, 1988
- Squire LR, Shimamura AP, Amaral DG: Memory and the hippocampus. pp 208-239 (Byrne JH, Berry WO: Neural models of plasticity: experimental and theoretical approaches, Academic Press, San Diego, 1989a)
- Squire LR, Haist F, Shimamura AP: The Neurology of memory: quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesic patients. *J Neurosci* 9: 828-839, 1989b
- Squire LR, Amaral DG, Press GA: Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 10: 3106-3117, 1990
- Sutherland RJ, Rudy JW: Configural association theory: the role of the hippocampal formation in learning, memory, and amnesia. *Psychobiology* 17: 129-144, 1989
- Sutherland RJ, Whishaw IQ, Kolb B: A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. *Behav Brain Res* 7: 133-153, 1983
- Suzuki WA, Amaral DG: Cortical inputs to the CA1 field of the monkey hippocampus originate from the perirhinal and parahippocampal cortex but not from area TE. *Neurosci Lett* 115: 43-48, 1990
- Teyler TJ, DiScenna P: The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci* 100: 147-154, 1986
- Tulving E: Elements of episodic memory. Clarendon Press, Oxford, 1983
- Van Hoesen GW: The parahippocampal gyrus: new observations regarding its cortical connections in the monkey. *Trends Neurosci* 5: 345-350, 1982
- Van Hoesen GW, Damasio AR: Neural correlates of cognitive impairment in Alzheimer's disease. pp 871-898 (Plum F: Handbook of physiology, section 1: The nervous system, vol V: Higher functions of the brain, part 2, American Physiological Society, Bethesda, 1987)
- Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, Heilman KM, Day A, Watson RT: Retrosplenial amnesia. *Brain* 110: 1631-1646, 1987
- Victor M, Agamanolis D: Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: a clinical-pathologic study. *J Cognitive Neurosci* 2: 246-257, 1990
- Watanabe T, Niki H: Hippocampal unit activity and delayed response in the monkey. *Brain Res* 325: 241-254, 1985
- Witter MP, Groenewegen HJ: Laminar origin and septotemporal distribution of entorhinal and perirhinal projections to the hippocampus in the cat. *J Comp Neurol* 224: 371-385, 1984
- Witter MP, Van Hoesen GW, Amaral DG: Topographical organization of the entorhinal projection to the dentate gyrus of the monkey. *J Neurosci* 9: 216-228, 1989
- Yukie M, Iwai E: Direct projections from the ventral TE area of the inferotemporal cortex to hippocampal field CA1 in the monkey. *Neurosci Lett* 88: 6-10, 1988
- Zola-Morgan S, Squire LR: Preserved learning in monkeys with medial temporal lesions: sparing of motor and cognitive skills. *J Neurosci* 4: 1072-1085, 1984
- Zola-Morgan S, Squire LR: Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behav Neurosci* 99: 22-34, 1985
- Zola-Morgan S, Squire LR: Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behav Neurosci* 100: 155-160, 1986
- Zola-Morgan SM, Squire LR: The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 250: 288-290, 1990
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 6: 2950-2967, 1986
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of the hippocampal formation but not lesions of the fornix or the mammillary nuclei produce long-lasting memory impairment in monkeys. *J Neurosci* 9: 898-913, 1989a
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG: Lesions of the amygdala that spare adjacent cortical regions do not

impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. *J Neurosci* 9 : 1922-1936, 1989b
Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA :

Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci* 9 : 4355-4370, 1989c
