

記憶のしくみ
生理学的な面から

酒井 邦嘉 東京大学助教授
大学院総合文化研究科認知行動科学

CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊

Vol. 16 No. 2 1998年2月1日発行

中外医学社

生理学的な面から

酒井 邦嘉

□ はじめに

記憶は、心の中心となるはたらきであり、記憶のしくみの解明は、認知脳科学の最も重要な課題の一つである¹⁾。記憶のしくみを生理学的な面から考えるとき、脳のシステムとしての働きと、ニューロンの素子としての働きの両方が問題となる。本稿では、まず認知記憶システムとは何かを概説し、次に認知記憶のニューロン機構について、最近の知見を紹介する。

□ 認知記憶システムとは何か

感覚を通してとり込まれた情報は、過去に蓄えられた情報と照合されて、それが何であるかという認知が生ずる。感覚と認知の過程を合わせて知覚 perception と呼ぶが、その最終段階として、知識を蓄えたり参照したりする認知記憶 cognitive memory がある。認知記憶は、物体や出来事、そしてそれらの間の関係を分析し、かつ貯蔵することにより、外界のモデルを形成する働きがある。この働きを行う脳のシステムを、認知記憶システムと呼ぶ^{1,2)}。認知記憶システムを解析するには、情報がどのように変換されていくのか、という情報処理の観点から考えてみるのが重要である。図1Aに、認知記憶システムにおける情報の流れを

さかい くによし 東京大学助教授/大学院総合文化研究科
認知行動科学

示した。著者らによるこのモデルは、物体視における認知記憶システムの構造と機能に、その基礎をおいている^{3~5)} (図1B)。

□ 特徴分析装置

感覚器官を通して得られた外界からの入力情報の特徴は、特徴分析装置 feature analyzer によって分析される。非常に多くの種類の複雑な入力情報を分析するためには、まずその情報を要素に分割することが必要である。われわれの脳は、たいへん優れた機能分化のシステムを持っており、異なる感覚情報が、大脳皮質上のそれぞれの部分で並列的に処理される。脳の感覚野は、ある特定の刺激要素に対してのみ選択的に反応するようなニューロン群から構成されており、入力情報の持つさまざまな特徴が分析されるのである。これらのニューロン群の出力情報は、さらに別のニューロン群へと中継されて、個々の特徴を統合する作業が進行する。こうしたニューロン群の集合が、特徴分析装置の実体である。

われわれは、言葉という符号の体系を用いることによって、ものごとの名前や状態を表現することができる。同様に脳の中でも、外界の情報はニューロン群の活動が体系化された状態として表現されており、この情報の変換のことを符号化 encoding と呼ぶ。ニューロン群においては、それぞれのニューロンが互いに機能的な結合を持って神経回路

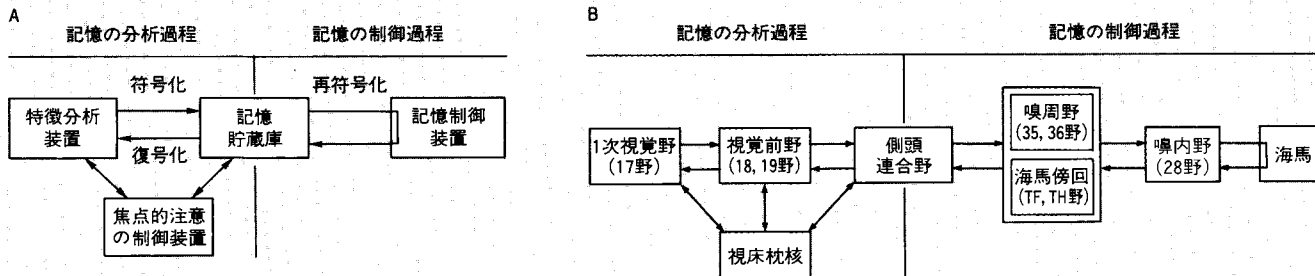


図1 A) 認知記憶システムにおける情報処理

B) 物体視における認知記憶システム

17, 18, 19, 28, 35, 36野は Brodmann による領野番号. TF, TH野は von Economo による領野記号.

図Bで情報の流れを示す矢印は、図Aに示した情報処理と対応している。

網を構成している。符号化の実体は、外界の情報から神経回路網の活動状態への、変換の規則である。

図1Bに示したように、大脳の視覚記憶システムにおける特徴分析装置は、1次視覚野と視覚前野である。視覚に関係する大脳皮質は、マカカ属のサル(ニホンザルやアカゲザル)の場合で、32以上の領域に分けられている⁶⁾。重要な点は、これらの各視覚領域が階層構造を成していることであり、階層が上位になるほど、符号化による特徴分析の処理が進む。受容野(一つのニューロンの反応に対して影響を与え得る視野上の領域)の大きさは、高次の視覚野へ進むにつれて拡大する傾向がある。また、視覚前野では、1次視覚野よりも複雑な視覚刺激に対して反応選択性を示すニューロン群があり、色や運動方向といった要素的な特徴をコードするものだけでなく、手や顔といった包括的な特徴を最適刺激とするニューロン群が存在する。これは、下位のニューロン群による分析結果を、上位のニューロン群が統合することによって実現される。

□ 記憶貯蔵庫

記憶内容を長期間にわたって保持するときに、専用の記憶貯蔵庫 memory storehouseがあると都合がよい。視覚情報を視覚前野から直接受け取るのは、側頭連合野と頭頂連合野であり、側頭連合野の経路は物体視の処理を行い、頭頂連合野の経路は空間視の処理を行うと考えられている。これらの連合野から海馬に至る段階では、視覚以外の感覚情報も共に統合されるので、視覚情報処理は連合野の段階で一区切りつく。従って、記憶貯蔵庫の実体は、大脳連合野であると考えられる。実際に、側頭連合野のニューロンが物体視の情報を貯蔵していることを示す知見については、本稿の後半で詳しく述べる。

□ 焦点的注意の制御装置

視覚においては、視野の特定の場所に焦点的注意 focal attention を働かせることによって、必要な特徴のみを選択して詳細に分析することができる。これは、注意が払われていない対象に反応するニューロン群の活動を選択的に減少させるような、ゲート作用の機構があるためと考えられる。複数の刺激を受容野の内外に同時に提示する条件下では、受容野内に同じ刺激が存在しても、注意が受容野の内に向けられている場合と外に向けられている場合とでニューロンの反応に差が観察される⁷⁾。この効果はすでに1次視覚野の段階で現れており、特徴分析装置が焦点的注意の制御装置と相互作用することを意味している(図1A)。焦点的注意の制御装置の候補として、特に霊長類で発達している視床枕核 pulvinar があげられる。視床枕核には、視野の位置関係が再現されており、1次視覚野・視覚前野・側頭連合野と相互の線維結合がある⁸⁾。以上の知見をまとめると、知覚は、符号化と焦点的注意の機構の相互作用に

よって成立すると考えられる。

□ 記憶制御装置

記憶貯蔵庫の情報は、そのままの状態ではすぐに消滅してしまう。必要な情報を長期的に保存するための、記憶の固定化 memory consolidation の機構がなくてはならない。この機構のことを記憶制御装置 memory controller と呼ぶ。神経科学における知見を総合すると、海馬およびその周辺皮質が記憶制御装置の実体である^{9,10)}。符号化された記憶情報は、長期的に保存できるように記憶制御装置によってさらに変換されて、記憶貯蔵庫に蓄えられる。この情報の変換のことを、再符号化 recoding と呼ぶ。

固定化の機構は記憶貯蔵庫自体の働きでは説明できず、記憶制御装置が記憶貯蔵庫とは独立の脳部位に存在することを示す強力な証拠が、臨床神経心理学から提出されている。両側の海馬の損傷は、固定化の過程を選択的に阻害することによって、順向性健忘を引き起こすが、古い記憶の異常はない^{11,12)}。

記憶制御過程の本質は、記憶貯蔵庫である大脳皮質と、海馬領域との間の相互作用にある。解剖学的には、嗅周野と海馬傍回は、広範な側頭葉・頭頂葉・前頭葉の各連合野との間に両方向性の線維結合があり、嗅内野に対する主要な皮質入力となっている(図1B)。従って、大脳皮質からの多種感覚性の情報は、嗅内野に集約された後に海馬へと伝えられる。海馬で処理された情報は、再び嗅内野を介して新皮質の各領域へ送られる。固定化を経た後には、大脳皮質の記憶貯蔵庫に情報が蓄えられるので、海馬はもはや記憶の保持に必要ではなくなるのである。

最近のPET(positron emission tomography, ポジトロン断層撮影法)やfMRI(functional magnetic resonance imaging, 機能的磁気共鳴映像法)を用いた研究から、記憶に関係した海馬領域の活動が観測できるようになった。Schacterらは、日常的なことばのリストを被験者に覚えさせて、記憶のテストを行っているときの脳の活動を調べた¹³⁾。プライミングのテスト(潜在的記憶)では、海馬領域の活動に変化はみられないが(図2A)、言葉を意識的に思い出そうとするテスト(顕在的記憶)では、左右両方の海馬領域の活動が増大する(図2B)。後者のテストで工夫されているポイントは、言葉のリストを覚えさせるときに、それぞれの言葉が持つ意味の数を数えさせて、記憶を強化していることである。たとえば、「matter」という言葉には、物質・題材・問題などの意味があるので、このような意味を確認しておけば、あとでその言葉を思い出しやすくなるのである。また、写真の情景を覚えようとしているときにも、左右両方の海馬領域が活動することが報告されている¹⁴⁾。

上の例のように固定化されていない記憶情報(この場合は言葉のリスト)をとり出す際には、海馬およびその周辺皮

質が使われるが、既に固定化された記憶情報を取り出す際には、海馬領域は必要でない。記憶貯蔵庫内にある情報を取り出す過程には、感覚情報を処理するための特徴分析装置が、再び用いられると考えられている。すなわち、記憶情報の内容を分析するために、記憶貯蔵庫から特徴分析装置への情報の流れが生ずる。いい換えると、これは蓄えられた符号を解読するための過程である。その際に生ずる記憶情報の変換のことを、復号化 decoding と呼ぶ(図 1 A)。

□————— 連想記憶のニューロン機構

物体視における記憶貯蔵庫の実体が側頭連合野であるならば、側頭連合野のニューロンは、長期的に記憶された物体や図形の連想関係をコードできるのではないだろうか。この可能性を確かめるために、筆者のグループは、対連合課題 pair-association task をサルに学習させて、側頭連合野のニューロンの反応性を解析してきた¹⁵⁻¹⁷⁾。この課題と同様の記憶テストが臨床でも用いられており、一連の言葉や図形の対を提示した後、一方から他方を連想させるものである。側頭葉に損傷を持つ患者は、このテストに顕著な障害を示すことが知られており、連想を伴う視覚記憶は、側頭葉皮質の働きを必要とする。

図 3 A は、サル用の対連合課題に用いた 24 枚の図形のセットであり、コンピューターで合成したフーリエ ディスクリプターと呼ばれるものである。日常的な物体ではなく、このような人工的な視覚刺激を用いた理由は、サルが既に持っている連想記憶の影響をなくすためである。幾何学的に異なる図形を組合わせて 12 組の対連合図形 paired associates を準備した。対の組合わせは基本的にランダムであり、かつ固定されているので、連想関係を長期的に記憶しなければ正答を続けられない。以下に紹介する実験では、対となる 2 枚の図形は、一方が緑で、他方が緑青(シアン)となっている。

図 3 B 上は、対連合課題に色の変化を導入した PACS 課題(pair-association with color switch task)である。各試行では、手がかり刺激(cue)の図形が 1 枚、モニター画面の中央に提示される。その後、手がかり刺激と同じ色の四角が 2 秒間提示され(delay 1)、次にこれとは異なる色の四角が 3 秒間提示される(delay 2)。そして灰色の四角が 1 秒間提示されてから(delay 3)、2 枚の選択図形が示されるが、その一方は正解(手がかり刺激の対となるもう一方)で、他方は異なる対から任意に取った図形である。サルが正しい図形を手で触ると、報酬のフルーツジュースを飲むことができる。待ち時間の途中で色が変化する(緑→緑青またはは緑青→緑)のは、手がかり刺激の対となるもう一方の図形(手がかり刺激と異なる色を持つ)を思い出せ、という指示をサルに与えるためである。色の変化がない対照条件では、図

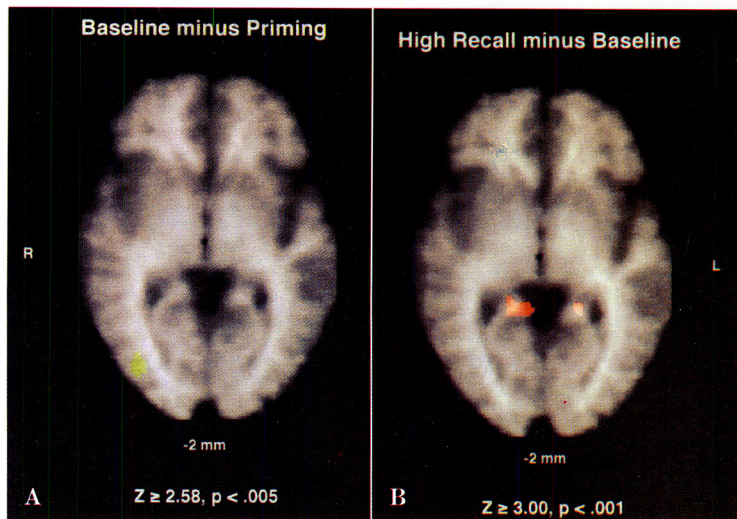


図 2 PET による海馬領域の活動

A) プライミングのテストでは、海馬領域の活動に変化はない。図は脳の水平断面である。図の右が脳の右側。

B) 言葉を意識的に思い出そうとするテストでは、左右両方の海馬領域の活動(赤い部分)が増大する。図は、DL Schacter 博士と CR Savage 博士(Harvard University)のご好意による¹³⁾。

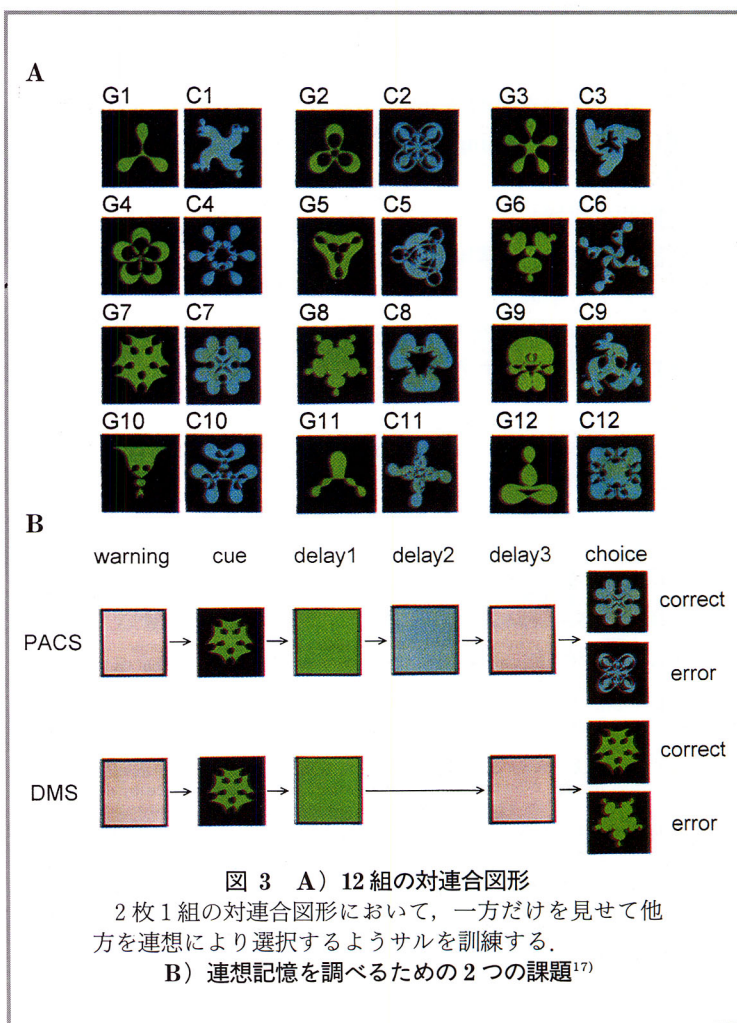


図 3 A) 12 組の対連合図形

2 枚 1 組の対連合図形において、一方だけを見せて他方を連想により選択するようサルを訓練する。

B) 連想記憶を調べるための 2 つの課題¹⁷⁾

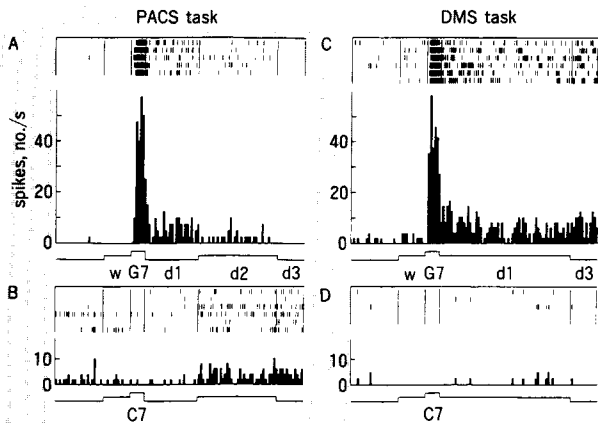


図4 側頭連合野の対想起ニューロン

対想起ニューロンは、視覚刺激が提示されたときだけでなく、対連合図形を連想によって想起している際にも反応する。A~Dは、側頭連合野の1つのニューロンが示した反応である。各図の下にある階段状のトレースは、左から右へ時間の流れを表し、最初の2段階のところで手がかり刺激が提示される。平均発火頻度の時間変化をヒストグラムで示した。ヒストグラムの上にある短い縦線(それぞれ活動電位に対応する)の列は、1試行ごとのニューロンの発火を表す。G7とC7は図3Aの図形であり、w(warning), d1(delay 1), d2(delay 2), d3(delay 3)は、図3Bに対応する。

3B下に示したように、選択図形が手がかり刺激と同じであるかどうかを判断させることになり、古典的なDMS課題(delayed matching-to-sample task, 遅延見本合わせ課題)と同じである。DMS課題では、手がかり刺激の記憶を短期的に保持していればよいが、PACS課題では、長期的に記憶された連想関係を思い出して、どの対連合図形を選ぶかを予め準備していなくては、正答を続けられない。

この2つの課題をサルに覚えさせた結果、対連合図形の長期記憶を表現するニューロンを発見することができ

た¹⁷⁾。図4は、側頭連合野の1つのニューロンについて、PACS課題とDMS課題の両方をテストしたデータである。このニューロンは、手がかり刺激の提示期およびdelay 1で、G7の図形(図3A)に対して、選択的に強い反応を示した(図4A, C)。逆に、G7の対であるC7を手がかり刺激として先に提示すると、この図形自体には全く反応しない。それにも関わらず、C7に続くdelay 2とdelay 3では、選択図形が現れるまで、徐々に反応が増加して来る(図4B)。つまり、C7からG7の図形を連想によって想起している際に、目の前にG7の図形がなくとも、このニューロンの反応を引き起こすことができるのである。この解釈は、G7の想起を必要としないDMS課題では、全く反応があらわれないことから確かめられる(図4D)。

このような、対連合課題でのみ見られる図形選択的な神経活動は、対想起ニューロン pair-recall neuron の現象として、既に報告されている¹⁵⁾。また、対想起ニューロンの持続性発火は、想起の対象である図形に選択的であるという点で、心的イメージの生成を反映すると考えられる²⁾。

図4Aと図4Cを比較すると、もう一つの顕著な現象が明らかとなる。DMS課題では、delay 1とdelay 3でG7に選択的な持続性発火が観察されるのに対し、PACS課題では、delay 2とdelay 3において神経活動が抑制される。これは、G7からC7の図形を連想によって想起して、G7の情報を持続するの必要がなくなったためと解釈できる。この新しい現象を、「対抑制効果 pair-suppression effect」と名付けた。こうしたニューロン機構に基づく反応選択性は、視覚情報の学習の過程で獲得されたものと考えられる。今後の研究により、記憶システムと学習プロセスの基礎となる原理が、さらに解明されることを期待したい。

文 献

- 1) 酒井邦嘉: “心にいどむ認知脳科学—記憶と意識の統一論” 1997, p 126, 岩波書店.
- 2) 酒井邦嘉: 視覚的イメージのニューロン機構. 神経進歩 39: 612, 1995.
- 3) Sakai K, Miyashita Y: Memory and imagery in the temporal lobe. *Curr Opin Neurobiol* 3: 166, 1993.
- 4) Sakai K, Miyashita Y: Visual imagery: an interaction between memory retrieval and focal attention. *Trends Neurosci* 17: 287, 1994.
- 5) Sakai K, Naya Y, Miyashita Y: Neuronal tuning and associative mechanisms in form representation. *Learning and Memory* 1: 83, 1994.
- 6) Van Essen DC, Anderson CH, Felleman DJ: Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science* 255: 419, 1992.
- 7) Motter BC: Focal attention produces spatially selective processing in visual cortical areas V1, V2, and V4 in the presence of competing stimuli. *J Neurophysiol* 70: 909, 1993.
- 8) Robinson DL, Petersen SE: The pulvinar and visual salience. *Trends Neurosci* 15: 127, 1992.
- 9) 酒井邦嘉, 宮下保司: 分子—海馬—記憶, 第1部: 可塑シナプスの分子機構をめぐって. *脳と神経* 42: 1017, 1990.
- 10) 酒井邦嘉, 宮下保司: 分子—海馬—記憶, 第II部: 記憶制御装置としての海馬. *脳と神経* 43: 111, 1991.
- 11) Scoville WB, Milner B: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 20: 11, 1957.
- 12) 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, 1986.
- 13) Schacter DL, Alpert NM, Savage CR et al: Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 321, 1996.
- 14) Stern CE, Corkin S, González RG et al: The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 8660, 1996.
- 15) Sakai K, Miyashita Y: Neural organization for the long-term memory of paired associates. *Nature* 354: 152, 1991.
- 16) Sakai K, Miyashita Y: Neuronal tuning to learned complex forms in vision. *NeuroReport* 5: 829, 1994.
- 17) Naya Y, Sakai K, Miyashita Y: Activity of primate inferotemporal neurons related to a sought target in pair-association task. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 2664, 1996.