

記憶と海馬

関口 理久子

Memory and The Hippocampus

Rikuko SEKIGUCHI

Abstract

This article considers the involvement of the hippocampus in memory functions. Recent evidence is summarized concerning: the amnesic syndrome caused by lesion of the medial temporal lobe, research on the cognitive map theory and the working memory theory in the rat using electric recording and hippocampal lesions, and the electrophysiological and neurochemical approaches in the study of synaptic efficiency and neural mechanisms.

Keywords : hippocampus, Cognitive map, working memory, longterm potentiation (LTP).

要 旨

記憶機能と海馬に関する研究について、まず、研究の端緒となった側頭葉内側部の損傷による記憶障害の臨床例について概説する。次に、主にラットを被験体として用いた損傷実験や電氣的活動記録などの方法による実験における研究から、認知地図説や作業記憶説などの海馬機能を考察する研究についてまとめ、さらにニューロンのシナプス伝達の可塑性に関する研究における電気生理学的および生化学的にアプローチについて概説する。

キーワード：海馬, 認知地図, 作業記憶, 長期増強 (LTP)。

はじめに

“……このような難題を担って、われわれは、哺乳類の行動を説明するという包括的な問題の真只中に身を落としているのである。”

D. O. Hebb

大脳皮質と間脳のなかで、食欲や性欲などの基本的欲求による動機付けや、情動に関与する領域は、機能的なシステムの一つとして辺縁系 (the limbic system) と呼ばれている。この辺縁系に属する海馬は、大脳皮質の側頭葉内側部に接する位置にあり、前方に向かって湾曲した特異な形状がタツノオトシゴに似ていることからこの名 (海馬, hippocampus: “sea horse” を意味するギリシャ語源) が付けられた。

すでに100年以上も前に、側頭葉や海馬領域などの損傷によって記憶障害が起こることや、当時 Sommer 領域と呼ばれていた海馬の CA1が癲癇発作によって損傷を受けやすいことなどが報告されていた (Kolb & Whishaw, 1990)。その後、海馬損傷による記憶障害患者についての臨床例が紹介されたことと、心理学において記憶の研究が進んだことで、海馬と記憶機能の関連を検討する研究が数多く行われた。現在、海馬の機能についての膨大な研究があり、また、ヒト以外の様々な被験体を用いて、神経解剖学的構造、ニューロンの電気的活動、損傷の影響、生化学的メカニズム、最近では遺伝子レベルでの研究や神経モデルの構築などあらゆる側面からの研究が行われている。本論文では、まず、海馬の神経構造について簡単に触れた後に、海馬研究のきっかけとなったヒトの臨床例について概説する。次に、海馬機能を考察する研究について、主にラットを用いた動物実験での損傷研究や電気的活動記録などの方法を用いた研究について述べ、さらに、ニューロンの電気生理学および生化学的な研究について概説する。

I. 海馬の解剖学

神経解剖学的には大脳皮質に属し、その中でも発生学的に新皮質 (neocortex) より古い古皮質 (archicortex) に分類される海馬は、アンモン角 (Ammon's horn) と歯状回 (dentate gyrus) の2領域に大別され、アンモン角はさらに、神経連絡と細胞構築の様相に基づいて、CA1, CA2, CA3, CA4の4領域に区別される。古皮質に属する海馬と、側頭葉の新皮質に属する嗅内皮質 (entorhinal cortex) への海馬の移行部分である海馬台 (subiculum) とをあわせて海馬体 (hippocampal formation) と呼び、海馬体に嗅内皮質を含めた部分を海馬領域として扱う (図1)。海馬と海馬領域外との神経繊維連絡については、新皮質の連合野領域 (前頭連合野, 頭頂連合野, 側頭連合野) と嗅内皮質の間に両方向性の密接な繊維連絡があることが明らかになっ

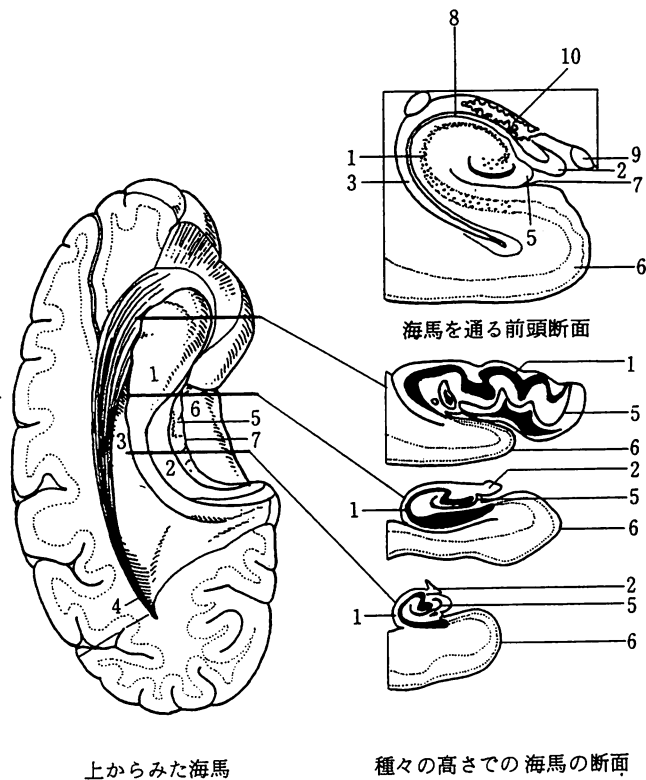


図1 側脳室下壁に位置する海馬を上から見た図と海馬の断面
 1. 海馬 2. 海馬采 3. 下角 4. 後角 5. 歯状回 6. 海馬傍回
 7. 海馬溝 8. 海馬白板 9. 視索 10. 脈絡叢

ており、また、海馬領域内では、嗅内皮質から歯状回、CA3、CA1、海馬台を経て嗅内皮質に戻る閉回路がある。海馬からの出力系としては、海馬采—脳弓 (fimbria-fornix) や嗅内皮質を經由して皮質や皮質下の領域に投射がある (Amaral & Witter, 1989, Squire & Zola-Morgan, 1988, Swanson, L. W. 1983)

II. ヒトの記憶障害と海馬

今から約40年前、ScovilleとMilner (1957) は、重障度癲癇発作の治療のために、側頭葉とその内側部の切除手術を受けた一患者についての報告を行った。H.M.として知られることになるこの患者は、術後に著しい記憶障害に悩まされるようになったが、他の知的障害や知覚障害はなく、既に習得していた技能や知識も失われてはいなかった。その後の、詳細な神経心理

学的研究は、H.M.の記憶障害の特徴を明らかにした(Milner, Corkin, & Teuber, 1968, Milner, 1972)。

27才時に手術を受けたH.M.は術後にも言語障害はなく、IQもウェクスラー成人知能検査(WAIS)で術前には104、術後5年後の1962年には117とむしろ高くなっていった。H.M.の記憶障害の特徴は重篤な前向性健忘(anterograde amnesia)であり、彼は、術前の過去に出会った人々については記憶しているが、術後に出会った人々については、診察した医者が席を外して5分後に戻った時には既に誰であるかを憶えていなかった。知覚学習の保持や、ハノイの塔と呼ばれているパズルを解いたり、鏡映描写課題の遂行においては成績の向上が見られるが、それを経験したことがあるかと尋ねられると「今回は初めてである」と答え、それらのエピソードを想起することが出来なかった。起こった事を全く憶えておけなかったため、身の回りの状況についてもたまた今気づいたかのようであり、そんな自分の状態を、彼は、まるで「夢から覚めたばかりのようだ」と言い表した。H.M.の切除手術部位は海馬、扁桃体及び側頭葉内側部の皮質領域と広範囲にわたっていたが(図2)、Milnerは、記憶障害をもたらしたのは、海馬の両側性の切除であり、海馬は、それ自体が長期記憶に対応する構造的変化の部位なのではなく、固定過程、つまり脳の中である情報が永続的な表象になる過程に関連していると結論している(Milner, 1957, 1972)。H.M.の症例報告は、次のような仮説を導いたという点でその後の記

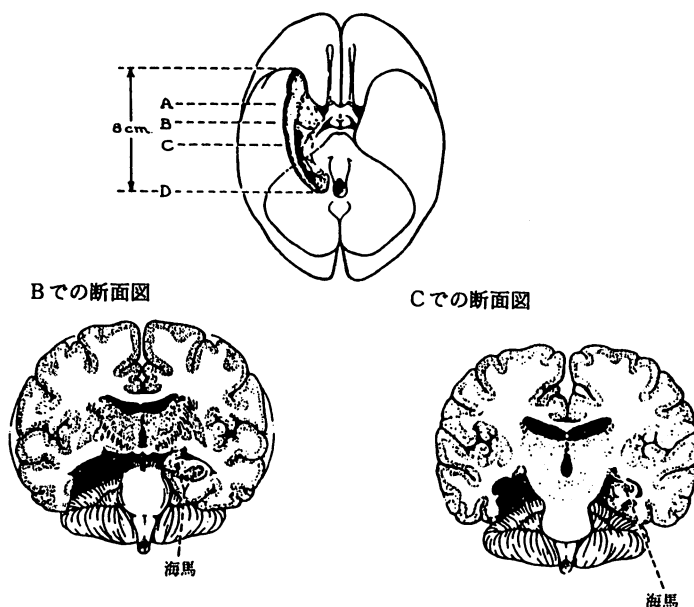


図2 H.M.の手術損傷部の脳の断面図

憶研究に大きな影響を及ぼした。すなわち、脳のある特定部位がその他の部位よりも記憶機能について重要な役割を果たし、長期記憶への記憶の固定過程の神経学的基盤となっている。また、健忘症 (amnesia) の患者は、知覚学習などの向上がみられるにもかかわらず、それらを学習した体験を再生できないことから、自分の経験の意識的な想起と知覚—運動技能の習得と保持 (Squire, 1987), あるいは意識的な記憶と潜在的に獲得された記憶 (Graf & Shacter, 1985, Shacter, 1987) は区別されうるということである。

海馬のみに損傷が限定された場合にも、重篤な記憶障害が生じるという報告がある (Zola-Morgan, Squire, & Amaral, 1986)。R.B.として知られている患者は、1978年52才時に心臓冠動脈硬化症のバイパス手術を受けた際、虚血発作 (ICS) を併発し、その結果、術後に前向き健忘を示した。R.B.にも記憶障害以外の認知機能の異常はなかったが、彼は、短時間の内に同じ話を幾度も繰り返したり、同じ質問を繰り返したり、複雑な図形 (Rey-Ostrreith Figure) の再生テストや対連合学習などの記憶テストで非常に悪い成績を示した。5年後の R.B.死亡後の解剖の結果、両側の海馬の CA1 に限定された損傷が確認された。また、記憶障害を持つ患者 4 人を MRI を用いて調べた研究 (Squire Amaral, & Press, 1990) は、海馬領域 (海馬采、海馬台を含む) が健常者の 57% に萎縮していたことを報告している。

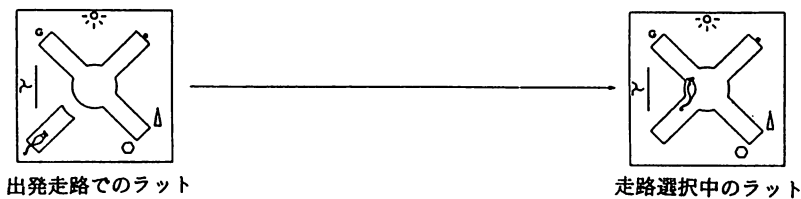
ヒトの臨床例での報告がきっかけとなり、海馬損傷によって生じる記憶障害の特徴を明らかにするために、ヒト以外の動物、特にサルとラットを用いて、多くの実験が、様々な実験手法で行われてきた。

III. 認 知 地 図 (cognitive map)

ラットの海馬に微細な電極を挿入し、電極付近の複数のニューロンの活動状態を記録するユニット解析法という実験手法がある。この方法を用いると、海馬の中でも特に CA1 の細胞は、ラットがどのような活動をしているかにかかわらず、実験装置内の特定の場所に来ると発火し、他の場所では発火しないことがわかった (O'keefe & Doftorvsky, 1971)。これらの細胞は「場所ユニット (place unit)」と呼ばれ、空間環境内の認知地図は海馬において形成されるという説の根拠とされた (O'keefe & Nadel, 1978)。認知地図は、空間環境内の場所に関する情報や、目印の相対的位置関係に関する情報で構成されている。ラットの「場所ユニット」は、十字型迷路がおかれた空間を構成する手がかりに基づいてゴール走路を選択する時 (知覚試行) に発火するだけでなく、手がかりを除去した後に同じゴールを選択させる場合 (記憶試行) にも発火する (O'keefe & Spaekman, 1987) (図 3, 図 4)。

海馬の機能は、認知地図の形成と保持であるということは、ユニット解析実験だけでなく、海馬損傷実験によっても支持されている。海馬損傷されたラットは、認知地図に必要な空間情報を形成したり利用したりすることが出来ず、その結果、空間課題の学習やその保持に影響を

知覚条件



記憶条件

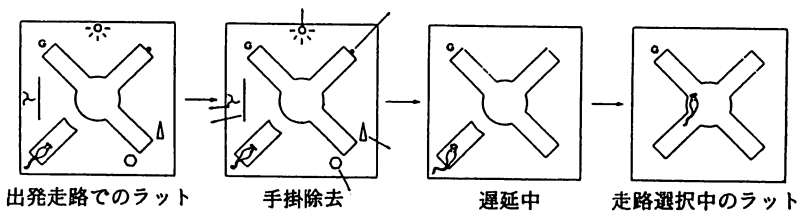
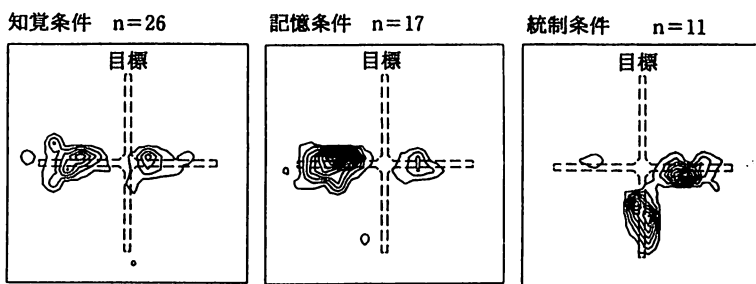


図 3 十字迷路おける知覚条件と記憶条件の手続き



等高線 = 1 秒当たり 1.5 個の発火数

図 4 知覚条件、記憶条件、統制条件で走行中のニューロンのユニット記録から得られた場所フィールド

示す。円形プールを用い、水面下に台を固定し、ラットがこの台に泳ぎ着くまでの逃避時間を測定するモリス式水迷路 (Morris water maze) というものがある (Morris, Garrud, Rawlins, & O'keefe, 1982, Morris, 1983)。これを用いた実験では、海馬損傷されたラットは、台の位置に関する手がかりが水面上に視覚的に提示された場合 (視覚課題) は、台まで泳ぎ着く時間に健常なラットとの違いは見られなかったが、台が白濁した水面に沈んでいて直接見えず、それ

が空間内のどこにあるかを記憶しておかなければならない場合（場所課題）には、健全なラットに比べて素早く泳ぎ着くことは出来なかった（Morris, Hagen & Rawlins, 1986）。

認知地図は、動物に環境内での自身の位置を知らせるとともに、報酬のありかや危険地域などの場所情報も提供する。したがって、動物は、探索行動（exploration）をとおして、場所が新奇であることや、同一の場所でも以前にはなかったものが出現したり以前にはあったものが消失したりしたことなど、既に獲得されている認知地図とのズレを検出することで、常に最新の認知地図を維持する。したがって、動物にとっては、環境内には、環境を構成する物自体についての情報と、空間位置関係についての情報の二種類の情報がある。環境内の対象物自体についての情報の処理系と対象物の相対的な空間位置関係に関するいわゆる認知地図の情報の処理系が、それぞれに異なる神経的基盤を持ち、また、海馬が空間情報の獲得と貯蔵の部位であること（O'keefe, Nadel, Klightly & Kill, 1975, O'keefe & Nadel, 1978）、認知地図の維持に必要な環境内の空間情報は探索行動によって獲得され、また、空間探索行動自体が海馬損傷によって減少すること（O'keefe & Nadel, 1978, Poucet, 1989, Save et al., 1992）が、示されている。

動物の行動発達の観点からは、これら2つの処理系のうちの一方の処理系のみを必要とする学習課題しか遂行できない年齢があるという報告（Altman & Bulut, 1976, Rudy et al, 1987, Coulter, 1979）から、これら2つの情報処理系は、異なる神経的基盤を持つだけでなく、それぞれの処理系の神経的成熟の速度も異なり、その結果として、認知能力の発達段階に相当する現象が発現していると考えられる。神経学的な研究は、ラットの海馬の歯状回の顆粒細胞は生後16日齢頃に約87%に達し（Altman & Bayer, 1975）、また、歯状回の分子層のシナプスは11～25日齢の間に形成される（Crain, Cotman, Tayler, & Lynch, 1973）ことを明らかにしている。このような、海馬、特に歯状回の神経発達は、同時期に現れる次のような行動の発達の变化と対応すると予測される。

幼若ラットにおける物体探索行動は、生後1、2週間以内のラットではみられないが、16日～24日齢のラットでは次第に多くみられ、特に同一個体においては19日齢から22日齢にかけて突然増加する（Nadel et al., 1993）。それとほぼ同じ日齢（生後17～23日齢）のラットのモリス型水迷路における空間位置課題の学習は、20日齢以降の日齢のラットは学習できるが、17日～19日齢のラットは学習できない（Rudy et al., 1987, Nadel, 1990）、また、物体探索行動は空間探索行動に先行して出現し、空間探索行動は21日齢頃のラットから発現することも示されている。海馬の神経発達は20日齢以前では未成熟であることが、20日齢以前では空間探索行動が発現しないことと関連があると考えられる（関口, 1996）

また、生化学的な観点からは、ラットのコリン作動系は、18日齢から21日齢頃に成熟し、コリン作動系を阻害するスコポラミン投与による受動回避学習（成体では、スコポラミン投与や海馬損傷により学習が悪くなる）への影響は、18日齢以後でなければ示されない（Blozovski &

Hennocq, 1982)。したがって、認知地図的情報処理系の発達的变化は、以上のような海馬における神経成熟や生化学的な成熟と対応するのではないかと考えられる。

IV. 作業記憶 (working memory)

記憶の性質や働きに基づいての分類には、例えば、ヒトにおけるエピソード記憶 (episodic memory) と意味記憶 (semantic memory) (Tulving, 1972)、ヒトやサルに記憶障害において問題となる陳述的記憶 (declarative memory) と手続き的記憶 (procedural memory) (Squire, 1987) などの分類が挙げられる。Honig (1978) は、これらの機能的な分類に従って、記憶を参照 (または照合記憶) 記憶 (reference memory) と作業 (または作動記憶) 記憶 (working memory) とに分類した。作業記憶とは、ある事象をそれがいつ生じたかという時間的な文脈のなかで憶える記憶であり、個別の状況に対処するためにリセットすることが出来る記憶である。一方、参照記憶は、多くの状況に有効であるような一般的な規則や手続きを憶える記憶である。この分類は、先述のエピソード記憶と意味記憶の分類に対応しており、陳述的な記憶にどちらも含まれる (桜井, 1989)。

動物を用いた学習実験の場合には、これらの記憶の分類を、実験手続きにおける操作的定義として明確にしておく必要がある。例えば、ラットを被験体として用い、8本の選択肢のある放射状迷路 (radial arm maze) で学習課題を行う場合、8本全ての選択肢の先端に餌があり、そこから効率よく餌を獲得するためには、被験体は、既に入った選択肢に誤って入る (重複誤反応) ことのないように、以前にどこに入ったかを一時的に記憶しておくことが必要である。通常、ラットは、学習が成立するとほとんど誤反応なく選択肢を選ぶことができる。課題全体を通して常に一定である規則 (餌があるのは選択肢の先端である) についての記憶は参照記憶であり、課題中の一試行においてのみ重要な事柄 (先にどの選択肢に入り、未だどの選択肢に入っていないか) を、一時的に憶えるのは作業記憶である。したがって、海馬損傷したラットが放射状迷路課題で誤反応を多く示すのは、認知地図が障害されているからではなく、作業記憶が障害されているからであると解釈することができる (Olton, Walker, & Gage, 1978)。さらに、17本の選択肢のある放射状迷路 (図5) で選択肢の8本に餌を置き9本に餌を置かない場合には、学習が進むと、海馬損傷したラットは、餌のない選択肢に誤って入る進入誤反応 (参照記憶の障害) をほとんど示さなくなったが、餌のある選択肢間の重複誤反応 (作業記憶の障害) は示した (Olton & Papas, 1979)。これらの実験結果から、オルトンは、海馬は作業記憶に関与していると主張した (Olton, Becker, & Handelman, 1979, 1980)。

O'Keefe たちは、認知地図とは、学習課題における環境的文脈であり、個々の刺激を包括した内的地図の表象であり、海馬の機能は地図精査系 (mapping system) であると考えた (Nadel & Willner, 1980)。しかし、同一の環境事態においても、刺激事象の時系列的生起パターンが

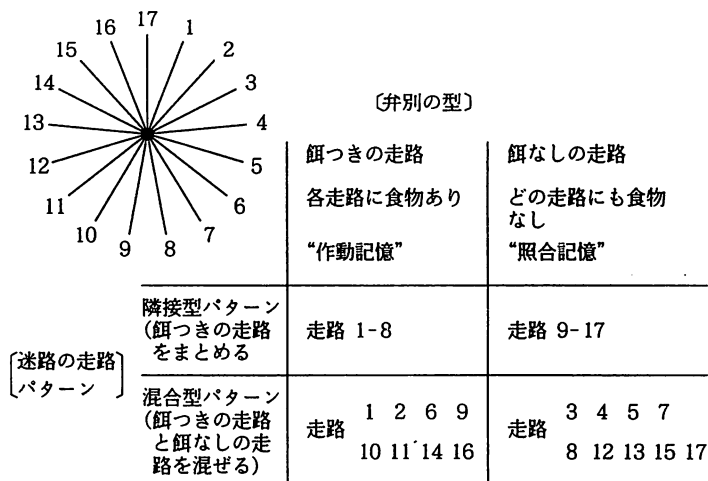


図5 参照記憶と作業記憶を分離するための実験デザイン

文脈を構成する場合もある。作業記憶を、刺激系列の時間的な順序についての情報の保持であると考え、作業記憶課題とは、時間的文脈に基づく処理を必要とする課題であり、したがって、海馬の機能は、生物学的に有意な事象の時間的精査系 (temporal system) であると考えられることも可能である (Rawlins, 1985, 平野, 1985)。

この仮説は、もともとウサギやラットを被験体として古典的条件付けを行った研究において提唱されてきた (Hirano, 1984, 平野, 1989)。しかし、古典的条件付けを行う研究以外にも、認知地図による処理を必要としない非空間課題を用いた研究において、この仮説を支持する結果が示されている。例えば、音刺激が継時的に提示される場合に、その音が変わった時に反応すると餌が与えられ、変化しない時には反応しても餌が与えられないという継時非見本合わせ (successive nonmatching-to-sample) 課題を学習中の被験体の海馬の CA1~CA3 のユニット解析を行うと、連続する音刺激系列のなかで、刺激音が変わった (反応すれば餌がもらえる) という有意味の刺激であると被験体が検出した場合にのみユニット活動が増大するが、非検出時には増大しないことが示された (Hirano, Yamaguchi & Sekiguchi, 1988)。また、前の刺激終了から次の刺激到来までに時間間隔がある場合には、その時間関係を記憶しておくことができないという、海馬損傷効果がみられることも示されている (Meck, Church & Olton, 1984, Rawlins, Winocur & Gray, 1985, Boitano, Dokla, Mulinski, Misikonis & Kalzynski, 1980, Sekiguchi, 1990)。このような非空間課題における海馬損傷の影響を報告する研究もあわせて、Rawlins は、海馬は、情報が空間的であっても時間的であっても、一時的に貯蔵しておくバッファとしての役割を果たすと考察している (Rawlins, 1985)。

ニューロンの情報処理様式の観点から行われた、参照記憶と作業記憶の情報処理についての研究もある。この観点からの研究では、参照記憶において機能する動的神経回路と作業記憶に

において機能する動的神経回路において、個々のニューロンは、作業記憶を用いるときにのみ活動するもの、参照記憶を用いるときにのみ活動するもの、両者に重複して活動するものがあり、それぞれの場合に機能的なシナプス結合が生じていると仮定する。実際に、音刺激を用いた作業記憶課題と参照記憶課題において、海馬領域の各部位（CA1, CA3, 歯状回）の機能的シナプス結合を解析すると、作業記憶を用いるときにのみ結合を示す機能的シナプスや、参照記憶を用いる時にのみ結合を示す機能的シナプスが見いだされている(Sakurai, 1993, 桜井, 1994)。

オルトンには後に、認知地図とは、時間的要素が固定している空間に対する記憶であり、異なる場所の位相的 (topographical) な相互関係の形成であるが、空間の作業記憶とは、時間的な要素をも変化している空間に対する記憶であり、そのような空間内の異なる事象間の時間的順序 (chronological) の相互関係の形成であるとし、したがって、海馬の機能は、環境的文脈や時間的文脈のなかで時空間情報の個々の要素を比較し、連合する機能を持つと考えられるとした (Olton, 1986, 1987)。

このような、ラットを被験体とした海馬機能の研究から得られた知見には、ヒトやサルとの記憶障害の研究から得られた神経学的、行動的結果と一致しない点があるのも事実である(表1, 表2)。例えば、ヒトの記憶障害では、側頭葉内側部損傷による健忘症以外に、慢性アルコール

表1 健忘症患者と海馬と扁桃体損傷サルの同じ課題への効果

課題	健忘症患者	サル(H+A+)
遅延非見本合わせ	+	+
物体弁別の保持	+	+
8ペアの継時弁別	+	+
物体と報酬の連合	+	+
24時間継時弁別	+	-
運動技能学習	-	-
パターン弁別	+	-

+は障害あり、-は障害なしを示す。H+は海馬損傷、A+は扁桃体損傷を示す。24時間の継時弁別パターン弁別課題は、健忘症患者とサルでは手続きが若干異なる。

(Squire, L. R., 1992 改変)

表2 ラットにおける海馬損傷または扁桃体損傷の効果

課題	海馬	扁桃体
モリス式タンク遊泳	+	-
嗅覚刺激の弁別学習	+	-
関連事象間の計時能力	+	-
手掛りの関係の学習	+	-
空間交替反応	+	-
非空間交替反応	+	-
放射状迷路	+	-

+は障害あり、-は障害なしを示す。

海馬損傷の場合、海馬そのものより脳弓-海馬採損傷の破壊の方が多。

(Squire, L. R., 1992 改変)

中毒により生じるコルサコフ症候群に代表される間脳性（視床や乳頭体の損傷により生じる）の健忘症があり、この健忘症と海馬損傷による健忘症が、2つの異なる健忘症なのか、または、共通の健忘症の重症度の違いなのか、問題となっている（Parkin, 1987）。サルを被験体とした場合、記憶障害は、海馬だけの損傷では生じず、海馬と扁桃体との複合損傷によって生じる（Mishkin, 1972）、海馬周辺の皮質領域の損傷により生じる（Squire & Zola-Morgan, 1991）などの報告もある。また、ラットを被験体にした場合に、海馬損傷と同様の効果があるとされる脳弓損傷は、ヒトやサルではほとんど健忘症を生じさせない（Squire, 1987）。

したがって、海馬の機能については、海馬に関する膨大で多様な研究から、統合的理論を導き出すことが必要であろう。その試みの一つとして、Eichenbaum, Otto & Cohen (1994) は、新皮質連合野の領域、海馬本体、海馬周辺の皮質領域の3つの神経解剖学的な領域に対応する機能的なシステムを仮定し、先述したバッファー的な機能と関係性の記憶機能とを統合して、個々の記憶項目を一時的に貯蔵しておくシステムと、項目間の関係にそって記憶を形成する際に媒介となるシステムの2つがあり、さらに、海馬のこれら2つのシステムと新皮質領域のシステムの相互作用によって、記憶は維持されるという仮説を提出している（図6）。

V. 長期増強 (LTP)

ニューロン間の情報伝達は、シナプス伝達と呼ばれている。通常は、感覚入力のような入力情報に対してシナプスでの伝達効率は一定に保たれているとされていた。しかし、Hebb は、学習や記憶の基礎過程にあるのは、シナプス伝達の効率の変化によるという仮説を提唱した（Hebb, 1949）。シナプス伝達の効率が変化することをシナプス伝達の可塑性と呼んでいる。

嗅内皮質から海馬への入力繊維に高頻度の電気刺激を与えると、その繊維と海馬ニューロンとのシナプスの伝達効率が良くなる現象がある（図7）。一定のパターンの信号が繰り返し与えられると、神経細胞のシナプス間の伝達効率が増し、この変化は数時間から3日間ほどのかなり長期にわたり持続することから長期増強（Long-term potentiation, LTP）と呼ばれている（Bliss & Lemo, 1973）。さらに、LTP は、哺乳類の脳の視覚皮質、海馬、小脳などの領域で起きることが明らかになり、シナプスの可塑性を示す証拠として注目されている。また、LTP は、海馬のCA1と歯状回で最も容易に誘発されることから、これらの部位が特によく研究されている（McNaughton, 1993, Voroninn, Kleschevnicov, Kozhe-myakin, Kuhnt & Volgshv, 1995）。

哺乳類の脳において、神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体は、アゴニストに対する反応からいくつかのタイプに分けられる。そのうちN-メチル-D-アスパラギン酸(N-methyl-D-aspartate)によって活性化される受容体はNMDA受容体と呼ばれている。海馬のCA1や歯状回でのLTPの成立には、NMDA受容体の活性化が必要である。NMDA受容体は、通常

TWO FUNCTIONAL COMPONENTS OF THE HIPPOCAMPAL MEMORY SYSTEM

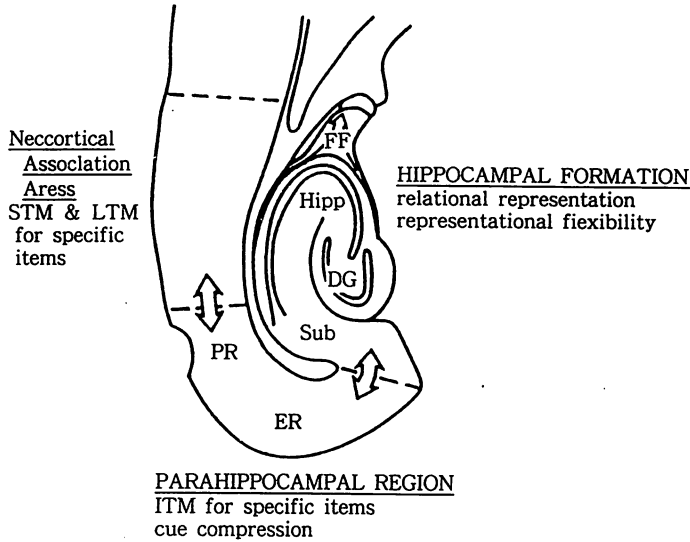


図6 海馬系(海馬体, 海馬周辺皮質領域)と新皮質連合野領域の神経連絡とその機能を模擬的に示す (Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. 1994 Two functional components of the hippocampal memory system. Behavioral and Brain Sciences, 17, 449-518 より)

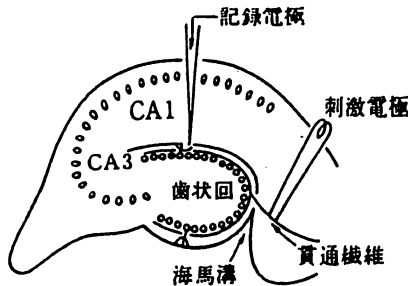


図7 長期増強実験における刺激電極と記録電極挿入位置

は, Mg^{2+} によりブロックされているが, 高頻度入力により Mg^{2+} のブロックがはずれ, Ca^{2+} のシナプス後細胞内への流入が生じる。流入した Ca^{2+} は他の物質を賦活させ, その結果 LTP が持続することが明らかにされてきた (Bliss & Collingridg, 1993)。

動物が学習を行っている間, 学習が進むにつれてシナプス伝達が増強しその効果が持続する, すなわち, LTP が生じ持続するという仮説を検証するためには, まず第1に, 学習時または新たな経験をした時に LTP が生じるかどうか, そして第2に, LTP が生じるのを阻害した場合には学習も阻害されるかどうか, を検討する必要がある。

第1については, 例えば, ラットのオペラント学習のレバー押し訓練中に貫通繊維の刺激に対する歯状回での応答が増大し, 訓練終了後も10日間増大が維持されるが, 餌を30分間自由に

摂取した場合には生じなかったことが報告されている (Skelton, Scarth, Wilkie, Miller & Phillips, 1987)。また、自由に走り回れる立体交差型走路や空間的に対象物を配置した広い豊富な環境に移されると、ラットの海馬の長期増強が増大し、ホームケージ内の単調な環境では増大は見られないことが示されている (Sharp, McNaughton & Barnes, 1985)。

第2については、NMDA 受容体のアンタゴニストである AP5 や MK-801 は、LTP の誘発を阻害する効果がある (Abraham & Mason, 1988, Coan, Saywood & Collin-gridge, 1987) が、誘発後の LTP の持続には効果を示さない (Muller, Joly, & Lynch, 1988) ことが知られている。これらのアンタゴニストの投与は、動物の学習を阻害する。例えば、NMDA 受容体のアンタゴニスト投与によるラットの空間記憶課題の選択的障害 (Morris, 1989)、あるいは作業記憶課題の障害 (Clissold, 1991) が報告されている。さらに、NMDA 受容体のアンタゴニスト投与は、動物の学習の獲得期に阻害を生じさせるが、すでに獲得された情報の保持には影響しないとする報告が多い。例えば、AP5 投与によるラットにおけるモリス型水迷路の空間学習の獲得障害 (Morris, Andersen, Lynch & Baudry, 1986)、また、MK-801 投与による、嗅覚刺激の弁別学習の獲得障害 (Staubli, Thibblaut, Dilorenzo & Lynch, 1989)、モリス型水迷路における空間学習の獲得障害 (Heale & Harley, 1990)、放射状迷路における作業記憶と参照記憶の獲得障害 (Shapiro & Caramanos, 1990) が、報告されている。

NMDA 受容体のアンタゴニスト投与の学習への効果を検討する研究では、動物の海馬損傷により成績の低下が見られると従来報告されてきた学習課題が多く用いられている。つまり、LTP が学習と記憶の神経的な基盤であるならば、学習と記憶に関与しているとされている海馬損傷で一致した効果を得られる空間学習課題 (Barnes, 1988) を用いて、NMDA 受容体のアンタゴニスト投与による空間学習の障害についての研究が多く行われ検討されている (Morris et al., 1986, Shapiro & Caramanos, 1990)。また、NMDA 受容体のアンタゴニスト投与による空間学習獲得期への影響は、空間探索行動が減少することで、空間位置関係の認知障害が生じる結果であることも示されている (関口, 1996)。

Hebb の理論では、神経系における抑制の機能については触れられていない。しかし、もし神経系において長期増強だけが存在し、抑制性の結合がなければ、最終的には全てのニューロンが発火したまま飽和状態になってしまう。学習において、新しい情報の獲得や関連のない情報を排除するためには、増強した伝達効率が元に戻る現象つまり長期抑制 (long-term depression: LTD) が必要である。最近では、海馬における長期抑制のメカニズムや長期増強から長期抑制に切り替えるメカニズムも明らかになってきている (Linden & Connor, 1995)。長期増強と長期抑制の現象を心理学的な記銘 (encoding) と忘却 (forgetting) に対応させるのは短絡的すぎるかも知れないが、少なくともシナプス伝達の効率性の変化が、行動の変化に対応している可能性は明らかにされつつある。

お わ り に

記憶と海馬に関する研究がさかんに行われるようになってから、すでに40年以上を経ており、ヒトの臨床的な知見や動物実験における行動的または生理学的な知見が多く蓄積されてきたように思われる。今後は、記憶機能として知られている心理学的概念を、これらの研究成果においてどのように理解していくかが重要であろう。また、本論文では触れられていないが、遺伝的な海馬の神経細胞の欠損と行動の関係、老化に伴う記憶障害とくにアルツハイマー型痴呆と海馬の関係、また海馬への神経細胞の移植による記憶や学習能力の改善などの検討は、我々の関心の大きい研究領域と考えられる。

付 記

本論文は、著者のこれまでの研究に関連する分野における知見についてまとめたものであり、主に研究を指導していただいた故平野俊二教授に多くを負うものである。あらためて感謝の意を捧げる。

REFERENCES

- Abraham, W. C., & Mason, S. E. 1988 Effects of NMDA receptor/channel antagonists CPP and MK801 on hippocampal field potentials and long-term potentiation in anesthetized rats. *Brain Research*, 462, 40-46.
- Altman, J., & Bayer, S. 1975 Postnatal development of the hippocampal dentate gyrus under normal and experimental conditions. In Isaacson, R. L., & Pribram, K. H. (Eds.), *The hippocampus: Structure and development* (vol.1, 95-122). Plenum Press. New York.
- Altman, J., & Bulut, F. G. 1976 Organic maturation and the development of learning capacity. In Rosenzweig, M. R., & Bennett, E. L. (Eds.), *Neural mechanisms of learning and memory*. Cambridge, Mass.: MIT Press.
- Amaral, D. G., & Witter, M. P. 1989 The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience*, 31, 571-591.
- Barnes, C. A. 1988 Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends in Neurosciences*, 11, 163-169.
- Bliss, T. V. P., & Collingridge, G. L. 1993 A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31-39.
- Bliss, T. V. R., & Lemo, T. 1973 Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232, 331-356.
- Brozovski, D., & Hennocq, N. 1982 Effects of antimuscarinic cholinergic drugs injected systematically or into the hippocampal-entorhinal area upon passive avoidance learning in young rats. *Psychopharmacology*, 76, 35-358.
- Boitano, J. J., Dokla, C. J. P., Mulinski, P., Misikonis, S., & Kaluzynski, T. 1980 Effects of hippocampectomy in an incremental-step DRL paradigm. *Physiology and Behavior*, 25, 273-278.
- Caramanos, Z., & Shapiro, M. L. 1994 Spatial memory and N-methyl-D-aspartate receptor antagonists AP5

- and MK-801 : Memory impairment depend on familiarity with the environment, drug dose, and training duration. *Behavioral Neuroscience*, 108, 30-43.
- Clissold, D. B., Ferkany, J. W., & Pontecorvo, M. J. 1991 Competitive and noncompetitive N-methyl-D-aspartate(NMDA) antagonists, haloperidol, and scopolamine impair performance in a nonspatial operant discrimination task. *Psychobiology*, 19, 332-338.
- Coan, E. J., Saywood, W., & Collingridge, G. L. 1987 MK-801 blocks NMDA receptor-mediated synaptic transmission and long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuroscience letters*, 80, 111-114.
- Coulter, X. 1979 The determinants of infantile amnesia. In Spear, N. E., & Campbell, B. A. (Eds.) *Ontogeny of learning and memory*. Lawrence Erlbaum Associates, Publisher, Hillsdale, New Jersey.
- Cox, J., Guthrie, R., Macrae, M., & Kehoe, E. J. 1994 MK-801 impair acquisition and expression of conditioned responses in the rabbit nictitating membrane preparation. *Psychobiology*, 22, 156-166.
- Crain, B., Cotman, C., Tayler, D., & Lynch, G. 1973 A quantitative electron microscopic study of synaptogenesis in the dentate gyrus of the rat. *Brain Research*, 63, 195-204.
- Dai, H., & Carey, R. J., 1994 The NMDA antagonist MK-801 can impair attention to exteroceptive stimuli. *Behavioral Brain Research*, 62, 149-156.
- Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. 1994 Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, 17, 449-518.
- Graf, P., & Shacter, D. J. 1985 Implicit memory and explicit memory for new association in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition*, 11, 501-518.
- Hargreaves, E. L., & Cain, D. P. 1992 Hyperactivity , and sensorimotor deficits induced by low doses of the N-methyl-D-aspartate non-competitive channel blocker MK-801. *Behavioral Brain Research*, 47, 23-33.
- Heale, V., & Harley, C. 1990 MK-801 and AP5 impair acquisition, but not retention, of the Morris milk maze. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 36, 145-149.
- Hebb, D. O. 1949 *The organization of behavior*. Willey, New York (白井常訳 行動の機構 岩波書店, 東京, 1957)
- Hirano, T. 1984 Unit activity of sept-hippocampal system in classical conditioning with rewarding brain stimulation. *Brain Research*, 295, 41-49.
- Hirano, T., Yamaguchi, M., & Sekiguchi, R. A preliminary study of hippocampal activity on successive nonmatching-to-sample in the rat. *Hiroshima Forum for Psychology*, 1988, 13, 67-75.
- 平野俊二 海馬の「空間地図説」対「時間処理説」の検討 哲学研究, 550, 1237-1258.
- 平野俊二 1989 海馬, 帯状回と行動 新生理学体系 第11巻 行動の生理学, p336-343, 医学書院 東京
- Honig, W. K. 1978 Studies of working memory in the pigeon. In Hulse, S. H., Fowler, H., & Honig, W. K. (Eds.) *Cognitive processes in animal behavior*. (p211-248.) Lawrence Erlbaum Hillsdale.
- Keith, JR., & Rudy, J. W. 1990 Why NMDA-receptor-dependent long-term potentiation may not be a mechanism of learning and memory : Reappraisal of the NMDA receptor blockade strategy. *Psychobiology*, 18, 251-257.
- Kolb, B. & Wishaw, I. Q. 1990 Memory In Kolb, B. & Wishaw, I. Q. (Eds.) *Fundamentals of Human Neuropsychology*. (p525-562) W. H. Freeman and Company, New York.
- Linden, D. J., & Connor, J. A. 1995 Long-term synaptic depression. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 319-357.
- McNaghton, B. L. 1993 The mechanism of expression of long-term enhancement of hippocampal synapses : Current issues and theoretical implications. *Annual Reviews of Physiology*, 55, 375-396.
- Meck, W. H., Church, R. M., & Olton, D. S. 1984 Hippocampus, time, and memory, *Behavioral Neurosciences*, 98, 3-22.
- Milner, B. 1972 Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clinical Neurosurgery*, 19, 421-466.
- Milner, Corkin & Teuber 1968 Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome : 14-year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia*, 6, 215-234.

- Mishkin, M. 1978 Memory in monkeys severely impaired by combined but not separate removal of the amygdala and hippocampus. *Nature*, 273, 297-298.
- Mishkin, M., & Appenzeller, T. 1987 The anatomy of memory. *Scientific American*, 256(6), 62-71.
- Morris, R. G. M. 1983 An attempt to dissociate "spatial-mapping" and "working-memory" theories of hippocampal functions. In Seifert, W. (Ed.) *Neurobiology of the hippocampus*. (p. 405-432). Academic Press London
- Morris, R. G. M. 1989 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. *Journal of Neuroscience*, 9, 3040-3057.
- Morris, R. G. M., Andersen, E., Lynch, G. S., Baudry, M. 1986 Selective impairment learning and blockade of long-term potentiation by N-methyl-D-aspartate antagonist, AP5. *Nature*, 319, 774-776.
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'keefe, J. 1982 Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297, 681-683.
- Morris, R. G. M., Hagen, J. J., & Rawlins, J. N. P. 1986 Allocentric spatial learning by hippocampotomized rats : a further test of "spatial mapping" and "working memory" theories of hippocampal functions. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38, B, 257-287.
- Muller, D., Joly, M., & Lynch, J. G. 1988, Contribution on Quisqualate and NMDA receptors to the induction and expression of LTP. *Science*, 1694-1697.
- Nadel, L. 1990 Varieties of spatial cognition : Psychobiological consideration. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 608, 613-636.
- Mishkin, M. 1978 Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature*, 273, 297-298.
- Nadel, L., & Wilner, J. 1980 Context and conditioning : A place for space. *Physiological Psychology*, 8, 218-228.
- Nadel, L., Wilson, L., & Kurz, E. M. 1993 Hippocampus : Effects of alterations in timing of development. In Turkewitz, G., & Devenny, D. A. (Eds.), *Developmental Time and Timing*. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, Hillsdale, New Jersey.
- O'keefe, J. & Dovtrosky, J. 1971 The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34, 171-175.
- O'keefe, J., & Nadel, L. 1978 *The hippocampus as a cognitive map*. London : Oxford University Press.
- O'keefe, J., Nadel, L., Klightly, S., & Kill, D. 1975 Fornix lesions selectively abolish place learning in the rat. *Experimental Neurology*, 48, 152-166.
- O'keefe, J., & Speakman, A. 1987 Single unit activity in the rat hippocampus during a spatial memory task. *Experimental Brain Research*, 68, 1-27.
- Olton, D. S. 1986 Hippocampal function and memory for temporal context. In Issacson, R. L., & Pribram, K. H. (Eds.) *The Hippocampus*. vol 4, 281-298. Plenum Press New York
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. 1979 Hippocampus, space, and memory. *The Behavioral and Brain Sciences*, 2, 313-365.
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. 1980 Hippocampal function : Working memory or cognitive mapping ? *Physiological Psychology*, 8, 239-246.
- Olton, D. S., & Papas, B. C. 1979 Spatial memory and hippocampal function. *Neuropsychologia*, 17, 669-682.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. 1976 Rememberance of places passed : spatial memory in rats. *Journal of experimental Psychology : Animal Behavior Process*, 2, 97-116.
- Olton, D. S., Walker, J. A., & Gage, F. H. 1978 Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain Research*, 139, 295-308.
- Olton, D. S., Wible, C. G., & Shapiro, M. 1986 Mnemonic theories of hippocampal function. *Behavioral Neuroscience*, 100, 852-855.
- Parkin, A. J. 1987 *Memory and amnesia : An intoroduction*, Basil Blackwell. (二木宏明監訳 記憶の神経心理学, 朝倉書店, 東京, 1990)

- Pontecorvo, J. P., Clissold, D. B., White, M. F., & Fercany, J. W. 1991 N-methyl-D-aspartate antagonists and working memory performance : a comparison with the effects of scopolamine, propranolol, diazepam, and phenyleisopropyladenosine. *Behavioral Neuroscience*, vol. 105, 521-535.
- Poucet, B. 1989 Object explorations, habituations, and response to spatial change in rats following septal or medial frontal cortical damage. *Behavioral Neuroscience*, 103, 1009-1016.
- Rawlins, J. N. P. 1985 Associations across time : The hippocampus as a temporary memory store. *The Behavioral and Brain Sciences*, 8, 479-496.
- Rawlins, J. N. P., Winocur, G., & Gray, J. A. 1983 The hippocampus, collateral behavior and timing. *Behavioral Neuroscience*, 97, 857-872.
- Robinson, G. S., Jr., Crooks, G. B., Jr., Shinkman, P. G., & Gallegher, M. 1989 Behavioral effects of MK-801 minic deficits associated with hippocampal damage. *Psychobiology*, 17, 156-164.
- Rudy, J. W., Stadler-Morris, S., & Albert, P. 1987 Ontogeny of spatial navigation behavior in the rats : Dissociation of "proximal"- and "distal"-cue-based behaviors. *Behavioral Neuroscience*, 101, 62-73.
- Save, E., Poucet, B., Buhot, M-C., & Foreman, N. 1992 Object Exploration and reaction to spatial and nonspatial changes in hooded rats following damage to parietal cortex or hippocampal formation. *Behavioral Neuroscience*, 106, 447-456.
- Sakurai, Y. 1994 Involvement of auditory cortical and hippocampal neurons in auditory working memory and reference memory in the rat. *Journal of Neuroscience*, 14, 2606-2623.
- 桜井芳雄 1989 ネズミの記憶と海馬 *Dementia*, 3, 140-147.
- 桜井芳雄 1994 音の記憶情報処理と動的神経回路 *imago* 第5巻 第14号, 102-112.
- Scoville, W. B. & Milner, B. 1957 Loss of recent memory after bilateral hippocampus lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20, 11-21.
- Sekiguchi, R. 1990 Effects of hippocampal lesions on timing ability and temporal information processing in the rat. *Brief Reports from The Laboratory of Psychology Kyoto University*, No. 29.
- 関口理久子 1996 ラットの物体探索行動と空間探索行動の発達の变化 *動物心理学研究* 第46巻, 第1号, 1-8.
- 関口理久子 ラットの空間探索行動に及ぼす NMDA アンタゴニスト, MK801の効果 *心理学研究* (投稿中)
- Shapiro M. L., & Caramanos, Z. 1990 NMDA antagonist MK-801 impairs acquisition but not performance of spatial working and reference memory. *Psychobiology*, 18, 231-243.
- Sharp, P. E., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. 1985 Enhancement of hippocampal field potentials in rats exposed to a novel, complex environment. *Brain Research*, 339 361-365.
- Shacter, D. L. 1987 Implicit memory : History and current status. *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory, and Cognition*. 13, 501-518.
- Skelton, R. W., Scarth, A. S., Wilkie, D. M., Miller, J. J., & Phillips, A. G. 1987 Long-term increase in dentate granule cell responsibility accompany operant conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 7, 3081-3087.
- Squire, L. R. 1992 Memory and the hippocampus : A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, vol. 99, No. 2, 195-231.
- Squire, L. R. 1987 *Memory and Brain*. New York : Oxford University Press. (河内十郎訳 記憶と脳 医学書院 東京 1989)
- Squire, L. R., Amaeal, D. G., & Press, G. A. 1990 Magnetic resonance measurements of hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *Journal of Neuroscience*, 10, 3106-3117.
- Squire, D. L. & Zola-Morgan, S. 1988 *Memory : Brain systems and behavior*. *Trends in Neurosciences*, 11, 170-175.
- Staubli, U., Thiblaout, O., Dilorenzo, M., & Lynch, G. 1989 Antagonism of NMDA receptors impair acquisition but not retention of olfactory memory. *Behavioral Neuroscience*, 103, 54-60.
- Swanson, L. W. 1983 The hippocampus and the concept of the limbic system. In Seifert, W. (Ed.) *Neurobiology of the hippocampus*. (p. 3-19). Academic Press, London.
- Tricklbank, M. D., Singh, L., Oles, R. J., Preston, C., & Iversen, S. D. 1989 The behavioral effects of MK

- 801 : a comparison with antagonists acting non-competitively and competitively at the NMDA receptor. *European Journal of Pharmacology*, 167, 127-135.
- Tulving, E. 1972 Episodic memory and semantic memory. In Tulving, E., & Donaldson, W. D. (Eds.) *Organization of memory*. (p381-403.) Academic Press New York
- Voronin, L., Byzov, A., Kleschevnikov, A., Kozhemyakin, M., Kuhnt, U., & Volgushev, M. 1995 Neurophysiological analysis of long-term potentiation in mammalian brain. *Behavioral Brain Research*, 66 45-52.
- Wozniak, D. F., Olney, J. W., Kettinger III, L., Price, M., & Miller, J. P. 1990 Behavioral effects of MK-801 in the rat. *Psychopharmacology*, 101, 47-56.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. 1986 Human amnesia and the medial temporal region : Enduring memory impairment following bilaterallesion limited to field CA 1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 6, 2950-2967.

図表出典

- 表1, 2 : 関口理久子 1995 非連合学習と連合学習 岡市広成編著 行動の生理心理学 p137-166, ソフィア
- 図1, 2 : 杉岡幸三 1995 神経系の構造と機能 岡市広成編著 行動の生理心理学 p39-82, ソフィア
- 図3, 4, 6 : 岡市広成 1995 学習と記憶 岡市広成編著 行動の生理心理学 p167-206, ソフィア
- 図5 : 平野俊二 1989 海馬, 帯状回と行動 久保田競・小野武年編著 新生理学体系 第11巻 行動の生理学, p336-343, 医学書院
- 図6 : Eichenbaum, H., Otto, T., & Cohen, N. J. 1994 Two functional components of the hippocampal memory system. *Behavioral and Brain Sciences*, 17, 449-518.

— 1996.7.3受稿 —