

## 記憶への入り口

## Structural and functional aspects of an entrance for memory

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

(日本大学 薬学部 薬理学研究室)

## 1. はじめに

新しいものごとを覚えることが出来ない。  
このようなことが実際に起こり得る。

有名な例では、H.M.のイニシャルで知られる青年のエピソードがそれにあたる<sup>1,2</sup>。彼は重篤なてんかんを患っていた。彼の場合、側頭葉に原因があったので、手術により海馬体を含む両側の側頭葉領域を摘出した。手術は成功した。おかげで彼はそれまで見られた重度のてんかんの恐怖から逃れることが出来たのである。しかし、その代償はあまりにも大きかった。手術以降、彼はものごとを記憶することが出来なくなってしまったのである。このケースは、古い記憶は残っているが新しい記憶を作ることが出来ないので、順行性健忘と呼ばれる。すなわち、皮肉にもてんかんの治療目的で行った手術によって、海馬体が新しい記憶を作る為に必要な脳部位であることが提示されたことになる。

今からおよそ30年近く前、BlissとLomoという2人の研究者の名で発表された論文<sup>3</sup>は、それ以降の神経科学研究の方向性に大きな影響を与えた。彼らは、ウサギの脳を用いてある種の条件刺激をすると、その後の情報伝達が持続的に良くなることを見いだした。用いた条件刺激は神経細胞を興奮させるような刺激だったので、刺激後一過性に情報伝達が良くなることは誰もが納得することであったのだが、彼

らの報告ではその現象が持続した。それは、あたかも神経細胞が条件刺激で受けた変化を記憶しているかのようにであった。そして、彼らがこの現象を記録した脳部位が、まさしく「海馬体」だったのである。

本稿では、記憶形成に重要な脳部位である海馬体の構造と機能、記憶形成との関連性について概説する。

## 2. 海馬体の構成

海馬体 (hippocampal formation) は大脳辺縁系 (辺縁系: limbic system) の原皮質 (archicortex) に属し、動物のタツノオトシゴに似た形状をしている。このタツノオトシゴの英語名が hippocampus である。解剖学的に海馬体は、海馬 (hippocampus; 固有海馬 (hippocampus proper), あるいはアンモン角 (cornu ammonis) とも呼ばれる)、歯状回 (dentate gyrus)、海馬台 (subiculum)、および海馬采 (fimbria) から構成される<sup>4,5</sup> (図1)。

## 3. 海馬体の神経連絡

海馬体は嗅内皮質 (entorhinal cortex) からの入力を受け、海馬体内の神経連絡を介した出力は脳弓 (fornix) へ向かう。この神経連絡は

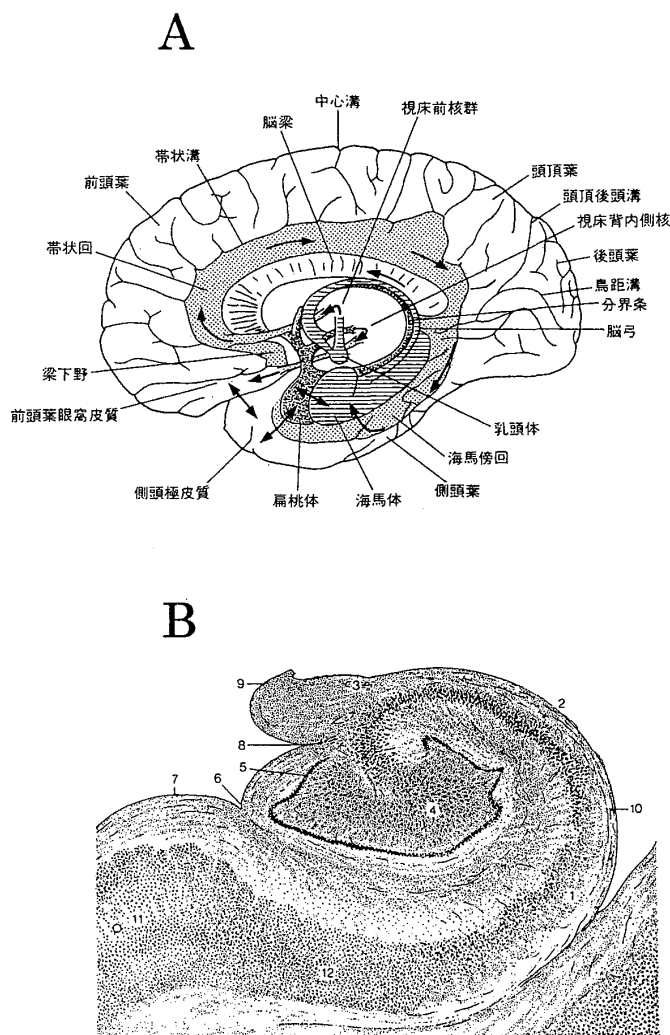


図1 海馬体の位置と構成

A: 脳内での海馬体の位置 (文献 5 より改変).  
 B: 海馬体の構成 (文献 4 より改変). 図は海馬体の横断面である. 図中の数字は以下の領域を表す. 1: CA1 野, 2: CA2 野, 3: CA3 野, 4: CA4 野, 5: 歯状回, 6: 海馬溝, 7: 海馬傍回, 8: 采歯状溝, 9: 海馬采, 10: 海馬白板, 11: 嗅内皮質, 12: 海馬台.

一方向的であり, 神経細胞の情報受け渡し場であるシナプス (synapse) を海馬体内に 3 カ所

持つ. この経路は情報を受け取る神経細胞の活動性を高める興奮性の神経結合であり, 情報を伝える神経伝達物質はグルタミン酸 (glutamate) である. 具体的には, 嗅内野から貫通線維と呼ばれる神経投射が歯状回顆粒細胞層に入力し, いちどシナプスを形成する. 情報を受け取った顆粒細胞は, 苔状線維と呼ばれる神経線維を固有海馬の CA3 野錐体細胞へ投射させシナプスを形成する. CA3 野の錐体細胞から伸びる Schaffer 側枝は CA1 野錐体細胞へ投射する. CA1 野からは海馬からの出力線維が伸びている. このように海馬体内では, 歯状回, CA3 野, CA1 野の 3 カ所にシナプスが存在し, これらを介した神経連絡により情報を処理・選別している<sup>6</sup> (図 2).

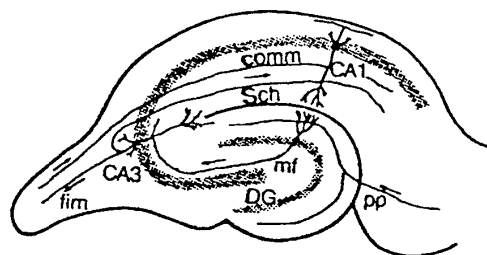


図2 海馬体の神経連絡

図では主要な興奮性神経投射のみ示している (文献 6 より改変). 図中の略語は以下の通り. CA1: CA1 野, CA3: CA3 野, DG: 歯状回, pp: 貫通線維, mf: 苔状線維, Sch: シャッフアー側枝, comm: 交連線維, fim: 海馬采.

海馬体の興奮性シナプスでは, 刺激によって受けた変化を持続的に保持するシナプス伝達の可塑性 (plasticity) が知られている. 通常,

実験室でシナプス伝達を観察するためには、情報を受け渡す神経細胞の出力線維を電気刺激し、シナプスを介して情報を受け取る細胞の応答性（シナプス電位）を記録する。ここで用いられる刺激は低頻度で行われるので、標本から安定した記録が出来ていれば記録している応答性に影響を及ぼすことはない。しかし、刺激の頻度を高めるなどの条件刺激を行った場合には、その刺激に導かれて一過性にシナプス電位の増大が見られる。条件刺激によっては刺激を終了し低頻度刺激に戻した後も増大が続く場合がある。増大が長時間続く場合を長期増強（long-term potentiation; LTP）と呼び、シナプス可塑性（synaptic plasticity）の一例とされている。海馬体ではシナプス伝達の LTP は 3 つの興奮性シナプスの全てにおいて観察される<sup>6,7</sup>。

海馬体シナプスの LTP は、短い時間内に与えられた条件刺激による変化が長時間保持されている点と、ことのほか「記憶の座」として知られる海馬体のシナプスで観察される点により学習や記憶のモデルと考えられている<sup>6</sup>。

#### 4. 記憶の分類

記憶には短期記憶と長期記憶があり、米国の Squire による分類が有名である<sup>8</sup>（図 3）。

短期記憶とは、例えば電話をかける際に電話番号を聞いてかけるまでの短時間の記憶を指す。記憶できる最大量は数字でおよそ 7 つとされ「マジカルナンバーセブン」といわれる。この数字をこえる量を記憶するには工夫が必要である。例えば 10 桁の電話番号を覚える際に、私たちは局番と番号との間にハイフンを入れいくつかの数字を塊として認識することで 7 つを越える数の数字を覚えることができる。

長期記憶には陳述記憶と手続き記憶（非陳述記憶）がある。陳述記憶には何かを知識として覚えている意味記憶（参照記憶）と自身が経験した事柄を文脈として覚えているエピソード記憶とがある。手続き記憶の中には、技能（習慣）やプライミング、古典的条件付けなどが含まれる。技能とは、いわゆる「身体が覚えている」状態を指す。例えば自転車に乗る際には、いちど乗り方を覚えてしまえばいちいちやり方を頭に思い浮かべなくても自転車を漕ぐことができる。また、プライミングとは潜在意識に刷り込まれた状態で、身近な言葉では「思いこみ」が該当する。プライミングは、人の考えを誘導することが出来るのでネガティブな印象もあるが、一方で文章を読んだり話を聞いたりしている際に単語の一部から全体を予想する場合にも用いられているので、情報の受け渡しを円滑にこなすためには必要である。

海馬体は、これら記憶の中でも意味記憶、エピソード記憶に関与しているとされる<sup>9,10</sup>。

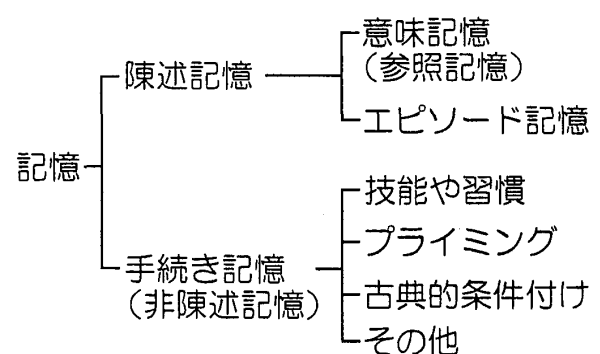


図3 記憶の分類  
（文献9より改変）

## 5. 記憶の本体

いったい、記憶の本体とは何であろうか？古くからあるこの問いかけに、科学は解答を与えようと試みてきた。1960年代くらいまでは分子遺伝学が飛躍的に発展し始めたという時代背景も手伝ってか、物質論的にひとつの記憶にはひとつの特定物質が関わっているという仮説が展開され、いくつかの分子が記憶物質の候補として考えられた<sup>11,12</sup>。今ではこのような分子仮説は支持されておらず、記憶は神経結合部である特定のシナプスに蓄えられるというシナプス仮説が支持されている。シナプスで起きる可塑的な変化として、シナプス伝達の効率やシナプスの形態を変える、もしくは新しいシナプスを形成することで記憶として蓄えるという説<sup>13,14</sup>である。

では、シナプス可塑性のひとつである海馬体シナプスでの LTP は記憶の本体となりうるのであろうか？先の海馬体切除手術を行った例でも分かるように、海馬体が除去された状態でも古い記憶は脳内に維持されている。新しい記憶形成ができないだけである。すなわち、海馬体には記憶自体が保持されている訳ではなく、どこか他の脳部位に蓄えられていることになる。現在では記憶の貯蔵庫は大腦皮質であるとされている<sup>15</sup>。海馬体を通った情報が大腦皮質に移り記憶として蓄えられるというスキームと海馬体は全ての感覚入力に収束している脳部位である<sup>4,16</sup>点とを考え合わせると、海馬体の役割は、感覚器から入力された情報が記憶に値するものかどうかを選別し、記憶の保持部位に送り出すということになる。海馬体で LTP を起こすような入力が記憶を導いているといえようか。

## 6. シナプスの記憶は

動物個体の記憶なのか

はたして海馬体で見られる LTP は記憶の素過程なのであるか？多くの研究者がこの命題に挑み続けているが、未だ決定的な解答は得られていない。では、どのような証拠を並べれば、海馬体 LTP が記憶の素過程ということになるのか。第一には、動物が学習した際に関与するシナプスでの伝達効率が実際に上昇すると示すこと<sup>17,18</sup>が挙げられよう。学習成立に寄与した神経経路に LTP を起こしたシナプスが存在していること<sup>19</sup>や、学習により導かれた伝達の増強が実験室で神経細胞を電気刺激して得られる LTP と同様の性質であると示すこと<sup>20</sup>も大切である。LTP を阻害する条件下では学習ができないこと<sup>21</sup>や、歯状回で LTP を起こし情報入力を飽和させると学習ができなくなるが LTP が減衰した後にはまた学習が可能となる<sup>22</sup>などの、定性的に記憶との関与を示す研究はこれまでに数多くなされてきた。しかし、それらを否定する例も提出されている<sup>23,24</sup>のでどれも決定打とは成り得ない。記憶や学習の過程にはさまざまな因子が関与しているので、LTP というシナプスレベルでの現象と記憶や学習といった脳高次機能の産物とのレベルの違いを考慮しないとならない。生体内に LTP をうち消すような現象が存在することが示され<sup>25</sup>生理学的な意味づけが考察されることや、LTP を調節する因子が数多く発見されてきている<sup>26</sup>等の状況証拠が出揃っていく中で、シナプスレベルでの変化と記憶との関連性についての本質を見極めることが難しくなっている。究極的には、あるシナプスに LTP を生じさせることで人工的に記憶を植えつけることが出来るようになれば、LTP が記憶や学習の素過程であることに異論を唱える

ことは出来ないのではないか。

たった数マイクロメートルの大きさのシナプスで起こることが動物個体の示す学習行動に直接影響を与えていることを証明するためには、構造体としての大きさのギャップだけでなく、ひとつの神経細胞に始まり、それらが集積した組織、脳全体、ひいては動物個体まで続く階層性のギャップを越えた理解が必要であろう。現在では、動物が発達していく過程のある限られた時間に、脳内のある限られた領域の特定遺伝子を発現しなくさせることが出来るようになってきた<sup>27</sup>ので、このような実験動物を用いて LTP のようなシナプスレベルの変化と動物個体の学習行動との関連づけがより詳しく解析されていくことに期待したい。

#### 7. 脳の神経細胞が増える

脳の神経細胞は増殖しないことで有名である。確かに大部分の脳部位では生後すぐに神経細胞の増殖は終わり、その後は神経突起を伸ばしシナプスを形成することで機能を果たすのみである。しかし、限られたいくつかの脳部位で神経細胞が発生 (neurogenesis) することが報告されている<sup>28-31</sup>。脳の神経細胞が新しく生まれるというと夢のような話であるが、それは通常の脳内で起こっていることなので、ある程度の神経細胞新生が起きていることが正常だと理解して良いだろう。

記憶や学習に関連した歯状回<sup>32</sup>でも神経細胞の新生は観察され、学習能力との相関性が指摘されている。神経細胞が新生するだけでなく出力線維が伸びて新しいシナプスを形成することが学習には必要とされる<sup>33</sup>ので、歯状回の神経細胞が新しく生まれ CA3 野まで神経投射を伸ばし機能することが記憶形成に寄与し

ていると理解できる。

歯状回の神経細胞新生は、外部からの様々な因子により調節を受けている。例えばストレスや老化は神経となる前駆細胞の増殖を減少させ<sup>34,35</sup>、また学習能力も減退させる<sup>36-38</sup>。逆に、女性ホルモン的一种であるエストロゲンは前駆細胞の増殖を増加させ<sup>39</sup>、学習能力も上昇させる<sup>40</sup>。また、ネズミを通常飼育に用いるようなカゴではなく、遊ぶ物などの興味をひく対象が沢山あるような環境で育てることで、新生細胞の寿命が延び、学習成績も良くなるという報告<sup>41</sup>もある。ランニングをすることでも前駆細胞の増殖能や学習能力が上昇する<sup>42,43</sup>が、これは車輪の中をネズミが走って回転させるという実験系なので、ネズミにとっては「遊び場」があるかないかということが重要なのかも知れない。一方、学習をすることで新生細胞の寿命が長くなるという結果<sup>44,45</sup>もあることから、学習成績を悪くするようなストレスや老化の影響をくい止めるため、さらには学習成績を通常よりも良くするためには、新しい物事に興味を持って学習し続けることが必要なようである。記憶の形成には対象とする物事に興味を持つことが大切なので<sup>46</sup>、脳の老化を防ぐためには周囲に対する興味を失ってはならない。

#### 8. おわりに

本稿では、実験室で動物を用いて行われた報告を中心に海馬体の機能と記憶・学習についてまとめてきた。これらの結果は、私たちの生活にそのまま当てはめるて考えることは出来ないかも知れない。しかし、母ネズミが仔ネズミの世話を沢山した場合にはシナプス形成が多くなり学習能力も上昇したという報告<sup>47</sup>や、胎児を持つ母ネズミがストレスを受け続ける

と、生まれた仔ネズミ歯状回での神経新生が低レベルとなり、その仔ネズミが成長してからも歯状回の細胞数が少ないままで学習能力も低いという報告<sup>48</sup>は、私たちの社会で起きている問題点をモデル化した系であるように思え、決して軽視することは出来ない。

#### <参考文献>

- 1) Scoville WB and Milner B, *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 20: 11-21 (1957)
- 2) Scoville WB and Milner B, *J Neuropsychiat Clin Neurosci*, 12: 103-113 (2000)
- 3) Bliss, TV and Lomo, WT, *J Physiol (Lond)*, 232: 331-356 (1973)
- 4) 解剖学アトラス(第3版), 越智淳三訳, 文光堂 (1990)
- 5) 標準生理学(第3版), 本郷利憲, 廣重力, 豊田純一, 熊田衛 編, 医学書院 (1993)
- 6) Bliss TVP & Collingridge GL, *Nature*, 361:31-39 (1993)
- 7) Huang Y-Y, Nguyen PV, Abel T and Kandel ER, *Learn & Mem*, 3: 74-85 (1996)
- 8) Squire, LR and Zola-Morgan, S, *Science* 253: 1380-1386 (1991)
- 9) Squire LR and Zola-Morgan S, *Science*, 253: 1380-1386 (1991)
- 10) Squire LR, *Psychol Rev*, 99: 195-231 (1992)
- 11) Byrne WL, Samuel D, Bennett EL, Rosenzweig MR and Wasserman E, *Science*, 153: 658-659 (1966)
- 12) Katz JJ and Halstead W, *Comp Psychol Monographs*, 59: 1-38 (1950)
- 13) Yuste R and Bonhoeffer T, *Ann Rev Neurosci*, 24: 1071-1089 (2001)
- 14) Zador AM, *Nat Neurosci*, 4: 1157-1158 (2001)
- 15) Alvarez P and Squire LR, *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 7041-7045 (1994)
- 16) Squire LR, Shimamura AP and Amaral DG, in *Neural Models of Plasticity* (ed. Byrne JH and Berry WO; Academic Press): pp 208-239 (1988)
- 17) Green EJ, McNaughton BL and Barnes CA, *J Neurosci*, 10: 1455-1471 (1990)
- 18) Sharp PE, McNaughton BL and Barnes CA, *Brain Res*, 339: 361-365 (1985)
- 19) Richter-Levin G, Canevari L and Bliss TV, *Learn & Mem*, 4: 445-450 (1998)
- 20) Richter-Levin G, Canevari L and Bliss TV, *Behav Brain Res*, 66: 37-40 (1995)
- 21) Grant SGN, O'Dell TJ, Karl KA, Stein PL, Soriano P and Kandel ER, *Science*, 258: 1903-1910 (1992)
- 22) Castro CA, Silbert LH, McNaughton and Barnes CA, *Nature*, 342: 545-548 (1989)
- 23) Saucier D and Cain DP, *Nature*, 378: 186-189 (1995)
- 24) Holscher C, *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr*, 21: 47-68 (1997)
- 25) Braunewell KH and Manahan-Vaughan D, *Rev Neurosci*, 12: 121-140 (2001)
- 26) Sanes JR and Lichtman JW, *Nat Neurosci*, 2: 597-604 (1999)
- 27) Tsien JZ, Chen DF, Gerber D, Tom C, Mercer EH, Anderson DJ, Mayford M, Kandel ER and Tonegawa S, *Cell*, 87: 1317-1326 (1996)
- 28) Altman J and Das GD, *J Comp Neurol*, 124: 319-335 (1965)
- 29) Luskin MB, *Neuron*, 11: 173-189 (1993)
- 30) Kaplan MS and Hinds JW, *Science*, 197: 1092-1094 (1977)
- 31) Magavi SS, Leavitt BR and Macklis JD, *Nature*, 405: 951-955 (2000)
- 32) Rose G, Diamond D and Lynch GS, *Brain Res*, 266: 29-37 (1983)
- 33) Ramirez-Amaya V, Balderas I, Sandoval J, Escobar ML and Bermudez-Rattoni F, *J Neurosci*, 15: 7340-7348 (2001)
- 34) Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flugge G and Fuchs E, *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 3168-3171 (1998)
- 35) Kuhn HG, Dickinson-Anson H and Gage FH, *J Neurosci*, 16: 2027-2033 (1996)
- 36) Krugers HJ, Douma BR, Andringa G, Bohus B, Korf J and Luiten PG, *Hippocampus*, 7: 427-436 (1997)
- 37) Gallagher M and Pelleymounter MA, *Neurobiol Aging*, 9: 549-556 (1988)
- 38) Holscher C, *Behav Brain Res*, 100: 225-235 (1999)
- 39) Tanapat P and Gould E, *Soc Neurosci Abstr*, 24: 796 (1998)
- 40) Luine VN, Richards ST, Wu VY and Beck KD, *Horm Behav*, 34: 149-162 (1998)
- 41) Kempermann G, Kuhn HG and Gage FH, *J Neurosci*, 18: 3206-3212 (1998)
- 42) van Praag H, Kempermann G and Gage FH, *Nat Neurosci*, 2: 266-270 (1999)
- 43) van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ and Gage FH, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 13427-13431 (1999)
- 44) Gould E, Beylin A, Tanapat P, Reeves A and Shors TJ, *Nat Neurosci*, 2: 260-265 (1999)
- 45) Ambrogini P, Cuppini R, Cuppini C, Ciaroni S, Cecchini T, Ferri P, Sartini S and Grande PD, *Neurosci Lett*, 286: 21-24 (2000)
- 46) LeDoux JE, in *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*, (ed. Aggleton JP, Wiley) pp 339-351 (1992)
- 47) Liu D, Diorio J, Day JC, Francis DD and Meaney MJ, *Nat Neurosci*, 3: 799-806 (2000)
- 48) Lemaire V, Koehl M, Moal ML and Abruos DN, *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 11032-11037 (2000)