

(独) 理化学研究所
脳科学総合研究センター
チームリーダー

山口 陽子

「 海馬の動的神経機構を基礎とする
状況依存的知能の設計原理 」

研究期間：平成11年11月1日～平成17年3月31日

1. 研究テーマ

- (1) 研究領域 : 脳を創る
- (2) 研究統括 : 甘利俊一
- (3) 研究代表者: 山口陽子
- (4) 研究課題名: 海馬の動的神経機構を基礎とする状況依存的知能の設計原理
- (5) 研究期間 : 平成11年11月～平成17年3月

2. 研究実施の概要

生体は、時々刻々変化する環境の複雑な時間空間的経緯の情報を取込み、それを利用してその場その場の柔軟な判断や行動を実現している。このような能力は、繰り返し経験で成立する通常の学習とは異り、複雑で文脈性に富む情報をリアルタイムで取り込む能力を必要としている。このようなリアルタイムでの情報の獲得と利用の原理が、生成的さらには創造的な情報システムとしての知能の働きを支えていると考えられる。本研究では、こうした文脈性に富む情報の操作の原理を解明することを目的として、関与する主要な部位が大脳海馬であること、またその神経機構として神経集団のリズムによる同期活動が現れることを基本的な作業仮説として、研究を実施した。

ヒトでは海馬はエピソード記憶の座とされているが、神経活動に関する知見は殆どない。海馬の神経機構の研究はラットの空間学習課題において顕著に進んできたが、ヒトとの機能的な関連は不明であった。われわれの研究は、まず、ラットで得られる神経ダイナミクスの知見から、海馬神経回路モデルを構築し、その回路の持つ文脈性をもつ情報の操作能力を計算論的に探った。また、ラットなどの齧歯類だけでなく、サル、ヒトを含めた霊長類での海馬の働きについて、文脈情報への関与という点から共通性が見いだされるかどうか探った。さらに認知-行動をつなぐ過程で、脳全域システムとしてどのように協力的に働くのかをネットワークのダイナミクスとして解明することを目的とした。

文脈情報に関わる神経機構研究の難しさは、そもそもそこに表現されるべき情報の時間的空間的構造の多重性と複雑性にあった。海馬神経回路のシータリズムの位相に時系列情報をコードすることで、複雑に構造化される文脈情報がリアルタイムに獲得できるしくみを計算論として世界で始めて呈示することができた。また、ラットで知られて来た、海馬神経のダイナミクスが、サルやヒトへも共通性を持って拡張できること、さらに、記憶を用いる認知課題において脳の大域的なネットワークが動的に形成されることについても、齧歯類からサル、ヒトへと展開することに成功した。これらの研究より、文脈情報を表現する神経ダイナミクス、およびそれを用いる脳の回路の動的な形成のしくみが、神経科学に則した形で明らかになった。これらの知見は文脈情報を利用する知能システムの重要な構成原理を与えるものである。

以下にグループ毎の概要を述べる。

山口グループではラット海馬のシータリズムダイナミクスをとりいれた神経回路モデルの実験データ解析による検証および、モデルを用いた複雑な環境でのリアルタイムでの文

脈情報獲得能力の解析を進めた。その結果、神経のシナプス可塑性、神経興奮、行動の時間発展という様々なタイムスケールの出来事がシータリズムの窓を通して適切にコーディネートされ、外界変動の中でも安定性を確保して記録／想起を実行できることがわかった。このような構造は、海馬が神経の非線形な動的性質をフルに使用した情報システムであることを示すものである。現在海馬の研究分野では様々な理論モデルが提出され、理解が混乱する傾向が見受けられる。しかしながら同時に、モデルの実験的検証も段階的に様々なレベルで進んでおり、不適當なモデルというのも徐々に理解されてきている。非線形性をとり入れた我々のモデルは容易に理解されていない面があったが、現在、実験事実と包括的な一致を持ち、これまで知られていなかったリアルタイムでの文脈情報の獲得機能を示したという事実から、理解および注目が急激に進んでいる。これらの発表は Neural Computation 等で表紙にも掲載された。また、O'Keefe の編集する Hippocampus の特集号 “Theta Oscillation in the Brain” に招待論文として掲載が決まっている。

マクノートングループは、ラット海馬場所細胞のシータ位相歳差現象を、山口グループと協力して様々な角度から見直した。その結果、CA1 野、歯状回でシータリズム一周期内で現れるとされていた発火の位相シフト現象は、半周期に限定されており、残りの半周期の発火成分は、学習条件などによって細胞毎に異って現れるものであることが明らかになった。このような性質はシータ位相歳差の 2 相性と呼ばれ、海馬 CA3 や海馬以外の部分のシータ位相歳差の解析に利用されている。知覚として冗長な行動文脈をもつラットの学習（多分岐迷路課題）において、海馬場所細胞が文脈毎に異なるかどうかは学習方法に依存することを示した。この課題は山口グループで位相コードをもつ連想記憶アトラクターの選択のダイナミクスとして提案され解析された。サルにおける脳の広域的な活動の超並列測定のための電極装置を開発し、神経の発火の相関が学習に依存し領野特異的に変化することを示し、Science および Trends in Neuroscience などで発表した。

西条グループでは、海馬体を中心にしたエピソード記憶形成機構を明らかにするため、ラット、サル、およびヒトを用いて以下の神経生理学的研究を行った。1) VR 呈示装置を用いて仮想空間移動課題におけるサル海馬体場所ニューロンの応答性を、また水平移動可能なトレッドミル装置を用いて課題、文脈、歩行運動に対するラット海馬体場所ニューロンの応答性を解析した。その結果、海馬体ニューロンは、単純な空間応答ではなく、空間、報酬、課題、文脈、および歩行運動などの要因が複合された複雑な応答を示すことが明らかになった。2) これら複合的応答を示す海馬体の神経回路的基盤を明らかにするため、複数のサル海馬体ニューロン活動を同時記録し、空間移動課題におけるサル海馬体ニューロン間の機能的結合性を相互相関解析により解析した。その結果、海馬体錐体ニューロン間の非対称的結合による順列的活動が示され、エピソード記憶形成の神経生理学的基盤として文脈依存的な順列的情報処理が示唆された。3) 順列情報処理における海馬体の役割を明らかにするため、条件刺激-第 1 強化刺激-第 2 強化刺激からなる複数の順列刺激を識別する条件性遅延刺激-反応連合課題におけるラット海馬体ニューロンの応答性を解析した。その結果、海馬体が複数の順列間で重複した要素の符号化に重要な役割を果たしていることが示唆された。4) 順列的記憶におけるヒト海馬体の役割を明らかにするため、

音刺激を用いた順列記憶課題を考案し、課題中の事象関連電位を解析した。その結果、順列的記憶に特徴的な陽性電位が頭頂部から後頭部にかけて潜時 300-700 msec で記録され、その陽性電位の振幅が順列記憶課題の学習スピードと有意に相関する、さらにその電位発生源が海馬体に存在することなどが明らかとなった。

川原グループでは比較的神経回路が単純で明らかな小脳運動学習を用いて、海馬と他の脳領域の階層的相互作用を明らかにすることを目的とした。まず、小脳の可塑性（長期抑圧）に障害を持つミュータントマウスにおいて、遅延課題では重大な障害があるがトレース課題は学習することを発見した。これは、これまでの仮説とは異なって、小脳長期抑圧に依存しない新たな学習メカニズムが存在することを示唆した。破壊実験によりこの学習メカニズムが海馬依存的事であることを明らかにした。さらに、海馬は記憶の獲得には重要な役割を果たすが、記憶そのものは海馬にはないことも明らかとなった。海馬θ波の解析から、小脳機能に障害を持つマウスでは、学習中を含め、海馬機能に変化していることが示唆された。

次に、小脳-脳幹にある基本回路の性質を調べるために、視床より上位の中枢を吸引除去したモルモット除脳標本学習系を開発した。この除脳標本は海馬依存的事であるトレース課題を遅いながらも学習したことから、小脳-脳幹だけでトレース課題が学習可能であることが明らかとなった。また、学習中のプルキンエ細胞の神経活動を測定し、学習と相関を示す発火パターンの変化を見いだした。

最後に、ラットのトレース課題において記憶固定化のダイナミクスを検討した。記憶獲得直後には小脳と海馬が重要な役割を果たし、その後、徐々に海馬の寄与が減少し、1ヶ月後には小脳と内側前頭前野が重要になることが明らかとなった。また、この固定化過程がNMDA受容体依存的事であることも明らかとなった。これらの結果は、記憶回路が学習後にoff-lineでダイナミックに再編成されることを示している。

以上の結果は、入出力に関わる基本的な記憶が小脳-脳幹にあり、海馬を含む上位中枢には、それを修飾・制御する記憶が形成されることを示唆している。

内川、小林、山口で協力したヒト脳活動測定グループでは、まずヒト迷路課題などのゲームにおける脳波シータリズムの出現と、そのゲーム特性の主観評価とを比較して、個人のゲームへの興味などがシータリズム出現の要因になることを示した。また、脳波と機能的核磁気共鳴測定を用いて、シータリズム出現に伴う脳全域の血流としての変化の部位を特定した。その結果、前頭中心部で見られる脳波のシータリズムの直下には負の血流変化が現れ、それと相関した負と正との部位の長距離ネットワークが課題依存的に現れることがわかった。ヒトのシータに連関したネットワークが認知課題中に動的に形成されることを示したのは本研究が世界で始めてである。

これらは、いずれも本研究の基本仮説の有効性と重要性を裏付けるものであり、実験、理論ともさらなる展開を試みている。工学システムへの展開も検討が進んでいる。

3. 研究構想

われわれの研究は、次のような3つの観点から企画された。(1) ラットから得られる神経ダイナミクスの知見から、その回路の持つ文脈性をもつ情報の操作能力を計算論的に探ること、(2) ラットなどの齧歯類だけでなく、サル、ヒトを含めた霊長類での海馬の働きについて、の文脈情報への関与が共通に見いだされるかどうかを解明すること、(3) 認知-行動をつなぐ過程で、海馬とその他の脳の部位がどのように協力的に働くのかを脳のグローバルなネットワークのダイナミクスとして解明すること。

以上、実験-理論、齧歯類-霊長類、細胞-システムという複数の軸での関連の中で、知能システムにおける文脈情報の原理を計算論的に解明することを目指した。グループ構成は以下の通りである。

- A) 動的神経機構の理論研究グループ：山口陽子（理化学研究所 脳科学総合センター 創発知能ダイナミクス研究チーム チームリーダー）をグループ長とする。海馬の神経回路理論に基づく知能の設計原理の理論研究を行う。
- B) 海馬-皮質の神経集団と時間空間的経験情報のエンコード解析グループ：Bruce L. McNaughton（アリゾナ大学 神経系記憶老化研究部門部門長 教授）をグループ長とする。ラット/サル脳の電気生理実験で理論の定量的検証する。
- C) 海馬体を中心とする大脳辺縁系領域における情報処理の生理機構の解明グループ：西条寿夫（富山医科薬科大学 医学部 医学科第一生理学教授）をグループ長とする。ラット、サル、ヒトの文脈依存的な知能の神経機構の検証を行う。
- D) 小脳学習と海馬神経活動の相関解析グループ：川原茂敬（東京大学大学院 薬学系研究科 助教授）をグループ長とする。ラット海馬の情報が運動課題で小脳と連携して生み出す行動の神経機構の検証を行う。
- E) 人間シータ関連活動の無侵襲測定グループおよび解析グループ：内川義則（東京電機大学 理工系大学院 教授）、小林宏一郎（岩手大学 工学部 福祉システム工学科 助教授）それぞれの研究グループが山口グループと協力してヒトの迷路課題その他の認知課題を対象として脳のシータリズムの機能特性についての脳波計測、fMRI 計測実験、解析を行う。

4. 研究内容

以下に各研究グループにおいて得られた主な研究の成果を報告する。

4. 1 動的神経機構の理論研究 (山口グループ)

(1) 実施の内容

山口グループではラット大脳海馬のシータリズムに依存して空間行動時に現れる神経細胞の活動、シータ位相歳差 (theta phase precession) に注目した。O'Keefe and Recce (1993), Skaggs et al. (1996)によれば海馬場所細胞の発火のタイミングはシータリズムの周期の中で相対的に遅い位相から早い位相へとシフトする。細胞毎の発火のシータリズム依存性の解析結果とあわせて図に示す (図4. 1. 1)。既に通りすぎようとしている場所細胞1の活動はもっとも位相が進んでおり、これから入ろうとする細胞4の位相は最も遅れている。細胞1～4はラットの走る方向にそった空間の並びに対応する順番で、シータリズムの周期の中での発火の順番として見いだされる。シータリズムは1/8秒であり、その中に数秒で経験される行動の出来事が圧縮された神経活動現れる。われわれは、この現象が海馬の文脈情報を記憶として蓄える機能に寄与すると考え、海馬神経回路のシータリズムダイナミクスのモデルを提案した (図4. 1. 2) このモデルをもとに以下のことを示した。

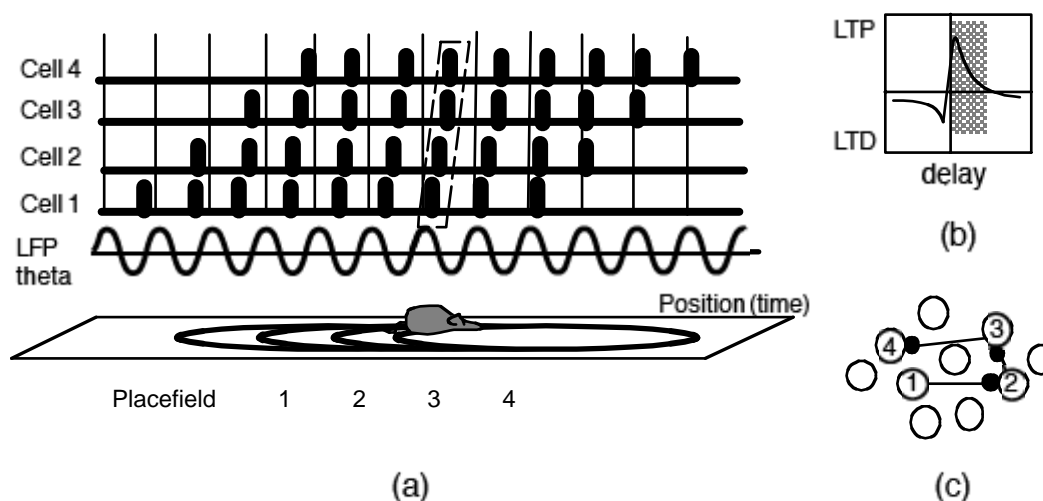


図 4. 1. 1A ラット海馬場所細胞のシータ位相歳差と(a)、その時間非対称なシナプス可塑性 (b)による時系列の記憶形成(c)の可能性 (模式図)

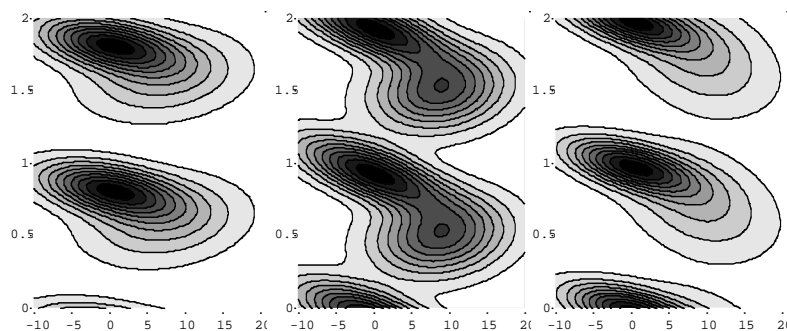


図 4. 1. 1B シータ位相歳差の定量的解析、縦軸は位相、横軸は位置 (左は歯状回、中央と右は CA1 の場所細胞) (Yamaguchi et al. J. Neurophysiol. 2002)

(i) 位相コードの記憶貯蔵の安定性の検討

位相歳差が場所細胞の発火の時系列を圧縮して、シナプス可塑性の時間窓（後シナプス細胞が前シナプス細胞より数10ミリ秒遅れて発火した時長期増強する）のタイムスケールでの圧縮時系列を生み出す結果として、行動のタイムスケール（秒）でゆっくり入力する時系列情報をリアルタイムに安定に海馬内連想記憶として貯蔵できると考えられる。そこで、位相コードの記憶貯蔵能力の検証として、発火率コードモデルの記憶貯蔵能力との比較を行った（図 4.1.3）。計算機実験の結果として、時系列のパラメータを様々に変化させた場合、位相コードでは秒から数秒にわたる広範なパラメータで正しく想起できるのに対して、発火率コードも出る場合には正しく想起できるのは、シナプス可塑性の時間窓の時間スケールで変化する時系列に限られることがわかった。さらに、入力に自然に現れるノイズ成分に対して、位相コードには、発火率コードよりも安定に想起できることがわかった。神経メカニズムとしては、発火率コードが時系列入力の立ち上がり部分だけで時系列情報を表現するのに対して、位相コードではシータリズムに圧縮された時系列が繰り返し現れる。ゆえに位相コードでは安定に記憶貯蔵ができる。以上の結果は、位相コードが行動の時系列を安定に記憶貯蔵・想起するために不可欠なダイナミクスであることが示唆する。行動時系列の記憶貯蔵における位相コードの必要性を示したのはこれが初めてである。（図 4.1.3）

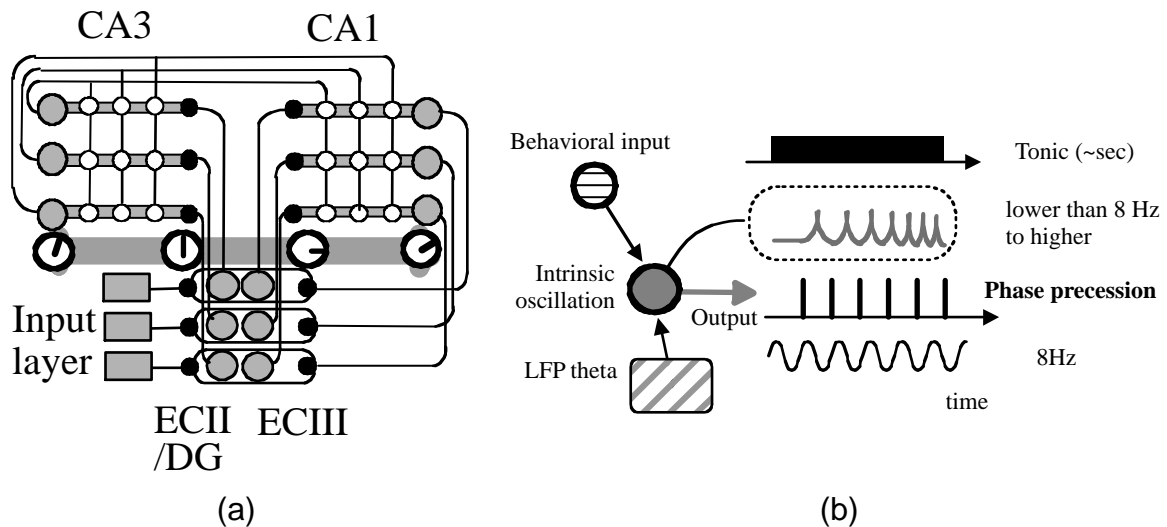


図 4.1.2 位相歳差を用いた海馬神経回路の記憶モデル 神経回路（左）と海馬の入口である内嗅野で起きると仮定された位相歳差生成のメカニズム（右）（Yamaguchi: Biol.Cybern 2003）

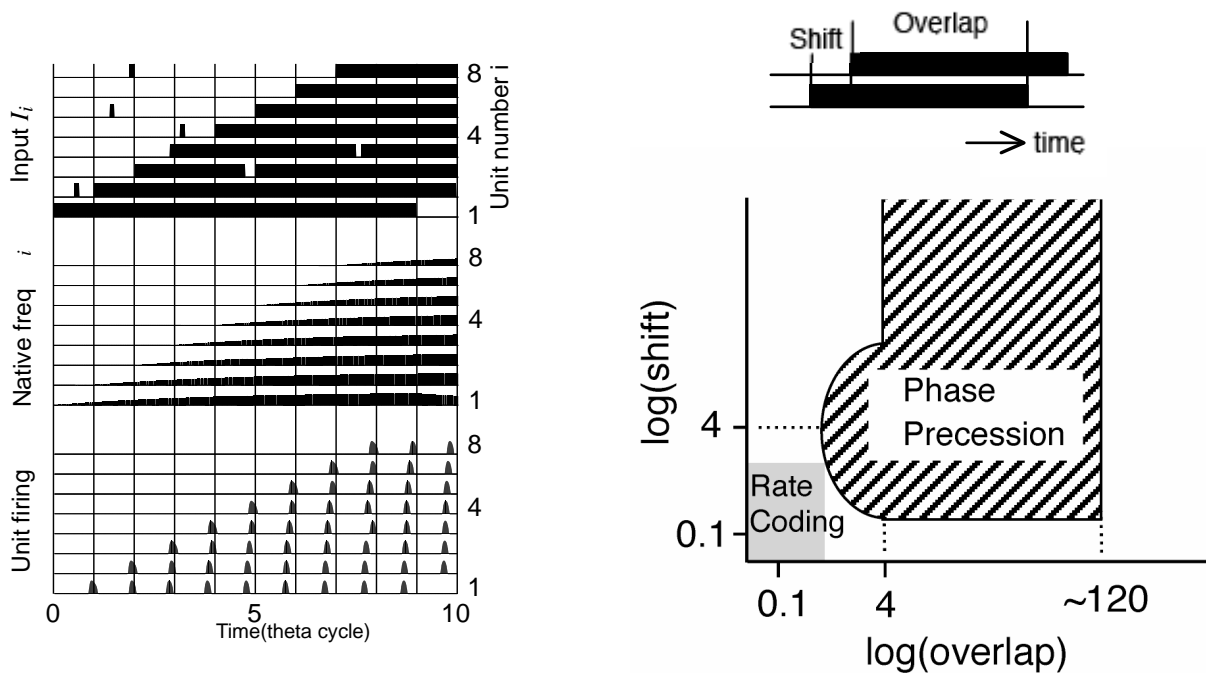
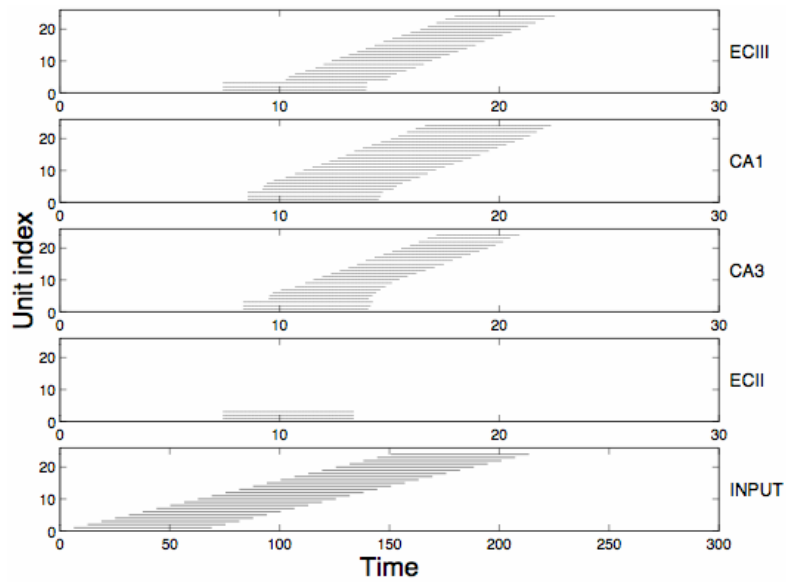


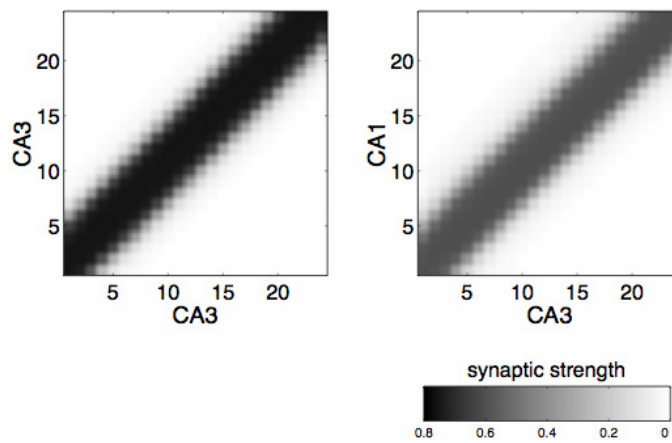
図 4.1.3 位相歳差の海馬神経回路モデルで生成される位相コードの例（左）と位相コードの記録能力の発火率コードの場合との比較（右）。比較では、入力時系列の2つのパラメータ、overlap と shift とを様々に変化させた時の、正しい想起のできる範囲を求めた。軸の数字はシータサイクル数を示す。(Sato and Yamaguchi: Neural Computation 2003)

(ii) 位相コードによる時空間パターンの正確な想起（可塑性調節機構の必要性）

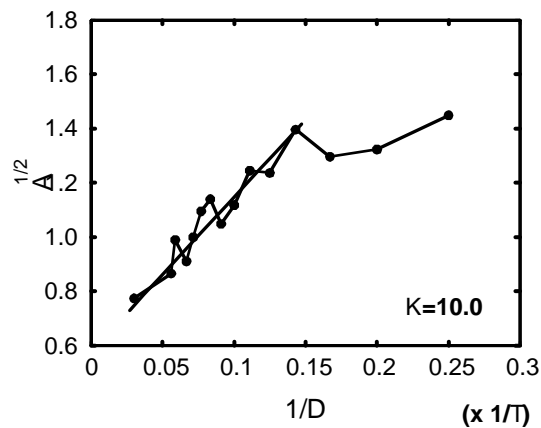
時系列入力は順序の情報だけでなく、時空間パターンとしての情報が、多様なエピソードの記憶記録の能力として重要である。そこで、時空間パターンとしての時系列入力が、位相コードによって正確に記録想起される学習条件を計算機実験により検討した（図 4.1.4）。結果として、入力の時空間パターンと相似なパターンが記憶として記憶想起されるために必要なことは、場所細胞の発火率がラットの走る速度に比例して増加することに加え、シナプス可塑性の大きさが後シナプス細胞毎に一定になるようなホメオスタティックな可塑性調節機構であることが明らかになった。これらの性質は実際に生物学的に知られるものであり、それらの学習ルールとしての役割を示唆している。さらに計算機実験では、これらの条件をみたせば、多様な時間スケールもしくは、不均一的に変化する複雑な時系列であっても、正確に記録想起できることを示した。以上の結果は、生理学的に妥当なダイナミクスを導入によって、位相コードが行動の時間スケールの時空間パターンを正確に記録想起を行いうることを示す。



(a)



(b)



(c)

図 4.1.4 シナプス可塑性の調節と想起 (a) 想起時の各ユニット時系列と、入力時系列の比較、(b)最適な想起を与える CA3、CA1 回路の結合行列 (c) 最適な結合を実現するために必要な可塑性変化のルール(Wu and Yamaguchi Biological Cybernetics 2004)

(iii) 位相コードによる認知地図記憶の生成

2次元空間を視覚情報を入力として探索するラットモデルの計算機実験より、位相歳差は非対称結合をもとにした環境の幾何学的な神経回路として認知地図獲得を可能にする。非対称結合は認知地図に、単なる空間情報でなく、多重な方向性をもった運動の次元を導入し、行動中の想起と探索の同時並列的な処理を可能にする。(図 4.1.5)

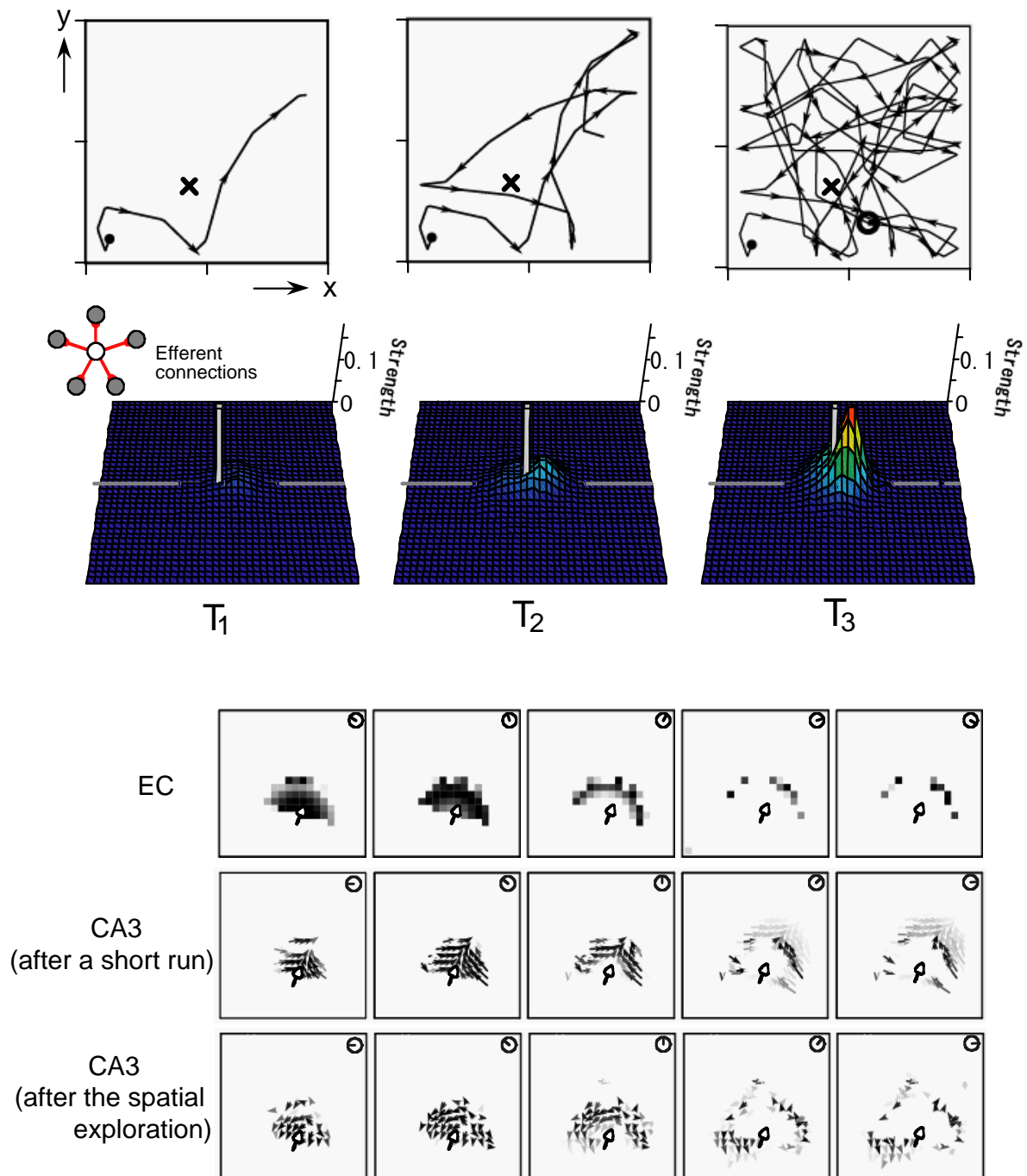


図 4.1.5 位相歳差によって形成された認知地図の神経回路（上：隣接結合の形成；下：入力に由来する位相歳差と記憶想起の協調）

Wagatsuma and Yamaguchi, Neural Computation 2004

(iv) 位相コードのヒト記憶への発展（物—場所記憶の神経回路モデル）

ヒトの海馬依存的な記憶とされる、何がどこにあるかという記憶、物と場所の連合記憶が位相歳差の海馬神経回路で実現できるかどうかを調べた。海馬の解剖学的な構造はラットとヒトでは基本的に同じであり、ヒト海馬でもシータリズムが存在することから、共通の神経メカニズムが期待されている。最低限の時系列生成運動としてヒト眼球サッカード運動を導入した視覚システムを、位相歳差の海馬神経回路に加え、新たな神経回路モデルを提案した（図 4.1.6 左）。計算機実験では、数秒間の眼球サッカードの入力時系列によっ

て、たちまちに複数の物体の配置を記録できることが示された。これは、位相コードが物—場所の記憶でも有効に記録することを示す。さらに、結果として形成される海馬神経回路は、物と場所とを異なる階層にわたった階層的な神経回路となっていることがわかった（図 4.1.6 右）。神経メカニズムとしては、位相コードを介して入力空間特性が時間特性に変換された結果、入力にあった空間構造が自然に表現された神経回路が生成されたと考えられる。このような階層的な構造を持つ記憶は、ヒトの認知地図としても知られる構造であり、ヒトの記憶とよく対応する。物の移動を時系列入力として追加記録した場合、この回路の部分的な書き換えとして物—場所記憶を更新することが可能であることも示されている。以上の結果は、エピソード記憶などに必要とされる複雑な記憶を整理して記憶するのに位相コードが役立つことを示唆している。ラットから得られた神経メカニズムが共通のメカニズムとしてヒトの記憶にも適用しうることを示したのはこれが始めてである。

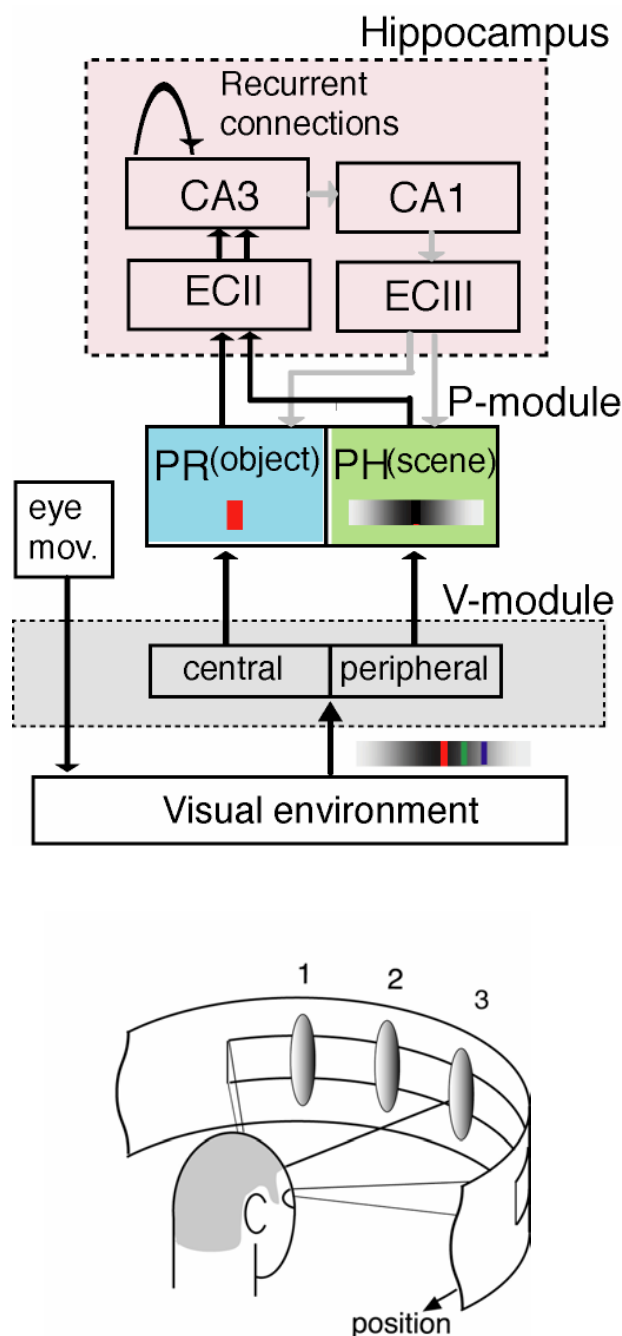


図 4.1.6 物—場所記憶の神経回路モデル（上）とサッカードを仮定した視覚入力（下）

(Sato and Yamaguchi: Proc. IJCNN, 2004)

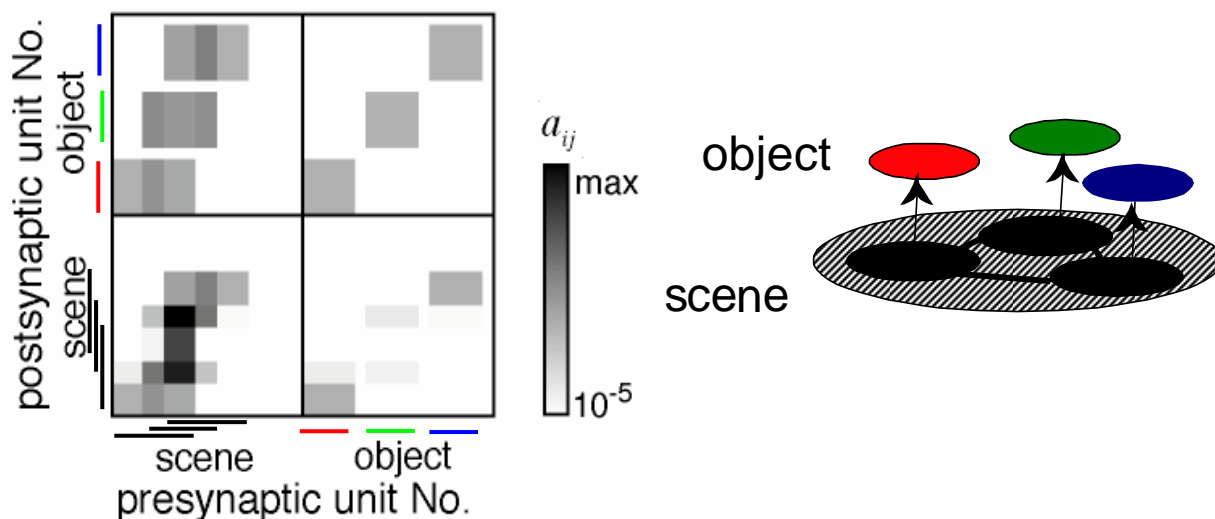


図 4. 1. 7 物—場所記憶の神経回路モデルに形成された CA3 の結合係数 (左上)、その階層的構造の模式図 (左下)、記憶想起としての時系列の生成の例 (右) (Sato and Yamaguchi submitted)

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

本研究は、様々な海馬の生物学的研究に対しても様々な予見を含むもので、また今後さらに長期記憶の固定や夢の効果など、重要な問題の解決の有力な理論的手段を提供すると期待されている。特に、ヒトで海馬の役割はエピソード記憶への関与とされてきたが、エピソード記憶の神経表現そのものは不明であった。ここでラット海馬の神経ダイナミクスをヒトの記憶機能などに適用してわかってきたことは、時間空間の文脈性をもつ情報が出来事の記憶としてのエピソード記憶を支えるということである。このことはシータリズムの位相にコードされた情報表現がヒト海馬でも今後発見されることを予見するものである。

さらに、知能システムの原理として以下の興味深い点が明らかになった。海馬のシータ位相コードで形成される非対称シナプス結合は、複雑な構造化した情報を正確に、かつ干渉を防ぐように回路として構造化するのに役立つ。またそこで得られた神経回路の情報は再び時系列として呼びだされるが、ここで想起される時系列は一般には入力時系列そのものではなく、獲得された構造と、外部力によって整合的に生成される時系列となる。この結果は、認知地図などの統合性の高い情報が、行動に対して拘束条件を与えることを可能にする例を与えている。経験の経緯を統合した情報が、次の行為に対して拘束として働くことで、生成的なプログラムとしての行為がリアルタイムに生みだされるという原理の基本的な性質をここに見いだすことができる。今後、様々な行為システムを、ここで得られた文脈情報システムと連結することで、創造性をもつ知能システムを構築することが可能となると言ってもよい。

4. 2 海馬-皮質の神経集団と時間空間的経験情報のエンコード解析 (McNaughton グループ)

Research Title: Hippocampal and Neocortical Neuronal Ensembles and the Encoding of Spatio-temporal Sequences

Summary of Research Project:

The goals of this project have been to study how memory sequences are encoded, stored and consolidated. We focused on two main experimental questions: how are sequences with repeated elements (e.g. A-B-C-D-B-E..etc.) stored, and how is sequence information encoded in distributed form over widespread neocortical areas and consolidated into coherent long-term memories.

Two studies tested the hypothesis is that, in order for a rat to learn to disambiguate the sequential context of location “B” following location “A”, versus “B” following “D”, and hence to go to the correct locations “C” and “E”, respectively, the representation of “B” at some level of the nervous system must be context-dependent. Recordings were made from hippocampus and from the prelimbic cortex. Both of these regions are implicated in sequence learning. We found that rodents can solve the repeated-element sequence problem without any evidence of sequential context-dependent activity in either area; however, at least in the case of the hippocampus, we discovered that there are conditions in which such discriminative activity can be induced. We are continuing to investigate other possible neural structures in which the expected discriminative activity may be found.

To address the second goal, a monkey was implanted with four separate 144 element arrays of microelectrodes. Each array targeted a different neocortical site: posterior parietal, somatosensory, motor, and prefrontal. Neural activity was recorded during a variety of tasks involving sequential repeated behaviors and during 10 min rest periods before and after the tasks. Patterns of activity expressed during the task were reexpressed in 3 of the 4 cortical sites during rest after the task. The reactivation was coherent, and there was evidence that at least short time-scale sequence information was preserved.

Finally, we have studied the spontaneous retrieval of sequence information in the rodent prelimbic cortex after the animal has performed the sequence task outlined above. We find robust reactivation of sequential firing patterns on a timescale that is compressed approximately six-fold.

Overall, these studies have contributed to a better understanding of how memory sequences are stored in the brain and have opened up important new directions in memory research.

Sequential-Context-Dependent Hippocampal Activity is not Necessary to Learn Sequences With Repeated Elements

Mark R. Bower, David R. Euston, and Bruce L. McNaughton

Learning sequences of events (e.g., a-b-c) is conceptually a simple problem that can be solved using asymmetrically linked cell assemblies (e.g., "phase sequences"; Hebb, 1949), provided that the elements of the sequence are unique. When elements repeat within the sequence, however (e.g., a-b-c-d-b-e), the same element belongs to two separate "contexts", and a more complex sequence encoding mechanism is required to differentiate between the two contexts. Some neural structure must form sequential-context-dependent, or "differential", representations of the two contexts (i.e., b as an element of 'a-b-c' as opposed to 'd-b-e') to allow the correct choice to be made following the repeated element. To investigate the possible role of hippocampus in complex sequence encoding, rats were trained to remember repeated-location-sequences under three conditions: 1) reward was given at each location; 2) during training, moveable barriers were placed at the entry and exit of the repeated segment to direct the rat, and were removed once the sequence was learned; 3) reward was withheld at the entry and exit of the repeated segment. In the first condition, hippocampal ensemble activity did not differentiate the sequential context of the repeated segment, indicating that complex sequences with repeated segments can be learned without differential encoding within the hippocampus. Differential hippocampal encoding was observed, however, under the latter two conditions, suggesting that long-term memory for sequential cues, the working memory of previously visited locations, or the recollection of different goals can serve to separate hippocampal activity patterns at the same location.

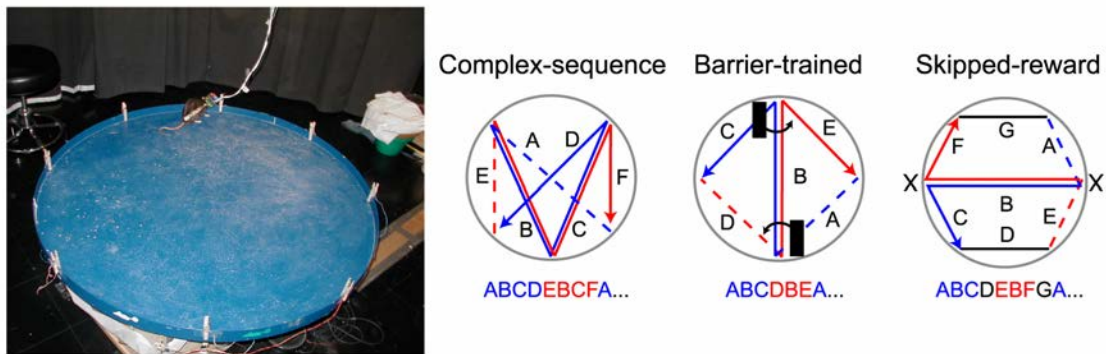


Figure 1. The arena and schematics of routes for each sequence task. At the left is shown a photograph of the arena with clothespin-mounted light-emitting diodes (which served as cues) mounted around the perimeter. The three figures on the right show the top-down, schematic views of the routes for each sequence. Dotted lines represent the first segment of a context. In counter-clockwise ("CCW") contexts (blue), a CCW turn at the choice point is the most efficient for reaching the next goal, while in clockwise ("CW") contexts (red), the most efficient turn direction at the choice point is a CW turn. Parallel red and blue lines denote the repeated segment(s). All other segments are shown in black (e.g., in the "Skipped-reward" task). In the "Barrier-trained" task, the black rectangles represent wooden blocks that were used during training to guide the rat through the sequence. Once the rat had learned the sequence, these blocks were removed from the arena. In the "Skipped-reward" task, the probability of reward at the ends of the repeated segment (denoted by an "X") was reduced across sessions until no reward was given, allowing rats to make continuous trajectories into, through, and out of the repeated segment. To make the two tasks and corresponding spatial locations less similar to the rat, the direction of the repeated segment was rotated by 90° between the Barrier-trained and Skipped-reward tasks (as shown in the schematic). To enable easier comparisons of unit responses, the orientation of sequences have been rotated in subsequent figures such that the repeated segments are vertical. The photo at right shows the 1.3m recording arena. Neural data were recorded from the rat through a lightweight tether.

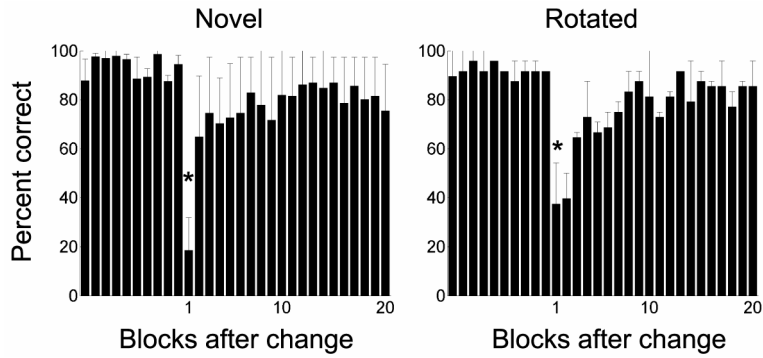


Figure 2. Rats solved the sequence tasks using a spatial (i.e., most likely hippocampal dependent), rather than a motor strategy. In both graphs, the horizontal axis shows the number three trial blocks following exposure to a novel or previously learned, but rotated sequence. The change or rotation occurred while the rat was performing the previously learned sequence. The vertical axis shows the percent of zones reached correctly. The “Novel” sequence shows the initial disruption in performance and subsequent learning, when rats were exposed to a sequence with which they had no previous experience. The “Rotated” sequence shows the disruption in performance when rats were exposed to a rotated version of a previously learned sequence. As denoted by an asterisk, performance during the first block after the change in both conditions is significantly worse than the average performance on the preceding ten blocks (t-test, $p < .05$). In addition, the re-learning curves are similar. These data show that the animals were not using a simple motor sequence to solve the problem.

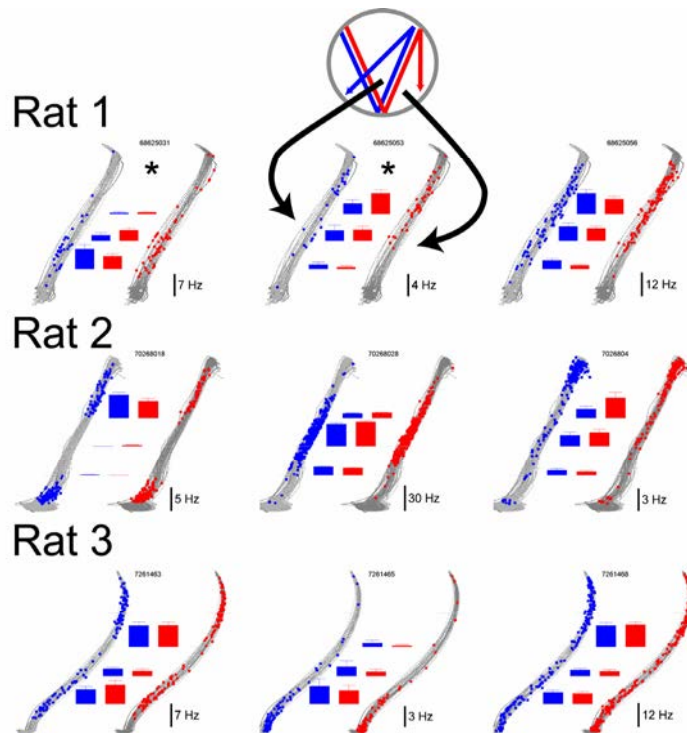


Figure 3. The Complex-sequence task was solved without differential encoding in the hippocampus. Each row depicts data from the same rat during a single session; each sub-panel depicts a different cell. The actual paths taken by the rat during clockwise (light gray paths; blue dots and bars) and counter-clockwise (dark gray paths; red dots and bars) contexts are overlaid, showing the similarity between the paths that were taken. The location of the rat when each spike occurred is overlaid on the paths. The mean binned firing rates and standard errors are shown by bar graphs adjacent to the paths with scale bars shown in the lower right of each sub-panel. The cells displayed were chosen because they showed the most significant difference between the two sequential-contexts. The asterisk denotes significant sequential-context-specific activity as determined by either a significant main effect of context or bin-by-context interaction (ANOVA, $p < .05$). Overall, the context discriminative activity expressed in the hippocampus was not greater than expected by chance. [Dissertation/Figures/Ch05_BinRatePlotsSeq2.png generated by Ch05_scriptVbinnedRatePlots.m]

Rats learned complex spatial sequences that included repeated segments. Performance was disrupted by rotation of the sequences with respect to distal and proximal cues. Thus, the encoding involved spatial information, and not simply motor sequences. An involvement of the hippocampus in task performance is therefore strongly implicated (O'Keefe and Nadel, 1978, O'Keefe and Conway, 1978; Muller et al., 1987). Hippocampal neural activity exhibited the expected spatial selectivity across all sequence

tasks. Nevertheless, differential activity that might have differentiated the sequential contexts of the repeated segments was not observed in the Complex-sequence task, despite the fact that the task was arguably more difficult than others in which such differential activity was observed (Wood et al., 2000; Frank et al., 2000; Ferbinteanu and Shapiro, 2003). Thus, differential hippocampal activity is not required to separate sequence-dependent, spatial contexts behaviorally.

There are thus two principal conclusions of this study. The first is that hippocampal differentiation of the sequential context of a repeated segment during a spatial sequence task is unnecessary for the animal to learn the sequence successfully (including the repeated component). Unless the differential codes are established elsewhere in the brain, performance of such tasks without the aid of differential hippocampal activity would rely on working memory or a trace-strength comparison, and hence might be more subject to interference, distractions or delays, than would be the case if differential encodings were produced. Thus, hippocampal lesioned animals might be more impaired at learning sequence tasks involving delays. The second conclusion is that differential hippocampal activity within the repeated segment can be induced by context-dependent external or internal cues after repeated exposures to a given sequence, provided that the net input to the hippocampus is sufficiently distinct. These conclusions lead to two predictions. When compared to rats trained such that differential hippocampal codes aren't produced (as in the Complex-sequence task), rats with differential hippocampal codes should be less distracted by delays on the repeated segment, because differential hippocampal activity could help sustain working memory. Conversely, making the common segment more distinct (e.g., by adding local cues as in Battaglia et al., 2004) and thereby biasing the hippocampus to form identical codes for the two sequential contexts should, paradoxically, make performance of the repeated element sequence task less robust.

Coordinated reactivation of distributed recent memory traces in primate neocortex

K.L. Hoffman and B.L. McNaughton

Conversion of new memories into a lasting form may involve the gradual refinement and linking together of neural representations stored widely throughout neocortex. This consolidation process may require coordinated reactivation of distributed components of memory traces while the cortex is 'offline', i.e., not engaged in processing external stimuli. Simultaneous neural ensemble recordings from four sites in the macaque neocortex revealed such coordinated reactivation. In motor, somatosensory and parietal cortex (but not prefrontal cortex), the behaviorally-induced correlation structure and temporal

patterning of neural ensembles within and between regions was preserved, confirming a major tenet of the trace-reactivation theory of memory consolidation.

Our ability to recall detailed memories, even from the distant past, suggests we have a robust, high-capacity neural system for storing memories. Yet, in the minutes to days after an event, memory for that event is susceptible to disruption. This period of lability may be a consequence of the way memory traces are stored throughout the cortex.

Marr (1) was perhaps the first to suggest how a sparsely connected hierarchical network such as the cortex may be capable of high-capacity, detailed representation, with the caveat that the final memory trace is not made entirely 'on-the-fly' (2-5). Instead, after an event occurs, a top-down cascade of neural activity may ensue. Event-related activity in cells from higher-level regions of cortex (e.g. hippocampus and related associational structures) may elicit activity in cells from lower-level regions that were also active during the event. Through repeated coactivation, these lower-level ensembles may create the connections necessary to encode the memory trace efficiently and to sustain it, or some approximation of it, independently of top-down input. This 'trace-reactivation' theory is one of several theories that explain the protracted period of time required for memory consolidation, and why cortical association areas, such as the hippocampus, are necessary during such consolidation periods. Two critical predictions from this theory are:

- 1) Patterns of neural ensemble activity expressed during an experience should be spontaneously reactivated during subsequent periods of behavioral inactivity.
- 2) The distributed components of the reactivated memory trace should appear concurrently within the relevant cortical sites.

To address the foregoing questions, an array of 144 independently advanceable microelectrodes was implanted into each of four regions of the primate neocortex: posterior parietal cortex (PP), motor cortex (M), somatosensory cortex (SS), and dorsal prefrontal cortex (PFC). Each array consisted of a 12 x 12 lattice of electrodes with a 650 μm spacing. Multiple individual neurons were recorded simultaneously during 30 minutes of rest (Rest 1), a sequential reaching behavior (Task), and a final 30 minutes of rest (Rest 2). Because studies in rodents show that reactivation measures decline substantially over about 30 min after performance of a task, analysis of rest data was restricted to the 10 minutes of Rest 1 and Rest 2 immediately flanking the task.

A total of 800 cells were isolated over nine recording sessions (20, 253, 243, and 284 cells from PP, M, SS, and PFC, respectively) producing a total of 21,288 cell pairs eligible for correlation analyses. Cells in all four areas exhibited firing modulation related to task events, and there was no significant difference in the mean firing rates of cells by brain region or by behavioral epoch, although firing rates tended to be higher during the task.

If reactivation occurs, cells which were active together during the task should tend to be co-active afterwards, and cells active at different times during the task should not be co-active afterwards. Such reemergence of neural co-activity patterns can be quantified by computing how much of the variance in the distribution of cell-pair correlations during

Rest 2 can be explained statistically by the pattern of correlations induced during Task after factoring out the distribution of correlations already present in the control period (Rest 1; 13). For each epoch of a given session, Pearson's correlation coefficient was calculated from the binned spike trains of all eligible pairs of cells, and the explained variance of that session was calculated from the partial regression of Task and Rest 2 cell-pair correlations controlling for those of Rest 1. Pooling the correlations from all nine sessions by epoch, the overall explained variance was significantly greater than the epoch-swapped control levels ($p < 0.05$, 13). Substantial explained variance was apparent across most sessions, but not across all brain regions.

Correlations based on all combinations of cell pairs from the same array (i.e. within-area correlations) produced a significant explained variance for PP, M, and SS. Significant explained variance was also evident across brain regions for correlations of PP-M pairs, PP-SS pairs, and M-SS pairs. In contrast, the activity of PFC cells paired within or across areas did not lead to significant explained variance above control levels.

The extent to which sequences of activity were preserved during reactivation was also assessed. For each epoch, cross-correlograms (CCGs) were calculated by grouping spikes into 10 ms bins, and calculating the correlations between all cell pairs over ± 1 sec time lags. When one cell tends to fire before another cell as a consequence of the task, temporal bias appears as an offset, or asymmetry, in the CCG peak. If the temporal biases of Task CCGs are more similar to those of Rest 2 CCGs than those of Rest 1 CCGs, this indicates the presence of some degree of sequence reactivation. By this criterion, significant reactivation of sequences of neural ensemble activity was observed within M and SS, but not within PFC. Reactivation of sequences was also seen between PP and M, but not between M and SS nor any combination that included PFC cells.

In agreement with a widely-held hypothesis concerning the mechanisms of memory consolidation, the results of this study demonstrate that sequence memory trace reactivation occurs in a coherent, distributed manner across much of the neocortex. This finding constitutes the first demonstration of memory trace reactivation in the primate brain and enables a closer extrapolation to human memory dynamics than is possible with the rodent model.

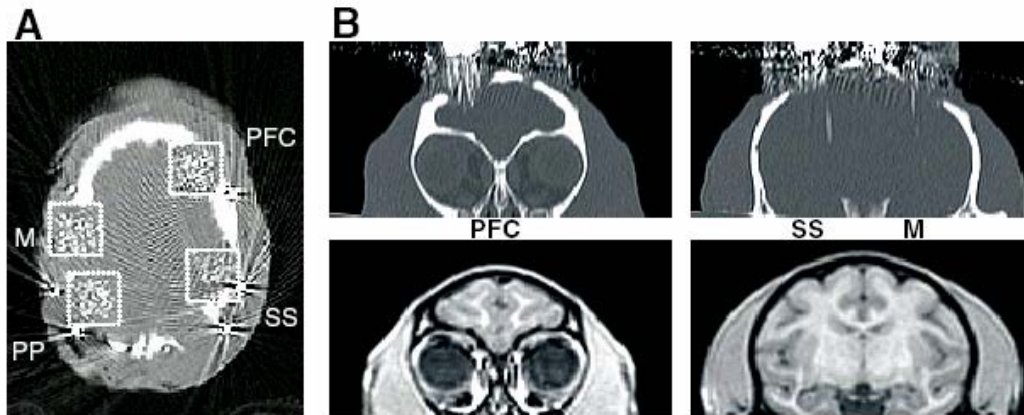


Figure 4 MR and CT co-registration. A. Axial CT of the implanted monkey. Electrode cross-sections are visible as white dots inside the indicated regions (white squares). At this dorsal level, the medial electrodes are in brain, whereas the lateral electrodes are still above or at the level of the skull, visible as a white, interrupted oval. Skull screws are visible as bright spots with a radial artifact. B. Top panel. Coronal slices of CT renderings, registered to stereotaxic coordinates. In the left, anterior image, electrodes from the PFC array are visible. The right image is the one plane in which both motor and somatosensory electrodes are visible. After the recording sessions but prior to scanning, select electrodes were lowered 5-30mm. Bottom panel. Coronal slices of pre-operative MR renderings, co-registered with the CTs.

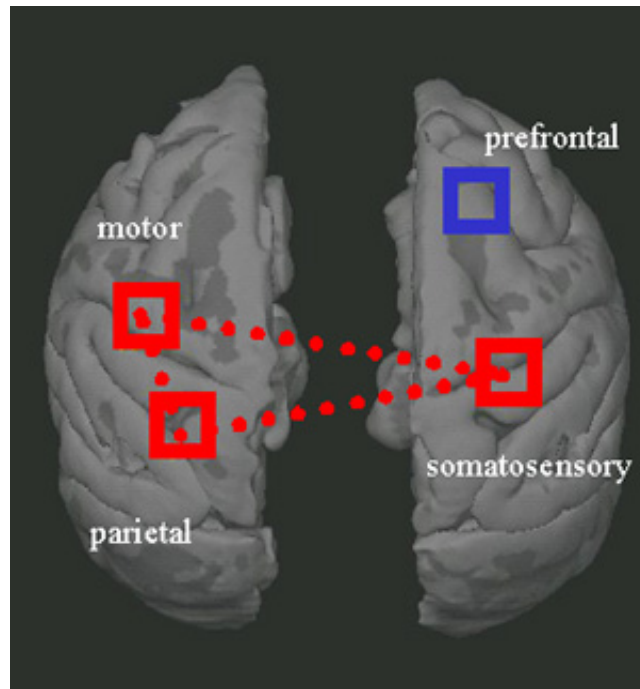


Figure 5 Regions of monkey neocortex exhibiting statistically significant reactivation of recent memory traces and trace sequences are shown in red. Reactivation was coherent among the three areas. The region of prefrontal cortex recorded from (blue) did not exhibit reactivation.

4.3 海馬体を中心とする大脳辺縁系領域における情報処理の生理機構の解明 (西条グループ)

(1) 実施の内容

本研究では、異なる環境(場所)および課題構造の異なる複数の課題に対するサルおよびラット海馬体ニューロンの応答性を詳細に解析して海馬体ニューロンの文脈依存性を明らかにし、エピソード記憶における海馬体の役割を検討した。このため、バーチャルリアリティ(VR)呈示装置を用いてサルを広い仮想空間内で自由に移動させて、異なる文脈的条件下で物体、場所、空間の認知・学習を行なわせ、サル海馬体ニューロンの応答性を解析した。また、ラット用トレッドミル装置を開発し、文脈的要因、課題、歩行運動、空間的刺激等の因子のニューロン活動に及ぼす影響を解析した。さらに、本課題遂行中のサル海馬体系から複数のニューロン活動を同時記録して、課題の違いによりニューロン間の結合(発火様式)がどのように変化するのか解析し、海馬体系におけるエピソード記憶の情報処理様式を検討した。一方、エピソード記憶における空間および記憶情報の符号化は、いずれも順列情報処理に基づいているという計算論的仮説が提唱されている。この仮説を検討するため、ラットを用いて順列課題における海馬体ニューロン活動、およびヒトを用いて順列記憶課題に対する誘発電位を解析した。

I. 仮想空間におけるサル海馬体ニューロンの応答性

[目的]

海馬体は空間や場所の再現に関与していることが示唆されている。Tolman と Honzik (1930)は「認知地図仮説」を提唱し、脳内に外界空間における物体の位置情報の地図が再現されていると考えた。また、O'Keefe と Nadel(1978)はこの認知地図が海馬体に存在するという「海馬体認知地図仮説」を提唱した。このような認知地図仮説の検証は、これまでラットを中心に行われてきたが、サルでも空間と海馬体ニューロンとの関係についていくつか報告されている。われわれも、サル海馬体ニューロンが場所応答を示すことを、サル用移動装置(サル用自動車)を用いて報告してきた。しかし、これらの研究では実験室内の狭い限られた空間内で行われ、さらにサルの頭部を固定していたため常に特定方向を向いていた。

一方、海馬体の空間応答性を調べるには、大きな空間を必要とすることが指摘されている(Hampsteadら、2001)。Korshunovら(1998)は、ラットを用いて海馬体CA1ニューロンの活動を記録すると、通常半数以上のニューロンが空間選択性を示すにもかかわらず、小さな箱の中では場所選択性や行動相関が認められないことを報告している。また、Mishkinらのグループは霊長類の海馬体機能に関して多くの研究を報告しているが、実験室内での操作環境では、空間記憶に海馬体はあまり関与しないことを報告している(Murray and Mishkin, 1998)。これらのことから、霊長類の海馬体の機能を明らかにするためには、広域空間内を用いた実験システムの構築が不可欠であると考えられる。

近年、人工現実感(VR)を用いた研究がここ数年飛躍的に増加している。ヒトを用いた研究により、仮想環境内で空間課題を遂行させると海馬体の血流が増加することが報告されている。逆に、海馬体損傷により仮想空間課題で空間記憶が重度に障害されることが明らかにされている。このように海馬体はヒトでも空間情報の符号化に関与し、仮想空間によ

り海馬体で3次元の認知地図が形成されている可能性がある。

本研究では、仮想空間呈示装置により広域空間で視覚手掛かりを呈示して、海馬体ニューロンの応答性を解析し、認知地図の基盤となる場所細胞の場所フィールド（ニューロン活動が上昇する領域）が仮想空間に存在するかどうか、さらには異なる仮想空間における海馬体ニューロンの応答性について解析した。

[方法]

1) 実験動物・装置

1匹のサル (*Macaca fuscata*, 4.2 kg) を用いた。サルを、慢性実験用脳定位固定装置およびコンピュータ入力装置（ジョイスティック）を設置したモンキーチェアに座らせた（図1）。マイコンおよび液晶プロジェクターからなるVR呈示装置により、サル前方1.9 mに設置した視覚刺激呈示用スクリーン（150×200 cm）に仮想空間（VR空間）（図2）または単純図形を呈示した。呈示画像がVR空間の場合は、偏光フィルターを装備したプロジェクターにより偏光画像をスクリーンに呈示し、サルに偏光フィルター付メガネを装着させて、両眼視差による立体視を行なわせた。ジョイスティックの入力応答は、前後で前進後退、左右で旋回となっており、サルは、ジョイスティックを操作し、このVR空間内を自由に移動することができる。VR空間内の位置データ（X-Y座標）およびジョイスティックの操作スティックの位置データは、50 msec毎にD/Aコンバータによりアナログ出力した。

これらの装置を用いて、下記の空間課題遂行中のサル海馬体および海馬傍回にガラス被覆タングステン記録電極を脳定位的に刺入し、ニューロン活動を記録した。電極からのアナログ信号は、前置増幅器および主増幅器により増幅し、データレコーダ（DAT）に記録すると共に、オシロスコープで観察した。さらに、増幅したアナログ信号をMAP System (Plexon Inc. Dallas TX USA) に取り込み、ニューロン波形の識別、解析を行った。

2) 実験課題

i) VR空間移動課題（図3）

直径100 mの仮想空間の中に高さ20 cmの壁で囲まれた直径20 mの円形オープンフィールドを設置し、円形オープンフィールドの外縁には、空間手掛かり刺激である家、木、旗、ビル、岩、ポスターなどのオブジェクトを配置した。これらオブジェクトの種類と配置により3種類の設定を用意した。一方、円形オープンフィールド内には5つ（北、東、南、西、中央）の報酬領域（直径0.6 m：青色で表示）を設置した。そのうち中央を含む3つの報酬領域を往復移動（速度、1 m/sec）によりサルが通過すると、各報酬領域に侵入した時点でブザー音が鳴り、報酬（ジュース2 ml）を獲得できるようにした。すなわち、3つの報酬領域を一直線上に配置し、両端の報酬領域に行く前に必ず中央部の報酬領域を通過しなければ報酬を獲得できないようにした。課題遂行時間は、1試行当たり最大10分間とし、50回報酬を獲得した時点で終了した。

このように、本課題ではサルの移動領域である円形オープンフィールド内の手掛かり刺激は報酬領域だけであり、さらに報酬領域は対称性に設置されているため、サルは、円形オープンフィールド外における非対称な手掛かり刺激に基づいて自己の居場所を認知しなけ

ればならない。

ii) 単純視覚運動課題

本課題では、スクリーン上にポインター、および2つの報酬領域（直径 20cm の円）が上下、または左右に設置される。サルはジョイスティックを操作することにより、ポインターをこの2つの報酬領域間で移動させることにより、ポインターが各報酬領域に侵入した時点で報酬を獲得できる。

3) データ解析

MAP Systemにより取り込んだニューロン波形をクラスター解析により単一ニューロン活動に分離後、空間・場所に対する応答性を解析した。直径 20 m の円形オープンフィールドを、 0.833×0.833 m のピクセルに細分し、それぞれのピクセルにおけるニューロン活動（総インパルス発火数/滞在時間）を求めた。さらに、各課題における平均インパルス放電数の2倍以上のニューロン活動を有するピクセルを少なくとも1つ以上有し、その隣接するピクセルのうち少なくとも1つ以上が平均インパルス放電数の1.5倍以上のニューロン活動を有しているとき、そのニューロンは場所フィールドを有していると定義した。

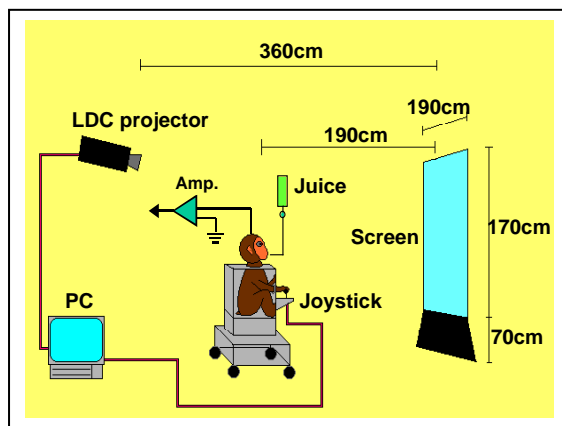


図1 実験セットアップ

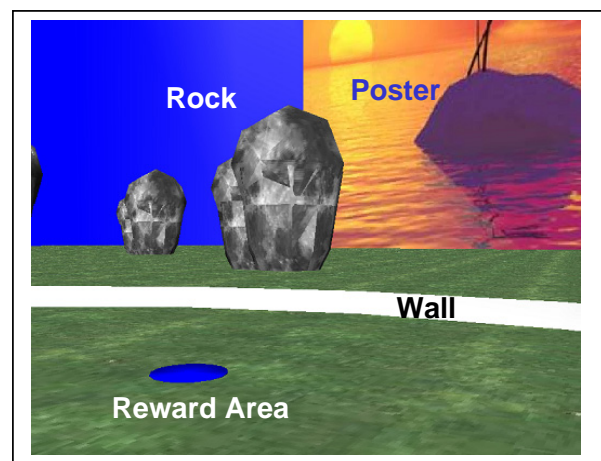


図2 VR空間の一例

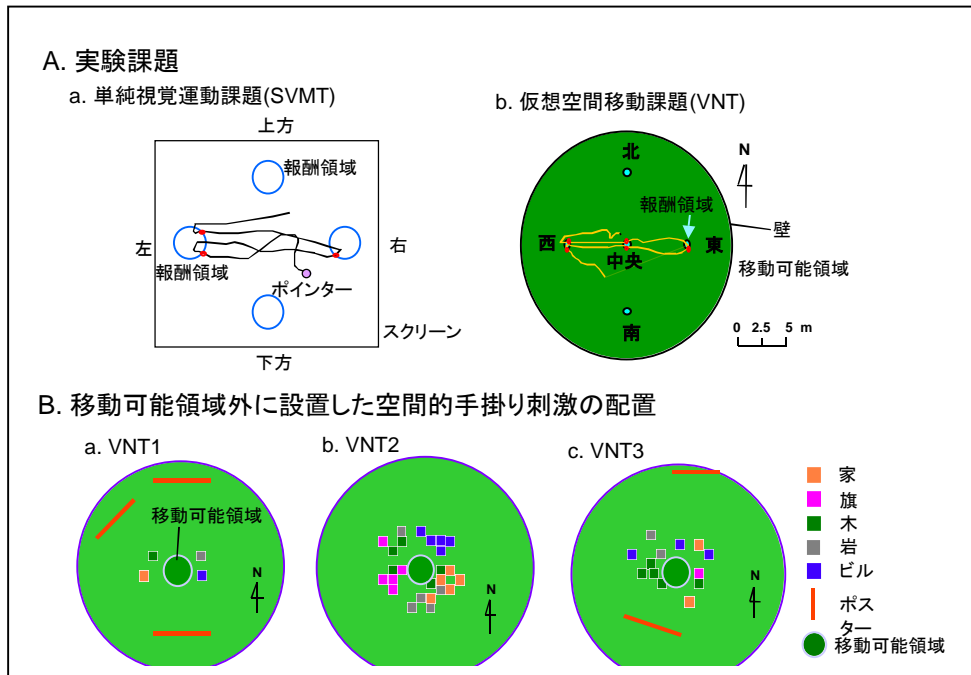


図 3 実験課題を示す模式図

4) 各応答ニューロンの画像学的同定

ニューロン活動の記録期間中には、電極刺入部位の X 線撮影を行い、その位置を確認した。また、直径 $500\ \mu\text{m}$ のタングステン線を記録座標と同じ座標位置に刺入し、X 線撮影および MRI 画像により記録部位が海馬体であることを確認した。また、各ニューロンの記録部位は、X 線写真による各記録電極間の位置関係、ならびに MRI 画像におけるタングステン線の位置関係により脳定位的に同定した。

[結果]

各海馬体ニューロンに対し、空間手掛り刺激の配置が異なる 3 種類の仮想空間移動課題および単純視覚運動課題をテストした。その結果、これら課題を遂行中にサル海馬体およびその周辺領域から 81 個のニューロン活動を記録し、そのうち 30 個が課題中に何らかの応答を示した。これら応答ニューロンは、それぞれ、1) 仮想空間内の特定領域（場所フィールド）で活動が増加する（場所識別ニューロン）（図 4）、2) 仮想空間移動課題（3 種類）および単純視覚運動課題で活動が異なる、3) 特定領域でのみ報酬獲得前あるいは獲得後に活動が増加する、4) 特定方向へ移動しているときのみ活動が増加するなどの特徴的な応答を示した。とくに場所識別ニューロンは、異なる方向に移動しても特定の場所を通過すると活動が上昇したことから、進行方向に見える特定の視覚手掛り刺激ではなく、特定の場所で活動が上昇したと考えられる。これらのことから、本研究における場所識別ニューロンは、ラットの場所細胞に相当すると考えられる。

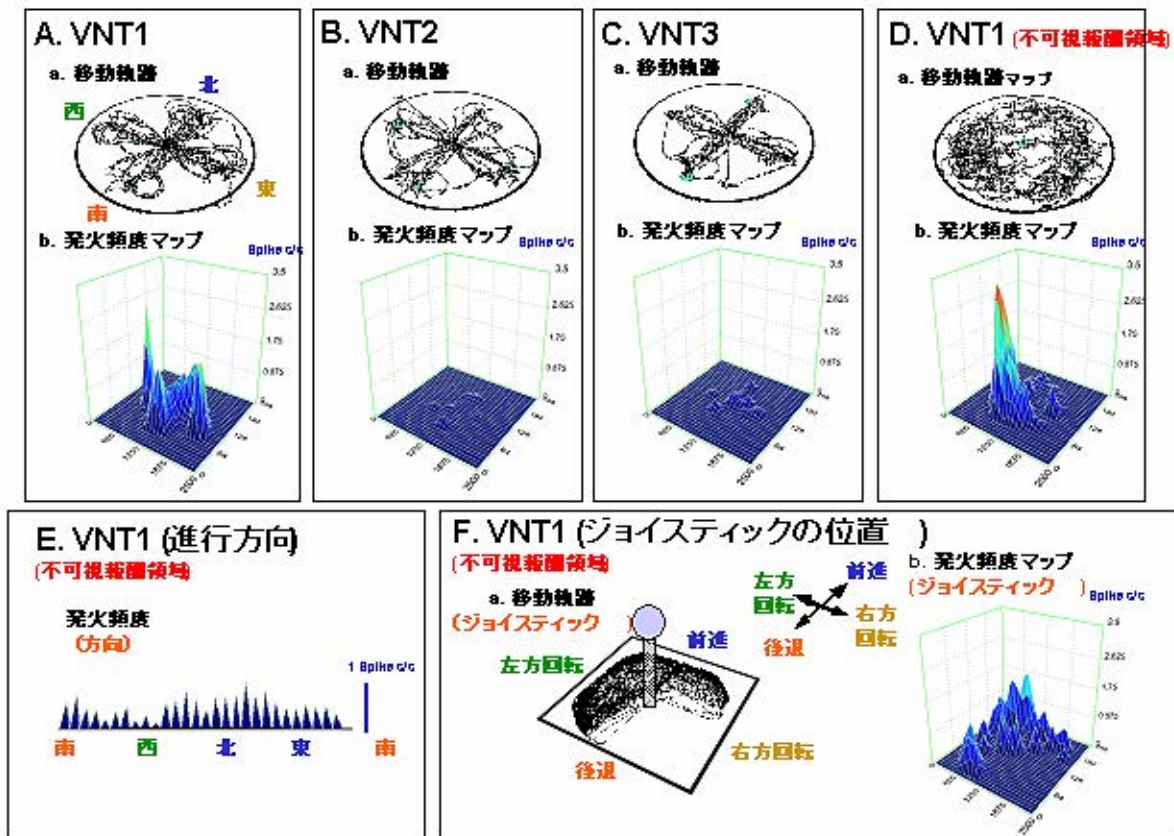


図 4 仮想空間の特定の場所で活動が上昇した場所ニューロン

[考察]

仮想現実空間における場所ニューロンの発見は海馬体の機能を理解する上で非常に重要である。すなわち、本研究結果は、場所細胞は実世界における移動経験がなくても形成されることを意味する。なぜなら、仮想空間は、実世界の特定領域（すなわちスクリーン上）に設定された空間であり、サルは実際には（物理的には）移動していない。一方、イメージリー（感覚入力無しに連想を行なうこと）を用いた従来の研究によると、感覚入力無くても感覚情報処理経路の高次情報処理領域の活動が上昇することが報告されている。海馬体の実空間だけでなく、仮想空間においても空間・場所認知に重要な役割を果していることを示した本研究結果は、海馬体が脳内における空間再現の高次情報処理領域であり、物理的な感覚入力よりはむしろ空間概念の形成に関与していることを強く示唆する。

一方、サル海馬体ニューロンは、空間情報だけでなく、課題の種類、報酬予告、報酬獲得のような課題関連情報（非空間情報）も符号化していることが明らかになった。これらサル海馬体ニューロンの特徴は、ヒトのエピソード記憶（思い出の記憶：何処で、何をしたか）の神経生理学的な基盤となるものである。

II. ラット海馬体ニューロンの空間移動、歩行運動、課題、および文脈に対する応答性

[目的]

O'Keefe 博士が、1971 年にラットが特定の場所にいるときに活動が上昇するいわゆる”場所ニューロン”を発見して以来多くの研究より、海馬体が空間の認知・記憶に重要な役割を果たしていることが報告されている。しかし、われわれの研究も含めて近年の研究により、1)ラットに特定の軌跡を通過する課題を学習させると、海馬体ニューロンの活動と歩行移動の物理的パラメーター(スピード、進行方向、回転角度)間の相関が上昇する、2)海馬体ニューロンの場所応答は、将来動物が右折するか左折するかにより影響を受けることなどが報告されており、場所応答は純粋な空間応答でないことが示唆されている。さらに、研究 I により、サル海馬体ニューロンは、空間情報だけでなく、課題の種類、報酬予告、報酬獲得などの課題関連情報(非空間情報)も符号化していることが明らかになっている。

本研究では、ラット海馬体ニューロンの複合的応答特性を明らかにするため、空間移動、歩行移動、課題などを分離してテストすることが可能なラット用トレッドミル装置を開発し、ラット海馬体ニューロンの応答性を解析した。

[方法]

課題装置は、ラット頭部を無痛的に固定する特殊脳定位固定装置、ラット前方に設置した条件刺激呈示用スピーカー、歩行刺激装置(ラット用トレッドミル)、水平移動用 X-Y 移動装置、およびリック(舐め)行動のためのチューブ呈示ならびにリック検出(タッチセンサー)装置からなる(図 1)。ラットを、課題呈示装置および小型トレッドミルを備えた脳定位固定装置上に載せ、脳定位固定装置を一定の軌跡で水平移動させた。また、脳定位固定装置を特定の場所でストップさせ、そこで刺激-反応課題を遂行させた。これにより、空間移動、歩行移動、課題などを分離して海馬体ニューロンをテストすることが可能になる。

課題の設定：頭部固定用特殊ホルダーを頭骨に取り付けたラットを脳定位固定装置に固定し、脳定位固定装置を 8 字型に移動させた。また、8 字の 2 カ所で (Place I, Place II) 装置を停止させ、それぞれの場所で 1) 条件刺激-遅延期-歩行運動(トレッドミル稼働)-遅延期-歩行運動(無報酬性課題)、および 2) 条件刺激-遅延期-歩行運動-遅延期-チューブ(リック行動)(報酬性課題)からなる刺激-反応課題を遂行させる。

実験プロトコール：脳定位固定装置を 8 字型に水平移動させ(Trans)、2 カ所で停止した状態で 2 種類の刺激-反応課題を行わせる(Task)。また、脳定位固定装置の水平移動に連動させてトレッドミル(TM)を稼働させ、実際の歩行移動をシミュレートする。以上の各要素を組み合わせ、1) Trans+ TM+Task (control-1)、2) Trans+TM、3) Trans+Task、4) Trans、および 5) Trans+TM+Task (control-2) の 5 種類の状況で海馬体ニューロン活動を記録した。

解析：移動軌跡を小さなピクセルに分割し、各ピクセルにおけるニューロンの発火放電頻度を算出して放電頻度マップを作成した。各状況における応答性の変化は、最初の control-1 における放電頻度マップを基準にし、これとこれ以外の状況における放電頻度マップとの相関係数を算出した。もし、control-1 および control-2 における応答性が異なる場合(相関係数が有意でなかった場合)は、そのニューロンは experience-dependent cells として以後の解析から除外した。

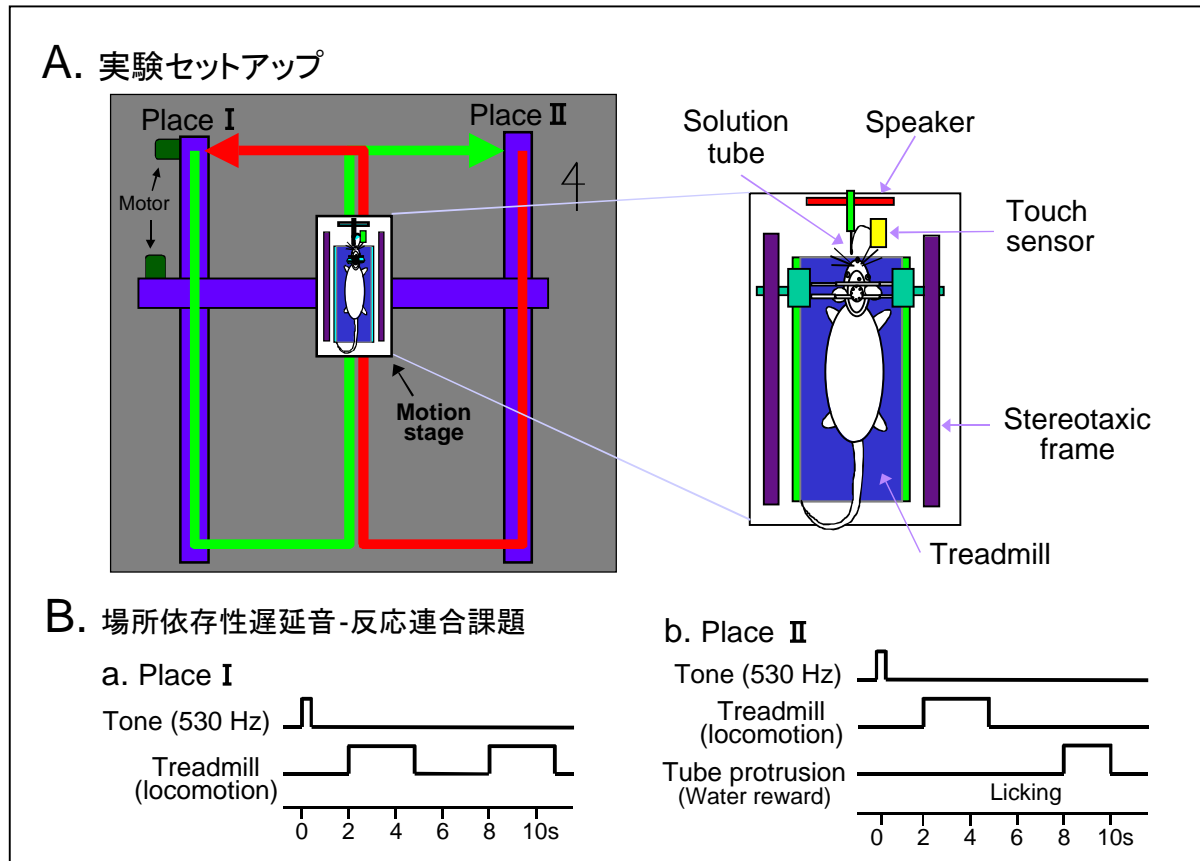


図1 実験装置の概要

[結果・考察]

76 個の海馬体ニューロンを記録し、そのうち 48 個が安定した場所応答を示し、残り 28 個が control-1 と control-2 において応答性が異なる experience-dependent cells であった。これら 48 個の場所ニューロンのうち、23 個はステージ移動中のトレッドミル停止により、また 12 個は課題遂行の有無により場所応答が変化した。また、17 個はトレッドミルの稼働や課題の有無により場所応答が変化しなかった。

一方、21 個のニューロンは、とくに 8 字型移動で重複して通過する中央部（図 1A で、緑色と赤色の矢印が重複している部分）に場所フィールドを有していた。そのうち 16 個のニューロンでは、中央部の前後の移動軌跡の違い（右または左方向ターン）により中央部の場所応答性が異なっていた（図 1A で、緑色と赤色の移動軌跡で場所応答性が異なる）。さらに、これら 16 個の場所ニューロンのいくつかは、課題やトレッドミルの稼働の有無により応答性が変化した。

これらの結果は、海馬体ニューロンによる場所応答が空間的・非空間的表現を含む多重様式であることを示唆する。

III. 場所学習行動におけるサル海馬体ニューロン間の機能的結合性

[目的]

われわれは、動物が特定の場所に居るときに活動が上昇する海馬体場所ニューロンは、単に空間内の特定の場所に選択的に応答しているのではなく、その場所で動物を取り巻くそのときの特定の状況（エピソード記憶で符号化される文脈）に応答しているという作業仮説を立てている。この仮説によると、特定の場所でその動物が受けとる種々の情報（大脳皮質で処理された情報）の中から状況に即した意味のある情報が海馬体で抽出され、海馬体場所ニューロンは各場所において意味のある情報の組み合わせを符号化していると考えられる。研究 I および II の結果は、この仮説を支持するものである。

本研究では、課題構造の異なる複数の課題に対するサル海馬体ニューロンの応答性を解析し、海馬体における文脈依存的な情報処理様式を明らかにすることを目的とした。このため、異なる文脈的条件下で実空間および仮想空間内を移動する課題遂行中のサル海馬体から複数のニューロン活動を同時記録し、課題の違いによりニューロン間の機能的結合（発火様式）がどのように変化するのか解析した。

[実験方法]

1) 実験動物・装置

2頭のサル (*Macaca fuscata*, 4.2–5.6 kg) を用いた。サルを、慢性実験用脳定位固定装置を設置した特殊駆動装置 (サル用自動車: キャブ) に乗せ、液晶ディスプレイにしたがってジョイスティック (マイコン用入力装置) を操作させた。これらの装置を用いて、下記の4つの空間課題遂行中のサル海馬体および海馬傍回にガラス被覆タングステン記録電極を脳定位的に刺入し、ニューロン活動を記録した。電極からのアナログ信号は、前置増幅器および主増幅器により増幅し、データレコーダに記録した。

2) 場所・空間課題

サルに、実空間移動 (real translocation: RT) 課題、および仮想空間移動 (virtual translocation: VT) 課題を訓練した。各課題は、さらに液晶ディスプレイ上にポインター (pointer: P) および目的地 (報酬領域) を示す円 (target circle: TC) を呈示するかどうかにより、それぞれ二つの異なる課題からなる。

i) RT/TC 課題

本課題では、液晶ディスプレイ上の4隅が実空間である実験室の4隅に相当している。液晶ディスプレイ上に目的地 (報酬領域) を示す円 (ターゲットサークル: TC) が呈示されると、サルはジョイスティックを操作することにより自動車を駆動させて報酬領域まで移動し、報酬領域に進入した時点で報酬 (ジュース) を獲得する。本課題では、報酬領域を示す円は課題終了時まで呈示されているが、液晶ディスプレイ上に自己の居場所を示すポインターを表示しないので、サルは、実験室内の空間的手掛り刺激から自己の居場所を判断することにより、ディスプレイ上の円に相当する実際の目的地へ移動することが要求される。

ii) RT/P-TC 課題

基本的には、上記課題と同様であるが、自己の位置を示すポインターが液晶ディスプレイ上に表示される。

iii) VT/P 課題

自動車の位置を固定した状態で、液晶ディスプレイ上に報酬領域を 2 秒間だけ呈示する。サルは、この 2 秒間で報酬領域の場所を記憶する。その後、サルは ジョイスティックを操作することにより液晶ディスプレイ上のポインターを報酬領域まで移動させ、ポインターが報酬領域に進入した時点で報酬(ジュース)を獲得する。

iv) VT/P-TC 課題

基本的には、RT/P-TC 課題と同様であるが、自動車の位置を固定した状態で課題を行う。

3) データ解析

データレコーダからの信号を、A/D コンバーターを用いてマイクロコンピュータに取り込み、クラスター解析により単一ニューロン活動に分離後、空間・場所に対する応答性を解析した。2 x 2 m の実空間(自動車の移動空間)、および 15.9 x 15.9 cm の仮想空間(液晶ディスプレイ上の空間)を、それぞれ 8 x 8 (64)個のピクセルに細分し、それぞれのピクセルにおけるニューロン活動(総インパルス発火数/滞在時間)を求めた。さらに、各課題における平均インパルス放電数の 2 倍以上のニューロン活動を有するピクセルを少なくとも 1 つ以上有し、その隣接するピクセルのうち少なくとも 1 つ以上が平均インパルス放電数の 1.5 倍以上のニューロン活動を有しているとき、そのニューロンは場所フィールドを有していると定義した。

本課題では、実空間と仮想空間が写像関係にあり、各々のピクセルが一对一に対応しているので、各課題における実空間または仮想空間上の場所フィールドを求め、場所フィールドの位置を比較・解析した。

4) 各応答ニューロンの組織学的検索

ニューロン活動の記録期間中には、電極刺入部位の X 線撮影を行い、その位置を確認した。最後の記録終了後、麻酔下で、ガラス被覆タングステン記録電極を用いて海馬体内および近傍の代表的な 8 ヶ所の記録部位を電氣的に凝固破壊した。その後、深麻酔下で、経心臓的に中性ホルマリン液を灌流し、脳を固定した。ホルマリン固定後、脳を摘出し、前額断連続切片を作製した。各ニューロンの記録部位は、各切片をクレシールバイオレット染色し、光学顕微鏡下で、X 線写真による各記録電極間の位置関係、ならびに電氣的破壊部位および記録電極の位置関係により組織学的に同定した。

[結果]

- 1) サル海馬体および海馬傍回から総数 389 個のニューロン活動を記録した。これらのニューロンのうち、166 個(42.7%)が実験室内の特定の場所あるいは液晶ディスプレイ上の特定の位置でニューロン活動が上昇した(場所・空間識別応答ニューロン)。
- 2) 海馬体から同時記録した 175 個のニューロンのうち、163 組のニューロンペアについて相互相関解析法を用いて解析した。その結果、98 組のペアで有意な相関が認められた(錐体-錐体細胞 : 72/118 組、介在-介在細胞 : 19/33 組、錐体-介在細胞 : 7/12 組)。これら 98 個のペアのうち、正の相関が 81% (79/98 組)、負の相関が 5% (5/98 組)のペアでみられた。また、多くのペア(70%)では相互相関のピークが中心(潜時 0 ms)から 5~50 ms 程度から

シフトしていた[平均 13.68 ± 8.79 ms (SD)]。さらに、56% (55/98 組)のニューロンペアでは、特定の課題でだけ有意な相互相関が認められた。これら課題選択性を示すニューロンペアのほとんどは、錐体-錐体細胞のタイプであり、ピークシフトを伴う正の相関を示した。一方、課題選択性を示さないニューロンペアでは、特定の傾向が認められなかった。

3) 場所・空間識別応答ニューロンは、非応答ニューロンと比較して平均自発インパルス放電頻度が有意に低かった(場所・空間識別応答ニューロン, 0.96 ± 0.14 spikes/sec ; 非応答ニューロン, 8.39 ± 0.87 spikes/sec ; $p < 0.01$)。また、各応答ニューロンは海馬体および海馬傍回に広汎に分布しており、局在は認められなかった。

[考察]

本研究により、錐体細胞ペアの多くは、各課題で異なる結合様式を示すことが明らかになった。この実験事実は、各課題ごとに異なるニューロン集団が形成され、実空間あるいは仮想空間がコードされていることを示唆する。すなわち、各課題ごとに異なる(文脈依存的な)ニューロン集団が形成され、各課題内の特定の状況下における事象(例えば、特定の課題で特定の空間的位置で起きた出来事)は、各ニューロン集団内の特定のニューロンの組み合わせにより表現されると考えられる。このことは、各課題を符号化するニューロン集団により表現される複数の異なる座標系が存在し、海馬体における情報表現が、それら複数の座標系を組み合わせた多重構造になっていることを示唆する。

さらに、これら課題選択性を示すニューロンペアのほとんどは、錐体-錐体細胞のタイプであり、ピークシフトを伴う正の相互相関を示した。このことは錐体細胞間の情報伝達が一方向性であることを示唆し、エピソード記憶形成の神経生理学的基盤として、海馬体錐体ニューロン間の非対称的結合による文脈依存的な順列的活動が示唆される。

IV. 順列刺激に対するラット海馬体ニューロンの応答性

[目的]

1957年に Scoville と Milner が、海馬体と前向き健忘症の関連について報告して以来、海馬体と記憶に関する多くの研究が行われてきた。これらの研究により、海馬体は、解剖学的にはすべての感覚情報を大脳皮質連合野から受け、機能的にはこれら感覚入力よりエピソード記憶、陳述記憶、作動記憶、認知地図、ならびに関係連合などを形成する過程に関与していることが示唆されている。一方、近年の計算論的および行動学的研究により、海馬体は様々な要素を時間的順序に基づいて符号化する順列情報処理に重要な役割を果し、この順列情報処理仮説によりエピソード記憶を始めとする上記仮説が説明できることが示唆されている。また、上述(研究 II)のサル海馬体ニューロンの相互相関解析による解析結果も錐体細胞間の非対称性結合による順列情報処理を示唆している。さらに、最近、海馬体は、一連の要素からなる複数の順列に共通した(重複した)要素が含まれる場合に、それら共通した要素を各順列毎に区別して符号化することに重要な役割を果していることが示唆されている。しかし、海馬体における順列情報処理を直接解析したニューロンレベルの研究はこれまで行われていない。

本研究では、順列情報処理における海馬体の役割をニューロンレベルで明らかにするため、条件刺激－第1強化刺激－第2強化刺激からなる3つの刺激（要素）が順番に呈示される条件性遅延刺激－反応連合課題（conditional delayed stimulus-response association task, CDSRT）をラットに学習させた。CDSRT課題では、第2および第3刺激が各順列間において共通の要素となるが、先行刺激である条件刺激により各順列における第2および第3刺激を識別することができる。これらCDSRT課題に対するラット海馬体CA1ニューロンの応答性を解析した。

[実験方法]

1) 実験動物

15匹のウイスター系雄ラット（初期体重：230–300g）を用いた。ラットは、それぞれ個々の飼育用ケージに入れ、自由摂食、飲水条件下で飼育した。飼育環境は室温を23℃に保ち、明期を7:00–19:00、暗期を19:00–7:00に設定した。

2) 手術

手術は2回に分けて全て無菌的に行った。第1回目の手術では、ステンレス製ビスとデンタルセメントで脳定位装置用特殊ホルダーを頭蓋骨に固定し、さらに舌の動きをモニターするための筋電図用の慢性記録電極（ステンレスワイヤー；径、50 μ m）2本を頤舌筋に埋め込んだ。手術回復後（7–10日）、ラットにCDSRT課題を学習させた（10–14日）。第2回目の手術はニューロン活動記録開始直前に行い、ニューロン活動記録時に不関電極として用いる慢性電極を背側海馬体近傍に埋め込み、さらに記録用電極刺入のための小さな骨窓を海馬体直上の頭蓋骨に開けた。

3) 課題訓練

まず、ラット頭部の特殊ホルダーによりラットを特殊脳定位固定装置に無痛的に固定した。刺激呈示装置として、3つのスピーカーをラットのそれぞれ正面（前方）、左側、右側に設置し、条件刺激として予告音（CT）（300、530、1200 Hz）を0.3秒間呈示した。また、予告音に続く強化刺激として、エアパフ刺激（air puff, AP）をラット前方に設置したポリエチレンチューブから2秒間呈示した。同様に強化刺激として飲水用チューブをラットの口部直前に突き出し（tube protrusion, TP）、0.3M蔗糖溶液を舐めるリック行動を行わせた。リック行動はフォトセンサーでモニターした。

CDSRT課題では、予告音を3方向のうちの1方向から0.3秒間呈示し、1.5–2.0秒間の遅延期間（delay, D）の後、複合強化刺激を呈示した。複合強化刺激は、第1強化刺激－遅延期－第2強化刺激からなり、組合せにより3パターン（AP–TP、TP–TP、TP–AP）を設定した。3方向からの予告音の後、それぞれ異なる上記3種類の複合強化刺激が呈示されるが、その予告音の呈示方向と複合強化刺激の組合せは予告音の周波数により異なるように設定した。すなわち、各課題条件（予告音の周波数）においてCT–D–AP–D–TP、CT–D–TP–D–TP、およびCT–D–TP–D–APの3種類の試行を行い、3課題条件で合計9種類

の試行を行った。以上より、各課題条件における3種類の試行において、試行の違いおよび呈示される順番の違いにより、APは2種類、TPは4種類、遅延期は6種類の異なる状況が存在する。課題訓練は、各課題条件を任意に設定し、同一課題条件内で3種類の試行を任意に施行した。課題学習の達成基準は、先行研究よりTPに対するリックの潜時が300msec以下とした。

4) ニューロン活動の記録・解析

訓練終了後、ラット頭部を特殊脳定位固定装置に無痛的に固定し、ガラス被覆タングステン電極(1.0-1.5 MΩ)を電動マニピュレータで右側海馬体CA1領域に刺入した。細胞外記録した海馬体ニューロン活動は、前置および主増幅器で増幅し、トリガー信号とともにA/Dコンバータを介してコンピュータに記録した。

海馬体ニューロン活動は、波形解析により単一ニューロン活動に分離し、各ニューロンの平均放電頻度とスパイク幅から錐体細胞と介在ニューロンに分類した。各ニューロンの活動は、9種類の試行毎に加算ヒストグラムを作成し、CDSRT課題を予告音前のコントロール期(2秒)、予告音期(0.5秒)、第1遅延期(1.5-2.0秒)、第1強化刺激期(2秒)、第2遅延期(2秒)、第2強化刺激期(2秒)に分けて解析した。各期間の応答(興奮性または抑制性応答)は、9種類の試行毎に1元分散分析およびpost-hocテストにより、コントロール期と比較して有意検定を行った。いずれかの期間で有意な応答がみられたニューロンについては、さらに9種類の試行におけるそれぞれ予告音期、強化刺激期および遅延期の応答について2元分散分析[課題条件(予告音の周波数)×予告音の方向、課題条件×強化刺激の状況、および課題条件×遅延期の状況]により有意検定を行った。

5) 組織学的検索

実験終了後、深麻酔下で電流通電(20 μA, 20秒)により電極刺入部位近傍に脳定位的に破壊巣(マーキング)を作製した。その後、ラットを経心臓的に生理食塩水および10%ホルマリン溶液で灌流して、脳を頭蓋骨より取りだし、10%ホルマリン溶液中に保存した。脳は、約1週間後に前額断凍結切片(厚さ30 μm)を作製し、クレシールバイオレット染色を行った。顕微鏡下で海馬体におけるマーキングの位置を同定し、マーキングの位置からニューロンの記録部位を脳定位的に同定した。

[結果]

CDSRT課題遂行中のラット海馬体CA1領域より総数111個のニューロン活動を記録した。これら111個のニューロンのうち、107個が錐体細胞に、4個が介在ニューロンに分類された。107個の錐体細胞のうち、71個(69.9%)が興奮性応答を、4個(3.9%)が抑制性応答を、残り28個(27.2%)が課題条件ならびに強化刺激の状況および遅延期の状況より異なる応答(興奮性および抑制性応答)を示した。また、33個が予告音期に、42個がAP期に、64個がTP期に、および28個が遅延期に応答した。

CT応答性: CTに反応した33個のニューロンについて2元分散分析[課題条件(CT周波

数) × CT 呈示方向]を行い、30 個(90.9%)で有意な主効果または相互作用が認められた。

AP 応答性：AP に応答した 42 個のニューロンについて 2 元分散分析[課題条件 × AP の呈示状況]を行い、36 個(85.7%)で有意な主効果または相互作用が認められた。

TP 応答性：TP に応答した 64 個のニューロンについて 2 元分散分析[課題条件 × TP の呈示状況]を行い、53 個(82.8%)で有意な主効果または相互作用が認められた。

遅延期応答性：遅延期に応答した 28 個のニューロンについて 2 元分散分析[課題条件 × 遅延期の状況]を行い、28 個(100%)で有意な主効果または相互作用が認められた。

[考察]

本研究では、強化刺激に応答した多くのニューロンで、強化刺激の呈示状況に関して有意な主効果が認められた。このことは、物理的に同一の刺激でも刺激の呈示順序などの呈示状況の違いにより海馬体ニューロンの応答性が異なることを示している。さらに、課題条件と強化刺激の呈示状況間で有意な相互作用を示した海馬体ニューロンの存在は、海馬体が複数の順列間で重複した要素の符号化に重要な役割を果していることを強く示唆する。

また、いくつかの海馬体ニューロンは、コントロール期と比較して強化刺激に有意に応答したが、2 元分散分析で有意な統計学的結果が認められなかった。これらのニューロンは、課題条件や強化刺激の呈示状況に関係なく、強化刺激に単純に応答したニューロンであると考えられる。海馬体の計算論的研究によると、順列学習により、特定の要素に単純に応答するニューロンとその特定の要素間の遅延期に応答するニューロンが形成されることが示唆されている。本研究における遅延期に応答するニューロンおよび強化刺激に単純に応答するニューロンは、これら計算論的研究結果とよく一致する。以上の研究結果は、エピソード記憶（時間・空間、あるいは各状況ごとに定位された記憶）形成における刺激符号化の神経基盤となると考えられる。

V. ヒト海馬体における順列記憶の形成機構

[目的]

順序（順列）に関する記憶（順列記憶）は、エピソード記憶（思い出の記憶）や言語、および音楽など様々な認知・記憶学習機能に重要であり、動物の破壊実験やヒトの障害例による報告などから、海馬体が重要な役割を果していることが示唆されている。さらに、研究 II および III の結果は、海馬体の錐体細胞間の順列的活動がエピソード記憶の神経メカニズムであることを示唆している。しかし、ヒトにおける順列記憶に関する脳領域はこれまで明らかにされていない。また、神経心理学的研究により、加齢により海馬体の機能を含めて様々な認知・記憶能力が低下することが知られているが、正常な加齢によるヒトの海馬体における神経生理学的変化について調べた研究はほとんどない。

順列記憶がエピソード記憶の本質であるというわれわれの仮説によれば、順列記憶もエピソード記憶と同様に加齢により影響されることが予想される。そこで本研究では、順列記憶能が加齢に影響を受けるかどうか神経生理学的に明らかにするため、音刺激を用いた順列記憶課題を考案して、課題中の事象関連電位 (ERPs) を記録し、若齢および高齢被験者の ERP 反応と課題遂行能を比較・解析した。さらに、4 層実形状モデル(Scalp, Skull,

Liquor, Brain: SSLB モデル)による双極子追跡法 (DT 法) を用いて、同 ERP の電流発生源を推定し、順列学習・記憶に関するヒトの脳領域を明らかにすることを試みた。

[方法]

1) 課題

刺激音として、12 種類の環境音(持続時間：2 秒間)を用いた。音順列記憶課題では、12 刺激音に 1~12 まであらかじめ順序を設定し、刺激間隔 2 秒で繰り返し同じ順列で被験者に呈示したが、そのうち 2~3 割の音は、故意に異なる順列で呈示した。これらあらかじめ設定した順列および異なる順列で呈示された音を、それぞれを Non-target および Target と定義した。被験者には、音の呈示順列パターンから設定された順列を探索・学習し、さらに Target と判断した音に対し音終了後にボタンを押すように指示した。対照課題 (Control)では、この 12 音を任意の順列で呈示し、全ての音の終了後にボタンを押すよう指示した。

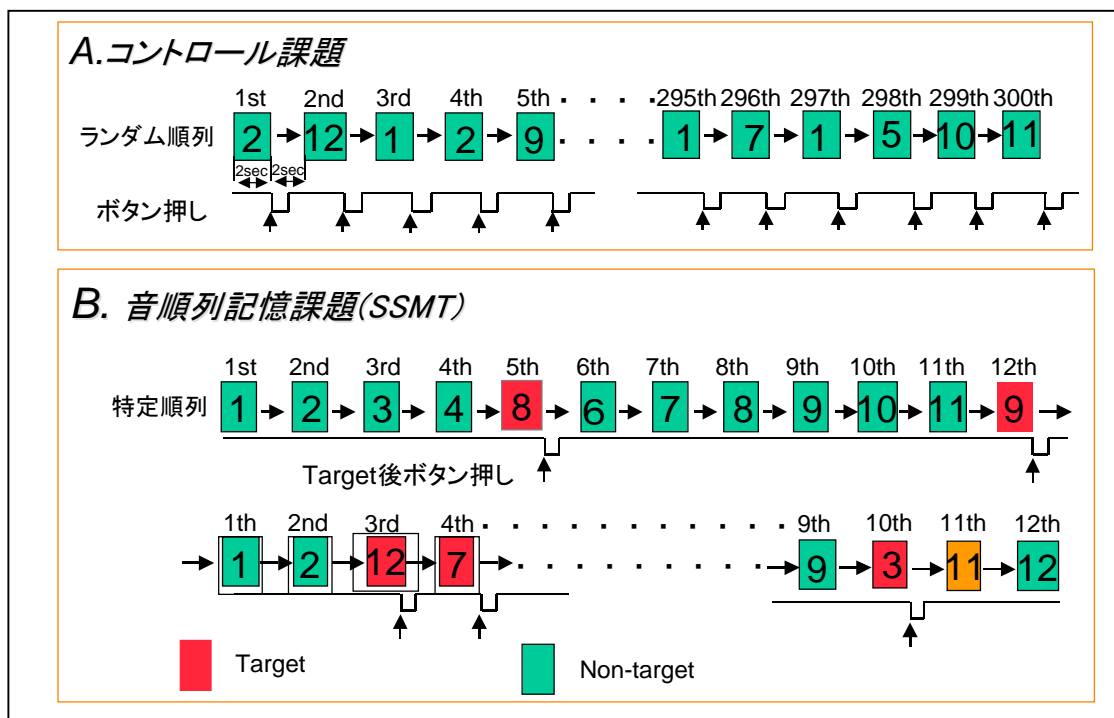


図 1 音順列記憶課題の模式図

2) ERPs の記録

被験者には、20 歳代被験者 9 名 (若齢群：平均 24.2 歳)、および 50 歳代の被験者 6 名 (高齢群：平均 53.0 歳) の健常成人合計 15 名を用いた。脳波記録は、そのうち両群各 5 名の合計 10 名から行った。頭部関電極は、国際 10-20 法に準じ頭皮上に計 28ch 設置した。ERPs は、鼻尖部を基準電極とする単極導出法 (BPF: 1.6~500Hz) により音刺激呈示前 500ms から刺激後 1548ms までの脳波を、各刺激条件毎に加算平均して記録した。また、被験者の課題に対する 反応 (ボタン押し) を記録し、50 試行毎の課題正解率を解析した。

3) SSLB モデルを用いた DT 法 (SSLB/DT 法)

DT 法は、頭皮上から記録された電位分布から逆問題を解いて、その電流発生源(電流双極子)を推定する方法である。実際には、脳内の任意の場所に電流双極子を仮定して境界要素法を用いた順計算により頭皮上の電位分布を求め、計算上の電位分布と実際の電位分布との 2 乗誤差を算出する。この 2 乗誤差が最小になるまで、電流双極子の位置、大きさを変えて順計算を繰り返し、二乗誤差が最も小さい電流双極子を電流発生源として推定した。順計算では、各被験者ごとに頭部 X 線 CT 像より頭皮-頭蓋骨-脳脊髄液-脳からなる 4 層実形状モデル (SSLB モデル) を作成し、各組織の導電率を、頭皮 1、頭蓋骨 1/80、脳脊髄液 3、脳 1 に設定した。推定双極子の解剖学的同定は、被験者の 3 次元脳 MRI 上に推定双極子の 3 次元座標を脳定位的に再現した。

[結果]

1) 課題正答率

若齢群と高齢群で、刺激呈示 50 音ごとに Target 刺激の弁別正解率を比較した。その結果、若齢群において正解率が有意に早く上昇し、高齢群と比較して順列学習能力が高いことが判明した。

2) 順列情報処理に由来した事象関連電位

Target、Non-target、Control の各刺激条件ごとに加算波形を作成して解析した。音刺激呈示後 300 から 700 msec の潜時において、若齢群の Target および Non-target 条件で、頭頂部付近を中心に陽性波形が出現し、とくに Target で顕著に認められた。一方、Control 条件では、若齢群および高齢群のいずれにおいても同潜時で陽性波形は認められなかった。さらに、同潜時の ERP 波形の平均電位を若齢群内で比較すると、Control 条件よりも順列弁別課題中の Target、および Non-target 条件において平均電位が有意に大きく、さらに Target 条件の方が Non-target よりも大きい傾向が認められた。しかし、高齢群では、各条件間に有意な差はみられなかった。また、若齢群と高齢群の平均電位を比較すると、頭頂部から後頭部の電極において、高齢群で有意に電位が減少していることが判明した。以上から、Target および Non-target 条件における頭頂部陽性波は、脳内の順列情報処理に関係しており、高齢群では有意に低下していることが明らかになった。

3) 順列学習能力と ERPs との関係

各被験者の順列学習速度と音刺激呈示後 300-700 msec の潜時における ERP の平均電位を用いて直線回帰分析を行った。順列学習速度を反映する指標として、50 刺激音を 1 ブロックとしてまとめ、連続 3 ブロックの平均の正解率が 75%を超えた最終ブロックを順列学習が成立した時点と定義し、そのブロック数を用いた。その結果、ERP の平均電位と学習に要したブロック数との間に有意な負の相関が認められ、同電位が大きい被験者ほど順列学習が早い (学習に要したブロック数が少ない) ことが明らかになった。

4) ERPs の電流発生源の推定

若齢群の Target 条件における ERPs を用いて、刺激後 300~700 ms の潜時で 1 ms 毎に双極子の推定計算を行った。推定双極子のうち、双極子度 98%以上で、連続 5 ポイント(1 ポイント/ms)以上、同じ位置(3-4mm 以内)に推定された双極子を有意な電流発生源と定義した。これらの基準を満たす双極子を 3 次元 MRI 上に再現した結果、海馬体や海馬傍回を中心とする内側側頭部に両側性に発生源が推定された (図 2)。上記結果は、5 名の若齢群全員で同様に認められた。

[考察]

1) 順列弁別課題における海馬体の役割

神経心理学的研究から、順列記憶には、順列を構成する事象自体の記憶ではなく、事象間の連合や、その事象とそれが現れる順序との連合形成が必要であることが示唆されている。また、動物実験やヒトの機能画像の研究から、海馬体は多数の視覚刺激の組み合わせ(空間的配置)や聴覚刺激と視覚刺激の連合学習、あるいはその連合の想起に関与していることが示唆されている。一方、本研究では、順列記憶課題により誘発された ERP の電流発生源が海馬体を含む内側側頭部に存在することが明らかになった。本研究の結果は、海馬体が多数の刺激の連合記憶に関与するという仮説を強く支持し、さらにヒト海馬体が順列情報処理に関与することを初めて明らかにしたものである。

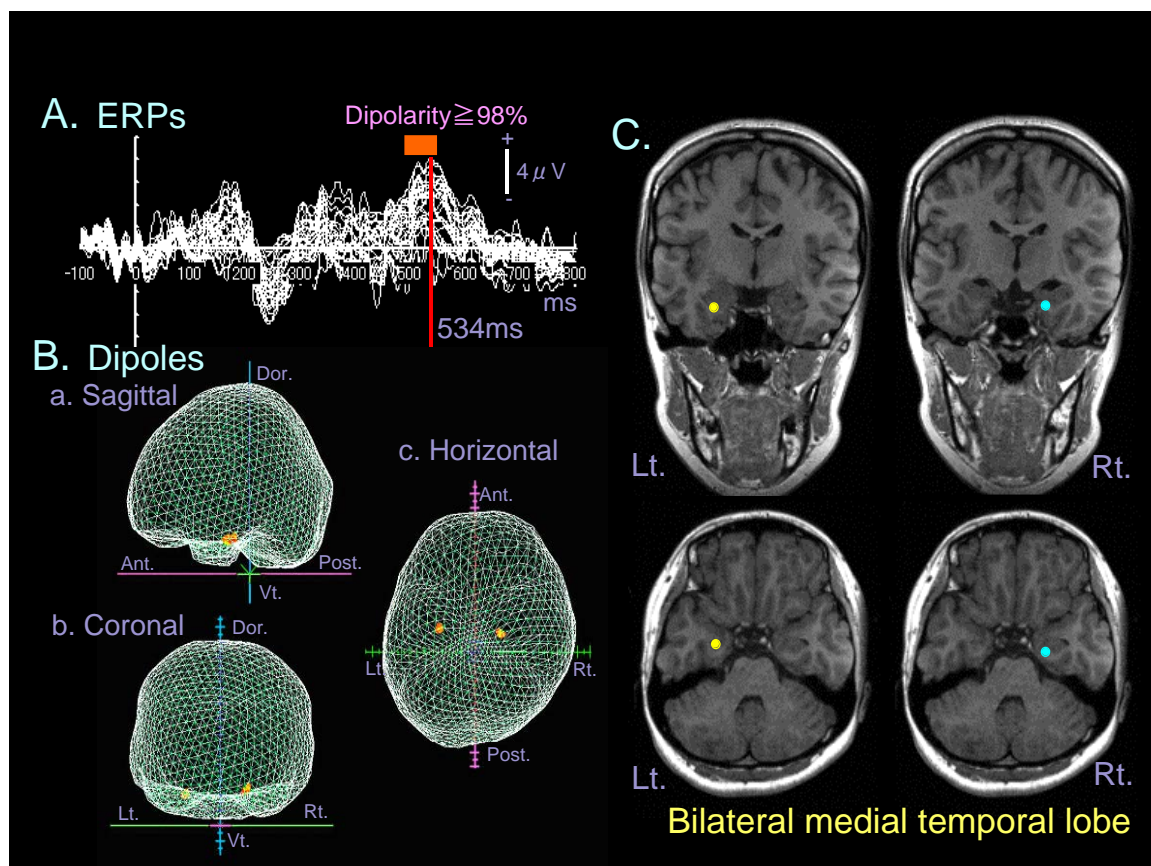


図 2 若年被験者-Target 条件における双極子推定

2) 順列弁別課題における高齢群の成績

本研究により、高齢群では音の順列を新しく学習・記憶する能力が若齢群よりも有意に低いことが明らかになった。本研究結果は、加齢により長期記憶の形成が障害されるというヒトの神経心理学的研究と一致する。また、正常なラットでは、特定の音および視覚刺激の連続呈示を学習させ、音刺激の後に異なる組み合わせの視覚刺激を呈示するとその視覚刺激に対して定位反応（刺激に頭部を向ける反応）が起こる。しかし、海馬体損傷ラットではこの定位反応が障害されることから、海馬体損傷により異なる順列で呈示された刺激に対する反応が障害されることが示唆されている。これら海馬体損傷動物の行動学的知見は、本研究における高齢群の順列記憶課題における障害と非常によく類似しており、高齢群の障害は海馬体系の機能低下に基づくものであることが強く示唆される。

3) 加齢と海馬体機能の関係

記憶機能の低下と加齢との関係を示した神経画像的研究は少ない。ヒトのMRIによる形態学的研究によると、正常加齢では認知・記憶機能の低下と海馬体の大きさとの間に有意な相関関係はなく、加齢による障害の原因は海馬体の萎縮ではなく機能的な変化であることが示唆されている。神経生理学的には、加齢により海馬体で長期増強現象(LTP)や興奮性シナプス後電位(EPSP)が低下することが明らかにされている。一方、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)で高齢者と若齢者の脳血流を比較すると、刺激間の連合形成を行なう課題で、高齢者では海馬体の血流が低下していることが報告されている。本研究では、1) 若齢群で海馬体に電流発生源が推定されたERPが高齢群で有意に低下していた、2) 同ERPの振幅と、順列学習能力との間に有意な相関が認められたことが明らかになった。以上の結果は、加齢によりヒト海馬体におけるシナプス活動性が低下することを初めて明らかにしたものである。

尚、本研究結果は、MRI および理学所見が全く正常な健康成人における記憶能力の低下を明らかにしたものであり、将来的には痴呆の早期診断に臨床応用可能であると考えられる。

(2) 得られた研究成果の状況および今後期待される効果

本研究では、海馬体を中心にしたエピソード記憶形成機構を明らかにするため、ラット、サル、およびヒトを用いて以下の神経生理学的研究を行った。1) VR 呈示装置を用いて仮想空間移動課題におけるサル海馬体場所ニューロンの応答性を、また水平移動可能なトレッドミル装置を用いて課題、文脈、歩行運動に対するラット海馬体場所ニューロンの応答性を解析した。その結果、海馬体ニューロンは、単純な空間応答ではなく、空間、報酬、課題、文脈、および歩行運動などの要因が複合された複雑な応答を示すことが明らかになった。2) これら複合的応答を示す海馬体の神経回路的基盤を明らかにするため、複数のサル海馬体ニューロン活動を同時記録し、空間移動課題におけるサル海馬体ニューロン間の機能的結合性を相互相関解析により解析した。その結果、海馬体錐体ニューロン間の非対称的結合による順列的活動が示され、エピソード記憶形成の神経生理学的基盤として文脈依存的な順列的情報処理が示唆された。3) 順列情報処理における海馬体の役割を明らかにするため、条件刺激-第1強化刺激-第2強化刺激ならなる複数の順列刺激を識別する

条件性遅延刺激-反応連合課題におけるラット海馬体ニューロンの応答性を解析した。その結果、海馬体が複数の順列間で重複した要素の符号化に重要な役割を果たしていることが示唆された。4) 順列的記憶におけるヒト海馬体の役割を明らかにするため、音刺激を用いた順列記憶課題を考案し、課題中の事象関連電位を解析した。その結果、順列的記憶に特徴的な陽性電位が頭頂部から後頭部にかけて潜時 300-700 msec で記録され、その陽性電位の振幅が順列記憶課題の学習スピードと有意に相関し、さらにその電位発生源が海馬体に存在することなどが明らかとなった。

これまでの主としてラットを用いた研究により、海馬体は空間認知・記憶に重要な役割を果たしていることが示唆されている。一方、ヒトを用いた臨床病理学的ならびに神経心理学的研究やサルを用いた行動学的研究により、海馬体がエピソード記憶の形成に関与していることが次第に明らかにされつつある。しかし、このように海馬体が空間認知・記憶とエピソード記憶形成にそれぞれ重要な役割を果たしていることが明らかにされつつあるにも関わらず、両機能の直接的な関係についてはあまり研究がなされていない。この点に関して、本研究では、動物が特定の場所に居るときに活動が上昇する海馬体場所ニューロンは、単に空間内の特定の場所に選択的に応答しているのではなく、その場所で動物を取り巻くそのときの特定の状況（エピソード記憶で符号化される文脈）に応答していることを明らかにした。これらのことから、特定の場所でその動物が受けとる種々の情報（大脳皮質で処理された情報）の中から状況に即した意味のある情報が海馬体で抽出され、海馬体場所ニューロンは各場所において意味のある情報の組み合わせを符号化していることが示唆される。すなわち、文脈を規定する情報の中で場所情報は最も重要な情報の一つであり、海馬体は場所情報を用いて様々な情報を符号化していると考えられる。しかし、ヒトやサルなど高等動物では、文脈情報として課題の構造など認知的要因の占める割合が大きくなると考えられる。今後の課題として、1) 前頭葉が中心的な役割を果たしていると想定される認知的な文脈情報が海馬体に如何に入力されるのか、2) 海馬体で生成された情報が他の脳領域で如何に利用されるのか（例えば、行動にどう反映されるか）について解明していく必要があると考えられる。将来、これら海馬体の機能が総合的に明らかになり、環境との相互作用のもとで自らの構造を変化させ、必要に応じて新しい機能を創発する知能システム構築に貢献できることを願っている。

4. 4 小脳学習と海馬神経活動の相関解析 (川原グループ)

(1) 実施の内容

瞬目反射の古典的条件付けは、音（条件刺激：CS）とまぶたへの侵害刺激（無条件刺激：US）を対にして繰り返し提示することにより、音を聞くだけでまぶたを閉じるようになる（条件応答：CR）連合学習である（図 4.4.1）。この単純な運動反射の獲得および維持には小脳および脳幹が必須であり、さらに、CS と US の時間関係を変えるだけで海馬および内側前頭前野（mPFC）に対する依存性が増大する。瞬目反射条件付けは、連合学習に関与する複数の神経領域の構造と機能、及び、それら領域間の相互作用を神経回路レベルで研究することを可能にする有望な実験モデルである。近年、シナプス可塑性に重要な役割を果たす遺伝子の特異的に欠損したマウスが作製され、この学習系は分子レベルから行動レベルまで総合的な研究が可能になっている。本研究課題では、シナプス可塑性に障害を持つノックアウトマウス、小脳・脳幹以外の中枢を吸引除去した除脳モルモット、および、mPFC あるいは海馬を破壊もしくは薬理的に阻害したラットを用いて、小脳・脳幹にある基本回路と上位中枢との相互作用を、その感覚情報の時間関係に対する依存性に注目して研究した。

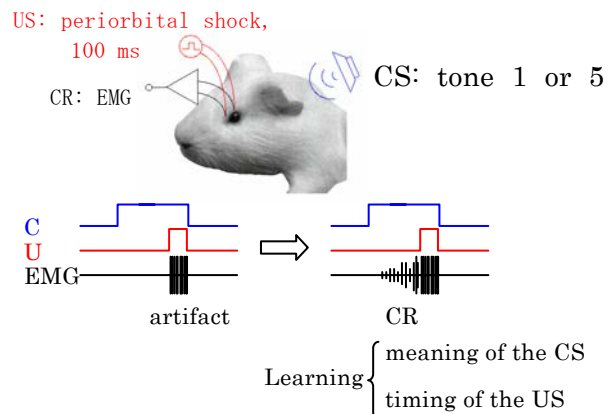


図 4.4.1 瞬目反射の古典的条件付け

動物は学習前は CS に対して瞼を閉じないが、CS と US を時間的に近接して繰り返し与えることにより、CS が来ると US が来る前に瞼を閉じるようになる。CS と US の時間間隔を変えるとそれに合わせて US の直前に瞼を閉じることから、CS の意味と US の timing の両方を学習していることがわかる。

近年、シナプス可塑性に重要な役割を果たす遺伝子の特異的に欠損したマウスが作製され、この学習系は分子レベルから行動レベルまで総合的な研究が可能になっている。本研究課題では、シナプス可塑性に障害を持つノックアウトマウス、小脳・脳幹以外の中枢を吸引除去した除脳モルモット、および、mPFC あるいは海馬を破壊もしくは薬理的に阻害したラットを用いて、小脳・脳幹にある基本回路と上位中枢との相互作用を、その感覚情報の時間関係に対する依存性に注目して研究した。

(1-1) 小脳機能障害マウスにおける海馬依存性の増大

瞬目反射条件付けの学習メカニズムとしては、小脳皮質の平行線維からプルキンエ細胞へのシナプス結合の長期抑圧（LTD）が重要であることが推測されてきた。そこで、小脳プルキンエ細胞の樹状突起上に特異的に発現するグルタミン酸受容体 $\delta 2$ サブユニットを欠損したミュータントマウス（GluR $\delta 2$ 欠損マウス）を用いて瞬目反射条件付けを行った。このマウスは小脳皮質の形態的および機能的障害を持つことが報告されていて、小脳 LTD もほとんどないことがわかっている。このマウスを用いて、CS と US の時間関係が異なる様々なパラダイムで検討したところ、CS と US が時間的に重なる遅延課題（delay paradigm）では顕著に学習が障害されているが、CS と US が重ならないトレース課題（trace paradigm）では障害されていないことがわかった（図 4.4.2）。

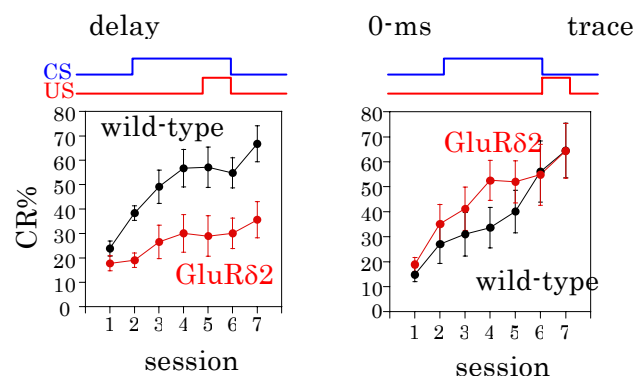


図 4.4.2 GluR $\delta 2$ 欠損マウスのパラダイム依存的学習障害

小脳皮質特異的に障害を持つ GluR $\delta 2$ 欠損マウスは遅延課題（delay paradigm）では顕著に学習が障害されているが、CS と US が重ならない課題（0-ms trace paradigm）では wild-type 同様に学習する。（Kishimoto et al. 2001）

GluRδ2 欠損マウスの学習はトレース時間が 0 ms（つまり、CS の終了直後に US が与えられる）の課題においても成立した。これらの結果は、遅延課題において小脳 LTD が重要な役割を果たすという従来の仮説を支持する一方で、小脳 LTD に依存しない学習メカニズムが存在することを新たに示唆した。さらに、遅延課題と 0-ms トレース課題における感覚情報の違い（CS と US の時間関係の違い）はごくわずかであるにもかかわらず、それら状況において使用される学習メカニズムは大きく異なる可能性を示唆した。

従来、CS と US を 500 ms 以上離れたトレース課題では小脳に加えて海馬が重要な役割を果たすことが知られている。そこで、上記の新規学習メカニズムにおける海馬の関わりを明らかにするために、海馬を破壊したマウスの学習能力を調べた。その結果、野生型マウスでは海馬を破壊しても 0-ms トレース課題を学習するのに対し、GluRδ2 欠損マウスでは海馬を破壊すると学習が大きく障害されることが明らかとなった（図 4.4.3）。このことは、従来の小脳 LTD 依存的学習メカニズム以外に、海馬依存的な未知の学習メカニズムがあることを示している。つまり、シナプス可塑性を含めて小脳機能が大幅に障害されているマウスでは、CS と US の時間関係によっては海馬依存的に記憶を獲得することが可能であることが明らかとなった。

次に、獲得した記憶の保持における海馬の役割を調べるために、学習成立後に海馬を破壊した場合の効果を調べた。その結果、1 週間十分に学習させた場合、GluRδ2 欠損マウスの海馬を破壊しても記憶はほぼ完全に残ることが明らかとなった（図 4.4.4）。この結果は、GluRδ2 欠損マウスの学習において海馬は記憶の獲得には必要であるが、少なくとも学習後には記憶そのものは海馬にはないことを示している。また、500-ms トレース課題の場合には、獲得後 1～2 週間程度は海馬に対する依存性があることが示唆されているので、以上の結果は GluRδ2 欠損マウスの学習における海馬の役割が野生型マウスの 500-ms トレース課題における海馬の役割とは少し異なることを示唆している。

GluRδ2 欠損マウスの学習には海馬が重要な役割を果たすことがわかったので、次に、海馬を含め大脳皮質のシナプス可塑性に重要な役割を果たす NMDA 受容体の関与を調べた。NMDA 受容体を薬理的に阻害すると海馬依存的な 500-ms トレース課題が障害を受けることが知られている。拮抗的 NMDA 受容体阻害薬である MK-801 を毎

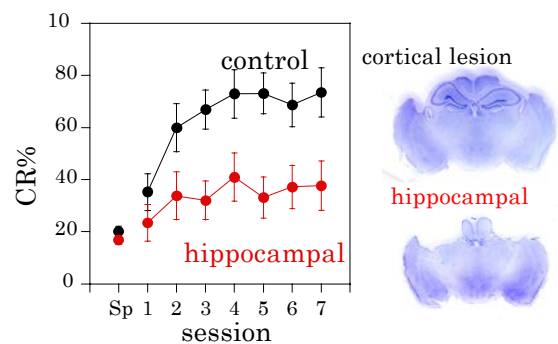


図 4.4.3 GluRδ2 欠損マウスの学習に及ぼす海馬破壊の効果

海馬の上の大脳皮質のみを破壊した GluRδ2 欠損マウス (control) に比べて、海馬まで破壊した GluRδ2 欠損マウス (hippocampal lesion) は顕著に 0-ms トレース課題の学習が傷害されていた。野生型マウスでは海馬破壊による学習障害は見られなかった。(Takatsuki et al. 2003)

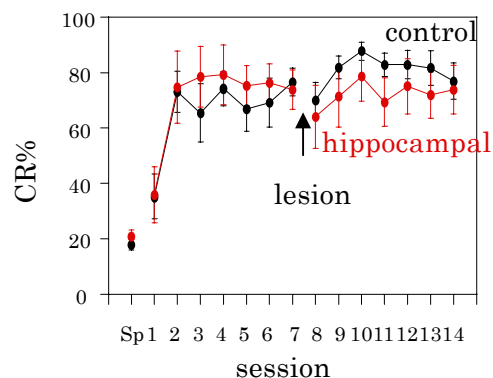


図 4.4.4 GluRδ2 欠損マウスの記憶保持に及ぼす海馬破壊の効果

コントロール群および海馬破壊群ともに獲得後の記憶は、破壊処置後も記憶はほぼ残っていた。野生型マウスにおいても同様な結果を得た。条件付けは 1 週間行い、破壊後 2 週間の回復期間において、再び条件付けを 1 週間行った。(Takatsuki et al. 2003)

日の条件付けの直前に腹腔内投与したところ、GluR δ 2 欠損マウスの 0-ms トレース課題の学習が顕著に障害された (図 4.4.5)。この学習障害は野生型マウスでは認められず、また、野生型マウスの 500-ms トレース課題における学習障害よりも顕著に阻害した。さらに、学習後に MK-801 を投与したところ、獲得 CR の発現が有意に障害されていた。この発現阻害は野生型マウスの 500-ms トレース課題では顕著ではなかった。以上の結果は、海馬依存的な GluR δ 2 欠損マウスの 0-ms トレース課題における NMDA 受容体の役割は、同じく海馬依存的な野生型マウスの 500-ms トレース課題における NMDA 受容体の役割とは異なることを示唆している。前述したような記憶保持における海馬依存性の相違も考え合わせると、小脳皮質に重大な障害を持つ場合に必要となる上位中枢 (海馬) の役割と、課題が難しい場合 (トレース時間が長い場合) に必要となる上位中枢 (海馬) の役割は異なるということを示唆していると思われる。

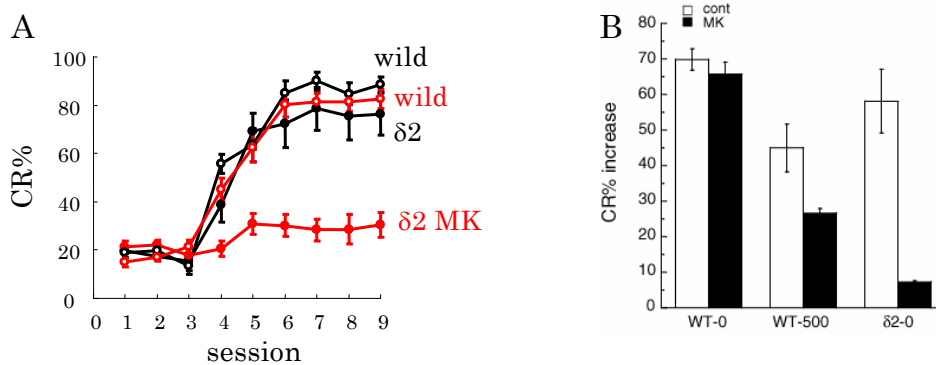


図4.4.5 MK-801 (0.1 mg/kg, i.p.) による学習障害

A. 0-msトレース課題における比較。野生型マウスにくらべGluR δ 2欠損マウスでは0-msトレース課題が顕著に障害を受けている。B. 0-ms および500-msトレース課題との比較。条件付けによるCR%の増加を各課題で比較した。野生型マウスの500-msトレース課題 (WT-500) においてもMK-801による障害が認められるが、GluR δ 2欠損マウスの0-msトレース課題の障害の方がより顕著である。

最後に、GluR δ 2 欠損マウスの学習への海馬の関与を調べるために学習中の海馬脳波を解析した (図 4.4.6)。海馬から記録される脳波のうち、海馬ニューロンの集団的同期活動である θ 波 (4-12 Hz) に着目した。条件付け開始前の海馬脳波を解析したところ、野生型マウスに比べて GluR δ 2 欠損マウスの θ 波の割合が有意に低かった。中でも、 θ 波 type 1 (8-12 Hz) の割合が減少していた。条件付けを開始した後は、学習が進むにつれて野生型マウスにおいて θ 波 (4-12 Hz) の割合が減少したが、GluR δ 2 欠損マウスではその減少が軽微であった (図 4.4.7)。type 1 (8-12 Hz) と type 2 (4-8 Hz) に分けて解析すると、野生型マウスにおいては type 1 は学習初期に一度増加しその後減少していたが、GluR δ 2 欠損マウスではほとんど変化していなかった。type 2 は両方のマウスにおいて毎日の条件付けに伴って減少する傾向があった。以上

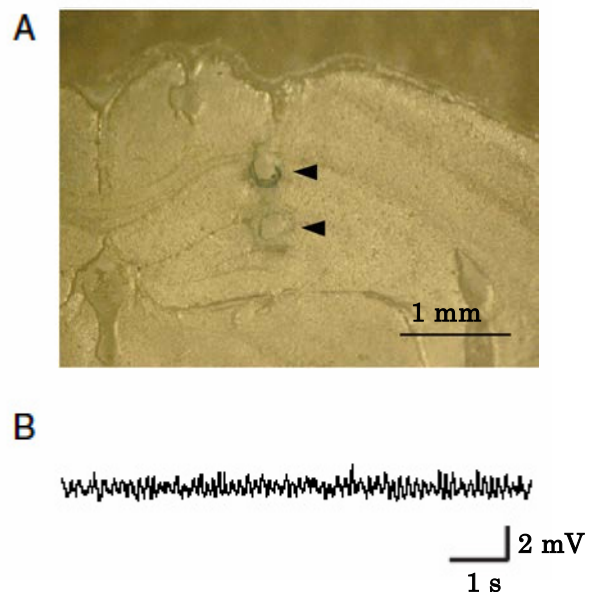


図 4.4.6 GluR δ 2 欠損マウスの海馬 EEG 記録

A. 電極の位置。双極電極の一方を fissure に、もう一方を corpus callosum に刺入した。B. 海馬脳波の記録例

の結果は、小脳機能に障害を持つマウスでは、学習中を含め、海馬の機能が野生型マウスとは異なっていることが示唆している。小脳特異的ミュータントマウスにおける空間学習障害の報告を考え合わせると、今回の結果は小脳と海馬との間に学習に関わる重要な相互作用があるということを示唆している。これらミュータントマウスにおいては、小脳機能の障害を補償しようと上位中枢が日常的に働いていると予想され、そのため、学習前から海馬脳波に違いが見られている可能性がある。

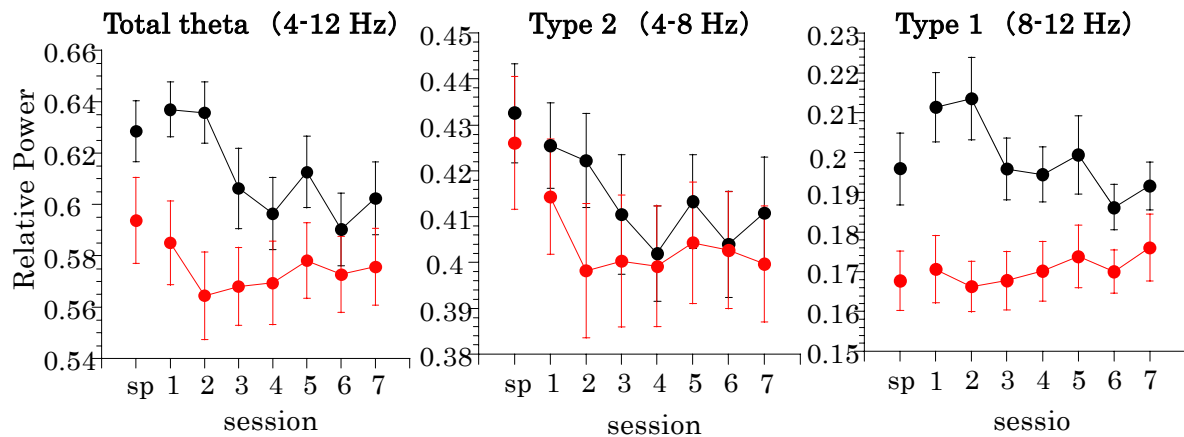


図 4.4.7 学習に伴う海馬 EEG の変化

以上の結果から、野生型マウスにおける 0-ms トレース課題に関わる神経領域と *GluRδ2* 欠損マウスの学習に関わる神経領域を比較して考察すると、次のようになる。野生型マウスでは、この課題の学習は海馬には依存せず、遅延課題と同様に主に小脳および脳幹の神経回路に強く依存していると予想される。一方、*GluRδ2* 欠損マウスは小脳皮質の機能が大きく障害されているために、海馬を含む上位中枢の機能に大きく依存する形で学習が行われる（図 4.4.8）。中でも海馬はこの記憶の獲得に重要であり、獲得された記憶は海馬以外の領域に保存され、その記憶の読み出しには NMDA 受容体が大きく関与している。このことは、海馬以外の NMDA 受容体が発現している領域が記憶の保存に関与していることを示唆する。

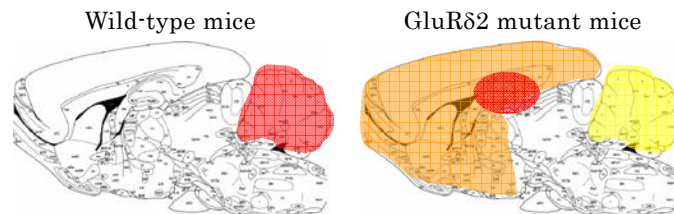


図 4.4.8 *GluRδ2* 欠損マウスと野生型マウスの学習関連領域の比較

(1-2) 小脳-脳幹の学習基本回路の解析（除脳モルモット学習系の開発）

以上見てきたように、瞬目反射条件付けは海馬を含む上位中枢からの影響の下に学習が進行する。本研究項目では、海馬や前頭前野などの上位中枢からの影響を完全に排除した状態で小脳-脳幹にある学習基本回路を解析するために、視床より上位の中枢を除去した除脳標本による学習系の開発を行った。従来、ウサギ、ラット、ネコ、および、フェレットを用いた試みがなされているが、*intact* 動物に相当する学習を示す標本の開発には成功していない。我々は、単離脳標本の報告があるモルモットを用いることにより、*intact* 動物の学習に対応する瞬目反射条件付けに初めて成功した。モルモットを麻酔下に除脳し、麻酔から覚めた後に遅延課題で

条件付けを行うと 500 回程度で学習した (図 4.4.9)。また、*intact* で条件付けを行って十分学習してから除脳し、その後、条件付けを再開すると、除脳前に獲得した記憶が保存されていた。

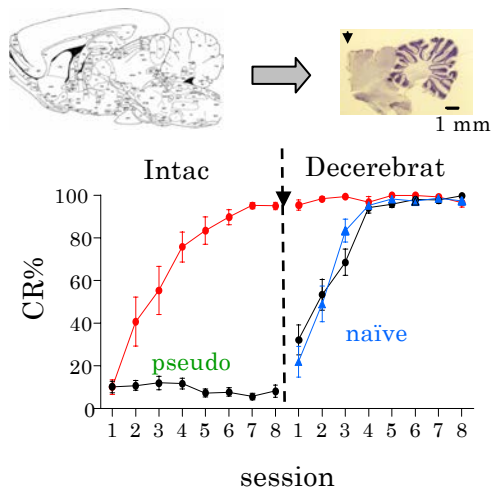


図 4.4.9 除脳モルモットの瞬目反射条件付け
intact 動物では 1 日 100 回を 1 session として、除脳後は連続して条件付けを行い、100 回を 1 session として表示した。*Intact* 動物であらかじめ十分学習した後に除脳を行った場合には記憶が保持されていた (赤線)。一方、*intact* 動物で偽条件付けを行った後に除脳した場合 (*pseudo*, 緑線) には、条件付けを行っていない動物を除脳した場合 (*naive*, 青線) と同じように学習した。

この結果は、*intact* 動物で条件付けを行った場合には記憶が小脳-脳幹に形成され、また、その獲得記憶の読み出しには前脳を必要としないことを示している。

この除脳標本学習系を用いて、海馬依存性が高いトレース課題の条件付けを試みたところ、トレース時間が長くなるに連れて学習速度が遅く、また、不安定になるが、学習は全く不可能ではないことを見いだした (図 4.4.10)。この結果は、海馬依存性の高いトレース課題においても基本的な学習回路は小脳-脳幹にあり、海馬などの上位中枢は補助的に助ける役割を果たしている可能性を示唆している。

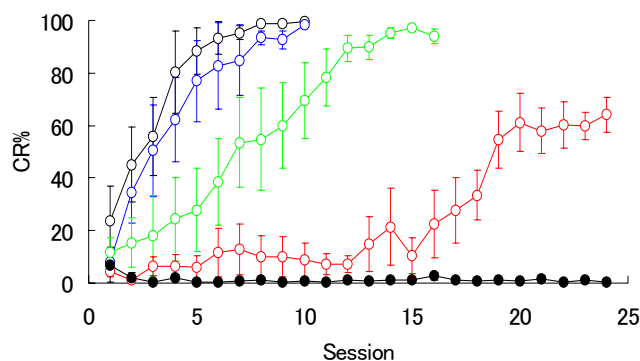


図 4.4.10 除脳モルモットにおけるトレース課題の学習
モルモットを除脳後に、トレース時間が 0 ms (TR0)、100 ms (TR100)、250 ms (TR250)、500 ms (TR500)、あるいはランダム (Pseudo) で条件付けた。海馬破壊により顕著に学習が障害されることが報告されている TR500 課題では、他の課題に比べて学習が非常に遅いけれども全く学習しないわけではない。(Kotani et al. 2003)

上記の結果は、小脳-脳幹だけでもトレース課題を学習することが“可能”であることを示している。しかしながら、このことは、*intact* 動物の状態 (前脳が存在する状態で) 前脳を使わずに小脳-脳幹のみで学習しているということを必ずしも意味するわけではない。そこで、*intact* 動物の状態での学習したときに記憶がどこに形成されるかを調べることを目的として、遅延課題で行った図 4.4.9 と同様に、*intact* でトレース課題を十分学習させてから除脳し、その後、同じ課題で条件付けを継続した。トレース時間を 0 ms にして条件付けた場合には、遅延課題で条件付けた場合と同様に条件付け再開直後から条件応答が認められた。このことは、0-ms トレース課題では、*intact* の状態でも小脳-脳幹に記憶が形成され、その読み出しには前脳を必要としないことを示している (図 4.4.11)。ところが、トレース時間を 100 ms にして条件付けた場合には、除脳によって記憶が消失し、その後、学習していないモルモットを除脳して条件付けた場合 (*naive* モルモット) とほぼ同様に学習した。このことは、*intact* のモルモ

ットが 100-ms トレース課題で条件付けられた場合、小脳-脳幹以外に前脳が深く関与する形で記憶が形成されることを示唆している。一方、この課題は 500-ms トレース課題と異なり、除脳標本でも遜色なく獲得可能なことから、遅延課題と同様のメカニズムを使って学習することも可能であることが示唆される。

学習後に除脳するという方法を用いた以上の結果から、瞬目反射条件付けの学習には複数のメカニズムが可能であり、動物はこれら複数のメカニズムを外的状況 (CS と US の時間関係)

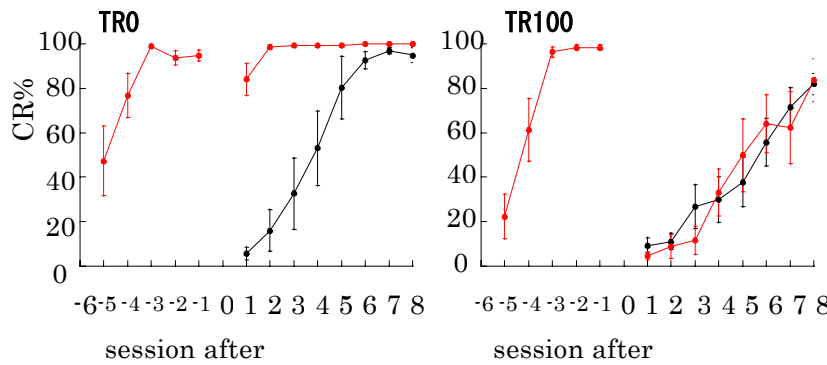


図 4.4.11 intact モルモットで形成された記憶に対する除脳の効果
intact モルモットを 0-ms トレース課題 (TR0) もしくは 100-ms トレース課題で条件づけ、session 0 で除脳した。その後再び、8 session の条件付けを行った (赤線)。比較のために、naive モルモットを除脳した後に条件付けた場合の学習を示した (黒線)。

や内的状況 (各脳領域の機能亢進や機能不全) に応じて、切替えている可能性が推察される。つまり、この学習には上位中枢依存的なメカニズムと非依存的なメカニズムの 2 種類が存在し、遅延課題では主に後者を、トレース時間が十分長い課題では主に前者を、トレース時間が短い課題においては両方を用いることが可能である (intact では主に前者を用いる) という

ことが考えられる (図 4.4.12)。今後は学習中の神経活動を記録・解析し、学習課題依存的に各領域の神経活動が変化するかどうかを調べていくことが重要である。

モルモット除脳標本は長時間にわたる連続条件付けおよびユニット記録が可能であるという利点を持っているので、この標本を用いて小脳皮質プルキンエ細胞の神経活動を

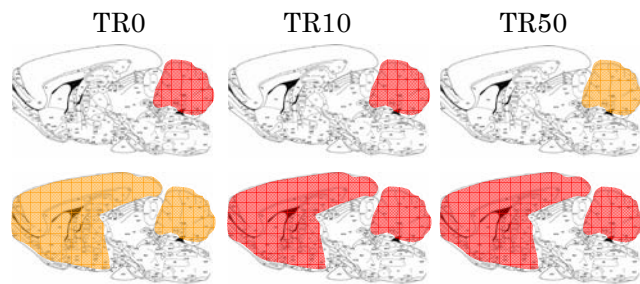


図 4.4.12 CS-US 時間依存的な学習回路選択
上：主に小脳に依存した学習回路。下：前脳への依存性が高い学習回路。

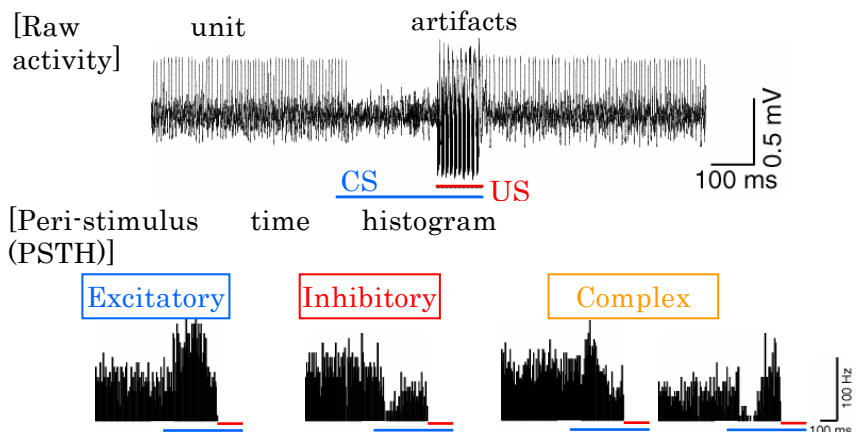


図 4.4.13 遅延課題 (ISI=250 ms) を学習後のプルキンエ細胞の音 (CS) に対する応答の例

応答は様々であり、興奮性応答、抑制性応答、および、それらが複合した応答 (興奮のち抑制、あるいは、抑制のち興奮) が見られた。(Kotani et al. 2003)

連続記録した。まず、遅延課題学習成立後の神経活動および CS-US の時間間隔(ISI)を変化させたときの神経活動変化を解析した。ISI が 250 ms の遅延課題を十分学習した後に、この学習に重要な小脳皮質の **simplex lobe** からユニット記録を行ったところ、CS に対して興奮性を示す細胞と抑制性の応答を示す細胞の両方が見つかった (図 4.4.13)。同一ユニットの記録を継続しながら ISI が 400 ms の遅延課題に切替えたところ、応答が変化する細胞と ISI の変更に関わらず同じ応答を示し続ける細胞があった。この標本はあらかじめ 250-ms ISI で学習しているので、CS の意味は既に学習していると考えられる。したがって、400-ms ISI への変更に伴い応答を変化させる細胞はタイミングの学習に関わっていることが示唆される。

次に、学習前から記録を行い、記憶獲得に伴う小脳プルキンエ細胞の応答変化を解析した。学習成立後の脛の筋電位とプルキンエ細胞の応答の発火パターンの相関解析をおこなったところ、条件付けにより CS に対する応答が US 提示前に減少するように変化する細胞が存在することが明らかとなった (図 4.4.14)。この結果は、遅延課題の学習においては、

simplex lobe における小脳 LTD が重要な役割を果たすという仮説と良く合っている。瞬目反射学習に伴う単一プルキンエ細胞の応答変化を示したのはこれが初めてである。今後は、**simplex lobe** を含め、小脳皮質の様々な領域から記録を行い、マッピングを行うことが重要になると思われる。

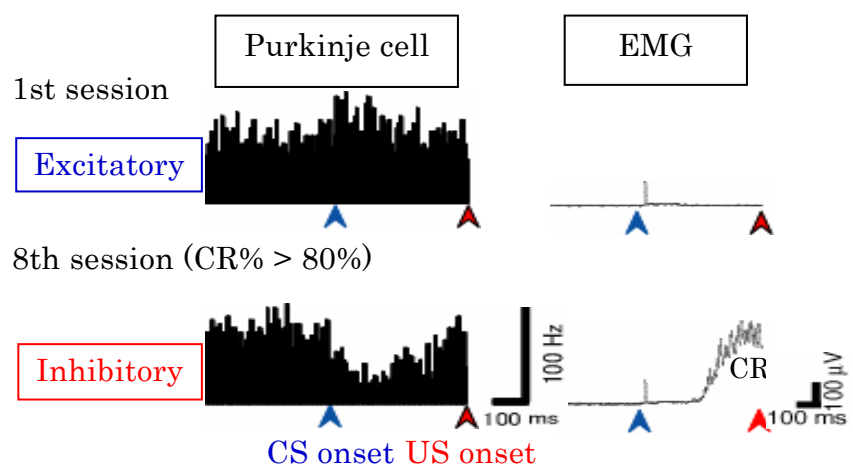


図 4.4.14 遅延課題の学習に伴うプルキンエ細胞の応答の変化

条件付け開始前に小脳皮質 **simplex lobe** に記録電極を刺入し、学習の間、単一ユニットの連続記録を行った。この図では 50 trials を 1 session として解析している。1st session ではやや興奮性の応答を示していた細胞が CR の獲得とともに抑制性応答に変化しているのがわかる。

(1-3) 長期記憶形成における海馬と前頭前野の時間依存的役割変化

トレース時間が十分長いトレース課題では記憶の獲得に小脳・脳幹に加えて、海馬や内側前頭前野が重要な役割を果たすことが知られている。また、他の文脈依存的恐怖条件付けなどの海馬依存的な学習課題で報告されているように、記憶獲得後の海馬破壊により記憶障害が生じることがわかっている。この海馬破壊は学習直後に行うと効果があるが、学習後 1 ヶ月程度してから行っても効果がないことから、ヒトの海馬損傷患者における逆行性健忘症に類似した時間依存的な性質を持つと考えられている。記憶の海馬依存性が獲得後しばらくしてなくなることから最終的な記憶は海馬以外の脳領域に形成されると予想されるが、その部位は今まで不明であった。理由の 1 つとしては、これまで良く用いられてきた学習課題は大脳皮質の広い領域が関与する課題であるため、おそらく記憶も大脳皮質の広い範囲の領域に分散してしまうために明らかにすることが困難であるということが考えられる。一方、瞬目反射学習は聴覚野や運動野には依存しないことが遅延課題において調べられており、トレース課題においても同様に一次感覚野や運動野は関与しないと考えられる。実際、海馬破壊の実験においては海馬の上を

覆う大脳皮質を一緒に吸引除去するが、対照群として用いられる大脳皮質破壊群はトレース課題を正常に学習する。

本研究では、ラットにトレース課題を学習させ、その後一定の期間後に、両側海馬、両側前頭前野、あるいは条件付けた目と同側の小脳を破壊し、これらの領域が獲得記憶の保持にどのように寄与しているのかを調べた。その結果、記憶獲得直後の海馬破壊により記憶保持が障害されるが、時間経過に応じてその影響は減少し、1ヶ月後には海馬破壊による影響は見られず(図 4.4.15A)、むしろ前頭前野の破壊により記憶保持が著しく障害されることが明らかとなった(図 4.4.15B)。小脳はいずれの時期においても重要であった(図 4.4.15C)。この結果は、獲得直後の記憶には小脳と海馬が重要な役割を果たし、その後、徐々に海馬の寄与が減少し、1ヶ月後には小脳と内側前頭前野が重要になることを示している(図 4.4.16)。

これは記憶回路が学習後に off-line でダイナミックに再編成されることを示唆している。このとき、海馬の代わりに内側前頭前野が重要な役割を果たすようになるという可能性以外に、記憶回路の基本構造自体が違う構造に変化しているという可能性も考えられる。

以上の結果に基づき、学習後に記憶の一部が前頭前野に固定化されると言う可能性を検討するために、学習後に off-line で生じると予想される前頭前野のシナプス可塑性を阻害する目的で NMDA 受容体阻害薬である APV を内側前頭前野に慢性投与した。海馬から前頭前野に対しては NMDA 受容体依存的な可塑性を示す直接的な投射があることが知られている。学習成立直後から2週間後までの APV 慢性投与により6週間後の記憶保持に障害がみられた(図 4.4.17)。これらの個体を引き続き条件付

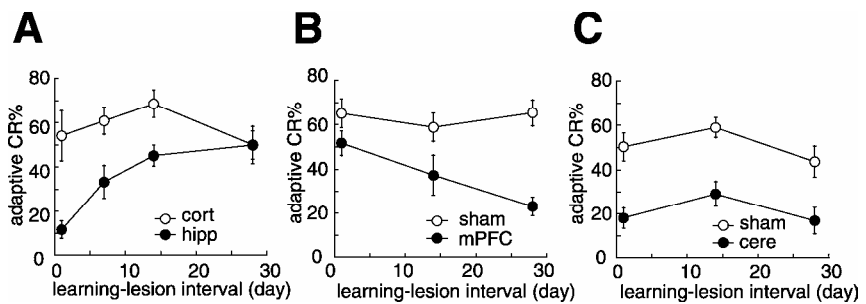


図 4.4.15 トレース課題学習後の破壊が記憶に及ぼす効果の時間依存性
A. 両側海馬破壊、B. 両側内側前頭前野破壊、C. 同側小脳破壊。横軸は学習最終日から破壊までの日数。破壊後2週間の回復期間の後、再条件付けを行って記憶の保持をテストした。(Takehara et al. 2003)

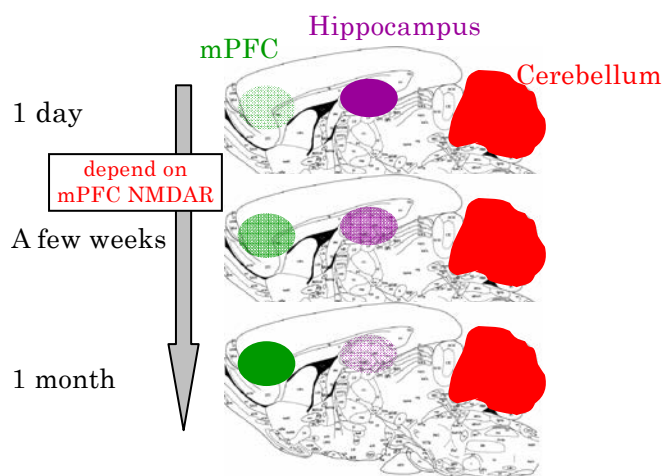


図 4.4.16 獲得記憶に関わる脳領域の学習後の時間的変化

以上の結果に基づき、学習後に記憶の一部が前頭前野に固定化されると言う可能性を検討するために、学習後に off-line で生じると予想される前頭前野のシナプス可塑性を阻害する目的で NMDA 受容体阻害薬である APV を内側前頭前野に慢性投与した。海馬から前頭前野に対しては NMDA 受容体依存的な可塑性を示す直接的な投射があることが知られている。学習成立直後から2週間後までの APV 慢性投与により6週間後の記憶保持に障害がみられた(図 4.4.17)。これらの個体を引き続き条件付

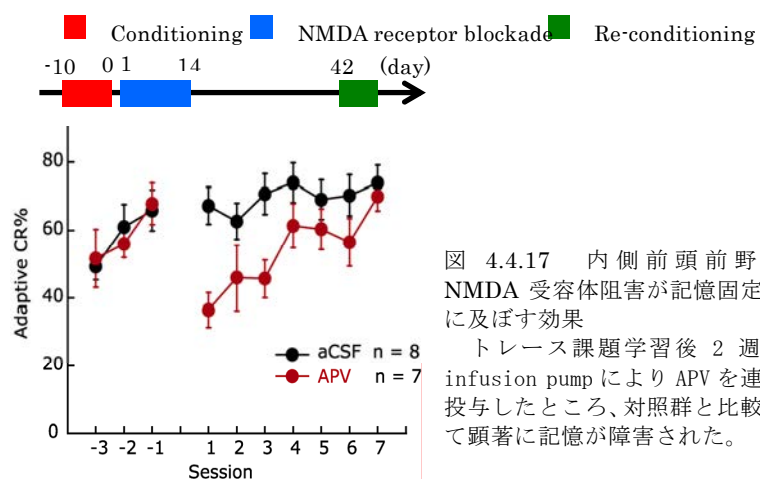


図 4.4.17 内側前頭前野の NMDA 受容体阻害が記憶固定化に及ぼす効果
トレース課題学習後2週間 infusion pump により APV を連続投与したところ、対照群と比較して顕著に記憶が障害された。

けたところ対照群と同程度まで再学習した。以上の結果は、長期記憶の形成には、学習成立直後 2 週間における前頭前野 NMDA 受容体の機能が重要であることが示している。前述の破壊実験の結果と考え合わせると、神経可塑性を含む NMDA 受容体依存的な過程によって、学習後 2 週間で前頭前野の神経回路の再編成が進み、前頭前野に最終的な記憶痕跡の一部が形成される可能性が考えられる (図 4.4.16)。

長期記憶への移行過程に加えて、記憶形成および固定化初期過程における前頭前野の役割を検討するために、毎日の条件付け中および直後における NMDA 受容体の阻害および神経活動の可逆的不活性化による影響を調べた。毎日の条件付け前に前頭前野に NMDA 受容体阻害薬である APV を局所投与すると、記憶獲得が著しく障害を受けた (図 4.4.18 左)。一方、毎日の条件付け直後に前頭前野に APV を投与した場合にも、記憶獲得が障害された (図 4.4.18 右)。

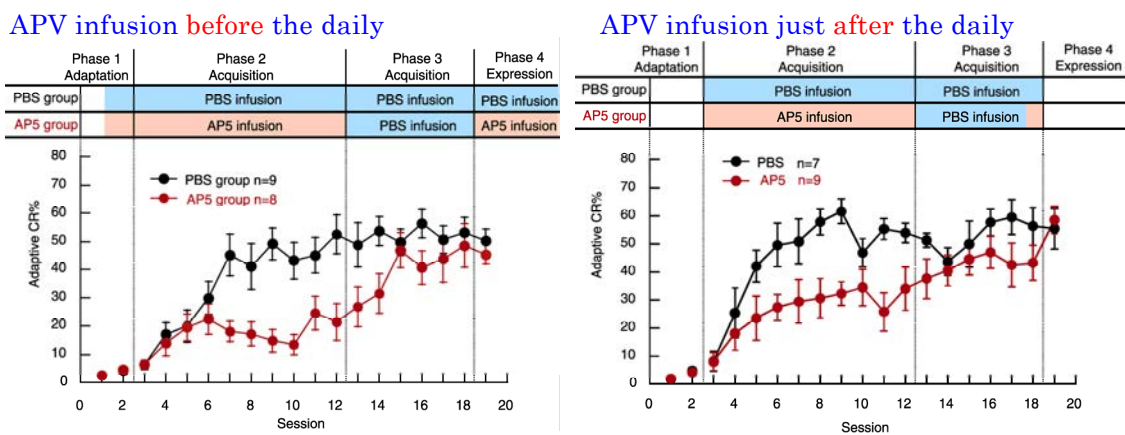


図 4.4.18 毎日の条件付け前 (左) および後 (右) の APV 内側前頭前野投与の効果

(左) APV の直前投与。session 1-2: 装置に慣れさせる。session 3-12: APV もしくは PBS を内側前頭前野に投与して 500-ms トレース課題で条件付け。session 13-16: PBS 投与による回復。session 19: APV の再投与による CR 発現への効果の有無の確認。(右) APV の直後投与。session 1-2: 装置に慣れさせる。session 3-12: 500-ms トレース課題で条件付けてから APV もしくは PBS を内側前頭前野に投与。session 13-16: PBS 投与による回復。session 19: CR 発現への効果の有無の確認。

毎日の条件付け終了直後の APV 投与による学習障害は、muscimol による可逆的不活性化法を用いても再現された。さらに、muscimol による記憶障害は毎日の条件付け終了直後に投与した場合には見られたが、終了 3 時間後に投与した場合には認められなかった。この結果は毎日の条件付け終了直後 3 時間以内に働く初期固定化過程が存在することを示している。

以上の結果は、前頭前野における NMDA 受容体の活性化が記憶の符合化および毎日の学習直後に生じる初期固定化に重要な役割を果たすことを示唆している。一方、前頭前野の破壊実験の結果から、学習成立直後には前頭前野には記憶そのものがまだ形成されていないことが示唆される (図 4.4.15B)。従って、学習中の前頭前野の役割は前頭前野以外の部位 (海馬や小脳など) における記憶形成過程に修飾的に働くことにあると考えられる。前頭前野が 1 ヶ月後には記憶の保持に重要な役割を果たすことを考えると、前頭前野は瞬目反射条件付けにおける一連の学習・記憶過程を通じて、複数の役割を果たしていることが示唆される。

(1-4) 場所コンテキスト依存的 trace interval 弁別学習

ラットの海馬機能に関しては、空間課題における機能と非空間課題における機能の2種類が研究されている。非空間課題の1つである瞬目反射条件付けにおいても音と電気刺激の時間間隔が長いトレース課題は海馬を必要とする。本研究では、ラットに円形のトラック上を往復することを学習させ、その後、円形トラック上の2カ所の地点で、2種類のトレース課題の瞬目反射条件付けを行った。つまり、ラットは空間認識に海馬を必要とすると同時に瞬目反射の感覚刺激の時間情報処理にも海馬を要求される。なお、本実験はアリゾナ大学 McNaughton 研において行った。

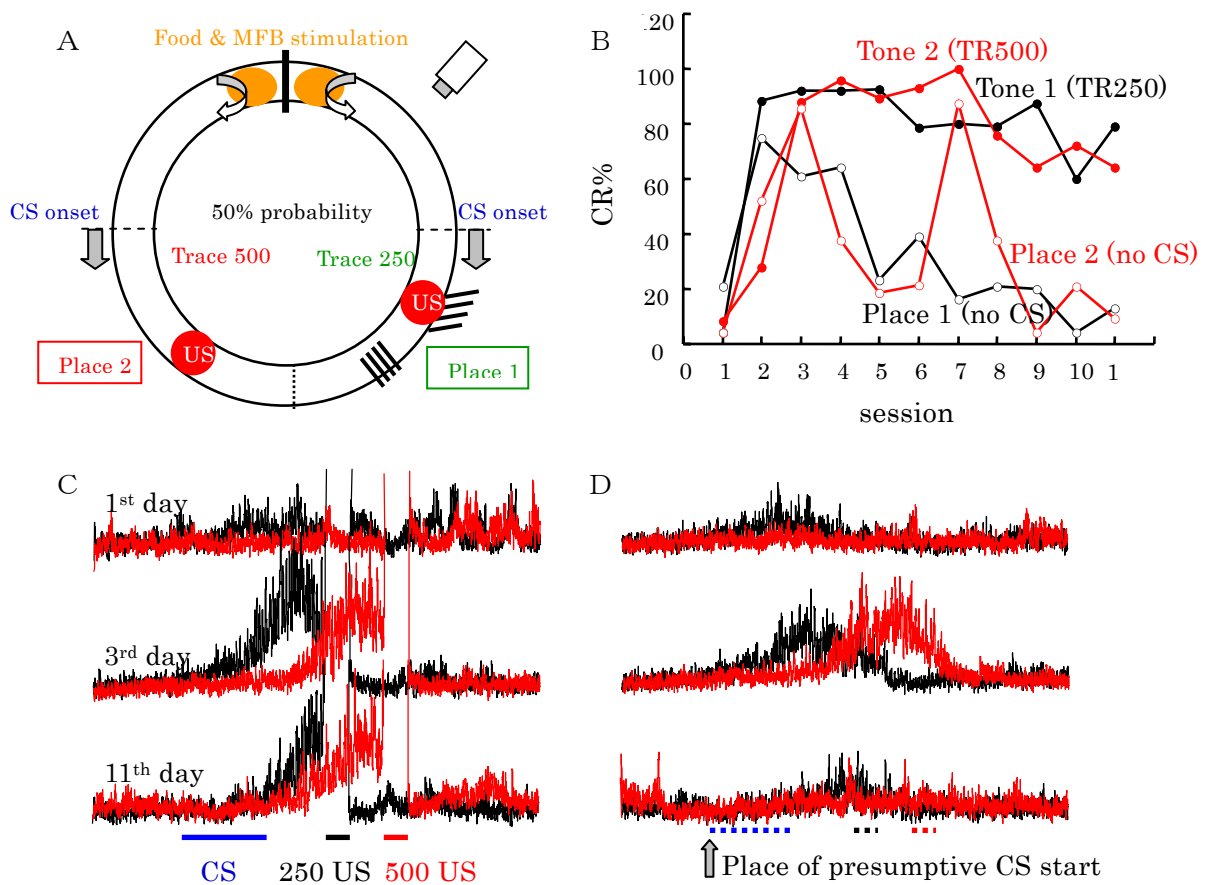


図 4.4.19 場所依存的なトレース課題の弁別学習 I (場所を固定した場合)

A. 条件付け装置の模式図。ラットは円形トラック上の 12 時付近で与えられる報酬を得るために、12 時付近を起点および終点としてトラック上を往復する。ラットが時計回りに走る時に 50% の確率で 3 時の位置で音が鳴り始め 250-ms トレース課題の条件付けを受ける (Place 1)、反時計回りに戻るときには 50% の確率で 9 時の位置で音が鳴り始め 500-ms トレース課題の条件付けを受ける (Place 2)。ラットは 1 日 100 回往復し、その間に同じ音に対し異なる位置で 250-ms トレース課題および 500-ms トレース課題をそれぞれ 25 回ずつ受けることになる。B. 学習曲線。それぞれの場所で音がなった場合 (Tone 1, Tone 2) と音が鳴らなかった場合 (Place 1, Place 2) に分けて、データ解析した。ラットは最初、音が鳴るかどうかわけずにそれぞれの場所に来ると目を閉じることを学習し (session 1-3)、その後、音が鳴った場合と音が鳴らない場合を区別して目を閉じるようになった (session 4-6)。C. 音が鳴った場合の筋電位記録。Tone 1 (黒線)、Tone 2 (赤線)。D. 音が鳴らない時の筋電位記録。Place 1 (黒)、Place 2 (赤)。Session 3 (3rd day) においては音の有無に関わらず、この位置でまぶたを閉じている。このとき、まぶたを閉じるタイミングは Tone 1 と Tone 2 でそれぞれのトレース時間 (250 ms および 500 ms) に良く対応している。しかしながら、音が鳴らなくても見かけ上タイミングの違いが出ている (D) ことから、この課題では音の開始位置が固定されていることから US が来る位置がほぼ一定となり、そのためタイミングではなく US が来る位置を学習したと考えられる。

音(CS)の開始をある地点に固定して 50%の確率で条件付けを行った（その場所に来たときに条件付けを受ける場合と受けない場合が同頻度）ところ（図 4.4.19）、ラットは、まず、US が来る場所を学習し（音の有無に関わらず、その場所に来ると目を閉じる）、その後、音が鳴った場合にのみその場所に来ると目を閉じるようになった。この場合、ラットは音を文脈として用いて場所に対して条件付けられたと考えることができる。

音の開始位置を固定した場合、最終的に、異なるタイミングをそれぞれ区別して学習したのか、それとも単に US が来る場所を学習したのかが不明であったので、別のラットを用いて音

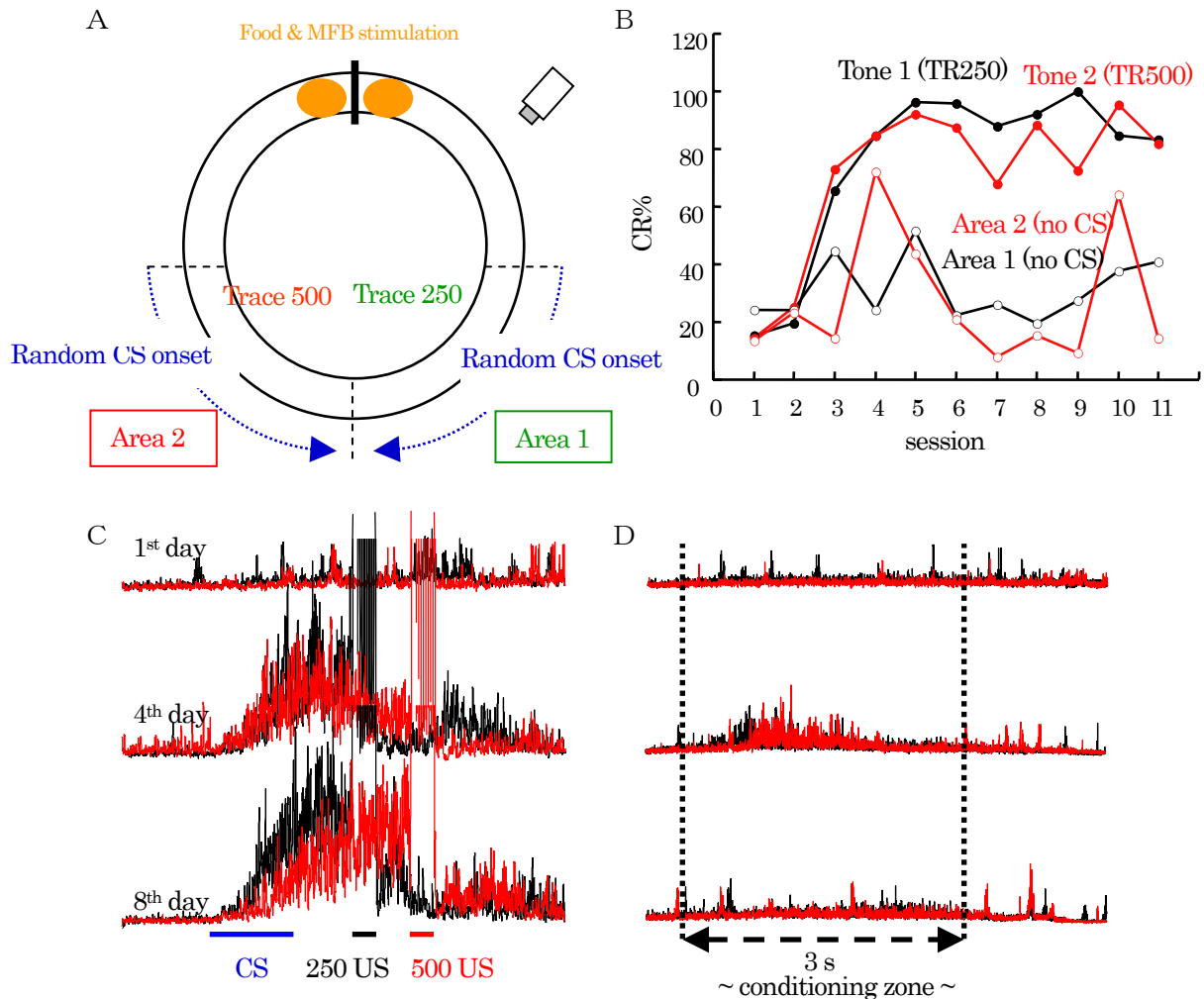


図 4.4.20 場所依存的なトレース課題の弁別学習II（場所をランダムにした場合）

A. 条件付け装置の模式図。この課題では円形トラック上のそれぞれの領域（Area 1 および Area 2）のランダムな位置で音が 50%の確率で鳴り始める。Area 1 ではラットが時計回りに走り抜けるときに 250-ms トレース課題の条件付けを受け、Area 2 では反時計回りに走り抜ける時に 50%の確率で 500-ms トレース課題の条件付けを受ける。

B. 学習曲線。それぞれの領域で音が鳴った場合（Tone 1, Tone 2）と音が鳴らなかった場合（Area 1, Area 2）に分けて、データ解析した。ラットは最初から音に対して条件付けが成立し、音が鳴らない場合にはあまり目を閉じなかった（session 1-3）。

C. 音が鳴った場合の筋電位記録。Tone 1（黒線）、Tone 2（赤線）。

D. 音が鳴らなかった場合の筋電位記録。Area 1（黒）、Area 2（赤）。Session 4（4th day）において音がなった場合には大きく閉じている。しかし、この場合のまぶたを閉じるタイミングは 250-ms トレース課題と 500-ms トレース課題でほとんど差がない（500-ms トレース課題の場合には US が来るよりもかなり前に CR のピークがあり、このピーク的位置はほとんど 250-ms トレース課題に相当する）。その後、条件付けが進むに連れ、徐々にタイミングの違いを学習し、session 8（8th day）ではそれぞれの領域において音が鳴った場合にタイミング良くまぶたを閉じるようになった。

の開始をある区間内でランダムに開始するようにして条件付けを行った（図 4.4.20）。この場合、ラットはまず、音に対して目を閉じることを学習し（音が鳴ってから目を閉じるタイミングは2箇所と同じ）、その後、場所に応じて異なるタイミングで眼を閉じることを学習した。つまり、音の開始位置を固定した場合には音をコンテキストとして目を閉じる場所を学習したのに対し、音の開始位置をある領域内でランダムにした場合は、場所をコンテキストとして同じ音に対して異なるタイミングで目を閉じることを学習したことを示唆している。

（2）得られた研究成果の状況および今後期待される効果

以上述べてきたように、瞬目反射条件付けの学習・記憶には小脳-脳幹が必須であるが、海馬や前頭前野のような上位システムもこの単純な運動学習に大きく関わっている。このことは、学習には複数の回路が階層的に関わっていて、それに対応して、記憶にも質の異なる複数の階層が存在する可能性を示唆する。

小脳皮質に特異的に障害を持つミュータントマウスを用いた結果は、「瞬目反射学習には小脳 LTD 依存的メカニズムと非依存的メカニズムの少なくとも2種類の学習メカニズムがあり（学習メカニズムの多重性）、それらはCSとUSの時間関係に依存して制御されている」可能性を示唆している。どちらのメカニズムが優先的に使われるかは、CSとUSの時間関係のほんのわずかな違い（遅延課題と0-msトレース課題）に依存している。このことは、感覚入力に

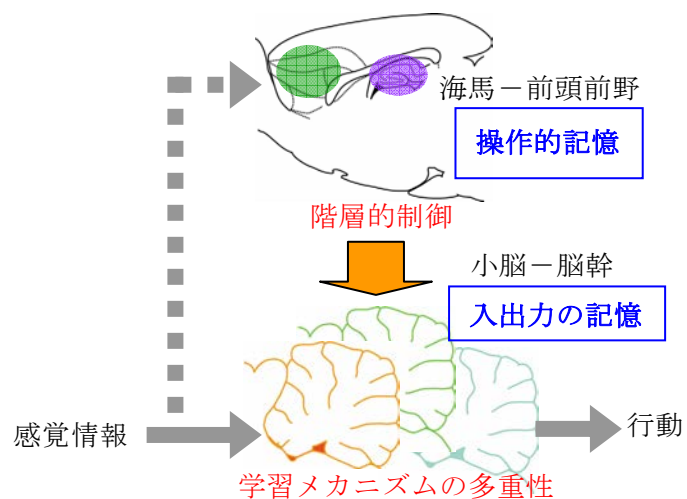


図 4.4.21 瞬目反射条件付けにおける階層的制御機構の模式図（作業仮説）

応じて、それをどう処理するかが脳の中で能動的に切り替えられることを示唆している。感覚入力には処理すべきデータとしての情報とそれをどう処理すべきかと言う操作的情報の両方が含まれると言う考え方があるが、本研究で明らかになった現象はこれを具体的に指し示すものであり、今後、この方面での研究の発展が期待できる。

同様な学習メカニズムの多重性に関しては、モルモットを用いた除脳実験においても観察された。モルモットの実験が示しているのは、学習のメカニズムには前脳に依存した学習メカニズムと前脳には依存せず小脳-脳幹のみに依存するメカニズムの2種類があるということである。intact 動物ではCSとUSの時間関係のほんのわずかな違い（モルモットの場合には、0-msトレース課題と100-msトレース課題）に応じて、どちらのメカニズムが優先的に使われるかが異なると考えることができる。

ミュータントマウスにおける海馬破壊実験や除脳モルモットにおけるトレース課題の実験結果は、小脳-脳幹の複数の学習メカニズムのうちどのメカニズムを優先的に用いるか（あるいは、どの可塑性を使用可能な状態にセットするか）ということが上位中枢により制御されている可能性を示唆している。従来、瞬目反射学習において海馬が果たす役割として、CSの後の無刺激の時間（トレース時間）の間、CSに対する記憶を維持して時間的に離れたCSとUSを

結びつけるということが考えられてきたが、本研究の結果はそういった見方とは別の見方を提供する。実際、ミュータントマウスにおいて、海馬は記憶の獲得には重要な役割を果たすが、記憶そのものは（少なくとも1週間後には）海馬には保存されていない。また、除脳モルモットの結果は、小脳-脳幹だけでも500 ms程度までであれば維持できることを示している。ラットの off-line での記憶回路の再編成の結果は、海馬から前頭前野に記憶が移っていく（より安定な記憶形態に固形化していく）と考えることができるが、この記憶はデータに関する記憶ではなく、情報処理の仕方に関する記憶である可能性もある。事実、前頭前野は獲得過程においても重要な役割を果たすが、学習成立直後の破壊実験から、成立直後の記憶そのものは前頭前野にはないので、少なくとも学習中に果たす役割は情報処理の仕方に関すること、おそらくは海馬と小脳との相互作用のあり方を制御していることが考えられる。

小脳-脳幹における記憶のあり方、あるいは、情報処理のやり方が上位中枢の影響下にあることは、場所に応じて同じ音に対して異なるタイミングの記憶を形成し得るということからもわかる。この場合、小脳-脳幹には同じ音に対する2種類の記憶回路が形成されていて、どちらの回路を使うかということが場所の情報に基づいて選択されると考えることができる。

現在のところ、瞬目反射条件付けにおいて海馬や前頭前野と小脳がどのようにつながっているかは良くわかっていないし、トレース課題で使っている小脳-脳幹の回路についても、中位核が重要であるということを除けば、ほとんどわかっていない。今後、それぞれの脳領域における神経回路の構造と機能、各神経回路を繋ぐ経路の同定を進めて相互作用のメカニズムを解明することが必要である。その過程において記憶の階層性ももう少し具体的に議論することが出来るようになると思われる。

最後に。ここで得られた知見が、入力に応じて、さらにはシステム内部の制約や変化（回路の障害や欠損、性能の向上）に基づいて、柔軟に最適な処理方法を選択 or 創造する自律能動的な情報処理機械を構築する上で参考になることを期待している。

4. 5 ヒト認知課題におけるシータ関連活動の解析 (内川・小林・山口グループ)

(1) 実施の内容

近年の研究で、「ラットの空間探索時に海馬の細胞の反応がシータリズムに依存する」と報告された。空間の探索は、時間と空間の記憶として考えられ、エピソード記憶に分類される。したがって、海馬の記憶の神経機構と認知機能（空間認知）がシータリズムで連携していることを示唆するとして注目されている。

我々は、人間の Fm θ 波の発生と空間認知機能（迷路課題）との関わりの解明を目的とし以下の計測・解析を行った。

(1) ヒト脳波のシータリズムの現れる条件を複数の迷路課題（未知の迷路で目的地を目指す探索課題：迷路試行、印つきの迷路を繰り返して試行し記憶する記憶課題：迷路記憶、記憶した迷路を思い出して目的地を目指す想起課題：迷路記憶後再試行）で調べた。迷路課題について、図 4.5.1 および表 4.5.1 に示す。

図 4.5.2 は、3 種類の迷路課題（①, ④：迷路試行、②, ⑤：迷路記憶、③, ⑥：迷路記憶後再試行）における Fm θ 波が顕著に現れた被験者の脳波の FFT 結果であり、横軸に周波数、縦軸に脳波の強度（パワースペクトラム）を示している。再現性の評価として 2 回の計測を行った結果である。この結果、迷路試行で優位に強い θ 活動が計測された（1 回目：① > ② > ③、2 回目：④ > ⑤ > ⑥）。これは、複雑な内容の記憶に θ 波の強度が依存していることを示唆する。

表 4.5.1 迷路課題

順序	迷路種類	課題	時間	課題番号	
				1回目	2回目
1	迷路1	迷路試行	5分	①	④
2	迷路2	迷路記憶		②	⑤
3	迷路3	迷路記憶後再試行		③	⑥

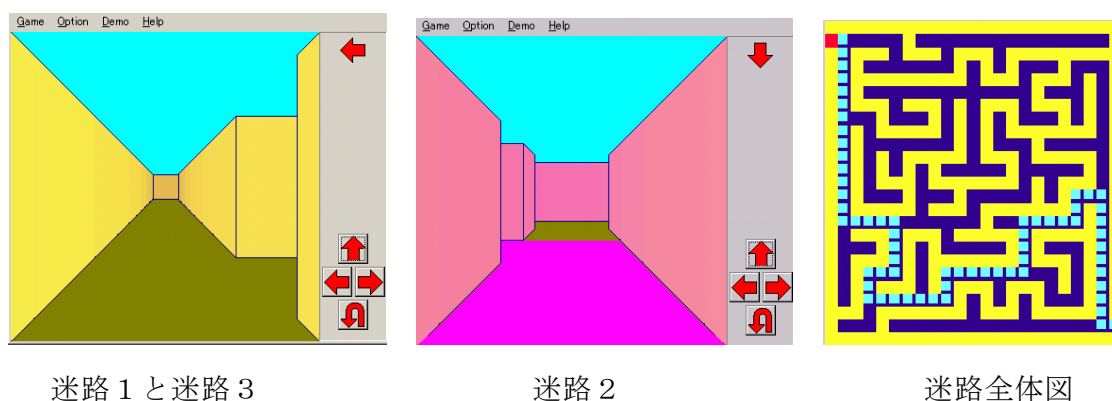


図 4.5.1 迷路課題に使用した迷路

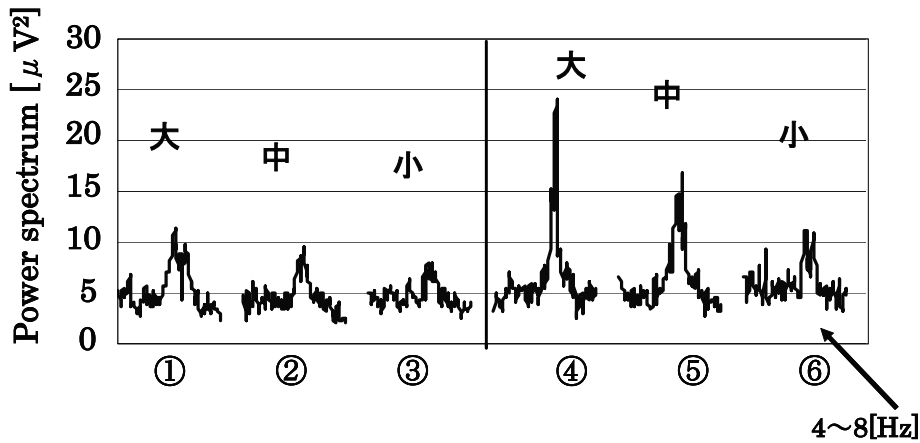


図 4.5.2 3 種類の迷路課題における Fm θ 波が顕著に現れた被験者の脳波の FFT 結果

(2) 次に 4 種のコンピュータゲーム課題 (①神経衰弱、②テトリス、③フリーセル、④マインスイーパ) で、興味をもった課題の順番づけによる主観評価と θ 波の強度の関係を調べた。使用した 3 つのゲーム課題 (神経衰弱は一般的なので省略する) について、図 4.5.3 に示す。

図 4.5.4 は、被験者 A の 4 つのゲーム課題 (①神経衰弱、②テトリス、③フリーセル、④マインスイーパ) における脳波の FFT 結果であり、横軸に周波数、縦軸に脳波の強度 (パワースペクトラム) を示している。再現性の評価として 2 回の計測を行った。この結果、θ 活動は、④>②>③>①の順番で強度が強く現れた。また、アンケートにより興味を持った順番をつけた結果を示すは④>②>①>③となった。

これらの結果より、θ 波の強度が強い 2 つの課題と興味がある 2 つの課題の順番は一致しており、主観評価と θ 波の強度にある程度の比例関係が得られた (興味があると θ 波強度が大きい)。



図 4.5.3 ゲーム課題に使用したゲーム

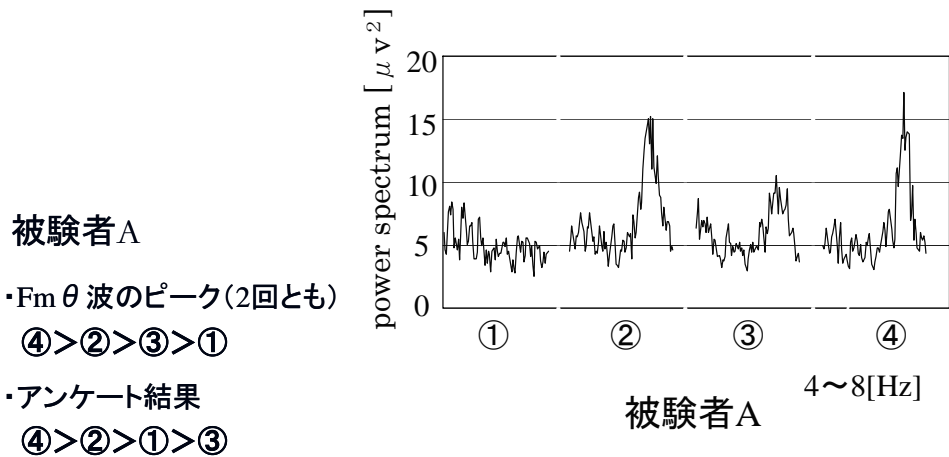


図 4.5.4 4つのゲーム課題における主観評価と脳波のFFT結果

(3) また、シータリズムの強度を評価するための解析手法として、特異値分解 (SVD) を用いた方法を提案し、Fm θ 波が顕著に表れなかった被験者の脳波の検討を行った。解析方法を以下に示す。

測定点 k ($k=1, 2, 3, \dots, K$) におけるサンプリング時間 m ($m=1, 2, 3, \dots, M$) 中に得られる脳波は、各測定点における時間ベクトルの集合として以下の様に $K \times M$ の行列として表せる。

$$B = \begin{bmatrix} b_{11} & b_{12} & \cdots & b_{1M} \\ b_{21} & b_{22} & \cdots & b_{2M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ b_{K1} & b_{K2} & \cdots & b_{KM} \end{bmatrix} \quad (1)$$

式(1)の行列 B に対して特異値分解を行う。行列 B の特異値分解は次の形で表される。

$$B = U\Omega V^T \quad (2)$$

$$\Omega = \text{diag}(\sqrt{\lambda_1}, \sqrt{\lambda_2}, \dots, \sqrt{\lambda_n}) \quad (3)$$

ここで、 $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq \dots \geq \lambda_n > 0$, $n = \min(k, m)$ であり、 λ は非零固有値を示し、その数 n は行列 B の行と列の大きさに依存している。 U の各列 u は BB^T の非零固有値に対応した固有ベクトルであり、また V の各列 v は $B^T B$ の非零固有値に対応した固有ベクトルで、計測脳波の時間情報を表す(以後 U, V を特異ベクトルと記す)。データ B の特異値である Ω は、 BB^T の非零固有値により式(3)のように表される。この特異値分解の第1特異値と特異ベクトル U, V を用いて、信号部分空間の再構成を行ったものを以下に示す。

$$B_1 = U_1 \Omega_1 V_1^T \quad (4)$$

同様に、第3特異値まで算出し、累積特異値の平均値を求め、閾値とする。

図4.5.4に、5分間の迷路試行課題においてFmθ波が顕著に表れなかった被験者の脳波の解析結果を示す。第1特異値から第3特異値までの累積特異値の平均値は、62.1%となった(図中の横線)。第1番目から第3番目までの特異値を用いて脳波データの再構成を行い、顕著な成分の測定点を求めるとFzであることが分かった。したがって、Fmθ波が顕著に表れなかった被験者の脳波においても寄与率の高い電極部位を同定できることが分かった。

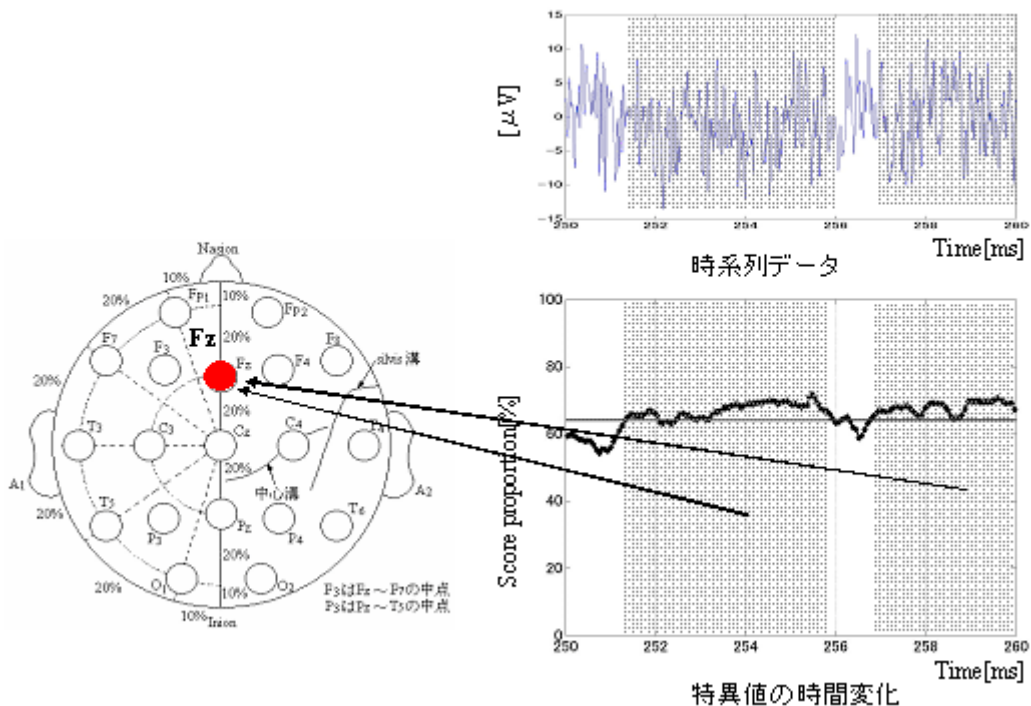


図 4.5.4 Fmθ波が顕著に表れなかった被験者の場合

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

ヒトにおける脳波シータリズムの出現について、実験的に検討を行った。ヒトの記憶や興味と脳波シータリズムの関係を示すため、記録では迷路課題、興味ではゲーム課題を行い、それぞれで関連性が示唆された。しかし、記憶や興味と脳波シータリズムの関係は、1対1の関係ではなく、様々な要因によって影響を受ける。今回示した結果は、複数の被験者の中の特徴的な例であり、θ波が顕著に現れる被験者では、比較的類似した結果が得られている。

記憶や興味は、ヒトの脳機能でも重要な役割を示しており、このメカニズムの解明は重要かつ高いニーズがある。今後、さらに多くの実験データを積み重ね、脳全体のシステムとして、脳波シータリズムを捉えていくことが有効である。さらに、高齢社会における痴呆や生きがいなど、臨床分野や社会基盤へ有効な知見の提供が期待される。

4. 6 ヒト認知課題におけるシータ関連活動の脳波 fMRI 同時測定による解析 (山口・小林・内川グループ)

(1) 実施の内容

理研と東京電機大学、岩手大学は協力して、ヒトの認知思考課題における頭皮シータリズム活動と fMRI を同時に測定することで、頭皮上シータリズムの発生に伴う脳活動が前頭から後頭におよぶ大域的なネットワークを作っていることを示した。本測定法は発展段階にあり、その中で認知課題におけるシータリズム依存的な全域活動を示したのは、本研究が世界で始めてである。

まず本研究では、ヒト頭皮脳波で前頭中心部にシータが現れやすいことで知られる暗算とし、1000 から一桁の数字を連続的に差し引く課題を用いた。一回の試行は 30 秒毎の暗算と休止とを繰り返す。MRI 撮像中も脳波を連続的に測定し、一連の測定終了後にノイズ除去操作を行って解析に用いた。(図 4.6.1) ヒトのシータリズムの発生は個人差が大きいことがこれまで言われていたが、本研究では wavelet 解析を用いることで、被験者全員の共通の性質として暗算課題中のシータリズム増加を乱すことができた。さらに脳波シータから期待される BOLD シグナルと fMRI で測定された脳の各部位での BOLD シグナルの相関を調べることによって、シータ発生にともなう脳活動部位を脳全域で特定した。

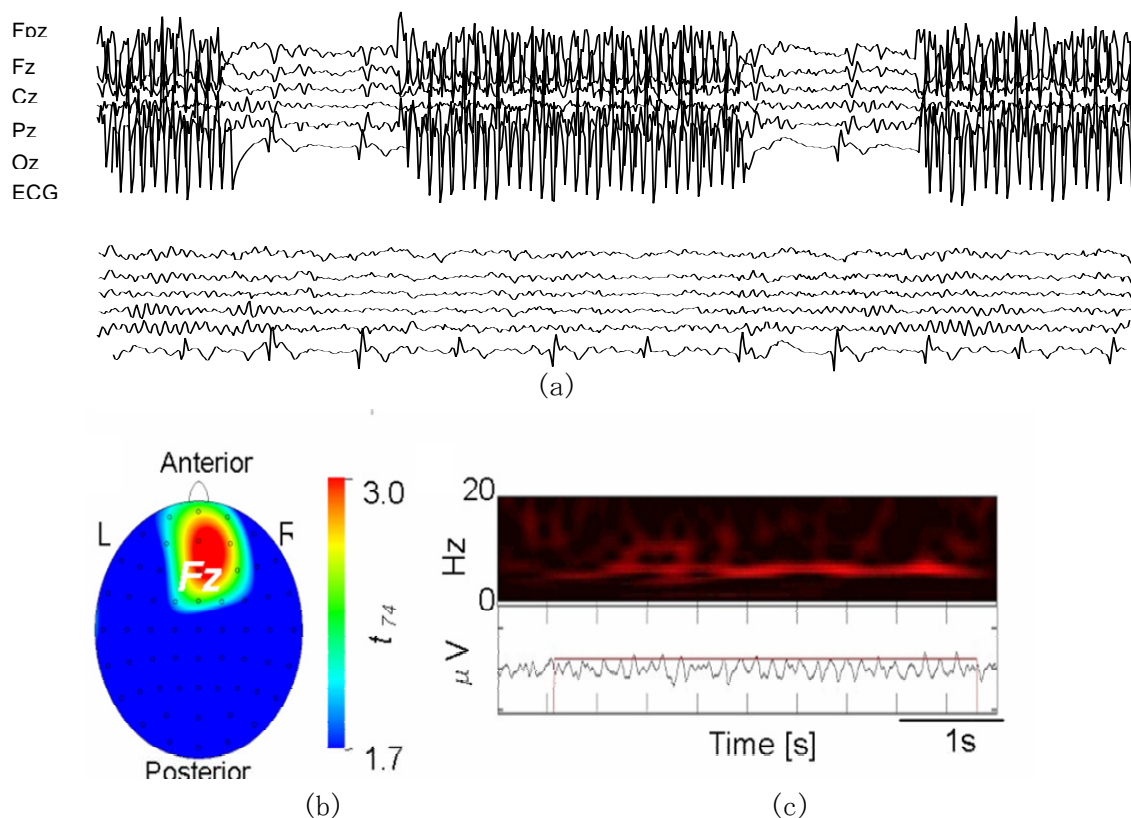
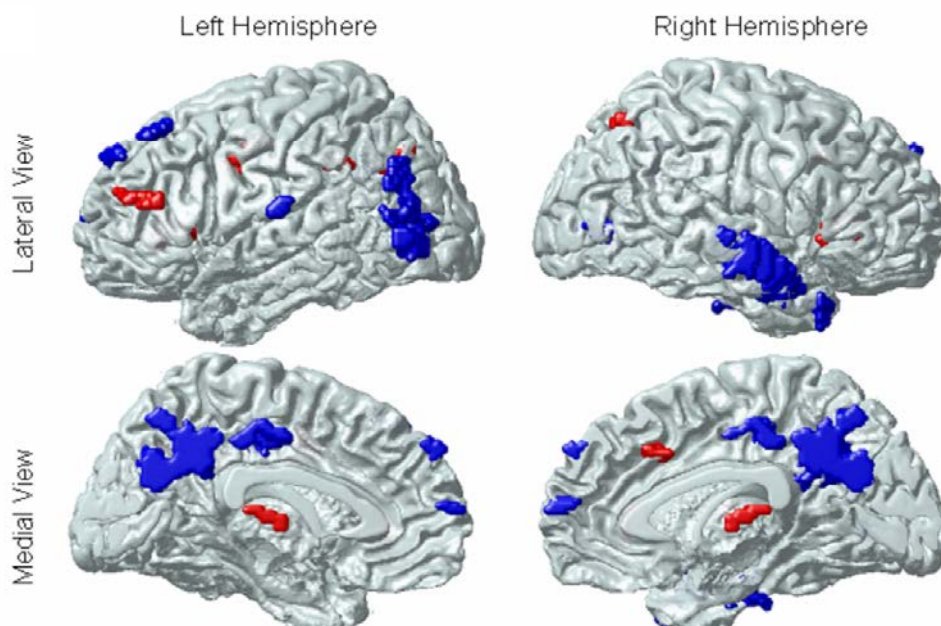


図 4.6.1 (a)脳波 fMRI 同時測定にけるノイズ除去前 (上) と除去後 (下) の脳波記録 ; (b) 暗算課題中にシータリズム活動が増加した部位 (c) 得られた脳波の時系列と Wavelet による周波数解析。赤線部位がシータ出現と同定された。(Mizuhara et al.: NeurorReport 2004)



Frontal-theta associated BOLD changes

図 4.6.2 前頭中心部シータ及びタスク依存的に脳血流の変化した部位（正と負の応答）
(Mizuhara et al.: NeuroReport 2004)

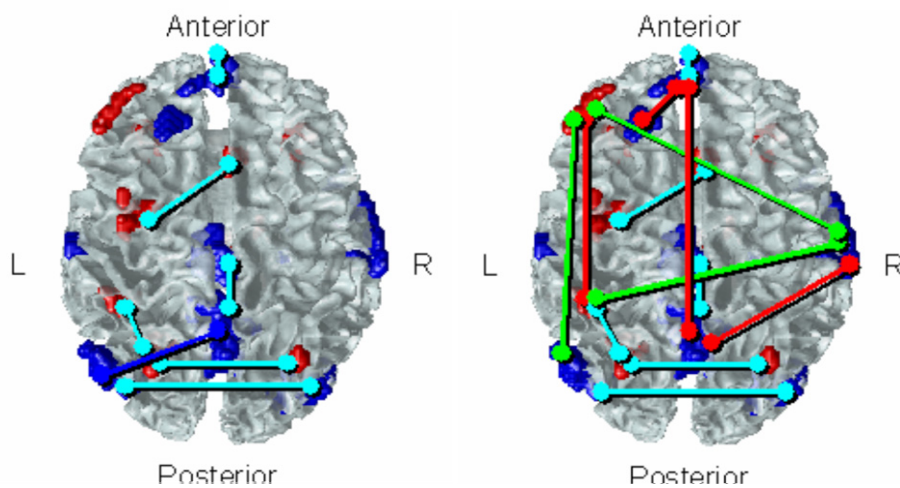


図 4.6.3 安静状態（左）と暗算課題中（右）との領域間の結合性の変化。暗算課題中には長距離につながった正と負の領域のネットワークが得られている。(Mizuhara et al.: NeuroReport 2004)

(図 4.6.2) ここで特定された部位の中で、前頭中心部に分布する負の BOLD シグナルをもつ部分が恐らく課題依存的に脳波に現れるシータに直接寄与する部分と考えられる。他に多くの正、負の部位が見られた。前頭外側部、後頭頂部の正の部位はこれまでも計算課題に依存した脳活動部位として知られる部分である。

さらに特定された部位相互について、暗算課題中と休止中での BOLD シグナルの相関を解析することによって部位間のつながりの機能的な変化を取りだした。(図 4.6.3) 興味深いことに計算課題中と休止中とでは部位の結合として大きな違いが見られる。計算課題中だけ部位間のつながりが長距離におよぶひとかたまりのネットワークを形成している。その中には BOLD シグナルが負の部分も正の部分も一緒に組み込まれている。このことは前頭中心部で測定されたシータリズムの活動が、脳皮質、皮質下に広がる機能的なネットワークと一緒に生起していることを示すものである。

シータリズムという周波数帯域はヒトでの機能的な意義はこれまであまり明確ではなかった。本研究ではシータリズム自体に休止中のあり方と課題中のあり方で変化があること示したもので、シータリズムのネットワークの変化することが、脳の機能を解明していく上で重要である。

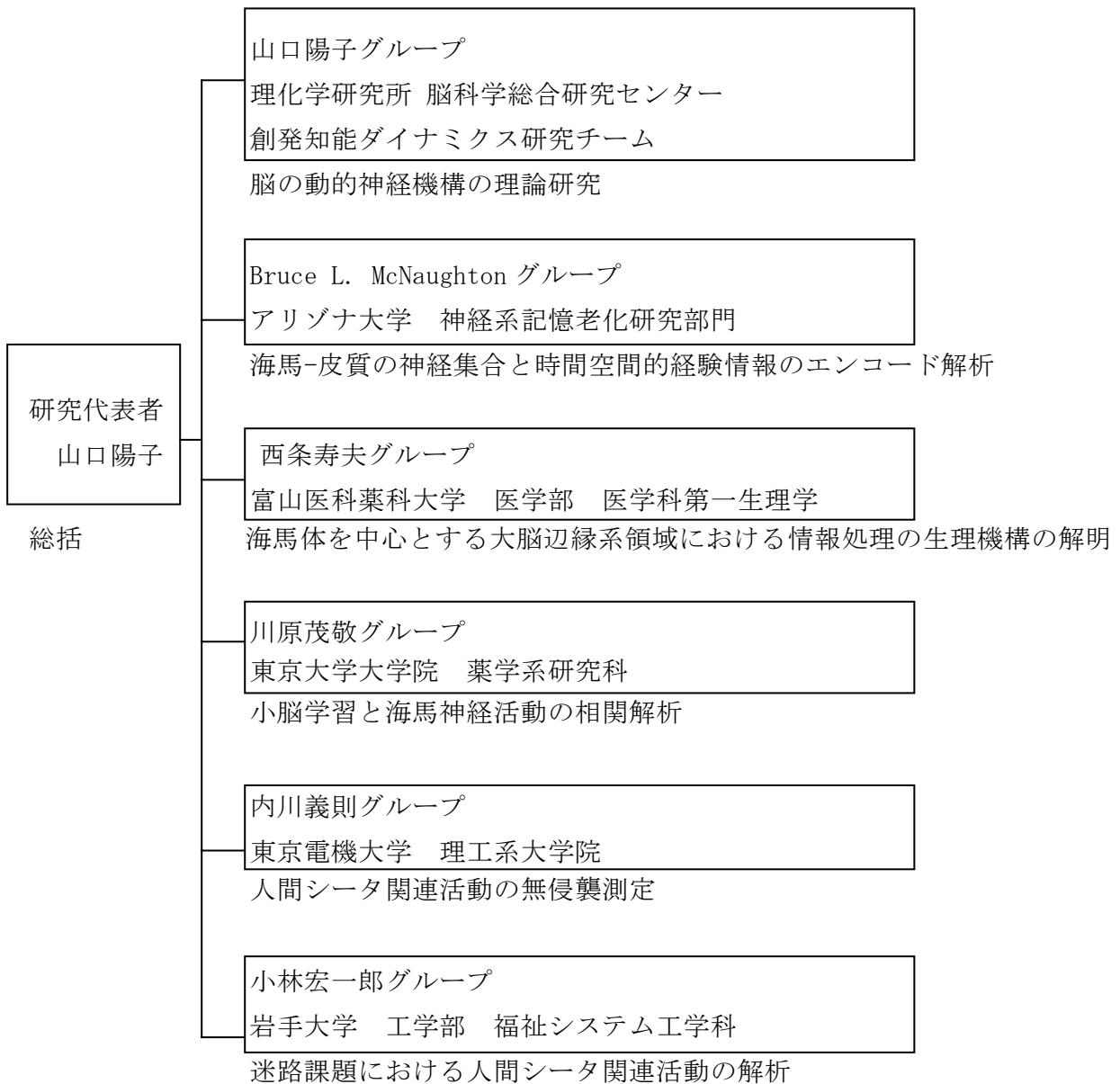
(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

今回用いた脳波と機能的核磁気共鳴の同時測定は、世界的にも始まったばかりである。現在、脳波の長距離同期活動に依存する活動ネットワークの取りだしも進めており、良好な結果が得られている。さらに海馬など、脳波では直接見るのが困難な部分についても検出が期待できるので、今後脳の動的ネットワークの共通性と多様性を示すために大いに活用できると期待される。

また、計算論的研究のみならず精神疾患における脳の情報統合の障害などを検出するのにも有効であることが、Neuroreport で発表した際の解説記事によりコメントされた。脳の各部位では結合が解剖構造だけによっては決まらずドパミンなど様々な要因で調節されゲーティングされていることが最近の様々な研究で明らかになりつつある。本実験手法と電気生理学的な知見とをあわせて、脳の大域ネットワークの理論モデルを構築し、その計算論的研究を進めることが今後可能になってくる。

5. 研究実施体制

(1) 体制



(2)メンバー表

(A) 脳の動的神経機構の理論研究グループ (山口陽子)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
山口陽子	理化学研究所	チームリーダー	脳の理論研究	H11. 11-
青田佳人	理化学研究所	CREST 研究員	以下同上	H12. 4-H16. 3
	横浜国立大学	講師		H16. 4-
佐藤直行	理化学研究所	CREST 研究員		H12. 4-H16. 10
	同上	研究員		H16. 11-

(B) 海馬-皮質の神経集合と時間空間的経験情報のエンコード解析グループ

(Bruce L. McNaughton)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
Bruce L. McNaughton	アリゾナ大学	教授	記憶学習の神経生	H11. 11-
Carol A. Barnes	以下同上	教授	理学的研究	H11. 11-
Francesco Battaglia		技術職員	以下同上	H11. 11-H16. 3
Gail Lewandoeski		技術職員		H11. 11-H16. 3
Kari L. Hoffman		大学院生		H12. 4-H16. 3
Kimmy Hardesty		大学院生		H13. 4-H16. 3
Kate Chemodurow		大学院生		H13. 4-H16. 3
David Towers		大学院生		H14. 4-H16. 3
Mark Bower		ポスドク		H15. 4-H16. 3
Kalai Chinnaveerappan		大学院生		H15. 10-H16. 3
Peter Lipa		技術職員		H11. 11-
Tim Ellmore		大学院生		H11. 11-
Masami Tatsuno		ポスドク		H14. 4-
Michael Montgomery		技術職員		H15. 10-

(C) 海馬体を中心とする大脳辺縁系領域における情報処理の生理機構の解明グループ
(西条寿夫)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
西条寿夫	富山医科薬科大学	教授	記憶の神経生理学的研究	H11. 11-
小野武年	以下同上	教授	以下同上	H11. 11-
田淵英一		助教授		H11. 11-
堀悦郎		助手		H11. 11-
梅野克身		助手		H11. 11-
田村了以		助教授		H11. 11-
永福智志		助手		H11. 11-
田積徹		研究生		H11. 11-
S Dayawansa		大学院生		H13. 4-
城石チャンドリカ		研究生		H14. 4-
酒井重数		大学院生		H15. 4-
Ho Anh Son		大学院生		H15. 4-
西尾陽一		大学院生		H15. 4-
小林恒之		助手		H15. 4-
高倉大匡		助手		H11. 1-H14. 3
数井健一		修士学生		H11. 1-H15. 3
AD. Furusawa		大学院生		H11. 1-H16. 3

(D) 小脳学習と海馬神経活動の相関解析グループ (川原茂敬)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
川原茂敬	東京大学大学院	助教授	学習記憶の神経生物学的研究	H11. 11-
桐野豊	以下同上	教授	以下同上	H11. 11-
渡邊恵		助手		H11. 11-
松尾亮太		助手		H13. 4-
森本洋子		研究補助員		H13. 5-H15. 3
岸本泰司		大学院生		H11. 11-H13. 3
鈴木成教		大学院生		H12. 10-H15. 3
小谷定治		大学院生		H13. 4-H16. 3
高月香菜子		大学院生		H13. 4-H16. 3
竹原可織		大学院生		H14. 4-
加藤良子		大学院生		H16. 4-

(E) 人間シータ関連活動の無侵襲測定グループ (内川義則)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
内川義則	東京電機大学	教授	ヒト脳活動測定	H12. 4-
山口陽子	以下同上	客員教授	脳活動の解析	H11. 11-
小林宏一郎		助手	人間シータ波計測	H11. 4-H13. 12
橋本秀仁		学生	以下同上	H12. 4-H15. 3
柳本景子		学生		H12. 4-H13. 3
佐々木聡		学生		H13. 4-H16. 3
渋谷美貴		学生		H14. 4-H16. 3
魚森保寿		学生		H14. 4-H15. 3
飯田正輝		学生		H15. 4-H16. 3
堀口洋一		院生	脳活動の解析	H13. 4-H15. 3
大芦広暢		修士学生	以下同上	H14. 4-
吉田亮直		修士学生		H14. 4-
金 鳳洙		助手	ヒト脳活動測定	H15. 4-

(F) 迷路課題における人間シータ関連活動の解析グループ (小林宏一郎)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
小林宏一郎	岩手大学	助教授	人間シータ関連活動の解析	H14. 1-

(G) チーム事務

氏名	所属	役職	項目	参加時期
千葉めぐみ	理化学研究所	研究補助員	事務一般	H11. 12-

6. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2000. 7. 15	CREST シンポジウム「脳を創る」-文脈情報の生成と脳のダイナミクス-	コクヨホール	160 人	プロジェクトの開始にあたり、アリゾナ大学のマクノートン教授を含めたプロジェクトの分担者と国内の関連研究者の発表討論を行った。多数の参加を得て盛況であった。
2000. 7. 16	チームミーティング	東京大学薬学部	23 人	シンポジウム終了後にチームメンバーが集まり、準備状況や今後の研究計画についての打ち合わせを行い、また東大川原グループの研究室見学を行った。
2001. 1. 13	チームミーティング	富山医科薬科大学	24 人	チームメンバーが集まり、研究の進捗状況を報告し、討論を行った。併せて、富山医科薬科大学西条チームの研究室見学を行った。
2001. 11. 16	チームミーティング	アリゾナ大学	29 人	サンディエゴでの北米神経科学会の後、アリゾナ大学にチームメンバーが集まった。研究発表と討論の後、マクノートン研究室の見学を行った。
2002. 11. 5	チームミーティング	Hilton in the Walt Disney World Resort	17 人	北米神経科学会の開催に伴いチームメンバーの報告の他に Gina Poe 助教授（ミシガン大学）を招聘して睡眠中のラット海馬の働きについての講演と討論を行った。
2003. 11. 11	チームミーティング	Wyndham Riverfront Hotel in New Orleans	18 人	北米神経科学会の開催に伴いチームメンバーの報告討論を行った。メンバーである Carol Barnes 教授が北米神経科学会長に選出され、そのお祝いの会にもなった。

2004. 7. 27- 7. 29	International Joint Conference (IJCNN) 2004, Special session of Computational Theory of the Hippocampus as an integrative function	Hotel Inter-Continental Budapest	50 人	Rolls, Hasselmo 両教授と本研究代表者山口の共同開催によるスペシャルセッションを開催した。チームメンバーからは、佐藤直行、山口陽子、マクノートンがそれぞれ招待講演として発表を行った。
2005. 3. 2-3 . 4	CREST-RIKEN Workshop 2005	理化学研究所(大河内ホール)	70 人	本プロジェクトの成果報告とさらに今後の計算論的神経科学としての“real-time computing”の研究のための最先端の研究の発表討論の場として開催する。理研の「脳を創る」のグループとの共催として実施する。

(2) 招聘した研究者等

Carol A. Barnes (University of Arizona, Professor)	CREST シンポジウム講演、研究交流、今後の研究計画の議論	東京電機大学、コクヨホール、国立長寿医療研究センター	2000. 7. 3-7. 19, 7. 25-7. 28
谷口 郁夫 (東京医科歯科大学難治疾患研究所、名誉教授)	CREST シンポジウム講演	コクヨホール	2000. 7. 15
櫻井 芳雄 (京都大学大学院文学研究科、教授)	CREST シンポジウム	コクヨホール	2000. 7. 15
Kari Hoffman (University of Arizona, Graduate Student)	CREST 領域シンポジウム発表、研究打合せ	コクヨホール、理化学研究所、富山医科薬科大学	2001. 6. 1-6. 10
Ole Jensen (Helsinki University of Technology, Post-doctoral researcher)	チームミーティング講演、研究討論、研究打合せ	Rusutsu Resort Hotel, 理化学研究所	2002. 1. 8-1. 18
Mark Bower (University of Arizona, Graduate Research Associate)	CREST 領域シンポジウム発表、研究打合せ	日本科学未来館、理化学研究所	2002. 5. 18-5. 26
Gina Poe (University of Michigan, Assistant Professor)	招聘研究者として SFN 学会に出席、チームミーティングで講演	Orange County Convention Center, Hilton in the Walt Disney World Resort	2002. 11. 2-11. 6
Erik Fransen (Royal Institute of Technology, Associate Professor)	International Joint Conference, Special session で講演、及び討論	Hotel Inter Continental Budapest	2004. 7. 26-7. 28
Edmund T. Rolls (University of Oxford, Professor)	International Joint Conference, Special session で講演、及び討論	Hotel Inter Continental Budapest	2004. 7. 26-7. 28
Ole Jensen (F. C. Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Principal Investigator)	International Joint Conference, Special session で講演、及び討論	Hotel Inter Continental Budapest	2004. 7. 26-7. 28

Szabolcs Kali (Institute of Experimental Medicine, Postdoctoral Researcher)	International Joint Conference, Special session で講演、及び討論	Hotel Inter Continental Budapest	2004. 7. 27, 7. 29
Tim Ellmore (University of Arizona, Graduate Student)	CREST 領域シンポジウム発表、研究討論	日本科学未来館、理化学研究所、東京大学大学院	2004. 10. 5-10. 10
Anthony Grace (University of Pittsburgh, Professor)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講演、及び討論	理化学研究所 (大河内ホール)	2005. 3. 1-3. 5
Claudia Tesche (University of New Mexico, Professor)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講演、及び討論	理化学研究所 (大河内ホール)	2005. 2. 28-3. 5
Joshua Berke (University of Michigan, Assistant Professor)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講演、及び討論	理化学研究所 (大河内ホール)	2005. 2. 28-3. 5
Joydeep Bhattacharya (Austrian Academy of Sciences, Senior Scientist)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講演、及び討論	理化学研究所 (大河内ホール)	2005. 2. 28-3. 4
Roman Borisjuk (University of Plymouth, Professor)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講演、及び討論	理化学研究所 (大河内ホール)	2005. 2. 28-3. 5
Eugene M. Izhikevich (The Neurosciences Institute, Associate Fellow in Theoretical Neurobiology)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講演、及び討論	理化学研究所 (大河内ホール)	2005. 2. 26-3. 6

矢野 雅文 (東北大学 電気通信研究所、教授)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講 演、及び討論	理化学研究所 (大河内 ホール)	2005. 3. 3
藤井 直敬 (RIKEN BSI 象徴概念発達研究チー ム, 副チームリーダー)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講 演、及び討論	理化学研究所 (大河内 ホール)	2005. 3. 2
深井 朋樹 (RIKEN BSI 脳回路機能理論研究チ ーム, チームリーダー)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講 演、及び討論	理化学研究所 (大河内 ホール)	2005. 3. 3
谷 淳 (RIKEN BSI 動 的認知行動研究チー ム, チームリーダー)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講 演、及び討論	理化学研究所 (大河内 ホール)	2005. 3. 3
田中 繁 (RIKEN BSI 視 覚神経回路モデル研究 チーム, チームリーダ ー)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講 演、及び討論	理化学研究所 (大河内 ホール)	2005. 3. 3
Cees van Leeuwen (RIKEN BSI Lab. for Perceptual Dynamics, Lab. Head)	CREST-RIKEN Workshop 2005 で講 演、及び討論	理化学研究所 (大河内 ホール)	2005. 3. 3

7. 主な研究成果

(1)論文発表(国内 21 件、海外 47 件)

1. 山口陽子:リズムが刻む脳の記憶 脳の世紀推進会議編 脳を知る・創る・守る・育む 7,脳の世紀推進会議編 脳を知る・創る・守る・育む 7, in press
2. 我妻広明, 山口陽子:海馬シータ位相コードによる場所の曖昧性を含む異なるエピソードの学習, 日本神経回路学会誌, in press
3. 青田佳人, 山口陽子:エピソード記憶編集による迷路課題の学習アルゴリズムの提案, 情報処理学会論文誌: 数理モデル化と応用(TOM), in press
4. Aota Y, Miyake Y :Neurogenesis performs the formation of the cognitive space in Rat's navigation., Neurocomputing, in press
5. Bower M, Euston D, McNaughton B: Sequential-Context-Dependent Hippocampal Activity is not Necessary to Learn Sequences with Repeated Elements, J. Neuroscience, accepted with revisions
6. Wu Z, Yamaguchi Y:Input-dependent learning rule for the memory of spatiotemporal sequences in hippocampal network with theta phase precession, Biological Cybernetics, Vol. 90, pp. 113-124, 2004.
7. 青田佳人:エピソード記憶による迷路課題の経験学習アルゴリズム, 信学技報, Vol. 103, No. 601, NC2003-117(2004-1), pp. 55-60, 2004.
8. 山口陽子:海馬におけるシータリズム位相コードと記憶, 生体の科学, Vol. 55, No. 1, pp. 32-42, 2004.
9. Ellmore T, McNaughton B: Human path integration by optic flow, Spatial Cognition and Computation, 4:255-273, 2004.
10. 西条寿夫, 小野武年:扁桃体における情動学習の神経・分子機構. Molecular Medicine 41, pp1136-1148, 2004.
11. 西条寿夫, 田渕英一, 小野武年:食物報酬の認知と摂食行動の神経機構. 肥満研究 10, pp4-11, 2004.
12. Takehara K, Kawahara S, Munemoto Y, Kuriyama H, Mori H, Mishina M, Kirino Y: The NMDA receptor GluR2 is important for delay and trace eyeblink conditioning in mice, Neuroscience Letters, 364, pp. 43-47, 2004.
13. 川原茂敬, 桐野豊: 連合学習-瞬目反射条件付けと上位中枢の関与-, 蛋白質核酸酵素増刊号「神経回路の機能発現のメカニズム」, 49, pp. 493-498, 2004.
14. Mizuhara H, Wang L, Kobayashi K, Yamaguchi Y:A long-range cortical network emerging with theta oscillation in a mental task, Neuroreport, Vol. 15, No. 18, pp. 1233-1238, 2004.
15. Sato N, Yamaguchi Y:Memory Encoding by Theta Phase Precession in the Hippocampal Network, Neural Computation, Vol. 15, pp. 2379-2397, 2003.
16. Yamaguchi Y:A theory of Hippocampal Memory Based on Theta Phase Precession, Biological Cybernetics, Vol. 89, pp. 10-21, 2003.
17. Nishijo H, Hori E, Tazumi T, Eifuku S, Umeno K, Tabuchi E, Ono T: Role of the monkey amygdala in social cognition. In Cognition and Emotion in the Brain, by

- Ono T, Matsumoto G, Llinas R. R, Berthoz A, Norgren R, Nishijo H, and Tamura R (Ed.) pp295-310, Elsevier, Amsterdam, 2003.
18. 西条寿夫, 堀悦郎, 小野武年: 非言語性コミュニケーションの脳内機構 扁桃体における情動発現と非言語的コミュニケーション. 神経心理学 19, pp 145-155, 2003.
 19. Dayawansa S, Umeno K, Takakura M, Hori E, Tabuchi E, Nagashima Y, Oosu H, Yada Y, Suzuki T, Ono T, Nishijo H: Autonomic responses during inhalation of natural fragrance "Cedrol" in humans, *Auton. Neurosci.-Basic*, 108: pp 79-86, 2003.
 20. Nishijo H, Hori E, Ono T: Role of the monkey amygdala in social cognition and non-verbal communication, *J. Brain Science*, 29: pp 10-15, 2003.
 21. Umeno K, Hori E, Tabuchi E, Takakura H, Miyamoto K., Ono T., and Nishijo H.: Gamma-band EEGs predict autonomic responses during mental arithmetic, *Neuroreport*, 14: pp 477-480, 2003.
 22. Kobayashi T, Tran A.H, Nishijo H, Ono T, Matsumoto G: Contribution of hippocampal place cell activity to learning and formation of goal-directed navigation in rats, *Neuroscience*, 117: pp 1025-1035, 2003.
 23. Takakura H, Umeno K, Tabuchi E, Hori E, Miyamoto K, Aso S, Watanabe Y, Ono T, Nishijo H: Differential activation in the medial temporal lobe during a sound-sequence discrimination task across age in human subjects, *Neuroscience*, 119: pp 517-532, 2003.
 24. Hori E, Tabuchi E, Matsumura N, Tamura R, Eifuku S, Endo S, Nishijo H, Ono T: Representation of place by monkey hippocampal neurons in real and virtual translocation, *Hippocampus*, 13: pp 148-154, 2003.
 25. Nishimura F. T, Fukunaga T, Yokomukai Y, Kajiura H, Ono T, Nishijo H: Age-dependent changes in electroencephalographic responses to alcohol consumption in Japanese subjects, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 27: pp 841-848, 2003.
 26. Kotani S, Kawahara S, Kirino Y: Purkinje cell activity during learning a new timing in classical eyeblink conditioning, *Brain Research*, 994, pp.193-202, 2003.
 27. Takehara K, Kawahara S, Kirino Y: Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning, *Journal of Neuroscience*, 23, pp.9897-9905, 2003.
 28. Kotani S, Kawahara S, Kirino Y: Trace eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs, *European Journal of Neuroscience*, 17, pp.1445-1454, 2003.
 29. Takatsuki K, Kawahara S, Kotani S, Fukunaga S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: The hippocampus plays an important role in eyeblink conditioning with a short trace interval in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice, *Journal of Neuroscience*, 23, pp.17-22, 2003.
 30. 武志華, 山口陽子: Storage of place field sequences in the hippocampal network with theta phase precession: Velocity-dependent hebbian learning rule, *信学技報*, Vol. 101, No. 735, NC2001-163 (2002-03), pp. 235-242, 2002.
 31. 藤井順, 山口陽子, 青田佳人, McNaughton B, Barnes C, Lipa P: 海馬場所細胞のシータ位

- 相歳差の経験依存的な変化における2成分仮説の検討,
信学技報, Vol. 101, No. 735, NC2001-165 (2002-03), pp. 251-256, 2002.
32. Wagatsuma H, Yamaguchi Y: Y-maze alternation task における海馬神経活動のエピソード表現: 海馬シータ位相歳差モデルによる解析, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol. 101, No. 735, NC2001-164 (2002-03), pp. 243-249, 2002.
 33. 山口陽子: 海馬シータリズムに依存した記憶のしくみ, 日本神経精神薬理学雑誌, Vol. 22, pp. 169-173, 2002.
 34. 山口陽子: 結合振動子と脳の情報処理, 別冊・数理科学, pp. 17-30, 2002.
 35. 山口陽子: 海馬シータリズムにエンコードされる情報と記憶, 別冊・数理科学, pp. 24-30, 2002.
 36. Yamaguchi Y, Aota Y, McNaughton B, Lipa P: Bimodality of theta phase precession in hippocampal place cells in freely running rats, *Journal of Neurophysiology*, 87:2629-2642, 2002
 37. Hoffman K, McNaughton B: Sleep on it: cortical reorganization after-the-fact, *Trends in Neuroscience*, 25:1-2, 2002.
 38. Hoffman K, McNaughton B: Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex, *Science*, 297:2070-2073, 2002
 39. Nishimura F.T, Fukunaga T, Kajiura H, Umeno K, Takakura H, Ono T, Nishijo H: Effects of aldehyde dehydrogenase-2 genotype on cardiovascular and endocrine responses to alcohol in young Japanese subjects, *Auton. Neurosci.-Basic*, 102: pp 60-70, 2002.
 40. 数井健一, 佐々木和男, 堀悦郎, 田淵英一, 梅野克身, 小野武年, 西条寿夫: 仮想現実空間探索課題におけるサル海馬体ニューロンの応答性. 信学技報, pp MBE3-5, 2002.
 41. 田積徹, 小野武年, 西条寿夫: 不安の脳生理学. 分子精神医学 2: pp 101-110, 2002.
 42. 西条寿夫, 堀悦郎, 小野武年: 表情認知の神経機構 -他者の意図推定における扁桃体の役割. 脳と精神の医学 13: pp 377-387, 2002.
 43. 西条寿夫, 小野武年: 情と意における大脳辺縁系と連合野の役割 -生物学的価値評価、行動戦略決定 -「情と意の脳科学 -人とは何か. 1. 情と意の脳神経構築」松本元編集, pp 46-67, 培風館, 東京, 2002.
 44. Shibata T, Nishijo H, Tamura R, Miyamoto K, Eifuku S, Endo S, Ono T: Generators of visual evoked potentials for faces and eyes in the human brain as determined by dipole localization, *Brain Topogr.*, 15: pp 51-63, 2002.
 45. Hori E, Uwano T, Tamura R, Miyake N, Nishijo H, Ono T: Effects of a novel arginine-vasopressin derivative, NC-1900, on the spatial memory impairment of rats with transient forebrain ischemia, *Cognitive Brain Res.*, 13: pp 1-15, 2002.
 46. Toyomitsu Y, Nishijo H, Uwano T, Kuratsu J, Ono T: Neuronal responses of the rat amygdala during extinction and reassociation learning in the elementary and configural associative tasks, *Eur. J. Neurosci.*, 15: pp 753-68, 2002.
 47. Li R, Nishijo H, Ono T, Ohtani Y, Ohtani O: Synapses on GABAergic neurons in the

- basolateral nucleus of the rat amygdala: doublelabeling immunoelectron microscopy, *Synapse*, 43: pp 42-50, 2002.
48. Kishimoto Y, Fujimichi R, Araishi K, Kawahara S, Kano M, Aiba A, Kirino Y: mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is required for normal association of temporally contiguous stimuli in classical conditioning, *European Journal of Neuroscience*, 16, pp. 2416-2424, 2002.
 49. Takehara K, Kawahara S, Takatsuki K, Kirino Y: Time-limited role of the hippocampus in the memory for trace eyeblink conditioning in mice, *Brain Research*, 951, pp. 183-190, 2002.
 50. Kotani S, Kawahara S, Kirino Y: Classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs, *European Journal of Neuroscience*, 15, pp. 1267-1270, 2002.
 51. Takatsuki K, Kawahara S, Kotani S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Hippocampal damage disrupts eyeblink conditioning in mice lacking glutamate receptor subunit δ , *Journal of Biological Physics*, 28, pp. 539-547, 2002.
 52. Takatsuki K, Kawahara S, Kotani S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Scopolamine impairs eyeblink conditioning in the cerebellar LTD-deficient mice, *Neuroreport*, 13, pp. 159-162, 2002.
 53. 青田佳人, 山口陽子, Lipa P, 早福太郎, McNaughton B: シータ位相歳差の 2 成分仮説から見た海馬のダイナミクス, *信学技報*, Vol. 100, No. 688, NC2000-172(2001-03), pp. 121-128, 2001.
 54. 佐藤直行, 山口陽子: Population coding としてのシータ位相歳差における時系列貯蔵の特性, *信学技報*, Vol. 100, No. 688, NC2000-173(2001-03), pp. 129-136, 2001.
 55. Wu Z, Yamaguchi Y: Learning and retrieval of spatio-temporal sequences in the hippocampal model with theta phase precession, 8th International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2001), Vol. 2, pp. 671-676, 2001.
 56. 山口陽子: 特集「脳のダイナミカルコヒーレンスを巡って」-はじめに, *日本神経回路学会誌*, Vol. 8, No. 4, pp. 124, 2001.
 57. Wagatsuma H, Yamaguchi Y: Learning of the cognitive map in the hippocampal network, *World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Information (SCI2001)*, Vol. XVI, pp. 505-509, 2001.
 58. Yamaguchi Y: Synchronization in the Hippocampus as a neural principle representing contextual information, *World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Information (SCI2001)*, Vol. XVI, pp. 501-504, 2001.
 59. Komura Y, Tamura R, Uwano T, Nishijo H, Kaga K, Ono T: Retrospective and prospective coding for predicated reward in the sensory thalamus, *Nature*, 412: pp 546-549, 2001.
 60. Nakada Y, Tamura R, Kimura T, Uwano T, Nishijo H, Ono T: Ameliorative effects of a cognitive enhancer, T-588, on place learning deficits induced by transient forebrain ischemia in rats, *Physiol. Behav.*, 74: pp 1-9, 2001.
 61. Ono T, Nishijo H: Hippocampal role in cognitive functions and memory, and effects

- of a novel cognitive enhancer on learning deficits due to hippocampal lesions, *Psychogeriatrics*, 1: pp 277-286, 2001.
62. Li R, Nishijo H, Wang Q, Uwano T, Tamura R, Ohtani O, Ono T: Light and electron microscopic study of cholinergic and noradrenergic elements in the basolateral nucleus of the rat amygdala : evidence for interactions between the two systems, *J. Comp. Neurol.*, 439: pp 411-425, 2001.
 63. Kishimoto Y, Kawahara S, Fujimichi R, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Impairment of eyeblink conditioning in GluR δ 2 mutant mice depends on the temporal overlap between conditioned and unconditioned stimuli, *European Journal of Neuroscience*, 14, pp.1515-1521, 2001.
 64. Kishimoto Y, Suzuki M, Kawahara S, Kirino Y: Age-dependent impairment of delay and trace eyeblink conditioning in mice, *Neuroreport*, 12, pp.3349-3352, 2001.
 65. Kishimoto Y, Hirono M, Sugiyama T, Kawahara S, Nakao K, Kishio M, Katsuki M, Yoshioka T, Kirino Y: Impaired delay but normal trace eyeblink conditioning in PLC β 4 mutant mice, *Neuroreport*, 12, pp.2919-2922, 2001.
 66. Takatsuki K, Kawahara S, Takehara K, Kishimoto Y, Kirino Y: Effects of noncompetitive NMDA channel blocker MK-801 on classical eyeblink conditioning in mice, *Neuropharmacology*, 41, pp.618-628, 2001.
 67. Kishimoto Y, Kawahara S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Long-trace interval eyeblink conditioning is impaired in mutant mice lacking NMDA receptor subunit ϵ 1, *European Journal of Neuroscience*, 13, pp.1221-1227, 2001.
 68. Kishimoto Y, Kawahara S, Suzuki M, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Classical eyeblink conditioning in glutamate receptor subunit δ 2 mutant mice is impaired in delay paradigm but not in trace paradigm, *European Journal of Neuroscience*, 13, pp.1249-1253, 2001.

(2) 口頭発表

(2a) 招待(国内 14 件、海外 5 件)

1. Sato N, Yamaguchi Y: Memory Encoding of Object Relocation in a Hierarchical Associative Network with Theta Phase Coding, International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN 2004), 2004. 7, Budapest, Hungary.
2. Yamaguchi Y, Aota Y, Sato N, Wagatsuma H, Wu Z: Hippocampal Theta Phase Coding for Instantaneous Acquisition of Experienced Events, International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN 2004), 2004. 7, Budapest, Hungary.
3. McNaughton B, Barnes C, Terrazas A, Battaglia F : An Hypothesis on the Origin of Variable Spatial Scaling Along the Septo-Temporal Axis of the Rodent Hippocampus, International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN 2004), 2004. 7, Budapest, Hungary.
4. 山口陽子: ラットにおける 8 ヘルツの神経リズムがつなぐシナプス可塑性と認知機能, 第 42 回日本生物物理学会年会, 2004. 12, 京都.

5. 山口陽子:リズムが刻む脳の記憶, 第 12 回脳の世紀シンポジウム, 2004. 9, 東京.
6. 西条寿夫, 堀悦郎, 田積徹, 小野武年:サル扁桃体における社会的認知機能と情動発現のメカニズム. 第 77 回日本薬理学会, 2004. 3, 大阪.
7. 川原茂敬: Eyeblink conditioning as a window for the higher nervous system, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学会大会合同大会シンポジウム「Simple system approach to the higher brain functions」(オーガナイザー:伊藤悦郎、川原茂敬), 2004. 9, 大阪.
8. Yamaguchi Y:Theta Synchronization in the hippocampus as a neural mechanism for the episodic memory, Symposium on Brain Neuroinformatics Workshop, 2002. 2, Daejeon, Korea.
9. 山口陽子:リズムが創る脳の記憶、そして知能, 日本機械学会年次大会基調講演, 2002. 9, 東京.
10. 山口陽子:海馬シータリズムに依存した記憶のしくみ, 第 33 回 脳の医学・生物学研究会, 2002. 8, 愛知.
11. Yamaguchi Y:Theta phase coding in the hippocampus for episodic memory, 脳と心のメカニズム第 2 回冬のワークショップ, 2002. 1, 北海道.
12. 山口陽子:海馬シータリズムにエンコードされた記憶のダイナミクス, 睡眠障害研究部門セミナー, 2002. 1, 東京.
13. 西条寿夫: 大脳辺縁系と高次脳機能. 味の素(株)中央研究所講演会, 2002, 4, 川崎.
14. Yamaguchi Y:Brain dynamics encoding novel experiences-A study of hippocampal memory, Ericson Workshop on Brain-Like Processing, 2001. 10, Miyagi.
15. 山口陽子:同期現象から探る認識と記憶の情報構造, 第 16 回 生体・生理工学シンポジウム論文集, pp. 165-168, 2001. 8, 東京.
16. 西山宣昭, 望月千絵, 北林伸英, 山口陽子:課題に依存したヒト脳波シータリズムの時空間コヒーレンス解析, 第 16 回 生体・生理工学シンポジウム, 2001. 8, 東京.
17. 西条寿夫, 田淵英一, 堀悦郎, 小野武年:空間移動における脳波と海馬体ニューロンにおける同期現象. 生理学研究所共同利用研究会, 2001. 10, 愛知.
18. 西条寿夫, 小野武年:大脳辺縁系における行動発現機構. 第 12 回高次脳機能障害シンポジウム(日本薬学会), 2001. 10, 富山.
19. 西条寿夫, 田淵英一, 梅野克身, 堀悦郎, 小野武年:空間移動における脳波と海馬体ニューロンにおける同期現象. 第 16 回生体・生理工学シンポジウム 2001. 8, 神奈川.

(2b)招待以外の口頭発表(国内 29 件、海外 12 件)

1. 大芦広暢, 吉田亮直, 山口陽子: ゲシュタルト原理に基づく音声認識の神経回路モデル, 2005 年度 03 月 音声研究会 (SP), 上智大学(東京都 四谷キャンパス)
2. 吉田亮直, 大芦広暢, 山口陽子: 閉鎖子音のフォルマント遷移のもつ構造, 2005 年度 03 月 音声研究会 (SP), 上智大学(東京都 四谷キャンパス)
3. Mizuhara H, Wang L, Kobayashi K, Yamaguchi Y: Phase synchronization of scalp theta rhythm is associated with networking of positive and negative regional responses in a human mental task, 34th Annual Meeting of Society for

- Neuroscience (Neuroscience 2004), 2004. 10, San Diego.
4. Mizuhara H, Wang L, Kobayashi K, Yamaguchi Y: Rhythm networks for cognitive processing revealed by a simultaneous fMRI and EEG, FMRI Workshop, 2004. 11, Okazaki.
 5. 青田佳人, 山口陽子: エピソード記憶による迷路課題の経験学習アルゴリズムの提案, 第 49 回 数理モデル化と問題解決 (MPS) 研究会, 2004. 5, 奈良.
 6. 青田佳人, 山口陽子: エピソード記憶による迷路課題の経験学習アルゴリズム, ニューロコンピューティング研究会, 2004. 1, 北海道.
 7. Dayawansa S, Kobayashi T, Umeno K, Hori E, Tazumi T, Ono T, Nishijo H.: Rat hippocampal neuronal activity during a delayed stimulus-response association task on a mobile robot. 第 27 回日本神経科学大会, 2004. 9, 大阪.
 8. 梅野克身, 安井 宏, 高木孝一, 麻野井英次, 鏡森定信, 笠島 茂, 堀 悦郎, 田淵英一, 小野武年, 西条寿夫: 作動記憶課題における自律神経機能および脳波の活動性. 第 13 回日本臨床環境医学会総会, 2004. 7, 旭川.
 9. Wu Z, Yamaguchi Y: Homeostatic regulation of synaptic plasticity required in one-trial sequence learning, The 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2003), 2003. 11, New Orleans, U. S. A.
 10. 佐藤直行, 山口陽子: Object-place memory as formation of a cognitive map based on a theory of theta phase coding in the hippocampus, The 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2003), 2003. 11, New Orleans, U. S. A.
 11. 水原啓暁, 西山宣昭, 三分一史和, 山口陽子: 思考課題下の Fm θ に関連した後頭からの θ 活動の抽出, 第 25 回 Fm theta 研究会, 2003. 2, 大阪.
 12. 田淵英一, Ho Son Anh, 梅野克身, 堀 悦郎, 小野武年, 西条寿夫: Multiple single neuronal recordings from multiple limbic regions from freely moving rats. 第 26 回日本神経科学大会, 2003. 7, 名古屋.
 13. 堀 悦郎, 小野武年, 西条寿夫: Not only fear- the role of amygdala in social recognition-. 第 26 回日本神経科学大会, シンポジウム, 2003. 7, 名古屋.
 14. Ho S. A, Tabuchi E, Umeno K, Hori E, Ono T, and Nishijo H.: Information processing between hippocampal and posterior cingulate cortical neurons in freely behaving rats. 第 50 回中部生理学会, 2003. 10, 犬山.
 15. Dayawansa S, Umeno K, Hori E, Tabuchi E, Ono T, Nagashima Y, Oosu H, Yada Y, Suzuki T, and Nishijo H.: Effects of Cedrol inhalation on autonomic functions, EEGs, and cerebral blood flow in an anosmic patient. 第 50 回中部生理学会, 2003. 10, 犬山.
 16. 西条寿夫, 上野照子, 小野武年: 海馬体破壊および老齢ラットの学習障害に対する紅参の改善作用. 第 80 回日本生理学会大会, シンポジウム, 2003. 3, 福岡.
 17. 田積 徹, 堀 悦郎, 種部恭子, 梅野克身, 田淵英一, 上野照子, 小野武年, 西条寿夫: 仔ラットの行動に及ぼす胎生期母体ストレスの影響: 雌雄差の検討. 第 80 回日本生理学会, 2003. 3, 福岡.
 18. 小林宏一郎, 佐々木聡, 橋本秀仁, 内川義則, 山口陽子, 能登宏七: 迷路課題による Fm θ

- 波の計測と解析-第2報-, ライフサポート学会大会, 2003. 5, 富山.
19. Sato N, Yamaguchi Y: A Neural Network model of the hippocampus with theta phase precession for object-place memory, The 9th International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2002), 2002. 11, Singapore.
 20. Nishiyama N, Mizuhara H, Miwakeichi F, Yamaguchi Y: Theta episodes observed in human scalp EEG during virtual navigation -Spatial distribution and task dependence-, Proceeding of 9th International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2002), No. 2195, 2002. 11, Singapore.
 21. Wagatsuma H, Yamaguchi Y: A Hippocampal Network with Asymmetric Connections for Episodes in Maze alternation task, The 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2002), 2002. 11, Orlando, U. S. A.
 22. Wu Z, Yamaguchi Y: Velocity dependent change in firing rate of rat hippocampal cells is necessary for memory encoding by theta phase precession, The 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2002), 2002. 11, Orlando, U. S. A.
 23. Yamaguchi Y, Fujii J, McNaughton B, Barnes C, Lipa P: Coupling between theta phase precession and experience dependent place field plasticity in rat hippocampal pyramidal cells, The 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2002), 2002. 11, Orlando, U. S. A.
 24. 西山宣昭, 水原啓暁, 三分一史和, 山口陽子: 仮想迷路探索におけるヒト頭皮シータ振動の同期現象, 第40回日本生物物理学会年会, 2002. 11, 名古屋.
 25. 山口陽子: 海馬の動的神経機構を基礎とする状況依存的知能の設計原理, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」第3回公開シンポジウム, 2002. 5, 東京.
 26. 西条寿夫, 梅野克身, 高倉大匡, D. Samantha, 小野武年, 永嶋義直, 大須弘之, 矢田幸博, 鈴木敏幸: 天然香料セドロールの自律神経系および脳波活動に及ぼす作用. 第79回日本生理学会大会, 2002. 3, 広島.
 27. 西山宣昭, 山口陽子: 暗算、迷路課題における前頭部及び頭頂部シータリズムの位相同期, 第24回 Fm theta 研究会, 2002. 2, 大阪.
 28. Nishijo H, Hori E, Tazumi T, Ono T: Neuronal responses to facial expressions in and around the amygdala of monkeys. International Symposium-Limbic and Association Cortical System-Basic, Clinical and Computational Aspects, 2002, 10, Toyama, Japan.
 29. Dayawansa S, Umeno K, Nagashima Y, Oosu H, Yada Y, Suzuki T, Ono T, Nishijo H: Inhalation of natural fragrance "cedrol" modified EEGs and autonomic activity. 第49回中部生理学会, 富山, 2002. 10.
 30. 酒井重数, 梅野克身, 堀悦郎, 田渕英一, 小野武年, 西条寿夫: 脳波および末梢呼吸循環系へ及ぼす鍼刺激の効果. 第49回中部生理学会, 富山, 2002. 10.
 31. 田積徹, 堀悦郎, 種部恭子, 梅野克身, 田渕英一, 上野照子, 斉藤滋, 小野武年, 西条寿夫: ラットの行動および脳発達に及ぼす胎生期反復寒冷ストレスの影響. 第62回日本動物心理学会, 2002. 8, 京都.

32. 田積 徹, 堀 悦郎, 種部恭子, 梅野克身, 田渕英一, 上野照子, 斉藤 滋, 小野武年, 西条寿夫: 仔ラットの情動および脳発達に及ぼす胎生期母体ストレスの影響. 第79回日本生理学会大会, 2002. 3, 広島.
33. 小林宏一郎, 能登宏七, 山口陽子, 佐々木聡, 橋本秀仁, 内川義則: 迷路課題による Fm θ 波の計測と解析, ライフサポート学会大会, 2002. 9, 富山.
34. 小林宏一郎, 山口陽子, 佐々木聡, 橋本秀仁, 内川義則: 迷路課題における記憶に着目した Fm θ 波の計測, 日本エムイー学会, 2002. 5, 京都
35. Yamaguchi Y: From phase coding in the hippocampus to brain-style intelligence, JST CREST- University of Arizona meeting, 2001. 11, Tucson, U. S. A.
36. 佐藤直行, 山口陽子: Memory storage of temporal sequence by theta phase precession in the hippocampus -A theoretical study, JST CREST- University of Arizona meeting, 2001. 11, Tucson, U. S. A.
37. Yamaguchi Y: Synchronization of theta rhythms as neural dynamics encoding episodic memory, France-Japan Cognitive Neuroscience Symposium, 2001. 9, Saitama,
38. Nishiyama N, Yamaguchi Y: Human EEG theta in the spatial recognition task, World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Information (SCI2001), 2001. 7, Orlando, U. S. A.
39. 田渕英一, 梅野克身, 堀 悦郎, 小野武年, 西条寿夫: 自由行動下ラット異種脳領域におけるニューロン間の相互相関解析. 第48回中部日本生理学会, 2001. 10, 愛知.
40. 田渕英一, 梅野克身, 堀 悦郎, 小野武年, 西条寿夫: 自由行動下ラットの多種脳領域からのニューロン活動記録. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 2001. 9, 京都.
41. Sato N, Haga N, Yamaguchi Y: The temporal structure of the memory storage in the theta phase precessing model of the hippocampus, The 7th International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2000), 2000. 11, Daejeon, Korea.

(2c) ポスター発表(国内 74 件、海外 65 件)

1. 佐藤直行, 山口陽子: 海馬シータ位相歳差による物一場所連合記憶の階層ネットワーク: 物の移動におけるネットワーク構造の検討、脳と心のメカニズム第5回冬のワークショップ, 2005. 1, 北海道.
2. 青田佳人, 山口陽子: 経験の記憶の編集を用いた学習アルゴリズムの動的環境への適用. 脳と心のメカニズム第5回冬のワークショップ, 2005. 1, 北海道.
3. 小林恒之, Samantha Dayawansa, 堀悦郎, 梅野克身, 小野武年, 西条寿夫: ラット海馬体場所細胞における文脈表現の多重性, 脳と心のメカニズム 第5回冬のワークショップ, 2005. 1, 北海道
4. 我妻広明, 山口陽子: 海馬シータ位相コードによる場所の曖昧性を含む異なるエピソードの学習, 第42回日本生物物理学会年会, 2004. 12, 京都.
5. Sato N, Yamaguchi Y: Memory of object-place association and object relocation formed as a Hierarchical Associative Network with Theta Phase Coding, 第27回日本神経科学大会・第47回日本神経化学学会大会 合同大会 (Neuro2004), 2004. 9,

- 大阪.
6. Mizuhara H, Wang L, Kobayashi K, Yamaguchi Y: Phase synchronization in theta rhythm indexes global cortical networks: A study of simultaneous fMRI and EEG, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学会大会 合同大会 (Neuro2004), 2004. 9, 大阪.
 7. Euston D, McNaughton B: Temporal compression of spike patterns during reactivation in the rat medial prefrontal cortex, Society for Neuroscience Abstracts, Program No. 329.23, 2004.
 8. Hori E, Tazumi T, Umeno K, Tabuchi E, Ono T, Nishijo H: Neural responses to facial expressions and actions of other individuals in the monkey amygdala. 34rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2004.10, San Diego.
 9. Tazumi T, Hori E, Tabuchi E, Umeno K, Ono T, Nishijo H: Neuronal responses to gaze and head directions of other individuals in and around the monkey amygdala. 34rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2004.10, San Diego.
 10. Umeno K, Dayawansa S, Tubota M, Hori E, Tabuchi E, Nagashima Y, Mitobe H, Yada Y, Suzuki T, Ono T, Nishijo H: Effects of direct Cedrol-inhalation into the lower airway on autonomic nervous activity in totally laryngectomized patients. 34rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2004.10, San Diego.
 11. Nishijo H, Ho S.A, Tabuchi E, Umeno K, Hori E, Ono T: Hippocampal CA1 neurons repond to gustatory stimuli in freely behaving rats. 34rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2004.10, San Diego.
 12. Dayawansa S, Kobayashi T, Umeno K, Hori E, Tazumi T, Tabuchi E, Ono T, Nishijo H: Task-dependent and -independent hippocampal neuronal activity of rats during passive translocation with locomotion on a treadmill. 34rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2004.10, San Diego.
 13. Takatsuki K, Kawahara S, Mishina M, Kirino Y: Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval, Ohio Miami Valley Chapter Society for Neuroscience, 2004.5, Cincinnati, USA.
 14. Takehara K, Kawahara S, Kirino Y: Systems consolidation requires post-learning activation of the cortical NMDA receptors, Neurons and Memory - The 2nd Neuron Satellite Meeting, 2004.10, San Diego, USA.
 15. Takehara K, Kawahara S, Kirino Y: Systems consolidation requires post-learning activation of the cortical NMDA receptors, 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2004. 10, San Diego, USA.
 16. Kato Y, Takatsuki K, Kawahara S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Different contribution of NMDA receptors to the eyeblink conditioning between GluR $\delta 2$ mutant mice and wild-type mice, 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2004.10, San Diego, USA.
 17. Takatsuki K, Kawahara S, Mishina M, Kirino Y: Characterization of the

- hippocampal theta rhythm in wild-type and glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval, 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2004.10, San Diego, USA.
18. Kirino Y, Kato Y, Kawahara S: Age effect on delay eyeblink conditioning in mice, 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2004.10, San Diego, USA.
 19. Sakamoto T, Takatsuki K, Kawahara S, Kirino Y, Niki H, Mishina M: Role of hippocampal NMDA receptors in trace eyeblink conditioning, 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2004.10, San Diego, USA.
 20. Takehara K, Kawahara S, Kirino Y: Systems consolidation requires the post-learning activation of cortical NMDA receptors, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学会大会合同大会, 2004.9, 大阪.
 21. Kato Y, Takatsuki K, Kawahara S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Different contribution of NMDA receptors to the eyeblink conditioning between GluR $\delta 2$ mutant mice and wild-type mice, 第 27 回日本神経科学大会・第 47 回日本神経化学会大会合同大会, 2004.9, 大阪.
 22. 堀 悦郎, 田積 徹, 梅野克身, 田渕英一, 小野武年, 西条寿夫:情動発現および社会的認知に関連したサル扁桃体ニューロン活動. 第 81 回日本生理学会, 2004.6, 札幌.
 23. 梅野克身, ダヤワンサ サマンサ, 坪田雅仁, 堀 悦郎, 田渕英一, 永嶋義直, 水戸部裕之, 矢田幸博, 鈴木敏幸, 小野武年, 西条寿夫:口頭全摘患者におけるセドロール吸入の自律神経機能への効果. 第 81 回日本生理学会, 2004.6, 札幌.
 24. Wu Z, Yamaguchi Y: Conserving total synaptic weights ensures successful one-trial sequence learning, The proceedings of the 2003 annual conference of the Japanese Neural Network Society, pp. 116-117, 2003.9, 東京.
 25. 水原啓暁, 王力群, 小林宏一郎, 山口陽子: fMRI/EEG 同時計測によるヒト認知課題時の EEG 活動関連 BOLD 変化の抽出, 日本神経回路学会 第 13 回全国大会 (JNNS2003), 2003.9, 東京.
 26. 佐藤直行, 山口陽子: 海馬シータ位相コードを用いた物体-場所連合記憶の神経回路モデル, 日本神経回路学会 第 13 回全国大会 (JNNS2003), 2003.9, 東京.
 27. Ellmore T, Lindstedt E, McNaughton B: Testing a visual motion hypothesis of path integration: Humans can estimate distance and direction using only optic flow, Society for Neuroscience Abstracts, Program No 518.5, 2003.
 28. Towers D, Ellmore T, McNaughton B: Spatial navigation by rhesus monkeys in a virtual environment by exclusively visual cues, Society for Neuroscience Abstracts, Program No 518.6, 2003.
 29. Euston D, Roop R, McNaughton B: Lack of sequence disambiguation in rat medial prefrontal cortex ensembles, Society for Neuroscience Abstracts, Program No 519.13, 2003.
 30. Furusawa A, Tabuchi E, Umeno K, Hori E, Ono T, Nishijo H: Context-dependent neural responses during a conditional delayed stimulus-response association task in the rat hippocampal formation. 33rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2003.11,

- New Orleans.
31. Sakai S, Umeno K, Hori E, Tabuchi E, Uwano T, Ono T, Nishijo H: EEGs and autonomic changes during acupuncture stimulation. 33rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2003. 11, New Orleans.
 32. Nishijo H, Kazui K, Hori E, Tabuchi E, Umeno K, Sasaki K, Ono T: Spatial correlates of monkey hippocampal neurons during navigation in a virtual space. 33rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2003. 11, New Orleans.
 33. Tabuchi E, San H. A, Umeno K, Hori E, Ono T, Nishijo H: Multiple single neuronal recordings from multiple limbic regions from freely moving rats. 33rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2003. 11, New Orleans.
 34. Dayawansa S, Umeno K, Hori E, Tabuchi E, Kobayashi T, Ono T, Nagashima Y, Oosu H, Yada Y, Suzuki T, Nishijo H: Effects of Cedrol inhalation on autonomic functions, EEGs, and cerebral blood flow. 33rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2003. 11, New Orleans.
 35. Umeno K, Dayawansa S, Hori E, Tabuchi E, Kitabayashi N, Yamaguchi Y, Ono T, Nishijo H: Significant coherent relations between autonomic functions and theta-band EEG activity during jogging imagery. 33rd Ann. Meet. Soc. Neurosci, 2003. 11, New Orleans.
 36. 梅野克身, ダヤワンサ サマンサ, 北林伸英, 堀悦郎, 田淵英一, 山口陽子, 小野武年, 西条寿夫: Coherence between theta-band EEGs and autonomic activity increased during a jogging imagery task ジョギング課題中に増加した自律神経活動と脳波シータ帯域のコヒーレンス, 第26回日本神経科学大会, 2003. 7, 名古屋.
 37. 酒井重数, 梅野克身, 堀悦郎, 田淵英一, 小野武年, 西条寿夫: EEGs and autonomic changes during acupuncture stimulation. 第80回日本生理学会, 2003. 3, 福岡.
 38. 堀悦郎, 田積徹, 田淵英一, 梅野克身, 永福智志, 小野武年, 西条寿夫: サル扁桃体における表情応答ニューロン, 脳と心のメカニズム 第3回冬のワークショップ, 2003. 1, 北海道
 39. Kawahara S, Tatsuno M, Dees J, Bohne K, Lindstedt E, Houston F, McNaughton B: Place-dependent discrimination of trace interval in classical eyeblink conditioning, Society for Neuroscience Abstracts, Program No 519.14, 2003.
 40. Kotani S, Kawahara S, Kirino Y: Purkinje cell activities during classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs, 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2003. 11, New Orleans, USA.
 41. Takehara K, Kawahara S, Kirino Y: NMDA receptors in the medial prefrontal cortex are crucial for memory formation during trace eyeblink conditioning, 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2003. 11, New Orleans, USA.
 42. Ikeda T, Suzuki M, Morita M, Kawahara S, Hashikawa T, Kirino Y, Itohara S: Inducible impairment in motor coordination, acquisition, and expression of motor memory, 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2003. 11, New

Orleans, USA.

43. 高月香菜子, 川原茂敬, 小谷定治, 福永悟史, 森寿, 三品昌美, 桐野豊: 小脳長期抑圧障害マウスの瞬目反射条件付けにおける海馬の役割—記憶の保持に対する海馬の関与の時間依存的変化—, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3, 長崎.
44. 小谷定治, 川原茂敬, 桐野豊: 瞬目反射条件付けのタイミングにおける小脳皮質の関与, 日本薬学会第 123 年会, 2003. 3, 長崎.
45. 小谷定治, 川原茂敬, 桐野豊: 瞬目反射学習に伴うプルキンエ細胞活動の変化の解析, 第 26 回日本神経科学大会, 2003. 7, 名古屋.
46. 竹原可織, 川原茂敬, 桐野豊: 海馬依存的運動学習における前頭前野 NMDA 受容体の長期記憶形成への関与, 第 26 回日本神経科学大会, 2003. 7, 名古屋.
47. 竹原可織, 川原茂敬, 桐野豊: 海馬依存的運動学習における記憶保持回路の時間依存的再構成, 第 41 回日本神経化学会・日本生物物理学会合同年会, 2003. 9, 新潟.
48. 佐々木聡, 小林宏一郎, 渋谷美貴, 王力群, 山口陽子, 内川義則: ゲーム課題による Fm θ 波の計測と興味を指標とした解析, 日本エムイー学会, 2003. 6, 北海道.
49. 渋谷美貴, 小林宏一郎, 佐々木聡, 王力群, 山口陽子, 内川義則: 記憶課題における Fm θ 波の計測, 日本エムイー学会, 2003. 6, 北海道.
50. 我妻広明, 山口陽子: 二分岐迷路課題における 2 つのエピソードの記録に関する海馬位相歳差モデルの検討, 東京電機大学総合研究所フロンティア共同研究センター合同研究発表会, 2002. 10, 埼玉.
51. 佐藤直行: A Neural Network of the Hippocampus with Theta Phase Precession for Object-Place Memory, The 5th BSI Retreat 2002, 2002. 10, 埼玉.
52. 我妻広明, 山口陽子: 二分岐迷路課題における 2 つのエピソードの記録に関する海馬位相歳差モデルの検討, 日本神経回路学会 第 12 回全国大会 (JNNS2002), 2002. 9, 鳥取.
53. 佐藤直行, 山口陽子: シータ位相歳差を用いた物体-場所連合の海馬神経回路モデル, 日本神経回路学会 第 12 回全国大会 (JNNS2002), 2002. 9, 鳥取.
54. 水原啓暁, 山口陽子, 西山宣昭, 三分一史和: 空間思考課題下における頭皮脳波シータリズムの時空間パターン, 日本神経回路学会 第 12 回全国大会 (JNNS2002), 2002. 9, 鳥取.
55. 堀悦郎, 田積徹, 永福智志, 田淵英一, 梅野克身, 小野武年, 西条寿夫: サル扁桃体ニューロンの顔表情識別性応答. 第 25 回日本神経科学大会, 2002. 7, 東京.
56. 梅野克身, ダヤワンサ サマンタ, 高倉大匡, 堀悦郎, 田淵英一, 小野武年, 西条寿夫: 外部制御による空間移動連想課題中のヒト脳波の課題依存的な活動性. 第 25 回日本神経科学大会, 2002. 7, 東京.
57. Furusawa A. A, Tabuchi E, Umeno K, Hori E, Ono T, and Nishijo H.: Context-dependent theta oscillation of rat hippocampal neurons during conditional delayed stimulus-response association task. 第 25 回日本神経科学大会, 2002. 7, 東京.
58. ダヤワンサ サマンタ, 梅野克身, 高倉大匡, 小野武年, 永嶋義直, 大須弘之, 矢田幸博, 鈴木敏幸, 西条寿夫: Autonomic and EEG responses in Cedrol inhalation.

- 第 25 回日本神経科学大会, 2002. 7, 東京.
59. 山口陽子, 青田佳人, 藤井順: ラット海馬場所細胞のシータ位相歳差: 記憶を作るダイナミクスとしての実験的検証, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」第 3 回公開シンポジウム, 2002. 5, 東京.
 60. 佐藤直行, 武志華, 我妻広明, 山口陽子: 海馬シータ位相歳差にエンコードされたエピソード記憶のダイナミクス-神経回路モデルによる理論的研究-, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」第 3 回公開シンポジウム, 2002. 5, 東京.
 61. 山口陽子: 状況の文脈の脳内表現: 海馬の記憶のダイナミクスから知能へ, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」第 3 回公開シンポジウム, 2002. 5, 東京.
 62. Furusawa A. A, Tabuchi E, Umeno K, Hori E, Ono T, Nishijo H: Neuronal response in the rat hippocampal formation during a conditional delayed stimulus-response association task. 第 79 回日本生理学会大会, 2002. 3, 広島.
 63. 梅野克身, 高倉大匡, ダヤワンサ サマンタ, 堀悦郎, 田渕英一, 小野武年, 西条寿夫: 空間連想課題における課題依存的なシータ波のコヒーレンス解析. 第 79 回日本生理学会大会, 2002. 3, 広島.
 64. 西山宣昭, 山口陽子: 仮想迷路探索時におけるヒト脳波シータリズムの位相同期, 脳と心のメカニズム第 2 回冬のワークショップ, 2002. 1, 北海道.
 65. Wagatsuma H, Yamaguchi Y: Different episodes can be encoded in direction-independent place cells firings in a Y-maze alternation task, 脳と心のメカニズム第 2 回冬のワークショップ, 2002. 1, 北海道.
 66. 武志華, 山口陽子: Storage of place field sequences in the hippocampal network with theta phase precession: Effectiveness of input-dependent hebbian learning rule, 脳と心のメカニズム第 2 回冬のワークショップ, 2002. 1, 北海道.
 67. Hoffman K, McNaughton B: Preserved temporal order of memory trace reactivation in macaque neocortical ensembles, Society for Neuroscience Abstracts, Program No. 678. 8, 2002.
 68. Bower M, Euston D, Roop R, Gebara N, McNaughton B: How an ambiguous sequence is learned determines how the hippocampus encodes it. Society for Neuroscience Abstracts, Program No. 678. 13, 2002.
 69. Yamaguchi Y, Fuji J, McNaughton B, Barnes C, Lipa P: Coupling between theta phase precession and experience dependent place field plasticity in rat hippocampal pyramidal cells. Society for Neuroscience Abstracts, Program No. 8. 1, 2002
 70. Dayawansa S, Umeno K, Nagashima Y, Oosu H, Yada Y, Nakamura K, Ono T, Nishijo H: EEG, cardiovascular and respiratory changes in Cedrol inhalation. 32th Ann. Meet. Soc. Neurosci. 2002. 11, Orlando, USA.
 71. Umeno K, Dayawansa S, Hori E, Tabuchi E, Kobayashi T, Ono T, Nishijo H: Coherent theta activity during mental imagery navigation in humans. 32th Ann. Meet. Soc.

- Neurosci. 2002.11, Orlando, USA.
72. Furusawa A.A, Tabuchi E, Umeno K, Hori E, Ono T, Nishijo H: Significance of theta oscillation of rat hippocampal neurons in context-dependent behaviors. 32th Ann. Meet. Soc. Neurosci. 2002, 11, Orlando, USA.
 73. Hori E, Tazumi T, Tabuchi E, Umeno K, Eifuku S, Ono T, Nishijo H: Monkey amygdalar neuron responses selective to human facial expression. 32th Ann. Meet. Soc. Neurosci. 2002.11, Orlando, USA.
 74. Kazui K, Hori E, Tabuchi E, Umeno K, Sasaki H, Ono T, Nishijo H: Navigation in a virtual space activated monkey hippocampal neurons. International Symposium-Limbic and Association Cortical System- Basic, Clinical and Computational Aspects , 2002. 10, Toyama, Japan.
 75. Furusawa A.A, Tabuchi E, Umeno K, Hori E, Ono T, Nishijo H: Context- dependent and licking correlated theta oscillation of rat hippocampal neurons during conditional delayed stimulus-response association task. International Symposium -Limbic and Association Cortical System-Basic, Clinical and Computational Aspects, 2002.10, Toyama, Japan.
 76. Umeno K, Takakura H, Hori E, Tabuchi E, Miyamoto K, Ono T, Nishijo H: Imagery navigation evoked coherent theta wave oscillation in humans. International Symposium-Limbic and Association Cortical System- Basic, Clinical and Computational Aspects, 2002.10, Toyama, Japan.
 77. Hori E, Tazumi T, Eifuku S, Tabuchi E, Umeno K, Ono T, Nishijo H: Preferential responses of the monkey amygdalar neurons to facial expression of familiar persons. International Symposium -Limbic and Association Cortical System-Basic, Clinical and Computational Aspects, 2002.10, Toyama, Japan.
 78. Takehara K, Kawahara S, Kirino Y: Time-dependent reorganization of the brain circuitry underlying memory retention in trace eyeblink conditioning, 32nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2002.11, Orlando, USA.
 79. 小谷定治, 川原茂敬, 桐野豊: 瞬目反射条件付けの刺激間隔シフトに伴うプルキンエ細胞活動の変化の解析, 第25回神経科学大会, 2002.7, 東京.
 80. 竹原可織, 川原茂敬, 桐野豊: 海馬依存的運動学習における長期記憶回路の時間依存的再構成, 第25回日本神経科学大会, 2002.7, 東京.
 81. 竹原可織, 川原茂敬, 桐野豊: 海馬依存的運動学習における長期記憶回路の時間依存的再構成, 「脳を創る」第3回公開シンポジウム, 2002.5, 東京.
 82. 高月香菜子, 川原茂敬, 小谷定治, 森寿, 三品昌美, 桐野豊: 小脳長期抑圧障害マウスの瞬目反射条件付けにおける海馬の関与」日本薬学会第122年会, 2002.3, 千葉.
 83. 小谷定治, 川原茂敬, 桐野豊: 瞬目反射条件付けのタイミングにおける小脳皮質の関与, 日本薬学会第122年会, 2002.3, 千葉.
 84. 竹原可織, 高月香菜子, 川原茂敬, 桐野豊: 瞬目反射学習の記憶保持に対する海馬の関与の時間依存的変化, 日本薬学会第122回年会, 2002.3, 千葉.

85. Takatsuki K, Kawahara S, Kishimoto Y, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Hippocampal damage disrupts cerebellar LTD-independent eyeblink conditioning in mice lacking glutamate receptor subunit $\delta 2$, 脳と心のメカニズム第2回冬のワークショップ, 2002.1, 北海道.
86. Kotani S, Kawahara S, Kondo M, Yamamoto H, Kirino Y: Retention of eyeblink conditioned response after decerebration, 脳と心のメカニズム第2回冬のワークショップ, 2002.1, 北海道.
87. Yamaguchi Y: Theta phase coding in the hippocampus for memory storage, Dynamical Neuroscience IX, Satellite to Annual meeting of Society for Neuroscience, 2001.11, San Diego, U. S. A.
88. Yamaguchi Y: Theta phase coding in the hippocampus for the memory storage, The 2nd RIKEN-MIT Neuroscience Symposium, 2001.11, Boston, U. S. A.
89. Aota Y, Yamaguchi Y, McNaughton B, Lipa P: The two components of theta phase precession in rat hippocampal neurons, JST CREST- University of Arizona meeting, 2001.11, Tucson, U. S. A.
90. Aota Y, Yamaguchi Y, McNaughton B, Lipa P, Sofuku T: Bimodal distribution of theta phase precession in rat hippocampus, The 2nd RIKEN-MIT Neuroscience Symposium, 2001.11, Boston, U. S. A.
91. 佐藤直行, 山口陽子: A theoretical estimation of the memory storage of the temporal sequence by theta phase precession in the hippocampus, The 2nd RIKEN-MIT Neuroscience Symposium, 2001.11, Boston, U. S. A.
92. 佐藤直行, 山口陽子: The memory storage of the temporal sequence by theta phase precession in the hippocampus - A theoretical study, The 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2001), 2001.11, San Diego, U. S. A.
93. Wagatsuma H, Yamaguchi Y: "A Neural Network of the Cognitive Map Formed by Integration of Episodic Memories," The Joint Symposium for Advances Science and Twechnology, 2001.10, Saitama.
94. 堀悦郎, 田積徹, 永福智志, 田渕英一, 梅野克身, 小野武年, 西条寿夫: 表情識別遅延非見本合わせ課題におけるサル扁桃体ニューロンの応答性. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 2001.9, 京都.
95. 高倉大匡, 梅野克身, 堀悦郎, 田渕英一, 宮本啓一, 小野武年, 西条寿夫: 音順列記憶課題における事象関連電位と加齢による記銘力低下. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 2001.9, 京都.
96. 梅野克身, 高倉大匡, 堀悦郎, 田渕英一, 宮本啓一, 小野武年, 西条寿夫: 空間移動連想課題におけるヒト θ 波の課題依存的な活動性. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 2001.9, 京都.
97. 数井健一, 堀悦郎, 田渕英一, 梅野克身, 佐々木和男, 小野武年, 西条寿夫: 仮想空間移動課題におけるサル海馬体ニューロンの応答性. 第24回日本神経科学・第44回日本神経化学合同大会, 2001.9, 京都.
98. Wu Z, Yamaguchi Y: Storage of spatio-temporal sequences in the hippocampal model

- through spike-timing-dependent synaptic plasticity, The 4th International Conference on Biological Physics (ICBP 2001), 2001. 7-8, Kyoto
99. Nishiyama N, Yamaguchi Y: Human EEG theta rhythm as spatio-temporal patterns during virtual maze navigation, The 4th International Conference on Biological Physics (ICBP 2001), 2001. 7, Kyoto.
 100. Yamaguchi Y: Synchronization of the brain as a neural principle for emergent intelligence, The 4th BSI Retreat 2001, 2001. 10, Kanagawa.
 101. 佐藤直行, 山口陽子: 海馬のシータ位相歳差の記憶貯蔵能力の検証—過的な時系列入力の記憶保存と学習の効果, 日本神経回路学会 第 11 回全国大会 (JNNS2001), 2001. 9, 奈良.
 102. 大川智士, 齊藤恵一郎, 山口陽子: 時間遅れを伴う合成母音の認識における特徴結合の研究, 日本神経回路学会 第 11 回全国大会 (JNNS2001) 論文集, pp. 59-60, 2001. 9, 奈良,
 103. 堀口洋一, 山口陽子: 波動ソナグラフ仮説に基づく聴覚神経回路モデルにおける母音認識, 日本神経回路学会 第 11 回全国大会 (JNNS2001) 論文集, pp. 55-56, 2001. 9, 奈良.
 104. 我妻広明, 山口陽子: 海馬シータ位相歳差による認知地図モデルにおける時系列情報の統合, 日本神経回路学会 第 11 回全国大会 (JNNS2001), 2001. 9, 奈良.
 105. 山口陽子: 海馬の動的神経機構を基礎とする状況依存的知能の設計原理, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」 第 2 回公開シンポジウム, 2001. 6, 東京.
 106. 佐藤直行, 山口陽子: 海馬のシータ位相歳差は必要か? 多様な入力の時間特性に対する記憶貯蔵能力の検証, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」 第 2 回公開シンポジウム, 2001. 6, 東京.
 107. 青田佳人, 早福太郎, 山口陽子, Lipa P, McNaughton B: 海馬のシータリズム依存活動が示唆する回路のダイナミクス—場所細胞発火確立分布の EM 法による推定から—, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」 第 2 回公開シンポジウム, 2001. 6, 東京.
 108. Bower M, Euston D, Gebara N, McNaughton B: The role of the hippocampus in disambiguating context in a sequence task, Society for Neuroscience Abstracts, 27:835, 2001.
 109. Hoffman K, McNaughton B, Lipa P, Ellmore T, Stengel K: Spontaneous reactivation of recent memory traces in macaque neocortical ensembles, Society for Neuroscience Abstracts, 27:1699, 2001.
 110. Ellmore T, Spitler K, Marcus P, Battaglia F, Lipa P, Fuglevand A, McNaughton B: Relationship of muscle activity to hippocampal theta rhythm during complex voluntary movement. Society for Neuroscience Abstracts, 27:1699, 2001.
 111. Aota Y, Yamaguchi Y, Lipa P, Sofuku T, McNaughton B: The two components of theta phase precession in rat hippocampal neurons, Society for Neuroscience Abstracts, 27:1699, 2001.
 112. Umeno K, Takakura H, Sakai S, Miyamoto K, Tamura R, Ono T, Nishijo H:

- Relationship between gamma-EEG and autonomic functions during performance of mental arithmetic. 31th Ann. Meet. Soc. Neurosci. 2001. 11, San Diego, U.S.A.
113. Takakura H, Umeno K, Hori E, Tabuchi E, Miyamoto K, Ono T, Nishijo H: Analyses of event-related potentials in a sound-sequence discrimination task in young and aged humans. 31th Ann. Meet. Soc. Neurosci. 2001. 11, San Diego, U.S.A.
 114. Takatsuki K, Kawahara S, Kishimoto Y, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Hippocampal damage disrupts cerebellar LTD-independent eyeblink conditioning in mice lacking glutamate receptor subunit $\delta 2$, 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2001.11, San Diego, U.S.A.
 115. Kawahara S, Kondo M, Kotani S, Yamamoto H, Kirino Y: Retention of eyeblink conditioned response after decerebration, 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2001.11, San Diego, U.S.A.
 116. Kotani S, Kawahara S, Kirino Y: Comparison of the eyeblink classical conditionings in the decerebrate and the intact guinea pigs, 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2001.11, San Diego, U.S.A.
 117. Suzuki M, Kawahara S, Kirino Y: The role of cerebellar LTD in classical eyeblink conditioning: the effect of NO inhibition in wild type mice, 31st Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2001.11, San Diego, U.S.A.
 118. Takatsuki K, Kawahara S, Kotani S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Hippocampal damage disrupts eyeblink conditioning in mice lacking glutamate receptor subunit $\delta 2$, 4th International Conference of Biological Physics, 2001. 7-8, Kyoto, Japan.
 119. 川原茂敬, 近藤真由美, 小谷定治, 山本晴彦, 桐野豊: トレース瞬目反射学習における上位中枢の関与, 日本生物物理学会第 39 回年会, 2001.10, 大阪.
 120. 竹原可織, 高月香菜子, 川原茂敬, 桐野豊: 瞬目反射学習の記憶保持に対する海馬の関与の時間依存的変化, 日本生物物理学会第 39 回年会, 2001.10, 大阪.
 121. 小谷定治, 川原茂敬, 桐野豊: 除脳モルモットと intact モルモットにおける瞬目反射条件付けの比較, 第 45 回日本薬学会関東支部大会, 2001.10, 東京.
 122. 高月香菜子, 川原茂敬, 小谷定治, 森 寿, 三品昌美, 桐野 豊: 小脳長期抑圧障害マウスの瞬目反 射条件付けにおける海馬の関与, 第 24 回日本神経科学・第 44 回日本神経化学合同 大会, 2001.9, 京都.
 123. 小谷定治, 川原茂敬, 桐野豊: 除脳モルモットと intact モルモットにおける瞬目反 射条件付けの比較, 第 24 回神経科学第 44 回神経化学合同大会, 2001.9, 京都.
 124. 鈴木成教, 川原茂敬, 桐野豊: 瞬目反射条件付けにおける小脳 LTD の役割 NO 合成阻害の効果, 第 24 回神経科学第 44 回神経化学合同大会, 2001.9, 京都.
 125. Sato N, Yamaguchi Y: The temporal structure of the memory storage in the theta phase precessing model of the hippocampus, The 3rd BSI Retreat 2000, 2000.9, Kanagawa,
 126. Aota Y, Yamaguchi Y, McNaughton B: Two components of Theta Phase Precession in the Rat Hippocampus, The 3rd BSI Retreat 2000, 2000.9, Kanagawa, Japan.

127. 青田佳人, 山口陽子: ラット海馬場所細胞のシータ位相に依存した 2 種類の発火, 第 23 回 日本神経科学大会・第 10 回日本神経回路学会大会合同大会, 2000. 9, 神奈川.
128. 佐藤直行, 山口陽子: 海馬シータ位相歳差モデルにおける入力時系列と記憶貯蔵の時間特性, 第 23 回 日本神経科学大会・第 10 回日本神経回路学会大会合同大会, 2000. 9, 神奈川.
129. 佐藤直行, 山口陽子: The temporal structure of the memory storage in the theta phase precessing model of the hippocampus, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」第 1 回公開シンポジウム, 2000. 7, 東京.
130. 青田佳人, 山口陽子: ラット海馬場所細胞のシータ位相に依存した 2 種類の発火, 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的基礎研究推進事業 (CREST) 「脳を創る」第 1 回公開シンポジウム, 2000. 7, 東京.
131. Redish A, Battaglia F, Ekstrom A, Gerrard J, Lipa P, Rosenzweig E, McNaughton B, Barnes C: Hippocampal pyramidal cells located near each other anatomically do not show related spatial firing correlates, Society for Neuroscience Abstracts 26:982, 2000.
132. Rosenzweig E, Ekstrom A, Redish A, McNaughton B, Barnes C: Phase precession as an experience-independent process: Hippocampal pyramidal cell phase precession in a novel environment and under NMDA-receptor blockage, Society for Neuroscience Abstracts 26:982, 2000.
133. Yamaguchi Y, Gothard K, McNaughton B: Hippocampal phase coding and information dynamics, Society for Neuroscience Abstracts 26:982, 2000.
134. Bower M, Ellsworth E, Insel N, McNaughton B: Going there vs being there: Do hippocampus or parietal cortex activate representations of remote goals?, Society for Neuroscience Abstracts 26:983, 2000.
135. Kawahara S, Kotani S, Kirino Y: Trace eyeblink conditioning in the decerebrate guinea pig, 30th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2000.11, New Orleans, U. S. A.
136. Kishimoto Y, Kawahara S, Mori H, Mishina M, Kirino Y: Long-delay eyeblink conditioning is impaired in the mutant mice lacking glutamate receptor subunit $\delta 2$ or $\epsilon 1$, 30th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2000. 11, New Orleans, U. S. A.
137. 岸本泰司, 川原茂敬, 桐野豊, 森寿, 三品昌美: NMDA 型受容体 $\epsilon 1$ サブユニット欠損マウスの瞬目反射古典的条件付けにおける CS-US 刺激間隔依存的障害, 第 23 回日本神経科学学会神経回路学会合同大会, 2000. 9, 横浜.
138. 川原茂敬, 小谷定治, 桐野豊: 除脳モルモットを用いた瞬目反射条件付けの解析, 第 23 回日本神経科学学会神経回路学会合同大会, 2000. 9, 横浜.
139. 高月香菜子, 川原茂敬, 岸本泰司, 森寿, 三品昌美, 桐野 豊: 小脳長期抑圧障害マウスの瞬目反射条件付けに及ぼす scopolamine の効果, 第 23 回日本神経科学学会神経回路学会合同大会, 2000. 9, 横浜.

8 結び

本プロジェクトは、脳のリズム活動の発生と知能の働きとの間をつなぐために、理論と実験双方から、これもまた相互のつながりを探りながら研究が展開してきた。ラット海馬のリズム活動の実験データの理論との直接的な比較を可能にしたのはアリゾナ大学のグループであり、空間的な地図だけではない海馬神経活動のより総合的な機能の側面を霊長類まで含めて大きく解明したのが富山医科薬科大学グループである。東京大学グループは海馬と脳の他の領野の機能的なつながりの瞬目学習での変化から、電機大、岩手大のグループはヒトの脳波でのシータに関連する測定から、それぞれ海馬とリズムの働きを脳丸ごとの働きへの橋渡しとしての大きな手がかりを得た。理研グループの理論、および実験に携わるメンバーの活躍も、これらグループの直接間接の協力を助けられたものである。組織にわたる共同研究という、異なる分野間での協力に基づくこのような成果を得ることができたのは、クレストのプロジェクトにより始めて可能になったものであり、このような貴重な機会を戴いたこと、また継続的に様々な配慮、支援を戴いたことに対して、関係の皆さまにまず深く感謝したい。

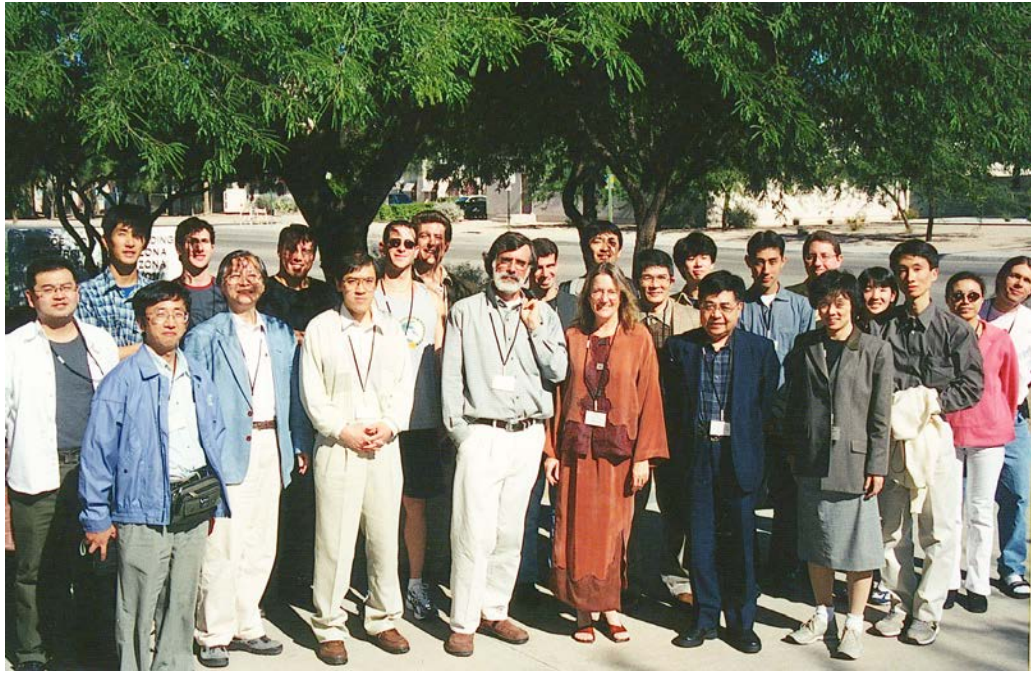
脳におけるリズムの存在とその重要性について、当研究代表者、山口が取り組む機会を得たのは、科学技術開発機構の前進である新技術開発事業団のお世話で実施されたERATO 水野バイオホロニクスプロジェクトの中である。それまでの生物システムの様々な知見を見るにつけ、リズムが要素をまとめてシステムとしての機能発現を担うのに重要な原理となっていることは、明白に期待されたが脳での実験事実の裏づけはない状態であった。ERATO プロジェクトの中で、様々な分野のあらたなメンバーと協力しながら視覚パターン認識の問題として一つの答えを見つけるのは、とても楽しい時期であった。同時に、視覚認識のモデルを考える中で、知覚情報を超えた情報としての認知地図の重要性と、海馬の働きに興味を持つようになった。しかし、海馬に関する実験的知見は当時不十分であり、有効な理論をすぐに展開することはできなかった。96年のアリゾナ大学のマクノートングループの実験データに出会って考える機会を得たことで、今回のプロジェクト研究としての展開が始めて可能になった。海馬の中で実際におきているリズム活動は、それまで知られていた脳のリズム現象とは大きく異なり、万一理論が先行して提出したとしても実験家に信じてもらえなかつただろう。ここで新たな実験事実にてあって、脳のリズムを学んだ上で研究を展開できたことは、歴史と人との出会いに支えられたもので、その幸運に感謝しなければならない。

本プロジェクトが始まる前の段階では海馬におけるリズムの存在と、認知地図仮説とはプロジェクト開始当時はどちらもあったが、別々の知見であり、関係がついていなかった。本研究では、電気生理のラット海馬で得られていたリズムの知見を基礎にした理論モデルによって、海馬の記憶の計算論的な側面として、認知地図の生成のための豊かな能力の存在を示すことができた。そしてこの研究はヒトの海馬関連記憶であるエピソードの表現にも深いつながりを持ちうることを示すことができた。これらの研究では海馬の実験研究の中心を担って来た研究者から関心のみならず心強い励ましを受けた。実験と理論をつなぐ

という計算論的神経科学のアプローチが有効な一步を刻むことが可能だという実感を持つことができた。

脳全体でのリズム活動への展開は本プロジェクトにおける一つの挑戦であったが、幸いなことに得られた結果はラット、ヒトいずれにおいてもリズムに基づく脳全域の認知機能ネットワークとしての展開の妥当性を明解に肯定するものであった。この展開において真に脳型知能の正面からの研究が可能になる。脳全域の回路の理論としての展開は、プロジェクトの次の試みに待つことにしたい。これもまた歴史の流れの中で神経科学は神経ダイナミクスの具体的な知見が次々と蓄積しており、これらを取り入れた研究を開始するのに機は熟しているように見える。本プロジェクトの最後の活動として、今後の展開を考えることを目的とした国際会議として2005年3月2-4日に理研脳センターと共催でワークショップを企画、準備中である。このワークショップでの実験理論からの最新の知見の検討を一つの手がかりにして、脳全域を視野に入れた知能システムの計算理論を展開したい。またこうした一連の機会が次の時代を担う若手になにかの問い掛けを生み出す直接間接のきっかけになることを祈るものである。

最後に本プロジェクト推進にあたり、絶えず様々なサポートを戴いた科学技術振興機構の本部、そして脳を創る領域事務所の皆さま、常に暖かく見守って下さった研究総括の甘利俊一先生に感謝致します。また、チームメンバーであるアリゾナ大学、富山医科薬科大学、東京大学、東京電機大学、岩手大学と理研脳センターの皆さんの協力、理研グループのクレスト研究員として研究に事務に奔走した佐藤直行さん、青田佳士さん、チーム全員に常に優しいまなざしをもちつつ全力で支えてくれた千葉めぐみさんの協力に感謝の意を表します。



2001年11月 ツーソン

メンバー写真



2003年10月 台場