

学習・記憶における海馬歯状回苔状線維について： 脳と教育

著者	柏原 恵龍
雑誌名	研究論集
巻	81
ページ	173-192
発行年	2005-02
URL	http://doi.org/10.18956/00006290

学習・記憶における海馬歯状回苔状線維について

— 脳と教育 —

柏原 恵 龍

はじめに

脳の奥まったところにある海馬は、まだその機能が十分にはわかっていないけれども、近年いくつかの働きがわかるようになってきた。神経生理学の発祥以来、生後脳のニューロンは減るばかりで増えることはないと言われ、動物やヒトにおいてストレスが原因となる海馬ニューロンの萎縮や細胞死も明らかになってきた。しかし20世紀末、動物だけでなく老年期のヒトにおいてもニューロンの新生が見い出されるようになってきた (Erikssonら、1998)。この海馬は新しい情報を学習・記憶するためにきわめて重要な器官であり、既存のニューロンとの結合によって、新しい情報を処理・貯蔵する能力が高まることになる。

本稿では海馬の位置と進化にふれ、海馬の記憶神経回路を通覧し、海馬が新しい情報を記憶するための重要な器官であることを述べる。嗅内野より貫通線維によって様々な知覚情報が歯状回顆粒細胞の樹状突起に送られ、この顆粒細胞をアンモン角の CA3 と繋いでいるのが苔状線維である。この苔状線維は他の中枢神経系の組織とは大きく異なる特徴をもっており、この顆粒細胞や苔状線維が新生ニューロンの成長したものなのである。ニューロンが他のニューロンと新しい結合を生み出すプロセスを学習というが、リドレー (2004) は、「人間が何かを無理にでも学習することによって、将来同じ問題に出会ったときに本能的に解決できるような環境作りをしている」、という。つまり「この学習が次第に本能へと置き換わっていくのだ」という。

1. 海馬の部位と進化

大脳皮質は左右の半球に分かれているが、この左右の半球を前後に垂直に二分し、断面を見ると、大きく発達した大脳皮質の内側に原皮質に属する辺縁系があり、その奥まったところに

本稿の中心課題となる海馬が左右対称な位置にある (Fig. 1)。海馬は、大脳皮質連合野からさまざまな感覚や思考に関わる情報を受け取り、それを記憶に貯蔵するための重要な働きをもっている。

大脳皮質は、古皮質 (paleocortex)、原皮質 (archicortex)、大脳新皮質 (cerebral neocortex) に分けられる。古皮質とよばれる部分はすべての脊椎動物にあり、原皮質は両生類以上に存在し、大脳新皮質への進化は哺乳類からである。感覚を受ける終脳の部分が急速に発達して新皮質という形に進化した哺乳類は、6層構造を持ち、表面の灰白質はなめらかである。Stephan, H. の進化指数によるとイタチやキツネザルの新皮質は8.3であるのに対して、ヒトでは156という著しい増加を示している。

海馬とその周辺は、最も古い皮質である古皮質に続く原皮質とよばれる部位に位置する。しかしこの古いヒトの原皮質や古皮質が、変化しないで古い機能を担い続けてきたわけではない。左右半球の連合野に機能的な左右差があるように、左の海馬を損傷すると言語的な記憶の貯蔵が、そして右の損傷では図形的・空間的な記憶の貯蔵が障害を受ける。このように、進化の過程において新しく大きく構造を発達させただけでなく、古くから存在する構造に新たな役割を割り当てることも、ヒトの脳を生み出した進化の一側面である。人類にいたる霊長類の歴史の中で、新皮質の中でも連合野が大きく発達し、高度な知能の基盤となってきたのである。神経系各部位の機能の特徴は進化を含めた広い視野で捉える必要がある。

ヒトの海馬は、新皮質の発達とそれに伴う脳梁の増大により、脳梁膨大部の側脳室下角の中にロール状に巻き込まれていて、指ていどの大きさである。大脳の外套が大きく成長してその辺縁部が折りたたまれ、内側に折れ込んでいる部分に海馬がある。このためヒトの海馬は、脳幹を取り去った後の大脳半球内側面において、海馬溝を挟んだ海馬傍回の奥にその一部が見えるに過ぎない。



Fig. 1 ヒト海馬の位置 (遠山、2004)

白い矢印は左右半球にある海馬の位置を示している。CG の黒い線は歯状回 (dentate gyrus) を、PG の白い線は海馬傍回 (parahippocampal) を示している。

2. 海馬の区分

海馬は広義では海馬体を意味することが多いが、個々に見ると、歯状回 (dentate gyrus)、アンモン角 (Ammon's horn)、海馬台 (subiculum)、そして海馬傍回 (parahippocampal gyrus) から成り立っている。(Fig. 2)

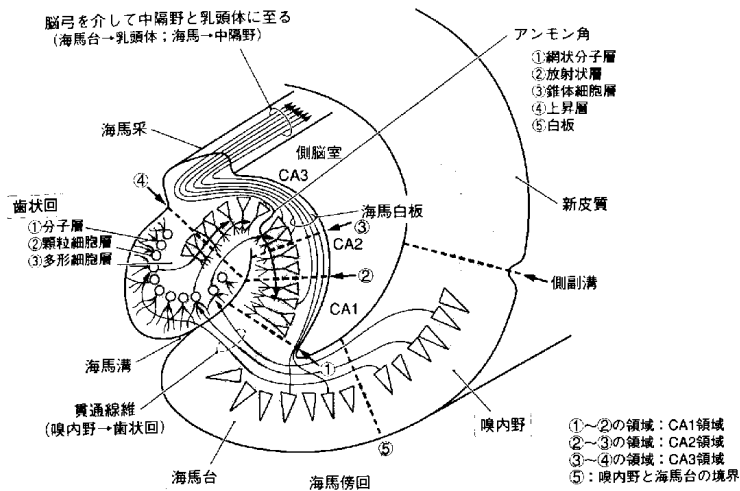


Fig. 2 海馬の構造と線維連絡 (渡辺他、2003)

(1) 歯状回 ヒトでは側頭葉を開いて下からみると、表面に歯形のようなぎざぎざに刻まれた部分があり、これが歯状回である。その外側にはアンモン角が広がっている。歯状回はきわめて密な小型の顆粒細胞層によって明瞭に分けられている分子層であり、多形細胞層の三層構造を形成していて、分子層には顆粒細胞の樹状突起が広がっている。歯状回はアンモン角と向き合っており、歯状回がアンモン角や CA 3 の錐体細胞を取り囲む部位を歯状回門 (dentate hilus) という。この部位を顆粒細胞から出た苔状線維が通過して、CA 3 の錐体細胞へと突起を伸ばしている。この苔状線維は海馬体内の主要な一方向性連絡路である。苔状線維の終末は CA 3 の多形細胞層であるが、CA 領域はいずれも 5 層構造しか区別できない不等皮質である。

(2) アンモン角 海馬は雄ヒツジの角の形をしており、その形態からアンモン角と呼ばれている。アンモン角 (Ammon's horn) は、Cornu Ammonis の頭文字をとって CA 1、CA 2、CA 3、CA 4 の部位に分けられる (現在では CA 3 と CA 4 の線維連絡の特徴や機能差がないので CA 4 を分類しないのが一般的である)。小型錐体細胞からなる CA 1 は海馬台 (海馬支脚) に始まり、アンモン角の広い領域を占め、その中で数多くの錐体細胞がベルト状に連なっている。マウスやラットなどのげっ歯類やミミズクイのような食虫類のこの領域の錐体細胞は、幾

つかの細胞が密に並んで層をなしているが、サルやヒトでは高等化するにしたがってその列はやや疎になり、幅広くなってその領域も広がっている。この部分は脳内で虚血やカイニン酸などの興奮性神経毒の影響を最も受けやすい部分であり、CA 2、CA 3はこれに比べると抵抗性ははるかに大きい。アンモン角は「つ」又は「く」の字形（海馬は左と右の半球に対称的にある）をしており、アンモン角の外表面（凸面）は側脳室と接している側脳面であり、アンモン角の内表面（凹面）は歯状回の外表面と共に本来の軟膜面である。記憶に大きく関わる海馬は、食虫類（ミミズクイ）の大きさを1とした場合、新皮質が196と驚異的に大きくなっているのに対して、4.9とほとんど変わっていない。海馬の中で形態的に大きくなった部分は CA 1 だけであるが、それでもこの比率は6.5程度であり、大脳皮質の発達に比べれば大きさは1/30である。その他の部位をみると CA 3で1.7、歯状回で2.8、海馬脚で3.3といずれも発達程度は小さく、そしていずれの領域も3層で構成されている。厳密な議論をする場合に、海馬といえば錐体細胞によって構成されているアンモン角を指すが、海馬体をアンモン角、歯状回、そして海馬台とする場合、海馬という用語は海馬体という意味で使用されることが多い。この領域は NMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）受容体が最も多く発現しており、LTP（long-term potentiation: 後述）発生に重要な働きをしている。

（3）海馬台 海馬台は、アンモン角の CA 1 領域と海馬傍回（parahippocampal gyrus）の間にあり、海馬からの出力は海馬錐体細胞から直接出されるのではなく、海馬台（subiculum）を通して出力される。大脳皮質は6層構造をしているけれども、海馬台の皮質は6層構造をとらない不等皮質である。

（4）海馬傍回 海馬台は入り口が不完全な6層構造であるが、海馬傍回は6層構造の等皮質へと移行している。海馬傍回のうち嗅内皮質（entorhinal cortex）はその背外側に広がる等皮質と接する。この領域の組織構造はオナガザル以上の高等な動物では不完全ながら6層構造を示す皮質である中間皮質（mesocortex）、すなわち不等皮質と等皮質の中間的な層構造である。霊長類では大型の神経細胞が密に詰まった細い層が第4層を形成し、その樹状突起が第3層の直下にやや細胞の少ない層をつくる。これは高度な動物になるほど明瞭になる。人では上側頭回（temporal superior gyrus）と接し、げっ歯類では側頭領2及び側頭領3と接する。嗅内皮質は、記憶の一時的な貯蔵庫と考えられており、この情報は嗅内皮質から主として海馬体へ投射される。しかし嗅内皮質と他の主要な嗅周皮質（perirhinal cortex）及び海馬傍回からもたらされ、これらと嗅内皮質の間には特に密な双方向の連絡がある。さらに嗅周-海馬傍回皮質（perirhinal parahippocampal cortex）は新皮質各部と双方向に連絡している。

3. 海馬における記憶回路

外界情報に関する海馬記憶回路の概要がわかるようになってきた。視覚や聴覚などの多様な感覚情報は、大脳皮質を通して CA1 へ、そして海馬台へと続く海馬体内部の興奮性回路上で信号処理される。記憶信号の主体は直接・間接に再び嗅内野へと戻る。さらにここから側頭葉連合野や頭頂連合野などに送られ、記憶として貯蔵されると考えられている。石塚（2002）は、海馬における入出力情報の記憶回路を以下のように整理している。

1) 海馬体への情報入力

海馬体への入力は皮質性入力と皮質下入力に分かれるが、本稿では皮質性入力について述べることにする。

嗅内野-海馬体 ほとんどすべての皮質性入力は嗅内野を経由して海馬体に入る。その嗅内野にはあらゆる感覚が多種感覚連合野を経由して集まってくる（Fig.3・Fig.4）。ほかの皮質連合野からは嗅周皮質や嗅後皮質を経由して嗅内野へ至る。嗅周皮質からの投射線維は主に外側嗅内野へ、嗅後皮質からは内側嗅内野へ終止する。嗅周皮質と嗅後皮質の合計面積はラットでは嗅内野面積とほぼ等しいが、サルでは4倍、ヒトでは6倍に増加しており、入力インターフェイスとしての嗅周皮質と嗅後皮質の重要度が増している。海馬体への直接入力は、ラットの場合嗅周皮質からいくらか海馬台への投射が見られるが、サルでは嗅周皮質の他に、前頭前野から CA1 領域への直接入力がかかなり見られる。霊長類ではエピソード記憶（後述）が発達してくることから、前頭葉との結合を増やすことが考えられる。

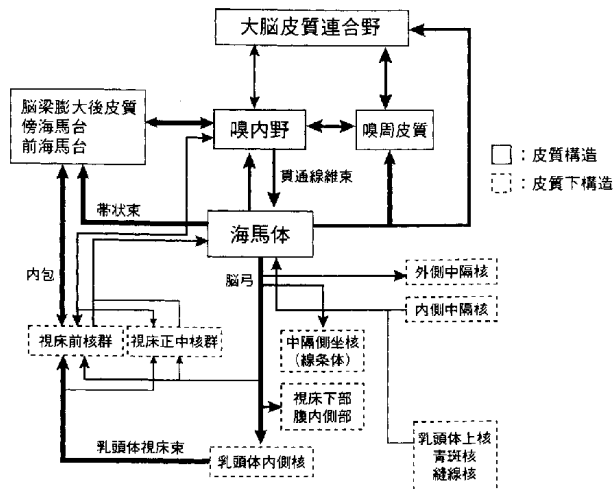


Fig. 3 海馬体を中心とする記憶回路 石塚（2002）

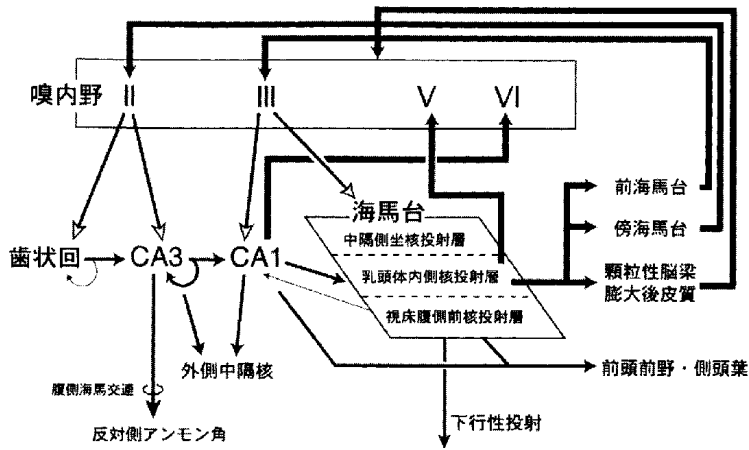


Fig. 4 海馬体の内部回路と嗅内野との結合 (石塚2002)

2) 海馬体の皮質構造

(1) 大脳皮質における6層の細胞構築

Table. 1 大脳新皮質の細胞構築

I層 (分子層)	主に神経線維が投射してくる部位であり、成体脳では神経細胞はほとんど見られない。
II層 (外顆粒層)	小さな錐体細胞が存在する層で、同側性に近距離の皮質間結合がある。
III層 (外錐体細胞層)	中型・大型の数種類の錐体細胞からなり、同一領野内の層間結合や反対側皮質との交連結合がある。
IV層 (内顆粒層)	小さな顆粒性の神経細胞からなり、特に視・聴・体性感覚の一次感覚野で発達している。顆粒細胞は視床の感覚中継核からの情報入力を受け、II-III層に信号を伝達している。だがこの内顆粒層は側頭葉では発達していない。
V層 (内錐体細胞層)	視床下部、脳幹、視蓋、脊髄などへの下行性投射細胞からなる。
VI層 (多形細胞層)	双方向性に視床との結合に関与している。

(2) 海馬における細胞構築 海馬体は、記憶信号のコード化には無くてはならない構造である。海馬体を構成する海馬台、アンモン角、歯状回は不完全な層構造であるが、それぞれが独立した皮質領野とみなされてきた。しかし石塚(2002)は、海馬体全体を1つの皮質領野とみなす仮説を提唱している。大脳新皮質の細胞構築は、一般に6層構造(Table.1)からなり、各層は皮質領野が異なっても共通した神経結合を持っている。そして、歯状回とCA領域は大脳皮質のⅡ-Ⅲ層(顆粒上層)に相当し、海馬台はⅤ-Ⅵ層(顆粒下層)に相当すると考えている。アンモン角と歯状回の主細胞からは下行性投射は無く、もっぱら皮質性の結合を行っている。なかでもCA3と歯状回門の細胞は交連結合を行っている。大脳皮質の形成過程では深い層の神経細胞ほど早く、浅い層の細胞ほど遅く発生したことが知られている。海馬体における神経細胞の発生時期を見ると、海馬台の細胞が最も早く出現し、CA3、CA1がこれに続き、歯状回顆粒細胞の出現がもっとも遅い。また大脳皮質の各領野では、顆粒上層(Ⅱ-Ⅲ層)は入力を受容と分析、顆粒下層(Ⅴ-Ⅵ層)は結果の出力という大きな機能区分が見られる。海馬体では、歯状回とアンモン角(CA領域)が入力受容と分析を、海馬台は皮質領域への出力を受け持っている。このことから、海馬体は、構造的、機能的にも全体がひとつの皮質領野となっている可能性が高い。したがって、歯状回-CA3-CA1-海馬台-と連続する神経回路は、皮質領野間の結合ではなく、同一皮質領域内の層間結合として解析していかなければならない。

3) 海馬体内部の結合

歯状回、アンモン角、海馬台を含む皮質領野で全体としての記憶のコード化がなされていると考えられるが、それらの機能を可能にする基盤はどのようなものであろうか。

(1) 貫通線維束 嗅内野のⅡ層細胞からは歯状回へ、Ⅲ層細胞からはCA1と海馬台へ投射する。嗅内野の内側部からは歯状回とCA3分子層の深部へ、外側部からは表層部へ、という脳表に対して縦方向に軸索終止の分離がある。これに対してCA1/海馬台の分子層では、嗅内野の外側部からは両者の接する部分に、内側部からはそれぞれから遠い部分に投射線維を終止する、という横方向の分離が見られる。このことは、歯状回とCA3の細胞とがどの位置の細胞も嗅内野の内外部から情報を受容しているのに対して、CA1と海馬台の細胞は位置によって、嗅内野の一部分からの情報しか受けていないことになる。

(2) CA2/CA3の入力分析 連合結合 CA3領域では分子層、放線層、透明層、錐体細胞層、上昇層の亜層が区別される(Fig.5)。そして、分子層へは嗅内野Ⅱ層からの貫通線維が、透明層には歯状回顆粒細胞からの苔状線維が、上昇層には内側中隔核からの線維が、放線層と上昇層にはCA3の連合線維と交連線維が終止する。個々の錐体細胞は、CA1-歯状回方向の位置(CA2-CA3c)によって、各層へ分布する樹状突起の長さが異なり、細胞ごとに各

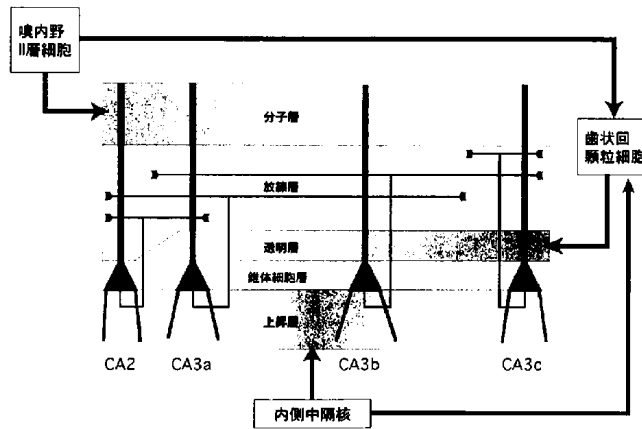


Fig. 5 CA 3 錐体細胞への各種入力勾配 (石塚2002)

種入力の受容割合が異なる。CA 1に近い側に位置する CA 2 細胞では、嗅内野入力を最も多く受容し、顆粒細胞からの情報は受容していない。反対に、歯状回に近い側の細胞 (CA 3c) では、嗅内野入力はほとんど受けず、歯状回顆粒細胞からの入力を最も大きく受けている。内側中隔核からの入力は、中央部の細胞 (CA 3b) が最大に受容し、CA 1 と歯状回方向へ向け漸減する。CA 3 の連合線維が終止する放射層では、各亜区分間の顕著な差は見られない。このように、CA 3 錐体細胞群には 4 種類の入力受容の勾配があることから、CA 2 / CA 3 領域にはこれら入力を解析するマトリックスの存在が示唆される。また錐体細胞の軸索投射域も、細胞の位置によって投射範囲が異なっている。

(3) CA 3 から CA 1 への投射 CA 3 錐体細胞は、いわゆる Schaffer 側枝 (Fig. 6 参照) によって CA 1 の放射層と上昇層へ軸索を投射する。Schaffer 側枝は海馬長軸 (中隔 - 側頭葉方向) 方向に 5 mm 以上 (全長は約 8 mm) に渡って投射している。この軸索投射は、CA 3 錐体細胞の細胞体における CA 1 - 歯状回方向の位置や中隔 - 側頭葉方向の投射水準によって、終止部位が連続的・段階的に変化する。第一に、CA 3 からは中隔方向への投射が多く、軸索は主に放射層に分布して頂上樹状突起に終止する。これに対して、CA 3a からは側頭葉方向へ投射が多く、軸索は主に上昇層に分布し、基底樹状突起に終止する割合が多い。また CA 3b からの投射は両方の間に分布する。第二に、個々の細胞の軸索投射は投射レベルが中隔側に行くほど終止部位が CA 1 近位部 (CA 3 側) かつ海馬白板側に移行して、基底樹状突起あるいは頂上樹状突起の基部に終止するようになるのに対し、投射レベルが側頭葉ほど CA 1 遠位部 (海馬台側) かつ頂上突起の先端方向へ終止する。このことは、CA 3 から CA 1 への投射がやはり一種のマトリックスを形成していることを示していると考えられる。

(4) CA 1 錐体細胞と海馬台 CA 1 錐体細胞の軸索側枝は、CA 1 の上昇層の一部に局限し

て分布するだけで、終末も極めて少ない。また長軸方向への投射も極めて少なく、したがって CA 1 錐体細胞間の連合性結合はほとんど無いと言ってよい。このことは CA 1 錐体細胞が、CA 3 からの情報と嗅内野からの情報を総合した上で、周囲の CA 1 細胞とはほとんど情報交換をせずに次の段階へ結果を出力していることになる。CA 1 は、海馬体内ではもっぱら海馬台へ投射する。CA 1 の近部位 (CA 3 に近い側) は海馬台の遠位部へ、CA 1 の遠位部は海馬台の近位部へと投射する。海馬台錐体細胞層では、浅層 3/4 と分子層の深部に終止し、錐体細胞層の最深部と分子層とは浅部に終止しない。ちなみに、分子層浅部には貫通線維束が、錐体細胞最深部には視床からの線維が終止する。海馬台錐体細胞層には皮質下の中隔坐核、乳頭体内側核、視床腹側前核へ投射する細胞が、浅部から深部へと層状に分布している。したがって、CA 1 の出力は視床腹側前核に投射する細胞群の細胞体周辺にはほとんど終止しないことになる。海馬台内の連合性結合はおもに乳頭体投射細胞から起こり、側頭葉側に投射する。また、錐体細胞の深部からは CA 1 へ戻る投射があるという。以上のように、CA 1 と海馬台は、海馬体外への投射を主に受け持っており、海馬体内部の連合性結合にはあまり関与していない。

4) 海馬体の出力

海馬体で処理された信号は、CA 1、CA 3、海馬台から海馬体の外へ出力される。主な投射先は嗅内野であり、この嗅内野への投射には、皮質性投射路及び皮質下投射路がある。そしてそれぞれの投射路にはさらに複数の経路が存在している。これらの異なる経路によってもたらされた異種の信号がさらに嗅内野で処理され、大脳皮質へ出力されていく。

海馬体から嗅内野への皮質性投射路 海馬体から嗅内野への投射は、CA 1 と、海馬台からの直接投射路、海馬台から前海馬台、傍海馬台を經由する間接投射路がある。直接投射路は嗅内野の顆粒下層に投射し、CA 1 からは主にⅥ層に、海馬台からはⅤ層に終止する。他方、間接投射路は嗅内野の顆粒上層に投射し、前海馬台經由の投射路はⅢ層に、傍海馬台經由の投射路はⅡ層に終止する。各投射路の嗅内野終止域は、嗅脳溝に並行する帯状をなし、海馬体の中隔側頭葉軸の高さに応じて終止帯が異なる。すなわち中隔側の部分は嗅脳溝に近い帯状領域へ、側頭葉側の部分は嗅脳溝から遠い帯状領域に終止する。さらにその帯状領域内には、各起始領域の横断軸上の近位-遠位方向に応じた部位対応が認められる。

各帯状領域中で、CA 1 の近位部からは内側嗅内野の尾側部 (外側嗅内野から遠い部位) に、CA 1 遠位部からは吻側部 (外側嗅内野に近い部位) に投射する。またこれと反対に、海馬台錐体細胞群の近位部からは内側嗅内野の吻側部へ、遠位部からは尾側部へ投射する。前海馬台の局在投射は、CA 1 の投射と同様に、近位部から内側嗅内野の尾部に、遠位部から内側嗅内野の吻側部に投射する。傍海馬台から嗅内野への投射については、傍海馬台の遠位部が外側嗅内野に、近位部が内側嗅内野へ投射する。この外海馬台からは脳梁膨大後皮質や前頭葉へも

投射が見られる。これらの皮質投射の起始細胞は、海馬台錐体細胞のうち、主に乳頭体へ投射する細胞であること、外側嗅内野へ投射する細胞群は、中隔側座核や視床下部へ投射する細胞群である事が、海馬台内の分布位置から示唆される。

このように、嗅内野、前海馬台、傍海馬台、海馬及び CA 1 の結合には部位対応が見られる一方で、CA 3 領域や前海馬台では、領域内部を連絡する連合性結合が発達している。これら局所部位対応結合と連合性結合についての意味は、なお解析を進めていかなければならない。

4. 海馬における学習・記憶

1) シナプスの可塑性

リドレー（2004）によると、「遺伝子は性格や知能や人間の本質に関するパラメーターの幾つかを驚くほど正確に規定する一方で、どんな時に仕事を代行させるべきかキチンと心得ているのである。そうした代行をさせる遺伝子の一部が第16染色体に存在する。これが学習と記憶の遺伝子である。われわれは驚くほど遺伝子の影響を受けている。だがさらに強い影響を及ぼしているのが人生における学習経験である。本能は遺伝的に決定された行動を指し、学習は経験によって修正を加えられた行動を示す。この学習は次第に本能へと置き換わっていくのである」という。

ラッシュレイの弟子である Hebb, D. は記憶過程についての理論を構築し、短期記憶と長期記憶を区別した。短期記憶は限られた時間に働く過程であり記憶痕跡は残さないうで、書き終えると忘れてしまうような記憶である。長期記憶は神経系に構造的な変化が起これ、この構造変化は幾つものニューロンがつくる閉回路を繰り返し活動することによって生じる。この閉回路は大脳皮質から視床や海馬へ、そして大脳皮質へと繋がっていると考えられている。一つの記憶に一つの閉回路が対応するニューロンが繰り返し活動することによってニューロン間のシナプスが機能的に強固に結びつく。一度機能的に結合するとこれらのニューロンは細胞集成体（セル・アッセムブリ）を構成し、そして細胞集成体のどのニューロンが興奮しても全体が活性化される。細胞集成体のニューロンを興奮させるものなら、どんな感覚、試行、情動でも記憶を想起できる。この考え方は通常ヒトの行行情報処理に関して心理学者が発見したことを神経学的に説明しているものといえる。

（1）可塑性 学習・記憶の過程において重要なことが、海馬の神経回路網を一周する間に起こっていると考えられている。ある情報が入ってくると、ニューロンとニューロンが連結され、海馬神経回路網のニューロンから次のニューロンへと興奮が伝達されていく。伝達の過程で何が起これているのか正確にはわかっていないが、シナプス部位に機能的・構造的な変化が生じ、情報がなくなった後も神経回路網にその変化が残ると考えられている。従ってこの間に

脳の変化が起こっているはずであり、このことを可塑性という。シナプスには興奮性シナプスと抑制性シナプスがある。前者はシナプス後膜の肥厚（樹状突起に多く、間隙が20~30 nmあり、電子密度の高い基底膜が観察される）が前膜と比べて著しく非対称であり、抑制性の場合には前後の膜が同程度であるが対称性の基底膜は観察されず、シナプス領域も $1\mu\text{m}^2$ 以下で狭く、細胞体に見られることが多い。

海馬歯状回顆粒細胞から CA 3 領域錐体細胞への苔状線維シナプスは毎秒1回の繰り返し刺激によってシナプス応答が数倍以上に増強することが知られている。このメカニズムの少なくとも1部は活動電位に伴って流入した CA^{2+} が残存し、集積することによると考えられている。伝達物質の放出量は CA^{2+} 濃度の累乗（3-4乗）に比例するので、わずかな残存 CA^{2+} もシナプス応答に大きく影響を与えると考えられている。

（2）長期増強（LTP: long-term potentiation）のメカニズム 海馬のニューロンは、電極や特定の海馬内神経回路の神経伝達物質で繰り返し刺激されると、刺激をやめた後も数週間にわたって発火し続ける。この発火、つまり長期増強（LTP）をつくり出す手法は、日常的に何かを学習するという作業をしている動物で見られる神経発火とよく似た状態の神経発火を作り出す。長期増強とは、シナプスにおける信号伝達が長期間増強されることを意味する。数分から数日続くこの増強は誘発する時の条件や脳の場所に依存するが神経回路での興奮性シナプス後細胞の反応の増大として現れる。長期増強は貫通線維を通じて嗅内皮質を短期間高頻度で刺激することではじめて確認された。この刺激は歯状回の顆粒細胞の活動を増大する。ネコやラットの研究で増強したシナプス伝達は、数日から数週間続くことが確認されている。記憶する時に脳の何が変化するのであろうか。この何かを知ることが記憶のメカニズムを解明することへの第1歩である。記憶研究者の多くは、シナプスの変化を生じさせるメカニズムで最も有力なものはLTPであると考えているが、細胞水準における記憶の形成がこのLTPによると考えられているのは、① LTP が脳内でも、特に海馬内のシナプスにおいて引き起こされやすいこと、② LTP と学習記憶に長期持続性、入力特異性、連合性があること、③ LTP を阻害する薬物を動物に投与すると学習・記憶の障害が起こること、などの理由による。

（3）長期抑圧（LTD: long-term depression） 記憶の消去を説明する現象として長期抑圧があげられる。LTPやLTDなどの現象は、一定のパターンや特定の組み合わせの入力後にシナプス伝達効率が長時間（数時間-数ヶ月）持続的に増大、あるいは減弱することを言う。この場合、シナプスの前部か、後部か、あるいは二つのうちどちらが重要か、あるいは責任があるのかという問題が論じられてきたが、責任部位は脳の個々の領域によって異なるという結果が出ている。ただLTPを誘発と維持の二層に分けてみると、その維持にシナプス後部から前部へ情報を伝達する逆行性メッセンジャーが必要であることが示唆され、候補者として数種類の分子があげられている。

2) 記憶と学習

Squire, LR. は、記憶を陳述記憶と手続き記憶に分けた。そして陳述記憶をエピソード記憶と意味記憶に分け、手続き記憶を運動記憶、プライミング、単純な古典的条件づけに分けた。

(1) 陳述記憶 陳述記憶は、宣言的記憶あるいは外在記憶ともいわれ、これによって日常必要な事柄を意識的に思い出し、認識することができる。陳述記憶は「エピソード記憶」と「意味記憶」に分かれ、意識的に想起できる記憶である。「エピソード記憶」はその内容を言葉、絵、身振りなど何らかの手段を用いて他人に伝えることができる記憶である。この記憶は生起が一回性で、内容に脈絡があり、時間・空間情報を伴う。「意味記憶」は概念の記憶ともいえ、意味を持っている。概念は類似した経験を繰り返すことによって個別性が捨象され、共通性が抽象されるので、1回の経験で成立することはない。自身の「中学校の卒業旅行」は陳述記憶であるが、一般的な「旅行」とくくればこの概念も意味記憶になる。海馬は陳述記憶に関わる脳部位である。重症のテンカン患者である HM は、治療のため海馬を含む両側の内側側頭葉を切除した。その後、短期記憶に問題はないのだが遅延期間があると新しい記憶を保持したり想起したりすることが出来なくなった（順行性健忘）。だが HM 氏だけでなく他の記憶障害の患者も、運動技能については新しく獲得できた。これらの患者は術前の記憶は保たれているものの、手術の数年前までの記憶が傷害された（逆行性健忘）。このことから記憶は海馬自体ではなく、大脳連合野に蓄えられるのだと考えられるようになった。そして、海馬の機能として記憶の固定化を制御する機能を担っているという説が提唱された。その後サルの内側側頭葉を破壊すると、ヒトと類似の記憶障害を示すことから、内側側頭葉のどの領域が重要であるかが調べられた。サルの海馬や隣接する領野の研究では、海馬破壊も学習を傷害するが、海馬の周辺領域を含めて破壊するほうがより成績が低下することが明らかになった。また嗅皮質と海馬傍回だけの破壊でも著しい障害がおこるが、扁桃体のみの破壊では障害が見られなかった。これらの記憶障害は遅延期間が短いときにはみられず、遅延期間が長くなると顕著になる。これらの結果から、短期記憶は感覚情報ごとに大脳皮質に蓄えられ、海馬には依存しない。しかし、長期記憶として固定化されるには海馬が必要であり、海馬で処理を受けた情報は再び大脳皮質に戻されて長期記憶として蓄えられる、というモデルが有力である。

(2) 手続き記憶 手続き記憶はもう一つの主要な記憶であり内在記憶とも言われる。手続き記憶にはいくつかのタイプがあり、主に運動や知覚に関係した技能行動、条件付け、プライミングなどが含まれる。それぞれ少しずつ異なった神経回路をとるが、基本的には側頭葉内側部を含まないこと、意識的な記憶によらない記憶であることから、健忘症状を示す患者でも短期記憶や古い記憶は障害されない。HM の症例やコルサコフ症候群の患者は、知覚・運動技能を要求されるテストでは障害を示さないので、手続き記憶には大脳基底核と小脳が重要であ

ると考えられており、この手続き記憶は、陳述記憶よりも進化的に早く発達したものと思われる。

3) 記憶／学習能力に与えるストレスの影響

ストレスによる海馬の記憶機能 近年の遺伝子工学の発達とその神経科学への応用によって、外部からの刺激や環境の変化が脳の遺伝子レベルに変化をおこすことが明らかになってきた。生体は環境の変化や刺激に適応すべく種々の反応を行うが、このような生体の反応を総称してストレスといい、この原因になる刺激をストレッサーと呼んでいる。

Gulticoido (GC) は海馬ニューロン機能や生存に重大な影響を与えている。Sapolsky 達は、GC が海馬ニューロンの機能や生存に重大な影響を与えること (GC 仮説) を初めて唱えたことから、老化やストレスとの関連で一躍注目を浴びた。Watanabe 達により、一日 6 時間の拘束でストレスを 3 週間続けると、ラット海馬の CA 3 ニューロンの樹状突起が萎縮することが明らかになった。ストレスを与えられたラットでは、記憶や学習の基盤と考えられている LTP の形成が阻害され、学習に際してエラーが多くなることが示されている。GC 投与によっても同様の現象が認められる事から、ストレスによる血中の上昇がその原因であろうと考えられる。社会的ストレス、即ち対人関係でのストレスで、血中の GC が上昇するが、動物でも同じような状態をつくる事が出来る。例えば、2 匹のツパイのオスを 1 つのケージに入れておくと主従関係が生じ、従属する方のオスに心身症のような症状、すなわち食欲、リズム、睡眠障害、うつ状態がみられ、尿中の GC の上昇がみられるという。サルの場合、集団生活において従属する立場のオスサルに、重篤な消化性潰瘍と海馬の CA 3 と CA 4 領域において細胞死が認められている。自分自身でコントロールできない社会的ストレスに晒された時、海馬を中心とした脳の障害や心身症がおきやすい。ストレスによる心身の健康破壊は中高年だけの問題ではない。米国ではストレスが原因と考えられる子供の学習能力の低下 (learning disability) や PTSD による海馬の萎縮と機能障害が問題になっている。海馬硬化はてんかんに伴う神経細胞の脱落に由来したグリア細胞の増殖の結果である。この神経細胞の脱落は過剰な神経活動による興奮毒素が原因であると想定されているが、細胞脱落のパターンに特徴がある。もっとも顕著に脱落が観察される部位は歯状回門、続いて CA 3、または CA 1 野で錐体細胞の脱落がみられるが、歯状回顆粒細胞や CA 2 野錐体細胞では一般に神経細胞死は観察されない。この特異な細胞死のパターンは、興奮毒性に対する耐性の差に由来するものと考えられている。(仙波、2004)。

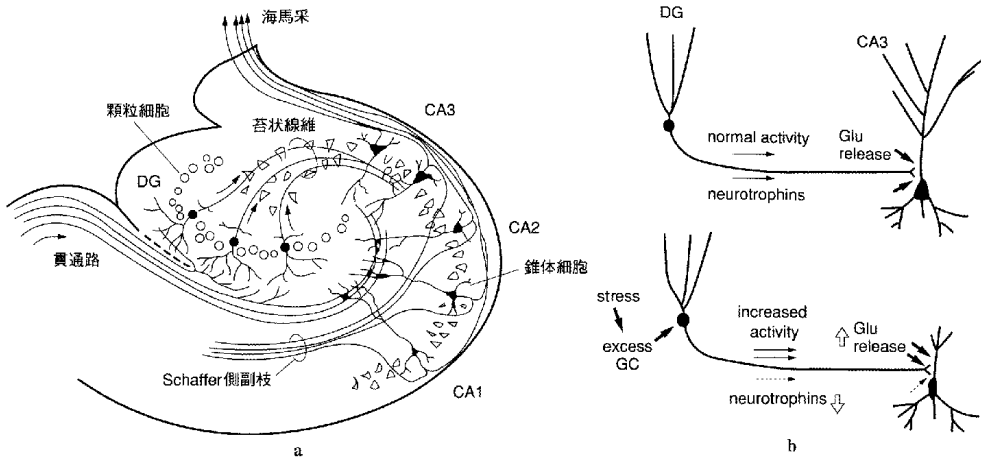


Fig. 6 海馬とストレスにより海馬 CA 3 錐体細胞が障害されるメカニズム

- a : ヒト海馬の構造。歯状回 (DG) の顆粒細胞は CA 3, CA 4 の錐体細胞に投射する
 - b : 非ストレス時とストレス負荷時における DG の顆粒細胞と CA 3 錐体細胞との関係
- GC : glucocorticoid, Glu:glutamate (仙波 1995)

5. 海馬苔状線維について

1) 海馬における連合線維

海馬苔状線維研究の歴史は古く、この名称は1893年にスペインの Cajal が名づけた。これは当時すでに知られていた小脳苔状線維に染色像が類似していたことによる。中枢神経系における有用な研究対象となっている海馬体の神経連絡路の中で、最初に投射が解明されたのがこの海馬苔状線維であった。

「3. 海馬における記憶回路」において多様な神経経路をみてきたが、その中で海馬内部に一方方向性の線維束があった。大脳新皮質からくる様々な知覚情報は、海馬傍回にある嗅内野第Ⅱ層で中継され、貫通線維によって歯状回分子層（一部は CA 3 網状分子層）に向けて軸索を伸ばし、内嗅領歯状回投射繊維を顆粒細胞の樹状突起に向けて運ぶ。歯状回における顆粒細胞は知覚情報を受け取る重要な細胞であるが、その細胞は他の中枢神経系には見られない特性を示している。海馬 CA 3 錐体細胞の軸索は同側及び対側海馬の CA 3 と密な連合性及び交連性結合をし、さらに CA 1 放射状層と上昇層に投射する。これは Schaffer 側枝と名づけられている。苔状線維はほかの中枢神経系には見られない特異な性質を持っており、特に疾患との関連で古くから議論されているものである。しかしどうして苔状線維だけにこのような現象があるのであろうか。てんかん様条件下で重篤な障害を受けるのは形成中の線維であり、これは苔状線維に限らず CA 1 の放射層と上昇層へ軸索を投射する Schaffer 側枝でもみられる。

2) 海馬苔状線維の特徴

池谷 (2000) は、他の中枢神経系の組織とは大きく異なる苔状線維の特徴を挙げている。

(1) 無髄神経線維 情報はニューロンの軸索を通り、シナプスを介して他の細胞へ伝えられていく。様相によって前後はあるが、ニューロンは出生前後から軸索に髄鞘ができていく。この髄鞘がニューロン発達の指標と考えられてきた。髄鞘はある幅でくびれておりこれをランビエ紋輪というが、髄鞘化 (ミエリン化) されるとパルスは紋輪を飛びながら速い速度で伝わっていく。通常のアミノ酸系およびニコチン作動性の神経軸索は髄鞘化された有髄神経線維なのであるが、しかし苔状線維は終末の伝達物質が興奮性アミノ酸であるにもかかわらず髄鞘のない無髄神経線維なのである。

(2) 巨大な神経終末シナプス形成 苔状線維はアンモン角 CA 3 錐体細胞の透明層に投射し、ここで CA 3 錐体細胞の頂上樹状突起基部の棘状瘤と巨大なシナプス複合体を形成する。その直径は大きいもので $10 \mu\text{m}$ にも達しており、これは苔状線維が起始する神経細胞である顆粒細胞の大きさそのものに匹敵する。これに伴いシナプス後側スパインも巨大かつ複雑な形態をなしている。

(3) 神経終末に Zn^{2+} を豊富に含有する。

(4) 生後に形成される。中枢神経系の発生的成熟の大半は胎生期に行われるが、一部の脳組織は生後に発達する。海馬では歯状回顆粒細胞の発生が胎生後期に始まり、生後早期にまでわたるため、それに伴い軸索である苔状線維の発達も生後に行われる。ケツ歯類の苔状線維の形成時期はおもに生後 2 - 3 週目である。ヒトの場合は詳しく研究されていないが、生後 2 週間程度は海馬の発達が持続すると言う報告例からも、乳児期から幼児期にかけての期間が苔状線維の形成時期に相当するものと考えられる。苔状線維の形成は、その速度は低いながらも成体に達してからも行われ、量的な増減を介した可塑性を示す中枢神経系ではきわめて例外的な神経組織である。

(5) 歯状回-アンモン角路 記憶・学習への関与が示唆されている海馬神経回路を形成している。いままで海馬が記憶・学習に重要な脳部位であることが示されてきた。この神経回路の一部を形成している苔状線維は、歯状回とアンモン角が連合する唯一の神経投射として特別に重要な位置を占めている。

(6) LTP の形成機構の特殊性 海馬苔状線維は LTP (長期増強現象) の形成機構が他の部位とは異なり特殊である。ある特定の刺激に対して長期的に神経伝達効率が亢進する現象である LTP は、記憶、学習の基礎を成すシナプス可塑性の例として盛んに研究されている。苔状線維における LTP の形成機構には一般的なものと比べて共通部分はなく、その特殊性からも興味深い研究対象となっている。

(7) テンカン患者または実験モデル動物において異常発芽が観察される。

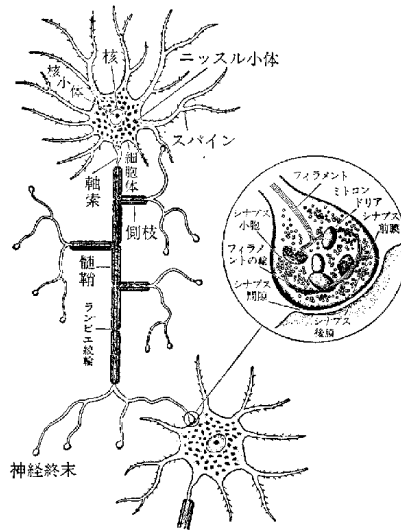


Fig. 7 ニューロンとシナプスの形態

ニューロン（神経細胞）の基本形。軸索の末端がふくらみ、神経終末となって他のニューロンに接合する。この接合部をシナプスといい、その拡大図が円内に示してある（塚田）

3) ニューロン新生と海馬苔状線維

従来、成熟した脳においてニューロンが新生することはないと考えられていた。しかし柏原(2004)で述べたように、21世紀直前、ゲージ達のグループは、マウス成体脳の歯状回でニューロン（顆粒細胞）が新生していることを見つけた。Kempermannら(1997)は、生活改善をする前のマウスよりも改善後には60%も多くの顆粒細胞が海馬CA3の前に位置する歯状回に生じることを明らかにした。ニューロン新生は老齢マウスでも促進され、学習能力が向上した。この現在知られている脳部分は、嗅覚に関係する嗅球と、学習・記憶の成立に関連している海馬である。増殖しているのは顆粒細胞で、海馬の錐体細胞CA3の樹状突起とつながる部分である。

顆粒細胞を生み出す幹細胞は歯状回と終板の境界に存在し、絶えず分裂している。分裂した子や孫細胞の多くは親細胞と瓜二つであるが、かなりな数が生まれた後ですぐ死ぬ。新生顆粒細胞は生後20日ほど未熟な状態にあり、いくつかは顆粒細胞層に移動して周囲の顆粒細胞と同じ形になりシグナルの受け渡しをする多数の突起を出し、その後成熟した顆粒細胞になる。シナプスが結合する棘（スパイン）が多い成熟した顆粒細胞の形とは大きく異なり、発達中のこの樹状突起の顆粒細胞には棘はあまり見られず、細長い、あるいは扇形突起が樹状突起から

数多く出ている。不規則な形の突起は成熟した顆粒細胞には見られない。よく動く周りの神経組織と接触しながら何らかのコミュニケーションをしているものと思われる。この場合、豊かな生活において幹細胞の分裂が促進されたから増えたわけではない。環境の刺激が幹細胞の分裂で生じた子や孫の寿命を延ばし、ニューロンになる細胞が増加したのである。

このニューロン新生は、ヒトの、それも成人の脳においても見出されており、そしてこの脳の新生部分は嗅覚に関係する嗅球と、学習・記憶の成立に密接に関連している海馬である。海馬では大人になってもニューロンが新生しており、「認知や記憶において重要な役割を果たしている海馬の歯状回と終板においてニューロンが日常的に新生している」という発見を Eriksson ら (1998) が発表した。Eriksson らは、垂体細胞ではなく歯状回の顆粒細胞層において新生ニューロンを見つけた。ニューロン新生はマウスだけでなく成人のヒトでもみられ、哺乳類では一般的現象と認められるようになった。

Flechsig (1847-1929) は苔状線維の存在を述べている。もっとも遅く発達してくるのはこの苔状線維であり、最も高次の脳機能に関与する部位であろうと考えていた。しかしこの歯状回顆粒細胞層において、ヒトでもニューロンが常に新生していることが知られるようになったのは20世紀末であり、そしてこの新生ニューロンの軸索の束が苔状線維なのであったのである。

6. ニューロン新生の意味するもの

中枢神経系の場合、脳組織の一部で生後に発達するものもあるけれど、発生的な成熟の多くが胎児期になされている。しかし海馬では歯状回顆粒細胞の発生が胎生後期に始まり生後にわたるので、軸索である苔状線維の発達も生後になる。苔状線維の終末は CA 3 野明瞭層及び歯状回門に分布している。一方でてんかん発作をおこしたヒトあるいは実験動物では、CA 3 野多形細胞層または歯状回内側分子層の苔状線維に異常発芽することが報告されており、この現象は特に側頭葉テンカン患者においてしばしば生じている。てんかんは大脳皮質の異常神経発生によって発作が繰り返される疾患の総称である。そして乳児期から幼児期にかけて高い発症率を示しており、患者の数は人口の1%を占めている。

もう一つは病理学的変性として海馬の硬化があげられるが、これは苔状線維における異常発芽によるものである。海馬硬化は海馬のてんかん発作によって神経細胞の脱落が生じ、そのためにグリア細胞が増殖するのであるが、この脱落は過剰な神経活動による興奮性の毒性が原因であると考えられている。顕著に観察されるのは歯状回門であり、続いて CA 3、または CA 1 の錐体細胞に脱落がおこる。細胞の脱落パターンには特徴があり、歯状回顆粒細胞及び CA 2 野の錐体細胞では一般に神経細胞死は見られない。生後に形成される苔状線維は、生後早期に頻発するてんかんによる影響を受けやすい。この苔状線維の異常発芽は、歯状回門に存在す

る介在神経である苔状細胞の脱落に伴い生じる現象であると考えられている。この現象が注目される理由は、細胞の脱落により海馬神経回路のパターンが変化することにある。すなわち苔状線維の異常発芽によって海馬が新たな性質を獲得すると考えられている。特に歯状回顆粒細胞に直接反回性回路を形成することから、歯状回で興奮の上昇することが考えられているが今後の問題である。CA1の放射層と上昇層 (Fig. 5) へ軸索を投射する Schaffer 側枝でも同様であるが、苔状線維以外の神経線維は、胎生期にすでにその形成を完了している。

てんかんの最もおこりやすい感受性を示す時期が発達途上であるのなら、生後に形成される苔状線維が生後早期に頻発するてんかんの影響を最も受けやすいことは明らかである。したがって、てんかんで苔状線維の可塑性がしばしば取り上げられる理由は、苔状線維の研究しやすさということよりも、苔状線維の形成時期が生後にあると考えられているのだが、「なぜ苔状線維が生後に形成されるのか」が問題になる。ヒトでは詳しくはわかっていなかったけれども、生後2年程度は海馬の発達が持続するという報告があることから、乳児期から幼児期の初期が苔状線維の形成に重要な時期に相当するものと考えられてきた。Eriksson ら (1998) によると、前述のようにヒトでも歯状回顆粒細胞と終板の間にニューロンが新生していることが57歳から72歳で亡くなった5例で確認されており、老年期にもニューロン新生のあることが明らかになった。20世紀末まで新生ニューロンの存在が一般的知識にならなかったのは、顆粒細胞が成長し苔状線維になる率が少なかったためであろう。

重要なことは、苔状線維の形成される時期が出生後であるけれども、ニューロン新生は晩年にも及ぶ事がわかってきたことである。そのためなぜ苔状線維が生後に形成されるのか、そして苔状線維が生後に形成されることの利点はどこにあるのか、が問題になってくる。この問いへの答えは、逆に一般的な神経組織がどうして胎生期に形成されるのか、という疑問につながる。池谷 (2000) は、神経系が生命の維持において根源的な活動を管理する組織であり、この制御機構が崩壊すれば逆に個体は死への危機が即座に生じてくる、という。この崩壊を生じさせないために、中枢神経系は可塑性や再生を認めない確固たる構造を維持する必要がある。そして、このことが胎生期に中枢神経系を形成させる理由であると考えられる。このため誕生時に構築されていた神経構成は死ぬまで保持される。これは生体が生命維持のために採用した手段であると考えることが出来る。だがこれだけでは生命を維持することは難しく、生体が生存するためには常に変化する外界に適応する能力をあわせ持つ必要がある。危険性を最小限にするために生体が採用した手段として可塑性のある神経組織に限局する、という方法である。古くから学習・記憶で重要な脳部位とされてきた海馬に可塑性という現象が観察されたこと、海馬が選ばれた神経組織であることを示しており、なかでも苔状線維にみられる可塑性は顕著である。池谷 (2000) はこの苔状線維だけが生後に形成される理由を、より高次の可塑性を与えるためのものであろうと考える。一般に、形成された直後の線維は高度な可塑性を示すし、何よりも

生後に次々と形成させることで神経回路の様態を大胆に変化させることが可能になる。しかも苔状線維は興奮性神経であるにも関わらず例外的に無髄軸索であり、髄鞘（ミエリン）が可塑性や再生の妨げになることから見れば、無髄軸索であることは高度な可塑性を発現するためにはきわめて有利になる。このように生体は、苔状線維という神経組織に対してとりわけ高度な可塑性を示し、そのために苔状線維だけに用意周到な機構を与えていることになるけれども、逆に苔状線維が弱みを持つ神経組織となっている。苔状線維は疾患という危険因子を質に、高次な可塑性を支えるための機構を与えられているのであろう。

これは一般的な出生後の発達においても言えることである。ピアジェによると2歳頃からイメージが知的発達の重要な役目を果たすようになり、フロイドによれば、生後3年頃から自我の成長が顕著になる。苔状線維が生後2年頃までに急速に形を成してきて苔状線維の存在は認識されてくるものの、成長が進むにつれて年齢と共に新生の数が鈍ってニューロン新生の存在が気づかれにくくなったものと思われる。

7. おわりに

今まで人知れず新生・存在・死滅を続けていた海馬歯状回苔状線維であるが、歯状回ニューロン新生についての知識は、今までの心理学や教育的な情報を整理しなおし、整合性を検討する必要がでてきた。歯状回で新生した顆粒細胞は、知覚に関連するニューロンであると考えられ、大脳新皮質の連合野を通して歯状回にやってくるのであるから、ある程度処理の進んだ状態であろう。海馬は新しい情報を記憶・学習するためにきわめて重要な器官であり新しいニューロンが加わると既存のニューロンと結合し、新しい情報を処理し、貯蔵する能力も高まることになる。

参考文献

- ドーキンス、D. (日高敏隆 他訳) 1991 利己的な遺伝子 紀伊国屋書
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., 他 1998 Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine*, 4, 1313-1317.
- 池谷裕二 2000 海馬苔状線維の形成と可塑性 (板倉徹・前田敏博 編著 大脳辺縁系) プレーン出版
- 石 龍徳 2002 大人の脳でもニューロンは新生する (松本元・小野武年・共編 情と意の脳科学) 培風館
- 石塚典生 2002 大脳辺縁系の細胞構築と神経結合 (松本元・小野武年・共編 情と意の脳科学) 培風館
- 伊藤正男 (監修) 2003 脳神経科学 三輪書店

- 柏原恵龍 2004 被虐待児における海馬の萎縮とニューロン新生について 関西外国語大学研究論集 79、111-129.
- 柏原恵龍 1987 精神作業時頭皮上アルファ帯域成分電位分布のパターン分類 脳波と筋電図 15、318-324.
- 木下清一郎 1996 心は遺伝子をこえるか 東京大学出版会
- ケンペルマン & ゲージ (井原康夫訳) 1999 大人でも脳細胞は新生する 日経サイエンス 29、36-42.
- Kempermann, G., Kuhn, H.G. & Gage, F.H. 1997 More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*, 386, 493-495.
- リドレー、M. (中村桂子・斉藤隆央訳) 2004 やわらかな遺伝子 紀伊国屋書
- リドレー、M. (中村桂子・斉藤隆央訳) 2004 ゲノムが語る23の物語 紀伊国屋書
- 仙波恵美子 2004 ストレスと脳 569-585 (遠山正弥 (編) 分子脳・神経機能解剖学) 金芳堂
- 塚原仲晃 1993 脳の可塑性と記憶 紀伊国屋書店
- 津本忠治 1997 脳と発達 朝倉書店
- van Praag, H., Kemperman, G. & Gage, F.H. 1999 Running enhances neurogenesis, learning, and long-term mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience*, 2, 266-270.
- van Praag, H., Christie, B.R., Sejnowski, T.J., & Gage, F.H. 1999 Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *PNAS* 96, 13427-13431
- Watanabe, Y.E., Gould, H., & McEwen, B.S. 1992 Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampus CA 3 pyramidal neurons. *Brain Res.* 588, 341-345.

(かしはら・えりゅう 外国語学部教授)