

〔展 望〕

記憶の神経生理学——その近況

武 部 啓

記憶が脳のどの部位でどのような機序によって行なわれるかについての研究は、ここ20年余りの間にめざましい進歩をとげた。

人間においては、大脳辺縁系¹⁾が記憶と密接な関係にあることを指摘した Scoville, W. B. (1954)¹⁾は、その後 Milner, B.²⁾と共に、辺縁系の海馬の両側切除では古い記憶に障害はないが、新しく記憶することが困難になると述べている。その時の症状は、Milner, B. (1959)³⁾によれば、コルサコフ症状群²⁾として知られているものにほかならないという。Terzian, H. ら (1955)⁴⁾は側頭葉全体の両側性切除によって記憶障害の起こった例を報告したが、その後 (1958)⁵⁾、一側性または両側性でも部分切除では障害なしと報告している。また Talland, G. A. (1960)⁶⁾はコルサコフ病患者で大脳の古皮質に病変を確認している。

一方、人間の脳手術に際して海馬に電気刺激を与えると、過去の経験が想起されるということが Feidel, W. ら (1954)⁷⁾によって報告された。その後 Penfield, W. (1959)⁸⁾は全身麻酔をしないで開頭手術を施した患者の側頭葉に加えた電気刺激が、過去の見聞を現実さながらに想起させたと述べている。さらに Penfield, W. ら (1963)⁹⁾は刺激によってさまざまな視聴覚像を想起した側頭部位41個所を示す図を発表した。

人間で新皮質の側頭葉と古皮質の辺縁系が記憶と深く関係していることが明白になる一方、各種の動物についても実験が進められた。サルについ

ては、Stepien, L. S. ら (1960)¹⁰⁾ は側頭葉及び海馬の切除が視聴覚性記憶の新形成を、Orbach, J. ら (1960)¹¹⁾ は辺縁系の切除が学習能力を、それぞれ阻害することを発表した。ネズミでは、二木宏明¹²⁾が海馬の器械的損傷によって条件回避反応は影響されないが、視覚性弁別学習や迷路学習はかなり影響されると述べている。化学的損傷、例えば KCl を大脳皮質に注入してその部位の機能をなくするいわゆる拮延性抑制については、Bureš, J. (1959)¹³⁾ によってネズミの学習能力の低下が報告されている。さらに電氣的刺激についての Duncan, C. P. (1949)¹⁴⁾ の実験では、ネズミの 1 日 1 回の回避訓練に当って、試行 1 時間以後の頭部通電による痙攣発作は学習に大した支障を与えないが、15分以内の通電では成績は非常に悪くなった。同じ電氣的刺激を Gerard, R. W. (1961)¹⁵⁾ はハムスター（ヤマネズミの 1 種）について行ったが、試行 1 時間後の通電では学習効果はやや低下、15 分後では極めて悪く、5 分以内では学習は全く成立しなかったという。ネズミの弁別学習及び迷路学習についての Glickman, S. E. (1961)¹⁶⁾ の実験では脳全体に電氣的刺激を加えると顕著な影響があるが、辺縁系だけに局限して刺激すると試行 1 分後でもほとんど影響しないと報告している。

以上述べたような実験や観察から Deutsch, J. A. (1962)¹⁷⁾ は次のように考えた。大脳辺縁系及び側頭葉が記憶に重大な関係をもつことは確かであるが、その役割は記録 (recording) と想起 (recalling) であって、保持 (storage) には直接関与しない。換言すれば、情報の倉庫は脳の他の部位であって、辺縁系や側頭葉は倉庫に情報を送りこみ、またそれを引出す窓口であるというのである。

さて最近の分子生物学の驚異的な発展に伴い、脳活動を生化学的に解明しようという試みが記憶の謎にも挑みつつある。ノイロン^ハ)とそれが構成する回路網によって脳活動が営まれるが、同じ回路網を繰り返してインパルス^ニ)が通過するとより通り易くなる。このことについて Hebb, D. O. (1949)¹⁸⁾ は、シナプス瘤が膨大して伝達物質が特に多量に分泌されるためだと主張した。こうしたノイロン内物質の化学的変化と記憶の保持を関連

づけようとする試みが、DNA 及び RNA^{*)}の研究¹⁹⁾と共にさらに進められた。

Hydén, H. ら (1960)²⁰⁾ はウサギに1日30分間の回転刺激を6日間連続して与えた後、ダイテルス核^{^)}のノイロンを囲りのグリア細胞^{ト)}から分離してRNA量を測った。その結果は、ノイロンではRNAは約5%増加したが、グリア細胞では逆に減っていた。このことからグリア細胞がノイロンの物質的支持組織であると考えた。Hydén, H. ら (1962)²¹⁾ はさらに、ネズミが針金を張った上を平衡をとりながら渡って餌をとる学習を行った後、ダイテルス核のノイロンRNAを調べた。学習によってRNAが顕著に増加し、その塩基組成はアデニン/ウラシル比が増大して新しい蛋白質の作られたことを示唆した。

この分野で注目を浴びたのはプラナリア^{チ)}の再生を利用した実験である。McConnell, J. V. ら (1959)²²⁾ は光や電気の刺激に対する条件反射の形成したプラナリアを2片に切断し、それぞれから新固体を再生させたところ、各個体とも条件反射を維持していた。このことは条件反射が再生された新しい部分にRNAを通じて移行したためだというのである。この実験を追試した Corning, W. C. ら (1961)²³⁾ は再生に当って水中にRNA分解酵素の少量を加えたところ、再生部位では条件反射は認められなかった。従って学習の保持に与かるのはRNAだというのが彼らの結論である。Hartry, A. L. ら (1964)²⁴⁾ はこれをさらに発展させて、光に対する学習の成立したプラナリアを切り刻んで未学習のプラナリアに食わせたところ、学習能率が向上したという報告をしている。

ネズミを材料にしてRNAと学習との関係も調べられた。Dingman, W. ら (1961)²⁵⁾ はRNAの化学構造類似物質で拮抗的にRNAの合成を阻害する8-azaguanineを脳内に注射した後、迷路学習を行った。あらかじめ成立していた学習には影響はないが、新しい学習は著しく低下することを見出した。一方 Flexner, J. B. ら (1962)²⁶⁾ はRNAに作用して蛋白質合成を阻害する抗生物質 puromycin を脳内に注射した。両側の側頭葉領域

だけに注入すると短時間の記憶喪失がみられたのに対し、脳全表面及び脳室内に注射すると長時間の記憶も喪失したという。

金魚に同じ puromycin を注射した実験を Agranoff, B. W. (1967)²⁷⁾ が行なっている。逃避反射の試行後 1 時間以内に脳内注射をすると学習は阻害されるが、1 時間以上を経過してからの注射は全く影響しない。彼はさらに強力な蛋白質合成阻害剤である acetoxycyclohexamine の脳内注射を行なったが、蛋白質合成阻害の度合いに応じて記憶の固定に障害を認めた。これらのことは記憶成立の過程には蛋白質合成が必要であることを意味している。

RNA を直接注射することも行なわれている。Cook, L. ら(1963)²⁸⁾ は光及び音に対する条件の成立したネズミの脳をすりつぶして RNA を抽出し、それを未学習の個体に注射したところ学習効果は促進されたという。さらに Jacobson, A. ら(1965)²⁹⁾ は、音で条件づけられたネズミの脳からの RNA は、全般的な学習行動を活発にさせるだけでなく、特に音に対して効果を発揮することを見出し、ある程度の選択性の存在を指摘している。

こうした動物実験から人間への応用を試みたのが Cameron, D. E. ら(1961)³⁰⁾ である。老人に 1 日 3.0 gr の酵母 RNA を長期間にわたって服用させたところ、食欲亢進・疲労感減退・気分爽快のほか記憶力が向上し、老化防止に効果があったという。

しかしながら、上述の注目すべき業績が次々と発表されている間に、それらを追試して否定的な結果を得たという報告も少なくない。Barondes, S. H. ら(1964)³¹⁾ は強力な蛋白質合成抑制剤である抗生物質 actinomycin-D をネズミの脳内に注射したが、学習には全く影響が認められなかったと述べている。Gordon, M. W. ら(1966)³²⁾ もネズミに関する限り、学習と RNA との間には有意義な関連はないと主張している。さきに述べた McConnell や Hartry などのプラナリヤの実験でも、Bennett, E. L. ら(1964)³³⁾ はそれらを追試した結果、RNA と学習との関係を調べるために使

えるような条件づけはプラナリアでは決して成立しないと反論している。これに従えば、プラナリアのこの種の実験の成立の可能性自体が崩れることになり、特に注目を引いた一連の研究も水泡に帰することになる。

流動的な現在の研究状況の中で、記憶問題と直接関係はないが、最近留意すべき業績が発表されている。Geinismann, Y. Y. (1972)³⁴⁾ はネズミを材料にして、シナプスが興奮性の活動をするか抑止性の活動をするかによって脊髄の運動性ノイロンの RNA の生成に、ひいては蛋白質の合成に、顕著な差異のみられることを報告している。また McBride, W. J. ら (1973)³⁵⁾ はネズミの頸神経節を分離して刺激を加えた結果、ノイロン内で明かにアミノ酸の生成が促進され、蛋白質量の増加したことを測定している。

かくして記憶ないし学習とノイロンの活動及び RNA の変化との間の関係は、さまざまな論議を集めつつ、極めて魅力に満ちた今日的課題となろうとしている。

注

イ) 大脳は表層に神経細胞体の集団があり、内層にそれら細胞体から出る神経繊維の束が走っている。前者を大脳皮質、後者を大脳髄質とよぶ。皮質は系統発生的・個体発生的にみて、旧皮質・古皮質・新皮質に区別する。下等動物ではこれら3つの皮質は大脳表層に仲よく配列されているが、高等になるにつれて新皮質が発達して表層を占領し、旧皮質と古皮質は底面に押しつけられたり、内部に閉じこめられたりする。人間では新皮質は大脳表面をすっぽり蔽い、学習・感情・意志など最も複雑かつ精緻な統合作用を司り、意識の発現部位となっている。旧皮質と古皮質は解剖学的にそれぞれ梨状葉及び海馬と名づけられる部位にあたり、この2つを一緒にして大脳辺縁系とよぶ。ここでは情動・欲求・本能・自律系活動など動物の基礎的生命現象の発現もしくは統制を司り、下意識の発現部位とされている。

ロ) コルサコフ (Korsakoff) 症状群は別名健忘症状群ともいい、記憶障害・時間的場所的失見当識 (disorientation) ・作話の3徴候が目立つ。原因として(1)強度の慢性アルコール中毒、(2)老人性痴呆、(3)器質的脳疾患のほかに、(4)脳外傷の後遺症、(5)脳の無酸素症の後遺症として発現する。

ハ) ノイロン (neuron) は神経細胞体とそれから出ている突起すなわち神経繊維とを合せたもので、神経単位ともいうべきものである。神経繊維の終末は膨大

部をつくり、次の神経細胞体と接合している。この接合部位をシナプス (synapse)、膨大部をシナプス瘤 (synaptic knob) という。シナプスから伝達物質とよんでいる特殊な化学物質が分泌され、興奮をノイロンからノイロンへ伝達するのに与かっていると考えられている。

ニ) ノイロンの一部を十分な強さで刺激するとそこに過渡的な変動すなわち興奮が起こり、それが次から次へとノイロンを伝わっていく。この伝導する興奮をインパルス (impulse) とよぶ。興奮した部位では電位の変化 (活動電位という) が検出されるので、一般にはこの電位そのものをインパルスといっている。

ホ) 細胞には2種類の核酸が含まれている。1つは DNA (deoxyribonucleic acid) といい、細胞核内に限って多量に見出される高分子で、プリンやピリミジンなどの塩基と5炭糖の1種のデオキシリボースと磷酸の3つによって構成される。もう1つの RNA (ribonucleic acid) は塩基としてアデニンやウラシル、糖としてリボースからできている。DNA が遺伝情報の鋳型となり、RNA はそれを写しとってアミノ酸から蛋白質を合成するのに与かっていると考えられる。

ヘ) 平衡感覚器官である内耳の前庭から出た前庭神経は、脳幹の前庭核とよばれる1群の神経細胞体の集団に終わっている。前庭核は4つの小団すなわち上核・中核・ダイテルス (Deiters) 核・脊髄核からなり、これらは身体の平衡や眼球の運動などに重要な関係をもつ。

ト) グリア細胞 (glia cell) は別名神経膠細胞ともいい、ノイロンとノイロンの間を埋めている。細胞体はノイロンのそれよりずっと小さく、突起の数は少ないものと比較的多いものがあるが興奮の伝導には与からず、ノイロンの間にあって網目をつくり、これを支持する役割をもつものと考えられる。

チ) プラナリア (Planaria) は扁形動物の渦虫類に属する体長2cmほどの小動物で、小川の底の石の下などにすむ。再生能力がきわめて強く、極端な場合は200個の小片に切断しても各片は完全な個体に再生する。再生実験の材料として貴重なものである。

引用文献

- 1) Scoville, W. B. (1954): The limbic lobe in man. *J. Neurosury.*, 11, 64-66.
- 2) Scoville, W. B. and Milner, B. (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosury. Psychiat.*, 20, 11-21.
- 3) Milner, B. (1959): The memory defect in bilateral hippocampal lesions. *NLM Psychiat. Res. Rep.*, 11, 43-52.
- 4) Terzian, H. and Dalle Ore, G. (1955): Syndrome of Klüver and Bucy, reproduced in man by bilateral removal of the temporal lobes. *Neurology*, 5, 375-380.

- 5) Terzian, H. (1958): Observations of the clinical symptomatology of bilateral partial or total removal of the temporal lobes in man. *Temporal Lobe Epilepsy* (ed. Baldwin and Bailey), Thomas, 510-529.
- 6) Talland, G. A. (1960): Psychological studies of Korsakoff's psychosis: VI. Memory and learning. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 103, 366-385.
- 7) Feidel, W. and Penfield, W. (1954): Localization of discharge in temporal lobe automatism. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 72, 605-630.
- 8) Penfield, W. (1959): The interpretive cortex. *Science*, 129, 1719-1723.
- 9) Penfield, W. and Perot, P. (1963): The brain's record of auditory and visual experience. *Brain*, 86, 596-696.
- 10) Stepien, L. S., Cordeau, J. P. and Rasmussen, T. (1960): The effect of temporal lobe and hippocampal lesions on auditory and visual recent memory in monkeys. *Brain*, 83, 470-489.
- 11) Orbach, J., Milner, B. and Rasmussen, T. (1960): Learning and retention in monkeys after amygdala-hippocampus resection. *Arch. Neurol.*, 3, 239-251.
- 12) 二木宏明 (1962): 海馬損傷がネズミの行動におよぼす影響. *脳と神経*, 14, 571-574.
- 13) Bureš, J. (1959): Reversible decortication and behavior. *CNS and Behavior* (ed. Brazier), 234-242.
- 14) Duncan, C. P. (1949): The retroactive effect of electroconvulsive shock on learning. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 42, 32-44.
- 15) Gerard, R. W. (1961): The fixation of experience *Brain Mechanism and Learning* (ed. Delafresnaye), 21-35.
- 16) Glickman, S. E. (1961): Perseverative nervous process and consolidation of the memory trace. *Psychol. Bull.*, 58, 218-233.
- 17) Deutsch, J. A. (1962): Higher nervous function: the physiological bases of memory. *Ann. Rev. Physiol.*, 24, 259-286.
- 18) Hebb, D. O. (1949): *The Organization of Behavior*. Wiley.
- 19) Watson, J. D. and Crick, F. H. C. (1953): Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature*, 171, 964-967.
- 20) Hydén, H. and Pigon, A. (1960): A cytophysiological study of the functional relationship between oligo-dendroglial cells and nerve cells of Deiters nucleus. *J. Neurochem.*, 6, 57-72.
- 21) Hydén, H. and Egyhazi, E. (1962): Nuclear RNA changes of nerve cell during a learning experiment in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 48, 1366-

- 1373.
- 22) McConell, J. V., Jacobson, A. L. and Kimble, D. P. (1959): The effects of regeneration upon retention of a conditioned responses in the planaria. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 52, 1-15.
 - 23) Corning, W. C. and John, E. R. (1961): Effect of ribonuclease on retention of conditioned response in regenerated planarians. *Science*, 134, 1363-1365.
 - 24) Hartry, A. L., Keith-Lee, P. and Morton, W. D. (1964): Planaria; memory transfer through cannibalism re-examined. *Science*, 146, 274-275.
 - 25) Dingman, W. and Sporn, M. B. (1961): The incorporation of 8-azaguanine into rat brain RNA and its effect on maze-learning of the rat; an inquiry into the biochemical basis of memory. *J. Psychiat. Res.* 1, 1-11.
 - 26) Flexner, J. B., Flexner, L. B. and Steller, E. (1962): Memory in mice as affected by intracerebral puromycin. *Science*, 141, 57-59.
 - 27) Agranoff, B. W. (1967): Agents that block memory. "The neurosciences-a study program" (ed. Quarton, Melnechuk and Smith), Rockefeller Univ. Press, 756-764.
 - 28) Cook, L., Davidson, A. B., Davis, D. J., Green, H. and Fellows, E. J. (1963): Ribonucleic acid: effect on conditioned behavior in rats. *Science*, 141, 268-269.
 - 29) Jacobson, A. L., Babich, F. R., Bubash, S. and Jacobson, A. (1965): Differential approach tendencies produced by injection of RNA from trained rats. *Science*, 150, 636-637.
 - 30) Cameron, D. E. and Solyom, L. (1961): Effects of ribonucleic acid on memory. *Geriatrics*, 16, 74-81.
 - 31) Barondes, S. H. and Jervik, M. E. (1964): The influence of actinomycin-D on brain RNA synthesis and on memory. *J. Neurochem.*, 11, 187-195.
 - 32) Gordon, M. W., Deanin, G. G., Leonhardt, H. L. and Gwynn, R. H. (1966): RNA and memory; a negative experiment. *Amer. J. Psychiat.*, 22, 1172-1178.
 - 33) Bennett, E. L. and Calvin, M. (1964): Failure to train planaria reliably. *NRP Bulletin*, II, 2, 3-24.
 - 34) Geinismann, Y. Y. (1972): Effect of excitatory and inhibitory synaptic actions on RNA content of spinal motoneurons. *Brain Res.*, 44, 221-229.
 - 35) McBride, W. J. and Klingman, J. D. (1973): The effects of electrical

stimulation and ionic alteration on the metabolism of aminoacids and proteins in excised superior cervical ganglia of the rat. J. Neurochem., 19, 865-880.

(筆者は本学教授・生物学)