海馬研究との遭遇

同志社大学名誉教授
岡市 廣成

Meeting with hippocampus research

Hiroshige OKAICHI
Emeritus professor of Doshisha University
11-21-7 Korigaoka, Hirakata, Osaka 573-0084, Japan

海馬研究との遭遇

“海馬損傷ラットでの実験をやってみましょう。”
1974年9月、カナダのマックマスター大学、A.H. ブラック教授の一言である。ヒトの行動に及ぼす動機付けや覚醒水準の効果から、自律神経系の道具的条件づけへと研究領域を広げようと、その領域の泰斗であったブラック教授の研究室にやって来たが、この言葉によって、私は全く新しい研究領域に進むことになった。これまで私は、ラットの脳の手術はおろか、ラットでの実験経験もなく、これからの実験がどのような背景を持つのかも知らなかった。いわばゼロからの出発であった。この実験が海馬の機能に関わる神経科学領域の先端研究に関連することを知ったのはしばらく後のことである。

初めての海馬損傷実験

ブラックラボのポスドク、H. アンチェルが、私の教育・相談係として、ラットの脳損傷手術から実験手

法まで手ほどきしてくれることになり、毎日彼の下で過ごした。

実験は、海馬損傷ラットと統制ラットに直線走路で砂糖水を報酬とする走行訓練を行い、訓練成立後、目標箱に到達すると床からショックを与え、以降の試行の行動を観察するという、罰訓練であった。実験方法はすぐに習得したが、海馬手術の習得は難題であった。アンチェルがつきっきりで、手術を教えてくれたが、私が麻酔薬を打つとなかなか効かないことや、脳定位固定装置にラットの頭を固定できないなど、初歩的な技術の習得に多くの時間が必要であった。しかし、このような経験は後に自分のラボで学生を指導するときに変役立つことになる。結局この実験を発展させ、“The effects of lesions of the fornix on the punishment of runway behavior in the rat”というタイトルの修士論文を提出し、M.A.を取得した。論文作成過程で、何度も私の原稿を手直ししてくれたブラックの息遣いが思い出される。約2年間の留学を終えて帰国し、同志社大学に海馬研究ラボを開設した。

2012.7.3 受稿, 2012.7.3 受理, 2012.12.28 J-STAGE 早期公開, doi: 10.5674/jjppp.1207si, JOI: JST.JSTAGE/jjppp/1207si

連絡者及び連絡先: 〒573-0084 枚方市香里ヶ丘 11-21-7 岡市廣成
E-mail: hokaichi@mist.dti.ne.jp

海馬の認知地図仮説

W.B. スコービルと B. ミルナーによる患者 H.M. の報告 (1957) は海馬における記憶の局在を強く示唆し、多くの研究者がこの関係を確認しようと主にラットを用いた学習記憶実験を行った。しかし、結果は必ずしも予期どおりではなく、海馬損傷によってむしろ学習成績がよくなると判断されるような報告もあり、海馬と記憶の関係を確認するにはいたらなかった。1970 年代に、J. オキーフと L. ナデルは、これまでの実験を海馬が空間認知の機能に関わるという観点で整理すると統一的に説明することができることや、空間認知を必要とする課題で海馬損傷ラットの成績が悪くなることを明らかにし、1978 年に海馬研究の名著 “The hippocampus as a cognitive map” を刊行した。

彼らは、この本を 3 人の研究者に奉げている。一人は、認知地図研究の先達 E.C. トールマンである。彼は、20 世紀前半カリフォルニア大学バークレー校を拠点に活躍し、種々の迷路を考案し、ラットが空間認知機能を有することを明らかにし、認知地図仮説を提案している。もう一人は、オキーフとナデルのマギール大学時代の恩師、D.O. ヘップである。セルアッセンブリやヘップ型可塑的シナプスの仮説を提案し、神経科学の領域でもよく知られたカナダを代表する心理学者である。そして三人目が、わが恩師ブラックである。彼は、この本の構想過程から研究に参加し、多大な貢献をしていたのであるが、惜しくも本書の刊行された年に亡くなった。私は、海馬機能の新しい理論が作り上げられようとしているこの時期に、渦中の研究者のラボで海馬研究を開始するという幸運にめぐり合ったのである。ヒトのつながりは大変興味深いもので、海馬研究の嚆矢となるミルナーもまたマギール大学でヘップの下で学んでおり、長く海馬研究の重鎮として活躍している。

二つの海馬仮説の検討と放射状迷路

1976 年に D.S. オールトンはラットの空間記憶研究の有力な装置、高架式 8 方向放射状迷路を発表した。典型的な 8 方向放射状迷路 (Figure 1 左参照) 課題では、8 本の走路の先端に報酬を置き、中央のプラットフォームから出発したラットがどのような経路選択で

8 個の報酬を得るかを観察した。統制ラットは、訓練につれて一度報酬を得た走路に再進入することなくほぼ 8 回の選択で 8 個の報酬を獲得することができるようになったが、海馬損傷ラットでは再進入誤反応が頻出した。この課題は、室内のどの場所にある走路から報酬を得たかという空間認知と作業記憶 (試行中のみ有効な記憶) の働きによって達成されると考えられることから、オールトンは、当初、海馬は空間記憶に関係すると考えた。しかし、彼は空間認知と作業記憶を独立して評価できる実験を元に、1979 年に海馬は作業記憶に関係し、空間認知には関係しないという、海馬の作業記憶仮説を提案した。この仮説の発表は、直ちに、海馬の認知地図仮説との間で活発な論争を引き起こすことになった。

ちょうどそのころ 1981 年に 2 回目の在外研究の機会を得、米国ワシントン & リー大学の海馬損傷手術の名手である L.E. ジュラード教授と共同研究をすることになった。今回の研究の目的は明確であった。一つは先の海馬機能に関わる二つの仮説を実験的に検討すること、二つめは海馬下位領域の機能を明らかにすることであった。二つめの目的のためにはイボテン酸、カイニン酸、コルヒチンなど種々の神経毒を用いて海馬の特定部位の神経細胞の選択的破壊を行った。ここでは一つめの目的に関わる実験について触れる。

海馬が空間認知に関わるのか作業記憶に関わるのかを調べるためには、課題の遂行に空間認知を必要とするかしないか、作業記憶を必要とするかしないかを独

Figure 1. 8 方向放射状迷路での場所課題 (左) と手掛け課題 (右)。場所課題での R は報酬のある走路を示し実験期間中同じ場所にある。手掛け課題での R は報酬のある床刺激を示し、床刺激は試行ごとにランダムに置き換わる。

立して検討できればよい。このために先の8方向放射状迷路を用いて Figure 1 に示すように、空間認知を必要とする場所課題（左図。常に決まった場所にある4本の走路に報酬）とそれを必要としない手掛り課題（右図。常に決まった床刺激の敷かれた4本の走路に報酬）を別々に設定する。そして、課題ごとに、誤反応を作業記憶の失敗（報酬走路への再進入の誤反応で、この記憶は1試行ごとにリセットされる）と参照記憶の失敗（報酬のない走路へ侵入する誤反応で、この記憶は実験終了まで持続する）に分けて分析する。1990年にまとめた私の実験では、海馬損傷によって、場所課題では記憶の種類に関わらず誤反応が多くなり、課題の種類に関わらず作業記憶誤反応が多くなったが、手掛り課題での参照記憶誤反応は多くなかった。この結果から、二つの仮説は互いに相反するものではなく、海馬は空間認知と作業記憶の両機能を有していると考えることが妥当であると結論した。両仮説間のホットな論戦もやがて沈静化していった。

モリス水迷路の登場

米国に滞在中、R.G.M. モリスがラットの空間認知を評価しうる画期的なモリス水迷路を発表した。新しい空間認知課題の出現ということで、早速、私も試みた。“円形プールに水を張り、ミルクを流し込んで白濁させ、水中に隠した逃避台を見えなくする”と記されていた。その通りにしてみると、翌日にはチーズのような臭いがし、これでは困ると、水酸化マグネシウム（下剤）を混ぜて白濁させるなど工夫したが、帰国も迫っていたこともあり、この迷路での本格的な実験は帰国後ということになった。翌1982年、モリスは、海馬損傷ラットは水中に隠された逃避台位置を学習できないが、見える台には障害なく泳ぎ着くことができるという実験結果を発表した。この実験は、作業記憶の要素を実験計画に含んでいないことから、先の海馬の2仮説間の論争に直接関与しないが、空間認知仮説を強く支持するものであった。モリス水迷路はその後、課題の学習が比較的容易なことや脳損傷効果を確認しやすいということから、神経科学の領域でも広く用いられるようになった。

格子状迷路の創作

ラットの空間認知は常に私の研究課題であり、いろいろな迷路を工夫してきた。その中で独創的であり、海馬損傷の効果を的確に検出できる格子状迷路（大学院生であった大島裕子との共同開発）を紹介する。畳2枚くらいの大きさで、Figure 2（上）に示した縦横4本の走路が格子状に組み合わさった高架式迷路である。各走路にはスウィングドアつきの障壁を有する走路ユニットが3個組み込まれ、見かけの等しい24個のドアが設置されている。その内の8個のドアは固定されていて開けることができず、通過できない。外側走路の四隅にそれぞれ箱が設置されており、各箱の上に電球が取り付けられており、試行ごとに2個の箱を選び、出発箱と目標箱に割り当てる。試行は、目標箱に報酬を置き、その箱の電球を点灯することにより開始する。課題は閉じたドアに接近しないで、目標箱に到達することであり、どの場所のドアが閉じたドアであるかを学習することである。訓練の結果、統制ラッ

Figure 2. 上：格子状迷路と走路ユニット。下：A を出発箱, B を目標箱とした場合の海馬系損傷ラット (FFs) 7 匹と統制ラット (Conts) 8 匹の走行軌跡。

トは閉じたドアに接近することなく目標箱に到達する成功率は90%を超えるようになり、遠回り経路を選択したときにも閉じたドアには接近しなくなった。見かけの等質な24個のドアのうち、決まった場所にある8個のドアを回避することができたのであり、ラットが装置の空間構造を認知できることを強く示唆する。一方、海馬損傷ラットは、途中のドアが開くか否かに関係なく目標箱に最短で到達できるように経路を選択し、その経路上に閉じたドアがあると、そのドアに接した後、直前の選択点に戻り、別の経路を選択した。ついには目標箱に到達できたが、成功率は30%弱にすぎなかった。Figure 2 (下) に十分訓練を行った試行でのAが出発箱、Bが目標箱の場合の各ラットの走行軌跡を示した。統制ラットは見事に閉じたドアを回避したが、損傷ラットは回避できなかった。この迷路を用い、迷路を取り巻く環境刺激の影響など、空間認知に関わる要因を明らかにしえたものと自負している。しかしこの迷路課題の訓練にはかなりの労力が必要なこともあり、広く利用されるにいたらなかったことは残念であった。

ゼロから海馬研究を始めた当初、英語の世界の中で新しいことを習得しようと無我夢中で過ごした。在外研究中、私はいつもラットと一緒にいたといえるかもしれない。そのラットから私は多くの知見を得たが、

分析の対象になしえなかった多くの印象的な行動が思い出される。ラットから新しい何かを得ようと実験を工夫しているときに私の時代の花であった。

文 献

- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesion. *Nature*, **294**, 681-683.
- Okaichi, H. (1996). Effects of fimbria-fornix lesions on door discrimination and route choice in a lattice maze by rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, **66**, 155-166.
- Okaichi, H., & Oshima, Y. (1990). Choice behavior of hippocampectomized rats in the radial arm maze. *Psychobiology*, **18**, 416-421.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. London: Oxford University Press.
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. (1979). Hippocampus, space, and memory. *Behavioral and Brain Sciences*, **2**, 313-365.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*, **20**, 11-21.