

海馬神経リズムと記憶情報処理

Hippocampal neuronal rhythm and memory processing

夏目 季代久
Kiyohisa Natsume

九州工業大学・大学院生命体工学研究科
Graduate School of Life Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology

There are many rhythmic activities in a brain. The oscillations have different frequency. From the results using animal brain slices, the oscillations can be induced like bursts. They can modulate the synaptic plasticity long-term potentiation. From the results of human electroencephalogram (EEG), frontal theta rhythm can be facilitated during the Japanese students' learning of English rhythm. When the students learned it for several times, they felt bored after the decrease in EEG powers accompanying with the 0.14-0.4Hz components of electrocardiogram. The cross coupling of the different frequencies of the rhythmic phenomena can modulate the learning process in a brain.

1. はじめに

脳内には様々な周波数の神経リズムが存在する。その一部は周波数の違い成分から δ 、 α 、 θ 、 γ 波と分類される [Buzsáki 04]。それ以外にも脳内にはリズムは存在し、グリア細胞中で観察される化学物質の濃度振動、サーカディアンリズムなどである。それらのリズムは神経電気振動に比べて非常に長周期である。

2. 脳波

ヒトの脳波は、周波数 1-4Hz の δ 波、4-8Hz の θ 波、8-13Hz の α 波、13-30Hz の β 波、30Hz 以上の γ 波に区別出来る。一方、ラットでは、4-12Hz が θ 波、12-30Hz が β 波、30Hz 以上が γ 波である。

θ 波は、ラットが空間学習をするために、ある空間を運動する時や、天敵を目の前にして、じっとしている時に出現する。またヒトの場合、リラックスした時に、 α 波が誘導される。また視覚刺激を認識した時に視覚野から γ 波が観察される。このように、脳波、神経リズムは、ラットやヒトの状態に依存して生じる。この性質を利用して、脳波をブレインマシンインターフェースに用いる試みも多数行われている。

題名では、海馬神経リズムとしたが、皮質脳波を含めた神経リズムと記憶情報処理との関連をご紹介したい。

3. 脳スライスを用いた脳波の再現

3.1 θ 波

私達は、最初ラット脳スライスを用いて神経リズムと記憶学習との関係を明らかにする事を試みた。

脳内では、通常の神経伝達とは異なる、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどの神経調節因子があり、神経伝達、学習過程を調節している。アセチルコリン (ACh) と言う化学物質も神経調節因子の一つであり、脳内では前脳基底部と中隔から発している神経から放出される。前者の投射先は主に新皮質神経回路であり、後者は主に海馬である。ACh 神経が活動すると、視覚情報処理が促進されたり [Goard 09]、手がかり検出が促進さ

れたり [McGaughy 99, Parikh 07]、その他、刺激特徴の結合 [Bolty 09]、視覚的注意 [Bolty 12]に関わっている事が明らかになっている。

皮質や海馬のスライスにアセチルコリンと同様の作用のあるカルバコールを投与すると、 θ 波が誘導できる事が分かっている [Konopacki 87, Lukatch 97]。皮質 θ 波が誘導されていると γ 波の同期を介して注意に関わると考えられている [Landau 15]。

私達もスライスでの再現に成功した。スライスで発生する θ 波は 20-30 秒おきにバースト的に発生した。そこでバースト中とバースト外とで、学習の基礎過程であるシナプス長期増強 (LTP) を比較した。その結果、バースト中に発生した LTP の方がバースト外で誘導した LTP より有意に増強する事が明らかになった [Natsume 97a]。またバースト中の方が抑制神経の活動が弱まり LTP が増強されると考えられる [Natsume 97b]。 θ 波発生タイミングにより学習が制御される事が分かった。

3.2 β 波

ヒトにおいて高周波数の β 波は当初神経活動を反映する脳波と考えられてきた。しかし近年では脳内情報処理における役割が明らかになってきた。運動皮質における β 波は発生周波数帯が重なっている μ 波と呼ばれる脳波が起源であり、運動前に β 波パワー値は減少する。この現象は事象関連脱同期 (ERD) と呼ばれ、運動の準備処理に関わっていると考えられている [Pfurtscheller 99]。

運動準備とは別にも β 波が観察されており、特にパーキンソン病患者に顕著に見られる。そのような β 波は視床下核に振動源があると考えられ、無動に関連すると考えられている [Hutchison 04]。

一方、ラットにおいても、ヒトで観察された無動に関連する β 波が線状体や大脳基底核で観察される [Leventhal 12]。またラットでは β 波は脳内運動関連部位だけでなく、海馬においても観察される。円形トラックを走っているラットから脳波を測定した所、 β 波は 1 周目は出現しないが、2 周目以降、4、5 周目まで誘導された。一方 θ 波は 1 周目から誘導された [Berke 08]。 θ 波は走った時の周りの風景情報の記憶の埋め込みのために 1 周目から誘導され、 β 波はいったん埋め込んだ記憶を想起しながら入力されている記憶情報と照合している可能性が示唆される。 β 波は記憶の想起に関わっていると考えられている。 Grossberg は海馬 β 波が想起に関連するモデルを構築している [Grossberg 09]。

連絡先: 夏目 季代久、九州工業大学、〒808-0196 北九州
若松区ひびきの 2-4、093-695-6094、093-695-6094
(Fax 番号)、natume@brain.kyutech.ac.jp

海馬 β 波も θ 波同様、海馬スライスにカルバコールを投与し誘導できる事を初めて明らかにした[Arai 05]. 特に、リカレント結合をしている海馬 CA3 錐体神経回路が、その発生源であった[Arai 05]. β 波も θ 波同様バースト的に発生する. θ 波同様 LTP のバースト位相依存性を調べた所、 θ 波とは異なり、バースト直前で大きな LTP が得られた[Nishimura 12].

海馬スライスでは、 β 、 θ 波共に 20-30 秒周期でバースト的に誘導されるが、その誘導に脳内グリア細胞の一種であるアストロサイトが関わっている可能性を最近、計算機モデルを用いて明らかにした[Kageyama 15]. アストロサイトで誘導される細胞内化学物質の濃度振動が関わっている可能性がある.

3.3 サーカディアンリズム

ラットは夜行性の動物であり、昼と夜とで、行動量などで違いがある. これには 24 時間周期のサーカディアンリズムが関わっており、ヒトに関しても同様な傾向がある. サーカディアンリズムによって記憶学習の誘導の仕方も変わってくるかどうか海馬スライスを用いて調べた. 実際には LTP に昼夜の違いがあるかどうかを調べた. その結果、ラットの行動量の上昇する夜で LTP も起こりやすくなる事が明らかになった[Nakatsuka 14]. つまり LTP の発生のしやすさは 12 時間周期で振動している事が示唆される. その振動は抑制性神経の活動性の変化によるものと考えている.

4. ヒトでの脳波実験

4.1 英語リズム学習時の脳波

以上のラットにおける実験結果を元に、ヒトでの脳波実験も行ってきた.

日本人学生にとって英語学習が困難な理由の一つに日本語のリズムと英語リズムの違いがある. 日本語の話すリズムは、モーラ型と呼ばれストレス型の英語とは異なる. 英語リズムを学習出来る英語リズム教材(RIM)を、日本人学生に 1 日 12 分間ずつ 5 日間聞かせた所、英語リズムが英語母語話者に近くなることを明らかにした. その時、学習の進行度に相関し前頭 θ 波パワー値が増加した[中野 11].

また別の英語リズム教材での 5 日間の学習時にも前頭 θ 波は学習の進行具合と相関した[山本 15]. 5 日間という長期間学習だけで無く、1 日に何回か RIM を与え学習させた実験でも同様な結果が得られた[Wada 16].

前頭 θ 波の誘導には ACh 神経の活性化が関与していると考えられるので、前頭 θ 波のパワー値上昇は、前脳基底核 ACh 神経の活性化の結果、RIM への注意が上昇し、また脳内でのシナプス可塑的变化が生じ英語リズム学習が進んだと思われる.

4.2 「飽き」の脳波

4.1 のような、RIM の繰り返し学習時、いったん学習させた後、さらに繰り返し RIM を学習させると、学習者は「飽き」を感じた. その時、脳波も変化した. 2 種の RIM で試したが、両者で「飽き」を感じる前に、脳波変化が生じた. 変化する脳波には違いが見られ、1 つの RIM では、 θ 波変化は無かったが、それ以外の脳波パワー値が減少した[Katayama 12]. 他の RIM では、前頭 α 波は上昇したが、その他の脳波パワー値は減少した[Wada 16]. 「飽き」を感じた後、別の教材を与えると、再び脳波は上昇した. 以上の結果は、脳波パワー値の減少はアーチファクトで無く、「飽き」の脳波特徴と考えられる.

脳波と共に、心拍を同時に測定した所、学習前後で心拍変化は無かったが、「飽き」前後で心拍の 0.15-0.4Hz 成分は変化

した[Wada 16]. この成分は副交感神経の活動を反映していると考えられているので、「飽き」によって副交感神経活動も変化すると考えられる. 心拍と脳波の相関は現在解析中である.

5. 結論

生物の脳は様々な周波数の神経リズム、脳波を持っている. ラットの海馬スライスを用いて、 θ 、 β 波を再現し、それらの波との時間関係でシナプス LTP が調節を受けた. また θ 、 β 波よりも長周期のサーカディアンリズムも LTP 発生に影響した. 様々な周波数のリズムは、様々な時間オーダーでシナプス可塑性に影響を及ぼすと考えられる. このように様々な種類の周波数の神経リズムの発生位相により記憶学習のされ方が制御されている. 私は、生物が持っているリズムはコンピュータの CPU クロックに対応すると考えている. 但し、コンピュータとは異なり、様々なクロック周波数を用いて情報処理している. 多分、必要な情報処理速度に応じてクロック周波数を変更しているのかも知れない. 実際、最近、8Hz 脳波を使用してヒトは周囲の物体に注意を払っている事が明らかになり、Rhythmic sampling と呼ばれている [Landau 12]. 今後は、このような視点で、ヒトにおける英語リズム学習と「飽き」の結果を解釈していこうと考えている.

ヒトを含めた生物は、様々な周波数を持った神経振動の周波数クロスカップリング[Roux 14]により、記憶の埋め込みや想起を含めた記憶学習過程が制御されている可能性がある.

6. 謝辞

本研究は、科研費 (17300270, 20650094, 22650205, 24650353, 24120712) の支援を受けて行われた.

参考文献

- [Arai 05] Arai, J. and Natsume, K.: The properties of carbachol-induced beta oscillation in rat hippocampal slices, *Neurosci. Res.* Vol 54, No. 2, pp. 95-103 (2005).
- [Berke 08] Berke, J.D., Hetrick, V., Breck, J., Greene, R.W.: Transient 23-30 Hz oscillations in mouse hippocampus during exploration of novel environments. *Hippocampus*, Vol. 18, No. 5, pp. 519-29 (2008)
- [Bolty 09] Bolty, L.C., De Rosa, E.: Cholinergic deafferentation of the neocortex using 192 IgG-saporin impairs feature binding in rats. *J Neurosci.* Vol. 29, No. 13, pp. 4120-30 (2009).
- [Bolty 12] Bolty, L.C., De Rosa, E.: Impaired visual search in rats reveals cholinergic contributions to feature binding in visuospatial attention. *Cereb Cortex.* Vol. 22, No. 10, pp. 2441-53 (2012).
- [Buzsáki 04] Buzsáki, G., Draguhn, A.: Neuronal oscillations in cortical networks, *Science.* Vol. 304, No. 5679, pp. 1926-9 (2004).
- [Goard 09] Goard, M., and Dan, Y.: Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes, *Nat Neurosci.*, Vol. 12, No. 11, pp. 1444-9 (2009).
- [Grossberg 09] Grossberg, S.: Beta oscillations and hippocampal place cell learning during exploration of novel environments. *Hippocampus*, Vol. 19, No. 9, pp. 881-5 (2009).
- [Hutchison 04] Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., Walters, J.R., Courtemanche, R., Borud, T., Goldberg, J., Brown, P.: Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings, *J. Neurosci.*, Vol. 24, No. 42, pp. 9240-3 (2004).

-
- [Kageyama 15] Kageyama, I., Tateno, K., Natsume, K.: "The computational study of the burst induction of the carbachol-induced oscillation in rat hippocampal slices", JNNS2015 (2015).
- [Katayama 12] Katayama, T. and Natsume, K.: The change in EEG when you are bored, *J. Signal Processing*, Vol. 16, No. 6, pp. 637-641 (2012).
- [Konopacki 87] Konopacki, J., MacIver, M.B., Bland, B.H., Roth, S.H.: Carbachol-induced EEG 'theta' activity in hippocampal brain slices. *Brain Res.* Vol. 405, No. 1, pp. 196-8 (1987).
- [Landau 12] Landau, A.N., Fries, P., Attention samples stimuli rhythmically. *Curr Biol.* Vol. 22, No. 11, pp. 1000-4 (2012).
- [Landau 15] Landau, A.N., Schreyer, H.M., van Pelt S., Fries, P.: Distributed Attention Is Implemented through Theta-Rhythmic Gamma Modulation., *Curr. Biol.* Vol. 25, No. 17, pp. 2332-7 (2015).
- [Leventhal 12] Leventhal, D.K., Gage, G.J., Schmidt, R., Pettibone, J.R., Case, A.C., Berke, J.D.: Basal ganglia beta oscillations accompany cue utilization, *Neuron.* Vol. 73, No. 3, pp. 523-36 (2012).
- [Lukatch 97] Lukatch, H.S., MacIver, M.B.: Physiology, pharmacology, and topography of cholinergic neocortical oscillations in vitro, *J. Neurophysiol.* Vol. 77, No. 5, pp. 2427-45 (1997).
- [McGaughy 99] McGaughy, J., Sarter, M.: Effects of ovariectomy, 192 IgG-saporin-induced cortical cholinergic deafferentation, and administration of estradiol on sustained attention performance in rats. *Behav Neurosci.*, Vol. 113, No. 6, pp. 1216-32 (1999).
- [中野 11]中野秀子、夏目季代久: 英語リズム教材による学習と脳波変化の特徴 —ビート音の効果—, *Computer & Education*, Vol.13 pp.88-93(2011).
- [Nakatsuka 14] Nakatsuka, H., Natsume, K.: Circadian rhythm modulates long-term potentiation induced at CA1 in rat hippocampal slices, *Neurosci. Res.* Vol. 80, pp. 1-9 (2014).
- [Natsume 97a] Natsume, K., Kometani, K.: Theta activity-dependent and -independent muscarinic facilitation of long-term potentiation in guinea pig hippocampal slice, *Neurosci. Res.*, Vol. 27, No. 4, pp. 335-41 (1997).
- [Natsume 97b] Natsume, K., Kometani, K.: Suppression of pair pulse depression of population spike in the dentate gyrus during carbachol-induced theta-like activity in guinea pig hippocampal slices, *Neurosci. Res.*, Vol. 29, pp. 113-20 (1997).
- [Nishimura 12] Nishimura, M., Nakatsuka, H., Natsume, K.: Phase dependency of long-term potentiation induction during the intermittent bursts of carbachol-induced β oscillation in rat hippocampal slices, *BIOPHYSICS* Vol. 8, pp.173-81 (2012)
- [Parikh 07] Parikh, V., Kozak, R., Martinez, V., Sarter, M.: Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron.* Vol. 56, No. 1, pp. 141-54 (2007).
- [Pfurtscheller 99] Pfurtscheller, G. and FH Lopes Da Silva.: Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization.: basic principles", *Clinical neurophysiol.*, Vol. 110, No. 11, pp. 1842-1857 (1999).
- [Roux 14] Roux, F., Uhlhaas, P.J.: Working memory and neural oscillations: α - γ versus θ - γ codes for distinct WM information?, *Trends Cogn Sci.* Vol. 18, No. 1, pp. 16-25 (2014).
- [山本 15] 山本真太郎、夏目季代久:英語リズム教材を用いた学習に関連する脳波, *信学技報*, Vol.114, No. 414, pp.25-30(2015).
- [Wada 16] Wada, K., Natsume, K.: The Development of e-Learning System for English Rhythm by the Biosignals, *Proc. of the 2016 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (NCSP'16)*, 7AM1-4-2, pp. 6-9 (2016).