

# 記憶と学習の生化学 I

——記憶物質はあるのか?——

黒田 洋一郎\*

記憶と学習の生化学の研究の流れをたどりながら、記憶が脳の中の RNA など特定の物質の化学構造の中に蓄えられているという記憶物質説が誤りであること、これまでの研究の問題点を明らかにする。さらに、ニューロン回路説によるシナプスの可塑性の生化学に注目したアプローチを紹介する。

私たちは日常の体験として、ものごとを覚え、あとになってそれを思い出すことができる。この記憶という現象はある経験が私たちの脳の中に残した変化“記憶痕跡”によっておこるといわれ、この考え方はその源をギリシャ時代にまでさかのぼることができる。しかしながら、20世紀末の今日になっても、この“記憶痕跡”の実態、ことにその物質レベルの変化がどのようなものであるのか、という疑問に対しては、はっきりした答が得られていない。私たちの体験する記憶は、生物進化の一つの極である、高度に発達し複雑な機能と構造をもつ脳によって支えられており、脳神経系の機能と構造に関する現在までの知識は、まだまだ限られたものであるというのが、その理由である。ここではヒトの脳を念頭において、それに最も近い研究材料である哺乳動物の脳での研究を中心に、記憶・学習の生化学の歴史と現状、そして将来への展望を筆者なりの考えでまとめた。

## 記憶の RNA 説、ペプチド説への批判

記憶の物質の本体がどのようなものであるのかを探る記憶の生化学の実験的研究は、1960年頃から始まった。初期の実験は“記憶は特定の構造をもつ物質(記憶物質)に蓄えられるに違いない”という発想で行なわれた。すなわち“一つ一つの記憶・学習に対応して、それぞれ異なった構造をもった記憶物質が脳の中に生じる”という考え方である。この考え方によれば、次のような実験が可能である。第一に、学習した動物\*\*から記憶物質を取り出して、学習していない動物に移すことによって、その動物があたかも学習をしたようになるのではないか。第二に、学習した動物の脳と、学習しなかった動物の脳を生化学的に分析し比較すれば、学習した脳に生じているはずの記憶物質を変化としてとらえられるのではないか。

第一のタイプの“記憶の移入実験”は1962年 McCONNELL による“プラナリア(扁形動物)で学習(条件づけ)が移入できた”という実験<sup>(1)</sup>で始まり、第二の考えに基づいた“比較分析実験”は1962年頃からの HYDÉN らによる“ラットに綱渡り学習訓練をさせると、脳のそれを記憶していると考えられる部分の神経細胞(ニューロン)のリボ核酸(RNA)の量が増し、またその組成も変化した”という実験<sup>(2)</sup>で始まった。HYDÉN の実験と前後して CORNING と JOHN は“学習したプラナリアの一部を、RNA を分解する酵素溶液につけて RNA をこわしておく、それから再生した個体でみられていた学習の保持がもはやみられなかった”という結果も発表した。HYDÉN はこれらの実験から、特定の記憶は特定の塩基配列をもった RNA 分子に蓄えられるという“記憶の RNA 説”を主張したのである。

この“記憶の RNA 説”は、とにもかくにも実験データに基づいて、記憶の物質レベルの実体を初めて主張したもので、人々の強い関心をひいた。さらに、有名になったこの仮説にうまく話が合うような“RNA による記憶の移入実験”が哺乳動物の脳でも報告された。“学習したラットの大脳から抽出した RNA を学習させていないラットの腹腔内に注射すると学習効果が移入された”という BABICH らの主張である。その後、記憶物質は RNA でなく、アミノ酸がつながったペプチドであるという説も現われた。UNGAR によるとスコットフォビンと名づけられたペプチドによって、暗闇を避ける学習効果

\*\* 記憶は学習行動のもととなっている現象である。記憶痕跡を物質的なものに関連づけようとする研究においては、生きたヒトの脳を実験材料とすることは倫理上できないので、実験動物を用いることになる。このような際には、ヒトで行なえるような“記憶力テスト”はできず、ラットなどの小動物に、古典的条件づけ、オペラント条件づけなどの学習訓練をくりかえし行ない、一定の学習の成立に必要な所要回数(所要時間)がより少なくなることを記憶がよりよくおこったと解釈している。したがって、一定の行動を覚え、学習が成立した動物を、《記憶した》動物として、以下の実験や議論が行なわれている。

\* Yoichiro KURODA 東京都神経科学総合研究所、神経生化学研究室



の移入実験に成功したというのである。

これら記憶物質の存在を主張する説は、ときには確立された説としてたびたび引用されたが、現在ではほとんどの研究者がこれらの説は誤りであろうと考えている。

その理由の第一に、これらの説のもととなった実験を他の人がくりかえしてみても、同じ結果が出ないことがある。プラナリアの場合は、プラナリアに学習させそれを観察しうること、そのものが疑問視された\*。BENNETT と CALVIN はプラナリアの学習能力を種々の方法で追試してみたが、いずれもプラナリアは学習できないという結果であった<sup>(4)</sup>。BABICH らの実験は多くの研究者によって追試されたが、ほとんどの結果は否定的であった<sup>(5)</sup>。HYDÉN らの実験の追試は公的に発表されたものはない。これには、生きたニューロンを1個ずつとり出してきて RNA の微量定量をするという、特に困難な技術が使われているので、他の人には追試しにくいという理由がある。しかも、追試してみても同じ結果が出なかったという人が現われても、HYDÉN らの側からは“追試者の実験技術が悪い”と反論することが容易なので、追試しようとする人はまずいないという事情もある。筆者はヨーロッパでのある学会で、“記憶の RNA 説”が華やかだったところ、HYDÉN の実験を忠実に繰り返してみたという研究者に会った。彼は学習したラットの脳のニューロンの RNA の組成に、HYDÉN らが主張したような変化は発見できなかった。そこで彼はこの結果を論文にまとめて、いくつかの専門学術雑誌に投稿したが、どの雑誌からも掲載をことわられたそうである\*\*。UNGAR のスコトフォビンも、発表論文そのものが批判的コメントつきで掲載され<sup>(6)</sup>、またいくつかの研究室で行なわれた追試でも UNGAR のような結果はでなかった。近代実験科学の基本である“再現性”が確かめられていないことになる。

\* 古典的条件づけができることを学習能力の規範とし、系統発生的に調べると、これが確認できるのは環形動物のゴカイ以上である。無脊椎動物の行動の複雑さとその大きさがほぼ並行関係にある有柄体という中枢神経系の構造がゴカイの脳にわずかながらも存在している。プラナリアやミミズの学習能力については、その証拠となった実験の不十分さが指摘され、またそれらの中枢神経系には有柄体もない<sup>(2)</sup>。

\*\* 一般に生物学や医学の分野では他人の実験を厳密に否定することは非常に困難であることが多い。科学史家 T. KUHN は‘科学革命の構造’(みすず書房)の中で、ある時代の大部分の科学者にもてはやされている考え方をパラダイム(規範)と名づけて、それがたいしては“一時的な真実”にすぎなかったことを明確に述べている。そのときのパラダイムに反するような内容の論文は、たとえ真実を語っていても、論文審査員の大部分がそのパラダイムの支持者であるので掲載に反対するため、論文として発表できなかったという例はしばしばある。

第二の問題点は、これらの説がまず記憶物質が存在し、しかもそれが RNA なり、ペプチドであるという仮定が最初にとられて、実験はこの仮定を支持するように組み立てられており、それらの物質が実際の脳の中のどこで、どのようにして働いて、記憶という現象をおこしているのかという視点は、ただ想像されたにすぎなかった点である。HYDÉN は、特定の塩基配列をもった RNA がインパルスの頻度の変化のパターンに応じてニューロンの中に生じ、その特定の RNA に対応した特定のタンパク質がそのニューロンに新生し、最終的にはこのタンパク質がもと同じ頻度変化のパターンをもったインパルスにより活性化されて、同じ興奮を次のニューロンに生じさせると想像した。HYDÉN は後になって、ニューロン閉回路(図3)の存在も認めてはいるが、いずれにしても、脳内における情報伝達の特異性がインパルスの頻度の変化のパターンによって決まっているという彼の想像は、その当時までに知られていた電気生理学的な知見とも全く結びつかないものであった。ペプチド説まで含めて、記憶物質説が、脳の機能の研究に大きな進歩をもたらした電気生理学的な知見によって支持されたり、記憶物質説によって、今まで理解できなかった電気生理学的現象が物質レベルでうまく説明されることはなかった。

記憶・学習行動の基本には図1のような階層性をもった構造があると考えられるが、記憶物質説に基づく実験は行動の次元をいきなり物質の次元に短絡したものであったといえる。すなわち、記憶物質という考え方は、すでに知られていた脳神経系の構造と機能についての知識群との間の論理整合性を考慮していなかったのである。論理整合性に欠けていることに気づいた科学者はそのパラダイムを捨て、新しいパラダイムに移ってゆく。

科学史的な眼でながめると“記憶の RNA 説”の誕生と流布には、1960年頃の生物学界をゆるがした分子遺伝学の新しい知見の強い影響をみることができる。1953年の WATSON と CRICK の DNA 2重らせんモデルに始まった新しい研究の流れは、1956年、VOLKIN と ASTACHAN らの実験に始まる伝令 RNA の発見、1957年頃の HOAGLAND らの転移 RNA の発見と続き、1958年には“3個の塩基に対応する、1個のアミノ酸”という遺伝暗号の存在が CRICK により予言された。すなわち、1960年頃というのは、“遺伝情報の特異性が核酸の塩基配列によって決まっている”という大発見にわきかえっていた時代なのである。その当時“それならば、神経情報も核酸の塩基配列によって特異性が決まっているのではないか”と考えた人は HYDÉN ばかりではなかったし、このパラダイムは一般に受け入れられやすかったのである。記憶物質を RNA とする考えは、分子遺伝学の知識から



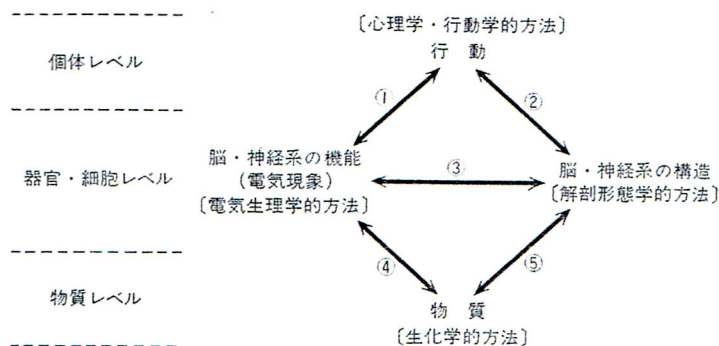


図1 記憶・学習の基本構造がもつ階層性と研究方法。図に描いたもののほかに、それぞれのレベルで時間的経過を個体の発達段階を追って調べる〔発生学的方法〕、ミュータントを利用した〔遺伝学的方法〕、および薬物を使ってその効果を調べる〔薬理学的方法〕がある。

の類推(アナロジー)で、DNAは記憶・学習によって変化するとは考えにくいのでRNAに蓄えると便宜的に考えられたにすぎない。

しかし、現在では受け入れられないこの“記憶のRNA説”は、歴史的にはそれまで生化学レベルの研究の対象になっていなかった記憶という現象に、初めて挑戦したというパイオニアの価値はあり、HYDÉNらの果たした役割はそれなりに評価できる。斬新な仮説は将来性のある研究分野の存在を示唆し、常に新しいテーマを求めている活動的な研究者は続々とその分野に参加してくるのである。確かに60年代後半までに、分子遺伝学者のうち、NIRENBERG, BENZER, BRENNERなどは神経生物学に転向し、記憶・学習の生化学に関係した研究者と論文の数も飛躍的に増加した。そして記憶物質という考えは放棄され、主な努力は生化学的方法により学習した動物としなかった動物の間の物質パターンの変化をみる比較分析実験と、薬理学的方法として特定の物質の生合成を阻害する薬物を使い、それによって記憶過程に障害がおこるかという阻害実験に向けられた。

### 従来の比較分析実験の問題点

特定の記憶に対応した特定の構造をもった“記憶物質”の存在は否定されたとしても、私たちの体験する長期にわたる記憶は、いずれにしる脳内の物質レベルの変化を抜きには考えられない。電気ショックなどによって新しい記憶は阻害されるが、古い記憶は残っているのは、電気ショックでは乱されにくいある物質的な過程で記憶が保持されていることの証拠である。そこで多くの研究者によって脳の中に存在するさまざまな物質の変化と記憶・学習の成立との関係が調べられた。ネズミなど生きた小動物が対象とされ、電気ショックを避ける逃避学習などの学習訓練をした個体群と、しなかった個体群から取り出した脳の全部、または一部を使って物質の変化が比較分析された。現在までにRNA、タンパク質(糖タ

ンパク質、タンパク質のリン酸化を含む)、糖脂質などの変化が、主に放射性前駆体を使った実験で報告されている。内容の詳細と実験技術上の問題点は高垣のすぐれた総説のにゆずるが、これらの実験の方法、結果の解釈の仕方への疑問を以下にまとめておく。

(1) 観察された変化が本当に《学習》・《行動》に特異的な変化なのか？ 動物に学習訓練を行なったとき、脳内の物質変化をおこすような刺激は、何も学習に特異的なものとは限らず多数あり複雑である。運動によって脳の血液循環が変わるし、感覚器からの刺激やストレスによって、脳内のホルモンや伝達物質の濃度変化がおこり、さらにそれに伴って種々の物質の代謝が変わる。GLASSMANのようにくびき動物(学習させる動物と同じように刺激が与えられるが、学習が成立しないようにした動物)を対照に使ったり、ROSEのようにトリの孵化後の刷り込み過程をモデルに使ったりして、これらの欠点をなるべく少なくしようとした研究もあるが、ある物質変化が学習実験に伴っておこる動物の数多くの反応のうち、本当に学習に特異的なものなのかどうかを、このような研究方法で結論するには細心の注意が必要である。

(2) 観察に使った脳の部位は本当に学習に関与した脳の構造と対応しているのか？ 実験に使われた学習訓練に関与したニューロン群を同定し、それらの脳内での所在を明らかにすること(図1の②)はほとんどなされていない。この理由の一つには、現在の実験技術では限界があることもある。したがって、実際の実験では、ひどい場合は脳全部、あるいは脳のある特定の部分、または全部の脳からとった神経終末部分などが、量的な比較の対象にされている。ある一つの学習によって特異的に変化するのは定量的には脳の中のごくごく一部の神経細胞などであろう(図3A)。したがって、脳全部を実験材料としたときには、極端にいえば99%以上が学習には直接関与していない部分であると考えたほうがよい。このような場合、特異的な部分での変化が非常に大きなものでなければ、他の非特異部分によってうすめられてしま



い、実験的には対照との差として観察しにくいはずである。確かに観察される差は小さいものが多く、統計処理をすると常にある個体間の大きなばらつきが原因で、統計学的に有意とはいえない場合がしばしばみられる。

(3) 観察された物質の変化が、記憶に伴う脳の機能変化とどう結びついているのか？(図1の④) 今までの例では比較分析の対象とされた物質が、脳内でおこった機能変化にどう関与したのかという疑問にはあまり触れていない。「脳の機能の中心であるニューロンの電気活動とその調節がどのような物質過程で支えられているのか」という神経生化学の基本テーマの研究が進んでいないためである。実験には機能に関与すると予想される脳に特異的なタンパク質、シナプス部に多く存在する糖タンパク質や糖脂質などが選ばれていることもあるが、記憶・学習に関係がなくても当然おこっているRNAやタンパク質の合成を、速度変化として漠然とみている実験も多い。むしろ現状では、ただ技術的に分析可能な物質が選ばれ、それが分析可能な精度でしか研究されていない。現在の技術のレベルでは変化が検出されなくても、その物質が学習に関係ないともいえない。

結局、ここでも記憶・学習に関係した脳の構造と機能の基礎的な知見が乏しいまま、個体レベルの観察を物質レベルの分析に直接関連づけようとした傾向がみられる。したがって、シナプス伝達などをはじめとする脳でのダイナミックな現象に伴う物質過程の変化の研究とともに、それらを分析できる微量定量法の開発などが将来への課題となっている。

### 記憶にはタンパク合成が必要である

現在までの比較分析実験では、技術的な限界などから、記憶に関連づけられる物質変化を同定するには大きな困難があった。それでは、薬物を使って記憶過程を阻害しようとする阻害実験の結果はどうであろうか。

FLEXNERらは1963年、マウスを使って学習訓練をさせた後、2日以内にタンパク合成の阻害剤として知られているピューロマイシンを脳内に注射すると、その3日後にテストした結果では記憶の障害がみられた。ピューロマイシンの注射を遅らせて6日後にし、さらに3日後にテストするとそのような障害はおこらなかった<sup>(6)</sup>。この結果は、学習の成立が物質的に固定さつつある時期に投与されたピューロマイシンが阻害をおこした、と考えることができる。しかし、このような薬物を用いるときに注意しなければならないのは、一般に薬物がもつ作用というのは決して一つではないことである。第二、第三の作用、いわゆる副作用は大なり小なりどの薬物にで

もあり、ピューロマイシンはタンパク合成阻害のほかにも細胞に対する毒性が高いことが知られている。

BARONDESら<sup>(7)</sup>は、より副作用が少ないと考えられたシクロヘキシミドとその誘導体であるアセトキシシクロヘキシミドを用いて、脳のタンパク合成阻害と記憶との関係を調べた。これらの薬物は、皮下注射10分後から6時間以上にわたって、脳の中のタンパク合成を95%以上抑制してしまう強力な作用をもっている。マウスにアセトキシシクロヘキシミドを皮下注射してから30分後に学習訓練が行なわれた。対照群には同量の食塩水が注射された。注射後3時間までの間に学習の結果をテストしてみても、記憶の障害は全くおこっていなかった。ところが、6時間、1日、7日後にテストしてみると記憶は大きく障害されていた。すなわち、シクロヘキシミド類は、学習の成立やそれらの変化が、3時間位まで保持されている仕組みには影響がないが、3時間以上たつと脳の中におこってくるより長期の記憶保持過程を阻害すると考えられた。この結果は、シクロヘキシミド類が脳の中のタンパク合成を阻害したため、記憶が障害されたという結論を示唆しているが、別の研究者によるとこれでもまだ問題があった。

QUARTERMAINら<sup>(8)</sup>によると、同じようにマウスにシクロヘキシミドを注射して30分後に学習訓練を行ない、1日後にテストすると学習は阻害されているが、2日後にテストしてみると学習は対照と全く同じで障害はみられなかった。シクロヘキシミドが長期記憶に不可欠なタンパク合成を阻害したため、記憶の保持ができなくなったとすれば、一度おこった障害は半永久的に続くはずであるので、この実験結果はタンパク合成阻害説を支持していない。そこでQUARTERMAINらは、シクロヘキシミド類が神経伝達物質の一つであるカテコールアミンの生合成に重要なチロシン水酸化酵素の阻害剤でもあることから、これらの薬物の注射によって脳中のカテコールアミン量が減少したためなのではないかと疑った。カテコールアミン分解酵素(MAO)阻害剤をシクロヘキシミドと同時に注射して学習を行なわせ、1日後にテストすると、今度は記憶の障害はおこらなかった。念のため他のカテコールアミン生合成阻害剤を使ってみると、シクロヘキシミドと同様の作用をもったという。こうなるとシクロヘキシミド類の効果は記憶の保持ではなくて、脳内カテコールアミンの低下によって一度覚えたことを思い出す、記憶の想起(再生)の過程を障害しているのかもしれない。

そこで副作用がまだ知られていないタンパク合成阻害剤であるアニソマイシンが選ばれ、タンパク合成と記憶の保持の関係がさらに検討された(図2)。FLOODら<sup>(9)</sup>は



マウスにアニソマイシンを皮下注射してタンパク合成を抑えておき、15分後に学習を行なわせた。最初の注射から2時間後にもう一度注射を繰り返して、タンパク合成の阻害を継続させておき、1週間後にテストすると記憶はほとんど障害されていなかった(図2の最下段、障害度10%)。しかし、第2回目の注射からさらに2時間後に第3回目の注射を行なうと、記憶は60%も障害された(図2の最上段)。しかも第3回目の注射の時期を40分、60分、70分、90分と遅らせて、タンパク合成の障害度を徐々に小さくしていくと、それに伴って記憶の障害度も小さくなっていった。SQUIRE らもアニソマイシンを使い、注射量と時間間隔を変えてタンパク合成と記憶の保持との障害度を調べた。結論は、学習の成立時のタンパク合成阻害の程度がいちじるしく、またタンパク合成阻害の程度が一定ならば、その持続時間は記憶の保持にはあまり関係ないというものであった。この二つのグループの実験結果の差は、この種の実験がまだ微妙なものであることを示唆しているが、ともかく脳内のタンパク合成が98% 阻害されても、学習の成立はおこるが、学習の保持は明らかに障害される、と一応結論できる。

薬理学的方法によるアプローチには、一にも二にも、特異性の非常に高い薬物の開発が将来への課題であり、フグ毒テトロドトキシンや蛇毒の $\alpha$ -ブングロトキシンの例のように、自然が長い進化の歴史の結果として生み出した特異性の高い天然の神経毒などが注目されるわけである。

RNA の合成阻害剤でも、初期に報告された8-アザグアニンやアクチノマイシンDによる記憶の障害は、それらのもつ他の作用による可能性が高い。キンギョに、より副作用の少ないカンプトテシンを学習直後に注射してRNA合成を阻害しておき、8日後にテストすると、記憶は障害されていたが、学習90分後に注射した場合にはもはや記憶の障害はいちじるしくなかった。

ラットの脳内にRNA合成阻害剤であるジアミノプリンを注射し、学習させると学習は成立したが、5時間後にテストするとその記憶は障害された。ところが、このRNA合成阻害作用に拮抗するアデノシンと一緒に投与し、RNA合成が行なえるようにしておくと、記憶の障害はみられなくなった。RNA合成阻害剤の中でもリボゾームRNAの合成だけを阻害する5-フルオロウリジンは記憶の保持を障害しないが、メッセンジャーRNAの合成もリボゾームRNAの合成も阻害する5-ブロモキニルシジンという薬物は、記憶の保持を障害するという。したがって、これらの結果からはRNAの合成は学習の成立には必要ないが、記憶の保持にはメッセンジャーRNAの合成が必要であるという結論が得られよう。

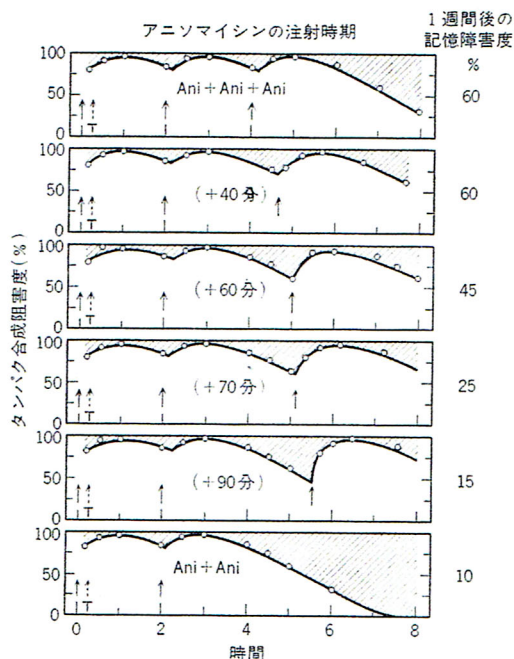


図2 アニソマイシンによるタンパク合成阻害と記憶保持の障害。実線の矢印の時間に0.5mgのアニソマイシンをマウスに注射した。点線の矢印の時間(最初のアニソマイシン注射から15分後)に学習訓練を行ない、1週間後にテストした記憶障害度を右端に示してある。斜線の部分はアニソマイシンでも阻害されなかった残存タンパク合成活性を示す。

以上の障害実験の結果から、記憶にはこれらRNA合成阻害剤、タンパク合成阻害剤で障害されない比較的短期の記憶と、障害されやすい長期の記憶とがあることがわかる。

### 電気現象と一連の物質過程

このように記憶の過程に時間経過の異なる二つ以上の過程があることは、私たちの体験として古くからわかってきた。事故などで頭を強く打って気を失った人にはよくみられる症状に、逆行性健忘がある。気を失った人が意識を回復するときは、古いことの方から順々に思い出してくる。そして事故のあった直前の数十分間は“どういふわけか、思い出せない”のである。また精神分裂症を治療する目的で以前使われた方法に、脳に電気ショックを与える方法がある。電気ショックを与えられた患者には、やはり逆行性健忘に似た状態がおこり、ショックを与えられた前の15~30分のことが思い出せない。

電気ショックと記憶との関係は実験動物を使っても確かめられた。ラットに学習させてから一定時間後に電気ショックを与え、学習効果(学習に要する所要時間の短

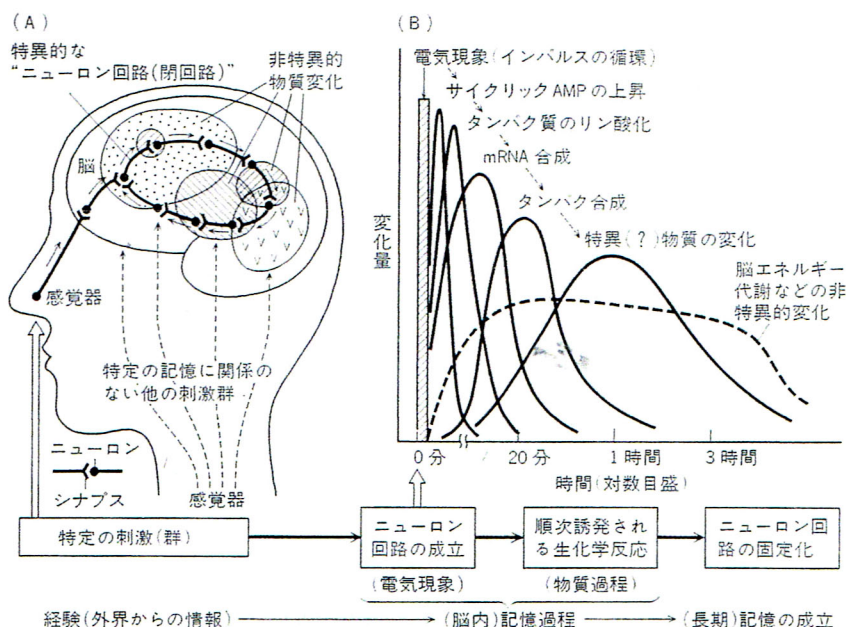


図3 “ニューロン回路説”に基づく記憶・学習に特異的な物質変化の模式図。

(A) 空間的特異性. 特定の記憶・学習に特異的な刺激が感覚器を通して脳の中に入ると、それに対応したパターンをもつ“ニューロン回路(閉回路)”ができあがり、インパルスの循環がおこると考えられる。脳では同時に、その記憶・学習とは関係のない非特異的な刺激も数多くはいつてくるので、それらに伴う代謝変化などで、脳中には空間的にさまざまな分布をもつ(異なったマークで表示)非特異的な物質変化も同時におこっている。

(B) “ニューロン回路”における物質変化の時間経過. 一定時間続くインパルスの循環(電気現象)が引き金となり、“ニューロン回路”の周辺では、さまざまな生化学反応(表示した物質例と記憶との関係はあくまで仮説の段階)が異なった時間経過で次々と誘発される。このような特異的な一連の物質過程が、最終的に“ニューロン回路”の潜在的固定化(特定の刺激に対する脳の機能の長期変化)として確立される現象が記憶の成立と考えられる。特定のニューロン回路の周辺でも他の非特異的な物質変化がさまざまな時間経過で同時におこっていることに注意。

縮)を日を追って調べてみると、学習訓練が終わったあと、5分後や15分後に電気ショックを与えたラットでは学習効果がほとんどあがらない。ところが1時間後の電気ショックはそれほど影響なく、6時間後では電気ショックを与えなかった場合とほとんど変わりなくよく学習した。すなわち、学習後ラットの頭の中で、記憶が一定の時間をかけて固定されていくのだが、固定される前に電気ショックが与えられるとその記憶は乱されてしまい、前にやった学習の保持ができないのである。

与えられた刺激が電気ショックであったことから、15分位までの短期の記憶は脳の電気的活動に支えられており、それ以降の長期に固定されていく過程が、脳内の物質的過程だという解釈がある。たしかに電気ショックによって脳の中の電気活動はひどく乱されるはずである。しかしながら、電気ショックに伴って脳内ではさまざまな生化学的变化もおこるのである。McILWAINは、脳を切片としてとり出して生理食塩水の中で“生かし”ておき、それに電気刺激を与えると切片中でさまざまな物質代謝がおこることを実験的に明らかにした<sup>(12)</sup>。さらに

垣内らは、同様な電気刺激により切片中のサイクリックAMP量が急激な上昇を示すことを報告した<sup>(13)</sup>。このような大きな生化学的变化は、当然、記憶に関係する物質過程に影響を与えるに違いない。したがって、電気ショックの時間効果だけから短期記憶と長期記憶に、それぞれ電気活動と物質変化を対応させることはできない。

記憶・学習のもととなる刺激は、すべてインパルスなどの電気信号で感覚器から脳にはいつてくる。記憶をはじめとする脳の機能(情報処理)の基本は、刺激によって脳の中でひきおこされるインパルスなどの電気現象がもととなっている。いいかえると記憶に関係する物質過程は、脳の中の電気的現象(ニューロン間の電気活動の伝達)が引き金となっておこるものであり、後で詳述する閉じた“ニューロン回路”の成立とその中のインパルスの循環が最も重要な過程と考えられる(図3参照)。

電気ショックで乱される記憶過程には、この初期の電気的現象のほかに、この電気的現象からひきおこされた物質過程もはいるのであろう。これらは、前述のRNA合成やタンパク合成の阻害実験では乱されない。そのあ



と引き続いてメッセンジャー RNA 合成やタンパク合成がおこり、これらが阻害されると学習の成立は障害されないが、学習の保持は障害される。短期記憶、長期記憶という区別は、電気ショックや阻害剤によって乱されるかどうかで決めた便宜的なものである。

遺伝情報を保持している DNA のように、特別な分子の化学構造に暗号が組み込まれているという意味での記憶物質はない。また記憶に伴って、通常はつくられない質的に全く異なった物質が合成されるという意味でも記憶物質の証明はない。現在までの乏しい知識では、メッセンジャー RNA やタンパク質の新しい合成が、主として記憶の保持にあたる比較的後期の過程に必要であることがわかっているだけである。結局、記憶物質というものはなく、RNA 合成やタンパク合成といったような他の原因でもおこりうる脳内の“通常の”物質的变化が脳の特定の部分(たとえば特定のニューロンの特定のシナプスの周辺など)におこるのであろう。

Steven ROSE らがすでに指摘している<sup>(14)</sup>ように、この記憶に伴う物質的变化は 1 種類のものではなく、時間を追ってつぎつぎとひきおこされる一定の物質変化のつながりと考えられる(図 3B)。ここで特に強調しておきたいのは、脳の中の電気現象、ニューロンの電気活動の伝達によって、これらの変化の引き金が引かれるものであり、“記憶痕跡”はニューロンの電気活動の伝達を支えている物質的变化に密接な関係があることである。

### 記憶のニューロン回路説

それでは、記憶に伴う脳の中の電気活動はどのようなものと考えられているのだろうか。脳の個々のニューロンの電気活動と特定の記憶を実験的に結びつけようとする試み(図 1 の①)は多くあるが、たいへんな労力を要し、今後のデータの積み重ねをまつ状態である。したがって、以下の話は外界からの情報が脳の中でどのように処理されていくかという過程についての一般的な知見から、記憶のメカニズムを推察したものである。

脳にはいったインパルスは、あるニューロンからそれがシナプスをつくってつながっている他のニューロンに次々に伝わっていく。しかし刺激を受けたニューロンが

必ずしもその信号を次のニューロンに伝えるとは限らない。あるニューロンがインパルスを発するのは、前のニューロンからの刺激による興奮が一定のいき値を越えた場合に限られる。そのニューロンに、第三のニューロンから抑制性のシナプスを介して興奮を抑えるような刺激が同時に入ってきて、興奮がいき値以下になるときはニューロンはインパルスを発生しない。

$10^{10}$  個ともいわれるニューロンがシナプスを介して網状につながりあっている脳では、このような抑制機構<sup>(15)</sup>が特によく発達しており、脳のニューロン群が異常な興奮をおこすのを防いでいる。したがって、一つのニューロンが興奮したとき、そのニューロンから枝分れしながら形態的にはつながっている数多くのニューロンすべてにインパルスが伝わるわけではない。大部分のニューロン連鎖の枝では、それらの信号は伝わる途中で抑制がかかってどこかで消えてしまう。インパルスなどによる電気信号\*が次々と伝わるのは、可能な枝分れのうちでもごく限られたニューロンのつながりだけである。これを電気回路にたとえ、ニューロン回路と呼ぶ。

記憶のニューロン回路説というのは、“一つの記憶は、特定の刺激に伴って脳に伝えられたインパルスなどによる信号群が脳の中のニューロンを次々と伝わることによってつくられた特定のニューロン回路群に対応する”という考え方である。特に、信号がもとのニューロンにたまたま戻ってきた場合(図 3A)には閉回路が形成され、信号はその回路の中を循環することになる。ニューロン回路説によれば、この閉回路などでの電気信号の循環や伝達が、減衰して消えていくまで一定の時間続くのが初期の記憶(記銘)にあたり、それが一連の物質過程によって固定されるのが長期記憶の成立にあたる(図 3)。

(つづく)

### 文 献

- (1) J. V. McCONNELL: J. Neuropsychiat., 3 (Suppl. 1), 542 (1962)
- (2) H. HYDÉN & E. EGYHÁZI: Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 48, 1366 (1962)
- (3) 西沢信: 北海学園大学学術論集, 第 10 号, 25 (1966)
- (4) E. L. BENNETT & M. CALVIN: Neuroscience Research Program Bulletin, No. 2, 3 (1964)
- (5) M. LUTTAGES et al.: Science, 151, 834 (1966)
- (6) W. W. STEWART: Nature, 238, 202 (1972)
- (7) 高垣玄吉郎: 神経科学講座 4, 理工学社 (1977) p. 9
- (8) J. B. FLENNER et al.: Science, 141, 57 (1963)
- (9) S. H. BARONDES & H. D. COHEN: Science, 160, 556 (1968)
- (10) D. QUARTERMAIN, et al.: Science, 168, 683 (1970)
- (11) J. F. FLOOD et al.: Physiol. Behav., 15, 97 (1975)
- (12) 黒川正則: “脳の機能と物質”, 岩波書店 (1973)
- (13) S. KAKIUCHI et al.: J. Neurochem., 16, 485 (1969)
- (14) S. P. R. ROSE & J. HARWOOD: in “Biochemical Correlates of Brain Structure and Function”, A. N. DAVISON ed., Academic Press (1977) p. 249
- (15) 伊藤正男: “ニューロンの生理学”, 岩波書店 (1972)
- (16) 山元大輔: 生物科学, 32, 169 (1980)

\* 最近、インパルスを発生しないで次のニューロンに情報を伝える“non-spiking ニューロン”がかなり普遍的に存在することが発見された<sup>(16)</sup>。しかし、この種のニューロンでも強い抑制性の刺激が同時に入ってくれば、興奮性は失われて信号はそこで消えてしまう。non-spiking ニューロンによる情報伝達は“全か無か”(デジタル)でなく、連続的に変化しうる(アナログ)ので、リズム発生などのより複雑な神経系の機能に寄与しているのであろう。