

手続き的記憶の神経機構

Neural Mechanisms of Procedural Memory

(研究プロジェクト番号：JSPS-RFTF 96L00204)

プロジェクトリーダー

彦坂 興秀 順天堂大学医学部・教授

コアメンバー

宮内 哲 郵政省通信総合研究所・主任研究員

福田 秀樹 労働省産業医学研究所・主任研究員

坂上 雅道 順天堂大学医学部・講師

滝川 順子 順天堂大学医学部・講師

川越 礼子 順天堂大学医学部・講師

中原 裕之 理化学研究所・研究員



1. 研究目的

本研究の目的は、動物とヒトを対象とした実験によって、手続き的記憶の神経機構を明らかにすることである。大きく分けて次の3つの実験手法を用いる。

- 行動学的実験：新しい手続きを繰り返し学習することができ、しかも長期的な手続き記憶を調べることができる「行動課題」をデザインし、学習と記憶の論理的構造とダイナミクスを明らかにする。
- 神経生理学的実験：MRIの構造画像にもとづいて上記の脳領域から単一ニューロン活動を記録し、またその活動を選択的に脱落させることによって、記憶のメカニズムを明らかにする。
- 非侵襲的脳機能測定：functional MRIを用いてヒトの手続き的記憶に伴う神経活動の分布とその変化を調べる。特に、注意、判断、作業記憶との関連について明らかにする。

2. 研究成果概要

2.1 行動パラダイムのデザイン

新しい順序ボタン押し課題 (2x5 task) を開発し、サルに訓練することによって、手続き的記憶のメカニズムを調べるための予備の実験をこれまで行った。新しい順序の学習のプロセスを短時間の間に観察する一方で、数年にわたる長期的な記憶を形成することができた。

2.2 大脳基底核の役割

サルを被験者とする電気生理学的実験と薬物注入実験によって、基底核(線条体)の前方部は手続き的記憶の獲得に関係し、後方は記憶の保持と表現に関係することがわかった。

2.3 大脳皮質の役割

サルを使った行動-生理実験とヒトを対象とする functional MRI の実験によって、大脳皮質前頭葉内側面にある前補足運動野が手続き的記憶の獲得に特に重要であることがわかった。学習に伴って、前頭皮質領域(前補足運

動野と前頭連合野)から頭頂皮質領域(楔前部と頭頂間溝領域)に活動がシフトすることが functional MRI の実験によってわかった。

2.4 小脳の役割

サルの小脳核に、GABA 作動性の薬物を局所的に注入することによってその部位のニューロン活動を可逆的に脱落させ、それによっておこる学習と記憶の障害を解析した。その結果、小脳の歯状核が手続き的記憶の長期的な保持に重要な役割をもっていることがわかった。

2.5 ニューロンネットワークモデル

大きく分けてふたつの神経回路(大脳皮質-基底核ループ)が、独立に並列的に手続き順序を学習することによって、適応度の高い、しかも記憶容量の大きなシステムをつくっていることを提唱した。

2.6 運動のタイミングの制御における小脳の役割

ヒトを対象にした fMRI によって、小脳が運動の「タイミング」の学習に強く関わっていることを示した。小脳の前葉が運動の実行に直接に関係するのにたいし、小脳の後葉は、外的刺激にもとづいて運動のタイミングをそのつど調節することに関係することが示唆された。

2.7 報酬による学習と制御における大脳基底核の役割

大脳皮質から大脳基底核に送られた情報が「報酬」の情報によって評価されること実験的に示した。この結果から、大脳皮質-線条体結合のシナプス効率が報酬条件によって可塑的な変化をすることが示唆された。

3. 結論

記憶は、宣言的記憶と手続き的記憶の2種類に分けることができる。宣言的記憶にもとづいて「知識」が形成され、手続き的記憶によって、その知識を操作する「技能」が形成される。本研究の目的は、動物とヒトを対象とした実験によって、手続き的記憶の神経機構を明らかにすることであった。これによって、脳における「知

のシステム」をより体系的に理解できたと考えられる。なぜならば、「知識」と「技能」が結合して初めて「インテリジェンス」が生まれるからである。この研究の成果は、産業、スポーツ、教育、発達、高齢化対策などさまざまな社会的波及効果をもつと考えられる。たとえば、さまざまな職業に特有の技能は、手続き的記憶の反映であり、個々人の知的および運動的能力の発展と維持に強く関係しているはずである。

本研究では、手続き学習と記憶のメカニズムを研究することによって、各脳領域の相互関係のなかで脳全体を大きなシステムとして理解することができた。今後の我々の研究の方向は、これらの成果にもとづいて、個々の脳領域における学習のメカニズムを、神経細胞レベルで研究することである。我々はすでに、大脳基底核において、報酬にもとづく学習のメカニズムとして研究を開始している。そのなかでは、感情や意識もこれまでのように単に主観的な体験として語るのではなく、脳の統合的なメカニズムとして実験的に研究されようとしている。そのためには、脳を構成するいかなる細胞も分子も、脳という大きなシステムが生み出す目的的行動というコンセプトのなかで理解されなければならないだろう。

主な発表論文

- (1) Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, Miyachi S, Doya K, “Parallel neural networks for learning sequential procedures,” *Trends Neurosci*, **22** (1999) 464-471
- (2) Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Puetz B, “Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuo-motor sequence learning,” *J Neurosci*, **18** (1998) 1827-1840
- (3) Lu X, Hikosaka O, Miyachi S, “Role of monkey cerebellar nuclei in skill for sequential movement,” *J Neurophysiol*, **79** (1998) 2245-2254
- (4) Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O, “Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia,” *Nature Neuroscience*, **1** (1998) 411-416
- (5) Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O, “Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures,” *J Neurophysiol*, **80** (1998) 2671-2687