

《小特集》

神経系の振動的活動と認識・記憶について

山 田 淳*・木 村 哲 也*・岩 間 明 文*
河 野 永 治*・関 口 達 彦*

ABSTRACT The olfactory center of a terrestrial mollusk provides a useful system for the study of the relation between “Ba” and biological information processing. It showed oscillatory activity and the frequency was changed by learned odors. The experimental results showed that the center was described as a nonlinear oscillatory neural network. In this study, computational experiment on the mechanism of interaction among unit oscillators was carried out. It was indicated that the behavior of the network was well described by the interaction which corresponded to that of “gap junction”.

1. はじめに

生物の自律的で柔軟性に富んだ情報処理のメカニズムは、工学的応用という立場からは非常に魅力的である。生物の脳神経系はよくコンピュータに例えられるが、両者には大きな隔りがある。例えば、認識とは外界の情報と記憶とのマッチングをとる過程ではない。また記憶とは個々が分節化されて独立に存在するものではない。認識とは、環境からの物理的信号をそのまま受け入れるのではなく、それまでの記憶とその時の生物の内部状態（例えば感情や空腹感）をもとに意味付けを行う過程である。そして、このときの記憶とは生物がそれまでの経験を通して自らの中に作り上げた「自分にとっての自分と世界のイメージ」である。ゆえに分節化は必要に応じて起こり、個々の事象の間に一定の関係が存在するわけではない（ゆえに「ものの価値」は人によって異なる）。それだからこそ、生物は変化に富んだ環境の中で、環境からの情報をもとに未来のストーリーを作りながら生きていけるのである。

生物が環境の中で生きていることは環境の中で場を作っていると言えるが、その鏡像として生物の脳神経系の中にも同様の過程が存在すると考えられる。すなわち、環境からの情報と生物の記憶（自分と世界のイ

メージ）および内部状態によって場が形成される。

このようなシステムを理解し、応用するためには、簡単な脳神経系を持った生物を用いて環境と記憶と内部状態の関係を明らかにすることが有効である。ここではナメクジを対象として行った研究成果について報告する。

2. 非線形振動ネットワークとしてのナメクジの嗅覚中枢

2.1 ナメクジの嗅覚中枢

チャコウラナメクジ (*Limax marginatus*) は陸生の軟体動物であり、環境からの情報をほとんど「匂い」によって得ている。また、数万という小さな脳神経系であるにもかかわらず、匂いの条件付け学習について、哺乳類でみられるレパトリーの多くを示すことが報告されている¹⁻⁶⁾。ゆえに、この動物は場所としての環境の認識・記憶を、神経活動のレベルで研究する上で有用な研究対象である。

ナメクジの脳神経系の模式図を図1(a)に示す。中央の大きな塊（脳神経節）の中で左右に突出して、嗅覚中枢である前脳葉（procerebrum；以下PCと略す）が存在する。PCは3層構造を形成している（図1(b)）。表層（Cell mass）には神経細胞の細胞体が存在し、脳神経節の内側に向かって神経突起を伸ばしている（Internal mass）。そしてその間に、触角先端に存在する匂い受容細胞から送られてくる神経突起が投射している（Terminal mass）。

PCの神経活動については以下のことが分かっている。

Recognition, memory and oscillatory activity in nervous system. By Atsushi Yamada, Tetsuya Kimura, Akifumi Iwama, Eiji Kono and Tatsuhiko Sekiguchi (SANYO Electric Co., Ltd. Tsukuba Research Center).

*三洋電機(株)筑波研究所

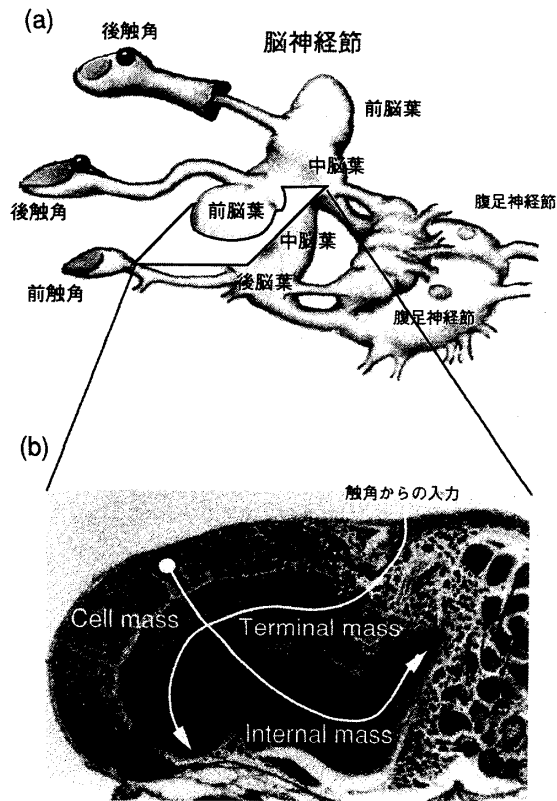


図1 (a)ナメクジ脳神経系の模式図。(b)前脳葉の断面図

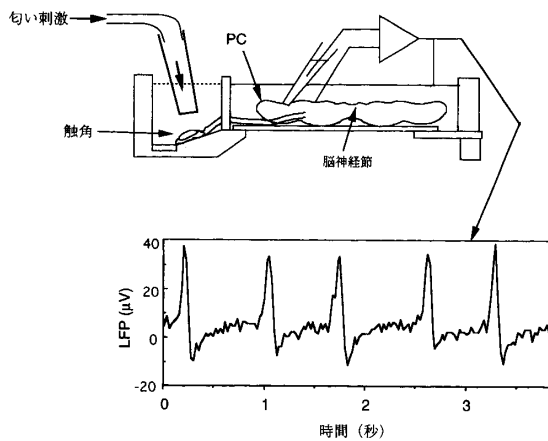


図2 実験方法と得られた局所場電位の振動

(1-1) PC は振動的な活動をしている⁷⁾

PC 表面に直径十数ミクロンの電極をあてると、平均 1 Hz の局所場電位の振動が観察された (図 2)。この振動は PC のどの部分からでも記録でき、かつその周波数は同じであった。ここで測定している局所場電位は多数の神経細胞の活動の平均であるので、このことは電極の周囲の多くの神経細胞が同期をして振動していることを示している。また、PC のみを脳神経

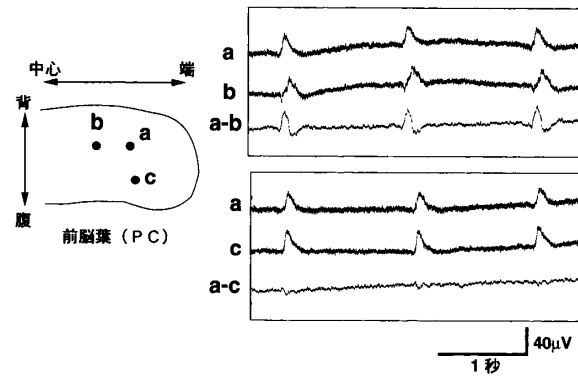


図3 PC 上で観察される振動位相の空間分布

節から切り離してもこの振動的活動は保持されていた。ゆえに、この振動は PC 自体に起因するものと言える。

(1-2) PC 振動には空間的に位相勾配が存在する^{7),8)}

2 本の電極を用いてこの振動の空間的な性質を調べたところ、PC 上の端側から脳神経節の中心側に向かって位相遅れが観察された (図 3 の a→b 方向)。しかしながら、これと垂直な背腹軸方向 (a→c 方向) では同位相であった。すなわち、PC 全体の活動を同時に観察すると、背腹軸方向に細長い活動の帯が端から中心に向かって伝搬していることになる。

(1-3) PC の断片でも振動的な活動がみられる⁹⁾

PC を 2 つの部分に切り離してもそれぞれの部分は振動的活動を示した。さらに全長の 1/8 程度の切片においても振動が見られた。この場合、端側の部分の方が中心側よりも高い周波数で振動をしていた。このことは PC が多数の振動要素の集合体であることを示している。

以上のことから、ナメクジの嗅覚中枢は非線形振動子を要素とする情報処理ネットワークとして記述できることがわかった。すなわち、個々の要素 (1 つの神経細胞であるか、局所的な神経回路網であるかは不明) が自律的に振動をしており、相互作用 (引き込み) によって、PC 全体がまとまった振動を示すと考えられる。

2.2 学習したナメクジの嗅覚中枢

食物 (例えばキュウリ) の匂いを与えた直後にナメクジが嫌いな苦い味を与えると、ナメクジは両者の関係を学習し、その後、その匂いを避けるようになる (忌避学習)。逆に食物の匂いを与え、実際にそれを食べさせると、その匂いに寄っていくようになる (報酬学習)。こうして学習をさせたナメクジから触角をつけた状態で脳神経節を取り出し、匂い刺激に対する

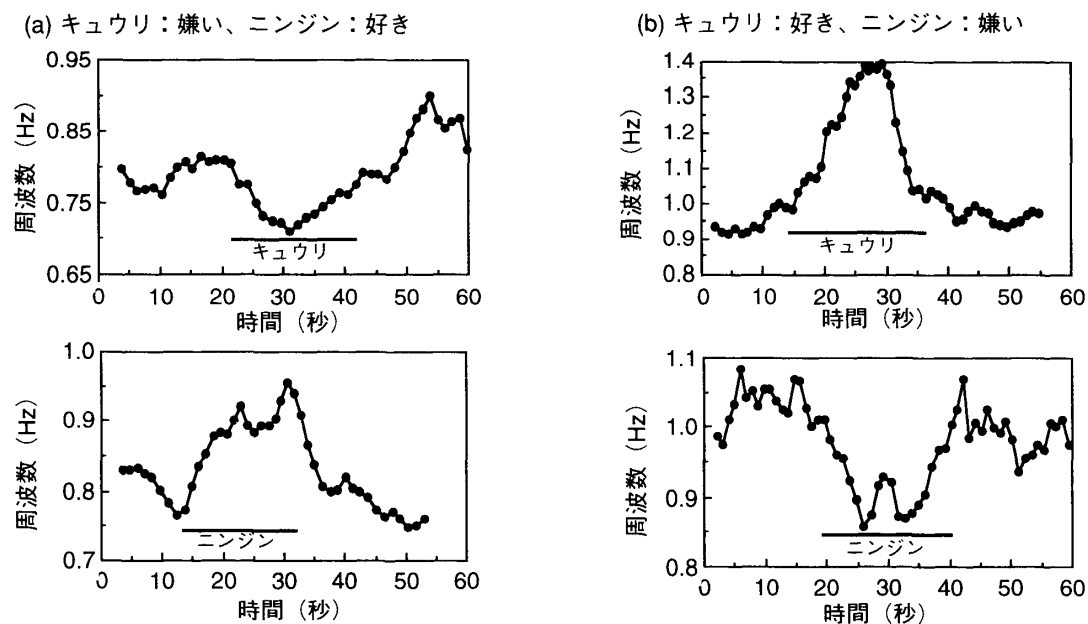


図4 条件付けたナメタジ PC の匂い応答。(a)と(b)では条件付けする匂いを逆にしているが、振動数変化は好き嫌いに依存している。

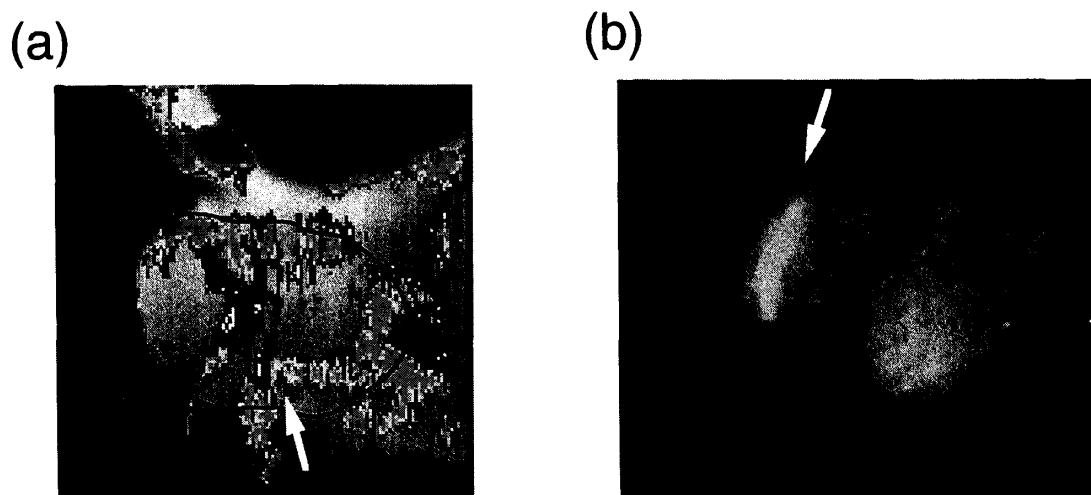


図5 (a)光学測定により得た「嫌いなキュウリ」に対する神経活動の空間分布。(b)学習後に注入した蛍光色素による染色像。両者とも背腹軸に平行な細長い領域が変化している。

PC の活動変化を測定した。その結果、以下のことが分かった⁸⁾。

(2-1) 学習方法と PC の振動周波数の関係

忌避学習させた匂いを与えると振動の周波数は減少した。逆に報酬学習させた匂いを与えると周波数は増大した(図4)。

(2-2) 匂いの経験と PC の活動の関係

学習した匂いを与えると PC 上には安定した位相勾配が形成されるが、経験したことのない匂いを与える

と位相勾配の揺らぎが大きくなった。

(2-3) 学習した匂いに特異的な活動

光学測定法を用いて、学習した匂いに対する PC の応答を観察したところ、背腹軸に平行な細長い領域が特異的に大きな活動を示した(図5(a))。この領域は(1-2)で述べた細長い活動の帯(同位相で振動するもの)に一致した形をしていた(端—中心軸方向での位置は個体により異なる)。

(2-4) 学習に特異的な染色

学習の直後に蛍光色素（ルシファーイエロー）をナメクジに注入すると、PC 上の一団の細胞が再現性よく染色された。図 5(b)に示すように、この細胞群は上記(2-3)の活性化される領域と同様の形をしていた（前項同様、端—中心軸方向での位置は個体によりことなる）。

これらの実験結果から、PC という非線形振動ネットワークは匂いの認識ばかりでなく、その記憶にも重要な役割を果たしていると考えられる。ゆえに、PC の機能的構造を詳細に検討することによって、場所としての環境の認識と記憶を可能にするシステムの設計原理が理解できると考えられる。

以下では、このシステムを理解するために我々が行った計算機実験の結果の一部を紹介する。

3. PC 振動子の相互作用様式についての検討

2.1で述べたように、PC は多数の非線形振動子からなるネットワークとして記述できる。では、振動子間にはどのような相互作用が存在するのであろうか。PC の神経細胞の細胞体は直径数ミクロンと小さいために、特定の 2 つの神経細胞から同時に記録をとるのは非常に難しい。ここでは、計算機モデルによってこの問題を検討した。

3.1 ネットワークの基本構成

仮想的に PC の神経細胞 1 個 1 個が独立した振動子と考え、これを式(1)の van der Pol 振動子によって表現した。

$$d^2x_n/dt^2 + a(x_n^2 - 1)dx_n/dt + x_n = d_n \quad (1)$$

ここで a は周期に関係したパラメータであり、 d は外力である。この振動子では、振動の周期は a に比例して変化する（すなわち、 a が小さい方が振動数が高い）。また、振幅はほぼ 4 で一定である。

PC の計算機モデルとしては、形態的・生理的な実験結果から、図 6 に示したものを想定した。実際の PC の Cell mass は 3 次元的に細胞体が並んでいるが、まず深さ方向には同質の細胞が並んでいると仮定し、さらに(1-2)、(2-3)、(2-4)の実験結果から位相勾配に垂直な方向の細胞群も同質なもの集まりと考えた。結果として、20個の振動子を直線上に並べたものを PC として想定した。

さらに、結果(1-3)から、端側の振動子の方が固有振動数が大きいのと考えられるので、20個の振動子の片側から反対側に向かって、 a の値を 0.1 ずつ変えて（ $a=10 \sim 11.9$ ）固有振動数に勾配をつけた。

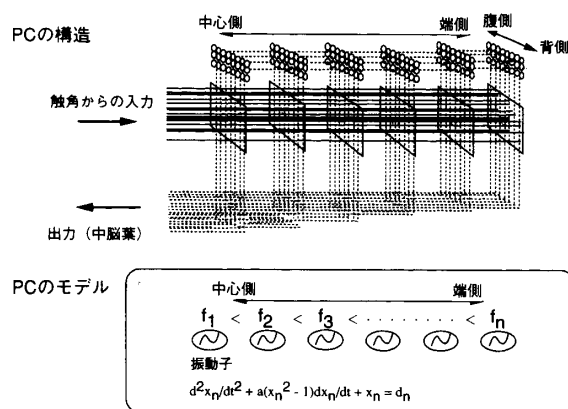


図 6 PC の構造とその計算機モデル

3.2 相互作用の種類

振動子間の相互作用（各振動子には、外力 d_n として入力）の様式としては、生物的に意味のある以下の 4 つの場合を検討した。このとき、 k は相互作用定数であり、正負両方の場合が考えられる。

- (1) その振動子の変位と隣の振動子の変位との差に比例した力を受ける場合

生物的にはギャップジャンクションに由来する相互作用に相当する。振動子間に電気抵抗があると考えれば良い。

$$d_n = k(x_{n-1} - x_n) + k(x_{n+1} - x_n) \quad (2)$$

- (2) 両隣の振動子の変位に比例した力を受ける場合

生物的には両隣の細胞からのシナプス入力に由来する相互作用である。相互作用定数 k が正であれば興奮性シナプスを、負であれば抑制性シナプスを仮定したことになる。

$$d_n = k(x_{n-1} + x_{n+1}) \quad (3)$$

- (3) 全ての振動子の変位の平均値に比例した力を受ける場合

全ての細胞から入力を受ける細胞があり、その細胞が受けた入力に応じてすべての細胞に同じ大きさの出力する場合に対応する。この場合、個々の振動子間には直接の相互作用は存在しない。

$$d_n = k \Sigma x_n \quad (4)$$

- (4) 個々の振動子の変位の拡散和に比例した力を受ける場合

個々の神経細胞がその電位に比例した量の神経ホルモンを放出する場合を想定したものである。近い細胞には大きな影響を与えるが、遠い細胞には影響が少ない。(2)はその極端な場合にあたる。

$$d_n = k \Sigma 2^{-(|m-n|)} x_m \quad (5)$$

3.3 計算結果

上記の仮定のもとに行った計算結果を図7に示す。数値積分は4次のルンゲ・クッタ・ギル法により行い、積分の時間単位は0.001に固定した。各振動子の初期状態はランダムに設定されており、時刻100以降から相互作用させた(図の中のメッシュ部分)。図中、個々の振動子は上から下に向かって固有振動数が大きくなるように並べられており、「|」は振動のピークを、「・」は底を表す。

- (1) その振動子の変位と隣の振動子の変位との差に比例した力を受ける場合

相互作用を加えた直後の過渡状態を経て、周波数の大きな振動子(下)から小さな振動子(上)に向かった位相勾配が現れる(図7(1)。時間800-1000の部分)。この位相勾配は初期値に関わらず形成され、非常に安定である。

- (2) 両隣の振動子の変位に比例した力を受ける場合

k が正の場合、両端から中央部に向かって波の伝搬

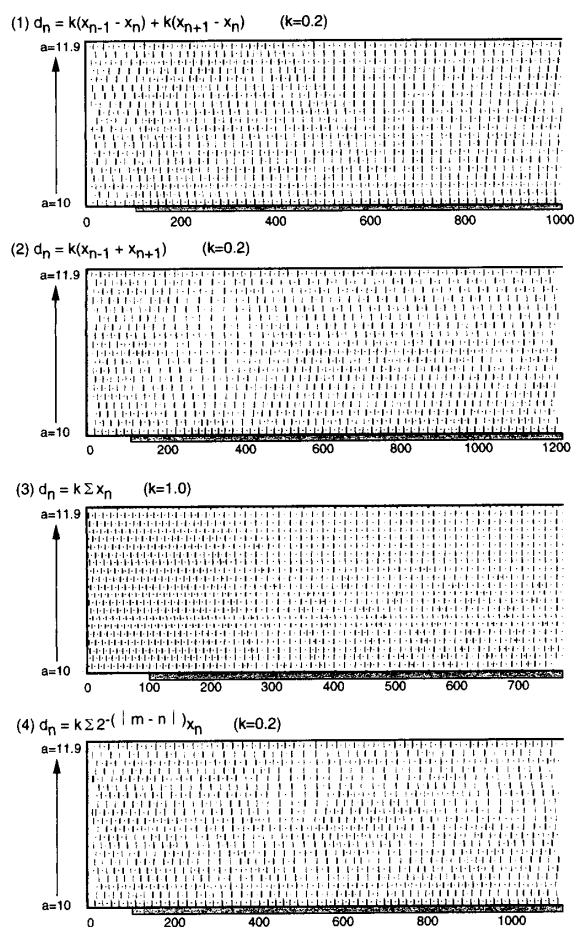


図7 計算結果。「|」は振動のピークを、「・」は底をあらわす。

が見られることがある(図7(2)。時間400以降の部分)。初期値によってはこのパターンは無くなり、全体としては不安定になる。 k が負の場合、逆に中央部から両端に向かって波の伝搬がおこる。いずれにせよ、PCで観察されるような一方向性の波の伝搬は再現出来ない。

- (3) 全ての振動子の変位の平均値に比例した力を受ける場合

k が正の場合、全体的にはほぼ同位相で引き込みが起こる。しかしながら、局所的には2つのピークを持った波が振動子間を行き来する(図7(3))。 k を大きくすると、周期が長くなり、全体が同位相で引き込む。

k が負の場合、全体としてまとまった振動をしているようには見えないが(位相勾配もない)、詳細に調べてみると初期値に依存して同位相で振動する振動子のクラスターが形成されていることが分かる。

- (4) 個々の振動子の変位の拡散和に比例した力を受ける場合

安定した状態を取らず、振動子相互の関係は常に変動している(図7(4))。

以上の結果から、PCの振動子間の相互作用は(1)の電気抵抗的なものと予想される。実験的にこれを確かめるために、ギャップジャンクションを構成する蛋白質の抗体を用いてPCを染色したところ、Cell massの部分に顕著な染色が見られ、この予想が正しかったことが分かった。

4. まとめ：非線形振動ネットワークと場の設計

本研究では、ナメクジの環境認識と記憶に深い関係をもつPCを非線形振動ネットワークとして捉え、そこでの振動要素間の相互作用の様式について計算機モデルからの検討を行った。

はじめに述べたように、生物は環境の中で場を作りながら生存をしており、その鏡像として生物の脳神経系の中に同様の過程が存在すると考えられる。そして、ナメクジの脳では非線形振動ネットワークがこの過程に重要な役割を果たしているとの実験結果を得た。脳の振動的活動の重要性についてはウサギの嗅覚系において指摘されてきた¹⁰⁾。最近、大脳皮質¹¹⁾や昆虫のキノコ体(認識と記憶に深い関係をもつ)¹²⁾においても振動的な活動の重要性を示す実験結果が集まりつつある¹³⁾。

ゆえに、生物学的な認識と記憶を工学的に実現する1

つの方法として、非線形振動ネットワークを用いた情報処理が考えられる。このネットワークでは、(1)環境からの入力、(2)個々の振動子の性質、(3)振動子間の相互作用の形式・大きさ、(4)ネットワーク全体への一定の入力、などによって、ネットワーク全体の挙動が変化する。言い換えれば、これらを拘束条件として、様々な場を作り出すことができる可能性をもったシステムである。工学的応用を考えた場合、当然その設計可能性が問題となるが、本研究で検討したように、実在する生物の脳における振動的活動を計算機モデルとして記述していくことによって、システム設計のための指針が得られると考えている。

本研究は振動要素間の相互作用についての検討にとどまったが、これを生物的な情報処理システムの具体例として成熟させていくためには、匂い意識と記憶形成の過程を非線形振動ネットワークの中で実現していくことが重要なステップであり、今後の我々の目標である。

参 考 文 献

- 1) C. L. Sahley et al.: An Analysis of Associative Learning in a Terrestrial Mollusc. I. High-order Conditioning, Blocking and a Transient US Pre-exposure Effect, *J. Comp. Physiol. A*, **144**, 1/8 (1981)
- 2) A. Gelperin et al.: Associative Conditioning in a Mollusc: A Comparative Analysis, in *Model Neural Networks and Behavior* (D. L. Alkon and J. Farley, eds.), Plenum, 237/261 (1985)
- 3) 関口達彦: 冷やすと消えるナメクジの記憶, *サイエンス*, **20**, 82/92 (1991)
- 4) T. Sekiguchi et al.: Cooling-induced Retrograde Amnesia Reflexes Pavlovian Conditioning Associations in *Limax flavus*, *Neurosci. Res.*, **18**, 267/275 (1994)
- 5) H. Suzuki et al.: Sensory Preconditioning in the Terrestrial Mollusk, *Limax flavus*, *Zool. Sci.*, **11**, 121/125 (1994)
- 6) 関口達彦: ナメクジにみる記憶の中の自己組織化, 「自己組織化: 生物にみる複雑多様性と情報処理 (都甲, 松本編)」朝倉書店, 155/175 (1996)
- 7) A. Gelperin et al.: Odour-modulated Collective Network Oscillations of Olfactory Interneurons in a Terrestrial Mollusc, *Nature*, **345**, 437/440 (1990)
- 8) 木村哲也: ナメクジの脳でみる記憶と再認, *日経サイエンス*, **27**, 58/67 (1994)
- 9) D. Kleinfeld et al.: Dynamics of Propagating Waves in the Olfactory Network of a Terrestrial Mollusk: An Electrical and Optical Study, *J. Neurophysiol.*, **72**, 1402/1419 (1994)
- 10) W. J. Freeman and C. A. Skarda: Spatial EEG Patterns, Nonlinear Dynamics and Perception: The Neo-Sherringtonian View, *Brain Res. Rev.*, **10**, 147/175 (1985)
- 11) W. Singer: Synchronization of Cortical Activity and Its Putative Role in Information Processing and Learning, *Annu. Rev. Physiol.*, **55**, 349/374 (1993)
- 12) G. Laurent and M. Naraghi: Odorant-induced Oscillations in the Mushroom Bodies of the Locust, *J. Neurosci.*, **14**, 2993/3004 (1994)
- 13) D. W. Tank et al.: Odors, Oscillations, and Waves: Does It All Compute? *Science*, **265**, 1819/1820 (1994)