

## 小脳における記憶の定着過程の理論を提唱 ～「一夜漬けより毎日コツコツと」の仕組み解明へ～

### ポイント

- 小脳における運動記憶の定着過程を理論的に解明
- 運動学習における「一夜漬けより毎日コツコツと」の仕組みが明らかに
- より効果的な学習・記憶法の確立や知能ロボットの開発への応用が期待

電気通信大学(福田 喬 学長)は、小脳の運動学習の理論を構築し、運動の記憶がトレーニング後に小脳内でどのように定着するのかを理論的に明らかにしました。これは、電気通信大学大学院 情報理工学研究科 情報・通信工学専攻の山崎 匡 助教、独立行政法人 理化学研究所 脳科学総合研究センター(利根川 進 センター長)の永雄 総一 博士、University of California, San Diego (President Mark G. Yudof) の William Lennon 氏、電気通信大学 脳科学ライフサポート研究センターの田中 繁 特任教授による研究グループの成果です。

毎日コツコツ勉強して覚えた内容は、一夜漬けで覚えた内容に比べて、良く頭の中に残ります。「分散効果」として知られるこの現象は、運動学習においても起こることが発見されており、同じ1時間をトレーニングに費やすとしても、1日で1時間トレーニングするよりも毎日15分4日間にかけてトレーニングした方が、より記憶として定着することが報告されています。また記憶の定着はトレーニング中ではなく、主にトレーニング後に起こることも報告されています。つまり、トレーニングを終えて休息している間にも、脳は記憶を定着させるために働き続けているのです。しかし、この記憶の定着過程において脳の中で何が起こっているのかは、未だよくわかっていません。

研究グループは、運動の中でも最も簡単な神経回路で生じる目の反射運動に着目し、視機性眼球運動(OKR)の適応(\*1)とよばれる運動学習について、運動記憶がどのように形成され定着するのかを理論的に検討しました。OKRの適応には小脳(\*2)が重要な役割を担っていることが既に知られています。研究グループは小脳の神経回路の数理モデルを構築し(図1)、コンピュータシミュレーションを行いました。その結果、トレーニングを1時間行くと小脳皮質で神経細胞のつなぎ目(シナプス)での信号の伝わり方が変化して(シナプス可塑性,\*3)記憶が形成されますが、トレーニング後はその記憶は自然に消失してしまいました。しかし、トレーニング後にもかかわらず、小脳皮質の出力先である小脳核で全く別のシナプスに同様の変化が引き起こされ、あたかも小脳皮質に形成された記憶が小脳核へ転送されるようにして定着することがわかりました。また、分散効果や様々な薬物を用いた実験の結果も再現でき、さらにはこれまで説明がつかなかった遺伝子改変動物における運動学習の異常についても、うまく説明することができました。

本研究の成果は、運動記憶の形成メカニズムについて、これまで報告されてきた異なった断片的所見を統一して解釈する理論的枠組みを提供すると共に、より効果的な学習・記憶法の確立や、生物の運動学習のメカニズムに基づいて動作を自ら獲得する知能ロボットの開発への応用が期待されます。

本研究の成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」オンライン版(3月3日付け:日本時間3月4日)

に掲載されました。

## 背景

小脳は運動制御・運動学習において重要な役割を担っており、小脳を損傷すると運動が拙くなると共に運動の学習にも障害が起こります。小脳における学習は、小脳皮質の平行線維とプルキンエ細胞のつなぎ目であるシナプスと呼ばれる部位での信号の伝達効率に変化する、シナプス可塑性と呼ばれる現象に起因すると考えられています。このシナプス可塑性によって小脳は運動の大きさとタイミングを随時調節しているとする Marr-Albus-Ito 理論 (\*4) が 1970 年初頭に提唱されました。しかしその後の 45 年間で、この小脳理論だけでは説明できない実験結果がいくつか報告され、現在では平行線維とプルキンエ細胞の間のシナプス可塑性だけでなく、苔状線維が小脳核に結合しているシナプスの可塑性も協働して運動学習を制御していると考えられるようになりました。特に、小脳皮質はトレーニングによって即座に形成されるが 1 日以内に消失してしまう短期の運動記憶に、小脳核はトレーニングを繰り返すことによって徐々に定着していく長期の運動記憶にそれぞれ関与すると考えられています。しかし、その過程で何が起きているのかを実験的に明らかにするためには、トレーニング後の脳活動を数時間から数日に渡って記録し続ける必要があるため、非常に困難です。

## 研究手法と成果

研究グループは、OKR の適応とよばれる、反射によって生じる目の動きに関する運動学習に着目しました。OKR の適応ではトレーニングによって目の動きが大きくなります。このトレーニングによって大きくなった目の動きの記憶が、小脳内でどのように形成され定着するのかを理論的に検討しました。小脳は非常に規則的な解剖学的構造を持ち、神経細胞の種類も比較的少なく、実験データもたくさん蓄積されています。従って、実験データに基づいた神経回路の理論モデルを構築することができます。研究グループはモデル化を進め、最終的に OKR の適応過程を 3 つの数式で表現することに成功しました。このモデルでは、1 時間のトレーニングによって目の動きの大きさの記憶は、平行線維—プルキンエ細胞間シナプスでの信号伝達効率の低下（長期抑圧）によって小脳皮質に形成され、トレーニング後は自然に消失します。しかし、その過程で小脳核において苔状線維—小脳核間シナプスでの信号伝達効率の増加（長期増強）が起こり、トレーニング後の休憩時に小脳核に記憶が定着します。つまり小脳皮質に獲得された短期記憶があたかも小脳核に転送され長期記憶として定着していくこととなります。この理論による OKR の適応の過程は動物実験の結果と非常に良く一致することを示しました (図 2)。

記憶の定着がトレーニング後に起こるということは、全体で同じ時間トレーニングするとしても、1 回でまとめてするよりも何回かに分けて休憩を挟みながらしたほうがより定着することを示唆します。このことは「分散効果」と呼ばれますが、このモデルでは OKR の適応に見られる分散効果も再現し、動物実験の結果と良く一致しました。さらにこれまで報告されている様々な薬物を用いた実験の結果や、これまで説明がつかなかった最近の遺伝子改変動物を用いた運動学習の異常についてもうまく説明することができました。

まとめると、これまでの小脳運動学習の理論では記憶の獲得過程のみが議論されており、記憶がどのように定着されていくのかはほとんど議論されてきませんでした。本研究では記憶の獲得過程のみならず定着過程まで含めた理論を提唱しました。さらに、複数のシナプス可塑性が協働するものの、記憶の獲得がプルキンエ細胞に結合する平行線維のシナプス可塑性から始まるという点において、Marr-Albus-Ito 理論の妥当性も明らかにしました。

## 今後の期待

小脳運動学習においてはこれまで多くの実験結果が報告されており、中には一見矛盾する結果も含まれています。本研究で提唱した理論に基づいて、それらが統一的に解釈可能になると考えられます。記憶が定着するときにその部位が神経回路の中を移動するという現象は、運動記憶だけでなくエピソードや場所に関する記憶でも起きますが、そのメカニズムはまだわかっていません。本研究はそのような記憶の定着に伴って生じる部位の移動について初めて理論化したものであり、そのような種類の記憶の定着過程を今後明らかにしていく上でも役立つと考えられます。また、効率の良い運動トレーニングの方法や記憶法の確立、リハビリテーション、生物の運動学習メカニズムに基づいて自ら動作を獲得する知能ロボットの開発への応用が期待されます。

本研究は科学研究費補助金（20700301, 26430009）の支援を受けました。またこの研究の一部は、2013年度JSPSサマープログラムによってWilliam Lennonが山崎研に滞在中になされました。

## 原論文情報

Tadashi Yamazaki, Soichi Nagao, William Lennon, Shigeru Tanaka. Modeling memory consolidation during post-training periods in cerebellovestibular learning. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, doi: 10.1073/pnas.1413798112

## 発表者

山崎 匡

電気通信大学 大学院 情報理工学研究科 情報・通信工学専攻 助教

研究室ホームページ <http://NumericalBrain.Org/>

メールアドレス [contact15@numericalbrain.org](mailto:contact15@numericalbrain.org)



### <問合せ先>

(研究内容)

電気通信大学 大学院情報理工学研究科 情報・通信工学専攻

助教 山崎 匡

Tel : 042-443-5733

E-Mail : [contact15@numericalbrain.org](mailto:contact15@numericalbrain.org)

研究室ホームページ : <http://NumericalBrain.Org/>

(報道関係)

電気通信大学 総務課広報係 [担当：平野、岡村]

Tel: 042-443-5019

E-mail: [kouhou-k@office.uec.ac.jp](mailto:kouhou-k@office.uec.ac.jp)

## 補足説明

### (\*1) OKR の適応

動物の目の前でチェッカーボード状の画像を左右にゆっくり動かすと、それと同じ方向に目が動くことにより、網膜上の像のぶれを軽減させる反射が起こる (図 1)。これを視機性眼球運動 (optokinetic response, OKR) と呼ぶ。これを 1 時間程度続けると、目の動きがより大きくなり、その結果像のぶれをより軽減できるようになる。これを OKR の適応と呼ぶ。

### (\*2) 小脳

小脳は大脳の後下部に位置する。小脳はヒトでは大脳の 10 分の 1 の大きさであるが、実は脳全体の 50% 以上の神経細胞を含んでいる。小脳は運動制御・運動学習において重要な役割を担っており、損傷すると運動が拙くなると共に運動学習の障害が起こる。また最近の研究により、運動だけでなく認知機能にも関与していることが示されている。

### (\*3) シナプス可塑性

脳の中では神経細胞(ニューロン)同士がシナプスと呼ばれる構造を介して情報を伝達している。その情報の伝達効率を変化させ、かつその状態を長時間維持することが可能である。そのような変化をシナプス可塑性といい、脳による学習、さらにその結果である記憶の源であると考えられている。

### (\*4) Marr-Albus-Ito 理論

1970 年前後に数理工学の専門家である英国の David Marr と米国の James Albus がそれぞれ独立に、小脳皮質は教師信号をもらって学習するパーセプトロンと呼ばれる機械であるという理論を提唱した。特に、同じプルキンエ細胞にシナプスを介して結合する平行線維と登上線維に同時に信号が来ることが繰り返されると、平行線維とプルキンエ細胞の間のシナプスでの信号伝達に変化し、これにより学習が生じることを予言した。この予言は 1982 年に伊藤正男らの研究グループに検証された。平行線維と登上線維を同時に刺激することを繰り返すと、このシナプスの信号伝達が長期間減弱する (長期抑圧) ことが実験的に発見されたのである。現在この理論は、3 人の名前を取って Marr-Albus-Ito 理論と呼ばれている。

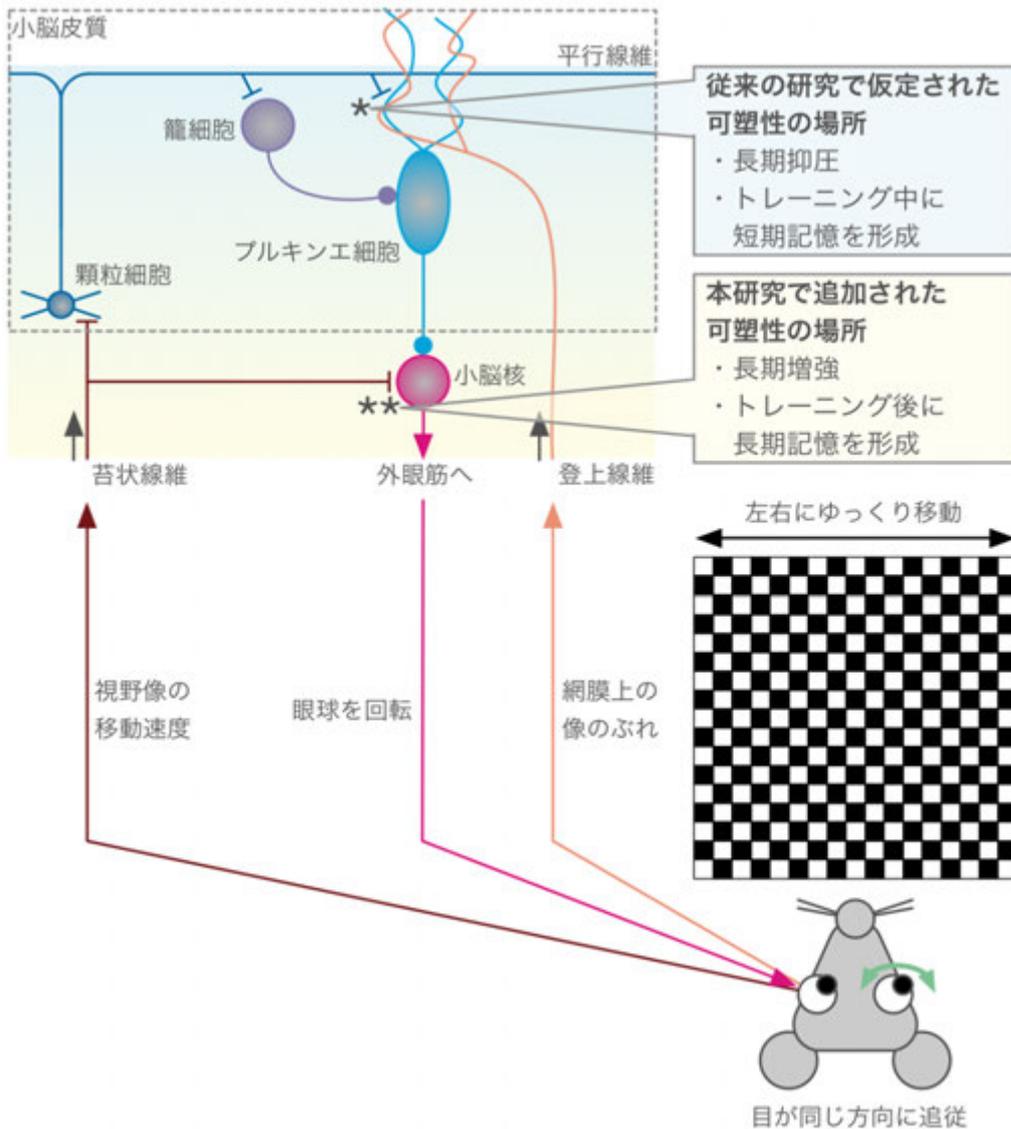


図 1. 小脳の神経回路と OKR の適応との関係。視野像の移動速度の情報は苔状線維に、網膜上での像のぶれの情報は登上線維に、それぞれ入力する。小脳核の出力が外眼筋を収縮させ目を動かす信号となる。本研究では、小脳皮質内の平行線維がプルキンエ細胞に結合するシナプス（図中の \*印）の可塑性に加えて、苔状線維が小脳核に結合するシナプス（図中の \*\*印）の可塑性を取り入れた理論を構築した。

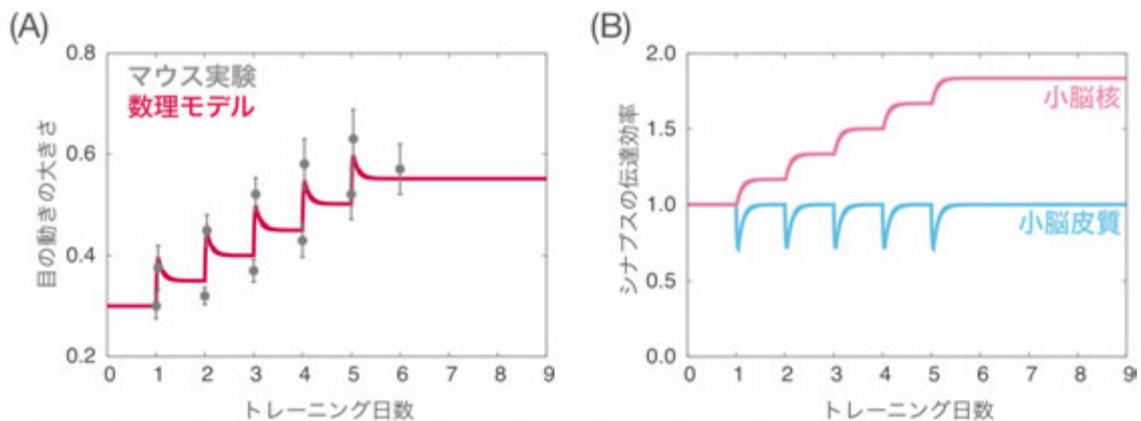


図 2. 計算機シミュレーションの結果。(A) マウス実験と数理モデルでの OKR 適応の比

較。横軸はトレーニング日数、縦軸は目の動きの大きさを表す。毎日 1 時間トレーニングし、トレーニング後は暗闇飼育する。1 時間のトレーニングによって眼球の動きは大きくなり、次の日までにはほとんど元に戻っているが、毎日トレーニングを繰り返すことで目は徐々により大きく動くようになる。グレーの点とエラーバーはマウスの実験結果で、赤線は数値シミュレーションの結果である。(B) 数理モデルの小脳皮質の平行線維—プルキンエ細胞間シナプスの伝達効率 (青線) と苔状線維—前庭核間シナプスの伝達効率 (赤線) の変化。前者は 1 時間のトレーニングで減少し、トレーニング後はゆっくりと元に戻る。後者はトレーニング中はほとんど変化せず、トレーニング後にゆっくりと増加する。