

# 恐怖記憶制御の分子・細胞機構

富山大学大学院医学薬学研究部

教授 井ノ口 馨

本講演では「長期記憶形成の分子・細胞メカニズム」について動物モデルを用いて私たちが行ってきた研究のうち、「恐怖記憶と神経新生」(Cell, 139, 814-827, 2009)、ならびに「シナプスタグ」(Science, 324, 904-909, 2009) についての最近の研究成果をお話しするとともに、これらの研究成果とヒトPTSDなどの精神疾患との関連についても触れたいと思います。

## 1. 生後脳の神経新生と恐怖記憶の処理過程 (Kitamura et al., Cell, 139, 814-827, 2009)

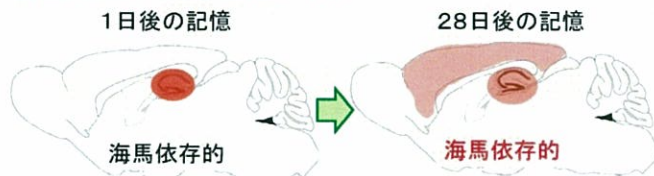
ヒトを含む多くの動物種において、記憶獲得後、ある種の記憶の想起は、最初は海馬の働きを必要とするが、時間経過に伴い徐々にその海馬依存性が減少する。そして数週間後には海馬の働きを必要とせず想起できるようになる、すなわち時間経過とともに記憶の依存する脳領域が移行する。しかし、どのような仕組みで記憶が海馬依存的な状態から海馬非依存的な状態へとなるのかについては、これまで分かっていなかった。また興味深いことに、海馬では脳の発生が終了した大人においても、新しい神経細胞が絶え間なく生産され続けていることが、ヒト、サルを含む多くの動物種で分かっている。私たちは海馬における神経新生が記憶形成に果たす役割に着目し、物理的あるいは遺伝子改変技術によって海馬の神経新生が障害されたマウス、対照的に神経新生が促進されたマウスを用いて、恐怖記憶獲得後の記憶処理過程における神経新生の役割について検討した。その結果、海馬における継続的な神経新生の程度に依存して、恐怖記憶が海馬依存的な状態から非依存的な状態へと移行する速度が抑制されたり、逆に加速されたりすることが明らかになった。

### 野生型マウス



図1：塗りつぶしは記憶情報を保持していることを示す。神経新生が低下したマウスでは、28日後の恐怖記憶想起は海馬依存的であった。

### 神経新生が低下したマウス



この成果は、海馬の神経新生を適切に制御することによって、恐怖記憶を保存する脳領域をコントロールできる可能性を示唆している。

さらに私たちは、過去に恐怖体験した時の記憶が正しく海馬非依存的な状態とならずに海馬依存的な状態として維持されると、そのマウスのその後の新規環境における探索行動、不安行動に影響を及

ぼすことを見出した。これは、トラウマ体験後の日常生活に支障をきたす PTSD 患者の症状と類似している。

これらの結果は、ヒト PTSD 症状が長期的に持続してしまう原因、もしくはリスクファクターの1つが、生後の海馬の神経細胞の新生であることを示唆している。海馬の神経新生を適切に制御することで、恐怖記憶が保存される脳領域をコントロールでき、トラウマ記憶が原因となる PTSD の新たな予防法・治療法開発への展開が期待される。

## 2. シナプスタグ (Okada et al., Science, 324, 904-909, 2009)

神経細胞にはシナプスが1細胞当たり数千~数万個あり、他の神経細胞と情報のやり取りをしている。一つひとつの神経細胞は多くの記憶に関わっているが、記憶ごとに異なるシナプスを使い分けることで、個々の記憶を混同せずに正確に保存していると考えられている。長期間保存される記憶では、その記憶に対応する特定のシナプスに細胞体から記憶関連たんぱく質が配達されることでそのシナプスの働きの変化が持続し、記憶が正しく長期間保存されると考えられる。ところが、1細胞あたり数多く存在するシナプスのうち、どのような仕組みで特定のシナプスのみに記憶関連たんぱく質を配達し、働かせているのかは分かっていなかった。これを説明するためにシナプスタグ仮説が提唱されているが、タグの実体が不明のうえ、本当にそういう仕組みがあるのか実証されていなかった。

私たちは、記憶関連たんぱく質 Ves1-1S に GFP を融合させることで、神経細胞内における記憶関連たんぱく質の局在を可視化した。この分子の挙動を解析した結果、記憶関連たんぱく質は細胞内全てに配達された後、その時に使用されていたシナプスだけに取り込まれることが明らかになり、仮説が正しいことが実証された。さらに、シナプスタグの実体は、シナプス後部のスパインの入り口にあるゲートの開閉であることを発見した。

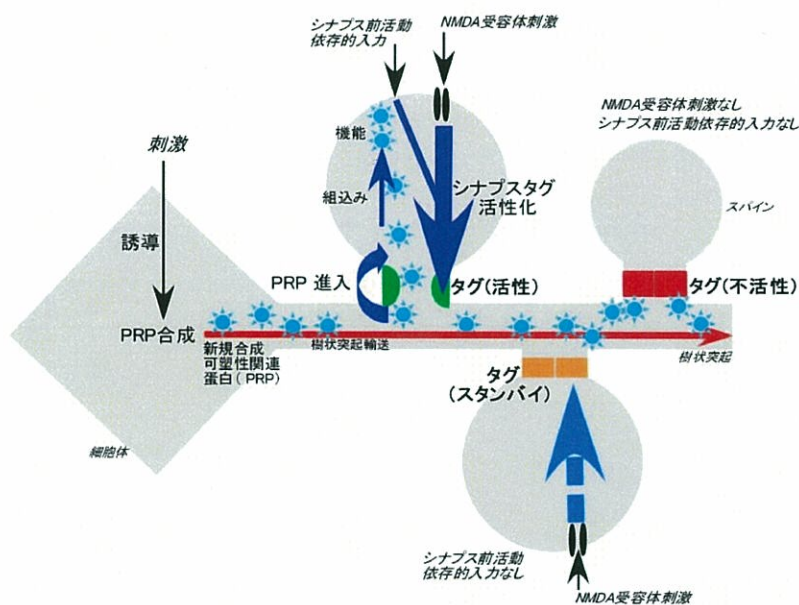


図2： 記憶を正確に保存する神経細胞の仕組み  
シナプスタグ仮説の実証

## 略 歴

ふ り が な	いのくち かおる
氏 名	井ノ口 馨
勤 務 先	富山大学 医学薬学研究部 (医学) 生化学講座
( 所 在 地 )	(〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630)
学 歴 ・ 職 歴	1979 年 名古屋大学農学部農芸化学科卒業 1984 年 名古屋大学大学院農学研究科博士課程修了・農学博士 1985 年 三菱化学生命科学研究所 副主任研究員 1991 年 米国コロンビア大学医学部 博士研究員 Howard Hughes Medical Institute リサーチアソシエート 1993 年 ニューヨーク州立精神医学研究所 博士研究員 1993 年 三菱化学生命科学研究所 主任研究員・グループディレクター 2001 年 横浜国立大学 客員教授 (兼務) 2009 年 富山大学大学院医学薬学研究部 (医学) 教授
学 位	農学博士
所 属 学 会	日本神経科学学会 日本分子生物学会 日本不安障害学会 (理事) 日本神経化学会 Society for Neuroscience Association for Neurons and Disease
専 門 分 野	分子神経科学
主 な 著 書	脳と記憶、現代生物科学入門 第4巻「脳神経生物学」 岩波書店 (2009)
Editorial Board Member	Molecular Brain Frontiers in Neuroscience (Frontiers in Behavioral Neuroscience)
賞 罰	2010 年 9 月 時實利彦記念賞受賞