

## 恐怖記憶の完全な消去法の創出

富山大学大学院医学薬学研究部（医学）・教授

井ノ口 馨

私たちはここ数年、記憶の連合（関連づけ）のメカニズムの解明に取り組んできました。ヒトは脳に蓄えられているさまざまな記憶情報を関連付けることで、一つ一つの記憶から知識や概念を形成していきます。記憶が関連づけられる仕組みの理解は、知識や概念の形成といったヒトの高次脳機能の解明への第一歩になると考えられています。

近年、「記憶」という科学の対象としてはあいまいな現象の物理科学的な実体「記憶エンGRAM（記憶痕跡）」がその姿を見せつつあります。すなわち、記憶は脳の中の特定の神経細胞集団という形で符号化されて蓄えられています。経験時に活動した特定の神経細胞集団（記憶エンGRAM）として記憶は符号化され、何らかのきっかけでその記憶エンGRAMが再び活動するとその記憶が想起されます。異なる記憶には異なる記憶エンGRAMが対応します。

私たちはマウスを用い、オートファジー系の促進で恐怖記憶のエンGRAMを完全に消去することに成功しました。恐怖記憶の再固定化を阻害する際に、タンパク質合成阻害剤に加えてオートファジー促進剤を脳内に投与すると、その後、記憶エンGRAM細胞を人為的に活性化してもマウスは恐怖記憶を想起することができないことを観察しました。

さらに私たちは、個々の記憶のエンGRAM細胞群を同定し、かつ、それらを光遺伝学を用いて人為的に操作することで、異なる記憶を組み合わせマウスが体験していない新しい記憶を作り出すことに成功しました。また、脳の海馬や扁桃体において、二つの記憶が関連づけられるときにそれぞれに対応する記憶エンGRAM同士の間での重複が記憶が連合しない場合に比べて大きく増大することを見いだしました。

また、私たちは重複した記憶エンGRAMは記憶の関連づけ（連合）のみに関与し、それぞれの記憶を思い出すためには必要ではないことを明らかにしました。すなわち、連合した2つの記憶を思い出した時に、重複した記憶エンGRAMの活動のみを光遺伝学的に抑制すると、2つの記憶の間の連合が抑制される一方で、それぞれのオリジナルの記憶は正常に想起することができました。これにより、2つの記憶エンGRAMが同時に活動し重複することが記憶の連合メカニズムであることが明らかになりました。さらに、重複したエンGRAMは、「通常ならすぐに忘れてしまうようなささいな出来事でも、その前後に強烈な体験をした場合には、長く記憶として保存される現象」である行動タグの成立にも重要であることが明らかになりました。

これらの成果は、記憶エンGRAMを人為的に操作することで、記憶同士の関連づけを自在に操作できることを示すと共に、知識や概念の形成の理解への第一歩となると期待されます。また、PTSDをはじめとする精神疾患治療法の創出への展開が期待されます。

参考文献

1. Yokose et al. (2017) Overlapping memory trace indispensable for linking, but not recalling, individual memories. *Science*, 355, 398-403.
2. Nomoto et al. (2016) Cellular tagging as a neural network mechanism for behavioral tagging. *Nature Communications*, 7: 12319.
3. Ohkawa et al. (2015) Artificial association of pre-stored information to generate a qualitatively new memory. *Cell Reports*, 11, 261-269.
4. Okada et al. (2009) Input-specific spine entry of soma-derived Ves1-IS protein conforms to synaptic tagging. *Science*, 324, 904-909.
5. Kitamura et al. (2009) Adult neurogenesis modulates the hippocampus-dependent period of associative fear memory. *Cell* 139, 814-827.

## 略歴

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 三菱化成生命科学研究所 副主任研究員

1991年 米国コロンビア大学医学部

Howard Hughes Medical Institute リサーチアソシエート

ニューヨーク州立精神医学研究所 研究員

2009年～現在 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）教授

## 主な受賞歴

2010年 時實利彦記念賞

2012年 AND Investigator Award

2013年 文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）

## 主な著書

2013年 「記憶をコントロールする」岩波科学ライブラリー

2015年 「記憶をあやつる」角川選書