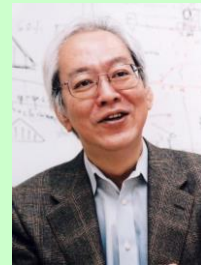


## 記憶アップデートの分子・細胞メカニズム

Molecular and cellular mechanisms  
underlying memory update system

井ノ口 馨 (INOKUCHI KAORU)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授



### 研究の概要

新しい情報が入ってきたときに脳は古い記憶情報と照合し、必要に応じて古い記憶と新しい記憶を連合したりして書き換える (記憶のアップデート)。本研究ではげっ歯類をモデル動物として取り上げ、記憶がアップデートされるメカニズムを包括的に解析し、それぞれに共通する原理を明らかにし、その全体像の解明を目指す。

研究分野： 総合領域

科研費の分科・細目： 脳神経科学・神経科学一般

キーワード： シナプスタグ、再固定化、記憶アップデート

### 1. 研究開始当初の背景

新しい情報が入ってきたときに脳は古い記憶情報と照合し、必要に応じて古い記憶と新しい記憶を連合したりして書き換える (記憶のアップデート)。「アップデート機構」は外的変化に対する柔軟な適応に必要であり、知識の形成を通じて精神活動の基盤となるが、アップデート機構には不明の点が多い。

### 2. 研究の目的

げっ歯類をモデル動物として取り上げ、書き換えを3つのタイムスパン、すなわち、【1】秒～分～時間の間隔で入ってくる2つの情報の間の連合による書き換え、【2】日～月の間隔で入ってくる情報間の干渉による書き換え、【3】週～月単位で起こる「記憶が保存される脳部位の変化」による書き換え、に分けて記憶がアップデートされるメカニズムを解析し、それぞれに共通する原理を明らかにし、その全体像の解明を目指す。

### 3. 研究の方法

【1】記憶の連合によるアップデート：条件付けにおいて、2つの情報 (条件刺激 CS と無条件刺激 US) の連合により条件付けが成立する際に、「連合」に関与する「セルアンサンブル、アロケーション」の動態を解析する。また、記憶の連合に関わる「シナプスタグ、

行動タグ」解析を行う。

【2】記憶の再固定化によるアップデート：再固定化の分子・細胞機構を、シナプスレベルのモデル系 (LTP) と動物行動解析系を用いて解析する。

【3】遠隔記憶に伴う記憶のアップデートを解析する。

### 4. これまでの成果

【1】記憶の連合によるアップデート：文脈性恐怖条件付けの一変法である CPFE 課題において、CS と US の連合が生じるケースと生じないケースで、CS 提示時、US 提示時に活動する神経細胞集団 (セルアンサンブル) を CatFISH 法で解析した。この学習の成立に必要な海馬 CA1、および扁桃体 BLA において、連合が成立する場合は、CS、US の両方に反応する神経細胞 (黄色) の数が、成立しない場合に比べて有意に増加していた。この結果は、CS 提示時に活動するセルアンサンブルと US 提示時に活動するセルアンサンブルがオーバーラップすることが、CS-US 連合を引き起こしていることを強く示唆している。

【2】記憶の再固定化によるアップデート：ラット海馬歯状回の in vivo spike LTP 系を用いて、LTP が成立した後に、神経活動 + タンパク質合成阻害依存的に LTP が不安定化

し減衰することを見出した。すなわち、記憶形成過程で観察される再固定化に類似の現象がシナプスレベルでも生じていることが明らかになり、想起に伴う記憶の不安定化・再固定化のメカニズムをシナプスレベルで解析することができるようになった。

タンパク質分解系のオートファジーが、想起に伴う恐怖記憶の不安定化・再固定化に関与している可能性を検討した結果、神経活動に伴い神経細胞でオートファジーが活性化され AMPA 型グルタミン酸受容体が分解されること、このオートファジーの活性化が化学長期抑圧(chemical LTP)に密接に関わっていることを見いだした。

### 【3】遠隔記憶に伴う記憶のアップデート

記憶は時間経過と共に情報のディテールを失っていく。それが記憶の海馬依存性と関連するの否かを解析した。行動実験課題として、新たにマウスの場所認知記憶課題を開発した。この課題では、1日後の記憶想起は海馬依存のだが、28日後の記憶想起は海馬の機能を必要としなかった。また、28日後でも、場所認知記憶は詳細さを保ったまま維持されていた。重要なことに、28日後に海馬機能を阻害した状態で記憶想起させても、この記憶は詳細さを保ったまま想起された。このことから、海馬非依存的になっても記憶の詳細さは保たれていることが明らかとなり、情報のディテールという点における記憶の質は、海馬依存性と関係がないことが明らかになった。

### 【4】記憶がアップデートされるメカニズムの共通性について

以上、CS-US 連合のように時間間隔が短いものから、行動タグ、さらには再固定化を用いた連合といった長い時間間隔のものまで、2つの記憶の連合が形成されるときには、それぞれの記憶エピソードに対応したセルアンサンブルがオーバーラップしてくることが観察された。各記憶を担う「記憶痕跡細胞群(セルアンサンブル)」が重なり合うことが、記憶の連合を基盤とした記憶アップデートに共通した原理であることが強く示唆された。

## 5. 今後の計画

セルアンサンブルのオーバーラップが、記憶アップデートの本質であるか否かを解析する。また、シナプスタグ、行動タグ、再固定化・不安定化のメカニズムを明らかにする。

## 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1. Shehata M. and Inokuchi K. (2014) Does autophagy work in synaptic plasticity and memory? Reviews in the Neurosciences, in press.
2. Kitamura T. and Inokuchi K. (2014) Role of the Adult Neurogenesis in Hippocampal-Cortical Memory Consolidation. *Molecular Brain*, 7, 13.
3. Ohkawa N., Saitoh Y., Tokunaga E., Nihonmatsu I., Ozawa F., Murayama A., Shibata F., Kitamura T. and Inokuchi K. (2012) Spine formation pattern of adult-born neurons is differentially modulated by the induction timing and location of hippocampal plasticity. *PLoS ONE*, 7, e45270.
4. Shehata M., Matsumura H., Okubo-Suzuki R., Ohkawa N. and Inokuchi K. (2012) Neuronal-stimulation induces autophagy in hippocampal neurons that is involved in AMPA receptor degradation after chemical LTD. *Journal of Neuroscience*, 32, 10413-10422.
5. Kitamura T., Okubo-Suzuki R., Takashima N., Murayama A., Hino T., Nishizono H., Kida S., and Inokuchi K. (2012) Hippocampal function is not required for the precision of remote place memory. *Mol Brain*, 5, 5.
6. 井ノ口馨、平成25年度科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)受賞

ホームページ等

<http://www.med.u-toyama.ac.jp/bmb/index-j.html>