

「貯蔵された記憶を可視化・消去する新技術を開発」 記憶のメカニズム解明に前進

群馬大学 生体調節研究所 脳病態制御分野 教授

林（高木） 朗子

(お問い合わせ先) TEL: 027-220-8854 E-MAIL: hayashitakagi@gunma-u.ac.jp



研究の背景

大脳皮質の樹状突起スパインは学習・記憶に応じて形態やサイズが劇的に変化し、それに伴いシナプス伝達効率が変化します。スパインは興奮性神経細胞の接続部の大部分を形成するので、スパインが新しく形成されたり、大きさが変わったりすることにより、どの脳神経回路にどの程度の電気信号が流れるかが大きく左右されます。それゆえにスパインは脳神経回路の記憶素子であり、また、学習・記憶の細胞基盤であると推測されてきました。しかし生きたままの動物の脳内で記憶に関連するスパインを標識し、操作する手法が無かったため、スパインと学習・記憶との関連は直接的には示されておらず、両者には相関があるというレベルの証明にとどまっていた。

研究の成果

私たちは、学習・記憶時の長期増強（長期的にシナプス結合強度が大きくなること）に伴い、スパインが増大することに着目しました。そして、長期増強したスパインだけを標識し、操作するために、5種類の遺伝子を組み合わせたAS-PaRac1という人工遺伝子を設計しました(図A)。この遺伝子を導入すると、生体内で記憶プローブ分子(AS-PaRac1)をつくります。プローブの基本になるのは、PaRac1という光感受性タンパク質です。このタンパク質は青色光を吸収すると立体構造が変化し、発現しているスパインを収縮させます。AS-PaRac1は、

長期増強したスパインだけにPaRac1を集積させ、そのスパインを蛍光により「見える(可視化)」ようにします(図A)。次に、マウスの脳に青色光を照射したところ、AS-PaRac1で標識された、学習・記憶により長期増強したスパインだけが(図B)、収縮し、脳内のスパインを人為的に操作できることを確認できました。

記憶や学習により長期増強したスパインだけを収縮させるとどんな行動の変化がマウスに見られるかを確かめるために、脳の両側にある一次運動野にAS-PaRac1を遺伝子導入した群、AS-PaRac1を導入しないコントロール群(コントロールプローブ導入マウス)を用意し、どちらの群もロータロッド運動学習後に青色光を照射しました。コントロール群は光照射による影響を受けませんが、AS-PaRac1を導入したマウス群は獲得した運動学習記憶は障害を受け、消去されました(図C)。

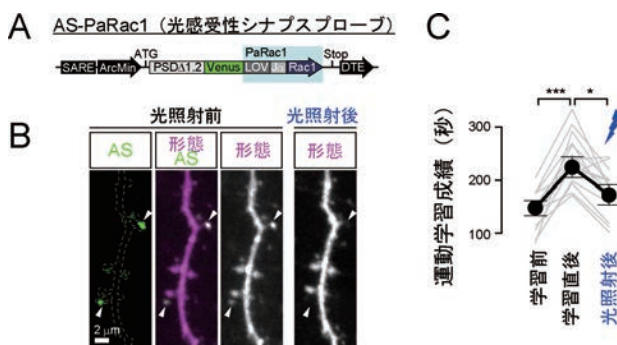
本研究により、学習によって長期増強したスパインを特異的に退縮させると、その記憶が消去されることを世界ではじめて示しました。また、スパインが学習・記憶の基盤を担っていること、そしてこれらのスパインが分布する、すなわち学習・記憶が貯蔵されている場所を可視化し、操作する新技術を確立することが出来ました。

今後の展望

私たちは、生きたままのマウス脳内において学習・記憶の基盤を担うスパインを直接観察し、さらに光遺伝学的操作で多数のスパインを広範囲にわたり操作する新技術を世界に先駆けて確立しました。この新技術は学習・記憶の細胞基盤、その正常機能が破綻した認知症や心的外傷後ストレス障害のメカニズムの解明に大きく貢献する可能性があります。

関連する科研費

2012-2016年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「精神疾患マイクロエンドフェノタイプとしての樹状突起スパインの解析」



図A: AS-PaRac1の分子構造。
図B: 光照射によりAS-PaRac1を発現するスパインを収縮させることが可能になった。
図C: 光照射すると獲得した運動学習が破綻した。