



新奇的な体験により記憶の保持を強化するしくみ

研究成果のポイント

- ・脳の海馬に無意識に形成された、ささいな「日常の記憶」の多くは1日で忘れられるが、直前や直後の新奇的な体験があると忘れにくくなる。
- ・新奇的な体験により青斑核^{せいはんかく}の神経細胞の神経活動が上昇し、海馬のドーパミン D1 受容体を介して記憶の保持を強化する。
- ・本来はノルアドレナリンを供給するはずの青斑核の神経細胞が、海馬でドーパミンを供給し、認知機構を修飾している可能性がある。

研究成果の概要

ヒトや動物のささいな「日常の記憶」は、海馬¹に形成されます。その多くはすぐに忘れられますが、記憶の獲得の直前や直後の新奇的な体験により保持が強化されることが知られています。これまで、この記憶の保持の強化には、腹側被蓋野^{ふくそくひがいや}²のチロシン水酸化酵素（TH）陽性細胞が海馬にドーパミン³を供給することが重要であると考えられてきました。しかし、今回の研究により、実際には青斑核⁴がその役割を担っていることがわかりました。マウスを使った実験から、新奇体験による神経活動の上昇は、腹側被蓋野よりも青斑核の TH 陽性細胞において顕著であり、海馬への投射線維も青斑核由来の線維の方が圧倒的に多いことが明らかになりました。青斑核の TH 陽性細胞を光遺伝学的⁵な方法を用いて光照射により活性化させると、新奇体験による記憶の保持の強化が再現されましたが、腹側被蓋野の TH 陽性細胞活性化では同様の効果が認められませんでした。また、青斑核の TH 陽性細胞の光遺伝学的な活性化による記憶の保持の強化及び海馬 CA1 領域におけるシナプス伝達の長期増強の亢進は、海馬におけるドーパミン D1 受容体の阻害に感受性を示しましたが、 β アドレナリン受容体の阻害には影響されませんでした。したがって、本来はノルアドレナリン⁶を供給するはずの青斑核の TH 陽性細胞が、海馬にはドーパミンを供給し、新奇体験による記憶の保持の強化を担うことが示唆されました。

本研究成果は、2016 年 9 月 15 日（木）出版の英国科学誌「Nature」（537 巻、357 頁）に掲載されました。

論文発表の概要

研究論文名：Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory.（青斑核由来のドーパミン入力により日常の記憶の保持が強化される）

著者：竹内倫徳¹, Adrian J. Duszkiwicz¹, Alex Sonneborn², Patrick A. Spooner¹, 山崎美和子³,

渡辺雅彦³, Caroline C. Smith², Guillén Fernández⁴, Karl Deisseroth⁵, Robert W. Greene², Richard G. M. Morris¹

所属：¹英国エジンバラ大学, ²米国テキサス大学, ³北海道大学大学院医学研究科, ⁴オランダ ラドバウド大学, ⁵米国スタンフォード大学

公表雑誌：Nature 537：357–362 (2016) (英国科学誌)

公表日：英国時間 2016 年 9 月 15 日 (木)

研究成果の概要

(背景)

「晩ごはんはどこで何を食べたか？」などの、ささいな「日常の記憶」は脳の海馬に無意識に形成されますが、その多くは 1 日で忘れられることが知られています。一方で、「晩ごはんに行く途中で学生時代の旧友に偶然出会った」など新奇で思いがけない出来事を直前あるいは直後に伴う場合、ささいな日常の記憶が長期にわたり保持される現象が知られています。マウスやラットをモデルとした行動試験により、この新奇な体験による記憶の保持の強化には、海馬のドーパミン D1 受容体の活性化が必要であることが分かっていたのですが、その新奇な体験により、海馬にドーパミンを放出する脳領域や神経機構は明らかではありませんでした。

(研究手法)

研究グループはマウスの「日常の記憶」を調べる行動試験を新たに開発しました。さらに、各種受容体の阻害薬を使った薬理学的手法、神経細胞の活動を調べる電気生理学的手法、特定の神経細胞の活動を制御する光遺伝学的手法、TH 陽性細胞を同定する解剖学的手法を組み合わせることにより、新奇な体験による記憶の保持の強化を担う脳領域を同定しました。

(研究成果)

マウスの行動実験では、報酬の餌が隠されている砂つぼの場所を「日常の記憶」とし、新奇な体験として、珍しい素材の床を設定しました。海馬に各種受容体の阻害薬を投与して行動実験を行った結果、新奇な体験による記憶の保持の強化には海馬のドーパミン D1 受容体の活性化が重要であることが分かりました (図 1)。

こうした新奇な環境を体験している間の神経細胞の活動を調べたところ、腹側被蓋野よりも、青斑核の TH 陽性細胞において、神経活動の増加が顕著でした。海馬への投射線維を調べると、青斑核の TH 陽性細胞由来の線維の方が腹側被蓋野の TH 陽性細胞由来のものよりも、圧倒的に多いことが分かりました。

さらに、青斑核の TH 陽性細胞を光遺伝学的方法で活性化させると、新奇な体験による記憶の保持の強化が再現されましたが (図 2)、腹側被蓋野の TH 陽性細胞の活性化では同様の効果が認められませんでした。青斑核の TH 陽性細胞の光遺伝学的な活性化による記憶の保持の強化は、海馬におけるドーパミン D1 受容体の阻害に感受性を示しましたが、 β アドレナリン受容体の阻害には影響されませんでした。

記憶の根底にある主要なしくみの一つであるとされる海馬 CA1 領域におけるシナプス伝達の長期増強⁷も、青斑核の TH 陽性細胞の光遺伝学的な活性化により亢進しました。この亢進は、ドーパミン D1 受容体の阻害で消失しましたが、 β アドレナリン受容体の阻害には影響されませんでした。したがって、本来はノルアドレナリン作動性であるはずの青斑核の TH 陽性細胞は、海馬でドーパミンを放出し、新奇な体験による記憶の保持の強化を担うことが示唆されました (図 3)。

（今後への期待）

今回の研究により、私達の日常の記憶が直前あるいは直後の新奇な体験により修飾され、その保持が強化される神経機構の一端が明らかにされました。今後、この分子メカニズムを明らかにすることを通じて、日常の記憶に障害がみられる健忘症を予防または改善する新たな創薬への貢献が期待されます。

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究科 解剖発生学分野 客員研究員 竹内 倫徳（たけうち とものり）
（英国 Edinburgh 大学 Centre for Cognitive and Neural Systems 博士後研究員）
E-mail : Tomonori.Takeuchi@ed.ac.uk

北海道大学大学院医学研究科 解剖発生学分野 教授 渡辺 雅彦（わたなべ まさひこ）
TEL : 011-706-5032 FAX : 011-706-5031 E-mail : watamasa@med.hokudai.ac.jp
ホームページ : <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20704/>

【用語解説】

1. 海馬

海馬は脳辺縁系の一部であり、記憶や学習、空間学習に関わる脳領域である。アンモン角（CA ; Cornu Ammonis）は、海馬からの出力を行う錐体細胞とその樹状突起から構成される CA1-CA3 までの連続した領域からなる。

2. 腹側被蓋野

脳幹の背内側に存在する領域であり、ドーパミン作動性ニューロンが多く存在する。これらのニューロンは他の脳領域へ投射し、報酬、快感、恐怖といった様々な情動や防御本能に重要な役割を果たすと考えられている。

3. ドーパミン

神経伝達物質の一つであり、ドーパミン受容体に結合して記憶・学習といった認知機能や運動機能の調節に関わる。

4. 青斑核

脳幹の橋と呼ばれる部位にある小さな神経核。1,000 個程度のノルアドレナリン作動性ニューロンから構成され、大脳、視床、海馬、小脳、脊髄などほとんどの主要な脳領域に投射する。ストレス刺激に強く反応し、また覚醒レベルや選択的注意に関わると考えられている。

5. 光遺伝学

光によって活性化されるタンパク質を遺伝学的手法により特定の神経細胞に発現させて、その機能を光で操作する技術。

6. ノルアドレナリン

神経伝達物質の一つであり、 β アドレナリン受容体などの受容体に結合して、新奇性、覚醒と睡眠、注意、ストレスなどの調節に関わる。ノルアドレナリンは、ドーパミン β 水酸化酵素を介してドーパミンより合成される。

7. 長期増強

長期増強 long-term potentiation (LTP) とは、入力線維に加えられた一過性の高頻度刺激によりシナプス伝達の大きさが増大し、これが長期間にわたって持続する現象。特に海馬におけるシナプス伝達の長期増強は、記憶の根底にある主要な細胞学的機構の一つであると考えられている。

【参考図】

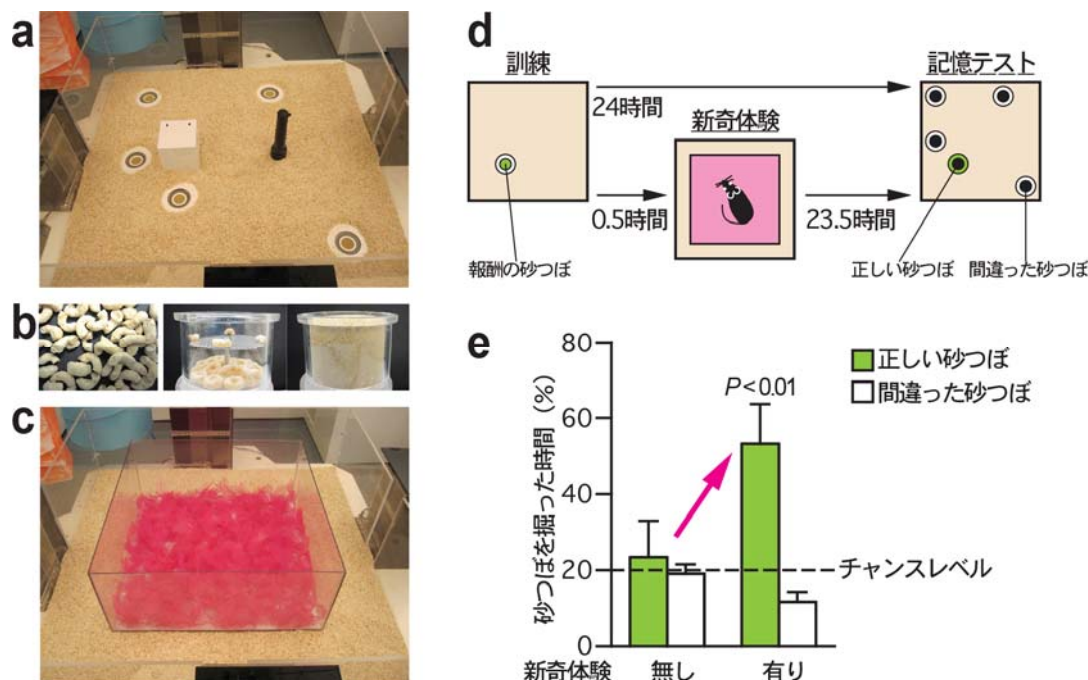


図1 新奇な体験による日常記憶の保持の強化

(a) 日常の記憶について調べるイベントアリーナ装置。マウスは4つのスタートボックス（東西南北に配置された黒い箱）の一つから出て、イベントアリーナ装置内（白い箱と黒いトーチ）及び周りに配置された種々の色や形の目印（赤色・青色の立体的な目印）を頼りに、報酬の餌が底に隠されている砂つぼの場所を記憶する。報酬の砂つぼの場所は毎日変わる。

(b) 報酬の餌とイベントアリーナ装置にセットする砂つぼ。左：報酬には半分に切ったシリアルを使用。中央：砂つぼの横からの写真。砂つぼの上部から2 cmの位置に金属のメッシュが固定してあり、その上に報酬の餌をセットする。金属のメッシュの下には、餌のにおいをマスクするために、20個のシリアルを入れる。右：砂つぼに砂をつめて、金属のメッシュの上にセットした報酬の餌を隠した状態。

(c) 新奇体験ボックス。様々な素材（写真では、ピンク色の葉）を床に敷きつめることによって、マウスは新奇な体験をする。

(d) 新奇体験による記憶の保持の強化を調べる実験のデザイン。“訓練”では、マウスにその日の報酬の砂つぼの場所を記憶させる。24時間後の“記憶テスト”では、マウスは、5つある砂つぼのうち、その日の訓練で記憶した報酬の砂つぼ（正しい砂つぼ）を探しあてる。

(e) 新奇体験による記憶の保持の強化。弱い訓練の30分後に、5分間の新奇な体験をすると、普段は数時間しか保持されない報酬の砂つぼの場所の記憶（緑色の棒グラフ）が24時間後にも保持された。

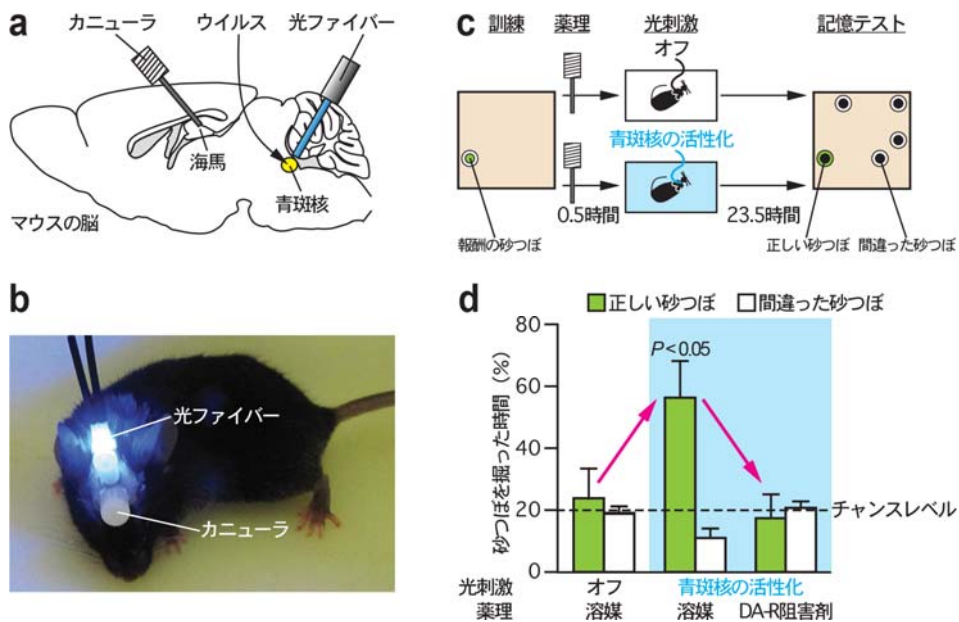


図2 青斑核の光遺伝学的活性化による日常記憶の保持の強化

(a) ウイルスを利用して、光感受性イオンチャネルを青斑核に発現させる。その後、青斑核に光ファイバーを、海馬に薬剤注入用のカニューラを埋め込む。

(b) 脳に埋め込んだ光ファイバーを介して光を照射し、青斑核のニューロンを活性化している様子。

(c) 青斑核の光遺伝学的活性化による日常記憶の保持の強化を調べる実験のデザイン。訓練の30分後、5分間ホームケージで青斑核の神経細胞を光遺伝学的に活性化する（青斑核の活性化）。24時間後に記憶テストを行う。

(d) 普段は数時間しか保持されない報酬の砂つぼの場所の記憶（光刺激オフ、緑色の棒グラフ）が、青斑核の光遺伝学的な活性化により、24時間後も保持される（青斑核の活性化）。この青斑核の光活性化による記憶の保持の強化は、海馬にドーパミン受容体阻害剤（DA-R阻害剤）を投与することにより消失した。

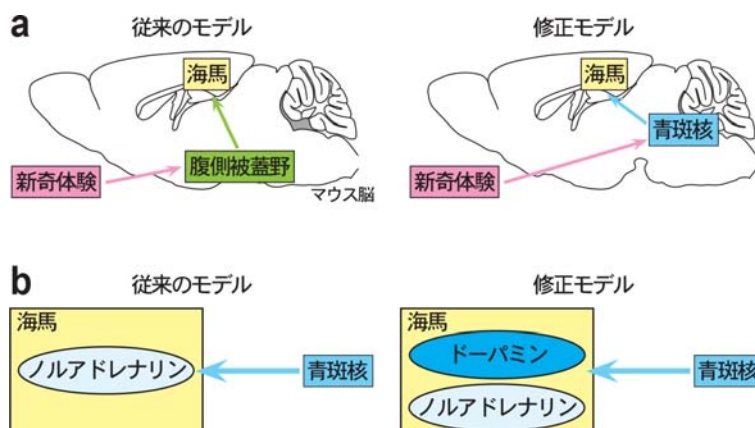


図3 新奇な体験を伝達する経路及び青斑核からの出力に関する仮説

(a) 従来モデル（左、海馬-腹側被蓋野ループモデル）及び研究グループによる修正モデル（右）。腹側被蓋野の神経細胞は海馬に新奇体験の情報を伝達し、記憶の保持の強化を担うと考えられて来たが、研究グループの結果からは青斑核の神経細胞から海馬への入力、記憶の保持の強化に関与する新奇体験の情報を伝達することが強く示唆された。

(b) 青斑核の神経細胞の教科書的なモデル及び研究グループによる修正モデル。青斑核の神経細胞は神経伝達物質ノルアドレナリンの出力を介して神経活動を修飾すると考えられてきた（左）。研究グループの結果から、青斑核の神経細胞が海馬においてドーパミンを放出して、認知機能を修飾していることが示唆された（右）。