

脳内における記憶想起のメカニズムを 世界で初めて解明

記憶想起に大きくかかわる「海馬CA3領域」と「NMDA受容体」

※Cre-loxP
Creという組み換え酵素が、loxPという短いDNA配列を認識すると、そこだけDNAの組み換えが起こるという方法。

監修：理研-MIT脳科学研究センター
条件的遺伝子操作研究チーム
チームリーダー 利根川 進

当研究所は、記憶想起にかかわる神経回路が脳内の「海馬CA3領域」に存在し、記憶の再現に「NMDA受容体」が重要な働きをしていることを、世界で初めて突き止めた。理研-MIT脳科学研究センター条件的遺伝子操作研究チームの利根川進チームリーダーらの研究グループによる成果。研究グループでは、海馬のCA3領域に存在する特殊な神経回路に限ってNMDA受容体をノックアウトしたマウスを作製したところ、ある目印を手がかりにして記憶を獲得・再現する能力（パターン・コンプリーション）が損なわれていることを明らかにした。本研究成果は、これまで理論的に考えられていたパターン・コンプリーションに関するメカニズムを、世界で初めて生物学的に解明したものである。今後さらに研究が進むことによって、老化や病気による記憶力の低下を防ぐ治療薬の開発などへつながられることも期待される。

記憶情報の想起は、記憶の獲得に劣らず重要な過程である。情報を脳内に蓄えることができても、これを取り出すことができなければ、「決断」や「行動」に役立てることはできない。研究の進展により、記憶情報の獲得や固定のメカニズムについては、新しい知見を得ることができた。しかしながら、想起の機構については、解明されていない謎が多い。日常生活における記憶の想起には、パターン・コンプリーションと呼ばれる特徴を伴う。例えば、パーティー会場で出会った人と楽しい時間を過ごした後、別の場所でその人を見かけただけでパーティーでの会話の内容がよみがえってくる。このような記憶想起のメカニズムが、脳内においてどのように実現されているかは、解剖学的知見に基づく仮説がある

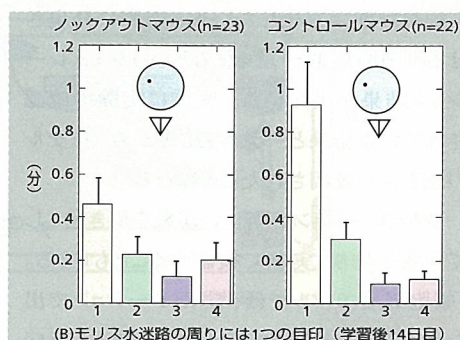
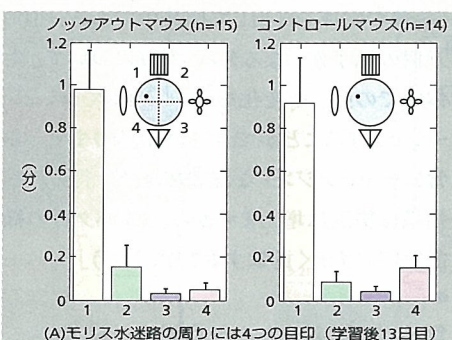
のみで、実験的には検証できずにいた。

● 脳の高次機能の一つである記憶の獲得に関しては、海馬が重要な役割を果たしていることが分かっている。特に海馬の中のCA3領域にある特殊な神経回路（autoassociative network）が、記憶情報の蓄積・想起、特にある部分から全体を連想する能力であるパターン・コンプリーションにとって極めて重要であることが理論的に知られていた。研究グループの中心メンバーである中沢一俊研究員は、記憶想起のメカニズムを探るため、海馬内のCA3領域に注目。この特殊な細胞回路に限って、脳の主要な神経細胞伝達物質であるグルタミン酸と結び付く「NMDA受容体」をノックアウトしたマウスを作製した。ノックアウトマウスの作製にあたっては、空間的・時間的に遺伝子のノックアウトを制御するCre-loxP^{*}という、研究グループが開発したシステムが用いられた。

● CA3領域をノックアウトしたマウスと、正常なマウスの記憶想起を調べるために、「モリス水迷路」が用いられた。モリス水迷路は、白濁したマウス用のプールで、その中の1カ所に、マウスからは見えないようにガラスで作られた休憩所（プラットフォーム）が置かれている。この水迷路にマウスを放つと、水

から逃れるためプラットフォームを探そうとする。正常なマウスは、何回か経験するうちに、水迷路外の目印をもとにして（空間記憶）、プラットフォームの位置を認識できるようになる。さらに目印を次々に取り除いて最小限にしても、正常なマウスでは記憶の想起が起こり、目印があった場合と同様にプラットフォームの位置を探り当てる。ところがノックアウトマウスで同様な実験を行った結果、空間記憶によってプラットフォームの位置は認識するが、目印の数が減るとプラットフォームの場所を探索できなくなった。さらに電気生理学的に調べたところ、場所を認識するニューロンの活性化に欠陥が生じていることも分かった。

● これらの研究の重要性は、これまで未解決であった記憶想起の脳内メカニズムに新たな知見をもたらしたことである。今後、研究がさらに進み、老化の影響を最も受けやすいと考えられている記憶を再現する仕組みや、痴呆症^{ちほう}などで記憶力が減退する仕組みが解明されることによって、老化や病気による記憶力の低下を防ぐ治療薬の開発などへつながられることも期待される。本研究成果は米国の科学雑誌『Science』（7月12日号）に掲載された。



CA3領域NMDA受容体ノックアウトマウスのパターン・コンプリーション能力を確認する実験結果
（横軸はモリス水迷路の各象限（A）左図参照）。黒点はプラットフォームがあった場所を示し、縦軸は各象限を探索した時間を示す。nは実験回数