

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名： 記憶の脳内表現と長期定着のメカニズム

2. 研究代表者： 重本 隆一(自然科学研究機構 生理学研究所 教授)

3. 研究内容および成果：

記憶という脳内現象について、どのような神経要素が関わっているか明らかにされておらず、分子の動態や機能が脳のシステムレベルでどのように表現され長期定着するのかは殆んど分かっていなかった。本研究では、

- 1) *in vivo*における現象の解析
- 2) 神経要素の同定 (identification)
- 3) 現象や機能分子の動態を統合 (integration)した個体の行動の理解

を基本コンセプトとして、受容体・イオンチャネル・シナプス動態の定量的かつ包括的な解析および行動との相関を検討し、記憶の形成や長期的定着のメカニズムの解明を目指した。

①小脳運動学習記憶の脳内表現と長期定着

マウスの眼球反射における短期・長期運動学習を、独自に開発した定量的凍結切断レプリカ標識法を適用して解析し、短期運動学習ではシナプスの AMPA 型グルタミン酸受容体の密度が減少するのに対し、長期運動学習では AMPA 型受容体の密度は正常に戻り、シナプス自体の密度が減少することを見出した。

また、長期運動学習成立後に小脳皮質の出力を可逆的に遮断すると、短期運動学習の記憶は完全に消去されるが、長期運動学習の記憶は影響を受けないことを見出した。さらに、長期記憶の痕跡が皮質の出力先である前庭核に形成されるという電気生理学的所見を得た。

これらから、まず短期運動学習の記憶痕跡がシナプスにおける AMPA 型受容体の減少という形で小脳皮質に形成され、その後長期運動学習の成立の過程で、小脳皮質においてシナプス減少により出力低下が固定化すると同時に、経シナプ的にプルキンエ細胞の出力先の前庭核にシナプス可塑性を誘導し、そこでも長期の記憶痕跡が発現することが示唆された。

②海馬空間学習におけるグルタミン酸受容体の動態

従来海馬における長期増強現象(LTP)は記憶のメカニズムとしてよく研究されてきたが、空間記憶形成を伴う学習過程で起こるシナプスやグルタミン酸受容体の変化は明らかでなかった。

LTPを引き起こすようなテタヌス刺激を *in vivo* で与えた後、シナプスの AMPA 型受容体密度が上昇すること、さらにこの時 AMPA 型受容体のシナプス外密度は低下すること、および GluR1 サブユニットを持つシナプスの割合が上昇することを明らかにした。海馬では従来から知られていたシナプス面積の拡大と合わせ、AMPA 型受容体の数の増大が長期記憶の定着の基盤であることが示唆された。

③海馬シナプスの左右非対称性とその生理的意義

マウスの海馬において、NMDA 型受容体 NR2B サブユニットが左右のシナプスで非対称な局在パターンをとることを発見した。また、内臓の左右差がランダムになる iv (*inversus viscerum*, 内臓逆位) 変異マウスで、内臓の左右にかかわらず脳の NMDA 型受容体局在が右側になることを発見した。これは、脳の非対称性が遺伝的に規定されること、および内臓とは異なるメカニズムで生じていることを示唆する。さらに NMDA 型受容体のみならず、AMPA 型受容体 GluR1 サブユニットについても NR2B とは逆方向の非対称性が生じていることも発見した。これらの左右差の生理的意義を明らかにするために、分離脳モデルマウスを作出し、行動実験によって空間記憶の形成能を左右の脳半球で比較したところ、マウスでも人間と同様右海馬を使う方が空間記憶の正確性において優れることを発見した。

④扁桃体における神経因性疼痛による情動記憶の形成

ラット第 5 腰椎神経の結紮は神経因性疼痛を引き起こし、扁桃体の外側核において興奮性神経伝達が亢進することが知られているが、この時、外側核の Lateral capsular division においてグルタミン酸作動性シナプス面積が増大するとともに AMPA 型受容体密度が上昇することを見出した。この変化の一部は、結紮一週間後に神経因性疼痛が回復したあとも持続する。この時、ラットの不安様行動が依然として亢進しているが、面積が増大しているシナプスを除去すれば解除されることを発見した。この結果は、疼痛による情動記憶が脳内に長期定着するメカニズムの一つと考えられる。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 4 件/(英文) 78 件

口頭発表:(国内) 175 件/(海外) 56 件

特許出願:(国内) 0 件/(外国) 0 件

記憶という脳機能を物質的な変化として脳内で同定しようという野心的な課題に挑戦し、独自に開発した独創性の高い定量的凍結切断レプリカ標識法を用いて、記憶を生体脳におけるシナプスの形態変化やグルタミン酸受容体の数という物質的な変化として捉えることに成功し、当初の目標を達成したことは特筆に値する。

短期記憶学習ではシナプスの AMPA 型グルタミン酸受容体の密度が減少するのに対し、長期学習では AMPA 型受容体の密度は正常に戻りシナプス自体の密度が減少することなど、新しい定量的な発見を行い記憶における物質的メカニズムの基本的要素を明らかにした。また、海馬による空間学習では、学習過程での AMPA 型受容体の変化を明らかにし、NMDA 型受容体サブユニットおよび AMPA 型受容体サブユニットの非対称性を見出すなど、海馬シナプスの左右差の問題の解明に迫った。さらに神経因性疼痛による情動記憶においてもシナプスの面積と AMPA 型受

容体の密度が大きくなることなどを明らかにした。記憶の全容解明はまだまだ先のことはあるが、長期記憶を担う物質的基本的要素を初めて明らかにしたものとして、その成果は高く評価される。

特許出願が無かったのは残念であるが、高水準の雑誌に多数の論文を発表しており、研究成果は適切に公表されたと判断される。

4-2. 成果の科学技術への貢献

従来、脳機能の分子的解析は *in vitro* で細胞生物学的な手法や電気生理学的な手法により研究されてきたが、本研究では *in vivo* にこだわり、個体レベルでしか解析出来ない学習行動において神経シナプスにおける分子動態を凍結切断レプリカ標識法という独創的な技術により定量的に明らかにした。これは今後の脳研究の重要な基軸を形成するような極めてインパクトのある研究成果であり、特筆される。また、海馬シナプスの左右非対称性の研究も非常に独自性が高く、その生理学的な意味を含め脳機能の理解に大きく貢献するものであり、高く評価できる。

これらは、今後の脳機能の研究、記憶の研究に大きな影響を与えるものと思われ、間接的に幅広い実用に役立つものと期待されることから、その科学的インパクトは大きい。今後の急速にして幅広い展開が期待される。

4-3. その他特記事項(受賞等)

1. 右脳マウス発見 NHKで放送 nature DIGEST(2007年4月号、VOL. 04, NO. 4, pp 20-23. 「右脳と左脳、分子レベルでその非対称性を探る」)、関連新聞報道多数
2. 新聞各紙 (毎日新聞、読売新聞、西日本新聞、日本経済新聞など、共同通信より全国配信 2008年11月18日夕刊、『右脳と左脳の構造の違い』発見)
3. 新聞各紙 (毎日新聞、読売新聞、中日本新聞、日本経済新聞など、2008年4月16日夕刊、『右脳マウス』発見)、NHK ニュースでも報道