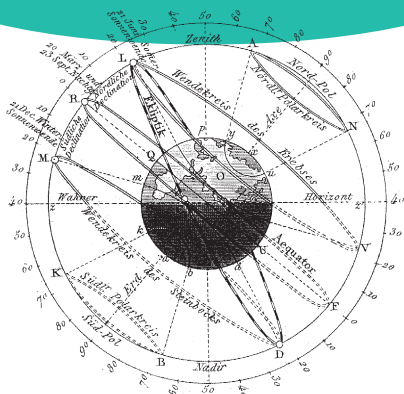


【解説】



記憶形成とアップデートのメカニズム

喜田 聡

記憶のメカニズムと表現されると、最先端の研究とイメージされるかもしれない。しかし、記憶研究の歴史は古い。長期記憶を形成するための「固定化」の概念が提唱されてから、すでに100年以上が経過している。すなわち、セントラルドグマが登場するはるか昔から研究が進められていたわけである。そのため、記憶研究の用語は、もともとと心理学領域のものであり、生物学の言葉で説明しきれず、いまだ抽象的にしか表現できないものも数多い。したがって、記憶メカニズムの生物学的研究では、文学的に描写された現象をいかに現代生物学の言葉に置き換えるかが課題である。この挑戦は手強いものの、魅力的でもある。この観点に立って、本稿をご覧ください。

記憶とは？

われわれの日常はさまざまな出来事の連続である。記憶の多くは、身の回りで起こった出来事の記憶、すなわち、エピソード記憶である。

「一時間ほど前、チーズとハムを買いに行こうとホテ

への向かいのスーパーマーケットに行ったが、ドアを開けようとした瞬間に奇妙な不安に襲われた。そう言えば、昨年九月十一日、このマーケットに入ろうとしたときに携帯が鳴って、同時多発テロを知ったのだった。そのときの衝撃が意識下に刷り込まれていたのだろう。具体的な「場所」によって喚起されるイメージは強い。チーズとハムを買う間も動悸がなかなか収まらなかった。」(村上 龍著作『熱狂、幻滅そして希望 2002 FIFA World Cup レポート フィジカル・インテンシティ V』より引用)。これは、村上 龍のエッセイであり、サッカー中田英寿選手の試合をイタリアで観戦した際のエピソードである。筆者がセミナーや講義で記憶を説明するときに、いつも引用する文章である。短い文章のなかで、「記憶とはどんなものか?」、すなわち、「記憶の本質」が見事に表現されている。

われわれの記憶は、五感で感じたことと感情の動きがセットとなっている。すなわち、記憶とは、情景、匂いや温度のみならず、そのときの感情までをセットにした超高性能ビデオ映像のようなものである。脳は、このようなエピソード記憶を「無意識」のうちに貯蔵し、また、思い出（想起）している。

Mechanisms for Formation and Update of Memory
Satoshi KIDA, 東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学
科

記憶回路のモデル—シナプス～回路レベルの解釈—

脳は種々のタイプのニューロンから構成され、これらニューロンがシナプスを介して神経回路（神経ネットワーク）を構築している。記憶は、グルタミン酸を神経伝達物質とするグルタミン酸産生興奮性ニューロンによる神経回路に保存されていると考えられている。しかし、記憶をコードする神経回路（記憶回路）を構成するニューロン数や脳内における記憶回路の広がり、すなわち、記憶回路の実体は明らかになっていない。

しかし、海馬などの組織スライスを用いた電気生理学的解析に基づいて、記憶が保存される際に興奮性ニューロンのシナプスに誘導される分子レベルの変化の一部は、ほぼ共通認識に達している⁽¹⁻³⁾。この変化を媒介するのは2種のグルタミン酸受容体、AMPA型グルタミン酸受容体とNMDA型グルタミン酸受容体である。AMPA型グルタミン酸受容体はリガンド依存性ナトリウムチャンネルである⁽¹⁻³⁾。神経伝達を伝える側の興奮性ニューロンのシナプス前膜からグルタミン酸が放出され、シナプス後膜のAMPA型グルタミン酸受容体に結合すると、この受容体を介してナトリウムイオンがシナプス後膜内に流入し、脱分極を誘導して活動電流を発生させて、シナプス伝達が完了する。一方、NMDA型グルタミン酸受容体は、リガンド依存性かつ電位依存性カルシウムイオンチャンネルであり、通常のシナプス伝達には寄与しない。脳内の神経回路に記憶が保存されるような強い刺激が伝達される場合には（たとえば、シナプス前膜からの持続的なグルタミン酸放出）、AMPA型グルタミン酸受容体の働きでシナプス後膜に脱分極が誘導されるのみならず、NMDA型グルタミン酸受容体も活性化され、シナプス後膜内にカルシウムイオン流入を引き起こす。このカルシウムイオン流入によって、 α カルシウム／カルモジュリン依存性キナーゼII（ α CaMKII）を中心とするリン酸化酵素群が活性化され、AMPA型受容体GluA1サブユニットをリン酸化し、リン酸化型GluA1がシナプス後膜上にリクルートされる⁽¹⁻³⁾。その結果、シナプスの伝達効率が上がり、シナプス伝達がより強く（大きな脱分極が誘導されるように）なる。この現象が、記憶が保存される際に神経回路に誘導される「神経可塑的变化」、すなわち、長期増強（Long-term potentiation; LTP）である。LTPの実体は、上述した、シナプス後膜上のGluA1数の増加であると考えられている。

以上のような、記憶が保存される際にシナプス伝達効率が増強されることは、1949年にHebbによって予想さ

れていた現象であり⁽⁴⁾、記憶形成時に誘導される神経可塑的变化を説明する基本的な概念と考えられている。しかし、上述のような培養スライスを用いた*in vitro*系ではLTPは容易に観察できるものの、技術的な困難もあり、記憶が形成される際に、脳内の神経回路に本当にLTPが誘導されていることを実証した知見は驚くほど少ない。したがって、LTPと記憶形成に大まかな相関性があることは間違いないが、「LTPは記憶形成のメカニズム」という仮説ははまだ証明しきれていない。記憶研究を理解するうえで、このポイントは非常に重要である。

さらに、近年、記憶回路（記憶痕跡）に参加するニューロンを同定し、記憶を保持するニューロンのアロケーション（配置、割り当て、痕跡）を明らかにしようとする研究も進められている^(5,6)。具体的には、初期応答遺伝子の発現を指標にして、記憶形成時と想起時の両方で遺伝子発現が誘導されるニューロンが同定されている。また、転写因子CREBの活性が高いニューロンがより記憶回路に参加しやすい（記憶を割り当てられやすい）などの報告もある。今後、これらの論文で用いられていた技術を改良しつつ、記憶回路の実体が明らかになるものと思われる。

記憶固定化のメカニズム

実験心理学的には、長期的に脳に保持される長期記憶は「安定」であると定義される。一方、数時間程度の短期（記憶したばかりの）記憶や、一時的にしか保持されないような弱い記憶は「不安定」であると定義される。このような不安定な記憶を安定な長期記憶へと変換するための一連のプロセスが「固定化（memory consolidation）」である⁽⁷⁾。記憶研究ではこのような定義に基づき、記憶固定化のメカニズムの解明が試みられてきた。その結果、「細胞レベルの固定化」がまず起こり、その後、「システムレベル（組織レベル）の固定化」を経て記憶が安定貯蔵されることが明らかにされている⁽⁸⁾。この定義に当てはめると、現在までの記憶形成の機構解明の研究のほとんどが「細胞レベルの固定化」を対象としていると言えよう。

1. 細胞レベルの記憶固定化

細胞レベルの固定化において最も明確な生化学的特徴は新規遺伝子発現を必要とする点である。この新規遺伝子発現を介してニューロンに神経可塑的变化が誘導されると考えられている⁽⁷⁾。げっ歯類では、アニソマイシン

などのタンパク質合成阻害剤を用いて脳内の遺伝子発現を阻害すると、学習してから数時間程度までの短期記憶には影響を与えないものの、24時間程度経過した長期記憶には障害が観察される。このような結果から、遺伝子発現の必要性を指標にして、短期記憶と長期記憶の生化学的性状を明確に線引きできることが明らかとなった。以上のような遺伝子発現の必要性の有無はさまざまな記憶プロセスの性状を明らかにするうえで単純、かつ明快な指標となっている。

では、どのようなメカニズムで記憶固定化に必要な遺伝子発現が誘導されるのであろうか⁽⁷⁾。長期記憶が形成されるような強い刺激が興奮性ニューロンに届いた場合、先に記したように、NMDA型グルタミン酸受容体によるカルシウムイオン流入、さらに、電位依存性カルシウムイオンチャネルからもカルシウムイオン流入が起こり、カルシウムイオン濃度上昇によりカルシウムイオン情報伝達経路が強く活性化される。その結果、カルシウム／カルモジュリン依存性キナーゼ IV (CaMKIV) が活性化される。また、カルシウムイオン依存的アデニル酸シクラーゼも活性化され、cAMPが産生され、Aキナーゼ (PKA) も活性化される。CaMKIV, PKAに共通する標的は転写調節因子 cAMP responsive element binding protein (CREB) である。CREBはこれらキナーゼ群によって133番目のセリンのリン酸化を受け、活性型となり、標的遺伝子の転写を活性化する^(9~11)。以上のように、CREBはカルシウムイオンとcAMP情報伝達経路の下流に存在することから、記憶固定化に対するCREBの重要性が注目され、ショウジョウバエ⁽¹²⁾、アメフラシ⁽¹³⁾、マウス⁽¹⁴⁾において、記憶制御に対するCREBの役割が解析されてきた。

1994年、CREB α/δ 遺伝子欠損マウスの解析結果から、CREBが長期記憶形成に必須であることが、高等動物において初めて明らかにされた⁽¹⁴⁾。さらに、筆者らのCREB遺伝子のコンディショナル変異マウスを用いた解析から、CREBを介する転写を阻害すると (loss-of-functionによって)、2時間の短期記憶は正常であるものの、24時間の長期記憶に障害が観察されることが明らかとなった⁽¹⁵⁾。この結果はタンパク質合成阻害剤アノソマイシンによって脳内の遺伝子発現を阻害した場合と類似した結果であり、CREBが記憶固定化に必須であることを示すものであった。一方、ショウジョウバエを用いた遺伝学的解析においても、CREBが長期記憶に必須であること⁽¹²⁾、アメフラシを用いた電気生理学的解析では、CREBが長期促進 (long-term facilitation; LTF) に必要であること⁽¹³⁾ が示されている。さらに、上述し

たLTPに関しても、誘導こそはNMDA型グルタミン酸受容体の活性化を起点とする細胞内情報伝達系の活性化で十分であるものの、LTPの持続にはCREBによる遺伝子発現活性化が必要であることも明らかにされている⁽¹⁴⁾。このように、記憶固定化に対するCREBの重要性は高等動物以外でも明確であり、記憶固定化に対するCREBの役割は種を超えて高く保存されてきた。

CREBが真に記憶固定化の中心的制御因子であるならば、CREBを活性化すれば (gain-of-functionによって) 記憶固定化が促進されるはずである。そこで、筆者らのグループでは、134番目のチロシンがフェニルアラニンに置換され、PKAとの親和性が高まっているCREB Y134F⁽¹⁶⁾、あるいは、転写コアクティベーターであるCREB-Binding Protein (CBP) と恒常的に相互作用できる CREB DIEDML⁽¹⁷⁾ 変異体を前脳領域で発現するトランスジェニックマウス (CREB-Y134Fマウス、CREB-DIEDMLマウス) を作製し、この仮説を検討した⁽¹⁸⁾。これらトランスジェニックマウス群では、24時間の長期記憶の向上と高いLTPが観察された。以上の結果から、CREB活性化により記憶固定化能力が顕著に向上すること、すなわち、CREBが正の記憶固定化制御因子であることが明らかとなった。

CREB標的遺伝子として、神経可塑性や学習・記憶を制御する初期応答遺伝子c-fosおよび activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc)、さらに神経栄養因子 Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) が知られており^(19~21)、CREBはこれらの遺伝子発現制御を介して記憶固定化を制御しているものと考えられている。興味深いことに、上述した、CREB活性化型変異体を発現させたトランスジェニックラインのなかでも、CREBの活性が特に高まっているラインでは、30分間～2時間程度の短期記憶の向上も観察され、この原因は、これらのトランスジェニックマウスにおけるBDNFの高発現であることが明らかとなった⁽¹⁸⁾。このように、CREBは記憶固定化のみならず、BDNFを介して短期記憶制御にも関与している。さらに、このトランスジェニックマウスの解析から、高発現したBDNFは、ポジティブフィードバックループ的に、CREB活性化により向上する長期記憶形成能力をさらに向上させることも示唆された⁽¹¹⁾。

また、記憶制御時にCREBを活性化させるCREBキナーゼの同定も試みられた。上述したように、cAMPおよびCa²⁺ 情報伝達経路に存在するPKAおよびCaMKIVがCREBキナーゼの候補である⁽⁷⁾。両者のなかで、CaMKIVはCREBと同様に記憶固定化の正の制御因子

であることがマウス遺伝学的手法を用いて明らかにされた。まず、2グループによりCaMKIVの遺伝子欠損マウスあるいはドミナントネガティブ型変異体発現マウスが解析され、CaMKIVの不活性化により記憶固定化に障害が生じることが示された^(22, 23)。さらに、筆者らによって前脳特異的に野生型CaMKIVを過剰発現するトランスジェニックマウス (CaMKIV-TgM) が作製、解析され、CaMKIVの活性化により記憶固定化が向上することが明らかになった⁽²⁴⁾。一方、興味深いことに、ヒトおよびマウスにおいては、加齢に伴って脳内のCaMKIV発現レベルが低下することが示され、さらに、上述したCaMKIV-TgMでは加齢に伴う記憶能力の低下が観察されなかった。したがって、CaMKIVの発現低下が加齢に伴う記憶力の低下の原因となっていることも示唆されている⁽²⁴⁾。

2. 組織レベルの記憶固定化

遺伝子発現による記憶の安定化で固定化が終了するわけではない。げっ歯類の場合、記憶形成直後こそは、その想起に海馬機能が必須であるが、3～4週間ほど時間が経過すると記憶の想起に海馬機能は必須ではなくなる。すなわち、記憶形成後の時間経過に伴い、海馬機能に対する記憶の依存性が失われる⁽⁸⁾ (大脳領域にのみ依存するようになる)。このことは、記憶形成直後に海馬を切除すると記憶は失われるが、記憶形成4週間後に海馬を切除しても記憶には影響を与えないことを示した研究成果から明らかにされた。ヒトにおいては、海馬機能が損なわれると、新たな記憶を形成できなくなるが、古い記憶は影響を受けずに、思い出すことができることが知られていた (逆行性健忘症)。そこで、げっ歯類の実験から得られた知見はこの現象を理解するうえで、極めて重要なものとなった。

一方、記憶は形成直後には海馬に蓄えられているものの、時間経過とともに大脳皮質に転送されると説明されている。しかし、この仮説の支持は少ない。事実、エピソード記憶のような五感で感じた膨大な情報量を記憶する場合、すべての情報が小さな海馬にのみ保存されることは考え難い。現在の主流の仮説では、エピソード記憶を構成するような膨大な情報は、大脳皮質領域に分散して貯蔵されており、時間経過とともに、記憶を貯蔵する神経ネットワーク (記憶回路) における海馬の役割が小さくなると考えられている⁽⁸⁾。すなわち、海馬と大脳のさまざまな領域で構成される記憶回路において、記憶形成直後こそは海馬は回路の中心としてすべての回路網を統合する扇の要のような役割を果たしているものの、時

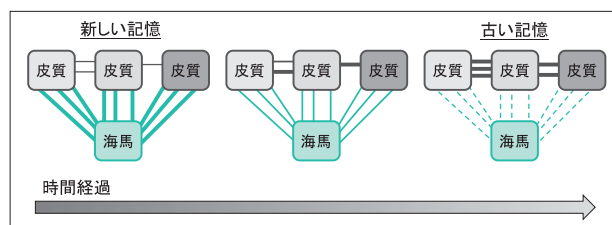


図1 ■ 組織レベルの記憶固定化機構の概念図

記憶が形成された直後は海馬が大脳皮質に散らばっている情報を束ねる要としての役割を果たしている。このため、形成直後の記憶を想起するには海馬が必須である。しかし、記憶形成から時間が経過するにつれて、大脳皮質間の連係が強くなり、記憶想起に対する海馬の役割が小さくなる (文献9参照のこと)。

間経過とともに、大脳領域間のつながりが強くなり、海馬の重要性は低くなる。最終的には、記憶回路は、一見、大脳皮質のみで構成されるような状態になる。「タグ」という表現が使われているものの、記憶形成時 (細胞レベルの固定化が起こっているとき) に大脳皮質ニューロンにクロマチンリモデリングがすでに起こっていることを示し、大脳皮質ニューロンが記憶回路に参入していることを示す知見も最近発表されている⁽²⁵⁾。ただし、もう一点付け加えると、これまでの海馬依存性に関する実験結果の多くは、海馬を切除したり、不活性化したりすることによって、海馬機能が損なわれていても「古い記憶」を思い出せるということだけを示したに過ぎない。「古い記憶」を思い出すときに海馬が使われていないということは証明されていないのである。

また、 α CaMKII 遺伝子ヘテロ欠損マウスの解析から、組織レベルの固定化に α CaMKIIの機能が必須であること⁽²⁶⁾、さらに、古くなった記憶の想起には帯状前皮質が必須であることが示されている⁽²⁷⁾。一方、成体海馬における神経新生が記憶の海馬依存性を失わせるメカニズムの一端を担っていることが明らかにされている。神経新生により産生された若いニューロンが既存の記憶回路をリモデリングする (すなわち、海馬依存性を失わせる) ことに貢献することは考えやすいメカニズムである⁽²⁸⁾。しかし、現状では、組織レベルの記憶固定化の意義やそのメカニズムの解明が進んでいるとは言い難い。組織レベルの記憶固定化はいつ完結し、さらに、固定化を受けることで記憶は質的に変化するのか、など解決されるべき課題はまだまだ山積みである。

記憶アップデート機構

記憶は永久に不変なものではない。たとえば、既知の人物とのエピソードのように、われわれは既存の記憶に

新しい情報を結びつける「記憶のアップデート（更新）」を行っている。現在、記憶を想起した後の記憶制御プロセス群に注目が集まっている。筆者らはこのような想起後の記憶制御プロセス群は記憶アップデート機構の基盤となっていると考え、10年以上にわたり、これらプロセス群の制御基盤の解明に従事してきた。

1. げっ歯類における恐怖記憶モデル系

想起後の記憶制御プロセス群の解明は、主としてげっ歯類における恐怖記憶課題を用いて行われてきた。まず、この課題を簡単に紹介する。恐怖記憶は、恐怖体験の記憶であり、恐怖体験した際の「恐怖」と五感で知覚した「状況（文脈）」とが関連づけられた恐怖条件づけ記憶（fear conditioning）である。したがって、恐怖体験した状況に再び遭遇する（場所を再訪する、あるいは、恐怖体験時の音や匂いなどに接する）ことによって、恐怖記憶が想起される。恐怖条件づけ文脈記憶課題（contextual fear conditioning）では、床に電線を敷いた小箱（チャンバー；文脈）のなかで、軽い電流を数秒間流してマウスに電気ショックを与え、チャンバーにおける恐怖体験を記憶させる（トレーニング）。その後、マウスをチャンバーに戻したとき（再エクスポージャー）、マウスが恐怖記憶を形成していれば、恐怖記憶を想起して恐怖を感じ、身動き一つ取らない「すくみ（恐怖）反応」を示す。この恐怖反応の長さを測定して、恐怖記憶の強さを評価する。実験心理学的に説明すると、この課題では、文脈が条件刺激（conditioned stimulus; CS）、電気ショックが非条件刺激（unconditioned stimulus; US）となり、マウスは非条件刺激と条件刺激の関連づけ（CS-US association）を記憶し、条件刺激への再エクスポージャー（CS-no US）によって恐怖記憶を想起する。冒頭に記したエピソードは、ヒト版恐怖条件づけ文脈記憶と言えよう。

2. 記憶再固定化

1960年代から、記憶が想起されたときに記憶形成を阻害するような刺激を与えると、記憶が失われてしまう現象が数多く報告されている。そして、2000年、Naderらは、この説明として、想起後に記憶を再貯蔵するために「再固定化（reconsolidation）」が必要であることを提唱した⁽²⁹⁾。Naderは、ラットを用いた音刺激による恐怖条件づけ記憶において、ブザー音の再エクスポージャーにより恐怖記憶を想起させて、その直後に扁桃体における遺伝子発現を阻害すると、その後恐怖記憶が失われる（破壊される）ことを示した。さらに、遺伝子発現

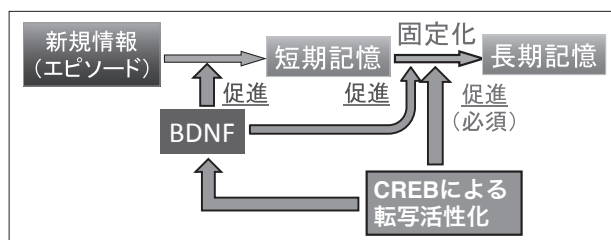


図2 ■ CREBによる記憶形成制御のメカニズム

CREBは記憶固定化（長期記憶形成）を正に制御する。さらに、BDNF発現を増加させて短期記憶も促進する。発現増加したBDNFはポジティブフィードバックループ的に記憶固定化促進にも貢献する。

を阻害しても想起後4時間程度の記憶には影響が見られなかったことから、想起された記憶が、初期記憶と同様の生化学的な性状を示すことが示唆された。以上の結果から、固定化された記憶であろうとも、記憶は想起されると、短期記憶と同様な不安定な状態に戻り（不安定化）、再安定化されて再貯蔵されるには、固定化と類似したプロセス、すなわち、遺伝子発現を必要とする再固定化が必要とされると結論された（図2）。さらに、筆者らによるCREB遺伝子のコンディショナル変異マウスを用いた解析から、固定化と同様にCREBによる遺伝子発現誘導が再固定化に必須であることが明らかにされ、再固定化の分子機構が固定化と極めて類似しているが示された⁽¹⁵⁾。

さらに、筆者らによって、再固定化の意義に関して解析が進められた⁽³⁰⁾。その結果、記憶が想起されてとしても、その再貯蔵には必ずしも再固定化は必要がないことが示された。実際には、記憶を短時間しか想起させない場合、トレーニング回数を多くすることで形成させた「強い記憶」を想起させた場合、組織レベルでの固定化が進んだ「古い恐怖記憶」を想起させた場合には、遺伝子発現阻害による記憶の破壊は観察されなかった。以上のような実験結果から、再固定化が誘導されるための条件が存在していることが明らかとなった⁽³⁰⁾。したがって、固定化と再固定化の分子機構は類似しているものの、再固定化は固定化とは全く異なる役割を果たしているものと考えられた。

また、再固定化を説明する場合、「記憶は想起されると不安定になる」と説明されるものの、この「不安定化」の理解は進んでいない。「不安定化」は、想起された記憶が遺伝子発現阻害により破壊されたのであれば、想起記憶は短期記憶と同様な状態、すなわち、不安定な状態であったに違いないという考察から産まれた概念に過ぎない。筆者らは、想起後の「不安定化」が阻害され

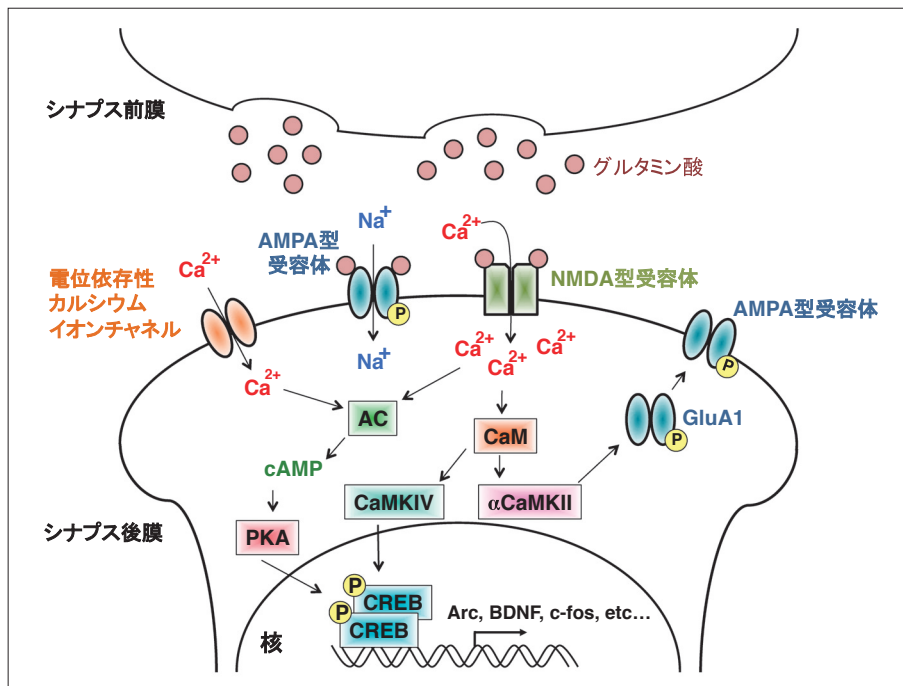


図3 ■ 記憶形成制御を担う情報伝達経路

シナプス前膜からのグルタミン酸の放出により、AMPA型グルタミン酸受容体からのナトリウムイオンの流入により脱分極が誘導される。さらに、NMDA型グルタミン酸受容体からのカルシウムイオン流入により、細胞内の情報伝達経路群が活性化される(本文参照のこと)。AC: adenylyl cyclase, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, CaM: calmodulin, cAMP: cyclic adenosine 3',5'-monophosphate, α CaMKII: α -calcium-calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKIV: calcium-calmodulin-dependent protein kinase IV, CREB: cAMP response element-binding protein, PKA: cAMP-dependent protein kinase

れば、遺伝子発現阻害による記憶の破壊は起こらないはずである(不安定化されなければ壊されようがない)と考え、不安定化のメカニズムの解析を進めてきた。その結果、L型電位依存性カルシウムチャネルとカンビノイド受容体CB1の活性化が記憶不安定化に必要であることを明らかにした⁽³¹⁾。この記憶不安定化に必要な分子群の同定から、「不安定化」は概念上のものではなく、分子機構を有する「アクティブなプロセス」であることが示された。今後、不安定化された記憶を、ニューロン・シナプス・分子レベルで定義する必要がある。

現在、筆者らは、再固定化は記憶のアップデートと関係しており、不安定化はアップデートのためのタイムウインドウを開く役割を果たすものと考えている。この視点から、以下に記す「記憶消去」も記憶アップデートの一例であるとしており、再固定化と消去の関係性の解析を進めている。

3. (恐怖) 記憶消去

上述したように、恐怖記憶形成時の条件刺激に再エクスポージャーされることによって、恐怖記憶が想起され、恐怖反応が引き起こされる。しかし、この場合、恐怖反応はあくまでも条件反射である。したがって、再エクスポージャー時に、非条件刺激が与えられない状態が続けば、動物は条件刺激に反応する必要があることを再学習し、記憶する。恐怖条件づけ文脈学習では、再エクスポージャー時に、箱に戻された最初こそ高い恐怖反応

を示すが、時間が経つにつれて、恐怖反応が低下する。この現象は「記憶消去 (memory extinction)」と呼ばれ⁽¹¹⁾、恐怖記憶から恐怖を感じる必要がないことを新たに学習し、記憶するプロセスである(図3)。冒頭のエピソードを例にすれば、スーパーマーケットに再訪を重ねるにつれて、恐怖感は薄れていくものと想像される。この恐怖感の減弱が記憶消去である。記憶消去の存在は、1927年にパブロフによって指摘されている。

恐怖記憶消去が誘導されても、時間が経った場合、あるいは、微弱な電気ショック(弱い非条件刺激)を受けた場合、条件刺激に対する恐怖反応が復活する。したがって、再固定化時の遺伝子発現阻害による記憶破壊の場合とは異なり、消去が起こっても、恐怖記憶は破壊されない。すなわち、消去は、恐怖記憶は保持されたうえ、恐怖感が抑制される現象である⁽³²⁾。消去時には、恐怖記憶回路を封じ込めるような新しい神経回路(消去回路)が形成され则认为られている。また、われわれを含む複数のグループによって消去の維持にも遺伝子発現が必要であることが示され^(30, 31, 33)、消去記憶も固定化されることが示されている。

4. 記憶維持のメカニズム

最近、記憶維持に不可欠な遺伝子PKM ζ が示唆された。PKM ζ はPKC(Cキナーゼ)の恒常的活性化型のアイソフォームである。興味深いことに、このPKM ζ の活性を阻害するペプチドZIPの脳内注入により、貯蔵され

ていた記憶が失われる^(34, 35) (破壊される)。大切なのは、この場合、記憶を想起させなくとも、記憶が失われることである。記憶再固定化を阻害した場合とメカニズムは明確に異なっている。シナプス後膜上にAMPA型グルタミン酸受容体GluA2の局在が維持されることが記憶維持に重要らしい⁽³⁶⁾。また、ZIPによってLTPも維持できなくなること示されている⁽³⁷⁾。ZIPによる記憶およびLTP阻害の分子メカニズムは今後の研究展開を待たなければならないが、記憶維持も「アクティブな記憶プロセス」の一つと言えそうである。

5. 再固定化と消去の関係性

恐怖記憶制御の観点から比較すれば、再固定化は恐怖記憶を維持（強化）するのに対して、消去は恐怖記憶を減弱する。したがって、恐怖記憶想起後には、恐怖記憶を正あるいは負に制御する正反対のプロセスが存在している。筆者らは、この相反する再固定化と消去を制御するメカニズムの解明が、記憶アップデート制御を理解する鍵になると考え、再固定化と消去の関係性の解析を進めてきた^(30, 34, 38)。筆者らの実験系では、恐怖文脈条件づけ24時間後の3分間の再エクスポージャーにより再固定化が誘導される。このとき、遺伝子発現を阻害すると、恐怖記憶が破壊される。一方、再エクスポージャーを30分に延長すると、この間にマウスの恐怖反応は低下し、消去が誘導される。その24時間後も、対照群は変わらず低い恐怖反応を示し、記憶消去が維持されているものの、再エクスポージャー時に遺伝子発現を阻害しておくと、再び高い恐怖反応を示すようになり、恐怖記憶消去の阻害が観察される（消去を維持できない）。以上のように、恐怖条件づけ文脈記憶では、恐怖記憶の想

起時間が短ければ再固定化が誘導され、長ければ消去が誘導される。また、再固定化と消去の維持にはそれぞれ遺伝子発現が必要とされるものの、再固定化が誘導される場合には海馬および扁桃体において、一方、消去が誘導される場合には扁桃体と前頭前野皮質における遺伝子発現がそれぞれ必要であることが判明している。以上のような解析から、再固定化と消去は組織・ニューロン・分子レベルにおいても極めて対照的な性状を示すことが示されている⁽³³⁾。

しかし、再固定化と消去はこのような対照性を示すが、独立したプロセスではなく、言わば表裏の関係である。消去が進行すると、恐怖記憶は想起されていたものの、もはや、恐怖記憶の再貯蔵には遺伝子発現は必要されなくなる。たとえば、再エクスポージャーを30分間行った場合、遺伝子発現阻害によって消去の維持が阻害される。このことは、固定化の概念から見れば、恐怖反応する必要ないこと（消去）を記憶できなかったためと解釈できる。しかし、3分で再エクスポージャーを止めてマウスをチャンバーから取り出せば、遺伝子発現阻害により恐怖記憶が破壊されるはずである。したがって、消去が進行すると、恐怖記憶の再貯蔵には遺伝子発現が必要とされなくなることが判明している。このように、再固定化と消去は、連携（相互作用）して制御されている。

以上の再固定化と消去の関係性は行動レベルのみではなく、組織・分子レベルでも認められ⁽³⁹⁾、再固定化と消去の記憶プロセスの間で組織・細胞・分子レベルにおける相互作用が起こっている。すなわち、30分間の再エクスポージャーの過程で、外見上、マウスの恐怖反応が徐々に減っていくに過ぎないが、この30分のなかで、脳内では劇的な生化学変化を伴って再固定化から消去へと記憶プロセスが移行しているものと考えられる。また、冒頭に記した、記憶アップデートの制御機構の視点からは、記憶がアップデート（消去）される際には、新規情報のみの固定化が必要であり、既存の記憶はうまく保護されるといった興味深いメカニズムが存在していると考えられる。さらに、われわれがコンピューターで作業する際に、そのまま保存したり、別名で保存したり、あるいは、全く新しいファイルを作製するかを決定しているように、脳内では状況に応じて、新規記憶を形成するのか、あるいは、既存の記憶をアップデートするのかが決定されている。このメカニズムの解明は簡単ではないものの、再固定化と消去の制御基盤の解析を進めることがこの解析の突破口になるのではないかと考えている。

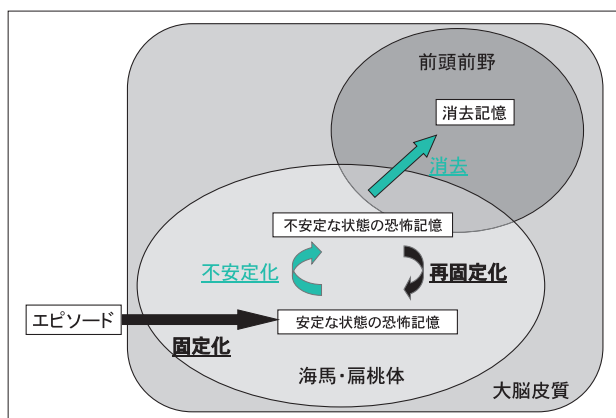


図4 ■ 想起後の記憶制御プロセス

記憶が固定化され貯蔵された後に、記憶が想起されるとさまざまな記憶プロセスが誘導される（本文参照のこと）。

おわりに

記憶制御機構の研究の転機は今から20年前、1992年に訪れた。当時、記憶制御における重要性が唱えられていた α カルシウム／カルモジュリン依存性キナーゼIIのノックアウトマウスがSilvaと利根川によって作製され、その表現型が解析された⁽⁴⁰⁾。その結果、この遺伝子操作マウスでは重篤な学習・記憶障害が観察され、さらに、LTP誘導にも障害が観察された。以上の結果は、記憶研究において、遺伝子機能が個体内で真に解析された最初の例となった。この研究を契機として、マウス遺伝学的手法は記憶研究の常套手段となり、記憶制御の分子機構の解析が大きく進展した。一方、先に紹介したげっ歯類を用いて記憶の海馬依存性を解析した論文も1992年に発表されている⁽⁴¹⁾。高度な技術が使われたわけでないものの、このような重大な論文が発表されてからも20年しか経っていない。この観点からは、記憶研究の歴史は長いものの、現代の生物学的な記憶研究は始まってまもないと言えよう。近い将来、脳内の分子動態（脳内における分子の3Dマップ）を明らかにすることで、さらに、この3Dマップの経時的変化を測定することで、分子動態モニタリングも可能になるであろう。この分子動態3Dマップから、脳内に保存されているエピソード記憶を推し量ることは難しいであろうが、記憶回路の実体に迫る研究が急速に進展することは間違いない。

文献

- 1) R. Malinow, Z. F. Mainen & Y. Hayashi: *Curr. Opin. Neurobiol.*, **10**, 352 (2000).
- 2) R. Malinow & R. C. Malenka: *Annu. Rev. Neurosci.*, **25**, 103 (2002).
- 3) J. D. Shepherd & R. L. Huganir: *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **23**, 613 (2007).
- 4) D. O. Hebb: "The Organization of Behavior," Wiley, New York, 1949.
- 5) L. G. Reijmers, B. L. Perkins, M. Matsuo & M. Mayford: *Science*, **317**, 1230 (2007).
- 6) J. H. Han, S. A. Kushner, A. P. Yiu, C. J. Cole, A. Matynia, R. A. Brown, R. L. Neve, J. F. Guzowski, A. J. Silva & S. A. Josselyn: *Science*, **316**, 457 (2007).
- 7) J. H. Han, S. A. Kushner, A. P. Yiu, H. L. Hsiang, T. Buch, A. Waisman, B. Bontemp, R. L. Neve, P. W. Frankland & S. A. Josselyn: *Science*, **323**, 1492 (2009).
- 8) A. J. Silva, J. H. Kogan, P. W. Frankland & S. Kida: *Annu. Rev. Neurosci.*, **21**, 127 (1998).
- 9) P. W. Frankland & B. Bontemp: *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 119 (2005).
- 10) P. K. Brindle & M. R. Montminy: *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **2**, 199 (1992).
- 11) G. A. Gonzalez, K. K. Yamamoto, W. H. Fischer, D. Karr, P. Menzel, W. Biggs 3rd, W. W. Vale & M. R. Montminy: *Nature*, **337**, 749 (1989).
- 12) G. A. Gonzalez & M. R. Montminy: *Cell*, **59**, 675 (1989).
- 13) J. C. P. Yin, J. S. Wallach, M. Del Vecchio, E. L. Wilder, H. Zhou, W. G. Quinn & T. Tully: *Cell*, **79**, 49 (1994).
- 14) P. K. Dash, B. Hochner & E. R. Kandel: *Nature*, **345**, 718 (1990).
- 15) R. Bourtschuladze, B. Frenguelli, J. Blendy, D. Cioffi, G. Schutz & A. J. Silva: *Cell*, **79**, 59 (1994).
- 16) S. Kida, S. A. Josselyn, S. P. de Ortiz, J. H. Kogan, I. Chevere, S. Masushige & A. J. Silva: *Nat. Neurosci.*, **5**, 348 (2002).
- 17) K. Du, H. Asahara, U. S. Jhala, B. L. Wagner & M. Montminy: *Mol. Cell. Biol.*, **20**, 4320 (2000).
- 18) J. R. Cardinaux, J. C. Notis, Q. Zhang, N. Vo, J. C. Craig, D. M. Fass, R. G. Brenna & R. H. Goodman: *Mol. Cell. Biol.*, **20**, 1546 (2000).
- 19) A. Suzuki, H. Fukushima, T. Mukawa, H. Toyoda, L. J. Wu, M. G. Zhao, H. Xu, Y. Shang, K. Endoh, T. Iwamoto et al.: *J. Neurosci.*, **31**, 8786 (2011).
- 20) M. Sheng, M. A. Thompson & M. E. Greenberg: *Science*, **252**, 1427 (1991).
- 21) T. Kawashima, H. Okuno, M. Nonaka, A. Adachi-Morishima, N. Kyo, M. Okamura, S. Takemoto-Kimura, P. F. Worley & H. Bito: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 316 (2009).
- 22) S. Finkbeiner, S. F. Tavazoie, A. Maloratsky, K. M. Jacobs, K. M. Harris & M. E. Greenberg: *Neuron*, **19**, 1031 (1997).
- 23) F. Wei, C. H. Qiu, J. Liauw, D. A. Robinson, N. Ho, T. Chatila & M. Zhuo: *Nat. Neurosci.*, **5**, 573 (2002).
- 24) H. Kang, L. Sun, C. M. Atkins, T. R. Soderling, M. A. Wilson & S. Tonegawa: *Cell*, **106**, 771 (2001).
- 25) H. Fukushima, R. Maeda, R. Suzuki, A. Suzuki, M. Nomoto, H. Toyoda, J. X. Wu, H. Xu, M. G. Zhao, K. Ueda et al.: *J. Neurosci.*, **28**, 9910 (2008).
- 26) E. Lesburguères, O. L. Gobbo, S. Alaux-Cantin, A. Ham-bucken, P. Trifileff & B. Bontemp: *Science*, **331**, 924 (2011).
- 27) P. W. Frankland, C. O'Brien, M. Ohno, A. Kirkwood & A. J. Silva: *Nature*, **411**, 309 (2001).
- 28) P. W. Frankland, B. Bontemp, L. E. Talton, L. Kaczmarek & A. J. Silva: *Science*, **304**, 881 (2004).
- 29) T. Kitamura, Y. Saitoh, N. Takashima, A. Murayama, Y. Niibori, H. Ageta, M. Sekiguchi, H. Sugiyama & K. Inokuchi: *Cell*, **139**, 814 (2009).
- 30) K. Nader, G. E. Schafe & J. E. Le Doux: *Nature*, **406**, 722 (2000).
- 31) K. M. Myers & M. Davis: *Neuron*, **36**, 567 (2002).
- 32) A. Suzuki, T. Mukawa, A. Tsukagoshi, P. W. Frankland & S. Kida: *Learn. Mem.*, **15**, 426 (2008).
- 33) E. Santini, H. Ge, K. Ren, S. Pena de Ortiz & G. J. Quirk: *J. Neurosci.*, **24**, 5704 (2004).
- 34) N. Mamiya, H. Fukushima, A. Suzuki, Z. Matsuyama, S. Homma, P. W. Frankland & S. Kida: *J. Neurosci.*, **29**, 402 (2009).
- 35) E. Pastalkova, P. Serrano, D. Pinkhasova, E. Wallace, A. A. Fenton & T. C. Sacktor: *Science*, **313**, 1141 (2006).
- 36) R. Shema, T. C. Sacktor & Y. Dudai: *Science*, **317**, 951 (2007).
- 37) P. V. Miguez, O. Hardt, D. C. Wu, K. Gamache, T. C. Sacktor, Y. T. Wang & K. Nader: *Nat. Neurosci.*, **13**, 630 (2010).

- 38) A. Suzuki, S. Josselyn, P. Frankland, S. Masushige, A. J. Silva & S. Kida : *J. Neurosci.*, **24**, 4787 (2004).
- 39) 喜田 聡 : 細胞工学, **30**, 475 (2011).
- 40) A. J. Silva, R. Paylor, J. M. Wehner & S. Tonegawa : *Science*, **257**, 206 (1992).
- 41) J. J. Kim & M. S. Fanselow : *Science*, **256**, 675 (1992).

プロフィール



喜田 聡 (Satoshi KIDA)

＜略歴＞1989年東京大学農学部農芸化学科卒業／1994年東京大学大学院修了，東京大学分子細胞生物学研究所ポスドク，日本学術振興会特別研究員，コールドスプリングハーバー研究所ポスドクを経て／1997年東京農業大学講師／2002年同大助教授／2008年同大教授．現在，東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科所属．国際学会 Molecular Cellular Cognition Society (MCCS) カウンシル兼セクレタリー，国際学会 Association for Brain and Disease (AND) デイレクター＜研究テーマと抱負＞想起後の記憶制御を中心とした記憶制御基盤の解明，マイクロ精神病態による精神疾患の解明，脳栄養学＜趣味＞サッカー（観戦，プレーともに），旅行