

「思い出すと記憶が強くなるメカニズムの解明」

-強烈な恐怖体験の記憶を思い出すと、再固定化という反応によって、より強い恐怖記憶へと記憶がアップデートされる-

国際ジャーナル eLife において、6月24日発表

英文タイトル ; Enhancement of fear memory by retrieval through reconsolidation

DOI; 10.7554/elife.02736

【概要】

記憶は、ビデオカメラの映像のように不変なものではない。我々の想像以上に変化し得るものである。本研究では、マウスモデルを用いて、恐怖体験の記憶、すなわち、恐怖記憶を思い出すと、恐怖記憶が強くなる（恐怖がより強くなる）ことを示し、「再固定化」と呼ばれる反応が、この想起（思い出し）後の記憶増強を起していることを突き止めた。さらに、この記憶の増強には、扁桃体を中心とした脳領域が働き、タンパク質の分解と合成を伴う劇的な分子変化がこの記憶増強（アップデート）を導いている分子機構を明らかにした。このような恐怖記憶増強のメカニズムは、恐怖記憶を原因とする心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の発症過程のモデルと捉えることができる。

【背景と目的】

記憶を脳内に貯蔵するための反応（プロセス）は「固定化」と呼ばれている。この固定化によって、出来立て（形成直後）の不安定な記憶が安定化され、貯蔵されると捉えられている。この固定化には、転写調節因子 cAMP-responsive element binding protein (CREB ; クレブ) による遺伝子発現、すなわち、タンパク質の合成が必要であることが明らかにされている（喜田ら、*Nat Neurosci* 5: 348-355, 2002）。

近年の研究から、想起後に記憶を制御するプロセスも同定され始めている。記憶を思い出すと、記憶は、形成直後の記憶と同様な不安定な状態に戻り、脳に再貯蔵されるために、「再固定化」の反応が必要となる。しかし、再固定化が存在することに疑いの余地は無いものの、なぜ、思い出した記憶を、形成直後の記憶と同じような反応を使って、その都度再貯蔵しなければいけないか、という疑問、すなわち、再固定化の意義に対する疑問には答えられていない。一方、恐怖記憶の場合、記憶を思い出していても、恐怖を感じさせる身の危険（例えば、電気ショックを与えられる）を感じない状況が続けば、「消去」の反応が起こり、恐怖は減退してしまう（怖い記憶を思い出すと、はじめのうちは恐怖を感じるが、怖がる必要がないことを徐々に学習・記憶する）。

本研究では、恐怖記憶の再固定化の意義、そして、再固定化のメカニズムを明らかにすることを目的とした。受動的回避反応課題では、明箱と暗箱に分かれた装置を用い、マウスが明箱から暗箱に移動すると電気ショックを受けて、暗箱に対する恐怖記憶が形成される。そのため、マウスが再び明箱に入れられると、恐怖記憶が想起されるものの、（暗箱に移動しない限り）消去は誘導されず、再固定化のみが誘導されることが予想された。そこで、この実

験系を利用して、再固定化の意義とそのメカニズムを解析した。

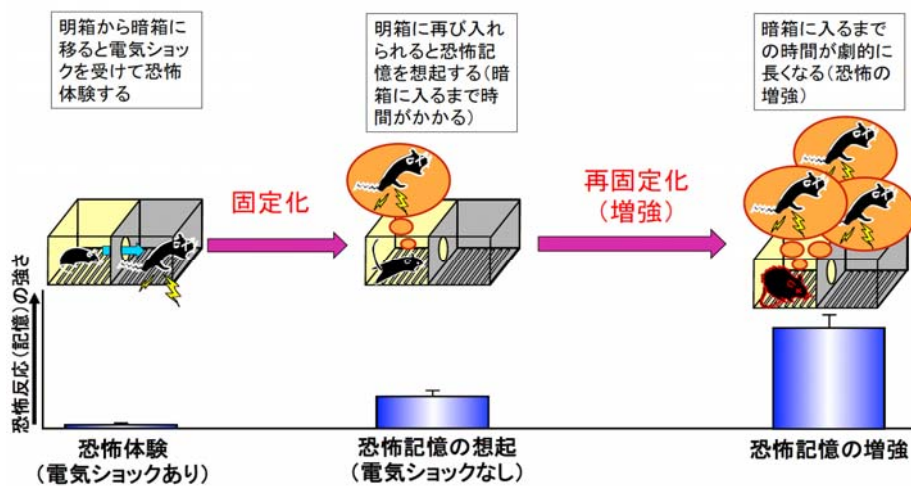


図 受動的回避反応課題における想起後の恐怖記憶の増強

移動する時間が大幅に増加することが明らかとなった。すなわち、恐怖記憶を思い出させるだけで、恐怖記憶が増強することが明らかとなった。

この恐怖記憶増強のメカニズムを解析した。明箱に再び入れた後に、転写調節因子 CREB による遺伝子発現を阻害すると、恐怖記憶の喪失が観察された。この結果から、恐怖記憶想起後に、再固定化を経て、恐怖記憶増強が誘導されることが明らかとなった。すなわち、再固定化の意義が記憶を増強することであることが初めて明らかとなった。

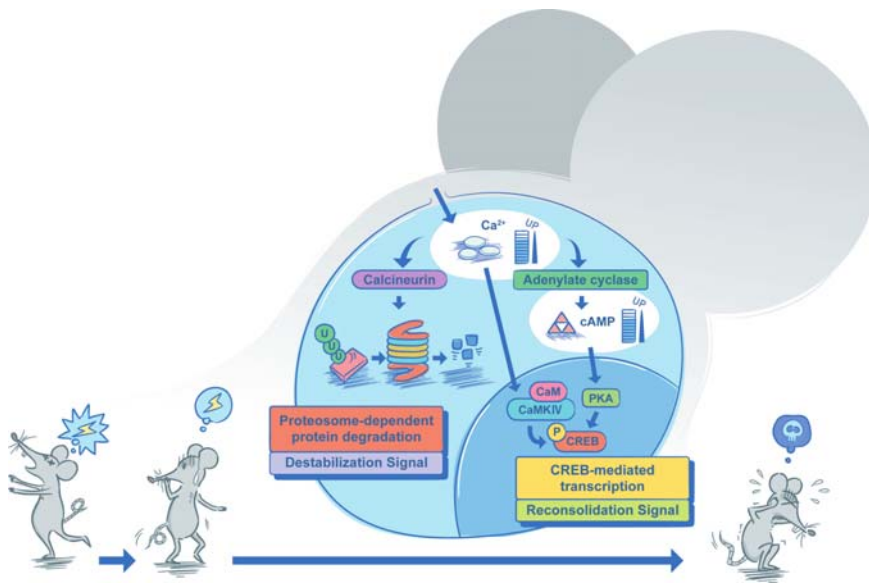
さらに、転写因子 CREB を介する遺伝子発現が誘導される脳領域を調べた実験結果より、扁桃体、海馬、前頭前野皮質が、この再固定化による恐怖記憶増強を誘導していることが明らかとなった。さらに、これらの脳領域では、AMPA 型グルタミン酸受容体のリン酸化を介してシナプス可塑的变化が誘導されることが示され、記憶の形成直後と同様な分子レベルの変化が誘導されることも明らかにされた。

冒頭で記したように、想起後に恐怖記憶の再固定化が起こる際には、記憶は、形成直後の同様な不安定な状態に戻ると考えられている。過去の報告から、この記憶不安定化には、プロテアソーム依存的なタンパク質分解系の活性化が必要であることも示唆されている。そこで、この不安定化のメカニズムを解析した結果、扁桃体、海馬、前頭前野皮質において遺伝子発現が誘導される神経細胞において、タンパク質分解も活性化されていることが明らかとなった。さらに、脱リン酸化酵素であるカルシニューリンがこのプロテアソーム依存的なタンパク質分解を活性化させることも明らかとなった。また、このカルシニューリンによるタンパク質分解の活性化が、記憶の不安定化に必要とされることが行動レベルでも裏付けられた。

以上のように、恐怖記憶想起後の神経細胞ではタンパク質分解と合成が同時に進行するといった劇的な分子レベルの変化が起こり、その結果、より強い記憶へとアップデートされることが明らかとなった。

【結果】

マウスが明箱から暗箱に移動した際に電気ショックを与えて恐怖記憶を形成させた。その後、明箱にマウスを戻して、その影響を解析した。その結果、明箱に再び入れるだけで、電気ショックを与えなかったにもかかわらず、明箱から暗箱に



【まとめ】

以上の結果から、恐怖記憶が想起されると、扁桃体、海馬、前頭前野皮質の神経細胞において、カルシニューリンがプロテオソーム依存的なタンパク質分解を活性化（不安定化シグナル伝達）することで恐怖記憶が不安定化され、一方、転写因子CREBを介する遺伝子発現の活性化（再固定化シグナル伝達）による再固定化

により、恐怖記憶増強が導かれることが明らかとなった（図に分子機構を記した）。

【本研究の特徴】

本研究では、恐怖記憶研究に使われ続けてきたパブロフ型恐怖条件付け記憶ではなく、受動的回避反応課題を用いることで、これまでに明らかにされていなかった再固定化の実体を明らかにすることができた。

具体的には、世界的に用いられていたパブロフ型の恐怖条件付けでは、恐怖記憶想起を誘導すると、恐怖記憶の消去が容易に誘導されてしまうため、恐怖記憶再固定化の本来の意義が隠されてしまっていた。この欠点を解消するために、本研究では、受動的回避反応課題を用いて、消去が誘導され得ない条件下で恐怖記憶を想起させることで、再固定化の意義が記憶の増強であることをあぶり出すことに成功した。本研究で確立した、恐怖記憶を思い出すだけで、恐怖が増強されるマウスモデルは、PTSDの発症モデルとなることが強く示唆され、この新規 PTSD モデルを活用することで、PTSDの発症予防や治療方法確立に貢献できると考えられた。

この研究は科研費新学術領域「マイクロ精神病態」計画研究、科研費基盤 B、挑戦的萌芽研究、住友財団基礎科学研究助成、科学技術振興機構 CREST の支援を受けて研究が遂行された。

責任著者；喜田 聡

東京農業大学応用生物科学部教授