

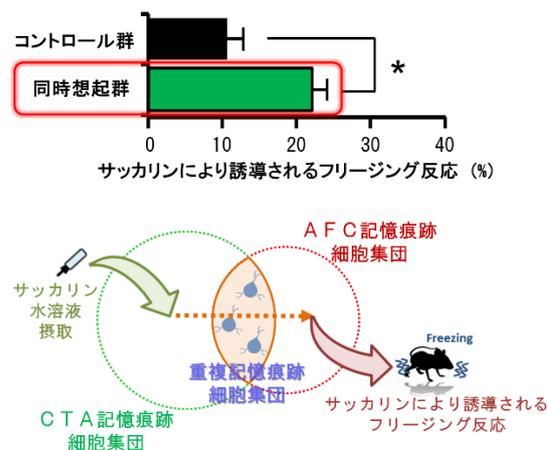
## 1. 記憶の連合に関わるセルアセンブリ

[論文要旨\(Science ヘルリンク\)](#)

[研究成果の内容\(JST\)](#)

マウスを用いて、記憶が連合するセルアセンブリメカニズムを解析した。異なる記憶同士の連合学習系として、味覚嫌悪学習(CTA)と音恐怖条件付け(AFC)を組み合わせた新たな行動実験系を確立し、それぞれの記憶が関連づけられる仕組みを調べた。いずれも扁桃体を必要とする学習課題である。CTAは条件刺激としてサッカリン水溶液(甘い水)、無条件刺激として塩化リチウム投与を用いた。塩化リチウム投与は内臓倦怠感を引き起こすため、学習後マウスは元々好物だったサッカリン水溶液を忌避するようになった。一方でAFCは、条件刺激としてブザー音、無条件刺激として足への電気ショックを用いた。学習後、マウスはブザー音を聞くと恐怖反応であるフリージング(すくみ)反応を示すようになった。

それぞれの記憶を個別に形成させた後、それぞれの条件刺激(サッカリン水溶液とブザー音)を連続してマウスに与えて両記憶を同時に想起させると、その後マウスはサッカリン水溶液を飲むとフリージング反応を示すようになった(図2)。この結果は、独立に形成したCTA記憶とAFC記憶が連続した同時想起により相互作用したことを示している。



**図2 連続した同時想起(記憶連合誘導)により生じた記憶間相互作用** 上段:繰返しの同時想起後のCTA記憶テスト時におけるサッカリン水溶液の初回摂取後5分間のフリージング反応。下段:オーバーラップ(重複)した記憶痕跡細胞集団に基づいた記憶連合の仮説モデル。ベン図(円)はCTA記憶の想起時とAFC記憶想起時に活動した記憶痕跡細胞集団を示す。サッカリン水溶液の提示によりCTA記憶痕跡細胞集団が活動する。その時活動したオーバーラップ記憶痕跡細胞集団を介してAFC記憶痕跡細胞集団が活動し、フリージング反応を引き起こす。

また、その際にCTA記憶とAFC記憶を司る扁桃体領域において、各記憶に応答して活動した記憶痕跡細胞集団をcatFISH法により特定したところ、連続した同時想起を行った群で両記憶を

担う記憶痕跡細胞集団のオーバーラップ率の有意な増加が認められた(図3)。この結果は、オーバーラップした記憶痕跡細胞集団が両記憶の関連づけを担っていることを示唆している。

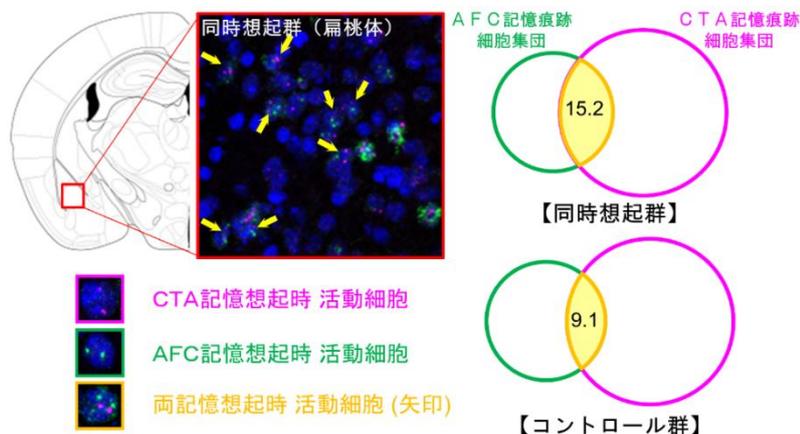


図3 CTA-AFC記憶間連合誘導後のcatFISH解析

連続した同時想起後におけるCTA、AFC記憶想起に伴い活動した扁桃体領域での記憶痕跡細胞集団。CTA記憶想起時に活動した細胞はマゼンタ、AFC記憶想起時に活動した細胞は緑で標識される。どちらの記憶の想起時にも活動した細胞(マゼンタと緑の両方で標識)を矢印で示した。記憶連合の形成により、扁桃体領域において、コントロール群に比べ各記憶に応答する神経細胞集団のオーバーラップ率の有意な増加(9.1%から15.2%へ)が認められた(右側:ベン図の黄色い部分参照)。

CTA記憶とAFC記憶の連合が成立した結果生じるサッカリン水溶液の摂取によるフリージング反応と、それぞれの記憶に対し活動する記憶痕跡細胞集団との関係を明らかにするため、オーバーラップした細胞集団のみをArchTで標識し、その活動を光遺伝学的に操作した。連合記憶の想起時に光照射でオーバーラップ細胞集団の活動を一過的に抑制したところ、連合の結果生じるサッカリン水溶液によるフリージング反応が低減した(図4)。一方、オーバーラップ細胞集団の活動抑制は元々のCTA記憶、AFC記憶の想起には影響を与えなかった。

以上の結果より、CTA記憶とAFC記憶の両記憶間の高次連合は、連続した同調想起により扁桃体で生じる記憶痕跡細胞集団の重なりによって引き起こされていることが明らかになった。加えて重要な点として、記憶の連合のみに関与し、元々の記憶の想起には必要でない記憶痕跡細胞集団が存在することがわかった。本研究によって、記憶同士をつなぐ特定の記憶痕跡細胞集団の存在とその機能的な役割が初めて明らかになった。

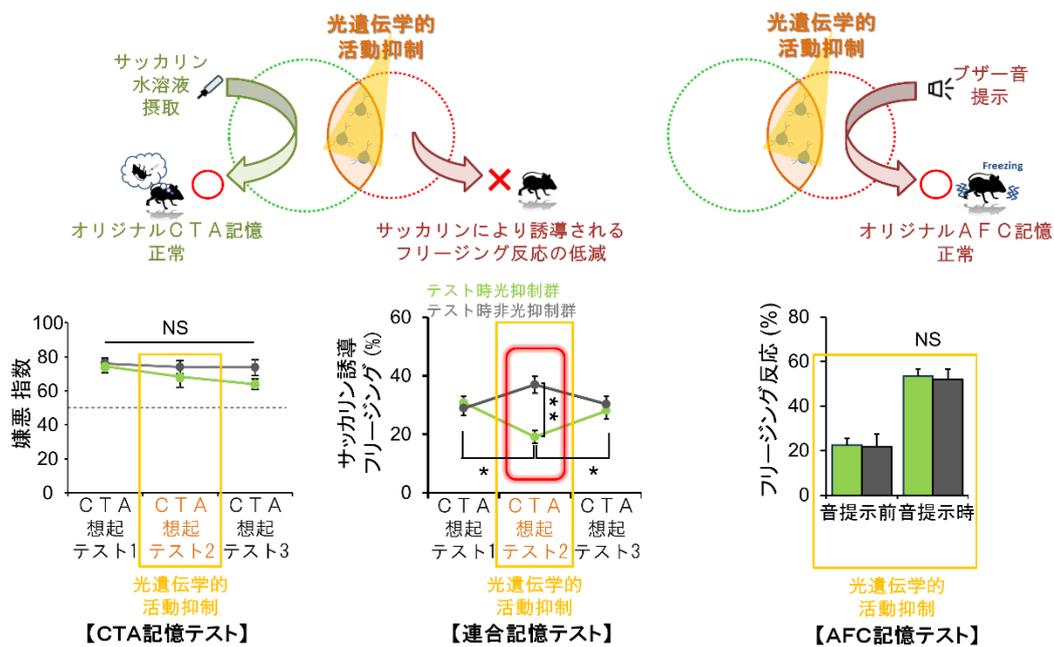


図4 オーバーラップした記憶痕跡細胞集団の光遺伝学的な活動抑制

上段: 本実験の結果を示した模式図。

下段: オーバーラップ細胞集団のみをArchTで標識した。連合記憶想起時に光照射でオーバーラップ細胞集団の活動を抑制したところ、連合の結果生じるサッカリン水溶液によるフリージング反応が一過的に低減した(中央図)。一方で、元々のCTA記憶、AFC記憶の想起に対しては、オーバーラップ細胞集団の活動抑制による変化は認められなかった(左側図および右側図)。

左側図: CTA記憶想起時の学習評価(嫌悪指数: マウスがどれだけサッカリン水溶液を忌避しているかを示す指標。数値が破線より上部においてCTA記憶が保存されていることを示す)

右側図: AFC記憶想起時の学習評価(AFC記憶が保存されていることを示している)

上記グラフ上の黄色い四角はオーバーラップ細胞集団特異的に光遺伝学的な活動抑制を行った時点を示す(NS: 有意差無し)。