

#### 4. 生後脳の神経新生と恐怖記憶の処理過程

##### 4-1 記憶の海馬依存性と生後脳神経新生

海馬は学習記憶に重要な脳領域の1つです。ヒトを含む多くの動物種において、記憶獲得後、ある種の記憶の想起は、最初は海馬の働きを必要としますが、時間経過に伴い徐々にその海馬依存性が減少します。そして数週間後には海馬の働きを必要とせずに想起できるようになります。すなわち、時間経過とともに記憶の依存する脳領域が移行するのです。しかし、どのような仕組みで記憶が海馬依存的な状態から海馬非依存的な状態へとなるのかについては、これまで分かっていませんでした。また興味深いことに、海馬では脳の発生が終了した大人においても、新しい神経細胞が絶え間なく生産され続けていることが、ヒト、サルを含む多くの動物種で分かっています。

私たちは海馬における神経新生が記憶形成に果たす役割に着目し、物理的あるいは遺伝子改変技術によって海馬の神経新生が障害されたマウス、対照的に神経新生が促進されたマウスを用いて、恐怖記憶獲得後の記憶処理過程における神経新生の役割について検討しました。その結果、海馬における継続的な神経新生の程度に依存して、恐怖記憶が海馬依存的な状態から非依存的な状態へと移行する速度が抑制されたり、逆に加速されたりすることが明らかになりました(図5, 6) ( [Kitamura, T., et al., Cell 139, 814-827, 2009](#) ; [Inokuchi, K., Curr Opin Neurobiol 21, 360-364, 2011](#) ; [Kitamura T. and Inokuchi K., Molecular Brain 7, 13, 2014](#) )。

この成果は、海馬の神経新生を適切に制御することによって、恐怖記憶を保存する脳領域をコントロールできる可能性を示唆しており、トラウマ記憶が原因となる心的外傷後ストレス障害(PTSD)などの精神疾患の新たな予防法・治療法開発への展開が期待できます。

##### 野生型マウス



##### X線照射マウス・FSMマウス



図5 神経新生による恐怖記憶の海馬依存性の制御

野生型マウスでは、28日後の記憶想起は海馬の働きを必要としなかったが、神経新生の程度が低下したX線照射マウスやFSMマウスでは28日記憶の想起は海馬の働きを必要とした。

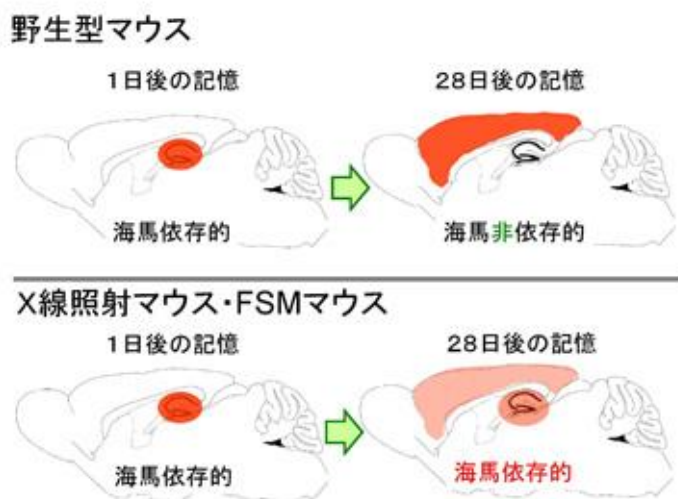


図6 神経新生による恐怖記憶の海馬依存性の制御

野生型マウスでは、7日後の記憶は部分的に海馬依存性であるが、豊富環境下で飼育され神経新生が促進されたマウスでは7日後の記憶は海馬非依存性であった。

4-2

生後脳の新生神経細胞は、新たなシナプス結合を作ることで既存の神経回路網に組み込まれ、海馬の恐怖記憶の消去に関わっていると想定されるため、脳活動が新生神経細胞の既存回路への組み込みにどのような影響を与えるのかを解析しました。そのために、レトロウイルスベクターによる新生神経細胞の特異的標識法と in vivo LTP 誘導法を組み合わせた技術を確立しました。その系を用いた解析の結果、新生後 12 日程度の若い神経細胞が脳活動に大きく反応し、その後の神経回路網への組み込みが促進されることが明らかとなり、この時期の若い神経細胞が、海馬からの恐怖記憶の消去に関わっていることが示唆されました(図7) ([Ohkawa et al, 2012, PLoS One](#))。

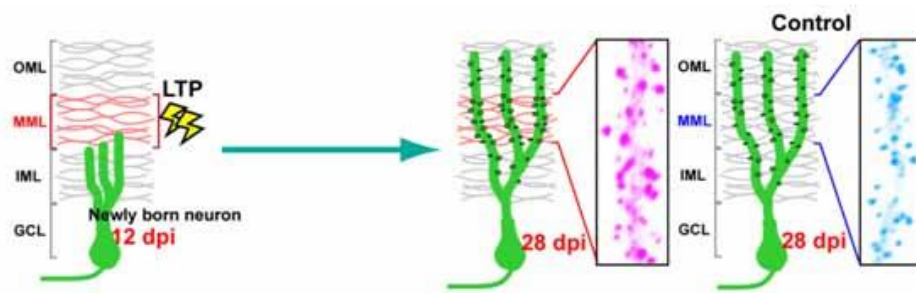


図7 生後 12 日目に LTP が誘導されると、その新生ニューロンの樹状突起スパインの数が増大し大きくなる

#### 4-3 記憶の詳細さと海馬依存性

記憶は時間経過と共に情報のディテールを失います。エピソード記憶の詳細さと海馬依存性の間に関連があるか否か、すなわち、記憶が海馬依存的な状態の時は詳細さを保っていますが、海馬非依存になると共に詳細さを失っていくのか否かを解析しました。行動実験課題として、マウスの場所認知記憶課題を新しく開発しました。この課題では、1 日後の記憶想起は海馬依存적입니다、28 日後の記憶想起は海馬の機能を必要としませんでした。また、28 日後でも、場所認知記憶は詳細さを保ったまま維持されていました。さらに、28 日後に海馬機能を阻害した状態で記憶想起させても、詳細さを保ったまま記憶が想起されました。このことから、記憶想起が海馬非依存になっても記憶の詳細さは保たれていることが明らかとなりました (Kitamura T., et al., Mol Brain, 2012)。