

長期記憶形成における Ca^{2+} 透過型 AMPA 受容体の役割

SATテクノロジー・ショーケース2017

■ はじめに

学習によって獲得された記憶情報は、固定化というプロセスを経ることにより不安定な短期記憶から安定な長期記憶へと変換され長期的に脳に保持される。記憶は、多数の神経細胞からなる神経回路が経験によって変化し、その変化が保持されることによって形成される。神経回路の変化は、神経細胞間の接続部位であるシナプスの伝達強度が、神経細胞の活動に依存して変化することで成立し、この活動依存的なシナプスの伝達強度の変化をシナプス可塑性という。

細胞レベルでは、記憶の獲得過程をLTP (Long-term potentiation; 長期増強) という現象をモデル系として解析が進められている。LTPの機構解析は、成体動物の脳から摘出して作成した急性海馬切片を用いて行われてきた。しかし、急性切片では細心の注意を払っても数時間程度しか健常に維持できず、固定過程を解析するのに向かない。

当研究室では、固定の細胞機構解明を目指している。富永らは2002年、長期安定培養下にある海馬切片に対してLTPを繰り返し誘発すると、シナプスの新生を伴って数週間以上持続する伝達強化が起こることを見出した。この現象をRISE (Repetitive LTP-Induced Synaptic Enhancement, 繰り返しLTP誘発後のシナプス強化) と呼ぶが、種々の点で記憶の固定過程の性質を満たすことから、記憶固定のガラス器内再現と期待して解析を進めている。本研究では、ここで発見されたRISEの生体における意義を見出すことを目的とする。

■ 活動内容

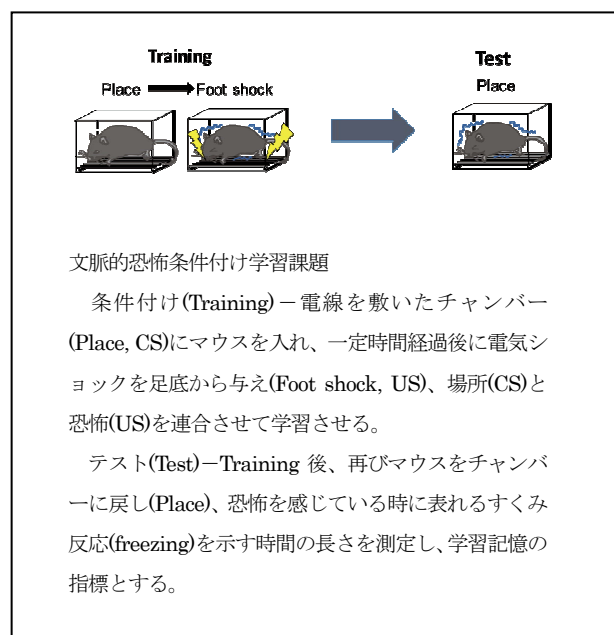
1. RISEの機能解析

解析の中で、 Ca^{2+} 透過性AMPA受容体 (CP-AMPA; 幼若型AMPA受容体) が、RISE成立に重要な役割をもつことがわかってきた。電子顕微鏡観察によると、CP-AMPAは、RISE刺激の数日後に、既存の樹状突起棘だけでなく樹状突起の幹に現れる。また、この時期にCP-AMPAの特異的阻害剤であるジョロウグモ毒素 (JSTX) を投与すると、RISEの成立が阻止される。したがって、RISEが記憶固定のガラス器内再現であるなら、動物個体の行動実験でもCP-AMPAの阻害が記憶に影響を与えることが予想される。そこで私は、この予想を検討することとした。

2. RISEの生体における意義付け

記憶を評価する学習課題としては、簡単に記憶を形成することができ、再現性の高い文脈的恐怖条件付け学習を採用した。この学習では、床に電極を敷いた箱を用意し、この箱に入れたマウスに電気ショックを与えることによって恐怖記憶を形成させ、次回以降同じ箱に移された時にマウスが示すすくみ姿勢 (freezing 反応) を指標に記憶維持の解析を行うものである。

実験は、まず成体雄マウス (C57BL/6J, 8-16週齢) の脳室に直接薬剤を投与できるようカニューレ留置手術を行った。手術の1週間後に学習課題を与え、学習の前後にJSTXを側脳室内投与し、その後学習させた箱に戻した時に見られる反応を見た。学習課題を与える直前にJSTXを投与した場合、その翌日評価した記憶の維持に影響はなかったが、学習課題を与えた翌日にJSTXを投与した場合、投与翌日の記憶の維持が有意に阻害された。



代表発表者 永岡 昭吾 (ながおか しょうご)
所 属 大阪大学大学院 生命機能研究科
脳神経工学講座 神経可塑性生理学研究室
問合せ先 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-3
TEL: 06-6879-4663 FAX: 06-6879-4664
Email: nshogo@fbs.osaka-u.ac.jp
s.nagaoka@aist.go.jp
(所属: バイオメディカル研究部門 小島 G)

■ キーワード: (1) 記憶
(2) 脳神経科学
(3) 海馬