概論

“脳の世紀”に記憶はどこまでわかったか？

林　康紀

現在，記憶研究は大展開の時を迎えている．シナプスの分子動態をリアルタイムに可視化する技術が進歩し，これまで阻害剤やノックアウト動物を用いるしかなかった，細胞内シグナル経路の解明が可能となった．一方で，光遺伝学的手法やカルシウム感受性蛍光タンパク質の発展は，かつては想像上の存在のみであった記憶痕跡をリアルタイムで観察したり，操作することも可能とした．若き学徒の方々が一生を捧げる学問対象としての将来性は十二分である．

はじめに

幼い頃，テレビのヒーローの真似をして空中で宙返りをしようとして，ベッドから飛んだ．当然そんなことできるはずはなく，畳で背中を強打し，息が止まって泣くこともできずにいたところ，母が慌てて駆けつけてきた．事を知り呆れ返った，その母の声が懐かしく思い出せる（こう書くと母は他界しているように聞こえるかもしれないが，まもなく80に手が届く今も元気である）．

考えてみればこれは不思議だ．起こったことや場所，その場にいた人，自分の気持ちなどさまざまな事象を生涯に亘ってどのように脳のなかの神経細胞にコードされているのであろうか．私が子どもの頃にあったタンパク質はとうの昔に新しい分子と置き換わっているであろう．その頃から残っているのはなんだろう？

記憶が形成されると脳内に何らかの変化が生じ，それが外界およびそれに付随した感情など内的な情報を蓄えると考えられる．記憶の実体は何か，どのように形成されるか，どこにあるのか，どのように維持されるのか，そしてどのようによび起されるのか．

21世紀は脳の世紀と位置付けられている．それに呼応するかのように記憶研究は新たな展開を迎えている．

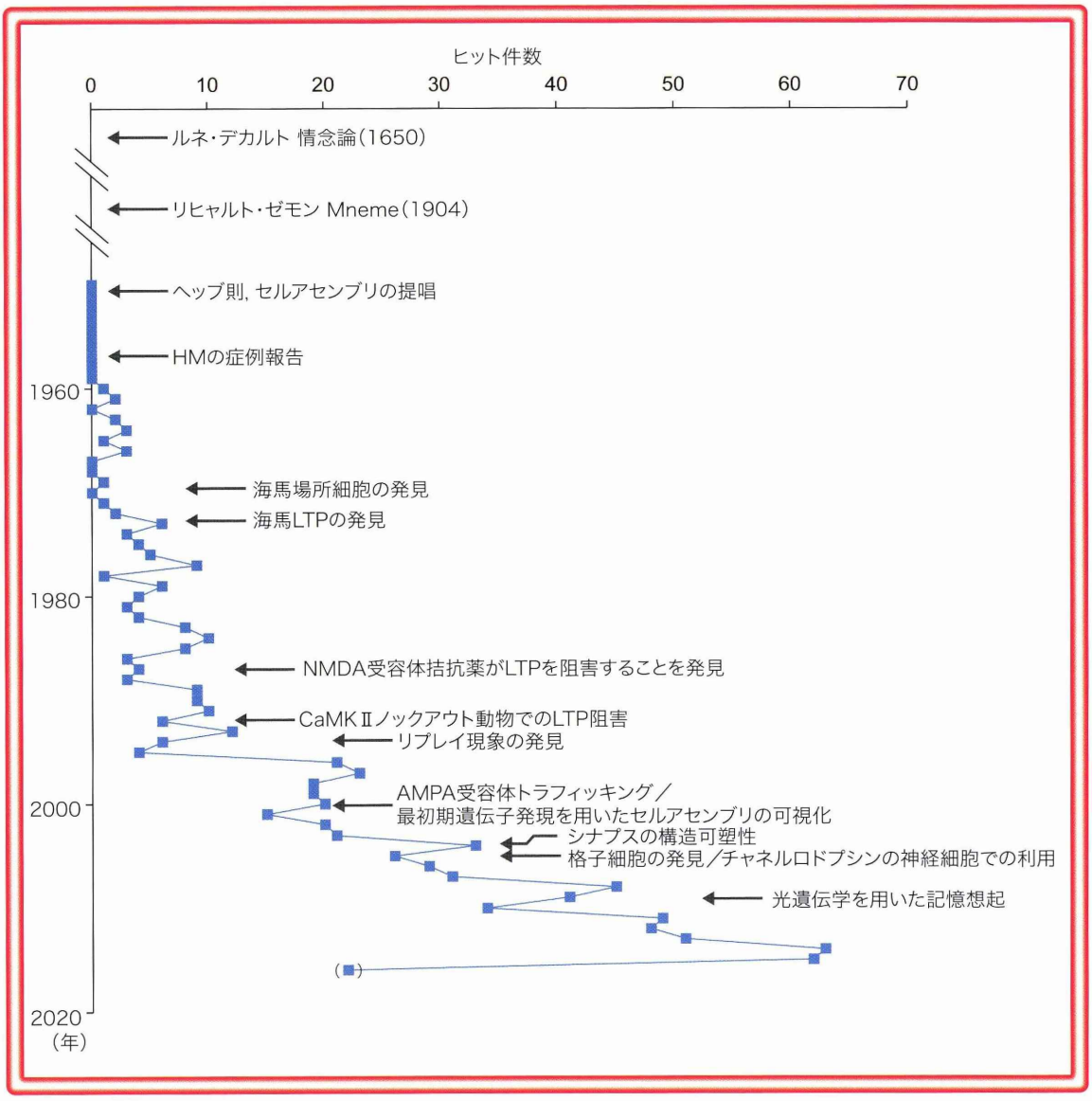
1 記憶痕跡の提唱

かつて，かの哲学者デカルトも心と体の関係に思索を巡らせ，記憶のメカニズムについて考察を行った（1650）．

The decade of brain: current trend and future of memory research

Yasunori Hayashi：Department of Systems Neuropharmacology, Kyoto University Graduate School of Medicine[1]/Brain Science Institute, RIKEN[2]（京都大学医学部医学研究科システム神経薬理学教室[1]/理化学研究所脳科学総合研究センター[2]）

Presented by Medical*Online



概念図1　記憶痕跡の研究の歴史

グラフはPubMed上で“Neuronal Assemblies”, “Neuronal ensemble”, “Engram”というキーワードで検索を行なった結果のヒットの総数（2016年度は4月時点）．今世紀に入ってからこれらの文献が急増しているのがわかる．記憶研究における主なエポックを記す．

人は、思いだそうとするものを、記憶のうちにどのようにして見いだすか

たとえば、精神が何ごとかを想起しようと意志する場合、この意志のはたらきによって、腺は、次々にさまざまな方向に傾くことにより、精気を脳のさまざまな場所におしやり、想起しようとする対象が過去に残した痕跡のある場所にゆきあたらせるのである。痕跡というのは、以前にその対象の現存に促されて精気がある脳の孔に流入したということによって、その孔が

Presented by Medical*Online

ほかの孔よりも、あとにそこへくる精気によってふたたび同じように開かれやすくなっている、ということにほかならないのである。そこで精気は、これらの孔にゆきあたると、他の孔によりも容易にその孔にはいりこむ。同時に、このことにより腺のうちにも特殊な運動をひき起こし、この運動は精神に同じ対象を思い浮かべさせ、かつその対象が精神の想起しようとした当のものであることを認識せしめるのである。

（「省察・情念論」デカルト/著，井上庄七 他/翻訳，中央公論新社，2002）より引用．下線は著者による．

ここにある「腺」とは松果体（現在では概日リズムに関与するとされている，ヒトでは1 cmもない小さな脳部位である）のことである．松果体に重要な役割を与えているのが奇妙であるが，記憶に伴い脳の中に何らかの構造ができて，それが想起の際によび起こされるという概念は，今日われわれの理解と根本的には何ら違いはない．この構造に「記憶痕跡」（mnemeまたはmemory engram）という名称をつけたのは，リヒャルト・ゼモンであった．もっとも，ラマルク進化論者であったゼモン自身は「記憶痕跡」が世代を超え伝わるとしたため，微妙な立場に置かれているが……（もし，それが本当だったら学校になど行かなくていいはずで，世の中の大学教授は皆失業である）．

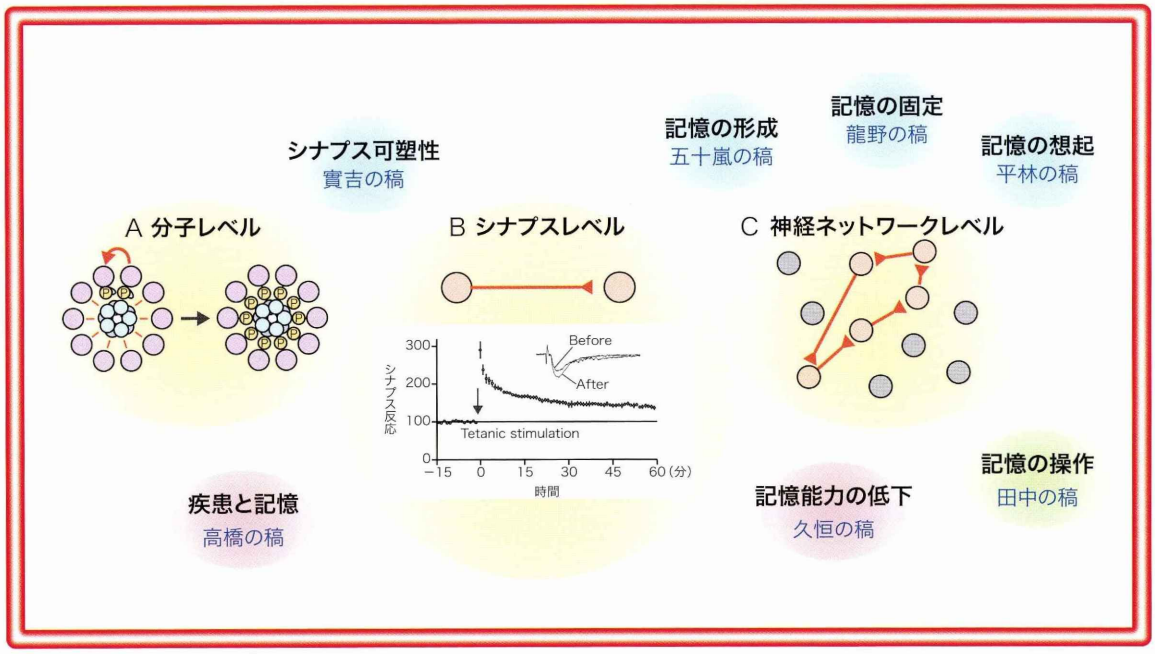
2 HM氏の症例—海馬の記憶の座としての認識のはじまり

ながらく哲学の対象だった記憶の謎に，脳の細胞学的構築に関する知識を身につけた前世紀の脳科学者は，まず脳の一部を破壊するというアプローチで挑んだ．多くは動物を対象に行われてきたが，ミルナーらが報告したヘンリー・G・モレゾン氏（1926～2008．生前はHM氏として知られたのでここでもそう記述する）はその尊い身をもってして，われわれに多くの知識を与えてくれた．HM氏の症例は，てんかんの焦点が海馬に存在するという偶然の所作によるものであった．その治療のため，主治医ウィリアム・スコヴィルらはHM氏の海馬を含む側頭葉を両側性に除去した．幸い，てんかんは治癒した．ところが，困ったことが起きた．HM氏は知能には問題がなく，一見正常に思えるが，会話を続けるとしだいに何かおかしいことがわかる．HM氏は新しいことを覚えることが全くできないのである．毎日会っているのにHM氏からは初対面の挨拶をされる．一方で，HM氏は古い記憶は思い出すことができた．さらにHM氏は運動技能の学習には異常がなかった．これら事実から海馬は記憶のなかでも陳述記憶※1の形成に必要とされるが，維持と想起，あるいは運動技能の記憶には必要がないと考えられた．HM氏と身近に接していた，MITのスザンヌ・コーキンの「ぼくは物覚えが悪い：健忘症患者H・Mの生涯」は一読に値する[1]．

※1　陳述記憶

記憶の分類の1つで，生じた出来事に対する「エピソード記憶」や知識である「意味記憶」を含む．海馬とその周辺領域が関与すると考えられている．他人に言葉で説明できる記憶であることから，陳述記憶というよび方がされる．一方，非陳述記憶とは情動や運動の習熟を含み，それぞれ，扁桃体および小脳，線条体が関与する．

Presented by Medical*Online



概念図２　さまざまなレベルでの記憶痕跡

A）分子レベルでの記憶痕跡．CaMKⅡの例．實吉の稿参照．B）シナプスレベルの記憶痕跡．ヘッブ型シナプス可塑性の結果，２つの神経細胞間でのシナプス伝達が向上する．C）ＡやＢの結果，多数の神経細胞が同時に発火するようになり，セルアセンブリを形成する．

3 長期増強（LTP）とセルアセンブリ

一方，記憶研究界の巨塔ドナルド・ヘッブは記憶の細胞メカニズムについて考察を進め，現在ヘッブ則とよばれる法則を提唱した（1949）．これは神経細胞が同時に発火した場合，その両者のシナプス結合が増強するというものである（fire together，wire together）．ヘッブ自身は実験的にこれを証明したわけではなかったが，ブリスとロモはウサギ海馬への入力線維に高頻度刺激を加えることで，シナプス反応の増強が起こる，つまり神経細胞が同時発火しやすくなることを実証した（1973）．この増強，すなわち長期増強（long-term potentiation：LTP）は，少なくとも数日維持されることから，記憶痕跡の最小単位の細胞モデルとして考えられ，その後も多くの研究がなされてきた．

ところが80年代から90年代にかけてLTP研究は，変化の部位，シナプス前部が変化するのか（伝達物質放出の増加），シナプス後部が変化するのか（神経伝達物質に対する感受性の増大）に起こるかで紛糾する．これは分子メカニズムを考えるうえできわめて重要である．その頃のLTP研究は，基本的に電気反応しか測定法がなく，それを統計学的な解析を行うことで，シナプス前部か後部かの議論をしていた．その統計のモデルとなっていたのは，神経筋接合部のシナプスであったが，結局のところ，中枢のシナプスではモデルが必ずしも成り立たないことが示され，議論が振り出しに戻った．セインズとリクトマンによる1999年の総説[3]のタイトル「Can molecules explain long-term potentiation？」は研究者らに立ちこもっていた，

Presented by Medical*Online

その頃のうんざりとした気持ちと無常観をよく示していると思う．

しかし，それ以降の技術の発達はそれを一変させた．蛍光タンパク質のシナプス可塑性研究への応用，神経細胞への遺伝子導入技術，二光子顕微鏡やフェルスター共鳴エネルギー移動（FRET）などによるイメージング，ケージ化化合物といった技術の蓄積により，単一のシナプスで，LTPに付随する分子の動きやシナプスの形態変化，そして生化学反応までも検出できるようになった．これらの「シナプス可塑性を観る」技術は，LTP研究に大きな変革をもたらした．本特集では，**實吉の稿**，**高橋の稿**が関連した解説をしている．

一方，ヘッブはヘッブ則を発展させ，セルアセンブリの概念を打ち立てた（1949）．これは，ある細胞集団が同時発火をくり返した結果，シナプス結合が強固になり同時発火しやすくなるというものであり，より高次の記憶痕跡と考えられる．仮定の存在であったセルアセンブリに実体を与えたのは，神経活動依存的に発現する，*c-fos*や*arc*といった最初期遺伝子である．これらの遺伝子発現を*in situ hybridaization*や免疫染色により検出することにより，強い発火を示した細胞集団を検出することができるようになった．さらに，そういった遺伝子のプロモーターと，2005年にボイデン，ダイゼロスらが報告した，光遺伝学的手法を用いる神経活動の操作技術により，記憶に伴って形成されたセルアセンブリを操作するという実験ができるようになった[4)5)]．本特集では**田中の稿**でそれを解説している．一方で，光遺伝学の問題点も指摘されていることに留意されたい．

4 場所細胞とセルアセンブリのリプレイ現象

さらに，テトロード（多細胞同時記録用の電極）や多点記録電極などの電気生理学的記録法ならびにスパイクソーティング技術の発達により，行動下動物個体から数百個同時に単一神経細胞の記録がなされ，記憶痕跡のより詳細な実態がわかるようになった．それを用い，オキーフェは，海馬にて特定の場所動物がいるときに発火する細胞，つまり場所細胞があることを見出した．オキーフェに2014年ノーベル生理学・医学賞が与えられたのは，耳目に新しい．場所細胞が，ヒト心理学で言う陳述記憶とどのような関係にあるのかは，興味深い事実であり，2015年シカゴで開催された米国神経科学会でもシンポジウムの一セッションとして取り上げられた．本特集では，**五十嵐の稿**で場所細胞と陳述記憶の関連を解説する．また**平林の稿**では大脳皮質における連想記憶※2の形成と想起について解説する．

特に，タスク中に発火した細胞が，行動後に静止したり，これから行動を起こしたりするときに発火を反復する，「リプレイ」という現象が観察され，行動の計画への関与も想定された．そればかりではなく，興味深いことにリプレイはノンレム睡眠中にも起こることがわかった．記憶の内容が反復されることにより，新たなセルアセンブリが脳の他の部位に形成されると考えられている．これは記憶の固定化との関連が考えられ，HM氏の古い記憶が海馬を除去しても維持されていることの説明になるかもしれない．この点について，**龍野の稿**で解説する．

本特集ではとり上げなかったが，記憶痕跡を学習行動中の動物で直接観察する技術の発展も

※2　連想記憶

複数の記憶内容の片方の提示により，もう片方の要素を思い出す記憶．例えばその両者がいつも出てくる（必ずしも同時ではなく，時間差があってもよい），両者が揃ったときにのみ報酬が与えられるなど，両者の関連に何らかの意味がある時に形成されやすい．

Presented by Medical*Online

注目したい．カルシウム感受性タンパク質の性能の向上により，仮想現実空間内で動物に行動をさせつつ，発火する細胞を検出する技術は，未来のものではなく，すでに記憶研究に応用されつつある．特に，記憶形成，固定，想起の各段階を，同じ動物個体，しかも同じ細胞を長期に観察できるのが特徴である．この分野での日本人研究者の貢献は大きい．

5 記憶と疾患

高齢化社会を迎え，生活の質（Quality of Life）を保つには，心身ともに健康である必要がある．しかし，往々にして記憶の低下がそれを困難にする．記憶低下の原因となる疾患にはアルツハイマー病などの神経変性疾患，脳血管障害など，複数の原因疾患があるが，**久恒の稿**では共通した原因として，神経細胞の炎症プロセスに注目している．本特集では，食品に含まれる抗炎症作用があるジペプチドにより治療する試みについて，記述を依頼した．また**高橋の稿**では「AMPA受容体病」の概念の解説を依頼した．

おわりに

古く，哲学，心理学の独壇場であった記憶の研究は，技術の進歩により，ヘッブが聞いたら目を回すような実験ができるようになった．若き学徒の方々が，未知なる世界に飛び込もうとするのであれば，記憶は最高の研究対象であろう．何百年も前にデカルトなど錚々たる当時の頭脳が思考を巡らせたにもかかわらず解決を見なかった，「記憶痕跡は何か」という課題に決着をつけるのも，現代に生きるわれわれの特権である．本特集を読んで，ぜひ多くの方に記憶研究の現状と課題に興味をもっていただけることを切望している．

本特集にご興味をいただいた方々には，2016年12月5～7日に自然科学研究機構生理学研究所で開催される国際研究集会"Towards elucidation of memory engram"へお誘いしたい．本特集の内容も含めた，最先端の知見について議論を戦わせたいと思っている．

COI開示：林は武田薬品工業，富士通研究所，ドワンゴから研究資金を得ている．

文献

1）「ぼくは物覚えが悪い：健忘症患者H・Mの生涯」（スザンヌ・コーキン/著，鍛原多惠子/訳），早川書房，2014
2）「Organization of Behavior」（Hebb DO），Wiley, 1949（邦訳：「行動の機構（上下巻）」（D.O.ヘッブ/著），岩波書店，2011）
3）Sanes JR & Lichtman JW：Can molecules explain long-term potentiation? Nat Neurosci, 2：597-604, 1999
4）Boyden ES, et al：Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. Nat Neurosci, 8：1263-1268, 2005
5）Liu X, et al：Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. Nature, 484：381-385, 2012
6）Otchy TM, et al：Acute off-target effects of neural circuit manipulations. Nature, 528：358-363, 2015

Profile　著者プロフィール

林　康紀：京都大学医学部卒業．2016年から研究の場を理化学研究所脳科学総合研究センターから京都大学医学部へ移すことになった．それにあたり，本特集の内容に興味をもった大学院生募集中．埼玉大学，華南師範大学客員を兼任．脳科学辞典編集長．記憶の分子，細胞メカニズムに興味をもっている．

Presented by Medical*Online