

2022年1月7日

報道機関 各位

**記憶の更新を制御する神経細胞集団を発見  
～過去の記憶がどのようにして更新されるかの理解に一步前進～**

**(富山大学大学院学術研究部医学系 井ノ口馨 卓越教授)**

富山大学 大学院学術研究部医学系 生化学講座の鈴木 章円 助教(アイドリング脳科学研究センター研究員兼任)と井ノ口 馨 卓越教授(アイドリング脳科学研究センター長兼任)らは、マウスで、大脳皮質の1領域である後部頭頂葉皮質(PPC)に、過去と現在の情報を参照し記憶を更新する神経細胞集団を発見しました。

本研究成果は、2022年1月11日午前10時(英国時間)に英国科学誌

「Nature Communications」のオンライン版で公開されます。このことについて、下記のとおり報道発表致します。

については、下記にもとづき取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

## 記

### 1. 発表内容

P2 以下のとおり

### 2. 解禁時間

(テレビ、ラジオ、WEB) : 2022年1月11日(火)午後7時(日本時間)

(新聞) 2022年1月12日(水)付朝刊

**※本件の取り扱いについては、上記解禁時間以降でお願い申し上げます。**

### 3. 研究に関する取材・問い合わせ先

(P11も参照)

井ノ口馨 富山大学大学院学術研究部医学系 卓越教授

〒930-0194 富山市杉谷 2630 番地

TEL: 076-434-7225 FAX: 076-434-5014

E-mail: inokuchi@med.u-toyama.ac.jp

**※問い合わせについては、1月7日(金)以降でお願い申し上げます。**

解禁時間（テレビ、ラジオ、WEB）：2022年1月11日（火）午後7時（日本時間）  
（新聞）：2022年1月12日（水）付朝刊



富 山 大 学

## 記憶の更新を制御する神経細胞集団を発見 ～過去の記憶がどのようにして更新されるかの理解に一步前進～

### ポイント

- 新たな経験をした際、関連する過去の経験の記憶と照らし合わせるが、過去の経験の記憶と現在の経験の情報がどのように相互作用するかは不明だった。
- マウスを用いて、過去の経験時に活性化される後部頭頂葉皮質の神経細胞集団が、前帯状皮質回路を介して、過去と現在の情報の相互作用を媒介し、記憶を更新することを明らかにした。
- 個々の記憶に影響を与えることなく、記憶の相互作用を切り離すことも可能になり、心的外傷後ストレス障害などを標的とした精神疾患の発症機構の解明や予防・治療法の創出にもつながると期待される。

富山大学 大学院学術研究部医学系 生化学講座の鈴木 章円 助教（アイドリング脳科学研究センター研究員兼任）と井ノ口 馨 卓越教授（アイドリング脳科学研究センター長兼任）らは、マウスで、大脳皮質の1領域である後部頭頂葉皮質（PPC）に、過去と現在の情報を参照し記憶を更新する神経細胞集団を発見しました。

我々は、新たな経験による情報などを処理する際に、関連する過去の経験の記憶と照らし合わせます。そして、過去の記憶に新しい情報を結びつけることで、過去の記憶が更新されます。このように記憶は永久に不変なものではなく、新たな経験によって意味表現は更新され、新たな知識の形成や、日々変化する日常に適応することができます。しかし、過去の経験の記憶が現在の入力情報とどのように相互作用し、記憶を更新するのはよくわかっていませんでした。

本研究グループは、マウスにおいて、過去の経験時に活動したPPCの神経細胞集団が、前帯状皮質（ACC）を介して、過去と現在の情報の相互作用を媒介し、記憶を更新することを明らかにしました。PPCの神経細胞集団は、下流の脳領域に記憶を更新するよう指示すると考えられます。さらに、更新された記憶（恐怖記憶）を思い出させた直後にPPCの神経細胞集団を光遺伝学<sup>注1)</sup>的に抑制すると、海馬や扁桃体に保存されている個々の記憶に影響を与えることなく、この相互作用を解消し、恐怖記憶から恐怖を切り離すことに成功しました。

記憶の更新メカニズムに関する今回の研究は、1つ1つの記憶を正確に保存しつつ、必要に応じて記憶を更新するヒトの高次脳機能の解明につながる成果です。また、フラッシュバックは、心的外傷後ストレス障害<sup>注2)</sup>の主要な症状であり、心的外傷体験の周辺に存在した刺激によって誘発されますが、その多くは日常の出来事に何らかの形で関連しています。したがって、今回の成果は、心的外傷後ストレス障害患者の侵入型フラッシュバックを予防することを目的とした研究に役立つと期待されます。

本研究成果は、2022年1月11日（英国時間）に英国科学誌

「Nature Communications」のオンライン版で公開されます。

## ＜研究の背景と経緯＞

ヒトなどの動物は、新たな経験を過去の経験と暗黙的または明示的に比較します。そして、新たに経験した情報が過去の経験をコードする神経ネットワークに取り込まれることで、記憶が更新されます。しかしながら、現在の経験が過去の経験とどのように相互作用するのかという点は、重要かつ未解決の問題でした。本研究では、マウスが1回の学習セッション中に、過去の経験（場所）と現在の経験（電気ショック）を関連付けるという単純な行動課題を利用して、この課題へ取り組みました。

## ＜研究の内容＞

**PPCの神経細胞集団は関連した過去と現在の経験に応答する。**

本研究では、学習課題として文脈性恐怖条件付け<sup>注3)</sup>を基としたCPFE課題<sup>注4)</sup>を使用しました。この課題において、マウスは四角い箱（場所）に入れられてすぐに電気ショックを受け、直ちに取り出されると、場所と電気ショックを関連づけることができません。ところが、前もって四角い箱に入れ（事前文脈暴露）、その場所の記憶を形成させておくと、その後の電気ショック体験で場所と電気ショックを連合して記憶し、四角い箱で高い恐怖反応である“すくみ反応”を示します（図1、行動解析：ペア群）。つまり、四角い箱の記憶に電気ショックの感覚情報が入力され、記憶が更新されます。一方、事前文脈暴露として丸い箱を覚え込ませた後に、四角い箱で電気ショックを与えたケースでは、両者の経験間に連合は起きないため、マウスは低い恐怖反応しか示しません（図1、行動解析：アン・ペア群）。

事前文脈暴露と電気ショック時に活動した神経細胞をCa t F I S H法<sup>注5)</sup>で解析したところ、ペア群のPPCにおいて、事前文脈暴露時と電気ショック時のどちらにも活動する神経細胞の数が、有意に増加しました（図1、Ca t F I S H解析）。この結果は、過去と現在の経験が関連している時には、PPCの過去の経験に応答した神経細胞に現在の経験の情報が入力していることを示唆しています。

**PPCはACCを介して記憶の更新を制御する。**

PPCの役割を行動レベルで検討するため、神経活動を生じた神経細胞内に転写因子tTAを発現する遺伝子改変マウス、c-fos-tTAマウスを用いました。このc-fos-tTAマウスは、ドキシサイクリン（Dox）非存在下では、c-fosプロモーターの活性化によりtTAが発現し、tTAがテトラサイクリン応答性要素（TRE）に結合することで、標的遺伝子の発現が誘導されます。一方、Dox存在下では、tTAがTREに結合することが阻害され、標的遺伝子の発現が誘導されません。このようにDoxの有無により標的遺伝子の発現を時期特異的に制御できます。

このシステムを利用して、マウスが四角い箱に入れられた（事前文脈暴露）時に活動したPPCの神経細胞へArchT<sup>注6)</sup>-EYFPタンパク質を発現させました（図2A）。翌日、同じ四角い箱でマウスへ電気ショックを与え（ペア条件）、同時に、PPCへ光照射を行い、ArchT-EYFPを発現している神経細胞の活動を抑制しました（抑制群）。すると、抑制群は、ArchTを発現させるが光照射は行わない対照群に比べて、テスト

において有意に低いすくみ反応を示し、恐怖記憶の形成が抑制されました（図2A①）。

また、PPCがどのような回路を介して記憶の更新を制御しているのかも検討しました。順行性および逆行性トレーサー<sup>注7)</sup>を用いた実験からPPCからACCへと接続していることがわかりました。そこで、上記の実験と同様に電気ショックを与えるときにPPC—ACC回路を抑制したところ、恐怖記憶の形成が抑制されました（図2A②）。これまで、場所記憶は海馬のCA1に、電気ショック体験記憶は扁桃体のBLAへそれぞれ保存されることが示されています。これらの結果から、過去の経験時に活動したPPCの神経細胞集団が、ACCを介して、事前に体験した場所の記憶と電気ショック体験の相互作用を促し、記憶を更新することがわかりました。

さらに、事前文脈暴露を丸い箱で行い、四角い箱で電気ショックを与えたアン・ペア条件を用い、電気ショック時にPPCの活動をChR2<sup>注8)</sup>の特性を利用し、光遺伝学的に活性化させることで、通常では結びつかない、場所記憶と電気ショック体験を人為的に結びつけることにも成功しました（図2B）。

### 記憶想起後にPPCの活動を人為的に抑制すると、記憶の結びつきが解かれる。

脳内に保存された記憶は想起されると、一時的に不安定な状態となり、再固定化<sup>注9)</sup>のプロセスを経て脳内に再保存されます。実際に、想起時に記憶に関与する脳領域の活動を抑制すると再固定化が阻害され、健忘を引き起こします。そこで、我々は恐怖記憶の想起後にPPCの神経活動を光遺伝学的に抑制することで、場所記憶と電気ショック記憶の結びつきを解くことが可能かを検討しました。

条件付けにより形成させた恐怖記憶を想起させ、その時に活動したPPCの神経細胞にArchT-EYFPを発現させました。その後、再度恐怖記憶を想起させ（テスト1）、直後にホームケージでPPCへ光照射を行いました。その結果、テスト2において、抑制群は対照群に比べ有意に低いすくみ反応を示し、恐怖記憶が軽減しました（図3）。

また、テスト3としてCA1の活動を抑制しながら場所記憶を測定<sup>注10)</sup>した結果、抑制群は対照群に比べ有意に行動量が増加しました。このことから、恐怖記憶の軽減が観察されたテスト2時でも、場所記憶はCA1に保存されていたことがわかりました。同様に、BLAの活動を抑制しながら不安行動を測定<sup>注11)</sup>した結果、電気ショックにより誘導された不安行動が抑制されたことから、電気ショック体験記憶もBLAに保存されていました。以上の結果から、PPCの活動を抑制すると脳内に保存された恐怖記憶を構成する、場所と電気ショック体験の記憶は正常に保存されたままで、それらの相互作用のみを解消することに成功しました。

### 結論

以上の結果より、過去の経験の際にリクルートされたPPCの神経細胞集団が、ACCを介して、想起された記憶と現在進行中の経験との間の相互作用をトップダウンで調整する役割を果たしていることを明らかにしました（図4）。

今回同定されたPPCの神経細胞集団は、1. 経験中に役割が生成される、2. 活動操作

により記憶を修正することができるという点はエンGRAM細胞<sup>注1 2)</sup>と共通しています。しかし、今回の結果は、PPCの神経細胞集団の活動を抑制しても、文脈や恐怖の個々の記憶の想起に影響を与えなかったことから、PPCの神経細胞集団の機能はエンGRAM細胞の機能とは異なることがわかりました。したがって、これらの神経細胞集団は、事前に暴露された文脈や恐怖の記憶を保存しているのではなく、これらの記憶の相互作用を調節していると考えられます。

### <今後の展開>

心的外傷後ストレス障害の主要な症状である心的外傷の再体験、すなわちフラッシュバックは、心的外傷体験の周辺に存在した刺激が引き金となって起こります。したがって、今回の知見は、心的外傷後ストレス障害患者の侵入型フラッシュバックの予防や、恐怖記憶から恐怖を取り除くといった治療法の創出を目的とした研究につながると期待されます。

<参考図>

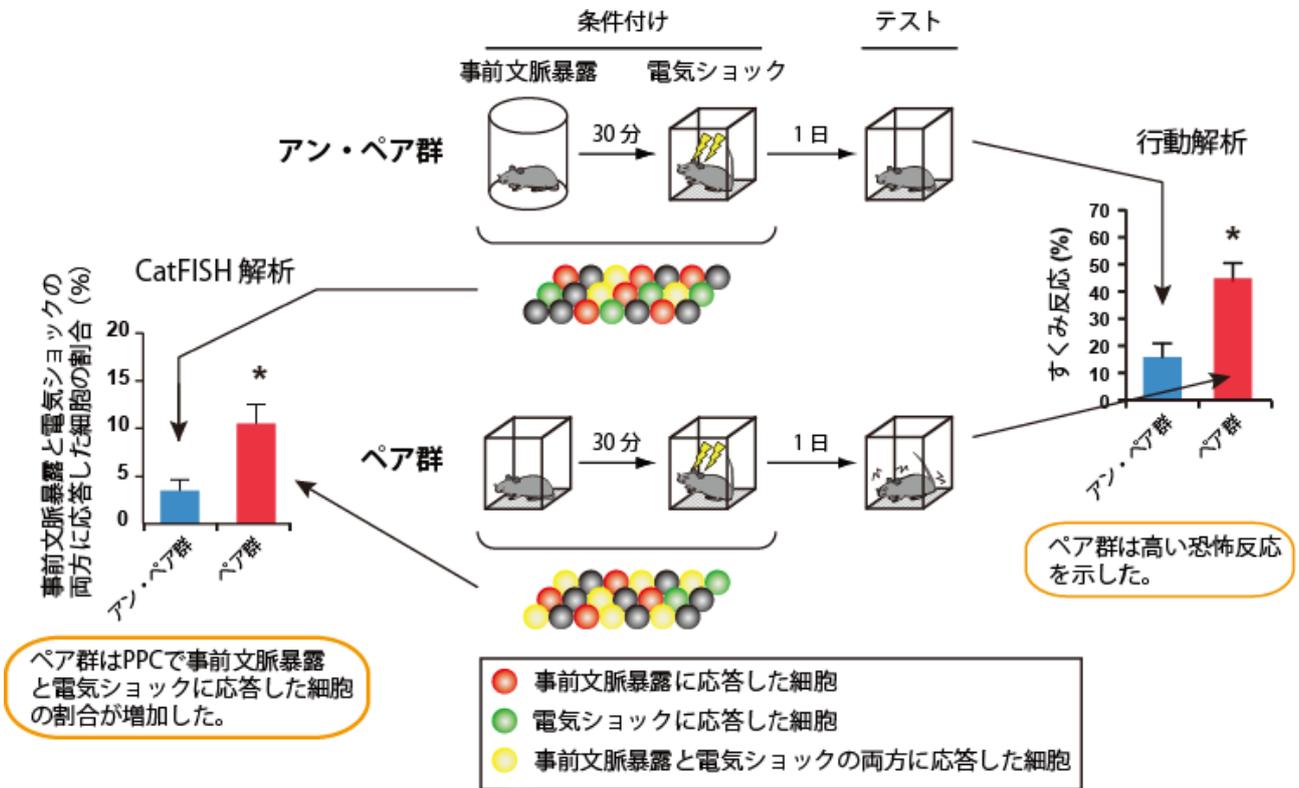


図1 CPFE課題の概略とCatFISH解析

(行動解析の結果) 事前文脈暴露と電気ショック時を異なる箱(事前文脈暴露:丸い箱、電気ショック:四角い箱)で受けたアン・ペア群は、テスト時に低い恐怖反応(すくみ反応)しか示さないのに対して、同じ箱(四角い箱)で受けたペア群は高い恐怖反応を示した。

(CatFISH解析の結果) ペア群は、PPC領域で事前文脈暴露と電気ショックの両方に反応した神経細胞の数が増加した。

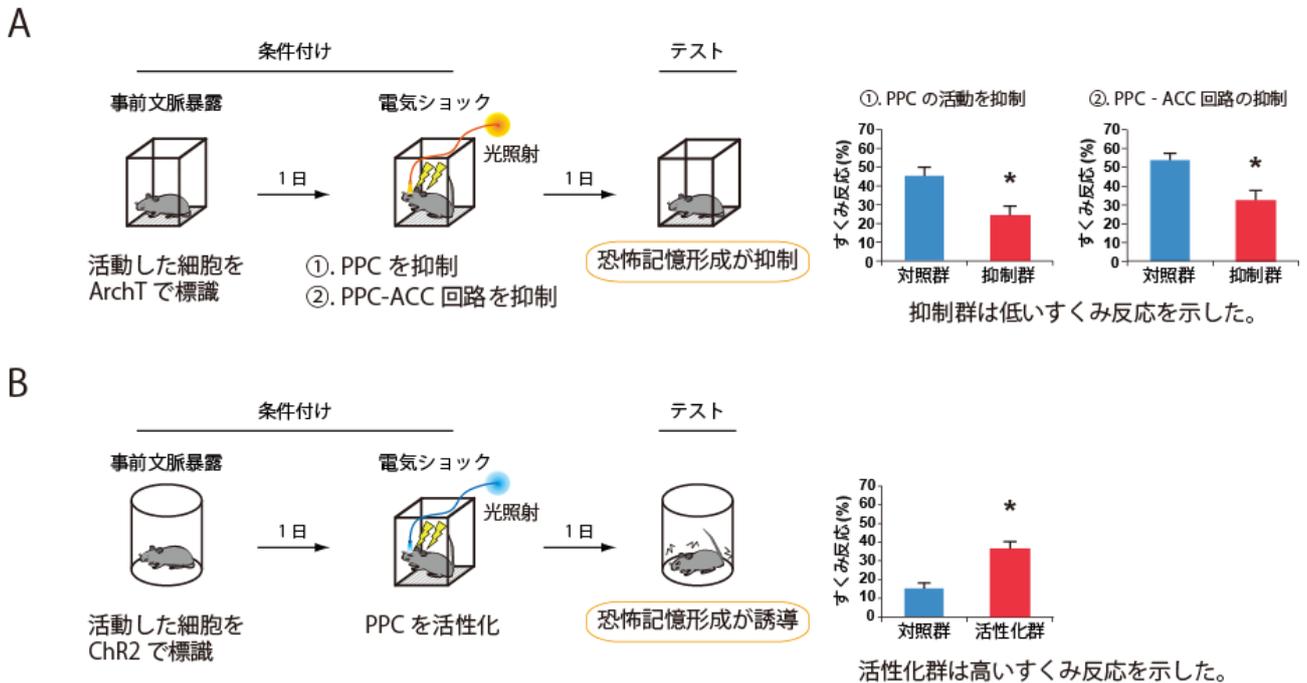


図2 PPCは記憶の更新を制御する。

A : PPC抑制実験の手順を示した模式図と結果。

事前文脈暴露と電気ショック体験を同じ箱で行うペア条件を用いた。マウスを四角い箱に入れた時に活動したPPCの神経細胞へArchT-EYFPタンパク質を発現させ、翌日の電気ショックを与える時にPPCを直接、もしくはACCへ投射しているPPCの神経終末（PPC—ACC回路）を光遺伝学的に抑制した。図中のグラフは、テストでのマウスが示したすくみ反応の割合（%）を示している。PPCの活動を抑制、またはPPC—ACC回路を抑制、どちらの条件でも、抑制群は対照群に比べ、低いすくみ反応を示した。

B : PPC活性化実験の手順を示した模式図と結果。

事前文脈暴露と電気ショック体験を異なる箱で行うアン・ペア条件を用いた。マウスを丸い箱に入れた時に活動したPPCの神経細胞へArchT-EYFPタンパク質を発現させ、翌日に四角い箱で電気ショックを与える時にPPCを光遺伝学的に活動させた。図中のグラフは、テストでのマウスが示したすくみ反応の割合（%）を示している。PPCの活動を活性化させた活性化群は対照群に比べ、高いすくみ反応を示した。

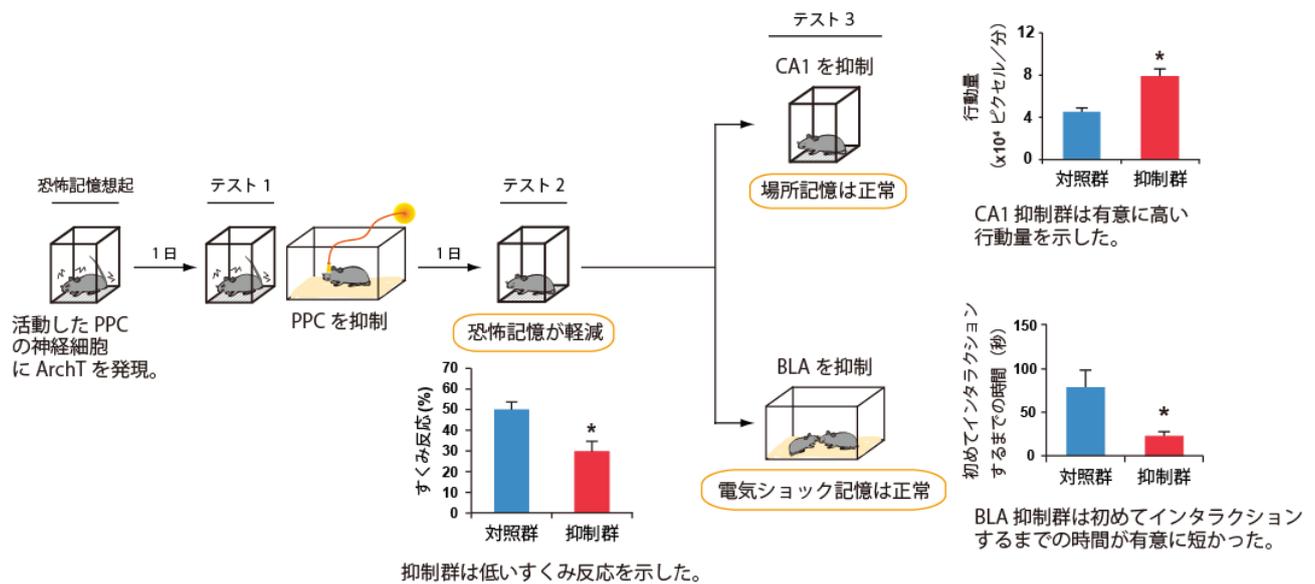


図3 記憶想起後にPPCの活動を抑制すると、個々の記憶の相互作用が解消する。

A：実験手順を示した模式図。

マウスにペア条件で恐怖記憶を形成させ、翌日、四角い箱に入れ、脳内に保存された恐怖記憶を想起させ、その時に活動したPPCの神経細胞にArchT-EYFPを発現させた。さらに再度記憶を想起させ（テスト1）、その直後に光遺伝学的にPPCの神経細胞集団を抑制した。抑制群は、テスト2で対照群に比べ、有意に低いすくみ反応を示した。また、テスト3において、CA1抑制群は行動量が増加し、BLA抑制群は初めてインタラクションするまでの時間が短くなった。

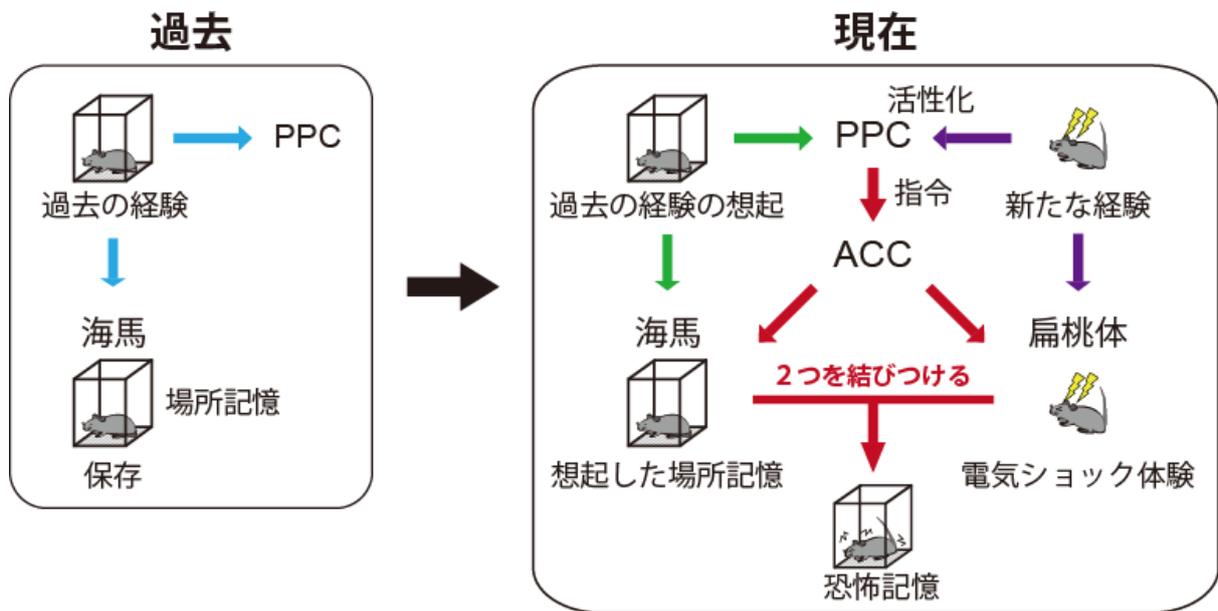


図4 研究成果の概要図

過去の経験として、マウスは四角い箱に入れられると、その場所を記憶し、海馬のCA1に保存する（青線）。そして、同じ場所で新たな経験（電気ショック体験）をした時、電気ショック体験は扁桃体のBLAに保存される（紫線）が、この時、過去の経験の想起（緑線）および新たな経験（紫線）により、PPCが活性化され、ACCを介して、場所記憶に電気ショック体験を結び付けることで恐怖記憶を形成する（赤線）。

このように、過去の経験の際にリクルートされたPPCの神経細胞集団が、ACCと協調して、想起された記憶と現在の経験を照らし合わせ、必要に応じて結び付けることで記憶を更新する。

## <用語解説>

### 注1) 光遺伝学

特定の波長の光を当てると活動する分子を遺伝子導入することで、狙った細胞の活動性や機能を光で制御する方法。光照射によって人為的に標的細胞の神経活動を誘導、抑制できる。

### 注2) 心的外傷後ストレス障害 (PTSD)

トラウマ (心的外傷) になる圧倒的な体験 (戦争、交通事故、自然災害など) に晒されたことで生じる、ストレス症状群のこと。その体験記憶が自分の意志とは無関係に突然鮮明によみがえる「フラッシュバック」が起こることや、悪夢を見たりすることで、不安や緊張が高まり、日常生活に支障をきたす。

### 注3) 文脈性恐怖条件付け

恐怖条件付け学習では、動物を突発的に驚かせる無条件刺激 (unconditioned stimulus: US) と、無条件刺激時の条件・状況を動物に把握させるための条件刺激 (conditioned stimulus: CS) を同時に提示することで、CSとUSが関連した連合記憶が成立する。文脈性恐怖条件付けでは、電線グリッドのある箱に入れられた状況や箱という空間を含む情報 (文脈) がCS、電気ショックがUSとして使用され、これらが連合し恐怖記憶を形成する。このように条件付けされたマウスやラットは、再度同じ文脈にさらされると再度電気ショックが来ることを恐れ身動きしなくなる“フリージング反応 (すくみ行動)”を示すことから、テスト時のこのフリージングの割合を定量化したものが記憶の評価の指標となる。

### 注4) CPFE課題

Contextual Pre-exposure Facilitation Effect 課題の略。通常、文脈性恐怖条件付け学習では、文脈に十分にさらした後電気ショックを与えることで文脈と電気ショックの連合学習が成立するが、文脈にさらした直後に電気ショックを与えると、学習が成立しない。しかし、電気ショックを与える前に同じ文脈を記憶させておくと、電気ショック時に過去に経験した文脈の情報が手助けとなり連合学習が成立する (ペア群)。この際、事前にさらす文脈と、電気ショックを与える文脈が異なる場合 (アン・ペア群) では連合学習は成立しない。

### 注5) CatFISH法 (キャットフィッシュ法)

(cell compartment analysis of temporal activity using fluorescence in situ hybridization法の略)

蛍光を利用しmRNAの局在を調べるFISH法を利用して、神経細胞の活性化したタイミングを同定する技術。神経活動で発現誘導されるarc mRNAは、神経活動5~10分後までは細胞の核内に留まるが、約30分後には細胞質に局在する。これを利用して、30分間隔で2回のイベントを行った直後の脳サンプルを調べた場合、細胞質arcシグナルを持つ細胞は最初のイベント時に、核内arcシグナルを持つ細胞は、2回目のイベント時に、両方のシグナルを持つ細胞は2回のイベント両方で活性化したと確認できる。

注6) ArchT (アーチティアー: Archaeorhodopsin-T)

プロトンポンプから成る光感受性膜タンパク質の一種。神経細胞にArchTを発現させた場合、黄緑色光に応じてプロトンポンプが作動し、水素イオンを細胞外にくみ出す。これにより、細胞膜電位は過分極を示すので黄緑色光照射依存的にArchTを発現した標的細胞特異的に神経活動を抑制することができる。

注7) 逆行性および順行性トレーサー

軸索輸送される化学物質であり、目的の領域へ投射している、または目的の領域から投射している領域を同定することができる。軸索内での物質の輸送には、細胞体から神経終末に向かう順行性輸送と、神経終末から細胞体へ向かう逆行性輸送がある。順行性トレーサーは神経細胞体から取り込まれて順行性輸送により神経終末へと運ばれ、その神経終末を標識・可視化できる。一方、逆行性トレーサーは、神経終末から取り込まれて逆行性輸送により神経細胞体へと運ばれ、その神経細胞体を標識・可視化できる。

注8) ChR2 (チャンネルロドプシン2: Channelrhodopsin-2)

光活性化型イオンチャンネルである。青色光を受容するとチャンネルが開口し、ナトリウムイオンが細胞内に流入することで脱分極が生じる。これにより、神経細胞は興奮するので、青色光照射依存的にChR2を発現した標的細胞特異的に神経活動を活性化することができる。

注9) 再固定化

再固定化とは、脳内に保存された記憶が想起された後に、その記憶を再び固定し脳内に再保存するプロセスのことを指す。固定化(安定化)された記憶においても、その記憶は想起されると、一度不安定な状態となることがあり(不安定化)、脳内に安定した状態で再保存されるには、「再固定化」が必要である。再固定には神経活動依存的なたんぱく質合成が必要であるため、想起時に神経活動を抑制すると再固定化が阻害され、健忘を引き起こす。

注10) 場所記憶の測定法

マウスの行動量を測定することで評価した。マウスは新規環境では、その場所を認識しようとするため、行動量は増加する。そして、その場所を覚えると行動量は減少していくことから、行動量を測定することで、どの程度その場所を覚えているか測定することが可能となる。この場所の記憶はCA1に保存されていることが報告されている。

注11) 不安行動の測定法

ソーシャルインタラクションテストを用いた。マウスは面識のない個体と会った時に、相手と接触(インタラクション)を試みる。しかし、電気ショック等の恐怖体験により不安が亢進している場合、初めてインタラクションするまでの時間が長くなる。本研究では、初めてインタラクションするまでの時間を測定することで、電気ショック体験記憶が残っているか否かを検討した。また、電気ショック記憶はBLAに保存されていることが報告されている。

注12) エングラム細胞

記憶を担う神経細胞群のこと。記憶は脳内にある特定の神経細胞集団として符号化されて蓄えられる。学習時に活性化した特定の神経細胞のセットという形で脳の中に残った物理的な痕跡が「エンGRAM (痕跡)」である。何らかのきっかけでこの神経細胞集団が活動すると、その記憶が想起される。

<論文情報>

タイトル：“A cortical cell ensemble in the posterior parietal cortex controls past experience-dependent memory updating”

(後部頭頂葉皮質の神経細胞集団が過去の経験に依存した記憶更新を制御する)

d o i :

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

井ノ口 馨 (イノクチ カオル)

富山大学 大学院学術研究部医学系 卓越教授

〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

Tel : 076-434-7225 Fax : 076-434-5014

E-mail : [inokuchi@med.u-toyama.ac.jp](mailto:inokuchi@med.u-toyama.ac.jp)

<報道担当>

富山大学 総務部 総務課 広報・基金室

〒930-8555 富山県富山市五福3190

Tel : 076-445-6028 Fax : 076-445-6063

E-mail : [kouhou@adm.u-toyama.ac.jp](mailto:kouhou@adm.u-toyama.ac.jp)