

審査の結果の要旨

氏 名 上村 望

長期記憶は行動を支配し、人格や個性表出の基盤となる重要な脳機能である。加齢に伴い長期記憶が障害され低下していく。ところが、長期記憶が障害される原因はあまり明らかになっていなかった。キイロショウジョウバエの加齢個体を用いた本研究により、記憶情報の獲得はできるが、獲得した記憶の特異性が失われる記憶の汎化が起きていることを見出した。

キイロショウジョウバエは匂いと電気ショックによる連合学習（嫌悪性匂い条件付け）が可能なモデル生物である。電気ショックと連合する匂い（CS+）と連合しない匂い（CS-）を、間隔を空けて繰り返し学習（長期記憶学習）すると、学習後も一週間保持される嫌悪性匂い長期記憶が記憶中枢であるキノコ体の神経細胞にコードされる（記憶の獲得）。記憶情報をコードした細胞は記憶痕跡細胞となり、適切にメンテナンスされ（記憶の保持）、手がかりとなる刺激で情報が思い出される（記憶の想起）。

本論文「3 章結果」の 1 節では、加齢個体の記憶痕跡細胞が形成できるかに着目した。長期記憶学習により形成される記憶痕跡細胞は長期記憶学習後、転写因子の一つ cFos 陽性細胞として標識できる。加齢個体で記憶痕跡細胞が形成されるか分子形態学的に調べたところ、驚くべきことに若齢個体と変わらない cFos 陽性細胞数が観察された。cFos 陽性細胞特異的にチャネルロドプシンが発現できる個体を光刺激すると、若齢個体と同様に加齢個体も本来の走光性と異なる走光性（本来ショウジョウバエは青色光を好むが青色を避けるようになった）を示した。これらのことから、加齢個体も記憶痕跡細胞が形成・維持されることが分かった。しかしながら、想起時に CS+または CS-で再活性化される記憶痕跡細胞を観察すると、加齢個体の記憶痕跡細胞は若齢個体と異なり、CS+でも CS-でも再活性化される匂い応答の特異性が消失する「記憶の汎化」が起きていると示唆された。

2 節では、記憶の汎化が行動レベルで起きているかどうか匂い応答性の変化を行動実験で調べた。若齢個体は CS+特異的に匂い忌避性を示すのに対し、加齢個体は CS+、CS-さらには想起テストで初めて経験する匂いにも忌避性を示した。この結果から、加齢個体は行動レベルで記憶の汎化を起こしていることが分かった。

3 節では、加齢個体のグルタミン酸シグナルの上昇に注目した。先行研究において、加齢個体では、グルタミン作動性神経シナプスのグルタミン酸シグナルが過剰になっている

と示唆されている。グルタミン酸シグナルの過剰が記憶の汎化を引き起こすかどうか薬理的、行動学的に調べた。長期記憶学習後グルタミン酸シグナルを抑制するため、NMDA受容体拮抗薬メマンチンを加齢個体を与えて24時間後に匂いテストした。すると、メマンチンを与えない実験対照群は記憶の汎化行動を起こしたが、メマンチンを与えた実験群はCS+で有意に匂い忌避性を示す行動に変化した。更に、メマンチンを与えた加齢個体において記憶痕跡細胞を観察したところ、記憶痕跡細胞の再活性化がCS+有意に応答するように改善された。この結果から、記憶汎化の原因がグルタミン酸シグナルの過剰で起こると示唆された。

4節では、ドーパミン放出に着目して実験を行った。グルタミン酸作動性神経がドーパミン作動性神経にシグナル伝達し、ドーパミン放出を起こすと考えられる。このため、加齢個体では、過剰なグルタミン酸シグナルが過剰なドーパミン放出を促進して記憶痕跡細胞とのシナプス特異的な可塑性を障害しているのではないかと考えた。長期記憶学習後、熱遺伝学的にドーパミン活性が一過的に上昇できる若齢個体を用意した。ドーパミン活性が上昇した実験群は有意に24時間後の記憶スコアが有意に低下した。この結果は、若齢個体であってもドーパミンが過剰に放出されれば、長期記憶が低下することを示唆している。

以上の結果から、加齢個体になると過剰なグルタミン酸レベルがドーパミンの過剰放出をおこし、匂い非特異的なシナプスの可塑性を形成してしまうため、適切に記憶を想起できない記憶の汎化が生じるのではないかと考えられる。これまで加齢個体の記憶痕跡細胞を可視化した例はなく、記憶の汎化という現象も極めて興味深い結果となった。本研究は、論文提出者がすべての実験を行った成果である。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1783 字