

アセチルコリンを引き金として、海馬シナプ스에多樣性が生じ、学習が成立する

(山口大学大学院医学系研究科 教授 美津島大)

<概要>

海馬は「いつ、どこで、何があったか」といった、エピソードに関わる記憶形成に中心的な役割を持ちます。海馬には時間や空間の情報が入り、特定のエピソードに反応するニューロンも近年発見されました。しかし、記憶情報をどの様にデータとして記録するか、その様態は全く不明でした。美津島教授らは2011年に、ラットを用いて明るい部屋から暗い部屋に入るとショックを受けるというエピソードを学習させ、それを回避させる学習を行いました(図1)。シナプスには、神経細胞を繋ぐ部分が無数にあり、相手の神経細胞を興奮させる「興奮性シナプス」と、相手の神経細胞を静める「抑制性シナプス」がありますが、学習したマウスの海馬神経細胞の興奮性シナプスの連結が強化されていることが解りました。しかし、学習時に興奮性シナプスの強化を阻止すると回避学習ができないことが解り、これによって興奮性シナプスの強化が学習成立に必要なことを証明していました(Mitsushima *et al*, *PNAS* 2011)。

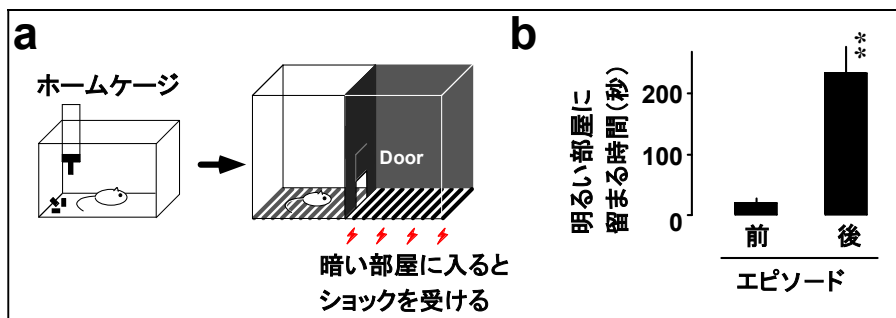


図1 (a) 回避学習実験の模式図。ホームケージから明るい部屋にラットを入れた。暗い部屋に入ると2秒間電気ショックを受けるという、エピソードを学習させる。(b) 30分後、再び明るい部屋に入れると、暗い部屋には、長時間入ろうとしない。

しかし、何が興奮性シナプスを強化するか、その引き金となる分子は不明でした。まず、アセチルコリンに着目し、学習前後の海馬内の分泌量を測定しました。すると、アセチルコリンは学習中から分泌量が増加し、学習後にも高く維持されることが明らかとなりました(図2)。

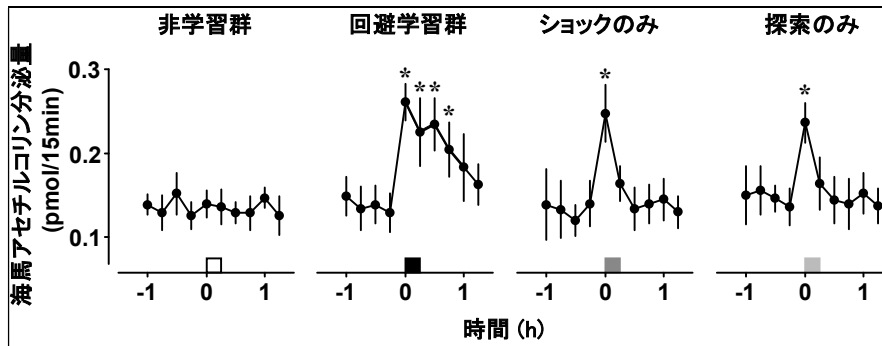


図2 自由行動動物を用いて、海馬におけるアセチルコリン分泌量を測定した。回避学習前のアセチルコリン分泌量は低い。学習中一気に上昇し、学習後もしばらく上昇が続いた。一方、エピソードの学習がなかった他の3群(非学習群、ショックのみ群、探索のみ群)では分泌反応が見られないか、一時的であった。■は学習時期を示す。「ショックのみ」はショックケージで飼育し、エピソードなしで突然ショックを受けた群。「探索のみ」はショックケージに入れるがショックを受けなかった群。

そこで次に、個々の海馬神経細胞について興奮性シナプスと抑制性シナプスの機能を解析しました。すると、回避学習は興奮性シナプスを多様に強化するだけでなく、抑制性シナプスも多様に強化することがわかり(図3)、その結果、個々の海馬細胞が複雑かつ多様なシナプスを保持することで、エピソードを学習できることが初めて明らかになりました(図4)。

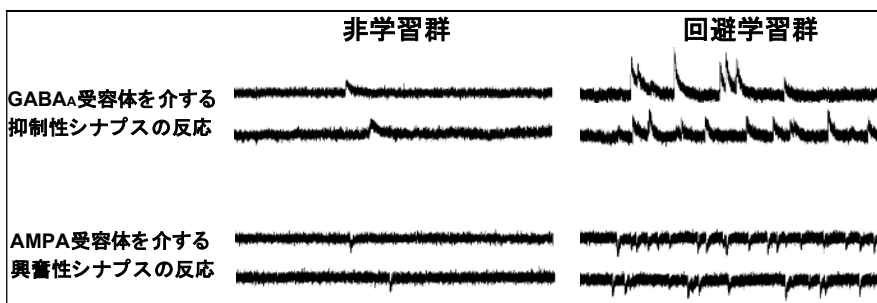


図3 学習させなかったラットではシナプス反応は弱い(左)。一方、回避学習をさせたラットでは抑制性シナプス反応も興奮性シナプス反応も強化され、多様な反応が見られた(右)。

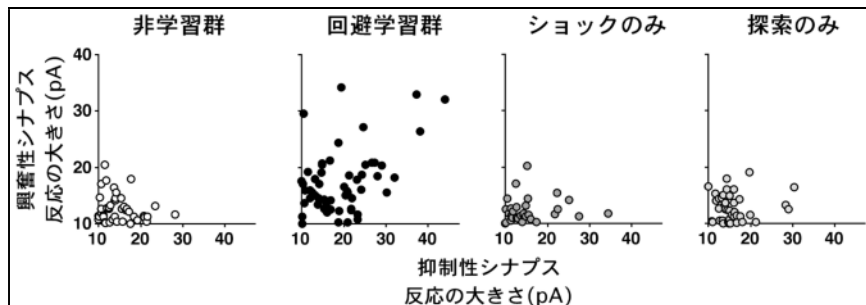


図4 個々の海馬細胞の興奮性シナプスの反応(縦軸)及び抑制性シナプスの反応(横軸)をグラフで表示した。回避学習群では神経細胞ごとに反応の大きさ異なり、各海馬細胞が複雑かつ多様なシナプスを保持していることがわかる。一方、非学習群、ショック群、探索群では、興奮性シナプスの反応も抑制性シナプスの反応も小さく、単調であった。

最後に、興奮と抑制、どちらのシナプスの多様性が、回避学習に関わるかを検討するため、学習過程に、海馬がアセチルコリンを受容するアセチルコリン受容体の一種である、「ムスカリン性 M₁受容体」を阻害して興奮性シナプスの多様性を抑えるか、「ニコチン性 α₇受容体」を阻害して抑制性シナプスの多様性を抑えると、どちらの場合も回避学習ができなくなりました(図5)。このことから、興奮と抑制、どちらのシナプスの多様性も学習には必要であることが解りました。

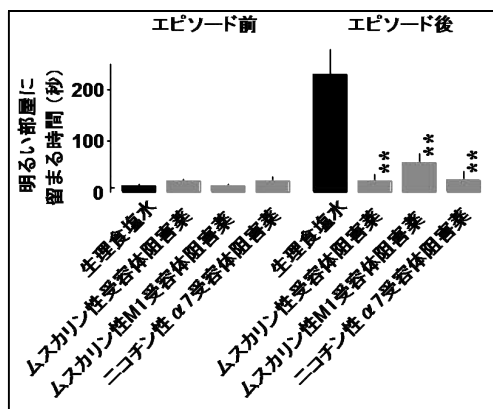


図5 左右の海馬に薬物を微量注入して学習を評価した。興奮性シナプスを変化させる、アセチルコリン受容体のサブタイプを阻害すると回避学習ができなくなった(ムスカリン性M₁受容体阻害薬)。一方、抑制性シナプスを変化させる、アセチルコリン受容体の別のサブタイプを阻害しても回避学習ができなくなった(ニコチン性α₇受容体阻害薬)。この結果から、アセチルコリンを引き金とする興奮性シナプスの変化と抑制性シナプスの変化の両方が、回避学習に必要なことが解った。

本研究から、興奮性と抑制性の多様なシナプスは海馬に記録された記憶情報の一つであり、どちらも記憶に貢献していることが解明されました (Mitsushima et al, Nature Communications 2013)。

< 本研究の意義 >

正常な老化でもアセチルコリン分泌量は徐々に低下しますが、アルツハイマー型認知症ではエピソードの記憶の障害が著しく、海馬アセチルコリンの減少が特に顕著です。罹患人口は世界中で増加を続けており、NIHの試算では既に2000万人を超え、その克服は人類全体のテーマです。特に、日本で開発されたアセチルコリン分解酵素阻害薬(アリセプト®)が全世界的に有効な成績を収めてきた事実は、アセチルコリンの臨床的重要性を証明しています (Petersenら, New Eng J Med 2005, Winbladら, Lancet 2006)。神経毒性の高いAmyloid β₁₋₄₂は、ニコチン性α₇受容体に選択的に結合して伝達を障害することが知られており、美津島教授らの

研究から、ニコチン性 $\alpha 7$ 受容体は学習依存的な抑制性シナプスの可塑性を維持することが判明しました。海馬学習機能の、シナプス・分子レベルでの全容解明により、新薬開発に繋がるさらに多くの作用点を明確にできます。本研究は医学上重要であるだけでなく、社会的にも極めて大きな意義を内在しています。

