

【目的】現象の中に普遍的な法則を見いだす事が科学の真髄であるが、例外の発見がこれまでには思いもよらなかった、より普遍性の高い法則の発見へとつながることがある。私は全くの偶然で、海馬における記憶の分子メカニズム、具体的にはカルシウム透過性 AMPA 型グルタミン酸受容体 (CP-AMPA) の記憶想起への関与に概日リズムが存在することを見出した (未発表データ)。本研究の目的は、このリズムの詳細と意義を明らかにし、海馬機能を支える分子メカニズムのより包括的な理解を目指すと同時に、様々な精神疾患に伴う記憶障害の治療に時間薬理学の概念を導入することである。これが実現すれば、投与タイミングを調整することで既存の認知症薬の効果を高めることができるのみならず、この海馬概日リズムを生かした革新的な新規認知症薬の開発をも期待できる。

【方法】本研究では、1. 海馬への薬理的な操作と行動実験、および 2. 自由行動下マウス海馬でのテトロッド記録という二つのアプローチを用いて、CP-AMPA の記憶想起への関与とその機序に迫った。

1. CP-AMPA が文脈記憶の想起に関与する程度が概日によって異なるのかを決定するため、文脈恐怖条件づけを行ったマウスの海馬へ CP-AMPA 選択的阻害剤 Nasp^m を記憶テスト直前に注入し、記憶テスト時の文脈フリーズレベルを評価した。この時、半分のマウスは明期に、残り半分のマウスは暗期に薬剤投与およびテストを行った。2. 海馬の記憶エンGRAMが概日時間や動物の状態によって異なる活動パターンを示すのかどうかを解析した。具体的には、c-Fos-tTA マウスを用いて文脈恐怖条件づけ時に海馬 CA1 に形成された記憶エンGRAMを光感受性ナトリウムチャンネル (Channelrhodopsin, ChR2) で標識し、青色光 (473 nm) への応答性からテトロッド電極を通して同定した。同定した記憶エンGRAMが概日時間や動物の状態によって活動パターンを変えるのかどうかを解析し、概知の CP-AMPA の作用機序からこの分子の関与を検証した。

【結果】1. Nasp^m 投与下で文脈記憶テストを行ったところ、記憶テストが明期に行われた場合には対照群との差が見られなかったのに対し、テストが暗期に行われた場合には記憶想起が阻害された (図 1)。そして、Nasp^m 注入とテストが暗期に行われたマウスでは、記憶パフォーマンス (%フリーズ) とテストを行った概日時間 (CT) との間に有意な相関関係が認められた。以上の結果は、文脈記憶想起に対する CP-AMPA の関与の程度が概日時間とともに変動することを示している。2. 同定された海馬 CA1 記憶エンGRAMの活動を、明期/暗期、および馴化環境での静止中と新規環境の探索中それぞれで解析したところ、最大発火率や平均発火率といった基本的な活動量に概日時間による影響は認められなかった。しかしながら、記憶エンGRAMと近傍の抑制性介在ニューロンとの活動相関に概日時間と状態の相互作用が示唆された。

文脈記憶想起に対する CP-AMPA 薬理的阻害の影響は概日リズムを示す

