

2008年10月28日  
独立行政法人 理化学研究所

## 記憶の再固定化のプロセスが加齢に伴う記憶障害に関与 - 記憶の再固定でタウタンパク質リン酸化酵素「GSK-3 $\beta$ 」を活性化 -

私たちは経験的に、歳をとると物忘れしやすくなることを知っています。脳が老化すると、脳の嗅内野で過剰にリン酸化されたタウタンパク質が蓄積することが観察されていますが、加齢に伴う記憶障害が具体的にどのようなメカニズムで起こるのかは謎のままでした。

脳科学総合研究センターのアルツハイマー病研究チームは、このタウタンパク質をリン酸化する酵素の1つである「GSK-3 $\beta$ 」の活性化が、記憶を呼び起こし、それを再び固定化するプロセス（記憶の再固定化）に必須であることを発見しました。研究チームはこれまでに、過剰にリン酸化されたタウタンパク質が嗅内野で蓄積すると、加齢性の記憶障害を引き起こすことを報告しています。この過剰リン酸化タウタンパク質の蓄積の仕組みを明らかにするため、蓄積に関与しているGSK-3 $\beta$ の正常脳での役割を調べました。

GSK-3 $\beta$ の遺伝子を半分に減らしたノックアウトマウスは、学習の途中で一度記憶を呼び起こすと、記憶喪失を起こすことがわかりました。すなわち、GSK-3 $\beta$ の活性化が、呼び起こした記憶の保持に必須の役割を果たすことが明らかとなりました。新たに記憶する（学習）時には、GSK-3 $\beta$ の活性は下がることから、加齢と共に知識が増え、過去の記憶に頼った変わり映えのない生活を送っていると、自然と記憶の再固定化のプロセスが頻繁に活性化されるようになり、老化による記憶障害を引き起こすと考えられます。

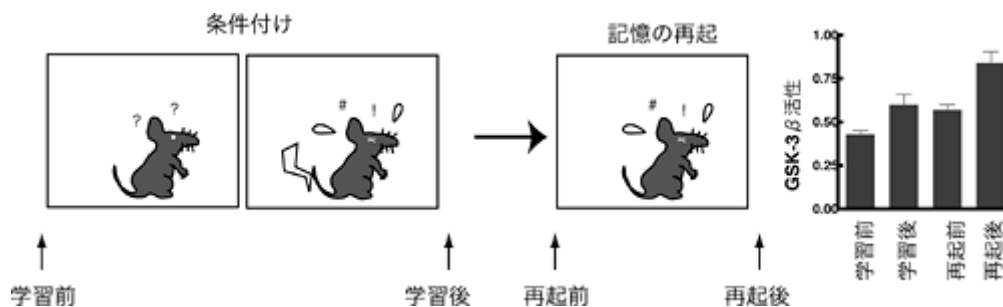
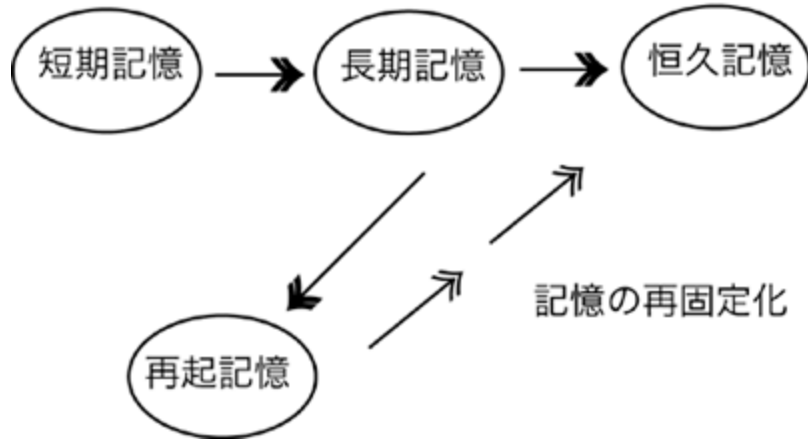


図3 条件付け前後、あるいは、記憶の再起前後におけるGSK-3 $\beta$ の活性（右上）と記憶の保持機構を示す模式図（左下）

不安定 ←————→ 安定

記憶の固定化



2008年10月28日  
独立行政法人 理化学研究所

## 記憶の再固定化のプロセスが加齢に伴う記憶障害に関与 - 記憶の再固定でタウタンパク質リン酸化酵素「GSK-3 $\beta$ 」を活性化 -

### ◇ポイント◇

- ・タウタンパク質リン酸化酵素「GSK-3 $\beta$ 」の正常脳での機能を確定
- ・GSK-3 $\beta$ は、再起した記憶の保持に必要
- ・アルツハイマー病発症が、脳の記憶形成維持プロセスに大きく依存

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、脳の記憶プロセスに関係するタウタンパク質をリン酸化する酵素の1つ「GSK-3 $\beta$ \*1」の活性化が、記憶を呼び出し、それを再び固定化するプロセス（記憶の再固定化）に必須であることを発見しました。理研脳科学総合研究センター（田中啓治センター長代行）アルツハイマー病研究チームの高島明彦チームリーダー、木村哲也専門職研究員らの成果です。

アルツハイマー病は、アミロイドベータタンパク質の蓄積とともに、タウタンパク質が嗅内野、海馬、扁桃体、前頭前野など記憶プロセスに重要な記憶ネットワークに蓄積することで、認知障害を引き起こします。一方、脳の老化は、認知症を引き起こす前にタウタンパク質が嗅内野に蓄積することで、軽い記憶障害に至るとされています。研究チームは、このタウタンパク質が蓄積する仕組みを明らかにする目的で、タウタンパク質の蓄積に関与するタウタンパク質リン酸化酵素GSK-3 $\beta$ の正常脳での役割を調べました。その結果、GSK-3 $\beta$ は、再起した記憶の再固定化に必要なことがわかりました。加齢と共に知識が増えることで記憶の再固定化のプロセスが頻繁に活性化されますが、このことがGSK-3 $\beta$ をさらに活性化してタウタンパク質の蓄積を引き起こし、老化による記憶障害を引き起こすと考えられます。

脳老化は、アルツハイマー病を引き起こす前提条件です。本研究と、研究チームの最近の成果から、アルツハイマー病は単純なタンパク質の変成疾患ではなく、脳の記憶形成維持プロセスに大きく依存した疾患であることが明らかになってきました。そして、脳科学が加齢した脳（加齢脳）の記憶プロセスに対応したライフスタイルや生活環境を提案することで、脳の老化を遅延しアルツハイマー病の発症を制御できるようになると考えられます。

本研究成果は、文部科学省特定領域研究「統合脳」の助成金を得て実施され、米国のオンライン科学雑誌『*PLoS ONE*』（10月28日号）に掲載されます。

### 1. 背景

アルツハイマー病は、ベータアミロイドの蓄積とともに、タウタンパク質が海馬、扁桃体、前頭前野など記憶プロセスに重要な記憶ネットワークに蓄積することで認知障害を引き起こすと考えられています。また、正常老化においても、嗅内野と呼ばれる脳部位でタウタンパク質の蓄積が観察されています。研究チームは、これまでに、ヒトタウタンパク質を過剰発現させたモデルマウスを用いて、加齢依存的に

起こる嗅内野におけるタウタンパク質の蓄積は、加齢性の記憶障害を引き起こす大きな要因であることを報告しています（2007年11月16日記者発表：過剰にリン酸化したタウタンパク質が脳老化の記憶障害に関与）。今回、研究チームは、このタウタンパク質が蓄積する仕組みを明らかにする目的で、この蓄積に関与するタウタンパク質リン酸化酵素「GSK-3β」の正常脳における役割を調べました。

## 2. 研究手法

### (1) GSK-3β ノックアウトマウスの作成

正常脳における GSK-3β の機能を明らかにするために、GSK-3β の遺伝子を半分に減らしたノックアウトマウスを作製しました。作製したノックアウトマウスの GSK-3β の総量は、正常なマウスのほぼ半分となっており、これによって何らかの機能障害が起こることが予想されました。しかし、実際に作成したノックアウトマウスの成体の行動学的特徴を調べたところ、普段の運動（歩行や遊泳）や活動（概日周期に伴った動物の活動変化など）には大きな変化がなく、正常なネズミと区別できないことがわかりました。

### (2) GSK-3β ノックアウトマウスは記憶喪失を起こす

ノックアウトマウスに水迷路を用いた場所学習課題<sup>\*2</sup>を行わせたところ、非常に興味深い記憶障害を示しました。このノックアウトマウスを3日間（1日3試行）だけ水迷路トレーニングした場合、このマウスは正常なマウスと同様な学習傾向と空間記憶を示しましたが（図1中段グラフ）、9日間という長期にわたるトレーニングでは空間記憶痕跡が消失してしまいました（図1下段グラフ）。ノックアウトマウスは基本的な空間認識能力を持ち、空間学習が可能である一方、繰り返しトレーニング（学習操作）を受け、繰り返し記憶を呼び出すことになる、記憶喪失を起こすことがわかりました。

### (3) GSK-3β ノックアウトマウスは再起した記憶が喪失する

ノックアウトマウスにコンテキスト恐怖条件付け<sup>\*3</sup>を行って、記憶喪失を詳しく調べたところ、1回の学習操作で形成された記憶は1週間後も保持され、フリージング反応<sup>\*4</sup>を誘導することがわかりました（図2上グラフ）。これは、ノックアウトマウスが場所の記憶を形成し、保持できることを示しています。一方で、1週間の記憶保持期間に1度だけ同じ場所に放置し記憶を呼び出した場合、1週間後のテストでは記憶喪失を起こしていました（図2下グラフ）。このことから、ノックアウトマウスの記憶喪失は、覚えた記憶を再起することで誘導されていることがわかりました。すなわち、GSK-3βは、再起した記憶の保持に重要な役割を持つタンパク質である可能性が示されました。

### (4) GSK-3β は記憶の再起後数時間にわたって活性化する

野性型マウスで、記憶の再起にともなって GSK-3β の活性変化が起こるか否かを生化学的に調べました。その結果、記憶再起後、少なくとも数時間以内は、脳内 GSK-3β が高い活性を持つことが見いだされました（図3再起後）。このような高い GSK-3β 活性は新規の記憶形成直後では見いだされず（図3学習後）、

GSK-3β の活性化は記憶再起後に特徴的な反応といえます。さらに、GSK-3β の阻害剤を用いて、野生型マウスで記憶の再起時に GSK-3β 活性を抑制したところ、ノックアウトマウスが示したのと同様に、再起記憶の喪失を起こすことを確認できました。

これらのことから、確かに GSK-3β は、再起記憶の保持の過程（再起後、数時間を要するとされます）で活性化され、これによって保持の過程が円滑に進行していることがわかりました。

### 3.今後の期待

本研究によって、GSK-3β の活性化が再起した記憶の保持過程（記憶の再固定化；図 4）に必須の役割を果たしていることがわかりました。また、最近になって、GSK-3β の活性が、新規記憶の保持過程（記憶の固定化）に対して抑制的に作用するという結果が報告されました。これらの結果から、GSK-3β の活性化状態が、脳の記憶の動向に大きな影響をあたえていることは明白といえます。今後 GSK-3β の活性化状態と記憶の状態変化を調べることで、これまでほとんど実体が示されてこなかった脳の情報処理過程である記憶の固定化および再固定化の研究基盤が確立することが期待されます。

GSK-3β は、タウタンパク質をリン酸化することでその凝集体の生成を促し蓄積させることができるため、アルツハイマー病発症過程においても鍵をにぎるタンパク質の 1 つとされています。本研究は、その活性化状態が記憶の再固定化に必須の役割を担っていることを示しました。加齢と共に知識が増えることで、自然と記憶の再固定化のプロセスが頻繁に活性化されるようになると予想され、このことが GSK-3β をさらに活性化し、タウタンパク質の蓄積を引き起こすことによって老化による記憶障害を引き起こすと考えられます。

本研究と、研究チームの最近の成果（2008 年 8 月 21 日記者発表：GABA 抑制の促進がアルツハイマー病の記憶障害に関与）から、アルツハイマー病は、単純なタンパク質の変成疾患ではなく、脳の記憶形成維持プロセスに大きく依存した疾患であることが明らかになってきました。そして、脳科学が加齢脳の記憶プロセスに対応したライフスタイルや生活環境を提案することで、脳老化を遅延しアルツハイマー病の発症を制御できる可能性があります。

(問い合わせ先)

独立行政法人理化学研究所

脳科学総合研究センター アルツハイマー病研究チーム

専門職研究員 木村哲也 (きむら てつや)

Tel : 048-467-9632 / Fax : 048-467-5916

脳科学研究推進部 鈴木 一郎 (すずき いちろう)

Tel : 048-467-9654 / Fax : 048-462-4914

(報道担当)

独立行政法人理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 048-467-9272 / Fax : 048-462-4715

Mail : koho@riken.jp

## <補足説明>

### ※1 GSK-3β

脳に多く存在するリン酸化酵素の1つ。リン酸化によるタウタンパク質の制御や糖代謝の制御にかかわるだけでなく、多くの機能が期待されているタンパク質。

### ※2 場所学習課題

動物は環境内の物の配置などから自身の位置を鳥瞰的に特定し、記憶できる。マウスでは海馬の役割とされるこの高次認知機能を調べるための学習課題を、場所学習課題と呼び、しばしば水迷路が用いられる。

### ※3 コンテキスト恐怖条件付け

環境の学習課題の1つ。新規環境内で電気ショックを与え、環境とショックとの関係を連合させる。たった1回の試行で動物が環境の特徴を学習するため、記憶の形成過程や維持過程の研究にしばしば用いられる課題。

### ※4 フリージング反応

すくみ。生得的な防御反応の1つ。強い恐怖を感じた動物の示す体全体の硬直反応。



水迷路における場所学習：  
 マウスは隠されたプラットフォーム（避難場所）の場所を記憶する。

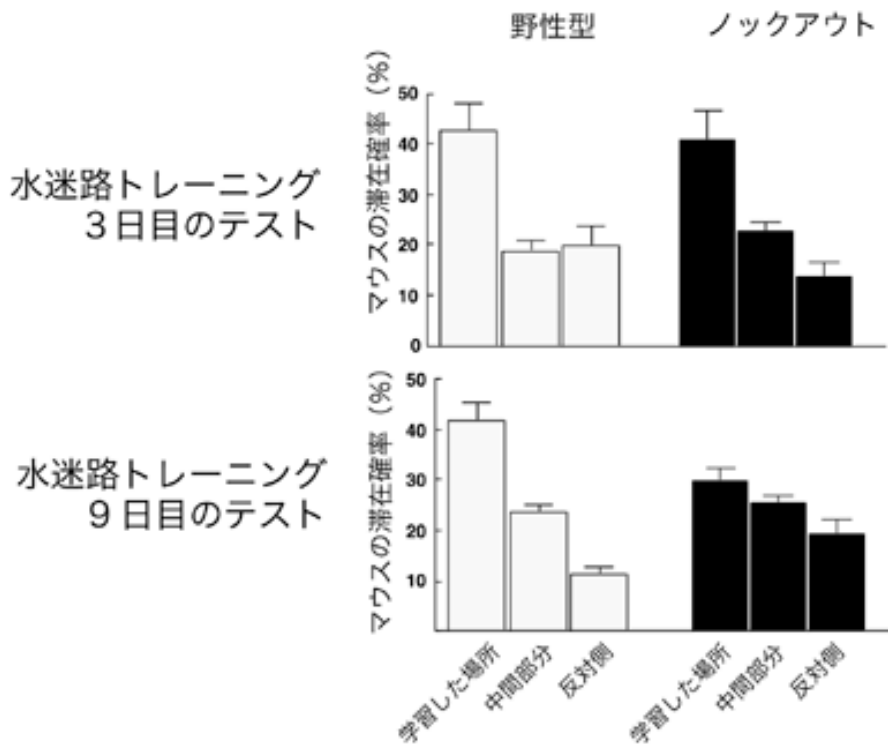


図1 水迷路を用いた場所学習課題を用いた学習記憶機能の評価

水をはったプールに避難場所としてのプラットフォームを水面下に配置し、この隠しプラットフォームの場所をマウスに学習させた（上段模式図）。3日間のトレーニングを受けたマウスは、学習した場所での滞在確率が高く、学習が進んで、その場所の記憶が形成保持したことを示す（中段グラフ）。9日間のトレーニングを受けたマウスは、プラットフォームが設定された場所に対する嗜好性が減少し、記憶喪失が起ったことを示す（下段グラフ）。

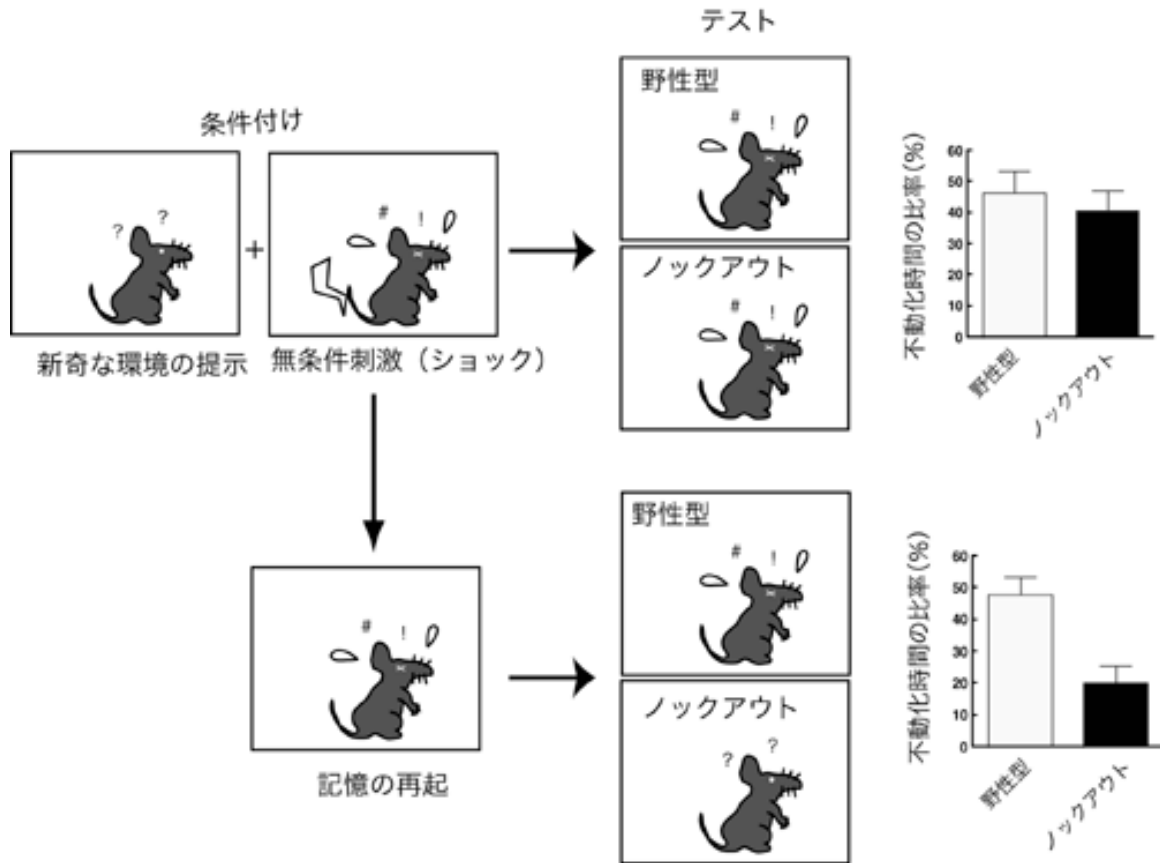


図2 コンテキスト恐怖条件付け課題を用いた学習記憶機能の評価

恐怖条件付け課題では、まず、マウスをこれまで入ったことのない新規な環境(場所)に数分間放置し、その後、マウスに障害を起こさない程度の電気ショックを与えることで(条件付け)、この場所が危ない場所であることを学習させる。学習が成立したマウスを、7日後に同じ環境に入れると、マウスはフリージング反応を示し(不動化時間として計測)、ショックに備えるようになる(模式図上段)。これらの過程はノックアウトマウスと野性型に違いがない(上グラフ)。ところが、7日目後のテストの前に(条件付け後1日)あらかじめ同じ環境にさらして記憶を再起させた場合、フリージング反応は減少し、あらかじめ行った記憶の再起によって記憶喪失を誘導したことがわかった。



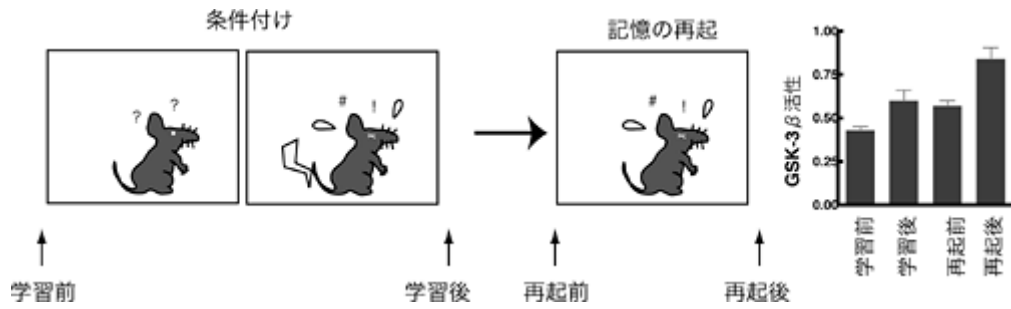


図3 条件付け前後、あるいは、記憶の再起前後における GSK-3β の活性

コンテキスト恐怖条件付けを行い、条件付け前後あるいは記憶の再起前後に、GSK-3β の活性をリン酸化 GSK-3β 量より推測した。

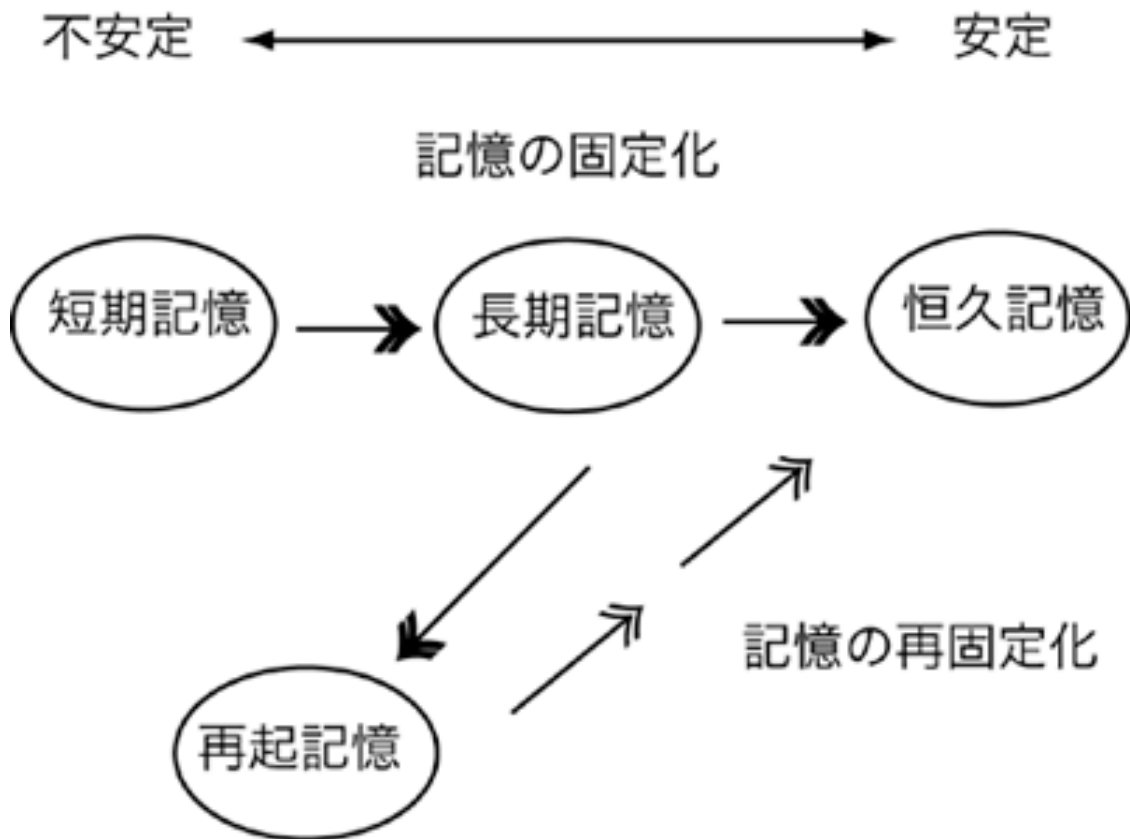


図4 記憶の保持機構を示す模式図

現在の神経科学では、記憶は形成後、さまざまな過程を経て恒久化されると考えられており、このプロセスを「記憶の固定化」と呼ぶ。このプロセスによって記憶は、短期記憶から、長期記憶、さらに恒久記憶へと状態を遷移し、安定化するとされている。興味深いことに、長期化あるいは恒久化された記憶でも、一旦呼び出されると短期記憶に近い状態に戻り不安定化し、タンパク質合成阻害などの影響を受けるようになることが、古くはナメクジを使った研究で、最近では、ほ乳類を使った実験で明らかにされた。この再起された記憶は、記憶の固定化と同様なプロセスを経て恒久化・安定化される。そして、このプロセスを記憶の再固定化と呼ぶ。なぜこのような仕組みに

なっているのかは不明だが、少なくとも、ナメクジでは古い記憶が呼び出され不安定化する際に、新しい記憶と関連した変更がなされることが報告されていて、脳の情報処理に重要な役割を果たしていると考えられる。固定化や再固定化のプロセスには、タンパク質の合成や特定の神経活動および可塑性が必要とされ、最近発見された「恒常性維持のための可塑性」も、これらのプロセスに重要な役割を果たしていると考えられる。