

## 学習と記憶の分子機構

### 1. 記憶の過程

記憶は、記録 (encoding)、保持 (retention)、再生 (recall) の過程からなる。

### 2. 記憶の二重貯蔵モデル

記憶は憶えている時間別に3つに分類される。感覚記憶は外部からの視覚や聴覚刺激を一瞬だけ憶えているもの。短期記憶はそれよりも長い容量に制限がありいずれは忘れ去られる。それに対して長期記憶は容量に限りがなく忘れ去られにくい。短期記憶から長期記憶への移行を固定化 (consolidation) という。

### 3. タルヴィングによる記憶の種類

カナダの心理学者タルヴィング (Tulving) は、長期記憶をエピソード記憶 (episodic memory)、意味記憶 (semantic memory)、手続き記憶 (procedural memory) に分けた。

### 4. スクワイアの記憶分類

アメリカの心理学者スクワイア (Squire) は、長期記憶を言語やイメージで表現できるかどうかで陳述記憶 (declarative memory) と 非陳述記憶 (non-declarative memory) に2分した。前者にはタルヴィングのいう エピソード記憶 (episodic memory) と 意味記憶 (semantic memory) が含まれる。これらの記憶には海馬が重要である。後者には 手続き記憶 (procedural memory)、プライミング (priming)、条件づけ (conditioning) などが含まれる。技能の記憶には線条体や小脳が重要である。

### 5. 海馬と記憶障害

海馬が記憶に重要であることは H.M. の症例で明らかになった。さらに、それは海馬の出力である CA1 領域が選択的に傷害された R.B. の症例で確かめられた。これらの症例では 陳述記憶の前向き健忘 が顕著であり、脳を傷害される前の記憶は比較的保たれていた。このことは、海馬でいったん形成された記憶はいずれ別の脳部位に転送されることを示している。

### 6. ヘップ則

ヘップによって唱えられたニューロン同士の結合である シナプスの可塑性 に基づく学習理論。この理論によれば、同時に発火したニューロン間の結合は強められ、使われずに発火しないニューロン間の結合は弱められる (連合性)。ヘップのシナプスでは、閾値に満たない弱い入力でも、他の入力の助けを借りて強度の変化を生じさせる 共同性 がある。また、強度の変化は入力があった特定のもののみに生じ他には影響を及ぼさないという 入力特異性 がある。

### 7. アメフラシのえら引込め反射

学習と記憶研究の動物モデルとして古くから知られている。水管に触れるとえらが引込むという単純な反射 (えら引込め反射、gill withdrawal reflex) については、馴化、感作、古典的条件づけという3つの現象がある。そのうち 感作 (sensitization) が最も詳細に研究されている。感作は水管に触れるとえらが引込む反射が別の部位 (しっぽ) に侵害刺激を加えることでその後のえら引き込め反射の強度があがる現象であり、水管への刺激を伝える感覚ニューロンとえらを動かす運動ニューロンとのシナプス伝達効率が、しっぽへの刺激を受けるセロトニン作動性介在ニューロンによって上がることによる (促進、facilitation)。促進には短期と長期がある。前者は既存の蛋白質の修飾 (リン酸化など) による機能変化、後者は新たに合成された蛋白質による構造変化 (シナプス出芽や回路

のつなぎ換え) で説明される。

## 8. 海馬 LTP

1973年に Bliss、Lømo と Gardner-Medwin によって初めて報告された、高頻度刺激（テタヌス刺激）によって生ずるシナプス伝達の長期増強（LTP: long-term potentiation）という現象である。海馬スライス標本におけるシャーファー側枝—CA1 間シナプスでよく調べられている。シナプス後部に脱分極刺激が入ると不活性だった NMDA 受容体のマグネシウムブロックが外れ NMDA 受容体が活性化されて、細胞内にカルシウムイオンが流入する。次いで様々なタンパク質キナーゼが活性化され、AMPA 受容体をリン酸化し、その機能やシナプス膜上の受容体数を変える。また、強い LTP 刺激では CREB などの転写因子を介した遺伝子発現が誘導され、LTP 長期相 (late phase LTP、L-LTP) を支えるシナプスの構造変化が起こる。

## 9. 扁桃体と恐怖条件づけ

恐怖条件づけは実験動物の学習記憶を調べるテストとして広く用いられている。無条件刺激(US)と条件刺激(CS)を組み合わせることで動物に条件性に恐怖反応を引き出す連合学習で扁桃体が司っている。

電気ショックは視床や体性感覚野から、ブザー音は視床や聴覚野から扁桃体外側核 (lateral amygdala) に入る。ここで 2 つの刺激は統合される。扁桃体中心核 (central amygdala) から視床下部や脳幹に出力されて様々な恐怖反応が生ずる。条件づけされた動物ではブザー音だけで恐怖反応が引き起こされる。

## 10. 記憶の固定化

学習によって記憶に関係した脳部位にある神経細胞の活動に伴って、タンパク質のリン酸化などの変化で短期記憶が形成される。一方刺激が強い場合やくり返し学習によって、遺伝子の転写を介するタンパク合成が引き起こされ、長期記憶が形成される。すなわち短期記憶は既存のタンパク質によって形成されるのに対して、長期記憶は新たなタンパク合成を必要とする。

長期記憶の形成に重要な役割を果たす転写調節配列のひとつに CRE 配列がある。CREB は神経細胞の活動に伴ってタンパク質キナーゼという酵素のはたらきで活性化されて、CRE 配列を持つ遺伝子の転写のスイッチを入れる。これらの転写産物には、他の転写因子、神経伝達や神経細胞の生存や分化に関わる分子が含まれており、記憶の固定化にはたらくと考えられる。

## 11. 記憶の再固定化

従来いったん固定化された記憶は安定に脳に保持されと考えられていたが、長期記憶も思いだす度に一時的に不安定な状態になることがタンパク質合成阻害剤を用いた実験でわかった。想起された記憶を再固定化するには固定化と同様新たなタンパク質合成が必要となる。

## 12. 記憶の消去

条件づけした動物にその後 CS を何度も繰り返し与えることによって記憶の消去が起こる。この消去の手続きによって CS に対する反応を消去しても、その後反応が自然回復することがある。また、US のみを再提示したり、異なる状況で CS を与えたりすることによって再び CS に対する恐怖反応が回復することもある。以上のような性質から、消去は獲得された記憶の単なる消失や忘却ではなく、CS はもはや US を伴う恐怖のサインではないということを新たな学習であると考えられている。消去には脳部位の中でも前頭前野が重要である。