

学習と記憶の分子機構

1. 記憶の過程

記憶は、記銘(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、意味記憶、手続き記憶に分けた。

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と非陳述記憶に2分した。前者にはタルヴィングのいうエピソード記憶と意味記憶が含まれる。これらの記憶には脳部位の中でも海馬が重要である。後者には手続き記憶、プライミング、条件づけなどが含まれる。技能の記憶には脳部位の中でも小脳が重要である。

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. パペッツの記憶回路

パペッツ(Papez)は情動に関わるのは視床や視床下部であるとの当時の考え方に異を唱え、帯状回から海馬に至り、脳弓を通過して乳頭体に達し、視床前核から帯状回に戻る閉鎖回路によって情動が生ずるとした。これは現在では記憶の回路として知られている。

7. 扁桃核

扁桃核も海馬同様、大脳辺縁系の一部であるが、情動反応の処理とその記憶に重要な脳部位である。両側の扁桃核破壊によって生ずる行動異常をKlüver-Bucy syndromeといい、感情の鈍麻、視覚失認、口唇傾向、恐怖感の低下、性欲亢進などが顕著である。恐怖条件づけにおいては、その獲得と保持に重要である。

8. 恐怖条件づけの神経回路

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ある。

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核外側核に入る。ここで2つの刺激は統合される。扁桃核中心核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を引き起こされる。

9. 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である。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(連合性)、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。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、強度の変化は入力の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。

10. LTP

LTP は高頻度刺激や入力側と出力側の組み合わせ刺激によって生ずるシナプス伝達の長期増強である。LTP のメカニズムは海馬 CA1 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、長期的には CREB などの転写因子を介した遺伝子発現が誘導され、シナプスの構造変化が起こる。

11. 短期記憶と長期記憶

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が起こり短期記憶が形成される。一方刺激が強い場合や繰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。

12. CREB と長期記憶

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。

13. 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る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タンパク質合成が必要となるのである。

14. 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。