

タンパク質翻訳の開始は、リン酸化 eIF2 α (p-eIF2 α)によって調節される。さらに、p-eIF2 α の増加は、長期シナプス可塑性や記憶の定着を妨げる。一方、p-eIF2 α の減少は、それらを高める。哺乳類の生体脳では、3種のキナーゼによって p-eIF2 α の量が決定される。初代培養神経細胞において、p-eIF2 α に関する主要な酵素として PERK を同定し、皮質での記憶の定着における PERK の機能を調べた。皮質は、生体脳で長期記憶を蓄えると考えられている脳構造である。実験には、島皮質(IC)依存性の味覚学習を用いた。PERK shRNA を持つレンチウイルスの局所的微小注入法により遺伝学的 PERK 発現の減少が起こり、PERK 特異的インヒビター-GSK2606414 をラット IC へ微小注入することにより PERK の薬理的抑制が起こる。PERK 発現の遺伝学的減少も、PERK 活性の薬理的抑制も、p-eIF2 α の量を減少させ、新規味覚学習や条件味覚嫌悪の能力を高めた。しかし、記憶想起には変化が見られなかった。さらに、連想記憶の高まりとともに記憶消去が増加し、これは皮質依存性行動学的可塑性の増加を示している。これらの結果により、次のことが分かる。eIF2 α のリン酸化により、皮質において PERK は記憶の定着を生理的に制限する機能を持ち、PERK の低下により認識能力が向上する。