

記憶力を左右する分子 A Molecular for Memory

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

(日本大学 薬学部 薬理学研究室)

1. はじめに

ものを記憶する；この作業には複雑な脳高次機能が働くことが必須である。しかし、記憶が神経細胞の機能として解釈されたとき、そこに寄与する因子はタンパク分子にまで具体化される。いくつかの候補分子が列挙される中で、その中心と考えられているタンパク分子がある。NMDA 受容体と呼ばれるこの分子は、神経細胞膜上存在して情報を受け取る役目を果たしているのであるが、その活性化は情報を媒介する神経伝達物質と自身の存在する神経細胞の活性化の両者が揃ったときにのみ起こる。NMDA 受容体の活性化により多彩な脳機能が発現していると考えられており、薬理的な研究や遺伝子操作を用いた研究により、その機能は明らかにされてきている。その中には、NMDA 受容体の機能を亢進すると記憶力が強くなるという報告もある。本稿では、中枢神経系の機能に必須と考えられている NMDA 受容体についてまとめてみたい。

2. 中枢神経系での情報伝達

脳に代表される中枢神経系では、極めて巧妙な方法を用いて情報を伝達していると思う。この巧妙さは、シナプス伝達 (synaptic transmission) で繰り広げられる神経伝達物質 (neurotransmitter) と受容体 (receptor) との結合特異性によって醸し出されている。神経伝達物質は比較的分子量の物質が多く、情報を持っている神経細胞が情報を受け取る神経細胞と接触している部位 (synapse；神経細胞同士が情報を伝達する主要な場) に蓄えられている。

情報を伝える側の神経細胞が十分に活性化すると、神経伝達物質が放出される。放出された神経伝達物質はシナプス間隙 (synaptic cleft) を単純拡散し、情報を受け取る側であるシナプス後細胞の細胞膜 (postsynaptic membrane) にある受容体 (receptor) に結合する。この結合様式はいわゆる「カギとカギ穴」的であり、受容体にそぐわない分子構造を持った伝達物質は排除される。この選別は厳密に行われるので、シナプス伝達が脳機能の多彩であるが特異的であるという特性を巧妙に担っていることになる。

さらにシナプス結合は、シナプス伝達が情報を受け取る細胞を興奮させるか抑制させるかによって分類されており、それぞれ興奮性シナプス結合、抑制性シナプス結合と呼ばれる。興奮性シナプス結合での主要な伝達物質はグルタミン酸 (glutamate) である。

3. グルタミン酸受容体の分類

グルタミン酸に対する受容体は、リガンド (ligand) であるグルタミン酸が受容体に結合した後の情報の受け入れ方によりイオン透過性 (ionotropic) と向代謝性 (metabotropic) に分けられる。

イオン透過性の受容体は、受容体自体がイオンチャネル (ion channel) を形成するかイオンチャネルに直結した構造を持ち、それぞれに対する特異的なリガンド名を取って、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA) 型、カイン酸型、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型と分類

される。AMPA 受容体は、以前はキスカル酸受容体と呼ばれていたが、キスカル酸よりも AMPA の方がより特異的なリガンドであることが分かり、AMPA 型と呼ばれることが多くなった。また、以前は AMPA 受容体とカイニン酸受容体を薬理学的に分離することが困難であったため、non-NMDA 受容体というグループで認識されていたが、最近では区別することが出来るようになってきたので、AMPA 受容体と明示できる。カイニン酸受容体の機能はまだ不明な点が多いが、けいれんを誘発したりシナプス伝達の調節などの機能を担っているという報告がされている^{1), 2)}。NMDA 受容体を介した現象には、記憶・学習やシナプス伝達の可塑的な変化をはじめ、けいれんを伴うキンドリング (kindling)³⁾、神経細胞死⁴⁾と様々なものが報告されている。これらは全て NMDA 受容体から流入した Ca^{2+} が引き金となって発現する現象である。

向代謝性の受容体は、代謝型グルタミン酸受容体 (metabotropic glutamate receptor; mGluR) と呼ばれ、GTP 結合タンパク (G タンパク; 受容体で得られた情報を細胞内へ媒介する酵素、いくつかのタイプが知られているがこの場合は細胞膜に局在する三量体のタイプを指している) に結合し細胞内の代謝反応を介して情報を受け取る。シナプス伝達には早い応答性が必要なので、シナプス伝達を主に担っているのは mGluR ではなくイオン透過性の受容体である。しかし、一部のシナプスでは mGluR を介したシナプス伝達の存在も示唆されている⁵⁾。mGluR はこれまでに 8 種類の遺伝子がクローニングされており、それぞれがサブタイプとして分類されている。薬理学的にはリガンドとの結合能を基に 3 種のグループに分けられている。mGluR の脳内分布はサブタイプにより異なることから、特定の脳部位で特定のサブタイプが機能を担っていることが予想される。

4. NMDA 受容体活性化の調節

～AMPA 受容体との協奏～

グルタミン酸受容体の中でも、NMDA 受容体は特徴的な性質を持っている。NMDA 受容体は先のようにイオンチャンネルを形成しており陽イオンを通すのであるが、AMPA 受容体のように Na^+ 、 K^+ のみではなく Ca^{2+} に対する透過性も持ち合わせている。このことが後に述べる神経機能の発現に大きく寄与している。すなわち、流入した Ca^{2+} は、シナプス後細胞内で可塑性に関連した酵素を活性化し、活性化した酵素がシナプス伝達の可塑的な変化を生じさせる。この Ca^{2+} 依存的なシナプス可塑性は様々な脳部位で観察される^{6)~9)}。

NMDA 受容体は活性化様式も、また特徴的である。生体内や実験室で用いられる人工脳脊髄液に含まれる Mg^{2+} が、NMDA 受容体を膜電位依存的に阻害することにより、他の受容体には見られない活性化様式を示す。NMDA 受容体はイオンチャンネル型であり細胞膜上に存在しているが、神経細胞の膜電位 (membrane potential; 細胞外の電位に対する細胞内の電位) が $-40mV$ よりも低い場合には NMDA 受容体のイオンの通り道を Mg^{2+} が塞いでしまっている。すなわち、静止膜電位 (resting potential; 例えば海馬の神経細胞の場合、おおよそ $-60 mV$) 付近では NMDA 受容体は Mg^{2+} によって不活性化されているので、リガンドであるグルタミン酸が結合しても陽イオンは通過できない¹⁰⁾。つまり、情報を受け取る側の細胞が活性化していない場合には、情報を流そうにも NMDA 受容体を介した情報の伝達は出来ないということになる。この阻害は μM オーダーの Mg^{2+} 濃度 (論文中では「生理学的な濃度 ($\sim 1mM$) 以下」と書かれている) で生じるので、生理学的な条件において静止膜電位付近では NMDA 受容体は阻害されていることになる。膜電位が脱分極 (depolarization) 側に傾くと Mg^{2+} のポテンシャルが上昇するので、 Mg^{2+} は NMDA 受容体からはずれる (図 1)。この際に膜電位を脱分極させて Mg^{2+}

をはずす役目を担っているのは、同じ細胞膜上に存在し、リガンドに共通のグルタミン酸を持つ AMPA 受容体であることが多い。すなわち、グルタミン酸により AMPA 受容体が活性化し Na^+ が細胞内に流入することによって膜電位が脱分極側に傾くと、それとともに Mg^{2+} がはずれるという仕組みである。グルタミン酸は NMDA 受容体のリガンドでもあるので、AMPA 受容体が活性化する状況では NMDA 受容体も既に活性化に備えている。例えば、AMPA 受容体を介した情報伝達が短い時間内に繰り返される場合には、AMPA 受容体からの Na^+ 流入による膜の脱分極が時間加重され、結果としてより大きな脱分極となるので、NMDA 受容体から Mg^{2+} をはずす要因となる。

この様に活性化に二段階の調節（リガンド依存性と膜電位依存性）を受けている NMDA 受容体は、シナプス伝達の可塑的な変化や学習といった、脳内のある特異的な神経活動が必要な現象を合理的に説明することができる物質である。

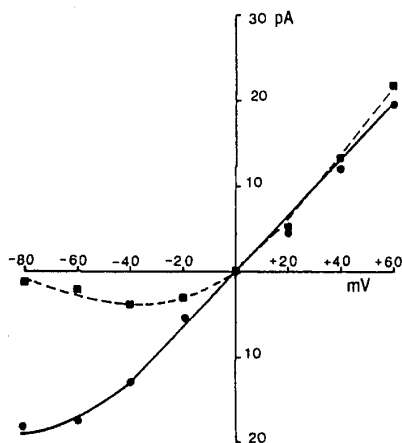


図1 Mg^{2+} による電位依存的な NMDA 受容体の阻害
グルタミン酸による NMDA 受容体を介した電流を測定した。横軸は細胞膜の電位で縦軸が流れた電流である。実線は Mg^{2+} を含まない環境、破線は Mg^{2+} ($500 \mu\text{M}$) を含む環境での記録値を示す。 Mg^{2+} を含まない環境では、NMDA 受容体を介した電流は記録した膜電位と細胞内外のイオン勾配によるポテンシャルに依存するのではほぼ直線になるが、 Mg^{2+} を含む環境で記録すると、膜電位に依存したに Mg^{2+} による阻害が生じるので膜電位が低いときには電流は流れない。(文献 10) より改変)

5. NMDA 受容体とシナプス可塑性

多くの脳部位では、シナプス伝達の伝達効率を持続的に変化させることで多様な神経活動の特異性を保存している。この現象はシナプス可塑性 (synaptic plasticity) と呼ばれる⁶⁾。シナプス可塑性の中で、シナプス伝達効率が持続的に上昇する現象を長期増強 (long-term potentiation; LTP)、下降する現象を長期抑圧 (long-term depression; LTD) と呼ぶ。シナプス伝達の可塑性は、シナプスでの学習とみることができ、記憶という脳高次機能の基礎過程と考えられている。多くの場合、LTP の発現には NMDA 受容体活性化が必要であり、NMDA 受容体を阻害した状態では LTP が誘導されない^{6), 11)} (図 2)。

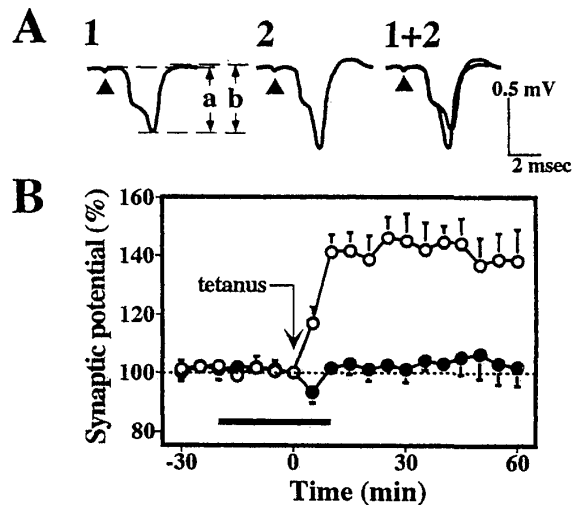


図2 NMDA 受容体依存的に発現する LTP の例
大脳皮質視覚野 2/3 層で記録した LTP の例。図 B の横軸は LTP を誘導させる為の条件刺激 (図中の “tetanus”) を基準にした時間、縦軸は条件刺激直前に記録したシナプス電位の大きさを基準にした電位の大きさを示す。条件刺激によりおよそ 140% の LTP が起きる (○) が、NMDA 受容体の阻害薬 APV ($50 \mu\text{M}$) を含む環境で記録すると通常の電位 (条件刺激前) には影響がないが LTP を生じない (●)。図 A は条件刺激前に記録した電位 (A1) と条件刺激 60 分後の電位 (A2) を示す。(文献 7) より改変)

6. NMDA 受容体と記憶・学習

NMDA 受容体は、シナプス伝達の可塑性のみならず、脳高次機能の発現、特に記憶・学習への寄与が重要視されている。記憶と学習という現象はそれぞれ表裏一体であり、どちらかが障害を受けるともう片方も阻害されるので区別して考えることは困難である。脳内に薬物を注入して薬理的に NMDA 受容体を阻害することによって、マウスの空間学習（周囲の景色を手がかりにプールの中から逃げ場所のプラットフォームを探す水迷路試験による判定法が有名）が障害を受けたという報告や、近年の遺伝子操作により NMDA 受容体の機能を失わせたノックアウトマウスを用いた行動学習試験など研究方法は様々であるが、多くの研究室では NMDA 受容体を阻害することによって学習試験の成績が悪くなると報告している^{12), 13)}。しかし、NMDA 受容体を阻害しても LTP が見られなくなるが学習能力に変化はないとも言われており¹⁴⁾、学習という複雑な現象を NMDA 受容体のようなひとつの分子のみで解釈することは難しいとも考えられている。学習のような脳高次機能を介した現象には、あらゆるレベルで代替となりうる機構が働くことが予想されるので、学習を支えるいくつかの現象のうちのひとつ（この場合は LTP）が阻害されても、学習現象は障害を受けないでいられるということであろうか。

7. 「天才」マウス : Doggy の誕生

NMDA 受容体の記憶・学習への関与を示した研究結果は数多く報告されてきたが、NMDA 受容体が学習という脳高次機能発現の中心であるかどうかは、議論の余地を残していた¹⁴⁾。米国の Tsien らのグループは 1999 年に発表した論文で、海馬シナプスの LTP や学習に対しての NMDA 受容体の重要性を示した¹⁵⁾。この論文で彼らは、遺伝子操作により NMDA 受容体の一部分を過剰に発現させたマウ

スを作成した。このマウスは通常のマウスと比較して、より大きな LTP を生じ、試したいいくつかの学習試験の全てにおいて通常のマウスよりも良い成績を残した。Tsien らはこのマウスを、テレビ番組のキャラクターである天才少年にちなんで“Doggy”と名付けた。「天才」の誕生は、テレビの娯楽番組で放映される程、全米を賑わせた¹⁶⁾。

LTP が記憶・学習の基礎過程であることを証明する作業は、大変困難である。上の Tsien らの論文を用いても、誰もが納得する形では説明できない。しかし、より大きな LTP を生じ、かつ学習能力を高めることは、神経系で発現するあるひとつのタンパク分子 : NMDA 受容体の機能を亢進することで実現できることが示された。

8. 「天才」ができるしくみ

NMDA 受容体は 4 つのサブユニットを持つ四量体である。構成サブユニットには NR2A, NR2B と呼ばれるものがある。Doggy は遺伝子操作により NR2B を過剰に発現させたマウスである。NMDA 受容体の構造体中の NR2A と NR2B の存在比 (NR2B/NR2A の値) が NMDA 受容体が活性化している時間に大きく影響している。すなわち、比の値が大きい (NR2B の割合が高い) 場合には NMDA 受容体の開口時間は長くなり、通るイオンの量は多い。逆に比の値が小さい (NR2A の割合が高い) 場合には、その量は少なくなる。Doggy は NR2B の量が多いので、NMDA 受容体の活性化時間が長くより多くの Ca^{2+} が流入することが、学習能向上の基礎となっているということである。これは、生理学的な濃度範囲内で示された結果である。生理学的な範囲を越えた Ca^{2+} 流入はアポトーシス (apoptosis) を含めた神経細胞死を引き起こすこともあるので、単に流入量が増加しさえすれば良いというわけではない。

9. 「天才」は記憶力がよいだけではない

NMDA 受容体が関与する神経活動は、海馬でのシナプス可塑性だけではない。海馬は「記憶の座」として知られるが、NMDA 受容体は、それ以外のいくつかの脳部位でのシナプス可塑性にも関与している^{6)~9)}。

大脳皮質視覚野は視覚情報を処理する場であるが、この脳部位のシナプス可塑性は発達に伴って変化し、発現が阻害されていくことが知られている¹⁷⁾。その主要な原因として、NMDA 受容体を介したイオン流入が少なくなると説明されている^{17), 18)}。サブユニットに注目すると、NR2A, NR2B とともに発達に伴って量が増加していくのであるが、興味深いことにその比 (NR2B/NR2A の値) は発達に伴って減少している¹⁹⁾。つまり、NR2B の増加量よりも NR2A のそれの方が多いことになり、その結果として NMDA 受容体を介したイオン流入量は減少する。

視覚野では、動物の発達に伴って可塑性が失われて行くことが知られているが、暗闇で飼育し、目からの光情報の入力をなくすことにより可塑性を示す期間を延期できる²⁰⁾。暗闇飼育したラットで NR2B/NR2A の値を求めると、通常飼育のラットと比較して大きくなっていく。このデータの裏には、NR2B の増加量は暗闇飼育と通常飼育で差はないが NR2A の変化が暗闇飼育では小さいというデータが含まれているので、ラットが発達し視覚野の可塑性が失われていく機構に NR2A の増量の大小が関与していることになる。暗闇飼育したラットは短時間 (2 時間) 光にさらすことで NR2A の量が増加しはじめたことより、目からの光情報による経験 (視覚体験) が視覚野の可塑性は失わせる原因と考えられている。先の Doggy マウスは NR2B を過剰発現させているので、NR2B/NR2A の値も大きく、大脳皮質視覚野の可塑性も失われずにいると予想できる。

10. 「天才」でないことの意味

Tsien らの研究で、NR2B の脳内での相対量が多い場合に学習能が高まることが示された。では、なぜ加齢に伴って NR2B の相対量が減少するのであろうか?

この疑問に対して、Tsien は以下のようにまとめている¹⁶⁾。考えられるひとつの理由は、脳の記憶容量に負担をかけ過ぎないように NR2B から NR2A へサブユニットタンパクを転換するというものである。そしてもうひとつは、NR2B の減退が個体数調節の進化的適応戦略であるというものである。Tsien は後者の説を支持している。既に生殖活動を終えた老齢の個体が、食物などの資源を若齢者と奪い合うことがないように仕組みられているのではないかと彼は説明している。

11. おわりに

NMDA 受容体がシナプス結合や記憶の形成に関与していることは明らかである。実際、NMDA 受容体に必ず含まれる NR1 サブユニットを遺伝子操作で欠損させたマウスは、学習能力が低下している²¹⁾。しかし、NMDA 受容体欠損マウスは決して「愚かな」マウスなのではない。環境から多くの刺激を与える (マウスの遊び道具を飼育器に置く) と、学習能が正常並みになったこと²²⁾から、NMDA 受容体はシナプス伝達の可塑性 (シナプス結合を強化し、伝達効率を上げる) には必要であるが、シナプスという構造体を形成するためには必ずしも必須の要素ではないと解釈できる。神経機能の調節には、その神経細胞がおかれている周囲の環境が大きく影響するのであるが、NMDA 受容体のような一分子によってその機能が決定的に調節されているということは驚きに値する。

<参考文献>

- 1) Bleakman D, Kainate receptor pharmacology and physiology, *Cell Mol Life Sci*, 56: 558-566 (1999)
- 2) Cossart R et al., Presynaptic kainate receptors that enhance the release of GABA on CA1 hippocampal interneurons, *Neuron*, 29: 497-508 (2001)
- 3) Meldrum BS, Akbar MY, Chapmann AG, Glutamate receptors and transporters in genetic and acquired models of epilepsy, *Epilepsy Res*, 36: 189-204 (1999)
- 4) Tremblay R et al., Transient NMDA receptor inactivation provides long-term protection to cultured cortical neurons from a variety of death signals, *J Neurosci.*, 20: 7183-7192 (2000)
- 5) Nakanishi S, Metabotropic glutamate receptors: synaptic transmission, modulation, and plasticity, *Neuron*, 13: 1031-1037 (1994)
- 6) Bliss TVP & Collingridge GL, A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus, *Nature*, 361: 31-39 (1993)
- 7) Edagawa Y et al., Serotonin inhibits the induction of long-term potentiation in rat primary visual cortex, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 22: 983-997 (1998)
- 8) Kullmann DM et al., The role of mammalian ionotropic receptors in synaptic plasticity: LTP, LTD and epilepsy, *Cell Mol Life Sci*, 57: 1551-1561 (2000)
- 9) Tsumoto T, Long-term potentiation and long-term depression in the neocortex, *Prog Neurobiol*, 39: 209-228 (1992)
- 10) Nowak L et al., Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons, *Nature*, 307: 462-465 (1984)
- 11) Artola A & Singer W, Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex, *Nature*, 330: 649-652 (1987)
- 12) Kant GJ et al., Effects of MK-801 on learning and memory as assessed using a novel water maze, *Pharmacol Biochem Behav*, 39: 479-485 (1991)
- 13) Shimizu E., NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation, *Science*, 290: 1170-1174 (2000)
- 14) Holscher C, Long-term potentiation: a good model for learning and memory?, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*, 21: 47-68 (1997)
- 15) Tang Y-P et al., Genetic enhancement of learning and memory in mice, *Nature*, 401: 63-69 (1999)
- 16) Tsien JZ, Building a brainier mouse, *Sci Am*, 282: 62-68 (2000)
- 17) Fox K, The critical period for long-term potentiation in primary sensory cortex, *Neuron*, 15: 485-488 (1995)
- 18) Kato N et al., Development changes in the susceptibility to long-term potentiation of neurones in rat visual cortex slices, *Brain Res Dev Brain Res*, 60: 43-50 (1991)
- 19) Quinlan EM et al., Bidirectional, experience-dependent regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit composition in the rat visual cortex during postnatal development, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 12876-12880 (1999)
- 20) Chen L et al., Developmental changes in the expression of NMDA receptor subunit (NR1, NR2A, NR2B) in the cat visual cortex and the effects of dark rearing, *Brain Res Mol Brain Res*, 78: 196-200 (2000)
- 21) Tsien JZ et al., The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory, *Cell*, 87: 1327-1338 (1996)
- 22) Tang Y et al., Do 'smart' mice feel more pain, or are they just better learners?, *Nat Neurosci.*, 4: 453-454 (2001)