別刷

明日の医療を切り拓く 生命を科学する

Experimental Medicine Vol.39 No.3 2021



特集

治療の概念が変わる エンス

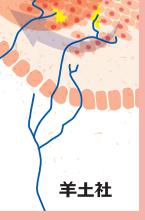
炎の悪循環を断ち切れ

DOORDA

企画/入江浩之, 椛島健治

どうする? コロナ禍での海外研究留学

- ▶実験法 「GlyCosmos」利用ガイド ~糖鎖の何がわかる? 何ができる?
- ▶続・創薬にかける ドネペジル(アリセプト)創薬物語





Jun H, et al : Neuron, 107 : 1095-1112, 2020

ノックイン型アルツハイマー病モデルマウスでは, 場所細胞のリマッピング機能とグリッド細胞が 失調する

Heechul Jun, Allen Bramian, 相馬祥吾, 齊藤貴志, 西道隆臣, 五十嵐 啓

アルツハイマー病患者の多くは徘徊などの空間記憶障害を発症するが、脳のどのような回路機能が失われることで空間記憶障害が生じるのかはよくわかっていない。われわれは、リマッピングとよばれる海馬の空間識別機能がアルツハイマー病モデルマウスにおいて障害されていることを明らかにした。リマッピング機能の回復が、将来のアルツハイマー病治療法につながるかもしれない。

アルツハイマー病は高齢化社会における最も深刻な疾患の1つである. 現在,世界で5,000万人以上の患者が罹患しており,2050年には1億3,000万人に到達することが予想されている. しかし,アルツハイマー病の原因は不明な点が多く,いまだ適切な治療法が存在しない.

これまでのアルツハイマー病の研究は、原因となる 脳の分子や細胞のメカニズム解明を中心に行われてきた。これは、病気の発症そのものを防止しようという 方向性である。一方、発症してしまった患者への治療 法を得るためには、アルツハイマー病で脳の回路がど のように障害されるのかを明らかにする必要がある。 われわれの研究グループではアルツハイマー病におけ る脳回路障害のメカニズム解明とその治療法開発に向 けた研究を行っている。

今回、われわれはアルツハイマー病における空間記 憶障害の原因を探った.空間記憶とは、「自分が今どの 場所にいるのか」「どの部屋にいるのか」を記憶・識別 する脳の機能である.多くのアルツハイマー病患者は、物を置いた場所がわからなくなったり、徘徊したりするなど、空間記憶障害を発症するが、その発症原因はよくわかっていなかった.

健康な動物やヒトでは、場所細胞とグリッド 細胞が空間記憶を支えている

本研究以前、in vivo 電気生理学法(神経細胞の活動電位を動物が行動している間に計測する方法)を用いた健康な動物の研究から、空間記憶を生み出していると考えられる一連の神経細胞群が明らかになっていた(図1左)、海馬には、動物が特定の場所にいるときだけ活動電位を発火する場所細胞(place cell)が存在する¹⁾、海馬に情報を送り込む嗅内皮質にはグリッド細胞(grid cell)が存在し、場所細胞の活動をつくり出している²⁾、場所細胞には、リマッピング(remapping)とよばれる機能があることが知られている³⁾、動物が部屋Aに入ると、海馬の数千個の場所細胞がそれぞれ

Disrupted place cell remapping and impaired grid cells in a knockin model of Alzheimer's disease

Heechul Jun¹¹/Allen Bramian¹¹/Shogo Soma¹¹/Takashi Saito²¹/Takaomi Saido³¹/Kei Igarashi¹¹ : University of California, Irvine¹¹/Irvine Nagoya City University²¹/RIKEN Center for Brain Science³¹(カリフォルニア大学アーバイン校¹¹/名古屋市立大学²¹/理化学研究所³¹)

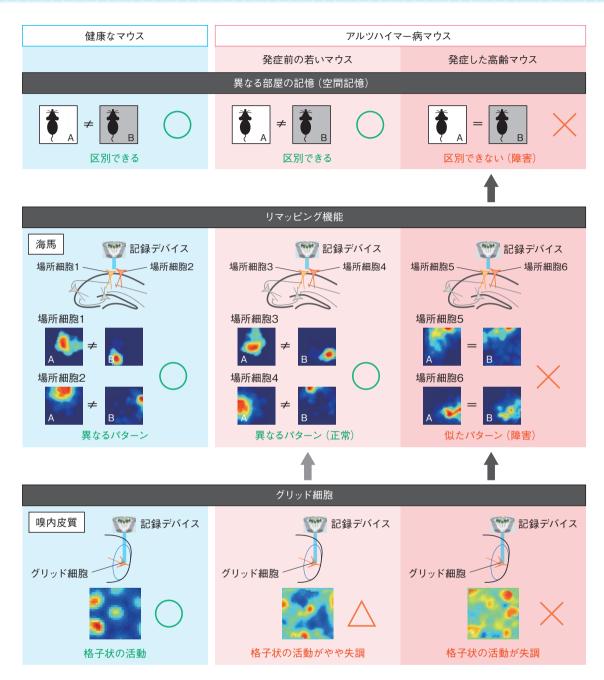


図 アルツハイマー病の脳における空間記憶障害の原因

本研究から、①グリッド細胞の失調 \rightarrow ②場所細胞のリマッピング機能の障害 \rightarrow ③空間記憶障害の順に症状が進むことが明らかになった.

特定の発火場所で発火する. 部屋Bに入ると,この発火場所が異なる場所にシフトし,新しい場所で発火するようになる. それぞれの部屋での場所細胞の発火場所は独自の組合わせをもつため,このリマッピング機

能は、個々の部屋を正しく記憶・識別するための脳機能ではないか、考えられてきた.しかし、この説を直接的に証明する実験が行われていないため、リマッピング機能が本当に動物の空間記憶・識別機能を支えて

いるのかは不明であった.

老齢アルツハイマーマウスでは リマッピング機能が失われる

もしリマッピング機能が空間記憶を支えているとす るならば、空間記憶障害のあるアルツハイマー病では この機能が失われているはずである。アルツハイマー 病で場所細胞やグリッド細胞自体が変調するという報 告はいくつかあるが4)5). リマッピング機能が失われる のかどうかについては不明であった。そこでわれわれ はリマッピング機能をアルツハイマー病モデルマウス を用いて調べることにした。モデルマウスには、理化 学研究所の西道降臣博士・齊藤貴志博士らが2014年 に作製した amvloid precursor protein (APP) ノック インマウス6を用いた、このマウスは、家族型アルツ ハイマー病の原因となる変異型APP遺伝子を内在性 APP 部位にノックインしたモデルマウスである.変異 遺伝子の過剰発現を生じさせるこれまでのトランスジェ ニック型モデルマウスよりもヒトのアルツハイマー病 患者により近い表現型を示すことが期待されている.

われわれはまず、すでに空間記憶障害を発症している高齢のAPPノックインマウスを調べた(図1右). 外科的手法を用いて海馬と嗅内皮質に電極を留置し、マウスが異なる空間に入る際の場所細胞とグリッド細胞の活動電位記録を行った. その結果、APPノックインマウスでは、マウスが異なる部屋に入っても場所細胞が似たような発火パターンのままになっており、新しい発火パターンにならないこと、すなわち、リマッピング機能が重篤な障害を受けていることを発見した.また、嗅内皮質のグリッド細胞は正三角形の格子状の活動を失っており、グリッド細胞の機能も失調していることが明らかになった.

記憶障害が生じる前のマウスでも, グリッド細胞の失調がはじまっている

では、「海馬のリマッピング機能の障害」と、「嗅内皮質のグリッド細胞の失調」は、どちらが原因となっていて、どちらが空間記憶障害と因果関係をもつのだろうか? これを明らかにするため、空間記憶障害を発症する前の若い APP ノックインマウスからも記録を行った(図1中)、その結果、場所細胞のリマッピング

機能は正常であった.一方,グリッド細胞の失調は,すでにはじまっていることが明らかになった.この結果は,「マウスの空間記憶障害」と「海馬のリマッピング機能の障害」が相関関係にあることを示しており,リマッピング機能の低下が空間記憶の低下を引き起こしていることを暗示している.さらに,アルツハイマー病では,空間記憶障害を発症する前からグリッド細胞の失調がはじまり,これが原因となって場所細胞のリマッピング機能の障害が生じることを示唆している.アルツハイマー病の脳では,場所細胞が異なる場所を正しく識別することができないため,空間記憶を失ってしまうものと考えられる.

以上をまとめると、私たちの実験から、空間記憶障 害をもつアルツハイマー病マウスでは、「海馬リマッピ ング機能の障害」が生じていることが明らかになった. リマッピング機能の低下が空間記憶障害を引き起こし ているものと私たちは推測しているが、両者の因果関 係を示す実験が今後必要である。 さらに、アルツハイ マー病患者でリマッピング機能が失調しているかにつ いてはまだわかっておらず、今後の研究を待ちたい、 さらにもっと重要なことは、リマッピング失調がなぜ 生じるのか? ということである。われわれの結果はグ リッド細胞の失調が原因となっていることを示唆して いるが、だとすると、グリッド細胞の失調はなぜ生じ るのだろうか? この問題を明らかにできれば、空間記 憶障害を直接的に治すことができる可能性がある. わ れわれの研究室では、この方向性について現在研究を 進めている.

おわりに

脳科学は分子生物学からシステム脳科学まで、さまざまな方法論がある。分子・細胞生物学的な手法は2000年代までに大きな成果を上げてきたため、脳疾患研究も分子・細胞生物学的な研究がこれまで主流であった。一方、脳疾患における神経活動や神経回路のメカニズムの研究は、これまで実験手法が確立していなかったこともあり、まだまだ多くのことがわかっていない。光遺伝学の発達によって神経細胞と行動の因果関係が明らかにできるようになった現在、脳疾患研究における神経回路のメカニズムの研究は今後大きく

進むものと思われ、私が現在研究室を構えるアメリカでは大きな研究の方向性になってきている。コロナ禍ではあるが、われわれの研究室では大学院生・ポスドクの受入れを継続しているので、この方向性に興味をもたれた方は、ぜひ研究に参加していただきたいと思う。

対文

- O'Keefe J & Dostrovsky J: The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. Brain Res, 34: 171-175, 1971
- Fyhn M, et al: Spatial representation in the entorhinal cortex. Science, 305: 1258-1264, 2004
- Muller RU & Kubie JL: The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. J Neurosci, 7: 1951-1968, 1987
- 4) Cacucci F, et al: Place cell firing correlates with memory deficits and amyloid plaque burden in Tg2576 Alzheimer mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A, 105: 7863-7868, 2008

- 5) Fu H, et al: Tau Pathology Induces Excitatory Neuron Loss, Grid Cell Dysfunction, and Spatial Memory Deficits Reminiscent of Early Alzheimer's Disease. Neuron, 93: 533-541.e5, 2017
- Saito T, et al: Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. Nat Neurosci. 17: 661-663, 2014

● 責任著者プロフィール ●

五十嵐 啓:東京大学理学部生物化学 科卒業,東京大学大学院医学系研究科 修了. ノルウェー科学技術大学 Moser 研ポスドクを経て2016年よりカリ フォルニア大学アーバイン校 Assistant Professor. 研究室では行動学・電気 生理学・光遺伝学を用い、①エピソー



ド記憶を支える脳回路と,②アルツハイマー病を引き起こす 脳回路メカニズムの解明に焦点をおいて研究を行っている. (www.igarashilab.org)

責任著者のつぶやき

私は大学院生・ポスドクの間、嗅覚・記憶にかかわる脳回路メカニズムの研究を行っており、疾患に関係する研究は行ったことがなかった。健常な脳の働きもわかっていないのに、疾患がわかるわけがなかろう、と思っていた。カリフォルニア大学に移ってラボを立ち上げる際、学科長に「生き残るためにも病気の研究をした方がいい」と言われ、半信半疑、アルツハイマー病の研究をはじめることにした。だが、研究をはじめるにあたって、理化学研究所を訪れ西道先生とお話をしたときに、先生が「アルツハイマー病の研究は、基礎研究としても、とてもおもしろいのです」と仰っていたのが印象的であり、そうかもしれない、と思うようになった。なるほど、自分たちで実際にはじめてみると、西道先生のおっしゃる通りである。海馬のリマッピングが1987年に発見されてから30年以上経っているが、この機能の理解にわずかではあるが貢献ができたと思う。近年、脳回路の研究は大きく進み、脳疾患の回路研究が行える下地がつくられつつある。今後も、基礎と疾患の研究をうまく織り混ぜながら、研究を進めていきたいと思っている。

(五十嵐 啓)