



アルツハイマー病における空間記憶障害の原因を解明 ～認知症患者の徘徊予防へ向けて～

ポイント

- アルツハイマー病患者の多くは、徘徊などを引き起こす空間記憶障害を発症するが、その原因は長らく不明だった。
- アルツハイマー病モデルマウスでは、嗅内皮質と呼ばれる脳部位の活動が低下し、記憶の中枢である海馬の空間識別機能が障害されることを世界で初めて明らかにした。
- 嗅内皮質の活動を回復させる手法を開発することにより、すでに発症している患者の空間記憶障害の治療につながることを期待される。

JST 戦略的創造研究推進事業において、カリフォルニア大学アーバイン校 医学部の五十嵐 啓 助教授らの研究グループは、アルツハイマー病による空間記憶障害の原因を解明しました。

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つですが、その原因は不明なことが多く、いまだ適切な治療法が存在しません。アルツハイマー病患者の多くは徘徊などを引き起こす空間記憶障害を発症し、介護者の大きな負担となっていますが、空間記憶障害の発症原因は長らく不明でした。

五十嵐助教授らは、2014年に理化学研究所で開発されたアルツハイマー病モデルマウスを用い、このマウスが記憶行動を行っている際の脳の活動を電気生理学的手法^{注1)}により解析しました。その結果、脳の記憶中枢である海馬^{注2)}が本来持っている「異なる場所を見分けるための機能（脳のリマッピング機能^{注3)}）」が低下していることを突き止めました。さらに、この海馬の障害は、嗅内皮質^{注4)}と呼ばれる脳部位の活動の低下により引き起こされることを明らかにしました。

今後、嗅内皮質の活動を回復させる手法を開発することにより、すでに発症している患者の空間記憶障害の治療につながることを期待されます。

本研究は、理化学研究所の西道 隆臣 チームリーダー、名古屋市立大学の齊藤 貴志教授と共同で行いました。

本研究成果は、2020年7月21日（米国東部時間）に米国科学誌「Neuron」のオンライン版で公開されます。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 個人型研究（さきがけ）

研究領域：「生命機能メカニズム解明のための光操作技術」

（研究総括：七田 芳則 立命館大学 総合科学技術研究機構 客員教授／京都大学 名誉教授）

研究課題名：高速光操作による記憶行動を支える脳回路同期機構の解明と回復

研究者：五十嵐 啓（カリフォルニア大学アーバイン校 医学部 神経科学・解剖学科 助教授）

研究実施場所：カリフォルニア大学アーバイン校

研究期間：平成29年4月～令和2年3月

＜研究の背景と経緯＞

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つです。現在、世界で5000万人以上の患者が罹患しており、100兆円以上の経済的負担が生じています。患者数は今後増え続け、2050年には1億3000万人に到達することが予想されています。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ません。

これまでのアルツハイマー病の研究は、原因となる脳の遺伝子や細胞のメカニズム解明を中心に行われてきました。その一方で、脳は細胞が組み合わさって作られた電気回路に信号を流すことによって記憶を生み出しているため、脳の回路がアルツハイマー病でどのように障害されるのかを解明しなければ、正しい治療法は開発できません。五十嵐助教授ら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の研究を行っています。

＜研究の内容＞

五十嵐助教授らの研究グループは、アルツハイマー病における空間記憶障害の原因を探りました。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・識別する脳の機能のことです。多くのアルツハイマー病患者は、物を置いた場所が分からなくなったり、徘徊したりするなど、空間記憶障害を発症しますが、その発症原因は長らく不明でした。

これまでの健康なマウスの研究から、脳の記憶中枢である海馬と嗅内皮質に存在する「場所細胞^{注5)}」と「グリッド細胞^{注6)}」と呼ばれる神経細胞が空間記憶を生み出していることが知られていました(図1)。場所細胞は、動物が特定の場所にいる時だけ活動する細胞であり、異なる部屋に入ると、異なる活動パターンを示します。これは「リマッピング」と呼ばれる空間記憶・識別機能であり、この場所細胞のリマッピング機能のおかげで、私たちは異なる空間を正しく記憶・識別することができます。また、グリッド細胞は、場所細胞に情報を送り出し、場所細胞の活動を作り出していることが知られていました。

五十嵐助教授らはこのリマッピング機能に着目し、アルツハイマー病モデルマウスのリマッピング機能がどのように変化しているかを調べました。その際用いたマウスは、理化学研究所の西道チームリーダーと名古屋市立大学の齊藤教授らが2014年に作製したアルツハイマー病モデルマウスです。このマウスはアルツハイマー病を引き起こす原因となる変異遺伝子を持ち、ヒトのアルツハイマー病患者により近い症状を示すマウスです。外科的手法を使い、このマウスの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電気信号を記録しました。その結果、アルツハイマー病モデルマウスでは、マウスが異なる部屋に入ったにもかかわらず場所細胞のリマッピングが生じず、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ました(図1)。また、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しました。

さらに、空間記憶障害を発症する前の、若いアルツハイマー病モデルマウスを調べたところ、場所細胞のリマッピング機能は正常でしたが、驚くべきことに、グリッド細胞の失調が若い頃から少しずつ始まっていることが分かりました(図1)。グリッド細胞は場所細胞に情報を供給することが知られています。このことから、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始まり、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が示唆されました。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ます。

＜今後の展開＞

今回の結果は、「脳リマッピング機能の障害」が、アルツハイマー病の空間記憶障害を引き起こす原因となることを明らかにした世界で初めての発見です。将来、脳内の深部に電極を留置して脳の活動を調整する「脳深部刺激法」などにより、脳リマッピング機能を改善できれば、すでに発症しているアルツハイマー病患者の空間記憶障害を回復させられるかもしれません。また、嗅内皮質のグリッド細胞が失調してしまう理由を今後明らかにすることにより、空間記憶障害の予防法につながる可能性も期待されます。

<参考図>

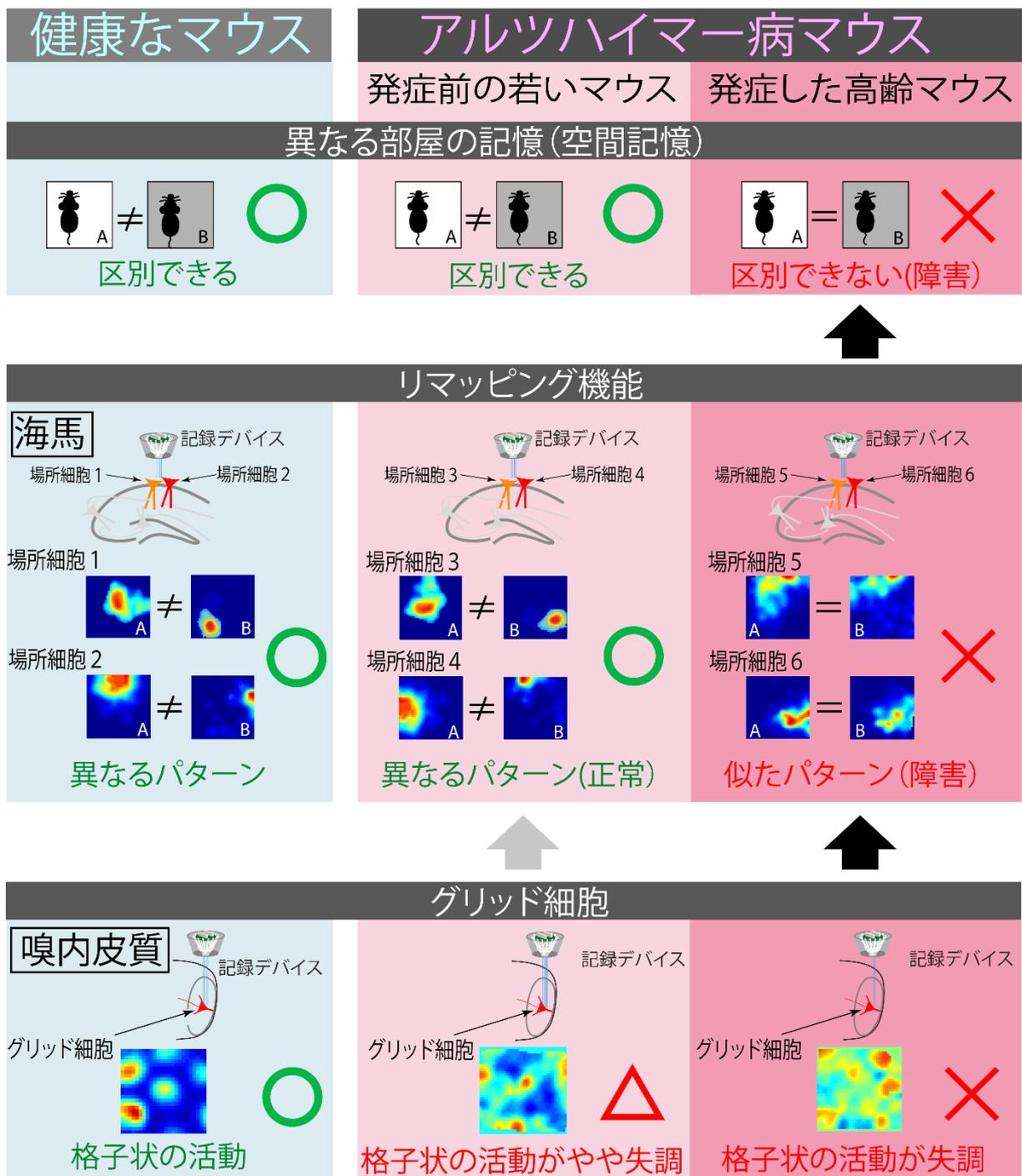


図1 アルツハイマー病の脳における空間記憶障害の原因

本研究から、①グリッド細胞の失調 ⇒ ②場所細胞のリマッピング機能の障害 ⇒ 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。

<用語解説>

注1) 電気生理学的手法

脳の活動を調べるために、電気信号を金属電極により直接計測する方法。脳は神経細胞（ニューロン）が作る電気回路により情報を処理している。この電気信号は、外科的手法で電極（記録デバイス）を脳に留置し、直接計測することで明らかにできる。

注2) 海馬

脳の記憶中枢。タツノオトシゴ（海馬）に似た形を持つため、その名がある。記憶情報を貯蔵したり、想起したりするための特殊な電気回路を持つ。海馬が損傷を受けると、記憶障害を生じる。

注3) リマッピング機能

場所細胞とグリッド細胞が異なる部屋を識別する機能。海馬の中に無数の場所細胞を持つため、部屋を移るごとに、この多くの場所細胞の活動パターンが一斉に変わることになる。この場所細胞群のパターンの組み合わせは部屋ごとに異なるため、場所細胞の組み合わせによって異なる場所の空間記憶が生み出されていると考えられている。

注4) 嗅内皮質

海馬と共に、脳の記憶中枢を形成する脳部位。脳のさまざまな部位からの情報は、嗅内皮質を経由して海馬に入り、記憶として貯蔵される。また、貯蔵された記憶情報は、嗅内皮質を経由して脳のさまざまな部位へ送られる。このため、嗅内皮質が損傷を受けても、記憶障害を生じる。

注5) 場所細胞

海馬の神経細胞の一種。マウスとヒトに共通して存在する。1個の場所細胞は、部屋のある1カ所にいる時だけ活動（活動電位）を示す。そのため、部屋の中のどこにいるかを教える脳細胞と考えられている。海馬には非常に多くの場所細胞があるが、それぞれの場所細胞はそれぞれ特定の場所で活動を示す。1971年イギリスのオキーフ（O'Keefe）博士らによって発見され、2014年のノーベル生理学・医学賞の対象となった。

注6) グリッド細胞

嗅内皮質の神経細胞の一種。マウスとヒトに共通して存在する。部屋の1カ所だけで活動を示す場所細胞と異なり、正三角形の格子（グリッド）状の活動を示す。グリッド細胞の情報が海馬に送られ、情報が足し合わされることにより場所細胞が作られることが知られている。2004年ノルウェーのモーザー（Moser）博士夫妻によって発見され、2014年のノーベル生理学・医学賞の対象となった。

<論文タイトル>

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

(ノックイン型アルツハイマー病マウスにおける、場所細胞のリマッピング機能の障害とグリッド細胞の失調)

DOI : 10.1016/j.neuron.2020.06.023

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

五十嵐 啓 (イガラシ ケイ)

カリフォルニア大学 アーバイン校医学部 神経科学・解剖学科 助教授

835 Health Sciences Road, Irvine, CA 92697 USA

Tel : +1-(949)-824-4673

E-mail : kei.igarashi[at]uci.edu

URL : <http://www.igarashilab.org>

<JSTの事業に関すること>

保田 睦子 (ヤスタ ムツコ)

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

Tel : 03-3512-3525 Fax : 03-3222-2067

E-mail : presto[at]jst.go.jp