

## ヒスタミン神経系の活性化による記憶調節機構の解明

野村 洋

北海道大学大学院薬学研究院

### 【研究の背景】

記憶障害は認知症の主症状の 1 つで、生活の質を著しく低下させる。記憶、学習は獲得、固定化、想起の 3 つの過程に分類されるが、実際の記憶成績の低下は想起の障害によって引き起こされることが多い。一度は覚えたが、時間の経過や認知症の進行によって思い出せなくなる。認知症では、自宅への道筋が思い出せずに徘徊するケースや、家族の顔や名前を思い出せないケースが頻発する。しかし、手がかりを与えられると再び思い出せるようになることから、脳内に記憶痕跡が残っていると考えられる。一見失われたように見える記憶も、記憶の想起を増強すれば回復できると考えられる。しかし、記憶の想起を増強し記憶を回復させる研究は非常に乏しく、記憶を回復させる薬物は存在しない。

ヒスタミン神経系は記憶、学習に深く関与する。過去の研究のほとんど全ては記憶形成について行われ、ヒスタミン神経系の抑制が記憶形成を阻害することを明らかにしてきた。しかし申請者は、抗ヒスタミン作用を持つ Diphenhydramine が記憶形成だけでなく、想起も障害することを明らかにした。そこで、ヒスタミン神経系を活性化させれば、記憶の想起が改善し、一度忘れた記憶も回復するのではないかと考えた。

### 【目 的】

本研究は、ヒスタミン神経系を選択的に制御し、記憶想起に対する影響を解明することを目的として行った。

### 【方 法】

ヒスタミン神経選択的に Cre リコンビナーゼを発現する HDC-Cre ノックインマウスを用いた。HDC はヒスタミン合成酵素であるため、ヒスタミン神経を選択的に操作することができる。HDC-Cre ノックインマウスの結節乳頭核(ヒスタミン神経起始核)に、Cre 依存的に hM3Dq を発現させるアデノ随伴ウイルスベクターを投与した。hM3Dq はヒトのムスカリン受容体に変異を加えたもので、内因性のアセチルコリンとは結合せず人工的なリガンド Clozapine N-oxide (CNO) と結合する。hM3Dq 発現ニューロンは、リガンド結合によって脱分極する。

マウスの記憶を評価するために新規物体認識試験を用いた。トレーニング時は、オープンフィールドに物体2つを提示した。1週間後のテスト時、同じオープンフィールドにトレーニング時に使った物体と新しい物体を1つずつ提示した。マウスは新しいものを好んで探索する習性があるため、トレーニング物体を覚えていれば新しい物体を長く探索する。上述の方法でヒスタミン神経を選択的に活性化し、物体探索時間を測定して記憶成績を評価した。

### 【結 果】

HDC-Cre ノックインマウスと Cre 依存的な hM3Dq アデノ随伴ウイルスベクターの組み合わせによって、ヒスタミン神経を選択的に標識し、活性化することに成功した。そしてこのマウスに対して新規物体認識試験を行い、忘れた記憶が回復するかを検討した。通常、トレーニング 1 日後は物体の記憶が保持されているが、1 週間経過すると記憶は思い出せず、マウスはトレーニング物体と新規物体を同程度に探索する。しかし 1 週間後のテスト直前に CNO を投与し、ヒスタミン神経を選択的に

活性化すると、新規物体を長く探索した。hM3Dq を発現しないマウスに対して CNO を投与した場合、新規物体探索時間は変化しなかった。またヒスタミン神経系の活性化は、全体的な探索時間や不安様行動に影響を与えなかった。

### 【考 察】

ヒスタミン神経系の活性化が新規物体探索を選択的に増加させたことから、思い出せなくなった物体記憶をヒスタミン神経系の活性化によって回復できる、と考えられる。hM3Dq を発現させて CNO を投与しないマウスを用いた場合や hM3Dq を発現しないマウスに CNO を投与した場合は記憶回復作用が認められなかったことから、hM3Dq 発現による副作用や CNO そのものの作用ではないことがわかった。またヒスタミン神経系の活性化は一般的な探索行動の変化や不安様行動の変化を引き起こさないことから、記憶回復作用は一般的な探索行動の変化や不安状態の変化とは関連がないことがわかった。

現在、この記憶回復作用の神経回路メカニズムを解明するため、in vivo カルシウムイメージングを用いて記憶形成、忘却、回復時の神経活動の解析に取り組んでいる。カルシウムセンサー GCaMP6s を嗅周皮質に導入し、極細の GRIN レンズを埋め込むことで多数の嗅周皮質ニューロンの活動を 1 細胞の解像度で測定することができている。今後この方法を使ってヒスタミンによる記憶回復作用のメカニズムを解明したい。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の成果により、ヒスタミン神経系の活性化が認知症治療のターゲットになることを提唱する。今後、より活性の優れたヒスタミン神経系活性化薬を開発することで、革新的な認知症治療薬の開発が期待できる。