

ラットの空間記憶の再固定過程に関する研究の概観

筑波大学大学院（博）人間総合科学研究科 清水 誠

筑波大学大学院人間総合科学研究科・心理学系 山田 一夫・一谷 幸男

Studies on reconsolidation process of spatial memory in rats: A review

Makoto Shimizu, Kazuo Yamada and Yukio Ichitani (*Institute of Psychology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

The reactivation of a well-established memory due to a retention test triggers cellular events that depend on protein synthesis or *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation. This phenomenon strongly suggests the existence of a 'reconsolidation' process in memory. As most research on the reconsolidation process has been conducted with emotional memory tasks, such as the fear conditioning paradigm, evidence relating to the reconsolidation process has been limited to the emotional memory. However, some recent studies have demonstrated the existence of a reconsolidation process for spatial memory in rats. This paper reviews the history of research concerning the memory reconsolidation hypothesis and discusses involvement of protein synthesis and NMDA receptor activation in the reconsolidation of spatial memory.

Key words: memory process, reconsolidation, protein synthesis, NMDA receptors, spatial memory, emotional memory

1. はじめに

ヒトに限らず多くの動物は、日々記憶を利用して生活している。生体は経験によって得られた情報を脳に入力し記憶として保持することで、後の出来事に対応することができるのである。これまで多くの研究者が記憶における各過程を明らかにし、それぞれでどのようなメカニズムが働いているのかを解明しようとしてきた。その結果、記憶には大きく分けて3つの過程が存在することが広く受け入れられてきた。それらは①経験によって得られた情報の「符号化」、②符号化された情報の「固定」と「保持」、③保持された情報を必要に応じて取り出す「検索」である。

動物の記憶課題での成績、あるいはヒトの言語報告など、どのような記憶であっても、それらは検索されることで初めて保持されていたことが明らかになる。このため記憶の検索過程は重視されてきた

が、近年になって、検索時にただ単に保持された情報を取り出すだけにとどまらず、入力された環境情報と引き出された情報との統合が生じるという考え方が提唱された (Sara, 2000)。言い換えれば、検索された記憶情報を元にして新しい記憶を再構築するという考え方である。したがって、過去の記憶情報の検索と独立して新しい記憶を形成することはありえないと言える。このような立場に基づくと、固定と検索という2つの過程は明確に区別されるのではなく、あらゆる検索過程が既存の記憶情報と新たな入力情報の統合を引き起こし、それが再び固定されることになる。この過程が「再固定 (reconsolidation)」と呼ばれるものであり、現在もその存在が議論的になっている。本稿では、この再固定過程の理論的基礎、動物を用いて行われた情動記憶の再固定の研究、更に近年注目されている空間記憶の再固定に関する研究を概観する。

2. 再固定仮説の背景としての固定、検索研究

実験的健忘の研究における固定仮説

19世紀末に行われた脳外傷による逆行性健忘の臨床的研究では、事故の直前に経験した出来事の想起が最も困難であった (Ribot, 1882)。その後の健忘患者の臨床的観察によって、記憶は経験の直後は脆弱な状態だが、時間が経つごとに強固になり、様々な妨害から影響を受けにくくなるという固定仮説が提唱された。この仮説に基づいて、ラットなどのげっ歯類を対象とした逆行性健忘の実験的研究が行われるようになった。基本的な実験手続きでは、訓練試行後に様々な間隔をおいて健忘処置を行い、その後保持テストを行った。健忘を引き起こすのに有効な処置としては、電気痙攣ショック (ECS)、低酸素法、低体温法、蛋白質合成阻害剤投与等が用いられた。これらの処置による健忘効果に共通する特徴として時間依存性が示され、すなわち処置の効果は訓練との時間的な近さに依存し、訓練-処置間隔が短いほど健忘効果は大きくなった。逆にこれらの健忘処置による阻害効果を受けないということは、記憶が十分に固定され強固な状態であったという証拠とされた。

外因性、内因性の文脈による検索の促進

記憶には外因性と内因性の文脈の両方が関わると考えられる。外因性の文脈に関して Deweer & Sara (1984) は、餌を報酬とした迷路学習を訓練されたラットが、訓練3週間後の保持テストにおいて記憶の欠損を示すという自発的な忘却の動物モデルを開発した。彼らは、5日間毎日訓練を行うことによる急速な習得が、この記憶の欠損を引き起こすと考えた。そしてこの忘却は、テスト前にリマインダー、つまり実験文脈に暴露されることによって軽減され、その暴露のタイミングはリマインダー処置の効果を決定する重要な要因であることを見いだした。文脈リマインダーとしてテスト直前に1~2分間学習時の文脈に置かれたラットは、保持テスト前にその文脈に置かれなかったラットよりも誤選択が少なかった。しかしテストの1時間前にリマインダーを与えられたラットはこの促進を示さず、訓練時の文脈への暴露とテストの間隔が短い時のみ記憶の促進効果がみられた。

外因性の文脈の関与について、弁別回避学習を用いた研究も行われている (Gisquet-Verrier & Alexinsky, 1986)。この研究ではテスト時に文脈手がかりのみか、あるいは訓練時の条件刺激 (CS) のみを提示し、リマインダーとしての効果を比較し

た。その結果テスト前のCSリマインダーによるブラッキングは、訓練-テスト間隔が短い場合に記憶成績を促進した。一方文脈手がかりリマインダーは、逆に長い保持間隔の時にのみ効果的であった。

実験的健忘手続きを用いた研究では、足への弱い電撃 (強度の低い無条件刺激, US)、訓練の文脈への暴露、あるいは訓練文脈と弱い電撃の組み合わせなどが有効なリマインダーとなることが示されている。

内因性の文脈手がかりによる記憶検索の促進と密接に関係する現象としては、薬物による状態依存学習 (state dependent learning) がよく知られている (Overton, 1964)。内因性の文脈、すなわち生体の神経系やホルモン系の状態を含む生理学的な状態は、記憶を検索する際の促進要因になることが明らかになっている。動物が薬物処置下で訓練され、薬物なしで保持テストされた場合には記憶成績の低下が認められるが、それに対して訓練時とテスト時の両方で薬物処置を受けた場合に成績が向上することから、内因性の文脈が手がかりとなっていると考えられる。ストレス反応として分泌される物質である副腎皮質刺激ホルモン、オピオイド、エピネフリン、バソプレシンなどのテスト前処置は、実験的健忘および時間経過に伴う忘却のいずれに対しても、嫌悪事象の記憶を回復させる。これらの結果は、ストレス関連ホルモンのテスト前処置が訓練時の内的文脈を再現させ、外因性の文脈手がかりと同様に、訓練時に獲得された記憶への接近を促進したことによるものと解釈されている。

検索過程の神経学的基礎

ラットの記憶に対する海馬損傷の効果についての初期の研究で、Hirsh (1974) は海馬機能の理論を統一しようと試み、海馬は文脈の検索を行うシステムの一部分であり記憶の出入り口となると考えた。彼の研究では、海馬の部分的損傷は、CSあるいは訓練時の文脈に対するテスト前暴露による記憶検索の促進効果に影響しなかった。しかしながら、可逆的不活性化を用いたその後の研究は、背側海馬が記憶の検索プロセスに関与していることを示唆した。神経毒であるテトロドトキシンを保持テストの1時間前に背側海馬に局所投与すると、ラットの受動的回避学習の検索を阻害した (Ambrogio Lorenzini, Baldi, Bucherelli, Sacchetti & Tassoni, 1996)。また別の研究では、γ-アミノ酪酸 (GABA) アゴニストのムシモールによる部分的な海馬の不活性化は、空間記憶の検索の阻害を引き起こしたが、新たな学習には影響を及ぼさなかった (Moser & Moser,

1998)。この研究では、空間情報が少数の海馬ニューロンによって習得・保持されるが、空間情報の検索は広く分布するネットワークに依存し、最低でも背側海馬の70%が無損傷であることが必要だと主張している。さらに検索には、海馬内のグルタミン酸受容体のサブタイプである α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) 受容体およびカイニン酸受容体が関与しているのに対し (Riedel, Micheau, Lam, Roloff, Marin, Bridge, de Hoz, Poeschel, McCulloch & Morris, 1999), N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体は符号化のみに関与し、空間情報の検索には関与しないことが示唆された (Steele & Morris, 1999)。

検索の生物学的なメカニズムの詳細は解明されていないが、以上をまとめるとラットでの実験は一致して、訓練後に一時的に訓練時の文脈に暴露することで記憶が改善するという効果を示しており、暴露されなかったラットは忘却を示す。したがって、実験の文脈・環境が記憶の検索に意味を持つということは明らかであろう。

以上に紹介した以外にも、記憶過程に関する研究は数多くあるが、その多くは理論的前提として固定仮説を採用している。そこでは、短期記憶を長期記憶に変換することで記憶をより強固にする固定は一度きりしか生起せず、各事象の記憶は独立に存在し、固定されていくと考えられていたのである。しかしその後、検索によって再び固定と類似の過程が引き起こされていると想定させるような結果が出てきたため、再固定仮説が生まれることになるのである。また健忘研究を通して、実験の文脈、リマインダーという点にも注目が集まり、それらが記憶を再活性化、再固定させる刺激として、再固定研究でも用いられていくことになる。

3. 再固定仮説の提唱とそのメカニズムの研究

再固定研究のさきがけ：実験的健忘を用いた研究

記憶過程に関する多くの論文の中で、記憶が健忘処置の直前に再活性化された場合に逆行性健忘がみられるという知見が報告された。Misanin, Miller & Lewis (1968) の実験では、受動的回避学習の記憶の再活性化後に ECS を与えた所、保持テストでのフリージング率が低下した。この結果から、特定の学習課題の記憶が十分に固定されたラットが、その後再び学習環境（通常は強化子、または文脈手がかり）に暴露され、それに続いて健忘処置を受けた場合、後の保持テストで健忘を示すことが示唆され

た。また Lewis & Bregman (1973) では、ラットが複雑な迷路課題で訓練された後、その記憶は出発箱およびそのドアを開く音への暴露によって促進されたが、出発箱への暴露だけでは記憶促進効果がみられなかった。そしてこれらの暴露に続いて ECS 等の健忘処置を行うと訓練後の処置と同様に健忘効果がみられた。

このような一連の研究は、最初の学習と結びつきたいいくつかの手がかりが、健忘効果が出現するために必須だったことを示唆している。十分に学習訓練を行った後に低体温法を行うことによって引き起こされる健忘は、健忘処置の直前に US である足への電撃か、文脈と US の両方に暴露された後のラットでより強く見られた (Mactutus, Riccio & Ferek, 1979)。さらに彼らは、記憶の再活性化後の健忘処置は、受動的回避課題訓練後の健忘処置より弱い冷却でも十分であったことを示し、再活性化した記憶は新たに獲得した記憶よりも低体温処置の影響をより受けやすいと考えた。同様の結果は蛋白質合成阻害剤を用いた研究でも示されており、薬物処置の前に CS のみを提示することで記憶を再活性化した場合、蛋白質合成の抑制によりその後の保持テストでの成績が低下した (Judge & Quartermain, 1982)。

また再活性化された記憶は、健忘を引き起こす薬物による影響を受けやすいだけではなく、記憶の固定を促進する処置によって促進されうることも示されている。DeVietti, Conger & Kirkpatrick (1977) は、恐怖条件づけの習得訓練の30分後に記憶の固定を促進するとされる中脳網様体への電気刺激を処置する際、CS を同時に提示すると条件性恐怖反応が促進されることを見いだした。CS への暴露によって再活性化した後に中脳網様体に刺激を与え、その24時間後に保持テストを行ったところ、記憶の再活性化と電気刺激の間隔が短いほど記憶が促進され、その効果は習得後の電気刺激と同様の勾配で時間依存的であった。

実験的健忘を用いた研究

実験的健忘パラダイムの理論的・臨床的な重要性は認められていたにもかかわらず、これらの再活性化の研究は注目されてこなかった。実験的健忘を用いた再活性化の研究は、記憶の新しさ、すなわち記憶されてからの時間がその記憶の不安定さを決定するのではなく、健忘処置を与えた時にその記憶が活性化しているのかが重要であるということを指摘している。言い換えれば、それが不安定であり健忘を起こす処置によって阻害されやすかったり、また薬物によって促進されたりする時というのは、

記憶が活性状態にあることを示し、実験的健忘や記憶の促進に抵抗力がある状態の時はその記憶は不活性化か休止状態にあると考えられる。

その後の研究において、再活性化後の記憶の再構成過程がコウラナメグジにおいても証明された。ここでは、回避課題習得後1分以内、あるいはCSであるニンジンへの短時間の暴露によって十分に固定された記憶が再活性化してから1分後に低体温法を受けた時に、匂いの嫌悪記憶の健忘が引き起こされた (Yamada, Sekiguchi, Suzuki & Mizukami, 1992)。

ラットの情動記憶課題における再固定過程の研究

近年になって再び注目を浴び始めた再固定仮説に関する研究の多くは、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) や不安症の治療研究との関連から、恐怖条件づけを用いて行われている。Nader, Schafe & Ledoux (2000) の研究では、ラットで音 (CS) と足への電撃 (US) という標準的な恐怖条件づけを用いた。彼らはその連合学習の24時間後に、CSのみを提示するテスト1を行った。その直後に蛋白質合成阻害剤のアニソマイシン (ANI) が溶媒 (人工脳脊髄液) を両側の扁桃体基底外側核に投与した。さらに24時間後にもう一度CSのみを提示するテスト2を行ったところ、溶媒投与群に比べてANI投与群は、成績が有意に低下した。一方テスト1でCSを提示せず、ラットをただ装置の中に入れて薬物を投与すると、24時間後のテスト2で成績は低下しなかった。

この結果はテスト1でCSという文脈に暴露される事によって、CSとUSの連合に関する記憶が再活性化されて不安定な状態になり、その後蛋白質合成によって再び安定化する再固定過程の存在を示唆している。CSを提示せず装置の中に入れるだけの条件ではANIの効果が見られなかったのは、装置に入れるだけでは記憶表象を再活性化させる文脈として不十分であったからだと彼らは考えた。

さらにテスト1の6時間後にANIを投与した場合にもその効果がみられなかったことから、再固定も固定と同じようにテスト後一定の時間内の蛋白質合成を必要とすることが示唆された。また最初の連合学習から14日後にCSの単独提示を行い、その直後にANIを投与した場合でも、24時間後のテスト2で成績の有意な低下が認められた。これは学習と再活性化の間の時間的長さに関係なく、十分に固定された記憶が再活性化された時に不安定になり、薬物による影響を受けやすくなることを示唆していると言える。

Nader et al. (2000) の結果はUSを伴わないCSの単独提示という、従来は消去を引き起こすと考えられてきた手続きが、実は記憶の再活性化による再固定過程も引き起こすのではないかという示唆を与えた。消去と再固定は一見対立する過程であるが、どちらも検索によって引き起こされ、優勢な方が蛋白質合成阻害剤に影響されると考えられる。

情動記憶の再固定と消去

その後いくつかの研究は、CSの単独提示によって再固定と消去のどちらの過程が働くのかについて検討した (Eisenberg, Kobil, Berman & Dudai, 2003; Pedreira & Maldonado, 2003; Suzuki, Josselyn, Frankland, Masushige, Silva & Kida, 2004)。Eisenberg et al. (2003) によれば、CSの単独提示によって記憶が再固定されるのかあるいは消去されるかは、CSへの再暴露のセッション数と長さによって決定される。つまり、短時間のセッションであれば再固定過程が優勢となり、より長いセッションならば消去が引き起こされると示唆している。この見解は以下のような新たな実験パラダイムを用いた研究によっても支持されている。

Debiec, Doyere, Nader & Ledoux (2006) は、最初にCS1とUSの連合学習を、次にCS1とCS2の連合学習をという高次条件づけを行い、その24時間後にどちらかのCSを提示してフリージング率を測定するという実験パラダイムを用いた。CS1-USの連合学習に続いてCS1-CS2の連合学習が行われた場合には、後のテストでどちらのCSに対しても高いフリージング率が示された。予測通り、最初のCS1-USの連合学習だけを行った場合には、ラットはCS1にのみフリージングを示し、CS1-CS2の連合学習だけを行ったラットは、どちらのCSに対してもフリージングを示さなかった。彼らはこの基本パラダイムを応用し、2つの連合学習の後にいずれかのCS単独提示を1日30試行で2日間行い、その後にCS1、CS2に対する保持テストを行った。ここで行われたCSの単独提示計60試行は長期間にわたる記憶の再活性化のために行われ、彼らはここでは消去が起こると想定した。その結果、CS2の単独提示を60試行行った後に、CS1の保持テストをした場合のみフリージング率が有意に高く、CS1の単独提示を60試行行った場合には、保持テストでどちらのCSに対してもフリージングは見られなかった。この結果はいずれかのCSを60回提示すると、CS2-CS1-USという連合学習についての消去が起こったと解釈された。さらに連合学習の後に1回だけCSを単独提示し、その直後に扁桃

体基底外側核に蛋白質合成阻害剤 (ANI) を投与する実験も行った。その結果, CS 1 を単独提示した場合, ANI 投与によって CS 1 および CS 2 いずれに対してもフリージング率が有意に低下したが, CS 2 を単独提示した場合には, 保持テストで CS 2 に対する反応のみ ANI によって阻害された。この結果から彼らは, 1 回の CS の単独提示が蛋白質合成に基づく再固定プロセスを引き起こしたと結論している。また CS 単独提示と保持テストの間隔が短いと ANI の阻害効果がみられないことも指摘している。

一方, 消去と再固定の関係について, 2 つの過程の両方が検索から引き起こされるのではなく, それらの過程は競合していないという可能性を示唆したのが, Garelick & Storm (2005) である。彼らは古典的条件づけにおいて, CS となるべき刺激を条件づけに先行して単独で提示すると, その後の CS-US 連合学習が遅延, または阻害される潜在制止の例を挙げ, 検索を経なくても学習の減少が起こりうる可能性を指摘している。もし消去が潜在制止と同じメカニズムを介するとするならば, 消去と再固定が共に記憶の検索によって生じるのではなく, 文脈にさらされた時点で消去と検索過程が別々に生じ, 検索から記憶の再活性化を経て再固定が作動するという可能性を述べている。消去と再固定が競合する過程かどうかについては, いまだ議論が行われている。

いずれにしても, いくつかの先行研究により再固定仮説を用いると説明が容易であると考えられる現象が報告されている。とりわけ恐怖条件づけにおいては再固定は確かに存在する過程だと考えられており, 再固定を引き起こすための方法や再固定と消去との関係について議論が続けられている。

4. 空間記憶における再固定の研究

ラットの空間記憶課題における再固定の研究

上述のように, 再固定過程は主に恐怖条件づけパラダイムを用いて研究されてきたが, 近年, ラットの空間記憶における再固定を対象とした研究がいくつか報告されている。モリス水迷路課題は水を張ったプールをラットに泳がせる嫌悪性の課題であり, プール周囲の視覚の手がかりを元にして水面下に隠されたプラットホームの位置を記憶する課題であることから, ラットの空間記憶課題として広く用いられている。Rossato, Bevilaqua, Medina, Izquierdo & Cammarota (2006) はこの課題を用いて, 空間記憶における再固定を検証した。具体的手続きとして, ラットは 5 日間連続で 1 日 8 試行の水迷路訓

練を受けた。最後の訓練の 24 あるいは 120 時間後に 1 回目のプローブテストを行った。このプローブテストは, ラットのプラットホームに関する記憶を再活性化するための手続きとして用いられた。蛋白質合成阻害剤 ANI は両側の海馬 CA 1 領域にカニューレを介して, 1 回目のプローブテストの直後に投与された。これが記憶保持にどう影響するかを評価する 2 回目のプローブテストが, 1 回目のプローブテストから 2, 24 または 120 時間後に行われた。結果として ANI 投与は, 1 回目と 2 回目のプローブテストの間隔が 24 または 120 時間の場合にのみ, 訓練時にプラットホームがあった四分円に滞在した時間をチャンスレベルまで減少させた。1 回目のプローブテストを行わない, つまりプラットホームの位置の記憶を再活性化しないで ANI を海馬に投与した場合には, 記憶の保持に影響しなかった。また訓練の 24 あるいは 120 時間後, プラットホームがある状態で再訓練を行った直後に薬物を投与した場合にも記憶の保持に影響しなかった。さらに 1 回目のプローブテストの 3 あるいは 6 時間後に ANI を海馬に投与した場合にも, 2 回目のプローブテストの成績に影響しなかった。

これらの結果から, 水迷路という文脈に暴露されることでプラットホームの位置に関する記憶が再活性化され, それによって引き起こされた最固定の過程が薬物によって阻害されたため, 2 回目のプローブテストで成績が低下したと考えられた。この考え方は 1 回目のプローブテストなしで薬物を投与した場合に, 薬物の記憶阻害効果がみられなかったことから支持される。

空間記憶の再固定と NMDA 及びアドレナリン β 受容体

再固定過程の研究で蛋白質合成阻害剤などと並んで用いられるのがグルタミン酸 NMDA 受容体遮断薬である。NMDA 受容体が神経可塑性において重要な役割を果たすことは数多くの研究で報告されており, 神経回路形成の長期的な修正に必要な細胞内イベントの引き金となっているということがよく知られている。NMDA 受容体は細胞内へのカルシウムの取り込み調節を介して, 記憶や学習に二次的に関わっており, 海馬の歯状回や CA 1 での長期増強 (LTP) の誘発に決定的な役割を果たしている。とりわけ行動薬理学的研究では, NMDA 受容体遮断薬の dizocilpine (MK-801) や 2-amino-5-phosphonopentanoic acid (AP5) がラットの空間記憶を阻害することが多くの研究によって明らかにされている (Kawabe, Yoshihara, Ichitani &

Iwasaki, 1998)。

空間記憶の再固定における NMDA 受容体の関与について最初に検証したのは、Przybylski & Sara (1997) である。彼らが用いたのは、Olton & Samuelson (1976) によって考案された放射状迷路課題で、中央のプラットホームとそこから放射状に伸びるアームから成る高架式の装置である。モリス水迷路と同様に装置周囲の視覚の手がかりに基づいて動物が課題をすることが明らかにされている点から、動物の空間記憶に関する研究で数多く用いられてきた。Przybylski & Sara (1997) は 8 本のアームのうちの特定の 3 本のアームにのみ報酬を置き、ラットが報酬の置かれていないアームに進入することなく、全ての報酬を効率よく取れるように訓練した。学習基準に到達した後、非競合的 NMDA 受容体遮断薬である MK-801 の試行前投与を行ったところ、直後の課題遂行には影響しなかったのに対して、その翌日に薬物無投与状態でテストした時に誤選択数の増加が認められた。彼らの詳細な検討によると、薬物投与が試行後 1 時間以内に行われ、その 24, 48 時間後にテストされた時、MK801 は課題遂行を阻害した。また同様のタイミングで薬物投与を受けたとしても、その時に実験文脈に曝されなかった (試行を受けなかった) ラットでは、健忘効果は見られなかった。

この驚くべき結果について彼らは、たとえ記憶が十分に確立された後であっても、毎日の試行時にその記憶は再活性化されると考えた。そして NMDA 受容体遮断薬の影響は、記憶が再活性化され、脆弱な状態にあるときに出現しやすくなると考えた。彼らのこの知見は、記憶の再活性化による再固定過程に関する行動薬理学的研究への関心を高めることになった。

その後、NMDA 受容体だけでなくアドレナリン β 受容体もまた空間記憶の再固定過程に関与していることが示唆された (Przybylski, Roulet & Sara, 1999)。空間記憶の再活性化処置の 2 時間後にアドレナリン β 受容体遮断薬であるプロプラノロールを投与すると、投与翌日のテスト試行における課題遂行が阻害された。再活性化試行なしで同様の薬物処置を受けたラットでは、投与の 1, 2 日後のテストにおいて健忘効果がみられなかった。

ただ NMDA 受容体とアドレナリン β 受容体は、記憶の再活性化から再固定までの過程において、関与する時期が異なるようである。NMDA 受容体は記憶の再活性の直後から何らかの役割を担っているのに対し、アドレナリン β 受容体はより限定的な時期 (再活性の 1 ~ 2 時間後) に関与している可能性が

示されている (Sara, 2000)。

再固定研究における最近の議論

以上のような行動薬理学的研究は再固定仮説に関する初期の論文を補強し、再活性化した記憶が様々な健忘物質による干渉を受けやすいことを示している。それらは再固定過程の基礎をなす神経生物学的基盤については言及していないが、記憶が動的であり、新しい記憶は再活性化した古い記憶を基礎として再構成されるという考えを補強している。

しかし再固定過程について、新たな環境情報が入力された時にのみ作動するのかどうかという新たな問題が生じてきた。Rossato et al. (2006) が行った水迷路実験では、成績の低下が見られたのはプラットホームがないプローブテストの後に ANI を投与した条件のみであり、それをプラットホームの存在する再訓練に変えた場合は成績は低下しなかった。一方で、Przybylski et al. (1999) の放射状迷路実験では再訓練試行の直後に MK-801 を投与したにもかかわらず、翌日の成績が低下した。よって最固定過程が、再訓練のような新たな環境情報の入力がない状態でも生じるのかという点について明らかにされていなかった。

近年この問題を解決するために、いくつかの研究が水迷路学習での再固定に対する海馬 ANI 投与の効果を検討した。Morris, Inglis, Ainge, Olverman, Tulloch, Dudai & Kelly (2006) は特定のプラットホームの位置を覚えさせる通常の課題 (参照記憶課題) と、毎日プラットホームの位置が変化する遅延場所見本合わせ (DMP) 課題を用いた。6 日間の訓練が終わった 72 時間後にプローブテストを行い、その直後に ANI を両側の背側海馬に投与すると、参照記憶課題では翌日の成績に差が見られなかったのに対して、DMP 課題では ANI 投与によって成績の低下がみられた。DMP 課題は毎日新たな記憶の符号化を必要とする課題であることから、空間記憶の再固定に対して海馬 ANI 投与は、検索時に新たな記憶の符号化を必要とする課題でのみ阻害効果をもたらすのではないかと考えられた。Rodriguez-Qtiz, Garcia-DeLaTorre, Benavidez, Ballesteros & Bermudez-Rattoni (2008) は水迷路課題の異なる程度の習得の段階でプローブテストを導入することにより、同様の結論を得ている。このことから ANI はプローブテストで新たな情報が再統合される際に阻害効果をもたらすことが示唆されている。

以上に述べた研究をまとめると、現在では再固定過程は、記憶がただ再活性化されるだけではなく、新たな環境情報が入力され既存の記憶のネットワー

クとの統合が起きる際に生じると考えられる。その際に既に固定され保持されていた記憶が脆弱となるが、主に海馬の蛋白質合成によりその記憶が再び固定されると考えられる。ただ恐怖条件づけなどの情動記憶課題に比べて、空間記憶における再固定の研究はまだ少なく、再固定と消去との関係性も不明瞭なままであるため、今後さらなる研究が必要とされよう。

引用文献

- Ambrogio Lorenzini, C., Baldi, E., Bucherelli, C., Sacchetti, B. & Tassoni, G. (1996). Role of dorsal hippocampus in acquisition, consolidation and retrieval of rat's passive avoidance response: A tetrodotoxin functional inactivation study. *Brain Research*, 730, 32-39.
- Debiec, J., Doyere, V., Nader, K. & Ledoux, J.E. (2006). Directly reactivated, but not indirectly reactivated, memories undergo reconsolidation in the amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 103, 3428-3433.
- DeVietti, T.L., Conger, G.L. & Kirkpatrick, B.R. (1977). Comparison of the enhancement gradients of retention obtained with stimulation of the mesencephalic reticular formation after training or memory reactivation. *Physiology & Behavior*, 19, 549-554.
- Deweere, B. & Sara, S.J. (1984). Background stimuli as a remainder after spontaneous forgetting: Role of duration of cuing and cuing-test interval. *Animal Learning and Behavior*, 8, 265-272.
- Eisenberg, M., Kobil, T., Berman, D.E. & Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science*, 301, 1102-1104.
- Garelick, M.G. & Storm, D.R. (2005). The relationship between memory retrieval and memory extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.*, 102, 9091-9092.
- Gisquet-Verrier, P. & Alexinsky, T. (1986). Does contextual change determine long-term forgetting? *Animal Learning and Behavior*, 14, 349-358.
- Hirsh, R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavior & Biology*, 12, 421-444.
- Judge, M.E. & Quartermain, D. (1982). Alleviation of anisomycin-induced amnesia by pre-test treatment with lysine-vasopressin. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 16, 463-466.
- Kawabe, K., Yoshihara, T., Ichitani, Y. & Iwasaki, T. (1998). Intrahippocampal D-cycloserine improves MK-801-induced memory deficits: radial-arm maze performance in rats. *Brain Research*, 814, 226-230.
- Lewis, D.J. & Bregman, N.J. (1973). Source of cues for cue-dependent amnesia in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 85, 421-426.
- Mactutus, C.F., Riccio, D.C. & Ferek, J.M. (1979). Retrograde amnesia for old reactivated memory: Some anomalous characteristics. *Science*, 204, 1319-1320.
- Misanin, J.R., Miller, R.R. & Lewis, D.J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of consolidated memory trace. *Science*, 160, 554-555.
- Morris, R.G.M., Inglis, J., Ainge, J.A., Olverman, H.J., Tulloch, J., Dudai, Y. & Kelly, P.A.T. (2006). Memory reconsolidation: Sensitivity of spatial memory to inhibition of protein synthesis in dorsal hippocampus during encoding and retrieval. *Neuron*, 50, 479-489.
- Moser, M.B. & Moser, E.I. (1998). Distributed encoding and retrieval of spatial memory in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 18, 7535-7542.
- Nader, K., Schafe, G.E. & Ledoux, J.E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722-726.
- Olton, D.S. & Samuelson, R.J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2, 97-116.
- Overton, D.A. (1964). State-dependent or "dissociated" learning produced with pentobarbital. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 57, 3-12.
- Pedreira, M.E. & Maldonado, H. (2003). Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron*,

- 38, 863-869.
- Przybyslawski, J. Roulet, P. & Sara, S.J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: Role of beta adrenergic receptors. *Journal of Neuroscience*, 19, 6623-6628.
- Przybyslawski, J. & Sara, S.J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural Brain Research*, 84, 241-246.
- Ribot, T. (1882). *Diseases of Memory*. Appleton-Century Crofts, New York, NY.
- Riedel, G., Micheau, J., Lam, A.G.M., Roloff, E.L., Marin, S.J., Bridge, H., deHoz, L., Poeschel, B., McCulloch, J. & Morris, R.G.M. (1999). Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes. *Nature Neuroscience*, 2, 898-905.
- Rodriguez-Qrtiz, C.J., Garcia-DeLaTorre, P., Benavidez, E., Ballesteros, M.A. & Bermudez-Rattoni, F. (2008). Intrahippocampal anisomycin infusions disrupt previously consolidated spatial memory only when memory is updated. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89, 352-359.
- Rossato, J.I., Bevilacqua, L.R.M., Medina, J.H., Izquierdo, I. & Cammarota, M. (2006). Retrieval induces hippocampal-dependent reconsolidation of spatial memory. *Learning & Memory*, 13, 431-440.
- Sara, S.J. (2000). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning & Memory*, 7, 73-84.
- Steele, R.J. & Morris, R.G.M. (1999). Delay-dependent impairment of a matching to place task with chronic intrahippocampal infusion of the NMDA antagonist D-AP5. *Hippocampus*, 9, 118-136.
- Suzuki, A., Josselyn, S.A., Frankland, P.W., Masushige, S., Silva, A.J. & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *Journal of Neuroscience*, 24, 4787-4795.
- Yamada, A., Sekiguchi, T., Suzuki, H. & Mizukami, A. (1992). Behavioral analysis of internal memory states using cooling-induced retrograde amnesia in *Limax flavus*. *Journal of Neuroscience*, 12, 729-735.

(受稿9月30日: 受理11月19日)