

## 【総 説】

# 記憶のスーパーマウスが教える記憶障害治療へのアプローチ

遠藤昌吾

### 要約

行動や思考に必須な記憶は、古くから哲学そして心理学の研究対象であった。しかし、記憶が脳に存在する事が明らかにされたのはわずか60年前である。記憶が生物学の研究対象となり、記憶を支える脳の柔軟性（可塑性）の存在が科学的に証明されたのは30年ほど前である。その後、分子生物学の急速な発展に伴い各種の遺伝子改変マウスを用いて記憶や神経可塑性の分子機構に迫る事ができるようになった。本総説では、はじめに過去にさかのぼり哲学における記憶研究の歴史、心理学における記憶の基礎概念について述べる。そして、現在行われている遺伝子改変動物を用いた記憶の研究について、我々が最近発見した記憶が増強された遺伝子改変マウスについて述べる。最後に、記憶が増強されたマウス（スーパーマウス）が、老化や疾病等による記憶障害治療のカギとなりうる事を議論したい。

### 1. はじめに

記憶は情動、言語、思考等の高次脳機能を支える基盤である。また、記憶は様々な形で我々の行動に関与して人格の形成に寄与する。すなわち、記憶はヒトが人であるための必須の機能である。それゆえ、老化や各種の疾病による記憶障害は、本人のみならず家族や社会にきわめて大きな影響を与える。記憶障害の克服や記憶障害の発症を遅らせることは、今後訪れる超高齢化社会にとってきわめて重要な課題である。しかし、記憶に関する膨大な量の研究にも関わらず、感覚情報の獲得、保存、そして保存された情報の読み出しという、記憶の基礎的な機構についてさえ明確な答えは得られていない。

老化のみならず、アルツハイマー病、統合失調症、うつ病、パーキンソン病[1-4]など様々な脳神経疾患により認知機能は低下し、特に、記憶や学習の能力は大きく影響を受ける[1-4]。脳神経疾患の研究は機能低下の原因となる遺伝子、タンパク質、神経伝達物質、脳部位（回路）の同定という一連の研究を通して疾患や記憶の機構解明に大量の基礎的情報を供給してきた。そして、これらの情報をもとにして脳の高次機能を含む様々な生理機能のために、マウス、ショウジョウバエ等様々な遺伝子改変動物が作出され、詳細に解析されてきた。その過程で、様々な認知機能が増強された動物が見いだされた。記憶が増強されたマウスも得られており、これらのマウスは記憶障害の治療戦略上大きな手がかりとなる。

本総説では、記憶研究の過去にさかのぼり哲学や心理学でどのように記憶が扱われてきたかについて述べ、また、記憶の分類について概説する。そして、分子生物学の急速な進歩に伴う遺伝子組替え技術の産物である遺伝子改変動物を用いた記憶の研究について、我々が最近得た記憶が増強されたマウスの研究結果を交えながら議論する。さらに、これら記憶研究の記憶をもとに、近い未来の記憶研究そして記憶障害治療の新しいアプローチについて議論してみたい。

### 2. 過去—哲学と心理学による記憶の研究

#### 1) 哲学と記憶

- トト 「文字を学ぶ事でエジプト人の知恵は高まり、物覚えは良くなるでしょう」
- アモン 「文字は人の記憶力の訓練をおごなりにし、人の魂に忘れっぽさを植え付ける。文字により外から思い出すようになり、内部の“しるし”から思い出す訓練がおごりになる」

トトは古代エジプト象形文字（ヒエログリフ）の発明者とされ、文化、技能の神とされる。また、アモン（アメン）はエジプトをおさめる神である。今から5000年以上も前に記憶についてこのようなエジプト神話の挿話が残されている事は驚くべきことであるとともに、“しるし”をハードディスクに貯め込んでいる我々への警告にも聞こえる。

トトとアモンとの挿話は、紀元前400年頃にソクラテスにより引用され、文字記録の危険性の議論に用いられた[5]。ソクラテスは書き言葉（文字）が「記憶を破壊する」と考えた。書かれた言葉は「死んだ言葉であって反論を許さない柔軟性に欠けたもの」と考え、思考や議論には個々人の中の“記憶”が重要であるとした[5,6]。そして、文字記録に頼る危うさを主張した[5,6]。文字記録を否定したソクラテスは自身で著作を残すことはなかった。我々が知りうるソクラテスの言葉は弟子たちの文字

連絡先：〒173-0015

東京都板橋区栄町35-2

東京都健康長寿医療センター研究所

（東京都老人総合研究所）

老化制御研究チーム

TEL: 03-3964-3241 内線3063

FAX: 03-3579-4776

E-mail: sendo@tmig.or.jp

記録によるものである事は皮肉である。

ソクラテスの弟子プラトンは、人間は魂と肉体からなると考えた(2元論)。外界からの刺激により魂と肉体が共同して動く事を「感覚」と呼び[7]、その動き(感覚)を留めておくのが「記憶」であり、「記憶そのものは魂の領域に属する」とした[8]。どのように感覚が留めおかれているのだろうか?我々の中には固まっていない蜜蠟(みつろう)があって、蜜蠟に感覚をスタンプのように押し付けて刻印する事により感覚の痕跡をとどめる[9]、これが記憶である。この蜜蠟を人に授けたのがムネーモシユネー(ムネモシユネ、Μνῆμοσύνη)、ギリシャ神話の“記憶の女神”である。そして、蜜蠟に刻まれている限り、魂が単独で記憶を想起する事ができる。

プラトンの弟子であるアリストテレスは、記憶を動物の優位性の判断基準に使った。「動物は感覚を有するが、ある動物では得られた感覚情報から記憶が形成され、ある動物においては形成されない[6, 10]。記憶が形成できる動物は形成できない動物よりも優秀であり、さらに学ぶ事ができる」と考えた[6, 10]。アリストテレスは人間の記憶について、“On Memory and Reminiscence(記憶と想起)”のなかでさらに深い議論を進めている[11]。記憶は哲学の初期からきわめて重要な議論の対象であった。記憶は人間を内側から考えるために必須の概念であり、記憶が様々な心的活動の中心である事が議論されてきた[6]。ちなみに、アリストテレスの記憶形成可否と動物優位性の議論について、我々はほぼ全ての動物が“記憶”を形成できることを知っているし、植物でさえも記憶と類似の機能を持つことを知っている[12]。

また、アリストテレスは「知性は心臓にあり、脳は血液を冷やすための器官」と考えた[13]。「脳に知性が、感情は心臓に、欲望は肝臓に」と考えた同時代の哲学者は世界が微粒子(アトム)からなると考え唯物論の基礎を作ったデモクリトスであり、記憶を含む人の認知機能が脳にあると考えたのは医学の父、ヒポクラテスであった[14]。その後、様々な形で哲学において記憶の重要性が議論されてきたが、記憶についての科学的解析は現代の心理学による詳細な研究を待たなければならなかった。

## 2) 心理学と記憶

哲学と並んで心理学は行動の基礎となる記憶を古くから主要な研究対象としたが、ドイツの実験心理学者Ebbinghausが科学的研究を用いて本格的に記憶の機構を研究したのは、今からわずか120年程前、1885年であった[15]。それ以降、心理学分野では記憶の新しい解析法や記憶に影響を与える要因等の研究が進み、また、記憶のステップの解析やその特徴付けそして各種の記憶分類法が提案された。心理学で用いられる記憶の分類法は、現在でも広く用いられている。記憶の定義の一つは以下の通りである；

「経験により引き起こされる行動の変化」

(Changes of behaviors by the function of experience.)

後述する神経可塑性は記憶を担う細胞機構と考えられるが、記憶そのものではなく、記憶の評価は修飾された“行動”を観察することでのみ可能である。

我々の内部あるいは外部環境からの感覚情報(sensory information)は脳で処理され、そのごく一部が記憶として蓄えられる(図1)。感覚情報を獲得するステップ(記録、acquisition)、獲得した情報を保存するステップ(保持、storage)、そして、保存した情報を読み出すステップ(想起、retrieval)の3ステップが記憶の形成に必要であり、どのステップがかけなくても記憶は成立しない。また、情報を獲得するステップは学習(learning)とも呼ばれる。学習は内容的に記録と同じ過程であるが、「訓練により習得する過程を重視する時」に学習という用語が用いられる。想起は、手がかりなしに自由に思い出す再生(自由再生)と、いくつかの中から(手がかりを与えられて)思い出す再認に分けられる(図1)。

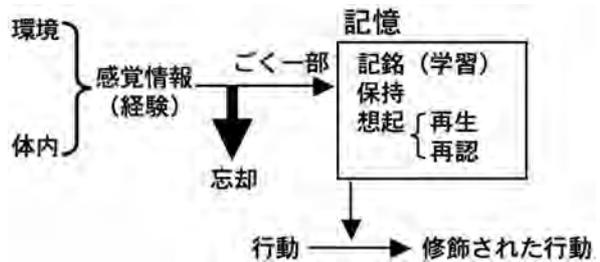


図1 記憶の概念図

我々は環境からそして体内から常に感覚情報を得ている。大部分はホメオスタシスや姿勢維持等に用いられ1秒以内に失われる。しかし、我々が注意を払った感覚情報のごく一部は記憶として蓄えられる。形成された記憶は各種の行動に影響を与え、また、パーソナリティ形成にも大きく寄与する。

## 3) 記憶の分類

記憶は心理学者により様々な分類がなされている。中でも、我々の感覚となじみやすくかつ各種の研究に有用な2種類の分類方法について紹介する；a) 記憶の保持時間による分類、b) 記憶の保持内容による分類。

### a) 保持時間による記憶の分類—長期記憶と短期記憶(表1)

毎秒毎秒身体の内外部から得られる大量の感覚情報は、一旦「感覚貯蔵(感覚記憶)」に蓄えられ、生理的応答等に用いられる。しかし、これら大量の感覚情報のほとんどは1秒以内に失われる。ごく一部の情報、例えば我々が注意を払った感覚情報は、「短期記憶(short-term memory)」として蓄えられる(表1)。短期記憶は短時間で形成されることから、このような神経可塑性を神経細胞内分子の生化学的変化に置き換えると、タンパク質などの生体分子の修飾平衡の変化や合成・分解平衡の変化、細胞内の酸化還元状態の変化やpH変化、そして、これらの一群の変化に伴い引き起こされる細胞表面上のイオンチャネルや受容体の活性、感受性、数量、分布の変化などが対応すると考えられる。

一方、「長期記憶(long-term memory)」は、ヒトでは一生保存される事もある。それゆえ、長期記憶は寿命

表1. 保持時間による記憶の分類

保持時間	形成	容量	リハーサル (繰り返し)	記憶形成後の 妨害に対して	遺伝子の 転写・翻訳	関与する分子機構
秒一分 (短期記憶)	容易	小	必須	弱い	不要	タンパク質修飾変化、 受容体の数、活性、分布 変化、細胞内pH変化など
時間一日 (長期記憶)	困難	大	不要	強い	必要	シナプスや神経細胞の 数、構造変化など

のある(代謝される)生体高分子を用いて貯えることはできず、新しいタンパク質合成 (de novo protein synthesis) により誘導されたシナプスの数や構造の変化や神経突起の構造変化など、神経細胞の形態変化により維持されるという考えが有力である[16]。しかし、脊椎動物で長期記憶の貯蔵場所(記憶の座、記憶の痕跡、エングラム)が確定された例はなく、特定の長期記憶に伴う神経細胞の形態変化は証明されていない。一方、海産無脊椎動物であるアメフラシでは長期記憶に伴う神経細胞の顕著な形態変化とシナプス様構造の増加が観察され[16-18]、哺乳類においても、特定の記憶に伴う神経組織の形態変化の可能性を示唆する現象が観察されている[19-21]。

短期記憶あるいは感覚記憶が長期記憶へと変換されることを、「記憶の固定 (consolidation)」と呼ぶ。このとき、短期記憶は既に存在する記憶の知識体系と結びつくことにより、長期記憶として固定されと考えられる。長期記憶には遺伝子の転写と翻訳が必要であるが、短期記憶ではその必要がない事でも両記憶は区別される(表1)[16]。

程度の差こそあれ使わない記憶は失われる(忘却、forgetting)。これと似た言葉に記憶の消去(extinction)がある。消去は記憶を失う事ではなく、「新しい記憶の獲得」である。メトロノーム音と肉粉を犬に対提示して訓練し、メトロノームの音だけで唾液が分泌するように学習させる有名なPavlovの実験がある。肉粉とメトロノームの音の連合を学習した犬に、肉粉なしでメトロノーム音を聞かせ続けると、唾液の分泌が起らなくなる。これは、「肉粉を意味していたメトロノーム音が何も意味しない事」を新しく学習したのである。消去のメカニズムは、たった一回の経験でも形成される強烈な記

憶である薬物中毒やPTSDの治療の基礎となるとして、その細胞機構や分子機構が注目されている[22,23]。

b) 保持内容による記憶の分類—陳述記憶と非陳述記憶(表2)

獲得された記憶により、どのような行動が影響を受けるのかを基にして、Squireは記憶を「陳述記憶」と「非陳述記憶」に分類した(表2)[24,25]。陳述記憶(declarative memory)は言葉で述べることのできる記憶、非陳述記憶(non-declarative memory)は言葉で述べることのできない記憶である。この二つの記憶は完全に分離されたものではない。たとえば、初めは操作を思い出しながら自動車を運転するが、いつのまにか、無意識で運転操作が可能となる。陳述記憶が非陳述記憶になる例である。

3. 現在—細胞レベル、分子レベルでの記憶研究の夜明け

1) 神経可塑性の発見

前章で述べたように、記憶は古くから哲学、心理学の研究対象であった。一方、脳に記憶が存在する事が予想され、脳の神経回路網がある種の柔軟性を持つこと、そして、それが記憶の基礎となることが予想されたのはごく最近である。

脳が柔軟性(可塑性)を持ち、それが行動の基礎、そして、記憶の基礎となるという仮説を1949年に提案したのはHebbであった[26]。脳に記憶が存在するという実験的な証明がなされたのは、1950年代のPenfieldによる側頭葉電気刺激による記憶の想起実験の報告[27]、そして、ScovilleとMilnerによる海馬を含む側頭葉内側部を失った患者の前向き健忘症の報告[28]である。これらの報告は記憶が脳によって処理され、記憶痕跡(エンゲ

表2. 保持内容による記憶の分類

記憶の種類	形成	言語表現	想起する努力
陳述記憶 (意味記憶、エピソード記憶)	比較的容易	可能	必要 (意識上で処理)
非陳述記憶 (反射、技術、技能、癖)	時間を要する	困難	不必要 (意識に上らずに処理)

ラム、engram) が脳に存在する事を明らかにした。これらの研究は、以降の海馬における神経可塑性やその分子機構研究に大きな弾みをつけた。

実際に脳に神経活動依存性に神経細胞間の信号伝達効率が変化する事、すなわち、神経可塑性が報告されたのは、1973年BlissとLomoによるウサギの海馬におけるLTP (long-term potentiation) の報告[29]、そして、1982年東京大学の伊藤正男らによる小脳におけるLTD (long-term depression) の報告[30]である。

陳述記憶を支える可塑性にふさわしい性質を持つ海馬LTPについては記憶を支える細胞モデルとして多くの研究が行われ、その分子機構や海馬における記憶処理機構とともに多くの議論が未だ行われている。陳述記憶における海馬の役割そして海馬の神経可塑性に関して[31-34]、そして、その分子機構については多くの総説がある[35-39]。

非陳述記憶における小脳の重要性は、小脳傷害患者の解析等から明らかにされてきた[40-42]。小脳依存性記憶の基盤として小脳に神経可塑性が存在することをAlbusとMarrが予想し[43,44]、1982年に東京大学の伊藤正男が電気生理学的にその存在を証明した[42,45]。小脳LTDは世界で初めて示された神経伝達“抑圧”を伴う神経可塑性であり、日本で発見された可塑性である。小脳は運動学習において、早く、正確に、なめらかに動作を行うのに重要な役割を果たしている[42]。この時、LTDは誤った動きを担うシナプスを除去すると仮定されている。小脳LTDには海馬LTPと同様に多数の分子が関与する事が明らかにされている[42]。

## 2) 神経可塑性の分子機構から記憶の行動解析へ

記憶を支える諸機構についてその時間経過と分子機構との関連を図2に示した。記憶システムは、数ミリ秒のイオンチャネル活動により開始される神経活動を、数分間あるいは一生保存可能な形に変換し保ち続けるという驚くべき能力を持った精密かつ巨大なシステムである。記憶が神経可塑性により支えられると考えると、神経可塑性を支える神経細胞内の分子機構の解明は、様々な疾病等の分子ターゲットを明らかにするためにきわめて重要である。そして、図2のひとつひとつのステップが疾病治療のターゲットとなりうる。それゆえ、記憶そして神経可塑性を担う分子機構の解明は現代神経科学の重要課題の一つであり、多くの研究が行われてきた。前述の海馬や小脳の神経可塑性の分子機構は、主に、薬理的解析により明らかにされてきた[31,32,35,46,47]。しかし、これらの神経可塑性が記憶において果たす生理的役割の解析には、行動解析すなわち感覚器、ネットワーク、運動系等がそろった“個体”の解析が必要である。

近年、分子生物学やその関連分野が急速に進歩した。胚操作や生殖技術の進歩や相同組換えを含む遺伝子操作等の進歩により、単一タンパク質を欠損させたり、過剰発現させたマウスを作出することが可能となった。この技術により作出した各種の遺伝子改変マウスが脊椎動物の記憶や学習モデルとして、また、神経可塑性の研究に



図2 記憶を担う細胞機構の時間的動態

記憶の形成に伴う各種の生理現象を時間軸に沿って配置した。横軸はミリ秒(msec)である。上半分には各種の細胞内機構を、時間軸の下には記憶に伴う各種の行動を示した。生化学反応ではcAMP系を例にとり示した。記憶はミリ秒単位の感覚情報を数年にわたって保持できるような形に変換する巨大かつ精密なシステムである。CRE, cAMP response element; CREB, cAMP response element binding protein;

大きな寄与をしている[16,48-50]。

海馬LTPや小脳LTDに関与する遺伝子を欠損させた、あるいは、過剰発現させたマウスが多数作出されてきた。また、全身性に遺伝子を欠損させたマウス (nullマウス) に加え、条件的遺伝子操作技術 (conditional gene manipulation) により、特定の細胞で特定の時期に標的タンパク質を欠損させたマウスも利用可能となった[49]。Nullマウスは発生の段階から標的遺伝子を欠損して成長するため、遺伝子欠損により引き起こされる様々な補償作用等を考慮しなければならない。それに対して、条件的遺伝子欠損技術により作出されたマウスでは、成体において時間的・空間的に制御された遺伝子欠損を引き起こす事ができるので、発達段階でのタンパク質欠損による影響を回避しながら、生体における標的遺伝子欠損の影響を詳細に検討する事が可能となる[48,49]。

さて、このように作出されたマウスの多くでは記憶の障害が観察されていた。しかし、遺伝子改変により記憶が増強されたマウスも存在する事が明らかになってきた。記憶が増強されたマウス (スーパーマウス) の初めての報告は、東京大学の真鍋らによるNociceptin受容体 (ORL1) を欠損させたマウスである[51]。その後も、予期しない形で記憶が増強されたスーパーマウスが報告されてきた (表3)。我々もcAMP系の転写因子ICER(inducible cAMP early repressor)の遺伝子改変マウスにおいて、ICER KOマウスがいわゆる記憶のスーパーマウスである事を最近明らかにした[52]。次の章では、このマウスそしてICERを過剰発現させたマウス (ICER-OE) について詳しく述べてみたい。

表3. 記憶が増強された主な遺伝子改変マウス\*

遺伝子 名称 (タンパク質名)	操作	記憶テストの成績**			神経可塑性	文献
		水迷路	恐怖条件付け			
			環境依存性	音依存性		
受容体、チャネル						
ORL1	KO	(+)			LTP (+)	51
NR2B	OE	(+)	(+)	(+)	LTP (+)	75
GABAA $\alpha$ 5	KO	(+)				76
GRPR	KO		(+)	(+)	LTP (+)	77
5-HT1B	KO	(+)				78
5-HT3	OE		(+)			79
Kv $\beta$ 1.1	KO	(+)			LTP (+)	80
RyR3	KO	(+)			LTP (+)	81
Adenosine (A2)	KO	(+)				82
$\alpha$ -2AR	KO			(+)		83
BEC1 (KCNH1)	KO	(+)				84
キナーゼ、ホスファターゼ						
CaMKIV	OE			(+)	LTP (+)	85
PP1		(+)			LTP (+)	86
inducible OE of inhibitor						
Calcineurin (PP2B)		(+)		(+)	LTP (+)	87
inducible OE of autoinhibitory domain						
転写、翻訳						
ICER	KO	(+)**	(+)	(+)		52, 64
ATF4, C/EBP		(+)			LTP (+)	88
inducible OE of dominant negative forms						
C/EBP $\delta$	KO		(+)			89
eIF2 $\alpha$	OE	(+)	(+)	(+)	LTP (+)	90
その他						
tPA	OE	(+)			LTP (+)	91
GAP43	OE	(+)			LTP (+)	92
SOD	OE	(+)			LTP (+)	93
KChIP3	KO		(+)			94
グリア細胞由来						
S100 $\beta$	KO	(+)	(+)		LTP (+)	95
DAAO	KO	(+)			LTP (+)	96
-----						
小脳依存性記憶						
Delphilin	KO	眼球運動 (OKR) 順応 (+)			小脳LTD (+)	97
Semaphorin	KO	運動協調性および水泳能力 (+)				98
NR2B		運動協調性 (+) (自発運動トレーニング後)				99
inducible OE in granule cells						

\*遺伝子操作により記憶が向上した主なマウスを示した。OE, overexpression、遺伝子過剰発現; KO, knockout、ノックアウト (遺伝子欠損); LTP, long-term potentiation; LTD, long-term depression

\*\* (+) は記憶テストの成績向上あるいは神経可塑性 (LTP, LTD) の増強を示す。成績はそれぞれの遺伝子改変マウスに対応する野生型と比較しての結果である。空欄は解析されていないか、解析されていても成績向上が観察されない事を示す。

\*\*\*Borlikova, Kojima and Endo, unpublished results.

3) 記憶のブレーキとしてのICER (inducible cAMP early repressor) と長期記憶[52,64]

a) cAMP系と記憶

長期記憶には転写と翻訳すなわち遺伝子の発現と新しいタンパク質の合成が必要であり[16]、シナプスの形態変化やその数の増減が関与すると考えられている[16,53]。cAMP系は進化の過程を通じて極めて良く保存されたシグナル伝達系であり[54,55]、また、アメフラシ、ショウジョウバエ等の無脊椎動物、そして、哺乳類の神経可塑性や長期記憶に重要である[56-63]。様々なタンパク質、情報伝達系が記憶に関与するが、その中でもcAMP系は各種のモデル動物において記憶への関与が詳細に研究されている[6]。

cAMPにより活性化されたPKA (cAMP-dependent protein kinase) は転写因子CREB (cAMP response element binding protein) をリン酸化し、リン酸化CREBは遺伝子上のCRE (cAMP response element) からの転写を促進する (図3A; 本誌の表紙も参照) [62,64]。同時に、リン酸化CREBはCREM遺伝子の内部プロモーター P2からICERの転写を誘導する (図3B)。転写活性ドメインを有しないICERタンパク質は遺伝子上のCREに競争的に結合することでCREBやCREMによる遺伝子転写を抑制する[52, 64]。我々はICERを欠損したマウス(ICER-KOマウス)およびICERを前脳に過剰発現させたマウス(ICER-OEマウス)を作出して、それらの一般行動や記憶を詳細に解析した[52, 64]。CREB/CREMによる遺伝子転写は、ICER-KOマウスでは過剰に起こり、一方、ICER-OEマウスでは転写が抑制される事が考えられる。

b) ICER遺伝子改変と長期恐怖記憶

快—不快、好き—嫌いなどの情動は過去の経験や社会的背景等に依存するためその解析は困難である。たとえば、筆者の好きな食べ物は読者が大嫌いである可能性がある。一方、情動の中でも不安や恐怖は種を越えて共通に観察される。マウスでは音依存性恐怖記憶やコンテク

スト (環境) 依存性恐怖記憶が一般に用いられ (図4 A)、恐怖により引き起こされる心拍数や血圧の変化、そして、すくみ反応 (フリージング反応) などを尺度として恐怖記憶は定量的に測定可能である。マウスでは、恐怖記憶の尺度としてすくみ反応測定が一般的に用いられる。

ICER-KOマウス、ICER-OEマウスともに“短期”恐怖記憶はそれぞれのコントロールマウスと有意な差はなかった。次に、“長期”恐怖記憶を解析した。ICER-OEマウスでは、24時間後、48時間後に測定した“長期”恐怖記憶が有意に減少し (図4 B)、一方、ICER-KOマウスでは“長期”恐怖記憶が、音依存性、コンテクスト依存性ともに有意に増加していた (図4 C)。すなわち、ICER量を“過剰発現 (OE) —欠損 (KO)”と反対方向に操作することにより、長期の恐怖記憶が“減弱—増強”と正反対に制御された。

マウスにおけるICER発現量の操作が短期記憶には影響を与えず長期記憶を増減させること、さらに、転写因子ICERがCREB依存性の転写活性を抑制することを考慮すると、ICERの発現量操作は長期記憶に必要なCREB依存性の遺伝子発現に影響を及ぼした結果マウスの長期恐怖記憶において正反対の表現型を与えたと考えられる[52,64]。神経可塑性やエビレプシーのモデルとして考えられているキンドリングや水迷路課題でもこのような正反対の表現型が観察される事から[52,64; Borlikova, 児島, 遠藤, 未発表], ICERは転写機能を通じて、長期記憶を抑制する極めて重要な因子であると考えられる。

さて、ICERは誘導型の分子、すなわち、通常は発現が見られず神経活動に伴い発現が誘導され(図3)、過剰な記憶形成にブレーキをかけるという重要な生理的役割を果たすと考えられる[52,64]。過剰な恐怖記憶はPTSD(post-traumatic stress disorder)を引き起こし日常生活を妨害することがある[65]。それゆえ、我々の身体にあらかじめ過剰な記憶を防ぐブレーキが備えられ、そのおかげで適度な記憶が形成される。この機構は生体にとってきわめて重要である。

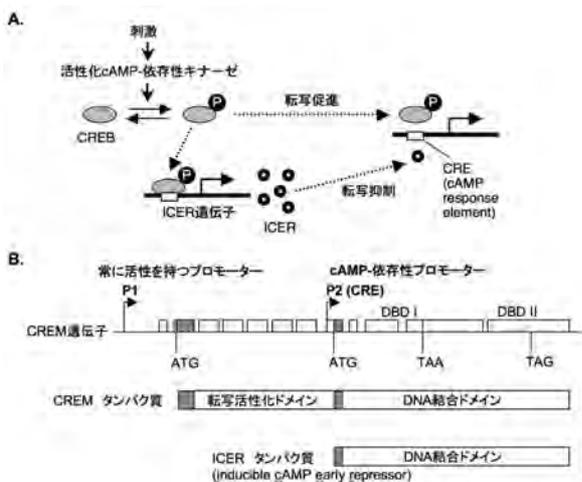


図3 CREBとICERによる遺伝子活性化の制御(A)とCREM遺伝子の構造とCREMおよびICERタンパク質のドメイン構造(B)

A. 神経活動等により活性化されたcAMP依存性キナーゼによりCREB(cAMP response element binding protein)がリン酸化される。リン酸化されたCREBはCRE(cAMP response element)依存的に遺伝子Xの転写を活性化する。一方、リン酸化CREBはICER(inducible cAMP early repressor)の転写をも活性化してICERタンパク質が合成される。合成されたICERはリン酸化CREBと競争的にCREに結合するが、ICERは転写活性化能を有しないために、結果としてリン酸化CREBによる遺伝子Xの転写を抑制する。このシステムにより、時間的、空間的な遺伝子発現制御が達成される。Pはリン酸基。

B. CREM類は常時活性を持つプロモーター P1から転写される。一方ICERはCREM遺伝子内部に存在するcAMP依存性プロモーター P2(CREを4つ含む)から転写される。CREM類はDNA結合ドメインと転写活性化ドメインを有する。一方、P2から転写されるICER類は、DNA結合ドメイン(DBD IとDBD IIのどちらか一方)のみを有する。ICERはCREMに結合するが転写活性を有しないためにリン酸化CREM/CREB類の阻害剤として機能する。DBDはDNA結合ドメイン(DNA binding domain)。翻訳開始点をATGで、ストップコドンでTAA、TAGで示した。

ICERのような内在性の“記憶ブレーキ”の発見は、記憶が障害される老化や疾病等の治療に対して、どのようにアタックするかのヒントを与えてくれる。すなわち、「記憶のブレーキをはずせば記憶が増強される」という仮説である。次の章ではこの事について考察する。

#### 4. 未来—記憶増強マウスが教える記憶障害治療への手がかり

様々な疾病による記憶の障害が報告されている[1-4]。さらに、全ての人が経験する老化や老化に伴う各種の疾患でも記憶障害が報告されている[66]。特に老化に伴う記憶障害を改善する事、あるいは、記憶障害が始まる時期を少しでも遅らせる事は、急速に高齢人口が増加する現代社会において、きわめて緊急度の高い課題である。現在の多くの研究では、疾病の原因遺伝子や原因となるタンパク質の同定が精力的にすすめられ、その結果を基礎にした病態モデルマウスの作出も行われている。しかし、一つの疾病が複数遺伝子の変異に起因することも多数報告されており、遺伝子変異の結果を直接治療に結びつける事は容易ではない。

そこで考えられるのは、これまでの研究で得られてきた遺伝子改変個体において、遺伝子Xの欠損が記憶増強を引き起こした時には、「遺伝子Xの生理機能を阻害あるいは減少させる事で記憶改善が可能であろう」というシンプルな考え方である(図5)。筆者はこれまでに全く異なる2つの遺伝子の欠損が記憶の増強を引き起こす事を見いだしている[52, 64, 67]。

表3に記憶が増強された遺伝子改変マウスを抜粋して示した。これら、遺伝子欠損、過剰発現を引き起こす分子には、プレシナプス、ポストシナプスに存在する分子群、CREBを含めた遺伝子発現制御に関わる分子群、あるいは、グリア細胞に存在する分子群も含まれる。これらの分子群を阻害あるいは活性化したりする事で、記憶

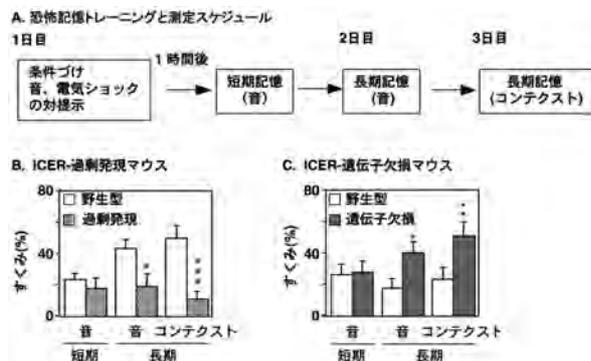


図4 ICER過剰発現マウスとICER欠損マウスの恐怖記憶

- A. 恐怖記憶形成のトレーニング  
音と電気ショックをマウスに対提示して条件付けを行う。条件付け1時間後に音依存性の短期恐怖記憶を測定する。2日目に音依存性の長期記憶を、3日目にコンテキスト(環境)依存性の長期記憶を測定する。恐怖記憶の測定は、条件付け時と同じ音あるいはコンテキストを提示したときのすくみ反応(フリージング反応)を測定する事で行った。
- B. ICER過剰発現マウス(ICER-OE)における恐怖記憶
- C. ICER欠損マウス(ICER-KO)における恐怖記憶  
縦軸は測定時間(1分間)中のすくみ反応の割合を示す。  
\*、P<0.05; \*\*、P<0.01; \*\*\*、P<0.001。

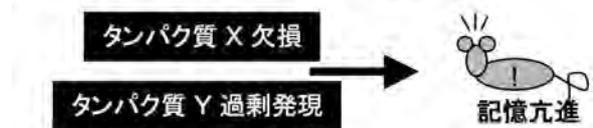
を調節できる可能性を示している。たとえば、ICERの記憶ブレーキ効果を弱める薬物は記憶増強作用を有するであろうことが期待される(図5)。

しかし、上記のアプローチをもとにした薬物の開発は、困難も予想される。そのひとつは、常に細胞に存在する酵素群や結合タンパク質群を薬物標的とする場合である。薬物は常在タンパク質の性質を恒常的に変化させる事になり、生体への副作用が懸念される。そこで重要なターゲットになりうるのが、誘導性タンパク質群である。たとえば本総説で詳述したICERは通常はほとんど観察されないが、記憶を形成する刺激、すなわち、神経活動により発現が誘導される[52,64]。それゆえ、ICERの機能を薬物等で阻害しても副作用が少ないことが予想される。ICERの機能を抑制する薬物は記憶障害改善のためにきわめて有望である。このように、記憶が増強された遺伝子改変動物を新しい観点から見直すことにより、記憶を増強する遺伝子の組み合わせを考えることができる。将来、これらの遺伝子を活性化(阻害)する薬物や生理的刺激が発見されて、記憶障害克服に応用される事を望みたい。

#### 5. おわりに

膨大な量の記憶や神経可塑性に関する研究にも関わらず、脊椎動物において記憶に必要な神経回路が全て明らかにされ、記憶痕跡が確定された例は未だ存在しない。近年の各種のイメージングシステムの発展はPETやfMRIの精度や分解能を格段に進歩させ、ネットワークレベルでの記憶の研究に大きく寄与している。さらに、電子顕微鏡を用いて何億枚という写真を撮り、脳の全神経回路網を再構築しようという大胆な提案もなされている[65]。これらの研究を通じて、記憶が脳内の神経ネッ

#### A. 遺伝子改変マウスにより得られた結果



#### B. 記憶障害治療への応用の可能性



図5 遺伝子改変マウスと記憶障害治療への応用

- A. 遺伝子Xを欠損させて記憶増強がもたらされた時には、遺伝子Xの生理機能を阻害あるいは減少させる事で記憶改善が可能であり、一方、遺伝子Yの過剰発現により記憶増強が観察された時には、Yを活性化する事で記憶増強が可能であろうと考えられる。
- B. Aにおいて観察されたXあるいはYの記憶に対する効果を基礎にして、標的分子(X、Y)の酵素活性を阻害あるいは活性化、結合の強弱を制御する事により記憶を調節できる可能性がある。たとえば、本文で述べた記憶ブレーキICERの機能を弱める薬物は、記憶を増強することが期待される。

トワークのどこに存在するのか、そして、記憶がどのような形で保存されているのかという根本的な問題が明らかにされる日が近いのかもしれない。

また、分子レベルでは、DNA配列解読技術の進歩は目覚ましく、ギガシークエンサー (giga sequencer; 次世代シークエンサー, next generation sequencer) を用いることで、ひとりの遺伝子配列解読を安価でかつ数日で完了できるようになった。このことは、個人の遺伝子配列解析から疾病の原因遺伝子の情報が得られ、生後すぐに、いや、受精後すぐに、将来の疾病リスク、がんリスク等がわかる時代が来る事を意味する[70,71]。次世代シークエンサーが与える膨大な情報は、記憶障害を引き起こす遺伝子の同定そして記憶に関与する遺伝子の発現制御解析などにも大きな力を発揮すると考えられる。疾病や老化に伴う記憶障害にこれらの手法が融合的に用いられ、治療に結びつけられる日が来る事を切に望みたい。その時には、老化に伴う記憶や認知機能が改善され、高齢者の質の高い生活、すなわち、サクセスフルエイジングへの大きな希望が見えてくるはずである。

## 追記

本総説執筆中に、ここ数十年ほどの記憶研究について Kandel [72] と Squire [73] が、また、Silva が、遺伝子改変マウスと記憶障害治療について [74]、それぞれ総説を発表した。本総説に加えそちらも参照いただきたい。

## 謝辞

本総説執筆の機会を与えてくださいました、東京都健康長寿医療センター (東京都老人研)、丸山直記先生、重本和宏先生に感謝いたします。初稿を読んでもういただきました鈴木真佐子氏に感謝いたします。

## 引用文献

1. Kidd PM. Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and age-associated memory impairment: current understanding and progress toward integrative prevention. *Altern Med Rev* 13:85-115, 2008.
2. Danion JM, Huron C, Vidailhet P, Berna F. Functional mechanisms of episodic memory impairment in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 52:693-701, 2007.
3. Pfennig A, Littmann E, Bauer M. Neurocognitive impairment and dementia in mood disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19:373-82, 2007.
4. Tröster AI. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. *Neuropsychol Rev* 18:103-19, 2008.
5. Plato, Phaedrus, 274e-275b; <http://www.davemckay.co.uk/philosophy/plato/plato.php?name=phaedrus&trns=jowett>  
以下、同様にギリシャ語の文献については英訳されている参考文献を記した。  
文献は引用したインターネットサイトで自由に読むことができる。
6. 鈴木繁男、記号学の胎動：ギリシャ・ローマ時代における記憶技芸の系譜、名古屋大学言語文化論集21、69-110、1999
7. Plato, Timaeus 43c; Plato's Cosmology, edited by Francis M. Conford, Hackett Publishing Co. Indianapolis, 1997, p148. <http://www.davemckay.co.uk/philosophy/plato/plato.php?name=timaeus&trns=jowett>
8. Plato, Cratylus 437b; Plato. Plato in Twelve Volumes, Vol. 12 translated by Harold N. Fowler. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1921, p. <http://www.davemckay.co.uk/philosophy/plato/plato.php?name=cratylus&trns=jowett>
9. Plato, Theaetetus ,191c-d; Plato 3, The Dialogues Second and Third Periods, translated by Paul Friedlander, Chapter XXIII, Theaetetus, 1969, PP181-182. <http://www.davemckay.co.uk/philosophy/plato/plato.php?name=theaetetus&trns=jowett>
10. Aristotle, On Metaphysics, Book I, Chapter I, translated by W.D. Ross. <http://www.davemckay.co.uk/philosophy/aristotle/aristotle.php?name=metaphysics.ross.01>
11. Aristotle, On Memory and Reminiscence translated by J. I. Beare; <http://www.davemckay.co.uk/philosophy/aristotle/aristotle.php?name=on.memory.and.reminiscence.beare>
12. Ueda M, Nakamura Y, and Okada M. Endogenous factors involved in the regulation of movement and "memory" in plants, *Pure and Applied Chemistry* 79: 513-521, 2007.
13. Aristotle, On Sleep and Sleeplessness, Part III, translated by J. I. Beare; <http://www.davemckay.co.uk/philosophy/aristotle/aristotle.php?name=on.sleep.and.sleeplessness.beare>
14. Finger S. Origin of Neuroscience, New York, Oxford University Press, 1994.
15. Ebbinghaus H. Memory: A Contribution to Experimental Psychology, translated by Henry A. Ruger & Clara E. Bussenius, 1885.

- <http://psy.ed.asu.edu/~classics/Ebbinghaus/index.htm>
16. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Biosci Rep* 21: 565-611, 2001.
  17. Bailey CH, Chen M. Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 2373-2377, 1988.
  18. Bailey CH, Kandel ER, Si K. The persistence of long-term memory: A molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron* 44: 49-57, 2004.
  19. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 4398-4403, 2000.
  20. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427: 311-312, 2004.
  21. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O'Doherty J, Ashburner J, Frackowiak RS, Price CJ. Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. *Nature* 431: 757, 2004
  22. Taylor JR, Olausson P, Quinn JJ, Torregrossa MM. Targeting extinction and reconsolidation mechanisms to combat the impact of drug cues on addiction. *Neuropharmacology*. 56 :186-195, 2009.
  23. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of post-traumatic stress disorder. *CNS Spectr*. 14:13-24, 2009.
  24. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13515-13522, 1996.
  25. Gazzaniga MS. *The Cognitive Neuroscience*. New York: WW Norton & Co., 2002
  26. Hebb, D.O. *The organization of behavior*. New York: Wiley and Sons, 1949.
  27. Penfield W. *The Excitable Cortex in Conscious Man*. Liverpool University Press. Liverpool, 1985.
  28. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurochem* 20: 11-21, 1957.
  29. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361: 31-39, 1993.
  30. Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81: 1143-1195, 2001.
  31. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44: 5-21, 2004.
  32. Lynch MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84: 87-136, 2004.
  33. Popov VI, Davies HA, Rogachevsky VV, Patrushev IV, Errington ML, Gabbott PL, Bliss TV, Stewart MG. Remodelling of synaptic morphology but unchanged synaptic density during late phase long-term potentiation (LTP): a serial section electron micrograph study in the dentate gyrus in the anaesthetised rat. *Neuroscience* 128: 251-262, 2004.
  34. Bliss TV, Collingridge GL, Morris RG. Introduction. Long-term potentiation and structure of the issue. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358: 607-611, 2003.
  35. Mulkey RM, Endo S, Shenolikar S, Malenka RC. Involvement of a calcineurin/inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. *Nature* 369: 486-488, 1994.
  36. Newpher TM, Ehlers MD. Glutamate receptor dynamics in dendritic microdomains. *Neuron* 58, 472-497, 2008.
  37. Malenka RC. Synaptic plasticity and AMPA receptor trafficking. *Ann NY Acad Sci* 1003, 1-11, 2003.
  38. Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, Kida S. CREB and memory. *Annu Rev Neurosci* 21, 127-148, 1998.
  39. Klann E, Dever TE. Biochemical mechanisms for translational regulation in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci* 5, 931-942, 2004.
  40. Holmes G. *The cerebellum of man*. *Brain* 62: 1-30, 1939.
  41. Dow R, Moruzzi G. *The physiology and pathology of the cerebellum*. Minneapolis: University of Minnesota Press, 1958.
  42. Ito M. *The cerebellum and Neural Control*. New York: Raven Press, 1984.
  43. Albus JS. A theory of cerebellar function. *Math Biosci* 10: 25-61, 1971.
  44. Marr D. A theory of cerebellar cortex. *J Physiol* 202: 437-470, 1969.
  45. Ito M, Sakurai M, Tongroach P. Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 324: 113-134, 1982.
  46. Ito M. Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81: 1143-1195, 2001.
  47. Ito M. Long-term depression. *Annu Rev Neuro-*

- sci 12: 85-102, 1989.
48. Mayford M, Kandel ER. Genetic approaches to memory storage. *Trends Genet* 15: 463-470, 1999.
  49. Morozov A, Kellendonk C, Simpson E, Tronche F. Using conditional mutagenesis to study the brain. *Biol Psychiatry* 54: 1125-1133, 2003.
  50. Ito M. Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Res* 886: 237-245, 2000.
  51. Manabe T, Noda Y, Mamiya T, Katagiri H, Houtani T, Nishi M, Noda T, Takahashi T, Sugimoto T, Nabeshima T, Takeshima H. Facilitation of long-term potentiation and memory in mice lacking nociceptin receptors. *Nature* 394: 577- 581, 1998.
  52. Kojima N, Borlikova G, Sakamoto T, Yamada K, Ikeda T, Itohara S, Niki H, Endo S. Inducible cAMP early repressor acts as a negative regulator for kindling epileptogenesis and long-term fear memory. *J Neurosci* 28:6459-6472, 2008.
  53. Mayford M, Kandel ER. Genetic approaches to memory storage. *Trends Genet* 15: 463-470, 1999.
  54. Frank DA, Greenberg ME. CREB: a mediator of long-term memory from mollusks to mammals. *Cell* 79:5-8, 1994.
  55. Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron* 35: 605-623, 2002.
  56. Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 79:59-68, 1994.
  57. Yin JC, Wallach JS, Del Vecchio M, Wilder EL, Zhou H, Quinn WG, et al. Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long-term memory in *Drosophila*. *Cell* 79:49-58, 1994.
  58. Bartsch D, Ghirardi M, Skehel PA, Karl KA, Herder SP, Chen M, et al. *Aplysia* CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell* 83:979-992, 1995.
  59. Schulz S, Siemer H, Krug M, Holtt V. Direct evidence for biphasic cAMP responsive element-binding protein phosphorylation during long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vivo. *J Neurosci* 19:5683-5692, 1999.
  60. Barco A, Alarcon JM, Kandel ER. Expression of constitutively active CREB protein facilitates the late phase of long-term potentiation by enhancing synaptic capture. *Cell* 108:689-703, 2002.
  61. Alberini CM, Ghirardi M, Huang YY, Nguyen PV, Kandel ER. A molecular switch for the consolidation of long-term memory: cAMP-inducible gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 758:261-286, 1999.
  62. Josselyn SA, Nguyen PV. CREB, synapses and memory disorders: past progress and future challenges. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4: 481-497, 2005.
  63. Wu H, Zhou Y, Xiong ZQ. Transducer of regulated CREB and late phase long-term synaptic potentiation. *FEBS J* 274:3218-3223, 2007.
  64. Borlikova G, Endo S. Inducible cAMP early repressor (ICER) and brain functions. *Mol Neurobiol* 40: 73-86, 2009.
  65. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of post-traumatic stress disorder. *CNS Spectr* 14:13-24, 2009.
  66. Rosenzweig ES, Barnes CA. Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog Neurobiol* 69:143-179, 2003.
  67. Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 4037-4042, 2002.
  68. Poeppel TD, Krause BJ. Functional imaging of memory processes in humans: positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Methods* 44: 315-328, 2008.
  69. Anderson JR, Jones BW, Yang JH, Shaw MV, Watt CB, Koshevoy P, Spaltenstein J, Jurrus E, U V K, Whitaker RT, Mastronarde D, Tazdizen T, Marc RE. A computational framework for ultrastructural mapping of neural circuitry. *PLoS Biol* 7: e1000074, 2009.
  70. Avent ND, Madgett TE, Maddocks DG, Soot-hill PW. Cell-free fetal DNA in the maternal serum and plasma: current and evolving applications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 21:175-179, 2009.
  71. Toyota M, Suzuki H, Yamashita T, Hirata K, Imai K, Tokino T, Shinomura Y. Cancer epigenomics: implications of DNA methylation in personalized cancer therapy. *Cancer Sci* 100:787-791, 2009.
  72. Eric R. Kandel. The Biology of Memory: A Forty-Year Perspective. *J Neurosci* 29: 12748-12756, 2009.

73. Larry R. Squire. Memory and Brain Systems: 1969– 2009. *J Neurosci* 29: 12711-12716, 2009.
74. Lee YS, Silva AJ. The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:126-140, 2009.
75. Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu G, Tsien JZ. Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401:63-69, 1999.
76. Collinson N, Kuenzi FM, Jarolimek W, Maubach KA, Cothliff R, Sur C, Smith A, Otu FM, Howell O, Atack JR, McKernan RM, Seabrook GR, Dawson GR, Whiting PJ, Rosahl TW. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the alpha 5 subunit of the GABAA receptor. *J Neurosci* 22:5572-5580, 2002.
77. Shumyatsky GP, Tsvetkov E, Malleret G, Vronskaya S, Hatton M, Hampton L, Battey JF, Dulac C, Kandel ER, Bolshakov VY. Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell* 111: 905-918, 2002.
78. Malleret G, Hen R, Guillou JL, Segu L, Buhot MC. 5-HT1B receptor knock-out mice exhibit increased exploratory activity and enhanced spatial memory performance in the Morris water maze. *J Neurosci* 19:6157-6168, 1999.
79. Harrell AV, Allan AM. Improvements in hippocampal-dependent learning and decremental attention in 5-HT3 receptor overexpressing mice. *Learn Mem* 10:410-419, 2003.
80. Murphy GG, Fedorov NB, Giese KP, Ohno M, Friedman E, Chen R, Silva AJ. Increased neuronal excitability, synaptic plasticity, and learning in aged Kvbeta1.1 knockout mice. *Curr Biol* 14:1907-1915, 2004.
81. Futatsugi A, Kato K, Ogura H, Li ST, Nagata E, Kuwajima G, Tanaka K, Itohara S, Miko-shiba K. Facilitation of NMDAR-independent LTP and spatial learning in mutant mice lacking ryanodine receptor type 3. *Neuron* 124:701-713, 1999.
82. Zhou SJ, Zhu ME, Shu D, Du XP, Song XH, Wang XT, Zheng RY, Cai XH, Chen JF, He JC. Preferential enhancement of working memory in mice lacking adenosine A(2A) receptors. *Brain Res* 1303:74-83, 2009.
83. Davies MF, Tsui JY, Flannery JA, Li X, DeLorey TM, Hoffman BB. Augmentation of the noradrenergic system in alpha-2 adrenergic receptor deficient mice: anatomical changes associated with enhanced fear memory. *Brain Res* 986:157-165, 2003.
84. Disruption of the ether-a-go-go K+ channel gene *BEC1/KCNH3* enhances cognitive function. Miyake A, Takahashi S, Nakamura Y, Inamura K, Matsumoto S, Mochizuki S, Katou M. *J Neurosci.* 29:14637-14645, 2009.
85. Fukushima H, Maeda R, Suzuki R, Suzuki A, Nomoto M, Toyoda H, Wu LJ, Xu H, Zhao MG, Ueda K, Kitamoto A, Mamiya N, Yoshida T, Homma S, Masushige S, Zhuo M, Kida S. Upregulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV improves memory formation and rescues memory loss with aging. *J Neurosci* 28:9910-9919, 2008.
86. Genoux D, Haditsch U, Knobloch M, Michalon A, Storm D, Mansuy IM. Protein phosphatase 1 is a molecular constraint on learning and memory. *Nature* 418:970-975, 2002.
87. Malleret G, Haditsch U, Genoux D, Jones MW, Bliss TV, Vanhose AM, Weitlauf C, Kandel ER, Winder DG, Mansuy IM. Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin. *Cell* 104:675-686, 2001.
88. Chen A, Muzzio IA, Malleret G, Bartsch D, Verbitsky M, Pavlidis P, Yonan AL, Vronskaya S, Grody MB, Cepeda I, Gilliam TC, Kandel ER. Inducible enhancement of memory storage and synaptic plasticity in transgenic mice expressing an inhibitor of ATF4 (CREB-2) and C/EBP proteins. *Neuron* 39:655-669, 2003.
89. Sterneck E, Paylor R, Jackson-Lewis V, Libbey M, Przedborski S, Tessarollo L, Crawley JN, Johnson PF. Selectively enhanced contextual fear conditioning in mice lacking the transcriptional regulator *CCAAT/enhancer binding protein delta*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:10908-10913, 1998.
90. Costa-Mattioli M, Gobert D, Stern E, Gama-che K, Colina R, Cuello C, Sossin W, Kaufman R, Pelletier J, Rosenblum K, Krnjević K, Lacailla JC, Nader K, Sonenberg N. eIF2alpha phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short- to long-term synaptic plasticity and memory. *Cell* 129:195-206, 2007.
91. Madani R, Hulo S, Toni N, Madani H, Steimer T, Muller D, Vassalli JD. Enhanced hippocampal long-term potentiation and learning by increased neuronal expression of tissue-

- type plasminogen activator in transgenic mice. *EMBO J* 18:3007-3012, 1999.
92. Routtenberg A, Cantalalops I, Zaffuto S, Serrano P, Namgung U. Enhanced learning after genetic overexpression of a brain growth protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 97:7657-7662, 2000.
  93. Hu D, Serrano F, Oury TD, Klann E. Aging-dependent alterations in synaptic plasticity and memory in mice that overexpress extracellular superoxide dismutase. *J Neurosci* 26:3933-3941, 2006.
  94. Alexander JC, McDermott CM, Tunur T, Rands V, Stelly C, Karhson D, Bowlby MR, An WF, Sweatt JD, Schrader LA. The role of calsenilin/DREAM/KChIP3 in contextual fear conditioning. *Learn Mem* 16:167-177, 2009.
  95. Nishiyama H, Knopfel T, Endo S, Itohara S. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:4037-4042, 2002.
  96. Maekawa M, Watanabe M, Yamaguchi S, Konno R, Hori Y. Spatial learning and long-term potentiation of mutant mice lacking D-amino-acid oxidase. *Neurosci Res* 53:34-38, 2005.
  97. Takeuchi T, Ohtsuki G, Yoshida T, Fukaya M, Wainai T, Yamashita M, Yamazaki Y, Mori H, Sakimura K, Kawamoto S, Watanabe M, Hirano T, Mishina M. Enhancement of both long-term depression induction and optokinetic response adaptation in mice lacking delphinin. *PLoS One* 3:e2297, 2008.
  98. Yukawa K, Tanaka T, Takeuchi N, Iso H, Li L, Kohsaka A, Waki H, Miyajima M, Maeda M, Kikutani H, Kumanogoh A. Sema4D/CD100 deficiency leads to superior performance in mouse motor behavior. *Can J Neurol Sci* 36:349-355, 2009.
  99. Jiao J, Nakajima A, Janssen WG, Bindokas VP, Xiong X, Morrison JH, Brorson JR, Tang YP. Expression of NR2B in cerebellar granule cells specifically facilitates effect of motor training on motor learning. *PLoS One* 3:e1684, 2008.

“Memory-enhanced mice provide clues to treatments of memory impairment.”

Shogo Endo

Aging Regulation Research Team  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology  
(Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)  
Sakae-cho 35-2, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan

Memory has been a subject of research for philosophy and psychology for a long time because of its essential nature of human behaviors and thoughts. Localization of memory in the brain was proved only six decades ago, and the existence of flexibility of neuronal network (neuronal plasticity) was scientifically established a few decades ago. Recently, we are able to approach the molecular mechanisms underlying memory using genetically-modified animals thanks to the great advances in molecular biology. In this review, I unwind the memory of memory research in philosophy and give a brief description on the general concept of memory in psychology. Further, I discuss our genetically-modified mice with enhanced memory. In addition, I comment that the mice with enhanced memory will provide potential clues to overcome memory deficits associated with aging, diseases and traumas.