

## 「忘れた記憶を復活させる薬を発見 —既存の薬物で記憶痕跡の再活性化に成功—」

### 1. 発表者：

野村 洋（北海道大学大学院薬学研究院 薬理学研究室 講師／東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 助教：研究当時）

高橋 英彦（京都大学大学院医学研究科 精神医学教室 准教授）

池谷 裕二（東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆脳内のヒスタミン（注1）神経系を刺激する薬物を投与すると、忘れてしまった記憶をスムーズに思い出せるようになることが、マウスとヒトの試験から明らかになりました。
- ◆もともと記憶成績が悪い人ほど薬の効果が大きく認められました。
- ◆本研究成果は、脳内ヒスタミンや記憶のメカニズムの解明に有益であると共に、アルツハイマー病などの認知機能障害の治療薬開発の一助となることが期待されます。

### 3. 発表概要：

北海道大学大学院薬学研究院の野村洋講師、京都大学大学院医学研究科の高橋英彦准教授、東京大学大学院薬学系研究科の池谷裕二教授らの研究グループは、脳内のヒスタミン神経を活性化させる薬が記憶に与える影響をマウスとヒトで調べました。その結果、記憶テスト前にヒスタミン神経を活性化すると、忘れてしまった記憶でも思い出せるようになることを見出しました。

覚えてから長時間経過すると、記憶は思い出せなくなります。しかし、ふとした瞬間に思い出せることがあるように、一見忘れたように思える記憶であっても、その痕跡は脳内に残っていると考えられます。しかし忘れた記憶を自由に回復させる方法は存在しません。一方、アレルギー関連物質として働くヒスタミンは脳内にも存在し、睡眠や食欲と共に記憶にも関わると考えられています。例えばヒスタミンを抑える抗ヒスタミン薬は記憶成績を低下させます。

そこで本研究グループは、脳内ヒスタミン神経を活性化することで記憶を思い出す力を向上させ、忘れた記憶を回復させられるか検証しました。マウスにおもちゃを見せて、おもちゃの形を学習させました。通常のマウスは1週間経過するとおもちゃを思い出せませんが、ヒスタミン神経系を賦活化する薬を与えると、おもちゃの記憶を思い出すことができました。この薬の働きには、嗅周皮質（注2）と呼ばれる脳領域の活動上昇が関わっていました。このデータをもとに、同種の薬物が、ヒトの記憶成績を向上させる効果があるかを38名の参加者を対象として調べました。あらかじめ参加者にはたくさんの写真を見せ、記憶テストでは再びたくさんの写真を見せて、写真を覚えているか質問しました。その結果、同薬によって正解率が上昇しました。特に、もともと記憶成績が悪い参加者ほど薬の効果が大きいことがわかりました。

本研究成果は、脳内ヒスタミンの働きやヒスタミン活性化薬の新しい作用だけでなく、柔軟に働く記憶のメカニズムの解明に貢献します。さらにアルツハイマー病などの認知機能障害の治療薬開発の一助となることが期待されます。本研究成果は、2019年1月8日の *Biological Psychiatry* 誌にオンライン掲載されました。

#### 4. 発表内容：

##### 研究の背景と経緯

物事を覚えてから長時間経過すると、その記憶は思い出せなくなります。また加齢やアルツハイマー病などの認知症においては、過去の記憶を思い出せないことが問題となります。しかし忘れた記憶も脳内に残っていると考えられます。以前は思い出せなかったことでも、ふとした瞬間に思い出すことがあるからです。しかしながら忘れた記憶を自由に回復させる方法は存在しません。

アレルギー関連物質として働くヒスタミンは脳内にも存在し、神経細胞が情報をやりとりするために使われます。そして脳内ヒスタミンは睡眠や食欲と共に記憶に関わると考えられています。例えばヒスタミンを抑える抗ヒスタミン薬は、脳に移行すると記憶成績を低下させます。そのため、逆にヒスタミン神経を適切に活性化させられれば、記憶成績が向上すると考えられます。しかし実際にヒスタミン神経を活性化して、忘れてしまった記憶を回復させられるかは検証されてきませんでした。

同研究グループは、マウスとヒトに記憶課題を課し、ヒスタミン神経を活性化する薬が記憶成績に与える影響を詳細に解析しました。

##### 研究方法と発見の内容

[1] ヒスタミン神経を活性化する薬をマウスに投与すると、忘れていた過去の記憶が回復する  
実験箱の中に物体（おもちゃ）を2つ置き、その環境にマウスを入れて実験を行いました（図1A）。マウスは物体に触れたり、匂いを嗅いだりして、物体の特徴を覚えます。次に時間をあけて、マウスがこの物体を覚えているかを調べるためにテストを行いました。物体1つはそのままにして、1つは新しい物体と取り替えました。マウスには新しい物体に触れたり、匂いを嗅いだりすることを好む習性があります。そのため最初に与えた物体を覚えていれば、交換した新しい物体の方をより好んで近づきます。トレーニングからテストまでの間隔が短いとき（1日以内）、マウスは最初の物体を思い出して、新しい物体の方を好んで近づきました。しかしトレーニングから3日以上経過すると、マウスは最初の物体を思い出せませんでした（図1B）。

次にトレーニングから3日以上経過した後、ヒスタミン神経を活性化するヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体逆作動薬（注3、具体的にはチオペラミドあるいはベタヒスチン）を投与してからテストを行いました。ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体は、脳内で情報伝達に使われるヒスタミン量を抑制するように働きます。そのためヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体逆作動薬はヒスタミン量を増やします。薬物を投与されたマウスは、トレーニングから1ヶ月経過した場合でも、最初の物体を思い出すことができました（図1C）。さらに詳細な解析を行い、薬物投与によって脳領域の1つである嗅周皮質でヒスタミンが放出され、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体（注4）の活性化によって記憶が回復することを明らかにしました。

[2] ヒスタミンによって嗅周皮質の神経細胞が全体的に活動しやすくなり、記憶が回復する  
記憶が回復する神経メカニズムを明らかにするため、ヒスタミンが嗅周皮質の神経細胞の活動に与える影響を調べました。その結果、ヒスタミンの処置によって嗅周皮質の神経細胞が全体的に活動しやすくなることがわかりました。さらに嗅周皮質の神経活動の上昇によって記憶が回復するかを調べました。物体記憶のテスト前に嗅周皮質の神経活動を上昇させると、ヒスタミン神経活性化と同様に、1週間前の物体記憶を思い出せるようになりました。一連の解析により、

ヒスタミン神経を活性化させる H<sub>3</sub> 受容体逆作動薬は、嗅周皮質でヒスタミンを放出させること、H<sub>2</sub> 受容体を介して嗅周皮質の神経細胞を活性化しやすくすること、こうした嗅周皮質の神経細胞の活性化によって過去の記憶が回復することを明らかにしました (図 1 D)。

### [3] ヒトでもヒスタミン神経活性化薬を服用すると記憶を思い出しやすくなる

38名の参加者にたくさんの写真をあらかじめ見せ (トレーニング)、これら写真の記憶テストを1週間後に行いました (図 2 A)。テストでは、トレーニングで見せた写真とトレーニングでは見せなかった写真、トレーニングで見せた写真と類似の写真を参加者に見せて、トレーニングで見たか、類似したものを見たかを質問しました。その結果、ヒスタミン神経活性化薬ベタヒスチンの投与によって、記憶テスト正解率が向上しました (図 2 B)。詳細な解析を行った結果、もともと記憶成績が悪い参加者や難しい問題ほど、ベタヒスチンによる記憶の改善効果が大きく認められることがわかりました (図 2 C)。逆にもともと成績が良い参加者や簡単な問題では、ベタヒスチンによって成績が低下することもわかりました。

### [4] ヒスタミンは神経回路にノイズを加えることで記憶を回復させると考えられる

記憶を思い出す、という脳の働きは、それぞれの記憶を担当している一部の神経細胞が選ばれて活動することで行われます。そのため、ヒスタミンのように嗅周皮質の神経細胞を“全体的に” (非選択的に) 活動しやすくすることは、記憶を担当する神経回路にノイズを加えることに相当します。ノイズの注入によって記憶成績が向上する、という考えは直感的に理解しづらいですが、以下のように確率共鳴 (注 5) で説明することができます。過去に覚えたおもちゃの物体を再び見たとき、この物体の記憶を担当する神経細胞が活動すれば、物体の記憶を正しく思い出すことができます。しかし覚えてから時間が経過すると、記憶を担当する神経細胞が活動しにくくなり、記憶を思い出すための閾値を下回って記憶を思い出せなくなります (図 3 A)。この時にヒスタミンが存在し、嗅周皮質の神経細胞の活動にノイズが加わると、記憶を担当する神経細胞の一部は閾値を超え、活動するようになります。このような記憶を担当する神経細胞の活動により、記憶を思い出せるようになると考えられます (図 3 B)。また、もともと閾値を超えたものにノイズを加えることは、信号とノイズの比率を悪化させ、逆効果を引き起こすと予想されます (図 3 C)。実際にもともと成績が良い参加者にベタヒスチンを投与した場合は、成績の低下が認められました (図 2 C)。

## 今後の展開

本研究成果は、脳内ヒスタミンの働きやヒスタミン活性化薬の新しい作用だけでなく、柔軟に働く記憶のメカニズムの解明に貢献します。さらにアルツハイマー病などの認知機能障害の治療薬開発の一助となることが期待されます。

## 薬の服用に関して

ベタヒスチンの服用にあたっては医師、薬剤師の指示に従い、自己判断で薬の服用を止めたり、決められた量よりも多く服用したりしないでください。抗ヒスタミン薬はアレルギー治療薬として用いられますが、脳内に移行する抗ヒスタミン薬は記憶障害を含めてさまざまな中枢抑制作用を有しています。第2世代の抗ヒスタミン薬であれば脳内に移行しにくいいため、こうした中枢抑制作用を避けることができます。逆に第1世代の抗ヒスタミン薬は中枢抑制作用を有する

ことから、乗り物酔い薬や睡眠改善薬としても使われています。また、消化性潰瘍の治療に用いられるヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬（H<sub>2</sub>ブロッカー）は脳内へ移行しにくいいため、原則として中枢抑制作用の心配はありません。

#### <本研究の主な助成事業>

科学研究費補助金

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「*Biological Psychiatry*」（生物学的精神医学、オンライン版：1月8日付）

題目：Central histamine boosts perirhinal cortex activity and restores forgotten object memories

（中枢ヒスタミンは嗅周皮質の活動を上昇させ、忘れてしまった物体記憶を回復させる）

著者：Hiroshi Nomura\*, Hiroto Mizuta, Hiroaki Norimoto, Fumitaka Masuda, Yuki Miura, Ayame Kubo, Hiroto Kojima, Aoi Ashizuka, Noriko Matsukawa, Zohal Baraki, Natsuko Hitora-Imamura, Daisuke Nakayama, Tomoe Ishikawa, Mami Okada, Ken Orita, Ryoki Saito, Naoki Yamauchi, Yamato Sano, Hiroyuki Kusuhara, Masabumi Minami, Hidehiko Takahashi\*, Yuji Ikegaya

（野村洋、水田弘人、乗本裕明、増田文貴、三浦友樹、久保絢女、小島寛人、芦塚あおい、松河理子、Zohal Baraki、人羅（今村）菜津子、中山大輔、石川智愛、岡田真美、折田健、齋藤瞭毅、山内直紀、佐野大和、楠原洋之、南雅文、高橋英彦、池谷裕二）

DOI 番号：https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.009

#### 6. 問い合わせ先：

北海道大学 大学院薬学研究院 薬理学研究室

講師 野村 洋（ノムラ ヒロシ）

〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西6丁目

Tel：011-706-3248

Fax：011-706-4987

E-mail：hnomura@pharm.hokudai.ac.jp

#### 7. 用語解説：

（注1）ヒスタミン

生体内物質の1つで、血液中に過剰に分泌されるとアレルギー疾患の原因となる。脳では神経細胞同士の情報のやり取りに使われ、覚醒状態の維持や食欲、記憶などを調節する。

（注2）嗅周皮質

脳の領域の1つで、物体を認識して記憶する際に働く。

（注3）ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体逆作動薬

ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体はヒスタミンと結合して、細胞内に情報を伝える受容体の1つ。H<sub>3</sub>受容体逆作動薬はH<sub>3</sub>受容体と結合し、ヒスタミンとは逆の働きを示す。

(注4) ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体

ヒスタミンと結合して、細胞内に情報を伝える受容体の1つ。

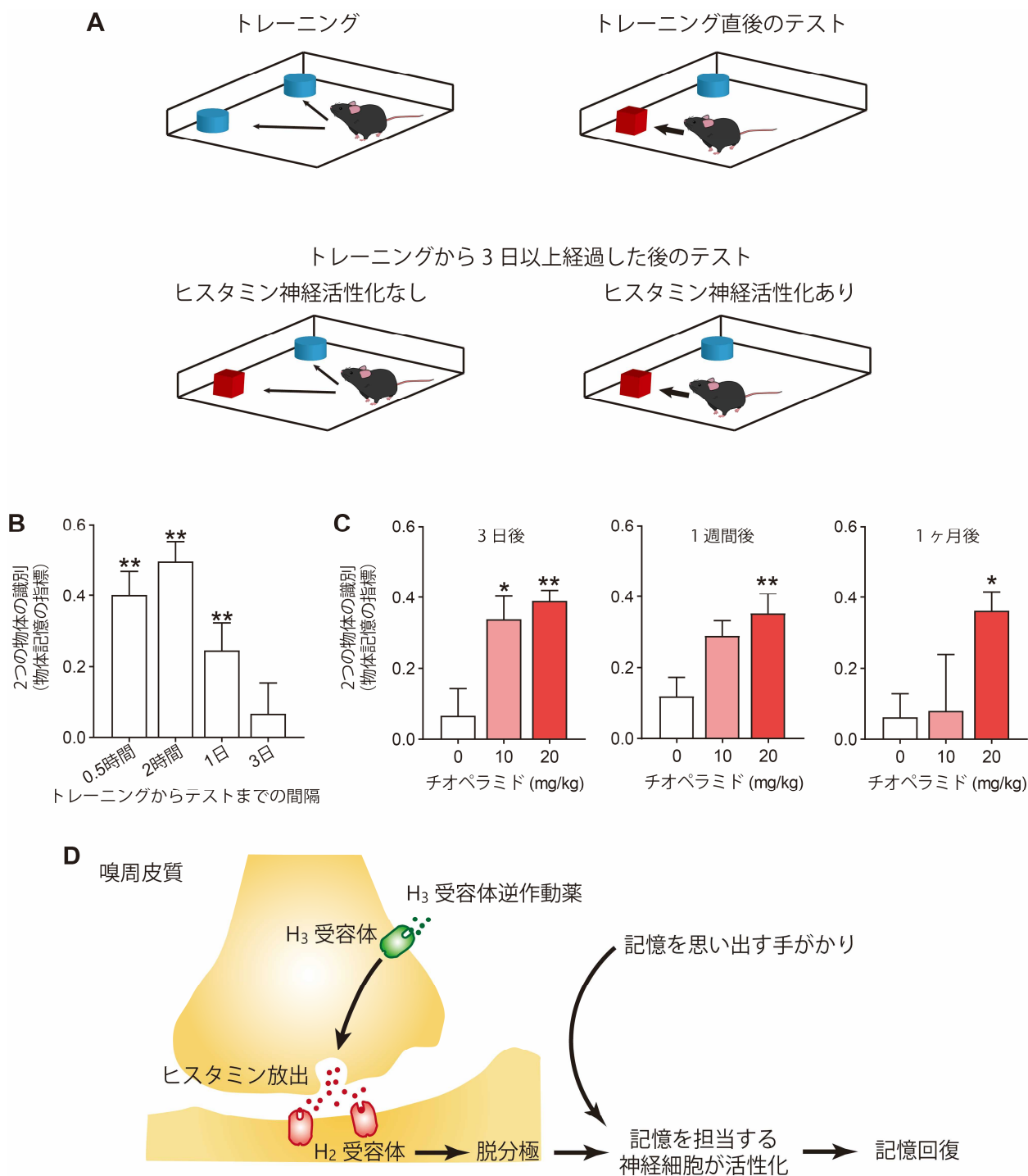
(注5) 確率共鳴

閾値(検出限界の値)より小さいために検出できない信号に対して、ノイズを加えると閾値を超えて検出できるようになる現象。

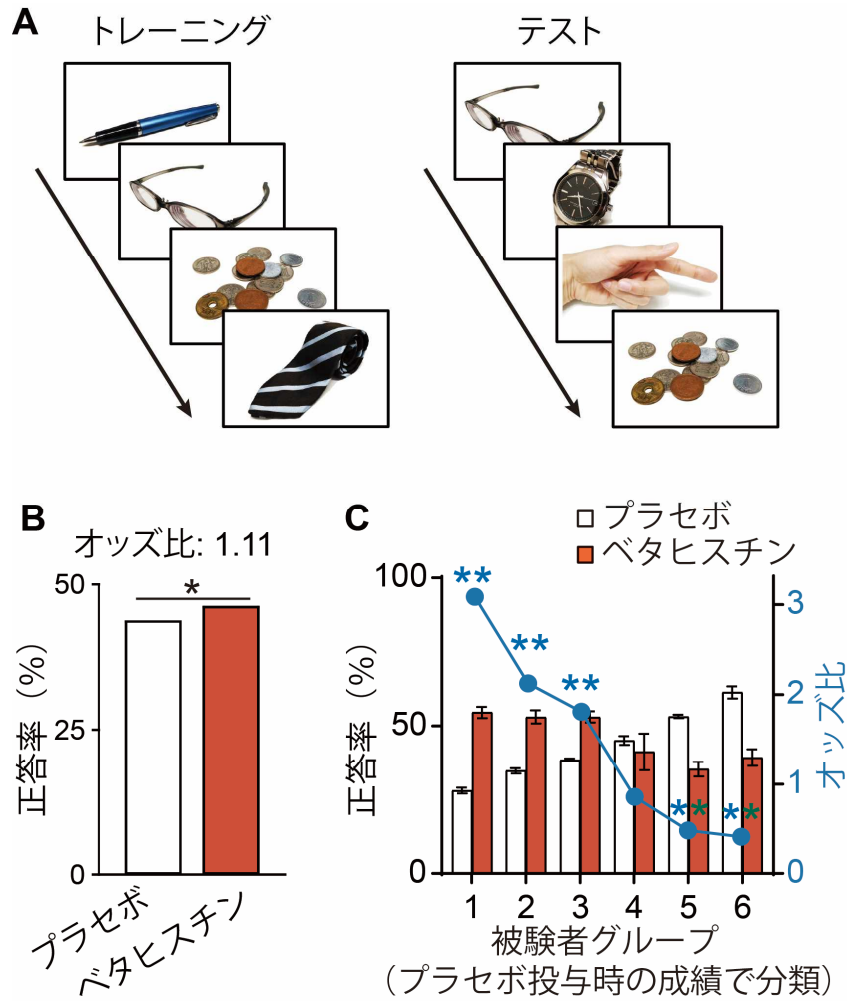
(注6) プラセボ

本物の薬のように見えるが、有効成分を含まない薬のこと。

8. 添付資料：



**図1 マウス記憶試験の結果** (A) マウスの物体記憶課題の概要。トレーニング時は同じ物体を2つ与える。直後のテストではマウスはトレーニング物体を覚えているので、新しい物体を好む。3日以上経過するとトレーニング物体を忘れて、2つの物体を同じように好む。ヒスタミン神経の活性化薬を与えると、マウスはトレーニング物体を思い出し、新しい物体を好むようになる。(B) トレーニングから時間が経過すると、物体記憶の成績は低下した。(C) ヒスタミン神経の活性化薬 (H<sub>3</sub> 受容体逆作動薬であるチオペラミド) をマウスに投与すると、忘れた記憶を思い出せるようになった。(D) 本研究で明らかにした記憶の回復の神経メカニズム。



**図2 ヒト行動試験の結果** (A) ヒトの記憶課題の概要。トレーニングでは参加者に128枚の写真を見せた。1週間後のテストでは、トレーニングで使った写真32枚、トレーニングで出なかった新しい写真32枚、トレーニングで使った写真と類似の写真32枚を見せ、トレーニングで見たか、類似の写真を見たかを質問した。(B) ベタヒスチン（ヒスタミン神経活性化薬）投与により、プラセボ（注6）投与に比べて物体記憶課題の正答率が上昇した。(C) プラセボ投与時の正答率で参加者を6つのグループに分類した。プラセボ投与時の正答率が低かった参加者（グループ1から3）は、ベタヒスチンの投与により正答率が大きく向上した。一方、プラセボ投与時の正答率が高かった参加者（グループ5、6）は、ベタヒスチン投与により正答率が低下した。

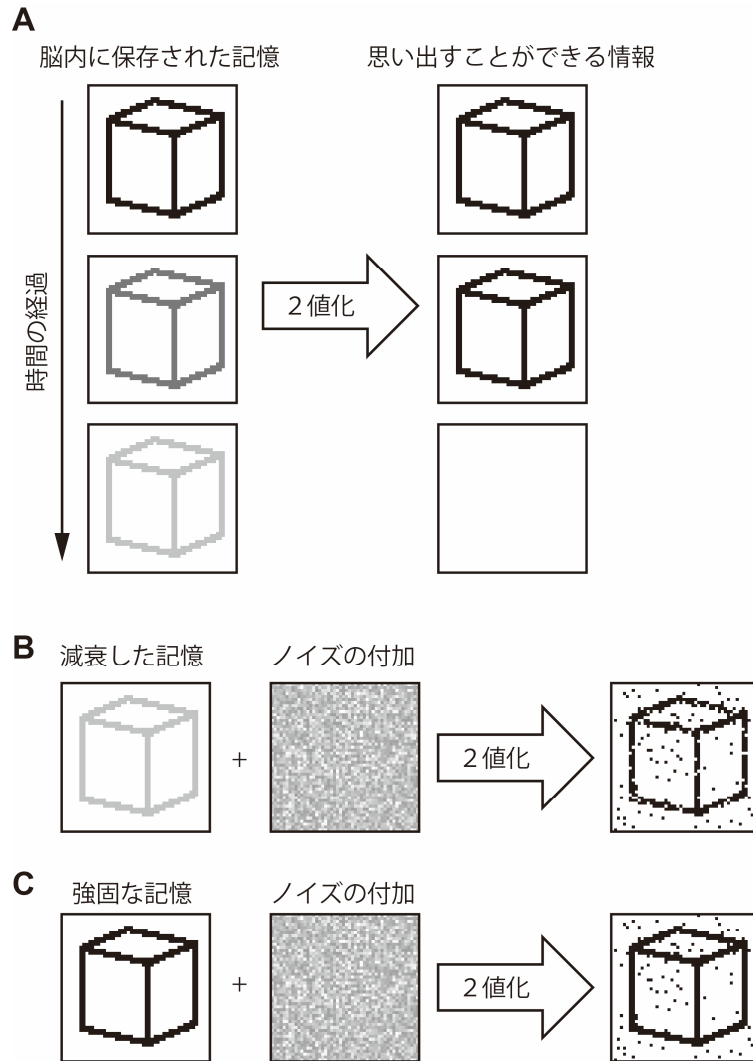


図3 「ヒスタミンが神経活動にノイズを加えることで記憶を回復させること」を説明する確率共鳴モデル (A) 脳内に保存された記憶は、時間が経過すると思い出しにくくなり、ある閾値を下回ると思い出せなくなる。このような脳内の処理は、画像に対する2値化(色の濃さが閾値を上回ったら黒、下回ったら白に変換すること)と類似している。(B) 色が薄くなった画像にノイズを加えて2値化すると、元の画像が浮かび上がる。このようにして、記憶を思い出せなくなった神経回路にノイズを付加すると、記憶が回復すると考えられる。(C) 一方、色が濃い画像にノイズを加えて2値化すると、ノイズを加える前より汚くなる(シグナル/ノイズ比率が悪化する)。同様にして、記憶を思い出すことができる神経回路にノイズを付加すると、記憶とノイズの比率が悪化すると考えられる。