

ぶんせき

別刷

No. 6

1996

脳の機能と微量金属

—記憶・学習と亜鉛—

荒川 泰昭

社団法人 日本分析化学会

東京都品川区西五反田1丁目26番2号 五反田サンハイツ304号

脳の機能と微量金属

—記憶・学習と亜鉛—



微量金属は脳の機能あるいは脳疾患と密接に関連しているが、誌面の都合もあり、本稿ではこの脳機能と微量金属とのかかわりを、特に“記憶・学習と亜鉛”に絞って解説する。

荒 川 泰 昭

はじめに

記憶は最初 Jamen (1890 年) によって、その貯蔵形態から短期記憶 (short-term memory, STM) と長期記憶 (long-term memory, LTM) に分けることが提唱された。この両記憶の存在は、てんかん治療で側頭葉内側部の両側を切除すると STM は保持されるが LTM は保持されないという所見 (Squire: 1987 年) や、記憶を“シナプスの変化”という観点からとらえ、タンパク質合成の面からシナプス活動の持続に依存した短期間の不安定なこん跡 (STM) が長期間持続する構造的記憶こん跡 (LTM) へと変化するという二重こん跡説 (Hebb: 1949 年, Gerard: 1949 年) などにより支持されてきた。そして、最近では記憶・学習の基礎はニューロンネットワークをつなぐ“シナプスの伝達効率の変化”であると考えられている (Cajal: 1911 年, Hebb: 1949 年, Rosenblatt: 1961 年, Bliss & Lømo: 1973 年)。このシナプス伝達の効率の変化をシナプスの可塑性と呼ぶが、これは電気生理学的には高頻度刺激後増強 (posttetanic potentiation, PTP), 長期増強 (long-term potentiation, LTP) あるいは長期抑圧 (long-term depression, LTD) という現象として観察できる。すなわち、高頻度 (10~100 Hz) のシナプス入力 (テタヌス入力) を短時間 (数秒) 与えると、シナプスの伝達効率が長期 (数十分~数週間) にわたって増強あるいは抑制される。海馬や大脳皮質では LTP がよく発現し、数時間から数日持続する。特に、海馬での LTP については記憶・学習の素過程として電気生理学的手法により多くの研究がなされている。

Brain Function and Trace Metals: Memory, Learning and Zinc.

一方、記憶・学習障害の代表的疾患である 1) アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) 患者の脳内にアルミニウムの蓄積が大であること、2) 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では脳内カルシウム、アルミニウム、マンガンが高値を示すこと、特に原線維変性した神経細胞にカルシウム、アルミニウムが沈着すること、3) 痴呆患者の脳にマンガンが多いこと、栄養障害では、4) 亜鉛欠乏による記憶・学習障害を含めた脳障害や 5) カルシウム/マグネシウム欠乏による副甲状腺機能亢進とアルミニウムの脳内蓄積、6) 記憶・学習の強化連合機能を司る海馬のアンモン角 (Ammon 角; 固有海馬をいう) に亜鉛が濃縮されていること、7) マンガン中毒によりパーキンソン症候群を呈すること、進行性の脳障害を誘発する遺伝性代謝異常疾患として、8) 銅の脳への過剰蓄積による Wilson 病や 9) 銅欠乏による Menkes 病、このほか 10) 有機スズ (特にトリアルキルスズ) による記憶・学習障害を含めた脳障害の誘発と海馬亜鉛の消失、などの知見は微量金属と脳機能とが密接に関連していることを示唆するものである。

本稿では誌面の都合もあり、“脳の機能と微量金属”を現在最も研究の盛んな“記憶・学習と亜鉛”の領域からとらえ、ここ 5 年間の研究進展状況を中心に紹介する。

1 疾患と脳内亜鉛の動態

亜鉛欠乏、ある種の薬物暴露あるいは AD においてみられる記憶・学習障害には亜鉛が重要なかかわりを持っている¹⁾。特に、記憶・学習の基礎となる LTP/LTD の誘導、発現、持続には海馬亜鉛のホメオスタシスが重要である。

1.1 脳内亜鉛の分布

脳内の亜鉛は、酵素型（あるいは一般代謝型）貯蔵とイオン型貯蔵の二つの働きの異なる貯蔵形態で存在している。酵素型亜鉛は亜鉛金属酵素の構造に強固に取り込まれており、神経組織における特異的な役割は示さない。一方、イオン型亜鉛 (Zn^{2+}) は染色などで組織化学的に明示できる組織亜鉛の画分にあり、ニューロンの分泌-情報伝達機能との関連が考えられる。

脳内亜鉛の分布は ^{65}Zn によるオートラジオグラフィでみると、白質で最も低レベルを示し、歯状回や海馬で高レベルを示す。図1に示すように、海馬体は固有海馬 (=アンモン角, CA1~CA4) 及び歯状回の二つの回と海馬台からなるが、亜鉛は海馬ではCA1やCA2領域には少なく、門領域 (CA4) 及びCA3セクター内に局在する苔状線維 (mossy fiber) のシナプス終末に多含まれる²⁾。この苔状線維中の亜鉛濃度はヒト及びラットで0.22~0.30 mMであるとされる。 Zn^{2+} は苔状線維のシナプス終末で活発に取り込まれ、シナプス小胞の貯蔵庫に貯えられるが、神経線維索や苔状線維の刺激によって逆に遊離する³⁾。これが亜鉛の神経調節因子 (neuromodulator) としての作用が示唆される所以である。海馬における亜鉛の分布は非対称であり、右脳半球由来の海馬に多含まれる。

1.2 亜鉛欠乏と脳内微量元素

亜鉛欠乏は学習記憶障害を誘発する⁴⁾⁵⁾。亜鉛欠乏に伴って脳内微量元素は著しく変動する⁶⁾。組織内濃度の

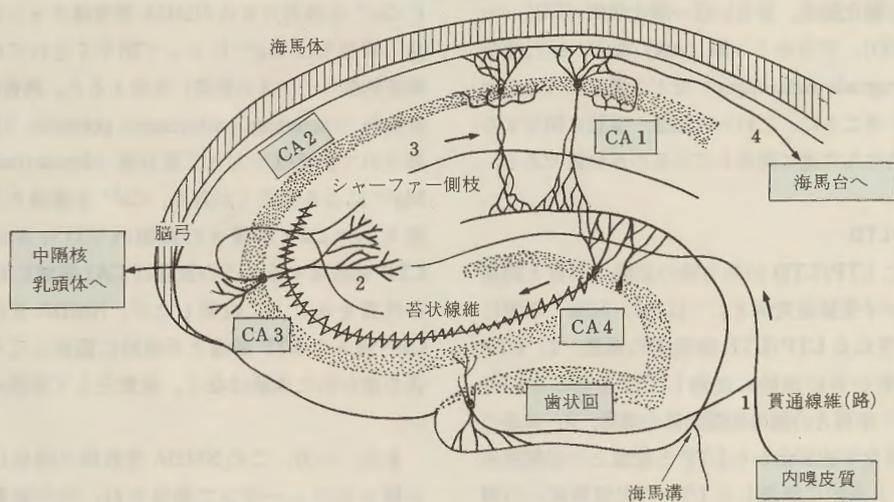
変動が有意の順に、カルシウムは嗅球^{きゆうきゅう}>小脳>延髄、皮質で増大、マグネシウムは海馬>小脳、延髄で増大、アルミニウムは海馬>延髄>皮質で増大、小脳で減少、銅は海馬、線条体>延髄で増大、マンガンは線条体、延髄、嗅球で増大、鉄は海馬>皮質、延髄で増大するが、亜鉛は各部位で有意の変化を示さない⁶⁾。従って、亜鉛欠乏による種々の脳障害の発症には有意に変動する他の微量元素による可能性も考慮されなければならない。

1.3 アルツハイマー病と海馬亜鉛の動態

記憶・学習障害の代表的疾患であるAD患者の前頭葉並びに側頭葉の皮質での亜鉛量は正常人と比べて差がないが、海馬亜鉛量は正常人に比べて低値を示す⁷⁾。ちなみに、AD患者の海馬のアルミニウムやシリコンは正常人より高値を示す。測定方法や採取部位により測定値にはばらつきが見られるが、海馬亜鉛量は中性子放射化分析では正常人 37.31~87.10 $\mu g/g$ に対して、AD患者 31.42~57.91 $\mu g/g$ であり、ICP-MSでは正常人平均 12.76 $\mu g/g$ に対してAD患者平均 8.13 $\mu g/g$ である。臨床的な記憶障害を引き起こす要因の一つとして他の重金属による海馬亜鉛の置き換わりが考えられている。

1.4 薬物による海馬亜鉛の消失

外在性薬物により海馬亜鉛が消失する。例えば、亜鉛キレート剤であるジエチルジチオカルバミン酸塩の投与は海馬亜鉛の減少を引き起こす。また、学習記憶障害を誘発するトリアルキルスズの脳内暴露は激しい海馬亜鉛



図中の数字は情報が伝達される順序を示す。

図1 海馬体内の主な神経回路の模式図

の消失を引き起こす⁸⁾。オピオイドアゴニストであるエンケファリン(enkephalin, D-Pen², D-Pen⁵)の投与は量依存性に海馬亜鉛を減少させる。これは δ -オピオイド受容体が内在性亜鉛レベルを調節していることを示唆している。push-pull カニューレ挿入法による電気刺激は海馬苔状線維から亜鉛を選択的に遊離させる。更に、胎児期にエタノール暴露すると海馬苔状線維の亜鉛が減少する。また、エタノール暴露はNa⁺, K⁺-ATPase 活性を変化させ、Na⁺, K⁺の能動輸送を障害し、脳内亜鉛、銅、鉛の部位的局在化を誘発する。

一方、内因的には周産期の甲状腺機能低下が海馬苔状線維亜鉛の低下を引き起こす。

2 記憶・学習の基礎と亜鉛

中枢神経細胞で頻発するLTP/LTDが脳の学習や記憶などの高次機能の細胞レベルでの基礎過程ではないかと考えられている。

LTPやLTDが発生する機序についてはシナプス前(presynaptic)あるいはシナプス後(postsynaptic)のどちらに生じているのかという問題も含めて大いに議論の余地のあるところであるが、いずれにせよ、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体〔N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor〕(以下、NMDA受容体と略す)などのグルタミン酸受容体ファミリーや電位依存性カルシウムチャンネル(voltage-dependent calcium channel, VDCC)などの活性化を介する細胞内カルシウム濃度の増大、プロテインキナーゼC(PKC), Ca²⁺/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII(以下、CaMキナーゼIIと略す)、チロシンリナーゼ(Fyn)などのタンパク質リナーゼ、あるいは一酸化炭素(CO)、一酸化窒素(NO)、アラキドン酸(AA)などの逆行性伝達物質(retrograde messenger)などの関与が考えられる。注目すべきことに、これらの記憶・学習に関与する分子のいずれにも共通に関与しているのが亜鉛である。

2.1 LTP/LTD

これまでにLTP/LTDがある種の記憶・学習と関連することを示す実験研究例としては、1) 記憶・学習によって誘導されるLTP/LTD様現象の確認、2) LTPと記憶の減衰が共に加齢に比例して速くなるというLTPと記憶・学習との間の相関関係の確認、3) 共通の生理学的、生化学的变化からLTPと記憶との相関関係の確認、4) 人為的に誘導したLTPの記憶形成への関与の確認、5) 薬物投与でLTP/LTD誘導を抑制した動物の行動実験、6) 遺伝子ノックアウトマウスを用いた

LTP/LTDと記憶・学習との相関関係の確認、などがあ

る。
現時点では、海馬におけるLTPの誘導にはグルタミン酸受容体サブクラスの一つであるNMDA受容体やVDCCなどの活性化に伴うCa²⁺濃度の増大が、またLTPの発現や持続にはシナプス前細胞からのグルタミン酸の如き神経伝達物質の放出増大とシナプス後細胞での受容体数の増加及び感受性の増大、更にはシナプス後細胞からの逆行性伝達物質を介したシナプス前細胞への制御などが必要であると考えられている。

2.2 カルシウム濃度の増大

Ca²⁺濃度増大を伴うLTP誘導と亜鉛による制御(仮説)を図2に示す。

2.2.1 グルタミン酸作動性 グルタミン酸受容体はイオンチャンネル内蔵型のイオノトロピック受容体(ionotropic receptor; 以下、イオン型グルタミン酸受容体という)と、G-タンパクと結合し細胞内情報伝達系に作用すると考えられる代謝型のメタボトロピック受容体(metabotropic receptor; 以下、代謝型グルタミン酸受容体という)に大別され、各々には数多くのサブタイプが存在する。

LTPの誘導にはNMDA受容体などのNMDA型グルタミン酸受容体チャンネルからのCa²⁺流入が必要であるとする説が広く受け入れられてきた。すなわち、海馬CA1領域におけるLTP誘導メカニズムとして、通常のシナプス伝達時にはNa⁺及びK⁺を通すnon-NMDA受容体チャンネル部のみが働き、シナプス後細胞ではCa²⁺濃度は上昇しない。一方、Na⁺, K⁺のほかにCa²⁺も通過させるNMDA受容体チャンネル部は通常の電位ではMg²⁺によって閉そくされているが、高頻度刺激(テタヌス刺激)を加えると、興奮性シナプス後電位(excitatory postsynaptic potential, EPSP)が加算されて膜電位が大きく脱分極(depolarization)してMg²⁺による閉そくが外れ、Ca²⁺を透過させる。この流入したCa²⁺が様々の細胞内プロセスを誘起してLTPを誘導する。この仮説はCA1領域におけるLTPの性質をみごとに説明したが、NMDA受容体からのCa²⁺流入とLTP誘導とを同時に観察してその因果関係を確かめた実験はなく、依然として仮説の域を出ない。

また、一方、このNMDA受容体の関与しないLTPが種々のニューロンで発見され、その誘導過程へのVDCCの関与が明らかになってきた。また、NMDA受容体の関与するLTPにおいてもVDCCが誘導過程に

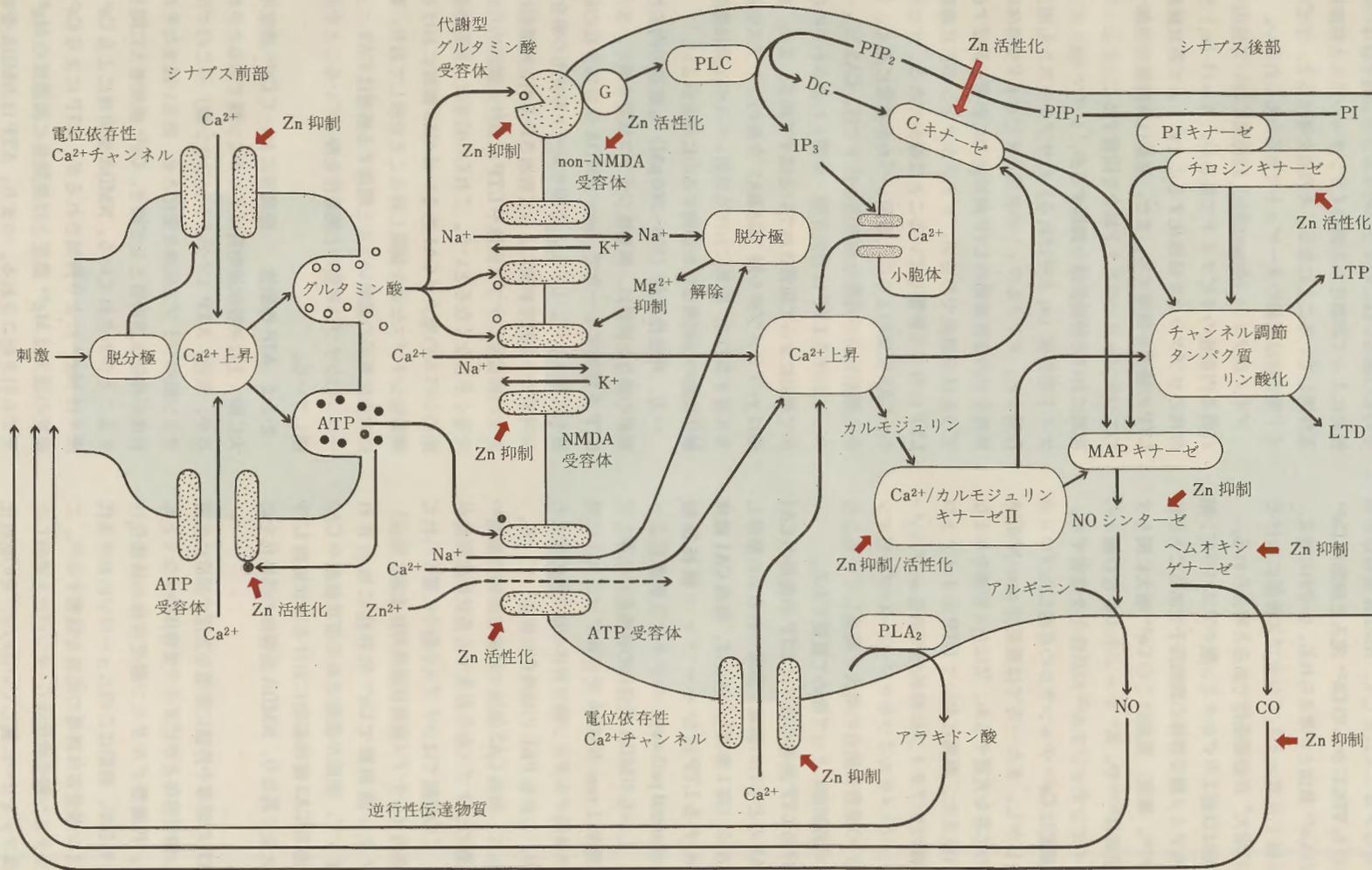


図2 Ca²⁺濃度増大を伴うLTP誘導と亜鉛による制御(仮説)

関与している可能性がある。すなわち、細胞内 Ca^{2+} 濃度を増大させるメカニズムとして、NMDA 受容体からの流入以外にも VDCC からの Ca^{2+} 流入と細胞内 Ca^{2+} プールからの Ca^{2+} 放出とが考えられる。いずれにせよ、LTP 誘導にはトリガーとしてシナプス後部における“ Ca^{2+} 濃度の増大”が必要条件であると考えられる。

一方、亜鉛は以前よりグルタミン酸やアスパラギン酸などの興奮性アミノ酸受容体の調節因子であることが知られている⁹⁾¹⁰⁾。事実、亜鉛はこの Ca^{2+} 増大に関与する NMDA 受容体⁹⁾¹¹⁾や、 K^+ チャンネルを含む種々の電位作動性イオンチャンネル¹²⁾の活性化を阻害する。すなわち、亜鉛は Ca^{2+} チャンネルの卓越したブロッカーである。しかし、また一方では亜鉛は non-NMDA 受容体介在の応答を亢進するか、又は全く影響を与えない⁹⁾¹⁰⁾。これはまた、海馬において LTP がイオノトロピック受容体のサブタイプに特異的である α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオン酸 (AMPA) の受容体結合の増大と関連していることから、LTP の持続相にとって極めて重要である。

海馬における LTP 誘導の機序は LTP が海馬の CA1 あるいは CA3 のどちらの領域で誘導されるかに依存して大きく異なる (図 1 参照)。例えば、海馬 CA1 錐体細胞に由来する LTP はシャッフアー側枝経路 (Schaffer-collateral pathway) のテタス刺激によって誘導され、しかも NMDA 受容体の活性化に依存している。この現象は non-NMDA 受容体アゴニストに対するシナプス後部グルタミン酸受容体の感受性の増大と関連しており、しかも PKC の活性化に依存している。

これに対して、海馬 CA3 領域では歯状回顆粒細胞や CA3 錐体細胞のシナプスから派生する苔状線維経路が顕著である。この経路ではシナプス小胞中に蓄えられている多量の亜鉛 (シナプス前苔状線維神経末端に局在) が、グルタミン酸刺激で Ca^{2+} 依存性に放出される³⁾¹³⁾¹⁴⁾。従って、亜鉛が濃縮される苔状線維や CA3 領域、特に海馬 CA3 錐体細胞における苔状線維 LTP の誘導は他と全く異なり、NMDA 受容体の活性化を必要としない。

亜鉛が LTP の誘導や持続に影響を及ぼす部位は代謝型グルタミン酸受容体とオピオイド受容体の少なくとも二つである。代謝型グルタミン酸受容体の活性化は LTP を増大するが、亜鉛はこのニューロンにおける代謝型グルタミン酸受容体誘導の応答を阻害する¹⁰⁾。この代謝型グルタミン酸受容体は G-タンパクと連結した多くの受容体ファミリーに属しているため、その活性化による LTP の変動は多くの異なるイオンチャンネル集

団の調節を反映している。従って、亜鉛は代謝型受容体そのものあるいはこのクラスのグルタミン酸受容体の活性化によって調節される別のイオンチャンネルと直接相互作用していることになる。その点を考えると、オピオイド受容体は亜鉛のターゲットであるかもしれない。

ダイノルフィン (dynorphin) は海馬において放出され得る内在性のオピオイドであるが、カッパ (κ_1) 受容体のサブクラスを活性化することによって苔状線維 LTP の誘導を阻害する。また、亜鉛は麻酔薬受容体へのエンケファリンのアミド結合を阻害することによって海馬における神経伝達を調節するが、シグマ (σ) オピオイド受容体 (σ_2 と呼ばれる) のサブクラスとも相互作用する。ダイノルフィンの放出やオピオイド受容体の活性化が内在性亜鉛の LTP 調節能力に影響を及ぼすかどうかは未解決であるが、ダイノルフィンが苔状線維 LTP に対して影響していることは確かである。すなわち、CA3 領域のように、亜鉛レベルが非常に高く、しかも亜鉛放出が可能な病的条件下では、CA3 ニューロンにおける LTP は当然記憶・学習とのかかわりのなかで亜鉛によって阻害されているはずである。また、亜鉛は γ -アミノブチル酸 (GABA) 介在のシナプス伝達を亢進するので、海馬における亜鉛レベルの上昇は海馬錐体細胞の過剰興奮性を制御するのに都合がよい。

一方、外在性亜鉛 (100~300 μM) も前述の内在性亜鉛の場合と同様に、興奮性シナプス伝達を減じ、また LTP を阻害する一方で、non-NMDA 受容体介在の応答を亢進する¹⁵⁾。しかし、亜鉛キレート剤使用の場合、淡明層での高頻度刺激によって放出される内在性亜鉛は従来の興奮性シナプス伝達や LTP における調節的役割を全く示さなくなるという。これらの結果は、細胞外亜鉛のレベルの増大が CA1 あるいは CA3 領域における興奮性シナプス伝達を制限し得ることを示しており、更に内在性亜鉛の過剰レベルと関連する病理は CA3 ニューロンのシナプス可塑性と関連性を持っていることを示唆している。

2.2.2 ATP 作動性 海馬系において Ca^{2+} 濃度増大に働く主な神経伝達物質はグルタミン酸であるとされるが、最近、ATP (アデノシン三リン酸) がこのグルタミン酸のシナプス伝達を変化させ、あるいはまたそれ自身が神経伝達物質として働き、 Ca^{2+} 濃度増大に関与することが示されている。NMDA 受容体による Ca^{2+} 流入は Mg^{2+} により抑制されるが、ATP による Ca^{2+} 濃度の増大は Mg^{2+} 濃度とは無関係に高濃度の Mg^{2+} 下でも引き起こされる。つまり、ATP は NMDA 受容体が不活化されているときでも Ca^{2+} 濃度を増大するこ

とができる。一般に亜鉛は NMDA 誘発電流, Ca 依存性 K 電流, 電位依存性 Ca 電流, GABA_A (A, C: イオンチャンネル型, B: G-タンパク質共役型) 誘発電流に対して抑制作用を示すが, この ATP 誘発電流¹⁶⁾ や non-NMDA を介した電流では逆に増強作用を示す。従って, 亜鉛は前シナプスでは ATP 及びグルタミン酸の放出を促進し, 後シナプスでは NMDA 受容体を抑制し, ATP 受容体からの Ca²⁺ 流入を促進していることが考えられる。つまり, 亜鉛は ATP によるシナプス伝達を強く促進し, 選択性がラフである ATP チャンネルを活性化することによって, 自らの細胞内への流入路を確保しているのかもしれない。

2.3 タンパク質リン酸化酵素

高頻度シナプス入力時には, 海馬錐体細胞の樹状突起本幹では主に VDCC を介する Ca²⁺ 濃度増加が, スパイン (その多くがシナプス後部を形成する) 内では NMDA 受容体を介する Ca²⁺ 濃度増加が顕著であり, これらが LTP/LTD のトリガーとなり得ると推定されている。しかし, この Ca²⁺ 濃度増大がどのような細胞内情報伝達系を介して伝達効率の長期的変化を誘発するのはいまだ説明されていない。一般に, 細胞内情報伝達系には大別して, cAMP, Ca²⁺, ジアシルグリセロール (DG), イノシトール三リン酸 (IP₃) などのいわゆるセカンドメッセンジャーを介する系と, リン酸化なかでもタンパク質のチロシンリン酸化を初期反応とする系とがある。セカンドメッセンジャーを介する系も PKC などの活性化を経てタンパク質のリン酸化が引き続く反応となる。

その中で, 海馬 CA1 領域における LTP/LTD 誘発に必要な代謝型グルタミン酸受容体の活性化は同時に PKC の活性化をもたらすことが分かってきた。従って, LTP/LTD 誘発のトリガーが Ca²⁺ 濃度増加のみではない可能性も否定できない。

特に, 連合学習において一方の刺激が脱分極による Ca²⁺ の流入を引き起こし, 他方の刺激が受容体を介してリン酸化酵素を活性化するという考え方の例もある。この点を考慮すると, 海馬 LTP におけるシナプス伝達促進状態の永続的変化をもたらす有力候補は何と云ってもタンパク質リン酸化酵素である。その中でも特に CaM キナーゼ II は自己リン酸化を引き起こすために, 相当期間 (数日間) リン酸化状態 (活性化状態) を持続することが可能である。事実, CaM キナーゼ II を壊すと空間学習が障害され, 海馬 LTP にも異常が見いだされる。

これに対して, PKC や cAMP 依存性プロテインキナーゼ (PKA) は遺伝子の関与がかなり考えられる。すなわち, PKC や PKA の活性化により転写調節因子がリン酸化されて転写活性が高まり, 遺伝子の発現量を変化させ, 細胞を新しい状態に導くことが可能である。このような見地から, 記憶・学習を支える細胞機構である可塑性は, 短期的には CaM キナーゼ II によるエフェクターのリン酸化によってイオンチャンネルコンダクタンスが一過性に变化したことによって生じるものであり, 長期的には遺伝子発現の調節を介するチャンネル調節タンパク質の産生によって生じるものであろうと考えられている。

しかし, PKC を介する場合は LTP や学習との間にはかなりの隔りがあり, LTP が阻害されても学習は正常であるという報告もある。

また, チロシンリン酸化酵素である Fyn を壊すと海馬に異常が生じて, 空間学習が阻害される。この場合, Src, Yes, Abl などの他のタンパク質リン酸化酵素の破壊は影響せず, Fyn の破壊だけが特異的に学習に影響しているらしい。

一方, 亜鉛は PKC¹⁷⁾ や CaM キナーゼ II¹⁸⁾ の活性を調節する。最近, PKC が亜鉛によって活性化されることが分かり, 更にこの酵素は Cl ドメインに 4 分子の亜鉛を配置 (そのうちの二つあるいは一つは DNA-binding zinc finger 構造) した亜鉛金属酵素であることが分かってきた¹⁷⁾。また, 前述のように, 代謝型グルタミン酸受容体の活性化は同時に PKC の活性化をもたらすが, 亜鉛はこの PKC の膜への移動を促進し, かつ LTP の持続相に関与する。従って, この興奮性アミノ酸受容体と PKC との相互作用は, 亜鉛が LTP の誘導及び/あるいは持続を調節している可能性を高めるものである。

また, 亜鉛 (≥0.2 mM) は神経組織特に海馬錐体細胞膜で強く表現される細胞性 Src・プロト癌遺伝子の産物であり, かつ膜介在のタンパクチロシンキナーゼである P^{60^csrc} 及びそれに関連した 49-kDa タンパクのチロシンリン酸化を誘導する。さらに, 亜鉛およびマグネシウムで活性化される P^{60^csrc} とは異なるタンパクチロシンキナーゼの活性が AD 患者の海馬で著減する。P^{60^csrc} 及び P^{60^csrc} 関連 49-kDa タンパクのチロシンリン酸化が海馬神経伝達への亜鉛関与の一つの経路であるかもしれない。

2.4 逆行性伝達物質

前述のように, 海馬 (特に CA1 領域) における

LTPの誘導にはシナプス後部のNMDA受容体チャンネルを介するCa²⁺流入が必要であるが、一方、LTPの持続には一部シナプス前部の神経伝達物質の放出増大が含まれている。これはとりも直さず、シナプス後部の細胞がシナプス前部末端へ一つあるいはそれ以上の逆行性信号を送っていることを暗示している。事実、現在までにCO, NO, AA, 血小板活性化因子 (PAF) の四つの物質が海馬におけるLTP持続のための逆行性伝達物質として候補に挙がっている。

2.4.1 一酸化炭素 海馬におけるLTPの誘導や初期段階はヘムオキシゲナーゼ (heme oxygenase) のヘム異化作用から生成する内在性の一酸化炭素 (CO) によって制御されていると考えられている。この酵素は元来、扁桃ではなく海馬あるいは小脳に多量に存在するとされてきた。そして、海馬と扁桃におけるLTPが記憶プロセスの基礎となることが多くの実験から知られているが、特にLTPの誘導あるいはその最終誘導相あるいは発現をブロックする薬剤が、海馬もしくは扁桃へ注入されたときは下降性妨害回避に対する記憶消失を起こす。また、扁桃ではなく海馬のみに注入されたときは新奇環境への慣れ (habituation) に対する記憶消失を引き起こす。これより、ヘムオキシゲナーゼの阻害剤である内在性の亜鉛プロトポルフィリン-9 (zinc protoporphyrin: ZnPP) の記憶に対する影響が示唆された。実際に、海馬並びに扁桃内へのZnPP注入の効果を見ると、記憶・学習試験のトレーニング前あるいは直後の海馬内へのZnPP注入は、妨害回避行動や慣れ行動に対する記憶消失を生じるが、トレーニング直後の扁桃へのZnPP注入は、回避行動の保持になら影響を与えない¹⁹⁾。これらの結果は記憶は確かに海馬におけるトレーニングの時点で起こるLTPを含んでおり、しかも扁桃ではなく海馬のLTPがCOによって制御されているという仮説を支持する。

一般に、ZnPPはヘムオキシゲナーゼの活性部位に結合することによって酵素活性を阻害するが、これは量依存性に海馬CA1領域のLTPの誘導をブロックする。すなわち、刺激が加わるとCOはグルタミン酸作動性のシナプス応答の長期持続性増強を引き起こすが、ZnPPは海馬でのこのLTP誘導を阻害する。また、ZnPPはCOによって制御されると考えられているグアニリルサイクラーゼを阻害する。

2.4.2 一酸化窒素 海馬CA1領域におけるLTPはNMDA受容体の活性化を含むシナプス可塑性現象であるが、このNMDA受容体の活性化は最終的にはNOを生成する。このNO生成はCa²⁺/カルモジュリン依存

性であり、cGMPレベルの増大をもたらす。最近、アルギニンからのNOの酵素的生成経路やNOシンターゼタンパクなども明らかになってきた。膜透過性分子であるNOはCOと類似の作用で、海馬LTPに対して逆行性伝達物質として働く。すなわち、NOの役割はcGMP依存性シナプス増強の持続にあると考えられる。また、NOシンターゼの阻害剤が海馬関与の記憶・学習の形成を阻害する。例えば、アルギニン類似体L-Nw-ニトロアルギニン (L-NOARG) はNMDA受容体活性化に対するNO介在の応答を強力に阻害するとともに、LTPをブロックする。また、NO放出促進作用を持つニトロプルシド塩はテタヌス誘導LTPとは全く別のシナプス効率の長期持続増大を引き起こす。

また、ヘムオキシゲナーゼの有力な阻害剤である四つのメタロポルフィリン (従って、CO生成酵素の阻害剤) を用いた研究では、そのうちの二つ、ZnPPとクロムメソポルフィリン-9はテタヌス刺激により誘導される海馬CA1領域のLTP量を著しく減ずる²⁰⁾。また、この両者は海馬のNOシンターゼを阻害する。しかし、ほかの二つ、スズメソポルフィリン-9と亜鉛デューテロポルフィリン-9ビスグリコールはLTP誘導も減ぜず、またNO活性も全く阻害しない。この結果は裏を返せばCOをLTPの誘導、発現、持続のいずれかのメディエーターとして支持することを難しくしている。

2.4.3 アラキドン酸 イオンチャンネル型や代謝型のグルタミン酸受容体アゴニストの投与によるAAの遊離やテタヌス刺激によるLTP誘発時のAAの遊離など、刺激によるAA産生が報告されている。また、外在性AAの一過性暴露による持続的かつ遅発性のシナプス伝達の増強が認められる。また、リポキシゲナーゼ阻害薬であるノルジヒドログアイレチン酸 (NDGA) は高濃度でホスホリパーゼA₂を阻害し、かつLTP誘発を阻害する。このように、AAはLTP誘導との関連のみならず、情報伝達の調節や酵素活性の制御、細胞内Ca²⁺ホメオスタシスなどにおいても重要な役割を演じており、亜鉛とのかかわりが重要となる。

おわりに

“脳の機能と微量元素”について“記憶・学習と亜鉛”にフォーカスしてまとめた。記憶・学習の分野は非常に高次・広範であり、かつほとんどが仮説の域を出ない緒についたばかりの発展途上分野である。その中において、微量金属は本稿で紹介したように、記憶・学習の誘導、発現、持続及びその制御機構の中心的役割を演じており、今後、本分野における微量金属の役割や作用に関

する機序解析は本分野全体の解明や臨床における関連疾患の予防や診断治療の上で大きく貢献するものと思われる。

文 献

- 1) C. J. Frederickson, G. A. Howell, E. J. Kasarkis : "The Neurobiology of Zinc", Part A, (1984) (Alan R. Liss Inc., New York).
- 2) T. G. Ohm, E. Jung, A. Schnecko : *Neurosci. Lett.*, **145**, 181 (1992).
- 3) G. A. Howell, M. G. Welch, C. J. Frederickson : *Nature*, **308**, 736 (1984).
- 4) E. S. Halas, M. J. Eberhardt, M. A. Diers, H. H. Sandstead : *Physiol. Behav.*, **30**, 371 (1983).
- 5) E. S. Halas, C. D. Hunt, M. J. Eberhardt : *Physiol. Behav.*, **37**, 451 (1986).
- 6) Y. Arakawa, Y. Hirano, J. Murata, H. Nakashima, T. Takeuchi, Y. Nakano : *Trace Nutr. Res.*, **12**, 107 (1995).
- 7) F. M. Corrigan, G. P. Reynolds, N. I. Ward : *BioMetals*, **6**, 149 (1993).
- 8) L. W. Chang, R. S. Dyer : "The Neurobiology of Zinc", Part B, p.275 (1984) (Alan R. Liss, Inc., New York).
- 9) G. L. Westbrook, M. L. Mayer : *Nature*, **328**, 640 (1987).
- 10) X. Xie, U. Gerber, B. H. Gahwiler, T. G. Smart : *Neurosci. Lett.*, **159**, 46 (1993).
- 11) P. Legendre, G. L. Westbrook : *J. Physiol.*, **429**, 429 (1990).
- 12) T. G. Smart, X. Xie, B. J. Krishek : *Prog. Neurobiol.*, **42**, 393 (1994).
- 13) S. Y. Assaf, S. H. Chung : *Nature*, **308**, 734 (1984).
- 14) J. Perez-Clausell, G. Danscher : *Brain Res.*, **337**, 91 (1985).
- 15) X. Xie, T. G. Smart : *European J. Physiol.*, **427**, 481 (1994).
- 16) R. Cloues, S. Jones, D. A. Brown : *Pflugers Arch.*, **424**, 152 (1993).
- 17) F. G. Andrew, B. John, S. G. Elaine, M. Robert : *J. Biol. Chem.*, **267**, 10193 (1992).
- 18) R. P. Weinberger, J. A. P. Rostas : *J. Neurochem.*, **57**, 605 (1991).
- 19) C. Fin, P. K. Schmitz, R. C. Da Silva, R. Bernabeu, J. H. Medina, I. Izquierdo : *European J. Pharmacol.*, **271**, 227 (1994).
- 20) M. K. Meffert, J. E. Haley, E. M. Schuman, H. Schulman, D. V. Madison : *Neuron*, **13**, 1225 (1994).



荒川泰昭 (Yasuaki ARAKAWA)

静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学教室 (〒422 静岡市谷田52-1)。東京大学大学院博士課程修了。医学博士、薬学博士。《現在の研究テーマ》免疫(増殖・分化・細胞死・がん免疫)と微量元素、脳の機能(記憶学習・嗅覚)と微量元素、環境と胸腺免疫並びに脳機能の病的老化。《主な著書》"Tin and Malignant Cell Growth" (CRC Press)。《趣味》野球、テニス、ゴルフ、絵画、ドライブ。