

PRESS RELEASE

2025 年 10 月 16 日
理化学研究所、九州大学
科学技術振興機構（JST）

思い出を「選んで残す」メカニズムを解明 —記憶の「安定化スイッチ」として働く意外な細胞—

概要

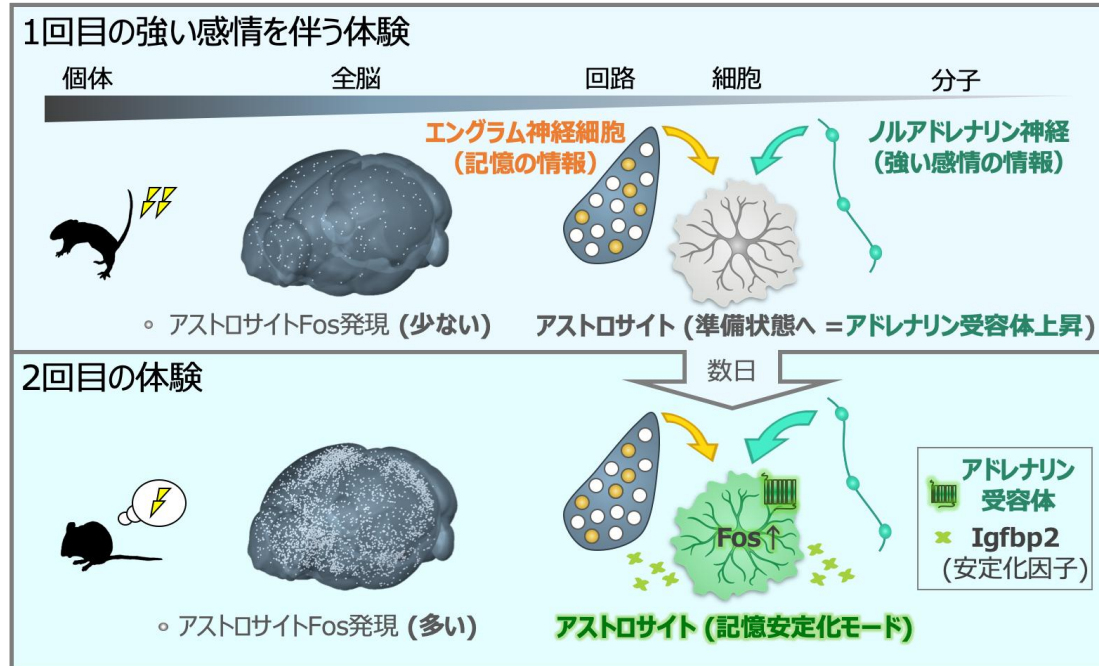
理化学研究所（理研）脳神経科学研究センターグリア-神経回路動態研究チームの長井淳チームディレクター、出羽健一基礎科学特別研究員、加瀬田晃大研究パートタイマーⅠ（日本学術振興会特別研究員 DC2）、九州大学生体防御医学研究所の増田隆博教授らの共同研究グループは、「強い印象のある出来事はよく覚えている」「繰り返したことは忘れにくい」といった身近な現象について、その背後にある脳の仕組みが、神経細胞ではなく、その隙間を埋めるアストロサイト^[1]という意外な細胞によって支えられていることを発見しました。

脳は、神経細胞とそれ以外のグリア細胞^[2]で構成されています。長らくグリア細胞は神経細胞の隙間を埋めるだけの存在と考えられてきましたが、近年の研究により脳内の代謝や神経活動の調節など、多様な機能を担うことが明らかになっています。

今回、共同研究グループは、アストロサイトというグリア細胞の一種が、強い感情を伴う体験を、その後数日間にわたって分子レベルの「痕跡」として残し、2 回目の体験時にそれを記憶として選び取り定着させる「安定化スイッチ」として働くことを初めて明らかにしました。

感情と記憶の結び付きは、うつや心的外傷後ストレス障害（PTSD）など多くの精神疾患と関係があります。本研究が明らかにした「記憶を選別し安定させる仕組み」は、「記憶を和らげる」あるいは「選んで残す」といった治療に応用できる可能性があり、医療や社会への波及効果も期待されます。

本研究は、科学雑誌『*Nature*』オンライン版（10 月 15 日付：日本時間 10 月 16 日）に掲載されました。



本研究の概要

背景

私たちは日々多くの出来事を経験していますが、その全てが記憶として残るわけではありません。特に「強い感情を伴う体験」や「繰り返された体験」が記憶に残りやすいことはよく知られており、こうした記憶は長期的な行動や心理状態に強い影響を与えます。

一方で、脳がどの体験を選び、安定化して保存するのか、その仕組みは十分に解明されていません。これまでの研究により、記憶の痕跡は特定の神経細胞群（エンGRAM神経細胞^[3]）に残り、情報として保存されることが明らかになってきました。しかし、神経細胞の活動だけでは記憶の安定化メカニズムを完全に説明することは困難です。そんな中、神経細胞と密接に連携して情報処理に関与するグリア細胞の一種「アストロサイト」は多様な神経シグナルに応答し、分子状態を柔軟に変化させる性質が近年注目を集めています。ただ、いつ、どこで、どのようにアストロサイトが記憶に関連する神経シグナルに応答し、学習や記憶に貢献しているのか、その実態は十分に理解されていませんでした。

研究手法と成果

記憶に関与する細胞では、*Fos* 遺伝子^[4]の発現が体験直後に誘導されることが知られています。これまで *Fos* は主に神経細胞で研究されてきましたが、アストロサイトなど非神経細胞における発現やその意義については不明な点が多く残されていました。本研究では、体験に応じて *Fos* を発現するアストロサイトに着目し、それらを網羅的に可視化・解析するための新たな技術を開発しました。

具体的には、以下の四つの技術要素を統合しました。

1. Cre-loxP システム^[5]を用いて作製した、アストロサイト特異的に機能する Cre 依存性アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター^[6]
2. *Fos* 発現に応じて Cre 酵素を誘導できる遺伝子改変マウス (*Fos-iCreER^{T2}*)
3. AAV ベクターを全脳へと効率的に送達するための PHP.eB カプシド^[6]
4. 脳全体を 1 細胞レベルで迅速に撮像できる高解像度イメージング技術

これらを組み合わせることで、「体験によって *Fos* を発現したアストロサイトの集団」(アストロサイト・アンサンブル)を、全脳スケールかつ細胞レベルで可視化・解析することに初めて成功しました。

「強い感情を伴う体験」として確立した実験方法として、マウスに恐怖条件づけ文脈課題^[7](特定の場所と静電気ショックを結び付ける体験=1 回目の体験)を用いました。さらに、数日後に再び特定の場所にマウスを連れてくることで、その体験を「思い出す(想起する体験=2 回目の体験)」ときの脳内アストロサイトの *Fos* 発現を解析しました(図 1A)。結果として、思い出したときにのみ *Fos* を発現するアストロサイトの集団(アストロサイト・アンサンブル)が、扁桃体(へんとうたい)^[8]を中心とした複数の脳領域にわたって見つかりました(図 1B 右)。これらのアストロサイトでは、初回の恐怖体験時にはほとんど *Fos* の発現が観察されませんでした(図 1B 左)。つまりこのアストロサイト・アンサンブルは単なる恐怖という刺激に対してではなく、「繰り返される恐怖体験の想起」に対応していることが明らかになりました。

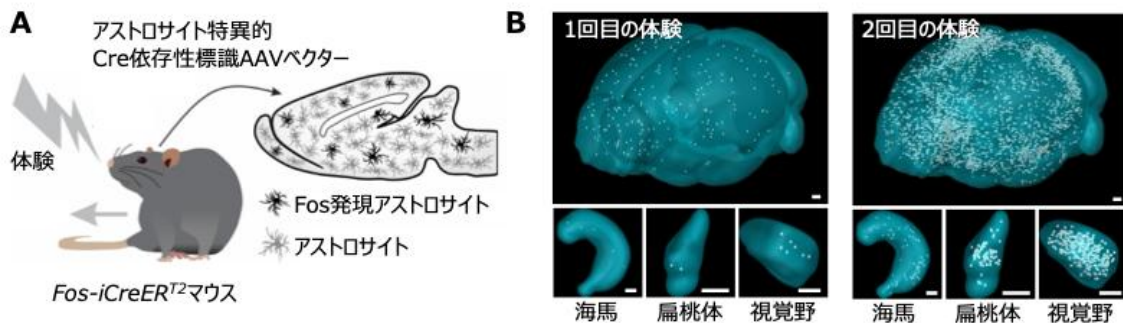


図 1 恐怖条件づけ時と恐怖を思い出すときの *Fos* 発現アストロサイト

A. *Fos* 発現依存的なアストロサイト標識の模式図。B. 最初の恐怖体験(左)とその体験を思い出す際(右)に活性化するアストロサイト集団(白く見える部分)の分布。思い出すときに活動するアストロサイトは最初の体験時に比べて明らかに多い。スケールバーは 500 マイクロメートル (μm 、1 μm は 100 万分の 1 メートル)。

次に、なぜアストロサイトは 1 回目の体験ではなく 2 回目に強く応答するのかを詳細に調べるため、1 細胞 RNA シーケンス^[9]および RNAscope^[10]という技術を用いて初回の体験前後および再体験前後のアストロサイトの変化を分子レ

ベルで解析しました。その結果、初回の恐怖体験後、アストロサイトは数時間～数日にかけてノルアドレナリン受容体^[11] (α_1 および β_1 受容体)を増やし、来るべき強い感情を伴う 2 回目の体験のために備える「準備状態」に入ることが判明しました(図 2A)。ノルアドレナリン受容体の発現量と比例して、後の再体験時における *Fos* 発現アストロサイト(アストロサイト・アンサンブル)の数も変化することが明らかになりました(図 2B)。この準備状態にあるアストロサイトは特に、再体験時にノルアドレナリン神経活動(感情の情報)とエンGRAM 神経活動(詳細な記憶の情報)を同時に感知することで、分子スイッチオン(*Fos* 発現)状態に切り替わることが分かりました。

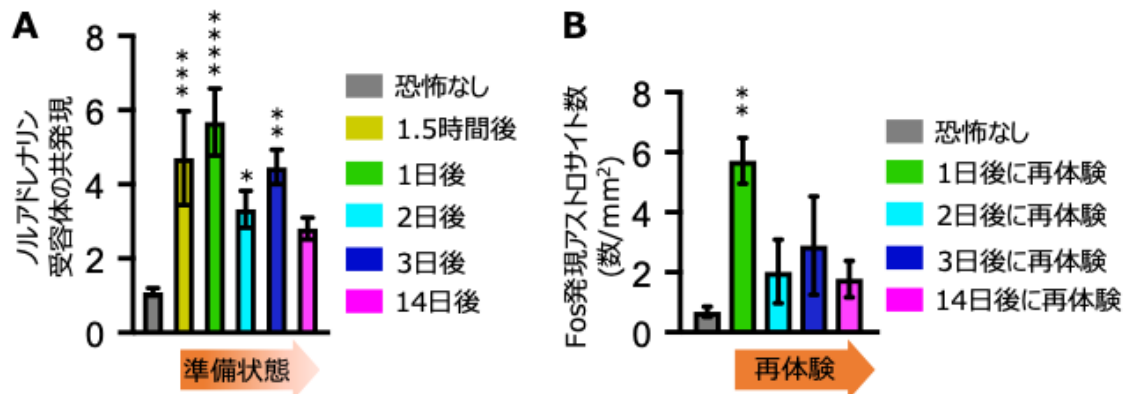


図 2 初回の体験前後および再体験前後のアストロサイトの変化

A. 体験後アストロサイトにおけるノルアドレナリン受容体の発現変化。B. 再体験までの日数と活動アストロサイト(アストロサイト・アンサンブル)数の変化。ノルアドレナリン受容体の発現量は体験(初回)の翌日に最大になると同時に、活動アストロサイトの数もまた体験(初回)の翌日が最大となる。「*」: 有意水準 5%での有意差あり、「**」: 有意水準 1%での有意差あり、「***」: 有意水準 0.1%での有意差あり、「****」: 有意水準 0.01%での有意差あり。

最後に、これらのアストロサイト・アンサンブルの機能増強・抑制が恐怖記憶に与える影響を検証しました。まず、アストロサイト・アンサンブルの機能を抑制するツールとして、新たに開発した GPCR^[12]シグナル抑制ツール $i\beta\text{ARK2}$ ^[13] をアストロサイト・アンサンブルに導入したところ、恐怖記憶が不安定になることが示されました(図 3A)。さらに、アストロサイトの β_1 受容体を増加させるノルアドレナリン受容体を強制発現するツール (*Adrb1*-OE) をマウス扁桃体へ導入したところ、アストロサイト・アンサンブルの機能が増強され、恐怖記憶を思い出すごとに、強く安定化される様子が観察されました(図 3B)。このマウスは、恐怖体験をしていない場所でもすくみ行動(すなわち恐怖記憶の想起、PTSD 様の症状)を示すことが分かりました。これらの結果は、再体験時のアストロサイト・アンサンブルが記憶の「安定性(思い出しやすさ)」を調節できる細胞であることを示しています。(図 3)

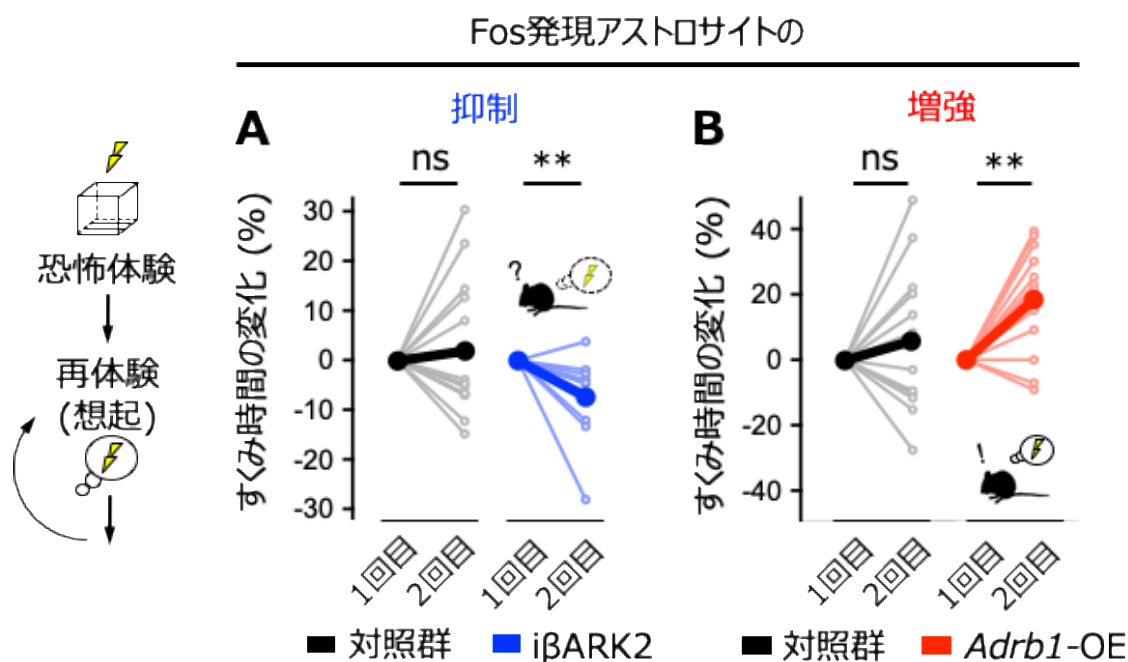


図3 アストロサイト・アンサンブルの操作による人為的な恐怖記憶の安定化と不安定化

A. 恐怖体験後の記憶の強度（すくみ行動）の変化を示すグラフ。アストロサイト・アンサンブルの機能を *iBARK2* により抑制すると、繰り返しの想起（再体験）により記憶が不安定化し、すくみ時間が減っていく。
B. アストロサイト・アンサンブルの機能を *Adrb1-OE* により増強すると、繰り返しの想起（再体験）により記憶が過剰に固定化され、すくみ時間が増えていく。ns:「not significantly different (有意差なし)」の略号。「**」:有意水準 1%での有意差あり。

本研究は、長らく隙間を埋めているのり（グルー=グリア）のような細胞と考えられていたグリアの一種アストロサイトが、「どの記憶を選び、残すか」という記憶の本質に迫る役割を果たしていることを示し、脳科学や心理学、人工知能分野に新たな視点をもたらす成果です。

今後の期待

本研究により、神経細胞だけでなくアストロサイトにも記憶の痕跡が形成されることを、初めて明らかにしました。この記憶に関わるアストロサイトの集団、すなわち「アストロサイト・アンサンブル」は、神経細胞が担う具体的な記憶内容や感情の情報とは異なり、「強い感情を伴う体験」や「繰り返された体験」を感知し、次に類似の出来事が起こった際に分子スイッチを入れる「準備状態」として存在しています。情報を直接保持するのではなく、記憶を選別し安定化させる「条件つき痕跡 (eligibility trace)」として働く、新たな細胞基盤といえます。

この仕組みは、「間隔を空けた学習 (spaced learning)」が記憶の定着に有効である理由を、細胞・分子レベルで説明する新たな手がかりと考えられます。例えば、一度の体験では記憶が定着しない場合でも、時間をおいて繰り返されることでアストロサイトが「準備状態」を維持し、再体験によって記憶が強化・安定化することが示唆されます。これは、短時間に詰め込む集中学習 (mass training)

では得られにくい効果であり、アストロサイトが体験の間を橋渡しすることで、記憶の選別と長期保存を担っていることを意味します。このような特性は、学習科学や人工知能（AI）モデルへの応用にもつながる重要な知見です。

また、条件つき痕跡は、脳が全ての情報を無制限に保存するのではなく、「必要な記憶だけを選び残す」ための仕組みとして機能し、過剰な情報保管を防いでいます。このような情報選別によって、アストロサイトは神経細胞だけでは担いきれない「長期的かつ文脈依存的な情報統合」を可能にし、脳がエネルギー効率に優れた情報処理系として進化する過程で、重要な役割を果たしてきた可能性が示唆されます。

今後は、うれしい思い出や社会的記憶など日常的な記憶の選別に加え、ストレス関連疾患、PTSD、老化、認知症などの病態モデルにおいて、アストロサイト・アンサンブルがどのように機能しているかを明らかにすることを目指します。

論文情報

<タイトル>

The astrocytic ensemble acts as a multiday trace to stabilize memory

<著者名>

Ken-ichi Dewa, Kodai Kaseda, Aoi Kuwahara, Hideaki Kubotera, Ayato Yamasaki, Natsumi Awata, Atsuko Komori, Mika A Holtz, Atsushi Kasai, Henrik Skibbe, Norio Takata, Tatsushi Yokoyama, Makoto Tsuda, Genri Numata, Shun Nakamura, Eiki Takimoto, Masayuki Sakamoto, Minako Ito, Takahiro Masuda, Jun Nagai

<雑誌>

Nature

<DOI>

10.1038/s41586-025-09619-2

補足説明

[1] アストロサイト

グリア細胞の一種で、100年以上前の顕微鏡技術で星型（アストロ）の細胞（サイト）に見えたことから命名された。脳組織の恒常性や代謝機能の調節も担う。

[2] グリア細胞

脳の中に存在する神経細胞以外の細胞。神経伝達の調節や神経細胞の保護、ダメージを受けた細胞の除去などを担う、脳の健全性を保つ上で不可欠な細胞。

[3] エングラム神経細胞

記憶を物理化学的な痕跡として残す役割を持つ特定の神経細胞群。体験に応じて選択的に活性化し、記憶に関する情報を符号化していることが示唆されている。

[4] Fos 遺伝子

最初期遺伝子（immediate early genes）の一つとして知られ、外部刺激に応答して数分～数十分以内に発現が誘導される遺伝子群。神経細胞においては、活動や可塑性の

指標とされる。

[5] Cre-loxP システム

特定 DNA 配列を組み換える酵素「Cre」を用いた遺伝子操作技術。標的細胞特異的に遺伝子操作が可能。

[6] アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター、PHP.eB カプシド

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターは遺伝子を特定の細胞に導入するために利用される、非病原性のウイルスベクターの一種。導入先となる細胞の種類は、ウイルス粒子の外殻 (カプシド) や、搭載する遺伝子の発現を制御するプロモーター配列を変更することで柔軟に制御可能であり、神経科学の研究や遺伝子治療分野で広く用いられている。本研究では、全脳スケールでアストロサイトに遺伝子を導入するために、血液脳関門を通過可能な特殊なカプシド変異体「PHP.eB」を採用し、マウス脳全体にアストロサイト特異的な遺伝子導入を実現した。

[7] 恐怖条件づけ文脈課題

音や環境などの中性刺激と電気ショックを結び付けて動物に恐怖記憶を形成させる学習法。

[8] 扁桃体 (へんとうたい)

脳の大脳辺縁系に属する領域で、生存、情動や記憶の情報符号化に重要な役割を担う。

[9] 1 細胞 RNA シーケンス

個々の細胞が持つ遺伝子発現を網羅的に解析できる技術。

[10] RNAscope

RNA の発現を細胞や組織の中で直接検出する技術である *in situ* hybridization (ISH) 法の一つ。蛍光標識を用いることで、同一細胞内で複数の RNA の発現を同時に可視化できる。

[11] ノルアドレナリン受容体

脳内で注意や覚醒を高め、ストレス応答や記憶の固定、感情調整に重要な役割を担う神経伝達物質であるノルアドレナリンに応答する受容体。

[12] GPCR

GPCR は 7 回膜貫通構造を持つ受容体であり、神経伝達物質やホルモンなどと結合すると G タンパク質を介して細胞内シグナルを活性化させる。

[13] iBARK2

Gaq-GTP に結合して GPCR シグナルを抑制する 122 アミノ酸から成るペプチドである iBARK を細胞膜に局在するように改変し、抑制効果を高めた新規ツール。

共同研究グループ

理化学研究所 脳神経科学研究センター
グリア-神経回路動態研究チーム

チームディレクター 基礎科学特別研究員 研究パートタイマー I (日本学術振興会特別研究員 DC2、 早稲田大学 大学院先進理工学研究科 理研スチューデント・リサーチャーM 特別研究員 テクニカルスタッフ I (研究当時) テクニカルスタッフ I 脳画像解析開発ユニット ユニットリーダー	長井 淳 (ナガイ・ジュン) 出羽健一 (デワ・ケンイチ) 加瀬田晃大 (カセダ・コウダイ) 生命医科学専攻) 桑原 葵 (クワハラ・アオイ) 窪寺秀彰 (クボテラ・ヒデアキ) 実果・オードリー・ホルツ (Mika Audrey Holtz) 小森敦子 (コモリ・アツコ) ヘンリック・スキッベ (Henrik Skibbe)
九州大学 生体防御医学研究所 分子神経免疫学分野 教授 大学院生 アレルギー防御学分野 准教授 大学院生 (研究当時) 大学院薬学研究院 薬理学分野 教授	増田隆博 (マズダ・タカヒロ) 山崎絢斗 (ヤマサキ・アヤト) 伊藤美菜子 (イトウ・ミナコ) 栗田夏海 (アワタ・ナツミ) 津田 誠 (ツダ・マコト)
名古屋大学 環境医学研究所 教授	笠井淳司 (カサイ・アツシ)
慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 専任講師	高田則雄 (タカタ・ノリオ)
京都大学 医生物学研究所 特定助教 大学院生命科学研究所 准教授	横山達士 (ヨコヤマ・タツシ) 坂本雅行 (サカモト・マサユキ)
東京大学 医学部附属病院循環器内科 講師 アイソトープ総合センター 特任助教	瀧本英樹 (タキモト・エイキ) 沼田玄理 (ヌマタ・ゲンリ)
東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 特任助教	中村 峻 (ナカムラ・シュン)

研究支援

本研究は、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（研究代表者：長井淳、JPMJFR2249）（研究代表者：伊藤美菜子、JPMJFR210I）（研究代表者：笠井淳司、JPMJFR2061）、同戦略的創造研究推進事業さきがけ（研究代表者：坂本雅行、JPMJPR1906）、同戦略的創造研究推進事業 ACT-X（研究代表者：横山達士、JPMJAX211K）および、日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「ストレスへの応答と疾病発症に至るメカニズムの解明」研究開発領域の研究課題「非神経細胞のストレスエンGRAMから読み解く心的フレイルの統合的理解と診断的治療への応用（研究代表者：増田隆博、研究分担者：長井淳、JP24gm1910004）」、同革新的先端研究開発支援事業 PRIME「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」研究開発領域の研究課題（研究代表者：坂本雅行、JP23gm6510022）、同医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 ASPIRE（研究代表者：和氣弘明、研究分担者：長井淳、増田隆博、JP23jf0126004）、同脳とこころの研究推進プログラム（精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト）（研究代表者：内匠透、研究分担者：伊藤美菜子、JP22wm0425011）（研究代表者：古屋敷智之、研究分担者：増田隆博、JP21wm0425001）、同認知症研究開発事業（研究代表者：高堂裕平、研究分担者：長井淳、JP22dk0207063）、同ムーンショット型研究開発事業（研究代表者：中西真、研究分担者：伊藤美菜子、JP21zf0127003h）（研究代表者：樋口真人、研究分担者：増田隆博、JP24zf0127012）、同脳神経科学統合プログラム（Brain/MINDS 2.0）（研究代表者：Henrik Skibbe、JP23wm0625001）（研究代表者：高野哲也、研究分担者：坂本雅行、JP24wm0625119）および、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業学術変革領域研究（A）「グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解（領域代表者：岡部繁男、公募研究代表者：長井淳、JP23H04179 および JP21H05640）」「統一理論：予測と行動の統一理論の開拓と検証（領域代表者：磯村拓哉、公募研究代表者：長井淳、JP24H02180）」「マルチスケール精神病態の構成的理解（領域代表者：林朗子、公募研究代表者：長井淳、JP21H00220）」、同学術変革領域研究（B）「眠気学の創成：眠気の生成・解消機構の解明（研究代表者：坂本雅行、JP24H00861）」「間質リテラシー：間質の細胞多様性に基づく疾患メカニズムの統合的理解（研究代表者：増田隆博、JP22H05062）」、同基盤研究（S）（研究代表者：吉村昭彦および研究分担者：伊藤美菜子、JP21H05044）、同基盤研究（A）（研究代表者：増田隆博、JP25H01009）、同基盤研究（B）（研究代表者：長井淳、JP24K02128、JP21H02588；研究代表者：坂本雅行、JP23H02782；研究代表者：増田隆博、JP21H02752；研究代表者：伊藤美菜子、JP24K02264；研究代表者：瀧本英樹、JP24K02441）、同若手研究（研究代表者：出羽健一、JP22K15625；研究代表者：横山達士、JP21K15207；研究代表者：中村峻、JP24K19053；研究代表者：沼田玄理、JP25K19410）、同特別研究員奨励費（研究代表者：加瀬田晃大、JP24KJ2074；研究代表者：窪寺秀彰、JP22KJ3141）による助成を受けて行われました。

さらに理研-阪大科学技術ハブ共同研究プログラム（研究代表者：長井淳および笠井淳司）、武田科学振興財団および中島記念国際交流財団（研究代表者：長井淳および増田隆博）、化学療法研究所（伊藤美菜子）、三菱財団、第一三共生命科学研究振興財団、持田記念医学薬学研究振興財団、アステラス病態代謝研究会、小野薬品がん研究・免疫研究・神経研究助成金、上原記念生命科学財団（いずれも研究代表者：増田隆博）からの助成、ならびに九州大学生体防御医学研究所の医療研究拠点整備事業「高度オミクス解析支援体制構築事業（CURE：JPMXP1323015486）」、文部科学省協力研究プロジェ

クト「遺伝子発現動態研究室」および MEXT メディカルリサーチセンター構想の支援、そして理化学研究所脳神経科学研究センター研究基盤開発部門（RRD）による機器・技術支援を受けて行われました。

発表者・機関窓口

＜発表者＞ ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 脳神経科学研究センター グリア-神経回路動態研究チーム

チームディレクター

長井 淳 （ナガイ・ジュン）

基礎科学特別研究員

出羽健一 （デワ・ケンイチ）

研究パートタイマーⅠ

加瀬田晃大 （カセダ・コウダイ）

（日本学術振興会特別研究員 DC2）



出羽健一



加瀬田晃大



長井 淳

九州大学 生体防御医学研究所
教授

増田隆博 （マスダ・タカヒロ）

＜発表者のコメント＞

5年前、何もない部屋から私たちのプロジェクトは始まりました。少しずつ実験環境を整え、データが出るたびに一喜一憂していた日々を今も鮮明に覚えています。そこから複数の海外ビッグラボとの国際的な競合を経て論文発表までこぎ着けることができたのは、チーム全員と共同研究者の皆さまの支えがあったからこそだと思います。（出羽健一）

博士課程から長井研究室に飛び込み、アストロサイトという未知の世界に挑戦しました。出発点はまさに希望と不安の船出。正直、手探りで足元を確かめるような毎日でした。それでも、長井チームディレクターの熱心なご指導と共同研究者の皆さんの支えで、研究をここまで結実させることができました。この経験を糧に、これからも迷走と前進を繰り返しながら知の限界に挑みます。（加瀬田晃大）

私たちは皆、情報過多で不確実な現代社会を生きていますが、ラボの中では自ら生み出した情報と真摯に向き合い、自然現象の中に確実な答えを見いだす日々を送っています。この自然科学の営みに携われることを改めて幸せに感じています。本研究は、チームメンバー、理研のサポートスタッフ、共同研究者、そしてファンディングの支えによって初めて結実しました。今後也得られた成果を礎に、基礎研究の深化と社会還元の両輪を進めてまいります。（長井淳）

＜JST 事業に関する問い合わせ＞

科学技術振興機構 創発的研究推進部

東出学信（ヒガシデ・タカノブ）

Tel: 03-5214-7276

Email: souhatsu-inquiry@jst.go.jp

＜機関窓口＞

理化学研究所 広報部 報道担当

Tel: 050-3495-0247

Email: ex-press@ml.riken.jp

九州大学 広報課

Tel: 092-802-2130

Email: koho@jimukyushu-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel: 03-5214-8404

Email: jstkoho@jst.go.jp
