

特集 アルツハイマー病の意外な引き金

なぜ記憶は失われるのか 見えてきた脳回路の変調

アルツハイマー病患者の記憶が失われるのは脳の神経細胞が死滅するからではない
記憶を形成する脳回路に変調が表れるのが最初の引き金だ

五十嵐 啓 (カリフォルニア大学アーバイン校)

アルツハイマー病が進むと、異なる空間を識別する海馬の場所細胞の機能が失われていく。このため徘徊や置き忘れなどが起こりやすい。

私の祖母はアルツハイマー病だった。小学校教諭として長年働き、とても朗らかな人であったが、70歳代後半になって物覚えが悪くなった。あるとき、自分が置いたのとは違う場所に財布がある、あなたお金取ったでしょう！と言いだした。自分がどこに置いたのかわからなくなったのだ。そんなことが何度も続くと、困惑するのは家族である。嫌がる祖母を病院に連れて行ったが、下った診断は予想通り、アルツハイマー型認知症だった。

20年近く前の当時、アルツハイマー病に対する根本治療法は存在しなかった。脳の活動を活発化させる対症療法のドネペジルが祖母に投薬されたが、嘔吐の副作用が強すぎてほとんど使えなかった。なすすべもなく1年、2年が過ぎ、祖母は徐々に記憶を失っていった。発症後数年して、孫の私のことがわからなくなった。勤めていた小学校で同僚をそう呼んでいたのだろう、認識できない人のことを「先生」と呼ぶようになり、私も「センセ」と呼ばれた。祖母にとって私は長年可愛がった初孫ではなく、見ず知らずの他人になったのである。私にとって祖母であることには変わらないのに。その後、祖母は自分の娘である母や伯母のことがわからなくなる。発症から15年後、すべての記憶を失った祖母は、93歳で亡くなった。

アルツハイマー病の残酷なところは、患者の記憶が失われて自分自身でなくなってしまう残酷さだけでなく、周囲の家族が愛する人のために過酷な介護を強いられること、患者との美しい思い出を書き換えざるをえない心の苦しみを経験することである。現在、世界で5000万人以上のアルツハイマー病患者がいるが、家族を含めれば、アルツハイマー病で苦しんでいる人たちはもっともっと多いはずである。

祖母が発症してから20年近くたったが、その間、アルツハイマー病研究

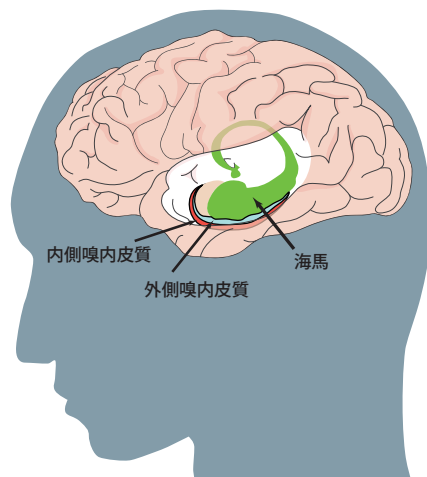
はどれだけの進展を見たのだろうか？ちょうど祖母が発症した2000年頃に発行された『理研BSIニュースNo.10』によると、日本の脳科学研究を牽引する理化学研究所脳科学総合研究センター所長の伊藤正男が、作家の立花隆とこんな対談をしている。「立花：アルツハイマー病を克服する日が相当迫ってきたという感じがしますね」「伊藤：近いうちに薬が出てくるでしょう。アミロイドというタンパク質が脳の中で増え出してから顕微鏡で見えるようになるまで10年。痴呆の症状が出るのにもう10年。だから、アミロイドが増え出したということを見つけて薬を飲ませることができれば、この病気はなくなります」。そう、20年前には、近いうちに薬ができて、アルツハイマー病は治療できるようになると楽観的に予想されていたのだ。

当時すでに、アミロイドとタウと呼ばれる異常タンパク質の蓄積によってアルツハイマー病が生じることは知られていた。この蓄積が神経細胞の変性・死滅を引き起こし、記憶障害を引き起こすのだろうと考えられた。この考えのもと、アミロイドを除去する抗体薬の開発がこの20年間にわたって数々の製薬会社によって進められてきたが、治験の結果はいまだ芳しくない。20年たったいまでも、アルツハイマー病の有望な治療法はいまだ存在しないのである。私たち研究者の戦略は、どこがまちがっていたのだろうか？



五十嵐啓

記憶を失う 70代でアルツハイマー病を発症した祖母は、数年で孫である私がわからなくなり、実の娘（私の母）を忘れ、すべての記憶を失った。写真は発症後12年目の祖母と母と私。



Aehyun Shin

海馬と嗅内皮質 記憶の形成に主要な働きをする海馬と嗅内皮質。嗅内皮質は外側嗅内皮質と内側嗅内皮質に分けられる。嗅覚野の近傍にあるためこの名が付いたが、実際には空間把握など多様な機能を担っている。

私は日本の大学院で嗅覚の研究をし、ポストドク時代にはノルウェーで記憶の基礎的な研究を行ってきた。記憶の研究を行っているのに、祖母の病気に対してなんの手助けもできなかった。アルツハイマー病で苦しんでいる人はい

KEY CONCEPTS

記憶を形成する脳回路の仕組みが見えてきた

- アミロイドなどの異常タンパク質が脳に蓄積すると、記憶を形成する海馬と嗅内皮質の細胞が正常に機能しなくなる。
- そのため場所の記憶を形成したり、ことがらを連合して記憶したりする脳神経回路に変調が生じる。異常タンパク質を取り除いても回復しない。
- 早期のうちに脳神経回路の失調を食い止めることが、今後の治療の目標になるだろう。

までも非常に多く、今後増える一方である。これまでアルツハイマー病研究は、分子・細胞メカニズムの研究が中心であった。私の専門とする、神経細胞が作り出す回路や活動を調べる「脳回路研究」の方法ではほとんど研究が行われていなかった。アルツハイマー病で神経細胞が変性し死んでしまうのなら記憶がなくなるのは当然であり、神経活動を調べても意味がない、と思われていたためである。だが、本当にそうなのだろうか？ 私にもなにかできることはないだろうか？ 2016年にカリフォルニア大学アーバイン校に移ったのを機に、私はアルツハイマー

病によって失われる神経活動を突き止める研究を始めた。

記憶を作り出す神経活動

アルツハイマー病の患者はしばしば徘徊したり、迷子になったりする。私の祖母のように、財布を置いた場所がわからないという症状もよく見られる。これは「自分が今どの場所にいるのか」「物がどの部屋にあるのか」を記憶・識別する脳の機能（空間記憶）が障害されるためである。

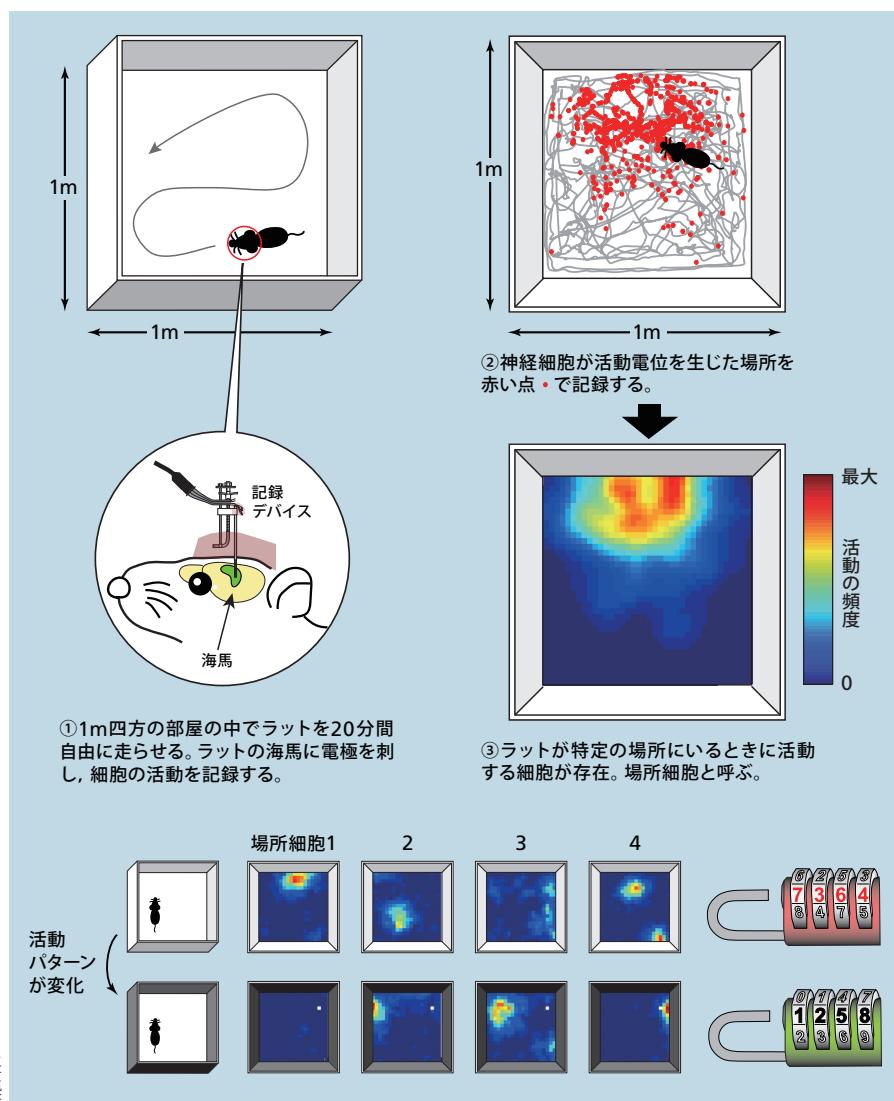
空間記憶は、どのような神経活動によって作り出されるのだろうか。私たちの脳では、活動電位と呼ばれるデジ

タルな電気信号を生じる神経細胞（ニューロン）が複雑な電気回路を作っている。これを脳回路という。脳回路は脳の各部位で異なる設計になっており、異なる情報処理を実行している。目から入った視覚情報は視覚野の脳回路へと送られ、視覚情報が徐々に抽出されて処理され、最終的に私たちが目で見たものを認識している。鼻から入った嗅覚情報は嗅覚野へと送られ、処理される（ただ嗅覚野の情報処理メカニズムはあまりわかっていない）。

1957年、米国の外科医スコヴィル（William Scoville）とカナダの神経科学者ミルナー（Brenda Milner）によって、てんかん治療のために海馬と嗅内皮質の除去手術を受けた患者に重篤な記憶障害が見られたことが報告された。イニシャルでH.M.と呼ばれるこの患者は手術後、昔のことは覚えているのに新たなことを記憶できなくなり、海馬と嗅内皮質が記憶の形成に必須であることがわかった。

1971年、英国の神経科学者オキーフ（John O'Keefe）らはラットを用いて、海馬のCA1と呼ばれる領域の神経細胞の活動様式を調べる実験を行った。ヒトとネズミの海馬と嗅内皮質の構造はよく似ている。実験では電極を脳に刺し入れ、その先端付近にある神経細胞が発する微弱な電気信号を記録した。電気生理学記録法と呼ばれる方法で、個々の神経細胞の活動を記録でき、神経活動を最も正確に知ることができる。脳は痛みを感じないので、電極を刺し入れて適切な外科的手術を施せば、動物に痛みを感じさせずに神経活動を記録できる利点がある。

オキーフは記録電極を海馬に刺しこみ、様々な行動の最中のラットの神経細胞の活動電位を記録した。その結果、海馬の神経細胞の一部は、ラットが特定の場所に来たときのみ活動電位を発することが明らかになった。オキーフはこの細胞を「場所細胞（Place Cell）」



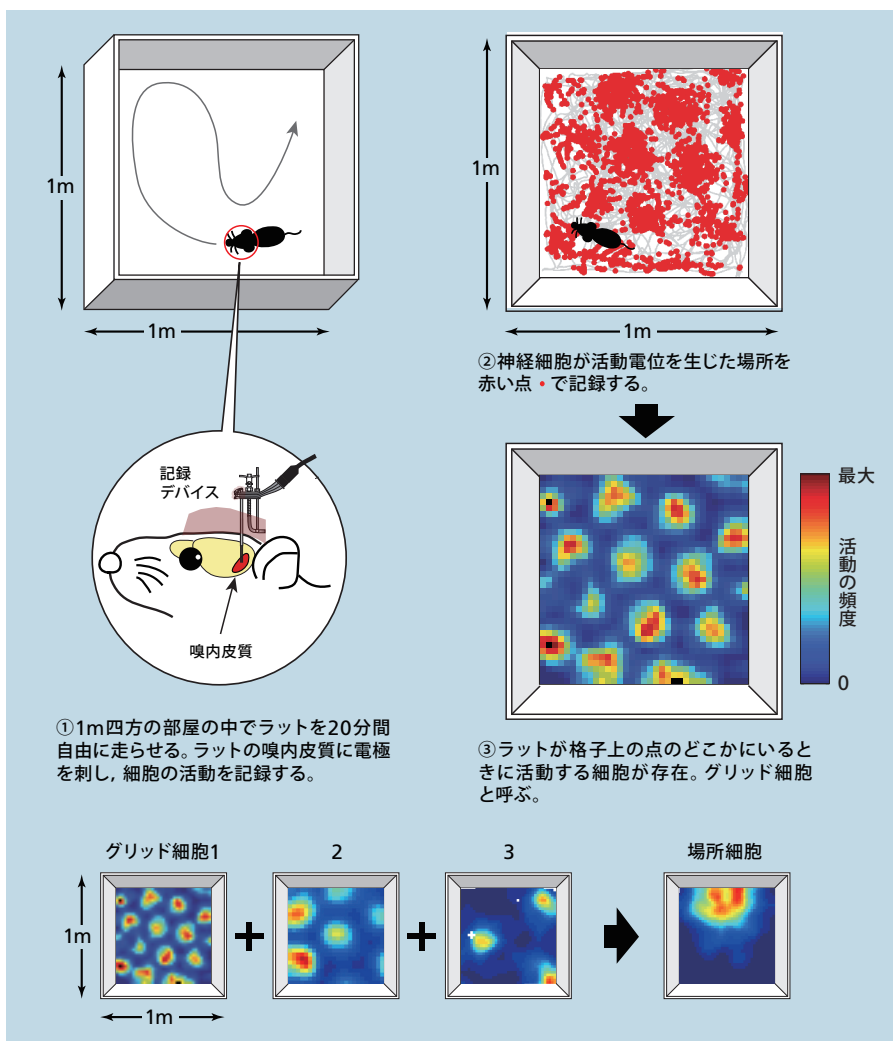
場所細胞 ラットが特定の部屋の中特定の位置に来たときに活動する細胞。海馬の中にある。異なる部屋の中に入られると、同じ場所細胞が部屋の異なる場所で活動し、それによって部屋を区別する。

と呼び、場所細胞が「いまどこにいるのか」という記憶に役立っていると予想した。

この予想が正しいことが、その後の研究で明らかになっていった。海馬には、それぞれ異なる場所で活動する場所細胞が大量に存在することがわかった。1983年、米国の神経科学者キュービー（John Kubie）とミュラー（Robert Muller）は、ラットを異なる部屋に入れると、場所細胞の活動パターンがガラリと変わることを発見した（左ページの図）。ラットを壁の白い部屋に入れ、複数の場所細胞から活動電位を記録すると、ラットが特定の場所にいるときに活動電位を生じる。このラットを壁の黒い部屋に移すと、これらの場所細胞の活動電位が生じる場所はすべて変わってしまう。これは場所細胞の「リマッピング」と呼ばれる機能で、それぞれの部屋に応じた場所細胞の活動パターンが、空間記憶を形成すると考えられている。

つまり場所細胞は、白い部屋と黒い部屋それぞれに対応する個別の活動パターンを持っているのである。それはちょうど、白い部屋には7364、黒い部屋には1258という暗証番号を割り当てているようなものだ。組み合わせの数は、場所細胞の数とともに指数的に増える。ラットの海馬には10万個以上の場所細胞があると見積もられているので、これを使えば膨大な数の場所を記憶できることになる。

2000年代に入って、オキーフの弟子であったノルウェー科学技術大学のモーザー夫妻（Edvard & May-Britt Moser）が、海馬の場所細胞の反応パターンがどのような脳回路メカニズムで形成されているのか、という難問に挑んだ。嗅内皮質の中でも、視覚情報を処理する内側嗅内皮質に着目し、この部位に電極を埋め込んだラットの脳活動を記録したところ、部屋の中で正三角形のグリッド（格子）上の交点に



グリッド細胞 マウスが部屋の中の三角格子（グリッド）の交点にきたときに活動する細胞。格子の周期の異なるグリッド細胞の活動の足し合わせが場所細胞に入力され、場所細胞の活動パターンになる。

来たときのみ活動電位を生じる細胞が見つかった（上の図）。結果は2005年に*Nature*誌に発表され、この細胞はグリッド細胞と命名された。

これ以後、内側嗅内皮質の研究は爆発的に進んだ。やがて、内側嗅内皮質の活動を薬剤を用いて阻害すると海馬の場所細胞の活動が減少することが判明し、グリッド細胞を含む嗅内皮質と、場所細胞のある海馬との密接なつながりが見えてきた。また場所細胞の活動パターンが周期が異なる複数のグリッド細胞の入力の足し合わせによって作られることが理論脳科学の研究から明らかになった。ちょうど任意の関数が、三角関数の足し合わせによって表せる

ような具合だ。このことから、空間を記憶する場所細胞の活動パターンは、様々なグリッド細胞からの入力によって形成されと考えられるようになった。場所細胞とグリッド細胞は、ラットだけでなくマウスやヒトにも存在することが、その後の研究からわかっている。

まとめると、記憶は主として海馬と嗅内皮質と呼ばれる2つの脳領域の神経活動によって生み出される。大脳皮質に入った情報はまず嗅内皮質に入り、ここで処理されたあと、海馬へと送られる。情報は海馬で処理されてから再度嗅内皮質に戻され、その後大脳皮質に送られる。情報が嗅内皮質と海馬を

回る間に記憶として脳に蓄えられるというのが、これまでに判明している、記憶が作られるおおまかな仕組みだ。

リマッピングができない

こうした場所細胞とグリッド細胞の活動は、アルツハイマー病になるとどのように変化するのだろうか？ 場所細胞の活動パターンの変化、つまりリマッピングが空間記憶を支えているならば、この機能がアルツハイマー病では失われているのではないだろうか？ 私たちは考えた。アルツハイマー病で場所細胞やグリッド細胞が変調するという報告はこれまでにいくつかあったが、リマッピングへの影響は調べられていなかった。

私たちは理化学研究所の西道隆臣らが2014年に作製した第三世代のアルツハイマー病の病態モデルマウスを用いて、場所細胞のリマッピング機能が年齢によってどのように変化するかを調べた。このマウスは、これまでの病態マウスよりも人間のアルツハイマー病患者により近いプロセスで病気が進行するとみられている。

まず、アミロイドが脳に大量に蓄積している高齢（月齢12カ月）の病態マウスに、部屋の違いを見分けさせる実験を行ったところ、部屋の区別がつかず、どちらの部屋でも同じ反応を示すことがわかった。このことから、マウスの空間記憶が障害されているとみられた。

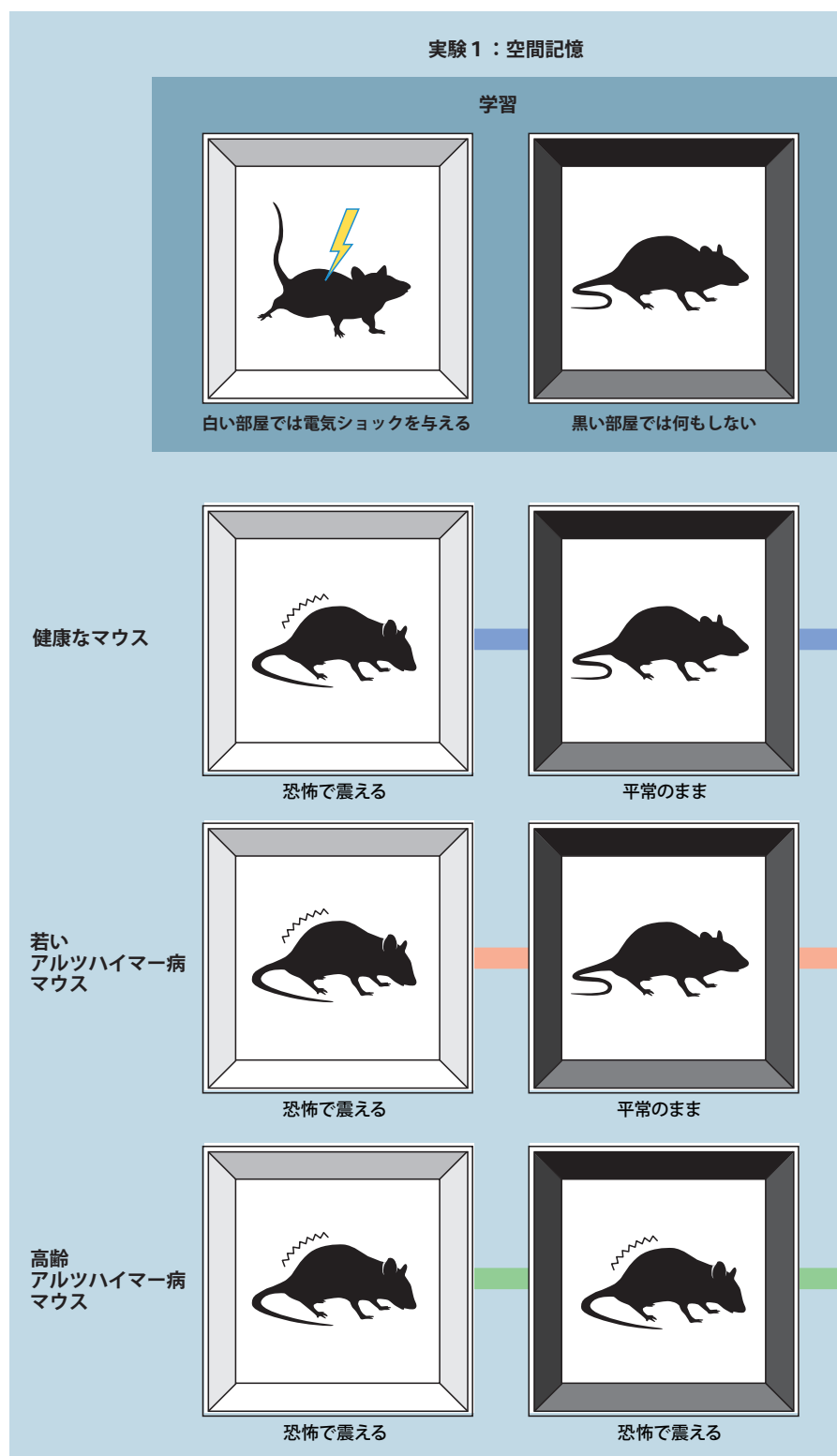
次に、高齢の病態マウスの海馬と嗅内皮質に電極を刺し入れ、それぞれの部屋に入れたときの場所細胞とグリッド細胞の活動電位の記録を取った。その結果、マウスが異なる部屋に入っても場所細胞の活動電位のパターンに大きな変化はなく、リマッピングができなくなっていることを見いだした。また、嗅内皮質のグリッド細胞の三角格子状の活動も見られず、グリッド細胞が失調していることが判明した（右の

囲みの下段）。

先行するグリッド細胞の失調

では、海馬の場所細胞のリマッピング不全と、嗅内皮質のグリッド細胞の失調は、どちらが真の原因で、どのよ

うに空間記憶障害をもたらしているのだろうか？ これを調べるため、若い病態マウス（月齢4カ月）を調べた（囲みの中段）。若い病態マウスは脳へのアミロイドの蓄積が始まったばかりで、空間記憶はまだ障害されていない。実



際、神経活動を調べると、場所細胞のリマッピングは正常であった。一方、グリッド細胞の失調は、わずかながらすでに始まっていることが明らかになった。この結果は、空間記憶障害と場所細胞のリマッピング不全が直接に

関連していることを意味する。つまり、場所細胞が異なる場所を識別することができなくなると、空間記憶が失われる。さらに、空間記憶障害が始まる前からグリッド細胞の失調は始まっており、これが原因で場所細胞のリマッピ

ング不全につながるとみられる。結果は2020年、*Neuron* 誌に報告した。

この実験結果は、場所細胞のリマッピング不全がアルツハイマー病の空間記憶障害を生じさせる主要原因であることを示唆している。ただ注意したいの

空間記憶が失われる

アルツハイマー病患者の脳でどのようなことが起こっているのかを調べるため、アルツハイマー病の病態マウスを用いて実験した。まず色の違う2つの部屋にマウスを入れ、白い部屋では微弱な電気ショックを与え、黒い部屋ではなにもしないという実験を行った。健康なマウスは、白い部屋ではショックが来ることを学習し、ショックを与える前から恐怖で震えるようになるが、黒い部屋では何の反応も示さない。病態マウスも若い場合は健康なマウスと同様、白い部屋のみで震える。だが高齢の病態マウスはどちらの部屋でも震えるので、白い部屋と黒い部屋の区別がついておらず、空間記憶が障害されていることがわかった（実験1）。

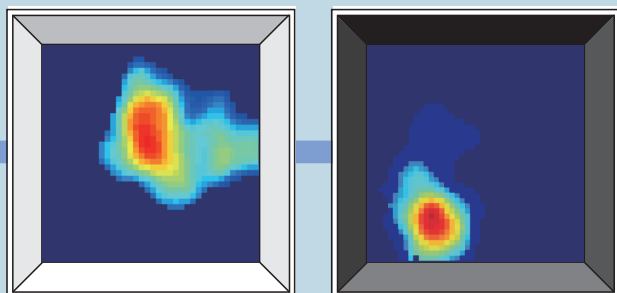
次に、このときのマウスの神経活動を調べた。海馬に電極を刺し入れて、場所細胞の活動を記録しながら、マウスを白い部屋と黒い部屋に交互に入れた。健康なマウスや若い病態マウスでは、黒い部屋と白い部屋では、場所細胞の活動パターンが変化する。つまり場所細胞の活動のリマッピングが

起きていた。一方、高齢の病態マウスでは、どちらの部屋でも似たような場所で活動電位が生じ、リマッピングの不全が生じていた。このためにマウスは部屋を見分けることができなくなったと考えられる（実験2）。

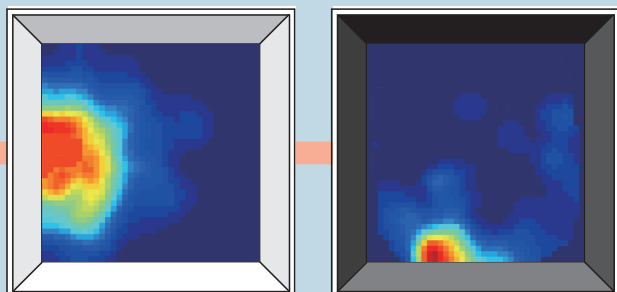
場所細胞の失調の原因を探るため、場所細胞に入力されるグリッド細胞の活動を調べてみた。嗅内皮質に電極を刺し入れ、神経細胞の活動電位を記録すると、健康なマウスでは格子状の活動パターンが記録された。だがアルツハイマー病態マウスでは、若いうちからすでに格子状の活動パターンがはっきりしなくなり、高齢になると完全に崩れてしまっていた（実験3）。

病態マウスを解剖して脳を調べると、若年でもアミロイドタンパク質はある程度蓄積していた（実験4）。この段階では、場所細胞はまだ正常に働いて空間記憶は保たれているが、グリッド細胞にはすでに失調が表れていたことになる。アルツハイマー病患者に場所記憶を失わせる最初の引き金を引くのは、グリッド細胞の失調だと考えられる。

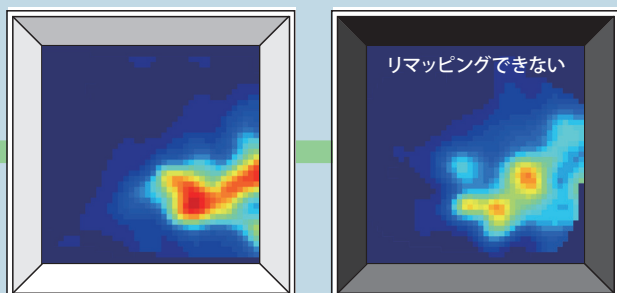
実験2：場所細胞



部屋が変わると異なる活動パターンを示す

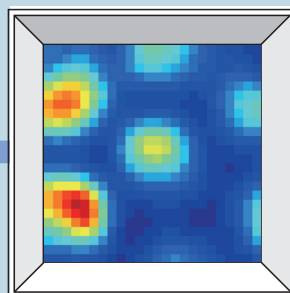


部屋が変わると異なる活動パターンを示す

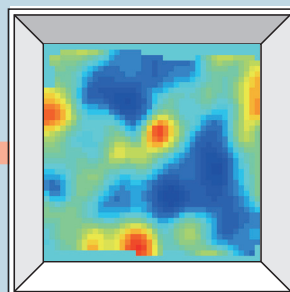


部屋が変わっても活動パターンが変わらない

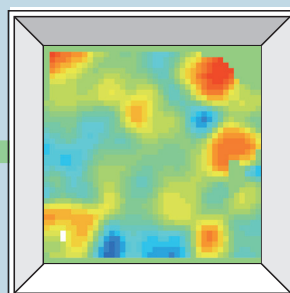
実験3：グリッド細胞



格子状の活動パターンが見られる

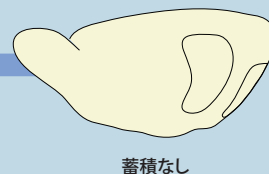


格子状の活動パターンが崩れ始める



格子状の活動パターンが崩壊する

実験4：アミロイド蓄積



蓄積なし



蓄積やや有り



蓄積多い

は、今回の結果は病態モデル動物でのリマッピング不全と空間記憶障害の相関を示したにすぎないということだ。アルツハイマー病との関連を示すには、実際の患者の症状とリマッピング不全との関連を調べる必要がある。

基礎研究の側での次の問いは、こうしたリマッピング不全がなぜ生じるのか、ということである。私たちの実験結果はグリッド細胞の失調がおおもとの原因であることを示唆しているが、さらに突き詰めてグリッド細胞の失調がなぜ生じるのかを明らかにできれば、空間記憶障害を直接的に治せる可能性がある。私たちの研究室では現在、この方向の研究を進めている。

神経細胞死ではない

今回の研究から明らかになった重要

な点は、記憶障害は神経活動の失調によって引き起こされるということである。これまでアルツハイマー病で記憶が失われるのは神経細胞の変性と死滅が原因だと考えられてきたが、それは誤っているということだ。実際には、神経細胞が死滅する前に、記憶障害はすでに生じているのである。

今回用いたアルツハイマー病態マウスでは、月齢2～3カ月ごろからアミロイドの蓄積が始まる。月齢4カ月ごろになると、アミロイドの蓄積がグリッド細胞の失調を引き起こす。グリッド細胞の失調は徐々に進み、月齢12カ月に達すると、グリッド細胞の情報を受け取っていた場所細胞のリマッピング機能が失われ、空間記憶が障害される。

今回用いた病態マウスでは、もう1

つの異常タンパク質であるタウの蓄積が起こらないため、神経細胞が死滅することはない。それにもかかわらず空間記憶は障害される。このことも、空間記憶障害を引き起こすのは神経細胞の死ではなく、神経活動の失調であることを示唆している。

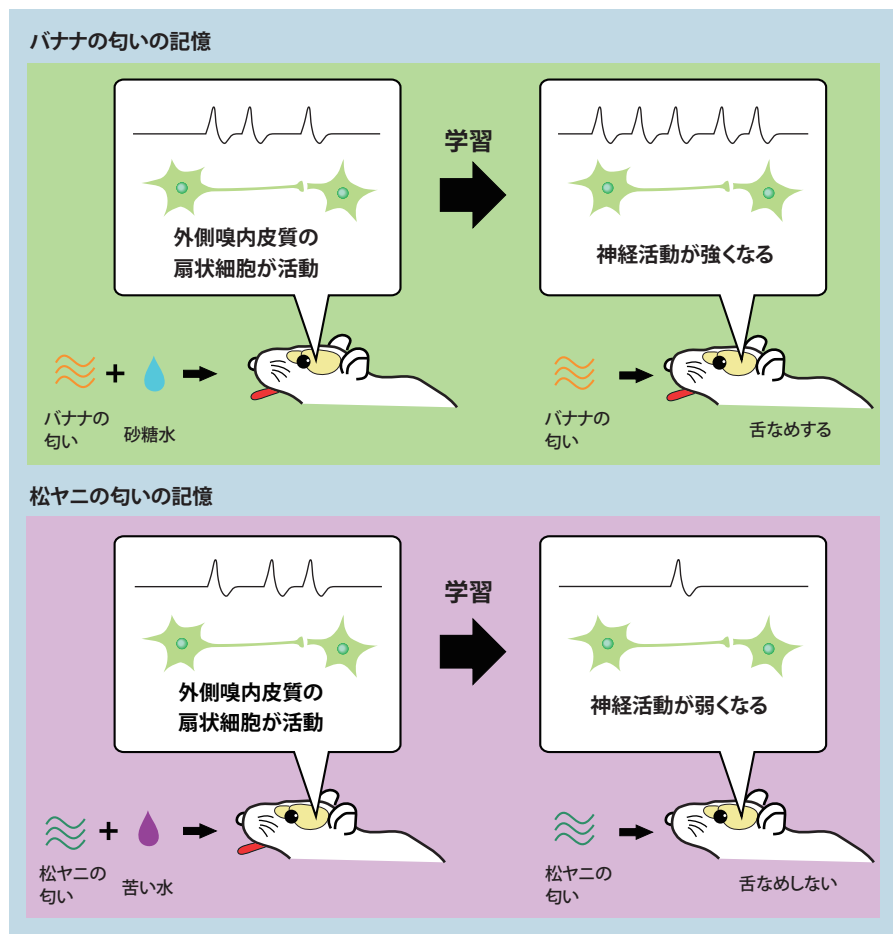
グリッド細胞や場所細胞を含む脳回路は、胎生期から出産直後の脳発生過程で形成される。その後、神経細胞は増殖できなくなり、自己再生機能もないので、脳回路はいったん壊れると回復しない。アルツハイマー病になり、神経活動が失われてしまうと、いくらアミロイドの蓄積を除去しても、もはや記憶は取り戻せないのである。それよりも神経活動の失調を食い止めること、そして可能であれば神経活動を復活させることが、アルツハイマー病治療の標的になるものと考えられる。

細胞死が記憶障害の原因ではないというのは希望でもある。神経細胞が生きているのなら、その活動を復活させれば治療の道が開ける。今後は神経細胞の失調をアルツハイマー病の早い段階で発見し、それに対処する方法を見つけ出すことが重要になるだろう。

匂いと体験を結びつける

アルツハイマー病で失われる記憶は、空間記憶だけではない。例えばアルツハイマー病の初期症状のひとつに、匂いがあることはわかるものの、それが何の匂いか、いい匂いか悪い匂いかといったことがわからなくなる「匂い記憶障害」があることが知られている。これまで匂い記憶が脳のどの部位によって実現されているかは、ほとんどわかっていなかった。だが空間記憶障害が場所細胞とそれを支えるグリッド細胞によって起きるのであれば、匂い記憶障害もやはり、何らかの細胞の神経活動の失調で生じるのではないだろうか？

私たちはそう考え、まず健康なマウ



その匂いは甘いか苦いか バナナの匂いの後に砂糖水、松ヤニの匂いの後に苦い水を与える実験を繰り返すと、マウスは匂いと美味しい（または不味い）体験とを結びつけ、匂いを区別して学習する。

スを用いて、匂い記憶を形成する神経活動を解明することにした。記憶に深く関与する嗅内皮質は外側嗅内皮質と内側嗅内皮質の2つからなり、内側嗅内皮質が空間情報を処理しているのに対し、外側嗅内皮質は匂い情報を処理しているとみられる。この部位は嗅覚野からの情報を大量に受け取っていることが解剖学的な研究からわかっているからだ。そこで、この外側嗅内皮質の神経活動を記録しながら、マウスに新しい匂いを覚えさせる実験を行った。

実験ではマウスにバナナの匂いをかがせた後で砂糖水を与え、松ヤニの匂いをかがせた後でマウスが嫌う苦い水を与えた。これを数十回繰り返すと、マウスはバナナの匂いをかいただけで舌をペロリと出す舌なめをするようになる。その一方で、松ヤニの匂いをかいでも舌なめはしなくなる。つまりバナナの匂いと美味しい体験、松ヤニの匂いと嫌な体験を関連づけて記憶するのである（左ページの図）。

マウスが美味しい匂いを覚えていくにつれて、バナナの匂いをかいだときに活動電位を頻繁に生じるようになる一群の神経細胞が、外側嗅内皮質に存在することがわかった。「扇状細胞」と呼ばれる細胞で、砂糖水をもらったときに嗅内皮質に放出されるドーパミンという生理活性物質を受け取り、活性が上がる。バナナの匂いと砂糖水という「美味しい体験」を結びつけ、連合記憶を形成するのである。ドーパミンは快感を感じたときに前頭葉や線条体で放出されることが知られているが、嗅内皮質で記憶の形成に関与していることは、今回初めて見いだされた。

またこれとは別に、マウスが松ヤニの匂いを記憶していくにつれて、逆に活動の頻度が低下する扇状細胞のグループも存在していた。松ヤニの匂いと苦い水という「不味い体験」をしているときには、ドーパミンは放出されず、扇状細胞の反応にブレーキがかか

る。このように外側嗅内皮質にある扇状細胞の神経活動が学習中に大きく変化することによって、マウスの匂いに関する連合記憶が形成されることが明らかになった。

近年、脳神経科学の分野では、細胞に光に反応する遺伝子を組み込み、光を照射することでその活動をオンオフする「オプトジェネティクス」と呼ばれる手法が盛んに用いられている。この手法を用いて外側嗅内皮質でのドーパミン放出を止めたところ、マウスは新たな匂い記憶を形成できなくなった。ただ、以前に覚えた匂いを思い出すことは可能だった。このことは、外側嗅内皮質には、新たな匂いについての連合記憶を形成する働きがあるが、記憶した匂い記憶を思い出すこと（想起）には関与していないということを意味している。以上の結果を、2021年9月に*Nature*誌に報告した。

ここで重要になるのは、この匂い記憶をつかさどる神経活動が病態マウスで低下しているかどうかである。現在調べている途中ではあるが、どうやら答えはイエスのようである。アルツハイマー病の初期の患者は、過去の記憶を思い出すことができても、新しい物事を記憶することができなくなる。この事実も、私たちのマウス実験の結果から得られた、嗅内皮質が記憶の形成

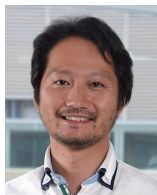
に関わるという結果とよく合致しているように思える。

脳神経疾患研究の将来

アルツハイマー病によって失われる神経活動を突き止め、それを再び活性化することができれば、記憶を取り戻すことが可能になるかもしれない。実際に、同じ脳神経疾患であるパーキンソン病では、失われた神経活動を脳深部刺激療法という方法で復活させ、症状を改善する成果を上げている。

神経活動を自在に操るオプトジェネティクスの発展のおかげで、神経活動と行動の因果関係を明らかにできるようになった。アルツハイマー病における脳回路メカニズムの研究は今後大きく進展すると思われ、米国においては研究の新たな潮流になっている。アルツハイマー病だけでなく、統合失調症などの神経疾患についても、脳回路メカニズムの研究が始まりつつある。

アルツハイマー病の脳回路メカニズムの基礎研究は、最初の一步を歩みだしたばかりで、道はまだまだ険しい。だが近い将来、私たちが年老いて物忘れが多少出てきても、記憶障害の進行を食い止めることができ、愛する家族や友人を忘れることなく老後を暮らせる日々が来ることを願って、私たちは研究を続けている。 ■



著者 五十嵐 啓 (いがらし・けい)

カリフォルニア大学アーバイン校医学部助教授、医学博士。2007年に東京大学医学系研究科博士課程修了、ノルウェー科学技術大学のE. I. モーザー & M.-B. モーザー夫妻の研究室で博士研究員。2016年より現職。記憶を作り出す脳回路メカニズムと、脳回路がアルツハイマー病でどのように失調するのかを解明する研究に取り組む。研究に関する問い合わせは kei.igarashi@uci.edu

もっと知るには…

Disrupted Place Cell Remapping and Impaired Grid Cells in a Knockin Model of Alzheimer's Disease. Heechul, Kei M. Igarashi et al., in *Neuron*, September 23, 2020.

Dopamine facilitates associative memory encoding in the entorhinal cortex. Jason Y. Lee, Kei M. Igarashi et al., in *Nature*, September 22, 2021.

「空間認識のカギ握るグリッド細胞」, M. B. モーザー／E. I. モーザー, 日経サイエンス 2016 年 6 月号。

「発病の謎を解く 新たな視点」, K. S. コシク, 日経サイエンス 2020 年 11 月号。

「発症を抑える治療を目指す」, 西道隆臣, 日経サイエンス 2020 年 11 月号。