



記憶を積極的に忘れさせる神経細胞とその制御メカニズムを発見

概要

九州大学大学院理学研究院の石原健教授、同システム生命科学府博士5年の井上明俊らは、名古屋大学大学院理学研究科の松本邦弘教授、久本直毅准教授らとの共同研究によって、遺伝学的手法とイメージング技術とを組合せて記憶の忘却について解析し、神経細胞が忘却促進シグナルを放出することによって、記憶を積極的に忘れさせる仕組みがあることを明らかにしました。この仕組みを解明したことは、高等動物における忘却制御機構を解析する基盤として重要であると考えています。

本研究成果は、2013年3月21日（木）正午（米国東部時間）に米科学誌『Cell Reports』誌に掲載予定です。

背景

動物は、様々な情報を記憶することができます。獲得された記憶は、適切な時間だけ保持されて、その後忘れられることが必要です。例えば、餌がある場所を記憶したとしても、餌がなくなるころには忘れているほうが、生存の可能性が高まるはずで

これまで、記憶の獲得や保持に関する様々な制御機構が、分子・神経回路レベルで明らかにされてきました。一方で、記憶を忘れるメカニズムに関しては、ほとんど明らかになっておらず、積極的な制御機構があるかどうかさえ議論があるところでした。

そこで、研究グループは単純な神経系を持つ線虫 *C. elegans* (※1) をモデルとして用いて、記憶を忘れにくい（記憶を忘れるメカニズムが壊れている）突然変異体を単離し、遺伝学的手法とイメージング技術を組み合わせることで解析することによって、記憶の忘却を制御する分子・神経回路メカニズムを明らかにしました。

内容

ほとんどの動物は、強い匂いにさらされると、その匂いに対して応答しにくくなります。このような行動の変化は、非常に単純な学習の一種と考えられています。線虫では、このような匂いの記憶は約4時間保持されます。

研究グループは、この匂いの記憶が24時間以上続く、記憶を忘れにくい変異体を同定することに成功しました。この変異体の解析により、記憶を忘れさせるための神経細胞が存在することを明らかにしました。さらに、その神経細胞は、忘却促進シグナルを放出することにより他の神経細胞に保持された記憶を積極的に忘れさせていることも解明しました。研究グループが同定した記憶を忘れにくい変異体では、忘却を促進する神経細胞内で働く TIR-1/JNK-1 シグナル経路 (※2) が壊れているために、忘却シグナルが放出されず、記憶を忘れにくくなっていました。

神経活動をカルシウムイメージング (※3) により測定することによって、記憶を保持している神経細胞の同定にも成功しました。匂いを感じる神経細胞では、強い匂いにさらすとその匂い物質に対する応答がなくなり、4時間餌の上で飼育すると応答が回復することがわかりました。このことは、匂いを感じる神経細胞に記憶が保持されていることを示唆しています。一方、記憶を忘れにくい変異体では、この応答が4時間後でも回復しないことが明らかになりました。これらの結果から、忘却促進シグナルは、記憶を保持している神経細胞の応答の回復を促進していると考えられます。

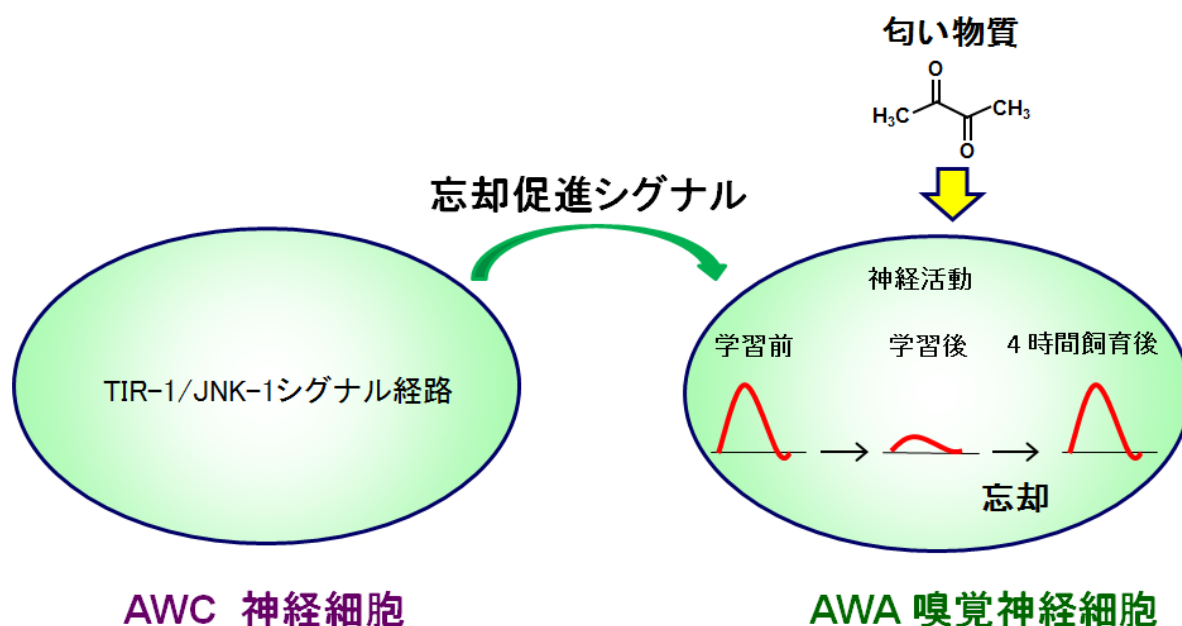
本研究成果は、忘却の制御にかかわるシグナル経路や神経細胞の働き、神経回路の役割を明らかにした最初の研究といえます。さらに、忘却促進シグナルを介した積極的な忘却制御機構があることも、本研究によって初めて明らかになりました。

今後の展開

忘却促進シグナルの分子実体の解明、その下流で働く細胞内シグナル経路の解明などを通じて、忘却を制御するメカニズムを明らかにすることが期待されます。

記憶の保持時間は、ヒトなどの高等動物においても適切に制御されている必要があります。本研究で明らかになった、忘却を積極的に制御しているメカニズムは、高等動物の中枢神経系においても類似の仕組みが働いている可能性があります。したがって、本研究成果は、高等動物における忘却の制御機構を解明する上での基盤としても重要であると考えています。

【参考図】



【用語解説】

（※1）線虫 *C. elegans*

多細胞生物のモデル生物として広く研究に使われています。細胞死、RNA 干渉、緑色蛍光タンパク質の発現など重要な発見に結びついてきました。302 個の神経細胞からなる単純な神経系を持ち、その神経回路は電子顕微鏡を用いて完全に明らかになっていることから、神経科学研究においても優れたモデル生物として使われています。本研究では、分子遺伝学と蛍光顕微鏡によるカルシウムイメージングを組み合わせて研究を進めました。

（※2）TIR-1/JNK-1 シグナル経路

ほら動物から線虫まで共通に存在している細胞内シグナル経路です。その一部は、自然免疫反応などに使われていますが、学習や記憶の制御における詳しい働きはこれまで分かっていませんでした。

（※3）カルシウムイメージング

神経細胞が活動するときには、細胞内のカルシウムイオン濃度が上昇します。特定の細胞内にカルシウムイオン濃度によって色が変化する蛍光タンパク質を作らせることによって、その神経細胞のカルシウムイオン濃度の変化、つまり神経の活動をリアルタイムに蛍光顕微鏡で観察することができます。

【論文】

Inoue, A., Sawatari, E., Hisamoto, N., Kitazono, T., Teramoto, T., Fujiwara, M., Matsumoto, K., and Ishihara, T. Forgetting in *C. elegans* is accelerated by neuronal communication via the TIR-1/JNK-1 pathway. *Cell Reports in press* (2013)

【お問い合わせ】

九州大学大学院理学研究院 教授 石原 健 (いしはら たけし)
 電話：092-642-2626
 FAX：092-642-2645
 Mail：ishihara.takeshi.718@m.kyushu-u.ac.jp