

平成18年11月2日

名古屋教育記者会各社 御中

名古屋大学広報室

この度、名古屋大学・大学院理学研究科・生命理学専攻・分子神経生物学グループの、久原篤助手、森郁恵教授は、線虫 *C. elegans* を用いた分子遺伝学的解析により、タンパク質脱リン酸化酵素カルシニューリンを介した分子シグナル伝達経路が、神経回路の活性状態を調節することにより、記憶・学習行動を制御していることを発見しました。この研究成果は、9月13日発行の米国科学雑誌 *The Journal of Neuroscience* に掲載されます。また、同グループの児玉英志(大学院生)、久原篤助手、毛利亮子(当時,大学院生)、木村幸太郎研究員(当時)、奥村将年(当時,大学院生)、森郁恵教授を中心とした研究チームは、東京大学遺伝子実験施設の飯野雄一助教授と富岡征大(大学院生)の共同研究で、線虫 *C. elegans* において、インシュリン・シグナル伝達経路がカルシニューリンと協調して、記憶・学習行動を制御していることを発見しました。この研究成果は、11月1日発行の米国科学雑誌 *Genes & Development* に掲載されます。これらの結果は、動物が記憶・学習をする際における、神経細胞ネットワークの活性制御機構における基本原理の解明につながるものと考えられます。

発表内容： 別紙の通り

報道の解禁日について： 解禁日は、特に設定いたしません。

本件に関する問い合わせ：

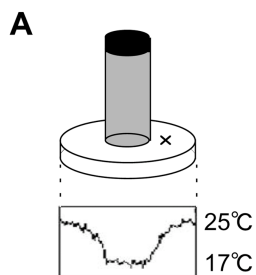
森郁恵、 TEL：052-789-4560、FAX：052-789-4558
e-mail：m46920a@nucc.cc.nagoya-u.ac.jp

久原篤、 TEL：052-789-4559、FAX：052-789-4558
e-mail：atsushi_kuhara@cc.nagoya-u.ac.jp

児玉英志、 TEL：052-789-4559、FAX：052-789-4558
e-mail：f020311d@mbox.nagoya-u.ac.jp

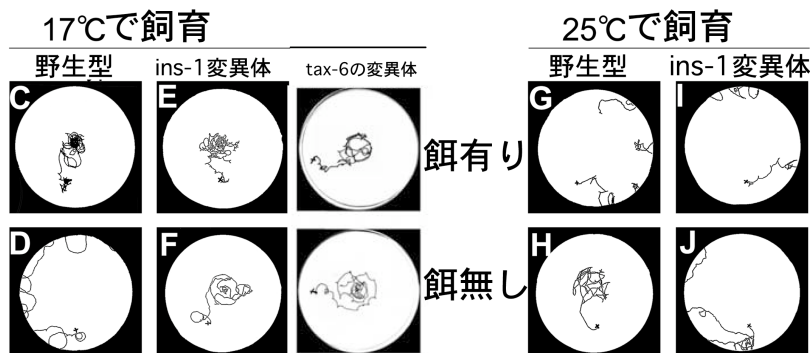
研究室 URL：<http://bunshi3.bio.nagoya-u.ac.jp/bunshi0/>

図 1



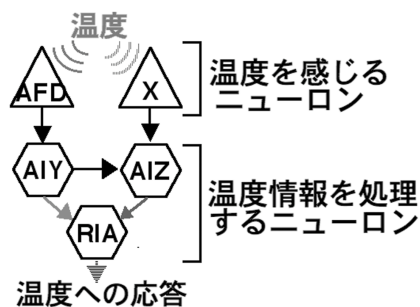
温度走性行動テスト(A) :

室温25℃で、寒天を含む9cmシャーレを裏返し、その中心に融点約17℃の凍った氷酢酸の入った瓶を置くと、中心が17℃で縁が25℃の同心円状の温度勾配が形成されます。22℃付近のx印に線虫1個体を置き、約50分間、自由に運動させます。



(C)~(J)の図は、線虫が寒天の上を動き回った跡を写真にとったものです。

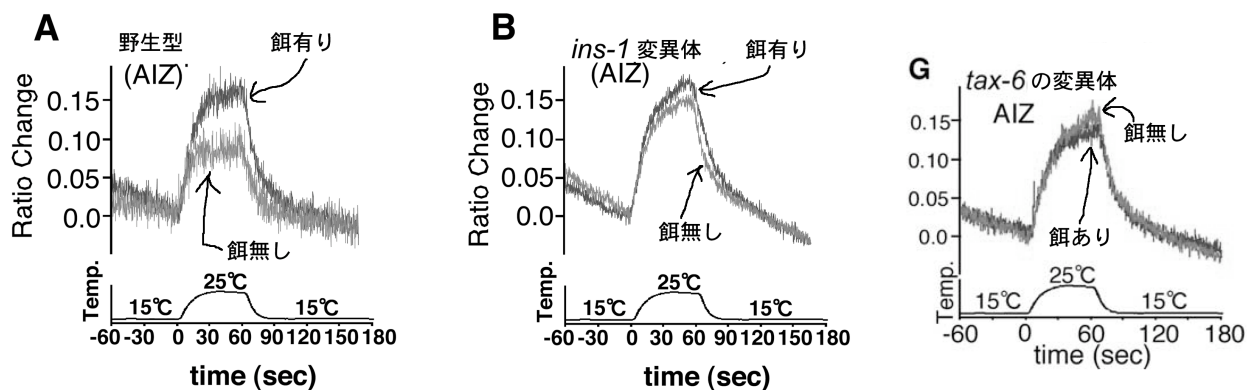
図 2



温度走性行動の制御に重要な神経回路のモデル :

レーザービームを用いて、C. elegansのどの神経細胞を破壊すると温度走性行動に異常があらわれるかを調べた結果、温度を感じる神経細胞(ニューロン)と、温度情報を処理する神経細胞が同定されました。このように、特定の行動に必要な神経回路がわかっているのは、非常に簡単な神経回路を持つC. elegansといえども、温度走性行動と機械刺激に対する反射行動に関してのみです。

図 3



AIZ介在神経のイメージング画像 :

(A)野生型の線虫のAIZ介在神経にカメレオンを発現させ、15℃で飼育して、観察時に温度を変化させた場合のカルシウム濃度の計時変化(Ratio change)。餌を与えた場合(餌有り)が黒線。餌を与えなかった場合(餌無し)が灰色線。
(B)ins-1変異体の場合、(G)tax-6の変異体の場合。

図 1 はKodama et al. 2006 Genes & Development とKuhara and Mori 2006 Journal of Neuroscienceより改変
図 2 はMori and Ohshima 1995 Nature. Vol. 376, p344-348 より改変
図 3 はKodama et al. 2006 Genes & Development とKuhara and Mori 2006 Journal of Neuroscienceより改変

当研究グループでは、線虫 *C. elegans* (*Caenorhabditis elegans*) の飼育温度と餌条件の記憶・学習行動である、温度走性行動について研究をおこなってきました。

C. elegans の温度走性行動とは、以下のような行動です(図 1 の A, C~J の野生型を参照)。例えば、まず、ある線虫を、彼らにとっての低温である 17℃で、餌(大腸菌)を十分に与えて飼育します。そして、その線虫を、17℃から 25℃までの温度の勾配がある、餌のない寒天培地の上に置くと、飼育温度だった 17℃に移動します。さらに、この温度走性行動は、飼育した時の餌の条件によって変化します。17℃で餌を与えて飼育した後に、餌を与えずに飢餓を体験させると、その線虫は温度勾配上で飼育温度だった 17℃を避けるように行動するのです。*C. elegans* にとって高温である 25℃で飼育した場合も同様に、餌を十分に与えた場合には飼育温度だった 25℃に移動しますが、飢餓を体験した場合には 25℃を避けるように行動します。つまり、これらの行動から、*C. elegans* は飼育された環境の「温度情報」と「餌の有無」を関連づけて記憶・学習(連合学習)していると考えられます。

C. elegans は、体全体の神経回路が、全部でわずか 302 個の神経細胞からなる、非常に単純な神経回路を持つモデル生物です。このような単純なモデル生物を用いることで、高等な動物では非常に困難である、神経回路レベルでの解析を行うことができます(ヒトの脳に至っては 100 億個の神経細胞によって構築されているため、それぞれの神経細胞同士の接続の組み合わせは天文学的な数値になります)。また、ひとつひとつの神経細胞の物理化学的な性質についてみると、下等な動物でも高等な動物でも、あまり差がありません。ですから、*C. elegans* を用いて、飼育温度と餌条件の記憶・学習行動に関わるシンプルな神経回路(図 2 を参照)の機能を解明することによって、我々人間を含む様々な動物が、記憶・学習する際のメカニズムの基本原則を明らかにすることができると我々は考えています。

今回発表する我々の研究結果では、インシュリン・シグナル経路と、タンパク質脱リン酸化酵素カルシニューリンを介した分子シグナル伝達経路が、飼育温度と餌条件の記憶・学習行動の際に、温度走性行動を制御する神経回路で機能していることが示唆されました。これらのことが、どのようにしてわかったか、もう少し具体的に説明します。まず、飼育温度と餌条件を正常に記憶・学習することができない *C. elegans* の突然変異体の系統を作成しました(図 1 を参照)。そして、それらの変異体のうちのひとつの系統で、どの遺伝子に異常が起きているのかを調べた結果、ヒ

トのインシュリンの相同遺伝子(*ins-1* 遺伝子)の DNA 配列に異常が見つかりました。また、これまでに当グループで解析されていた、カルシニューリンの相同遺伝子(*tax-6* 遺伝子)の変異体も、記憶・学習行動に異常を示しました。次に、*ins-1* 遺伝子や *tax-6* 遺伝子などが、体のどの部位で機能しているのかをしらべます。これには、変異体の特定の細胞にのみ、正常な DNA 配列の *ins-1* 遺伝子や *tax-6* 遺伝子などを導入して、異常が回復するかどうかを観察しました。いろいろと試した結果、インシュリン・シグナル経路の分子とカルシニューリンが温度走性行動を制御する神経回路において機能していることがわかりました。

ここからさらに踏み込んで、インシュリン・シグナル経路とカルシニューリンが、飼育温度と餌条件の記憶・学習行動の際に、温度走性行動を制御する神経回路における、神経細胞の活動状態の調節に関して、どのような役割を果たしているのか調べました。神経細胞の活動状態の調節には、細胞内のカルシウム濃度が重要な働きをします。そこで、カルシウム濃度によって蛍光波長が変化するタンパク質である「カメレオン」を用いて、*C. elegans* の温度走性行動の制御に関わっている AIZ という介在神経の細胞内カルシウム濃度の変化をリアルタイムに観測しました(図 3 を参照)。飼育時の餌条件を変化させた場合、神経細胞の活動状態の調節具合に大きな変化が見られました。つまり、飼育温度と餌条件の記憶・学習がおこなわれる際には、AIZ の活動状態が大きく変化するということが示唆されます(図 3 の A を参照)。しかし、*ins-1* 遺伝子や *tax-6* 遺伝子に異常をもった変異体では、その変化が見られませんでした(図 3 の B, G を参照)。これらの結果から、飼育温度と餌条件の記憶・学習行動の際に、正常に神経細胞の活動状態を調節するためには、*ins-1* 遺伝子や *tax-6* 遺伝子の正常な機能が必要であると考えられます。