

加齢に伴う学習・記憶低下の遺伝子プログラム

—加齢に伴う学習・記憶低下の遺伝子プログラム—

齋藤 実

東京都神経科学総合研究所 部門長



1. 私が知りたかったこと

何故歳をとると記憶力が低下するのか？加齢性記憶障害と相関した脳神経系の生理学・解剖学的変化が、マウス・ラットを中心とした哺乳類モデルで報告されている。しかし、どのような分子メカニズムが加齢性記憶障害に関与しているかは哺乳類モデルの場合、その寿命が障害となり殆ど解明されていない。そこで私は寿命が約1ヶ月と短く、哺乳類モデルと共通した学習記憶の分子メカニズムを持つショウジョウバエを用いて、行動遺伝学的解析により加齢性記憶障害の分子メカニズムを解明することを目的に本研究を始めた。

2. 研究の狙い

遺伝学的手法が発達し、哺乳類と共通の学習記憶の分子メカニズムを持つショウジョウバエは、その寿命が約1ヶ月と哺乳類と比べて極めて短い。こうしたショウジョウバエの持つ利点を生かすことで、これまで殆ど解明されていなかった「加齢性記憶障害の分子メカニズム」や、「老化・寿命と加齢性記憶障害の分子メカニズムの相関」といった新たな研究領域を拓くことを目指した。

3. 結果

- ① 先ず寿命が約1ヶ月と短いショウジョウバエでも加齢性記憶障害が起こるのか？を調べるため、羽化後1日目から50日までのハエで、匂い条件付けによる記憶の保持曲線を調べ、比較した(図1)。その結果、20日齢から、顕著な加齢性記憶障害が起こり、その記憶保持曲線は、中期記憶過程に障害を持つ *amnesiac (amn)* 変異体のものと極めて良く似ていることが分かった。

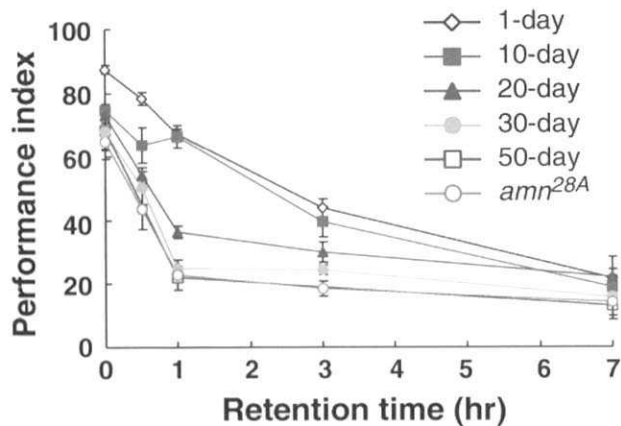


図1 加齢による記憶保持曲線の変化

羽化後1日齢(1-day)から50日齢(50-day)の野生型で、匂い条件付けによる記憶の保持を訓練後の各時間で調べた。20日齢から1時間記憶の顕著な低下を特徴とする加齢性記憶障害が現れ、日齢を重ねると障害が大きくなっていく。50日齢での記憶保持曲線は中期記憶変異体 *amn* のものと同じになる。

② 加齢性記憶障害の発現を、*amn* 変異体を含む複数の学習記憶変体で調べた。図2に示すとおり、*amn* 変異体では他の変異体と異なり、もはや加齢による記憶低下はみられなかった。さらに *amn* 変異体では記憶保持曲線も加齢による顕著な変化を示さなかった。これらのことから加齢性記憶障害は、*amn* 遺伝子依存性の中期記憶が特異的に障害されて起こることが示唆された。

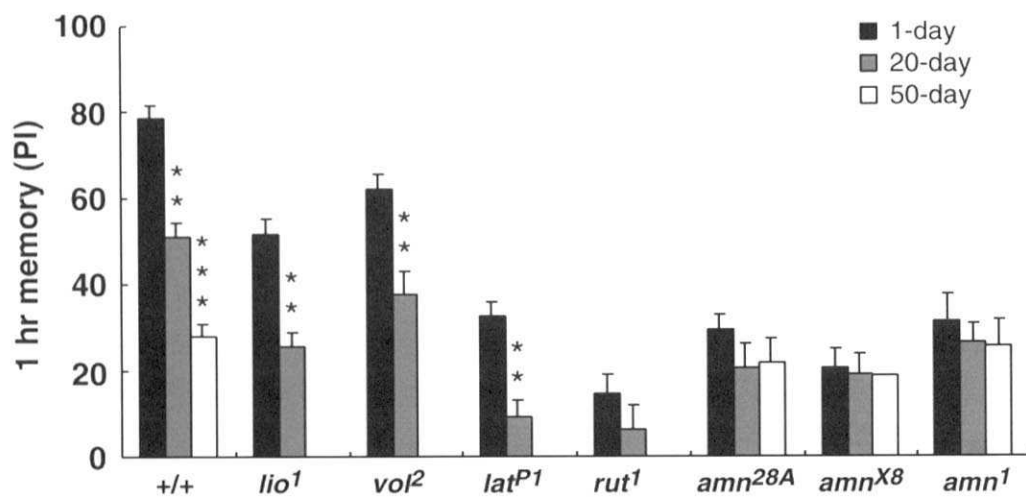


図2 各記憶変異体で見られる加齢性記憶障害

各記憶変異体で、加齢性記憶障害の特徴である1時間記憶の低下を調べた。*amn* 遺伝子依存性の中期記憶が正常である変異体 *lio*, *vol*, *lat* などでは20日齢で顕著な記憶低下が見られるが、*amn* 遺伝子依存性の中期記憶が既に障害されている *amn* 変異体では50日齢でも記憶は1日齢のものと変わらない。

- ③ *amn* 遺伝子がコードするペプチドは、記憶に重要な脳部位のキノコ体に終末を投射する DPM 細胞で高い発現を示す。しかしながら DPM 細胞に加齢による目だった形態的变化は観察されなかった。また *amn* 遺伝子を DPM 細胞で過剰発現させても加齢性記憶障害の抑制は見られなかった。
- ④ 若齢体で既に加齢体と同じ記憶障害を示す *amn* 変異体は老化が促進している可能性がある。このことを確かめるため、*amn* 変異体の寿命を調べたところ、全く意外なことに野生型コントロールと比べて約 40%もの寿命の延長が観察された(図 3b)。
- ⑤ *amn* 遺伝子を DPM 細胞で発現させることにより、*amn* 変異体の記憶が回復することが知られているが、このとき、記憶の回復と同時に寿命も野生型コントロールレベルにまで戻った。これらのことから記憶遺伝子 *amn* は記憶に関与する部位で、老化の制御にも関与していることが示唆された。
- ⑥ *amn* 変異体と同じ身体的特徴を持つ長命変異体に G タンパク共役型受容体(GPCR)の変異体 *methuselah (mth)* がある。そこで *mth* が *amn* 同様、老化と記憶に共役しているか否かを調べたところ、*amn* 変異体と同じ記憶成分(中期記憶)が障害されていることが分かった(図 3a)。
- ⑦ *amn*、*mth* いずれも老化と記憶に共役して働き、*mth* も *amn* 同様中期記憶に障害があることが分かったので、*amn*、*mth* は重複するメカニズムにより寿命と記憶の制御に関与しているか、*amn;mth* 二重変異体で寿命と記憶を調べた。その結果、*amn* に対して *mth* が抑制因子として働き、二重変異体では寿命が野生型コントロールレベルにまで戻り(図 3b)、記憶も *amn* の大きな障害が部分的に回復した(図 3a)

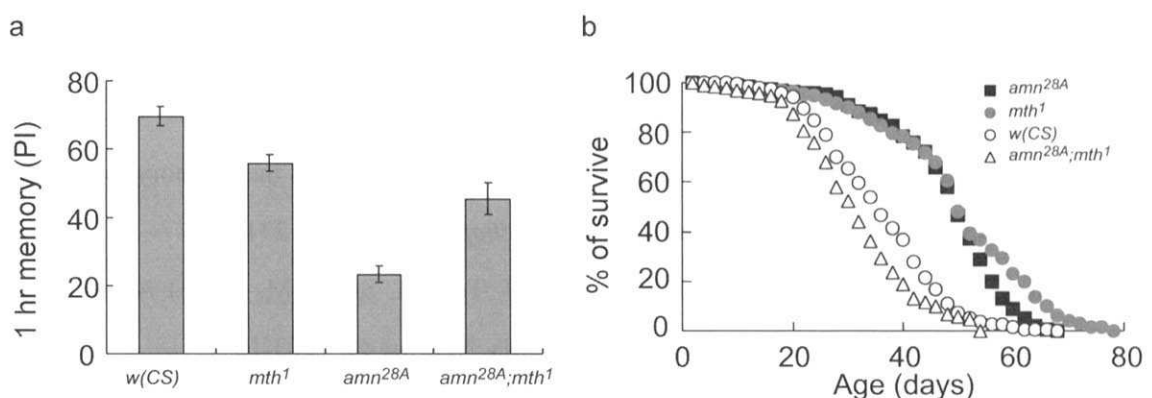


図3 記憶と老化のメカニズムに共役する *amn* と *mth* 遺伝子

amn、*mth* いずれも中期記憶障害(a)と、寿命の延長(b)を示す。しかし、*amn;mth* 二重変異体では *mth* が *amn* の抑制因子として働き、*amn* 変異体の記憶を改善すると共に(a)、寿命も野生型レベルに戻す(b)。

4. 考 察

獲得された記憶情報は短期記憶や中期記憶といった不安定な記憶成分から麻酔耐性記憶や長期記憶といった安定な記憶成分に統合される。これまで加齢性記憶障害は、こうした各記憶過程に関与する情報伝達系全般にわたる、極めて非特異的な障害であると推測されてきた。我々の研究から、加齢性記憶障害は *amn* 遺伝子依存性の中期記憶過程が特異的に障害されて起こることが明らかとなった。しかしながら、*amn* 遺伝子を過剰発現させても加齢性記憶障害は正常に起こることから、*amn* 下流で働く遺伝子、Amn ペプチドを受容するキノコ体で働く遺伝子に原因となる遺伝子が含まれることが示唆された。一方、*amn* 変異体は若いときから老齢体同様の記憶障害を示すが、その寿命は予想に反して約4割も延びていた。さらに *amn* 変異体が示す寿命の延長は、*amn* 遺伝子を DPM 細胞で発現させることにより、野生型コントロールレベルまで短縮した。このことは記憶に関与する遺伝子 *amn* が、記憶を制御する部位で、老化の制御にも関与していることを示唆している。こうした記憶と老化に共役して働く遺伝子として、我々は *amn* の他に *mtb* を見出した。さらに *amn* と *mtb* には遺伝学的な相互作用が見出された。これらのことから *amn* と *mtb* は記憶と老化に共役して働く遺伝子シグナリングが存在し、この両者がそのシグナリングに含まれていることが推測された。

参考文献

- ⑧ Saitoe M, Tamura T, Ito N, Horiuchi J (2004). *Drosophila* as a novel animal model for studying the genetics of age-related memory impairment. *Rev Neurosci* (in press)
- ⑨ Horiuchi J, Tamura T, Ito N, Saitoe M (2004). Can flies shed light on our own age-related memory impairment? *Ageing Res Rev* (in press).
- ⑩ Saitoe M, Tamura T, Horiuchi J, Ito N (2004). Identification of the memory component that decays with age in *Drosophila*. *Jpn J Neuropsychopharmacol* **24**, 231-237.
- ⑪ Tamura T, Chang AS, Ito N, Liu HP, Horiuchi J, Tully T, Saitoe M. (2003) Aging specifically impairs *amnesiac*-dependent memory in *Drosophila*. *Neuron* **40**, 1003-1011.
- ⑫ Saitoe M, Schwarz TL, Umbach JA, Gundersen CB, Kidokoro Y. (2001). Absence of junctional glutamate receptor clusters in *Drosophila* mutants lacking spontaneous transmitter release. *Science* **293**, 514-517