

記憶を思い出させるシグナル経路を発見

記憶を“思い出せないこと”と“忘れていること”の違い

ポイント

- ① 記憶の保持時間を適切に制御することは、刻々と変化する環境に適応するために重要ですが、これまでにその仕組みはほとんどわかっていません。
- ② 記憶を思い出させるシグナル経路を見つけ、一つの神経細胞が忘れさせることと思い出させることの両方を制御していることを発見しました。
- ③ 人にとっても重要な記憶の保持時間の制御メカニズムの理解につながることを期待されます。

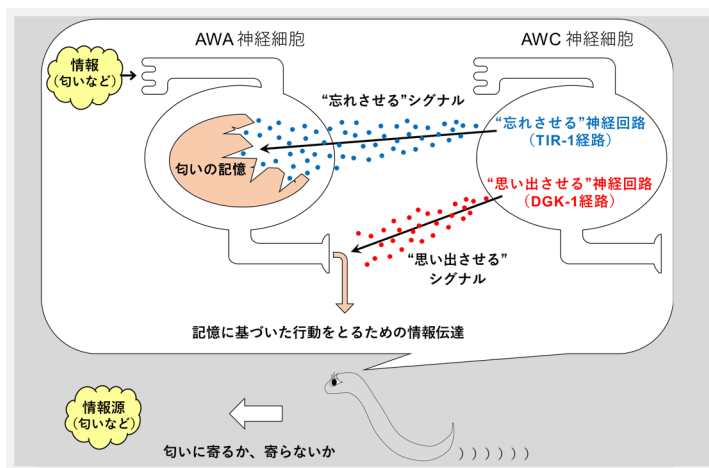
概要

私たちは、外部や体内の環境から取り入れた情報の一部を記憶として脳に保持し、それに基づいてどう行動するかを決めています。しかし、環境は変化し続けるため、数日後、数か月後にその記憶が必要かどうかはわかりません。例えば、自分の名前などの記憶はずっと覚えている必要がありますが、「今週は〇〇スーパーの牛乳が 160 円」や「明日は 10 時に集合」などの記憶は、特定の日時が過ぎれば不要になります。不要になった記憶が蓄積すると、他の必要な記憶を思い出すのに邪魔になるなどのため、使わない記憶は積極的に忘れた方が合理的です。しかし、どの記憶をどれだけの時間保持するかを制御する仕組みはまだほとんどわかっていません。今回、九州大学大学院理学研究院の新井美存学術研究員と石原健教授らは、記憶を“忘れさせる”仕組みとは別に、記憶を“思い出させる”仕組みがあることを新たに発見しました。

線虫は、餌がない条件で匂いをかがせると、その匂いに対する学習が起きて、その匂いに反応しなくなるように行動が変化します。この行動変化は数時間で元に戻るため、この変化と回復を忘却のモデルとして研究しています。私たちの研究室では、“忘れさせる”ことを促進する遺伝子を見つけ、それを持たない線虫は忘れにくくなり、学習によって変化した行動を長くとり続けることがわかっていました。

新井研究員は、“忘れさせる”ことを促進する遺伝子を持たなくても行動が正常に回復する線虫を探索し、新たな遺伝子が関与することを発見しました。神経活動の測定によって、この線虫は、記憶自体は長く保持されていることがわかりました。つまり、記憶はあるのに思い出せていないことから、この遺伝子は記憶を“思い出す”ために必要であること、この遺伝子が壊れると記憶は残っているのに思い出せなくなる（だから忘れたように見える）ことが推定できました。

本研究は、線虫を使うことによって、記憶を思い出せないことと忘れたことを分離し、“思い出させる”仕組みに関わる遺伝子を初めて明らかにしました。ヒトでも、必要な記憶を忘れやすくなる認知症や恐怖記憶を忘れなくなる PTSD などでは、記憶の保持時間を適切に制御できていないと考えられます。本研究の成果は、このような疾患の理解と治療に繋がる可能性もあります。本研究成果は、米国の雑誌「The Journal of Neuroscience」に 2022 年 9 月 14 日に Early Release として掲載されました。



行動の選択に影響する記憶を忘れさせる回路と思い出させる回路

AWA 神経細胞で保持される匂いの記憶は、AWC 神経細胞で機能する 2 つのシグナル経路によって忘れるか思い出すかが決められている。記憶の保持時間を適切に制御することで、私たちは今の環境により適した行動を選択することができる。

【研究の背景と経緯】

私たち動物は、外部や体内の環境から取り入れた情報の一部を記憶として神経細胞に保持し、それに基づいてどう行動するかを決定しています。しかし、環境は変化し続けるため、数日後、数か月後にその記憶が必要かどうかはわかりません。不要になった記憶が蓄積されると、他の必要な記憶の想起(※1)を邪魔して適切な行動の選択を妨害することがあるため、使わない記憶は積極的に忘却されることが重要です。しかし、能動的な忘却によって記憶の保持時間を適切に制御するための神経回路や分子メカニズムはまだよくわかっていません。

【研究の内容と成果】

私たちは線虫を用いて、記憶の忘却の分子・神経回路について研究しています。線虫の中枢神経系は単純ですが、匂いと飢餓などを関連付けて学習して記憶を形成し、その記憶をもとに一時的に行動を変化させることができます。線虫を餌のない条件で匂いにさらすと、嗅覚学習が起きてその匂いに対する応答が弱くなります。この行動の変化は数時間で回復するので、これを忘却のモデルとして研究しています。この学習では、AWA という神経細胞の活動を測定することによって、匂いの記憶が保持されていること（記憶痕跡）を確認できます。これまでに私たちの研究室では、AWC という別の神経細胞で働く“忘却促進”経路が分泌するシグナルによって、能動的に忘却が制御されていることを明らかにしました。“忘却促進”経路で働く分子（TIR-1）が失われた線虫では、AWA 神経細胞に記憶がより長く保持され、記憶に基づく行動の変化も長く続きます。そこで、“忘却促進”経路で働く分子が失われていても行動の変化を回復させる遺伝子を探索した結果、ジアシルグリセロールというシグナル伝達分子の濃度の制御に関わる遺伝子（*dgk-1*）を同定しました。この遺伝子を欠損させると、AWA 神経細胞における記憶は長く保持されているにもかかわらず、記憶を忘却したかのように記憶獲得前の行動に戻りました。つまり、*dgk-1* 遺伝子が働かないと、想起促進経路が阻害されて、記憶はあるにもかかわらず思い出せていないことになります。さらに、この“想起促進”経路で働く遺伝子は AWC 神経細胞で働いていること、ジアシルグリセロールが学習するまでに高いと想起しやすくなることも明らかにしました。

本研究では、忘却を能動的に制御する分子経路だけでなく、想起を能動的に制御する分子経路を同定したことになります。さらに、この二つの経路が適切に働くことによって、記憶の保持時間が適切に制御されていることが推測されました。

【今後の展開】

記憶を忘却することと記憶を想起できないことの違いを理解することは、記憶の保持時間の制御を理解する上で重要です。記憶の保持時間を適切に制御することで、私たちは今の環境により適した行動を選択することができます。認知症や PTSD(※2)などでは、この制御に異常があると考えられます。記憶を想起するか忘却するかを決定する機構の存在を明らかにした私たちの研究は、将来的にこのような病気のより深い理解と治療に繋がることが期待されます。

	野生型	×TIR-1	×TIR-1 かつ ×DGK-1
記憶	忘却	保持	保持
行動	元に戻る	戻らない	元に戻る

記憶を忘れた 記憶を忘れていない 記憶を忘れていないが思い出せていない

図1 記憶の忘却促進経路と想起促進経路を働かなくした線虫の記憶と行動の対応表
野生型の線虫は、記憶を忘却した結果行動が元に戻る。TIR-1 が失われた線虫は、忘却が促進されないから記憶が野生型より長く保持され、その結果行動もより長く変化したまま戻らない。TIR-1 と DGK-1 の両方が失われた線虫は、TIR-1 が働かないため記憶は長く保持されるにもかかわらず、行動は野生型と同様に元に戻る。記憶は残っているが思い出せないため、忘れたときと同様の行動を示すと考えられる。

【用語解説】

(※1) 想起：保持している記憶を思い出すこと。

(※2) PTSD：心的外傷後ストレス障害。恐怖の記憶が長く保持されてしまう。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（J19H03326, J18H05135, J17H06113, J16H06545, 25115009, 14J01655）、PRESTO（7700000461）の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：The Journal of Neuroscience

タイトル：Regulation of diacylglycerol content in olfactory neurons determines forgetting or retrieval of olfactory memory in *Caenorhabditis elegans*

著者名：Mary Arai, Itsuki Kurokawa, Hoshinosuke Arakane, Tomohiro Kitazono, Takeshi Ishihara

D O I：10.1523/JNEUROSCI.0090-22.2022

【お問合せ先】

<研究に関する事>

九州大学大学院理学研究院 教授 石原健（イシハラ タケシ）

TEL：092-802-4281 FAX：092-802-4330

Mail：ishihara.takeshi.718@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関する事>

九州大学広報室

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp