

キーワード: 神経生理学・神経科学一般、分子・細胞神経科学、行動神経科学

単純な学習・記憶を支える複雑な仕組みの一端が判明！ ～線虫の“匂い学習”から神経伝達物質の役割が明らかに～

❖ 本研究成果のポイント

- ・線虫の単純な「学習」のために、脳内で2種類の化学物質(神経伝達物質)が作用し、それぞれ別の役割を持つことを発見
- ・高等動物の「学習」において、1つ1つの神経伝達物質がどのように関与しているかはあまり理解されていなかった
- ・解析の方法は、ヒトに近いネズミなどの学習・記憶の研究にも応用可能。高等動物の学習・記憶の仕組みの理解につながることに期待

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の山添(梅本)萌子大学院生(H27年3月博士課程修了)、藤田幸輔特任研究員(現東北大学医学部)、木村幸太郎准教授らの研究チームは、線虫*C. エレガンス*^{注1}が匂いを学習^{注2}する際、脳内の2種類の神経伝達物質^{注3}(神経ペプチドとドーパミン)が別々の役割を果たしていることを明らかにしました(図1)。*C. エレガンス*は、動物の体や脳の基本的な仕組みを明らかにするための実験対象として世界中で研究が行われています。高等動物の学習においても様々な神経伝達物質のはたらきが必要であることが知られていますが、その詳細は明らかになっていません。本研究の成果は、高等動物の学習・記憶の仕組みの理解にもつながることが期待されます。

本研究成果は、6月8日(月)に神経科学専門誌「Neuroscience Research」オンライン版に掲載されました。

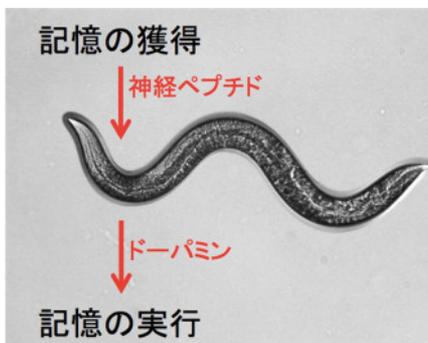


図1 今回明らかになった線虫の学習・記憶と神経伝達物質の関係

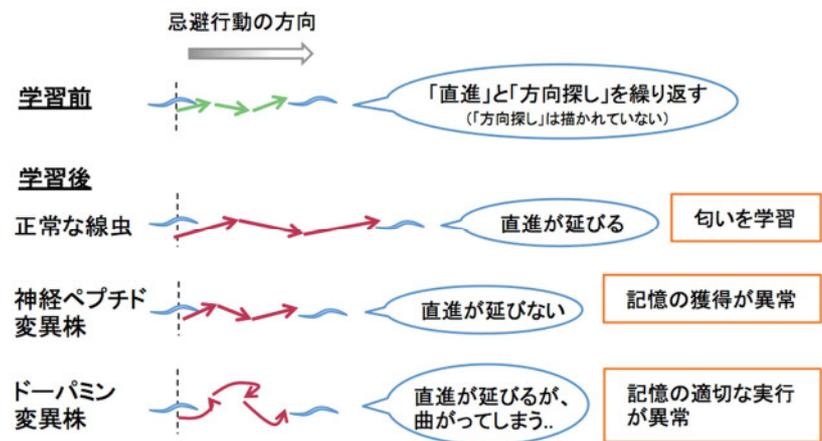


図2 正常な線虫と突然変異株(下2つ)の行動パターンの違い

❖ 研究の背景

「脳」の複雑な働きを明らかにするためには、単純な動物を使ってその基礎を研究・理解することが重要です。基礎研究における「学習」は、何かを経験することによって動物の行動が変化することとして定義されます。学習にはさまざまな神経伝達物質が関与していることが知られていますが、1つ1つの神経伝達物質がどのような役割を果たしているかはあまり理解されていません。

本研究チームは、学習と神経伝達物質の関係を明らかにするために、線虫*C. エレガンス*をモデルとして研究を行いました。*C. エレガンス*は動物の体や脳の基本的な仕組みを明らかにするための実験対象として世界中で研究が行われています。

Press Release

研究チームは以前、C. エレガンスが一度嫌いな匂いを嗅ぐ経験をするとその匂いを学習して、より効率的に遠くまで逃げるようになることを発見していました。さらに、嫌いな匂いから逃げるため、C. エレガンスは「直進的に逃げる」「うろろうして逃げる方向を探す」というパターンを30秒程度ずつ繰り返すのですが、匂いを学習することによって「直進的に逃げる」時間が1.5倍程度に長くなり、より効率的に匂いから遠ざかることが分かっていました(図2)。

❖ 研究の詳細

今回の研究では、神経伝達物質が異常である幾つもの突然変異株に関して、「匂い学習」が正常であるか、もし異常であれば行動のどのような点が異常になるのかを調べました。このために、フルハイビジョン以上の画素数を持つビデオカメラで線虫の行動を1秒ごとに10分間計測し続け、200匹の行動について延べ12万秒分の速度や方向の変化のパターンを数学的に解析しました。

その結果、神経ペプチドが機能しない突然変異株は、一度匂いを経験した後も遠くまで逃げることができませんでした。この理由は匂いを一度も嗅いだことがないように「直進的に逃げる」時間が伸びないためであると分かりました(図2)。この突然変異体は匂いそのものを感じて逃げることはできるため、「匂いは嗅げるが学習はできない」、専門的には「匂いの記憶が獲得できない」^{※2}という異常を持つと考えられました。

興味深いことに、ドーパミンが機能しない突然変異株では、一度匂いを経験した後も「遠くまで逃げる」ことはできないのですが、「直進的に逃げる」時間自体は伸びているという矛盾した結果が得られました。詳しく調べてみると、逃げる方向が悪くなってしまうために、遠くまで逃げることができないということが分かりました。しかし、匂いを経験する前は正常に行動することができています。すなわち、この突然変異株は「記憶を思い出すことはできるが、思い出した記憶に従ってうまく行動することができない」ということが分かりました。

以上の結果から、「嫌いな匂いを一度経験すると、その匂いを覚えてより遠くまで逃げるようになる」という単純な学習においても、**種類の異なる神経伝達物質が「記憶の獲得」と「記憶の適切な実行」という全く異なる役割を果たしていることが明らかになりました。**

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

ヒトに近い脳科学研究の実験対象として、ネズミを用いた学習・記憶の研究が進められています。これまでの研究から、ネズミにおいてもドーパミンや神経ペプチドなど、さまざまな神経伝達物質が学習・記憶に関与していることが知られていました。しかし、**それぞれの神経伝達物質が具体的にどのように行動を制御するのか、脳の活動をどう変化させるのかは、ほとんど明らかになっていません。**今回の研究のように行動の様子を数学的に解析することで、**それぞれの物質が脳活動をどのように変化させるのかを明らかにし、学習・記憶に関するより深い理解を得ることが期待**できます。

❖ 特記事項

本研究成果は、6月8日(月)に神経科学専門誌「Neuroscience Research」オンライン版に掲載されました。

論文タイトル: Modulation of different behavioral components by neuropeptide and dopamine signalings in non-associative odor learning of *Caenorhabditis elegans*

著者: Akiko Yamazoe-Umemoto, Kosuke Fujita, Yuichi Iino, Yuishi Iwasaki, Koutarou D. Kimura

URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2015.05.009>

本研究は、東京大学大学院理学系研究科飯野雄一教授、茨城大学工学部岩崎唯史講師との共同研究です。

❖ 本件に関する問い合わせ先

木村 幸太郎 (きむら こうたろう)

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1

大阪大学大学院理学研究科 生物科学専攻 神経回路機能学研究室

Tel:06-6850-6706 E-mail:kokimura@bio.sci.osaka-u.ac.jp

❖ 用語解説

注1)線虫C. エレガンス

神経、筋肉、腸、生殖器などを持つ体長1mm程度の糸状の小動物。プログラム細胞死やGFP(緑色蛍光タンパク質)に関する研究などで、C. エレガンス研究者が3度ノーベル賞を受賞しています。さらに、神経細胞が構成する神経回路が全て明らかになっている唯一の動物であり、脳研究のための最も単純な動物としても注目されています。

注2)学習と記憶

「学習」は「過去の経験によって行動が変化すること」、また「記憶」は「過去の経験によって脳内に残る変化」と定義されます。学習には、「過去の経験によって記憶が生ずること(=記憶の獲得)」「記憶がしばらく継続すること(=記憶の保持)」「記憶を思い出して行動に反映すること(=記憶の読み出しや実行)」の3つの段階が必要であると考えられています。

注3)神経伝達物質

動物の脳・神経系では、ある神経細胞から放出された化学物質(神経伝達物質)が標的となる神経細胞に結合して、その細胞に変化を引き起こします。神経細胞を直接活動的にしたり活動を抑制する神経伝達物質とともに、活動や抑制の度合いを調節する「調節性神経伝達物質」が存在します。

調節性神経伝達物質は、モノアミングループ(ドーパミンやセロトニンが有名)と、神経ペプチドグループの2つに大きく分けられ、学習・記憶や感情などを制御すると考えられています。しかし、その詳しい仕組みはほとんど明らかになっていません。