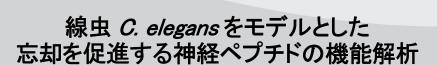


生命科学





SATテクノロジー・ショーケース2022

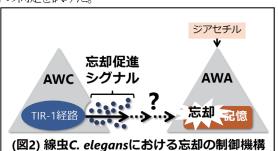
### ■ はじめに

現在、認知症やPTSDなど、記憶を適切に制御できないことで多くの人々が悩まされているが、根本的な治療法は確立されていない(図1)。これらの治療法を確立するためには、「記憶を忘れるメカニズム」を明らかにすることが重要である。最近まで、忘却は記憶が自然に消失する「受動的」な機構だと考えられていたが、私たちを含めた近年の遺伝学的な解析で、「能動的」に忘れさせる機構の存在が分かった」。しかし、その研究は緒についたばかりで、「能動的」に記憶を忘

れる機詳明にてい。さ分構細らない。せ子はにかっな



私たちは、能動的な忘却機構を解明するために、線虫C. elegans を用いている。特に、線虫で見られる、餌の有無と誘引性匂い物質ジアセチルを用いた嗅覚学習をモデルとして、研究を進めている。これまで、ジアセチルを受容するAWA感覚神経に記憶痕跡が保持されていること、p38/MAPK経路と相同なTIR-1経路を通じてAWC神経から何らかの「忘却促進シグナル」が分泌されることで、記憶が能動的に忘却されることを発見した<sup>23</sup>(図2)。しかし、「忘却促進シグナル」の分子実体と、それによる忘却に至るまでの分子・神経回路レベルの詳細な機構は分かっていない。また、マウスなどの高等動物においても、細胞外伝達物質を介した忘却の分子機構は詳細に明らかになっていない。そこで、私たちは逆遺伝学的な変異体スクリーニングを通じて、「忘却促進シグナル」を担う因子の同定を試みた。



\_\_\_\_

代表発表者 大西 湧己(おおにし ゆうき) 所 属 九州大学大学院 システム生命科学府

分子遺伝学研究室

問合せ先 〒819-0386 福岡県福岡市西区元岡 744

TEL:092-802-4281 yuuki.omishi@gmail.com

# ■ 結果·考察

#### 1. 忘却の促進に機能する神経伝達物質の同定

まず、神経ペプチドが「忘却促進シグナル」として関与している可能性を調べるために、神経ペプチドのプロセシング酵素の変異体における忘却表現型を確認した。その結果、複数の変異体で忘却が起きにくくなっていたことから、神経ペプチドが「忘却促進シグナル」として働いている可能性が示唆された。そこで、single-cell RNA-seqのデータベースCeNGEN (C. elegans Neuronal Gene Expression Network)<sup>4</sup>を用いて、AWCで特異的に発現している神経ペプチド遺伝子15種類を同定した。それらの候補遺伝子の変異体をCRISPR-Cas9を用いて作製し、忘却の行動表現型を調べた。そのうち、1つの神経ペプチド遺伝子変異体において忘却のみが起きにくくなっていた。さらに、その変異体に野生型由来の遺伝子断片を導入したところ、忘却表現型が野生型とほぼ同等に回復した。これらの結果から、この神経ペプチドは忘却の促進に働いていることが示唆された。

### 2. 忘却促進を担う神経ペプチドの受容体の同定

また、1.で同定した神経ペプチドの既知の受容体に関して、 複数の変異体をゲノム編集で作製し忘却表現型を確認したと ころ、いずれの変異体でも忘却のみが起きにくくなっていた。 よって、この受容体も忘却に関与していることが示唆された。

## ■ まとめ・今後の展望

今回、私たちは忘却の促進に働く神経ペプチドとその受容体を同定した。これまで、忘却を促進する神経伝達物質は他にも報告されている <sup>15</sup>。しかし、忘却特異的に機能する伝達物質として発見したのは、私たちが初めてである。

今後私たちは、今回同定した忘却を促進する神経ペプチドとその受容体を起点に、細胞間相互作用を通じた能動的な記憶の忘却機構を、分子・神経回路レベルで詳細に解明する。特に、今回同定した受容体はといても保存されており、本研究を進めることで、高等動物での忘却機構の解明や忘却関連疾患の治療法確立などにつながることが期待される。

### ■参考文献

- 1) Davis and Zhong, Neuron, 2017; 95(3):490-503.
- 2) Inoue et al., Cell Rep., 2013; 3(3):808-19.
- 3) Kitazono et al., J. Neurosci, 2017; 37(42):10240-10251.
- 4) Taylor et al., Cell, 2021; 184(16):4329-4347.e23.
- 5) Himmelreich et al., Cell Rep., 2017; 21(8): 2074-2081

**■キーワード**: (1)線虫 *C. elegans* 

(2)記憶の忘却

(3) 神経ペプチド

**■共同研究者:** Jamine Teo<sup>1</sup>, 北園智弘<sup>1</sup>, 石原健<sup>1,2</sup>

1)九州大学システム生命科学府

2)九州大学理学研究院生物科学部門