

## 自己評価報告書

平成22年 4月20日現在

機関番号：82609

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20115006

研究課題名（和文） 学習記憶とその障害の遺伝子経路解明と動態解析

研究課題名（英文）

The molecular mechanisms underlying learning and memory and its dysfunction

研究代表者

齊藤 実 (SAITO MINORU)

財団法人東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所・副参事研究員

研究者番号：50261839

研究分野：行動生理学

科研費の分科・細目：基礎生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：学習記憶、遺伝子、シナプス可塑性、ショウジョウバエ、脳老化

## 1. 研究計画の概要

(1) 学習記憶や加齢性記憶障害などに関わる遺伝子を同定し、記憶情報の獲得から統合安定化、保持、読み出しに関わる遺伝子経路を明らかにする。

(2) ショウジョウバエ単離脳で顕微鏡下で学習記憶を成立させる「*in vitro* 学習系」の開発を行い、イメージング解析を適用し学習記憶過程での神経回路の機能動態を解析する。

## 2. 研究の進捗状況

(1) - ① 新規の長期記憶変異体から長期記憶に関与する細胞接着因子 **Klg** を同定した。長期記憶の形成には新たな遺伝子の転写、タンパクの合成が必要である。本研究において長期記憶学習に伴う **Klg** の発現レベル上昇が長期記憶形成に必要であること、この上昇が膜受容体型転写因子 **Notch** によることを明らかにした。加えて長期記憶学習に伴い **Notch** の転写活性も上昇することを見出した。これらにより長期記憶学習により **Notch** 活性が上昇し、その結果 **Klg** の発現レベルが上昇し長期記憶が形成されるといった一連の経路が明らかになった。

(1) - ② **cAMP** 依存性のリン酸化酵素 **PKA** は記憶形成に必須である。しかし **PKA** の変異体で嫌悪性の匂い連合学習の詳細な解析を行ったところ、キノコ体の **PKA** は記憶形成だけでなく、記憶情報の統合を阻害する機能も持つことを明らかにした。

(1) - ③ 先の研究から加齢性記憶障害の発現には **PKA** の拮抗的多面性が重要な役割を担うことを明らかにしている。今回加齢性記憶障害を発現した老齢体でも、キノコ体で **PKA** 活性を急性に低下させると加齢性記憶障害が顕著に改善されることを見出した。この発

見により、これまで不可逆的な障害の蓄積に寄ると考えられてきた加齢性記憶障害が可逆的であること、発現後も適切な操作により顕著に改善し得ることが分かった。

(2) 嫌悪性の匂い連合学習では匂いと電気ショックの情報がキノコ体で統合される。匂い情報は嗅覚葉からキノコ体に入力する一方、ショック情報は腹側神経節を介してキノコ体上行する。細胞内カルシウム感受性タンパク **GCaMP** をキノコ体に発現したトランスジェニックフライを作成し、単離した脳で、顕微鏡下に嗅覚葉と腹側神経節を同時刺激することで、連合学習と等価の長期促通が嗅覚葉-キノコ体間のシナプスで形成されることを見出した。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。  
(理由)

3年目までに先ず **Klg-Notch** 経路が同定され、且つ **PKA** の持つ多面的な機能を明らかにすることができたことによる。イメージング解析系はその構築から始めたが、3年で連合学習と関連したシナプス可塑性(嗅覚葉-キノコ体間の長期促通)を見出し、今後のより詳細な解析に資する基盤を確立したから。

## 4. 今後の研究の推進方策

(1) - ① **Klg** の発現部位を調べたところ神経-グリア間隙に高い発現を見出した。このことから **Klg** は長期記憶形成に必要な神経-グリア相互作用を制御している可能性が示唆された。そこで細胞種特異的な **Klg** の発現抑制操作を行い、上記仮説を検証すると共に、**Klg** を介した神経-グリア相互作用が何故長

期記憶形成に必要なのか下流因子の探索を行う。

(1) - ② PKA の活性が何故加齢性記憶障害を引き起こすのか? を解明するため、PKA の下流因子の探索を行う。具体的には PKA 変異体と野生型とで加齢に伴うタンパク発現の変化の比較を行い、加齢性記憶障害の発現と関連した動態変化を示すタンパクを見出し、PKA による活性の制御、加齢性記憶障害への関与の有無などを解明していく。

(2) 嗅覚葉-キノコ体間シナプスでの長期促進の発生機序について、受容体レベルでの解析を行う。匂いとショックによる匂い記憶の形成には、キノコ体での NMDA 受容体、ドーパミン受容体、アセチルコリン受容体が必要なことが知られている。しかしこれら受容体間の、どのようなやり取りによりキノコ体で記憶情報が形成されるのかは不明である。そこで記憶形成に 관련된 長期促進を指標に、各種受容体の阻害剤、変異体を用いたイメージング解析により調べる。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Yamazaki D, Horiuchi J, Miyashita T, Saitoe M. Acute inhibition of PKA activity at old ages ameliorates age-related memory impairment in *Drosophila*. *J Neurosci*. **30**, 15573-15577 (2010). 査読有
- ② Tamura T, Horiuchi D, Chen, Y. C, Sone M, Miyashita T, Saitoe, M, Yoshimura N, Chiang A. S, Okazawa H. *Drosophila* PQBP1 regulates learning acquisition at projection neurons in aversive olfactory conditioning. *J Neurosci*, **30**, 14091-14101 (2010). 査読有
- ③ Matsuno M, Horiuchi J, Tully T, Saitoe M. The *Drosophila* CAM Klingleon is required for long-term memory formation and is regulated by Notch. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**, 310-315 (2009). 査読有
- ④ Horiuchi J, Yamazaki D, Naganos S, Aigaki T, Saitoe M. PKA inhibits a consolidated form of memory in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**, 20976-20981 (2008). 査読有

[学会発表] (計 20 件)

- ① 上野耕平、齊藤 実 遺伝子と行動を繋ぐ脳機能の蛍光イメージング解析。「行動は遺伝子でどこまで規定されるか」第 33 回日本分子生物学会年会ワークショップ

ップ (神戸 2010.12.8)

- ② 松野元美、齊藤 実 ショウジョウバエ細胞接着因子 Klingleon を介した神経・グリア相互作用は長期記憶形成に必要なグリアでの転写を調節する。第 33 回日本分子生物学会年会 (神戸 2010.12.7)

- ③ 齊藤 実 加齢に伴う記憶力低下の分子機序 年齢軸生体恒常性研究会シンポジウム 年齢・健康・疾患-生命の統合的理解にむけて (つくば 2010.3.5)

[図書] (計 1 件)

- ① Horiuchi J, Saitoe M. (2008). Modeling cognitive and neurodegenerative disorders in *Drosophila melanogaster*. In *Sourcebook of model organisms in biomedical research*. (Ed. by Michel Conn). Humana Press. pp121-128.

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称: 加齢性記憶障害の治療用及び予防用医薬組成物

発明者: 齊藤実、山崎大介、宮下知之

権利者: 財団法人東京都医学研究機構

種類: 特許

番号: PCT/JP2010/072338

出願年月日: 平成 22 年 12 月 13 日

国内外の別: 国外

名称: 加齢性記憶障害の治療用及び予防用医薬組成物

発明者: 齊藤 実、山崎大介

権利者: 財団法人東京都医学研究機構

種類: 特許

番号: 特願 2009-287741

出願年月日: 平成 21 年 12 月 18 日出願

国内外の別: 国内

名称: 加齢性記憶障害マーカーとしてのリン酸化ピルビン酸カルボキシラーゼ

発明者: 齊藤 実、山崎大介

権利者: 財団法人東京都医学研究機構

種類: 特許

番号: 特願 2009-112761

取得年月日: 平成 21 年 5 月 7 日出願

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]