



東北大学

報道機関 各位

平成 27 年 1 月 29 日

東北大学大学院生命科学研究科

## 短期・長期記憶はそれぞれ独立した ドーパミン神経細胞群によって誘導される

### 【研究概要】

東北大学大学院生命科学研究科の山方恒宏助教と谷本拓教授らの主導した国際チームは、ショウジョウバエにおいて短期記憶と長期記憶がそれぞれ異なる報酬伝達神経群によって誘導されていること、さらにこれらの神経群は共にドーパミンを神経伝達物質として用いますが、「甘み」や「栄養価」という異なる報酬成分を伝えていることを明らかにしました。また長期記憶を誘導する神経群のうち、単一の細胞タイプ（約 10 細胞）のみが長期記憶形成に必要であることを突き止めました。本成果は記憶の長期安定化における細胞内分子・生理メカニズムの解明に向けた重要な足掛かりとなるとともに、記憶障害の治療など医学的応用に向けたモデル系としての発展も期待されます。

本成果は、平成 27 年 1 月 13 日の米国科学アカデミー紀要『*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*』に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、倉田記念日立科学技術財団、及び内藤記念科学振興財団研究助成金の支援を受けて行われました。

### 【研究内容】

#### <背景>

記憶は短い時間しか保持されない「短期記憶」とより長期に渡って保存される「長期記憶」といった異なる記憶成分から構成されています。例えば一夜漬けで覚えた事はテスト後にはすっかり忘れてしまう一方、何度も反復し覚えた事は長く記憶に留まることを私たちは経験的に知っています。一般に長期記憶の形成は学習訓練の繰り返しによって成立し、その分子的、神経生理学的メカニズムが明らかとなりつつあります。

一方、食物や毒といった動物の生存に大きく影響するような物事を学習する場合、一度の訓練によって長期記憶が誘導されることも知られています。しかし一度の学習訓練がどのように長期記憶を誘導するかについてはこれまでよく理解されていませんでした。

連合学習はポジティブな経験（報酬）やネガティブな経験（罰）をそのときの感覚情報と結びつけるような脳内過程です。ショウジョウバエにおいても、匂いとショ糖を同時に提示することで連合学習をさせることができます。特にショ糖による報酬記憶は、一度の訓練によって長期記憶となることが知られています。これまで本研究グループの研究により、ショウジョウバエ脳の PAM（パム）クラスターと呼ばれる 120 個ほどのドーパミン細胞のグループが糖報酬情報を、連合記憶が形成されるキノコ体と呼ばれる脳構造に伝達することがわかっていました。また報酬短期・長期記憶の両者はキノコ体内の別の場所で処理されることも報告されていました。本研究では、キノコ体での短期・長期記憶の形成が、独立した報酬細胞群によって誘導されることを行動遺伝学的手法によって調べました。

#### <手法と成果>

ハエでは GAL4/UAS システム[1]を用い、行動中のハエの神経細胞を非侵襲的に活性化[2]、及び不活化[3]できます。この神経操作を学習行動中のハエに行ったところ、PAM 細胞内に報酬短期・長期記憶を特異的に誘導する異なる細胞グループがあることを見出しました。神経の形態学的な解析により、これらの細胞グループはキノコ体の異なる分画をターゲットとしていることが分かりました（図 1）。またそれぞれの細胞グループはショ糖報酬の甘さと栄養に関わる情報を特異的に伝達していることも明らかとなりました。さらに長期記憶を誘導する細胞グループのうち、キノコ体の  $\alpha$  葉と呼ばれる領域に投射する PAM 細胞が栄養に関わる報酬情報を伝達し、長期記憶の形成を促していることを突き止めました。以上の結果から、ハエの学習訓練中、ショ糖報酬は異なる PAM 細胞グループを活性化させることで、報酬短期・長期記憶を並列的に形成させていることが示されました。ハエの生存にとって重要な栄養情報を味情報とは独立に長期記憶に保存するメカニズムは、生態学的に理に適っていると考えられます。

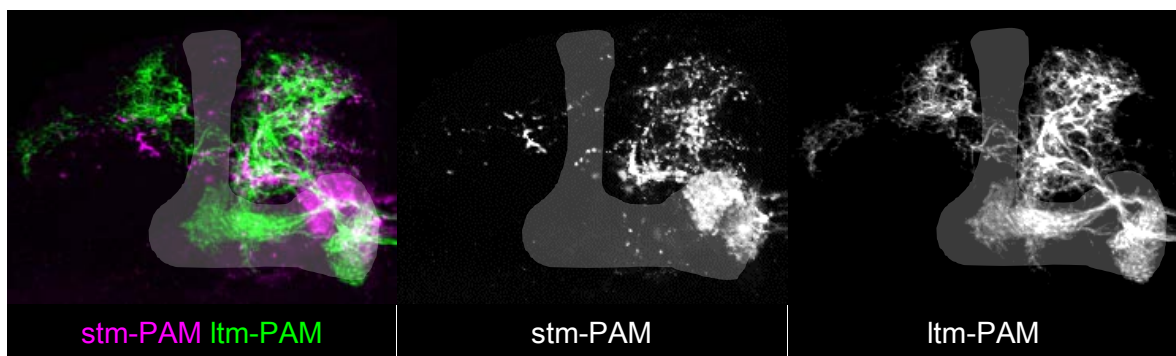


図 1 報酬短期記憶を誘導する PAM 細胞群 (stm-PAM 左図マゼンダ 中図) と長期記憶を誘導する PAM 細胞群 (ltm-PAM 左図緑 右図)。各図白の影はキノコ体の位置。

### 【用語説明】

[1]GAL4/UAS システム：GAL4 タンパクは、UAS と呼ばれる DNA 配列に連なる遺伝子の発現を誘導する転写調節因子。GFP（クラゲ蛍光色素）などの遺伝子を UAS につなげた組み替え DNA を持つハエを GAL4 システムと掛け合わせると、次世代の個体では、GAL4 が発現している細胞のみで GFP などが発現し、その細胞の位置や形態を調べることができる。

[2]神経の人工活性化：温度感受性陽イオンチャネル (*dTrpA1*) は 30°C 程度の温度によって神経の活性化を一過的に引き起こすことができる。これを GAL4/UAS システムを用いて任意の PAM 細胞に発現させるとその細胞の人工活性化が可能となる。この PAM 細胞の人工活性化を匂い提示と組み合わせることで、匂いとショ糖報酬の対提示を模した、“記憶誘導実験”が可能となる。

[3]神経の人工不活化：ダイナミン GTPase の温度感受性優性変異体 (*Shits*) は神経伝達の肝であるシナプス小胞のリサイクルを温度依存的 (32°C 程度で抑制) に一過的に抑制することができる。これを GAL4/UAS システムを用いて任意の PAM 細胞に発現させるとその細胞の人工不活化が可能となる。この PAM 細胞の不活化を匂い - ショ糖学習中のハエにおいて行うことで、報酬情報の脳内伝達を遮断し記憶形成を阻害することができる。

### 【論文題目】

Yamagata N, Ichinose T, Aso Y, Plaçais PY, Friedrich AB, Sima RJ, Preat T, Rubin GM, Tanimoto H. Distinct dopamine neurons mediate reward signals for short- and long-term memories. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Jan 13;112(2):578-83. doi:10.1073/pnas.1421930112.

お問い合わせ先

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科神経行動学分野

担当 教授 谷本 拓 (たにもと ひろむ)

助教 山方 恒宏 (やまがた のぶひろ)

電話番号：022-217-6223

E メール：hiromut@m.tohoku.ac.jp (谷本)

yamagata@m.tohoku.ac.jp (山方)

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号：022-217-6193

E メール：lifsci-pr@ige.tohoku.ac.jp