

神経細胞のゲノム再構成が学習や記憶を制御する
～小脳における学習・記憶形成メカニズムの発見～

研究成果のポイント

1. 小脳の anterior dorsal cerebellar vermis (ADCV、前葉背側虫部)における顆粒細胞^{※1)}が学習と記憶に重要な役割を果たすことを発見しました。
2. 知覚経験によって神経細胞のゲノム高次構造の再構成が促され、適切な遺伝子発現を誘導することにより、学習や記憶が形成されることがわかりました。
3. 学習や記憶とゲノム高次構造との関連性を明らかにした、初めての研究成果です。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 山田朋子助教らの研究グループは、ワシントン大学（米国）医学部のBonni博士らとの共同研究によって、学習や記憶の形成に参与する新たな遺伝子制御のメカニズムを明らかにしました。

哺乳類の小脳で記憶が形成されるメカニズムについては、感覚刺激がどのように神経細胞の核内における遺伝子発現を誘導し、学習や記憶を可能にするのかこれまでよくわかっていませんでした。しかしながら近年、遺伝情報の元であるゲノムDNAはただのひも状ではなく、機能的に整理された高次構造をとって核内に収納されていることが報告されています。そこで本研究では、神経細胞におけるゲノム高次構造に注目した新しいアプローチを試みました。

本研究ではまず、進化的に保存された驚愕反射を用いて、マウスの小脳依存的な学習と記憶の行動実験を構築しました。そして光遺伝学^{※2)}やイメージング実験^{※3)}により、小脳のanterior dorsal cerebellar vermis (ADCV、前葉背側虫部)における顆粒細胞が、その学習と記憶に必要であることを見出しました。さらに、ADCVの顆粒細胞の遺伝子発現やゲノム状態、ヒストン修飾やゲノムの高次構造など、をシーケンス技術で解析したところ、マウスの小脳の顆粒細胞において、知覚経験によってゲノムの高次構造の再構成が促され、適切な遺伝子発現を誘導することを発見し、その遺伝子群の同定にも成功しました。以上の結果から、これらの遺伝子群の核内における制御が、マウスの学習と記憶に重要な役割を果たすことを示しました。

本研究の成果は、2019年5月8日付「Nature」でオンライン公開される予定です。

* 本研究は、科学研究費補助金若手研究(A)「神経分化や行動による遺伝子発現とヒストンH2A.zによるエピジェネティック制御」（研究期間：平成29～32年度）と筑波大学テニュアトラック普及・定着事業（平成28～32年度）によって実施されました。

研究の背景

神経生物学において、マウスを用いて適切な行動実験を構築し、それを用いて詳細なメカニズムの解析をすることは非常に重要です。マウスを用いたこれまでの多くの行動実験より、学習と記憶において神経細胞に様々な変化、細胞の形態変化や新たなシナプスの構築などが起こることが知られています。しかし、それらを可能にする細胞内のメカニズム、特に RNA が合成されるメカニズムについては未だよくわかっていません。特に、外界からの感覚刺激がどのように神経細胞の核内における RNA 合成、つまり遺伝子発現を誘導するのか、そしてその時にゲノムにどのような変化が起こるのかは、あまり研究されてきませんでした。

研究内容と成果

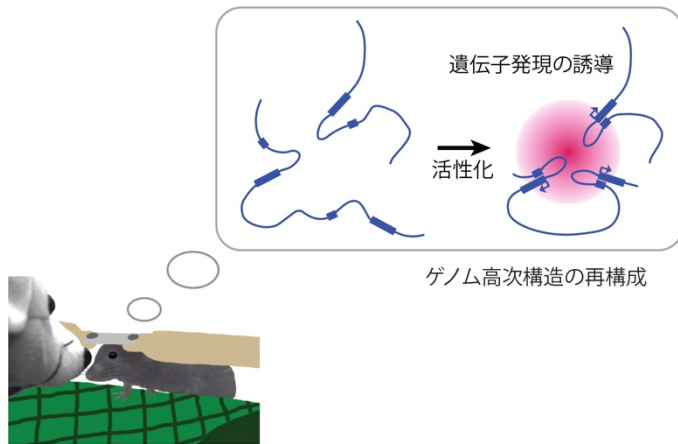
本研究では、進化的に保存された驚愕反射を用い、パプロフの犬に代表されるような、学習と記憶を調べる「条件付け」の行動実験を構築しました。マウスの鼻先にラットやキツネのおもちゃを急に近づけると、マウスは驚いて後ずさりします。これは進化の過程で保存された、天敵から逃げる反応です。行動実験では、おもちゃを近づける刺激の約 0.1 秒前に青色ライトを点灯し、このライト／おもちゃ刺激を 1 日 80 回繰り返しました。するとマウスは、おもちゃが近づいてくるより前の、ライト点灯時に後ずさるようになり、5 日間の訓練後には、おもちゃ刺激なしでライトの点灯だけで後ずさるようになりました。光遺伝学やイメージング、また阻害剤を用いた実験より、この行動は小脳依存的であることがわかりました。また、この学習と記憶には、小脳の前葉背側虫部(ADCV)の顆粒細胞が重要な役割を果たすことを見出しました。次に、行動実験と光遺伝学を用いて、神経細胞の詳細な解析、主に遺伝子発現解析とゲノム解析を行いました。その結果、マウスの小脳において、知覚経験によってゲノムの高次構造の再構成が促され、適切な遺伝子発現を誘導することを発見し、またその関連遺伝子群の同定に成功しました（参考図）。

近年、遺伝情報の元であるゲノム DNA は、単なるひも状ではなく、機能的に整理された高次構造をとって核内に収納されていることが分かってきていますが、学習と記憶におけるゲノム高次構造に関する知見は未だ報告されていません。本研究により、ゲノムの再構成がマウスの学習と記憶に重要な役割を果たすことが示されました。

今後の展開

今後、哺乳類の脳の神経細胞内でゲノム高次構造の再構成が起こるメカニズムについて、明らかにしていく予定です。将来的には、記憶の構築における神経細胞の振る舞いを知ることで、加齢や様々な疾患に伴う記憶の低下や学習障害に対する対処法を、細胞レベルで見い出すことを目指します。

参考図



おもちゃ(左)を用いたマウス(右)の
驚愕条件付け実験における学習と記憶

図 条件付け実験による知覚経験によってマウスの脳の神経細胞内ではゲノムの高次構造が再構成され、適切な遺伝子発現を誘導する。そしてそれらがマウスの学習と記憶を可能にする。

用語解説

注1) 顆粒細胞

小脳皮質に存在する神経細胞の一つで、脳全体の神経細胞の中で最も数が多い。

注2) 光遺伝学

光によって活性化されるタンパク質を用いて神経細胞の活性化を人為的に制御する方法。

注3) イメージング実験

具体的には細胞内のカルシウムイオンの濃度変化を調べるカルシウムイメージングを用いた。これを用いると、生きているマウスの行動実験時に神経細胞の活性化を解析することができる。

掲載論文

【題名】 Sensory Experience Remodels Genome Architecture in Neural Circuit to Drive Motor Learning

(神経回路において知覚経験がゲノム高次構造の再構築を促し、学習と記憶を誘導する)

【著者名】 Tomoko Yamada, Yue Yang, Pamela Valnegri, Ivan Juric, Armen Abnoui, Kelly H. Markwalter, Arden N. Guthrie, Abigail Godec, Anna Oldenborg, Ming Hu, Timothy E. Holy, Azad Bonni

【掲載誌】 Nature (DOI: 10.1038/s41586-019-1190-7)

問い合わせ先

山田 朋子 (やまだ ともこ)

筑波大学 医学医療系 助教