

# 線虫の学習異常とアルツハイマー病の 関連タンパク質が結びついた！

飯野 雄一

線虫は、土壤中の化学物質や匂いの存在、温度、酸素濃度といった情報を統合して記憶することで、餌のありかや危険物の存在を探し当てる。学習の研究分野では、線虫のこうした行動を用いた解析が盛んに行われているが、東京大学大学院理学系研究科の飯野雄一教授は、先天的に正常な学習ができない線虫の変異体を解析することで、意外な遺伝子の異常を突き止めた。

## 塩を手がかりに線虫の化学走性学習変異体を作製

**Nature Digest** — なぜ線虫の学習に興味をもたれたのでしょうか？

**飯野** — 私はもともと酵母の孢子形成の研究をしていたのですが、学習領域の草分け的存在であるエリック・カンデル博士（2000年にノーベル医学・生理学賞を受賞）の研究室に留学したことをきっかけに学習の研究を始めました。当時のカンデル博士は実験動物としてアメフラシを使っておられ、ほかの研究者による生理学領域などの成果を、自らの学習研究に演繹するといった手法を用いていました。一方、私は、まず学習に関与する行動が異常になった個体を集め、次にその遺伝的な背景を探るという「遺伝学の手法」を用いたと考えました。それには、線虫 (*C. elegans*) が最適だと考えたのです (図1)。

線虫はどの土壤中にもみられるありふれた動物ですが、細胞が全部で1000ほどしかなく、それぞれの細胞が分化するようすなどを、発生段階から肉眼で観察することができます。私が研究を始めたころに、どの細胞がどのように分化していくかという細胞の系譜がすべて明らかにされたほか、

1998年には全ゲノム(約100Mb)が完全に読まれ、遺伝子や配列のデータが飛躍的に充実しました。もし線虫に行動の異常が見つければ、これらの情報をもとに、その原因となる遺伝子や遺伝子発現の部位を比較的容易に特定できると考えたのです。

**ND** — 線虫は何をどういうふうに学習するのでしょうか？

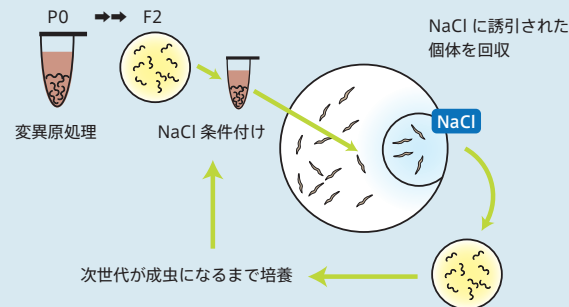
**飯野** — 土壤中の暗い空間で生活する野生の線虫は、無機塩類の濃度や有機化合物の匂い、温度、浸透圧などを手がかりにして、餌を探したり、病原性細菌などの危険物から回避したりしています。このとき、それぞれの手がかりに引き寄せられたり、逆に回避したりすることを「走性」といいます。走性を利用すると、ある特定の手がかりとストレス条件とを組み合わせると学習(連合学習)させることができます。例えば、線虫はもともと塩化ナトリウム(以下、塩)を好む性質をもちます。ところが、飢餓状態にして「塩だけで餌はない状態」にすると、線虫は「塩があっても餌は得られない」という経験をし、このことを記憶することで、二度と食塩に引き寄せられなくなります<sup>1</sup>。塩のように手がかりが化学物質の場合は「化学走性学習」といいますが、温度の高低を手がかりにした温度走性学習などをさせることも可能です。

**ND** — 今回のカルシネン発見に結びついた学習とは？

**飯野** — 私たちは、線虫に変異原を与えて突然変異を誘発し



図1 線虫 (*C. elegans*)。体長は1ミリほどで、透き通ったひものような体をもつ。



## F2 1万匹をスクリーニング → 数系統の候補株を獲得

図2 化学走性学習変異体のスクリーニング。約1万匹を対象に、実験を何度繰り返しても塩に寄ってしまう変異体(数匹)を集め、それらをさらに自家受精させることで化学走性学習変異体の候補とした。

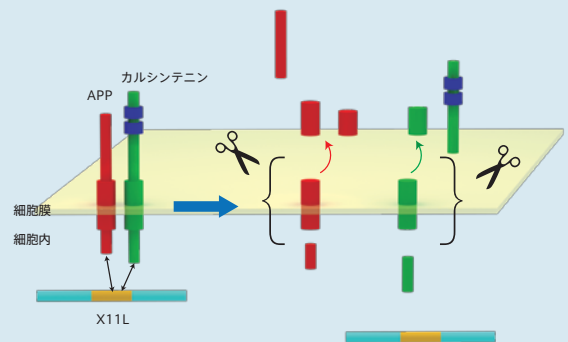
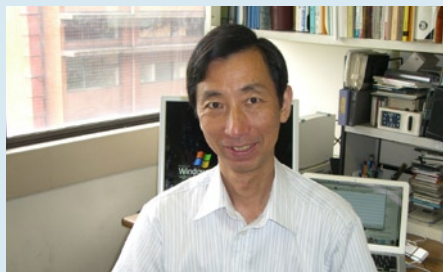


図3 哺乳類におけるカルシネンタンパク質の機能。カルシネンタンパク質は、足場となるタンパク質 X11L を介して APP と結合する。その後、カルシネンと APP は、ともに酵素によって断片化され、その一部は細胞から遊離する。



飯野雄一 (いいの・ゆういち) / 東京大学大学院理学系研究科教授。理学博士。1958年、福岡県生まれ。1982年、東京大学理学部生物科学科卒業。1987年、東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了。学術振興会特別研究員ののち、1988年10月よりコロンビア大学博士研究員。1990年10月より、東京大学理学部助手、講師を経て、1998年6月より東京大学遺伝子実験施設助教授。2007年9月より現職。

1982年に東京大学大学院入学後、山本正幸教授の指導の下に酵母の減数分裂、胞子形成機構の分子遺伝学的研究に従事。1998年、コロンビア大学留学時に、エリック・カンデル教授の下で神経科学に転向。アメフラシの神経可塑性に関わる遺伝子の探索を行う。帰国後、酵母の研究と線虫の研究を平行して進める。遺伝子実験施設に異動の後、専ら、線虫の行動遺伝学、特に化学走性と学習の機構の研究を進めている。

たうえで行動に異常を示す個体を選び出し、その遺伝子の同定やタンパク質の解析を進めています。その一環として、「塩、餌、飢餓状態」を用いた一連の実験をしたところ、塩があっても餌が得られないという経験をしたにもかかわらず、それを記憶できずに、後ほど再び「塩だけで餌のない部位」に引き寄せられてしまう線虫を見つけることができました。約1万匹を対象に、何度繰り返しても塩に寄ってしまう数匹だけを集め、さらに自家受精させることでサンプル個体を増やした結果、得られたのです(図2)。次に、これらの変異体を対象に、変異した遺伝子のありかと配列の異常を調べてみました。その結果、出てきたのが線虫のカルシンテニンの相同遺伝子の異常だったのです<sup>2</sup>。

### 思いがけずアルツハイマー病のAPPとつながった

**ND** — カルシンテニンとはどのような遺伝子なのでしょう?

**飯野** — 実は、カルシンテニンの同定は、まったくの想定外で、私はこの遺伝子の存在すら知りませんでした。逆にいうと、こういったまったく予知し得ない遺伝子をつり上げられるというのが、私たちの実験系の醍醐味でもあります。さっそく、データベース等で照合したところ、カルシンテニンタンパク質は細胞膜を貫通するタイプのもので、「足場となるタンパク質(X11L)」を介して、アルツハイマー病と密接な関連があるとされるAPPという別のタンパク質と結合することがわかりました(図3)。その後、APPはいくつかに切断されるのですが、アルツハイマー病患者の脳では、この断片の1つであるアミロイドβが異常に蓄積してしまい「老人斑」となることが知られています。このあたりについては、アルツハイマー病が専門の北海道大学大学院薬学研究所の鈴木利治教授が詳しく研究されていて、カルシンテニン(カルシンテニンタンパク質には複数のよび名があり、鈴木教授はアルカディンと名づけている)、APP、X11Lの三者が複合体を形成してしまうと、カルシンテニンおよびAPPの切り出しと断片化がうまくいかなることを明らかにされています。

さらに私たちは、線虫のカルシンテニン遺伝子がいくつかのドメインをもち、今回の変異体は、その1つであるLG/LNSドメイン中のただ1つのアミノ酸がほかのものに置き換わっていることも突き止めました<sup>3</sup>。同時に、線虫でもカルシンテニンタンパク質が切断され、その一部が細胞の外に分泌される必要があることも明らかにしましたが、断片が細胞外でどのよ

うな機能を発揮するののかについてはまだ不明です。ただし、「カルシンテニンは線虫のさまざまな細胞で広く発現しているが、このうち学習行動に関与しているのは、塩の受容体をもつ感覚神経細胞だけだ」ということがわかってきました<sup>3</sup>。つまり、この感覚神経細胞にさえ発現すれば、ほかの細胞でまったく発現しなくても学習には影響を与えないということです。このことは、実際の行動実験でも確かめることができました。

**ND** — 今回の成果はアルツハイマー病の治療にもつながるのでしょうか?

**飯野** — 直接つながるかどうかはわかりません。ただし、APPの切り出しと断片化については、鈴木教授のチームをはじめ、世界中の研究者が解明を急いでいます。

**ND** — 今後の研究の課題は?

**飯野** — まずは、カルシンテニンタンパク質の断片が細胞外でどのように機能しているのかを突き止め、どのようなネットワークを介して塩の回避行動につながるのかを突き止めたいと考えています。これまでに私たちは、インスリン受容体遺伝子に変異した線虫も塩に引き寄せられる学習異常を示すことや、PTENという酵素の遺伝子の変異体では学習していないのにあたかも学習したかのように塩を回避する行動をとることなども明らかにしており<sup>2</sup>、こうした変異体のさらなる解析によって、感覚神経細胞内でどのような分子のやりとりが行われているのかについても検討していきたいと思っています。そのためには、1つの細胞を取り出して観察したり、細胞に電極を差し込んで電位を測ったりできるとよいのですが、残念ながら線虫ではそのようなことができません。代替として、蛍光プローブで神経細胞を光らせてイメージングする技術などがますます発展していくことを期待しています。線虫の実験系はごく単純なものですが、そこからより複雑な学習や行動に結びつけることができ、普遍的な学習の制御機構を検討することができます。もちろんヒトと共通の原理も多くあるわけですが、私にとっての興味は、あくまでも線虫でどうなっているかを理解するということですので、これからも線虫を相手に研究を続けていきたいと思っています。

**ND** — ありがとうございます。 ■

聞き手は西村尚子(サイエンスライター)。

1. Saeki, S. et al. *J. Exp. Biol.* **204**, 1757-1764 (2001)
2. Tomioka, M. et al. *Neuron* **51**, 613-625 (2006)
3. Ikeda, D. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 5260-5265 (2008).