

老化に伴うインスリンシグナルの変化が 記憶低下を引き起こす

研究代表者 殿城 亜矢子

共同研究者 (①氏名、②フリガナ、③ローマ字表記、④所属部局名、⑤職名、⑥専門分野)

①伊藤 素行、②イトウ モトユキ、③Itoh Motoyuki、④大学院薬学研究院、⑤教授、⑥分子細胞生物学



殿城 亜矢子 Tonoki Ayako

大学院薬学研究院助教

専門分野：神経科学

2004年東京大学薬学部卒業、2009年東京大学薬学研究科博士課程修了。米国スクリプス研究所研究員を経て、2012年より現職。

— どのような研究内容か？

私たちのグループは、血糖値の調節や代謝の制御を行うインスリンとインスリン依存的な脂肪細胞内のシグナルが記憶の維持に必要であることを明らかにしました。インスリンの量は加齢に伴って変化することなどから、加齢性記憶低下の原因解明に役立つことが期待されます。

血糖値の調節や代謝の制御を担うインスリンは、細胞膜上にあるインスリンを受け取る受容体（インスリン受容体）に結合し、細胞内にシグナルを伝えることが知られています。このインスリンシグナルは、哺乳類から昆虫を含む無脊椎動物まで進化的に広く保存されています。またインスリンシグナルは、発生や成長、代謝の制御など様々な時期や組織で重要な役割を果たします。近年、インスリンが学習・記憶に関与する可能性や、糖尿病などインスリンの調節異常が記憶低下のリスクファクターとなる可能性が示唆されていました。しかし、インスリンが学習・記憶にどのような役割を果たしているのか、さらには加齢性記憶低下にどのように関与しているかは不明でした。

今回、ショウジョウバエを用いてインスリンが記憶を制御するメカニズムや加齢性記憶低下との関与について調べました。ショウジョウバエは匂いと電気刺激を条件付けすることによって、簡単に学習・記憶能を測定することができます。また、老化したショウジョウバエでは記憶する能力が低下することが知られています。

まず、発生や成長の時期に影響することなく一過的にインスリンシグナルを抑制した個体を作成し、学習・記憶能を測定したところ、インスリンシグナルは記憶を維持するのに必要であることが明らかになりました(図1)。また、インスリ

ン受容体は筋肉、脂肪組織や神経細胞など様々な組織に発現していますが、その中でも脂肪組織におけるインスリン受容体の発現が記憶の維持に必要であることが分かりました。

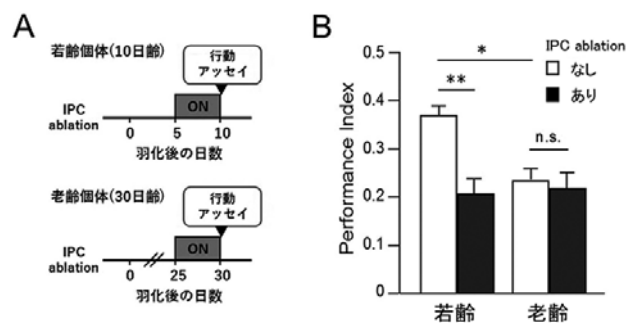


図1 インスリンシグナルは記憶の維持に必要である
 A. インスリン産生細胞 (IPC) に細胞死を一過的に誘導した (IPC ablation) 個体において、記憶行動アッセイをおこなった。若齢個体では羽化後5日目から、老齢個体では羽化後25日目から5日間IPC ablationを行った。
 B. 若齢個体 (10日齢) と老齢個体 (30日齢) それぞれにおいて、IPCに細胞死を一過的に誘導する (IPC ablation) と、若齢個体では記憶が低下するが老齢個体では変化しなかった。

ショウジョウバエでは、インスリンとインスリンによく似たインスリン様成長因子 (IGF) の機能は、ショウジョウバエインスリン様ペプチド (Dilp) 1からDilp8まで8種でまかなわれており、機能分担しています。このうち特にDilp3が記憶の維持に必要であることが明らかとなりました。このDilp3の

発現は老化にともなって特異的に低下することから、老化したショウジョウバエにDilp3を過剰に発現させたところ記憶が向上することが分かりました。

これらのことから、若いショウジョウバエではDilp3と脂肪組織におけるインスリンシグナルの活性化によって記憶が維持される一方で、老化したショウジョウバエではDilp3が低下することで記憶低下が引き起こされていることが明らかになりました(図2)。

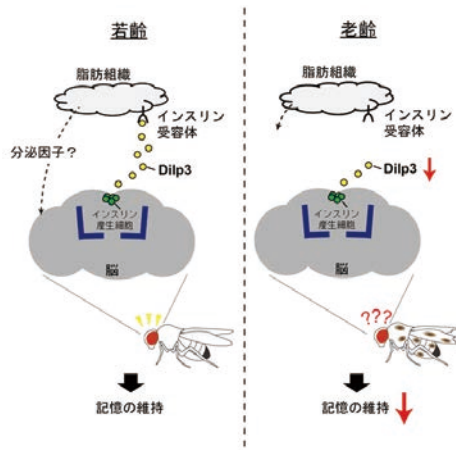


図2 老化に伴う記憶低下と記憶の維持に関するインスリンシグナルの概念図

— 何の役に立つ研究なのか？

今回の結果から、インスリンシグナルの加齢に伴う変化が記憶低下の一因であることが示唆されました。今回の研究成果は学習・記憶の仕組みの解明や加齢性記憶低下の原因解明に貢献します。今後の研究の進展により、今回の研究成果が認知症の治療に役立つことが期待されます。

— 今後の計画は？

モデル動物としてのショウジョウバエの利点を最大限に活かして、学習・記憶の仕組みや老化による記憶低下の仕組みを明らかにしていきたいと思っています。

— 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶ [千葉大学大学院薬学研究院生化学研究室](#)

— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

Age-related changes in insulin-like signaling lead to intermediate-term memory impairment in *Drosophila*. *Cell Reports*, 2017 Feb 14;18(7): 1598-1605. Kento Tanabe, Motoyuki Itoh and Ayako Tonoki

— この研究の「強み」は？

動物の行動は複雑で個体差が大きい上に、老化のスピード

も個体により異なります。また、老化した動物を得るには時間もかかります。そのため、老化に伴う行動の変化や記憶の変化を研究対象にすることは、とても挑戦的な課題であると言えます。この研究で用いているショウジョウバエは寿命が2か月と短く老齢個体を比較的容易に得ることができます。また、記憶アッセイもシンプルかつロバストであるため、老化に伴う行動の変化や記憶の変化を比較的安定した系で研究することが可能です。

— 研究への意気込みは？

ショウジョウバエで明らかにした老化に伴う行動の変化や記憶の変化の知見について他のモデル動物やヒト老化脳に適用し、老化に伴う脳機能の変化に関する共通原理を明らかにしていきたいと考えています。

— 学生や若手研究者へのメッセージ

自身が抱くクエスチョンを動物に投げかけ、その答えを素直に聞く。簡単なようで難しくもありますが、それが私たちの研究の醍醐味であり楽しさだと思っています。ハエを用いた老化や記憶の研究に興味のある学生は、ぜひ研究室を覗きに来てください。