



## 神経回路形成因子 LOTUS が記憶機能を制御する ～記憶障害の改善に期待～

～英科学誌『Scientific Reports』に掲載（英国 3 月 3 日 10 時、日本時間 3 月 3 日 19 時付）～

横浜市立大学大学院生命医科学研究科の竹居光太郎教授と東京大学大学院農学生命科学研究科の喜田聡教授の研究グループは、神経回路形成因子 LOTUS が、記憶に関連する脳部位である海馬において神経細胞のつなぎ目であるシナプスの形成を促進し、記憶機能を制御することを発見しました。

### 研究成果のポイント

- 神経回路形成因子 LOTUS が欠損するとシナプスが減少し、記憶機能が低下することが明らかになった。
- LOTUS のさらなる解明により健忘症や認知症の予防と改善に期待

### 研究の背景

高齢者の 5 人に 1 人は認知症を発症する可能性があると言われており、高齢化に伴う記憶障害は大きな社会問題となっています。加齢による記憶障害を引き起こす因子の一つとして Nogo という分子が知られています。Nogo は、その受容体である Nogo 受容体-1 (NgR1) に結合すると、記憶形成に重要な役割を担うシナプスを減少させ、記憶形成能力を低下させる因子として知られています。そして、Nogo や NgR1 は加齢に伴い発現量が増加し、記憶機能も低下することが報告されています。

本研究グループの竹居光太郎教授らは、嗅覚情報を伝える神経回路の形成に重要な分子として神経回路形成因子 LOTUS を 2011 年に発見しました。LOTUS は強力な NgR1 拮抗物質として Nogo の作用を抑制することで、Nogo と NgR1 の結合を介して起こる軸索伸長阻害を遮断し、神経回路形成や神経再生を促進することが明らかとなっていました。また、LOTUS は健常な成人の脳には豊富にありますが、加齢に伴い徐々に減少します。このため、その減少が一因となって記憶機能の低下が起きると想定されますが、シナプス形成や記憶機能に LOTUS がどう影響するかは明らかになっていませんでした。そこで本研究グループの竹居光太郎教授と大学院生の西田遼平らは、LOTUS 遺伝子欠損マウスを用いて、LOTUS がシナプス形成や記憶機能に与える影響について検討しました。

### 研究の内容

野生型マウスと LOTUS 遺伝子欠損 (LOTUS-KO) マウスの海馬培養神経細胞について、そのシナプス密度を解析した結果、野生型と比較して LOTUS-KO マウス由来の細胞ではシナプス密度が有意に減少していました (図上段)。このことは LOTUS がシナプス形成に重要な物質であることを示します。

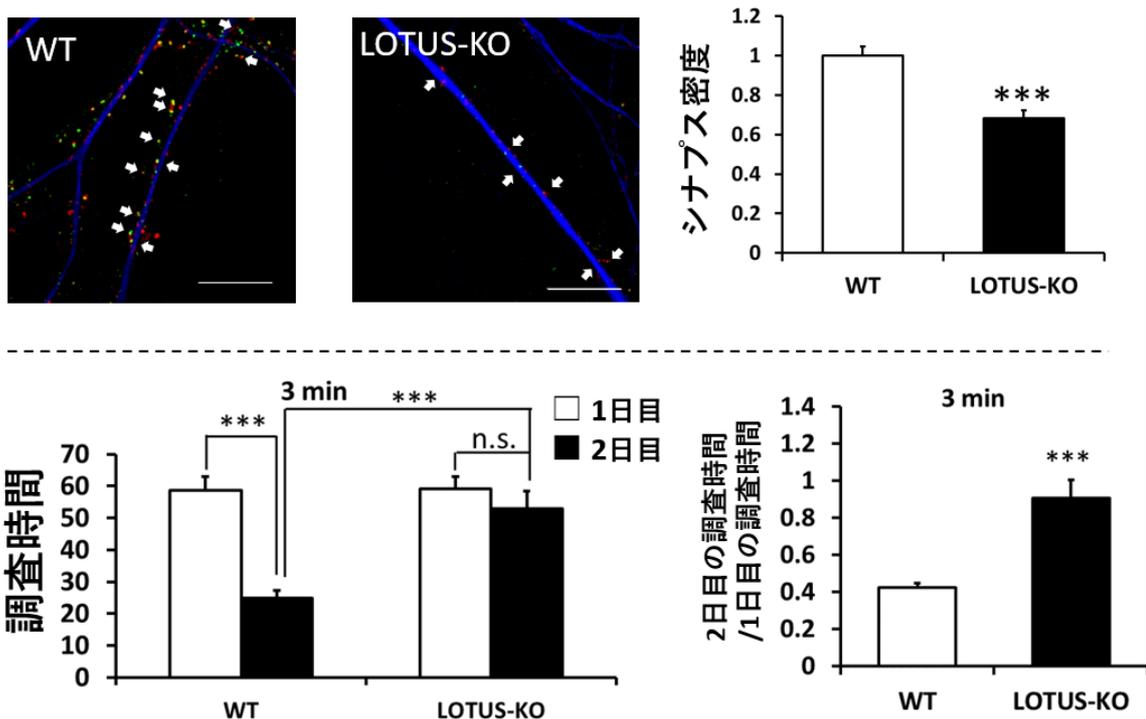


図 各種マウスのシナプス密度と記憶機能 (掲載論文より改変)

上: 各遺伝子型マウスの海馬初代培養細胞を用いたシナプス密度の計測

野生型と比較して LOTUS-KO マウス由来の海馬初代培養細胞はシナプス (矢印) 密度が低い。

下: 各遺伝子型マウスの記憶機能の評価

野生型は1日目の調査時間より2日目の調査時間が減少しているが、LOTUS-KO マウスでは低下は見られなかった。

次に、マウスの記憶能力を測定する行動解析を行いました。記憶機能を解析したいマウス (テストマウス) を初対面のマウス (対面マウス) に合わせると、テストマウスは対面マウスに対して臭いを嗅ぐなどして「調査」をします。その調査時間を測定した24時間後に同じ対面マウスと合わせると、テストマウスがその対面マウスを覚えていると調査時間が短くなり、覚えていないと初回と同じような時間をかけて調査を行うことから、記憶しているかどうか分かります。その結果、野生型マウスでは2日目の調査時間が短くなって対面マウスを覚えているのに対し、LOTUS-KO マウスは1日目と同じ時間をかけていました。このことは LOTUS-KO マウスは記憶機能が低下していることを示します。

以上から、LOTUS が欠損すると記憶形成に重要なシナプスが減少し、記憶機能も低下することが示され、LOTUS は記憶形成に重要な役割を担うことが明らかとなりました。

### 今後の展開

本研究によって LOTUS は記憶形成に対して重要な役割を担うことが判明し、加齢による記憶障害の改善する有力な候補分子であると思われます。しかし、逆に LOTUS が過剰にあると記憶機能が亢進するののかという課題があるため、これに取り組みます。そして、LOTUS が加齢により減少する理由を明らかにし、LOTUS を減少させない、もしくは増加させる方策を考究する必要があります。これらによって、加齢による健忘症や広義の認知症を防ぐ方策が見出されると期待されます。

※本研究成果は英国科学誌『Scientific Reports』に掲載されます。（英国3月3日オンライン）

**LOTUS, an endogenous Nogo receptor antagonist, is involved in synapse and memory formation**

Ryohei Nishida, Yuki Kawaguchi, Junpei Matsubayashi, Rie Ishikawa, Satoshi Kida, & Kohtaro Takei

Scientific Reports, <https://www.nature.com/articles/s41598-021-84106-y>

※この研究は、文部科学省科学研究費補助金により行われました。

**SUSTAINABLE  
DEVELOPMENT  
GOALS** 横浜市立大学は、  
様々な取り組みを  
通じてSDGsの達  
成を目指します。

