



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2025 年 1 月 10 日

報道機関 各位

## 過ぎたるはなお及ばざるがごとし ～“老害”ニューロンが脳機能の老化を引き起こす!?～

### 【本研究のポイント】

- ・線虫の連合学習<sup>注 1)</sup>能力は加齢に伴って減弱する。
- ・加齢に伴って一部のニューロン(神経細胞)が過剰に活性化する。
- ・過剰に活性化したニューロンを除去すると、加齢しても連合学習能が保たれる。
- ・ニューロンの過剰な活性化が連合学習能の老化を引き起こす。

### 【研究概要】

名古屋大学大学院理学研究科の野間 健太郎 准教授らの研究グループは、線虫(*C. elegans*)<sup>注 2)</sup>を用いた研究から、脳機能の老化がニューロンの過剰な活性化により引き起こされることを発見しました。

脳は多数のニューロンが活性化することによってその機能を発揮します。そのため脳機能の老化は、個々のニューロンの機能低下により起こると考えるのが自然かもしれませんが。しかしながら本研究では、加齢に伴ってニューロンが過剰に活性化することによって、線虫の連合学習行動が阻害されることを見出しました。つまり、老化した脳ではニューロンの活性化と抑制のバランスが崩れているようです。

加齢によるニューロンの過剰な活性化は我々ヒトでも報告されています。線虫とヒトは見た目こそ大きく違いますが、設計図(遺伝子)の多くを共有しています。本研究のように線虫を使った老化や学習の研究から、我々の脳機能がどのように老化するのかに関する新たな知見が得られるかもしれません。

本研究成果は、2025年1月7日付米国学術誌『Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)』に掲載されました。



#### 【研究背景と内容】

脳は多くのニューロン(神経細胞)が回路を作って適切に活動することによって、外界からの刺激の情報や体内で起こる出来事の情報进行处理しています。脳機能が老化する原因は、ダメージの蓄積やアルツハイマー病などによって、ニューロンの機能、つまりニューロンの活動が低下することだと考えるのが自然かもしれません。一方でヒトなどにおいて、加齢によるニューロンの過剰な活性化が報告されています。しかしながら、このような過剰な活性化が、加齢による脳機能の低下を引き起こしているのか、あるいは脳機能の低下を補償するために働いているのかという因果関係は不明でした。

老化は長い時間をかけて起こる生命現象なので、詳しい研究には時間がかかります。本研究では、寿命が2週間程度と短く、少ないニューロンで連合学習などの様々な行動を示す線虫(*C. elegans*)を用いて研究を行いました。線虫は見た目こそ我々と大きく異なるものの、設計図(遺伝子)やメカニズムを調べるとヒトと共通する部分を多く持っています。たとえば 2024 年のノーベル生理学・医学賞は、線虫の研究がもとになって我々ヒトにも共通するマイクロ RNA<sup>注3)</sup>の働きが明らかになりました。

線虫はその小さな脳によって連合学習を行うことができます。たとえば、23℃でエサとともに飼育した後に、エサのない温度勾配上に置かれた線虫は、過去の飼育温度(23℃)に向かう温度走性と呼ばれる行動を示します(図1)。一方、23℃でエサがない状

態で飼育すると 23℃には向かいません。このことから線虫は、エサの有無と飼育温度を結び付けて学習していると考えられます。我々は先行研究から、この連合学習能が加齢とともに低下することを見出していました。しかしなぜこのような機能低下が起こるのかは分かっていませんでした。そこで本研究では、雪印メグミルク株式会社（代表取締役社長：佐藤 雅俊、本社：東京都新宿区）の支援を受けて、加齢による連合学習能低下の神経基盤を明らかにすることを目指しました。

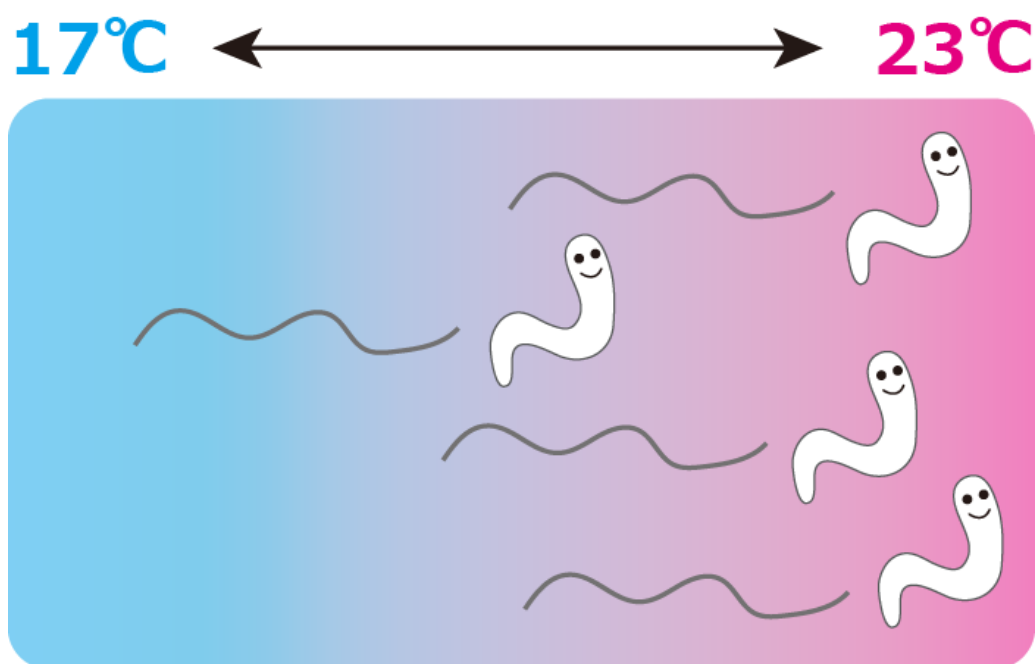


図1 温度走性行動

23℃でエサとともに飼育した線虫は、エサのない温度勾配上で 23℃に向かう。

研究グループは当初、連合学習能が加齢とともに低下する原因は、ニューロンの活動が加齢によって低下するためだと予想していました。しかしながら、予想に反して、若い線虫において連合学習に重要なことが知られていたニューロンの活動は加齢してもあまり変化していませんでした。そこで、関連がありそうなニューロンを除去したときの、加齢線虫の温度走性行動を調べました。すると、AWC 感覚ニューロンあるいは AIA 介在ニューロンを除去することによって、加齢した状態でも温度走性行動ができることが分かりました（図2）。ニューロンを除去することによって温度走性行動、つまり、連合学習行動ができるようになることは、直感に反する驚きでした。さらに、ニューロンの活動を計測してみると、AWC 感覚ニューロンと AIA 介在ニューロンは、加齢に伴って自発的かつ過剰に活性化することが分かりました。このことから我々は、加齢に伴う AWC 感覚ニューロンや AIA 介在ニューロンの過剰な活性化が、正常な神経回路を妨害することによって温度走性行動ができなくなるというモデルを立てました（図3）。

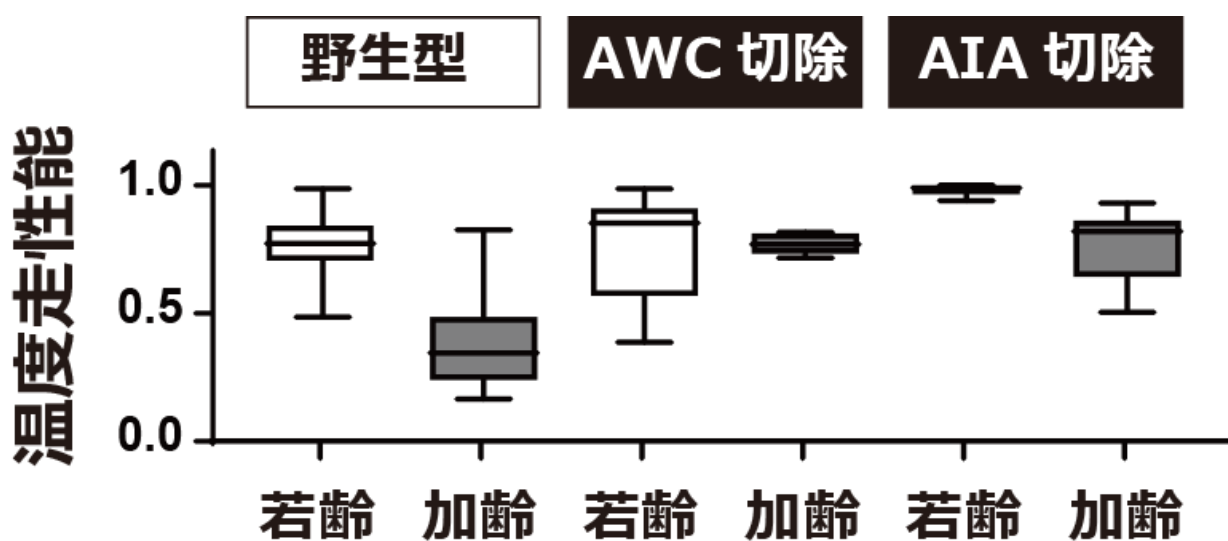


図2 温度走性行動能

野生型では加齢に伴い温度走性行動能が低下するが、AWC や AIA ニューロンを除去した線虫では加齢しても温度走性能が高く保たれる。

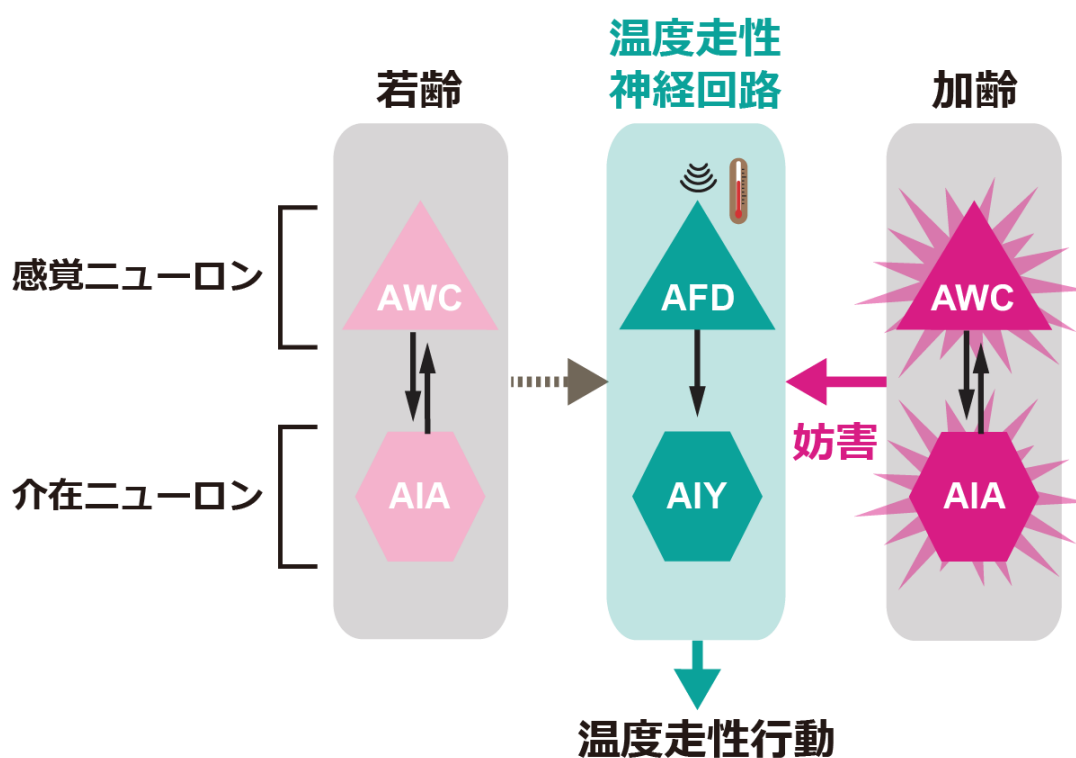


図3 連合学習行動の老化モデル

三角形は感覚ニューロン、六角形は介在ニューロン、細い矢印はニューロン間のコミュニケーションをあらわす。AFDとAIYからなる温度走性行動にとって主要な神経回路は、加齢後も機能が保たれている。しかし、この主要な神経回路は、加齢によって過剰に活動したAWCやAIAニューロンによって妨害されるために、連合学習能が低下すると考えられる。

## 【成果の意義】

本研究の意義は、加齢によって起こる温度走性行動の低下が AWC と AIA ニューロンの過剰な活性化によって起こることを突き止めたことです。若い線虫の AWC ニューロンは、エサがない状態で飼った時にその飼育温度に向かわなくなるために働くニューロンとして知られています。また AWC ニューロンは、線虫の行動にバラつきを生み出す働きがあることも知られています。このような若いときの役割が加齢に伴って破綻することによって、連合学習行動が阻害されるのかもしれませんが、興味深いことに、線虫が若いときに AWC や AIA ニューロンを除去しても、エサのある状態で飼育した線虫の温度走性行動には影響がありません。AWC や AIA ニューロンが若いときに必須ではなく、年をとったときに過剰に活性化して正常な神経回路を妨害する様子からは、「老害」という言葉が想起されます。もしかすると加齢したヒトの脳内でも、「老害」ニューロンが働いて活性化と抑制のバランスが崩れ、正常な機能が失われているのかもしれません。

## 【用語説明】

注 1) 連合学習:

動物が二つの刺激を関連付けて学習すること。本研究では、線虫が温度とエサの情報を関連付けて学習し、過去の飼育温度に移動する温度走性行動を連合学習の指標として用いた。

注 2) *C. elegans*:

非感染性の線形動物で生物学の研究に広く用いられている。世代時間が3日、寿命が2週間程度と短く、たった302個の神経細胞を使って様々な行動を示す。さらに体長が1mm程度と小さいことから、多個体を用いた寿命や行動の解析が容易である。これらの利点をいかして、当研究室では線虫を用いて神経機能が老化するメカニズムの解明に取り組んでいる。

注 3) マイクロ RNA:

遺伝子の発現を調節する働きを有する微小な RNA。線虫の発生を研究していた Victor Ambros 博士と Gary Ruvkun 博士によって発見された。その後、線虫だけではなく多くの生物で共通したメカニズムが働いていることが明らかになり、線虫の研究が先導的な役割を果たしたと言える。二人はその功績を讃えられて、2024 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。

## 【論文情報】

雑誌名: Proceedings of the National Academy of Sciences

論文タイトル: Aberrant neuronal hyperactivation causes an age-dependent behavioral decline in *Caenorhabditis elegans*

著者: Binta M. Aleogho, Mizuho Mohri, Moon Sun Jang, Sachio Tsukada, Yana Al-Hebri, Hironori J. Matsuyama, Yuki Tsukada, Ikue Mori, and Kentaro Noma (著者は全て本学の現あるいは元関係者)

DOI: 10.1073/pnas.2412391122

URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2412391122>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。  
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。



東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>