

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K16486

研究課題名(和文) 運動学習の神経機構に対するコルチコトロピン放出ホルモンの役割の解明

研究課題名(英文) The role of corticotropin releasing hormone in acquisition of motor learning

研究代表者

竹内 絵理 (TAKEUCHI, Eri)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第四部・流動研究員

研究者番号：70712777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、運動学習の神経機構に対するコルチコトロピン放出ホルモンの役割について調査することを目的とし、特に内因性のCRHに注目しCRHが運動学習獲得に及ぼす影響について検討した。ストレスを受けたマウスの小脳ではCRH mRNAの発現が上昇した。また、ストレスを受けたマウスはロータロッドテストを用いた運動学習の獲得が亢進し、内因性のCRHは運動学習の獲得にポジティブな影響を与えることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In our previous study, we found that the acquisition of motor learning was enhanced by injection of corticotropin releasing hormone (CRH) into the cerebellum. It suggests that exogenous CRH enhances the acquisition of motor learning. In this study, we focused on the role of endogenous CRH in the acquisition of motor learning. We found that CRH mRNA in the cerebellum was increased after the mice were received restraint stress. Moreover, the mice received restraint stress showed enhanced acquisition of motor learning. These results suggest that endogenous CRH also has a positive effect on motor learning.

研究分野：複合領域 身体教育学

キーワード：コルチコトロピン放出ホルモン 運動学習

1. 研究開始当初の背景

コルチコトロピン放出ホルモン (Corticotropin releasing hormone : CRH あるいはコルチコトロピン放出因子, Corticotropin releasing factor : CRF) は 41 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンで、ストレスを受けると視床下部室傍核から分泌され下垂体前葉を刺激し副腎皮質刺激ホルモンの放出を促す。副腎皮質刺激ホルモンは副腎皮質におけるグルココルチコイドの合成・分泌を促す。このように CRH は視床下部 下垂体 副腎系を介した内分泌系のストレス応答において中心的役割を担っている。また、CRH 産生ニューロンは視床下部以外にも脳内の広範囲に存在し、神経ペプチドとして様々な脳機能に関与することが報告されている。小脳においては、CRH は運動学習の細胞レベルでの基盤メカニズムである長期抑圧の発現に必要であることが報告されている (Miyata et al., 1999)。CRH とストレスや情動行動に関する研究はこれまでに数多くなされてきたが、運動学習に関する研究はほとんどなく、運動学習と CRH の関係についてはほとんど知られていない。また、ストレスを受けると視床下部室傍核ニューロンにおける CRH 産生が高められることが知られているが、ストレスを受けると小脳において CRH の産生が変化するのか、そしてストレスは運動学習の獲得に影響を及ぼすのかについては不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究課題は運動学習の神経機構に対する CRH の役割について調査することを目的とし、特に内在性の CRH の関与に着目して検討している。これまでの研究 (研究課題 26750240) において、運動学習の中核である小脳に外部から CRH を与えるとロータロッドテストを用いた運動学習の獲得が亢進すること、そしてこの効果は CRH 受容体阻害薬を小脳に投与することでキャンセルされることを示してきた。そこで本研究課題では小脳における CRH の運動学習に対する役割について以下の点について調査した。

(1) これまでの研究課題において示してきた小脳への CRH 投与による運動学習獲得の亢進には、外部から与えられた CRH の働きだけでなく内因性の CRH が関与しているのかを検討する。

(2) ストレスを受けると視床下部室傍核における CRH 産生ニューロンの CRH 産生は高められるが、ストレスは小脳における CRH 産生に対して影響を与えるのかを検討する。

(3) ストレスが運動学習の獲得に及ぼす影響について検討する。

3. 研究の方法

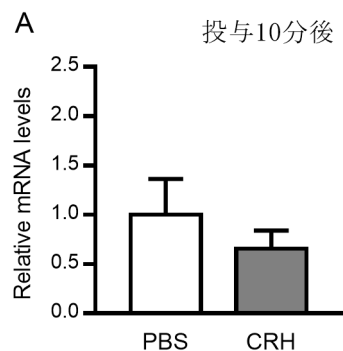
(1) 実験動物として Wistar ラットを用いた。ラット小脳に CRH を局所投与し、qPCR 法を用いて CRH 投与後の小脳における CRH mRNA の発現量を調査した。コントロール群として PBS (リン酸緩衝生理食塩水) を小脳に投与したラットを用いた。小脳のサンプリングは CRH を投与してから 10、20、40 分後に行った。

(2) ストレスにより小脳内の CRH の発現量は変化するのかを調査するために、C57BL/6J マウスを用いてマウスに 2 週間の拘束ストレスを与え、その後行動実験を行った。行動実験後にマウスの小脳をサンプリングし、qPCR 法を用いて小脳における CRH mRNA の発現量を調査した。小脳のサンプリングは CRH を投与してから 10、20、40 分後に行った。コントロール群としてストレスを与えずに同様期間飼育し、その後行動実験を行ったマウス (非ストレス群) を用いた。

(3) ストレスが運動学習の獲得に及ぼす影響について検討した。ロータロッドテストを用いて拘束ストレスを与えたマウス (ストレス群) および非ストレス群のマウスの運動学習の獲得を評価した。ロッドの回転速度は 4rpm から 40rpm に 5 分間かけて加速され、1 試行はマウスがロッドから落ちるまでまたは 5 分経過するまでとし、マウスがロッド上に滞在する時間を計測した。ロータロッドテストは 1 日 4 試行を 3 日間行った。

4. 研究成果

(1) ラット小脳に CRH を投与した 10 分、20 分、40 分後の CRH mRNA 発現量を比較した。これらの時間はこれまでの研究課題における、ロータロッドテスト開始時、課題遂行中、そしてロータロッドテストの全試行が終了していると考えられる時点と一致している。CRH mRNA 発現量は、CRH 投与 10 分、20 分、40 分後において CRH 投与群とコントロール群に有意な差はなかった (図 1)。



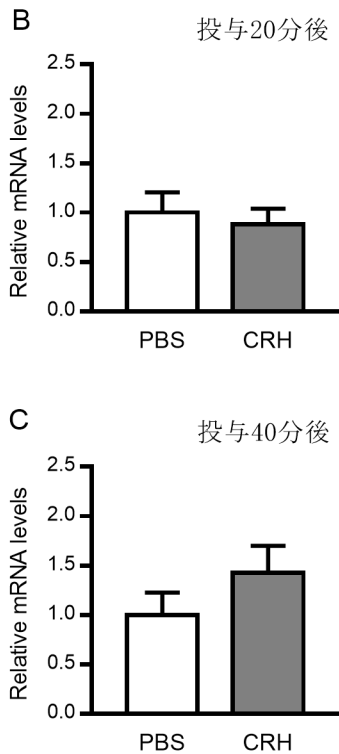


図1. 小脳におけるCRH mRNA発現量

A. CRH投与10分後、B. CRH投与20分後
C. CRH投与40分後のCRH mRNA発現量

このことから、これまでの研究課題において示してきた小脳にCRHを投与した後にみられる運動学習獲得の亢進には、内因性のCRHの影響というより、主に外因性のCRHが作用していることが示唆された。

(2) 2週間の拘束ストレスを受けたマウスと非ストレスマウスにおける小脳のCRH mRNAの発現量を比較したところ、ストレスを受けたマウス的小脳におけるCRH mRNAは非ストレスマウスの発現量よりも有意に増加した(図2)。このことから、ストレスを受けると小脳におけるCRH産生が促進される可能性が示唆された。

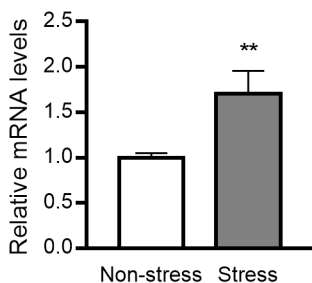


図2. ストレスを後の小脳におけるCRH mRNA発現量

(3) マウスに2週間の拘束ストレスを与え、その後ロータロッドテストを用いて運動学習の獲得を評価した。ストレスを受けたマウスのテスト1日目の結果を非ストレスマウスと比較すると、全4試行において回転するロッド上における滞在時間が長かった(図3)。テスト2日目に関しては、第4試行で非ストレスマウスの滞在時間が追いつくが、1日目同様にストレスを受けたマウスのほうが回転するロッド上の滞在時間が長かった。テスト3日目における両群の滞在時間の推移は類似していた。

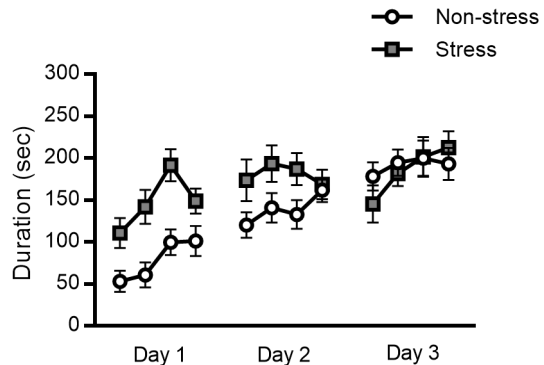


図3. ストレスが運動学習獲得に及ぼす影響

この結果は、小脳へCRHを投与すると運動学習獲得が亢進することを示した先行研究と同様に初期の運動学習獲得が亢進するという結果であった。本研究(2)の結果から、ストレスを受けたマウス的小脳におけるCRH mRNA発現量は増加することから、ストレスを受けたマウス的小脳におけるCRHの発現量が増大し、増加したCRHが運動学習の獲得にポジティブな影響を与えている可能性が示唆される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0件)

[学会発表](計 2件)

Takeuchi E, Hatanaka T, Katoh A, Kimura M. The role of corticotropin releasing factor on motor learning, 10th FENS Forum of Neuroscience, Copenhagen, Denmark, July 2-6, 2016.

Katoh A, Hatanaka T, Kimura M, Takeuchi E. Positive contribution of corticotropin releasing factor on motor learning. 15th MOLECULAR and CELLULAR COGNITION SOCIETY MEETING, San Diego, USA, November 10-11, 2016.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 絵理 (TAKEUCHI, Eri)

国立精神・神経医療研究センター

神経研究所 疾病研究第四部

流動研究員

研究者番号：70712777