

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02221

研究課題名(和文) 経験依存的に海馬左右差が誘導される分子メカニズム

研究課題名(英文) Experience-induced hippocampal asymmetry in rodents

研究代表者

篠原 良章 (Shinohar, Yoshiaki)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：10425423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：当研究課題で得られたデータは、当研究課題と関連する研究課題(20H03295)と内容を統合しながら、現在申請者を筆頭著者とする論文としてバイオアーカイブに送った後、学術誌に投稿中であり、現在はリバイズを行っているところである。2つの科研費研究課題の内容を統合した理由であるが、1)両者はもともと関連が強いこと。2)両側海馬間のみでなく海馬-皮質間の相互作用の方が学術的なインパクトが大きいためであり、こちらの出版を時間的に優先したためである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の左右差や生後の育った環境による脳の変化は、ともに神経科学の研究者のみではなく、一般の方の興味を惹くテーマだと考えており、事実、一般読者向けの科学雑誌に当研究の内容は掲載されたこともある。特に、幼少時の環境がその後長期間に渡って脳の発達に影響を与えるという実験的な事実は育児や社会活動などにも密接につながる。

研究成果の概要(英文)：We integrate our results of this research propose with KAKENHI 20H03295, which aims to investigate the cortico-hippocampal interactions modulated by postnatal stimuli. The reasons are as follows. 1) The comparisons between cortico-hippocampal and bilateral hippocampal interactions have greater scientific significance 2) The interactions between the cortex and hippocampus could cause left-right asymmetry of hippocampal functions. So, we submitted our results of cortico-hippocampal integration in bioRxiv, and now trying to publish the results. Then, we are seeking to publish our result of bilateral hippocampal asymmetry.

研究分野：神経解剖学・神経生理学

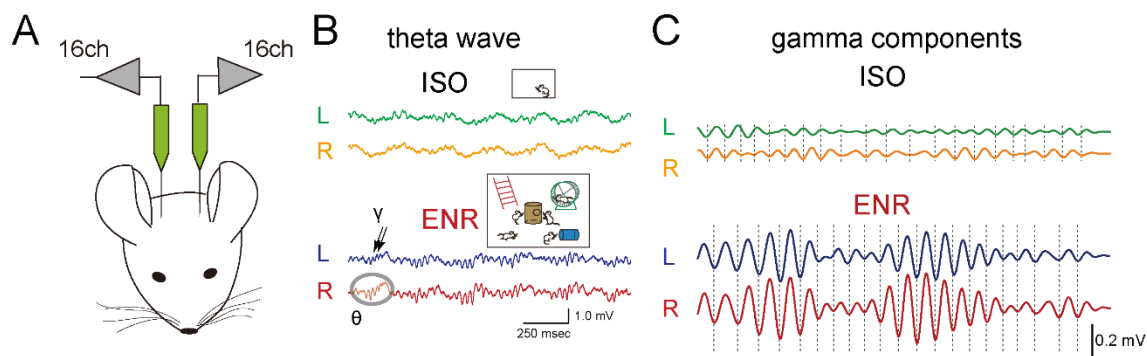
キーワード：海馬 生後環境 左右差

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳の左右差にあることは非常によく知られているが、ヒトでは分子基盤や神経回路基盤はほとんど分かっていない。一方、齧歯類の海馬は、シナプス形態を含む神経回路・脳波などの神経活動・動物の記憶と、多くの点で左右差があることが分かっているが、脳の左右を区別している研究者それほど多くない。この齧歯類の左右差形成は発生期の遺伝プログラムで決まっていることは既に知られている。一方、動物の生後の環境も左右差に形成に影響をもたらすことも知られており、ラットでは生後ラットを豊かな環境(ENR)に入れることで右側 CA1 の海馬 波が左海馬より顕著に増大し、右側のシナプス数も左側より多いという現象は我々の研究で発見された (Shinohara et al., Nat Commun (2013) 下の図 B,C)。しかし、なぜ右海馬が経験依存的に優位になるのか、についてはほとんど分かっていない。



2. 研究の目的

動物の生後の環境は脳の発達に大きな影響を及ぼし、ラットを豊かな環境で飼育すると、学習効果が高まる。我々は豊かな環境で飼育すると、海馬左右で波の振幅が高まり、左右での同期活動も亢進することを上述の論文で報告した。また、右海馬でシナプス数が左海馬より顕著に増大することも示した。しかし、なぜ右海馬が経験依存的に優位になるのか、脳の情報処理にとってどのような意義があるのか、についてはほとんど分かっていない。そのために引き続き豊かな環境でラットを飼育し、その結果生じる海馬の左右差のメカニズムを説き明かすことを目指す。

3. 研究の方法

脳の経験依存的な左右差がどのように生じるのかを、左右差が起きている部位、時間経緯を追うことで明らかにするとともに、薬剤や遺伝子改変マウスで因子を阻害することで、左右差発生にメカニズムに迫る。例えばアストロサイトのカルシウムは経験依存的脳波変化に影響を与えることが我々の実験で見いだされたため (Tanaka et al., J Physiol. (2017))、アストロサイトも経験刺激依存的な脳の変容を起こす1つの要因となる。

豊かな環境でラットを飼育して生じる海馬の左右差について、その原因を検証する。左右差が最も顕著に生じるのはいつであるかを生理学実験から解析して、その部位・時期からサンプルを集め。分子スクリーニングや阻害実験によって左右差の発達に必要な因子を明らかにする。

4. 研究成果

研究課題の予算で購入した機材によって、国際共同研究による論文が出版された (Monai et al., Sci Rep (2021))。また、課題で得られたデータは、当研究課題と関連する研究課題 (20H03295) と内容を統合しながら、現在申請者を筆頭著者とする論文として投稿中であり、現在はリバイズを行っているところである。2つの科研費研究課題の内容を統合した理由であるが、1) 両者ともともと関連が強いこと。2) 両側海馬間のみでなく海馬-皮質間の相互作用の方が学術的なインパクトが大きいためであり、こちらの出版を時間的に優先したためである。実験の結論としては、当研究課題で対象としている両側の海馬間でも (課題 20H03295 のような) 海馬-皮質間でも、領域間の協調活動は動物の に依存していることが明らかになっており、さらに共通の分子メカニズムがその協調活動を強化する役割を果たしているということが分かった。しかし、それ以外にも個別の分子がそれぞれ海馬間、皮質間の環境刺激依存的な協調活動の修飾も行っているようであるため、データの解釈にさらに注意を要すると現在のところ考えている。

なお、課題のために行った実験自体は既に概ね完了しているが、上述のように、海馬-皮質間の

相互作用に及ぼす環境の影響についても統合した形で論文発表を行いたいと考えているため、課題番号 20H03295 で得られた研究費を使用してデータを追加して投稿することを目指したい。これは、現在リバイズ中の論文が受理された後に速やかに行う計画である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka M, Wang X, Mikoshiba K, Hirase H, Shinohara Y.	4. 巻 595
2. 論文標題 “ Rearing-environment-dependent hippocampal local field potential differences in wildtype and inositol trisphosphate receptor type 2 knockout mice. ”	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Physiol	6. 最初と最後の頁 6557-6568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/JP274573	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inagaki T, Fujiwara K, Shinohara Y, Azuma M, Yamazaki R, Mashima M, Sakamoto A, Yashiro T, Ohno N	4. 巻 155
2. 論文標題 Perivascular macrophages produce type I collagen around cerebral small vessels under prolonged hypertension in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histchem Cell Biol	6. 最初と最後の頁 503-512
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s004418-020-01948-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Monai H, Koketsu S, Shinohara Y, Ueki T, Kusk P, Hauglund NL, Samson AJ, Nedergaard M, Hirase H	4. 巻 11
2. 論文標題 Adrenergic inhibition facilitates normalization of extracellular potassium after cortical spreading depolarization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8150-8160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-87609-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 篠原良章 植木孝俊
2. 発表標題 電子顕微鏡画像データからの自動シナプス検出
3. 学会等名 日本解剖学会中部支部学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shinohara Y, Hirase H, Ueki T
2. 発表標題 Left-right asymmetry of the rodent hippocampal synapses and its implications for functional laterality of the hippocampus.
3. 学会等名 日本解剖学会総会（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 篠原良章, 大野伸彦
2. 発表標題 7. 生後環境依存的に変化する神経細胞のシナプス及びミトコンドリアの電子顕微鏡解析
3. 学会等名 日本解剖学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 篠原良章, 加藤圭, 大野伸彦
2. 発表標題 深層学習を用いた電顕画像からのオルガネラ解析の実際
3. 学会等名 日本顕微鏡学会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大野 伸彦 (Ohno Nobuhiko)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
デンマーク	コペンハーゲン大学			