

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16184

研究課題名（和文）海馬神経スパインを介した空間記憶の概日制御メカニズムの解明

研究課題名（英文）Circadian regulation of spatial memory through morphological plasticity of hippocampal dendrites

研究代表者

池野 知子（Ikeno, Tomoko）

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・特別研究員

研究者番号：80791813

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、概日時計がどのようにして認知機能を制御するのかを解明することである。私は、海馬で発現するSCOPという分子が海馬の神経可塑性を通じて認知機能を変化させるという仮説を検証するため、実験を行ってきた。その結果、SCOPの前脳特異的欠損マウス（SCOP cKO）は遠隔空間記憶（2週間の空間記憶）を形成することができず、さらに、空間記憶に重要な海馬領域と遠隔記憶に重要な前帯状皮質領域の神経樹状突起スパインの密度が野生型に比べて低いことも明らかにした。このことはSCOP分子は海馬のスパイン形成に関与しており、スパインの可塑性を通じて空間記憶の形成に関わることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、概日時計がどのようにして記憶・学習といった脳機能の変化を引き起こすのかを解明することである。その結果、私は海馬で発現し、概日時計によって制御されるSCOPという分子が、神経可塑性を通じて空間記憶を変化させることを明らかにした。これまでに独立のものとして研究されていた概日時計、神経可塑性、記憶という現象をひとつの分子に着目することで一連の流れとしてとらえた本研究は非常に意義深く、そのアプローチの仕方は概日時計分野以外の研究にも広く応用できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, I studied whether SCOP, which is circadian-regulated protein in the hippocampus, is involved in the spatial memory regulation through morphological change of hippocampal dendrites. I demonstrated that remote spatial memory was impaired in forebrain-specific knockdown of SCOP (SCOP cKO) mice. In addition, spine density of neuronal dendrites in the hippocampus, which is important for spatial memory, and in the anterior cingulate cortex, which is important for remote memory, in SCOP cKO mice was significantly smaller than that in WT mice. These results suggest that SCOP plays an important role in the regulation of spatial remote memory probably through morphological changes of neuronal dendrites.

研究分野：時間生物学

キーワード：概日時計 空間記憶 海馬 スパイン

1. 研究開始当初の背景

概日時計は約 24 時間の周期性を生み出す内因性の機構で、行動やホルモン分泌などにみられるさまざまな概日リズムを制御している。また、概日時計は感情や学習・記憶といった高次脳機能を制御していることがわかっている。例えば、海馬依存の記憶である新奇物体認識記憶の 24 時間記憶には、海馬の概日時計が重要であることが明らかにされている。一方、別の海馬依存の記憶である空間記憶の概日制御メカニズムの解明は進んでいない。

2. 研究の目的

本研究では、記憶形成の基盤をなしていると考えられている海馬神経のスパイン構造に着目し、スパイン密度にみられる日内リズムがどのようにして概日時計によって制御されているのか、さらにスパイン密度リズムが空間記憶のリズムを生み出しているのかを明らかにすることで、概日時計による空間記憶の制御メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

本研究では、マウスの空間記憶を調べる方法として、モリス水迷路テストを用いた。このテストは数日間のトレーニングとプローブテストからなる。トレーニングでは、水面下に一か所だけプラットフォームが隠されているプールで実験動物を泳がせる。実験動物はプール内を泳ぎ回るうちにプラットフォームを発見し、プールの外側に配置された視覚の手がかりを利用してプラットフォームの位置を記憶する。そのようなトライアルを 1 日 4 回、4 日間繰り返すことでプラットフォームの位置を徐々に覚えていくため、スタートからプラットフォームに到達するまでの時間と移動距離は日毎に短くなっていく。プローブテストでは、プラットフォームが取り除かれたプールで実験動物を 1 分間自由に泳がせる。その際にプラットフォームが配置されていた場所 (ゴール) を横切った回数と、プール全体を 4 分割した領域のうち、プラットフォームが存在していた領域 (ゴールエリア) での滞在時間を記録する。ゴールエリアでの滞在時間の割合がテスト時間の 25% より有意に多ければ、ゴール位置が記憶されていると判断される。さらに、記憶が強いほどゴールを横切った回数とゴールエリアでの滞在時間は多くなる。海馬を除去するとプラットフォームの位置を記憶できないことから、このテストで明らかになる空間記憶は海馬に依存していると考えられている。

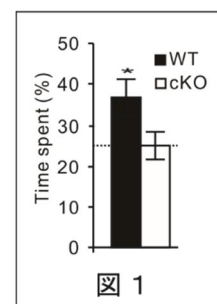
4. 研究成果

これまでの研究において私は、モリス水迷路テストによって示される海馬依存の空間記憶は、24 時間の記憶 (近時記憶) は日内変動を示さないが 2 週間の記憶 (遠隔記憶) は日内変動を示し、明期の半ばに記憶力が低下することを明らかにした。

また、これまでの先行研究から、海馬依存の新奇物体認識記憶には海馬時計が深く関わっており、海馬における SCOP (SCN circadian oscillatory protein) 分子の発現量の概日変動が学習時刻依存的な ERK のリン酸化をもたらすことが重要であることが示された (Shimizu et al. 2016)。空間記憶は海馬によって制御されていることを考えると、SCOP は空間記憶のリズム制御においても重要な役割を果たしている可能性が考えられる。

そこで本研究では、SCOP が海馬特異的にノックアウトされたマウスの空間記憶をモリス水迷路試験によって調べた。野生型 (WT) と海馬特異的なノックアウト (cKO) マウスを 12 時間明期 12 時間暗期の明暗条件で飼育し、明期開始 2 時間後に 0.5 lux の薄明下でトレーニングとプローブテストを行った (トレーニングとプローブテストを行う時間帯は同じ)。4 日間のトレーニングの間、WT と cKO どちらのグループもプラットフォームに到達するまでの時間・移動距離ともに日毎に短縮されており、空間学習ができていた。また、5 日目にプローブテストを行ったところ、どちらのグループもゴールエリアに滞在した割合は 25% よりも有意に高く、グループ間に差はなかった。また、ゴールを横切った回数にもグループ間に差はなかった。次に 24 時間よりも長期の記憶 (遠隔記憶) を調べるため、トレーニング終了の 2 週間後にも同様のプローブテストを行った。その結果、WT グループではゴールエリア滞在時間の割合が 25% よりも有意に高かったが、cKO グループは 25% と有意な差がなかった (図 1)。このことは、SCOP を海馬特異的にノックアウトすると 2 週間の遠隔記憶が形成されなくなることを示している。

また、過去の研究から、モリス水迷路試験でのトレーニング時の水泳パターンは主に 8 つの探索戦略に分類されることが知られており、トレーニングが進むにつれて非空間的なス



トラテジー (thigmotaxis, random search, scanning, chaining) から空間的なストラテジー (indirect search, directed search, focal search, directed finding) へと移っていくことがわかっている。そこで本研究では、トレーニング時のそれぞれのマウスの探索ストラテジーを解析したところ、cKO グループでは用いられる空間的ストラテジーの割合がWT グループに比べて有意に低いことがわかった (図 2)。このことは、cKO グループはトレーニング時の空間探索効率が低いため、結果として遠隔記憶の低下につながると考えられる。

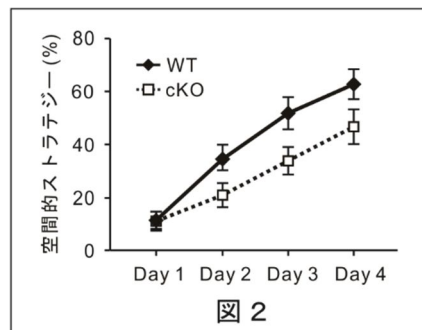


図 2

記憶形成のメカニズムはいまだ大部分が未解明であるが、記憶は興奮性シナプスが形成される神経樹状突起スパインと呼ばれる構造と結びついており、学習によって海馬や遠隔記憶に重要な前脳皮質の神経スパインが増加することがわかっている。そこで本年度は、ゴルジ染色を用いて SCOP cKO と WT のグループ間にスパイン密度の違いがあるかを調べた。その結果、SCOP cKO グループでは海馬、前脳皮質ともにスパイン密度が低下していることがわかった (図 3)。

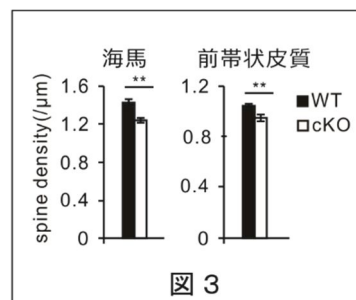


図 3

以上の結果から、SCOP 分子はスパインの形成・維持に関与しており、神経可塑性を変化させることで空間学習・空間記憶のリズムを制御している可能性が考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------