

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月25日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791151

研究課題名（和文） 視覚的物体弁別課題遂行中の嗅周皮質ニューロンにおける  
神経栄養因子3の関与研究課題名（英文） Role of brain derived neurotrophic factor 3 in perirhinal neurons  
during visual object discrimination learning

研究代表者

安部 博史（ABE HIROSHI）

宮崎大学・医学部・講師

研究者番号：20344848

研究成果の概要（和文）：物体についての記憶には、脳の嗅周皮質という領域が重要な役割を果たしていることが知られている。本研究により、ラットにおいて、物体についての記憶を維持することに嗅周皮質における神経栄養因子受容体（TrkB）が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。しかしながら、神経栄養因子3それ自体の投与が物体についての学習や記憶に影響を及ぼすことはなかった。

研究成果の概要（英文）：It is known that the perirhinal cortex in the brain plays some important roles on the memory for objects. This study suggested that neurotrophin receptor (TrkB) would play some important roles on retention of the memory for objects in rats. However, injection of the neurotrophic factor 3 into the perirhinal cortex did not affect the memory for objects.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：嗅周皮質，神経栄養因子，物体弁別

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病では、前脳基底部のコリン作動性ニューロンの損傷がみられ、同ニューロンの入力を失った大脳皮質の機能低下が、アルツハイマー病における認知症状の原因の一つになっていると考えられる（Sivaprakasam, 2006）。アルツハイマー病に見られる記憶障害の一つに、単語、物、顔

や概念についての記憶、すなわち意味記憶（semantic memory）の障害がある（Adlam et al., 2006）。この意味記憶には、海馬が関与しておらず、側頭葉内側部に存在する嗅周皮質が重要な役割を果たしていることが示唆されている（Davies et al., 2004）。我々は、サルやラットを用いた検討によって、ヒトの「意味記憶」に相同であると考えられる「物

体についての記憶」が、海馬損傷後には障害されず、嗅周皮質損傷後に障害されることを明らかにしてきた(Abe et al., 2004a, 2009). さらに、物体についての記憶には、嗅周皮質におけるアセチルコリンの放出と関連した可塑的メカニズムが重要である可能性についても指摘してきた(Abe & Iwasaki, 2001; Abe et al., 2004b). しかしながら、嗅周皮質が海馬とは異なる独自の記憶機能を持つことは、近年になって初めて明らかにされた知見であるため、嗅周皮質における記憶に関与した可塑的メカニズムの解明は、海馬の場合と比較すると極めて不十分である. これまでの実験動物を用いた検討からは、物体についての記憶には、嗅周皮質において長期抑制(LTD; Long-Term Depression. 対象となる神経回路を特定の頻度で刺激すると、その後しばらく神経細胞間の伝達が起こりにくくなる現象)や、脳由来神経栄養因子(BDNF; Brain-Derived Neurotrophic Factor)が機能することの重要性が示唆されている. すなわち、1) 嗅周皮質には、視覚刺激の反復提示にともなって、ニューロン応答が減弱する「反復抑制」という現象が存在し(Brozinsky et al., 2005), 「見たことがあるか否か」という「記憶」の生理学的な基盤になっている. 2) この生体内における「反復抑制」は、嗅周皮質の培養組織切片上で引き起こされる LTD と密接な関係がある(Jo et al., 2006). 3) 嗅周皮質の培養組織切片上で LTD を引き起こすと、BDNF の遊離量が減少し、反対に BDNF 阻害剤や BDNF の受容体である TrkB 受容体の遮断薬を投与すると、嗅周皮質の培養組織切片で LTD を惹起しやすくなる(Aicardi et al., 2004). これらのことから、嗅周皮質内の BDNF の減少は、LTD の惹起に深く関与し、生体における「物体についての記憶」を制御している可能性が予想される. 神経栄養因子には、BDNF だけでなく、神経成長因子(NGF), 神経栄養因子 3 (NT-3), 神経栄養因子 4/5 (NT-4/5) など複数の種類が同定されている. それらの中でも特に、NT-3 は BDNF と同様に、細胞内 Ca<sup>2+</sup> の濃度を上昇させ、それに続く細胞内シグナル伝達経路を賦活させることから、嗅周皮質における LTD や生体における「物体についての記憶」に密接な関与を果たしていることが予想される.

## 2. 研究の目的

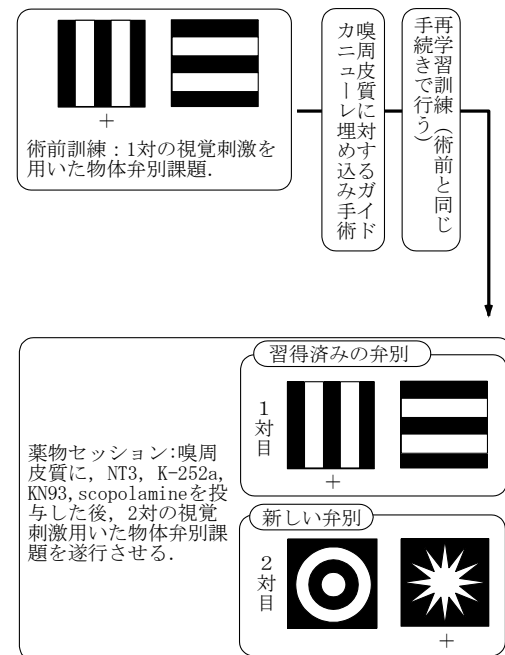
ヒトの「意味記憶」に重要な役割を果たしていると考えられている嗅周皮質における、脳由来神経栄養因子の役割について検討することを目的とする. 具体的には、ヒトの「意味記憶」に相同であると考えられる、ラットの「物体についての記憶」の遂行が、神経栄養因子 3 (NT3), 神経栄養因子受容体 (TrkB) 受容体遮断薬 (K-252a), CaMKII インヒビター、ムスカリン性受容体遮断薬であるスコポラミンの嗅周皮質内微量投与により影響を受けるか否かを検討した.

## 3. 研究の方法

全ての実験は、宮崎大学動物実験委員会の承認を得た上で行った.

被験体: Long-Evans 系の雄ラットを使用した. 手続き: オペラント箱において、タッチパネルを使用した同時的複式物体弁別課題を習得させた. 同時的複式物体弁別課題では、まず、オペラント箱の側面に設置された二つのタッチパネル上に視覚刺激が提示された. ラットが正刺激に鼻先で触れると、二つのパネルの間にある報酬受け皿上に落とされる餌ペレットを得ることができた. 負刺激を選択した場合、室内の明かりが 10 秒間消された. 正刺激と負刺激が左右どちらに表示されるかは、試行毎にランダムとした. 次の試行では、先の試行で用いた視覚刺激とは異なる視覚刺激についての弁別を同様の手続きで行

### 【実験の流れ】



った。このように1対の視覚刺激についての弁別を、15秒の試行間隔で1日1セッション、100試行遂行させた(術前訓練)。学習基準は80%以上の正反応率が2セッション連続することとした。学習基準到達後、マイクロインジェクション法のためのガイドカニューレの嗅周皮質への埋め込み手術を行った。

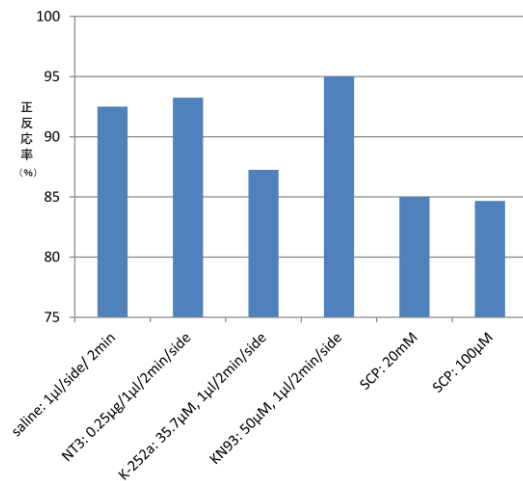
術後3日の回復期間を経たのち、再訓練を行い、術前と同じレベルで弁別が可能であることを確認した。再訓練において、術前と同じレベルの学習基準に到達しているラットに対して、薬物セッションを行った。薬物セッションは、6日間連続、1日1セッション行った。各セッションでは、これまでに習得した1対の視覚刺激についての弁別に対し、新たに1対の視覚刺激の弁別を加え、合計2対の弁別を合計100試行遂行させた。セッションの30分前に、ガイドカニューレに刺入したインジェクションカニューレより、各薬物または溶媒のみを2分間かけて注入した。投与する薬物は、神経栄養因子3(NT3), TrkB受容体遮断薬(K-252a), CaMKIIインヒビター(KN93), アセチルコリン受容体遮断薬(スコポラミン)20mMおよび100 $\mu$ Mとした。いずれか一つの薬物を投与した後に1セッション遂行させた。各被験体は生理食塩水と全ての薬物に関するセッションを6日連続して遂行した。既に習得している1対についての遂行が障害されるか否か、および新しい刺激対についての習得が障害されるか否かについて、遂行成績をもとに吟味した。

#### 4. 研究成果

新しい刺激対に対する弁別は習得されず、チャンスレベル(50%)であったため、薬物の効果を検討することはできなかった。

一方、すでに習得していた刺激対に対する弁別は、TrkB受容体遮断薬、スコポラミン20mMおよび100 $\mu$ Mの嗅周皮質に対する投与により障害された。神経栄養因子3(NT3)およびCaMKIIインヒビターであるKN93の嗅周皮質内投与は同弁別を障害しなかった。これらのことから、嗅周皮質における神経栄養因子受容体がアセチルコリン受容体と同様に、物体に関する記憶に重要な役割を果たしていることが示唆された。また、TrkB受容体はBDNFの受容体であることから、NT3よりもBDNFの関与が強い可能性が示唆さ

れた。



#### 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2件)

1. Hisae Matsuo, Hiroshi Abe\*, Tetsuya Ikeda, Kosuke Ebihara, Ryuichiro Takeda, Toshikazu Nishimori, Yasushi Ishida: Effect of aripiprazole on methamphetamine-induced disruption of latent inhibition in rats. *Journal of Behavioral and Brain Science* 1(3): 167-171 (2011). \*corresponding author 査読有り

2. Kosuke Ebihara, Yasushi Ishida, Ryuichiro Takeda, Hiroshi Abe, Hisae Matsuo, Keiichi Kawai, Yasuhiro Magata, Toshikazu Nishimori: Differential expression of FosB, c-Fos, and Zif268 in forebrain regions after acute or chronic l-DOPA treatment in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 496: 90-94 (2011). 査読有り

[学会発表] (計1件)

1. Hiroshi Abe, Yasushi Ishida, Nodoka Okada, Tsuneo Iwasaki: Functional dissociation between the perirhinal cortex and hippocampus for reference memory

performance on object and place  
discrimination tasks in rats. 40th Annual  
Meeting, Society For Neuroscience, Nov.  
13-17, 2010, San Diego.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安部 博史 (ABE HIROSHI)  
宮崎大学・医学部・講師  
研究者番号：20344848

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし