

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：37109

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500805

研究課題名(和文) 乳仔期の甲状腺ホルモン阻害による記憶過程の破綻に抗する運動効果の解明

研究課題名(英文) Effects of chronic exercise on spatial memory in rats of neonatal hypothyroidism.

研究代表者

中野 裕史 (NAKANO, HIROSHI)

中村学園大学・教育学部・准教授

研究者番号：60301678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、乳仔期に甲状腺ホルモンを阻害して記憶過程を破綻させたラット(PTUラット)を用いて、嫌悪刺激による空間記憶獲得後の運動が脳由来神経栄養因子(BDNF)及びその受容体(TrkB)の発現変化と記憶の消去を惹起するかどうかを検証した。正常ラットでは、獲得した空間記憶の保持が走運動により低下し、その際、海馬背側部のBDNFが増加していた。PTUラットでも、獲得した空間記憶の保持が走運動により低下しており、海馬背側部ではBDNFではなくTrkBが増加していた。嫌悪刺激による空間記憶は運動により消去されること、また、PTUラットでは消去のメカニズムが異なることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify whether chronic exercise after the spatial memory acquisition by aversive stimulation causes extinction of the spatial memory and changes of protein expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor TrkB using rats induced hypothyroidism in the neonatal period. In normal rats, the retention of the spatial memory by Morris water maze (MWM) has been reduced after chronic running exercise, and BDNF in dorsal hippocampus has increased. In hypothyroid rat, the retention of the spatial memory by MWM has been reduced after chronic running exercise, and TrkB in the dorsal hippocampus has increased. It was suggested that chronic exercise after spatial memory acquisition by aversive stimulation would cause extinction of the spatial memory, and mechanisms of the extinction of the spatial memory in hypothyroid rats would be different from that in normal rats.

研究分野：スポーツ生理学

キーワード：運動 甲状腺ホルモン 空間記憶 記憶消去 モリス水迷路

1. 研究開始当初の背景

乳仔期に甲状腺ホルモンを阻害したラットでは高架式十字迷路における多動と不安傾向の減弱、ロータロッドにおける協調運動障害、モリス水迷路課題における学習・記憶能力の低下と記憶した場所への固執傾向などが認められ、それらの行動に関係が深い脳部位での脳由来神経栄養因子 (BDNF) とその受容体のタンパク発現の低下が認められる。

これらのラットに4週間の走運動を実施すると、走運動後に海馬での BDNF タンパク発現の増加とともにモリス水迷路課題における学習・記憶能力が改善する。しかしその際、記憶した場所への固執傾向の改善はみられない。記憶は記銘、保持、想起の3つの過程を経て、想起に伴う再固定化または消去の過程に至る。したがって、記憶獲得前の定期的な走運動は記憶の獲得過程に影響するが、消去過程には影響しないのかもしれない。

走運動が記憶に及ぼす影響を検討した先行研究は、嫌悪刺激によるモリス水迷路課題を用いて空間記憶を獲得する前の定期的な走運動が記憶の獲得過程に及ぼす影響を検討したものがほとんどであり、空間記憶獲得後の定期的な走運動が記憶の消去過程に及ぼす影響は明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) 運動実施のタイミングが空間記憶に影響するかどうかを検証する。

(2) 空間記憶獲得後の走運動が、空間記憶の消去と BDNF 及びその受容体発現の変化を惹起するかどうかを検証する。

3. 研究の方法

(1) 6~7週齢の Wistar 系雄性ラット (40匹) を使用し、モリス水迷路課題を実施する群 (CON)、モリス水迷路課題の直前に走運動を実施する群 (PreExe)、モリス水迷路課題の直後に走運動を実施する群 (PostExe) の3つに分類した。

モリス水迷路課題は1日当たり4試行、5日間行った。各試行は4か所のランドマークのいずれかよりスタートし、プラットフォーム上に静止した場合を成功試技とした。試行

時間は60秒間とした。6日目にプラットフォームを取り除いたプローブテストを実施した。

走運動にはトレッドミルを用い、モリス水迷路課題とともに60分/日、5日間行った。走速度は運動開始から30分間で15m/分まで漸増し、その速度をさらに30分間維持した。

終了2日後に海馬を摘出し、BDNF を ELISA キット (Promega) で、TrkB をウェスタンブロットティングで検出した。

(2) 妊娠した Wistar 系ラットを使用し、そのオスの出産仔 (29匹) を実験に供した。乳仔期に Propylthiouracil (PTU) によって甲状腺ホルモンを阻害して記憶過程を破綻させた群 (PTU) は出産直後から母獣に 0.02%PTU 水を摂取させ、21日齢以降は通常水に切り替えた。統制群 (CON) には通常の水を摂取させた。両群とも出産4日後にオスが最大数になるように1腹当たり12匹の子に制限し、24日齢に離乳させた。CON、PTUともに走運動トレーニングを実施するサブグループを設けた (ConExe、PtuExe)。

6週齢時にモリス水迷路課題を1日当たり4試行、6日間実施した。

その後、ConExe、PtuExeにはトレッドミルによる走運動を2週間課した (60分/日、5日/週)。1週目は走速度を13m/分まで漸増し、2週目は15m/分とした。

終了2日後に保持テストとしてモリス水迷路課題を4試行実施した。

さらに、その2日後に海馬を摘出して長軸に沿って3等分し、背側部と腹側部の BDNF を ELISA キット (Promega) で、TrkB をウェスタンブロットティングで検出した。

4. 研究成果

(1) モリス水迷路課題において CON、PreExe、PostExe ともにプラットフォームへの逃避潜時と遊泳距離が短縮し、空間学習・記憶が成立した。しかし、遊泳速度が同じであるにもかかわらず、PreExe、PostExe は CON よりも逃避潜時と遊泳距離が有意に長く、空間学習・記憶機能が低かった (図1)。

プラットフォームを取り除いたプローブテストにおいて、PreExe は CON よりもプラットフォームエリアへの侵入回数が有意に少なく ($p < 0.05$)、空間記憶が保持されていなかった。

た。

海馬のBDNFとTrkBは、各群で差が認められなかった。

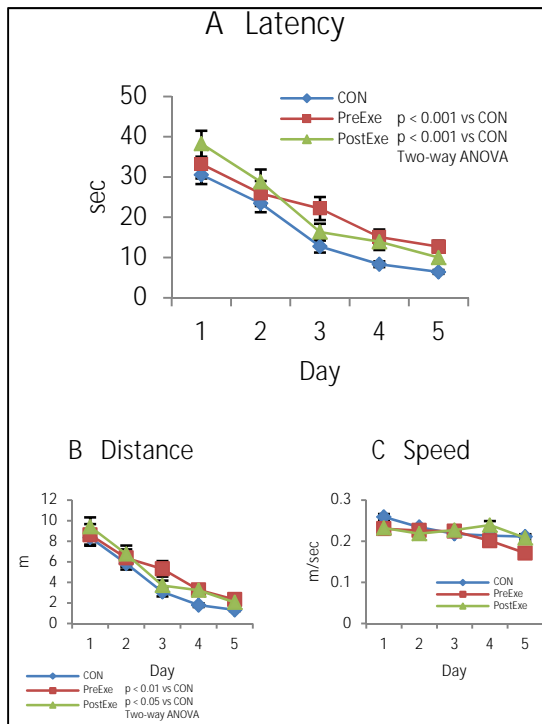


図1. モリス水迷路課題の逃避潜時(A), 遊泳距離(B), 遊泳速度(C).

(2) 走運動前のモリス水迷路課題においてCON, ConExe, PTU, PtuExeともにプラットフォームへの逃避潜時と遊泳距離が短縮し、空間学習・記憶が成立した(図2, 3). しかし、遊泳速度が同じであるにもかかわらず、PTUラットは統制ラットよりも逃避潜時と遊泳距離が有意に長く($p < 0.05$), 空間学習・記憶機能が低かった。

2週間の走運動後の保持テストにおいてConExeはCONと遊泳速度が同じであるにもかかわらず、CONよりも逃避潜時と遊泳距離が有意に長く、記憶の保持が十分ではなかった(図2). 同様に、PtuExeもPTUと遊泳速度が同じであるにもかかわらず、PTUよりも逃避潜時と遊泳距離が有意に長く、記憶の保持が十分ではなかった(図3).

海馬背側部のBDNFはConExeがCONよりも有意な高値を示した($p < 0.05$). しかし、PTUとPtuExeには差が認められなかった. 海馬腹側部のBDNFにおいてはCONとConExeに差が認められず、PTUとPtuExeにも差が認められなかった。

海馬背側部のTrkBはPtuExeがPTUよりも

有意な高値を示した($p < 0.05$). しかし、CONとConExeには差が認められなかった. 海馬腹側部のTrkBにおいてはCONとConExeに差が認められず、PTUとPtuExeにも差が認められなかった。

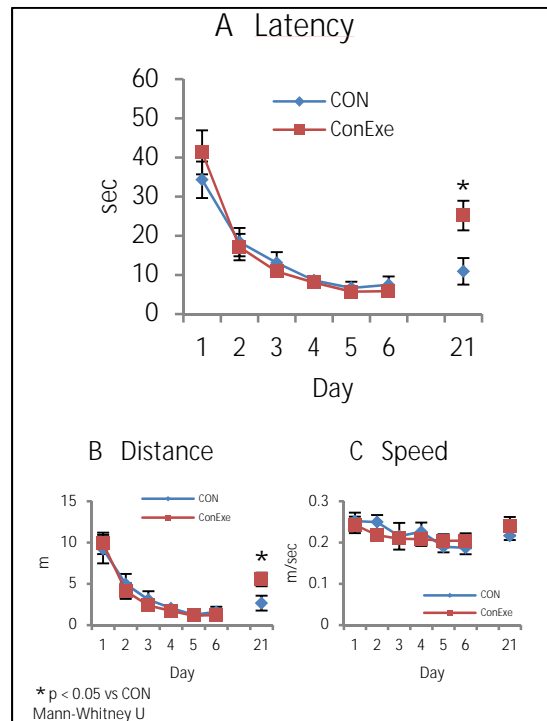


図2. 統制ラットにおけるモリス水迷路課題の逃避潜時(A), 遊泳距離(B), 遊泳速度(C).

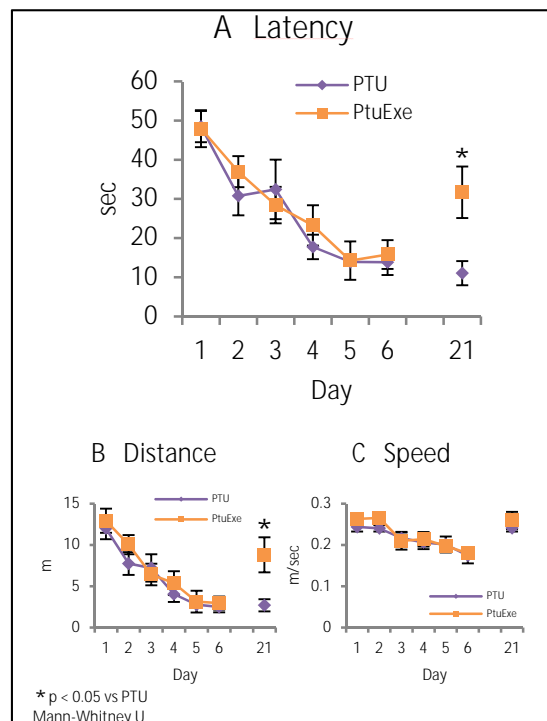


図3. PTUラットにおけるモリス水迷路課題の逃避潜時(A), 遊泳距離(B), 遊泳速度(C).

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1件)

中野裕史, 池尻麻紀, 岩永麻由子, 中溝祐子, 乳仔期の甲状腺ホルモン抑制剤投与による発達障害モデルラットにおける水迷路課題学習の性差, 中村学園大学発達支援センター研究紀要, 査読有, 5: 43-47, 2014.

〔学会発表〕(計1件)

中野裕史, 運動実施のタイミングが空間記憶に及ぼす影響, 第69回日本体力医学会大会, 2014年9月19日, 長崎.

〔図書〕(計2件)

中野裕史, みらい, 保育内容健康(春日晃章 編集代表), 2015年4月, 38-42頁.

中野裕史, 征矢英昭, 七五三木聡, 朝倉書店, 運動生理学20講第3版(勝田 茂, 征矢英昭 編), 2015年4月, 74-83頁.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.nakamura-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

中野 裕史 (NAKANO HIROSHI)

中村学園大学・教育学部・准教授

研究者番号: 60301678