

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26282222

研究課題名(和文) 飼育環境による学習効率への影響をラット海馬の脳波変化から読み取る

研究課題名(英文) Modulatory effects of postnatal experience on rat hippocampal local field potentials

研究代表者

篠原 良章 (Shinohara, Yoshiaki)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員

研究者番号：10425423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：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、海隔離飼育した個体より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発見した。さらに長期の飼育を行ったところ、隔離飼育ラットでも長期間で脳波は次第に成熟することが分かったが、その課程は豊かな環境飼育より遅かった。また、アストロサイトの自発的なカルシウム活動が海馬の脳波変化に、環境依存的に影響を与えることも分かった。

研究成果の概要(英文)：Postnatal environmental experience has significant effects on brain development. We reported that rat reared in enriched environment after weaning exhibits greater magnitudes and increased synchronized activities of hippocampal gamma oscillations than rats reared in isolated conditions. We found in longer periods, gamma oscillations and synchrony mature also in isolated rats, but much slower than those reared in enriched environment. Moreover, we found that astrocytic spontaneous calcium oscillations have modulatory effects on hippocampal local field potentials in environment-dependent manner.

研究分野：神経生理学および神経解剖学

キーワード：海馬 脳波 脳の左右差 生後環境

1. 研究開始当初の背景

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・認知能力が高まることが分かっている。一方、ラットを隔離環境下で飼育を行うと、鬱状態や自閉症に似た症状を示すことも報告されている。しかし、in vivo の状態でこれらの動物がどのような脳波活動を示すか、報告した論文はほとんどなかった。我々の論文 (Shinohara et al., Nat Commun (2013)) では、飼育環境によって脳波の振幅に大きな変化が起こることを示した報告としてはほぼ初めてである。

この論文で、隔離飼育ラットより豊かな環境飼育のラットの方が海馬 派に随伴する波の振幅が大きく、左右での同期性も高いことを初めて示した。なお、この波の振幅の増大には左右差があり、右側海馬で左側より振幅が大きくなる。また、その環境依存的な変化は NMDA 受容体を介したシナプスの可塑的变化によってもたらされることも分かった。

さらに、豊かな環境でラットを飼育した場合、シナプスの数も右側海馬で左側海馬より多いことも分かった。つまり、右側の優位な波の振幅の増大と相関している現象のように考えられる。

2. 研究の目的

上記のように、動物の飼育環境は脳波活動に影響を与えることが分かったが、豊かな環境飼育で見られた脳波振幅の増大はいつまで続くのか、またそれは、海馬の部位にも依存するのかわかるとともに、神経細胞以外の細胞 (グリア細胞など) も脳波活動に影響を与えるのかわかるとともに、引き続き飼育環境を操作した動物を使って、in vivo の脳波記録を行なうことにした。

3. 研究の方法

A. ラットを生後さまざまな環境で飼育し、ウレタン麻酔下、あるいは非麻酔下で in vivo の脳波活動を観測した。すなわち、離乳後のラットを豊かな環境や通常的环境、隔離飼育したラットなどである。飼育期間も離乳後に3週間、6週間、9週間など、さまざまな時間に変えて実験を行った。脳波活動の計測は、リニア型のマルチチャンネル(16チャンネル)のシリコンプローブを用い、ラットの左右の海馬の計32箇所から同時に脳波記録を行った。そして脳波を記録した後、matlab を使って脳波を解析した。

B. また、この環境操作後の脳波測定の実験系をマウスでも再現した後、アストロサイトのカルシウム活動が生じないノックアウト

動物(IP₃R2 ノックアウトマウス)を用いて、アストロサイトのカルシウム活動が脳波に及ぼす影響を調査した。すなわち、ラットと同様に野生型とノックアウトマウスを離乳後、それぞれ豊かな環境と隔離環境で飼育して、その後海馬から脳波を測定し、動物への環境による影響及び、アストロサイトのカルシウム活動の脳波活動への影響、それぞれを判定した。

4. 研究成果

A. 隔離環境飼育のラットでも、長期に飼育すれば次第に豊かな環境に似たパターンに近い波の発達が見られること、そして、豊かな環境飼育ラットの波振幅は最終的には plateau に達してそれ以上増大はしなくなることが分かった。

また、海馬 ripple 波は波と異なる経験依存的な挙動を示すことも分かった。さらに、海馬の部位(つまり回路)によっては、脳波の発達課程に大きな差があることも分かった。(投稿準備中)

B. アストロサイトのカルシウム活動は環境依存的に海馬の脳波の発達に影響を及ぼすことが分かった。影響を受けるのは、海馬の活動期に観測される活動中の波ではなく、除波睡眠中に観測される ripple 波であった。

マウスでも豊かな環境飼育によって波の振幅が増大することも確認できたが、これはアストロサイトのカルシウム活動による影響がなく、ノックアウト動物でも野生型でも同様の変化を示した。

C. 動物を環境操作して飼育した後、自由に動いている状態の動物の大脳皮質の表面から脳波記録を行った。すると、大脳皮質でも脳波活動は飼育環境によって大きな差が観測された。(投稿準備中)

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 4件)

1. Kitanishi T, Ito HT, Hayashi Y, Shinohara Y, Mizuseki K, Hikida T
“Network mechanisms of hippocampal laterality, place coding, and goal-directed navigation”
The Journal of Physiological Sciences, 1-12 (2017)
(査読あり)

2. Nagai T, Takata N, Shinohara Y, Hirase H

“Adaptive changes of extracellular amino acid concentrations in mouse dorsal striatum by 4-AP-induced cortical seizures”

Neuroscience 295:229-236. (2015)
(査読あり)

3. Hirase H, Shinohara Y

“Transformation of cortical and hippocampal neural circuit by environmental enrichment”

Neuroscience 208 282-298 (2014)
(査読あり)

4. Hirase H, Iwai Y, Tanaka N, Shinohara Y, Mishima T

“Volume transmission signaling via astrocytes”

Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 396: 1654 (2014)
(査読あり)

[学会発表](計6件)

1. Shinohara Y, Hirase H

“Hippocampal EEG state-dependent cortical calcium dynamics”

Society for Neuroscience (2016/11/16)
San Diego (U.S.A.)

2. Shinohara Y

“Experience drives development of left-right asymmetrical gamma oscillations in rat hippocampus”

日本神経科学学会大会 (2016/7/20)
パシフィコ横浜 (横浜市西区)

3. Shinohara Y

「齧歯類左右海馬の協調と分業」

“Cooperation and specialization of the bilateral hippocampi in rodents”

日本生理学会大会 (2016/3/22)
札幌コンベンションセンター (札幌市白石区)

4. Shinohara Y, Hosoya A, Hirase H

“Cooperation and specialization of the bilateral hippocampi in rodents”

Society for Neuroscience (2015/10/20)
Chicago (U.S.A.)

5. Shinohara Y, Hosoya A, Hirase H

「海馬ガンマ波の発達は左右非対称に生じ、動物の経験により加速する」

“Left-right asymmetrical development of hippocampal gamma oscillations by animal experience”

日本神経科学学会 (2015/7/30)
神戸国際会議場 (神戸市中央区)

6. Shinohara Y, Hosoya A, Hirase H

「ラットの経験に依存して海馬 CA1 領域放射状層で片側的に生じる形態変化を微小観察する」

“Ultrastructural investigation of lateralized experience-dependent synaptic plasticity in rat hippocampal CA1 stratum radiatum”

日本神経科学大会 (2014/9/13)
パシフィコ横浜 (横浜市西区)

[図書](計1件)

Takata N, Shinohara Y, Ohkura M, Mishima T, Nakai J, Hirase H

“Optical Imaging of Cortical Dynamics”

Neuroinformatics. (2014) 85:191-207.
“Imaging of Astrocytic Activity in Living Rodents”

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://ngc.brain.riken.jp/>

<http://ngc.brain.riken.jp/members.html>

研究代表者の異動に伴い、平成 29 年度より研究代表者のページは消失。

<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/la bo/anat1.dir/>
に移行。

6. 研究組織

(1)研究代表者

篠原 良章 (Yoshiaki Shinohara)
国立研究開発法人理化学研究所, 脳科学
総合研究センター, 研究員
研究者番号: 10425423

(2)研究分担者

遠藤 整 (Hitoshi Endo)
東海大学, 医学部, 講師
研究者番号: 10550551

田嶋 敦 (Atsushi Tajima)
金沢大学, 医学系, 教授
研究者番号: 10396864

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

()