

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 10 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26440182

研究課題名(和文) 学習臨界期の扉を開くホルモンの脳内作用メカニズム

研究課題名(英文) Mode of action of thyroid hormone in brain to open the sensitive period for learning

研究代表者

本間 光一 (Homma, Koichi)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：90251438

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、学習臨界期の扉を開く甲状腺ホルモンの脳内作用メカニズムを解明することを研究目的とした。その結果、甲状腺ホルモンが刷り込み学習に伴って脳内へ急速に流入すると、細胞内のタンパク質リン酸化反応が亢進し、脳神経細胞内の細胞骨格が一過的に再編成されることを示した。また、刷り込み学習の初期記憶を維持、貯蔵する脳領域を新たに同定した。さらに電気生理学方法によって甲状腺ホルモンが抑制性の受容体を介した電気活動を減弱させることを示した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to reveal the mode of action of thyroid hormone in brain to open the sensitive period for learning of filial imprinting. We found that acute protein phosphorylation cascade occurred in response to the inflow of thyroid hormone at an early phase of learning. As a result, intracellular cytoskeletal organization and the electrophysiological changes were induced and then the memory information was stored in the novel brain region we identified recently.

研究分野：脳神経科学

キーワード：神経科学 脳・神経 行動学 薬学 動物 刷り込み 学習感臨界期 ニワトリ

1. 研究開始当初の背景

刻印付け(刷り込み)は、鳥類ヒナが親鳥を記憶し追従する早期学習の典型例である。1935年のローレンツによる論文以後、臨界期を有する記憶のメカニズムを解析するモデルとなっているが、臨界期を決定する因子は不明であった。代表者らは、ニワトリヒナを用いて刻印付けトレーニングを開始すると甲状腺ホルモン(T_3)が脳内へ急速流入し、臨界期を開く決定因子となること、そして脳内の神経細胞にnongenomicな作用を引き起こすことで記憶獲得に至ることを発見した。また T_3 が一過的に作用すると、その後行う他の強化学習の習得効率が顕著に向上すること(メモリープライミングと命名)、さらに T_3 を脳内に局所的に注入することで、一度閉じた臨界期を再び開けることも可能であることを示した。

2. 研究の目的

本研究では、記憶を、定量的かつ個体レベルで解析できるという利点を生かし、学習臨界期の扉を開くホルモンの脳内作用メカニズムを解明することを研究目的とする。

3. 研究の方法

メモリープライミングの分子的な実体を解明する。 T_3 が脳内に作用すると速やかにメモリープライミングが成立し、その後ヒナはいつでも新たな対象物に刷り込まれるだけでなく、他の学習の習得効率も上昇する。そこで、メモリープライミング成立に必要な T_3 のnongenomicな神経細胞への作用機構を解明する。これまでにRho GTPaseシグナル伝達系の関与を示す結果を得ている。また、 T_3 の下流で働く分子群の候補分子も得ている。そこで各種阻害剤と遺伝子導入を利用した生化学的な解析を行い、メモリープライミングの分子機構を明らかにする。遺伝子導入法としては、代表者らのエレクトロポレーション法に加え、

ウイルスベクター法を用いる。

また、これまで IMM(Intermediate Medial Mesopallium)領域は、刷り込み学習の記憶形成の初期過程のみに必要であり、その後脳内の未同定の脳領域に情報が転座することが示唆されてきた。細胞破壊と生化学実験を行動実験と組み合わせて IMM 領域のあとに記憶形成に必要な脳領域を同定する。

4. 研究成果

(1)

メモリープライミングの分子的な実体の解明を目指し、メモリープライミングに關与する分子の検索を行った。

その結果、Rho GTPaseシグナルに関わる物質群が重要であることを示す実験結果を得た。すなわちRho GTPaseシグナルを活性化すると、プライミング活性が抑制され、刷り込みは起こらなくなる。反対にRho GTPaseシグナルを抑制すると、プライミング活性が上昇し、刷り込みは起こる。以上の結果は、刷り込み学習を開始することで T_3 が脳内へ急速流入すると、神経細胞内のRho GTPaseシグナルが抑制され、下流の分子のリン酸化が抑制されることを示しており、このことがメモリープライミングの細胞内カスケードとして重要な生化学反応であることを示唆する。

(2)

T_3 による学習能力向上の脳内メカニズムと、記憶学習の初期記憶を維持する脳領域に関する研究成果が得られた。

T_3 は、刷り込み学習を始めると急速に脳内に取り込まれて神経細胞に作用して非遺伝子的な作用を引き起こす。我々は T_3 の下流に Nucleotide diphosphate kinase 2があり、この酵素の作用を抑えると、 T_3 依存の刷り込み学習が起こらないことを明らかにした。 T_3 は神経細胞内に存在する受容体TRと結合した後、他の遺伝子発現を制御することに先んじて非

遺伝子的な作用を引き起こすことが刷り込みに重要であることを示した。Nucleotide diphosphate kinase 2は、 T_3 による非遺伝子的な作用を担う細胞内シグナル分子の一つと考えられる。

(3)

さらに刷り込み学習において T_3 が作用する脳領域を新たに同定した。これまで T_3 が作用する脳領域としては、刷り込み記憶形成の初期過程でIMM領域が必要であることが知られていたが、IMMで形成された初期記憶が転座して維持される脳領域として

IMHA(Intermediate Hyperpallium Apicale)領域を新たに同定した。そしてIMHA領域の働きを抑制するとIMM領域で形成された初期記憶が維持できないことを明らかにした。これまでIMM領域は、刷り込み学習の記憶形成の初期過程のみに必要であり、その後脳内の未同定の脳領域に情報が転座することが示唆されてきた。これらの結果は、IMHA領域が刷り込み記憶の転座先であることを示した重要な知見である。

(4)

GABA(γ -amino-butyric acid)受容体が T_3 による階層的な作用メカニズムの下流で働く受容体であることを発見した。そしてGABA_A受容体が、刷り込み学習に対して抑制的に働く受容体であり、GABA_B受容体は促進的に働く受容体であることを示した。このようなGABA_A受容体とGABA_B受容体の競合的な機能が刷り込み学習の習得に必要であることを示唆した。

(5)

刷り込み学習させるとIMM領域の神経細胞の棘突起(dendritic spine)内のアクチンの重合が亢進し、 T_3 による作用が加わると抑制されることがわかった。そして T_3 の作用と学習トレーニングの両方が揃った場合にのみ、

PSD(シナプス後肥厚部)にAMPA受容体のサブユニットの集積が起こることを発見した。

(6)

ニワトリ脳のIMM領域から調製した急性スライスに対する T_3 の効果を電場電位測定法によって調べたところ、 T_3 の投与によるP波の増強を検出し、後シナプス応答の増強効果を示した。また、ホールセル記録を行い T_3 によるIPSC(抑制性シナプス後電流)の減少を示した。これらの生理学的解析から、 T_3 はGABA_A受容体を介したCl⁻電流を減弱させることが示唆された。

(7)

孵化直後に T_3 が脳内流入することによって刻印付け学習が成立すると、その後の学習課題(反転学習(Reversal learning)やTask switching)の学習効率が顕著に上昇することを見出した。

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5件)

Yamaguchi, S., Hayase, S., Aoki, N., Takehara, A., Ishigohoka, J., Matsushima, T., Wada, K. and Homma, K.J.

Sex Differences in Brain Thyroid Hormone Levels during Early Post-Hatching Development in Zebra Finch (*Taeniopygia guttata*)

PLoS One

査読有

12(1), e0169643 (2017)

doi: 10.1371/journal.pone.0169643.

Yamaguchi, S., Aoki, N., Takehara, A., Mori, M., Kanai, A., Matsushima, T. and Homma, K.J.

Involvement of nucleotide diphosphate kinase 2 in the reopening of the sensitive period of filial imprinting of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*).

Neurosci Lett.

査読有

612, 32-37 (2016)

doi: 10.1016/j.neulet.2015.12.004.

Aoki, N., Yamaguchi, S., Kitajima, T., Takehara, A., Katagiri-Nakagawa, S., Matsui, R., Watanabe, D., Matsushima, T. and Homma, K.J.

Critical role of the neural pathway from the intermediate medial mesopallium to the intermediate hyperpallium apicale in filial imprinting of domestic chicks (*Gallus gallus domesticus*).

Neuroscience

査読有

308, 115-124 (2015)

doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.014.

Yamaguchi, S., Aoki, N., Kitajima, T., Okamura, Y. and Homma, K. J.

Expression of the voltage-sensing phosphatase gene in the chick embryonic tissues and in the adult cerebellum

Communicative & Integrative Biology

査読有

7, 1-4 (2014)

doi: 10.4161/19420889.2014.970502

Yamaguchi, S., Kurokawa, T., Taira, I., Aoki, N., Sakata, S., Okamura, Y., and Homma, K. J.

Potential role of voltage-sensing phosphatases in regulation of cell structure through the production of PI(3,4)P2

J. Cell. Physiol.

査読有

229, 422-433 (2014)

doi: 10.1002/jcp.24463.

〔学会発表〕(計 10 件)

発表者名：本間 光一

発表標題：甲状腺ホルモンの非遺伝子的作用による学習能力の賦与

学会名：創剤フォーラム第 22 回シンポジウム (招待講演)

発表年月日：2016 年 9 月 9 日

発表場所：帝京大学薬学部(東京都板橋区)

発表者名：青木 直哉、山口 真二、佐伯 百合子、武原 顕彦、松島 俊也、本間 光一

発表標題：GABA-A 受容体と GABA-B 受容体の機能的な役割の転換が鳥類刻印付けの学習臨界期を決定する

学会名：第 39 回日本神経科学大会

発表年月日：2016 年 7 月 20 日～7 月 22 日

発表場所：パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

発表者名：武原 顕彦、青木 直哉、山口 真二、本間 光一

発表標題：ニワトリヒナにおいて甲状腺ホルモンは学習経験依存の学習促進効果をもたらす

日本動物学会第 68 回関東支部大会

発表年月日：2016 年 3 月 12 日

発表場所：神奈川大学横浜キャンパス（神奈川県横浜市）

発表者名：山口 真二、青木 直哉、本間 光二

発表標題：Critical role of the novel neural pathway in the cerebrum in filial imprinting of newly-hatched domestic chicks

学会名：Integrative Network Linking Multiple Brain Areas for Behavioral Adaptation（国際学会）

発表年月日：2016 年 3 月 3 日～3 月 4 日

発表場所：同志社大学 寒梅館（京都府京都市）

第 87 回日本動物学会関東支部大会

発表者名：青木 直哉、山口 真二、北島 孝明、本間 光一

発表標題：鳥類刻印付けにおいて大脳背側部 IMHA は獲得・想起に必要である

発表年月日：2015 年 3 月 14 日

発表場所：早稲田大学先端生命医科学センター（東京都新宿区）

発表者名：山口 真二、青木 直哉、松島 俊也、本間 光一

発表標題：甲状腺ホルモンは、刷り込み学習の感受性期の開始を決定し、その後の学習のプライマーとして働く

学会名：第 87 回日本生化学会大会

発表年月日：2014 年 10 月 15 日～10 月 18 日

発表場所：国立京都国際会館（京都府京都市）

発表者名：青木 直哉、山口 真二、北島 孝明、松島 俊也、本間 光一

発表標題：鳥類刻印付けの成立に大脳後背側部 IMHA は必須である

学会名：第 37 回日本神経科学大会

発表年月日：2014 年 9 月 11 日～9 月 13 日

発表会場：パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

発表者名：青木 直哉、山口 真二、本間 光二

発表標題：Neural circuits of the sensitive period triggered by thyroid hormones in filial imprinting

学会名：International Congress of Neuroethology, Hokkaido, Neuroethology workshop

発表年月日：2014 年 7 月 26 日～7 月 27 日

発表場所：北海道大学理学部生命科学科（北海道札幌市）

発表者名：山口 真二、青木 直哉、本間 光二

発表標題：Hormonal regulation of the sensitive period for filial imprinting in domestic chicks

学会名：International Congress of Neuroethology, Hokkaido, Neuroethology workshop

発表年月日：2014 年 7 月 26 日～7 月 27 日

発表場所：北海道大学理学部生命科学科（北海道札幌市）

発表者：本間 光一

発表標題：Thyroid hormone confers
'memory priming' to start the sensitive
period of imprinting in birds

学会名：International Congress of
Neuroethology, Hokkaido (招待講演)

発表年月日：2014年7月28日～8月1日

発表場所：札幌コンベンションセンター
(北海道札幌市)

〔図書〕(計 0 件)

〔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

帝京大学薬学部ホームページ
<http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/>

帝京大学教員情報
<https://www.e-campus.gr.jp/staffinfo/public/staff/detail/450/16>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本間 光一 (HOMMA, Koichi)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：90251438

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()