

## 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 29 日現在

機関番号：38005

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22700358

研究課題名（和文） 抑制性回路が制御する臨界期形成メカニズムの解析 - マウスとトリの比較研究から

研究課題名（英文） Analysis on Inhibitory circuit control of critical period - Comparative study in mice and birds.

## 研究代表者

杉山(矢崎) 陽子 (YOKO YAZAKI-SUGIYAMA)

沖縄科学技術大学院大学・臨界期の研究メカニズム研究ユニット・准教授

研究者番号：00317512

研究成果の概要（和文）：これまでの研究からマウスの眼優位可塑性の臨界期は「抑制性神経回路の発達による臨界期の時期が決定することが示されていた。本研究課題の研究からキンカチヨウの歌学習における臨界期でも、早期に抑制性神経機構を増強すると学習が阻害されること、その際に抑制性機構の早期増強は感覚学習臨界期にのみ影響することが明らかになった。つまり適用されることが示唆された。つまり、動物種、システムを超えた普遍的な臨界期を制御する神経メカニズム抑制性神経回路の発達による臨界期の時期の決定、が示唆された。

研究成果の概要（英文） The timing of critical period of ocular dominance plasticity in mice are regulated with cortical inhibitory circuit development. In this study we have tested whether this principle can be applied to the critical period in bird song learning. Early GABA enhancement in the developmental birds' brain disrupted later song learning in male zebra finches by closing sensory learning period earlier. Here we suggested conserved critical period mechanism, inhibitory circuit control of critical period.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,400,000	420,000	1,820,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学

キーワード：行動神経学

## 1. 研究開始当初の背景

（1）生後発達の特定の時期、「臨界期」には自身の経験、周りの環境からの刺激により、脳内の神経が可塑的に変化し、積極

的に神経回路が形成される。これまで、マウスの眼優位可塑性の臨界期の時期の決定は抑制性機構の成熟によることが明らかになっている。

(2) 申請者の近年の研究から生後の臨界期に親の歌を聴いて学習するキンカチョウの歌学習においても抑制性機構の発達により、その学習臨界期が制御されている可能性が示唆された。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究課題ではキンカチョウの歌学習の臨界期での抑制性細胞の可塑性と抑制性機構の発達を明らかにする。

(2) マウスの眼優位可塑性の臨界期形成機構との比較研究を行うことでシステム、動物種を超えた臨界期形成の神経メカニズムを明らかにする。

## 3. 研究の方法

これまで、哺乳類の視覚、聴覚においては、発達初期の感覚入力剥奪により臨界期の開始並びに抑制性神経機構の発達が遅れることが明らかになっている。

キンカチョウでは初期の社会隔離により学習臨界期が延長されることが明らかになっているが、抑制性神経機構との関連、また感覚学習期、感覚運動学習期と重なりを持って続く二つの臨界期のどちらに関与しているのか詳細は明らかになっていない。

そこで本研究課題では1) 社会隔離したキンカチョウの幼鳥に GABA アゴニストであるジアゼパムを発達初期に投与し、歌学習における影響を調べた。(図1参照) 2) 並びに歌学習、発声に関わる脳内神経核での抑制性神経細胞の発達、そのジアゼパム投与の影響を調べた。

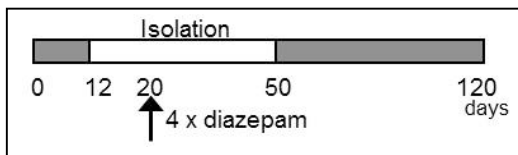


図1 社会隔離実験のタイムライン

## 4. 研究成果

キンカチョウの幼鳥を社会隔離した上でジアゼパムを投与し、その後、親の歌を聞かせて学習させると社会隔離されている時に歌った歌はジアゼパムの投与群とコントロール群に差はなかった。また親の歌を聴かせ始めると、どちらの群の個体も発声パターンを大きく変化させ、より成熟した複雑な音響構造を持つ歌を歌うようになった。(図2参照) これらのことは早期のジアゼパムの投与が、その後の歌学習に対するトリの Motivation、

感覚運動学習の能力を阻害している可能性がないことを示す。

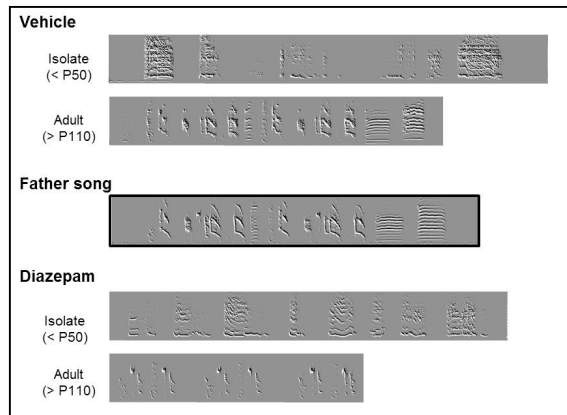


図2 ジアゼパム投与群、コントロール群、それぞれの個体の隔離時、歌学習後の歌のソナグラム。中央は学習のモデルとなった親の歌。

しかし一方、隔離後に親をケージに戻し、親の歌を聞かせ、数週間後の歌を比べると、コントロール群の個体の歌はジアゼパム投与群の個体の歌に比べ有意に高く親の歌に似ていることが明らかになった(図3参照)。さらに別の実験において、通常キンカチョウの発達時にジアゼパムを感覚学習期の始めに(20日齢)投与すると、その後の歌の発達は阻害されるが、感覚学習期終了後(60日齢)に投与しても歌の発達は阻害されないことが明らかになった。

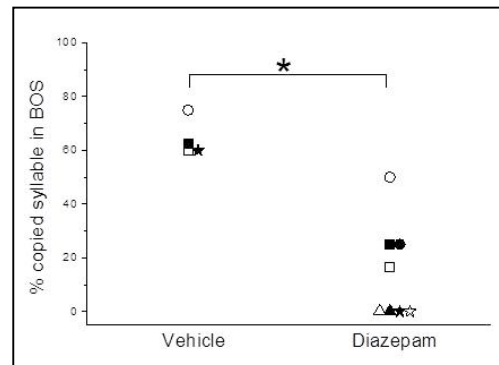


図3 コントロール群、ジアゼパム投与群それぞれの個体の親の歌の学習度合

さらにこれまでの研究から臨界期の開始とともに発達し、終了時には細胞外マトリクス(Peri Neuronal Nets; PNNs)により囲われることが明らかになっている特定の抑制性神経細胞、パルブアルブミン陽性細胞(PV細胞)の発達、ジアゼパム投与による影響を調べた。

キンカチョウの脳内には歌の発声・学習に関

わる神経回路ソングシステムが同定されているが、終脳にある HVC 核はその頂点にあり、感覚、運動の統合領域と考えられている (図 4 A)。この HVC 核と、そこから入力を受ける運動系神経核 RA で PV 細胞の発達を調べたところ、HVC 核でのみ臨界期終了の分子マーカーとして知られる PNNs の発現が早期のジアゼパムの投与により促進されていることが明らかになった (図 4 B)。

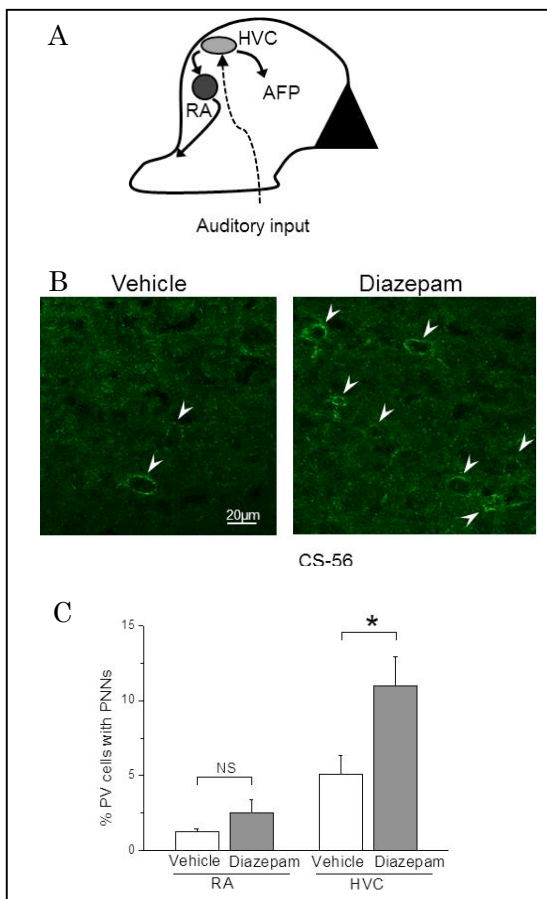


図 4 キンカチョウ脳内ソングシステム (一部) (A) と HVC 核の PV 細胞の周囲に発達した PNNs (B) その発達は早期のジアゼパム投与により促進された (C)。

これらの研究の結果から、キンカチョウの歌学習における臨界期もその感覚歌学習期のみが GABA 抑制性神経機構の発達により制御されていることが示唆された。さらに感覚経験依存的な特定の GABA 抑制性細胞、PV 細胞の関与などげっ歯類の脳聴覚野、視覚野と共通する項目がみられ、システム、動物種を超えた臨界期を形成の神経メカニズムがあることが示唆された。

## 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 1 件)

杉山 (矢崎) 陽子、ヘンシュ貴雄、感覚情報をもとに神経回路を形成する時期の決定-臨界期を制御する神経メカニズムの解明  
実験医学 (査読無) 29(4) 533-537、2011

[学会発表] (計 3 件)

① 発表者: 杉山 (矢崎) 陽子  
Bidirectional plasticity in fast-spiking GABA circuits by visual experience. The Fifth International Neural Microcircuitry Conference, 2010 Tokyo、(招待講演)

② 発表者: 杉山 (矢崎) 陽子  
Inhibitory circuit control of developmental 'critical period'. 第 82 回日本動物学会シンポジウム、2011 旭川、(招待講演)

③ Yoko Yazaki-Sugiyama, Jason Kushner, Neal A Hessler, Takao K Hensch  
GABA enhancement prevents an extended sensory learning period by song isolation in juvenile zebra finch. The 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience、2011 Washington DC USA

[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  
無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山（矢崎）陽子

(YOKO YAZAKI-SUGIYAMA)

沖縄科学技術大学院大学・臨界期の神経メ  
カニズム研究ユニット・准教授

研究者番号：00317512