

令和元年5月24日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K06989

研究課題名(和文) 記憶の想起を増強する神経回路の解明

研究課題名(英文) Neural circuit for enhancing memory retrieval

研究代表者

野村 洋 (Nomura, Hiroshi)

北海道大学・薬学研究院・講師

研究者番号：10549603

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)：覚えてから長時間経過すると、記憶は思い出せなくなる。しかし、ふとした瞬間に思い出せることがあるように、一見忘れたように思える記憶であっても、その痕跡は脳内に残っていると考えられる。しかし忘れた記憶を自由に回復させる方法は存在しない。そこで脳内ヒスタミン神経を活性化することで記憶を思い出す力を向上させ、忘れた記憶を回復させられるか検証した。マウスにおもちゃを見せて、おもちゃの形を学習させた。通常のマウスは1週間経過するとおもちゃを思い出せないが、ヒスタミン神経系を活性化すると、おもちゃの記憶を思い出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内ヒスタミン神経系の活性化によって記憶の想起が改善するという本研究の成果は、脳内ヒスタミンの働きやヒスタミン活性化薬の作用だけでなく、柔軟に働く記憶のメカニズムの解明に貢献する。さらにアルツハイマー病などの認知機能障害の治療薬開発の一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Forgotten memories may occasionally be recollected spontaneously. Even after the memories fade over time, the forgotten memories may persist latently in the brain. However, clinically applicable method that promotes the retrieval of forgotten long-term memories has not yet been established.

In the current study, we examined whether activation of brain histamine system promote the retrieval of a forgotten long-term object memory in mice. We employed the novel object recognition task, in which the test session mice were presented with a novel object and a familiar object that was presented during the training session. One week after training, the mice were unable to discriminate the novel object from the familiar one. However, activation of brain histamine system before the test session enhanced discrimination score. The results indicate that activation of brain histamine system promotes retrieval of forgotten object memories.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶 脳

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

記憶は生物の行動を制御する重要な脳機能である。記憶障害は認知症の主症状の1つで、生活の質を著しく低下させる。記憶、学習は獲得、固定化、想起の3つの過程に分類されるが、実際の記憶成績の低下は想起の障害によって引き起こされることが多い。一度は覚えたが時間の経過や認知症の進行によって思い出せなくなる。しかし、手がかりを与えられると再び思い出せるようになることから、脳内に記憶痕跡は残っていると考えられる。一見失われたように見える記憶も、記憶の想起を増強すれば回復できると考えられる。しかし、記憶の想起を増強し記憶を回復させる研究は非常に乏しく、記憶を回復させる薬物は存在しない。

ヒスタミン神経系は記憶、学習に深く関与する。過去の研究のほとんど全ては記憶形成について行われ、ヒスタミン神経系の抑制が記憶形成を阻害することを明らかにしてきた。しかし私たちは、抗ヒスタミン作用を持つ Diphenhydramine が記憶形成だけでなく、想起も障害することを明らかにした。そこで、ヒスタミン神経系を活性化させれば、記憶の想起が改善し、一度忘れた記憶も回復するのではないかと考えた。この考えに基づいて、これまで私たちは、ヒスタミン放出を増大させる H₃ 受容体逆アゴニスト投与によって、忘れた記憶を回復できることを示してきた。しかし記憶回復の詳細な神経メカニズムは不明であった。

2. 研究の目的

嗅周皮質の急性スライス標本を用いた検討で、私たちはヒスタミンが自発活動を上昇させることを明らかにした。そこで、自発活動の上昇が記憶の回復に十分かを調べた。

また、これまで私たちは、H₃ 受容体逆アゴニストがヒスタミン放出を増大させ、マウスおよびヒトの記憶想起を増強させることを明らかにしてきた。しかし H₃ 受容体逆アゴニストは他の神経系も活性化するため、他の神経系の関与も考えられる。そこで本研究では、神経活動を選択的に操作する手法を活用して、「ヒスタミン神経系を選択的な活性化が想起を増強し、失われた記憶を回復させること」を明らかにするために研究を行った。

3. 研究の方法

新規物体認識試験を用いて、記憶の想起を評価した。1日目、物体 X (古い物体) をマウスに15分間提示する (学習)。7日目、物体 X と新しい物体 Y をマウスに提示する (テスト)。マウスが古い物体を思い出せれば、新しい物体を長い時間探索する。しかしコントロールマウスは古い物体を思い出せず、古い物体と新しい物体に対する探索時間は同等になる。7日目のテスト中に神経活動を操作した結果、新しい物体に対する探索時間が長くなるか、つまり古い物体を思い出せるかを検証する。

神経活動の操作には、DREADD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) システムを用いる。DREADD システムの1つである hM3Dq 受容体は、ヒト由来ムスカリン受容体に変異を加えたもので、内因性的のアセチルコリンとは結合せずに、人工リガンド Clozapine N-Oxide (CNO) と結合する。hM3Dq 受容体は CNO と結合すると、hM3Dq 受容体発現ニューロンは活性化される。このシステムを利用して、嗅周皮質の神経細胞あるいはヒスタミン神経を活性化させた。

4. 研究成果

嗅周皮質ニューロンの自発活動の上昇が記憶の回復に十分かを調べた。DREADD システムを用いて、嗅周皮質ニューロンの自発活動を上昇させた。野生型マウスの嗅周皮質の興奮性ニューロンに、hM3D (Gq) 受容体を発現する AAV を投与した。リガンドである CNO を投与し、嗅周皮質ニューロンの自発活動を上昇させた場合、忘れた記憶が回復するかを調べた。新規物体認識試験を用いて記憶の想起を評価した。1日目にトレーニングを行い、7日目にテストを行った。テスト前に CNO を投与し、嗅周皮質の自発活動を上昇させた。その結果、新しい物体に対する探索時間が長くなった。つまり古い物体を思い出せるようになったことがわかった。

ヒスタミン神経の選択的な活性化によって記憶が回復するかを調べた。マウスに新規物体認識試験を取り組ませ、そのテスト前に DREADD 法を用いて、ヒスタミン神経を選択的に活性化させた。1週間後のテストにおいて、コントロールマウスはほとんど物体を思い出さなかったが、ヒスタミン神経を活性化させたマウスは物体の記憶を思い出した。

一連の研究成果は、脳内ヒスタミンの働きやヒスタミン活性化薬の新しい作用だけでなく、柔軟に働く記憶のメカニズムの解明に貢献する。さらにアルツハイマー病などの認知機能障害の治療薬開発の一助となることが期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2件)

Prior observation of fear learning enhances subsequent self-experienced fear learning with an overlapping neuronal ensemble in the dorsal hippocampus.

Nomura H, Teshirogi C, Nakayama D, Minami M, Ikegaya Y

Molecular brain 12(1) 21 Mar 2019、査読あり

<https://doi.org/10.1186/s13041-019-0443-6>

Central Histamine Boosts Perirhinal Cortex Activity and Restores Forgotten Object Memories

Nomura H, Mizuta H, Norimoto H, Masuda F, Miura Y, Kubo A, Kojima H, Ashizuka A, Matsukawa N, Baraki Z, Hitora-Imamura N, Nakayama D, Ishikawa T, Okada M, Orita K, Saito R, Yamauchi N, Sano Y, Kusuhara H, Minami M, Takahashi H, Ikegaya Y

Biological Psychiatry Jan 2019、査読あり

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.009>

[学会発表](計14件)

久保絢女、大森翔平、南雅文、野村洋、ヒスタミン神経系の活性化による物体認識記憶の回復、日本薬学会北海道支部第145回例会、2018年

Hiroshi Nomura, Hiroto Mizuta, Hiroaki Norimoto, Fumitaka Masuda, Yuki Miura, Hiroto Kojima, Aoi Ahizuka, Noriko Matsukawa, Zohal Baraki, Natsuko Hitora-Imamura, Daisuke Nakayama, Tomoe Ishikawa, Mami Okada, Ryoki Saito, Ayame Kubo, Yamato Sano, Hiroyuki Kusuhara, Masabumi Minami, Hidehiko Takahashi, Yuji Ikegaya、Brain histamine boosts reactivation of weak memory engrams and restores forgotten long-term memories in mice and humans、WCP2018、2018年

Hiroshi Nomura, Hiroto Mizuta, Hiroaki Norimoto, Fumitaka Masuda, Yuki Miura, Hiroto Kojima, Aoi Ahizuka, Noriko Matsukawa, Zohal Baraki, Natsuko Hitora-Imamura, Daisuke Nakayama, Tomoe Ishikawa, Mami Okada, Ryoki Saito, Ayame Kubo, Yamato Sano, Hiroyuki Kusuhara, Masabumi Minami, Hidehiko Takahashi, Yuji Ikegaya、Histamine enhances reactivation of weak memory engrams and restores forgotten long-term memories、GRC, Optogenetics and Imaging: Technology Development, Novel Applications, and Closing the Loop Between Models and Experiments、2018年

野村洋、ヒスタミン神経系の操作による記憶の回復、平成30年度生理研研究会『記憶研究会』、2018年

Hiroshi Nomura、Central histamine modulates learning and memory、第92年会日本薬理学会年会、2018年

Hiroshi Nomura, Ayame Kubo, Hiroto Kojima, Shohei Ohmori, Kyoka Nishimura, Yuji Ikegaya, Masabumi Minami、Brain histamine promotes memory retrieval、第92年会日本薬理学会年会、2018年

Hiroshi Nomura、Central histamine reactivates weak memory engrams and restores forgotten memories、脳と心のメカニズム 第18回冬のワークショップ、2018年

Hiroshi Nomura, Kojiro Hara, Reimi Abe, Natsuko Hitora-Imamura, Ryota Nakayama, Takuya Sasaki, Norio Matsuki, Yuji Ikegaya, Masabumi Minami、Reward seeking by neuronal silencing in the auditory cortex、内藤コンファレンス、2017年

Hiroshi Nomura, Hiroto Mizuta, Hiroaki Norimoto, Fumitaka Masuda, Yuki Miura, Hiroto Kojima, Aoi Ashizuka, Noriko Matsukawa, Zohal Baraki, Natsuko Hitora-Imamura, Daisuke Nakayama, Tomoe Ishikawa, Ryoki Saito, Yamato Sano, Hiroyuki Kusuhara, Masabumi Minami, Hidehiko Takahashi, Yuji Ikegaya、Central histamine reactivates weak memory engrams and restores apparently forgotten object memories in mice and humans、Neuroscience 2017、2017年

Hiroshi Nomura, Hiroto Mizuta, Hiroaki Norimoto, Fumitaka Masuda, Yuki Miura, Hiroto Kojima, Aoi Ashizuka, Noriko Matsukawa, Zohal Baraki, Natsuko Hitora-Imamura, Daisuke Nakayama, Tomoe Ishikawa, Ryoki Saito, Yamato Sano, Hiroyuki Kusuhara, Masabumi Minami, Hidehiko Takahashi, Yuji Ikegaya、Central histamine reactivates weak memory engrams and restores apparently forgotten object memories in mice and humans、16th Annual MCCS Symposium、2017年

野村洋、水田弘人、乗本裕明、増田文貴、三浦友樹、小島寛人、芦塚あおい、松河理子、Zohal Baraki、人羅(今村)菜津子、中山大輔、石川智愛、齋藤瞭毅、佐野大和、楠原洋之、南雅文、高橋英彦、池谷裕二、ヒスタミンH3受容体逆アゴニストは、思い出せなくなった物体記憶を回復させる、第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会、2017年

Hiroshi Nomura, Hiroaki Norimoto, Fumitaka Masuda, Yuki Miura, Hiroto Kojima, Zohal Baraki, Natsuko Hitora-Imamura, Daisuke Nakayama, Tomoe Ishikawa, Ryoki Saito, Yamato Sano, Hiroyuki Kusuhara, Masabumi Minami, Yuji Ikegaya、Histamine H3 receptor inverse agonists restore apparently forgotten memories、第40回神経科学大会、2017年

Hiroshi Nomura、Neuronal circuits for learning and memory、The 2nd HU-TMU-KU Joint

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。