

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23370

研究課題名(和文) 加齢による認知機能の低下に關与する線条体神経の機序解明

研究課題名(英文) Mechanism of striatal neurons involved in age-related cognitive decline

研究代表者

鈴木 江津子 (Suzuki, Etsuko)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：60424313

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：加齢における線条体コリン作動性介在ニューロンの変化を検討した。幼弱マウス(生後2週齢)に比べ、生後発達においてコリン作動性介在ニューロンの自発頻度が有意に上昇した。一方で若齢マウス(生後2か月齢)に比べて老齢マウス(生後12か月齢)では自発発火頻度が減少する傾向が見られた。活動電位の閾値、後過分極、sag ratioは発達過程において変化が見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会において、加齢に伴う認知機能低下は社会的問題のみならず個人のQOLを左右する。大脳基底核の線条体アセチルコリン性介在ニューロンは、線条体内唯一のアセチルコリン修飾源であり、加齢に伴いニューロン数の減少が見られる。この減少は、認知機能の低下にかかわることが指摘されている。しかし、加齢によるアセチルコリン性介在ニューロンの生理学的特性・神経ネットワークの変化は、認知機能低下の生理心理学的メカニズムを知る上で重要であるが、不明な点が多い。本研究は、脳スライス標本を用いた電気生理実験から、線条体アセチルコリン性介在ニューロンの発火特性生後発達および加齢において変化することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We examined changes in striatal cholinergic interneurons during aging. The spontaneous frequency of cholinergic interneurons was significantly increased in postnatal development compared to juvenile mice (2 weeks old). On the other hand, compared to young mice (2 months old), spontaneous firing frequency tended to decrease in old mice (12 months old). The threshold of action potential, afterhyperpolarization, and sag ratio did not change during development.

研究分野：実験心理学

キーワード：線条体 コリン作動性介在ニューロン 老化

## 1. 研究開始当初の背景

大脳基底核の線条体アセチルコリン性介在ニューロン (Cholinergic interneurons; ChIs) は注意・動機づけや報酬関連行動など様々な高次脳機能に関わっている。線条体 ChIs は、定常状態では常に低頻度の発火活動を示すが、報酬学習課題が提示される際に一時的にその活動が静止する。このような神経活動の調節により、既存の学習内容と新規に学習する内容との分離が行われる (reviewed in Lim et al., 2014)。また、線条体 ChIs は行動の柔軟性や (Okada et al., 2014; Aoki et al., 2015) 加齢に伴う認知機能の低下に関与が指摘されている (Matamales et al., 2016)。さらに、記憶に重要な脳部位とされる海馬と線条体との間には、線維連絡があることが知られている。そのため、線条体 ChIs の加齢に伴う変化を検討することは、海馬が関与する学習・記憶などの認知機能の加齢に伴う変化を理解する上でも重要である。しかし、加齢によるアセチルコリン性介在ニューロンの生理学的特性・神経ネットワークの変化は、認知機能低下の生理心理学的メカニズムを知る上で重要であるが、不明な点が多い。本研究は、脳スライス標本を用いた電気生理実験から、線条体アセチルコリン性介在ニューロンの発火特性や静止膜電位の変化、シナプス伝達などの指標を介してアセチルコリン性修飾の加齢変化を解明することを目的とする。

## 2. 研究の目的

本研究は、加齢に伴う大脳基底核の線条体 ChIs の発火特性や静止膜電位などの生理学的特性の変化、シナプス伝達の変化についてマウスの脳スライス標本を用いて解明することで、認知機能低下の防止または回復に向けた新たな視点を提供することを目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究では、加齢に伴う線条体 ChIs の生理心理学的変化を検討することを目的とし、以下の実験を行う。実験動物は、幼弱 (生後 2 週) 若齢 (生後 2 か月)・成体 (6 か月)・老齢 (12 か月齢) のマウスを用いる。

### ChIsの発火頻度や静止膜電位が加齢に伴い変化するのか。

線条体 medium spiny neuron に陽イオン通過型チャネルであるチャンネルロドプシン 2 (ChR2) を発現する遺伝子組換えマウスを用いる。急性脳スライス標本に電気生理的手法を適用し、若齢マウスと老齢マウスの線条体 ChIs の発火頻度や静止膜電位が異なるのか、電気生理学的特性を比較する。

### ChIsへのシナプス伝達が加齢により変化するのか。

Medium spiny neuron に発現するチャンネルロドプシン 2 を青色光刺激により刺激し、ChIs より GABA 受容体を介する抑制性シナプス後電位 (IPSCs) を測定する。この IPSCs について、刺激強度に対するシナプス応答の大きさ (Input-Output 関係) IPSCs の時間経過や IPSCs に対するアセチルコリンの修飾作用について、加齢変化を検討する。

## 4. 研究成果

生後 2 - 3 週齢、5 6 週齢、2 - 3 か月齢と 6 - 7 か月齢のマウスより急性脳スライス標本を作製し、線条体アセチルコリン作動性介在ニューロンの自発発火頻度および活動電位に関する指標を比較した。その結果、自発発火頻度は生後 2 - 3 週齢では低く、生後発達過程において有意に上昇することが示された。一方で、後過分極の振幅、活動電位の閾値、sag ratio には差がみられないことが示された。

コリン作動性介在ニューロンに対する GABA 作動性シナプス伝達は、アセチルコリン作動薬投与により濃度依存的に抑制されるが、最大抑制率は生後 5 6 週齢よりも生後 2 - 3 週齢において高いが、IC50 は両者で違いがないことが示された。また生後 5 6 週齢における GABA 作動性シナプス伝達の抑制率と生後 6 7 か月における抑制率に差が見られなかったことから、アセチルコリン受容体活性化によるコリン作動性介在ニューロンへの GABA 作動性シナプス伝達の制御は生後 5 週で完成することが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki Etsuko, Momiyama Toshihiko	4. 巻 53
2. 論文標題 M1 muscarinic acetylcholine receptor mediated inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 796 ~ 813
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.15074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木江津子・初山俊彦
2. 発表標題 Presynaptic inhibition of GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons by M1 muscarine receptors.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木江津子・初山俊彦
2. 発表標題 M1 muscarine receptors inhibit GABA release from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons.
3. 学会等名 第93回日本薬理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木江津子・初山俊彦
2. 発表標題 Presynaptic inhibition of GABAergic transmission from striatal medium spiny neurons onto cholinergic interneurons by M1 muscarinic receptors.
3. 学会等名 第42回日本神経科学学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------