

平成 22 年 6 月 15 日現在

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2008 年度～2009 年度
課題番号：20790848
研究課題名 (和文) 視覚的物体弁別課題遂行中の嗅周皮質ニューロンにおける 脳由来神経栄養因子の関与
研究課題名 (英文) Role of brain derived neurotrophic factor in perirhinal neurons during visual object discrimination learning
研究代表者 安部 博史 (九州ルーテル学院大学・人文学部・准教授)
研究者番号：20344848

研究成果の概要 (和文) : 物体についての記憶には, 脳の嗅周皮質という領域が重要な役割を果たしていることが知られている. 本研究により, 物体についての記憶を獲得することや維持することに嗅周皮質におけるムスカリン性アセチルコリン受容体が重要な役割を果たしている可能性が示唆された. また, 脳由来神経栄養因子 (BDNF) という物質が嗅周皮質で機能することが物体についての記憶に重要である可能性が示唆された.

研究成果の概要 (英文) : It is known that the perirhinal cortex in the brain plays some important roles on the memory for objects. This study suggested that muscarinic acetylcholine receptors would play important roles on acquirement and retention of the memory for objects. In addition, brain derived neurotrophic factor in the perirhinal cortex might play important roles on such mechanisms.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
平成 21 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：弁別学習, 嗅周皮質, 脳由来神経栄養因子

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病では, 前脳基底野のコリン作動性ニューロンの損傷がみられ, 同ニューロンの入力を失った大脳皮質の機能低下が, アルツハイマー病における痴呆の原因の一つになっていると考えられる (Sivaprakasam, 2006). アルツハイマー病に見られる記憶障

害の一つに, 単語, 物, 顔や概念についての記憶, すなわち意味記憶 (semantic memory) の障害がある (Adlam et al., 2006). この意味記憶には, 海馬が関与しておらず, 側頭葉内側部に存在する嗅周皮質が重要な役割を果たしていることが示唆されている (Davies et al., 2004). 我々は, サルやラットを用

いた検討によって、ヒトの「意味記憶」に相同であると考えられる「物体についての記憶」が、海馬損傷後には障害されず、嗅周皮質損傷後に障害されることを明らかにしてきた (Abe et al., 2004a). さらに、物体についての記憶には、嗅周皮質におけるアセチルコリンの放出と関連した可塑的メカニズムが重要である可能性についても指摘してきた (Abe & Iwasaki, 2001; Abe et al., 2004b). しかしながら、嗅周皮質が海馬とは異なる独自の記憶機能を持つことは、近年になって初めて明らかにされた知見であるため、嗅周皮質における記憶に関与した可塑的メカニズムの解明は、海馬の場合と比較すると極めて不十分である。これまでの実験動物を用いた検討からは、物体についての記憶には、嗅周皮質において長期抑制 (LTD; Long-Term Depression) や、脳由来神経栄養因子 (BDNF; Brain-Derived Neurotrophic Factor) が機能することの重要性が示唆されている。すなわち、1) 嗅周皮質には、視覚刺激の反復提示にともなって、ニューロン応答が減弱する「反復抑制」という現象が存在し (Brozinsky et al., 2005), 「見たことがあるか否か」という「記憶」の生理学的な基盤になっている。2) この生体内における「反復抑制」は、嗅周皮質の培養組織切片上で引き起こされる LTD と密接な関係がある (Jo et al., 2006). 3) 嗅周皮質の培養組織切片上で LTD を引き起こすと、BDNF の遊離量が減少し、反対に BDNF 阻害剤や BDNF の受容体である TrkB 受容体の遮断薬を投与すると、嗅周皮質の培養組織切片で LTD を惹起しやすくなる (Aicardi et al., 2004). これらのことより、嗅周皮質内の BDNF の減少は、LTD の惹起に深く関与し、生体における「物体についての記憶」を制御している可能性が予想される。

2. 研究の目的

ヒトの「意味記憶」に重要な役割を果たしていると考えられている嗅周皮質における、脳由来神経栄養因子 (BDNF; Brain-Derived Neurotrophic Factor) の役割について検討することを目的とする。具体的には、ヒトの「意味記憶」に相同であると考えられる、ラットの「物体についての記憶」の遂行が、BDNF 阻害薬や、BDNF の受容体である TrkB 受容体の遮断により影響を受けるか否かを検討する。

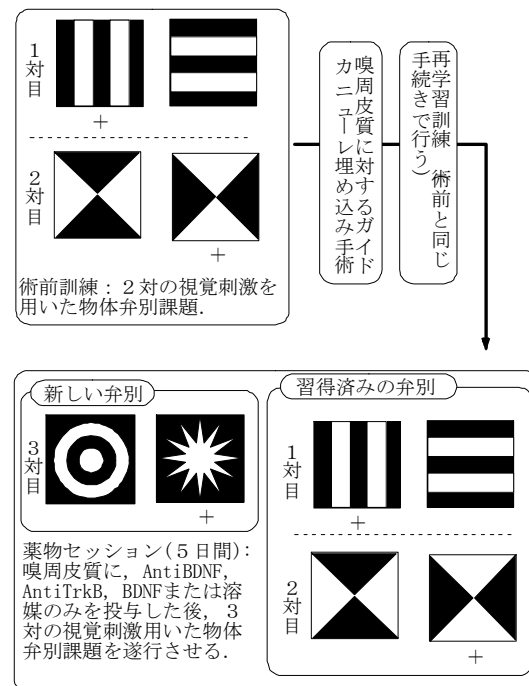
3. 研究の方法

全ての実験は、宮崎大学動物実験委員会の承認を得た上で行った。

被験体: Long-Evans 系の雄ラットを使用する。スコパミンを投与する SCP 群, BDNF を高用量投与する BDNF-H 群, 低用量投与する BDNF-L 群, 薬物の溶媒を投与する VH 群の 4 群に割り当てる。

手続き: オペラント箱において、タッチパネルを使用した同時的複式物体弁別課題を習得させる。同時的複式物体弁別課題では、まず、オペラント箱の側面に設置された二つのタッチパネル上に視覚刺激が提示される。ラットが正刺激に鼻先で触れると、二つのパネルの間にある報酬受け皿上に落とされる餌ペレットを得ることができる。負刺激を選択した場合、室内の明かりが 10 秒間消される。正刺激と負刺激が左右どちらに表示されるかは、試行毎にランダムとする。次の試行では、先の試行で用いた視覚刺激とは異なる視覚刺激についての弁別を同様の手続きで行う。このように 2 対の視覚刺激についての弁別を、15 秒の試行間隔で 1 日 1 セッション、100 試行遂行させる (術前訓練)。学習基準は 80% 以上の正反応率が 2 セッション連続することとする。学習基準到達後、マイクロインジェクション法のためのガイドカニューレの嗅周皮質への埋め込み手術を行う。

【実験の流れ】



術後3日の回復期間を経たのち、再訓練を行い、術前と同じレベルで弁別が可能であることを確認する。再訓練において、術前と同じレベルの学習基準に到達しているラットに対して、薬物セッションを行う。薬物セッションは、5日間連続、1日1セッション行う。各セッションでは、これまでに習得した2対の視覚刺激についての弁別に対し、新たに1対の視覚刺激の弁別を加え、合計3対の弁別を合計150試行遂行させる。セッションの30分前に、ガイドカニューレに刺入したインジェクションカニューレより、各薬物または溶媒のみを1分間かけて注入する。既に習得している2対についての遂行が障害されるか否か、および新しい刺激対についての習得が障害されるか否かについて、各群間の遂行成績をもとに吟味する。また、一部のラットについては、実験終了後大脳皮質をとりだし、免疫組織化学法に供する。

4. 研究成果

オペラント箱において、同時的複式物体弁別課題を習得させた。同時的複式物体弁別課題では、まず、オペラント箱の側面に設置された二つのパネル上に視覚刺激が提示された。ラットが正刺激の前におかれたレバーを押すと、二つのパネルの間にある報酬受け皿上に落とされる餌ペレットを得ることができた。負刺激を選択した場合、室内の明かりが10秒間消された。正刺激と負刺激が左右どちらに表示されるかは、試行毎にランダムとした。このように2対の視覚刺激についての弁別を、15秒の試行間隔で1日1セッション、60分遂行させた。嗅周皮質内へのBDNFのマイクロインジェクションに先立ち、ムスカリン性アセチルコリン受容体の遮断薬であるスコポラミンを末梢投与し、同課題の遂行を評価した。その結果、すでに習得済みの弁別課題において、スコポラミンの用量依存的に正答率が低下していくほか、新しい弁別の獲得も障害される可能性が示唆された。また、嗅周皮質内への脳由来神経栄養因子(BDNF)のマイクロインジェクションを行った後、両課題を遂行させた。70%以上の正反応率を示した個体の脳を灌流固定し取り出し、免疫組織学的手法を用いc-Fos蛋白の発現量を嗅周皮質および海馬で検索した。その結果、海馬におけるc-Fos陽性細胞の発現数は、行動課題の遂行成績と相関せず、一方、嗅周皮質におけるc-Fos蛋白の発現数は、行動課題の遂行成績に相関する可能性が示唆された。

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4件)

1. Keiko ICHIKADO, Kazumi SUMIO, Hiroshi Abe*: Suitability of Using Projective Testing to Assess Self-Esteem of Individuals with a Mild Developmental Disorder. 九州ルーテル学院大学心理臨床センター紀要 9: 55-63 (2010). *corresponding author
2. Yuta Ishizuka, Hiroshi Abe, Tanoue, Kannan, Yasushi Ishida: Involvement of vasopressin V1b receptor in anti-anxiety action of SSRI and SNRI in mice. Neuroscience Research 66(3): 233-237 (2010). 査読あり
3. 矢田 浩紀, 安部博史, 大森 久光, 石田康, 加藤 貴彦: 精神科における看護者のストレス要因—急性期病棟と療養病棟の比較—. 産業医科大学雑誌 31 (3): 293-303 (2009). 査読あり
4. Yukiko Kai, Ryo Misawa, Hiroyuki Yamaguchi, Miyoko Akiyoshi, Chihoko Tabata, Keiko Massaki, Chizuru Kibe, Taeko Hiro, Keiko Maiguma, Hiroshi Abe, Yasushi Ishida: Development of a Job Attitude Scale for Patient Safety Officers. 医療の質・安全学会誌 4 (2): 273-282 (2009). 査読有り
5. 長友慶子, 松尾寿栄, 石塚雄太, 安部博史, 石田康: risperidone 錠からrisperidone 口腔内崩壊錠への切り替え後の患者を対象に行ったアンケート調査. 臨床精神薬理 12 (12): 2533-2539 (2009). 査読有り

6. Ryuichiro Takeda, Yuko Watanabe, Tetsuya Ikeda, Hiroshi ABE, Kosuke Ebihara, Hisae Matsuo, Hiroi Nonaka, Hiroyuki Hashiguchi, Toshikazu Nishimori, Yasushi Ishida: Analgesic effect of milnacipran is associated with c-Fos expression in the anterior cingulate cortex in the rat neuropathic pain model. *Neuroscience Research*. 64: 380-384 (2009). 査読あり

7. Tetsuya Ikeda, Yasushi Ishida, Rumi Naono, Ryuichiro Takeda, Hiroshi Abe, Tadashi Nakamura, Toshikazu Nishimori: Effects of intrathecal administration of newer antidepressants on mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain. *Neuroscience Research*. 63(1): 42-46 (2009). 査読あり

8. Hiroshi ABE, Yasushi ISHIDA, Hiroi NONAKA, Tsuneo IWASAKI: Functional difference between rat perirhinal cortex and hippocampus in object and place discrimination tasks. *Behavioural Brain Research*. 197: 388-397 (2009). 査読あり

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安部博史（九州ルーテル学院大学・人文学部・准教授）

研究者番号：20344848

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし