

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03551

研究課題名（和文）忘れた記憶を思い出させる神経活動の解明

研究課題名（英文）Neural activity for reactivating forgotten memories

研究代表者

野村 洋（NOMURA, Hiroshi）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授

研究者番号：10549603

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：想起障害は認知症の主要な症状の一つだが、想起障害を回復させる治療法は確立していない。私たちはヒスタミンH3受容体拮抗薬によって、忘れた記憶の想起が回復することを明らかにしてきたが、メカニズムの解明は不十分だった。そこで本研究では、ヒスタミンH3受容体拮抗薬が大脳皮質の神経活動をどのように調節するかを調べた。その結果、ヒスタミンH3受容体拮抗薬ピトリスアント投与によって嗅周皮質の一部の神経細胞の活動が大きく上昇し、これら細胞間では同期活動が増加していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

記憶の想起障害は認知症を始めとした認知機能障害において重要な症状の一つだが、障害を回復させる治療法は確立していない。治療法の確立には、想起障害が回復するときの神経メカニズムを解明し、そのメカニズムを効率よく活性化・促進することが望ましい。本研究によって、想起障害の回復作用を有するヒスタミンH3受容体拮抗薬投与によって、嗅周皮質の神経活動の変化が明らかになった。今後は、こうした変化を効率よく誘導する方法を見出すことで、より良い治療法の開発に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Retrieval impairment is one of the major symptoms of dementia. Unfortunately, there is currently no established treatment for restoring impaired retrieval. However, our previous research has shown promising results with histamine H3 receptor antagonists in restoring forgotten memories, although the mechanism behind this is not fully elucidated. In the present study, we delved deeper into this mechanism and found that administration of the histamine H3 receptor antagonist Pitolisant greatly increased the activity of some neurons in the perirhinal cortex and increased synchronous activity among these neurons.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶・学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

記憶の想起障害は認知症の主症状の 1 つである。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。ところが、手がかりがあれば再び思い出せることから、記憶痕跡は脳内に残っており、記憶の想起を促進すれば回復できると考えられる。しかし、記憶の想起を促進し記憶を回復させる研究は乏しい。私たちはこれまでの研究の中で、ヒスタミン H3 受容体拮抗薬によるヒスタミン神経系の活性化によって、忘れた記憶の想起が回復することを明らかにしてきた。特に物体記憶の想起回復に関しては、嗅周皮質へのヒスタミン放出が重要であることを明らかにしたが、想起の回復に寄与する嗅周皮質の神経活動は不明だった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、ヒスタミン H3 受容体拮抗薬によって生体マウスの嗅周皮質の神経活動がどのように調節されるかを明らかにすることを目的として行った。これまでヒスタミンが嗅周皮質の神経活動に与える影響をスライス標本の実験系で調べてきたが、スライス標本ではヒスタミン神経と投射先の神経細胞が分離しているため、薬物の作用を十分に明らかにすることができなかった。本研究では生体マウスを解析対象とすることで、本来の薬物の作用を明らかにすることができる。

3. 研究の方法

自由行動下のマウスの嗅周皮質の神経活動を測定するため、嗅周皮質の神経細胞に蛍光カルシウムセンサータンパク質を導入した。そして GRIN レンズを嗅周皮質の上部に埋め込んだ。この操作により、嗅周皮質の神経細胞の活動に伴う蛍光強度変化を可視化することができた。頭部搭載型の小型顕微鏡を用いた *in vivo* カルシウムイメージングにより、自由行動中の多数の神経細胞の活動を測定した。

H3 受容体拮抗薬として Pitolisant を用いた。Pitolisant あるいはコントロールの生理食塩水の投与前後で神経活動を測定し、比較した。

4. 研究成果

(1) Pitolisant 投与により嗅周皮質の一部の神経細胞の活動が大きく変動する。

測定した細胞ごとに、薬物投与前後で活動がどのように変動したかを算出し、活動スコアと定義した。活動スコアを個体内の全細胞について平均すると、Pitolisant 群、コントロール群で差が認められなかった。また、活動スコアが上昇した細胞の割合、減少した細胞の割合について 2 群間で差が認められなかった。

次に、活動が上昇した細胞を抽出し、どの程度活動が上昇したかを 2 群間で比較した。その結果、Pitolisant 群の活動上昇細胞は、コントロール群に比べて活動スコアが大きかった。一方、活動が低下した細胞を抽出して活動スコアを比べると、Pitolisant 群の活動低下細胞はコントロール群に比べて活動スコアが小さかった。一連のデータから、Pitolisant は嗅周皮質の一部の神経細胞の活動を大きく上昇させると共に、一部の神経細胞の活動を大きく減少させることがわかった。

(2) Pitolisant 投与によってカルシウムイベントの頻度が変動する。

私たちの解析方法では、観察されたカルシウムイベントの大きさと頻度の両方に基づいて活動スコアを算出している。Pitolisant がカルシウムイベントの頻度と大きさのどちらにも影響を与えるかを解析した。その結果、Pitolisant は活動上昇細胞のカルシウムイベント頻度を上昇させ、活動低下細胞のカルシウムイベント頻度を低下させた。一方、イベントサイズに関しては、Pitolisant は活動上昇細胞のイベントサイズをわずかに上昇させ、活動低下細胞のイベントサイズには影響を与えなかった。そのため、Pitolisant 投与による神経活動の変動は、主にカルシウムイベントの頻度の変化によるものと考えられる。

(3) Pitolisant 投与によって活動上昇細胞間の同期活動が上昇する。

神経細胞の同期活動は、記憶の形成や想起を含めた様々な脳情報処理にとって重要である。そこで Pitolisant が同期活動に与える影響を調べた。2 つの細胞の相互相関関数を算出し、活動量で補正した。そして時間的にシャッフルしたデータを元にした相互相関関数と比較し、同期した細胞ペアを抽出した。その結果、Pitolisant 投与群では活動上昇細胞間で同期細胞ペアが多く認められたが、コントロール群ではそのような関係が認められなかった。

(4) Pitolisant 投与は細胞集団の活動を変化させる。

Pitolisant が細胞集団の活動に影響を与えるかを調べるため、神経活動から薬物投与前と投与後を識別するデコーダーの成績を比較した。Pitolisant を投与した群では、作成したデコーダーによって投与前の細胞集団の活動と投与後の細胞集団の活動を高い正解率 (93.1%) で識別し

た。一方、コントロール群では、デコーダーの正解率は73.8%だった。また、個々の細胞の活動から薬物投与前と投与後を識別するデコーダーを作成した場合、Pitolisant 投与群の正解率は67.2%にとどまったことから、細胞集団の活動をもとに作成したデコーダーの高い正解率は、単一細胞の正解率を反映したものではなさそうである。こうしたデコーダーの高い正解率には活動上昇細胞と活動減少細胞の両方が寄与していた。これらの結果は、Pitolisant が活動上昇細胞、活動減少細胞を通じて細胞集団としての活動を変化させることを示している。

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 Hiroshi Nomura, Rintaro Shimizume, Yuji Ikegaya	4. 巻 -
2. 論文標題 Histamine: A Key Neuromodulator of Memory Consolidation and Retrieval	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Topics in Behavioral Neurosciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/7854_2021_253	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8件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野村洋
2. 発表標題 失われた記憶を回復させる
3. 学会等名 第9回 IBSセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村洋
2. 発表標題 記憶を自在に操り、失われた記憶を回復できるか
3. 学会等名 第195回名古屋市立大学薬学談話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村洋
2. 発表標題 記憶の想起を促進させる神経メカニズム
3. 学会等名 第19回北海道大学脳科学研究教育センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村洋、西村京華、清水目倫太郎、高村侑希、南雅文
2. 発表標題 記憶・学習を調節するヒスタミン神経の活動
3. 学会等名 第23回日本ヒスタミン学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野村洋
2. 発表標題 脳活動の制御による記憶の操作：失われた記憶を回復できるか
3. 学会等名 第70回脳の医学・生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水目倫太郎、久保綾女、西村京華、南雅文、野村洋
2. 発表標題 結節乳頭核ヒスタミン神経細胞の活性化による物体認識記憶の想起回復
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 京華、久保 絢女、清水目 倫太郎、人羅（今村） 菜津子、南 雅文、野村 洋
2. 発表標題 記憶・学習に関連する結節乳頭核ヒスタミン神経細胞の活動
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水目倫太郎、久保絢女、西村京華、南雅文、野村洋
2. 発表標題 ヒスタミン神経活性化による記憶想起の回復
3. 学会等名 第30回 神経行動薬理若手研究者の集い
4. 発表年 2021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
研究協力者	森下 良一 (Morishita Yoshikazu)		
研究協力者	平野 匡佑 (Hirano Kyosuke)		
研究協力者	高村 侑希 (Takamura Yuki)		

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
---------	---------