

## 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 25 年 4 月 1 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22730583

 研究課題名（和文） 海馬関連ネットワークの構築・維持と記憶形成に対する  
コリン作動性入力の研究

 研究課題名（英文） Psycho physiological study for the cholinergic input involved the  
formational, maintainable and mnemonic function of the hippocampal related networks.

研究代表者

岡田 佳奈 (OKADA KANA)

広島大学・総合科学研究科・特任助教

研究者番号：50528263

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病の研究では、重篤な認知・記憶障害とともに、病態初期におけるコリン作動性神経細胞の顕著な減少と、その後の全般的な神経病理学的異常が報告されている。本研究は、コリン作動性神経細胞損傷によるアルツハイマー病モデルマウスを作製して記憶機能を調べると共に、そのモデルマウスの記憶機能低下に対する薬剤の効果、神経細胞の細胞学的変性の影響を検討した。前脳基底部コリン作動性細胞損傷マウスがアルツハイマー病モデルマウスとして妥当であり、そのモデルマウスに対して数種のコリンエステラーゼ阻害剤は記憶障害改善効果を持つことが示された。

研究成果の概要（英文）： Many investigations into Alzheimer's disease reveal the relatively early and substantial loss of cholinergic neurons, followed neurodegenerative abnormalities, as well as the severe impairment in cognition and memory. This study aimed the generation and assessment of animal model of Alzheimer's disease in mice with memory deficiency and the examination about the effect of the drugs and neurodegenerative abnormalities along the cholinergic deficiency on memory impairment of the model. This study exhibited that the mouse with cholinergic ablation in basal forebrain might be a reliable animal model of Alzheimer's disease and that there was the efficient drug for the memory recovery in the model mouse.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：生理

## 1. 研究開始当初の背景

1980年代より前脳基底部コリン作動系が記憶機能に関与することが主張されてきた。この主張の端緒となったアルツハイマー病の研究では、アルツハイマー病初期におけるコリン作動性神経細胞の顕著な減少、その後の全般的な神経細胞の死滅、アストロサイトの異常増殖等が報告されている(ex: Bartus et al., 1982; Gallagher, 1997; Eddleston & Mucke, 1993)。

前脳基底部コリン作動系は、脳内における主要なコリン作動性広範囲調節系のひとつであり、主な起始点を内側中隔/垂直対角体(MS/vDB)とマイネルト基底核(nBM)に持つ。MS/vDBは海馬や嗅内皮質をコリン作動性に支配し、nBMは新皮質や帯状皮質をコリン作動性に支配する(Wainer et al., 1993; Page & Sofroniew, 1996)。これまでの実験的研究では、MS/vDB-海馬系とnBM-皮質系の記憶における役割が注目されてきた。しかし、両コリン作動系の記憶における役割と機能分化については一致した見解が得られていない(for review: Parent & Baxter, 2004)。

## 2. 研究の目的

前脳基底部コリン作動性入力が海馬関連ネットワークの構築・維持とその記憶形成機能において果たす役割を明らかにする。その検討のため、コリン作動性入力の遮断によって、その入力の受け手である海馬関連ネットワークを構成する海馬内および海馬外ネットワークの記憶機能がどのように障害されるか、また、ネットワーク内の神経細胞やアストロサイトの変性や減少がどのように引き起こされ、その結果として各ネットワークの構造がどのように変性するのを経時的に検討する。更に、記憶障害の進行と各ネットワークの変性との関係を直接検討する。

## 3. 研究の方法

イムノトキシン細胞標的法を用いて、マウスのMS/vDBやnBMのコリン作動性神経細胞を選択的に損傷し、それによる海馬関連ネットワーク内の組織学的経時変化と記憶障害を検討する。コリン作動性神経細胞や他の神経細胞・アストロサイトに対するイムノトキシン細胞標的損傷や薬理的手法を用いて、海馬関連領域の神経細胞-アストロサイト回路網からなる海馬関連ネットワークがコリン作動性入力によってどのように組織的構造を構築・維持し、記憶形成システムとしての役割を果たしているのかをコリン作動性入力や正常な神経細胞、アストロサイト間にある機能的あるいは組織的メカニズムに注目して経時的に検討する。

## 4. 研究成果

まず、イムノトキシン細胞標的法によってマウスのコリン作動性神経細胞を選択的に損傷し、コリン作動性神経細胞損傷が記憶課題遂行にもたらす影響を検討したところ、前脳基底部コリン作動系は、脳内における主要なコリン作動性広範囲調節系のひとつであり、主な起始点を内側中隔/垂直対角体(MS/vDB)とマイネルト基底核(nBM)に持つため、MS/vDBのコリン作動性神経細胞損傷マウスとnBMのコリン作動性神経細胞損傷マウスを作製し、それぞれ物体探索課題を遂行させた。その結果、MS/vDBコリン作動性神経細胞損傷マウスが空間記憶障害を示した。また、MS/vDBコリン作動性神経細胞損傷マウスはオープンフィールドでの過活動の傾向を示した。nBMのコリン作動性神経細胞損傷マウスは、物体の作業記憶障害を示した。前脳基底部コリン作動系にある、記憶機能の二重乖離が明らかとなった。

つぎに、MS/vDB コリン作動性神経細胞損傷マウスと nBM コリン作動性神経細胞損傷マウスに対し、コリンエステラーゼ阻害剤を腹腔内投与し、記憶障害に対する効果を見た。その結果、MS/vDB コリン作動性神経細胞損傷マウスと nBM のコリン作動性神経細胞損傷マウスは、それぞれの記憶障害からの回復を示した。

さらに、課題中の行動分析より、コリン作動性ニューロン損傷や損傷動物に対してコリンエステラーゼ阻害剤投与によって動物の情動性や活動性に変化が起こることが示唆されたため、新しく、情動課題である高架式十字迷路課題を行ったところ、有意な違いがなかった。

本研究では、前脳基底部コリン作動性細胞損傷マウスがアルツハイマー病モデルマウスとして妥当であり、そのモデルマウスに対して数種のコリンエステラーゼ阻害剤は記憶障害改善効果を持つことが示された。

#### 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 6 件)

1. Sakimoto Y, Okada K, Hattori M, Takeda K, Sakata S. Neural activity in the hippocampus during conflict resolution. *Behav Brain Res.* 2013 15(237):1-6. 査読有
2. Sakimoto Y, Hattori M, Takeda K, Okada K, Sakata S. Hippocampal theta wave activity during configural and non-configural tasks in rats. *Exp Brain Res.* 2013 Mar;225(2):177-185. 査読有
3. Sakimoto Y, Takeda K, Okada K, Hattori M, Sakata S. Transient decline in rats' hippocampal theta power relates to inhibitory stimulus-reward association. *Behav Brain Res.* 2013 Feb 27. pii: S0166-4328(13)00086-7. doi: 10.1016/j.bbr.2013.02.012. 査読有
4. Nishizawa K, Fukabori R, Okada K, Kai N,

Uchigashima M, Watanabe M, Shiota A, Ueda M, Tsutsui Y, Kobayashi K. Striatal Indirect Pathway Contributes to Selection Accuracy of Learned Motor Actions. *J Neurosci.* 2012, 32(39):13421-13432. 査読有

5. Fukabori R, Okada K, Nishizawa K, Kai N, Kobayashi K, Uchigashima M, Watanabe M, Tsutsui Y, Kobayashi K. Striatal direct pathway modulates response time in execution of visual discrimination. *Eur J Neurosci.* 2012 Mar;35(5):784-97. 査読有
6. Kato S, Kuramochi M, Kobayashi K, Fukabori R, Okada K, Uchigashima M, Watanabe M, Tsutsui Y, Kobayashi K. Selective neural pathway targeting reveals key roles of thalamostriatal projection in the control of visual discrimination. *J Neurosci.* 2011 Nov 23;31(47):17169-79. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

1. 岡田佳奈・小林とも子・坂田省吾・小林和人 リバスタグミンがアルツハイマー病モデルマウスに及ぼす記憶改善効果, 第 31 回日本認知症学会学術集会, 2012 年 10 月 26 日~28 日, 筑波
2. 岡田佳奈・小林とも子・坂田省吾・小林和人 イムノトキシン細胞標的を用いたアルツハイマー病モデルマウスの作成とモデルマウスにおけるリバスタグミンの記憶改善, 第 30 回日本認知症学会学術集会, 2011 年 11 月 11 日~13 日, 東京
3. 岡田佳奈・甲斐信行・塩田明・上田正次・筒井雄二・小林和人, 線条体コリン作動性介在ニューロン損傷による逆転学習促進, 第 33 回日本神経科学大会, 2010 年 9 月 2 日~4 日, 神戸
4. Okada, K., Kai, N., Shiota, A., Ueda, M., Tsutsui, Y., and Kobayashi, K. Behavioral assessment of the deficiency in cholinergic interneuron of rats, for the consideration of cognitive flexibility. the XVIIIth International Workshop on Genetic Systems in the Rat in 2010, 2010 年 11 月 30 日~12 月 3 日, Kyoto

[図書] (計 3 件)

1. Kobayashi, K., Okada, K., and Kai, N. (2012) Functional circuitry analysis in rodents using neurotoxins/

immunotoxins. In Neuromethods, Controlled Genetic Manipulations (ed. Alexei, M.), chapter 10, pp. 193-205. HumanaPress Inc., New York.

2. Crawley, J N. (2007). Sensory Abilities In What' s Wrong with My Mouse? Behavioral Phenotyping of Transgenic and Knockout Mice. 2nd ed., Chapter 5, pp86-109. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ. [感覚機能 (訳 岡田佳奈) In Crawley, J N., (2012), トランスジェニック・ノックアウトマウスの行動解析 (監訳 高瀬堅吉・柳井修一), 第5章, pp60-79. 西村書店 東京]
3. 小林和人・深堀良二・岡田佳奈・小林とも子 (2011) 線条体ニューロン欠損マウス In 三品昌美 (Ed.) Series モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 脳・神経疾患 , pp. 90-95. エル・アイ・シー 東京

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡田 佳奈 (OKADA KANA)  
広島大学・総合科学研究科・特任助教  
研究者番号 : 50528263

### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号 :