

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 5 月 17 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790232

研究課題名（和文）

妊娠-出産-子育て後の学習、記憶に関する行動と ER α を介した海馬の神経構造の変化

研究課題名（英文）

Reproductive experience affects learning memory and neural plasticity via ER α .

研究代表者

長谷 都 (NAGATANI MIYAKO)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：20450611

研究成果の概要（和文）：

妊娠、出産、子育て後の学習、記憶の変化を、ER α を介した海馬のシナプスの形態に着目して、メカニズムの解明をラットを用いて行った。海馬のシナプスの形態には経産と未経産ラットでは、差はなかったが、経産ラットは、未経産ラットと比較して Y 迷路テスト、モリス水迷路における空間学習にて良好な成績であった。両群間の空間学習による成績の違いは、海馬のシナプスの形態変化によるものではない可能性が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

Reproductive experience (i.e. pregnancy, lactation and rearing) results in significant alterations in subsequent hormone levels in female rats. Several studies have demonstrated that circulating hormones can significantly affect hippocampus neural structure and following learning and memory. The purpose of the present study was to determine whether reproductive experience induces alterations in learning and memory in cycling female rats and reproductively senescent rats and what neural mechanism involved in behavioral change. The Y maze and Morris water maze was used to test cycling primiparous rats and their age-matched nulliparous counterparts for spatial learning and memory. This result suggests that reproductive experience significantly alters learning and memory, without synaptic formal changes in hippocampus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学

キーワード：妊娠、出産、子育て、海馬、学習

1. 研究開始当初の背景

興味深いことに、産後の不安様行動および

うつ様行動の回復がみられ、性周期が回帰

する産後5週間目と10週間目の非発情期ラ

ットでは、非発情期末経産ラットと比較して、CA1、DG、扁桃体 (Am)および視床下部視索前野 (MPOA)における ER α 免疫陽性細胞数が増加することも新たに明らかにした。この増加がみられた脳部位において、CA1、DG は、学習、記憶に重要な脳領域であり、ヒトでは、これら脳部位での神経発達の異常が、うつ病や統合失調症の発症に関与しているという報告 (Yamasaki et al., *Molecular Brain*, 2008) もあるが、これら疾患におけるエストロゲンやER α と CA1、DG の神経構造への関与に関する報告はなく、上述した産後精神病、産後うつ病および統合失調症の女性患者の治療として、エストロゲンがどのような機序で効果があるのか明らかでない。ラットでは、CA1 領域にて、性周期のエストロゲン上昇に伴い、樹状突起の密度が増加した報告 (Woolley et al., *J Neurosci*, 1997) やエストロゲンの長期的上昇がみられる妊娠後期のラットでも、同様の樹状突起の長さや密度の増加が空間学習の能力の向上に関与している報告 (Stafisso-Sandoz et al., *Brain Res Bull*, 1998) や、エストロゲンの ER α を介したシナプスの形成に関する報告 (Murakami et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 2006)がある。学習、記憶に関する行動では、妊娠期および産後の女性では、未経産かつ同年齢の女性と比較して学習、記憶力が低下するという報告 (Janes et al., *J Psychosom obstet gynaecol*, 1999) がある一方、妊娠期の女性では記憶力の低下がみられるが、産後速やかに回復するという報告

(Buckwalter et al., *Psychoneuroendocrinology*, 1999) もある。

2. 研究の目的

申請者は、先行研究にて産後 3 週齢のラットにおいて、不安様行動、うつ様行動がみられることを明らかにした。産後性周期が回帰した後の産後 5 週間目の非発情期ラットでは、不安様行動やうつ様行動の回復がみられる他、同週齢の非発情期末経産ラットと比較して、海馬 (CA1)、歯状界 (DG) におけるエストロゲンレセプター α (ER α) 免疫陽性細胞数が多いことを新たに明らかにした。そこで、本研究では、妊娠—出産—子育て後から長期間維持される、学習、記憶における行動変化を、産後の ER α 免疫陽性細胞数の増加および ER α を介した海馬の神経発達およびシナプスの形成に着目して、そのメカニズムの解明をラットを用いて行う。

3. 研究の方法

申請者は、産後性周期が回帰する、産後 5 週間後の非発情期ラットでは、同週齢非発情期末経産ラットと比較して、学習、記憶に関与している CA1 および DG における ER α 免疫陽性細胞数が多いことを明らかにしている。そこで本研究は、ラットの妊娠—出産—子育て後に免疫反応細胞数に変化がみられた ER α を介して神経の構造が変化し、その結果として学習、記憶に関する神経回路に変化をもたらし、その変化が長期維持されることを、研究全体の仮説とし、以下の実験を行う。(1)モーリス水迷路を用

いて妊娠—出産—子育て後による学習、記憶の変化を明らかにする。その結果、経産ラットで記憶、学習で変化がみられるとする。(2) ER α の拮抗薬投与による、経産ラットの学習、記憶の変化への影響を明らかにする。(3)経産ラットのCA1およびDGにおける神経の発達およびシナプスの形成を免疫組織化学的手法および免疫電顕法を用いて検討する。(4)ER α の拮抗薬投与が、経産ラットのCA1およびDGにおける神経の発達およびシナプスの形成へいかなる影響を与えるか免疫組織化学的手法および免疫電顕法を用いて検討する。

4. 研究成果

経産ラットは、未経産ラットと比較して Y 迷路テスト(図1)モリス水迷路(図2)における空間学習にて良好な成績であった。シナプスの形態には有意な差はみられなかった(データの添付なし)。この研究結果を踏まえると、経産ラットは、未経産ラットと比較してY迷路テストにおける空間学習にて良好な成績であったのは、海

馬内の神経およびシナプスの形態変化によるものではない可能性が明らかとなった。

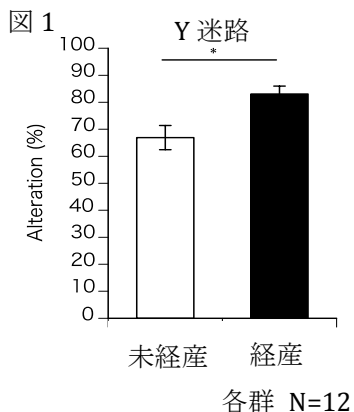
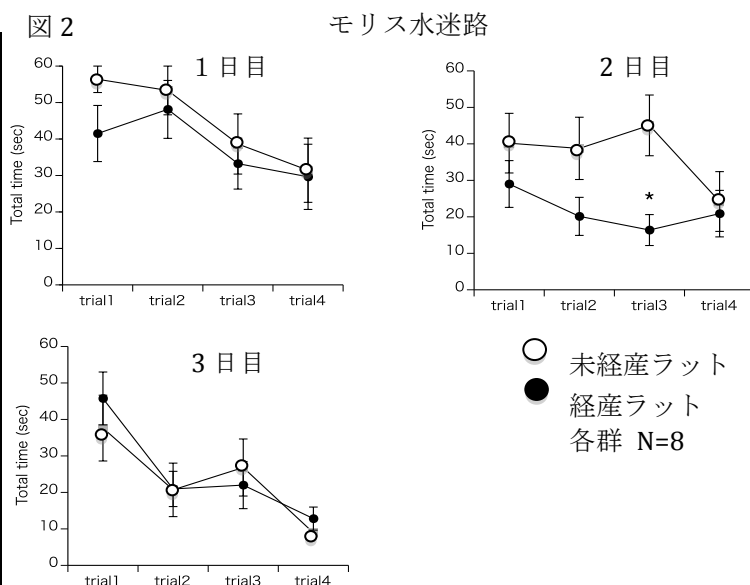


図 2



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 1 件)

- ① Furuta M, Funabashi T, Akema T. Maternal iron deficiency heightens fetal susceptibility to metabolic syndrome in adulthood. *Endocrinology* 153, 2012, 1003-1004 (査読有)
- ② Furuta M, Fukushima A, Chiba S, Sano A, Akema T, Kimura F, Funabashi T. Progesterone receptor immunoreactivity in the brains of ovariectomized aged rats. *Neuroreport*. 21: 777-781, 2010 (査読有)
- ③ Funabashi T, Furuta M, Fukushima A, Kimura F. Age- and sex-specific changes in naloxone-induced luteinizing hormone secretion and Fos expression in gonadotropin-releasing hormone neurons of gonadectomized rats. *Neurosci Lett*. 471: 157-161, 2010 (査読有)

④ Furuta M, Mitsushima D, Shinohara K, Kimura F and Funabashi T. Food availability affects orexin A/hypocretin-1-induced inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. Neuroendocrinology. 91: 41-47, 2010 (査読有)

⑤ Kajiyama Y, Iijima Y, Chiba S, Furuta M (他 4 名). Prednisolone causes anxiety- and depression-like behaviors and altered expression of apoptotic genes in mice hippocampus. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 34: 159-65, 2010

⑥ Ninomiya M, Numakawa T, Adachi N, Furuta M (他 4 名). Cortical neurons from intrauterine growth retardation rats exhibit lower response to neurotrophin BDNF. Neurosci Lett. 476:104-109, 2010

〔学会発表〕 (計 2 件)

① 久保田 隆文、古田 (長谷) 都 絶食時マウスの tuberoinfundibular dopaminergic ニューロンに対する興奮性シナプス入力第90回日本生理学会大会 2013年03月29日タワーホール船堀 (東京都)

② 古田 (長谷) 都 妊娠、出産、子育てによる学習記憶の変化 (シンポジウム 母と子の相互関係は脳を変容する) 第 90 回日本生理学会大会 (招待講演) 2013 年 03 月 27 日タワーホール船堀 (東京都)

〔図書〕 (計 1 件)

古田 都、菊水健史、第 9 章 子育て行動、近藤保彦 (編) 脳とホルモンの行動学、西村書店、112-124, 2010.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷 都 (NAGATANI MIYAKO)
聖マリアンナ医科大学・医学部・講師
研究者番号:20450611

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし