

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：82674

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560382

研究課題名(和文)運動学習における分散効果の神経機構

研究課題名(英文)Mechanisms underlying spacing effect of memory

研究代表者

遠藤 昌吾 (Endo, Shogo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60192514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：運動機能リハビリテーションの基盤である運動学習においては、連続して行う集中学習よりも休憩をはさんだ分散学習が長期記憶の形成に有用である。この分散効果(spacing effect)は休憩の重要性を意味するが、休憩中にどのような機構が働いているかは不明である。本研究では、単純な記憶のモデルとして、視機能性眼球運動の長期順応を確立した。さらに、15分以下の休憩よりも30分、60分の休憩が効率的に長期順応を形成する事を明らかにした。さらに、休憩時間中に起こっている分子機構の候補として、一酸化窒素-活性酸素種系に着目し、その構成因子群が運動学習の中核である小脳に高濃度で存在することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Motor learning is a basis for the physical rehabilitation. The spaced training efficiently forms long-term memory compared to the massed training. The existence of spacing effect in memory mechanisms indicates the importance of the inter-trial-interval (the rest). The mechanisms underlying long-term during the inter-trial-interval, however, is largely unknown. In this research, first, we established the long-term adaptation of optokinetic response as a simple model of motor memory. Then, we demonstrated the 30 and 60 min inter-trial-interval works efficiently for the formation of the long-term adaptation. In addition, we analyzed reactive oxygen species-nitric oxide pathway as a potential system underlying spacing effect and identified components of the pathway in the cerebellum, the center of motor learning.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶 学習 リハビリテーション 小脳 一酸化窒素 活性酸素種 眼球運動

1. 研究開始当初の背景

分散学習は各種の運動機能リハビリテーションの効果に顕著な影響を与える(1-3)。運動機能リハビリテーションは運動の長期記憶を基盤とし、また、長期記憶においては分散効果(spacing effect)が明らかにされてきた(4-6)。長期記憶における分散効果の存在はトリアル間の「休憩」の重要性を意味するが、休憩中に惹起される神経機構の研究はほとんどない。

2. 研究の目的

最近、「休憩中」に ROS(活性酸素種)が産生されること、ROS が運動記憶に重要な NO(一酸化窒素)と相互作用して持続性のシグナル分子(8-ニトロ-cGMP)が生成されることが見いだされた。そこで、本申請では NO系が重要な役割を果たす運動学習に着目して、以下の仮説を検証した；「休憩中に産生される ROS と NO の相互作用による持続性シグナルが分散効果に寄与する」

3. 研究の方法

長期運動学習のモデルとして学習に関与する回路が明らかにされている小脳依存性学習である視機能性眼球応答(OKR)を用いる。この学習課題を用いて分散効果における「休憩中」の分子機構を解析する。休憩中に惹起される ROS 系、そして、OKR に重要な役割を果たす NO 系、この2つの系の相互作用が分散効果に関与することを明らかにする研究を行なった。

4. 研究成果

単純な記憶のモデルとして、視機能性眼球運動の長期順応(長期記憶)をの解析方法を確立した。様々な休憩長を含むトレーニングを行い、15分以下の休憩よりも30分、60分の休憩が長期順応を効率的に形成する事を明らかにした。さらに、休憩時間中に起こっている分子機構の候補として、一酸化窒素-活性酸素種系に着目し、その系を構成する因子、8-ニトロ-cGMP、グアニル化タンパク質が運動学習の中核である小脳、特に、小脳可塑性に重要な役割を果たすプルキンエ細胞に高濃度で存在することを明らかにした。

<引用文献>

1. Hillary et al. J Clin Exp Neuropsychol. 2003,25:49-58.
2. Goverover et al. J Clin Exp Neuropsychol. 2009,31:513-22.
3. Goverover Yet al. Am J Occup Ther. 63: 543-548, 2009.
4. Petersen et al. J Exp Psychol. 1963; 66:206-9.
5. Hintzman et al. Mem Cognit. 1975, 3:287-94.
6. Elmes et al. Mem Cognit. 1983, 11:144-51.

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計13件)

1. S. Yufune, Y. Satoh, I. Takamatsu, H. Ohta, Y. Kobayashi, Y. Takaenoki, G. Pagès, J. Pouysségur, S. Endo, and T. Kazama. Transient Blockade of ERK Phosphorylation in the Critical Period Causes Autistic Phenotypes as an Adult in Mice. *Sci Rep.* 5, 10252, 2015. (査読有)

2. S. Yanai and S. Endo Mega earthquake and mice behaviors. LABIO21 59, 20-24, 2015. (査読無)

3. S. Yanai, Y. Semba, H. Ito, S. Endo Cilostazol improves hippocampus-dependent long-term memory in mice. *Psychopharmacol.*, 231, 2681-2693, 2014. (査読有)

4. S. Ulm, W Liu, M Zi, H. Tsui, SK Chowdhury, S. Endo, Y. Satoh, S. Prehar, R. Wang, EJ Cartwright, X Wang. Targeted deletion of ERK2 in cardiomyocytes attenuates hypertrophic response but provokes pathological stress induced cardiac dysfunction. *J Mol Cell Cardiol.* 72, 104-116, 2014. (査読有)

5. P. Srimontri, S. Endo, T. Sakamoto, Y. Nakayama, A. Kurosaka, S. Itohara, Y. Hirabayashi, K Kato. Sialyltransferase ST3Gal IV deletion protects against temporal lobe epilepsy. *J Neurochem.* 131, 675-687, 2014. (査読有)

6. S. Yanai, Y. Semba, and S. Endo. The effect of diazepam on mouse PTSD-like behaviors induced by the 2011 Tohoku earthquake. *Behav Sci Res* 53, 27-36, 2014. (査読有)

7. S. Setogawa, H. Yamaura, T. Arasaki, S. Endo, D. Yanagihara. Deficits in memory-guided limb movements impair obstacle avoidance locomotion in Alzheimer's disease mouse model. *Sci Rep.* 4, 7220, 2014. (査読有)

8. 柳井修一

ドラッグ・リポジショニングによる認知症治療薬のスクリーニング。基礎老化研究, 38(3), 31-34, 2014. (査読有)

9. S. Endo The role of MEK1/2-ERK1/2 in neuronal plasticity and memory, *Clinical Neuroscience* 31, 688-691, 2013. (査読無)

10. Y. Satoh and S. Endo, MAPK cascade,

Clinical Neuroscience 31, 649, 2013. (査読無)

11. T. Sakamoto, S. Endo Deep Cerebellar Nuclei Play an Important Role in Two-Tone Discrimination on Delay eyeblink Conditioning in C57BL/6 Mice. *PLoS ONE* 8, e59880, 2013. (査読有)

12. T. Kujiraoka, Y. Satoh, M. Ayaori, Y. Shiraishi, Y. Arai-Nakaya, D. Hakuno, H. Yada, N. Kuwada, S. Endo, K. Isoda, T. Adachi. Hepatic Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 Suppresses Endoplasmic Reticulum Stress and Protects From Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2, e000361, 2013. (査読有)

13. K. Tanisawa, E. Mikami, N. Fuku, Y. Honda, S. Honda, I. Ohsawa, M. Ito, S. Endo, K. Ihara, K. Ohno, Y. Kishimoto, A. Ishigami, N. Maruyama, M. Sawabe, H. Iseki, Y. Okazaki, S. Hasegawa-Ishii, S. Takei, A. Shimada, M. Hosokawa, M. Mori, K. Higuchi, T. Takeda, M. Higuchi and M. Tanaka. Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes. *BMC Genomics* 14, 248, 2013. (査読有)

[学会発表](計 16 件)

1. Shuichi Yanai, Kai Kojima, Tomoko Arasaki & Shogo Endo. Maintenance of memory functions by chronic administration of cilostazol, a phosphodiesterase 3 inhibitor, in aged mice models. Neuroscience 2014, Washington DC, 2014.11.15-19

2. 柳井修一、小島開、新崎智子、遠藤昌吾 PDE3 阻害剤シロスタゾールによる老化促進モデルマウスの記憶障害改善効果。第 37 回日本神経科学大会，神奈川，2014.9.11-13

3. 柳井修一 ドラッグ・リポジショニングを用いた認知症治療薬の創製（シンポジウム）人間の生涯発達の理解を目指す生理心理学研究。日本心理学会第 78 回大会，京都，2014.9.10-12

4. 遠藤昌吾 記憶改善薬のスクリーニングと SAM 第 29 回 SAM 研究協議会研究発表会、特別講演、東京、2014.7.5

5. 柳井修一、小島開、新崎智子、遠藤昌吾 SAMP8 マウスにおける ホスホジエステラーゼ阻害剤 cilostazol の恐怖記憶改善効果。

第 37 回日本基礎老化学会大会，愛知，2014.6.26-27

6. 遠藤昌吾：ドラッグリポジショニングを展望した認知症機能改善薬の前臨床スクリーニング、第 3 回、TOBIRA 研究フォーラム、2014.2.3. 東京

7. Y. Otsubo-iwama, Y. Satoh, S. Endo, G. Pages, J. Pouysegur, T. Yamamoto, Y. Takahashi, T. Kazama Abnormal pain in mice deficient for ERK2 in the central nervous system. Annual meeting of Society for Neuroscience, November 9-13, 2013, San Diego, USA.

8. S. Setogawa, H. Yamaura, S. Endo, D. Yanagihara. Deficits in working memory related to obstacle avoidance during locomotion in Alzheimer's disease mutant mice. Annual meeting of Society for Neuroscience, November 9-13, 2013, San Diego, USA.

9. T. Sakamoto, S. Endo. Deep cerebellar nuclei play an important role in two-tone discrimination on delay eyeblink conditioning in C57BL/6 mice. Annual meeting of Society for Neuroscience, November 9-13, 2013, San Diego, USA.

10. Otsubo Y., Satoh Y., Kodama M., Araki Y., Satomoto M., Sakamoto E., Pages G., Pouyssegur J., Endo S., Kazama T. Abnormal neuropathic pain in mice deficient for ERK2 in the central nervous system. 8th "Pain in Europe" Congress held at Florence, Italy, October 9-12, 2013.

11. T. Adachi, T. Nanba, Y. Satoh, M. Ayaori, Y. Shiraishi, Y. Arai-Nakaya, D. Hakuno, H. Yada, K. Isoda, S. Endo, T. Kujiraoka Deletion of hepatic ERK2 decreased the SERCA2 expressions, which can account for vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in metabolic stress. 11th International symposium on mechanisms on vasodilation, Zurich, Switzerland, October 4 - 6, 2013.

12. 柳井修一、仙葉悠紀、遠藤昌吾：若齢マウスにおける PDE3 阻害剤 Cilostazol の記憶改善効果。Neuro2013，京都，2013.6.20-23

13. S. Endo, M. Nakamura, T. Arasaki, T. Akaike Distribution of 8-nitro-cGMP and S-guanylated proteins in cerebellum Annual Meeting of the Japan Neuroscience

Society, Kyoto, June 20-23, 2013

14. 柳井修一、遠藤昌吾：ホスホジエステラーゼ 3 阻害剤 Cilostazol が若齢マウスの記憶・学習能力に及ぼす効果．第 36 回日本基礎老化学会大会，大阪，2013.6.4-6

15. Seidl M. D., Hildebrandt I., Klugstedt C., Nunes F., Endo S., Kojima N., Schmitz W., Müller F. U. The function of cAMP responsive element modulator (CREM) in PDGF induced proliferation of vascular smooth muscle cells. FASEB Experimental Biology, Boston, April 20-24, 2013.

16. Seidl M. D., A.K. Steingraber, Hildebrandt I. Klugstedt C., Nunes F., Endo S., Kojima N., Schmitz W., Müller F. U. The cAMP dependent transcription factor Crem and its isoform ICER inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells . Dutch-German Joint Meeting of Molecular Cardiology, Heidelberg, March 21-23, 2013.

〔図書〕(計 2 件)

1. 柳井修一 神経系の発生・発達と系統発生．岡市廣成・鈴木直人(編著)
心理学概論 [第 2 版]，ナカニシヤ出版．
pp30-35, 2013

2. S. Endo Potential therapeutic targets for memory impairments and dementia: Clues obtained from memory-enhanced mice. *Brain Aging, Therapeutic Interventions* (Thakur and Rattan eds) pp 219-238, Springer, 2012.

〔その他〕

ホームページ等

http://www2.tmig.or.jp/Mn_B/Japanese/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠藤 昌吾 (ENDO, Shogo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：60192514

(2) 連携研究者

柳井 修一 (YANAI, Shuichi)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：60469070

新崎 智子 (ARASAKI, Tomoko)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・技術員

研究者番号：90645855