

氏 名 えむでい じゃはんぎる あらむ
Md Jahangir Alam

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富生命博甲第79号

学位授与年月日 平成28年3月23日

専攻名 認知・情動脳科学専攻

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第3項該当

学位論文題目 Adult neurogenesis in maintenance of the hippocampal
learning capacity
(成体ニューロン新生と海馬体学習能力)

論文審査委員
(主査) 教授 西条 寿夫
(副査) 教授 田村 了以
(副査) 教授 鈴木 道雄
(副査) 教授 黒田 敏

指導教員 教授 井ノ口 馨

【学位論文内容の要旨】

Adult neurogenesis in maintenance of the hippocampal learning capacity

Abstract

Saturation of the hippocampal long-term potentiation (LTP), a cellular basis of learning and memory, impairs hippocampus-dependent learning. This impairment recovers in parallel with the LTP decay. However, the driving factor that regulates the recovery of learning capacity remains unclear. Neurogenesis in the brain of adult mammals occurs throughout life and is involved in the decay process of hippocampus-dependency of memories. Here we show that adult neurogenesis plays a crucial role in the maintenance of hippocampal capacity for learning. Delivery of repeated high frequency tetanic stimulation (rHFS) to perforant pathway saturated the dentate gyrus LTP and impaired the learning capacity in contextual fear conditioning, a hippocampus-dependent learning task, whereas it had no effect on the hippocampus-independent learning. The impaired learning capacity completely recovered after 14 days when LTP decayed. Ablation of neurogenesis by X-ray irradiation retained the hippocampal LTP and delayed the recovery of learning capacity from the saturation. Similar results were obtained when repeated maximum electroconvulsive shock was employed to saturate the hippocampal LTP. These results indicate that the learning capacity gradually recovered in parallel with the gradual decay of LTP and decreased neurogenesis delayed the recovery of learning by retaining the rHFS-evoked LTP level. Our findings unravel a new role for neurogenesis, suggesting that adult neurogenesis is crucial for renewal of the hippocampal memory circuits.

【論文審査の結果の要旨】

〔目的〕

海馬体は陳述記憶（海馬体依存性記憶）の形成に重要な役割を果たしている。とくに海馬体シナプスにおける長期増強現象（long-term potentiation, LTP）は、入力線維の高頻度刺激により興奮性シナプス後膜電位（excitatory post-synaptic potentiation, EPSP）が長時間にわたって増大する（シナプス伝達効率が増大する）現象であり、学習記憶の神経生理学的基盤であると言われている。また、1) 反復高頻度刺激等によりシナプス後膜の電気反応（EPSP）が最大値に達する（飽和する）（すなわち LTP が飽和する）と LTP を新たに形成できないため新たな学習が出来なくなるが、2) LTP が時間経過とともに減衰すると LTP が再び起るようになり新規学習が可能になることなどが報告されている。一方、海馬体歯状回では、成体においてもニューロン新生が起こり（成体ニューロン新生）、学習記憶に関与することが示唆されている。しかし、海馬体における成体ニューロン新生と学習（記憶形成）能力ならびに LTP との関係は不明である。本研究では、成体ニューロン新生が新規な記憶形成（学習）を可能にする LTP 減衰に関与することを明らかにするため、ラットを用いてニューロン新生ならびに LTP 減衰を障害し、海馬体依存性記憶の形成能力との関係を解析した。

〔方法〕

実験 1. 痙攣性電気ショックの効果

8 週齢の雄ラットを用いた。シナプス後膜の電気反応を飽和させるため吸入麻酔下で痙攣性電気ショック（100Hz, 0.5ms, 1s, 65mA）を施行した。その後一定期間（2-14 日）を置いて、特定の音と電気ショックを連合させる条件付け（海馬体非依存性記憶課題）または特定の環境（ケージ）と電気ショックを連合させる条件付け（海馬体依存性記憶課題）を施行し、その翌日に条件刺激に対するすくみ反応時間を測定して記憶形成を評価した。また本記憶課題の施行 1 日以内にウレタン麻酔下で刺激電極および記録電極をそれぞれ内側貫通路および歯状回に埋め込み、高頻度刺激（100 発刺激）を加え、その前後でテスト刺激（単発刺激）に対する集合 EPSP を記録した。シナプス伝達効率は、テスト刺激時の集合 EPSP の傾きを計測し、高頻度刺激前を 100%として解析した。一方、別群のラットでは、ニューロン新生を抑制するため、X 線照射（10 Gy）を行い、その一定期間（1-15 日）後プロモデオキシウリジン（BrdU）を投与し、さらに痙攣性電気ショックおよびその 7 日後に海馬体依存性記憶課題を施行して、最後に脳を摘出して組織化学的にニューロン新生を解析した。

実験 2. LTP 飽和の効果

最初にイボテン酸の注入により一側の海馬体を破壊し、ついで 1) X 線照射および BrdU の投与、2) 対側の背側海馬体における刺激電極および記録電極の埋め込み、3) シナプス後膜の電気反応を飽和させる反復高頻度刺激（500 発刺激/回 x 7 回）の施行ならびにその前後における集合

EPSP の測定とシナプス伝達効率の解析、4) 海馬体依存性記憶課題の施行、および 5) 脳摘出とニューロン新生の組織化学的同定を種々の組合せで施行した。

〔結果〕

実験 1

痙攣性電気ショックはシナプス後膜の電気反応を飽和させ、その翌日に施行した海馬体非依存性課題における記憶形成は障害しなかったが、海馬体依存性記憶課題における記憶形成を障害した。しかし、痙攣性電気ショック施行から一定期間（2・7 日）後に海馬体依存性記憶課題を施行すると、挿入期間が長くなるにしたがって記憶形成能力は徐々に回復し、7 日後では完全に回復した。一方、痙攣性電気ショック 16 日前に X 線照射を行ない、さらにその 7 日後に海馬体依存性課題を施行したラットでは、ニューロン新生が有意に障害されるとともに記憶形成能力は回復していなかった。

実験 2

反復高頻度刺激はシナプス後膜の電気反応を飽和させ、その翌日に施行した海馬体非依存性課題における記憶形成は障害しなかったが、海馬体依存性記憶課題における記憶形成を障害した。しかし、反復高頻度刺激から一定期間（6・13 日）後に海馬体依存性記憶課題を施行すると、挿入期間が長くなるにしたがって LTP が減衰するとともに記憶形成能力が回復した。一方、反復高頻度刺激前に X 線照射を行なったラットでは、ニューロン新生が有意に障害されるとともに、反復高頻度刺激 13 日後でも LTP 減衰が起らず、海馬体依存性課題における記憶形成能力が回復しなかった。さらに、すべてのデータを用い、集合 EPSP の傾きと海馬体依存性課題におけるすくみ反応時間との関係を検討した結果、両者間に有意な負相関が認められ、課題施行前のシナプス反応が小さいほど（すなわち LTP 減衰が大きいほど）記憶形成能力が高いことが判明した。

〔総括〕

本研究により、1) 痙攣性電気ショックおよび入力線維の反復高頻度刺激は、海馬体歯状回におけるシナプス電気反応を飽和させることにより LTP の新規形成を阻害するため、海馬体依存性記憶の新規形成を阻害する、2) X 線照射により、ニューロン新生が低下するとともに LTP 減衰が障害され LTP の新規形成が抑制された状態が続くため、海馬体依存性記憶の新規形成が障害されることが明らかになった。以上の結果は、ニューロン新生が LTP 減衰をもたらし、これにより LTP の新規形成が可能になるため新規記憶形成が可能になることを強く示唆している。

以上から本研究は、ニューロン新生が LTP 減衰に関与することで記憶形成能力を制御していることを初めて明らかにした点に新規性があり、また海馬体における新規記憶形成のメカニズムを明らかにした点は、医学における学術的重要性も高いと考えられる。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。