

## 環境や経験依存的な脳可塑性の分子メカニズムに関する研究 Study of the molecular mechanism of experience-dependent neural plasticity

近藤 誠

(大阪大学大学院医学系研究科神経細胞生物学講座)

### はじめに

脳の神経細胞・組織の形態や記憶・情動などの高次機能は、環境や経験依存的に変化する性質を持つ。これは、「可塑性」と呼ばれる脳の大変特徴的な性質である。私は、その分子機序に関心を持ち研究を行ってきた。本稿では、これまでの研究内容を紹介する。

### 研究内容

刺激の豊かな（エンリッチな）環境で育った動物の脳では、分子、細胞から行動に至るまで様々な変化が見られることが知られていたが、その詳細な機序は明らかでなかった。私は、刺激の豊かな環境で育ったマウスの海馬において、モーター蛋白質 KIF1A（Kinesin Superfamily Protein 1A）の発現が増加しており、また神経栄養因子 BDNF（brain-derived neurotrophic factor）が KIF1A の発現を転写レベルで制御していることを見出した。続いて、KIF1A 及び BDNF ヘテロノックアウトマウスを用いて、モリス水迷路試験や恐怖条件付け学習試験による行動解析と、電子顕微鏡や免疫組織化学法による海馬シナプス密度（CA1 領域の放射状層）の組織学的解析により、刺激の豊かな環境で育ったマウスで見られる記憶学習能力の向上や海馬シナプス形成の増加に BDNF と KIF1A が必須の働きをしていることを

明らかにした。また、海馬培養神経細胞において、BDNF 投与が KIF1A の発現上昇をもたらすことを示し、共焦点顕微鏡下ライブセルイメージング法によって BDNF が KIF1A によるシナプス小胞蛋白の軸索輸送の頻度を増加させることを見出した。さらに免疫細胞化学法を用いて、BDNF によって引き起こされる海馬神経細胞のシナプス形成に KIF1A が必須であること、また KIF1A を海馬神経細胞に過剰発現させるとシナプスプットの形成が促進され、シナプス密度の増加を引き起こすことを示した。この研究によって、刺激の豊かな環境で育ったマウスの海馬において、BDNF 依存的に KIF1A の発現が増加し、KIF1A が神経細胞内でシナプス小胞蛋白を軸索輸送することにより前シナプス側からのシナプス形成、さらには記憶学習能力の向上に寄与していることを見出した（図 1）。モーター蛋白質が、生育環境によって引き起こされる脳の組織形態の変化（海馬シナプス形成の増加）や動物の行動レベルの変化（記憶学習能力の向上）に重要な役割を担っていることを世界で初めて示した研究で、モーター蛋白質の新たな機能が明らかとなった。生育環境による脳の形態的、機能的変化に関する従来の研究では、後シナプス部の機序に重点が置かれており、前シナプス部の機序は明らかでなかった。従って、経験依存的な脳可塑性の基盤をなす前シナプス部位における機序の解明に繋がる発見であった<sup>1)</sup>。

次に、経験依存的な脳可塑性の分子機序に関す

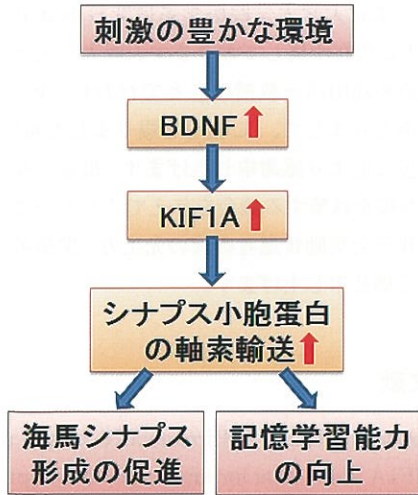


図1 刺激の豊かな環境で育ったマウスの海馬では、BDNF 依存的にモーター蛋白質 KIF1A の発現が増加する。そして、海馬神経細胞内で KIF1A によるシナプス小胞蛋白の軸索輸送が増加することによって、海馬シナプス形成の増加、および記憶学習能力の向上をもたらす。



図2 運動によってマウスの脳内で増加したセロトニン (5-HT) は、5-HT3 受容体を介して海馬神経新生の増加を引き起こし、さらに抗うつ効果をもたらす。

る研究をセロトニン神経系や情動の研究分野で展開した。私は、セロトニン (5-HT) 受容体サブタイプの中で、機能の詳細が明らかでなかった 5-HT<sub>3</sub> イオンチャネル型受容体に着目し研究を行った。中枢神経において 5-HT<sub>3</sub> 受容体は、海馬や扁桃体などの辺縁系領域に発現しているが、記憶や情動などの高次機能に関する詳細な役割は明らかでなかった。

まず、恐怖記憶の機序と 5-HT<sub>3</sub> 受容体の関連に着目した。恐怖条件付け試験による行動解析から、5-HT<sub>3</sub> 受容体ノックアウトマウスは、恐怖記憶の獲得や保持は正常であるが、消去が障害されていることを見出し、PTSD (心的外傷後ストレス障害) の有用なモデル動物となると考えられた。記憶の消去は、経験に依存して記憶を書き換えるプロセスである。5-HT<sub>3</sub> 受容体が恐怖記憶の消去に必須であることから、5-HT<sub>3</sub> 受容体は、経験依存的に神経ネットワークがリモデリングされ記憶や情動が変動する過程に関わる重要分子であることが示唆された。また 5-HT<sub>3</sub> 受容体が PTSD 治療の

新規標的分子となる可能性が示唆された<sup>2)</sup>。

運動は、動物の脳に様々な形態的・機能的変化をもたらすが、これも経験依存的な脳可塑性の1つである。セロトニンは運動により海馬などの脳部位で遊離が増加し、運動が引き起こす脳の可塑的变化に関わる重要因子の1つであることが知られていたが、詳細な働きは明らかでなかった。私は、5-HT<sub>3</sub> 受容体ノックアウトマウスを用いて、免疫組織化学法による海馬神経新生の組織学的解析と、強制水泳試験や尾懸垂試験によるうつ様行動の解析により、運動による海馬神経新生の増加や抗うつ効果に 5-HT<sub>3</sub> 受容体が必須であることを見出した。また、5-HT<sub>3</sub> 受容体作動薬が、投与 24 時間後の早期に海馬神経新生を促進することを見出した。この研究によって、運動によりマウスの脳内で増加したセロトニンは、5-HT<sub>3</sub> 受容体を介して海馬神経新生を増加させ、さらに抗うつ効果をもたらすことを明らかにした (図2)。この研究は、運動による脳の組織形態的变化 (海馬神経新生の増加) や動物の行動レベルの変化 (抗うつ効果) に、必須の役割を担う 5-HT 受容体サブタイプを初めて明らかにした研究で、これまで明ら

かでなかった運動によって起こる脳の形態的・機能的変化におけるセロトニンの作用機序の解明に繋がる発見であり、運動という経験に依存した脳可塑性の機序の一部が明らかとなった<sup>3)</sup>。

## おわりに

刺激の豊かな生育環境や運動には、記憶学習能力の向上や抗うつ効果など脳に多くの有益な効果があり、さらに認知症やうつ病などの精神神経疾患の予防改善効果があることが実験動物やヒトで報告されている。私の研究成果は、これらの精神神経疾患の病態解明や新たな予防・治療法の確立に役立つ発展性を持つと考えられる。今後も、環境や経験に依存して、記憶・情動などの精神神経機能や神経細胞・組織の形態がダイナミックに変動する脳の可塑的性質の機序に関する研究を通して、精神神経システムの解明を目指すとともに、精神神経疾患の病態解明や予防・治療法確立に貢献したいと考えている。

## 謝 辞

本稿で御紹介した研究は、大学院生時に所属してお

りました東京大学大学院医学系研究科の廣川信隆教授、および現在所属しております大阪大学大学院医学系研究科の島田昌一教授のもとで行われた研究です。研究にあたりまして、ご指導を賜りました廣川教授、島田教授に心より感謝申し上げます。最後になりましたが、本稿を執筆する機会を与えてくださいました日本神経化学会奨励賞選考委員の先生方、関係者の先生方に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Kondo M, Takei Y, Hirokawa N. Motor protein KIF1A is essential for hippocampal synaptogenesis and learning enhancement in an enriched environment. *Neuron*, 73, 743-757 (2012).
- 2) Kondo M, Nakamura Y, Ishida Y, Yamada T, Shimada S. The 5-HT<sub>3A</sub> receptor is essential for fear extinction. *Learning & Memory*, 21, 1-4 (2014).
- 3) Kondo M, Nakamura Y, Ishida Y, Shimada S. The 5-HT<sub>3</sub> receptor is essential for exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *Molecular Psychiatry*, 20, 1428-1437 (2015).