

# 宗 謙次 論文内容の要旨

## 主 論 文

The olfactory conditioning in the early postnatal period stimulated neuronal stem/progenitor cells in the subventricular zone and increased neurogenesis in the olfactory bulb of rats

幼若ラットにおいてにおい学習は側脳室下帯での神経幹細胞を活性化させ嗅球での神経新生を増加させる

(宗 謙次、 守屋孝洋、 西谷正太、 高橋晴雄、 篠原一之)

(Neuroscience・2007 in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：高橋晴雄教授)

## 緒 言

記憶のメカニズムは近年さかんに研究されている分野であるが、そのすべてが解明されたわけではなく、におい記憶に関してもそのメカニズムもいまだ明らかにされていない。一方近年、嗅覚の一次中枢である嗅球では、側脳室下帯領域の神経幹細胞から新生した神経細胞の供給を受けていることが明らかになっている。また、におい刺激と電気刺激による連合学習により、におい記憶が成立することが知られている。そこで今回我々は、におい刺激と電気刺激による連合学習が、側脳室下帯領域と嗅球における神経幹細胞の増殖能、および嗅球における神経分化能に与える影響について調べた。

## 対象と方法

生後 11 日目の Long-Evans rat に、におい刺激 (citral) と電気刺激 (0.5mA の foot shock) による連合学習を行うとともに、増殖細胞のマーカである BrdU (BromodeoxyUridin) を腹腔内投与。におい学習 24 時間後、2 週間後、8 週間後、パラホルムアルデヒドにより灌流固定。脳を摘出し凍結切片を作成、蛍光免疫組織化学染色法により解析した。解析部位は、嗅球および側脳室下帯とした。

## 結 果

### (1) (におい学習 24 時間後)

側脳室下帯領域では、コントロール群に比べ学習群で、BrdU 陽性細胞が有意に増加した。一方、嗅球では両群に有意差はみられなかった。

### (2) (におい学習 2 週間後)

嗅球において、コントロール群に比べ学習群で、BrdU 陽性細胞が有意に増加しており、さらにそのほとんどが神経細胞のマーカーである NeuN 陽性細胞であった。

### (3) (におい学習 8 週間後)

嗅球において、BrdU 陽性細胞数は、コントロール群、学習群の両群間で有意な差は見られなかった。

## 考 察

記憶のメカニズムについては近年さかんに研究がなされており、神経幹細胞と記憶に関する研究も進んできている。海馬領域においては、海馬依存学習によって海馬歯状回の神経幹細胞が増加することなどが知られている。また、嗅覚の一次中枢である嗅球においても、側脳室下帯に存在する神経幹細胞から、新生した神経の供給を受けていることが明らかとなっており、これらのことから、におい記憶においても神経幹細胞がなんらかの役割を果たしていることが考えられ、今回われわれはにおい学習が、嗅球における神経新生に影響を与えるか否かを検討した。

今回われわれの実験結果では、におい学習 24 時間後、学習群の側脳室下帯における BrdU 陽性細胞が増えており、側脳室下帯における神経幹細胞の増殖能が活性化されたことが示された。同じ時点での嗅球では、両群間に差はなかった。また、におい学習 2 週間後では、嗅球において学習群の BrdU 陽性細胞が増加しており、さらに、そのほとんどが神経細胞のマーカーである NeuN 陽性であることから、学習により嗅球の新生神経細胞数が増加したことが示された。これまでの研究により、側脳室下帯に存在する神経幹細胞は、前脳にある Rostral Migratory Stream という経路を通り、徐々に分化しつつ約 2 週間かけて嗅球に到達し神経細胞となることが知られていることから、今回の結果は、におい学習により側脳室下帯の神経幹細胞の増殖能が活性化され、さらに嗅球へと移動分化する神経細胞が増えたため結果として嗅球の神経新生が増加したものと考えられた。

以上の結果より、におい学習により嗅球での神経新生が増加することが示された。このことから、におい記憶の際に神経幹細胞からの神経新生が、何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。一方、8 週間後の嗅球においては両群で差がなかったことから、長期的な神経細胞数には影響を与えないことが示され、におい学習による嗅球での新生神経細胞増加は一時的なものであることがわかった。このような神経細胞増加が記憶にどのような影響を与えているのかは本研究のみでは明らかとはならず、今後の研究課題としたい。