

2024年11月15日

報道関係者各位

北里大学  
東京科学大学  
東京大学

## 幼少期の脳における記憶維持にはたらく オステオクリン

～ヒヨコ脳の大脳皮質にあたる領域の研究から～

北里大学一般教育部の中森智啓講師、浜崎浩子教授、医療衛生学部の鍵谷豪教授、医学部の藤谷和子技術員、東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所の北口哲也准教授、東京大学 大学院総合文化研究科の坪井貴司教授らの研究グループは、ニワトリのヒナの刷込み記憶の維持には、大脳皮質視覚野にあたる領域で分泌されるオステオクリンが NPR3 受容体にはたらき、神経細胞の突起数を抑えることが重要であることを明らかにしました。このオステオクリンのはたらきにより、情報伝達経路のブラッシュアップが起こることが考えられます。この研究成果は、2024年11月15日付で、*iScience* に掲載されました。

### 研究成果のポイント

- ◆オステオクリンは霊長類の脳のみでなく、鳥類の脳にも存在していた。
- ◆ヒヨコの大脳皮質視覚野におけるオステオクリンの発現は、刷込みの臨界期（感受性期）<sup>\*1</sup>終了後や、刷込みトレーニング<sup>\*2</sup>の約6時間後に増加していた。
- ◆オステオクリンの投与は NPR3 受容体を介して刷込み図形に対する記憶の保持を促進した。
- ◆刷込み図形に対する記憶を1日以上保持していたヒヨコの脳では、NPR3 受容体の存在下で神経細胞の突起<sup>\*3</sup>の分岐数が減少した。
- ◆オステオクリンは幼少期の記憶の維持に重要なペプチド<sup>\*4</sup>の1つであり、記憶に必要な神経回路中の余分な神経どうしのつながりを排除して、神経回路のブラッシュアップにはたらいていると考えられる。

### 研究の背景

幼少期は認知などのさまざまな能力が発達し、優れた学習・記憶力をもつ時期です。学習・記憶の分子メカニズムの研究は精力的になされていますが、その多くが扱いやすいマウスやラットの若い成体を対象としています。研究グループは、幼少期における学習・記憶について調べるために、ニワトリのヒヨコでみられる刷込みを用いて研究を行っています。特に、刷込みの臨界期の前後や刷込みトレーニングの前後で脳における発現が変化する遺伝子を網羅的に解析し、そのいくつかに注目した解析を行ってきました。近年、ナトリウム利尿ペプチド（NP）に分類されるペプチドの1つ CNP が刷込みの臨界期中に発現が高く、一方、NP と共通した構造をもつオステオクリンが臨界期後に発現が高いことがわかりました。そこで、今回の論文は、オステオクリンに注目しました。

### 研究内容と成果

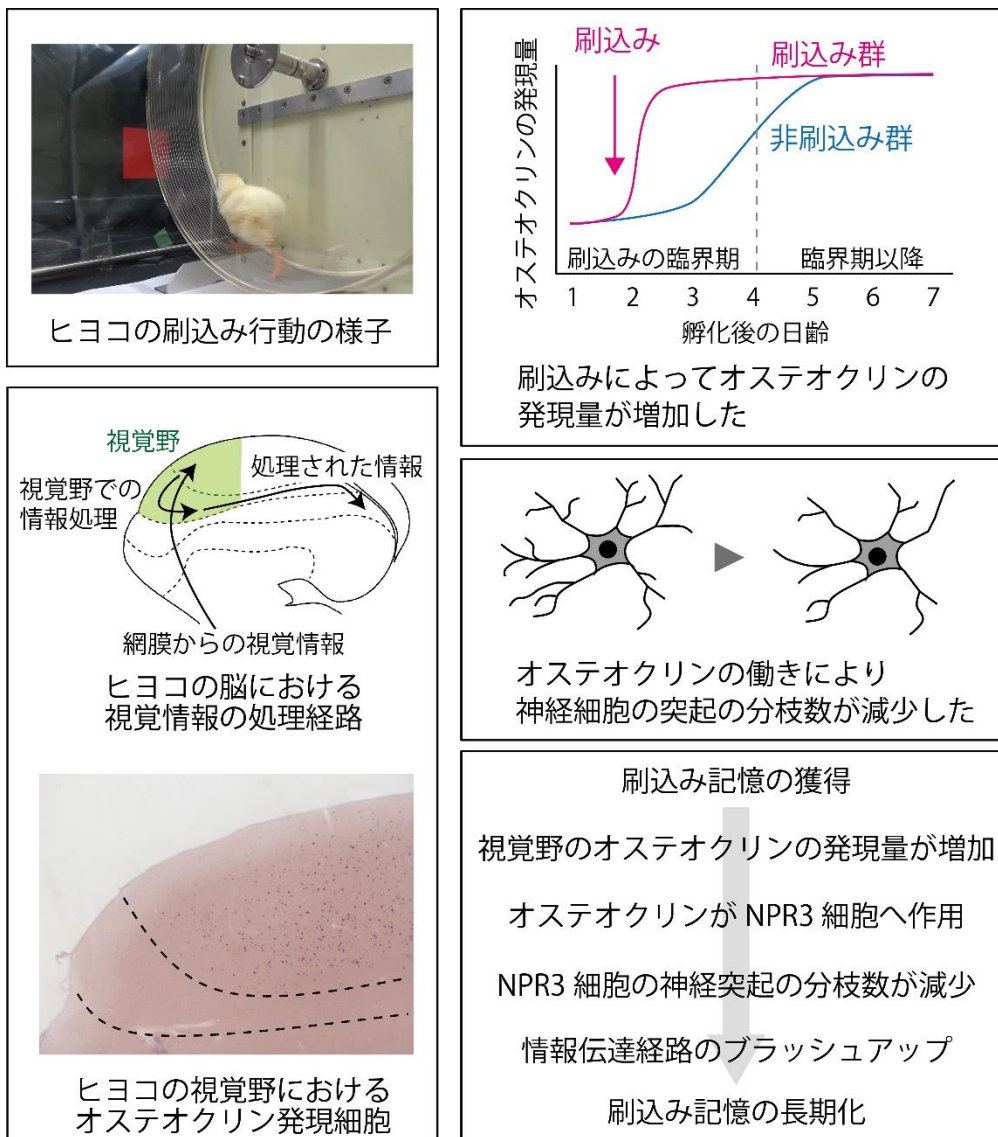
ヒヨコ脳の組織学的解析によって、オステオクリンはヒヨコの大脳皮質視覚野に相当する部位の中の背側部で発現が高いことがわかりました。この部位は、刷込みの成立に重要な神経経路を構成する部位の1つで、NPR3 という NP の受容体も発現していました。ヒト培養細胞株を用いた実験により、NPR3 をもつ細胞では、オステオクリンを受容すると細胞内の cAMP が減少する反応が検出できました。

臨界期中に刷込みのトレーニングを行ったヒヨコの脳では、トレーニングの約 6 時間後から細胞内のオステオクリンの発現上昇が見られ、刷込み図形に対する追いかけ行動が 24 時間後でも見られました。トレーニング時間を短くしたヒヨコの脳では、24 時間後でもオステオクリンの発現上昇が起こらず、刷込み図形に対する追いかけ行動は 3 時間後には見られたものの、24 時間後には見られませんでした。しかし、トレーニング後にオステオクリンを脳に投与すると、24 時間後でも追いかけ行動が見られました。また、十分なトレーニングを行ったヒヨコの脳の NPR3 の発現を抑制すると、3 時間後に見られた刷込み図形に対する追いかけ行動は、24 時間後には見られませんでした。

十分なトレーニングを行ったヒヨコの脳の神経細胞の形態を調べると、トレーニング時間を短くしたヒヨコに比べて、神経突起の分岐数が減少していました。また、NPR3 の発現を抑制しておくと、神経突起の分岐数は減少しないことがわかりました。

このことから、オステオクリンのはたらきは次のようにまとめられます。まず、刷込みトレーニングによって、ヒヨコの大脳皮質視覚野に相当する部位では、刷込み図形の記憶に必要な神経経路を構成する神経細胞からのオステオクリンの分泌量が増加します。すると、オステオクリンを受容する NPR3 発現細胞で神経突起の減少が起きるため、神経回路が精緻化されて記憶の固定・長期化が促進されると考えられます。

霊長類では、成体のマカクザルの片眼遮蔽を行った実験から、大脳皮質の一次視覚野におけるオステオクリンの発現の可塑的变化は、感覚入力依存的に起こることが示されていました。今回の鳥類による実験結果は、オステオクリンが NPR3 受容体にはたらい、幼少期の学習・記憶を促進するという新しい機能を明らかにした点で大きな意義があります。



## 今後の展開

鳥類の脳皮質視覚野に相当する部位は、層構造が見られるものの、構成細胞の種類や細胞間のつながり、情報伝達経路が詳しくわかってはおりません。今後、オステオクリン発現細胞について情報の入力経路と出力経路を明らかにして、刷込み図形の記憶に必要な神経経路の中でのオステオクリンの役割を明確にする必要があります。今後、ヒトも含めた霊長類におけるオステオクリンの役割の解明にも役立つことが期待されます。

## 論文情報

掲載誌： *iScience*

論文名： The role of osteocrin in memory formation during early learning, as revealed by visual imprinting in chicks

著者： Tomoharu Nakamori, Izumi Komatsuzawa, Umi Iwata, Ami Makita, Go Kagiya, Kazuko Fujitani, Tetsuya Kitaguchi, Takashi Tsuboi, Hiroko Ohki-Hamazaki

DOI： 10.1016/j.isci.2024.111195

■本研究は JSPS 科研費 [18K15350, 19K06888, 21K12616]、北里大学学術奨励研究（若手研究）の助成を受けたものです。

## 用語解説

※1 臨界期（感受性期）

ある学習による記憶や行動、能力などの形成や獲得が容易に起こる生後の一定の期間で、神経細胞や神経回路が変化しやすい（可塑性が高い）時期といわれる。

※2 刷込みトレーニング

研究グループは、液晶モニターに動く図形を映してヒヨコに提示することで刷込み（インプリンティング）を行っている。この過程をトレーニングと呼ぶ。ある図形に対する刷込みが成立した個体は、この図形に対して走り寄って行くが、はじめて見る別の図形に対しては走り寄って行かないか、反対方向に逃げる。

※3 神経細胞の突起

神経細胞は突起をもち、この突起の先端で他の神経細胞に情報を渡したり、別の突起で情報を受け取ったりしている。

※4 ペプチド

アミノ酸が数個～数十個つながってできている物質。ホルモンや生理活性をもつ物質が含まれる。

## 問い合わせ先

《研究に関すること》

北里大学一般教育部

講師 中森 智啓

e-mail： tom-naka@kitasato-u.ac.jp

北里大学一般教育部

教授 浜崎 浩子

e-mail： hamazaki@kitasato-u.ac.jp

《取材に関すること》

学校法人北里研究所 総務部広報課

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL： 03-5791-6422

e-mail： kohoh@kitasato-u.ac.jp

東京科学大学

〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1

TEL： 03-5734-2975

e-mail： media@ml.tmd.ac.jp

東京大学教養学部等総務課広報・情報企画チーム

〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1

TEL： 03-5454-6306

e-mail： koho-jyoho.c@gs.mail.u-tokyo.ac.jp