

Title	Molecular mechanism of hippocampal memory formation as revealed by the behavioral and biochemical analysis of Fyn-deficient mice.
Author(s)	伊早坂, 智子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49311
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	いそさかともこ 伊 早 坂 智 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 1 8 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	Molecular mechanism of hippocampal memory formation as revealed by the behavioral and biochemical analysis of Fyn-deficient mice. (Fyn 欠損マウスの行動学的ならびに生化学的解析による海馬記憶形成の分子機構に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 八 木 健 (副査) 教 授 藤 田 一 郎 教 授 村 上 富 士 夫 教 授 山 本 亘 彦

論 文 内 容 の 要 旨

Fyn is a member of the Src-family tyrosine kinases (SFKs). Fyn-deficient mice exhibit defects in spatial memory as measured with the Morris water maze test and LTP induction in the hippocampus, and since LTP has been postulated as the neural basis for memory formation, Fyn may be required for memory formation, especially for hippocampus-dependent memory formation. However, how Fyn is involved in the process of memory formation is unclear.

Contextual fear conditioning is a useful tool for studying the mechanisms of hippocampal memory formation. In this paradigm, a mouse is placed in a training cage (the context) and a mild foot shock is delivered, so that the mouse associates the context with the shock. When the mouse is returned to the context, contextual memory, which is dependent on hippocampus, can be elicited as freezing behavior. Thus, hippocampus-dependent contextual memory can be quantitatively determined by measuring the freezing response.

To investigate the role of Fyn in hippocampal memory formation, I have first tested the behavior of Fyn-deficient mice by contextual fear conditioning, and found that they could not discriminate two contexts, the one in which they had been shocked and the other in which the shock had not been delivered. I have then used Western blotting to examine the mode of Fyn activation in hippocampal tissue following contextual fear conditioning. Fyn activation peaked as early as 5 to 10 min after contextual fear conditioning and persisted for at least 40 min. Concomitant increases in tyrosine phosphorylation of several proteins, including NR2B, were also observed, but no increases in tyrosine phosphorylation were observed in Fyn-deficient mice. Thus, hippocampus-dependent context discrimination was impaired in Fyn-deficient mice, and Fyn activation in the hippocampus transiently increased after contextual fear conditioning. These findings strongly suggested that activation of the Fyn signaling pathway is involved in hippocampus-dependent context discrimination.

論文審査の結果の要旨

申請者は、海馬の記憶形成機構に関わる分子メカニズムに興味を持ち、海馬に豊富に発現するチロシンリン酸化酵素の一つである Fyn を欠損したマウスを用い行動解析を行った。その結果、新規文脈への恐怖条件付け課題において、文脈依存的な弁別に有意な異常があることを明らかにした。この結果に関連して、新規文脈への恐怖条件付け過程での海馬組織を用いた生化学的解析を行ったところ、新規文脈と連合した恐怖条件付けにおいて Fyn の活性化、NMDA 受容体 NR2B サブユニットのリン酸化がおこることを明らかにした。また、これらの生化学的変化は、恐怖条件付け後 5 分から 40 分の初期であり、Fyn 欠損マウスでは恐怖条件付け後の NR2B サブユニットのリン酸化がおこらないことを明らかにした。これらの結果から、新規文脈への恐怖条件付け形成の初期過程において、海馬体での Fyn の活性化及び Fyn 依存的な NR2B のリン酸化が生じていることを明らかにした。また、この生化学的反応は新規文脈への恐怖条件付けに必須である可能性を示唆するものであった。

以上のように、申請者は行動学的ならびに生化学的解析から記憶形成に関わる海馬体での Fyn の機能を解析し、上述の結果を得た。よって、学位の授与に値すると考える。