

氏名(本籍)	たか はま さち こ 高濱祥子(愛媛県)
学位の種類	博士(心理学)
学位記番号	博甲第2487号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	心理学研究科
学位論文題目	線条体カイン酸投与ラットの学習行動
主査	筑波大学教授 学術博士 岩崎庸男
副査	筑波大学教授 学術博士 牧野順四郎
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 一谷幸男
副査	筑波大学助教授 医学博士 征矢英昭

論文の内容の要旨

大脳基底核の一領域である線条体は、運動や感覚の調節に関与することが知られるが、動物を用いた損傷実験から、学習や記憶にも重要な役割を果たすことが示唆されてきた。しかし、線条体内のどのような神経要素が、どのような種類の学習に関与するのか、解明されていない。線条体に興奮性アミノ酸の一種であるカイン酸(KA)を投与すると、 γ -アミノ酪酸(GABA)あるいはアセチルコリン作動性ニューロンが選択的に損傷される。本研究では、線条体にKAを投与して、線条体ニューロンを損傷したラットの学習行動の特徴を観察し、線条体と学習行動との関係について検討した。

第1部では、線条体興奮性アミノ酸投与ラットの行動に関するこれまでの報告を概観し、第2部では、本研究の目的と一般的方法を述べた。

第3部では、線条体KA投与ラットの学習行動について、5種類の学習課題を用いて検討した。その結果、(1)線条体KA投与は、モリス型水迷路課題の習得と再学習を障害し、また、放射状迷路課題の再学習にも顕著な障害をもたらした。さらに、この課題の遂行に必要な記憶を作業記憶と参照記憶に分類したところ、線条体KA投与ラットは両方の記憶に障害がみられ、特に参照記憶の障害が重篤であった。(2)線条体KA投与ラットは、縦縞・横縞の視覚弁別課題において統制群とほぼ同程度の遂行を示した。このことから、モリス型水迷路や放射状迷路課題でみられた線条体KA投与ラットの障害は、視覚刺激が弁別できないことによるものではないと考えられる。さらに、(3)線条体KA投与ラットは、古典的条件づけの一種である味覚嫌悪条件づけ、条件性場所選好においても、統制群と何ら差がない遂行を示した。従って、線条体内の神経細胞体は、古典的条件づけの過程には重要な役割を果たしていないと考えられる。以上のように、線条体KA損傷は、すべての学習課題において障害をもたらすわけではなく、空間記録の障害が顕著であることが示唆された。

第4部では、前述のようなモリス型水迷路学習障害と放射状迷路学習障害が、GABA受容体作動薬の投与により改善するかどうかを検討した。その結果、(4)GABA_A受容体作動薬は、線条体KA投与ラットの学習障害を改善したが、GABA_B受容体作動薬は改善しなかった。従って、線条体KA投与ラットの学習障害には、脳内のGABA_A受容体が関与していることが示唆された。次に、正常なラットを用いて、線条体GABAニューロンの神経終末の存在する脳部位にGABA_A受容体遮断薬を局所投与し、放射状迷路課題の遂行への影響を検討したところ、(5)黒質あるいは線条体への投与のみが、誤反応を増加させた。従って、線条体内に神経細胞体を持つGABA作動性

ニューロンのうち、黒質あるいは線条体のGABA_A受容体が放射状迷路課題の遂行に重要な役割を果たしていること、線条体-黒質GABA系、あるいは線条体内に投射するいわゆる内在性のGABA系が、関与していることが示唆された。

第5部では、本研究で用いた線条体KA投与による被験体の脳の損傷の程度を知るために、組織学的、生化学的分析を行い、本研究で用いたKA投与方法により、線条体の神経細胞が選択的に損傷されていることを確認した。

以上のことから、線条体が空間記憶等の学習・記憶機能にとって重要な役割を果たしており、そのなかでも、線条体から黒質に投射するGABA含有神経系、あるいは線条体内に終末するGABA含有神経系が、これらの学習行動を支える基盤の一つであることが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、学習・記憶における線条体の機能について、線条体の神経細胞のみを選択的に損傷したラットを用いて、多種類の学習課題における行動を解析した意欲的な研究である。論文の前半ではいろいろな学習課題を取り上げて、それぞれの学習における線条体の重要性を検索し、また後半では、線条体の損傷により顕著な障害が見られた空間記憶課題を用いて、この課題の遂行における線条体のGABA神経系の役割を、脳内局所投与による行動薬理学的手法で明らかにした。

学習機能との関連がそれほど重視されてこなかった線条体が、学習と深く関わりをもっとされる他の領域とどのように相互作用しながら、機能しているのかなど、未解明の点は残されるものの、線条体が空間記憶、空間学習に深く関与していること、線条体のニューロン系の中でも、GABA神経系が重要な役割を果たす可能性が高いことを解明した点で、注目に値する成果であり、本研究の学問的意義は高く評価できるといえる。

よって、著者は博士（心理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。