

氏名(本籍)	まつ 松	かわ 川	むつみ 睦	(神奈川県)
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第1,724号			
学位授与年月日	平成9年3月24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	医学研究科			
学位論文題目	生体アミンによるシナプスの調節機構と脳の可塑性に関する研究			
主査	筑波大学教授	医学博士	河野邦雄	
副査	筑波大学教授	医学博士	大野忠雄	
副査	筑波大学教授	医学博士	庄司進一	
副査	筑波大学教授	医学博士	白石博康	
副査	筑波大学助教授	理学博士	志賀隆	

## 論文の内容の要旨

### (目的)

生体アミンは中枢神経系において神経伝達物質としての役割以外にシナプスの維持・形成に必要な物質である。本研究はセロトニン(5-HT)以外の生体アミンとしてノルアドレナリン(NA)およびアセチルコリン(ACh)に着目し、これらのアミンも5-HTと同様にシナプスの維持・形成作用を有することを確認し、5-HTとNAあるいは5-HTとAChが及ぼす脳の可塑性との関連をラットの大脳皮質の視覚領と海馬で検討した。

### (材料と方法)

- 1) 視覚領での検討には生後1, 6, 10週のWistar系雄ラットを159匹用いた。海馬での検討には生後5週のWistar系の雄ラットを150匹用いた。
- 2) 脳内アミン量を薬理的に減少させるために、NAに対してはNA神経毒であるN-(2-Chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP-4)を25mg/kg, 1時間の間隔を置いて2回腹腔内投与した。5-HTに対しては5-HT合成阻害剤のP-chlorophenylalanine methylester hydrochloride (pCPA)を100mg/kg, 2日連続後、隔日に腹腔内投与した。AChに対してはACh神経毒であるethylcholine mustard aziridinium ion (AF 64 A)を20mg/kg, 側脳室へ投与した。また対照群には同量の生理的食塩水を投与した。
- 3) 脳容積・脳重の測定, Nissl染色による組織学的検討, アビジン・ビオチン複合法による免疫組織学的検討, 電子顕微鏡写真上でのシナプス密度の測定, 薬物投与後のNAと5-HT量の高速度液体クロマトグラフィーによる測定を行った。
- 4) 薬剤投与1週間後にMorris水迷路学習実験を1日4回5日間連続して行った。
- 5) 側頭葉海馬体よりスライス標本を切り出して灌流液中に静置し電気生理学的手法により長期増強効果の出現を検索した。

### (結果と考察)

DSP-4の投与では70~76%のNA量の減少が、pCPAの投与では69~90%の5-HT量の減少が、両者同時投与では70~74%のNA量と71~93%の5-HT量の減少があった。免疫組織学的にもNAと5-HTの陽性線維の減少がそれぞれ認められた。しかし脳重や大脳皮質の大きさ、厚さには対照群との差は認められなかった。

生後1週のラットでは、NAも5-HTもその減少により大脳皮質視覚領のⅡ層で50～56%、Ⅳ層では29～33%の細胞体に終わるシナプス数に減少が、Ⅰ層で30～39%、Ⅱ層で37～41%、Ⅳ層で51～55%の神経叢に見られるシナプスの減少が認められた。

生後6週のラットでは、NAの減少でⅠ層のみ28%のシナプスの減少が、5-HTではⅡ層の細胞体に終わるシナプスのみに21%の減少が、両者を同時に減少させた場合はⅠ、Ⅱ層の他に、Ⅳ層の細胞体に終わるシナプスに26%の減少が見られた。生後10週のラットでシナプス数の減少が見られたのはNAによるⅠ層の約20%のみであった。生後6週以降ではNAおよび5-HTに対する作用は層毎に異なることが明らかとなった。シナプスは経時的に細胞体に終わるか樹状突起に終わるかによって異なる変化を示すが、電顕的検討から興奮性と抑制性のシナプス双方が同様に影響を受けており、減少したシナプスは非モノアミン性シナプスであることが確かめられた。

水迷路実験において、AChまたは5-HTの単独減少では対照群との間に有意差は見られなかったが、両者を同時に減少させた場合には徐々に学習遅延傾向が出現した。その際、それぞれ単独で減少させた場合の和に相当する30～50%と38～40%のシナプス数の減少が海馬体のアンモン角(CA3)と歯状回に観察された。しかし学習・記憶と関係が深いとされる電気生理学的長期増強現象は両者同時の減少では観察されず、シナプス数の変動の方が実際の行動変化とよりよく相関した。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

中枢神経系において生体アミンは神経伝達物質としての役割以外に、シナプスの維持・形成に必要な物質であるとする一連の仕事の中で、本研究はセロトニン(5-HT)以外の生体アミンとしてノルアドレナリン(NA)およびアセチルコリン(ACh)に着目し、これらのアミンも5-HTと同様にシナプスの維持・形成作用を有することを確認し、脳の可塑性との関連を検討している。ラット大脳皮質視覚領においてNAと5-HTがシナプス数の減少に及ぼす影響を豊富な電子顕微鏡写真の詳細な解析から皮質のそれぞれ層毎に異なることを明らかにし、またAChと5-HTの減少は水迷路実験における学習遅延を引き起こし、それが従来言われている電気生理学的な長期学習遅延現象よりも海馬体のアンモン角と歯状回におけるシナプス数の減少とによく相関することを明らかにした。学習・記憶に関係する脳の可塑性を行動科学的な実験を交えて解明した意欲的な仕事で、学位論文として高く評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。