

氏名(本籍)	しら かわ けい いち 白 川 敬 一 (大 阪 府)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 甲 第 3788 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 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	人間総合科学研究科		
学位論文題目	内側線条体損傷ラットにおけるモリス水迷路課題の遂行障害とムシモール投与の効果		
主査	筑波大学教授	医学博士	庄 司 進 一
副査	筑波大学助教授	博士(心理学)	加 藤 克 紀
副査	筑波大学講師	博士(医学)	堀 孝 文
副査	筑波大学講師	博士(理学)	栞 和 子

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

線条体の一般的な機能として運動制御が挙げられるが、近年の研究では注意、学習と記憶といった認知機能についても注目されている。本研究はラット線条体の認知機能に焦点を当て、実験1では線条体内における機能の異形性を明らかにするため、興奮性アミノ酸による線条体部分損傷の効果、空間学習課題のひとつであるモリス水迷路課題を用いて調べた。実験2では内側線条体損傷ラット用いて、受容体を刺激するムシモールの黒質および全身投与の効果、モリス水迷路課題を用いて検討した。

(対象と方法)

実験1 イボテン酸の脳内局所注入により、内側線条体損傷群、外側線条体損傷群、大脳皮質損傷群をそれぞれ作成した。モリス水迷路課題の習得訓練を行わせた。習得過程における逃避潜時、走触性の時間、遊泳開始潜時をそれぞれ計測し、分散分析による群比較を行った。行動実験終了後、組織学的検索を行って、脳損傷を評価した。

実験2 内側線条体損傷ラットを用いて、GABA受容体作動薬ムシモールの効果を調べた。ムシモールは黒質へのカニューレ処置を施したラットに対して黒質投与をし、それ以外のラットに腹腔内投与をした。対象群には生理食塩水を投与した。無処置の正常ラット群も加えた。モリス水迷路課題を行わせて、習得過程における逃避潜時、走触性の時間、遊泳開始潜時をそれぞれ計測し、分散分析による群比較を行った。行動実験終了後、組織学的検索を行って、脳損傷とカニューレ処置を評価した。

(結果)

実験1 内側線条体損傷群においてのみ、逃避潜時及び遊泳開始潜時に有意な増加が認められた。

実験2 内側線条体損傷ラットに対する生理食塩水の黒質投与群及び全身投与群において、逃避潜時が正常ラット群よりも有意に長かった。また生理食塩水の全身投与群では、遊泳開始潜時も正常ラット群よ

り有意に長かった。内側線条体損傷ラットに対するムシモールの全身投与群は、遊泳開始潜時が生理食塩水の全身投与群よりも有意に短かった。

(考察)

実験1では内側線条体損傷群においてのみ学習障害が起こり、その主要因が走触性傾向の増加や記憶の障害ではなく、遊泳開始に関する過程の障害であることを示唆した。実験2では、内側線条体損傷による遊泳開始の障害が、ムシモール黒質投与では効果がなく、全身投与によって改善するという結果を得た。遊泳開始の障害は異質・線条体ドーパミン系の活動低下によるのかもしれない。それゆえ、ムシモール黒質投与の効果が現れなかったのではないかと推測される。それに対し、ムシモール全身投与は遊泳開始の障害を改善した。黒質ドーパミン作動性ニューロンを抑制するニューロンを抑制することによる間接作用が考えられる。しかしながら、ムシモール全身投与による改善効果の機序については、本研究の結果のみからでは明らかではない。

(結論)

内側線条体損傷によって遊泳開始の潜時が延長する。その障害はGABA作働薬ムシモールの黒質投与では軽減されないが、全身投与によって軽減される。内側線条体が運動の準備過程に関与することを示唆する。その過程にGABA系が関与するかもしれないが、それが線条体・黒質投射GABA系であるかどうかについては明らかではない。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はラットを用い内側線条体損傷によって遊泳開始の潜時が延長することを、モリス水迷路の場所課題の習得について行った実験で示した。このことは外側線条体損傷ではなく内側線条体損傷が運動の準備過程に関与することを示唆した実験結果でこの点が新知見と言える。

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。