

氏名(本籍)	和田真(長野県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第3793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	Temporal order judgment in mice (マウスの時間順序判断)
主査	筑波大学教授 医学博士 長田道夫
副査	筑波大学教授 博士(医学) 一谷幸男
副査	筑波大学教授 理学博士 久野節二
副査	筑波大学助教授 理学博士 照井直人

論文の内容の要旨

(目的)

複数の事象の時間順序を、脳がどのようにして決定しているかについての研究報告は、すべてヒトを被験者としたものであった。さらに詳細に、神経細胞レベルで時間順序判断のメカニズムを解明するには、時間順序判断の動物実験モデルを確立することが必要と考えられる。

本研究は、マウスの左右のヒゲに加えた触覚刺激に対する時間順序判断課題の確立と解析を目的とした。マウスでは、ヒゲが空間探索に重要な役割を担っており、また一次体性感覚野においてもヒゲに応答する領域が広い面積を占めている。マウスはラットに比べると、複雑な課題の訓練が困難であると言われてきたが、遺伝的背景や環境要因のコントロールが容易であることに加え、将来遺伝子改変動物も利用可能であるという利点を持つため、本研究ではマウスで時間順序判断の実験課題をテストするモデルを開発することを第一の目的とした。

(対象と方法)

15匹のマウス(C57BL/6, オス)に対し、実験装置前方の小さな孔に鼻を入れ、頭部を4秒以上静止するよう訓練を行った。これが可能となったマウスに対し、左右のヒゲに連続したエアパフ刺激を与え、先に刺激された側(先発回答群; 5匹)あるいは後に刺激された側(後続回答群; 10匹)に定位する事を正反応とした訓練を行った。さらに全てのマウスに対し、同側のヒゲを連続して刺激しその側を定位する事を正反応とした左右弁別課題を同時に施行した。初期の訓練において、刺激時間差は750msに固定し、学習基準は、時間順序判断課題・左右弁別課題共に、正反応率70%以上を連続3日維持する事と定義した。さらに学習基準を達成したマウスについて、より短い時間差の刺激に対する訓練を行った。6ないしは4回連続して正答できたら刺激時間差を50msずつ短くしていくという方法で訓練を行い、最終的には50-750msという様々な時間差の刺激をラングマイズした順番で提示し、それに対する応答を記録した。

(結果)

時間順序判断課題に対する初期の訓練の結果、15匹のマウスのうち9匹が50日以内に学習基準を達成した(中央値34日)。先発回答群については5匹中2匹、後続回答群については10匹中7匹が学習基準を達成した。同時に施行した左右弁別課題については15匹全てが50日以内に学習基準を達成した(中央値15日)。学習基準を達成したマウスのうち7匹に対して、さらに短い時間差の刺激に対する訓練を続けた結果、刺激時間差200msまで6ないしは4回連続正答を行なう事が可能となった。さらに、「右ヒゲ先発とマウスが判断した確率」を縦軸、「左ヒゲ先発刺激の時間差を負の値、右ヒゲ先発刺激の時間差を正の値で表した刺激時間差」を横軸として、様々な時間差の刺激に対するマウスの応答をプロットした。この結果、マウスの反応は、刺激時間差に応じたシグモイド関数で非常によく近似できる事が明らかとなった(決定係数0.9以上)。この反応曲線は、正反応率70%で飽和し、飽和値の84%水準として定義した時間分解能は160msであった。さらに、反応曲線は原点から右方に130ms 偏移しており、この傾向は全てのマウスについて認められた。

(考察)

左右弁別課題では、15匹全てのマウスが学習基準を達成したが、時間順序判断課題では学習基準の達成は15匹中9匹に留まったことから、マウスにとって、時間順序判断は、より難易度の高い課題であったと考えられる。様々な時間差の刺激に対するマウスの反応は、ヒトを被験者とした心理実験と同様のシグモイド関数で近似可能であった。心理実験で得られた反応曲線に比べると、正反応の飽和値・時間分解能共に低い水準ではあるが、マウスは確かに時間順序の弁別を学習していたと考えられる。興味深いことに、マウスの反応曲線は原点から右方に偏移していた。このことは、同時に近い時間差の刺激について、マウスは「左ヒゲが先に刺激された」と判断しやすい傾向を示している。すなわち、マウスの脳には、左右半球間の強い機能局在が存在している可能性を示唆している。

(結論)

本研究は、世界で初めて時間順序判断課題の動物実験モデルの確立に成功した。さらに、マウスにおいても脳の側性化の可能性を示唆した。

審査の結果の要旨

本研究は、複雑な学習が困難であると考えられていたマウスに対して、オペラント条件付けを基礎に、ヒゲに対するエアパフ刺激という実験装置を開発し、これを用いて、時間順序判断課題の動物実験モデルの確立に世界で初めて成功した。また、マウスの反応は、刺激時間差に依存したシグモイド関数で近似可能であることも示し、マウスの脳に側性化がある可能性を示唆した大変意義深い研究である。まだ正答率が70%程度と再現性などに課題は残しているが、将来的には本実験系を遺伝子改変動物に適用することにより、時間順序判断の脳内過程をより詳細に明らかにしていくことが可能になるものと期待される。

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。