

氏名(本籍)	やま だ いく こ 山 田 郁 子 (岡 山 県)
学位の種類	博 士 (行動科学)
学位記番号	博 乙 第 1929 号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	新生仔期脳内セロトニン系損傷ラットの情動行動
主査	筑波大学教授 學術博士 岩 崎 庸 男
副査	筑波大学教授 學術博士 牧 野 順四郎
副査	筑波大学助教授 博士(医学) 一 谷 幸 男
副査	筑波大学講師 博士(医学) 堀 孝 文

論 文 の 内 容 の 要 旨

[目的]

脳内セロトニン(5-HT)は、情動行動(特に不安関連行動)に深く関わっていることが、近年になって知られるようになってきた。本研究は、5-HTの選択的神経毒である5,7-dihydroxytryptamine(5,7-DHT)を新生仔期に脳室内投与したラットの情動行動の特徴を、成体期投与ラットの行動と比較することによって明らかにすることを目的とした。特に本研究では、より自然な場面での動物の行動を模した課題であるエソロジカルテストを主に用いた。

[結果と考察]

高架式十字迷路課題では、成体期5,7-DHT投与による不安行動の減少と、新生仔期5,7-DHT投与による不安行動の増加がみられた。成体期5,7-DHT投与による不安行動の減少はこれまでも報告されてきたが、新生仔期5,7-DHT投与によって不安行動が増加したという報告は、本研究による新しい知見である。また、防御性覆い隠し反応課題では、新生仔期5,7-DHT投与によって覆い隠し反応の潜時の減少と覆い隠し反応の総持続時間の増加がみられ、不安の増加が生じていることが認められた。嫌悪刺激源を受動的に対処する課題である高架式十字迷路と、能動的に対処する課題である防御性覆い隠し反応との両方で新生仔期5,7-DHT投与による不安行動が増加したので、活動性や探索欲求などの要因による行動の変化ではなく、不安が増加したと結論することができる。

しかし、社会的相互作用テスト及びランウェイテストでは、新生仔期および成体期5,7-DHT処置による行動の変化はみられなかった。その原因が、不安の喚起程度によるものなのか、テストとしての精度によるものなのかは不明である。

強制水泳テストでは、成体期5,7-DHT投与によってラットの不動潜時の延長と総不動時間の減少がみられ、抗うつ効果が生じたといえるが、新生仔期5,7-DHT処置の効果はみられなかった。不安とうつとは5-HT系との関わりにおいて互いにパラレルな関係にあるのではなく、異なったメカニズムによって生ずると考えられる。

本研究のすべての実験において、成体期5,7-DHT処置によって測定した脳部位すべてで5-HT及び5-HIAA含量が減少した。一方、新生仔期5,7-DHT処置ラットでは、大脳皮質、海馬、線条体では5-HT含量が減少し、視床下部、中脳、海馬では、逆に5-HT含量が増加した。これは、新生仔期処置においては、何らかの脳内の補償機能が

働いたことを示唆している。

[結論]

以上、本研究の結果から、5,7-DHTの脳内5-HT神経系に対する作用は投与時期によって異なり、新生仔期投与では不安行動の増加、一方成体期投与では不安行動の減少という逆の効果をもたらすことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

脳内5-HT系が、不安関連行動に関わっていることはここ10数年の研究によって明らかにされているが、ほとんどが成体期の動物を用いた研究であり、発達的な視点で脳内5-HT系の役割を検討した研究は少ない。脳内ドーパミン系を損傷した場合、新生仔期に損傷すると、成体期に損傷した場合にはみられない多動症候が現れることが知られており、同じ損傷でも損傷時期によってその効果が異なる可能性がある。本研究では、新生仔期に5,7-DHT処置によって脳内5-HT系を損傷すると、成体期処置とは異なって、不安行動の増加が現れることを見いだした。この知見は新しいものであり、注目に値する研究成果である。さらに、成体期処置では脳内全般にわたる脳内5-HT含量の減少が認められたが、新生仔期処置では減少部位と増加部位があることが明らかになった。本研究では、この行動変化と脳内5-HT含量の変化との関係について十分に検討されたわけではないが、情動行動（不安関連行動）の脳内メカニズムを明らかにしていくための重要な問題提起をした点で、本研究の学問的意義は高く評価できる。

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