

氏名（本籍）	新倉 怜
学位の種類	博士（行動科学）
学位記番号	博甲第 7395 号
学位授与年月	平成 27 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	新生仔期 NMDA 受容体慢性遮断ラットの潜在制止に関する行動学的研究

主査	筑波大学教授	医学博士	設楽 宗孝
副査	筑波大学教授	Ph.D.	小川 園子
副査	筑波大学准教授(連携大学院)	博士(心理学)	武田裕司
副査	筑波大学教授	博士(心理学)	綾部 早穂

## 論文の内容の要旨

### (目的)

非競合的 NMDA 受容体遮断薬である MK-801 を用いて新生仔期ラットの NMDA 受容体慢性遮断を行い、成体期に達したラットの潜在制止 (LI) に及ぼす影響を、2 つの典型的な古典的条件づけ課題である条件性情動反応課題 (CER) と条件性味覚嫌悪課題 (CTA) により検討する。

### (対象と方法)

非競合的 NMDA 受容体遮断薬である MK-801 を Wistar-Imamichi 系の雄ラットに出生 7 日から 20 日齢まで毎日 2 回皮下投与 (0.2, 0.4mg/kg) した。統制群には同量の生理食塩水を投与した。28 日齢で離乳し、11 週齢以降の成体期に LI の行動実験を実施した。CER では、摂水制限と条件づけ箱内での水飲み訓練のあと、先行提示期 (1 日間) に先行提示群にのみ 40 回のトーン音を聞かせた。条件づけ日には条件づけ箱内でトーン音の直後に足への電撃を与え、これを 2 回繰り返した。2 日後のテストでは、条件づけ箱内で飲水中にトーン音を提示し、音提示前と音提示中の飲水速度を比較して飲水抑制率を算出した。次に、先行提示期におけるトーン音の提示回数を 20 回に半減させた条件、5 回まで減らした条件を調べた。さらに、トーン音の提示回数は 40 回のままで、条件づけ期におけるトーン音と足への電撃の対提示回数を 4 回に増やす条件を調べた。CTA では、個別ケージ内で摂水制限と水飲み訓練を行った後、先行提示期には先行提示群にのみスクロース溶液を 1 日 15 分、計 3 日摂取させた。条件づけ日には 15 分のスクロース溶液摂取の直後、塩化リチウム液を腹腔内投与し内臓不快刺激とした。2 日後のテスト期では、15 分間、スクロース溶液と水道水の 2 瓶を同時提示し、両者の摂取量を測定し、スクロー

ス選好率を算出した。また、成体期 MK-801 皮下投与 (0.4mg/kg) の効果を見るために、出生 49 日から 62 日まで毎日 2 回この投与を行った。2 週間の休薬期間を設け、11 週齢以降に LI の行動実験を開始した。最後に、新生仔期 NMDA 受容体遮断ラットで見出された CTA における LI の障害が、同受容体のグリシン調節部位の部分アゴニストである D-cycloserine (DCS) によって回復するかどうかを検討するために、DCS を先行提示直前と条件づけ直前の計 4 日間に全身投与した条件で、LI の測定を行った。

#### (結果)

新生仔期 MK-801 慢性投与ラットは、統制群と同程度の CER の条件づけが成立し、先行提示による条件づけへの効果 (LI) については、トーン音の提示回数 40 回の条件でも、20 回の条件でも統制群との差は認められなかった。トーン音の提示回数を 5 回にまで減らした条件では、先行提示の効果がみられなくなった (LI の消失)。条件づけ期におけるトーン音と足への電撃の対提示回数を 4 回に増やすと、先行提示の効果がみられなくなったが (LI の消失) が、やはり新生仔期 MK-801 投与群は統制群との間に差がなかった。CTA では、新生仔期 MK-801 慢性投与ラットでも統制群と同程度のスクロース選好率を示した。しかし、先行提示による条件づけへの効果 (LI) は新生仔期 MK-801 の用量依存的に減弱し、LI の障害が認められた。成体期 NMDA 受容体慢性遮断ラットは、統制群と同程度の CTA の条件づけが成立し、さらに LI についても統制群との差は認められなかった。最後に、DCS 投与は新生仔期 MK-801 投与による先行提示効果 (LI) の減少を、新生仔期 SAL 群と有意差がみられない程度にまで回復させる傾向があった。

#### (考察)

新生仔期 NMDA 受容体慢性遮断は、成体期における CTA の成立自体に影響することなく CTA における LI を阻害し、DCS 投与によってその障害が緩和される傾向があった。一方、CER については、その成立にも LI にも何ら影響しなかった。成体期 NMDA 受容体慢性遮断は CTA の LI に影響しないことを見だし、LI 阻害が新生仔期処置特異的な効果であることを確認した。統合失調症患者で LI 阻害が見られることから、統合失調症のモデル動物になる可能性が示唆された。

## 審査の結果の要旨

#### (批評)

本研究は、新生仔期 NMDA 受容体慢性遮断ラットを用いて潜在制止への効果を調べ、条件性情動反応課題では効果が見られないが、条件性味覚嫌悪課題では潜在制止が減少することを明らかにしたものである。統合失調症のモデル動物には様々な条件が必要であるが、新生仔期 NMDA 受容体慢性遮断ラットがその条件の 1 つを示したことにより、モデル動物の可能性を示唆した価値ある研究と考えられる。

平成 27 年 1 月 28 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

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