

新生仔期 6-hydroxydopamine 脳室内
投与ラットの行動特性

高 砂 美 貴

審
高砂美樹氏
期
年
月

新生仔期 6-hydroxydopamine 脳室内

投与ラットの行動特性

筑波大学心理学研究科

高砂 美樹

新生仔期6-hydroxydopamine脳室内投与ラットの行動特性

目次

	page
第1章 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットを用いた 行動研究の流れ	1
1.1 脳内dopamineに対する6-hydroxydopamineの薬理作用	1
1.1.1 脳内神経伝達物質としてのdopamineの役割	1
1.1.2 6-hydroxydopamine損傷法	5
1.2 多動児モデルとしての新生仔期6-hydroxydopamine 投与ラット	7
1.2.1 過活動の発見	7
1.2.2 注意欠陥障害症候群	8
1.2.3 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの行動的特徴	10
第2章 本研究の目的	13
第3章 生化学的分析	16
3.1 脳内catecholamine量の分析	16
3.1.1 30日齢における脳内catecholamine量の分析 [分析1]	16
3.1.2 200日齢における脳内catecholamine量の分析 [分析2]	27
3.2 脳内serotonin量の分析 [分析3]	36
3.3 第3章のまとめ	41

第4章 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットにおける	
活動性の発達	43
4.1 過活動の測定の問題点	43
4.1.1 新生仔期6-hydroxydopamine投与方法の相違	43
4.1.2 活動性の測定方法の相違	47
4.2 発達期の活動性	49
4.2.1 個別観察法	49
4.2.1.1 オープン・フィールド場面における発達期の	
活動性【実験1】	49
4.2.1.2 新奇ケージ場面における発達期の活動性	
【実験2】	55
4.2.2 集団観察法	67
4.2.2.1 飼育ケージ場面における活動性【実験3】	68
4.2.2.2 新奇ケージ内2匹投入場面における活動性	
【実験4】	77
4.2.3 感覚運動機能の発達	82
4.2.3.1 運動反射・遊泳行動テスト【実験5】	82
4.2.3.2 体重と開眼日にみる成長への影響【分析4】	85
4.3 成体期の活動性	91
4.3.1 6・12・24週齢時のオープン・フィールド・テスト	
【実験6】	92
4.3.2 ランウェイ・テスト【実験7】	97
4.3.3 24時間活動・摂水テスト【実験8】	104
4.4 第4章のまとめ	108

第5章 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットにおける	
学習行動	110
5.1 学習行動とdopamine作動系	110
5.1.1 学習行動の研究における問題点	110
5.1.2 学習におけるdopamine作動系の役割	111
5.2 嫌悪性学習	114
5.2.1 シャトル回避学習	115
5.2.1.1 成体時のシャトル回避学習 [実験9]	116
5.2.1.2 シャトル回避学習に及ぼすL-DOPAの効果 [実験10]	127
5.2.1.3 6週齢時のシャトル回避学習 [実験11]	138
5.2.2 リアリング回避学習	145
5.2.2.1 リアリング回避学習 [実験12]	145
5.2.2.2 フィードバック信号導入場面でのリアリング 回避学習 [実験13]	154
5.2.3 一方向能動的回避学習 [実験14]	160
5.2.4 受動的回避学習 [実験15]	166
5.3 報酬性学習	171
5.3.1 8方向放射状迷路学習	172
5.3.1.1 8-baited-arm条件 [実験16]	173
5.3.1.2 4-baited-arm条件 [実験17]	178
5.3.2 発達期左右弁別学習 [実験18]	183
5.4 第5章のまとめ	193

第6章 総括的考察	195
6.1 慣れの低下と注意障害	195
6.2 活動性レベルの亢進	196
6.3 嫌悪性刺激に対する反応	197
要約	199
文献	203
謝辞	

第1章 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットを用いた行動研究の流れ

1.1 脳内dopamine系に対する6-hydroxydopamineの薬理作用

行動を司る脳内の基盤を研究するにあたって、大きく2つの方法が挙げられる。すなわち、刺激法(stimulation)と損傷法(lesioning)であり、この2つの方法はさらに電気生理学的手法と薬理学的手法に分けられる。

脳は解剖学的構造と生化学的構造を有しており、研究の初期においては脳内の解剖学的な配線図を描くことが求められていた。しかし、これらの配線が異なる種類の化学物質(神経伝達物質)によって司られていることが認識されてくると、脳の各部位の機能的役割とともに各伝達物質の機能的な役割も注目されるようになった。このうち、組織的な構造の解明には主として電気生理学的手法が、そして化学的な構造の解明には薬理学的手法が用いられるが、刺激法・損傷法とも、生体に加えられた人為的な操作のあとに観察された反応の変化を、当該の操作に帰因させることを基本とするため、その操作はより局部的あるいは選択的であることが望ましい。

本研究で脳内dopamineの行動における役割を追究するために用いられた選択的操作は、6-hydroxydopamine(6-OHDA)による薬理的損傷である。第1章では、行動実験において6-OHDAが使用されてきた歴史を概観し、その使用意義について簡単に触れておく。

1.1.1 脳内神経伝達物質としてのdopamineの役割

脳内の神経伝達物質は現在判明しているだけでも十種類以上あるが、さらに候補にあがっている物質も含めるとその数は数十になるといわれる。それらの脳内神経伝達物質の中で、acetylcholineに次いで比較的早

くに同定されたのがcatecholamine(CA)である。CAはカテコール基をもつアミンの総称であり、生体内で機能的に重要な意義をもつCAには、dopamine(DA)、norepinephrine(NE)、epinephrineの3つがある。これらのCAはアミノ酸のtyrosineを共通の前駆物質としており、種々の酵素によってDAからNEへ、NEからepinephrineへと順次転換されるという特徴をもっている(Fig.1)。

1962年に微量のCAを同定するFalck-Hiljarp法が発見されて以来、それぞれのCAの脳内の局在が明らかになってきた。現在では脳内のDA作動神経系の局在はほぼ解明されており、それらは上行性・下行性・局所性の3つの系に大別される(Fuxe et al.,1985)。このうち、上行性経路は中脳から前脳に向かう長い軸索を有したニューロンから成っており、その機能的役割が最も注目されている。

上行性DA作動系ニューロンの経路は解剖学的に4つの系に分けられる(Fig.2)。第1の系が黒質線条体系(nigro-striatal system)であり、内側前脳束を通して黒質から尾状核へ向かう。第2の系は、中脳辺縁系(mesolimbic system)で、中脳の腹側被蓋野から側坐核へ投射する。第3は中脳辺縁皮質系(mesolimbic-cortical system)であり、中脳辺縁系と同じく腹側被蓋野から始まるが、中隔、海馬、扁桃体、前頭皮質の内側前部などへ投射する。第4は中脳視床系(mesothalamic system)であり、黒質や被蓋野から手綱核へ投射している。

こうした脳内DAの局在と行動的機能との関連が注目されてきた背景には、パーキンソン病などの臨床的知見の存在がある。パーキンソン病の患者では黒質の病変が認められており、黒質線条体DA作動神経系が機能不全であることが指摘されて以来、脳内のDAを増加させるような薬物処置(前駆物質のL-DOPAを投与することが多い)が効果をあげ

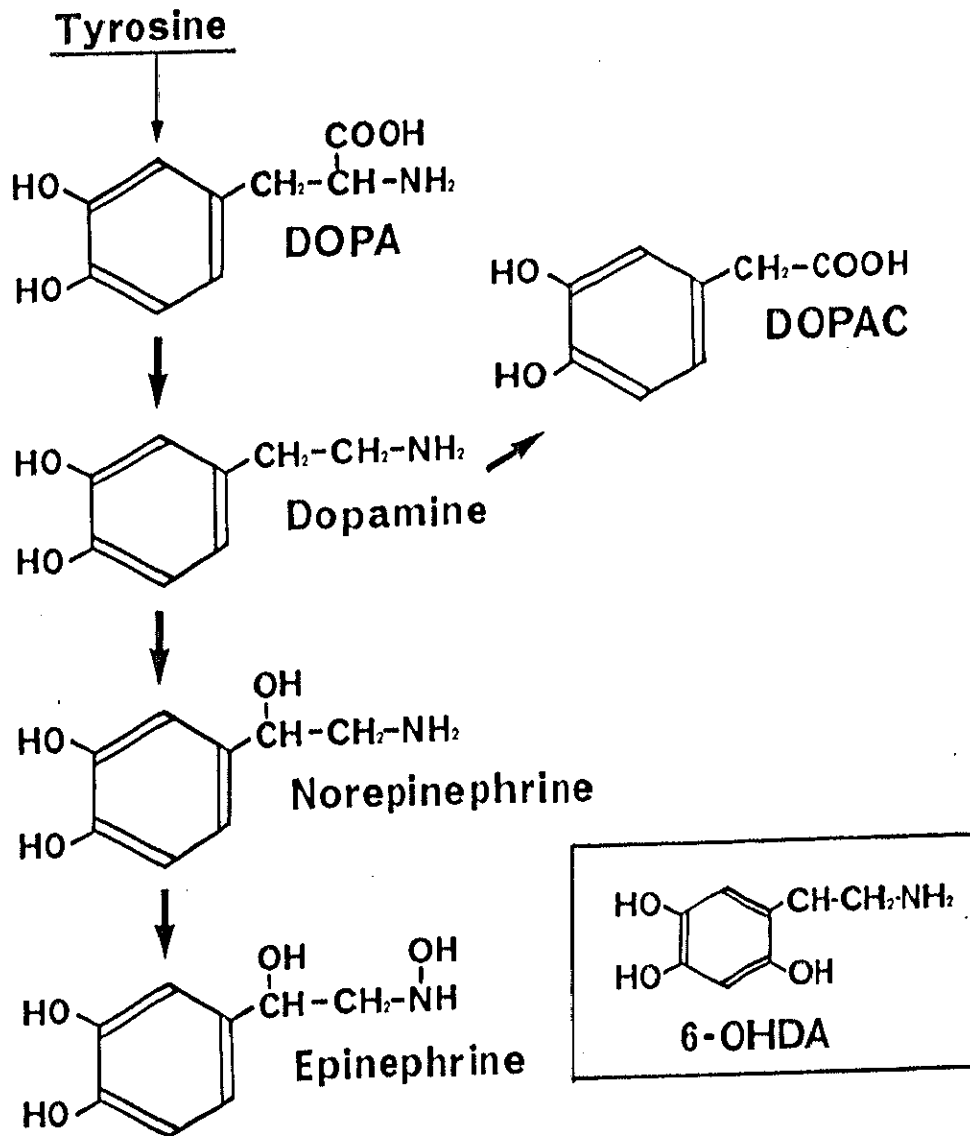


Fig.1 The illustration of syntheses of brain catecholamine and other related substances.

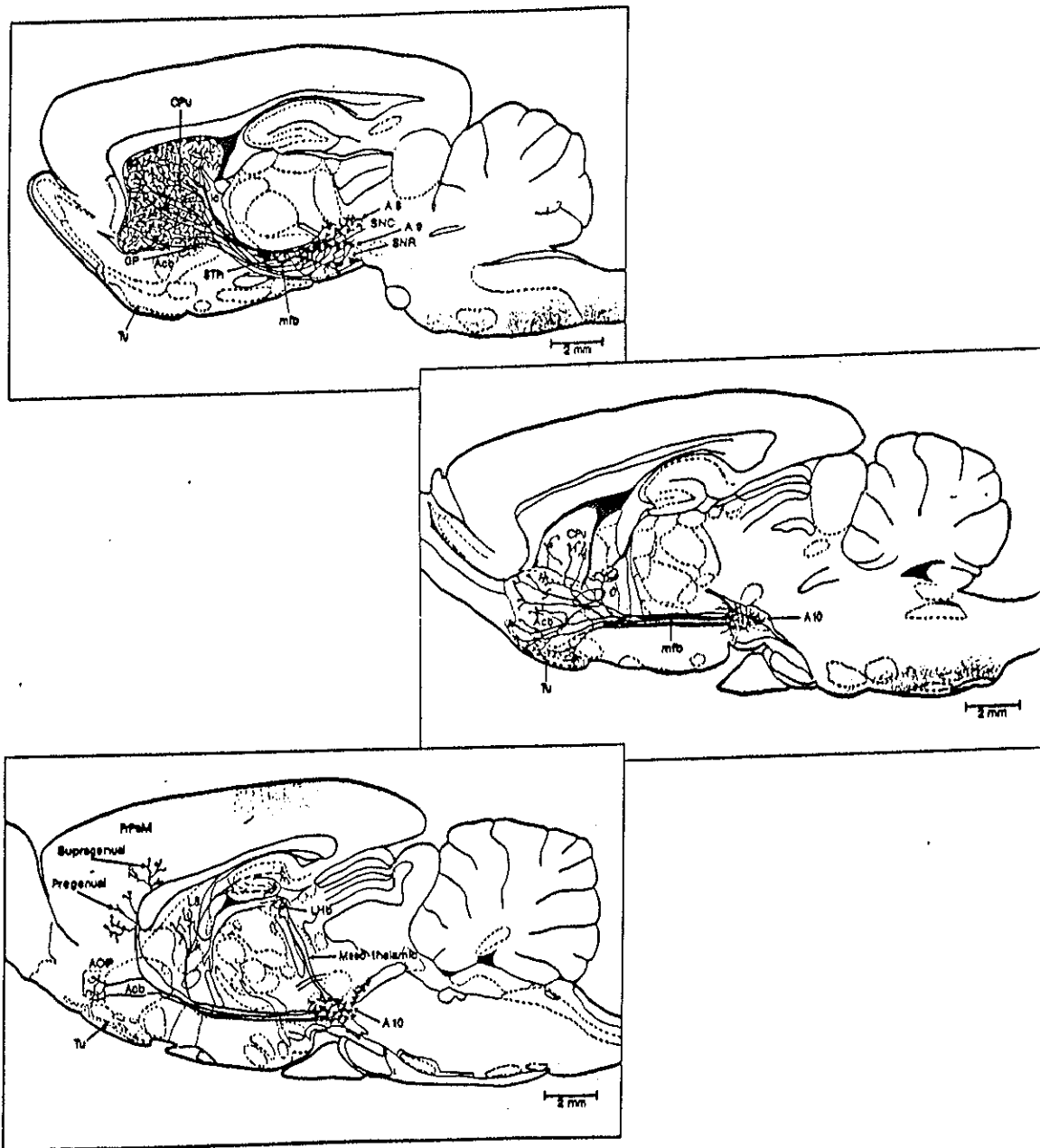


Fig.2 Three ascending dopaminergic systems illustrated by Fuxe et al(1985). Upper figure: nigrostriatal system, middle: mesolimbic system, lower: mesolimbic-cortical and meso-thalamic systems.

てきた。このことは脳内DA作動系、とくに黒質線条体が運動の出力系に関与していることを示唆するものである。この他にも、抗精神病薬には脳内DAの伝達を遮断する作用があることから、精神分裂病の症状とDA作動系の機能障害の関連が示唆されるなど、脳内DAの機能に関しては種々の知見が得られている(Mason,1984; Riederer et al.,1989)。

1.1.2 6-hydroxydopamine損傷法

脳内のDA作動神経系の局在が初めて明らかにされた50年代末期から60年代初頭には、特定の神経入力を遮断する研究が数多くおこなわれるようになっていた。とくに交感神経系の切除の効果が注目されていたが、当時使われていた抗神経成長因子では交感神経系の破壊が十分におこなえず、ほかにも多くの問題を抱えていた。そこへ現れたのが6-OHDAである。1959年、Senohらは酵素によるDAからNEへの転換を研究中に、ラットの組織のホモジネートの中から代謝産物である6-OHDAを発見し、分離に成功した(Kostrzewa & Jacobowitz,1974)。6-OHDAの作用について最初に報告されたのは1963年であるが、その作用がCA作動性ニューロンに対して非常に選択的なものであることや、その効果の持続が当時知られていたどんな薬物よりも長いことなどが注目されて、それからの10年間には膨大な数の研究がおこなわれるようになった。

6-OHDAは神経を破壊する神経毒(neurotoxin)の作用をもつ。初めて末梢に投与された時には、NE作動性交感神経の選択的破壊がみられたので「化学的交感神経切除(chemical sympathectomy)」と呼ばれたほど、その作用は顕著であった。その作用機序をまとめると次の通りになる(Kostrzewa & Jacobowitz,1974)。まず、6-OHDAはその化学的構造上、NEと異性体の関係にあり (Fig.1参照)、NE作動性ニューロンや

DA作動性ニューロンに容易に取り込まれる。そこで、偽伝達物質と同じ作用によって神経終末のシナプス小胞内に貯蔵された伝達物質を放出させる。6-OHDA自身は放出されないので、神経終末に蓄積する。こうして、ある濃度以上に6-OHDAが蓄積すると、再取り込み機構の阻害や細胞膜の破壊、さらには逆行性神経破壊によって軸索から細胞体に至るニューロン全体の破壊が生じる。6-OHDAの破壊効果は中枢神経系においては持続的であり、その結果、半永久的なCAの涸渇が生じるのである。

6-OHDAを用いた損傷を実施するにあたっては、いくつかの条件を考慮に入れなければならない。第1に、6-OHDAは血液脳関門を通らない。したがって、中枢のCA神経系に影響を与えるためには、脳室内(intraventricular)または大槽内(intracisternal)投与によって直接脳内に6-OHDAを入れることが必要である。第2に、6-OHDAはすぐに酸化する一方、低い温度では作用しない。そこで、溶媒に溶かすのを使用直前に限り、酸化防止剤であるL-ascorbic acidを溶媒に加えることが多い。第3に、6-OHDAはDA作動性ニューロンよりもNE作動性ニューロンに優先的に作用するので、DAの選択的涸渇をおこなう場合にはdesmethylimipramine(DMI)などの三環系抗うつ薬(6-OHDAがNE作動性ニューロンに取り込まれるのを防ぐ作用をもつ)を前処置しておく必要がある。また、この時にpargylineなどのモノアミン酸化酵素阻害剤を前処置しておくこと、6-OHDAの効果が強められる。

このように、選択的な作用をもつ6-OHDAの発見は、脳内DAの機能的役割を解明するうえで有意義なツールを提供してきた。現在では、本研究にみられるように、DA作動神経系の可塑性に関して新たな観点を与えるのに一役買っている。

1.2 多動児モデルとしての新生仔期6-hydroxydopamine投与ラット

6-OHDAの投与が注目されたのは、それが脳内のDA作動系の神経メカニズムを解明するのに有力であるという理由ばかりではなかった。6-OHDAを新生仔期に投与すると、成体時に投与した場合とは正反対に過剰な活動を惹起することが知られるようになったのである。その契機となったのがShaywitzとYager(1975)の研究であるが、この報告では新生仔期6-OHDA投与がヒトの臨床例と類似した効果を生み出すことも指摘している。

1.2.1 過活動の発見

1975年、ShaywitzとYagerは5日齢のラットの仔にDMIを前処置した後で6-OHDAを大槽内投与すると、続く2・3週齢の発達期に統制群ラットよりも過剰な活動がみられることを見いだした。彼らはこれを過活動(hyperactivity)と呼んで注目したが、その理由は、6-OHDAを成体ラットに投与して脳内DAを涸渇させると、自発運動が低下して運動失調になるアキネジア(akinesia)や四肢が硬直したままになるカタレプシー(catalepsy)が出現するなど(e.g. Marshall et al., 1976)、パーキンソン病の動物モデルともいわれる運動障害が惹起し、脳内DAが運動の発現に重要な役割を果していると考えられていたからである。

Shaywitzらは6-OHDAを投与した際にみられる行動の変化をさまざまな観点から調べ、この新生仔期6-OHDA投与ラットを子供にみられる注意欠陥障害症候群の動物モデルとして提唱した(Shaywitz et al., 1976a, b)。そのモデルとしての妥当性を検討する前に、この症候群の概要にふれておく。

1.2.2 注意欠陥障害症候群

注意欠陥障害症候群(Attention Deficit Disorder syndrome; 以下ADDと略す)は比較的新しい名称をもつ症候群であるが、その報告は古くからある。以前は、微細脳障害(minimal brain dysfunction)や運動過剰症候群(hyperkinetic syndrome)という名称が使用され、この障害をもつ子供は一般に多動児(hyperactive child)と称した。初めてADDの名称で記載されるようになったのは、アメリカ精神医学協会編の「精神障害の診断と統計のマニュアル第3版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSMIII)」が出版されてからであるが、この本では病因を示唆するような名称は避け、診断上基準となる特徴を中心に障害の名称を変更した(American Psychiatric Association, 1980)。DSMIIIの中では、注意欠陥障害の項目の中に、「多動を伴う注意欠陥障害」と「多動を伴わない注意欠陥障害」があり、さらに「残遺型注意欠陥障害」を関連項目としている。これは、多動児では注意の欠如が他のどの症状よりも基本的な障害であることを強調するためであった。さらに最近では、同マニュアルの改訂版(1987)の中でADDは「注意欠陥・多動障害(Attention-deficit Hyperactivity Disorder)」と名称が変更になり、多動にも再び重点が置かれるようになっている。

ADDは100年以上も前から医学文献に記述され、世界的にみられる子供の障害としては最も一般的なものの1つであろうといわれている。アメリカだけでも500万人の多動児がいると考えられており(Wender, 1987)、5対1から9対1の割合で男の子に多い(Weiss & Hechtman, 1979)。発症の原因は現在のところ不明であるが、精神的なものではなく生物学的な原因によることが明らかになっており、治療は薬物(とくに効果的なのはamphetamineやmethylphenidateなどの中枢興奮薬である)が効果的

なことが多い(Wender,1987)。

D S M IIIに記載された診断の基準は以下の通りである。

①注意の障害。集中力がない、妨害されやすい、1つのことが最後までやり通せないなど。

②衝動性。考えずに行動する。

③多動性。じっとしていることができない。

④発症が7歳以前である。

⑤少なくとも6か月以上続く。

⑥精神分裂病、情緒障害、精神遅滞によるものではない。

このA D Dは初めは学童に特徴的な行動障害と考えられてきた。しかし、その後の研究から、衝動性や情緒不安定は成人でも変わらず、社会的に学業不振や非行などの問題を引き起こすこともあることがわかっている(Weiss & Hechtman,1979)。また、多動が成人になっても持続する傾向があることを指摘する研究も多く(Thorley,1984; Wender,1987; Wood et al.,1976)、最近ではA D Dを一過性の行動障害と考えるのは誤りとする論文も多い。

特にこの分野での研究で問題となっているのは、その対象とする患者の母集団の異質性(heterogeneity)である。例えば、注意の障害や多動は他の障害でも生起するので、注意の障害や多動を1つの特徴とみなすのは誤りであるとする考え方がある(Prior & Sanson,1986)。A D Dが成人まで持続することを報告したWoodら(1976)の報告では、子供の時にA D Dと判断された15人の患者が成人になった時にテストしたところ、ミネソタ多面人格目録(MM P I)テストでは15人のうち3人だけが正常とされ、残りは精神病的、神経症的、分裂病的と判断されたが、これも患者集団の異質性を示している。また、興奮薬の効果を予測することは難

しいうえに、脳波から推測する覚醒水準には一致した見解がない(武貞, 1987)。このような患者集団の異質性は実験結果の妥当性を曖昧にするものであり、現在でもADDに関する診断的術語や下位分類について論争が続いている。

1.2.3 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの行動的特徴

Shaywitz(1975,1976a)らの研究では、5日齢に6-OHDAを脳内投与してDAを涸渇させたラットでは、生後2-3週目に過活動(注1)がみられ、約1か月齢でおこなった回避学習や逃避学習にも習得障害がみられた。ShaywitzらがこのDA涸渇ラットを前述のADDのモデルとして提唱して以来、新生仔期6-OHDA投与ラットがADDの動物モデルとして妥当であるか否かについて、様々な研究がおこなわれてきた(高砂・岩崎,1987b)。

ADDの動物モデルとして提唱されてきたものの中には、DA涸渇のほか、鉛中毒、脳炎、低酸素症などの動物や新生仔期の海馬損傷ラットなどが挙げられている(Shaywitz et al.,1978b; 杉岡,1983)。しかしながら、これまでにおこなわれた研究から、新生仔期DA涸渇ラットにみられる諸症状がもっともADDに一致していると考えられている。

ADDとDA涸渇ラットにみられる一致点は次の3点にまとめられる。

①過活動(多動)の生起

(注1) 過活動も多動も原語はhyperactivityであるが、両者が成因的に同一のものであるという印象を避けるために、以後、6-OHDAを投与した動物にみられる活動性の増加を過活動、ヒトの臨床場面でみられる活動性の増加を多動と記述する。

新生仔期に6-OHDAを投与したラットでは、生後約2・3週齢で過活動がみられる。この過活動の生起には、DA涸渇の時期や涸渇の程度など種々の生物学的要因が認められ、また活動性の測定方法によって過活動の生起も左右されるなど、いくつかの問題点がある(4.1節参照)。また、Shaywitzら(1976a)はこの過活動がラットの成熟とともに消失すると報告し、学童時に特有なADDの多動の発現と一致すると思われた。現在、新生仔期6-OHDA投与によって生じる過活動が発達期に特徴的なもの考えるか否かについては疑問視されており(4.3節参照)、ADDにみられる多動についても前述したように成人になっても残遺するケースが多い。また、過活動においては脳内CAのうちDAが涸渇することが重要であるが(Shaywitz et al.,1984)、多動児の脳脊髄液の分析ではDAの代謝産物のhomovanilic acidの減少がみられ、同様に脳内DAの代謝の低下が認められている(Shaywitz et al.,1977a)。

②注意欠損と学習障害

新生仔期6-OHDA投与ラットに関しては、さまざまな学習課題における習得障害が報告されてきたが、その知見はまちまちである(第5章参照)。多動児にみられるような注意の欠損に伴う学習障害に関して、DA涸渇ラットを用いて直接検討したものはないが、OkeとAdams(1978)はT迷路での明暗弁別学習をおこなわせ、装置の壁面や床面に無関係な図形刺激を加えて弁別刺激を妨害すると6-OHDA投与群のラットの遂行に障害がみられるようになることを報告しており、選択的注意との関連が示唆された。また、ある行動項目を持続させる能力に注意力が反映されると考えて、過活動の行動観察から注意欠損を導きだそうとした研究もあり、groomingとsniffingのひと続きの長さが6-OHDA投与群において有意に短いという結果を得ている(Thieme et al.,1980)。

③中枢興奮薬に対する逆説的反応

前述したように、多動児の治療には興奮薬が用いられることが多い。これに関連して、Shaywitzら(1976b)は新生仔期6-OHDA投与ラットにd-amphetamineを投与したところ、過活動が減少するという逆説的反応を認めた。同様の報告はamphetamine(Creese & Iversen, 1973; Sorenson et al., 1977)のほかに、methylphenidateでも報告されている(Shaywitz et al., 1978a)。ただし、興奮薬の投与によって活動性の増加がみられないものの減少もしないという報告や、まったく逆説的反応がみられないとする報告も多くあり(Concannon & Schechter, 1981, 1982; Pappas et al., 1980; Thieme et al., 1980)、諸要因の統制が必要であることが示唆された。また、DAを涸渇させずに栄養不良だけでもd-amphetamineに対する逆説的反応が生じるという報告(Loch et al., 1978)を考慮して、6-OHDA投与による体重の変化と過活動の関連を調べたところ、6-OHDA投与によって体重差が生じない場合には興奮薬に対する逆説的反応がみられないことが示唆された(Concannon & Schechter, 1982)。

このように、新生仔期6-OHDA投与ラットの行動とADDの特徴との間にはかなりの接点があることは事実である。しかしながら一方では、多動(過活動)の定義の仕方や、観察方法などの基礎的な問題もまだ多く、臨床場面における多動児の行動と実験室場面におけるDA涸渇仔ラットの行動に対応があるとみなすにはまだ早い。また、最近の研究ではADDのモデル検証という形をとらずに、新生仔期6-OHDA投与の効果がなぜ成体時6-OHDA投与の効果と異なるのかについて行動薬理的に分析しているものが多く(e.g. Weihmuller & Bruno, 1989a, b)、臨床モデルというよりも、新生仔期に6-OHDA投与されたラットそのものに関心が集まっている。

第2章 本研究の目的

本研究では、新生仔期6-OHDA投与によって脳内DAが涸渇したラットの包括的な行動特性を明らかにすることを目的としている。その際に、特に以下の3点を考慮に入れた研究計画をたてている。

①学習行動への影響

これまでに薬物や脳損傷という手法を用いておこなわれてきた学習実験の多くは、反応潜時や学習成績に焦点が向けられてきた。その背景には、こうした学習実験で用いられる学習課題の種類が比較的少数であり、研究者間の了解で測度が決定される傾向があるためと思われる。また、学習実験装置の自動化に伴って、測度があらかじめ設定されることが多いことも事実であろう。しかしながら、測定自動化に伴う観察不在の研究方法が、測定されない行動変化を見逃してきた可能性もあり、その薬物や損傷が動物の行動全体にどのような変化を与えるのかという視点が、これまでの学習実験全体に欠けていたように思われる。

新生仔期6-OHDA投与のさまざまな効果を検討するにあたっては、学習実験における要因の分析を中心に据えた。新生仔期6-OHDA投与ラットを用いた先行研究では学習障害が多く報告されているが、ここでもある学習課題での成績（回避反応数や反応潜時など）だけを報告して、障害を何に起因させるべきかが検討されていないケースが多くみられる。

そこで、学習行動の分析において、方法論的に2つのアプローチを軸とした。第1のアプローチは、相互に関連する多種多様な学習課題の採用である。ここでは1つの学習課題から得られる知見に満足することなく、幾つかの課題を組み合わせることで学習障害の全体像を浮き彫りにするという方法を選んでいる。第2のアプローチは、行動観察の重視で

ある。本研究では、特に学習訓練時の行動観察を積極的に導入し、観察される行動レベルでの差異を明確にすることを試みた。

②活動性の変化

活動性とは、具体的には、ある特定の場面における運動（多くの場合、locomotion、rearing、groomingのように行動のカテゴリー別に捉えられる）の出現傾向を指し、生起率で表わすことが多い。動物の学習課題では活動性の役割を無視することはできず、特に能動的回避学習課題のように動物の運動行動が学習の習得につながる場合では、活動性の考慮なしには妥当な知見が得られない。これまでの研究では、amphetamineのように活動性を高める薬物は、一般に能動的回避の遂行も高めるという知見が得られているが(Anisman,1978)、対照的に、本研究で用いられる新生仔期6-OHDA投与ラットでは発達期に活動性の亢進が認められながら能動的回避に障害がみられる。このことは活動性が高いというだけでは説明がつかない。

また、発達期にみられるとする過活動自体に関しても、過活動という用語が意味するものは研究者によって異なっているため、得られたデータの解釈にも不一致が生じやすい。一般に、活動性として測定されるものには、場面と独立と考えられ動物の運動量のベースラインとなる自発活動や、特定の（特に新奇な）場面において恐怖や好奇心と関連した情動反応性などの要素がからみあっている。これらの要素を検討することも活動性の変化を追究するうえで必要である。

以上のことを考慮して、本研究では学習実験を考察するに先立って、活動性に影響を与える種々の要因を検討した。

③縦断的变化

新生仔期に6-OHDAを投与するという方法論上、その後の活動性ま

たは学習行動の変化に対して、発達（個体発生）の効果と6-OHDA処置の効果とが常に混在していることは否めない。そこで、活動性の縦断的变化を検討するとともに、学習行動に関しても発達の観点から幼若時にも適切な学習課題を導入して、学習行動の発達に及ぼす6-OHDAの効果进行分析した。本研究では、ラットの行動の縦断的变化を表わすために、新生仔期（生後1週間以内）・幼若期（生後～離乳時にあたる約1か月齢）・発達期（生後～性的成熟にあたる約2か月齢）・成体時（約2か月齢以降）などの用語を使用して、複数の時期における行動変化をプロットすることによって、縦断的な行動の推移を推測した。

なお、被験体としては個体差の少ない近交系のF344/Du系ラットを選んだ。本研究のような薬物を用いた縦断的研究をおこなうにあたっては、個体発生の段階でできるだけ遺伝的要因を排除することが望まれるからである。また、この系統はこれまでの新生仔期6-OHDA投与研究にはほとんど用いられていない（Table 13参照）ので、新たな知見を加える良い機会になるであろう。

第3章 生化学的分析

新生仔期の6-OHDA投与がラットの行動にどのような影響を与えるかについて検討する前に、この6-OHDA脳室内投与が脳内DAをどの程度減少させるかについて確認しておく必要がある。本章では、脳内の種々のモノアミンとその代謝産物の含有量に及ぼす6-OHDA投与の効果について分析した。

3.1 脳内catecholamine量の分析

3.1.1 30日齢における脳内catecholamine量の分析〔分析1〕

1.1節で既述したように、6-OHDAはCA作動系ニューロンに容易に取り込まれ、シナプス終末に蓄積して破壊効果を現わす。本研究のように、CA作動系ニューロンのうちDA作動系だけを選択的に破壊するためには、もう1つのNE作動系に影響がないことを確認することが必要である。そこで、まず分析1では30日齢で断頭して脳内のCA量を測定した。その際、これまでの研究では、30日齢周辺の若齢で脳内CA量を測定するのに脳全体(whole brain)という単位で分析することが多かった(e.g. Shaywitz et al., 1976a, b)ので、この分析では脳を7分割し、部位別により詳細に6-OHDAの効果調べた(高砂・岩崎, 1990a)。

方 法

1)被験体

筑波大学心理学系動物実験棟内で、兄妹交配によって維持されているF344/Ducrj (Fischer)系ラットの仔7リターの中から、雄12匹(実験群4匹、統制群8匹)と雌13匹(実験群7匹、統制群6匹)を用いた。

被験体は誕生した日を0日齢と定め、17時以降に出生した場合は翌日を出生日と数えた。

2)リターサイズの制限と飼育条件

母親ラットへの悪影響を顧慮して、出生後まる1日は被験体には触れないようにした後、1日齢でリターサイズの制限をおこなった。その際、被験体は1リターが8匹になるように、また1リターあたり可能な限り雌雄各4匹ずつになるように揃えた。

被験体はすべて生母ラットと一緒に、透明のプラスチック製飼育ケージ(26×41×19cm)内で飼育した。餌にはオリエンタルMF固型飼料を用い、水は水道水を水びんに入れて与えた。離乳にあたる4週齢以降は、被験体を性別・リター別に3～6匹ずつ、金属ケージ(23×40×22cm)内で集団飼育した。飼育室は12時間の明暗サイクル(8時から20時までが明期)下で、室温約24℃に維持されていた。

3)薬物投与

薬物投与は、被験体が2日齢時と4日齢時の2回にわたっておこなった。体重測定後に、リターごとに被験体を2つの実験群と統制群の2つにランダムに割り当てた。この時、体重差をなるべく小さくし、雌雄の数もできるだけ均等になるようにした。

薬物投与にあたっては、直前に母ラットを被験体から隔離し、投与の間は飼育ケージを白色照明下で暖めるようにした。まず前処置としてdesmethylinipramine hydrochloride(DMI; Ciba-Geigy)を20mg/10ml/kgの割合で全被験体に皮下投与し、その1時間後から6-OHDAの脳室内投与をおこなった。脳室内投与の際には被験体をエチルエーテルで軽麻酔してから紙粘土製の固定台に置き、頭部を固定した。薬物投与には50 μ lのマイクロシリンジ(Hamilton製)を用い、薬物は一側ずつ、2日

齢には右脳室に、4日齢には左脳室にそれぞれ投与した。bregmaから外側1mm、深さ3mmのところに注射針を刺入し(Miller et al., 1981)、統制群には溶媒を、実験群には6-OHDA溶液をそれぞれ3μずつ投与した。溶媒は生理食塩水にL-ascorbic acid (Sigma Chemical Co.) を0.1%の割合で溶かしたものであり、6-OHDA溶液は投与直前に溶媒3μあたり35μgの6-hydroxydopamine hydrobromide (Sigma Chemical Co.) を溶かして作った。1回の脳室内投与には1分間以上かけ、針を抜いたあとに液があふれることを確認したが、これは脳室内に針が正しく入ったことを示す現象と考えてのことであった(Fobes & Olds, 1981)。注射針を抜いたあとは、被験体の体温が十分に上がってからケージに戻し、リター内のすべての被験体の処置が済んでから母ラットを戻した。

日内変動効果を考慮して、薬物投与は常に13時から17時の間におこなった。

4) 生化学的分析

被験体は30日齢で断頭し、脳をすばやく摘出したのち、断頭後10分以内に氷上で分割した。分割はGlowinskiとIversen(1966)の方法に従っておこない、嗅球を取り除いた残りを視床下部(hypothalamus)、中脳・視床(midbrain-thalamus)、海馬(hippocampus)、線条体(striatum)、小脳(cerebellum)、橋・延髄(pons-medulla)、大脳皮質(cerebral cortex)の7部位に分け、ドライアイスで凍結した。凍結した各部位は湿重量を測定した後、分析まで-80℃で保存した。

脳内CAとその代謝産物の定量には、電気化学検出器付の高速液体クロマトグラフ(HPLC-ECD; 東洋曹達製)を用いた。このシステムは、コンピューター・コントロール・マルチポンプ(CCPM)にカラム恒温槽(CO-8000)と電気化学検出器(EC-8000)を組み合わせたもので、

さらにデガッサー（エルマ光学製）と記録計（横河北辰電気製）が接続された。分離カラムにはChemcosorb C18を充填したケムコ製のスティールカラムを用い、恒温槽内で40℃にセットして使用した。CA類定量分析のための手続きはIkarashiとMaruyama(1984)に準じ、検出器の印加電圧を600mV、流速を毎分1.0mlに設定し、移動相は8%methanolと0.09mM sodium octyl sulfateを含む0.05M citrate buffer (pH 4.8)を用いた。

CAとその代謝産物の抽出には、IkarashiとMaruyama(1984)の手続きを一部修正して使用し、DA、NE、epinephrine、およびDAの代謝産物である3,4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC)の4つの脳内物質を定量した。詳細な手続きはFig.3に示す。各物質の定量にあたっては、あらかじめ試薬を用いて標準曲線を作成し、各物質のピークの高さと内部標準物質であるdeoxyepinephrineのピークの高さとの比が、各物質の濃度と完全に相関することを確かめた。脳内CAとDOPACの定量は、断頭後1週間以内に終了した。

結 果

1)脳湿重量

各脳部位の平均湿重量をTable 1に示した。処置×性の2要因の分散分析の結果から、線条体の重量に処置の効果 $[F(1,21)=6.34, p<0.05]$ が認められ、実験群の線条体は統制群よりも小さいという結果が得られた。また皮質の重量に性差 $[F(1,19)=10.79, p<0.01]$ があり、雄の皮質は雌と比べて有意に重かった。

2)DA量

各部位のDA量をTable 2に示した。分散分析をおこなったところ、中脳・視床 $[F(1,21)=16.53, p<0.01]$ 、線条体 $[F(1,21)=335.09, p<0.01]$ 、皮

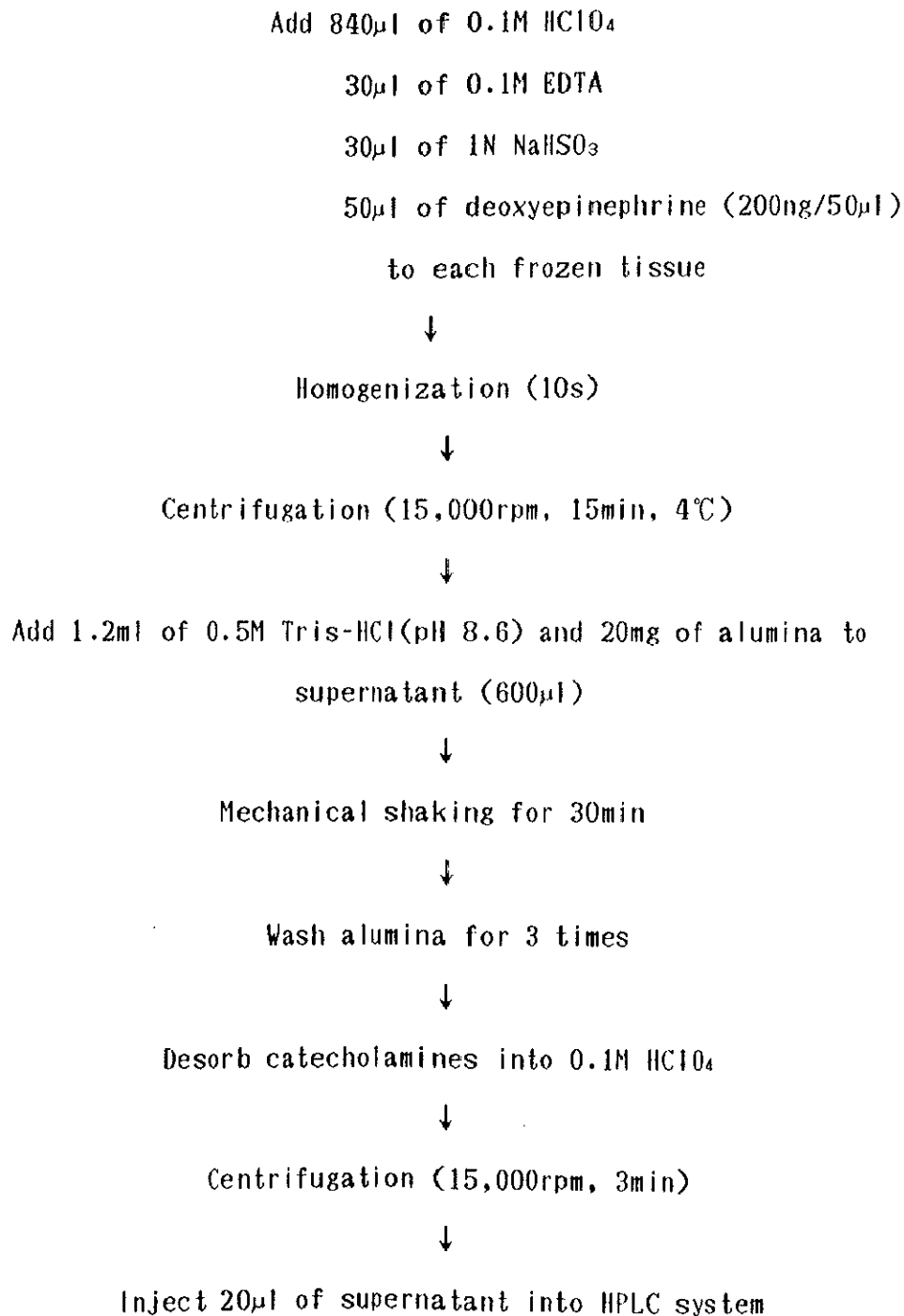


Fig.3 Flowchart of tissue preparation for catecholamine analysis.

Table 1 Mean wet weight of each part of brain at Day 30.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(mg \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	35.9 \pm 3.7(8)	38.1 \pm 3.5(4)	
	F	35.6 \pm 5.7(5)	32.5 \pm 3.6(7)	N.S.
Midbrain- Thalamus	M	156.2 \pm 6.7(8)	138.7 \pm 29.8(4)	
	F	154.1 \pm 11.4(6)	146.8 \pm 23.8(7)	N.S.
Hippocampus	M	100.4 \pm 13.5(7)	84.1 \pm 18.8(4)	
	F	93.9 \pm 2.4(6)	87.3 \pm 9.8(7)	N.S.
Striatum	M	89.2 \pm 7.5(8)	84.2 \pm 12.8(4)	
	F	90.3 \pm 9.1(6)	75.3 \pm 6.8(7)	p<0.05
Cerebellum	M	173.8 \pm 13.9(8)	177.1 \pm 6.9(4)	
	F	175.4 \pm 7.2(6)	164.9 \pm 8.9(7)	N.S.
Pons-Medulla	M	174.2 \pm 17.6(8)	177.1 \pm 6.9(4)	
	F	158.3 \pm 4.9(5)	164.9 \pm 8.9(7)	N.S.
Cerebral Cortex	M	638.6 \pm 22.7(8)	628.9 \pm 37.6(3)	
	F	606.5 \pm 23.5(6)	581.5 \pm 21.1(6)	N.S.

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 2 Mean content of brain dopamine at Day 30.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	588 \pm 55(8)	510 \pm 63(4)	N.S.
	F	589 \pm 107(5)	653 \pm 96(7)	
Midbrain- Thalamus	M	312 \pm 118(8)	175 \pm 24(4)	p<0.01
	F	295 \pm 47(6)	162 \pm 42(7)	
Hippocampus	M	141 \pm 31(7)	124 \pm 31(4)	N.S.
	F	140 \pm 27(6)	125 \pm 7(7)	
Striatum	M	5011 \pm 574(8)	618 \pm 341(4)	p<0.01
	F	4407 \pm 547(6)	1018 \pm 304(7)	
Cerebellum	M	72 \pm 17(8)	64 \pm 5(4)	N.S.
	F	65 \pm 6(6)	65 \pm 6(7)	
Pons-Medulla	M	104 \pm 9(8)	135 \pm 60(4)	N.S.
	F	105 \pm 5(5)	124 \pm 15(7)	
Cerebral Cortex	M	656 \pm 174(8)	190 \pm 84(3)	p<0.01
	F	630 \pm 115(6)	259 \pm 116(6)	

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 3 Mean content of brain norepinephrine at Day 30.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	1929 \pm 360(8)	1665 \pm 208(4)	
	F	1754 \pm 246(5)	2195 \pm 501(7)	N.S.
Midbrain- Thalamus	M	484 \pm 173(8)	451 \pm 8(4)	
	F	465 \pm 32(6)	481 \pm 65(7)	N.S.
Hippocampus	M	295 \pm 20(7)	245 \pm 55(4)	
	F	313 \pm 32(6)	316 \pm 47(7)	N.S.
Striatum	M	163 \pm 42(8)	182 \pm 78(4)	
	F	183 \pm 57(6)	183 \pm 45(7)	N.S.
Cerebellum	M	303 \pm 44(8)	246 \pm 68(4)	
	F	319 \pm 57(6)	323 \pm 62(7)	N.S.
Pons-Medulla	M	593 \pm 117(8)	701 \pm 64(4)	
	F	683 \pm 128(5)	740 \pm 108(7)	N.S.
Cerebral Cortex	M	391 \pm 89(8)	266 \pm 112(3)	
	F	394 \pm 72(6)	302 \pm 105(6)	p<0.05

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 4 Mean content of brain epinephrine at Day 30.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	74 \pm 16(8)	51 \pm 10(4)	N.S.
	F	68 \pm 16(5)	79 \pm 19(7)	
Midbrain- Thalamus	M	15 \pm 5(8)	13 \pm 1(4)	N.S.
	F	14 \pm 2(6)	15 \pm 4(7)	
Hippocampus	M	18 \pm 4(7)	17 \pm 4(4)	N.S.
	F	18 \pm 4(6)	19 \pm 5(7)	
Striatum	M	16 \pm 3(8)	16 \pm 4(4)	N.S.
	F	16 \pm 5(6)	21 \pm 5(7)	
Cerebellum	M	16 \pm 3(8)	13 \pm 3(4)	N.S.
	F	16 \pm 6(6)	17 \pm 3(7)	
Pons-Medulla	M	15 \pm 3(8)	16 \pm 1(4)	N.S.
	F	15 \pm 5(5)	18 \pm 2(7)	
Cerebral Cortex	M	21 \pm 5(8)	15 \pm 5(3)	N.S.
	F	22 \pm 3(6)	17 \pm 10(6)	

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 5 Mean content of brain 3,4-dihydroxyphenylacetic acid at Day 30. Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	180 \pm 38(8)	119 \pm 11(4)	N.S.
	F	144 \pm 43(5)	164 \pm 35(7)	
Midbrain-Thalamus	M	74 \pm 31(8)	41 \pm 6(4)	p<0.01
	F	62 \pm 11(6)	39 \pm 13(7)	
Hippocampus	M	67 \pm 30(7)	40 \pm 13(4)	N.S.
	F	44 \pm 9(6)	49 \pm 9(7)	
Striatum	M	702 \pm 78(8)	135 \pm 50(4)	p<0.01
	F	555 \pm 119(6)	225 \pm 62(7)	
Cerebellum	M	29 \pm 8(8)	24 \pm 4(4)	N.S.
	F	26 \pm 5(6)	33 \pm 7(7)	
Pons-Medulla	M	40 \pm 6(8)	41 \pm 16(4)	N.S.
	F	50 \pm 23(5)	42 \pm 9(7)	
Cerebral Cortex	M	99 \pm 22(8)	41 \pm 12(3)	p<0.01
	F	99 \pm 25(6)	51 \pm 19(6)	

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

質[F(1,19)=45.27,p<0.01]において、それぞれ処置の効果が得られ、実験群のDA量の減少が認められた。統制群レベルに対する平均減少率は中脳・視床で約44.5%、皮質で約65.1%であり、線条体では処置×性の交互作用[F(1,21)=5.57,p<0.05]もみられ、雄で約87.7%、雌で約76.9%も減少した。

3)NE量

各部位のNE量をTable 3に示した。分散分析の結果、皮質[F(1,19)=5.87,p<0.05]に処置の効果が認められ、実験群のNE量が有意に減少していた。また海馬では性差[F(1,20)=5.97,p<0.05]がみられ、雄のほうが雌よりもNE量が少なかった。

4)epinephrine量

各部位のepinephrine量をTable 4に示した。分散分析の結果からは、処置および性のいずれの主効果も認められなかったが、視床下部において処置×性の交互作用[F(1,21)=5.92,p<0.05]が認められた。

5)DOPAC量

各部位のDOPAC量をTable 5に示した。分散分析をおこなった結果、中脳・視床[F(1,21)=10.18,p<0.01]、線条体[F(1,21)=144.73,p<0.01]、皮質[F(1,19)=30.37,p<0.01]において、それぞれDOPACの減少が認められた。視床下部[F(1,21)=6.47,p<0.05]と線条体[F(1,21)=10.08,p<0.05]では処置×性の交互作用がみられ、実験群では雌よりも雄のほうがDOPAC量の減少が大きかった。

考 察

分析1の結果から、DAとその代謝産物のDOPACが線条体、皮質、中脳・視床で減少していることが明らかとなり、新生仔期6-0HDA投

与が脳内DAに対して選択的な涸渇効果をもつことを裏付けた。皮質におけるNEの若干の減少は予期せぬことではあったが、同じように6-OHDAの脳室内投与とDMI前処置を組み合わせたPappasら(1980)が線条体においてNEの減少がみられたことを報告しているので、DMIの作用の時間的経過や部位に変動が生じた可能性も考えられる。

新生仔期6-OHDA投与ラットの脳内CAの分析を、本分析でおこなったように部位別に分析した研究は少なく、その中でも30日齢前後に分析したものとなるとほとんどないため、先行研究と照らし合わせることはできない。しかしながら、分析1で得られた部位別の結果を全脳レベルに換算したところ、脳内DAは約68%の減少を認めており、この数値は先行研究で得られた値とほぼ一致する(e.g. Shaywitz et al., 1976a, b, 1977b)。また、FobesとOlds(1981)の研究では、30日齢で断頭・分析したものと、90日齢で断頭・分析したものを比較しており、その結果を参照するかぎりでは6-OHDA投与量によって減少するCAレベルには日齢の差はそれほどみられない。そこで、本研究で用いられた6-OHDA投与方法の見本としたMillerら(1981)の113日齢での断頭・分析のデータと、今回得られた部位別のデータとを照らし合わせてみると、尾状核で83%の減少(本分析では線条体として82.3%)、前頭皮質で48%の減少(本分析では皮質全部として65.1%)がみられ、6-OHDA投与の効果はほぼ一致したといえる。

3.1.2 200日齢における脳内catecholamine量の分析〔分析2〕

分析1の結果から、本研究で用いられた70 μ gという用量の6-OHDAは、30日齢の若齢期において大部分のDAを減少させており、とくに線条体においては涸渇といってよいほど顕著な効果をもつことがわかった。

ところで、本研究において多くの行動実験は生後2～6か月の間におこなわれているので、分析1の結果を行動実験の結果と直接に関連させることはできない。そこで、この涸渴効果が成体期を通じて持続しているかどうかを検討するために、分析2では200日齢を過ぎた被験体を用いて新生仔期6-0 HDA投与が脳内のCA含有量に及ぼす効果について検討した(高砂,1986)。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラットの雄14匹(実験群7匹、統制群7匹)および雌10匹(実験群5匹、統制群5匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に分析1と同様の薬物投与をおこなった。

3)生化学的分析

被験体の断頭は170-200日齢におこなった。脳組織の分割および組織の処理の手続きは分析1と同様であったが、皮質だけは容積が大きいので、組織に加えるHClO₄・EDTA・NaHSO₃・deoxyepinephrineをそれぞれ4倍の量にして組織をホモジェナイズした。砕いた組織は、遠心分離機にかける前に容量を4分の1にしてから他の部位と同じように処理した。HPLC-ECDの設定および分析の対象とした物質は分析1と同じであった。

結 果

1)脳湿重量

各脳部位の平均湿重量をTable 6に示した。処置×性の2要因の分散分

Table 6 Mean wet weight of each part of brain at Day 200.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(mg \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	58.7 \pm 7.0(7)	51.3 \pm 3.4(7)	
	F	52.7 \pm 30.0(4)	57.5 \pm 3.2(5)	N.S.
Midbrain- Thalamus	M	205.2 \pm 10.0(7)	189.3 \pm 10.0(7)	
	F	212.5 \pm 7.4(5)	187.1 \pm 12.0(5)	N.S.
Hippocampus	M	133.3 \pm 15.9(7)	139.7 \pm 20.0(7)	
	F	142.3 \pm 8.0(5)	129.9 \pm 11.2(5)	N.S.
Striatum	M	106.2 \pm 10.0(7)	97.6 \pm 10.7(7)	
	F	90.4 \pm 11.9(5)	85.0 \pm 9.8(5)	p<0.05
Cerebellum	M	247.5 \pm 19.0(7)	217.2 \pm 3.7(7)	
	F	230.9 \pm 17.6(5)	225.3 \pm 9.4(5)	N.S.
Pons-Medulla	M	241.4 \pm 16.0(7)	244.7 \pm 13.0(7)	
	F	225.7 \pm 23.7(5)	226.6 \pm 10.5(5)	p<0.05
Cerebral Cortex	M	750.0 \pm 17.7(7)	702.5 \pm 25.4(7)	
	F	726.1 \pm 17.2(5)	681.6 \pm 21.9(5)	p<0.05

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 7 Mean content of brain dopamine at Day 200.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		G-OHDA Effect
		Vehicle	G-OHDA	
Hypothalamus	M	379 \pm 56(7)	378 \pm 42(7)	
	F	409 \pm 70(4)	418 \pm 107(5)	N.S.
Midbrain-Thalamus	M	284 \pm 54(6)	136 \pm 13(7)	
	F	269 \pm 66(4)	161 \pm 31(5)	p<0.01
Hippocampus	M	68 \pm 26(7)	32 \pm 11(7)	
	F	82 \pm 22(5)	42 \pm 7(5)	p<0.01
Striatum	M	9050 \pm 1460(7)	934 \pm 460(7)	
	F	9131 \pm 1341(5)	1935 \pm 1268(5)	p<0.01
Cerebellum	M	21 \pm 8(7)	14 \pm 1(7)	
	F	18 \pm 4(5)	16 \pm 1(5)	p<0.05
Pons-Medulla	M	82 \pm 34(7)	64 \pm 11(7)	
	F	69 \pm 7(5)	62 \pm 16(5)	N.S.
Cerebral Cortex	M	641 \pm 101(7)	209 \pm 42(7)	
	F	749 \pm 87(5)	272 \pm 80(5)	p<0.01

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 8 Mean content of brain norepinephrine at Day 200.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	1768 \pm 119(7)	1950 \pm 95(7)	
	F	1946 \pm 224(4)	1748 \pm 210(5)	N.S.
Midbrain- Thalamus	M	523 \pm 76(7)	583 \pm 66(7)	
	F	523 \pm 34(4)	560 \pm 51(5)	N.S.
Hippocampus	M	532 \pm 63(7)	459 \pm 90(7)	
	F	506 \pm 67(5)	462 \pm 94(5)	N.S.
Striatum	M	235 \pm 69(7)	177 \pm 42(7)	
	F	174 \pm 42(5)	199 \pm 20(5)	N.S.
Cerebellum	M	379 \pm 24(7)	388 \pm 29(7)	
	F	355 \pm 31(5)	370 \pm 54(5)	N.S.
Pons-Medulla	M	641 \pm 42(7)	626 \pm 113(7)	
	F	610 \pm 40(5)	634 \pm 33(5)	N.S.
Cerebral Cortex	M	412 \pm 32(7)	401 \pm 16(7)	
	F	406 \pm 25(5)	390 \pm 18(5)	N.S.

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 9 Mean content of brain epinephrine at Day 200.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	44 \pm 3(7)	47 \pm 3(7)	
	F	48 \pm 4(4)	48 \pm 9(5)	N.S.
Midbrain- Thalamus	M	4 \pm 1(7)	4 \pm 1(7)	
	F	4 \pm 1(4)	4 \pm 1(5)	N.S.
Hippocampus	M	3 \pm 1(7)	3 \pm 1(7)	
	F	2 \pm 1(5)	3 \pm 1(5)	N.S.
Striatum	M	n.d.	n.d.	
	F	n.d.	n.d.	-
Cerebellum	M	n.d.	n.d.	
	F	n.d.	n.d.	-
Pons-Medulla	M	7 \pm 2(7)	6 \pm 2(7)	
	F	6 \pm 1(5)	6 \pm 2(5)	N.S.
Cerebral Cortex	M	n.d.	n.d.	
	F	n.d.	n.d.	-

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant,

n.d.=not detectable.

Table 10 Mean content of brain 3,4-dihydroxyphenylacetic acid at Day 200. Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	89 \pm 23(7)	70 \pm 3(7)	
	F	119 \pm 44(3)	97 \pm 38(5)	N.S.
Midbrain-Thalamus	M	62 \pm 12(7)	25 \pm 3(5)	
	F	60 \pm 12(4)	37 \pm 9(5)	p<0.01
Hippocampus	M	18 \pm 8(7)	7 \pm 2(7)	
	F	25 \pm 4(5)	11 \pm 9(5)	p<0.01
Striatum	M	1186 \pm 201(7)	228 \pm 90(7)	
	F	1352 \pm 237(5)	421 \pm 210(5)	p<0.01
Cerebellum	M	8 \pm 2(7)	6 \pm 1(7)	
	F	8 \pm 3(5)	7 \pm 1(5)	N.S.
Pons-Medulla	M	33 \pm 13(7)	26 \pm 3(7)	
	F	29 \pm 7(5)	26 \pm 7(5)	N.S.
Cerebral Cortex	M	198 \pm 45(7)	75 \pm 16(7)	
	F	208 \pm 25(5)	99 \pm 22(5)	p<0.01

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

析の結果、線条体[F(1,20)=7.90,p<0.05]、橋・延髄[F(1,20)=4.63,p<0.05]、皮質[F(1,20)=7.15,p<0.05]において、実験群は統制群よりも有意に小さいという結果が得られた。また中脳[F(1,20)=22.97,p<0.01]、小脳[F(1,20)=7.32,p<0.05]、皮質[F(1,20)=30.17,p<0.01]の重量に性差があり、雄は雌と比べてこれらの部位が有意に重かった。

2) D A 量

各部位のD A 量をTable 7に示した。分散分析の結果によると、中脳・視床[F(1,18)=47.03,P<0.01]、線条体[F(1,20)=256.33,p<0.01]、海馬[F(1,20)=24.03,p<0.01]、小脳[F(1,20)=5.08,p<0.05]、皮質[F(1,20)=191.27,p<0.01]、において処置の効果がみられ、実験群ではこれらの部位のD A 量が統制群よりも少なかった。とくに、線条体では実験群のD A 量は雄で統制群の約10%、雌で約20%にまで激減し、皮質でも約30%、その他の部位でも約50%にまで減少した。

3) N E 量

各部位のN E 量をTable 8に示した。2要因の分散分析をおこなったところ、どの部位においても有意な処置の効果は得られなかった。ただし、視床下部において処置×性[F(1,19)=8.03,p<0.05]の交互作用が認められ、統制群では雌が雄よりもN E 量が多い傾向にあるのに対して、実験群ではむしろ雄のほうがN E 量が多いという結果を得た。

4) epinephrine量

各部位のepinephrine量をTable 9に示した。分散分析の結果、どの部位においても有意な処置の主効果はみられず、性差や交互作用もみられなかった。

5) D O P A C 量

各部位のD O P A C 量をTable 10に示した。分散分析の結果、中脳・

視床[F(1,19)=50.09, p<0.01]、線条体[F(1,20)=149.47, p<0.01]、海馬[F(1,20)=33.94, p<0.01]、皮質[F(1,20)=86.90, p<0.01]において有意な処置の効果が得られ、実験群のDOPAC量は線条体で統制群の約20~30%、他の部位では約50%にまで減少した。また、視床下部[F(1,18)=5.86, p<0.05]、海馬[F(1,20)=6.41, p<0.05]、線条体[F(1,20)=5.41, p<0.05]においては性差もみられ、これらの部位では雌のDOPAC量は雄よりも多かった。

考 察

約200日齢でおこなった脳内CA量の分析の結果は、分析1の30日齢の結果とほぼ同じであったが、DMI前処置の効果は分析2では期待していた通りに現われ、NE量やepinephrine量に対する6-OHDA投与の効果は認められなかった。また、分析1ではみられなかった海馬や小脳に対する6-OHDAの効果新たに得られた。これらの部位におけるDA作動神経系の発達が線条体などと比較して遅いことによるのか否かは不明であるが、海馬が機能的には5・6週齢頃に成熟することが示唆されている(e.g. Schenk, 1985)。さらに、全般的に、分析1の若齢時よりも分析2の高齢時のほうがDA作動性ニューロンに対する6-OHDAの効果が大きかった。これは脳内DA量がほぼ50日齢でピークに達することから(Breese & Traylor, 1972)、正常なラットでは分析1がおこなわれた時点よりもさらに後まで脳内のDAニューロンが発達するため、6-OHDAを投与されて破壊されたラットにおける残存ニューロン数との比がさらに大きくなるためであろうと考えられる。

本研究で用いられた6-OHDAの脳室内投与では、4つのDA作動神経系経路のうち、黒質線条体系に優先的に作用することがすでに報告さ

れている(Constantinidis et al., 1971)。分析1の結果も、線条体では8割から9割近いDAの減少が認められるのに対して、皮質や海馬ではそのような著しい減少はみられず、黒質線条体系のDA経路により強く作用したものと考えられる。また、DAの代謝産物であるDOPACの減少はDAの減少と対応した部位で認められ、その減少の仕方は線条体で75%、皮質で57%と、DA量における減少の程度に近かった。シナプス終末に取り込まれて破壊効果を示す6-OHDAに対する補償作用を考える時には、DAの代謝回転(DOPAC/DA比)が有用な指標となるが、線条体を例にとると、分析1では実験群が0.22に対して統制群が0.133であり、実験群のほうが65%も代謝回転が亢進していた。このような代謝回転の亢進は分析2の成体時には認められず、新生仔期には6-OHDAに対して残存ニューロンが補償的に機能亢進していると考えられる。このような見解は、成体時に6-OHDAを投与した時よりも15日齢に6-OHDAを投与した時のほうが代謝回転が高いというWeihmullerとBruno(1989a)の知見や、新生仔ラットの線条体は成体の線条体よりもDAの放出が多いというStachowiakら(1987)の知見とも一致する。

3.2 脳内serotonin量の分析〔分析3〕

新生仔期6-OHDA投与ラットが注目されるのは、1.2節で概説したように臨床的に注意欠陥障害症候群の動物モデルであるためとは限らない。その後の研究によって、これらのラットでは成体に6-OHDA投与をした時にはみられない幾つかの特徴があることが報告されている。例えば、中枢興奮薬に対する逆説的反応(e.g. Shaywitz et al., 1976b, 1978a)にみられるように、新生仔期6-OHDA投与ラットのDA作動性薬物に対する感受性は成体時6-OHDA投与の効果と対照的であり、本来はシナ

ブス後膜のDA受容体の感受性は上昇しているはずなのに、DA遮断薬のhaloperidolやpimozideの投与に対して感受性の低下を示すことが知られている(Bruno et al.,1985,1987; Stellar et al.,1988; Weihmuller & Bruno,1989a,b)。

このような新生仔期6-OHDA投与に独特な効果を説明するために考えられたのが、先の考察で述べた残存するDA作動性ニューロンの機能的亢進と、他の神経系による補償という2つの現象である。特に最近の研究では、新生仔期6-OHDA投与ラットにおける線条体のserotonin (5-hydroxytryptamine;5-HT)量が増加するという報告が増えつつあり(Breese et al.,1987a,b; Bruno et al.,1987; Erinoff & Snodgrass, 1986; Luthman et al.,1989; Whishaw et al.,1987)、本研究においてもCA以外の脳内モノアミンが新生仔期6-OHDA投与によってどのような影響を受けるかについて確認しておく必要がある。そこで、分析3では脳内5-HTとその代謝産物の含量を測定した。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラットの雄15匹(実験群8匹、統制群7匹)および雌15匹(実験群7匹、統制群8匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に分析1と同様の薬物投与をおこなった。

3)生化学的分析

被験体は92日齢時に断頭し、分析1にならって氷上で脳を7部位に分割した。ただし、今回の分析からは、5-HTの分布が少ない小脳と下行性神経路にあたる橋・延髄の2部位はあらかじめ除いておいた。5-HT

およびその代謝産物である5-hydroxyindole acetic acid(5-H I A A)の分析は、各脳部位に0.1M HClO₄ 750μlとdeoxyepinephrine(200ng/50μl)を加えたものをホモジェナイザーにかけ、遠心分離後の上澄み液20μlをHPLC-ECDシステムに注入しておこなった。移動相など基本的な分析システムは分析1と同じであるが、電気検出器の印可電圧は650mVに設定して測定した。この分析方法では、クロマトグラム中にCA類が検出されたが、ここで得られた結果は分析2の結果と差がないため、結果の記述からは省いた。

結 果

1)5-H T 量

各脳部位の5-H T量はTable 11に示した。処置×性の2要因の分散分析をおこなったところ、線条体[F(1,26)=11.38, p<0.01]に処置の主効果が認められ、実験群の線条体における5-H T量は統制群よりも有意に多かった。その他の4部位では処置の効果も性差もみられなかった。

2)5-H I A A 量

各脳部位の5-H I A A量はTable 12に示した。分散分析の結果、線条体[F(1,26)=11.73, p<0.01]にのみ処置の効果がみられ、実験群の線条体における5-H I A A量は統制群よりも多いことが認められた。

考 察

分析3の結果は、新生仔期6-OHDA投与によって線条体では5-H T作動系ニューロンの機能亢進がみられることを示唆している。このような線条体でのみ認められる5-H T系の変化は、80年代後半になってから報告されるようになった(Breese et al., 1987a; Erinoff & Snodgrass,

Table 11 Mean content of brain serotonin at Day 92.

Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	67 \pm 17(7)	63 \pm 8(8)	
	F	73 \pm 13(8)	70 \pm 11(7)	N.S.
Midbrain- Thalamus	M	56 \pm 4(6)	64 \pm 20(8)	
	F	59 \pm 11(8)	57 \pm 9(7)	N.S.
Hippocampus	M	42 \pm 8(7)	48 \pm 16(8)	
	F	50 \pm 5(8)	46 \pm 14(7)	N.S.
Striatum	M	52 \pm 16(7)	65 \pm 10(8)	
	F	55 \pm 11(8)	83 \pm 23(7)	p<0.01
Cerebral Cortex	M	26 \pm 10(7)	23 \pm 3(8)	
	F	25 \pm 4(8)	28 \pm 3(7)	N.S.

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

Table 12 Mean content of brain 5-hydroxyindole acetic acid at Day 92. Numbers in parentheses indicate numbers of subjects.

(ng/g wet tissue \pm SD)

Region	Sex	Treatment		6-OHDA Effect
		Vehicle	6-OHDA	
Hypothalamus	M	200 \pm 30(7)	185 \pm 34(8)	N.S.
	F	195 \pm 33(8)	183 \pm 32(7)	
Midbrain-Thalamus	M	179 \pm 19(6)	160 \pm 33(8)	N.S.
	F	159 \pm 33(8)	155 \pm 25(7)	
Hippocampus	M	115 \pm 29(7)	137 \pm 57(8)	N.S.
	F	114 \pm 12(8)	103 \pm 24(7)	
Striatum	M	120 \pm 26(7)	163 \pm 35(8)	p<0.01
	F	132 \pm 22(8)	175 \pm 42(7)	
Cerebral Cortex	M	145 \pm 61(7)	119 \pm 9(8)	N.S.
	F	115 \pm 13(8)	124 \pm 21(7)	

Abbreviations : M=male, F=female, N.S.=not significant.

1986; Luthman et al., 1989; Whishaw et al., 1987)。本分析の結果では線条体の5-H I A A / 5-H T比は統制群と差がなく、5-H T系の変化は6-O H D Aの直接的な作用というよりは、むしろ6-O H D Aによって生じたD A作動性ニューロンの活動の減少が間接的に引き起こした効果であると考えられる。しかし、行動上のsparing現象（成体時6-O H D A投与によって生じる運動障害や摂食障害などが新生仔期6-O H D A投与によって生じないこと）が、必ずしも5-H T作動系ニューロンの補償作用によるとは考えられず(Bruno et al., 1987; Whishaw et al., 1987)、線条体の5-H T系の機能亢進が行動にどのような役割をもっているかについては未だ不明である。

3.3 第3章のまとめ

生化学的分析の結果から、本研究で用いられた用量の6-O H D Aを新生仔期に脳室内投与することによって、脳内D A量が種々の部位で激減すること、この効果は半年以上の長期にわたって持続するものであること、そして脳内N Eの減少はD M I前処置によって防ぐことができることが確認された。この脳内D Aの減少は、主要な代謝産物であるD O P A Cの減少を伴うことから、脳内で機能しているD A作動系ニューロンの減少を反映するものと考えられる。また、脳室内への6-O H D A投与によって黒質線条体D A経路が優先的に破壊されることが報告されているが、本研究の分析でも線条体において潤渇といってもよいほど著しいD A量の減少が認められており、この先行研究の知見を裏付けている。さらに、線条体では5-H Tや5-H I A Aの増加が観察されており、D A系破壊後の機能的補償にこの5-H T系の機能亢進が関与している可能性も考えられる。

分析1・2を通じて得られた結果の中でさらに興味深い点は、6-OHDAの効果に伴う性差に関してである。これらの結果を見るかぎり、雄のDA作動神経系は雌よりも6-OHDAの破壊効果を受けやすいといえる。数多くの新生仔期6-OHDA投与実験の中でも、本研究と同じように雌雄別に6-OHDAの効果を経験している研究は1件しかないが、その研究でも雌の脳内DAの減少量が雄よりも少ないことが認められている(Erinoff et al., 1984)。ただし、この報告では行動的に(とくに過活動に関して)性差はみられなかったことから、脳内DA量の差異が直接行動上の性差に結びつくとは考えられていない。この点は、本研究でも第4章と第5章の行動実験において確認する。

第4章 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットにおける活動性の発達

4.1 過活動の測定の問題点

新生仔期6-OHDA投与ラットが発達期において高い活動性を示すことをShaywitzら(1976a)が初めて報告して以来、この過活動を実証しようとする研究が数多くおこなわれてきた。しかしながら、この15年ほどの間におこなわれた30件近くの研究報告は必ずしも一致していない。その不一致の内容は、過活動の生起の有無および生起日齢の相違、過活動にみられる性差、過活動の生起に伴ってみられる体重の減少の有無、過活動に及ぼす種々の薬物効果の相違という4点にまとめることができる。

このように研究者間で異なる結果が得られた背景として、実験手続きの不一致が指摘されてきた(Fobes & Olds, 1981)。Table 13はこれまでにこなわれた新生仔期6-OHDA投与ラットを用いた過活動の研究結果をまとめたものである(高砂・岩崎, 1987b)。この表からも、6-OHDAの投与における経路・日齢・用量の相違、および活動性の測定方法のばらつきが認められる。本節では、まず実験に入る前に、このような方法上の相違が過活動の生起に及ぼす影響についてまとめてみた。

4.1.1 新生仔期6-hydroxydopamine投与方法の相違

①投与経路

6-OHDA投与にあたってまず問題となるのは、その処置によってDA以外の脳内神経伝達物質にも影響が与えられる点である。1.1節で既述したように、一般に、6-OHDAの脳内投与はDAとNEの双方のアミンを涸渇させるため、一方だけを涸渇させたい場合にはどちらかのアミンの取り込みを阻害する薬物を前処置しておく。DAを選択的に涸渇し

Table 13 Studies on 6-hydroxydopamine-induced hyperactivity in rats.

	ラット		日齢	6-OHDA投与			測定方法	多動の出現日齢
	系統	性		用量(μg)	経路	前処置		
Pappas & Sobrian (1972)	SD	雌雄	1-7	50(/g)	sc	なし	ST	18-32
Shaywitz et al.(1976a)	SD	不明	5	100	ic	DMI	TS	15-28
Shaywitz et al.(1976b)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	15-22
Shaywitz et al.(1977b)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	15-22
Eastgate et al.(1978)	W	不明	7	100	ic	なし	ST	みられず
Shaywitz & Pearson (1978)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	19
Shaywitz et al.(1978)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	12-26
Erinoff et al.(1979)	SD	雄	3	100	ivt	pargyline	ST	17-27
Morgan et al.(1979)	SD	不明	1	60(/g)	ip	なし	TS	14-32
Shaywitz et al.(1979)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	15-26
Pappas et al.(1980)	W	雌雄	1,2	50	ivt	DMI	ST様	15-20
Pearson et al.(1980)	SD	不明	5	100	ic	DMI	TS	15-22
Concannon & Schechter (1981)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	24-27
Fobes & Olds (1981)	SD	雌雄	3,5	200	ivt	なし	PH	25,35
Miller et al.(1981)	SD	雄	3,6	50,70, 100,200	ivt	DMI	ST	18-32
Shaywitz et al.(1981)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	8-26
Concannon & Schechter (1982)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	20
Heffner & Seiden (1982)	SD	雄	3,6	100	ivt	DMI	ST	5-20
Concannon & Schechter (1983)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	OF	30
Concannon et al.(1983)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	20,30
Raskin et al.(1983)	SD	雌雄	1,2	100(/g)	ip	なし	TS	なし
			5	100	ic	DMI	TS	12-26
Erinoff et al.(1984)	SD	雌雄	3,6	200	ivt	DMI	PH	20-52
Shaywitz et al.(1984)	SD	雌雄	5	100	ic	DMI	TS	15
Olds & Yuwiler (1985)	SD	雌雄	5	400	ivt	DMI	ST	30-122
						pargyline	ST	30-254
Erinoff & Snodgrass (1986)	SD	雄	3,6	200	ivt	DMI	PH	16-34

SD: Sprague-Dawley, W: Wistar, sc: subcutaneous, ic: intracisternal,
ivt: intraventricular, ip: Intra-peritoneal, DMI: desmethylimipramine,
ST: stabilimeter, TS: time-sampling, PH: photocell cage, OF: open-field.

たい場合にはDMIを、NEだけを涸渇したい場合にはamfolenic acidをそれぞれ前処置することが多い。ふつう6-OHDAの末梢投与は血液脳関門の働きによって中枢にまで届かないが、新生仔期には脳内の血液脳関門が未熟なために、末梢投与によっても6-OHDAが脳内に達する。しかしながら、6-OHDAの末梢投与を施した初期の実験でDAとNEの双方の定量をきちんとおこなっている研究が少なく、定量をした研究の中には6-OHDAの末梢投与によって脳内DAは影響を受けないというものが多い(e.g. Archer et al., 1986; Morgan et al., 1979)。

過活動におけるCAの相対的役割に関する研究からは、NEが過活動において果たす役割は小さなものであることが示唆されている(Pappas et al., 1982; Raskin et al., 1983; Shaywitz et al., 1984)。これらの研究では、DAのみを涸渇させた群、NEのみを涸渇させた群、DAとNEの双方を涸渇させた群の3群を用いたが、NEを涸渇させた群だけが統制群と同じ活動性レベルを示し、あとの2群では統制群よりも有意に活動性が増加しており過活動がみられた。

②投与日齢

投与日齢の差が過活動に与える影響についてはすでに調べられている。Erinoffら(1979)は異なる日齢のラットから成る4つの群(3・6日齢、11・14日齢、20・23日齢、46・48日齢)を用いて、6-OHDA投与によって脳内DAを涸渇させたところ、成体時にあたる46・48日齢群では移動活動の増加がみられないこと、また3・6日齢と11・14日齢に投与した2群は20・23日齢群よりも過活動が長期にわたって持続したことを報告した。この結果は、過活動の出現が6-OHDAの投与日に依存していることと、成体ではDAの涸渇がみられても行動に影響しないことを示唆している。また、Sorensonら(1977)の実験では過活動に及ぼす中枢興

奮薬の鎮静効果に関して検討しているが、1日齢で6-OHDAを投与した群では鎮静効果がみられたものの、14日齢または28日齢に投与した群では効果がみられず、6-OHDAの投与時期が遅くなると神経系に及ぼす効果も異なることが示唆された。

これと関連して、Campbellら(Campbell & Mabry,1973; Campbell et al.,1969)はCA作動薬と活動性の増加について調べ、CA神経系が10日齢から15日齢の間に急成長することを示唆した。また、ラットのDA作動系ニューロン内のDAレベルは10-16日齢頃に急増して50日齢頃に成熟するのに対し、ニューロン終末部の数は離乳時(約4週齢)までに徐々に増加するという生化学的成熟と形態学的成熟のずれが知られている(Breese & Traylor,1972; Loizou & Salt,1970; Rayevsky,1980)。これらの知見を総合すると、新生仔期6-OHDA投与がもたらす過活動は、形態学的に神経系の機能が未熟なうちに、6-OHDAがDA作動神経に損傷作用を与える結果であると思われる。

③投与用量

Millerら(1981)は3・6日齢に仔ラットに50・70・100・200 μ gのいずれかの用量の6-OHDAを脳室内投与して、脳内のDAの涸渇の程度と過活動のレベルの関係について調べた。その結果、スタビリメーターで測定した活動性の程度と、投与した6-OHDAの用量の間には高い正の相関($r=0.996$)がみられ、過活動が脳内DAの減少量に応じたものであることが示唆された。同様に、FobesとOlds(1981)は、3・5日齢の仔ラットに50・100・200・400 μ gのいずれかの用量の6-OHDAを脳室内投与して、スタビリメーターを用いた活動性の測定をおこなったが、高用量の200 μ gと400 μ gを投与した群では過活動が成体時まで続くことを認めた。また、Shaywitzら(1976a)は過活動のみられたラットとみられなかったラ

ットの脳内DA量の比較をおこない、脳全体のDAが正常レベルの50～55%以上減少したラットでは過活動がみられると分析した。

このように、6-OHDAの投与方法の相違によって過活動の生起も大きく異なる。過活動の生起には脳内DAの著しい減少が必要であり、その減少をもたらす6-OHDAの用量に応じた過活動が生起すること、ただし6-OHDAの投与は少なくとも2週齢以前であることが必要なことが、これまでに得られている共通認識である。

4.1.2 活動性の測定方法の相違

Table 13に挙げられた測定方法の項目からもわかるように、一般に、活動性の定量化には大別して距離的測定と時間的測定の2つの方法が用いられている。

距離的測定法はフォトセル・ケージ、スタビリメーター、アニメックス、オープン・フィールドなどの装置を用いて、測定時間あたりに移動した区画数や直線距離を活動性の指標とするものである。距離的測定法は、アニメックスのように自動的に測定できる装置を用いておこなわれる場合が多く、一度に多くの行動実験ができるという長所がある。反面、フォトセルを使ったものなどでは、groomingによってもビームが切れることがあったり、移動行動以外の行動を検出する誤差が大きいことが短所になっている。同様の指摘はさまざまな研究報告に認められる。例えば、KellyとRoberts(1983)は、側坐核損傷後のamphetamineの効果に関する報告の不一致の主要因として、損傷部位と活動性の測定方法を挙げており、スタビリメーターやフォトセル・ケージでは移動活動とrearingを区別できないことを指摘した。また、線条体損傷の効果調べたDelacourら(1977)の研究では、ランウェイ様の装置を用いて、2度フォ

トセル・ビームを切ったものを移動活動とみなすことによって、その他の行動による誤差を減少させた。最近では、垂直方向の運動と水平方向の運動を区別できるフォトセル・ケージなど、装置の改良も進んでおり、行動をより正確に記録できるものへと向かっている。

もう1つの方法である時間的測定法は、タイム・サンプリング法などを用いて、ある行動項目の生起を測定時間内で出現した割合で捉えるものである。この方法の長所は、まず被験体の物理的な大きさに左右されない記録がとれることにある(Shaywitz et al., 1978a)。4.2.3.2節で詳しく分析するが、一般に、新生仔期に6-O HDAを投与されたラットは成長が遅く、統制群に比べて体重が軽く、身体の大きさも小さい。また、発達期の行動観察では日齢による身体の大きさの差も著しい。こうした大きさの違いは、フォトセル・ケージのように身体が大きいほどビームの遮断率が高くなるような装置に少なからぬ影響を与える。しかしながら、時間的測定法では被験体が動いている限り、個体の大きさには影響を受けない。長所の2点目は、生起したすべての行動との関連で分析できることである。あらかじめ、移動活動にのみ影響を及ぼすとわかっている処置であるならばともかく、多くの場合、どのような行動が生起するのかは不明なはずである。移動活動にのみ焦点を絞ることは、逆に同時に起こっている他の行動への影響を無視することになる。

このように、活動性の測定方法の相違によって、得られるデータの質も異なってくる。どちらを用いるべきかは実験の目的によって決定されるが、ここでまず必要となるのは異なる測定方法によって得られた様々な「過活動」の性質を吟味することであろう。そのためにも、次節では距離的測定法と時間的測定法の直接的比較をおこない、それらの結果がどこまで相互交換可能であるかを調べることから始める。

4.2 発達期の活動性

前節では、過活動の生起に及ぼす実験者側の要因について検討したが、過活動の生起に関する被験体側の要因についても考慮しなければならない。ここでは種々の要因の中から特に個体内要因と環境的要因をとりあげ、活動性の測定条件の差によって、過活動の生起がどのように影響を受けるかについて検討する。

4.2.1 個別観察法

過活動に及ぼす個体内要因としてまず考えられるのは、成熟に伴う活動性の変化である。Campbellら(1969)は、正常な仔ラットにおいて2・3週齢時にみられる移動活動性の急激な増加を「行動的覚醒(behavioral arousal)」と呼び、この現象が興奮性の脳内CA作動系が抑制性の脳内acetylcholine作動系よりも先に成熟するためであることを示唆した。この時期に仔ラットは開眼し、四肢の協応がとれて歩行運動が確立する(Bolles & Woods, 1964)。そこで、このような正常なラットにおける個体発生的な変化が過活動を呈すラットにおいても同様にみられるかどうかを検討するため、長期にわたって行動観察をおこなった。

4.2.1.1 オープン・フィールド場面における発達期の活動性

[実験1]

4.1節で既述したように、これまでの過活動の測定は距離的測定法と時間的測定法の2種類の方法が混ざっており、過活動の定義も測定方法に応じて考えられている。Archerら(1988)は同様の見解から、新生仔期6-OHDA投与ラットの成体時に自動計測ケージと行動観察の双方を用いて過活動の確認をおこなったが、発達期に活動性測定方法の相違を直接

比較した報告はない。そこで実験1では、オープン・フィールドを用いて、2種類の測定方法を同時におこない、過活動の測定方法による質的相違の比較を試みた(岩崎・高砂,1986a;高砂,1984;高砂・岩崎,1984)。

方 法

1)被験体

F344/Du系ラット11リターの仔である雄44匹(実験群22匹、統制群22匹)と雌34匹(実験群17匹、統制群17匹)を用いた。

2)薬物投与

6-OHDAの脳室内投与およびDMI前処置については、分析1と同様の方法を用いた。ただし、薬物投与をおこなった被験体の日齢は、3日齢と6日齢であった。

3)装置

活動性のテストには、仔ラット用に作られた木製のオープン・フィールド(50×50×16cm)を用いた。オープン・フィールドは灰色に塗装され、床には5×5のます目がマジックインキによって描かれていた。装置は白熱電球(100W)の照明下に置かれ、観察時の床面の照度は200lxであった。

4)手続き

薬物投与後、7日齢から3日ごとに31日齢まで1匹あたり9回ずつ、オープン・フィールド内の自発活動の観察をおこなった。観察時間は1匹あたり3分間で、観察開始とともに被験体をオープン・フィールドの中央のます目の中に置き、5秒間のタイム・サンプリング法によって生じた行動をチェックした。観察に用いた行動項目は次の5つであった。

①pivoting: 後肢の機能が発達していないために生じる、後肢を中心

とした旋回運動。

②creeping：四肢を用いたゆっくりとした前進歩行。

③walking：四肢の協応がとれた直線的な前進・後退の歩行。

④rearing：後肢だけで立ち上がる運動。

⑤grooming：毛づくろい行動。爪なめや洗顔、後肢によるscratchingも含む。

さらに行動観察と同時に、ハンド・カウンターによって、3分間の通過区画数の計測をおこなった。また、観察後にそれぞれの被験体の排便数と排尿数も記録した。

結 果

1)通過区画数

Fig.4は各群の平均通過区画数を示したものである。処置×性×日齢の3要因の分散分析をおこなったところ、6-0HDAを投与した実験群はテスト期間（7-31日齢）を通じて統制群よりも有意に通過区画数が多く[F(1,74)=15.15, p<0.01]、また雌は雄よりも通過区画数が有意に多かった[F(1,74)=5.76, p<0.05]。

2)移動活動

タイム・サンプリング法によって得られた身体の移動に関する行動項目（pivoting・creeping・walking）は、まとめて移動活動（locomotive activity）として分析した。Fig.5に各群の平均移動活動量を示したが、分散分析の結果、実験群はテスト期間を通じて統制群よりも有意に移動活動量が多かった[F(1,74)=24.28, p<0.01]。また性差も認められ、全体的に雌のほうが雄よりも移動活動量が多かった[F(1,74)=4.57, p<0.05]。

3)rearing

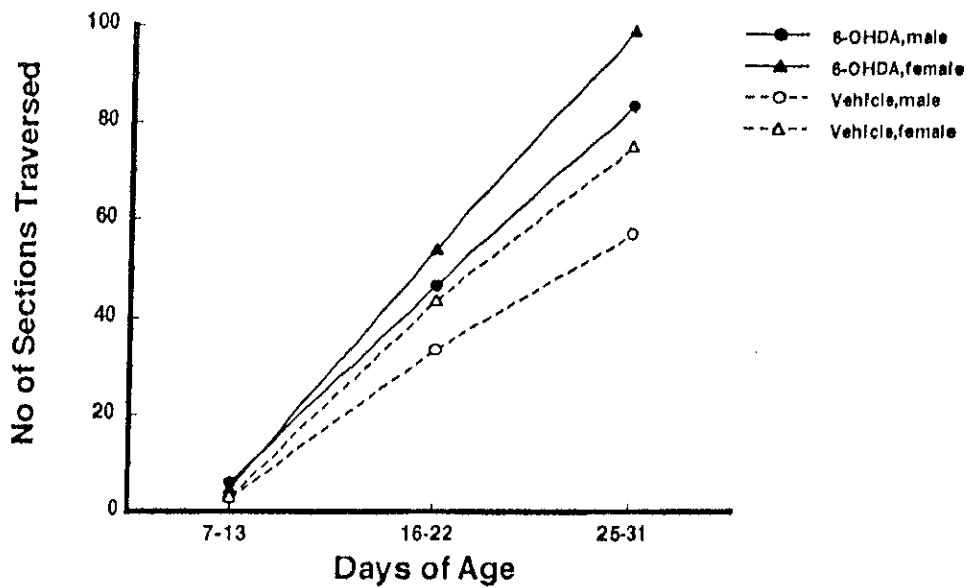


Fig.4 Mean number of sections traversed in the open-field. Rats were tested at every 3rd days from Day 7 to 31.

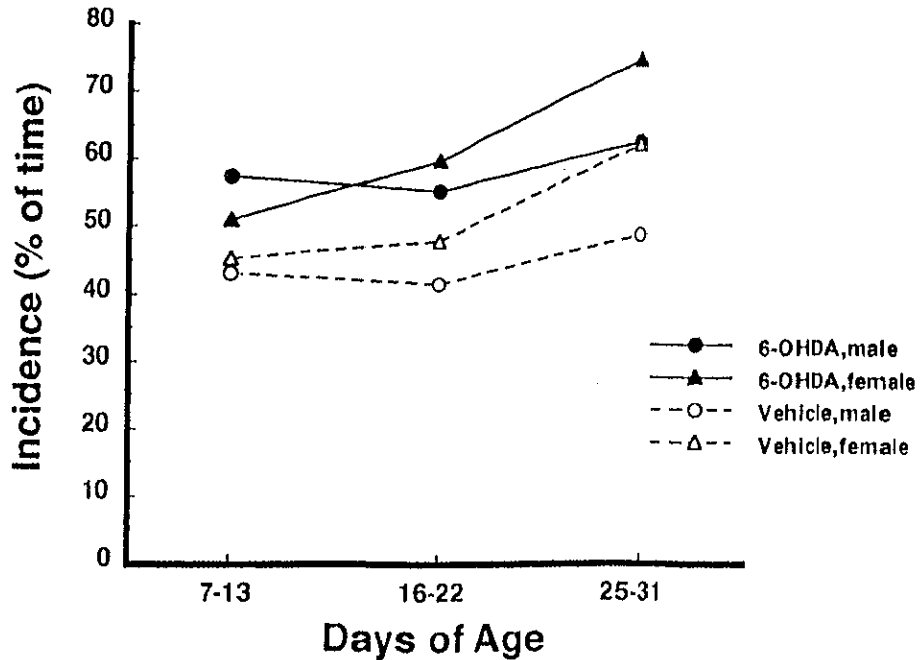


Fig.5 Mean time percentage of incidence of locomotive activity (pivoting, creeping or walking) in the open-field.

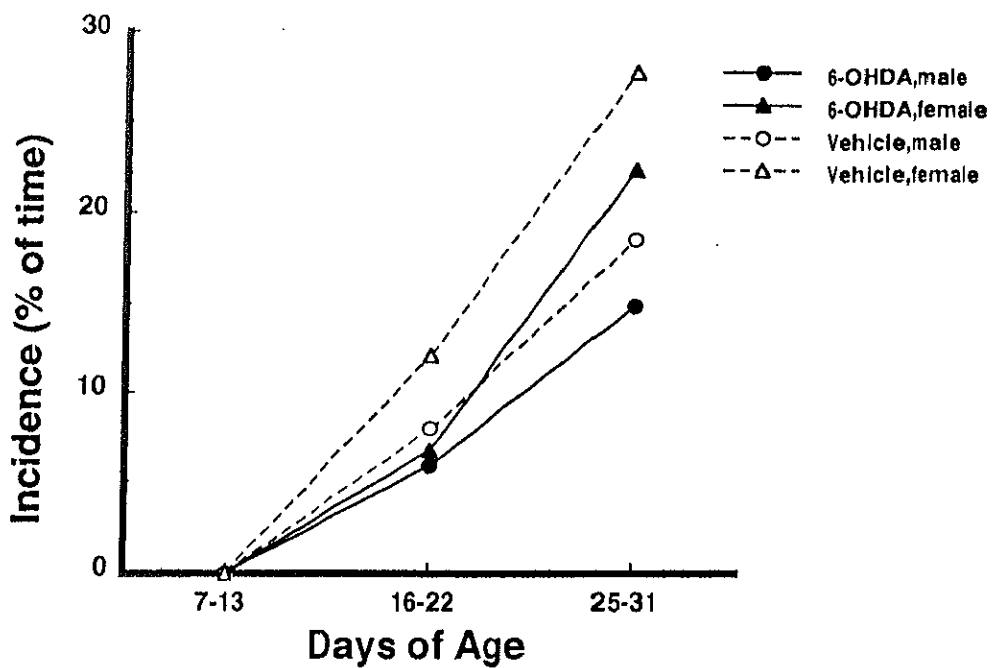


Fig.6 Mean time percentage of incidence of rearing in the open-field.

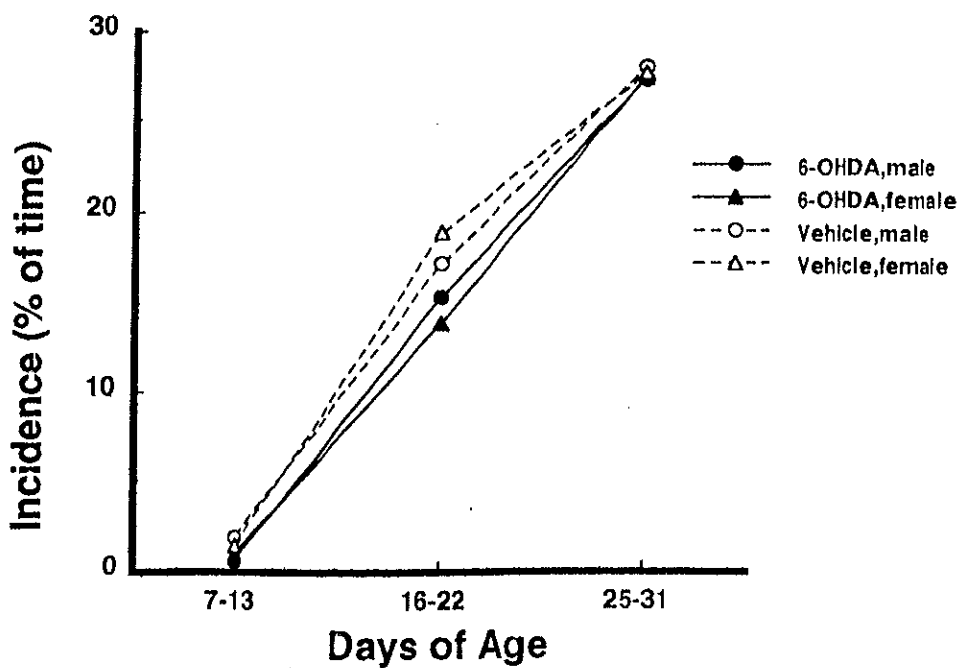


Fig.7 Mean time percentage of incidence of grooming in the open-field.

7-13日齢ではrearingが観察されなかったため、16-31日齢におけるrearingの生起について分析した。Fig.6に各群の平均rearing量を示したが、分散分析の結果、実験群は全体的に統制群よりもrearingの出現が少なかった[F(1,74)=6.29, p<0.05]。また、雌のほうが雄よりもrearing量が多かった[F(1,74)=10.68, p<0.01]。

4)grooming

Fig.7にgroomingの平均出現量を示した。分散分析の結果、実験群は統制群よりも全体的にgroomingの生起頻度が少なかった[F(1,74)=5.00, p<0.05]が、性差は得られなかった。

5)排便数・排尿数

実験期間中の排便や排尿は頻度が少ないため、9回の観察でみられた数を合計して分析した。その結果、排便数と排尿数のどちらについても薬物処置の効果や性差はみられなかった（平均排便数：実験群雄1.96, 雌1.77, 統制群雄3.18, 雌1.77；平均排尿数：実験群雄0.50, 雌0.41, 統制群雄0.41, 雌0.41）。

考 察

本実験では仔ラットの自発活動の指標として、通過区画数と移動活動量の2つの指標を設けた。前者が距離的測定、後者が時間的測定にあたるわけだが、いずれの指標においても新生仔期6-0HDA投与ラットは生後1週齢という早い時期から活動性の顕著な増加を示した。通過区画数は成体ラットのオープン・フィールド・テストにおいてよく用いられる活動性の指標であるが、幼若ラットの後肢が十分に発達する2週齢以前においては、移動活動の大部分はcrawling、creepingやpivotingであり、通過区画数という指標には反映されにくい。したがって、発達期の

ラットの活動性を測定する場合には、タイム・サンプリング法を用いて移動活動の生起頻度を記録することが有用だといえる。

しかしながら、同様にタイム・サンプリング法による行動観察をおこなったShaywitzら(1976a,b)の報告では、新生仔期6-OHDA投与ラットの活動性は2・3週齢がピークで、その後徐々に減少して離乳時には統制群レベルに戻ったのに対して、本実験では通過区画数も移動活動量も日齢とともに増加しており、Shaywitzらのような結果は得られなかった。このような不一致の原因の一部は測定方法の違いにあると思われるが、最近では過活動が成熟に伴って減少すること自体を疑問視する研究も多い(Erinoff et al., 1979, 1984; Miller et al., 1981; Olds & Yuwiler, 1985)。またオープン・フィールドを用いた唯一の先行研究(Concannon & Schechter, 1983)では、6-OHDA投与群の30日齢の通過区画数が統制群を上回っており、やはり離乳時前後における過活動が認められている。このように、現在では過活動が2・3週齢の発達期に特有のものであるとする見解は弱まりつつある。2か月齢以降の成体時の過活動については後の4.3節で扱う。

4.2.1.2 新奇ケージ場面における発達期の活動性〔実験2〕

実験1の結果は、3分という短い観察時間においては過活動は距離的にも時間的にも確認されることを示している。しかしながら、観察時間が短いために、活動性が時間に伴ってどのように変化するのかについて十分な検証ができない。また、行動項目を限定したために、観察されるさまざまな行動における成熟が6-OHDA投与によってどのように影響を受けるのかについて検討がなされていない。これらの点をふまえて、実験2では観察期間を長くして日齢に伴う行動変化をより詳細に把握す

るとともに、1回の観察時間を19分まで延ばし、タイム・サンプリング法を用いて過活動に及ぼす時間的要因を検討した(岩崎・高砂,1985;高砂,1986;高砂・岩崎,1986a)。

方 法

1)被験体

F344/Du系ラット19リターの仔である雄59匹(実験群28匹、統制群31匹)と雌62匹(実験群30匹、統制群32匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に分析1と同様の薬物投与をおこなった。

3)装置

飼育ケージと同種類の透明のプラスチック・ケージ(26×41×19cm)を4つ並べ、その上に100Wの照明を設置した。

4)手続き

薬物投与後、6日齢から2日ごとに24日齢まで10回、さらに35日齢・42日齢の2回を加えた計12回にわたって、行動観察をおこなった。観察には5秒ごとのタイム・サンプリング法を用い、0-1分、6-7分、12-13分、18-19分の4回にわたってそれぞれ1分ずつ観察を繰り返した。観察に用いた行動項目は次の8つであった。

①head or limb movement: 歩行の出現以前に生じる四肢と頭部の運動。移動を伴わない。

②crawling: 腹部を床につけ、主として前肢によって移動する前進運動。pivotingを含む。

③creeping: 腹部を床から離し、四肢を用いたゆっくりとした前進運動。四肢の協応がまだ完全ではない。

④walking：四肢の協応のとれた直線的な前進・後退の歩行。

⑤rearing：前肢を床から離し、後肢だけで立ち上がる運動。前肢を壁につけたleaningも前肢が宙に浮いたstandingも含む。

⑥grooming：毛づくろい行動。爪なめや洗顔、後肢によるscratchingも含む。

⑦inactive movement：④から⑥のいずれもみられない状態だが、頭部の動きなど細かい運動がみられる状態。sniffingも含む。

⑧immobility：①から⑦のいずれもみられない状態。動かないで休んでいる場合(resting)と眠っている場合(sleeping)とがある。

ここで、頭部の運動を①と記録するか⑦と記録するかは、walkingの出現によって判断し、walkingが生起した日より後はすべて⑦のinactive movementとみなした。観察は原則的に重なりを許す方法で、5秒間に起こった行動をすべて記録したが、immobilityは5秒間に他の行動がまったく生じない時にのみ記録した。

結 果

得られたデータは、行動項目ごとに処置×性×日齢×測定時間の4要因の分散分析をおこなった。日齢に伴う各行動項目の生起の変化は、観察単位時間あたりの平均生起率に換算してFig.8に示した。さらに、測定時間に伴う変化に関しては、実験日を6-14日齢、16-24日齢、35-42日齢の3つのブロックに分けて分析をおこなった (Fig.9)。

1) head or limb movement

Head or limb movementは観察開始の6日齢から観察された。6日齢から18日齢までの平均生起率を分析したところ、処置の効果や性差はみられなかったが、処置×日齢[F(6,702)=2.66, p<0.01]の交互作用が得られ

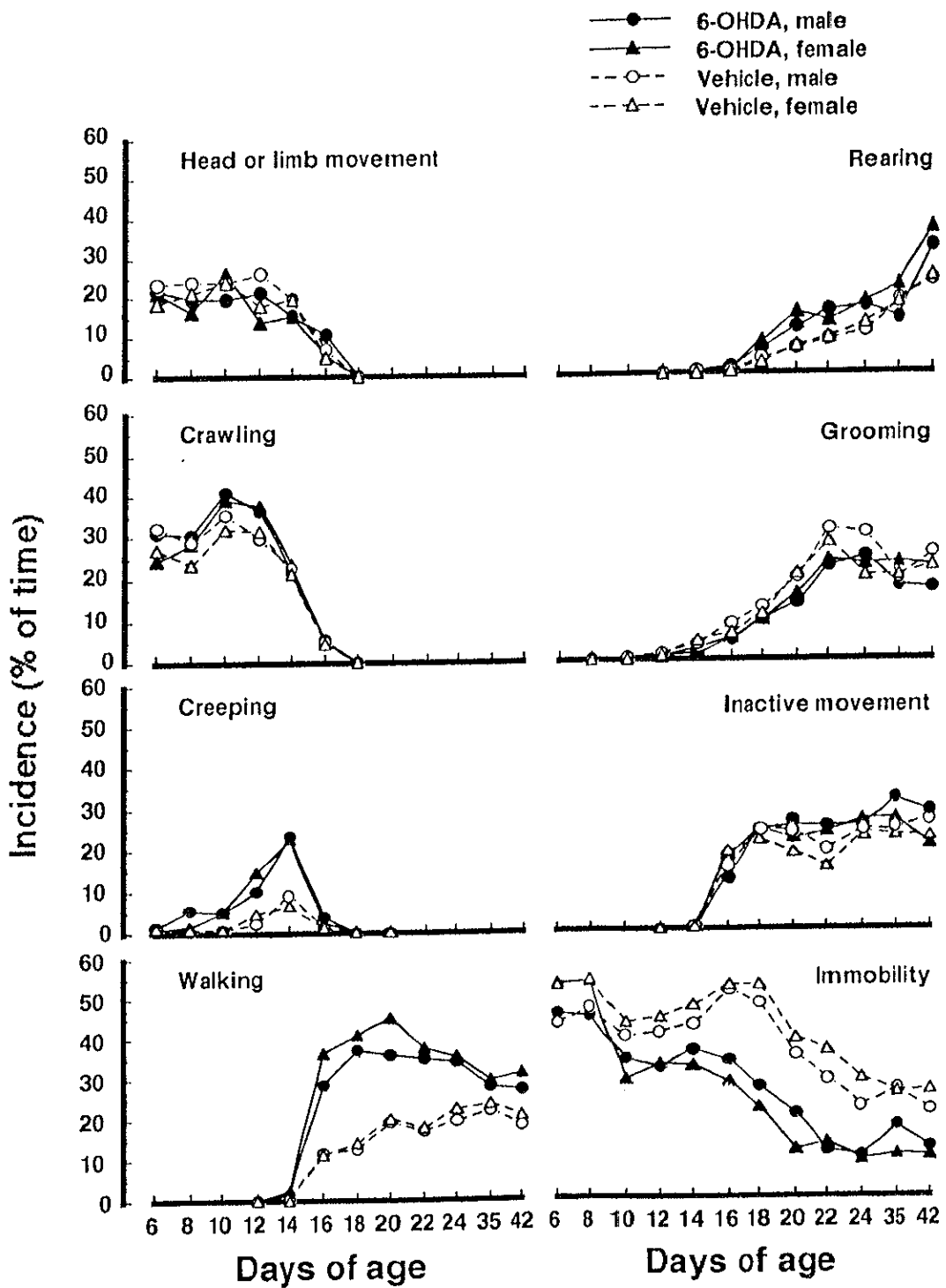


Fig.8 Mean percent incidence of each behavioral category.

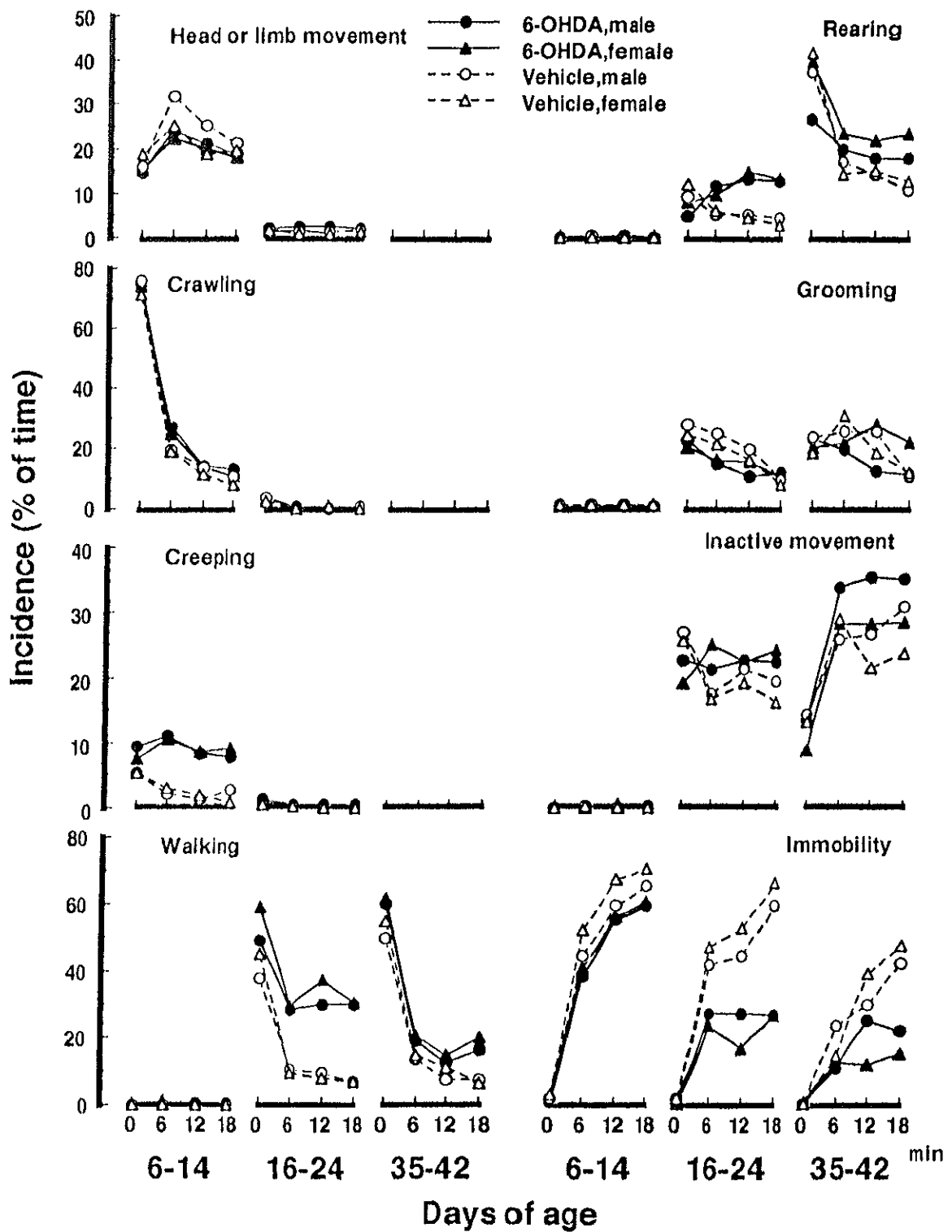


Fig. 9 Mean percent time-course incidence of each behavioral category.

た。そこで、実験日をブロックごとに分析したところ、6-14日齢において実験群は統制群よりも生起率が低かったが[F(1,117)=5.95, p<0.05]、16-24日齢では全体的に生起が少なく、処置の差はみられなかった。

2)crawling

crawlingは6日齢から16日齢まで観察され、10-12日齢が出現のピークであった。この間の分散分析の結果、全体的に統制群よりも実験群におけるcrawlingの生起が多かった[F(1,117)=5.20, p<0.05]。また処置×日齢[F(5,585)=2.69, p<0.01]、処置×時間[F(3,351)=2.66, p<0.05]、処置×日齢×時間[F(15,1755)=2.12, p<0.01]の交互作用が得られたので、実験日をブロックごとに分析したところ、6-14日齢における実験群のcrawlingの生起は統制群を上回っていた[F(1,117)=4.28, p<0.05]。その時間的变化は群間で異なっており[F(3,351)=2.81, p<0.05]、観察開始直後の0-1分では群間に生起率の差はなかったが、6-7分における実験群の生起率は統制群ほど減少せず、統制群よりもcrawlingが有意に多く生起していた[F(1,117)=8.30, p<0.01]。16日齢以降のcrawlingの生起に関しては全体的に生起率が低く、処置の効果はみられなかった。

3)creeping

creepingは6日齢から18日齢まで観察され、14日齢頃が出現のピークであった。この間の分散分析の結果から、全体的に統制群よりも実験群において多く生起することが認められた[F(1,117)=69.09, p<0.01]。さらに処置×日齢[F(6,702)=14.04, p<0.01]、処置×時間[F(3,351)=3.61, p<0.05]、処置×日齢×時間[F(18,2106)=1.90, p<0.01]の交互作用がみられたので、実験日をブロックごとに分析した。その結果、6-14日齢では実験群のcreepingの生起率が統制群よりも有意に多く[F(1,117)=63.30, p<0.01]、時間経過に伴う生起率の変化にも群間で差があった[F(3,351)

=4.32, $p < 0.01$]. さらに時間ごとの分析をおこなったが、4回の観察時間とも実験群の生起率が多かった[0-1分 $F=13.33$, 6-7分 $F=43.18$, 12-13分 $F=34.98$, 18-19分 $F=26.91$; すべて $df=1, 117, p < 0.01$]. 16日齢以降は全体的にcreepingの生起も少なく、処置の効果はみられなかった。

4)walking

walkingは14日齢以降に観察され、16日齢以降は観察期間を通して30%以上の生起率を維持した。実験群は全体的に統制群よりもwalkingの生起が多く[$F(1, 117)=60.92, p < 0.01$], 16-24日齢にかけてはほぼ統制群の2倍の生起率を示した。処置×日齢[$F(7, 819)=13.82, p < 0.01$], 処置×時間[$F(3, 351)=4.62, p < 0.01$], 処置×日齢×時間[$F(21, 2457)=1.97, p < 0.01$]の交互作用も得られたので、実験日をブロックごとに分析したところ、16-24日齢において処置の効果[$F(1, 117)=72.33, p < 0.01$]とともに処置×時間[$F(3, 351)=7.34, p < 0.01$]の交互作用がみられ、時間に伴うwalkingの生起率の減少が実験群では統制群ほど大幅にみられないことが明らかになった。時間ごとの分析から、4回の観察時間すべてにおいて実験群の生起率が有意に高いことが示された[0-1分 $F=20.39$, 6-7分 $F=48.47$, 12-13分 $F=78.97$, 18-19分 $F=54.63$; すべて $df=1, 117, p < 0.01$]. 一方、35-42日齢では処置の効果[$F(1, 117)=15.54, p < 0.01$]は得られたが、処置×時間の交互作用はみられず、時間経過に伴って両群とも同じ曲線を描いてwalkingが減少していったことが確認された。

5)rearing

rearingは14日齢以降に観察され、日齢に伴って増加した。実験群は全体的に統制群よりもrearingの生起率が高く[$F(1, 117)=14.00, p < 0.01$], 処置×日齢[$F(7, 819)=3.19, p < 0.01$], 処置×時間[$F(3, 351)=24.21, p < 0.01$], 処置×日齢×時間[$F(21, 2457)=2.72, p < 0.01$]の交互作用も認められ

た。実験日をブロックごとに分析した結果、16-24日齢では時間の主効果はなく、全体的に実験群が統制群を上回っていたが[F(1,117)=21.65, p<0.01]、処置×時間[F(3,351)=28.23, p<0.01]の交互作用があった。時間ごとの分析からは、0-1分では統制群のrearingの生起が多かったが[F(1,117)=9.91, p<0.01]、それ以後の3回の観察においては逆に実験群のほうが生起率が高く[6-7分 F=12.28, 12-13分 F=36.52, 18-19分 F=32.01; すべてdf=1,117, p<0.01]、統制群では時間とともにrearingの生起がやや減少するのに対して、実験群ではむしろ少し増加することがわかった。35-42日齢の観察では、処置×時間[F(3,351)=4.52, p<0.01]の交互作用が得られ、時間経過に伴う生起率の推移に両群で差があることが認められたが、時間ごとの分析から有意差が得られたのは実験群の生起率が高い18-19分の時点だけであった[F(1,117)=5.25, p<0.05]。

6)grooming

groomingは10日齢以降に観察されたが、全体的に実験群よりも統制群で生起率が高かった[F(1,117)=6.70, p<0.05]。処置×日齢×時間[F(27, 3159)=1.86, p<0.01]の交互作用がみられたので、実験日をブロックごとに分析した結果、16-24日齢では統制群は実験群よりも生起率が高かった[F(1,117)=10.18, p<0.01]。また、時間ごとに分析したところ、最初の3回の観察時間におけるgroomingの生起率において統制群が有意に高い値を示した[0-1分 F(1,117)=11.91, p<0.01; 6-7分 F(1,117)=11.07, p<0.01; 12-13分 F(1,117)=6.43, p<0.05]。35-42日齢では処置の主効果はなかった。

7)inactive movement

14日齢以降についてinactive movementの分析をおこなった。その結果、全体的に実験群は統制群よりも生起率が高く[F(1,117)=3.95, p<0.05]、

また処置×日齢[F(7,819)=1.92, p<0.05]や処置×時間[F(3,351)=10.34, p<0.01]、処置×日齢×時間[F(21,2457)=1.55, p<0.05]の交互作用が見られた。実験日のブロックごとの分析からは、どちらのブロックにおいても処置の主効果はみられず、処置×時間の交互作用が得られ[16-24日齢 F(3,351)=8.99, p<0.01, 35-42日齢 F(3,351)=3.05, p<0.05]、観察時間に伴う inactive movementの生起率の変化に関して群間で差があることが示された。

8) immobility

immobilityはすべての実験期間を通じて観察された。全体的に統制群の生起率が高く[F(1,117)=116.15, p<0.01]、処置による群間の差は雌のほうが雄よりも大であった[F(1,117)=6.04, p<0.05]。また処置×日齢[F(11,1287)=55.82, p<0.01]、処置×時間[F(3,351)=628.72, p<0.01]、処置×日齢×時間[F(33,3861)=2.53, p<0.01]の交互作用が得られたので、実験日をブロックごとに分析した。どの日齢ブロックにおいても実験群は統制群よりも immobilityの生起率が低かったが、さらに16-24日齢では処置×時間[F(3,351)=30.18, p<0.01]の交互作用が得られ、6分以降の3回の観察時間において生起率が異なることがわかった[6-7分 F=46.58, 12-13分 F=62.23, 18-19分 F=86.44; すべて df=1,117, p<0.01]。同様に、35-42日齢においても処置×時間[F(3,351)=10.30, p<0.01]の交互作用が得られ、6分以降の3回の観察時間における immobilityの生起率はいずれも実験群のほうが低かった[6-7分 F(1,117)=5.76, p<0.05, 12-13分 F(1,117)=11.63, p<0.01, 18-19分 F(1,117)=27.89, p<0.01]。

9) very active behavior / slight active behavior / immobility

Shaywitzらの研究(e.g. Shaywitz et al., 1979)では、活動性を very active behaviorと slight active behaviorに分け、両者の生起頻度の総

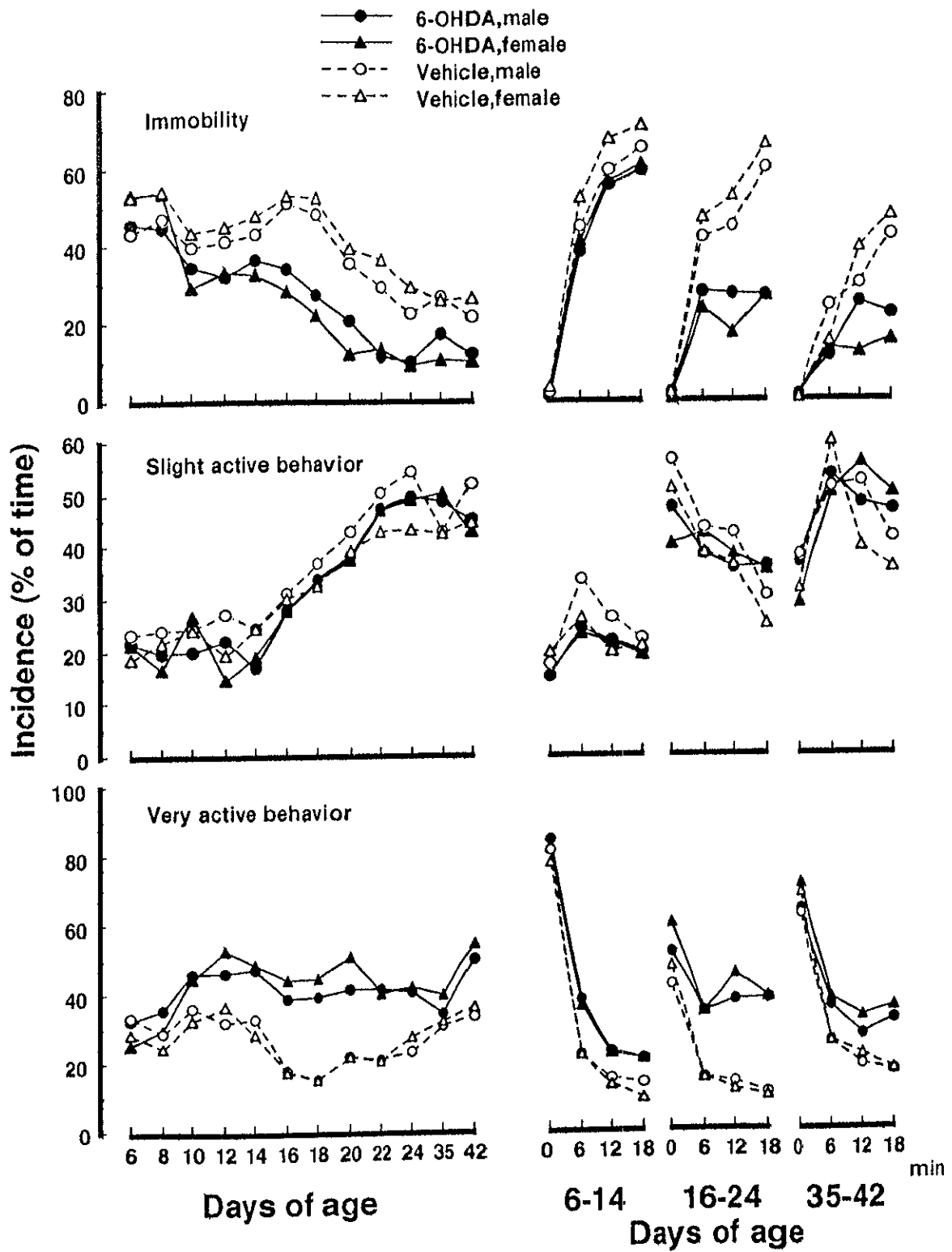


Fig.10 Mean percent incidence of immobility, slight active and very active behavior.

和をtotal activityとして分析をおこなっている。そこでこれにならって、先の1)から8)で得られたデータをvery active behavior (crawling・creeping・walking・rearing)、slight active behavior (head or limb movement・grooming・inactive movement)、immobility (8)の結果と同じ)の3カテゴリーに分けて再分析を試みた(Fig.10)。その結果、very active behaviorは全体的に実験群で統制群よりも有意に多く生起しており[F(1,117)=77.84, p<0.01]、6-14日齢と16-24日齢では時間経過に伴う生起率の減少が実験群で少ないことが認められた[6-14日齢 F=5.82, 16-24日齢 F=11.83, どちらもdf=1,117, p<0.01]。slight active behaviorに関しては、全体的な処置の効果はみられなかったが、処置×日齢[F(11,1287)=2.05, p<0.05]の交互作用が得られ、6-14日齢[F(1,117)=7.40, p<0.01]では統制群のほうが実験群よりも多く生起していた。16-24日齢と35-42日齢では処置の主効果は得られなかったが、統制群では時間に伴うslight active behaviorの増加が著しいのに対して、実験群では増加が少なかった[16-24日齢 F=11.66, 35-42日齢 F=3.97, とともにdf=3,351, p<0.01]。

考 察

これまで、新生仔期6-0 HDA投与ラットの諸行動の個体発生的変化に関して体系的に研究した報告はない。Shaywitzらの一連の研究では、記録された個々の行動項目を過活動の分析の際に常にまとめており、個々の行動項目の出現頻度に関する相違は報告されてこなかった。こうした分析方法に対してStoofら(1978)は異議を唱え、項目別の分析をおこなっているが、彼らの研究では時間に伴う出現の変化に重点が置かれているため、個体発生的な変化を掴むことはできない。本実験では、この個

々の行動項目の個体発生的な変化を捉えるために、6日齢から42日齢までの長期にわたって1日おきに観察するという密なスケジュールを実施し、それに伴って6-O HDA投与日齢を実験1の3・6日齢から2・4日齢に変更した。その結果、Fig.8にみられるように各行動項目の出現日齢に関して、6-O HDA投与の差はみられなかった。

さらに、1匹あたり19分間という比較的長い観察時間を用いて行動分析した結果、6-O HDAを投与した実験群では、時間経過に伴う移動活動(walkingやcreepingなど)の減少とimmobilityの増加とが2-4週齢においてみられなかった。これに関して、Shaywitzら(1977b)とStoofら(1978)は新生仔期6-O HDA投与ラットの発達期の活動性の時間的経過を検討し、6-O HDA投与ラットは時間に伴う活動性の減少すなわち慣れ(habituation)が阻害されていることを示唆した。本実験の結果はこれらの先行研究と一致しており、特に、Stoofら(1978)は新生仔期6-O HDA投与ラットではwalkingとcrawling(本実験ではinactive movementに相当する)が時間が経過しても減少せず、一方immobilityは時間とともに増加しないこと、またgroomingに関しては統制群よりも少ない傾向にあることを指摘しており、まさに本実験の結果と合致する。また、活動性の分析においてShaywitzら(1977b)はvery active behavior/slight active behaviorというカテゴリーを用いて、15・19日齢の6-O HDA投与群ではvery active behaviorとtotal activityの慣れがみられなかったが、slight active behaviorに関しては6-O HDAの効果は認められないことを報告した。total activityがimmobilityの裏返しであることを考えれば、これも本実験の結果と一致する。

以上、実験1と実験2の結果から、新生仔期6-O HDA投与ラットにみられる過活動の特徴として、①移動活動を中心とした活発な行動がよ

り頻繁に生起する、②時間経過に伴って減少するという慣れ(habituation)を示さない、③2-4週齢を中心にかなり長期間にわたって持続し、性差はみられない、という3点が挙げられる。

4.2.2 集団観察法

前の4.2.1節では、活動性の変化における要因のうち、日齢の変化に伴う個体発生的要因について検討した。活動性の発達を測定するうえでは、さらに環境的要因も無視することはできない。環境的要因の研究には、生育環境が活動性に及ぼす影響を調べたものと、活動性の測定条件が活動性に及ぼす影響を調べたものがあるが、本研究では後者の測定環境が活動性に直接与える効果について注目する。

活動性の発達に及ぼす測定環境の効果については、これまでも無処置のラットを用いて研究されており、主として、におい(ケージ内のおがくずのにおいなど)と他個体(兄弟姉妹または親ラット)の効果について報告されてきた。例えば、RandallとCampbell(1976)はスタビリメーターを用いて1匹ずつ移動活動を測定したが、標準的な仔ラットにおいて2週齢頃にみられる移動活動性のピーク(過活動)は母親ラットや兄弟ラットが存在することによって消失することを見出し、2週齢頃の過活動は測定が孤立場面でおこなわれるために出現するのではないかと示唆している。また、CampbellとRaskin(1978)は、測定用のケージの種類やおがくずの種類を変えて実験をおこない、ふだん慣れている飼育環境と異なる新奇な場面では一般に移動活動性が増加することを認めた。さらに彼らは、この仔ラットの活動性の増加が探索や好奇心を反映しているというよりも、むしろストレスや恐怖を反映したものであると結論づけた。

このように、一般に、他個体の存在や活動性測定場面の新奇性は仔ラットの活動性に影響を与え、環境の操作は概して活動性を増加させる結果となる。このことは、被験体を1匹ずつ単独に観察する個別観察法を用いたことによって、新生仔期6-0 HDA投与ラットの過活動が生起している可能性も示唆する。そこで、本節では集団観察法を用い、他個体の存在や測定場面の新奇性など環境的要因が過活動に与える影響について検討した。

4.2.2.1 飼育ケージ場面における活動性〔実験3〕

実験2から、新生仔期6-0 HDA投与ラットの過活動には慣れの低下が関与していることが示唆されたが、新奇な環境において慣れが低下しているという結論を得るためには、より直接的な比較による検討が必要である。新生仔期6-0 HDA投与ラットの過活動における環境的要因を調べたこれまでの研究には、他個体として仔ラット3匹あるいは麻酔をかけた母親を入れた条件下で活動性の測定をしたTeicherら(1981)の実験や、活動性測定装置に飼育条件と異なるにおいをつけたPappasら(1982)の実験があり、過活動の生起が環境の新奇さと密接な関係にあることが示されている。しかしながら、飼育環境と同じ刺激(おがくずなど)が過活動に与える影響については必ずしも一致した結果は得られず、さらに被験体にとって最も新奇性が少ない環境である飼育ケージ内で直接観察をおこなった研究は今のところ無い。そこで、実験3では、飼育ケージ場面と個別ケージ場面という2つの異なる活動性測定場面を設定し、母親や兄弟のいる熟知した場面と、個別に新奇な装置に投入された場面とで、過活動がどのように影響を受けるかを調べた(高砂・岩崎, 1987c)。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラット7リターの仔である雄28匹（実験群15匹、統制群13匹）と雌26匹（実験群13匹、統制群13匹）を用いた。飼育ケージ内での行動観察を考慮して、被験体に4色の油性マジックを用いて直線状あるいは斑点状の模様を施し、体の一部の観察でも8匹のラットを区別できるようにした。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

実験2と同じ型のプラスチック・ケージ（26×41×19cm）を個別ケージ(individual cage)と飼育ケージ(home cage)に用いた。飼育ケージにはおがくずを敷き、えさ箱と水びんを付け、被験体はケージ内でリターごとに母ラットと共に28日齢の離乳まで飼育した。飼育は実験室内でおこなわれ、実験室は12時間の明暗サイクル（8時から20時までが明期）下で、室温約24℃に維持されていた。個別ケージは実験2で用いた条件と同様に、おがくずを敷かず、えさ箱や水びんも付いていなかった。

4)手続き

活動性の測定は10日齢から28日齢まで3日ごとに計7回おこなった。行動観察は1回1匹あたり31分間で、まず飼育ケージ場面で観察したあと、続いて今度は新奇ケージに1匹ずつ取り出して個別ケージ場面で観察をおこなった。飼育ケージ場面では観察のための操作は一切無く、あらかじめ施された個体識別によって観察中の個体を見分けた。ただし、19日齢以降の飼育ケージ場面の観察においては、母ラットだけを取り出した状態で観察した。これは、観察ケージ内が手狭になることを防ぐた

めであるが、この時期には離乳も可能であることを根拠とした。

行動観察は、31分間にわたって1分ずつ6回（0-1分、6-7分、12-13分、18-19分、24-25分、30-31分）おこなった。観察に用いた行動項目は、以下の10項目であった。

- ① locomotion: 歩行やcreepingを含むあらゆる移動運動。
- ② rearing: 両前肢が床から離れ、後肢で立ち上がっている状態。
- ③ grooming: scratchingを含む毛づくろい運動。
- ④ miscellaneous activity: ①から③に含まれない運動。
- ⑤ immobility: 2秒間いかなる運動も観察されない状態。
- ⑥ fighting and playing: 2個体が組み合っている状態。
- ⑦ social grooming: 2個体間で毛づくろいがおこなわれている状態。
- ⑧ burrowing: おがくずを肢で掘る運動。
- ⑨ eating: えさを食べる運動。
- ⑩ drinking: 水びんから水を飲む運動。

このうち①から⑤までの行動項目は個別ケージ場面と飼育ケージ場面の両方で用いられたが、⑥から⑩までの5項目は飼育ケージ場面でのみ観察された。これらの行動項目は、重なりを許さない2秒ごとのタイム・サンプリング法によって記録した。

結 果

行動観察によって得られた7回のデータは、10-13日齢、16-19日齢、22-28日齢の3ブロックにまとめて分析し、行動項目別に平均生起率をFig.11に示した。

1) locomotion

locomotionの生起に関して、処置×性×日齢×場面の4要因の分散分

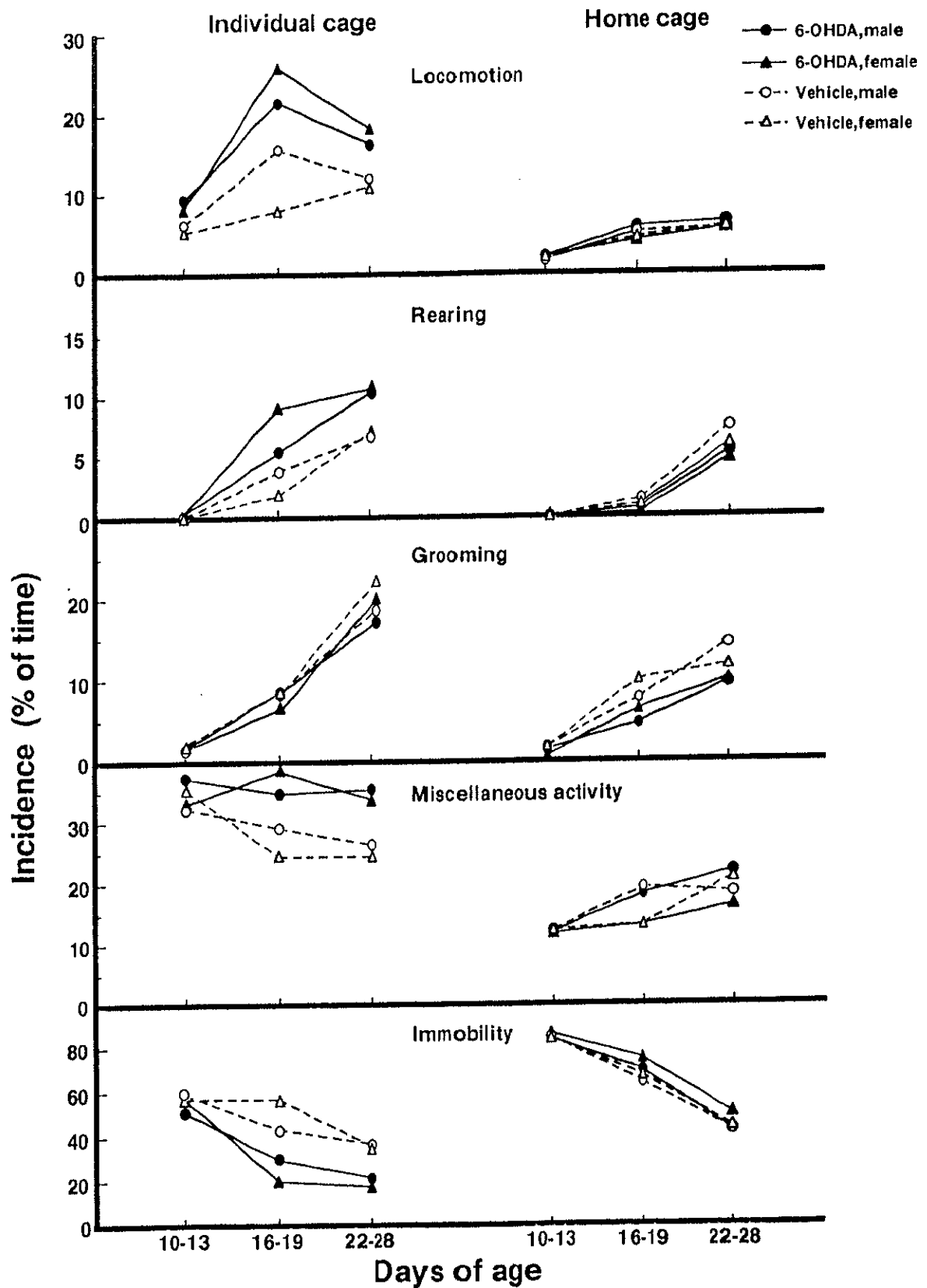


Fig.11 Mean percent incidence of each behavioral category in the individual cage and the home cage.

析をおこなった結果、処置[F(1,49)=32.00, p<0.01]および日齢[F(2,98)=50.48, p<0.01]の主効果に加えて、場面[F(1,49)=234.05, p<0.01]の主効果が得られ、全体的に飼育ケージよりも個別ケージにおいて locomotion の生起が多かった。また処置×場面[F(1,49)=30.49, p<0.01]と日齢×場面[F(2,98)=18.04, p<0.01]の交互作用も有意であり、場面によって処置や日齢の効果が異なることが示された。そこで、場面ごとに3要因の分散分析をおこなったところ、個別ケージ場面では処置[F(1,49)=34.99, p<0.01]や日齢[F(2,98)=36.01, p<0.01]の効果と、処置×日齢[F(2,98)=6.66, p<0.01]の交互作用が得られ、実験群は統制群よりも locomotion の生起が多いことと、locomotion の生起は日齢によって異なることが認められた。一方、飼育ケージ場面では日齢の効果[F(2,98)=34.01, p<0.01]は得られたが、処置の主効果はみられず、locomotion の生起は群間で差がなかった。

2)rearing

4要因の分散分析をおこなった結果、処置[F(1,49)=10.52, p<0.01]、日齢[F(2,98)=173.11, p<0.01]、場面[F(1,49)=69.56, p<0.01]の主効果が得られ、全体的に個別ケージ場面では飼育ケージ場面よりもrearingの生起が多かった。また、処置×場面[F(1,49)=39.87, p<0.01]と日齢×場面[F(2,98)=18.05, p<0.01]の交互作用も有意であったので、場面ごとに分析したところ、個別ケージ場面では処置[F(1,49)=29.61, p<0.01]と日齢[F(2,98)=98.35, p<0.01]の効果、処置×日齢[F(2,98)=7.41, p<0.01]の交互作用が認められ、実験群は統制群よりもrearingの生起が多かった。これに対して、飼育ケージ場面では処置[F(1,49)=6.43, p<0.05]の効果はみられたが、個別ケージとは反対に統制群のrearingの生起が実験群よりも多かった。日齢[F(2,98)=127.49, p<0.01]の効果もみられ、日齢とともに

rearingの生起が増加した。

3)grooming

分散分析から、処置[F(1,49)=7.93,p<0.05]、日齢[F(2,98)=215.31, p<0.01]、場面[F(1,49)=27.98,p<0.01]の主効果が得られ、全体的に実験群よりも統制群のほうがgroomingの生起が多く、飼育ケージよりも個別ケージでgroomingが多くみられることがわかった。日齢×場面の交互作用[F(2,98)=19.01,p<0.01]が得られたので、場面ごとにさらに分析したところ、個別ケージでは日齢[F(2,98)=183.69,p<0.01]の効果のみが得られ、両群とも日齢が増すにつれてgroomingが生起する割合が増加した。一方、飼育ケージ場面では日齢[F(2,98)=56.94,p<0.01]の主効果に加えて処置[F(1,49)=7.97,p<0.01]の有意な効果も得られ、groomingの生起は統制群のほうが多かった。

4)miscellaneous activity

分散分析から、処置[F(1,49)=10.14,p<0.01]と場面[F(1,49)=322.99, p<0.01]の主効果が得られ、全体的に実験群のほうが統制群よりも、また個別ケージ場面のほうが飼育ケージ場面よりもmiscellaneous activityの生起が多かった。処置×場面[F(1,49)=16.45,p<0.01]と日齢×場面[F(2,98)=17.38,p<0.01]の交互作用も認められたため、場面ごとに分散分析したところ、個別ケージ場面では処置[F(1,49)=17.61,p<0.01]と日齢[F(1,49)=4.69,p<0.05]の主効果がみられたが、飼育ケージ場面では日齢[F(2,98)=15.55,p<0.01]の効果に加えて、性[F(1,49)=6.30,p<0.05]の主効果もみられ、雌よりも雄においてmiscellaneous activityの生起が多かった。

5)immobility

分散分析から、処置[F(1,49)=16.39,p<0.01]、日齢[F(2,98)=179.68,

$p < 0.01$], 場面 [$F(1, 49) = 316.68, p < 0.01$] の主効果が有意であり、全体的には個別ケージ場面よりも飼育ケージ場面のほうが immobility の生起が多かった。また 処置 \times 場面 [$F(1, 49) = 41.69, p < 0.01$] と 日齢 \times 場面 [$F(2, 98) = 12.63, p < 0.01$] の交互作用が有意であり、場面ごとに分析したところ、個別ケージ場面において実験群は統制群よりも immobility の生起が少なく [$F(1, 49) = 41.19, p < 0.01$]、日齢が増加するとともに immobility が減少した [$F(2, 98) = 66.70, p < 0.01$]。それに対して、飼育ケージではむしろ実験群のほうが immobility の生起が多く [$F(1, 49) = 4.13, p < 0.05$]、日齢に伴って immobility の生起が減少した [$F(2, 98) = 172.02, p < 0.01$]。

6) 飼育ケージ場面でのみ観察される行動

飼育ケージ内で観察された fighting and playing、social grooming、eating、drinking、burrowing の 5 つの行動項目に関して、3 要因の分散分析をおこなったところ、どの項目も日齢の増加に伴って生起頻度が増加したが、処置や性の主効果はみられなかった。social grooming に関しては処置 \times 日齢の交互作用 [$F(2, 98) = 3.38, p < 0.05$] がみられ、日齢に伴う social grooming の増加は統制群が実験群を上回っていた。

7) 時間経過に伴う locomotion と immobility の推移

個別ケージ場面で観察された行動項目のうち、実験 2 でも時間的推移の差が顕著だった locomotion と immobility について、日齢ごとに処置 \times 性 \times 時間の 3 要因の分散分析をおこなった (Fig.12)。その結果、処置 \times 時間の有意な交互作用が locomotion の 16-19 日齢 [$F(5, 245) = 2.90, p < 0.05$] と、immobility の 16-19 日齢 [$F(5, 245) = 7.17, p < 0.01$] と 22-28 日齢 [$F(5, 245) = 8.12, p < 0.01$] において得られ、実験群は 30 分以上経過しても locomotion がなかなか減少しないのに対して、統制群では immobility が速やかに増加した。

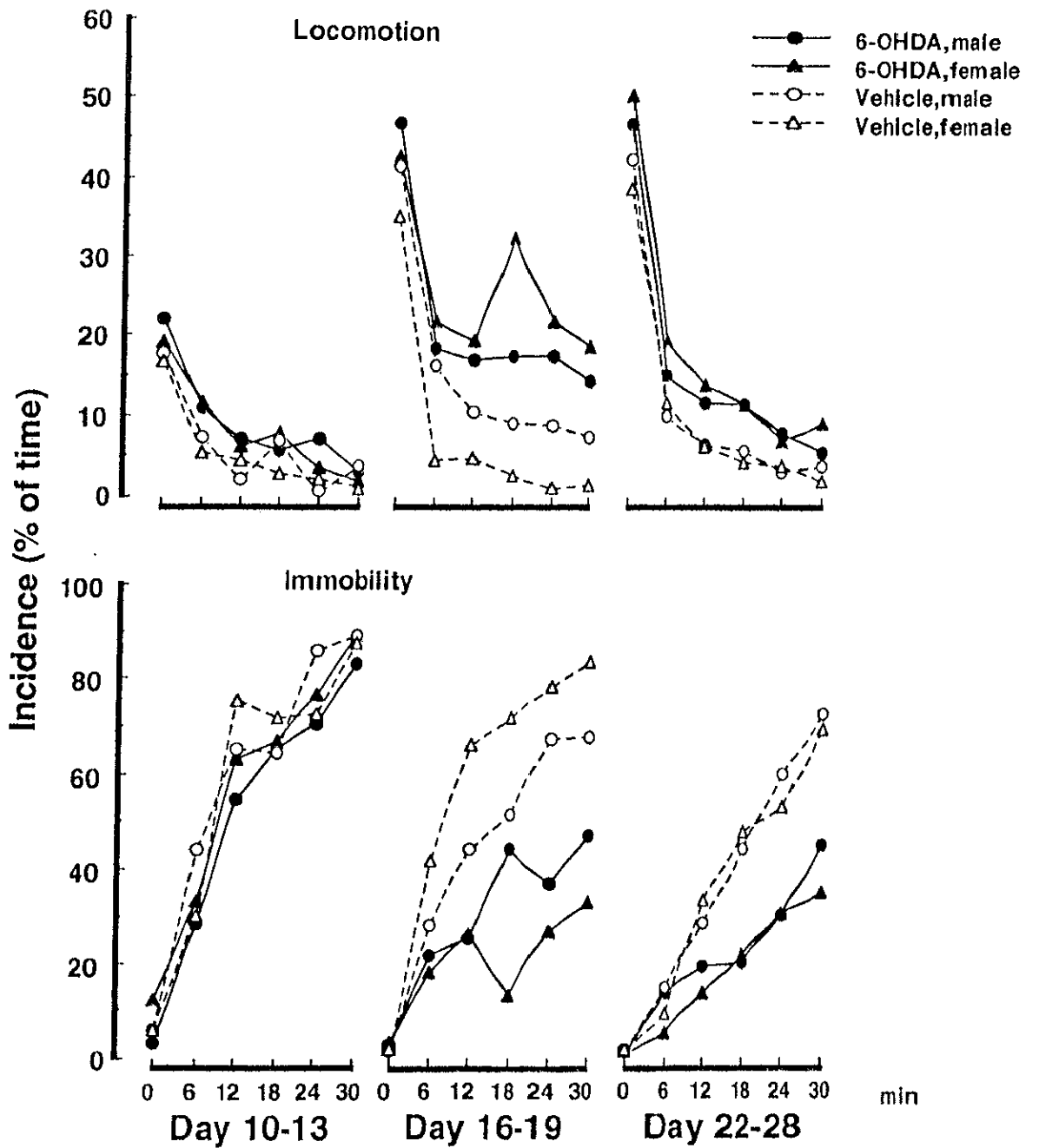


Fig.12 Time-course of incidence of locomotion and immobility in Experiment 3.

考 察

個別ケージ場面において、実験群はlocomotionおよびrearingの増加とimmobilityの減少を示し、新奇な場面における慣れが低下しているという実験2の結果を裏付けることができた。しかしながら、飼育ケージ場面では実験群においてlocomotionの増加がみられないばかりか、rearingが減少し、immobilityが増加するという正反対の活動パターンを示した。実験1・2の結果から、新生仔期6-OHDA投与ラットにみられる過活動は主として移動活動の増加とそれに伴う無動状態の減少から成ると定義できるが、本実験の結果は、6-OHDA投与による過活動は熟知した環境内では生起しないことを示唆する。これに関連して、CampbellとRaskin(1978)は無処置のラットを用いて装置内のおがくずが活動性に与える影響を調べ、装置を飼育ケージの環境に近づけるほど活動性が低下することを示唆している。彼らは実際には飼育ケージ場面を用いた観察はおこなっていないが、本実験の結果からは確かに飼育ケージ場面では一般に活動性が低くなることが認められた。

Teicherら(1981)は、新生仔期6-OHDA投与ラットは1匹だけの測定条件下では過活動が認められるが、兄弟や母ラットの存在によって活動性の減少がみられることから、ストレスを与えないような適切な環境が過活動を減少させるのではないかと指摘している。ここでストレスを与えないような環境刺激として考えられるのは、他個体と匂いである。他個体ではとくに、母ラットの存在が離乳前(3週齢未満)の仔ラットにとって大きな影響を与えると考えられており、母ラットから離して1匹だけで活動性の測定をおこなうと活動性が増加するのは安全な巣場所を求めるためであることを示唆するものもいる(Campbell & Raskin, 1978)。しかしながら、母ラットがいると仔の活動性が低下するというmaternal

calming effectは必ずしも一致した見解とはいえず、例えば、TeicherとShaywitz(1979)は母ラットの存在がかえって活動性の増加をもたらすという実験結果を報告している。また、開眼前の仔ラットが超音波発生によって母親とのコンタクトをとることが知られているが、この現象は18日齢までにはかなり減少することが報告されている(Campbell & Raskin, 1978)。本実験では19日齢以降の観察で母ラットを取り出しているが、移動活動に影響はみられなかった。

4.2.2.2 新奇ケージ内2匹投入場面における活動性 [実験4]

実験3では飼育ケージという熟知した場面では過活動が生じないという結果が得られたが、この結果は親や兄弟など他個体の存在によるためか、それとも装置内の熟知した匂いによって新奇性が減少したためかは明らかではない。これまでにTeicherら(1981)は、6-OHDA投与ラットの過活動は他個体の存在(3匹の兄弟ラットまたは麻酔をかけられた母親ラット)によって減少するが、麻酔をかけられた兄弟ラットを投入しても過活動は減少しなかったことを報告している。そこで実験4では、他個体の存在が過活動に影響するかどうかを検討するため、新奇ケージ内に仔ラットを2匹ずつ投入する場面を設定して行動観察をおこなった。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラット9リターの仔である雄36匹(実験群18匹、統制群18匹)と雌34匹(実験群17匹、統制群17匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

実験3の個別ケージ場面で用いたものと同じ型のプラスチック・ケージ(26×41×19cm)を新奇ケージとして用いた。

4)手続き

実験は20・21日齢の連続2日間におこなった。まず1リター8匹の被験体を、①実験群-実験群、②実験群-統制群、③統制群-統制群、④統制群-実験群の4条件に性別もランダムに2匹ずつ割り当て、投入した各組のうちのどちらか1匹について1日ずつ交互に行動を観察した。被験体の行動観察には実験3と同様に2秒ごとのタイム・サンプリング法を用い、25分間にわたって1匹あたり1分ずつ5回(0-1分、6-7分、12-13分、18-19分、24-25分)記録をおこなった。観察に用いた行動項目は実験3の個別ケージ場面と同様に、locomotion・rearing・grooming・miscellaneous activity・immobilityの5つであり、各行動項目の定義は実験3の観察方法に準じた。そのほかに、2匹の相互作用がみられる行動(social groomingなど)が生起した場合には記録をおこなったが、生起頻度が少なかったため、結果的に分析からは削除した。

結 果

今回の実験では、性別の組合せを要因とすると1群の匹数が足りないので、性別は分析の要因からはずした。得られたデータは、行動項目別に投入条件×処置×実験日×時間の4要因の分散分析にかけ、結果は平均生起率を実験日別と時間別のグラフにしてFig.13に示した。

1)locomotion

分散分析をおこなったところ、処置[F(1,62)=28.79,p<0.01]および時間[F(4,248)=113.58,p<0.01]の主効果が得られ、実験群は統制群よりも

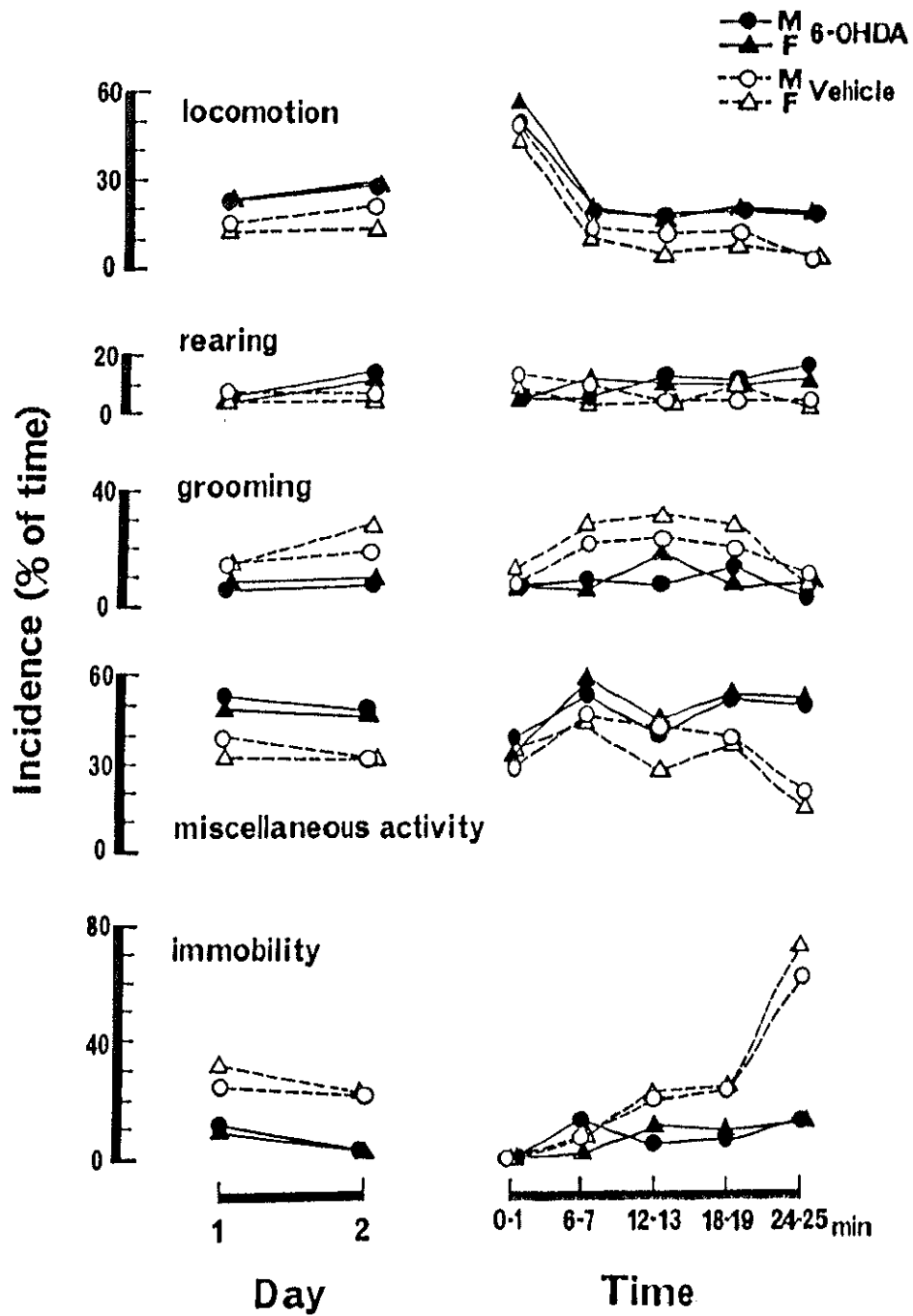


Fig.13 Mean percent incidence of each behavioral category.

Left: Changes between days. Right: Time-course changes in a day.

全体的にlocomotionの生起が多かった。処置×時間の交互作用が有意にはならなかったものの、時間ごとの分析から12分以後では実験群の生起率が統制群を上回っており、時間に伴うlocomotionの減少の程度に関して群間で差がみられた[12-13分 $F=9.48$, 18-19分 $F=11.81$, 24-25分 $F=29.65$, すべて $df=1,66, p<0.01$]。

2)rearing

分散分析の結果、全体的に実験群の生起率が統制群を上回っていた[$F(1,62)=7.83, p<0.01$]。また、処置×実験日[$F(1,62)=5.66, p<0.05$]の交互作用が得られたので、群別に分析したところ、実験群では2日目に1日目よりもrearingの生起が増加したが[$F(1,171)=20.99, p<0.01$]、統制群では実験日の効果はなかった。さらに、処置×時間[$F(4,264)=12.62, p<0.01$]の交互作用から、実験群ではrearingの生起が時間とともに増加したのに対して、統制群では逆に減少したことがわかった。

3)grooming

分散分析から処置[$F(1,62)=17.12, p<0.01$]と時間[$F(4,248)=7.08, p<0.01$]の効果だけが得られ、全体的に実験群は統制群よりもgroomingの生起が少なかった。

4)miscellaneous activity

分散分析の結果、処置[$F(1,62)=29.83, p<0.01$]の主効果が得られ、全体的に実験群が統制群を上回っていた。また、処置×時間[$F(4,248)=4.27, p<0.01$]の交互作用が得られたことから、時間ごとに分析したところ、12分以後では実験群は統制群よりも生起率が減少しないことが認められた[12-13分 $F=8.17$, 18-19分 $F=6.80$, 24-25分 $F=34.61$, すべて $df=1,66, p<0.01$]。

5)immobility

分散分析の結果から、処置[F(1,62)=23.84, p<0.01]と実験日[F(1,62)=4.78, p<0.05]の効果がみられ、全体的に実験群よりも統制群のほうが、2日目よりも1日目のほうが生起率が高いことが示された。また、処置×時間[F(4,248)=16.70, p<0.01]の交互作用が認められ、12分以後における生起率の増加が実験群ではみられなかった[12-13分 F=8.25, p<0.01, 18-19分 F=5.03, p<0.05, 24-25分 F=37.48, p<0.01, すべてdf=1,66]。

考 察

本実験の結果、どの行動項目においても投入条件の主効果はみられず、同質被験体群（手続きにおける①と③の条件）と異質被験体群（②と④の条件）の行動の生起には差は現れなかった。また、実験群は統制群よりも locomotion・rearing・miscellaneous activityの生起が多く、逆に grooming・immobilityの生起が少ないという結果は、実験2・3の知見と一致するものであり、locomotionやimmobilityの出現の推移に慣れの低下が反映されていた。これらの結果から、新奇な場面における新生仔期6-OHDA投与ラットの過活動の生起は、1匹で個別に観察した結果生じる人為的なものではなく、兄弟ラットの存在は2匹場面では過活動に影響しないことが示唆された。

本実験では2匹投入条件を2群間の組合せによって変えた。これは、リターを同質群と異質群とに分けて飼育すると、6-OHDA投与群から成る集団は統制群を混ぜた集団よりも活動性が高いという報告(Pearson et al., 1980)を受けたものである。彼らの結果は、6-OHDA投与群にみられる過活動は周囲の環境によって統制できる可能性を示唆したものであり、今回の実験においても投入条件による差がみられることが期待された。しかしながら、実際には投入条件の差はまったくみられず、麻

酔をかけた仔ラットを投入しても効果がなかったTeicherら(1981)の報告に近い結果となった。同一観察ケージ内に実験群と統制群のラットを1匹ずつ投入した場面では、統制群のラットがlocomotionからgroomingやimmobilityへの移行を速やかに示したのに対して、同じケージ内の実験群ラットは動かなくなっている統制群ラットを揺り動かしたりしながら、いつまでも移動活動が減少しないという光景が典型的に観察された。このように、複数の仔ラットや麻酔をかけた母親の投入によってもたらされる新奇性の減少は、2匹投入場面では十分に達成できなかつたと考えられる。

4.2.3 感覚運動機能の発達

これまでの実験では、主として運動活動の発達的变化について調べてきた。しかし、同一環境に対する反応の差が過活動の基盤にあると考えられるならば、同一感覚入力に対してなんらかの処理の差があるかもしれない。そこで、本節では感覚入力に対する運動出力の調節における成熟や、体重や開眼など感覚運動機能の成熟の基礎となる個体発生的変化にも差があるのかどうかについて検討した。

4.2.3.1 運動反射・遊泳行動テスト [実験5]

実験2の結果から、生後10日間の運動活動の発達においては、crawlingやcreepingなどの移動活動がいち早く生起して、過活動においても中心的な役割を果していることがわかった。本実験では、移動活動が生起する以前に基礎となる感覚運動機能の発達を検討するために3種類の運動反射テストを試み、あわせて四肢の協応を容易に診断できる遊泳行動テストをおこなった(岩崎・高砂,1985; 高砂,1986)。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラット4リターの仔である雄15匹(実験群7匹、統制群7匹)と雌16匹(実験群8匹、統制群8匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

背地走性のテストにはサンドペーパーを貼りつけた板を用意した。遊泳行動の観察には、飼育ケージと同じ種類のプラスチック・ケージに深さ15cmまで27°Cの水を入れたものを用いた。

4)手続き

反射テストはFox(1965)の報告の中から、次の3種類のテストを選んで薬物投与直後の5日齢から18日齢まで毎日おこなった。いずれのテストも毎日3試行ずつおこない、連続3試行中、2試行が成功であった日が2日続いた時点をもその反射の生起日とした。その試行が成功であったか否かの判断には、2人の実験者の判断が一致することを前提とした。

①立ち直り反射(righting reflex)

被験体を仰向けにして手を放し、5秒以内に元の腹ばいの姿勢に戻ることができるかどうかを調べた。

②断崖回避(cliff avoidance)

前肢の付け根が机のへりに付くように被験体を置き、10秒以内に後退したり、向きを変えたりすることができるかどうかを調べた。

③背地走性(negative geotaxis)

仰角が45°になるように立てた板の上に頭が下向きになるように被験体を置き、30秒以内に頭が上向きになるかどうかを調べた。

これらの反射テストに続けて、遊泳行動テストをおこなった。遊泳行動は水を張ったプラスチック・ケージ内に被験体を静かに浮かべて観察し、その評定はSchapiroら(1970)に準じて0から3までの評定尺度を用いた(Fig.14)。鼻孔および眼球の位置が水面より上に出ている場合を3とし、2日続けて3を記録した時点を遊泳行動の生起日とした。

結 果

各反射テストと遊泳行動の平均生起日をTable 14に表わした。処置×性の2要因の分散分析をおこなった結果、どのテストにおいても有意な処置や性の主効果は認められなかった。

考 察

反射テストおよび遊泳行動テストの結果、新生仔期6-OHDA投与ラットの運動機能の発達は統制群と差がないことがわかった。Schapiroら(1970)は、遊泳行動テストが中枢神経系の発達の指標として開眼日よりも妥当であることを示唆しており、新生仔期6-OHDA投与によってもたらされる過活動は、高度な四肢の協応能力の差によるものではないといえよう。

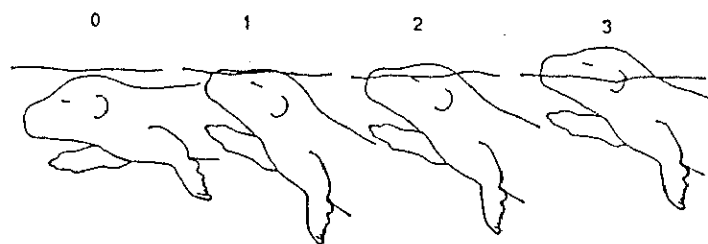


Fig.14 Rating scale for swimming behavior in Experiment 5
(Schapiro et al.,1970).

Table 14 Mean days of age attained to criterion with SD in reflex tests and swimming behavior.

	Vehicle		6-OHDA	
	Male	Female	Male	Female
Righting reflex	6.3±0.7	6.6±1.2	6.3±0.8	6.5±0.9
Cliff avoidance	13.6±0.9	13.8±1.3	13.3±1.2	14.1±0.9
Negative geotaxis	13.3±1.5	13.4±1.4	12.7±0.9	14.0±0.7
Swimming behavior	12.5±1.6	12.5±1.7	13.4±1.0	12.1±1.2

4.2.3.2 体重と開眼日にみる成長への影響【分析4】

前節では、遊泳行動や運動反射テストを用いて、運動能力に関する基本的な実験を試みた。しかし、感覚入力の中なかでも比較的重要な視覚を担う眼の成長や、運動出力を支える筋肉等の発達に伴う体重の増加の分析を省くことは片手落ちになる。分析3では、実験全体を通じてその都度おこなわれた体重や開眼日の測定結果をまとめて分析し、外見的な成長が新生仔期6-OHDA投与によって影響を受けるかどうか調べた。

方法

1)被験体

F344/Ducrj系ラットを用いた。体重の分析には40リターの仔である雄161匹（実験群81匹、統制群80匹）と雌137匹（実験群65匹、統制群72匹）

を、開眼日の分析には11リターの仔である雄44匹（実験群22匹、統制群22匹）と雌34匹（実験群17匹、統制群17匹）をそれぞれ用いた。

2)薬物投与

体重分析に用いられた298匹のラットは、実験2と同様に2日齢と4日齢に薬物投与をおこなったが、開眼日の分析に用いられたラットは実験1に従って3日齢と6日齢に薬物投与をおこなった。

3)手続き

体重測定は2日齢から28日齢まで1日おきに、さらに離乳後は35日齢と42日齢の2回おこない、1匹あたり計16回の測定データを分析した。原則として体重測定は夕方おこない、薬物投与時の体重測定は投与前におこなった。

開眼日のチェックは、被験体ごとに14日齢から19日齢まで毎日17～19時におこない、両眼があいているのが確認された最初の日を開眼日とした。

結 果

1)体重の変化

日齢に伴う体重の変化をFig.15に示した。処置×性×日齢の3要因の分散分析をおこなった結果、全体的に、処置[F(1,294)=88.23, p<0.01]、性[F(1,294)=21.30, p<0.01]、日齢[F(15,4410)=6590.53, p<0.01]の主効果が得られ、実験群は統制群よりも体重が少なく、雌は雄よりも少なかった。また、処置×日齢[F(15,4410)=54.53, p<0.01]と性×日齢[F(15,4410)=55.48, p<0.01]の交互作用も得られたので、日齢ごとに分析してみた。その結果、10日齢以降一貫して実験群の体重が統制群よりも有意に少ないこと、2日齢から14日齢までは雄のほうが雌よりも体重が重いが、

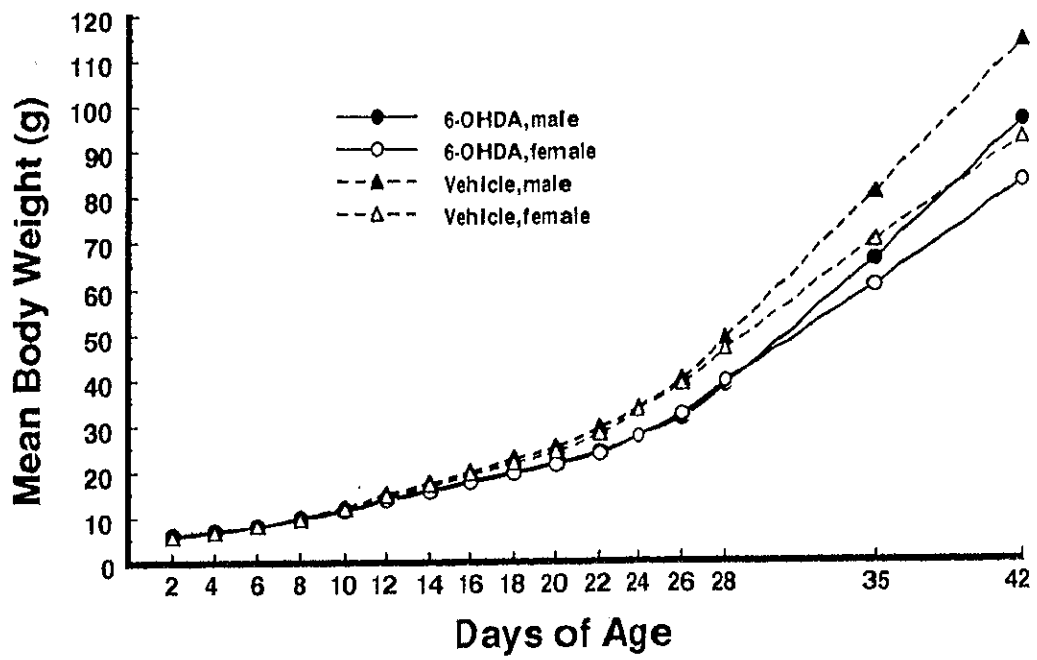


Fig.15 Mean body weight at Day 2-42.

その後、この差は有意でなくなり、35日齢以後また性差が出現することが認められた。

2)開眼日

平均開眼日について処置×性の2要因の分散分析をおこなったが、群間に有意な差はみられなかった(平均開眼日:実験群雄17.2,雌17.4,統制群雄17.0,雌17.1)。

考 察

新生仔期6-OHDA投与が体重の減少をもたらすか否かについては、多くの異論がある。新生仔期ラットに6-OHDAを脳内投与した研究のうち、体重差についてふれている30件について分類したところ(Table 15)、6-OHDA投与群は有意に体重が少ないと報告したものの21件、有意差がないとしたものの7件、どちらともいえるもの2件という結果になった。とくに近年(80年代後半)に報告されたもののほとんどは体重差があることを認めているが、本研究における分析も6-OHDA投与群の示しており、多くの研究と一致する。

新生仔期6-OHDA投与がどのようにして体重の減少をもたらすのか、そのメカニズムはまだ解明されていない。DA作動神経系がホルモン分泌を司る脳下垂体に分布することから、ホルモン調節の変化なども示唆されてきたが、BreeseとTraylor(1972)の実験では成長ホルモンの投与が6-OHDA投与ラットの体重減少を改善させることはなかった。また、2-deoxy-d-glucoseやinsulinを投与して急性の飢餓状態を惹起したとき、6-OHDA投与群では摂食量が有意に少ないという知見が得られており(Breese et al.,1975; Bruno et al.,1986)、慢性的な摂食障害の可能性が指摘されている。

Table 15 Classification of previous reports about the weight loss of neonatally 6-OHDA-treated rats.

Results	Reports	Age of days
6-OHDA rats weighed less than controls.	Breese & Traylor (1972) Creese & Iversen (1973) Nyakas et al.(1973) Smith et al.(1973) Breese et al.(1975) Nyakas & Van Delft (1975) Shaywitz & Pearson (1978) Piccirillo et al.(1979) Pearson et al.(1980) Miller et al.(1981) Heffner & Seiden (1982) Concannon & Schechter (1983) Concannon et al.(1983) Bruno et al.(1984) Erinoff et al.(1984) Brenner et al.(1986) Erinoff & Snodgrass (1986) Takeichi et al.(1986) Bruno et al.(1987) Feeser & Raskin (1987) Whishaw et al.(1987)	7 - 100 30, 90 adult 14 - 42 60 25 - adult 8 - 33 13 15 - 30 77 young to adult 15 - 35 15, 25, 30 10 - 27 young to adult 26 21 150 18 - adult 18 - adult 90
No difference.	Concannon & Schechter (1981,82) Heffner & Seiden (1983) Raskin et al.(1983) Pearson et al.(1984) Emerich et al.(1985) Olds & Yuwiler (1985)	5 - 36 28, 41, 71 young adult 5 - 17 30 - 122
It depends on experiments.	Erinoff et al.(1979) Pappas et al.(1980)	10 - 63 10 - 60

ところで、注意しておきたいのは、Table 15で用いられている6-OHDAの濃度や投与日齢が必ずしも同等の範囲内にはなく、測定している日齢もさまざまであるという点である。例えば、6-OHDA投与によって生じた体重の減少が、離乳後に成長する過程でみられなくなることがある(e.g. Pappas et al., 1980)。本研究でおこなわれた実験でも、後の章でふれる実験10や実験16では成体時(72・90日齢)の体重は群間で差がみられなかったが、実験15では90日齢の体重は6-OHDA投与群のほうが有意に少なかった。このように、研究によって体重差のばらつきが生じる理由の1つとして、6-OHDA投与で生じた発育不良によって離乳前に死亡してしまう被験体がいるために、6-OHDA投与群の体重の平均値が実際よりも高くなっている可能性がある(Bruno et al., 1984; Concannon & Schechter, 1981)。実際、体重の軽すぎるものは死亡する率が高く、実験途中で死亡した被験体はデータとして使われない。このことは、6-OHDAが体重に及ぼす影響について正確なデータを提供するとはいえないことを意味するが、逆に、そのような死亡ラットのデータを除いても過活動が認められることから、過活動を惹起する6-OHDAの効果と体重とは直接的な関連がないという指摘も可能である。

この体重の減少が過活動とどのような関係にあるのかについては、いろいろと議論されてきた。なかでも、栄養不良が過活動をもたらすことを報告したLochら(1978)の研究では、体重の減少が過活動における共通要因であることを指摘しており、体重の減少と過活動(および中枢興奮薬に対する逆説的反応)の間に直接的な関係があるかもしれないことを示唆した。しかしながら、新生仔期に6-OHDAを投与した場合に生じる体重の減少と過活動の間には、そのような単純で直接的な関係は見いだせないようである。過活動の量と体重の間の相関を求めた研究では、

一貫した相関関係は見いだされていない(Concannon & Schechter, 1983; Concannon et al., 1983)。とくに興味深いNyakasら(1973)の研究では、6-OHDA投与群にあわせて体重を減少させた群をつくって、脳内のCAレベルや活動性、探索活動、回避学習などについて調べたが、いずれも統制群と変わらず、体重の減少それ自体が過活動の基盤にあるとは考えにくいことを指摘した。これらの結果からは、6-OHDA投与群にみられる体重の減少は脳内DAの涸渇に伴う副次的な減少であり、過活動における体重減少の関与は間接的なものであると考えるのが妥当であろう。

以上、体重の減少という成長の遅れは認められるものの、開眼日に差がなかったことを実験5の遊泳行動の実験結果とあわせ考えると、新生仔期6-OHDA投与は感覚運動機能の発達に影響を与えるものでないと結論できる。

4.3 成体時の活動性

これまでの実験では主として発達期(生後から性成熟に達する約2か月齢までの時期)の活動性について検討してきた。ところで、新生仔期6-OHDA投与ラットにみられる過活動が成体時まで持続するか否かについては知見が一致しておらず、発達期以降でも過活動が認められるという報告(Archer et al., 1988; Erinoff et al., 1979; Fobes & Olds, 1981[200, 400 μ g群のみ]; Olds & Yuwiler, 1985)と、認められないとする報告(Creese & Iversen, 1973; Nyakas & Van Delft, 1975; Nyakas et al., 1973; Smith et al., 1973)とがある。そこで本節では、24週齢に至るまでの発達過程で過活動がどのように変化するかを3種のテストを用いて検討した。

4.3.1 6・12・24週齢時のオープン・フィールド・テスト

〔実験6〕

オープン・フィールド・テストは実験1でもおこなっているが、このテストは、一般に、活動性というよりも情動性の指標となる測度を得るのに用いられることが多い。すなわち、オープン・フィールドとは不安を惹起する新奇な場面であり、その中での行動には恐怖動因と探索動因とが関与していると考えられる(Birke & Archer, 1983)。一般に、前者に関連する測度としては排便数、後者に関連する測度には移動活動に伴う通過区画数やリアリング(rearing, 後肢立ち)数が用いられている。

ところで、新生仔期6-OHDA投与ラットにみられる過活動が、これらの動因とどのような関係にあるのかについては定かではない。先行研究では、15日齢から30日齢にかけてのオープン・フィールド内の通過区画数とリアリング数は、どちらも日齢に依存して変化した(Concannon & Schechter, 1983)。これと関連して、無処置の離乳前ラットにおいては、恐怖に対する反応であるfreezingが23日齢ではじめて観察され(Bolles & Woods, 1964)、オープン・フィールド・テストにおいて排便は観察されなかった(Candland & Campbell, 1962)。これらの知見から、恐怖に対する反応性は発達とともに出現すると考えられ、仔ラットでは情動反応性の測定が難しいことが示唆される。

そこで、実験6では、6週齢・12週齢・24週齢の異なる3群の被験体集団を用いて、新生仔期6-OHDA投与ラットのオープン・フィールド行動の変化を調べてみた(高砂・岩崎, 1990c)。6週齢という週齢はオープン・フィールド・テストにおいて移動活動が漸近線に達する時期であり(Candland & Campbell, 1962)、12週齢は一連の学習実験(第5章参照)がおこなわれる直前の時期に相当した。また、24週齢は第3章の分析2

においてこの時期でもDAの涸渇が確認された時期であり、最長の学習実験である実験17(5.3.1.2節)もこの週齢までには終了していた。さらに本実験では、オープン・フィールド場面の新奇性の低下を防ぐために、実験デザインとしてbetween-subject designを用い(Concannon et al., 1983)、同一被験体の繰り返しの要因を避けた。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラットの雄124匹(6週齢は実験群8匹、統制群10匹; 12週齢は実験群41匹、統制群43匹; 24週齢は実験群11匹、統制群11匹)および雌110匹(6週齢は実験群10匹、統制群10匹; 12週齢は実験群37匹、統制群33匹; 24週齢は実験群11匹、統制群9匹)を用いた。被験体の週齢計算には前後5日のずれを許したが、どの被験体も本実験でのオープン・フィールド・テストは1回しか経験しなかった。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

オープン・フィールド(90×90×30cm)は木製で全体が灰色に塗られ、床には5×5のます目が黒のマジックインキで描かれていた。

4)手続き

オープン・フィールド・テストは1匹あたり5分間おこなった。実験1で用いた手続きとは若干異なり、タイム・サンプリング法による行動観察はおこなわずに、5分間の通過区画数、リアリング数、排便の有無、排尿の有無の4項目を記録した。

結 果

1) 通過区画数

Fig.16に各週齢における平均通過区画数を示した。処置×性×週齢の3要因の分散分析をおこなった結果、処置[F(1,222)=36.51, p<0.01]の効果が有意であり、全体的に実験群は統制群よりも通過区画数が多かった。また週齢[F(2,222)=16.86, p<0.01]の主効果も得られ、6週齢、12週齢、24週齢の順に通過区画数が減少した。さらに、性差[F(1,222)=12.56, p<0.01]もみられ、雌は雄よりも通過区画数が多かった。交互作用は認められなかった。

2) リアリング数

Fig.17に各週齢における平均リアリング数を示した。分散分析の結果、処置[F(1,222)=4.26, p<0.05]の主効果だけが得られ、全体的に実験群は統制群よりもリアリング数が多かった。週齢および性の効果はみられず、交互作用も認められなかった。

3) 排便・排尿数

排便・排尿数は、排便や排尿がそれぞれ認められた個体数の比を χ^2 検定によって週齢別に分析した(Table 16)。排便に関しては、どの週齢においても処置の効果は認められなかったが、12週齢[$\chi^2=8.15, p<0.01$]と24週齢[$\chi^2=7.78, p<0.01$]で性差が得られ、雌より雄のほうが排便の観察された個体数が多かった。排尿に関しては、12週齢で処置の効果[$\chi^2=12.74, p<0.01$]がみられ、実験群は統制群よりも排尿の観察された個体が少なかった。また、12週齢[$\chi^2=7.47, p<0.01$]および24週齢[$\chi^2=13.36, p<0.01$]では性差がみられ、雄は雌よりも排尿する個体の比率が高いことがわかった。

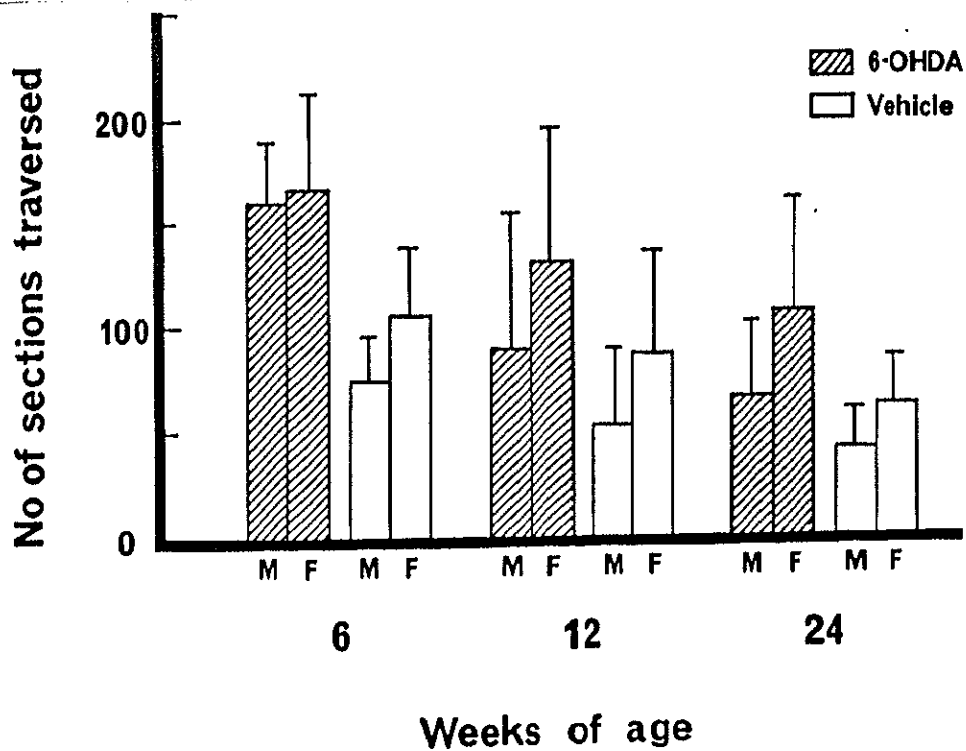


Fig.16 Mean number of sections traversed (with SD) in the Open-field test at various weeks of age. M and F indicate male and female respectively.

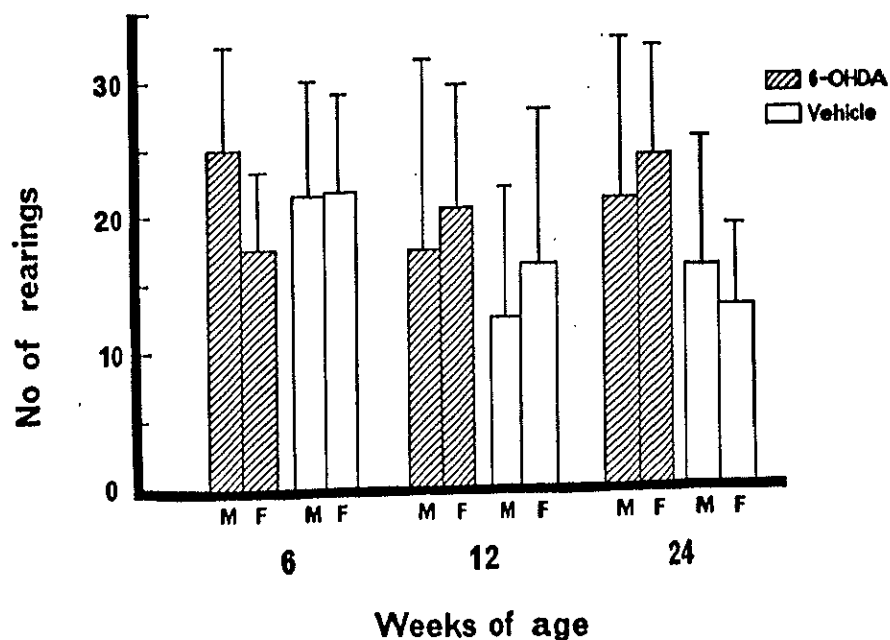


Fig.17 Mean number of rearings (with SD) in the Open-field test. M and F indicate male and female respectively.

Table 16 · Proportion of subjects which showed defecation and/or urination in the Open-field test in Experiment 6.
Numbers in parentheses mean numbers of subjects.

Weeks of age	Vehicle		6-OHDA		Effects of 6-OHDA
	Male	Female	Male	Female	
Defecation					
6	0.30(10)	0.30(10)	0.25(8)	0.10(10)	N.S.
12	0.37(43)	0.24(33)	0.29(41)	0.11(37)	N.S.
24	0.45(11)	0.33(9)	0.55(11)	0.09(11)	N.S.
Urination					
6	0.20(10)	0.00(10)	0.00(8)	0.10(10)	N.S.
12	0.40(43)	0.30(33)	0.24(41)	0.03(37)	p<0.01
24	0.45(11)	0.11(9)	0.45(11)	0.00(11)	N.S.

N.S.=not significant.

考 察

オープン・フィールド・テストの結果、6-OHDA投与ラットでは全体的に移動活動とリアリングの亢進がみられた。この結果は、実験1で得られた発達期の過活動のデータと一致している。また、30日齢のオープン・フィールド・テストで通過区画数とリアリング数の増加を認めた ConcannonとSchechter(1983)の研究とは、排便数に差がなく、排尿数は少なかったという点までほぼ一致しているといえる。しかしながら、ここでみられた移動活動やリアリングの増加から情動性が低いという結論を導くには問題がある。多くの研究者が指摘しているように、新奇な場面における移動活動には探索動因の増加とそれに伴う恐怖動因の相対的低下による探索的移動の他に、自発活動を反映した非探索的移動が見られるからである(Russell,1983)。また、探索動因をより直接的に測定するために、対象指向行動のみを探索活動とみなす研究も多いが(Birke & Archer,1983)、hole-boardを用いて新生仔期6-OHDAラットの探索活動を測定した研究では、30日齢のhead dip数に関して増加(Shaywitz et al.,1981)と減少(Lipton et al.,1980)の報告の両方があり、探索動因の変化に関しては曖昧な結論しか得られていない。

4.3.2 ランウェイ・テスト【実験7】

実験6では、オープン・フィールド内における新生仔期6-OHDA投与ラットの移動活動に増加が認められた。しかし、オープン・フィールド・テストでは被験体は最初から明るい装置内に投入され、しかもオープン・フィールド内には逃避できる場所がない。このことから、移動活動の増加が恐怖に動機づけられた逃避の表出ではないかという指摘も可能である(Russell,1983; 藤田,1988)。そこで、6-OHDA投与ラットの

情動反応性が低下しているか否かをさらに検証するために、実験7ではランウェイ・テスト(Runway test)をおこなった(高砂・岩崎,1990c)。このランウェイという装置では暗く安全な出発箱と明るい走路が明確に設定されており、恐怖に動機づけられた逃避行動と探索活動の表出としての移動行動を分離することができると考えられる(藤田,1988)。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラットの雄24匹(実験群11匹、統制群13匹)および雌25匹(実験群15匹、統制群10匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

2台のランウェイを用いた。ランウェイは木製黒色で、出発箱と走路とから成る。出発箱(25×20×45cm)には蓋がついており、中が暗くなっていた。走路(125×20×45cm)は床面の照度が85lxの明るさで、5つのフォトセル・ビームによって5区画に区切られていた。出発箱と走路の間には狭い入口(7×7cm)があって、ギロチン・ドアが付いていた。ランウェイのフォトセル・ビームの検出と計時は、Commodore社のパーソナル・コンピュータ(Commodore 64)を用いて自動的におこなった。

4)手続き

被験体が90日齢に達してから、実験を連続3日間おこなった。テストでは、まず被験体を装置の出発箱内に投入し、それから30秒後にギロチン・ドアを開け、その後5分間における次の5つの測度を自動的に測定した。テスト終了後には、排尿・排便の有無も記録した。

①通過区画数(number of sections traversed): 走路内の移動数を表わし、具体的には走路内の5つのフォトセル・ビームを区切った数。

②のぞき時間(peeping time): 走路をのぞいていた総時間。具体的には、出発箱と走路の境のところに付けられたフォトセル・ビームを遮断していた時間の総計。

③のぞき潜時(peeping latency): ギロチン・ドアが開けられてから最初に走路へ顔を出すまでの時間。

④出発潜時(starting latency): ギロチン・ドアが開けられてから最初に走路内へ出ていくまでの時間。

⑤最終区画到達潜時(end-section latency): 走路の一番端の区画のフォトセル・ビームを横切るまでの時間。

結 果

1)通過区画数

各群の平均通過区画数をFig.18に示した。処置×性×実験日の3要因の分散分析の結果、実験群は統制群よりも通過区画数が多く[F(1,45)=5.88, p<0.05]、雌は雄よりも通過区画数が多かった[F(1,45)=17.57, p<0.01]。しかしながら、実験日の主効果や実験日に関する交互作用はみられなかった。

2)のぞき時間・のぞき潜時・出発潜時・最終区画到達潜時

のぞき潜時・出発潜時・最終区画到達潜時の3つに関しては、得られたデータを対数変換してから、分散分析に使った。これら4つの測度に関しては、どの測度においても処置、性、実験日に関する主効果や交互作用は得られなかったので、これら4つの測度に関しては3日間の平均値をTable 17にまとめて示した。

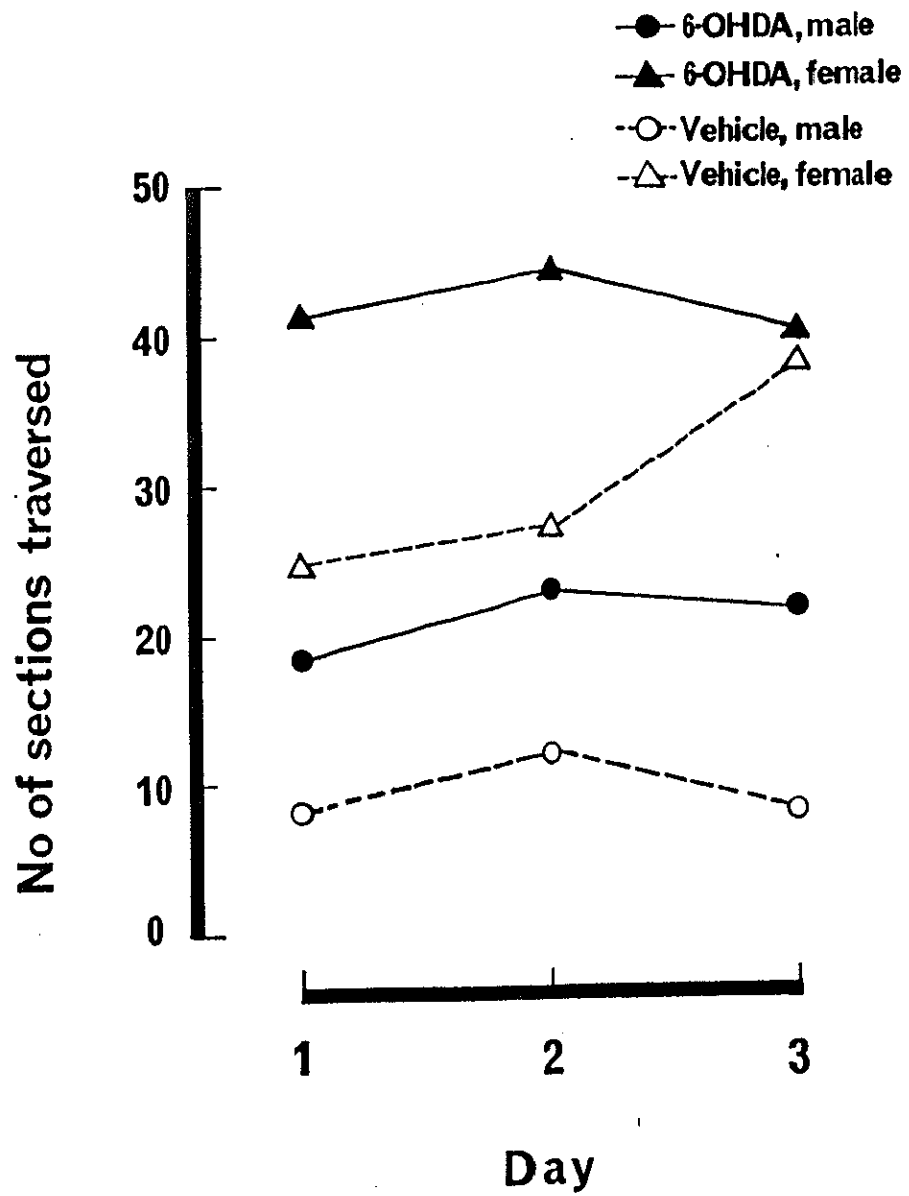


Fig.18 Mean number of sections traversed (with SD) in Runway test. Animals were tested at Day 90-92.

Table 17 Results in the Runway test. Each latency is expressed as mean log sec with SD. Peeping time is expressed as mean sec with SD.

Measure	Vehicle		G-01DA	
	Male (N=11)	Female (N=15)	Male (N=13)	Female (N=10)
Peeping				
Time	11.8 ± 17.8	8.5 ± 13.1	13.3 ± 19.0	7.3 ± 13.6
Starting				
Latency	0.88 ± 1.11	0.66 ± 1.50	0.74 ± 1.06	1.10 ± 4.38
Peeping				
Latency	0.32 ± 0.47	0.48 ± 1.43	0.36 ± 0.50	0.29 ± 0.56
End-section				
Latency	1.00 ± 1.18	0.93 ± 1.83	1.10 ± 2.20	0.46 ± 0.82

3)排便・排尿数

排便・排尿数は、実験6と同様に、排便や排尿がそれぞれ認められた個体数の比を χ^2 検定によって分析した(Table 17)。実験日による差はなかったため、排便・排尿とも3日間のデータをまとめた結果、排便・排尿とも処置の効果は無く、排便[$\chi^2=5.02, p<0.05$]と排尿[$\chi^2=76.84, p<0.01$]において性差がみられ、雄は雌よりも排便や排尿のみられた個体数が多かった。

考 察

6-OHDAを投与した実験群のラットは、通過区画数が有意に多かったものの、その他の測度には差がなかった。なかでも、のぞき潜時や出発潜時など暗い出発箱から走路へ出ていくまでの時間は、情動反応性の指標として妥当性が高いと考えられている。これらの測度に関して群間にまったく差がなかったことは、6-OHDA投与が情動反応性に効果を与えるものではないことを示唆するものである。したがって、本実験において通過区画数のみが増加したことは、新生仔期の6-OHDA投与がもたらす過活動が恐怖動因の低減によるものではなく、自発活動性の高さを反映していることを示唆する。

また、本実験ではどの測度においても日間の変動がみられなかった。一般に、ランウェイ・テストでは日間増加現象がみられ(藤田,1988)、恐怖動因の低減に伴う探索動因の増加が如実に現われるのだが、このような情動反応性の変化に対して、6-OHDA投与はまったく影響を与えていない。さらに、実験6と同様に、排便数や排尿数には6-OHDA投与の効果は明確には現われなかった。このことも、情動反応性の関与の低さを表わしているといえよう。

Table 18 Proportion of subjects which showed defecation and/or urination in the Runway test in Experiment 7.

Experimental Day	Vehicle		G-0HDA		Effects of G-0HDA
	Male (N=11)	Female (N=15)	Male (N=13)	Female (N=10)	
Defecation					
1	0.18	0.00	0.08	0.00	N.S.
2	0.09	0.00	0.08	0.10	N.S.
3	0.09	0.00	0.08	0.00	N.S.
Urination					
1	0.91	0.00	0.77	0.00	N.S.
2	0.82	0.27	0.62	0.20	N.S.
3	0.91	0.07	0.77	0.10	N.S.

N.S.=not significant

4.3.3 24時間活動・摂水テスト〔実験8〕

実験6と実験7の結果をまとめると、6-OHDA投与ラットは成体時においても全般的に新奇な場面における活動性が高く、その活動性の高さは恐怖に対する情動反応性の差異というよりも、むしろ活動性の基本的レベルの高さにあるといえる。そこで、実験8では、基本的な活動性レベルを決定するために、1週間以上にわたって移動活動と摂水量を測定した(高砂・岩崎,1990c; 高砂,1986)。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラットの雄15匹(実験群8匹、統制群7匹)および雌14匹(実験群8匹、統制群6匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

アンビュロ・ドリノコメーター(小原医科産業製)を用いた。この装置は10個の個別ケージから成り、各ケージの床はシーソー式に傾いて、マイクロスイッチが被験体の移動を検出するようになっていた。水は水槽からチューブを通じて各ケージに供給され、チューブに取り付けられたセンサーによってlickingごとにカウントした。餌は各ケージに付けられた餌箱から自由に摂取できた。装置は12時間の明暗サイクル(8時から20時までが明期)がコントロールされた実験室内に置かれた。

4)手続き

被験体は12週齢でテストをおこなった。テストは10匹ずつおこない、まず、移動活動量と摂水量の測定に先だって馴化期間を設け、装置内に

被験体を3日間放置しておいた。この間に、装置が記録用紙を打ち出す時に出すノイズに慣れさせるために、テストと同じように活動量と摂水量の記録をおこなったが、この時の記録は分析しなかった。馴化期間の後、暗期に入る20時から1週間にわたって移動活動量と摂水量を自動計測した。

結 果

移動活動量と摂水量はそれぞれ1時間ごとに集計した。どちらの測度も明期に少なく暗期に多いので、明期と暗期に分けて分析した。

1)移動活動量

処置×性×時間×実験日の4要因の分散分析の結果、実験日の効果が得られなかったため、移動活動の毎時間の変化を7日間のデータをまとめてFig.19に示した。明期では全体的に移動活動が少なく、処置や性の効果はなかったが、暗期では処置[F(1,25)=6.26, p<0.05]と性[F(1,25)=13.48, p<0.01]の主効果がみられ、実験群は統制群よりも、また雌は雄よりも移動活動が多かった。

2)摂水量

摂水量の毎時間の推移について、7日間のデータをまとめてFig.20に示した。分散分析からは、処置の効果も性差も得られなかった。

考 察

本実験でも6-OHDA投与ラットにおいて移動活動量の増加が認められたが、移動活動の日周リズムは6-OHDA投与によって変化しなかった。3日間という馴化期間を経た後では、実験群でも統制群でも実験日による移動活動の変化はみられなかったことは、本実験で得られたデー

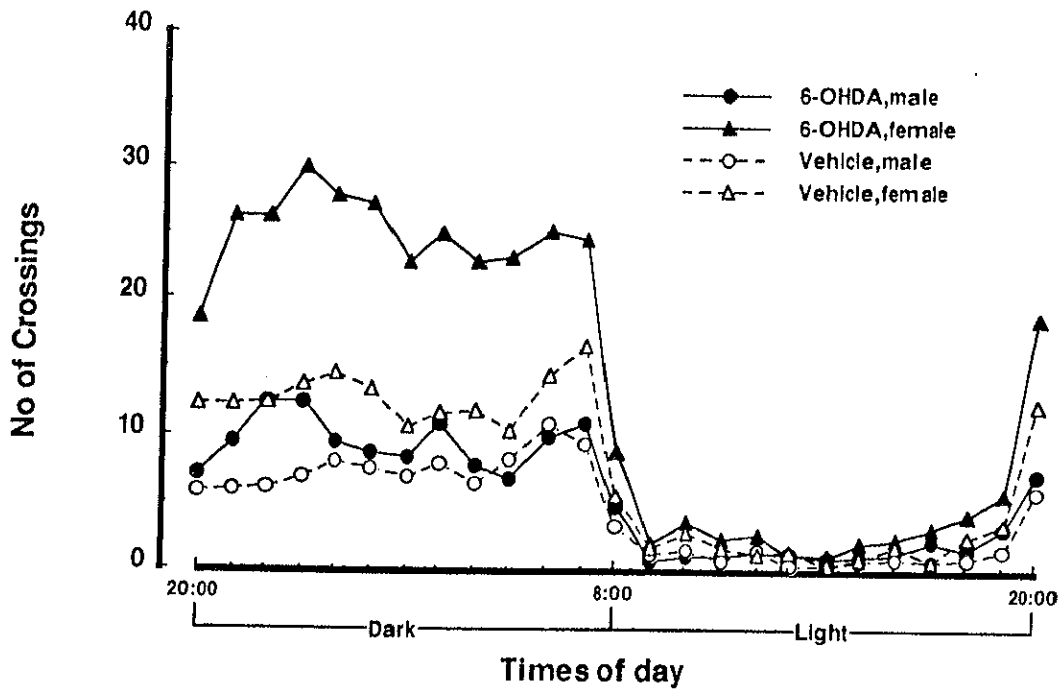


Fig.19 Circadian pattern of locomotive activity for 7 days.
Each value means the number of crossings.

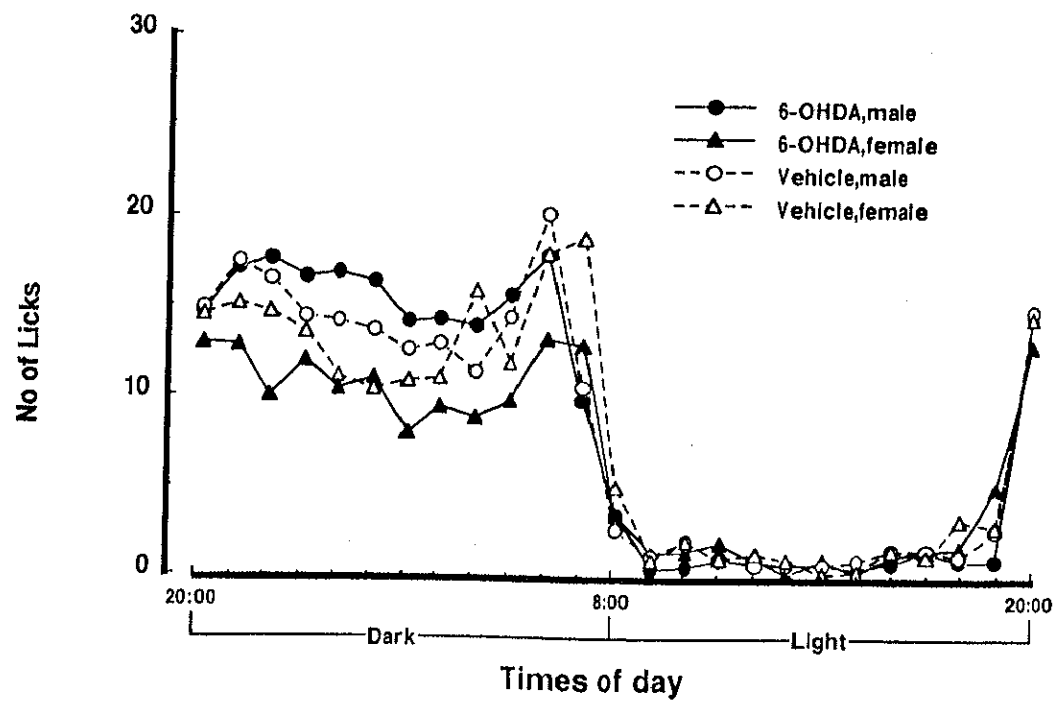


Fig.20 Circadian pattern of drinking behavior for 7 days.
Each value means the number of licks.

タが、新奇な場面に対して短時間にみられる情動反応性の変化を表わしているのではなく、ラットの自発活動性、すなわち基本的な活動性レベルの反映であることを示している。アニメックスを用いて12週齢時の24時間自発活動を測定した唯一の研究では、新生仔期6-OHDA投与ラットは全体的には統制群と差がなかったが、暗期の活動性の増加の立ち上がりが遅かった(Nyakas & Van Delft,1975)。本実験の結果は、この先行研究とは一致しないが、この不一致は先行研究ではNEも涸渇したためかもしれない。

以上、実験6から実験8までの3種の活動性テストの結果、新生仔期6-OHDA投与ラットでは成体時においても移動活動の亢進が認められたが、その増加は情動反応性の差異によるのではなく、むしろ自発活動性レベル全般が高いことによることが明らかとなった。Archerら(1988)とLuthmanら(1989)は2か月齢時にフォトセル・ケージを用いて5日間(1日1時間ずつ)の活動性テストをおこなっているが、4・5日目になると移動活動やリアリングの数の差が顕著になることを見だし、新生仔期6-OHDA投与ラットはテスト装置へ慣れることができないのではないかと考察に記している。本実験で得られた成体時の高い自発活動性も、実験2などでみられた慣れの低下と関連していると思われる。おそらく、DA涸渇ラットは新奇な場面によって賦活されると、即座に高いレベルの移動活動が惹起されるのであろう。d-amphetamineのような中枢興奮薬の賦活効果が探索を減少させるように(File & Wardill,1975)、6-OHDA投与ラットにみられる亢進した移動活動は探索活動を伴わないことが多いと考えれば、結果として慣れが生じるまでに時間がかかるはずである。

4.4 第4章のまとめ

新生仔期6-OHDA投与ラットは、離乳前の発達期に過活動を示した。この過活動は新奇な場面における高いレベルの移動活動によって特徴づけられ、単に移動した距離が長いというだけでなく、移動活動の生起時間が長かった（実験1）。移動活動の出現レベルの高さは、時間に伴って移動活動がなかなか減少しないという「慣れ(habituation)の低下」を反映したものであり、移動活動とは対照的に無動状態はなかなか増加しなかった（実験2）。また、過活動は母親や兄弟の存在する熟知した場面ではみられなかったが（実験3）、兄弟ラットが他に1匹存在している場面では過活動は影響を受けなかった（実験4）、過活動は観察時の孤立場面の効果を反映したものではないと考えられる。さらに、感覚運動反射や四肢の協応運動の発達には6-OHDA投与の効果はみられず（実験5）、運動能力の成熟の差に過活動を帰因させることはできなかった。形態的には、開眼日に関して差異はなかったが、体重は6-OHDA投与ラットのほうが有意に軽く（分析4）、この体重にみられる成長の遅れが過活動とどのように関係しているかについては明らかではない。

これまでしばしば指摘されてきたように、過活動は離乳後も持続することがわかった。オープン・フィールド・テスト（実験6）とランウェイ・テスト（実験7）の結果から、移動活動の増加が情動反応性の低下を反映しているとは認めがたく、むしろ全般的に自発活動性レベルが高いまま成長していくと考えられる。この高い自発活動性レベルは長期にわたる持続的な活動性の測定（実験8）においても観察され、新奇な場面においてみられる過活動の基礎には高い自発活動性が存在することが示唆された。

高レベルの移動活動と発達期にみられたような慣れの低下がどのように関係してくるかに関しては、次章の学習行動の分析において触れることにする。

第5章 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットにおける学習行動

5.1 学習行動とdopamine作動系

本章では、新生仔期6-OHDA投与ラットの学習行動について扱う。一般に、学習は「それによって現存する行動が変化するような外的に媒介される過程」(Hailman,1985)、あるいは「経験の結果、個体に生じた適応的变化それ自体によって明らかになる過程」(Thorpe,1956 quoted from Hailman,1985)と定義することができる。この章で学習と呼ぶものは、狭義の学習、すなわち人工的な実験室環境内で与えられた場面(学習課題)において動物が示す行動変化のことではあるが、第4章でみてきた活動性の変化も広義の学習行動と捉えることができる。現にThorpe(1956 *ibid.*)は慣れを「学習の最も基本的な型」とみなしており、これまでに見てきたような新生仔期6-OHDA投与ラットの過活動および慣れの低下が、伝統的な学習実験の中でどのように現れてくるのかを検討することは興味深い。

5.1.1 学習行動の研究における問題点

学習においてDA作動系が果たす役割についてはこれまでも様々な方法で研究されてきたが、その結果の解釈には曖昧な点も多い。その原因の1つに、学習という現象に着目しながらも、学習成績を分析することばかりに焦点をあて、学習する動物の行動変化という観点から分析をしなかった点が挙げられる。DA作動系が運動や感覚といったいわば行動の出力の基盤を成す要因と関わりが深いことを考慮するならば、学習行動の分析にはより慎重な手法が必要であろう。とくに、動物の場合は遂行行動によってのみ、その学習効果を判断するわけであるから、学習に

おける連合や記憶の形成という側面と遂行の表出という側面とは区別されねばならない。

1.2節でも述べたように、新生仔期6-0 HDA投与ラットは注意欠陥障害の動物モデルとして注目されており、モデルとしての妥当性の根拠の1つに学習障害の存在が掲げられている。しかしながら、学習障害と一口にいてもその実体はさまざまであり、5.2節以降にみられるように、用いられる課題、学習実験がおこなわれた日齢、与えられた薬物などは研究者によって異なっており、一貫性に欠ける。そのため、これまで新生仔期6-0 HDA投与ラットの学習行動に関しては、包括的で十分な考察がおこなわれてこなかった。そこで、本章の5.2節以降では、種々の課題を組み合わせることによって、新生仔期6-0 HDA投与ラットの学習障害に関する全体像を明らかにしたい。

5.1.2 学習におけるdopamine作動系の役割

学習においてDA作動系が果たす役割に関するこれまでの知見は、新生仔期6-0 HDA投与ラットの学習行動を論じる際にも有意義な示唆を与えてくれる。DA作動系薬物が学習へ及ぼす効果という観点からまとめられた2つのレビュー(Beninger, 1983; Mason, 1984, Ch.5)では、これまでの知見に批判的で分析的なメスをいれているが、学習におけるDA作動系の役割についての指摘にはいくつかの一致がみられる。

第1に、DA作動系薬物は運動機能にも効果を与えるため、神経遮断薬(neuroleptics; 抗精神病薬ともいい、DA作動系の神経伝達を抑制する作用をもつ)を与えると、運動障害によると考えられる学習障害がみられる。したがって、運動障害と連合・記憶障害とを区別するような実験デザインが常に求められる。例えば、Posluns(1962)は神経遮断薬の

1種であるchlorpromazineを投与すると一方向能動的回避学習の障害が生じることを見いだしたが、CS-US間隔を長くするとこの障害の程度が減じるころから、神経遮断薬投与によってもたらされる回避学習の障害が、連合や記憶の障害というよりも回避のための走行運動の開始が遅れるためであることを認めた。またBeningerら(1980)は同じく神経遮断薬の1種であるpimozideを用いて、回避学習から条件抑制への移行学習を調べた。その結果、pimozide投与は一方向能動的回避学習の習得を阻害するものの、次に薬物無処置条件下で餌を報酬としたレバー押し反応の習得をおこない、その訓練中に回避学習時にCSとして用いたブザー音を提示するとレバー押し反応が抑制されることから、CS-US連合はDA作動系拮抗薬によって阻害されないことを見いだした。

対照的に、成体時に6-OHDAを投与したラットを用いて学習障害を報告している初期(1970年代前半)の典型的な実験では、学習障害というよりもむしろ遂行障害、運動障害にあたるものが多い(Mason,1984)。例えば、Cooperらの一連の研究(Cooper et al.,1972,1973,1974;Howard et al.,1974)では6-OHDAの脳内投与によってシャトル回避学習や一方向能動的回避学習やT迷路学習が阻害され、受動的回避学習が阻害されなかったと報告しているが、これらの結果はいずれも学習障害と運動障害の区別ができていない。

第2に、同一のDA作動系薬物でも、学習の成立過程に与える影響と、既に習得した遂行行動に与える影響とは異なる。例えば、神経遮断薬であるhaloperidol(Fibiger et al.,1975)やpimozide(Beninger et al.,1983)は一方向能動的回避学習の習得を妨げるが、これらの薬物を投与する前に十分な量の回避学習訓練をおこなった場合には、薬物投与による回避反応遂行の障害が低減される。このことは、既にある程度確立した

運動反応の表出においては、D A作動系の果たす役割が小さいことを示唆するものである。また、新たに運動反応を習得する際の刺激-運動反応インターフェイスとしてD A作動系が機能していることを示唆するものもある(Beninger, 1983)。

第3に、D A作動系は注意あるいは誘因動機づけのメカニズムに関与している可能性が大きい。例えば、成体時に6-O H D Aを黒質線条体内に投与して神経伝達を阻害すると感覚無視(sensory neglect)が生じるが、この現象は感覚情報の処理の低下によると解釈されている(Marshall et al., 1976, 1980)。また、反対に、d-amphetamineやhaloperidolの長期連続投与のようなD A作動系を過敏にする処置を施されたラットでは、潜在抑制やブロッキングがみられず、不必要な刺激の無視ができないことが示唆されている(Crider et al., 1986; Solomon et al., 1981)。さらに、視床下部の損傷によってD A作動系を破壊すると、拒食や拒飲などの摂食障害が生じることが知られているが(e.g. Olds, 1977)、そのほかにも側坐核のD A作動系を損傷したラットでは、探索行動の減少や摂食・摂水の切り替えの障害がみられ、環境内の誘因刺激に基づく行動の組み立てに障害が認められる(Koob et al., 1978; Robbins & Koob, 1980)。こうした知見は、D A作動系を操作した学習実験において、例えば迷路における探索行動や条件づけにおける刺激の検出など、情報の入力や収集に関わる側面を考慮する必要性を示唆するものである。

このほかにも、D A作動系の役割に関して、報酬および快、あるいは感情や攻撃性などの情動の媒介に関する様々な示唆が得られている。その中でも上述の3点の指摘は、新生仔期6-O H D A投与が学習に及ぼす効果を検討する際に考慮されるべきものである。

5.2 嫌悪性学習

学習実験に用いられる課題は、伝統的に嫌悪性(aversive)学習課題と報酬性(appetitive)学習課題に大別される。前者の嫌悪性学習課題には回避学習や味覚嫌悪学習があるが、本研究のような薬物を用いた学習研究において嫌悪性学習課題を用いる利点は3点にまとめることができる(Anisman,1978;高砂,1989)。第1に、習得が速いことである。報酬性の課題と比較すると、嫌悪性学習では習得までに要する試行数はかなり少ない。とくに受動的回避学習ではしばしば1試行学習もみられる。このような速い習得は、薬物処置が学習に及ぼす効果の分析には都合がよく、記憶の固定への効果や体内での代謝の速い薬物の効果も調べることができる。無論、短時間で多くの被験体を実験できるというのも利点である。2点目として、動機づけの操作が不要なことである。報酬性課題では動物の空腹レベルを食物剝奪によって統制するといった操作が必要であるが、嫌悪性学習ではこのような動機づけの操作の必要はない。DA作動系が摂食・摂水動因の調節と関連が深いことを考えると、報酬となる食物や水に対する動機づけの変化を考慮に入れる必要のない嫌悪性学習は都合がよい。そして第3点は、行動分析が可能なことである。報酬性学習(オペラント学習)にもあてはまることだが、とくに回避学習時の行動にはいくつかの構成要素(5.2.1節参照)があり、それらを観察・分析することで、どの要素に効果があったのかを判定することができる。

このように嫌悪性学習課題にはいくつかの利点があるが、また不利な点もある。とくに移動活動性の変化を受けやすく、ショックに対する反応性が一様でない点がそれである(Heffner & Seiden,1983)。とりわけ、活動性と嫌悪性学習の成績との関連が強い(Olton,1973)ことは、学習障害と遂行障害の区別を困難にするものであろう。しかしながら、いくつ

かの嫌悪性学習課題を組み合わせることによって、活動性の影響は相殺されると考えられる。ここではまず実験9から実験15にかけて4種類の回避学習課題を用いて、新生仔期6-OHDA投与ラットの学習能力を調べていく。

5.2.1 シャトル回避学習

回避学習は大きく能動的回避学習(active avoidance learning)と受動的回避学習(passive avoidance learning)とに分けられる。このうち、能動的回避学習課題の中でも比較的よく用いられているのが、シャトル箱を用いたシャトル回避学習(shuttle avoidance learning; 二方向能動的回避学習)課題である。

シャトル回避学習が習得されるためには、少なくとも、①CS-U S連合、②適切な逃避反応の遂行、③回避予期性の3つの要因が考えられる。Anisman(1978)は回避行動の要素を連合的効果、非連合的効果、動機づけの変化の3つに大別しているが、①のCS-U S連合は連合的効果に、②の適切な逃避反応の遂行は非連合的効果に、③の回避予期性は動機づけの変化にそれぞれ対応すると考えられる。

①のCS-U S連合は、基本的に回避反応の確立の速さを決定する。回避学習においてはCSは警告刺激として機能し、警告の信頼性(CS-U S随伴性やCSの明瞭性)が高いほどより速い回避反応の習得をもたらす(Solomon & Staton, 1982)。②の適切な逃避反応の遂行は、活動性レベルと回避成績の関連が深く、一般に、抑制反応傾向(freezingなど)を減少させる処置によってシャトル回避学習は促進される。また連合的要素と非連合的要素を比べたときには、一般に、連合的要素が回避の習得過程における律速段階として働く(Anisman, 1978)。③の回避予期性と

は、CS-USの対提示によってCSに対する回避反応が惹起される傾向を意味する。これは遺伝的に決定される傾向が強く、なかでも本研究で用いられているF344(Fischer)系ラットは、回避随伴性が無い時の予期的反応が多い(Katzev & Mills, 1974)。

5.2.1.1 成体時のシャトル回避学習 [実験 9]

新生仔期6-OHDA投与ラットのシャトル回避学習に関しては数件の報告がある。Smithら(1973)は約2か月齢のラットを用いて100試行のシャトル回避学習をおこない、DA涸渇群とCA涸渇群の回避数が統制群よりも有意に少ないことを報告した。Nyakasら(1973)も約2か月齢のラットに回避学習をおこなわせ、投与した6-OHDAの用量に応じて回避反応数が異なったこと、すなわち100 μ g投与群では約50%の回避反応がみられたのに対して、より高用量の200 μ g投与群では25%程度の回避反応しか生起しなかったことを認めた。さらに、Breeseら(1975)は6-OHDAを5日齢に処置した群は回避反応が少なかったが、6-OHDAを14日齢に投与した群は統制群と差がなかったことを報告し、過活動と同様に脳内DAが涸渇する時期が回避学習の習得に重要であることを示唆した。Shaywitzら(1976a)は回避反応が5回連続することを学習基準としたが、この基準に到達するための試行数が6-OHDA投与群では有意に多く、またPappasら(1980)は6-OHDA投与群は逃避潜時も長いことを報告した。

このように、いずれの研究においても6-OHDA投与群の回避学習の障害が認められるが、活動性レベルが単純に回避成績と関係があるならば(cf. Olton, 1973)、過活動の傾向をもつ6-OHDA投与群の回避反応数が多くとも不思議ではないはずである。また、freezingを示しやすく情

動性の高い被験体はシャトル回避学習の習得が遅いとされているが、前の4.3節でみたように6-OHDA投与群は情動性が高いということはなく、やはり回避学習が遅れる原因とは考えられない。そこで、実験9では、まず先に報告されたような6-OHDA投与ラットのシャトル回避学習の習得障害が何に起因するのかを確認するため、行動観察を導入して、回避学習場面で遂行中のラットの行動変化を調べた(高砂,1986;高砂・岩崎,1985,1987a,1988a)。

方 法

1)被験体

90日齢に達したF344/Du系ラットの雄21匹(実験群11匹、統制群10匹)と雌27匹(実験群14匹、統制群13匹)を用いた。

2)薬物投与

実験2と同様に、2日齢と4日齢に投与した。

3)装置

標準型のシャトル箱(20×48×23cm)1台を使用した。側壁は銅板製、前後壁と上部は透明の亚克力板製で、2つのコンパートメントの間には隔壁があって、通過可能な出入口(7×8cm)が開いていた。床はステンレス製ロッド(φ2.0mm)が11mm間隔で並べられたシーソー式のグリッドになっており、被験体の重さによって床が傾斜すると、マイクロスイッチが入って被験体の移動を検出するように設定されていた。中央の隔壁の上部にはCS提示用のブザーが取り付けられ、装置全体は防音箱の中で60Wの照明下に置かれていた。

電気ショックの強度は、ショック・ジェネレーター/スクランブラー(BRS/LVE製SGS-003)およびショック・トランスファーマー(BRS

／L V E 製STM-001) によって調節し、刺激の提示や被験体の移動の検出はパーソナル・コンピューター (日本電気製PC-9801VM) によって制御した。

4) 手続き

被験体は90日齢から3日間連続で、1日あたり50試行の回避訓練を与えられた。1日目の訓練前には馴化期間として15分の自由探索期間が設けられ、その間は何も刺激を提示せずに被験体を装置内に放置しておいた。CS (ブザー音) が提示されてから、5秒以内に被験体が隣のコンパートメントへ移動すると、US (1.5mAの電気ショック) を回避することができた。USは最大25秒間連続提示され、逃避反応とともにCSおよびUS提示を停止した。試行間間隔は平均20秒 (10-30秒の範囲) であった。

回避訓練中に、行動観察し、記録した測度は以下の5項目であった。

①試行間に生じたリアリング数：CS提示前の試行間間隔 (inter-trial interval; ITI) 中に生じたリアリングの数で、リアリングは前肢が床から離れた状態をすべて含め (jumpingも含む)、前肢がまだ床から離れている間は1回のリアリングが続いているとみなした。

②CS提示中のリアリングの数：CSが提示されてから、USが提示されるまでの間 (最大5秒間) に生じたリアリングの数。

③USに対する初発反応：回避反応ができなかった場合、USが提示されて最初に観察される反応。走行反応 (running)、リアリング、その他 (freezingやgroomingなど) の3つに分類して記録した。

④試行間反応：ITI中に隣のコンパートメントへ移動する反応の数。

⑤CS提示時の被験体の位置：回避訓練中のシャトル箱内における被験体の位置を、CS提示時 (正確にはCS提示直前) の後肢の位置を基

準にして、Site 1 (シャトル箱の中央の出入口に近い所)、Site 2 (シャトル箱の各コンパートメントのほぼ中央部分)、Site 3 (シャトル箱の両端にあたる所で、被験体の体の一部が側板に接している)の3つに区分して記録した。

上記の観察の間に、逃避/回避潜時を自動記録したほか、回避訓練中に観察された排便数を記録した。

結 果

1)回避反応数

10試行を1ブロックとして各群の回避反応数をFig.21に示した。処置×性×実験日×試行ブロックの4要因の分散分析をおこなったところ、処置の主効果[$F(1,44)=79.24, p<0.01$]が得られ、実験群は統制群よりも回避反応数が有意に少なかった。また、処置×実験日の交互作用がみられ[$F(2,88)=29.65, p<0.01$]、統制群では試行数を経るにつれて回避反応数が増加したのに対して、実験群では訓練に伴う回避学習の習得がほとんどみられなかった。

2)U S に対する初発反応

Fig.22はU S に対する初発反応の割合を実験日ごとに表したものである。この図からも明らかのように、電気ショックに対する反応は群間で大きく異なり、統制群ではほぼ常に走行反応を示すのに対して、実験群ではリアリング反応の生起が多かった。

3) I T I 中およびC S 提示時におけるリアリング反応

Fig.23に、I T I 中およびC S 提示時において生じたリアリング反応数を図示した。I T I 中に生じたリアリングの数についても有意な処置の効果がみられ[$F(1,44)=7.96, p<0.01$]、実験群は統制群を上回っていた。また、処置×実験日の交互作用があり[$F(2,88)=10.21, p<0.01$]、実

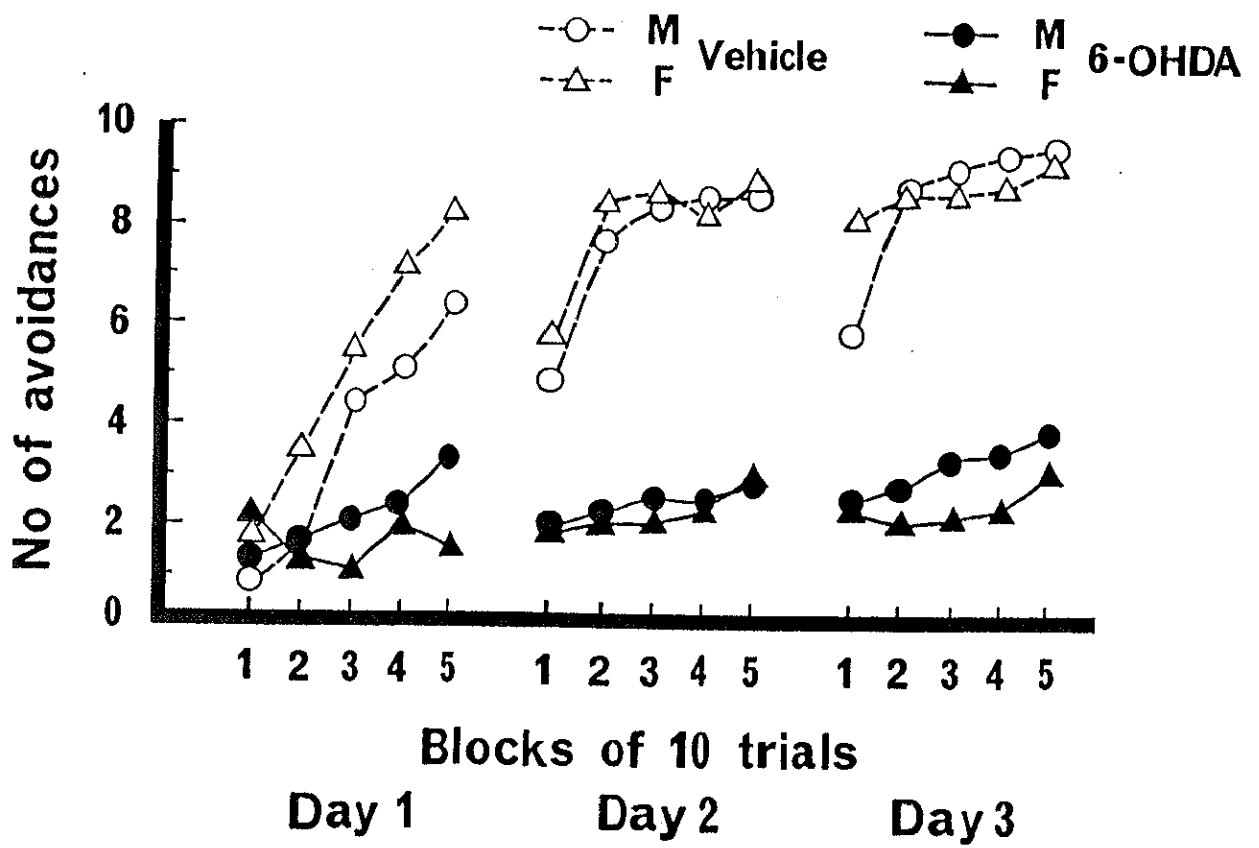


Fig.21 Mean number of shuttle avoidance responses in Experiment 9. M and F indicate male and female respectively.

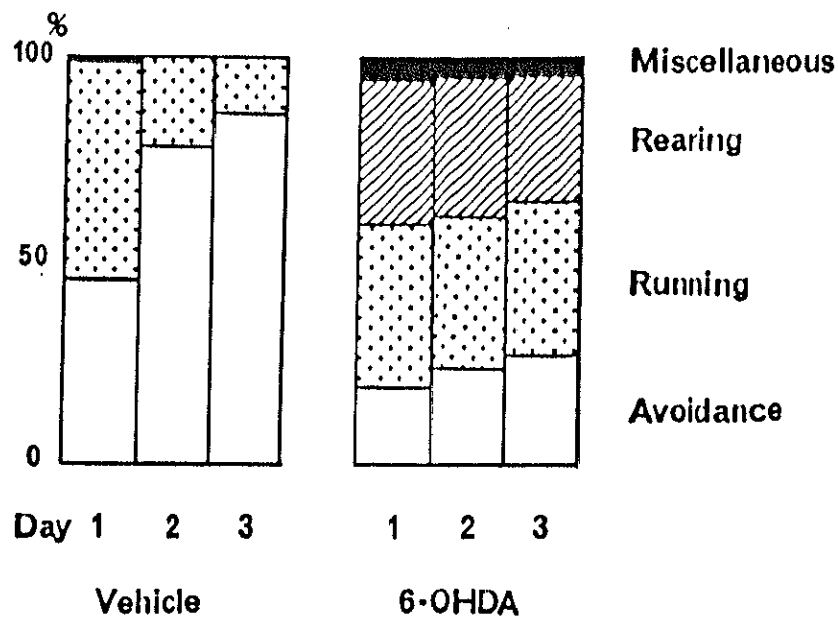


Fig.22 Percent incidence of initial response to US (electric shock).

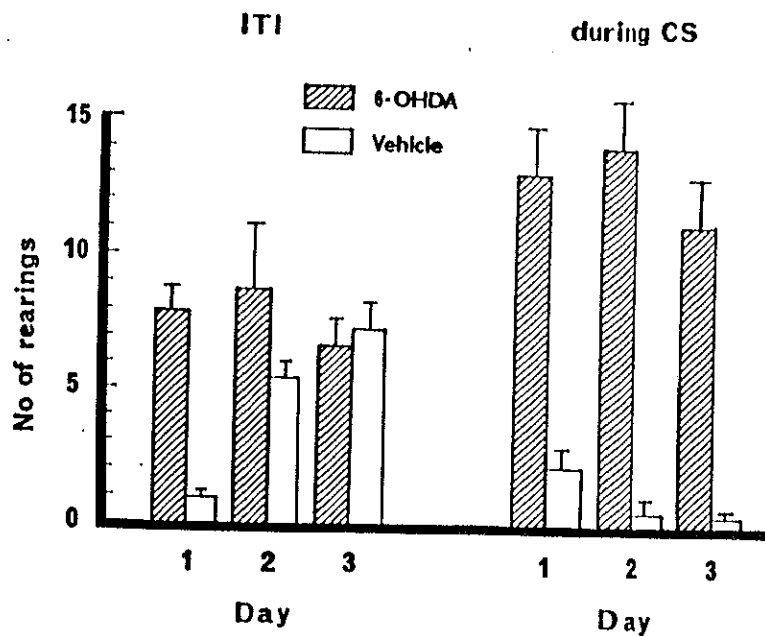


Fig.23 Mean number of rearing incidences within intertrial interval (ITI) (left) and during CS presentation (right). Values are indicated in mean with SEM.

験群では訓練中は一貫してリアリング反応が多かったのに対して、統制群では訓練が進むにつれてリアリング反応が増加した。

また、実験群ではCS提示中のリアリング数が一貫して多かったが[F(1,44)=49.85, p<0.01]、この反応は統制群ではほとんど観察されなかった。

4) 試行間反応

試行間反応の分析から有意な処置の効果がみられ[F(1,44)=10.05, p<0.01]、実験群は統制群よりも試行間反応吸うが多かった。性差は得られなかったため、雌雄をまとめた平均値をTable 18に示した。全体的に実験日の効果もみられ[F(2,88)=7.48, p<0.01]、訓練が進むにつれて試行間反応も増加した。

5) CS提示時の被験体の位置

Table 19はCS提示時の被験体のコンパートメント内の位置の分布を表している。全体的に位置の分布は群間で異なっており[$\chi^2=3156.9$, df=2, p<0.01]、統制群は大部分が中央の出入口から最も遠い場所(Site 3)に位置していたが、対照的に実験群はより隔壁に近い場所(Site 1およびSite 2)にいることが多かった。さらに、回避できた試行のみの分析をおこなったところ、同様に実験群と統制群の位置の分布に差がみられ[$\chi^2=52.88$, df=2, p<0.01]、回避時もやはり統制群ではSite 3に、実験群ではSite 1にいた割合のほうが多かった。

6) 排便数

3日間のシャトル回避学習中にみられた排便数を分析したが、群間で差はみられなかった(平均排便数: 実験群雄15.73, 雌15.43, 統制群雄12.40, 雌9.92)。

Table 18 Mean number of intertrial responses in Experiment 9.

Values are indicated in mean with SD.

Treatment	Day 1	Day 2	Day 3
6-OHDA	9.7 ± 6.5	16.2 ± 16.8	17.5 ± 17.4
Vehicle	4.5 ± 5.0	7.4 ± 7.0	9.2 ± 7.7

Table 19 Distribution of subjects' positions in the CS onset in Experiment 9.

Treatment	Consequence	Site 1	Site 2	Site 3
6-OHDA	Avoidance	49.6 %	32.4 %	18.0 %
	Escape	42.0 %	35.4 %	22.6 %
Vehicle	Avoidance	1.4 %	9.4 %	89.2 %
	Escape	4.5 %	12.7 %	82.8 %

Note: Site 1 is the nearest place from the aperture, and Site 3 is the farthest. Site 2 is intermediate place between Site 1 and 3.

考 察

6-OHDAを投与された実験群は統制群に比べて回避反応の習得が著しく劣っており、先行研究の知見を裏付ける結果となった。しかしながら、この回避学習の習得障害は単に逃避反応が回避反応に移行するプロセスに遅れがみられるためではなく、逃避反応そのものが著しく妨げられているためであった。行動観察の結果は、実験群でリアリング反応が頻繁に生起することを示しているが、USとして用いた電気ショックに対する反応パターンの差異によって、回避反応の習得の遅れをある程度説明することができよう。すなわち、嫌悪性の状況において惹起される反応パターン（種に特異的な防御反応 species-specific defense reactions; SSDR）は、特定の回避学習の習得速度を決定する重要な要因の1つであり（SSDR仮説; Bolles, 1972）、実験群にみられる不適切なリアリング反応の生起は、シャトル回避学習において適切な逃避反応である走行反応の生起を妨げる結果となる。適切な逃避反応の確立なしには回避反応も成立しない。

実験群ではITI中やCS提示中にも一貫してリアリングがみられたが、いずれの場合も電気ショックが提示されないため、これらのリアリング反応は予期的反応または条件反応であると考えることができる。すなわち、不適切なリアリング反応は直接には逃避反応をもたらしませんが、激しく運動しているうちに結果として逃避することが多いので、電気ショックに対する初発反応であるリアリング反応が逃避反応として条件づけられると考えられる。一方、統制群では訓練が進むにつれてITI中のリアリングが増加するが、CS提示中にはめったにリアリングの生起がみられなかった。これは、回避を導く走行反応と拮抗するリアリング反応は回避反応の表出直前には抑制されること、回避学習が進むとCS

の提示が無い時には反応が罰せられないことを学習するので、抑制されていた活動性がしだいに増加することを意味する。また、両群において試行間反応が実験日に伴って増加することが観察され、これも同様に活動性の増加とも解釈できるが、試行間反応は走行反応であるので予期的反応と解釈もできる。いずれにせよ、実験群ではCSの提示に対して逃避反応の一形態であるリアリングが多く生じたことから、CS-U S連合は6-OHDA投与によっても保たれていると考えることができ、6-OHDA投与は学習時の連合（記憶）を阻害するのではなく、遂行を阻害するという考えることができる。

実験6では、オープン・フィールドで実験群のリアリング数が多く観察された。しかしながら、自発活動場面におけるリアリングの高い生起率が、回避学習場面での高い生起率と対応するという単純な図式では説明しえない点がある。すなわち、実験群ではまた高い移動活動も観察されており、試行間反応も確かに多かったにもかかわらず、走行反応は逃避・回避反応として生起しにくい点である。リアリングと脳内DA作動系との関係も提唱されてはいるが(e.g. Hoffman & Beninger, 1985)、移動活動との区別はなされていない。現時点では、新生仔期の6-OHDA投与によって、実験群では電気ショックという嫌悪刺激を与えられた危急反応(堤・牧野, 1986)としてリアリングが生起しやすい傾向があるという解釈が妥当であろう。この点は5.2.2節で詳しく触れる。

さらに、装置内の被験体の位置に関して、興味深いデータが得られた。一般に、シャトル回避学習中のラットは、訓練初期においては以前に電気ショックを与えられたコンパートメントから離れようとするかのように、出入口から最も遠い場所(Site 3)にいることが多い。しかし、回避反応の遂行には出入口の隔壁近くにいるほうが効率がよいので、訓練

が進むにつれて中央近くのSite 1に移動してくる。統制群の行動は、できるだけ出入口から遠い位置にしようとするもので、訓練初期にみられる形態に似ていた。しかし、逃避や回避の遂行が劣っている実験群が出口付近に多く位置したという結果は、説明できない。ただ、これまでに、新生仔期6-OHDA投与ラットが飼育ケージ内でうずくまる位置が異なっている(Teicher et al., 1981)、あるいは脳内DA作動系のうち中脳辺縁系を損傷すると、餌を食べる場所が変わったり、餌を蓄える行動が変化する(Kelley & Stinus, 1985)といった報告があるので、新生仔期6-OHDA投与ラットの行動に関する空間的トポグラフィーに変化が生じている可能性もあると思われる。

最後に、本実験でみられた回避学習の遂行障害はかなり顕著であったにもかかわらず、これまでこのような報告が皆無であったことは驚きである。その原因の主なものは、回避学習訓練の自動化が一般的であるためであろうが、別の原因として、用いた被験体の系統差が挙げられるかもしれない。本実験で用いられたF344(Fischer)系ラットは、報告されている多くの系統のラットの中でも、優れた能動的回避学習成績を示してきた(Potts, 1970; Ray & Barrett, 1975)。その遂行行動を分析してみると、高い回避反応率は電気ショックに対する速やかな走行反応とCSに対する予期的反応の成立の迅速さに由来することがわかる。このように、統制群のラットはもともと高い回避反応率を持つので、6-OHDAを投与した際の遂行障害が検出しやすかったという可能性もある。いずれにせよ、回避学習の習得障害は種々の系統のラットで認められているが、F344系を用いたことによって「学習障害」の生起因の発見が容易になったことは否めないだろう。

5.2.1.2 シャトル回避学習に及ぼすL-DOPAの効果【実験10】

実験9から、6-OHDA投与によってシャトル回避学習が阻害され、その際に逃避反応に差がみられることが明らかとなった。ところで、新生仔期6-OHDA投与ラットの嫌悪性学習に及ぼす種々の薬物の効果については数件の報告があるが、過活動に及ぼす薬物の効果の研究よりもその数はかなり少ない。中枢興奮薬であり多動の治療にも用いられているmethylphenidate(Shaywitz et al.,1978)については、T迷路を用いた逃避学習の反応潜時を減少させ、改善がみられた。しかしながら、他のDA作動薬であるapomorphine(Lipton et al.,1980)は逃避学習には効果がないうえに、一方向能動的回避学習を悪化させ、同じくDA作動薬のbromocriptine(Shaywitz et al.,1981)は逃避学習にはわずかな改善をもたらしたものの、一方向能動的回避学習には効果がなかった。

このように、現在のところ、新生仔期6-OHDA投与ラットの回避学習に及ぼすDA作動系薬物の効果は一致していない。一方、成体時に6-OHDA投与を施されたラットでも、新生仔期投与と同じように回避学習の習得障害がみられるが、この障害はDAの前駆物質であるL-DOPAの投与によって改善されることが報告されている(Zis et al.,1974)。L-DOPAはパーキンソン病の治療によく用いられ、脳内でDAに転換する。実験10ではこのL-DOPAを投与して脳内DAを増加させ、新生仔期に6-OHDAを投与したラットにおける回避学習の習得障害が回復するか否かを検討した(高砂・岩崎,1989)。

方 法

1)被験体

12週齢に達したF344/Ducrj系ラットの雄32匹(実験群16匹、統制群16

匹)と雌32匹(実験群16匹、統制群16匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

実験6で用いたオープン・フィールドと、実験9で用いたシャトル箱を使用した。

4)手続き

回避訓練に1週間先だつ12週齢時にオープン・フィールド・テストをおこなった。被験体はランダムに生理食塩水投与群、L-DOPA 5mg/kg群、L-DOPA 25mg/kg群の3つの群に分け、まずテストの1時間前に全被験体にbenserazide hydrochloride(日本ロシュ)を50mg/kgの割合で腹腔内に投与し、L-DOPAが末梢で作用しないようにした。その30分後(テストの30分前)に、群分けに従ってL-DOPA(5mg/kgまたは25mg/kg)あるいは生理食塩水を腹腔内投与した。オープン・フィールド・テストは5分間1回だけで、記録した測度は実験6と同様に、通過区画数、リアリング数、排便・排尿の有無であった。

シャトル回避学習は90日齢から1日おきに3回の訓練をおこない、訓練の1日目(90日齢)と2日目(92日齢)に薬物を投与した。薬物投与は、まず各被験体に訓練の1時間前にオープン・フィールド・テストと同様にbenserazideの前処置をおこない、続いてオープン・フィールド・テスト時の薬物とカウンターバランスがとれるように選んだL-DOPAか生理食塩水を投与した。訓練の3日目(94日齢)だけは何も薬物投与を施さずに訓練をおこなった。

回避学習訓練の諸変数の設定は実験9と同じであり、訓練中の記録測度としては、①回避反応数、②試行間反応数、③USに対するリアリン

グ反応数、④試行間またはCS提示中のリアリング反応数の4つを選んだ。

結 果

1) オープン・フィールド・テスト

オープン・フィールド・テスト開始の12週齢時に、全被験体の体重を測定した。その結果、性差 $[F(1,52)=442.58, p<0.01]$ が得られ、雄は雌よりも重かったが、6-OHDA処置の効果はみられなかった（平均体重 \pm SD：実験群雄 233.1 ± 23.0 ，雌 144.7 ± 5.4 ；統制群雄 242.2 ± 19.0 ，雌 149.0 ± 6.9 ）。

各群の平均通過区画数をFig.24に示した。6-OHDA処置 \times L-DOPA投与 \times 性の3要因の分散分析から、実験群は統制群よりも通過区画数が多く $[F(1,52)=6.12, p<0.05]$ 、雌は雄よりも通過区画数が多いことがわかった $[F(1,52)=8.27, p<0.01]$ 。L-DOPA投与の主効果もみられたので、さらに分析したところ、25mg/kg投与群は生理食塩水投与群よりも有意に通過区画数が少なく $[F(1,38)=10.62, p<0.01]$ 、5mg/kg投与群よりも少なかった $[F(1,28)=17.89, p<0.01]$ 。6-OHDA処置とL-DOPA投与の交互作用はなかった。

Fig.25には各群の平均リアリング数を表した。通過区画数と同様に、実験群は統制群よりも多く $[F(1,52)=5.26, p<0.05]$ 、雌は雄よりも多かった $[F(1,52)=4.03, p<0.05]$ 。また、L-DOPA 25mg/kg投与群は5mg/kg投与群よりも少なく $[F(1,28)=10.60, p<0.01]$ 、生理食塩水投与群よりも少ない傾向があった $[F(1,38)=3.66, p<0.10]$ 。

排便または排尿が観察された被験体の比率をTable 20に示した。排便に関しては処置の差がみられ $[\chi^2=12.88, df=1, p<0.01]$ 、全体的に実験群

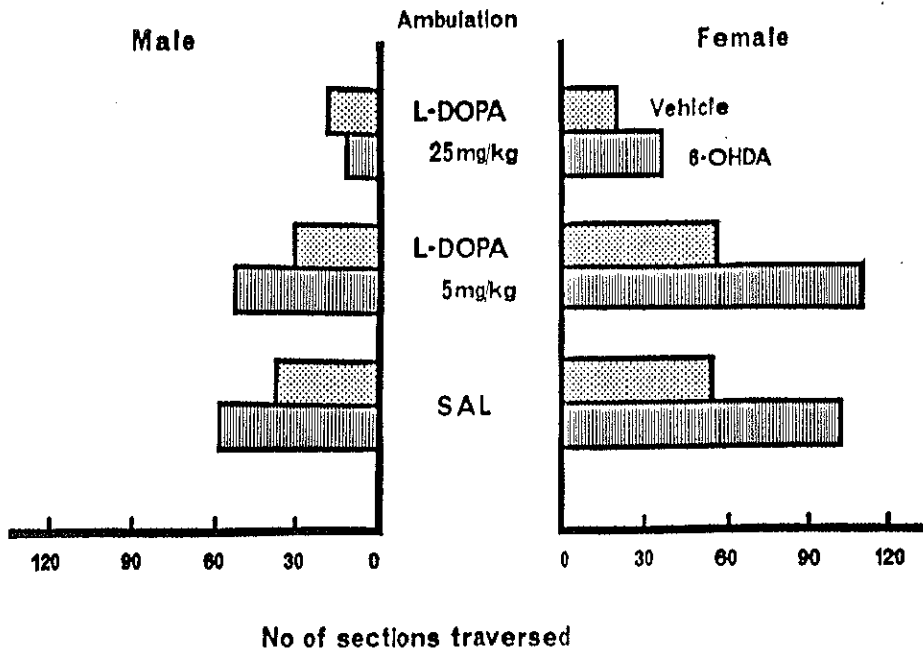


Fig.24 Mean number of sections traversed in the Open-field test in Experiment 10.

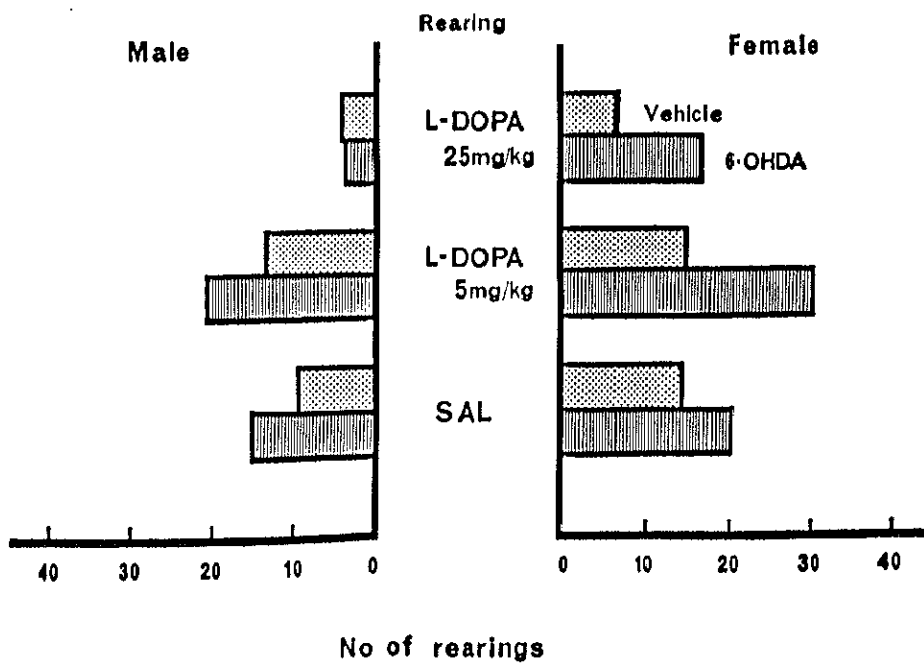


Fig.25 Mean number of rearings in the Open-field test in Experiment 10.

Table 20 Percentage of number of animals showing defecation or urination in the Open-field test in Experiment 10. Numbers in parentheses indicate number of subjects.

Drug	Vehicle		6-OHDA	
	Male	Female	Male	Female
Defecation				
saline	0.71(7)	0.43(7)	0.43(7)	0.29(7)
L-DOPA 5mg/kg	0.75(4)	0.60(5)	0.20(5)	0.00(4)
25mg/kg	0.40(5)	0.50(4)	0.00(4)	0.20(5)
Urination				
saline	0.86(7)	0.29(7)	0.57(7)	0.29(7)
L-DOPA 5mg/kg	0.75(4)	0.60(5)	0.60(5)	0.25(4)
25mg/kg	0.80(5)	0.00(4)	0.25(4)	0.40(5)

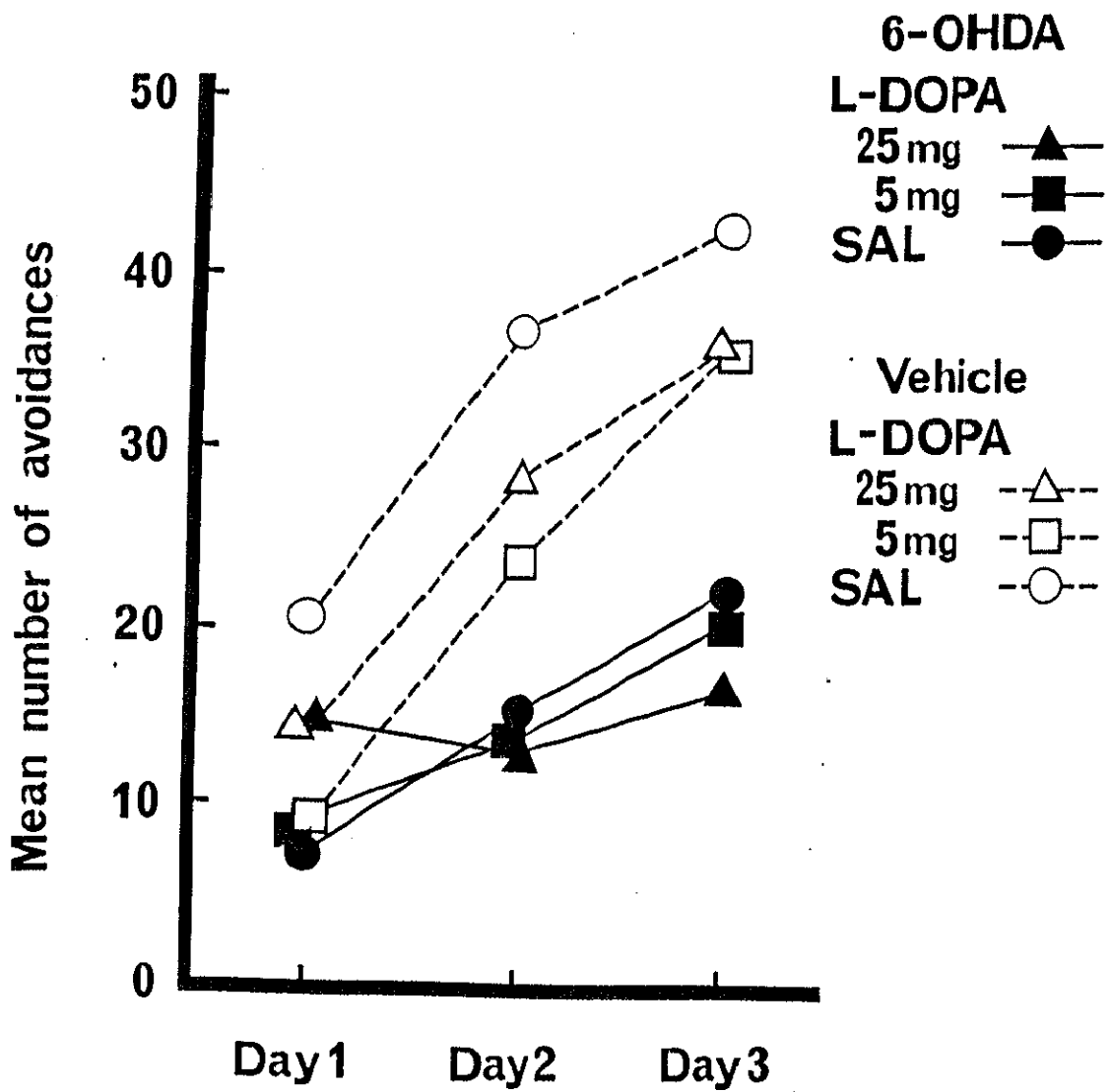


Fig.26 Mean number of shuttle avoidance responses in Experiment 10. Data of both sex are pooled.

は統制群よりも排便が少なかった。排尿については、雄が雌よりも全体的に排尿が多かった[$\chi^2=9.43, df=1, p<0.01$]。L-DOPAの効果はどちらの測度においても認められなかった。

2)回避反応数

シャトル回避学習における回避反応数の推移をFig.26に示した。処置×L-DOPA×性×実験日の4要因の分散分析からは、性の主効果および性に関する交互作用が得られなかったため、Fig.26には雌雄のデータをまとめて図示してある。Fig.26にみられるように、実験群は統制群よりも全体的に回避反応数が少なかった[F(1,51)=22.02, p<0.01]。実験日の主効果[F(2,102)=71.30, p<0.01]および実験日×6-OHDAの交互作用[F(2,102)=15.34, p<0.01]があったため、実験日ごとに分析したところ、

Table 21 Mean number of intertrial responses in Experiment 10.
Values are expressed as mean with SD.

Treatment	Drug	Day 1	Day 2	Day 3
Vehicle	saline	7.5 ± 5.5	15.0 ± 14.5	11.0 ± 5.5
	L-DOPA 5mg/kg	6.0 ± 7.5	8.5 ± 7.5	14.5 ± 14.0
	25mg/kg	8.0 ± 5.5	10.5 ± 7.0	11.0 ± 9.5
6-OHDA	saline	8.0 ± 4.0	9.0 ± 4.5	15.0 ± 12.5
	L-DOPA 5mg/kg	6.0 ± 8.0	9.5 ± 13.5	7.5 ± 8.5
	25mg/kg	44.0 ± 26.5	34.5 ± 19.5	15.5 ± 22.0

Note : No drug was administered on Day 3.

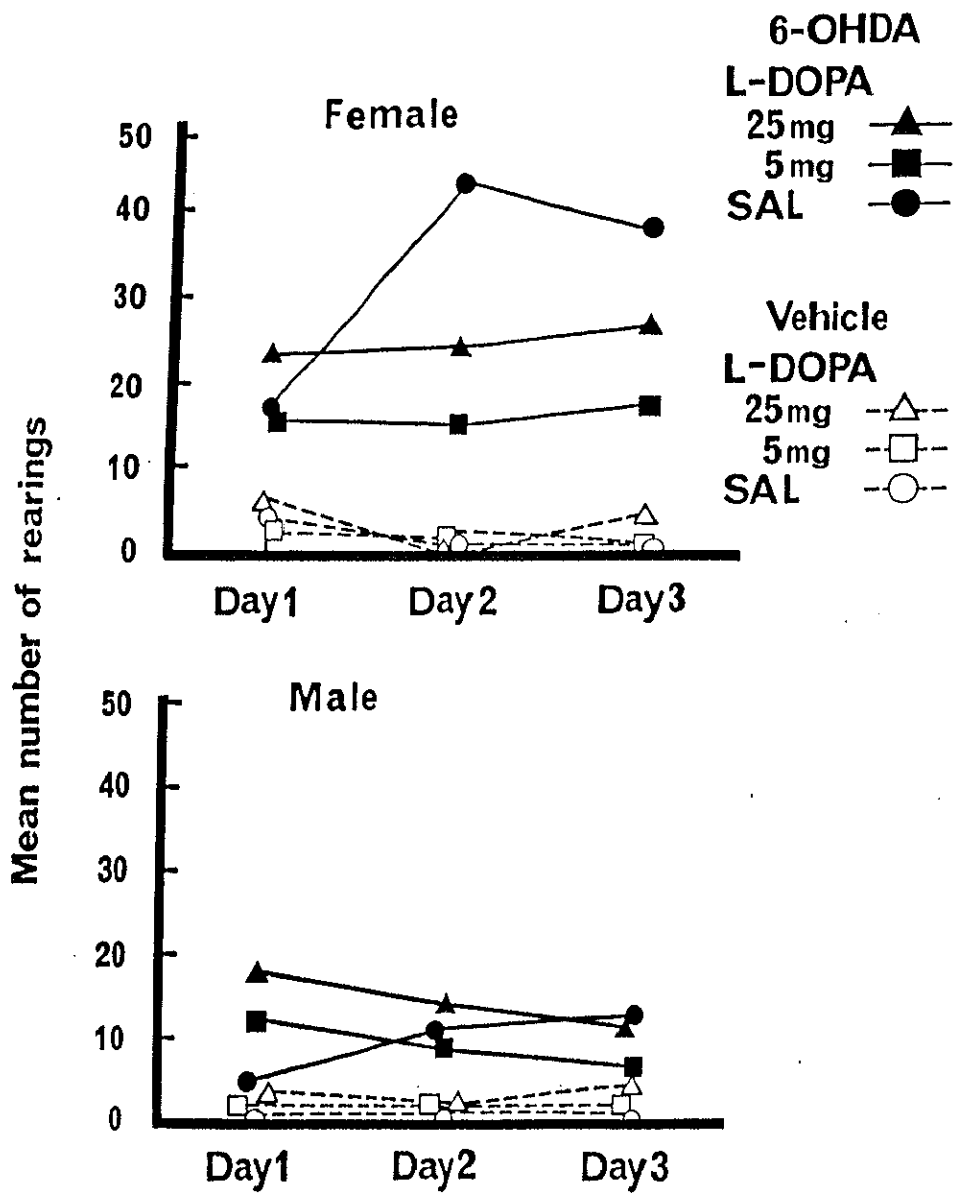


Fig.27 Mean number of rearings to electric shock. Values are expressed as mean incidence of rearing responses (total number of rearings / total number of escape responses).

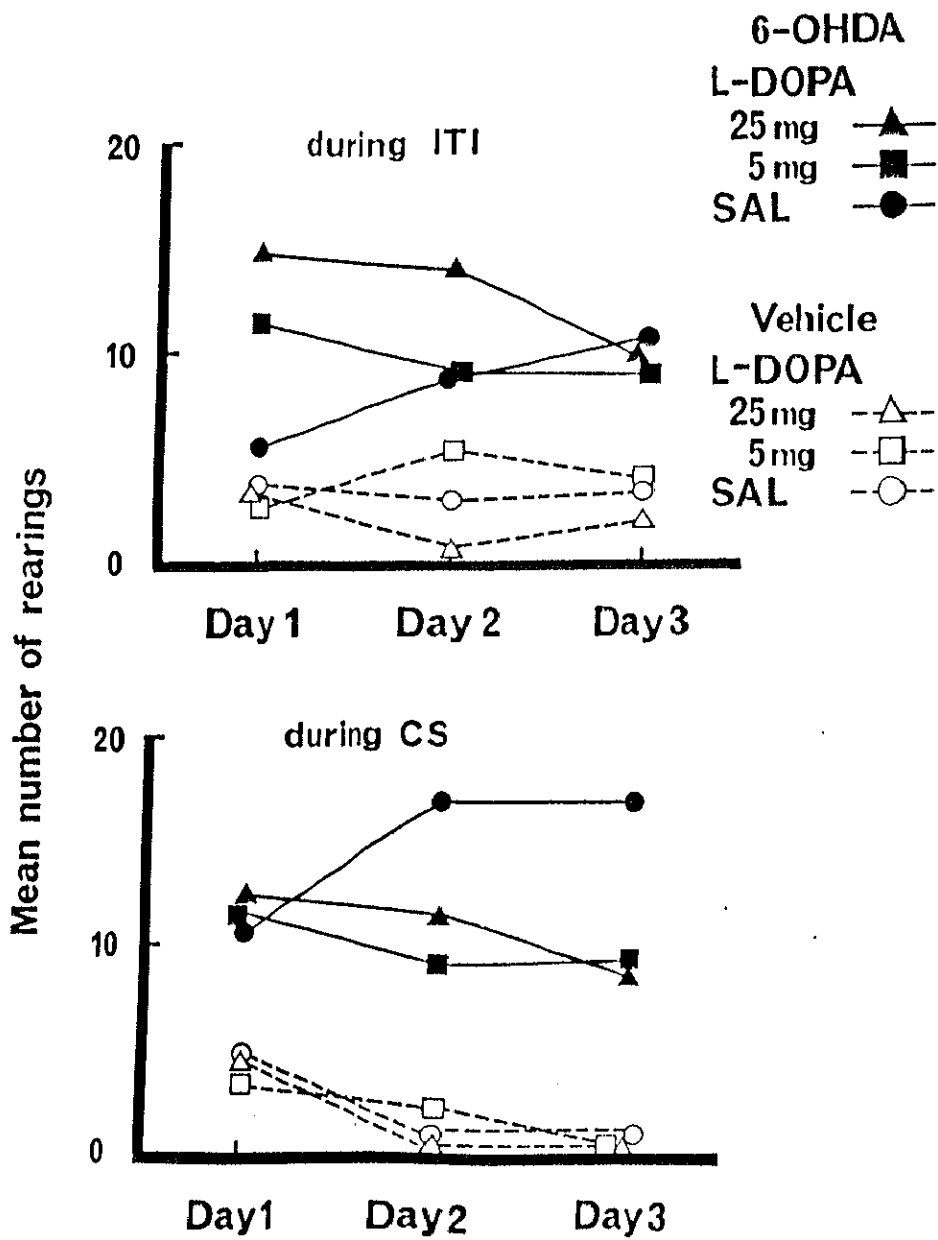


Fig.28 Mean number of rearings during ITI (above) and during CS (below).

1日目では統制群と実験群の間に回避反応数の差はなかったが、2日目[F(1,51)=22.02, p<0.01]および3日目[F(1,51)=30.41, p<0.01]には実験群は統制群よりも有意に反応数が少なかった。

3) 試行間反応数

Table 21に雌雄のデータをまとめて示した。分散分析の結果からは、6-OHDA処置やL-DOPA投与の主効果および性差は認められず、有意な交互作用もみられなかったが、6-OHDA処置×L-DOPA投与×実験日の交互作用の傾向が得られた[F(4,102)=2.42, p<0.10]。これは、実験群のL-DOPA 25mg/kg投与群では、1日目と2日目の試行間反応が著しく多いことによる。

4) USに対するリアリング反応

Fig.27は、US提示時の各群の平均リアリング数（総リアリング数/回避反応数）を雌雄別に表している。実験群は統制群よりも全体的にリアリングが多かったが[F(1,51)=17.84, p<0.01]、L-DOPA投与の主効果や6-OHDA処置×L-DOPA投与の交互作用はみられなかった。

5) ITIおよびCS提示中のリアリング反応

Fig.28に、ITI（上図）およびCS提示中（下図）に観察されたリアリング反応の平均値を表した。分散分析からは性に関する効果が得られなかったため、図には雌雄をまとめた結果をプロットしてある。

ITIでは、全体的に実験群は統制群よりもリアリングが多かったが[F(1,51)=17.27, p<0.01]、他の要因の効果はみられなかった。また、CS提示中でも実験群のリアリングが多く[F(1,51)=24.07, p<0.01]、さらに、6-OHDA処置×L-DOPA投与×実験日[F(4,102)=3.04, p<0.05]の交互作用がみられた。これは、実験群のsaline投与群だけが日をおってリアリングの増加を示したことによる。

考 察

オープン・フィールド・テストの結果は、25mg/kgのL-DOPA投与によって活動性が抑制されたことを示す。しかし、その効果は6-OHDA処置と独立であり、実験群と統制群の間にL-DOPAの効果の相違はなかった。この結果は、本実験と同様に5mg/kgと25mg/kgのL-DOPAを使ったLevineら(1980)のレバー押し反応と同じであり、彼らの研究でもL-DOPA投与は両群のレバー押し反応を用量依存的に減少させた。

しかしながら、シャトル回避学習の結果はL-DOPA投与の効果を全く否定するものであった。回避反応数への効果はもちろん、リアリング反応に対してもL-DOPA投与の効果はみられず、オープン・フィールド・テストの結果が得られなければ、L-DOPA投与が実際に効いているのかについても疑わしいほどである。L-DOPA投与が新生仔期6-OHDA投与ラットの学習に効果がないという知見は、Levine(1980)らのオペラント学習での結果と一致するが、成体時6-OHDA投与ラットの回避学習で得られた知見(Zis et al., 1974)とは異なる。

ところで、本実験で3日目をdrug-freeとしたのは、Fibiger(1975)らの研究を参考にしたことによる。彼らの実験では、一方向能動的回避学習を阻害するhaloperidolを投与する前に十分に学習を成立させておくと、haloperidolの阻害効果がみられなくなるという結果を得ている。そこで、本実験でもL-DOPA投与下で十分に学習を成立させておけば、何も投与しない3日目にも回避反応がみられるのではないかという予想をたてたのだが、残念なことにL-DOPA投与そのものが回避学習に対して何の効果も持たなかった。これらの結果は、回避学習の維持ではなく、習得過程にDA作動系が関わっていることを強く示唆するものである。

L-DOPAが新生仔期6-OHDA投与ラットの脳内で統制群と同じよ

うに作用しているか否かについては、現在のところ何の知見も得られていない。この点に関連して、本実験の文脈とは異なるが、新生仔期6-OHDA投与ラットに大量のL-DOPA(50,100mg/kg)を投与すると、自分の身体を噛む自虐的な行動(self-mutilation)が生じることが知られている(e.g. Breese et al.,1984a,b)。この自虐的行動は、成体時に6-OHDAを投与してもなかなかこの行動が生じないことから、新生仔期6-OHDA投与によって、L-DOPAに対する脳内DA作動系の反応がなんらかの変化を起こしている可能性が示唆されている。

5.2.1.3 6週齢時のシャトル回避学習 [実験11]

Bauer(1980)はさまざまな週齢の未処置のラットにシャトル回避学習をおこなわせた結果、5・6週齢のラットは離乳前や成体時のラットよりも学習成績がよいことを報告している。この結果は、脳内の抑制系(コリン作動系と想定されている)が未発達なためにfreezingが生じにくいこと、そして試行間反応にみられるように活動性レベルが高いことによると考えられる。そこで、実験11では成体時よりも回避学習が優れていると考えられる6週齢のラットを用いて、6-OHDA投与が回避学習を阻害するかどうかを検討した(高砂・岩崎,1990b)。

方 法

1)被験体

6週齢に達したF344/Ducrj系ラットの雄19匹(実験群9匹、統制群10匹)と雌25匹(実験群10匹、統制群15匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

実験9と同じシャトル箱を用いた。

4)手続き

シャトル回避学習は被験体が42日齢に達してから、3日間連続でおこなった。回避学習訓練の設定および手続きは実験9と同じであり、訓練中の記録測度も実験9に準じた。さらに、本実験では成体時の遂行と比較するため、90日齢時に再学習試行として1日だけ50試行の回避学習を全被験体に課した。

結 果

1)回避反応数

各群の回避反応数について処置×性×実験日の3要因の分散分析をおこなったところ、性差に関して何の効果も得られなかったため、雌雄のデータをまとめてFig.29に示した。図からも認められるように、実験群は統制群よりも全体的に回避反応数が少なく $[F(1,40)=86.75, p<0.01]$ 、統制群が3日のうちに徐々に回避反応数を増やしていくのに対して、実験群の回避反応数の推移は横ばいのみであった(処置×実験日の交互作用 $[F(3,120)=20.56, p<0.01]$)。

2)試行間反応

Fig.30に試行間反応の推移を示した。分析の結果、試行間反応数についても処置の効果がみられ $[F(1,40)=17.12, p<0.01]$ 、全体的に実験群は統制群よりも試行間反応が多かった。しかし、この効果は発達期だけに認められ、90日齢時には両群の間に試行間反応数の差はみられなかった。

3)リアリング反応

CS提示前(ITI中)・CS提示中・US提示中のそれぞれの時期

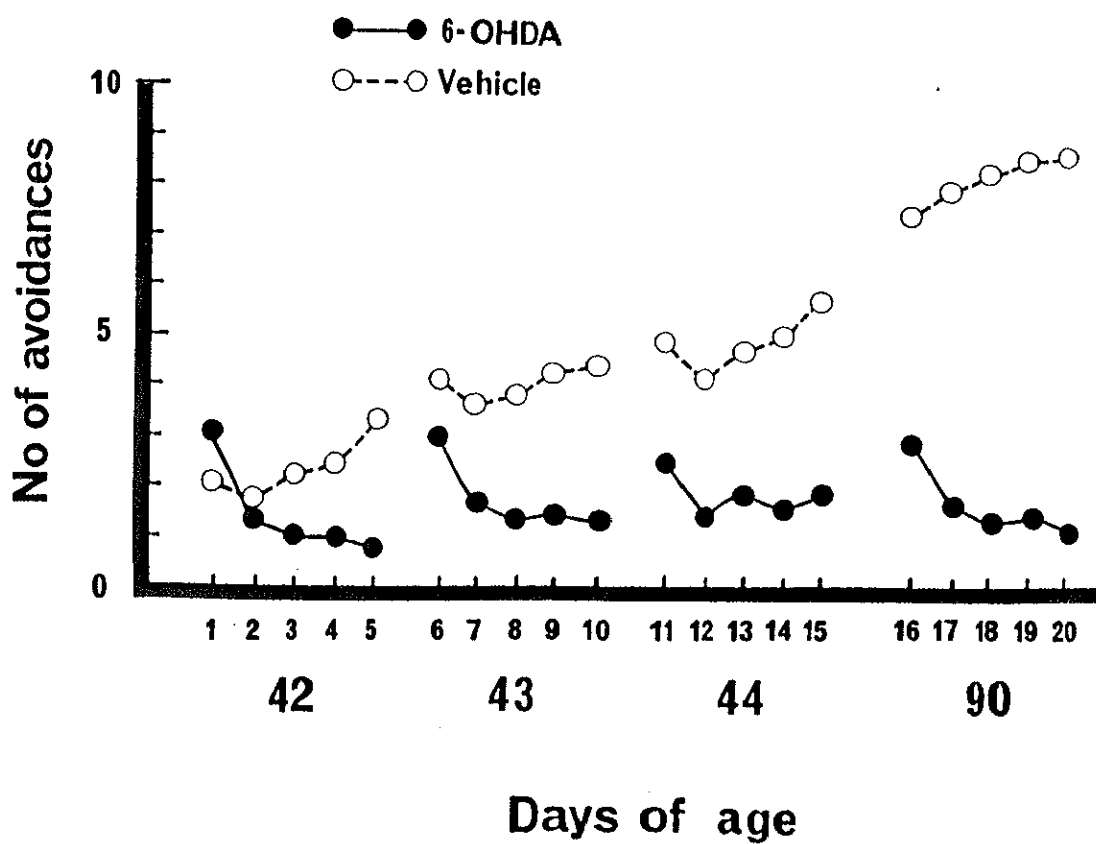


Fig.29 Mean number of shuttle avoidance responses at 6 weeks of age and on Day 90 in Experiment 11.

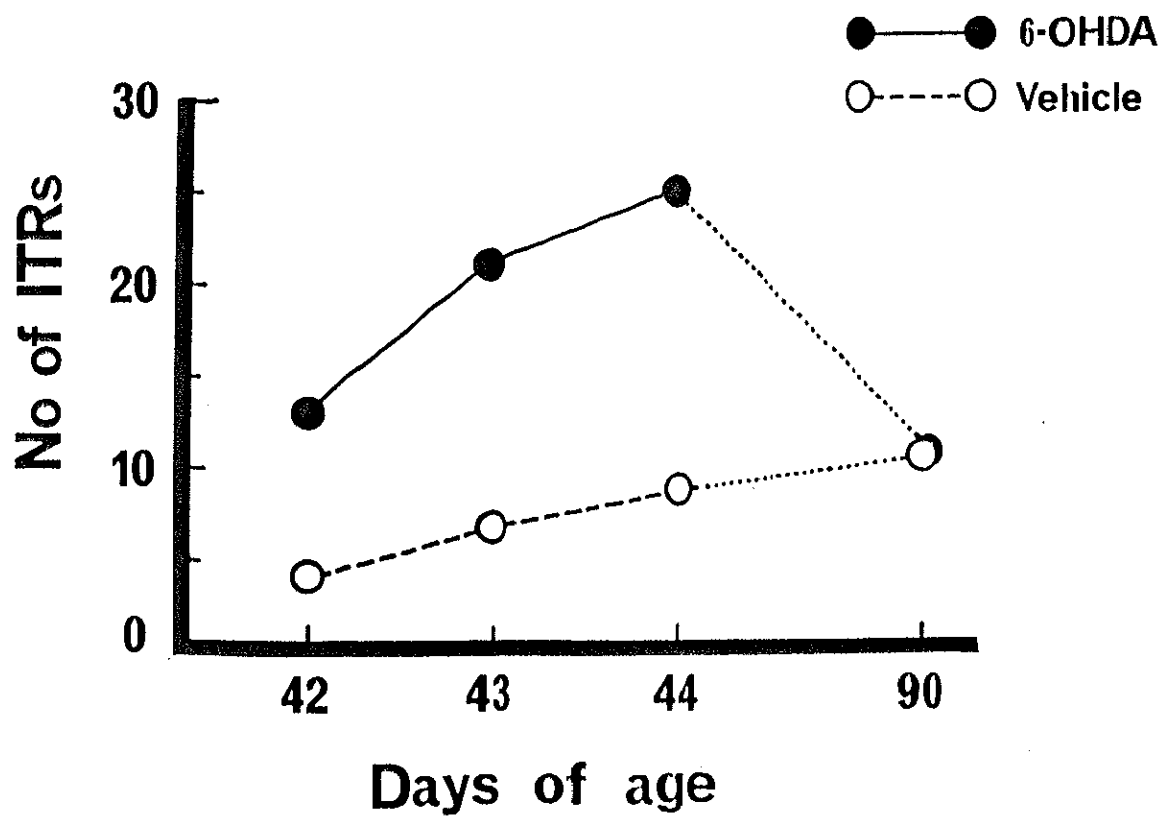


Fig.30 Mean number of intertrial responses in Experiment 11.

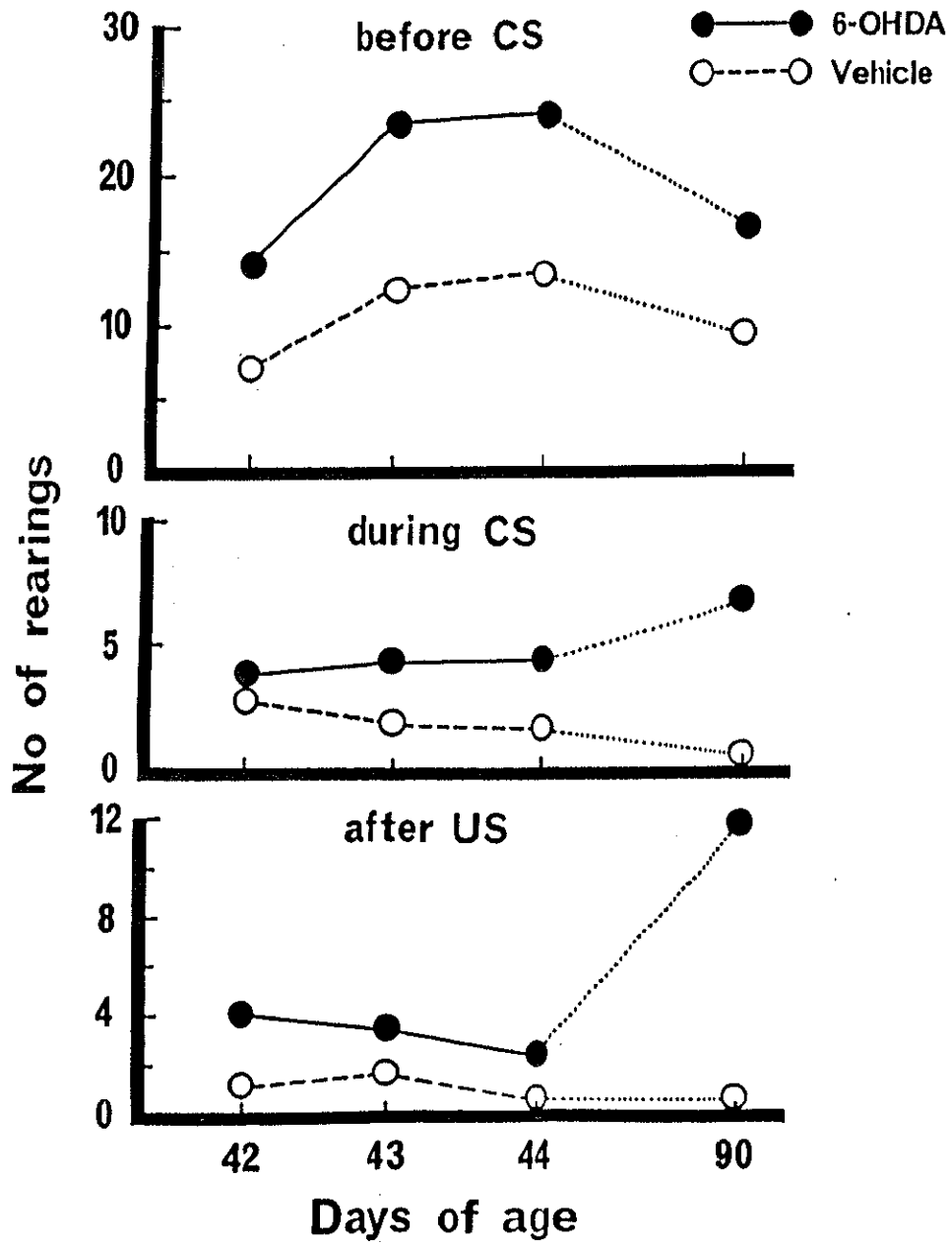


Fig.31 Mean number of rearing responses observed before CS onset (above), during CS presentation (middle) and after US onset(below).

にみられたリアリング反応数の平均をFig.31にまとめて示した。

C S提示前のリアリング反応数は、全体的に実験群が統制群を上回っていたが[F(1,40)=16.30, p<0.01]、処置×実験日の交互作用はなく、両群とも同じように推移した。C S提示中のリアリング反応数に関して、やはり実験群では統制群よりも多くのリアリングがみられた[F(1,40)=11.00, p<0.01]。また、処置×実験日の交互作用があり[F(3,120)=8.44, p<0.01]、実験群では90日齢ではリアリングが増える傾向があったが、統制群ではそのような増加傾向はみられなかった。

U S提示時のリアリング反応の分析からは、処置の効果[F(1,40)=28.02, p<0.01]とともに処置×実験日の交互作用が得られ[F(3,120)=12.59,

Table 22 Distribution of subjects' positions in the CS onset in Experiment 11.

Treatment	Sex	Site 1	Site 2	Site 3
6-OHDA	Male	36.4 %	26.6 %	37.0 %
	Female	42.1 %	24.5 %	33.4 %
Vehicle	Male	25.2 %	16.2 %	58.6 %
	Female	24.8 %	16.7 %	58.5 %

Note: Site 1 is the nearest place from the aperture, and Site 3 is the farthest. Site 2 is intermediate place between Site 1 and 3.

p<0.01]、全体的に実験群のほうがリアリング反応が多く、90日齢におけるリアリング反応の増加は実験群だけにみられるものであった。

4) C S提示時の被験体の位置

実験9と同様に、装置内の被験体の位置の分布に関して、C S提示直前の観察をもとに χ^2 検定をおこなった。その結果、処置の効果がみられ[$\chi^2=356.51, df=1, p<0.01$]、実験群はどの場所にもほぼ均等に位置したが、統制群は隔壁から最も離れたSite 3にいる割合が半数以上と多かった。性差は得られなかった。

考 察

実験群では6週齢のシャトル回避学習においても、成体時と同様の習得障害がみられた。実験6のオープン・フィールド・テストの結果から、6週齢では実験群の通過区画数が統制群よりも多いことが明らかであり、これらの結果はシャトル回避学習の遂行は過活動の傾向によって促進されるとはいえないことを示唆している。このことは、試行間反応数が実験群のほうが多いにもかかわらず、回避反応数に反映されていない点にも現われている。さらに、6-0 HDA投与群では統制群とは異なって、6週齢にみられた遂行障害は成体時に至っても改善しなかった。USに対するリアリング反応が成体時に著しく増加する点は、特に興味深く、リアリング反応の生起が個体発生的変化を被る可能性が考えられる。

また、先のBauer(1980)の報告とは異なり、統制群でさえ90日齢よりも42日齢のほうが回避成績が悪かった。これは本実験で用いたF344系ラットでは、成体時のシャトル回避学習場面でfreezingが生起しにくく優れた回避反応を示すうえに、体の大きさも十分でない6週齢では逃避反応も成体ほど素早くないために、かえって6週齢のほうが回避反応数が増

えなかったためであると思われる。Bauer(1980)はSprague-Dawley系ラットを用いているが、この系統はF344系と比べて成体時のシャトル回避学習の遂行が悪く(Potts,1970)、その分、多くのfreezingを示す。このような系統では、活動性が高い6週齢の回避遂行が成体時を上回っても不思議ではない。

このように、一般に、活動性の亢進はシャトル回避学習の成績を上昇させるが、新生仔期6-OHDA投与ラットにおいては活動性の亢進が回避学習を促進させるように働いていないと考えられる。

5.2.2 リアリング回避学習

前節のシャトル回避学習では、新生仔期6-OHDA投与は、連合的要因(CS-U S連合)よりも非連合的要因、すなわち電気ショックに対する逃避反応パターンに及ぼす影響が大きかった。反応パターンの相違は逃避反応の習得の速さに影響し、逃避反応の習得は回避反応の習得の速さを決定する。しかしながら、新生仔期6-OHDA投与ラットのシャトル回避学習の習得障害を非連合的要因に帰因させるには、走行反応以外の逃避反応が要求される回避学習課題によって直接比較することが重要である。そこで本節の実験12・13では、6-OHDA投与ラットにしばしば観察されたリアリング反応を回避反応とするようなリアリング回避学習課題(Shishimi & Imada,1977)を用いた。

5.2.2.1 リアリング回避学習 [実験12]

リアリング回避学習課題は、リアリング(jumpingを含む)によって電気ショックが回避できる課題であり、能動的回避学習の中ではレバー押し回避学習と同じ特徴をもつ。すなわち、回避反応後も装置内の被験体

の位置が変わらない課題である。電気ショックを受けた場所から移動しないという課題において、電気ショックに対する速やかな走行反応を特徴とするF344系がどのような遂行を示すのかについては、これまで報告されていない。しかし、F344系と同様に活動性が高く、シャトル回避学習の習得が速いLong-Evans系では、100試行ほどで回避学習曲線が漸近線に近づくという報告があり(島井,1977)、実験9と同じ3日連続計150試行の回避訓練によってF344系ラットがある程度の習得をみせることが期待できる。そこで、実験12では、刺激提示に関する変数をすべて実験9のシャトル回避学習と同じに設定して、新生仔期6-0 HDA投与がリアリング回避学習の習得に及ぼす効果について検討した(高砂,1986; 高砂・岩崎,1986b,1988a)。なお、実験9でみられた実験群のリアリング反応が、電気ショックに対する感受性の程度の差異に基づくものではないことを確認するために、リアリング回避学習の訓練開始2週間前に、電気ショックに対する反応閾値を測定した。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラットの雄36匹(実験群16匹、統制群20匹)および雌28匹(実験群12匹、統制群16匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

リアリング回避学習箱の概略をFig.32に示した。本体は透明の亚克力板でできており、床は直径5mmのステンレス棒が11本並んだグリッドになっていた。装置の上部にはブザーが取り付けられ、装置全体は20W

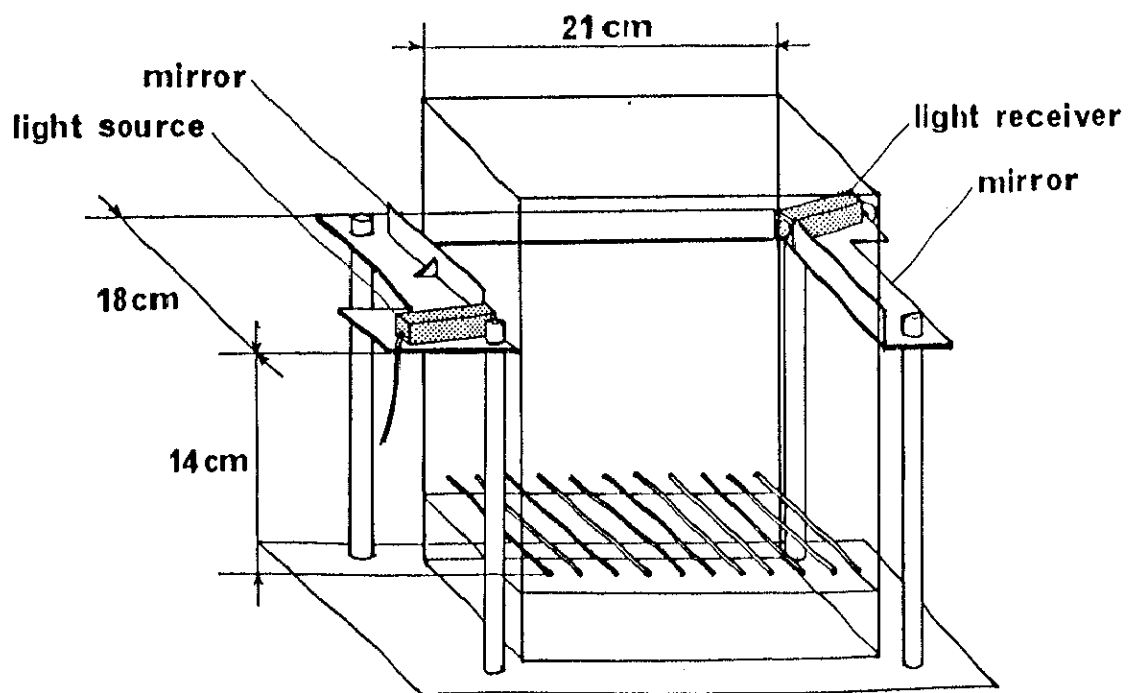


Fig.32 Rearing avoidance apparatus. Each rearing response can be detected by the photocell beam.

の白熱電球で照明された木製の箱の中に設置されていた。

リアリングの検出は1組のフォトセル（オムロン製 Type OPE-3）によっておこない、2枚の鏡を使って赤外線ビームを反射させ、装置内のどの場所においてもリアリングによってビームを切ることができるようにした。ビームの高さは、15cmが最適だとするShishimiとImada(1977)の研究と、体の小さい雌ラットの使用とを考慮合わせて、グリッドから14cmの高さに設定した。電気ショックの制御は、ショック・ジェネレーター／スクランブラー（BRS/LVE製SGS-004）によって調節し、刺激の提示や被験体の移動の検出はパーソナル・コンピューター（PC-9801VM）によって制御した。

4) 手続き

まず、11週齢に達した被験体のうち、雄17匹（実験群9匹、統制群8匹）と雌17匹（実験群9匹、統制群8匹）を用いて、ショック閾値テストをおこなった。電気ショックの提示には、100Vのトランスに絶縁コードを2本付けたものを用い、その先端に付けられた金属製のワッシャー（ $\phi 9.0$, 6.5mm）を被験体の尾に装着することによって通電し、ショックに対して身体の収縮、逃避や発声などが観察される電流の値を記録した。ショックの提示にあたっては、0.1mAから0.1mAずつ電流強度を増加させていく上昇系列と、上昇系列で初めてショックに対する反応が観察された値から0.3mA強い値から今度は0.1mAずつ電流を弱くしていく下降系列を用い、両方の提示法で得られた共通の最小電流値をショックに対する閾値とした。

リアリング回避学習は実験9と同様に90日齢からおこなった。回避学習における諸変数は実験9のシャトル回避学習に準じ、被験体1匹あたり1日50試行、3日間連続で計150試行の回避訓練をおこなった。1日目

の訓練開始前には、各被験体に馴化時間として20分を与え、装置内に放置しておいた。CS-US間隔は5秒で、CS提示から5秒以内にリアリングをしてフォトセル・ビームを遮断するとショックを回避することができたが、被験体がCS提示前からリアリングをしている場合には、いったんリアリングをやめてから再度リアリングをおこなった反応のみを有効な逃避/回避反応とみなした。訓練中に記録した測度は、①回避反応数、②CS提示前のリアリング反応（試行間反応）、③USに対する反応、④逃避・回避反応潜時の4つであった。

結 果

1) ショック閾値テスト

11週齢におけるショック閾値テストの結果をTable 23に示した。処置×性の2要因の分散分析をおこなったところ、雄は雌よりも閾値が有意に高かったが[F(1,30)=5.87, p<0.05]、処置の差はみられなかった。

ショック閾値テスト実施時の体重について分析したところ、雌が雄よ

Table 23 Mean threshold value of response to the electric shock with SD. (mA)

Treatment	Male	Female
Vehicle	0.45±0.13 (N=8)	0.38±0.03 (N=8)
6-OHDA	0.40±0.06 (N=9)	0.34±0.09 (N=9)

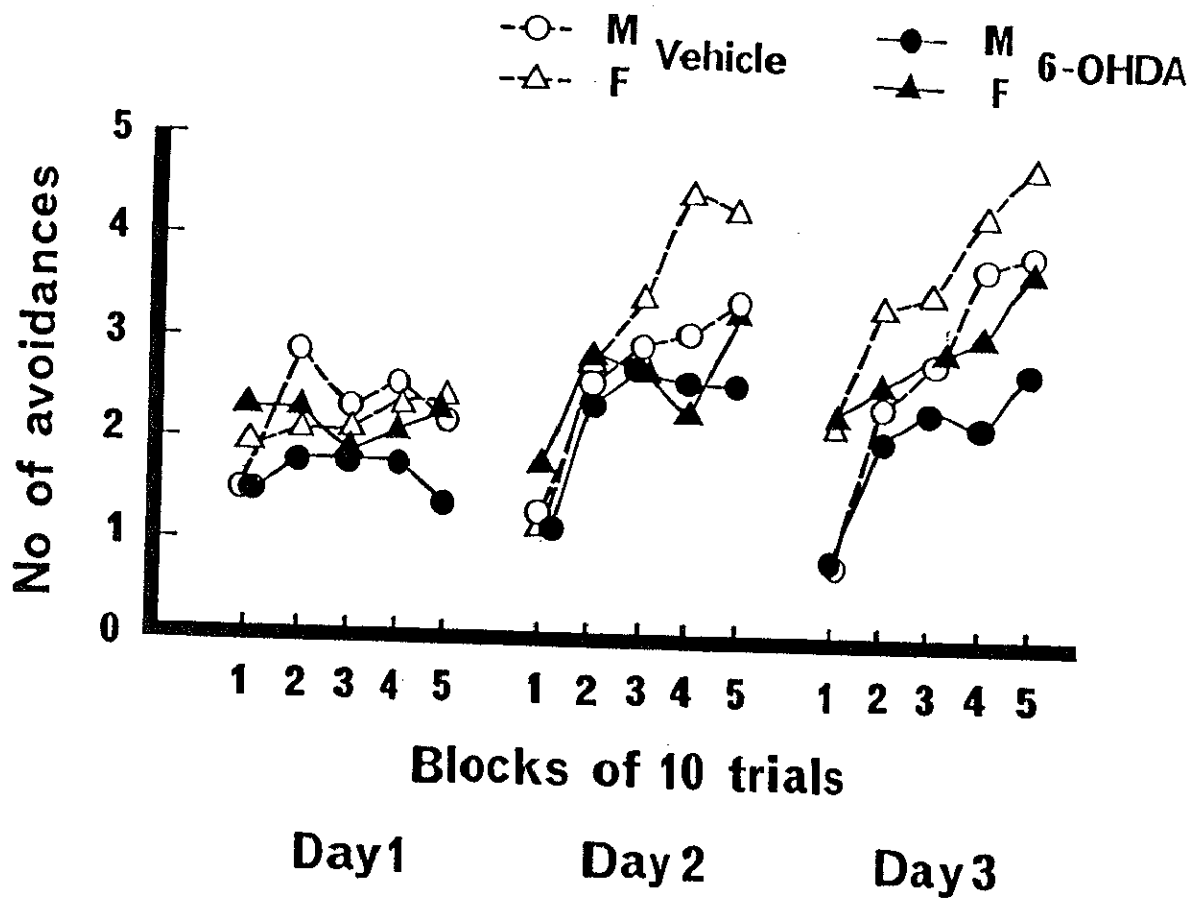


Fig.33 Mean number of rearing avoidance responses.

りも有意に軽い[F(1,30)=190.82,p<0.01]という結果のみが得られ、処置の差はみられなかった。

2)回避反応数

各群のリアリング回避反応数の推移をFig.33に図示した。処置×性×試行ブロックの3要因の分散分析をおこなった結果、ブロックの主効果[F(14,840)=12.58,p<0.01]のみが得られ、群間に差は認められなかった。また、稀に尾の運動によってもリアリングと同様のフォトセル・ビームの遮断が起こるが、この尾の運動による回避反応をリアリング回避反応とは別個に分析したところ、処置や性による有意差はみられなかった。

3)試行間反応

試行間にみられたリアリング反応数の平均値をTable 24にまとめた。処置×性×実験日の3要因の分散分析をおこなったが、いずれの要因についても有意な主効果や交互作用は得られず、試行間のリアリング反応数は群間で差がみられなかった。

4)逃避・回避潜時

CS提示から逃避または回避反応が生じるまでの潜時についても分析してみたが、雌が雄よりも有意に潜時が短い[F(1,60)=4.95,p<0.05]という結果が得られただけであり、処置の差はみられなかった(平均逃避・回避潜時±標準偏差:実験群雄16.5±7.2,雌11.6±5.2,統制群雄12.6±5.2,雌10.7±5.8;単位は秒)。

5)USに対する反応

電気ショックに対する反応は、①電気ショックに対する初発反応と、②その試行における最終的反応とに分けて分析し、雌雄のデータをまとめてTable 25に表わした。電気ショックに対する初発反応の生起の割合に関して群間で差があったが[$\chi^2=302.08, df=3, p<0.01$]、これは統制群

Table 24 Number of intertrial rearing responses in Experiment 12. Values are expressed as mean with SD.

Treatment	Sex	Day 1	Day 2	Day 3
Vehicle	Male	20.5±16.0	22.7±16.7	23.0±16.9
	Female	25.0±22.4	24.2±15.2	28.6±19.2
6-OHDA	Male	21.1±15.5	28.4±18.8	24.9±17.7
	Female	28.0±15.0	25.4±12.4	32.6±13.6

Table 25 Percent incidence of responses to the electric shock in Experiment 12.

	Vehicle	6-OHDA
Initial response to shock		
Rearing	43.9	37.1
Running	5.0	4.3
Freezing	39.0	30.2
Miscellaneous responses	12.1	28.4
Final consequence after shock		
Escape	52.3	49.9
Non-escape	47.7	50.1

ではリアリングと走行反応以外の反応としてfreezingが頻繁に生じたのに対して、実験群ではその他の反応（後ずさりしたり、尾をたてることによってビームを遮断する行動など）もfreezingと同様に多くみられたことによる。

また、回避できなかつた試行において最終的に逃避反応がみられた試行の割合は、Table 25では統制群の値のほうが少し大きいですが、統計的には群間に差はみられなかつた。回避できなかつた場合には、freezingや後ずさりをUS提示中ずっと続けているケースが多く観察された。

考 察

本実験で用いられたリアリング回避課題では、回避反応数の推移において6-OHDA投与による阻害効果はみられなかつた。実験9のシャトル回避学習に比べて統制群の遂行レベルはかなり悪かつたのではあるが、少なくとも実験群は統制群と同程度に回避することはできた。先行研究でも回避反応の習得と維持がなかなか困難であつたが(e.g. Shishimi & Imada, 1977)、これはシャトル回避学習における移動反応とは異なつて、リアリング反応が明確な空間的变化を伴わないことに大きく依存していると思われる。しかも一般に、餌を食べる時の姿勢のようにリアリング反応とは呼べないような中腰で、しかし後肢だけで支えている姿勢が頻繁に観察されることから、特定の形態のリアリング反応だけが強化される設定が被験体には学習しにくいと考えられる。

F344系ラットはシャトル回避学習では速やかに逃避・回避反応を示すが、その走行反応が罰を与えられる状況では、freezing反応がリアリング反応とほぼ同程度に出現した。Bolles(1972)のSSDR仮説によれば、防御形態には反応トポグラフィーがあり、そこには系統差がある。本研

究で用いたF344系の場合は、走行反応が最も優先順位が高く、その次にfreezing反応、リアリング反応の順に反応傾向が並んでいるものと思われる。本実験で用いられた装置では、走行反応を抑制してリアリングが出現しやすくなるように、床のグリッドとしてシャトル箱よりもかなり太いステンレス棒を使用していたので、訓練開始直後から実験9で観察されたような走行反応はあまり観察されず、結果として、両群で同程度の試行間リアリング反応が観察された。また、両群において逃避反応と非逃避反応の出現がほぼ半々ずつ観察されたが、非逃避反応の大部分はfreezingであり、このことは、いったんfreezing反応が始まると、USが終結するまでの20秒ほどは別の行動に切り替えにくいことを表わしているともいえる。さらに、実験群では統制群ほどUSに対するfreezing反応が観察されなかったが、これは第4章でみてきた過活動に由来するのかもしれない。

いずれにせよ、逃避・回避潜時も群間に差がなかったことから、リアリング回避課題において両群の遂行は同じレベルであったといえる。加えて、ショック閾値テストで閾値に差がなかったことから、実験9などのシャトル回避学習時にみられた実験群の高いリアリング生起率は、電気ショックに対する反応感受性の増大によるとはいえないことが示唆された。また、体重差によっても電気ショックに対する反応が異なる可能性も考えられたが、本実験では実験群と統制群の間に体重差は認められず、実験群に多くリアリングがみられる説明とはならなかった。

5.2.2.2 フィードバック信号導入場面でのリアリング回避学習

【実験13】

実験12では新生仔期6-0HDA投与がリアリング回避反応の習得には

影響を与えなかったという結果を得たものの、全体的に回避反応レベルが低かった。これは、リアリング回避学習がシャトル回避学習よりも習得が難しいといわれていることと関連しており、特に、場所の移動を伴わないうえに、一定の高さ以上のリアリング反応だけが強化されるという空間的にも不明確な逃避反応であるために、被験体にとって反応の維持が難しいと考えられている。ShishimiとImada(1977)はリアリングを検出するビームの高さを10・15・20・25cmと変えたが、5cm異なるだけでも回避反応が半減してしまった。このことは、正しい回避反応としてのリアリング反応を連続的に惹起させることが被験体にとって容易でないことを実証している。シャトル回避におけるコンパートメント間の移動といった空間的变化は、被験体にとって危険/安全を意味する機能的信号として働くと考えられており、リアリング回避学習においても回避反応に安全信号を負荷することによって、リアリング反応の形成と維持が強化されると思われる。そこで、実験13ではリアリング反応によって赤色ライトが点灯するという設定のフィードバック信号を導入し、実験12の結果の追試をおこなった。

方 法

1)被験体

90日齢に達したF344/Ducrj系ラットの雄15匹（実験群7匹、統制群8匹）と雌7匹（実験群5匹、統制群2匹）を用いた。このうち、統制群の雌1匹は実験が終了する前に死亡したため、データの分析からはすべて除外した。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

実験12と同じリアリング回避学習装置を用いた。本実験にあたって、装置の上にはブザーと同じ位置に赤色ライト（12V/10W）を1つ設置し、リアリング反応が出現してフォトセル・ビームが切れると同時に、赤色ライトが点灯するように制御した。このライトは、試行間のリアリング反応に対しても点灯するようにしたが、リアリングの最中にCSが提示された場合にはライトは消えるようにした。

4)手続き

各被験体は90日齢から1日50試行の回避訓練を6日間、計300試行施された。CS-US間隔、US強度などの操作変数は実験12に準じ、リアリング反応の観察も同様におこなった。

結 果

1)回避反応数

回避反応数の推移をFig.34に示した。処置×実験日の2要因の分散分析をおこなったところ、処置の主効果はみられず、処置×実験日の交互作用[F(5,95)=4.30, p<0.01]だけが得られた。そこで、実験日ごとに群間の比較をおこなったところ、訓練の6日目の回避反応数に有意差がみられ[t=3.61, df=19, p<0.01]、6日目の統制群の回避反応数は実験群を上回っていることがわかった。

2)逃避の成功率

6日間の回避訓練でみられた逃避成功試行数と逃避失敗試行数の割合について、前後3日間ずつに分けてTable 26に表わした。逃避成功試行にはリアリングまたはjumpingによって逃避したもののみを含め、尾の動きによってビームを切ったものは除いた。逃避失敗には20秒間電気ショ

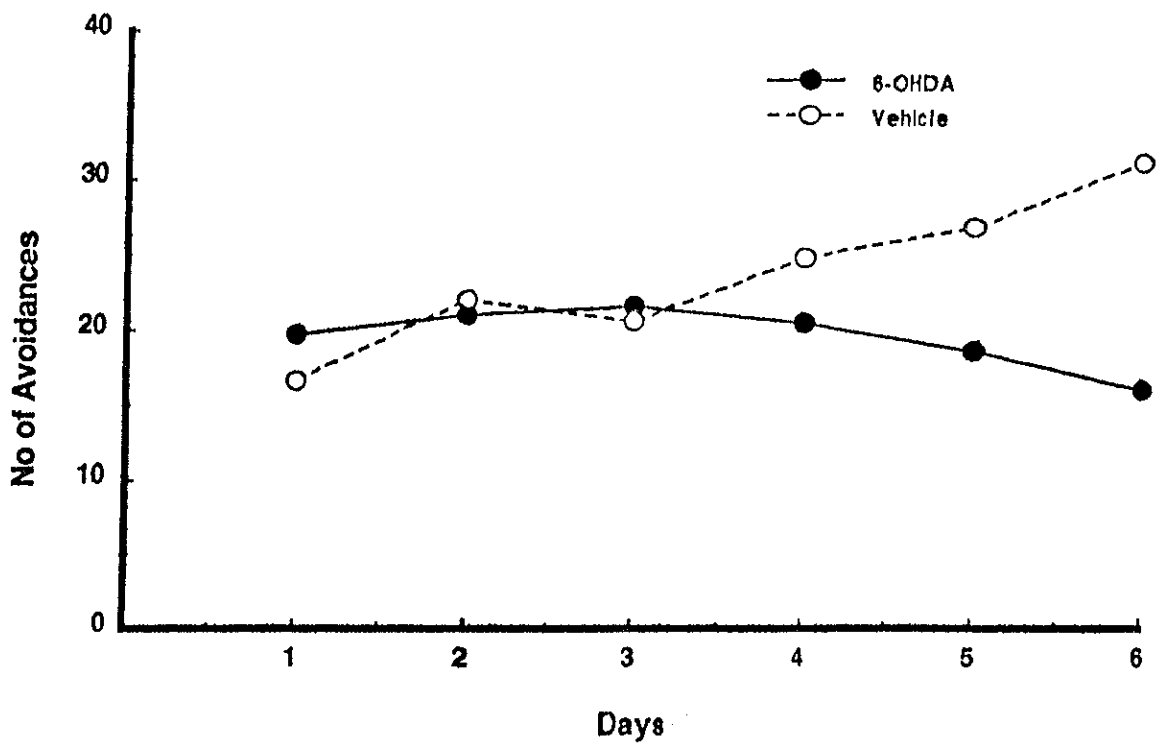


Fig.34 Mean number of rearing avoidance responses in Experiment 13. 50 training trials were conducted in each day.

Table 26 Percent incidence of escaped and escape-failed trials in Experiment 13. Escaped trials include only the case that rearing or jumping responses were observed.

	Vehicle	6-OHDA
Day 1 - 3		
Escaped	73.0	89.0
Escape-failed	27.0	11.0
Day 4 - 6		
Escaped	74.0	76.7
Escape-failed	26.0	23.3

Table 27 Mean number of intertrial rearing responses in Experiment 13. Numbers in parentheses indicate SDs.

	D a y					
	1	2	3	4	5	6
Vehicle	31.7 (24.2)	27.9 (10.9)	20.9 (9.9)	24.1 (15.9)	24.4 (10.5)	21.9 (14.7)
6-OHDA	32.1 (15.3)	32.1 (14.1)	27.6 (13.4)	19.8 (7.6)	21.8 (7.2)	19.8 (5.5)

ックを与えられた試行が含まれており、その時にはfreezingや後ずさりのほかに、走行反応やgroomingなどが観察された。 χ^2 検定の結果、前半3日間の逃避成功試行の割合は実験群が有意に多かったが[$\chi^2=56.26$, $df=1$, $p<0.01$]、後半3日間のデータについては有意差はなかった。

3) 試行間リアリング反応

6日間の訓練中に観察されたCS提示前のリアリング数について、平均出現頻度をTable 27に示した。分散分析をおこなったところ、有意な実験日の効果[F(5,95)=3.30, $p<0.01$]はみられたが、処置の効果はみられず、群間にリアリング数に関して差は認められなかった。このことから、両群とも訓練が進むにつれて、試行間のリアリング反応は減少していくことがわかった。

考 察

実験12のリアリング回避学習に比べて、全体的に回避反応数がわずかに増加したものの、両群の間に全体的な回避反応数の差は認められなかった。この結果は、リアリング回避学習に関しては新生仔期6-0HDAの阻害効果はみられないという実験12の知見を支持するものである。ただし、Fig.34にみられるように、実験群では6日目には回避反応数の減少がみられるなど、回避反応の維持が統制群よりも困難であり、長期にわたる嫌悪的状況での訓練は実験群では遂行の改善をもたらさないことが示唆される。

しかしながら、フィードバック信号の導入は両群の遂行に改善をもたらした。まず、実験12の結果(Table 25)と比較して、全体的に逃避が生じた試行数の割合が増加した。この逃避改善効果は特に実験群に顕著であり、前半3日間の訓練では逃避可能な試行数全体の約9割において

逃避反応が観察された。それと比較すると、統制群では訓練を通じて4分の3の生起率が維持されたとはいえ、freezingの生起も依然として高かった。後半3日間では実験群の逃避反応率が減少したものの、この結果は、リアリング反応が強化される場面では、実験群のほうが統制群よりもリアリングを惹起しやすいことを示している。また、試行間のリアリング反応は訓練が進むにつれて少しずつ減少しており、このことから非連合性の不必要なリアリング反応が抑制されて、学習が進んでいることが認められる。

以上、実験13の結果は実験12の結果とほぼ一致するものであり、新生仔期6-0HDA投与ラットは、統制群と同程度にリアリング回避学習を遂行することができるといえる。

5.2.3 一方向能動的回避学習 [実験14]

これまでの結果をまとめると、新生仔期6-0HDA投与ラットはシャトル回避学習(実験9-11)では習得障害を示したものの、リアリング回避学習(実験12-13)では統制群と同じレベルの習得を示した。しかしながら、リアリング回避学習は能動的回避学習といっても常に要求される運動の方向が固定している一方向課題であり、運動の方向が試行によって異なるシャトル回避学習課題とは対照的である。また、電気ショック強度の増加に伴ってfreezingが減少するのは一方向能動的回避学習の特徴であり、リアリング回避学習にも同様のショック強度の効果が報告されている(Shimai & Imada, 1978)。一般に、二方向回避学習は前に電気ショックを受けた場所へ戻らねばならないようなコンフリクト場面であることが多く、freezingなど非連合的要因の影響を受けやすいため、一方向回避学習のほうが二方向回避学習よりも習得が容易であることが

知られている(e.g. Anisman,1978)。

このため、シャトル回避学習とリアリング回避学習という2つの回避学習課題における成績の相違が、リアリング反応と走行反応という要求される反応の違いによるのか、それとも一方向/二方向という課題の難易度によるのかは先の実験結果からだけでは判断できない。そこで、実験9と同じシャトル箱を用いた一方向能動的回避学習課題をおこない、課題の難易度が新生仔期6-0 HDA投与ラットの遂行に及ぼす影響を検討した(高砂・岩崎,1988a,b)。

方 法

1)被験体

90日齢に達したF344/Ducrj系ラットの雄20匹(実験群9匹、統制群11匹)と雌16匹(実験群7匹、統制群9匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

実験9で用いたものと同一のシャトル箱を使用した。ただし、本実験ではシャトル箱の中央の隔壁にギロチンドア(高さ10cm×幅9cm)を取り付け、左右のコンパートメントを区切った。実験9に準じて、CSはブザー、USは1.5mAの電気ショックを用いた。

4)手続き

被験体は90日齢時に1日だけ回避学習訓練をおこなった。まず、訓練前に馴化期間として、ギロチンドアを開けたまま被験体を1匹ずつ装置内に放置し、15分間のシャトルリング数を記録した。訓練時には、まず被験体を左のコンパートメントへ投入し、その5秒後にCSの提示と同時

にギロチンドアを開けた。CSの提示から5秒後にUSを提示し、右側のコンパートメントへ逃避するまで、最大20秒間にわたってUSを提示し続けた。被験体が右側のコンパートメントへ回避または逃避すると、続いて25秒間の試行間隔に入り、ギロチンドアを閉めたまま右側のコンパートメント内へ被験体を放置した。試行間隔が終了すると、すぐに被験体を実験者の手で左のコンパートメント内へ投入し、次の試行が始まった。回避訓練中に、CS提示前およびCS提示中のリアリング反応とUSに対するリアリング反応の生起を記録した。

結 果

1)訓練前の活動性

回避訓練をおこなう前の活動性（15分間の平均シャトリング数）について処置×性の2要因の分散分析をおこなったところ、実験群は統制群よりも有意にシャトリング回数が多く[F(1,32)=4.76, p<0.05]、性差はみられなかった（雌雄を合わせた平均シャトリング数：実験群28.5、統制群20.5）。

2)回避反応数

回避反応数の推移をFig.35に示した。処置×性×試行ブロックの3要因の分散分析をおこなった結果、全体的に実験群は統制群よりも回避反応数が有意に少なかった[F(1,32)=15.78, p<0.01]。処置×ブロックの交互作用[F(4,128)=5.92, p<0.01]も得られ、最初の10試行では両群の間に回避反応数の差はみられなかったが、第2ブロック以降は統制群が実験群を上回る回避反応数を示した。

3)最初の10試行におけるUSに対するリアリング反応と逃避潜時

統制群では第2ブロック以降の逃避反応が少ないので、最初の10試行

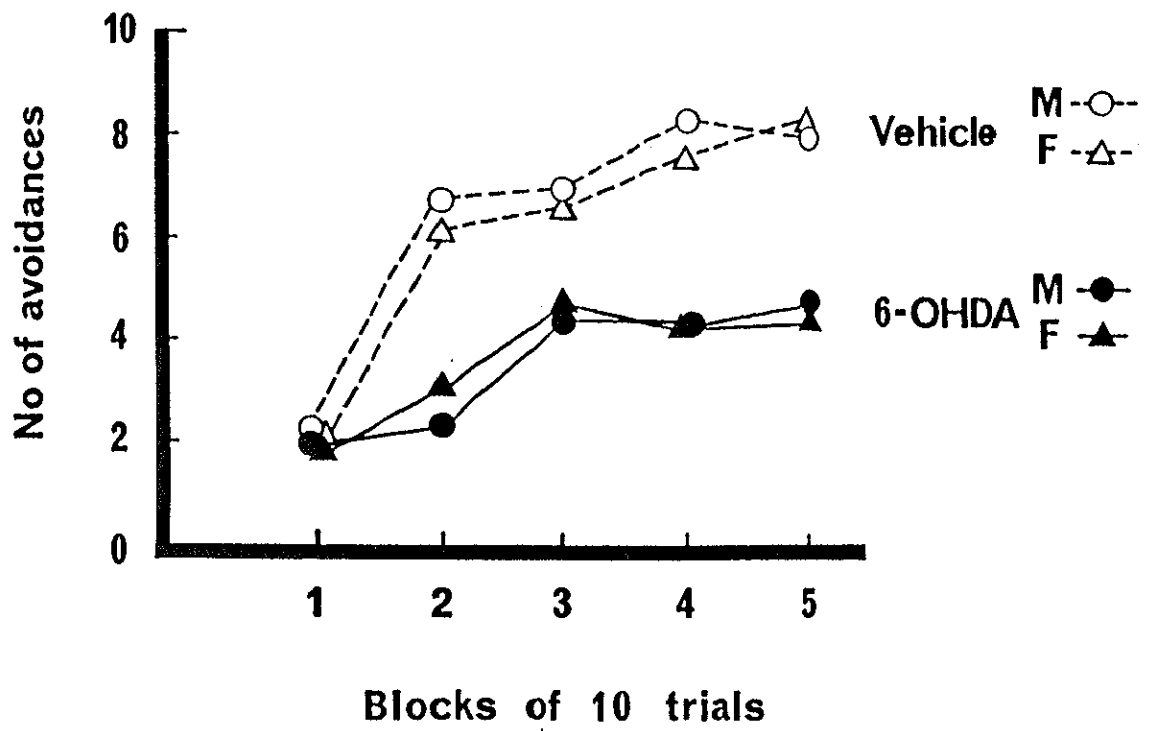


Fig.36 Mean number of avoidance responses in Experiment 14.

M : male, F: female.

Table 28 Mean number of rearing responses to US and mean escape latency (log sec) in first 10 trials in Experiment 14.

	Vehicle	6-OHDA	6-OHDA effect
Rearing to US	0.21 ± 0.46	2.80 ± 3.68	p < 0.01
Escape latency	0.88 ± 0.12	0.89 ± 0.08	N.S.

N.S.=not significant.

Table 29 Mean number of rearing incidence before and during CS presentation in Experiment 14.

	Vehicle	6-OHDA	6-OHDA effect
Before CS	35.6 ± 29.4	30.2 ± 29.3	N.S.
During CS	6.4 ± 7.7	13.6 ± 11.7	p < 0.01

N.S.=not significant.

(第1ブロック)でみられたUSに対する反応およびその時の逃避反応潜時を分析の対象とした。分散分析をおこなった結果、USに対するリアリング反応は実験群のほうが多かったが $[F(1,32)=5.68, p<0.05]$ 、この時の逃避潜時については有意差は認められなかった。いずれの測度に関しても性差はみられなかったので、Table 28には雌雄のデータをまとめた平均値を示した。

4)CS提示前およびCS提示中に観察されたリアリング反応

50試行中に観察されたリアリング反応の平均値を分散分析したところ、CS提示前のリアリング反応数については群間で差がなかったが、CS提示中のリアリング反応は実験群のほうが統制群よりも有意に多かった $[F(1,32)=11.09, p<0.01]$ 。いずれについても性差がみられなかったので、雌雄のデータをまとめた結果をTable 29に示した。

考 察

実験14の結果は実験9で得られた結果と一致するものであり、新生仔期6-OHDA投与ラットは回避反応の習得が遅く、USやCSの提示に対してリアリング反応の生起が多くみられた。このことは、実験9のシャトル回避学習における習得阻害が、二方向回避課題に特徴的なコンフリクトの生起が主要な原因ではないことを示唆するものである。また、実験9の1日目の結果と比較すると、本実験では全体的に回避成績が良くなっている。統制群では10試行を経過したあたりから回避反応数がほぼ横ばいになっているが、実験群でも訓練をさらにおこなえば習得することが可能であるかもしれない。ただ、一方向能動的回避学習は習得が比較的容易であるといわれているが、実験群においては課題の設定条件がやや不適切であったために習得が遅れたのかもしれない点に触れてお

く。すなわち、一方向能動的回避課題は1試行ごとに被験体を取り出す操作をおこなうので、各試行の直前に被験体は上から装置内へ投入されることになり、この操作が被験体の上向きの回避・逃避反応の惹起を強める可能性が十分にあるのである。

以上、実験12から実験14までの結果は、統制群と実験群にみられる課題習得の難易度は必ずしも一致しないことを示唆しており、同じ一方向能動的回避課題であっても、要求される逃避反応の形態によって学習速度が遅くなることが確認された。

5.2.4 受動的回避学習 [実験15]

実験9から実験14までの結果から、能動的回避学習課題においてはすみやかな逃避反応が確立することが回避反応を習得するうえで重要であることが示唆されている。このような課題にあっては習得反応の形成と保持は測定可能であるが、能動的回避学習は被験体の活動性や有害刺激に対する反応性に大きく依存しているために、以前に有害な刺激を受けた状況を想起できるか否かという記憶の問題については明確な結論を出すことができない。

そこで、本実験では受動的回避学習課題を用いることによって、運動障害が学習の遂行に及ぼす影響を軽減し、また1試行回避学習の手続きによって電気ショックに対する反応性の変化がもたらす学習への影響を最小限に抑えた(高砂・岩崎,1987d; Takasuna & Iwasaki,1988a)。

方 法

1)被験体

90日齢に達したF344/Ducrj系ラットの雄30匹(実験群16匹、統制群14

匹)と雌28匹(実験群13匹、統制群15匹)を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様の薬物投与をおこなった。

3)装置

受動的回避学習の装置は、大きな明るい円形の安全箱(直径50cm、高さ35cm)と小さくて暗い電撃箱(15×17×40cm)から成るstep-through型の装置を用いた。電撃箱の床は通電できるようにグリッド状になっていたが、安全箱は木製で、その床面は油性マジックの線で7区画に区切られていた。安全箱と電撃箱の間には出入口(14×39cm)があつて、開閉可能なギロチンドアがついていた。

4)手続き

各被験体に90日齢から連続5日間の回避訓練セッションを与えた。訓練の1日目から3日目までは馴化期にあたり、ギロチンドアを開けたまま各被験体を装置内に投入し、5分間放置した。被験体の投入にあたっては、常に電撃箱から最も遠い位置に、尾を電撃箱のほうへ向けた姿勢で被験体を置いた。訓練の4日目は条件づけ期にあたり、ギロチンドアを開けたまま装置内に被験体を投入し、被験体が電撃箱へ入るとすぐにギロチンドアを閉めて電気ショック(1.5mAを2秒間)を与え、その後すぐに飼育ケージ内へ戻した。翌日の5日目は保持テスト期にあたり、1-3日目と同様に被験体を5分間装置内に放置した。

訓練中に観察・記録した測度は次の3つであった。

①電撃箱入室潜時：被験体を装置内へ投入してから最初に電撃箱へ入るまでの時間。5日間とも記録した。

②安全箱の総滞留時間：5分間の投入時間中に、安全箱にとどまっていた時間の総計。3日目と5日目の記録を比較した。

③平均通過区画数：安全箱の床面に描かれた区画を横切った回数を、安全箱の総滞留時間で割った値。3日目と5日目の記録を比較した。

結 果

1)電撃箱入室潜時

電気ショックを与えられる前の4日目と与えられた後の5日目における電撃箱入室潜時の中央値をTable 30に示した。各群とも、4日目の潜時よりも翌日の5日目の潜時の方が長かったが、日テストの結果、群間に差はみられなかった。

2)安全箱総滞留時間

電気ショックを与える前の訓練3日目と条件づけ後の5日目における安全箱滞留時間の平均をTable 31に表わした。処置×性×実験日の3要

Table 30 Median step-through latency (sec) before and after the shock treatment in Experiment 15.
Numbers in parentheses indicate the range of latency.

Treatment	Sex	Pre-shock (Day 4)	Post-shock (Day 5)
Vehicle	Male	5.3 (2.3 - 17.9)	63.1 (2.6 - 300)
	Female	6.8 (2.7 - 12.5)	88.3 (9.7 - 300)
6-OHDA	Male	4.7 (3.3 - 9.9)	62.5 (4.3 - 300)
	Female	6.3 (3.1 - 67.9)	92.6 (3.6 - 300)

Table 31 Total time spent (log sec) in the safety compartment before and after the shock treatment.

Values are expressed as mean with SD.

Treatment	Sex	Pre-shock (Day 3)	Post-shock (Day 5)
Vehicle	Male	1.33±0.41	1.77±0.72
	Female	1.55±0.40	2.23±0.44
6-OHDA	Male	1.47±0.51	2.15±0.39
	Female	1.71±0.40	2.32±0.22

Table 32 Number of sections traversed (per sec) in the safety compartment before and after the shock treatment.

Values are expressed as mean with SD.

Treatment	Sex	Pre-shock (Day 3)	Post-shock (Day 5)
Vehicle	Male	59.7±17.8	30.1±30.6
	Female	56.7±16.9	23.2±9.9
6-OHDA	Male	44.2±22.7	26.1±22.6
	Female	45.5±11.6	24.2±10.2

因の分散分析をおこなったところ、両群とも3日目に比べて5日目の滞留時間が増加していたが[F(1,54)=73.87, p<0.01]、処置の効果はみられなかった。また、性差[F(1,54)=7.35, p<0.01]がみられ、全体的に雌のほうが雄よりも滞留時間が長かった。

3)平均通過区画数

安全箱における1秒あたりの通過区画数をTable 32にまとめた。分散分析の結果、実験日の効果がみられ[F(1,54)=8.13, p<0.01]、両群とも5日目の通過区画数は3日目よりも有意に減少した。しかしながら、処置の効果や性差は得られなかった。

考 察

本実験の結果は、新生仔期6-OHDA投与ラットが統制群と同様に受動的回避学習を習得できたことを示している。いずれの測度においても6-OHDA投与の効果は観察されず、実験群でも1回の電気ショックの導入によってその場所を回避する反応が生起した。第4章でみられた6-OHDA投与ラットの過活動が、注意の欠損や脱抑制を伴うものであるならば、本実験でも通過区画数の増加や入室潜時の減少などが観察されたはずである。しかしながら、本実験でみられた実験群の遂行行動は統制群と差がなく、自発活動においては過活動の傾向をもつラットであっても、条件性の反応抑制は生起することが確認された。また、両群とも5日目の入室潜時が比較的短い、他の研究からも受動的回避学習におけるF344系の反応潜時は短いことが報告されているので(古川ら, 1987)、これは本実験で用いたF344系ラットの行動的特徴であると思われる。

以上、実験9から実験15までの結果から、新生仔期6-OHDA投与ラットにみられるシャトル回避学習の習得障害は、電気ショックからの逃

回避反応として不適切なリアリングが優位であるためと思われ、回避学習におけるCS-U S連合および嫌悪性の記憶に関しては、6-OHDA投与によって影響を受けないと結論できる。

5.3 報酬性学習

5.2節では、嫌悪性学習課題における新生仔期6-OHDA投与ラットの遂行行動について検討してきた。しかしながら、学習行動の分析においては報酬性学習課題の遂行を省くわけにはいかない。前節でみてきたように、回避学習では運動反応の遂行に重点が置かれており、どれだけ速く正しい反応ができるかということが学習にとって重要であった。しかしながら、そこには動物がある目標に到達するためにどのような能率的な行動方略をとるかという視点は欠けている。

これまで、新生仔期6-OHDA投与ラットの報酬性学習について調べた研究は少なく、その内容は①オペラント学習、②条件づけ、③迷路学習の3種類に分けられる。まず①のオペラント学習に関してであるが、単純なFR1スケジュールではレバー押し反応の確立までに6-OHDA投与群は有意に長い時間を要しているものの(Heffner & Seiden, 1983)、これは後でふれるように、学習の遅れというよりも遂行の遅れによると考えられる。より複雑なランダム・インターヴァル・スケジュール下では統制群との間に反応数の差はみられず(Levine et al., 1980)、成体時6-OHDA投与ラットのデータを考慮してみても(e.g. Cooper et al., 1972)、一般に6-OHDA投与によってオペラント学習は影響を受けないと考えられている。

次に②の条件づけについては、7日齢という早い時期にミルクとおいの条件づけをおこなったところ、6-OHDA投与ラットではミルクと

条件づけしたCSを選択した割合が少なかったという結果が得られているが(Weldon et al., 1982; Wool et al., 1987)、用いたかおりによって結果が異なってくるなど、解釈に困難な点も多い。さらに、発達期以降のラットを用いた検討がされていないので、この条件づけの低下がどの程度まで一般化できるかについては疑問視されている。

最後に、③の迷路学習に関してであるが、近年、迷路学習を用いて新生仔期6-0HDA投与ラットの学習行動を研究した報告がまとめて発表されている。オペラント学習とは異なり、迷路学習では遂行の障害を選択の障害から分離することができるため、学習障害の分析には適している。本節では、迷路学習の中でもラットのもつすぐれた空間能力を基盤として考案された放射状迷路学習とT迷路学習を用いて、報酬性学習に及ぼす新生仔期6-0HDA投与の効果を検討した。

5.3.1 8方向放射状迷路学習

放射状迷路とは中央にプラットフォームがあって、そこから放射状に複数のアームが張り出したもので、OltonとSamuelson(1976)によってこの迷路でのラットの餌取り行動が詳細に報告されている。一般に、ラットはwin-shiftとよばれる方略をとり、一度餌があった場所にはしばらく行かない。このような行動がとれるのは、ラットに餌のある場所やかつてあった場所を記憶する能力が備わっているためであると考えられる。例えば、8方向放射状迷路学習では、通常、1日1試行ずつ1・2週間の訓練で最初の8選択中7選択以上を正選択できるようになり、このように短期間で急速に学習できる背景には、放射状迷路と自然界における採餌場面との類似が関係していると思われる。また、一般にラットは視覚が劣っていて嗅覚が優れているといわれるが、放射状迷路学習の手掛

りとしては嗅覚ではなく視覚手掛りを用いていることが実証されている (Olton & Samuelson, 1976)。その際、隣接したアームを選ぶといった迷路内手掛りを利用した方略ではなく、窓や壁や電灯のような迷路外手掛りが関係していると思われるような、不規則な選択パターンを示すことが知られている。したがって、放射状迷路学習を効率よく遂行するには、高度な視覚的空間記憶の利用が要求される。

5.3.1.1 8-baited-arm条件【実験16】

新生仔期6-0 H D A 投与ラットの放射状迷路学習をおこなった研究はこれまで2件報告されているが、その結果は一致しているとはいえない。Pearsonら(1984)は8方向放射状迷路学習を35日齢から1か月間おこなっているが、新生仔期6-0 H D A 投与群のほうがむしろ正選択率が高いという結果を得た。これに対して、Archerら(1988)の研究では、同じ8方向放射状迷路課題において、8つすべての餌を取るまでの潜時や誤選択は6-0 H D A 投与群のほうが多いという結果を得ている。しかしながら、前者の実験が10日間の馴化訓練期間を含む30日にわたっているのに対して、後者の実験は64・65日齢の2日間だけであり、行動の異なった側面を測定しているともいえる。そこで、本実験ではまず標準的な8方向放射状迷路学習を1週間以上にわたって実施し、6-0 H D A 投与ラットの採餌行動を観察した(岩崎・高砂, 1986a; 高砂, 1984; 高砂・岩崎, 1984)。

方 法

1)被験体

72日齢のF344/Ducrj系ラットの雄19匹(実験群10匹、統制群9匹)と雌18匹(実験群8匹、統制群10匹)を用いた。72日齢時の体重には、新

生仔期6-OHDA投与による差はなかった。

2)薬物投与

3日齢と6日齢に、実験1と同様の薬物投与をおこなった。

3)装置

8方向放射状迷路は高さ50cmの高架式迷路で、中央のプラットフォーム（直径37cm）から8本のアーム（60×12cm）が放射状に張り出しており、各アームの先端には報酬を置く窪み（餌皿）が設けられていた。装置は灰色の塩化ビニル製で、装置中央の照度は約135lxであった。

4)手続き

72日齢から全被験体に食餌制限をおこない、制限前の85-90%の体重を維持するようにした。放射状迷路学習の訓練は80日齢から開始したが、あらかじめ訓練開始4日前から1日5分間のハンドリングをおこなった。訓練にあたっては8本のアームの餌皿全部にペレット（50mg）を置き、被験体がペレットを8個全部取り終わるか、あるいは10分間が過ぎるまでを1試行として、被験体を選択したアームの順序を記録した。各試行において、未選択のアームを選択した場合を正選択、既選択のアームを選択した場合を誤選択とした。訓練は1日1試行おこない、最初の8選択中7選択以上が正選択である試行が5日連続することを学習基準として(Olton & Samuelson,1976)、この学習基準に達するまで訓練を続けた。なお、学習基準に到達した後も食餌制限を続け、被験体が基準に達してから10日目に1試行だけ保持テストをおこなった。

結 果

1)学習基準に到達するまでに要した試行数

Table 33に、放射状迷路学習の学習基準に到達するまでに要した試行

Table 33 Mean number of trials to learning criterion (above), trials to well-performed trial (middle) and net trials to criterion from well-performed trial (below).

Data are expressed as mean with SD.

Treatment	Male	Female	6-OHDA effect
Trials to learning criterion			
Vehicle	6.3±3.7	5.8±3.8	
6-OHDA	9.6±4.9	9.5±4.3	p<0.05
Trials to well-performed trial			
Vehicle	1.1±0.3	1.4±0.5	
6-OHDA	2.2±0.6	2.5±1.3	p<0.01
Net trials from well-performed trial to criterion			
Vehicle	5.2±3.8	4.4±3.9	
6-OHDA	7.4±4.5	7.0±4.4	N.S.

Note: Well-performed trial was defined as the first trial from which the animal showed the stable arm-choices and reward-consumption throughout trainings until the learning criterion was attained.

数を示した（上段）。処置×性の2要因の分散分析をおこなったところ、処置の効果がみられ $[F(1,33)=5.98, p<0.05]$ 、実験群は統制群よりも学習基準までにより多くの試行数を要した。

しかしながら、学習の初期の段階では、被験体は装置に十分に慣れていないために、アームに入っても途中からプラットフォームに戻ったり、アームの先端によっても報酬を取らないことがしばしば観察された。そこで、被験体が途中で引き返すことなくアームの先端に行って報酬を取るようになる完成試行（well-performed trial）までの試行数と、この完成試行から学習基準に達するまでの試行数とに分けて、Table 33の中段と下段にまとめてみた。完成試行までの試行数は実験群のほうが有意に多かったが $[F(1,33)=16.72, p<0.01]$ 、完成試行から学習基準までに要した試行数には統計的な差は認められなかった。

2) 保持テストの結果

学習基準に到達した10日後の保持テストでは、最初の8選択中に正選択したアームの数に有意差は認められなかった（平均正選択率±標準偏差：実験群雄 7.4 ± 0.2 、雌 7.3 ± 0.2 、統制群雄 7.0 ± 0.3 、雌 7.0 ± 0.3 ）。

3) 隣接アームの選択傾向

Pearsonら(1984)は、放射状迷路課題において選択したアームがどの程度隣接しているかを表わすC値というものを算出し、6-0 HDA投与群が有意に高いC値を示していたことを報告している。本研究でも、彼らの算出方法に従って、隣接アームの選択傾向を検討してみた。

その結果、両群のC値には有意差がなく、隣接アームの選択傾向は両群とも同じであることが示唆された（C値の平均±標準偏差：実験群雄 0.37 ± 0.24 、雌 0.30 ± 0.32 、統制群雄 0.31 ± 0.16 、雌 0.35 ± 0.21 ）。

考 察

実験16の結果から、新生仔期6-OHDA投与ラットにみられる放射状迷路学習の習得の遅れは、学習の初期の段階に起因するものであることが認められた。学習初期の装置への慣れの段階で、6-OHDA投与ラットはより多くの試行を必要とすることが示唆されたことは、実験2で示唆された新奇場面に対する慣れの阻害を裏付ける結果となった。またこの結果は、2日間だけの放射状迷路テストをおこなったところ6-OHDA投与群は8つ全部の餌を取るまでの時間が統制群よりも長かったというArcherら(1988)の報告に一致する。彼らの研究はいわば学習訓練の初期の段階だけを分析したことになるが、迷路学習に先だって、この放射状迷路を用いて通過区画数とリアリング数を調べており、通過区画数は多いがリアリング数が少ないという結果を得た。Archerらはこの結果について、より探索的な活動と考えられるリアリングが少なかったことから、6-OHDA投与ラットでは過活動の傾向がある一方、探索行動が減少していると解釈した。本実験では厳密な行動観察記録をおこなわなかったものの、実験群ラットでは訓練1・2日目に1本のアームの中を往復する行動が典型的にみられ、やはり過活動の傾向がある反面、探索行動が減少していると考えられる。

HeffnerとSeiden(1983)は水強化によるFR1スケジュール下のオペラント反応の習得過程を検討し、6-OHDA投与ラットの習得の遅れを報告している。しかし、結果をみるかぎり、この阻害効果は訓練の初期に顕著であって、訓練後期には統制群との反応率の差が消失していた。したがって、本実験の結果を考えると、彼らの結果は学習障害というよりもオペラント箱に対する慣れの阻害であるとみなすこともできよう。

一方、完成試行から学習基準までの試行数は差がなかったことから、

新生仔期6-OHDA投与が成体時の空間学習にはほとんど阻害効果をもたないことが考えられる。Pearsonら(1984)の研究ではむしろ6-OHDA投与群の正選択率が高かったが、彼らの研究では10日間の馴化期間のあとに20日間のテスト期間を設けており、分析の対象となったテスト期間のデータを得た時点では学習初期の慣れの遅れの効果は消えていたと思われる。加えて、Pearsonらの研究では6-OHDA投与ラットは隣接したアームを選ぶ傾向がみられた。本実験ではそのような結果は得られなかったが、おそらく十分な長さの訓練をおこなうことで、6-OHDA投与群の選択方略が変化する可能性がある。

5.3.1.2 4-baited-arm条件 [実験17]

実験16では8本のアーム全部に報酬があるという条件で6-OHDA投与ラットの学習能力を検討し、学習能力が劣っているとはいえないという結論を出した。しかしながら、この課題では容易すぎるために学習能力の阻害が出現しにくかったとも考えられる。またPearsonら(1984)の研究でみられたような隣接アームの選択傾向も学習成績に大きく影響する可能性がある。こうした選択方略の影響も排除するために、実験17では8本のアームのうち特定の4本のアームにのみ報酬を置くという課題を用いて、新生仔期6-OHDA投与ラットの迷路学習能力を長期にわたって検討した(岩崎・高砂,1986b)。

方 法

1)被験体

108日齢に達したF344/Ducrj系ラットの雄28匹(実験群15匹、統制群13匹)と雌21匹(実験群9匹、統制群12匹)を用いた。この日齢では、

実験群と統制群の間に体重差はみられなくなっていた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

実験16と同じ8方向放射状迷路を用いた。

4)手続き

迷路学習訓練は115日齢から始めた。その1週間前の108日齢から食餌制限をおこない、被験体の体重を制限前の85-90%になるように調節した。また、訓練4日前から1日1匹あたり5分間のハンドリングをおこなった。

迷路学習にあたっては、被験体ごとにあらかじめ8本のアームのうち4本のアームを選んで、それらのアームにのみ餌ペレット(100mg)を1こずつ置くようにした。あとの手続きは実験16と同じであったが、本実験では学習基準を設けずに、1日1試行の訓練を50日間おこない、被験体が選択したアームとその順序、1試行にかかった時間を記録した。

本実験では、餌があるアームに入って餌を食べた場合を正選択、もともと餌の置かれていないアームに入った場合や、既に餌を取ってしまったアームを選択した場合を誤選択とした。

結 果

1)最初の4選択における正選択数の推移

Fig.36に各試行の最初の4選択における正選択数の変化を表わした。処置×性×試行ブロックの3要因の分散分析をおこなったところ、ブロックの有意な効果が得られ[F(9,405)=78.25, p<0.01]、訓練が進むにつれて正選択数が増加することがわかった。しかし、処置や性による差はみ

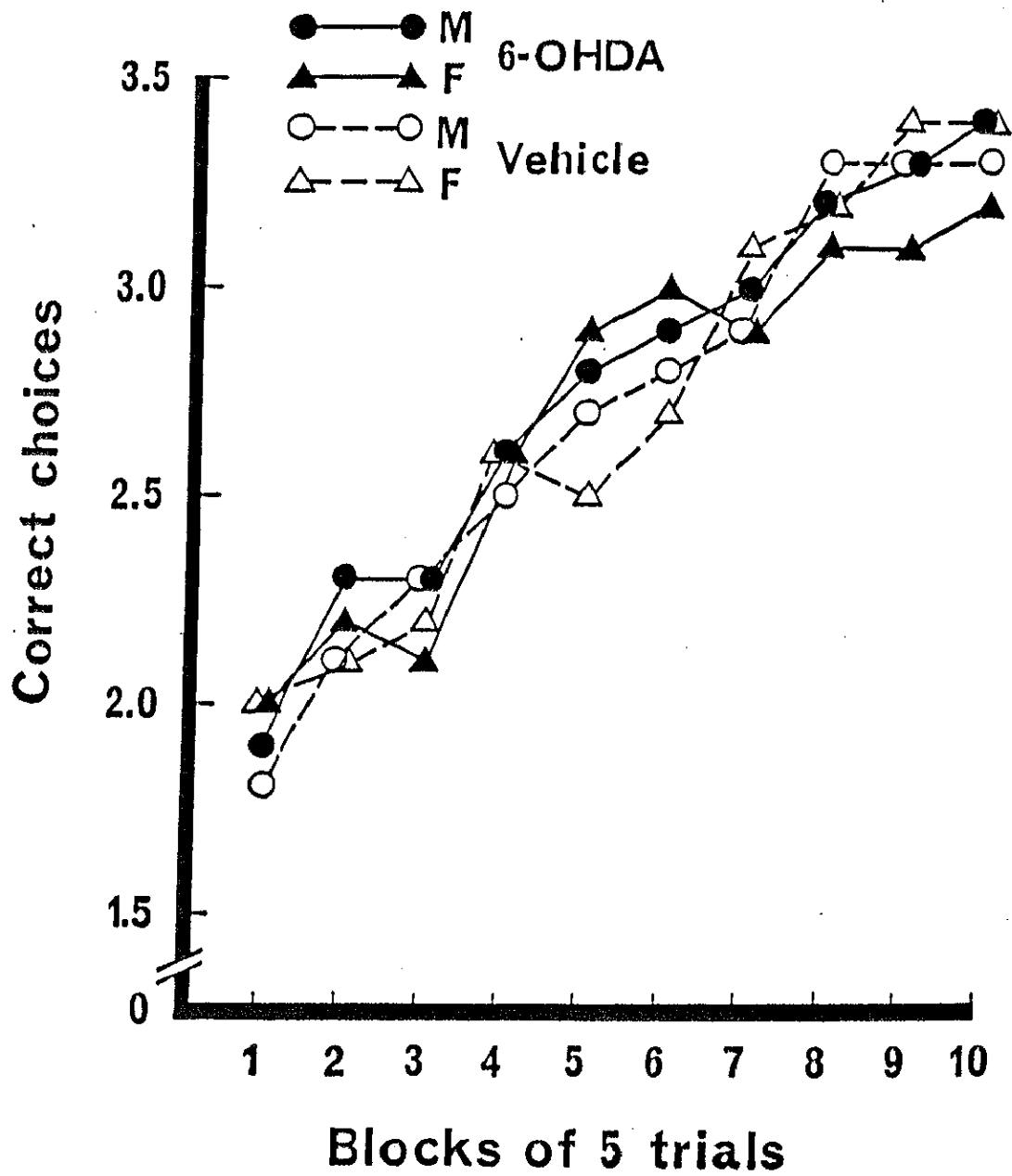


Fig.36 Mean number of correct choices in first 4 choices in Experiment 17.

M: male, F: female.

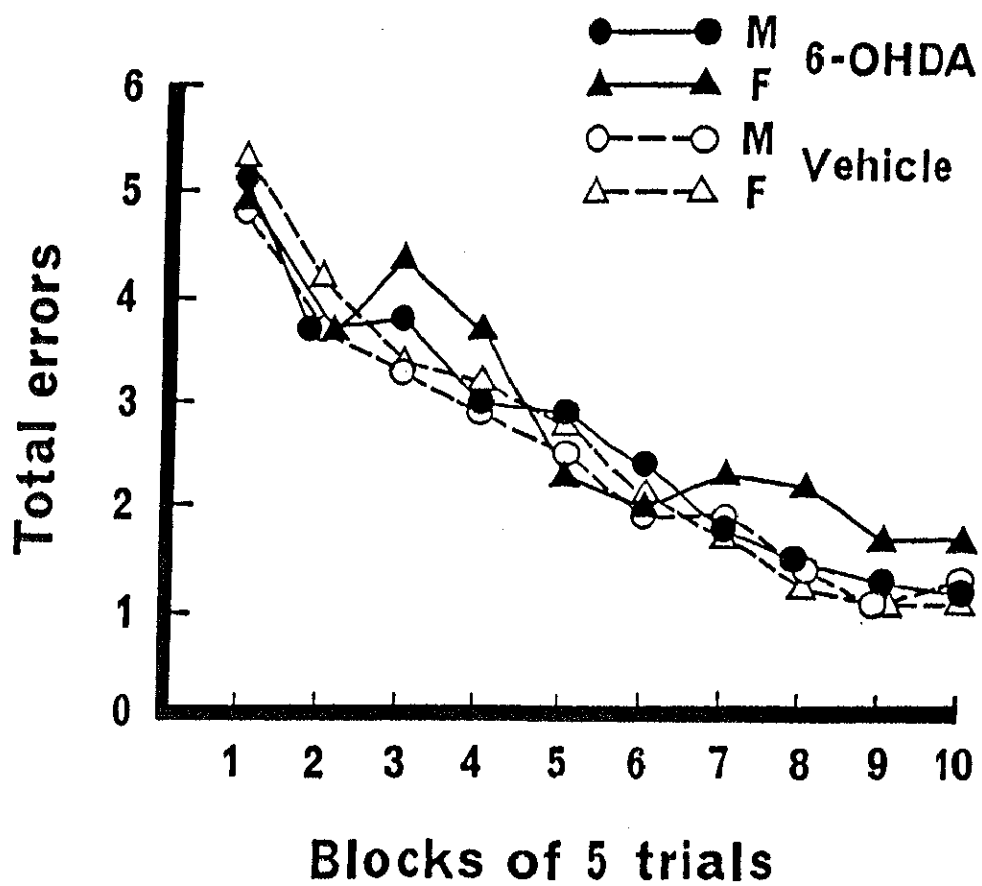


Fig.37 Mean number of total error choices in Experiment 17.

M: male, F: female.

られなかった。

2) 総誤選択数の推移

1 試行において、総選択数から正選択数を除いたものを総誤選択数として、その推移をFig.37に示した。分散分析をおこなったところ、ブロックの主効果のみが得られ[F(9,405)=78.86, p<0.01]、訓練が進むにつれて総誤反応数は減少した。しかし、処置や性による差はみられなかった。

3) 走行時間

最初の5試行（第1ブロック）と最後の5試行（第10ブロック）における平均走行時間をTable 34に示した。平均走行時間とは、1試行に要した時間を総選択数で割ったもの、すなわち1選択あたりの平均時間を対数変換したものを表わす。分散分析をおこなった結果、最初の5試行

Table 34 Mean running time (log sec) per choice.

Each block includes five trials.

Trials	Vehicle		6-0HDA	
	Male	Female	Male	Female
Block 1 (trial 1-5)	1.15	1.05	1.21	1.08
Block 10 (trial 46-50)	1.21	1.20	1.19	1.15

(第1ブロック)においては処置の効果はみられなかったが、性差が得られ $[F(1,45)=10.65, p<0.01]$ 、雌は雄よりも1選択あたりの走行時間が速かった。最後の5試行では性差も6-0 HDA投与による効果も認められなかった。

考 察

本実験では、正選択数にも総誤選択数にも6-0 HDA投与の効果はみられず、学習の遂行における差はまったくみられなかった。最初の4選択中3選択以上が正選択になるまでに30試行以上かかるほど、この課題は習得が困難な課題であったが、その理由の1つには、既述したようなwin-shiftというラットの餌取り方略が関係していると思われる。しかしながら、このような難しい課題において実験群の遂行が妨げられなかったことから、新生仔期6-0 HDA投与が放射状迷路学習を阻害するとは言いがたい。むしろ装置への慣れが十分であるならば、6-0 HDA投与ラットは統制群と同じレベルの遂行を示すであろうことが示唆された。

5.3.2 発達期左右弁別学習 [実験18]

実験11では、より若い時期においても回避学習の障害がみられるか否かについて検討したが、報酬性学習課題においても幼若期の学習能力の検討が必要である。特に、迷路課題では過活動が遂行に及ぼす効果を選択能力から分離することができるので、過活動が顕著な幼若期に迷路課題をおこなうことは妥当なことである。

最近、FeeserとRaskin(1987)は新生仔期6-0 HDA投与ラットが成体時のT迷路学習において作業記憶・参照記憶の双方における障害を示す一方で、発達期の自発交替学習における交替率が統制群よりも低いこと

を報告した。しかしながら、彼らの用いた自発交替学習では正反応に対して報酬を与えないので、学習というよりも生得的行動としての自発交替行動の研究という色合いが強い。そこで、成体ラットで学習行動を研究する場合と同様の課題を使用して、新生仔期6-0 HDA投与ラットの発達期の学習行動について検討することが求められる。

その際、考慮しなければならない点がいくつかある。まず、この時期のラットはまだ母乳によって栄養を得ているため、成体と同じような固型ペレットを報酬として用いることはできない。母乳を報酬とすることも考えられるが、そのためには吸乳を制限することが必要となり、これでは発達そのものに与える影響も大きいであろう。また、実験2で観察されたように、四肢の協応のとれた歩行運動が出現するのは2週齢以降であり、それ以前に不用意に電気ショックなどを用いることはこの協応運動の発達を損ないかねない。

そこで、本実験では迷路課題としてT迷路における左右弁別課題を用い、報酬としてはホーミング(homing)を用いることにした。ホーミングとは母親や飼育ケージの近くへ戻ることを意味し、これまでもT迷路やY迷路のアームを正しく選択すると、巣に戻れたり麻酔がかかった母ラットに接触できたりするような設定で仔ラットの学習行動を調べた研究がいくつかあり(Blue & Ross,1982; Bulut & Altman,1974; Panksepp & DeEskinazi,1980)、特に開眼後にあたる2週齢以後の仔ラットがホーミング課題を見事に遂行することが知られている。本実験では、過活動がみられる2週齢以後の発達期において、ホーミングを報酬とした左右弁別学習課題に及ぼす新生仔期6-0 HDA投与の効果を調べた(高砂・岩崎,1988c,1990a)。

方 法

1)被験体

F344/Ducrj系ラット7リターの仔である雄22匹（実験群8匹、統制群14匹）と雌25匹（実験群14匹、統制群11匹）を用いた。

2)薬物投与

2日齢と4日齢に、実験2と同様に薬物投与をおこなった。

3)装置

学習にはT迷路と目標箱から成る装置（Fig.38）を用いた。目標箱は透明の塩化ビニル製で、金網で仕切られた飼育ケージ・エリアとゴール・エリアの2つのエリアから成っている（Panksepp & DeEskinazi,1980）。飼育ケージ・エリアにはおがくずが敷いてあるほか、餌箱や水びんも設置され、妊娠の確認後から母ラットとその仔ラットをリター別にこのエリア内で飼育した。T迷路は灰色の塩化ビニル製で、左右のアームの先にはそれぞれ穴（30×30mm）が開いており、ゴール・エリアの穴に通じていた。これらの穴には金網の扉がギロチンドア式に取り付けられており、正しいアームを選択した被験体が到達した際には、直ちに手で引き上げ、被験体を目標箱内に導くことができた。

飼育ケージを含む装置全体は実験室内に置かれていたが、飼育室と同じように12時間の明暗サイクルが保たれた。

4)手続き

原学習訓練は18日齢から始めた。各被験体について左右どちらのアームを正選択とするかはあらかじめ決めておき、1日10試行の訓練で2日あわせて20試行中17試行（85%）以上が正選択という習得基準に達するまで訓練を続けた。正選択をした被験体はゴール・エリア内で金網越しに母ラットと接触することができたが、誤選択をした場合にはT迷路か

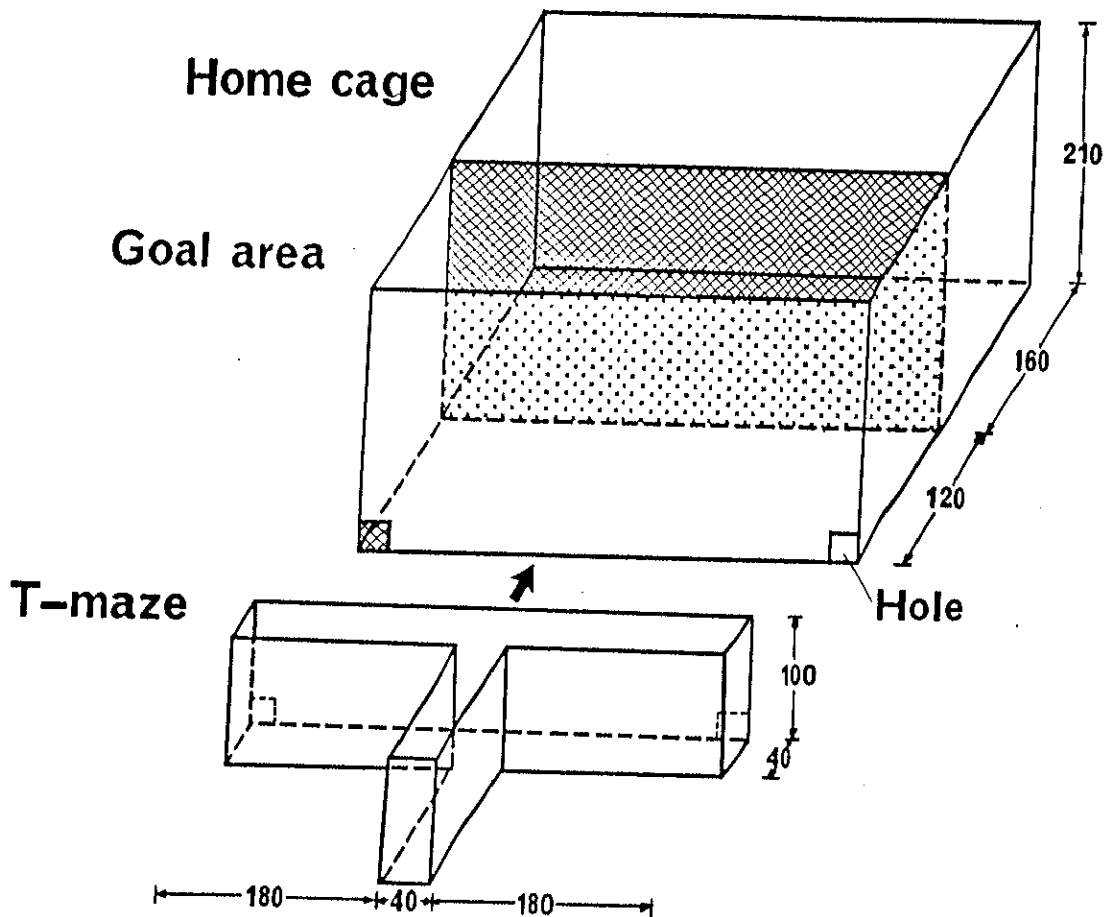


Fig.38 The apparatus employed for the right/left discrimination learning in Experiment 18. A gray T-maze was attached to the transparent box, and rats could enter into the goal area through the hole at the far-end of the pre-determined arm of T-maze.

Numbers in the figure indicate length in mm.

ら取り出されて別の隔離箱へ約1分間放置された。

習得基準に達した被験体は、その翌日から逆転学習に移り、原学習時とは反対のアームを正選択とした訓練を1日10試行受けた。逆転学習における習得基準は1日10試行中8試行以上が正選択であることとした。左右弁別学習の原学習は29日齢まで、逆転学習は30日齢までおこない、基準に達しなかったラットもそこで訓練を打ち切った。

この左右弁別学習で報酬となるものは、飼育ケージへの接近、金網越しの母ラットとの接触、おがくずや母親のにおいなどであるが、離乳可能な日齢である3週齢に達した時点からは、固型飼料もゴール・エリア内に置くようにした。

結 果

1) 習得基準に到達するまでに要した日数

原学習と逆転学習において習得基準に達するまでに要した平均日数をFig.39に表した（習得基準の判断に要した2日分は除いてある）。実験群のうち雄1匹と雌2匹の計3匹が29日齢までに習得基準に達しなかったため、これらのラットの習得日数は13日として計算した。処置×性の2要因の分散分析をおこなったところ、原学習[F(1,43)=10.73, p<0.01]と逆転学習[F(1,40)=5.86, p<0.05]のそれぞれにおいて処置の主効果がみられ、実験群は統制群よりも習得により長い試行数を要することが明らかになった。

2) 正選択率の推移

訓練を開始してからの正選択率の推移をFig.40に示した。この図ではいったん習得基準に達した被験体については、それ以後のすべての試行で正選択したと仮定して計算してある。原学習のデータのうち、前半の

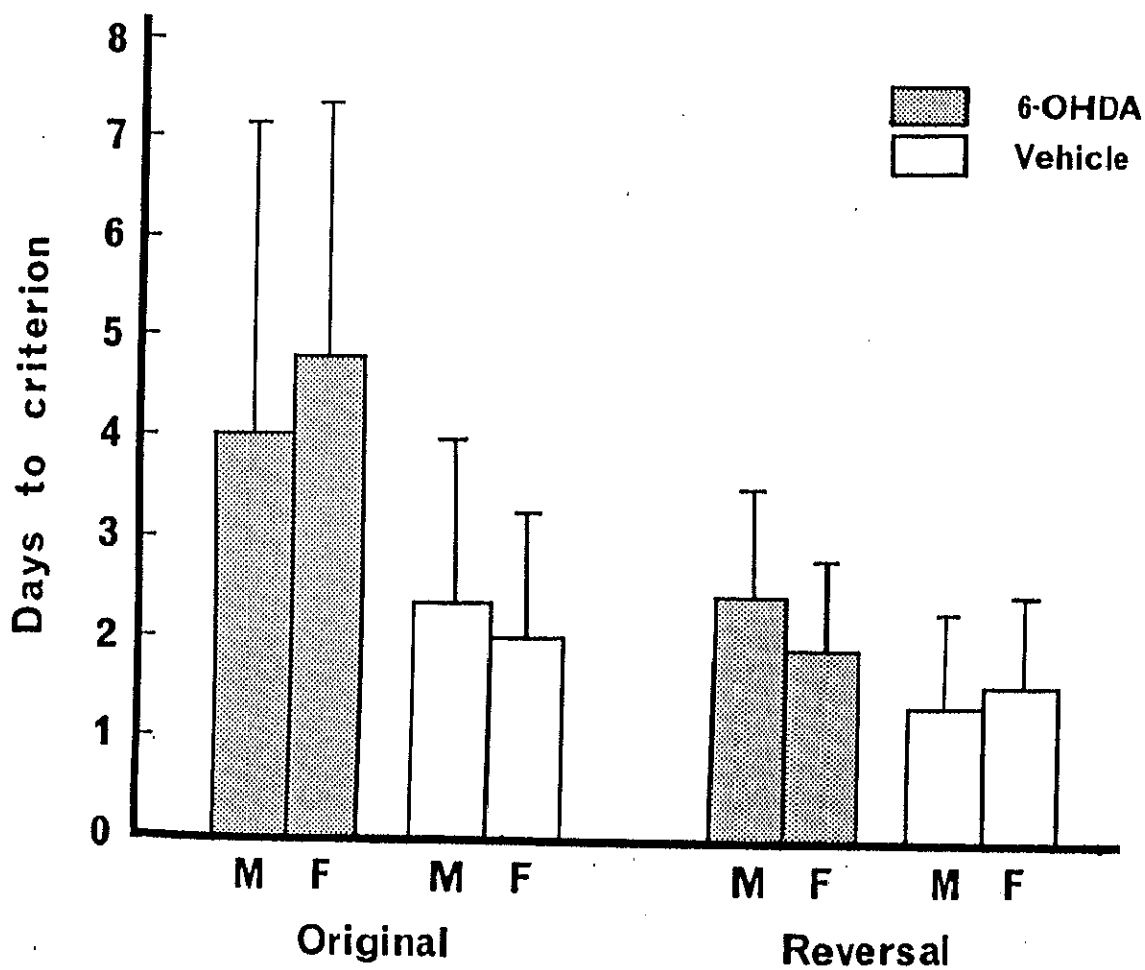


Fig.39 Mean number of days (with SD) to learning criterion in Experiment 18. Trainings were begun at Day 18 and 10 trials were conducted a day. M: male, F: female.

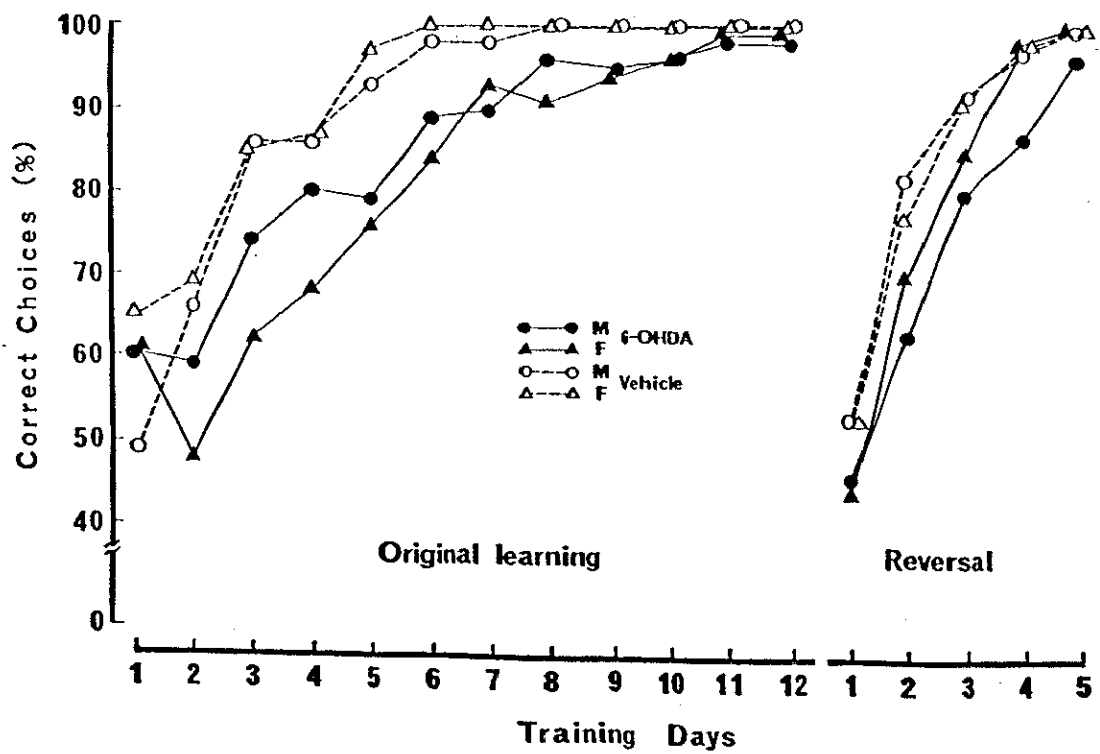


Fig.40 Mean percent of correct choices as a function of training days in Experiment 18.

M: male, F: female.

6日間における正選択率について分散分析をおこなったところ、処置[F(1,43)=10.73, $p<0.01$]、実験日[F(5,215)=38.56, $p<0.01$]、および処置×実験日の交互作用[F(5,215)=3.11, $p<0.05$]について有意差が得られ、実験群の正選択率の上昇が統制群に比べて緩やかであることが認められた。そこで、訓練初期の6日間の正選択率について実験日ごとに分析したところ、訓練1日目では実験群と統制群の間に正選択率の差はみられず、2日目[F(1,43)=4.55, $p<0.05$]以降は一貫して実験群の正選択率が低いことがわかった。

逆転学習のデータについても同様に正選択率の分析をおこなったところ、処置[F(1,40)=7.93, $p<0.01$]と実験日[F(4,160)=143.92, $p<0.01$]の主効果が得られ、全体的に実験群の正選択率が低いことが示された。しかしながら、処置×実験日の有意な交互作用は得られず、学習曲線としては両群とも同じように選択率を増加させていったことが示唆された。さらに、逆転学習に移行した1日目の正選択率については群間に差が認められず、正選択率に有意な処置の効果がみられたのは2日目[F(1,40)=9.08, $p<0.01$]のみであった。

3) 走行潜時

原学習訓練の1日目と原学習訓練が習得基準に達した2日間の平均走行潜時について分析したが、処置や性の効果は認められなかった。

考 察

実験群は、左右弁別の原学習および逆転学習を習得するために、統制群よりも多くの日数を要したが、訓練開始時の正選択率には差がなかったことから、習得の速度に差があることが考えられる。習得が全体的に遅れる要因として、報酬に対する反応性（報酬価）の変化と過活動によ

る干渉などが考えられるが、本実験の結果はこれらの要因の関与に関して否定的である。

これまでも報酬価に関する脳内DA系の関与が示唆されてきたが、そのほとんどが成体における餌報酬行動や脳内自己刺激行動を指標としている(Beninger, 1983)。それに対して、本実験では報酬としてホーミングを用いた。ここで報酬となると考えられる母親との間接的な接触や飼育ケージのにおいなどが、離乳が可能になる3週齢を過ぎても報酬として十分な効果をもつかどうかは疑問視されるかもしれない。宮本(1987)の研究によると、仔ラットが空腹に対して摂食反応を示すようになるのは、一般にラットの離乳可能な日齢と考えられている20・21日齢ごろである。そこで、本実験でも21日齢時から固型飼料をゴール・エリアに置くようにしたが、Fig.40の正選択率の学習曲線を見るかぎりでは、報酬の変更が学習に大きく影響したとは考えられない。また、ホーミングが報酬となるために必要な母仔関係や嗅覚の発達については、これらが新生仔期6-0 HDA投与によって変化しないという報告もある(Concannon & Schechter, 1983; Weldon et al., 1982)。本実験の実験デザインの原型となったPankseppとDeEsquinazi(1980)の研究では、morphineを投与するとこのホーミングを報酬とする左右弁別学習の習得が遅れることを報告しており、彼らはこの結果をmorphineの投与によって嫌悪性の孤立状態が低下し、母ラットへのアタッチメントの動因が低下したためであると解釈した。本実験では、常に積極的にゴール・エリアへ入ろうとする行動が観察されており、6-0 HDA投与によってホーミングの報酬価が変化したとは考えられない。

次に、過活動の影響であるが、確かに実験2にみられたように、生後2・3週齢では実験群に著しい過活動の傾向がみられる。しかし、この

ような過活動の傾向が弁別学習に関与している程度は少ないと考えられる。その理由として、訓練開始時の正選択率および走行潜時は群間で差がなく、平均正選択率も常に50%以上を保っていること、逆転学習へ移行の際にも固執が生じずに比較的速やかに逆転が生じていることなどが挙げられる。これに関連して、自発的交替反応自体が6-O HDA投与によって影響を受けるとするFeeserとRaskin(1983)の報告では、装置を新奇なものに変えた条件でのみ影響を受けるのであって、自発的交替自体の障害というよりもむしろ新奇な刺激によって干渉を受けやすいためであると解釈される。

ところで、発達期のラットでは、単純な受動的回避学習や自発的交替学習において、熟知した環境刺激（おがくずのにおいなど）の存在によって学習成績が上昇することが知られている(Smith & Spear, 1978)。このような環境刺激の影響は成体ラットではみられない。したがって、一般に、幼若なラットにおいては学習場面に対する慣れ(habituation)のプロセスが未熟であり、新生仔期6-O HDA投与によってこのプロセスがさらに障害された結果、本実験の左右弁別学習の習得が遅れたとも解釈できよう。ここで再び注目したいのが、注意の障害である。第4章でみてきたように、自発活動における過活動の現象の根底には慣れの阻害がある。ところで、慣れは学習の最も基本的な型であり、その過程の基盤は刺激の弁別から成っている。新生仔期6-O HDA投与ラットの学習が遅れたのが、学習に必要な刺激弁別能力が低下していること、すなわち弁別に必要な注意のプロセスが損なわれているためであるとすれば、学習の初期にのみ障害が顕著なことも説明できる。OkeとAdams(1978)がおこなった成体時の弁別学習では、弁別刺激に妨害刺激が加えられて弁別が困難になったときにのみ新生仔期6-O HDA投与ラットに学習障害が

認められており、彼らはそれを注意の障害であると解釈した。

本実験の結果だけでは、単純な記憶障害という解釈を否定することはできない。しかしながら、実験16・17の結果を考え合わせると、新生仔期6-0 HDA投与が空間記憶に障害をもたらすとは考えにくい。

5.4 第5章のまとめ

本章では、新生仔期の6-OHDA投与がラットの学習行動にどのような影響を与えるかについて、嫌悪性学習課題（5.2節）と報酬性学習課題（5.3節）を用いて検討した。

まず嫌悪性学習課題では回避学習を課題として用いた。6-OHDAを投与された実験群はシャトル回避学習の習得が著しく劣っており（実験9）、脳内DA量を増加させるL-DOPA処置もこのシャトル回避学習の習得障害を改善させることはできなかった（実験10）。また、このシャトル回避学習の習得障害は6週齢という若齢時から成体時に至るまで観察され、統制群でみられたような成長に伴う回避学習の遂行の改善は実験群では観察されなかった（実験11）。シャトル回避学習の障害においては、要求される逃避・回避反応である走行反応の生起が群間で異なっており、統制群では速やかに走行反応が生起したが、実験群では電気ショックに対してリアリングが頻繁に生起することが観察された（実験9-11）。そこで、リアリングを逃避・回避反応とするリアリング回避学習課題をおこなったところ、実験群と統制群の間に回避反応数の差はみられなかった（実験12）。同課題にフィードバック信号を導入して習得の促進を図った追試においても両群に遂行の差はみられず（実験13）、またシャトル回避学習課題よりも容易とされてきた一方向能動的回避学習の習得においても障害がみられ（実験14）、能動的回避学習において

逃避反応パターンの形態が重要であることが示唆された。さらに、受動的回避学習において習得の阻害がみられなかった（実験15）ことから、嫌悪場面の記憶に障害があるとはいえないこと、過活動が反応の抑制に影響しているとはいえないことが明らかとなった。

報酬性学習課題においては、8方向放射状迷路学習課題において実験群に習得の遅れがみられた（実験16）。しかしながら、その習得の遅れは学習の初期の段階にのみみられ、装置への慣れの低下を反映していると考えられたため、さらに課題を難しくして8本のうち4本のアームに報酬を置いたところ、習得には群間でまったく差がみられなかった（実験17）。また、発達期の学習を調べるために、ホーミングを報酬とした左右弁別学習課題をおこなったところ、実験群では習得に遅れがみられた（実験18）。この習得障害は、報酬値の減少や過活動の干渉などによっては結果が解釈できず、8方向放射状迷路学習の場合と同じように装置への慣れの低下が関与していると思われる。

このように、回避学習においては走行反応を要求される能動的回避学習でのみ習得障害がみられたが、迷路学習においては空間記憶の阻害と考えられる習得障害はみられなかった。概して、新生仔期6-0 HDA投与ラットの学習行動においては、連合や記憶という側面は無傷であったが、危急時に要求される能動的反応を組み立てる能力や新奇な場面において適切な行動方略をとる能力に顕著な障害が認められた。

第6章 総括的考察

6.1 慣れの低下と注意障害

新生仔期6-0HDA投与ラットの行動において、過活動と学習障害が発達のさまざまな時点で認められた。この2つの現象には、考えられる共通の基盤がある。それは、これまで「慣れの低下」として一括して呼んできたものである。慣れ(habituation)とは、刺激提示の反復に伴って反応の生起が減少していくことと定義され、学習の最も単純な型とみなされている。近年、めざましく発展した学習の神経化学的研究は、アメフラシ(*Aplysia californica*)という単純な行動様式しか持たない軟体動物の慣れのメカニズムの解明が発端となっており(Quinn, 1984)、動物の学習行動において、慣れはごく基本的な現象と考えられる。

行動的に観察される慣れという現象は、ある環境内に提示された刺激から情報を抽出する作業が終了したことを意味する。慣れの抑制すなわち脱慣化(dishabituation)を導くものは、新たな情報をもった新奇な刺激の存在である。新奇な場面における移動活動やリアリングは、空間内の情報収集行動の側面をもつと考えられるため、従来、移動活動やリアリングは探索活動の指標として用いられてきた。しかしながら、本研究でみられたような長時間にわたって持続する活動を、探索活動ないしは情報収集活動が増加したものとみなすことには疑問がある。むしろ、情報収集が不完全であるために、いつまでも移動活動が減少しないと考えたほうがよいかもしれない。実験16の放射状迷路学習でみられたような訓練初期の選択数の減少は、明らかに環境の情報収集が不完全であることを示している。また、装置内の探索期間が比較的長かった受動的回避学習(実験15)で障害がみられなかったことや、50日間という長期にわ

たっておこなった放射状迷路課題（実験17）では習得にまったく差がみられなかったことは、学習の初期の段階における実験装置内の探索が十分に保証されるならば、6-OHDA投与が学習へ及ぼす影響は軽減される可能性を示しているといえる。

第1章でもふれたが、新生仔期6-OHDA投与ラットは長年、注意欠陥障害症候群のモデルといわれ、多動の生起、注意の障害、学習障害がその主要な共通点であると考えられてきた。動物実験ではなかなか「注意」という概念を実験的に立証するのが難しいが、注意を「情報収集のための行動への切り替えとその行動の持続」と定義すれば、6-OHDA投与ラットにみられるような絶え間なく非効率的な情報収集を注意の欠陥とみなすこともできよう。

6.2 活動性レベルの亢進

探索活動や情報収集活動への影響とは別に、6-OHDA投与ラットでは活動性レベルの亢進もみられた。実験8でみられたような10日間におよぶ高いレベルの移動活動はその典型である。ところで、amphetamineなどの中枢興奮薬の効果は、一般に、高い移動活動性を惹起する一方で探索活動は増加しないと考えられており(File & Wardill, 1975)、このような中枢興奮薬の移動賦活効果と6-OHDA投与ラットにみられる移動活動の増加とは構造的に類似しているのかもしれない。興味深いことに、視野内に提示された信号を検出する課題でamphetamineは注意の切り替えを阻害するという研究もあり(Robbins et al., 1986)、DA作動系の賦活と脳内DAの潤渇が同じような効果をもつ可能性がある。

このことは、さらに、新生仔期6-OHDA投与によってなぜ過活動がみられるのかという謎に目を向けさせる。これまで、いろいろな理論が

提唱されてきたが（高砂・岩崎,1987bを参照のこと）、現在のところ定まった見解はない。最近の研究では、なぜ過活動が生起するのかといった問題設定から、むしろなぜ新生仔期6-OHDA投与によってカタレプシーなどの運動障害が生じず（行動のsparing現象）、しかもDA作動薬やDA拮抗薬に対して逆説的な反応をするのかといった問題の設定へと姿勢が移ってきており、DA作動神経系の成熟過程と6-OHDA投与の効果がもたらす相互作用に関心が集まっているようである。本研究では薬物の効果や細胞化学的な分析にはほとんど触れていないが、現在でも、行動と細胞の両側面から新生仔期6-OHDA投与ラットの謎に迫る研究が少なからず報告されていることから、近い将来に新たな理論的枠組みが提出されることが期待できる。

6.3 嫌悪性刺激に対する反応

第5章の嫌悪性学習課題において、電気ショックに対するリアリング反応の生起が6-OHDA投与ラットで顕著に観察された。電気ショックという嫌悪性刺激を導入するとリアリング反応が増えることに関しては、脳内DA系がリアリングの生起の調節を司っているということもおそらく事実であろう。あるいは、新生仔期6-OHDA投与によって被験体の種特異的防御反応が変化したためであるかもしれない。しかし、リアリングに限らず、6-OHDA投与によって種々の運動反応の適切な切り替えができなくなるとも考えられる。これに関しては、中脳辺縁DA系を破壊すると、摂食行動から他の行動への切り替え(switching)がうまくいかなくなるという報告もある(Evenden & Carli,1985)。

この行動の切り替えは、先に述べたように注意の一側面として定義されうるものであるが、とくにストレス負荷状態で妨害されやすいと考え

られる。新生仔期6-OHDA投与ラットの成体時の放射状迷路学習や水迷路学習を研究したArcher(1988)らも、ストレスの負荷が多い水迷路課題などの学習場面では過活動による妨害的効果が増強するのではないかと考察している。最近の研究から、ラットを拘束などのストレス状態においた際に、副腎皮質から分泌するホルモンであるcorticosteroneが脳内の中脳辺縁系や中脳皮質系のDAの代謝回転を増加させることが報告されており(Imperato et al.,1989)、実際にストレスに対処するために脳内DA作動系が働くことが示唆されている。したがって、新生仔期6-OHDA投与ラットは、この中脳辺縁系や中脳皮質系のDA神経路が破壊されているので、ストレス負荷状態にうまく対処できないと考えられる。本研究において実験16や実験17のように成体時の学習場面と、実験18のような離乳前の母子分離状態の学習場面とでは、同じ迷路学習であっても被験体にかかるストレスの程度も異なると思われ、学習の阻害は後者において著しかった。

このように、電気ショックを与えたり、離乳前の仔ラットを母子分離状態にさらすなどの嫌悪性刺激や新奇性刺激が、新生仔期6-OHDA投与ラットの行動に妨害的で非適応的な方略をもたらすことが一貫して認められる。したがって、新生仔期6-OHDA投与ラットの行動特性は、ストレスフルな場面での行動方略の異常と結論される。

要 約

これまでの研究から、脳内dopamineを涸渇させる6-hydroxydopamine (6-OHDA)を新生仔期に投与したラットでは、生後2・3週齢の発達期に過活動(hyperactivity)が生じ、また発達期から成体時にかけて能動的回避学習に習得障害がみられることが報告されている。このように過活動と学習障害がみられることから、新生仔期6-OHDA投与ラットを注意欠陥障害症候群のモデルとする研究者も多い。しかしながら、これらの先行研究では、過活動に寄与する要因が特定できず、さらに回避学習の障害がどのような要因に起因するのかが考察されていないなど、不十分な点が多い。そこで、本研究では縦断的な視点と、学習課題における行動観察の導入を柱とした実験計画をたて、新生仔期6-OHDA投与ラットの活動性と学習行動を包括的に研究することを目的とした。

6-OHDAは2・4日齢にdesmethylinipramine前処置の後に脳室内投与(35 μ g/3 μ l/ventricle)したが、離乳時(分析1)と成体時(分析2)の脳内catecholamineの定量によって、この新生仔期6-OHDA投与によって線条体、皮質、中脳など、脳内のさまざまな部位でdopamineの選択的減少とそれに伴う代謝産物(DOPAC)の減少が確認された。また、norepinephrineには変化はみられなかったが、serotoninの濃度が線条体で上昇していることが認められた(分析3)。

活動性の研究では、発達期と成体時の活動性をさまざまな場面で測定して比較した。その結果、まず新生仔期6-OHDA投与ラットが、離乳前の発達期に過活動を示すことが確認された。この過活動は新奇な場面における高いレベルの移動活動によって特徴づけられ、単に移動した距離が長いというだけでなく、移動活動の生起時間も長いことがわかった

(実験1)。移動活動の出現レベルの高さは、時間に伴って移動活動がなかなか減少しないという「慣れ(habituation)の低下」を反映したものであり、移動活動とは対照的に無動状態は時間に伴ってなかなか増加しなかった(実験2)。また、これまでの個別観察場面と対照的な集団観察場面を用いて、過活動に及ぼす環境的要因の効果を調べたところ、過活動は母親や兄弟の存在する熟知した飼育ケージ場面ではみられなかったが(実験3)、兄弟ラットが他に1匹存在している場面では過活動は影響を受けなかった(実験4)、過活動は観察時の孤立場面の効果を反映したのではなく、観察場面の新奇性に依存していると考えられる。さらに、感覚運動反射や四肢の協応運動の発達には6-OHDA投与の効果はみられず(実験5)、運動能力の成熟の差に過活動を帰因させることはできなかった。形態的には、開眼日に関して差異はなかったが、体重は6-OHDA投与ラットのほうが有意に軽く(分析4)、この体重にみられる成長の遅れが過活動とどのように関係しているかについては明らかではない。

これまでしばしば指摘されてきたように、過活動は離乳後も持続することがわかった。オープン・フィールド・テスト(実験6)の結果、6週齢から24週齢まで6-OHDA投与群では通過区画数の増加が持続してみられるものの、ランウェイ・テスト(実験7)における通過区画数の増加には出発潜時やのぞき潜時の短縮が伴わないことから、これらの実験でみられた移動活動の増加が情動反応性の低下を反映しているとは認めがたく、むしろ全般的に自発活動性レベルが高いまま成長していくと考えられる。この高い自発活動性レベルは長期にわたる持続的な活動・摂水テスト(実験8)においても観察され、新奇な場面においてみられる過活動の基礎には高い自発活動性が存在することが示唆された。

学習行動の分析にあたっては、嫌悪性学習課題と報酬性学習課題の両者を用いた。成体時のシャトル回避学習（実験9）において6-OHDA投与ラットの回避成績は有意に劣っていたが、このシャトル回避学習の習得は脳内dopamineの前駆物質であるL-DOPAの投与によって影響を受けず（実験10）、成体時よりも回避成績がよいとされた6週齢時でも統制群の遂行レベルにおよばなかった（実験11）。逃避反応パターンの分析から、これらシャトル回避学習（実験9-11）では、6-OHDA投与によって逃避反応としてリアリングが頻繁に生起することが共通して認められた。そこで、リアリング反応を回避反応とするリアリング回避学習（実験12）をおこなったところ、統制群の遂行レベルと差がなかった。さらに、フィードバック信号を導入して遂行を容易にしたリアリング回避学習（実験13）では、両群とも逃避反応の生起が増加し、全体的な回避反応数に関しては群間で差はみられなかった。またシャトル回避学習課題よりも容易とされてきた一方向能動的回避学習の習得においても障害がみられ（実験14）、能動的回避学習において逃避反応パターンの形態が重要であることが示唆された。さらに、受動的回避学習（実験15）において習得レベルに差がみられなかったことから、嫌悪場面の記憶やCS-US連合に障害があるとはいえないこと、過活動が反応の抑制に影響しているとはいえないこと、回避学習においては走行反応を要求される能動的回避学習でのみ習得障害がみられることなどが明らかになった。

報酬性学習課題においては、8方向放射状迷路学習課題において実験群に習得の遅れがみられた（実験16）。しかしながら、その習得の遅れは学習の初期の段階にのみみられ、装置への慣れの低下を反映していると考えられたため、さらに課題を難しくして8本のうち4本のアームに

報酬を置いたところ、習得には群間でまったく差がみられなかった（実験17）。また、発達期の学習を調べるために、ホーミングを報酬とした左右弁別学習課題をおこなったところ、実験群では習得に遅れがみられた（実験18）。この習得障害は、報酬価の減少や過活動の干渉などによっては結果が解釈できず、8方向放射状迷路学習の場合と同じように装置への慣れの低下が関与していると考えられた。このように、迷路学習においては空間記憶の阻害と考えられる習得障害はみられず、概して、新生仔期6-OHDA投与ラットの学習行動においては、連合や記憶という側面は無傷であったが、危急時に要求される能動的反応を組み立てる能力や新奇な場面において適切な行動方略をとる能力に顕著な障害が認められた。

以上、新生仔期6-OHDA投与ラットにみられた慣れの低下や嫌悪性学習課題の習得障害などの行動特性を総括すると、ストレスフルな場面における行動方略の異常であると考えられる。

文 献

- American Psychiatric Association 1980 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edition), A.P.A., Washington, D.C.
- American Psychiatric Association 1987 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edition revised), A.P.A., Washington, D.C.
- Anisman, H. 1978 Aversively motivated behavior as a tool in psychopharmacologic analysis. In Psychopharmacology of Aversively Motivated Behavior (H. Anisman & G. Bignami eds.), Plenum Press, New York.
- Archer, T., Danysz, W., Fredriksson, A., Jonsson, G., Luthman, J., Sundström, E. & Teiling, A. 1988 Neonatal 6-hydroxydopamine-induced dopamine depletions: Motor activity and performance in maze learning. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 31, 357-364.
- Archer, T., Fredriksson, A., Jonsson, G., Lewander, T., Mohammed, A. K., Ross, S. B. & Soderberg, U. 1986 Central noradrenaline depletion antagonizes aspects of d-amphetamine-induced hyperactivity in the rat. Psychopharmacology, 88, 141-146.
- Bauer, R. H. 1980 Shuttlebox avoidance in Norway rats from infancy to maturity. Bulletin of the Psychonomic Society, 15, 15-17.
- Beninger, R. J. 1983 The role of dopamine in locomotor activity and learning. Brain Research Reviews, 6, 173-196.

- Beninger, R.J., Phillips, A.G. & Fibiger, H.C. 1983 Prior training and intermittent retraining attenuate pimozide-induced avoidance deficits. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 18, 619-624.
- Beninger, R.J., Mason, S.T., Phillips, A.G. & Fibiger, H.C. 1980 The use of conditioned suppression to evaluate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 213, 623-627.
- Birke, L.L.A. & Archer, J. 1983 Some issues and problems in the study of animal exploration. In Exploration in Animals and Humans (J. Archer & L.L.A. Birke, eds.), Van Nostrand Reinhold (UK), Wokingham.
- Blue, J.H. & Ross, S. 1982 Spatial discrimination learning by young rats. Bulletin of the Psychonomic Society, 19, 35-36.
- Bolles, R.C. 1972 The avoidance learning problem. In The Psychology of Learning and Motivation. Advances in Research and Theory (G.H. Bower, ed.), Academic Press, New York.
- Bolles, R.C. & Woods, P.J. 1964 The ontogeny of behaviour in the albino rat. Animal Behaviour, 12, 427-441.
- Breese, G.R. & Traylor, T.D. 1972 Developmental characteristics of brain catecholamine and tyrosine hydroxylase in the rat: Effects of 6-hydroxydopamine. British Journal of Pharmacology, 44, 210-222.
- Breese, G.R., Smith, R.D. & Cooper, B.R. 1975 Effects of various 6-hydroxydopamine treatments during development on growth

and ingestive behavior. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 3, 1097-1106.

Breese, G.R., Baumeister, A.A., McCown, T.J., Emerick, S.G., Frye, G. D. & Mueller, R.A. 1984a Neonatal 6-hydroxydopamine treatment: Model of susceptibility for self-mutilation in the Lesch-Nyhan syndrome. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 21, 459-461.

Breese, G.R., Baumeister, A.A., McCown, T.J., Emerick, S.G., Frye, G. D., Crotty, K. & Mueller, R.A. 1984b Behavioral differences between neonatal and adult 6-hydroxydopamine-treated rats to dopamine agonists: Relevance to neurological symptoms in clinical syndromes with reduced brain dopamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 231, 343-354.

Breese, G.R., Duncan, G.E., Napier, T.C., Bondy, S.C., Iorio, L.C. & Mueller, R.A. 1987a 6-Hydroxydopamine treatments enhance behavioral responses to intracerebral microinjection of D₁- and D₂-dopamine agonists into nucleus accumbens and striatum without changing dopamine antagonist binding. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 240, 167-176.

Breese, G.R., Hulebak, K.L., Napier, T.C., Baumeister, A., Frye, G. & Mueller, R.A. 1987b Enhanced muscimol-induced behavioral responses after 6-OHDA lesions: Relevance to susceptibility for self-mutilation behavior in neonatally lesioned rats. Psychopharmacology, 91, 356-362.

- Bruno, J.P., Snyder, A.M. & Stricker, E.M. 1984 Effect of dopamine-depleting brain lesions on suckling and weaning in rats. Behavioral Neuroscience, 98, 156-161.
- Bruno, J.P., Stricker, E.M. & Zigmond, M.J. 1985 Rats given dopamine-depleting brain lesions as neonates are subsensitive to dopaminergic antagonists as adults. Behavioral Neuroscience, 99, 771-775.
- Bruno, J.P., Zigmond, M.J. & Stricker, E.M. 1986 Rats given dopamine-depleting brain lesions as neonates do not respond to acute homeostatic imbalances as adults. Behavioral Neuroscience, 100, 125-128.
- Bruno, J.P., Jackson, D., Zigmond, M.J. & Stricker, E.M. 1987 Effect of dopamine-depleting brain lesions in rat pups: Role of striatal serotonergic neurons in behavior. Behavioral Neuroscience, 101, 806-811.
- Bulut, F.G. & Altman, J. 1974 Spatial and tactile discrimination learning in infant rats motivated by homing. Developmental Psychobiology, 7, 465-473.
- Campbell, B.A. & Mabry, P.D. 1973 The role of catecholamines in behavioral arousal during ontogenesis. Psychopharmacology, 31, 253-264.
- Campbell, B.A. & Raskin, L.A. 1978 Ontogeny of behavioral arousal: The role of environmental stimuli. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 92, 176-184.
- Campbell, B.A., Lytle, L.D. & Fibiger, H.C. 1969 Ontogeny of

- adrenergic arousal and cholinergic inhibitory mechanisms in the rat. Science, 166, 635-637.
- Candland, D.K. & Campbell, B.A. 1962 Development of fear in the rat as measured by behavior in the open field. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 55, 593-596.
- Concannon, J.T. & Schechter, M.D. 1981 Hyperactivity in developing rats: Sex differences in 6-hydroxydopamine and amphetamine effects. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 14, 5-10.
- Concannon, J.T. & Schechter, M.D. 1982 Failure of amphetamine isomers to decrease hyperactivity in developing rats. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 17, 5-9.
- Concannon, J.T. & Schechter, M.D. 1983 Open-field behavior in dopamine-depleted rat pups and their mothers. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 18, 285-287.
- Concannon, J.T., Braugher, J.M. & Schechter, M.D. 1983 The development of brain biogenic amines, cyclic nucleotides and hyperactivity in 6-OHDA-treated rat pups. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 18, 477-482.
- Constantinidis, J., Geissbuhler, F. & Tissot, R. 1971 Histochemical study on the effect of intraventricular administration of 6-hydroxydopamine on monoamine-containing neurons in the CNS. In 6-Hydroxydopamine and Catecholamine Neurons (T.Malmfors & H.Thoenen, eds.), North-Holland Publishing Company, Amsterdam.

- Cooper, B.R., Breese, G.R., Grant, L.D. & Howard, L.L. 1973
Effects of 6-hydroxydopamine treatments on active avoidance responding: Evidence for involvement of brain dopamine.
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 185, 358-370.
- Cooper, B.R., Breese, G.R., Howard, J.L. & Grant, L.D. 1972
Enhanced behavioral depressant effects of reserpine and α -methyltyrosine after 6-hydroxydopamine treatment.
Psychopharmacologia, 27, 99-110.
- Cooper, B.R., Howard, J.L., Grant, L.D., Smith, R.D. & Breese, G.R. 1974
Alteration of avoidance and ingestive behavior after destruction of central catecholamine pathways with 6-hydroxydopamine. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 2, 639-649.
- Creese, I. & Iversen, S.D. 1973
Blockage of amphetamine induced motor stimulation and stereotypy in the adult rat following neonatal treatment with 6-hydroxydopamine. Brain Research, 55, 369-382.
- Crider, A., Blockel, L. & Solomon, P.R. 1986
A selective attention deficit in the rat following induced dopamine receptor supersensitivity. Behavioral Neuroscience, 100, 315-319.
- Delacour, J., Echavarria, M.T., Senault, B. & Houcine, O. 1977
Specificity of avoidance deficits produced by 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal system of the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 91, 875-885.

- Eastgate, S.M., Wright, J.J. & Werry, J.S. 1978 Behavioural effects of methylphenidate in 6-hydroxydopamine-treated neonatal rats. Psychopharmacology, 58, 157-159.
- Erinoff, L. & Snodgrass, S.R. 1986 Effects of adult or neonatal treatment with 6-hydroxydopamine or 5,7-dihydroxytryptamine on locomotor activity, monoamine levels, and response to caffeine. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 24, 1039-1045.
- Erinoff, L., Kelly, P.H., Basura, M. & Snodgrass, S.R. 1984 Six-hydroxydopamine induced hyperactivity: Neither sex differences nor caffeine stimulation are found. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 20, 707-713.
- Erinoff, L., MacPhail, R.C., Heller, A. & Seiden, L.S. 1979 Age-dependent effects of 6-hydroxydopamine on locomotor activity in the rat. Brain Research, 164, 195-205.
- Emerich, D.F., Scalzo, F.M., Enters, E.K., Spear, N.E. & Spear, L.P. 1985 Effects of 6-hydroxydopamine-induced catecholamine depletion on shock-precipitated wall climbing of infant rat pups. Developmental Psychobiology, 18, 215-227.
- Evenden, J.L. & Carli, M. 1985 The effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens and caudate nucleus of rats on feeding in a novel environment. Behavioural Brain Research, 15, 63-70.
- Feeser, H.R. & Raskin, L.A. 1987 Effects of neonatal dopamine depletion on spatial ability during ontogeny.

- Behavioral Neuroscience, 101, 812-818.
- Fibiger, H.C., Zis, A.P. & Phillips, A.G. 1975 Haloperidol-induced disruption of conditioned avoidance responding: Attenuation by prior training or by anticholinergic drugs. European Journal of Pharmacology, 30, 309-314.
- File, S.E. & Wardill, A.G. 1975 Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board. Psychopharmacologia, 44, 53-59.
- Fobes, J.L. & Olds, M.E. 1981 Effects of neonatal 6-hydroxydopamine treatment on catecholamine levels and behavior during development and adulthood. Psychopharmacology, 73, 27-30.
- Fox, W.M. 1965 Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse. Animal Behaviour, 13, 234-241.
- 藤田統 1988 Tsukuba情動系ラットのランウェイ・テストにおける遺伝性とシェルター付きオープン・フィールドにおける行動の分析. 筑波大学心理学研究, 10, 53-67.
- 古川聡・高木啓・岩崎庸男 1987 ラットの受動的回避学習に及ぼす chlordiazepoxide の効果: Wistar-Imamichi 系と F344/Du 系の比較. 薬物・精神・行動, 7, 307-312.
- Fuxe, K., Agnati, L.F., Kalia, M., Goldstein, M., Andersson, K., & Härfstrand, A. 1985 Dopaminergic systems in the brain and pituitary. In The Dopaminergic System (E. Flückiger, E.E. Müller & M.O. Thorner eds.), Springer-Verlag, Berlin.
- Glowinski, J. & Iversen, L.L. 1966 Regional studies of catecholamines in the rat brain: I. The disposition of [³H]dopamine

- and [³H]dopa in various regions of the brain.
Journal of Neurochemistry, 13, 655-669.
- Hailman, J.P. 1985 Historical notes on the biology of learning.
In Issues in the Ecological Study of Learning (T.D. Johnston
& A.T. Pietrewicz eds.), L.E.A., Hillsdale.
- Heffner, T.G. & Seiden, L.S. 1982 Possible involvement of
serotonergic neurons in the reduction of hyperactivity
caused by amphetamine in neonatal rats depleted of brain
dopamine. Brain Research, 244, 81-90.
- Heffner, T.G. & Seiden, L.S. 1983 Impaired acquisition of an
operant in young rats depleted of brain dopamine in neo-
natal life. Psychopharmacology, 79, 115-119.
- Hoffman, D.C. & Beninger, R.J. 1985 The D₁ dopamine receptor
antagonist, SCH23390 reduces locomotor activity and rearing
in rats. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 22, 341-342.
- Howard, J.L., Grant, L.D. & Breese, G.R. 1974 Effects of intra-
cisternal 6-hydroxydopamine treatment on acquisition and
performance of rats in a double T-maze. Journal of
Comparative and Physiological Psychology, 86, 995-1007.
- Ikarashi, Y. & Maruyama, Y. 1984 High-performance liquid
chromatographic analysis of regional catecholamines and
3,4-dihydroxyphenylacetic acid in rat brain following
microwave irradiation. Biogenic Amines, 1, 341-357.
- Imperato, A., Puglisi-Allegra, S., Casolini, P., Zocchi, A. &
Angelucci, L. 1989 Stress-induced enhancement of dopamine

and acetylcholine release in limbic structures: Role of corticosterone. European Journal of Pharmacology, 165, 337-338.

岩崎庸男・高砂美樹 1985 6-Hydroxydopamine新生仔期投与ラットの行動発達. 薬物・精神・行動, 5, 133-134.

岩崎庸男・高砂美樹 1986a 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの自発活動性と放射状迷路学習. 薬物・精神・行動, 6, 381-388.

岩崎庸男・高砂美樹 1986b 6-OHDA新生仔期投与ラットの放射状迷路学習(その2). 日本心理学会第50回大会発表論文集, 28.

Katzev,R.D. & Mills,S.K. 1974 Strain differences in avoidance conditioning as a function of the classical CS-US contingency. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 87, 661-671.

Kelley,A.E. & Stinus,L. 1985 Disappearance of hoarding behavior after 6-hydroxydopamine lesions of the mesolimbic dopamine neurons and its reinstatement with l-dopa. Behavioral Neuroscience, 99, 531-545.

Kelly,P.H. & Roberts,D.C.S. 1983 Effects of amphetamine and apomorphine on locomotor activity after 6-OHDA and electrolytic lesions of the nucleus accumbens septi. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 19, 137-143.

Koob,G.F., Riley,S.J., Smith,S.C. & Robbins,T.W. 1978 Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity and amphetamine anorexia in the rat. Journal of Comparative

and Physiological Psychology, 92, 917-927.

Kostrzewa, R.M. & Jacobowitz, D.M. 1974 Pharmacological actions of 6-hydroxydopamine. Pharmacological Reviews, 26, 199-288.

Levine, T.E., Erinoff, L., Dregits, D.P. & Seiden, L.S. 1980 Effects of neonatal and adult 6-hydroxydopamine treatment on random-interval behavior. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 12, 281-285.

Lipton, S.V., McGough, J.P. & Shaywitz, B.A. 1980 Effects of apomorphine on escape performance and activity in developing rat pups treated with 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Pharmacology Biochemistry & Behavior, 13, 371-377.

Loch, R.K., Rafales, L.S., Michaelson, I.A. & Bornschein, R.L. 1978 The role of undernutrition in animal models of hyperactivity. Life Sciences, 22, 1963-1970.

Loizou, L.A. & Salt, P. 1970 Regional changes in monoamines of the rat brain during postnatal development. Brain Research, 20, 467-470.

Luthman, J., Fredriksson, A., Sundström, E., Jonsson, G. & Archer, T. 1989 Selective lesion of central dopamine or noradrenaline neuron systems in the neonatal rat: Motor behavior and monoamine alterations at adult stage. Behavioural Brain Research, 33, 267-277.

Marshall, J.F., Berrios, N. & Sawyer, S. 1980 Neostriatal dopamine and sensory inattention. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 94, 833-846.

- Marshall, J.F., Levitan, D. & Stricker, E.M. 1976 Activation-induced restoration of sensorimotor functions in rats with dopamine-depleting brain lesions. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 90, 536-546.
- Mason, S.T. 1984 Catecholamines and Behaviour. Cambridge University Press, Cambridge.
- Miller, F.E., Heffner, T.G., Kotake, C. & Seiden, L.S. 1981 Magnitude and duration of hyperactivity following neonatal 6-hydroxydopamine is related to the extent of brain dopamine depletion. Brain Research, 229, 123-132.
- 宮本邦雄 1987 ラットにおける授乳行動と吸乳行動に及ぼす母仔分離の影響. 心理学研究, 58, 233-239.
- Morgan, D.N., McLean, J.H. & Kostrzewa, R.M. 1979 Effects of 6-hydroxydopamine and 6-hydroxydopa on development of behavior. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 11, 309-312.
- Nyakas, C. & Van Delft, A.M.L. 1975 Behavioral and electrocortical activity in rats after neonatal intraventricular 6-hydroxydopamine administration. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 3, 271-277.
- Nyakas, C., van Delft, A.M.L., Kaplanski, J. & Smelik, P.G. 1973 Exploratory activity and conditioned avoidance acquisition after early postnatal 6-hydroxydopamine administration. Journal of Neural Transmission, 34, 253-266.
- Oke, A.F. & Adams, R.N. 1978 Selective attention dysfunctions in adult rats neonatally treated with 6-hydroxydopamine.

- Pharmacology Biochemistry & Behavior, 9, 429-432.
- Olds, J. 1977 Drives and Reinforcements: Behavioral Studies of Hypothalamic Functions. Raven Press, New York.
- Olds, M.E. & Yuwiler, A. 1985 Comparison of hyperactivity in adult rats induced by neonatal intraventricular 6-hydroxydopamine of following pargyline or desmethylimipramine treatment. Psychopharmacology, 87, 484-489.
- Olton, D.S. 1973 Shock-motivated avoidance and the analysis of behavior. Psychological Bulletin, 79, 243-251.
- Olton, D.S. & Samuelson, R.J. 1976 Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 2, 97-116.
- Panksepp, J. & DeEsquinazi, P.G. 1980 Opiates and homing. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 94, 650-663.
- Pappas, B.A. & Sobrian, S.K. 1972 Neonatal sympathectomy by 6-hydroxydopamine in the rat: No effects on behavior but changes in endogeneous brain norepinephrine. Life Science, 11, 653-659.
- Pappas, B.A., Vickers, G., Buxton, M. & Puszta, W. 1982 Infant rat hyperactivity elicited by home cage bedding is unaffected by neonatal telencephalic dopamine or norepinephrine depletion. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 16, 151-154.
- Pappas, B.A., Gallivan, J.V., Dugas, T., Saari, M. & Ings, R. 1980 Intraventricular 6-hydroxydopamine in the newborn rat and locomotor responses to drugs in infancy: No support for the

- dopamine depletion model of minimal brain dysfunction.
Psychopharmacology, 70, 41-46.
- Pearson,D.E., Raskin,L.A., Shaywitz,B.A., Anderson,G.M. & Cohen,
D.J. 1984 Radial arm maze performance in rats following
neonatal dopamine depletion. Developmental Psychobiology,
17, 505-517.
- Pearson,D.E., Teicher,M.H., Shaywitz,B.A., Cohen,D.J., Young,J.
G. & Anderson,G.M. 1980 Environmental influences on body
weight and behavior in developing rats after neonatal
6-hydroxydopamine. Science, 209, 715-717.
- Piccirillo,M., Alpert,J.E., Cohen,D.J. & Shaywitz,B.A. 1980
Effects of 6-hydroxydopamine and amphetamine on rat
mothering behavior and offspring development.
Pharmacology Biochemistry & Behavior, 13, 391-395.
- Postluns,D. 1962 An analysis of chlorpromazine-induced suppres-
sion of the avoidance response. Psychopharmacology, 3,
361-373.
- Potts,W.J. 1970 Avoidance learning in the rat as a function of
strain differences. Psychological Report, 27, 235-243.
- Prior,M. & Sanson,A. 1986 Attention deficit disorder with
hyperactivity: A critique. Journal of Child Psychology and
Psychiatry, 27, 307-319.
- Quinn,W.G. 1984 Work in invertebrates on the mechanisms under-
lying learning. In The Biology of Learning (P.Marler &
H.S.Terrace eds.), Springer-Verlag, Berlin.

- Randall,P.K. & Campbell,B.A. 1976 Ontogeny of behavioral arousal in rats: Effect of maternal and sibling presence. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 90, 453-459.
- Raskin,L.A., Shaywitz,B.A., Anderson,G.M., Cohen,D.J., Teicher, M.H. & Linakis,J. 1983 Differential effects of selective dopamine, norepinephrine or catecholamine depletion on activity and learning in the developing rat. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 19, 743-749.
- Ray,O.S. & Barrett,R.J. 1975 Behavioral,pharmacological and biochemical analysis of genetic differences in rats. Behavioral Biology, 15, 391-417.
- Rayevsky,K. 1980 Brain catecholamine systems and behavior: Developmental aspects. In Biogenic Amines in Development (H.Parvez & S.Parvez eds.), Elsevier, Amsterdam.
- Riederer,P., Sofic,E., Konradi,C., Kornhuber,J., Beckmann,H., Dietl,M., Moll,G. & Hebenstreit,G. 1989 The role of dopamine in the control of neurobiological functions. In The Role of Brain Dopamine (E.Flückiger, E.E.Müller & M.O.Thorner,eds.), Springer-Verlag, Berlin.
- Robbins,T.W. & Koob,G.F. 1980 Selective disruption of displacement behaviour by lesions of the mesolimbic dopamine system. Nature, 285, 409-412.
- Robbins,T.W., Evenden,J.L., Kir,C., Reading,P., Wood,S. & Carli M. 1986 The effects of d-amphetamine, alpha-flupenthixol, and mesolimbic dopamine depletion on a test of attentional

- switching in the rat. Psychopharmacology, 90, 72-78.
- Russell,P.A. 1983 Psychological studies of exploration in animals: A reappraisal. In Exploration in Animals and Humans (J.Archer & L.L.A.Birke,eds.), Van Nostrand Reinhold (UK), Wokingham.
- Schapiro,S., Salas,M., & Vukovich,K. 1970 Hormonal effects on ontogeny of swimming ability in the rat: Assessment of central nervous system development. Science, 168, 147-151.
- Schenk,F. 1985 Development of place navigation in rats from weaning to puberty. Behavioral and Neural Biology, 43, 69-85.
- Shaywitz,B.A. & Pearson,D.A. 1978 Effects of phenobarbital on activity and learning in 6-hydroxydopamine treated rat pups. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 9, 173-179.
- Shaywitz,B.A. & Yager,R.D. 1975 An experimental model of minimal brain dysfunction (MBD) in developing rats: "Threshold" brain dopamine concentration after 6-hydroxydopamine (6-OHD A). Pediatric Research, 9, 385.
- Shaywitz,B.A., Cohen,D.J. & Bowers,M.B.Jr. 1977a CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction: Evidence for alteration of brain dopamine. Journal of Pediatrics, 90, 67-71.
- Shaywitz,S.E., Cohen,D.J. & Shaywitz,B.A. 1978a The biochemical basis of minimal brain dysfunction. Journal of Pediatrics, 92, 179-187.

- Shaywitz,B.A., Goldenring,J.R. & Wool,R.S. 1979 Effects of chronic administration of food colorings on activity levels and cognitive performance in developing rat pups treated with 6-hydroxydopamine. Neurobehavioral Toxicology, 1, 41-47.
- Shaywitz,B.A., Klopper,J.H. & Gordon,J.W. 1978b Methylphenidate in 6-hydroxydopamine-treated developing rat pups. Archives of Neurology, 35, 463-469.
- Shaywitz,B.A., Yager,R.D. & Klopper,J.H. 1976a Selective brain dopamine depletion in developing rats: An experimental model of minimal brain dysfunction. Science, 191, 305-308.
- Shaywitz,B.A., Gordon,J.W., Klopper,J.H. & Zelterman,D.A. 1977b The effect of 6-hydroxydopamine on habituation of activity in the developing rat pup. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 6, 391-396.
- Shaywitz,B.A., Klopper,J.H., Yager,R.D. & Gordon,J.W. 1976b Paradoxical response to amphetamine in developing rats treated with 6-hydroxydopamine. Nature, 261, 153-155.
- Shaywitz,B.A., Gordon,J.W., Klopper,J.H., Zelterman,D.A. & Irvine,J. 1979 Ontogenesis of spontaneous activity and habituation of activity in the rat pup. Developmental Psychobiology, 12, 359-367.
- Shaywitz,B.A., Teicher,M.H., Cohen,D.J., Anderson,G.M., Young, J.G. & Levitt,P. 1984 Dopaminergic but not adrenergic mediation of hyperactivity and performance deficits in

- the developing rat pups. Psychopharmacology, 82, 73-77.
- Shaywitz, B.A., Lipton, S.V., Teicher, M.H., Cohen, D.J., Anderson, G. M., Batter, D.K. & Young, J.G. 1981 Effects of bromocriptine in developing rat pups after 6-hydroxydopamine. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 15, 443-448.
- 島井哲志 1977 ラットのrearing/jumping回避条件づけ：Long-Evans系を用いて。 動物心理学年報, 27, 43-47.
- Shimai, S. & Imada, H. 1978 The effects of shock intensity on discriminated rearing avoidance conditioning in rats. Japanese Psychological Research, 20, 143-147.
- Shishimi, A. & Imada, H. 1977 Discriminated and nondiscriminated avoidance conditioning of the rearing response in rats. Animal Learning & Behavior, 5, 259-264.
- Smith, G.J. & Spear, N.E. 1978 Effects of the home environment on withholding behaviors and conditioning in infant and neonatal rats. Science, 202, 327-329.
- Smith, R.D., Cooper, B.R. & Breese, G.R. 1973 Growth and behavioral changes in developing rats treated intracisternally with 6-hydroxydopamine: Evidence for involvement of brain dopamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 185, 609-619.
- Solomon, P.R., Crider, A., Winkelman, J.W., Turi, A., Kamer, R.M. & Kaplan, L.J. 1981 Disrupted latent inhibition in the rat with chronic amphetamine or haloperidol-induced supersensitivity: Relationship to schizophrenic attention disorder.

Biological Psychiatry, 16, 519-537.

Sorenson, C.A., Vayer, J.S. & Goldberg, C.S. 1977 Amphetamine reduction of motor activity in rats after neonatal administration of 6-hydroxydopamine. Biological Psychiatry, 12, 133-137.

Stachowiak, M.K., Keller, R.W. Jr., Stricker, E.M. & Zigmond, M.J. 1987 Increased dopamine efflux from striatal slices during development and after nigrostriatal bundle damage. Journal of Neuroscience, 7, 1648-1654.

Stellar, J.R., Waraczynski, M. & Bruno, J.P. 1988 Neonatal dopamine depletions spare lateral hypothalamic stimulation reward in adult rats. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 30, 363-370.

Stoof, J.C., Dijkstra, H. & Hillegers, J.P.M. 1978 Changes in the behavioral response to a novel environment following lesioning of the central dopaminergic system in the rat pups. Psychopharmacology, 57, 163-166.

杉岡幸三 1983 微細脳障害症候群 (MBD) の成因に関する行動学的・形態学的分析: MBDモデルにおける初期刺激づけおよび海馬損傷処置. 先天異常, 23, 433-443.

高砂美樹 1984 6-hydroxydopamineの幼若時脳室内投与ラットにおける行動発達と放射状迷路学習. 1983年度卒業論文 (筑波大学第二学群人間学類)

高砂美樹 1986 新生仔期6-hydroxydopamine脳室内投与ラットにおける活動性と回避学習. 1985年度修士論文 (筑波大学心理学研究科)

- 高砂美樹 1989 ラットの回避学習における行動分析. アニテックス, 1, 196-199.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1984 6-hydroxydopamine新生仔期脳室内投与ラットの自発運動と放射状迷路学習. 動物心理学年報, 34, 52-53.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1985 6-hydroxydopamine新生仔期脳室内投与ラットの回避学習. 動物心理学年報, 35, 48.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1986a 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの自発活動性. 動物心理学年報, 36, 116.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1986b 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットのリアリング回避学習. 日本心理学会第50回大会発表論文集, 27.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1987a 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットのシャトル回避学習. 薬物・精神・行動, 7, 231-232.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1987b 新生仔期6-hydroxydopamine脳内投与ラットの行動に関する研究の動向. 筑波大学心理学研究, 9, 45-55.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1987c 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの行動発達におけるテスト場面の効果. 動物心理学年報, 37, 45.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1987d 新生仔期6-hydroxydopamine脳内投与ラットの受動的回避学習. 日本心理学会第51回大会発表論文集, 52.
- Takasuna, M. & Iwasaki, T. 1988a Active and passive avoidance learning in neonatally 6-OHDA-treated rats. Psychopharmacology, 96, S319.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1988b 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの一方能動的回避学習. 動物心理学年報, 38, 39-40.
- 高砂美樹・岩崎庸男 1988c 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの発達期における左右弁別学習. 日本心理学会第52回大会発表論文

集, 445.

高砂美樹・岩崎庸男 1989 新生仔期6-hydroxydopamine脳室内投与ラットのシャトル回避学習に及ぼすL-DOPAの効果. 日本心理学会第53回大会発表論文集, 512.

高砂美樹・岩崎庸男 1990a 新生仔期6-hydroxydopamine処置ラットの発達期における左右弁別学習. 薬物・精神・行動, 10, 315-321.

高砂美樹・岩崎庸男 1990b 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットにおける6週齢時のシャトル回避学習. 日本心理学会第54回大会発表論文集, 438.

高砂美樹・岩崎庸男 1990c 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの成体時の活動性. 第20回日本神経精神薬理学会年会発表要旨集, 216.

Takeichi, T., Kurumiya, S., Umemoto, M. & Olds, M.E. 1986 Roles of catecholamine terminals and intrinsic neurons of the ventral tegmentum in self-stimulation investigated in neonatally dopamine-depleted rats. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 24, 1101-1109.

武貞昌志 1987 多動のメカニズム: 神経学的アプローチと薬物療法. 発達障害研究, 9, 98-107.

Teicher, M.H. & Shaywitz, B.A. 1979 The measurement and study of maternally-directed activity in the developing rat. Physiology & Behavior, 23, 481-488.

Teicher, M.H., Shaywitz, B.A., Kootz, H.L. & Cohen, D.J. 1981 Differential effects of maternal and sibling presence on hyperactivity of 6-hydroxydopamine-treated developing rats.

Journal of Comparative and Physiological Psychology, 95,
134-145.

Thieme, R.E., Dijkstra, H. & Stoof, J.C. 1980 An evaluation of the young dopamine-lesioned rat as an animal model for minimal brain dysfunction (MBD). Psychopharmacology, 67, 165-169.

Thorley, G. 1984 Review of follow-up and follow-back studies of childhood hyperactivity. Psychological Bulletin, 96, 116-132.

堤幸一・牧野順四郎 1986 近交系マウスの自発活動成分と逃避-回避成績の関係. 心理学研究, 57, 266-272.

Weihmuller, F.B. & Bruno, J.P. 1989a Drinking behavior and motor function in rat pups depleted of brain dopamine during development. Developmental Psychobiology, 22, 101-113.

Weihmuller, F.B. & Bruno, J.P. 1989b Age-dependent plasticity in the dopaminergic control of sensorimotor development. Behavioural Brain Research, 35, 95-109.

Weiss, G. & Hechtman, L. 1979 The hyperactive child syndrome. Science, 205, 1348-1354.

Weldon, D.A., Wool, R.S., Teicher, M.H., Shaywitz, B.A., Cohen, D.J. & Anderson, G.M. 1982 Effects of apomorphine on appetitive conditioning in 6-hydroxydopamine treated rat pups. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 17, 1281-1284.

Wender, P.H. 1987 The Hyperactive Child, Adolescent, and Adult. Oxford University Press, New York.

Whishaw, I.Q., Funk, D.R., Hawryluk, S.J. & Karbasheski, E.D. 1987

Absence of sparing of spatial navigation, skilled forelimb and tongue use and limb posture in the rat after neonatal dopamine depletion. Physiology & Behavior, 40, 247-253.

Wood, D.R., Reimherr, F.W., Wender, P.H. & Johnson, G.E. 1976
Diagnosis and treatment of Minimal Brain Dysfunction in adults. Archives of General Psychiatry, 33, 1453-1460.

Wool, R.S., Weldon, D.A., Shaywitz, B.A., Anderson, G.M., Cohen, D.J. & Teicher, M.H. 1987 Amphetamine reverses learning deficits in 6-hydroxydopamine-treated rat pups.
Developmental Psychobiology, 20, 219-232.

Zis, A.P., Fibiger, H.C. & Phillips, A.G. 1974 Reversal by l-dopa of impaired learning due to destruction of the dopaminergic nigro-striatal projection. Science, 185, 960-962.

謝 辞

最初の実験から足かけ8年にわたる長期の研究をこうしてまとめられたことは、本当に幸せなことです。博士論文が無事完成したのもひとえに指導教官として叱咤激励してくださった岩崎庸男先生のおかげと思っております。思えば、入学して最初の授業となった心理学概論の1学期の講義が岩崎先生の担当だったのが、あるいはこの研究のそもそもの契機だったのかもしれませんが、また、副指導教官の藤田統先生には、学類の2年次の専門外国語の時間を出発点として、直接的・間接的にずいぶんご指導していただきました。元同級生の檜原美智子さんが、藤田先生翻訳の「マン・ウォッチング」を愛読していなければ、先生や動物棟との出会いもずっと遅れてしまったことでしょう。さらに、牧野順四郎先生には直接ご指導を仰ぐ機会がなかったにもかかわらず、不思議とご縁があったようです。私が最初にテーマにしたかった探索行動については、牧野先生の授業で“Exploration”を読む機会があったことは非常に幸運でしたし、6-0 HDA 投与ラットの回避学習実験では、先生の研究室でおこなわれていた研究を知らなかったにもかかわらず、結果的に先生がたの研究を参考とするような形で分析がなされました。

この論文の中では、多くの卒業生の諸君の助力が活かされています。中でも、一緒に実験をまとめた5人の皆さんには感謝せずにはられません。最初に一緒に実験をおこなった生物学類卒の松本重樹君とは年末にわびしくHPLCをやっていたことが懐かしく思い出され、同じく生物学類卒の小嶋次郎君とは「やるときはやる」というスローガンのもとで脳出しをしたことを思い出します。人間学類卒の坂田馨子さんとは実験と就職活動の狭間で一緒に一喜一憂していたことを思い出し、生物学類卒の鈴木尚美さんとは励ましあいながらHPLCに向かっていったこと

を懐かしく思います。一緒に実験をやった中で唯一大学院に残ってくれた人間学類卒の岡内隆君には、今回の論文をまとめる際の文献チェックも手伝ってもらいました。このほかにも大学院の先輩方、同僚、後輩諸君にはお世話になりましたが、7年間も大学院にいたので、お世話になった方々は書ききれないほどです。特に、私の長年にわたる良き出資者でありました両親には、何らかの形を残せたことを幸いに思います。

研究の契機や支えとなるものもいろいろありました。研究の出発点の頃には、レスタックの「脳の間学」を読んで脳科学にあこがれたものです。その後もC・ウィルソンの「至高体験」や「アウトサイダー」を読んで探索行動へ興味を持ったり、T・リアリーも参加したアシュラ・テンプルの「7up」やケン・ラッセルの「Altered States」によって脳内オピエートや幻覚、分裂病などに興味を持ったり、T・クーンの「科学革命の本質」を読んで心理学にもパラダイム転換が起こりうるか考えてみたり、カンギレムの「反射概念の形成」（訳者の金森先生にはいろいろと知的刺激を与えられました）を読んでからは心理学の歴史についてこだわってみたり、メディスの「睡眠革命」を読んでからは寝る時間を極力減らしてみたり、とアメフラシの細胞1つからニーチェの「人間的、あまりに人間的」に至るあらゆる知識が私にとっての刺激となりました。ゆくゆくは、人文科学と自然科学を網羅するような大きな概念で世界中を包んでしまいたい、というのが心理学者としての自分の希望です。

最後になりましたが、私の入学と同じ1980年にO世代として出発した動物棟のF344系ラットも、10年たってもう30世代が育ちました。約3000匹にわたるこれらラットの犠牲を無駄にすることなく、科学が進展してくれることを祈ってやみません。

1990年11月

筑波大学附属図書館



1 00920 05243 8

本学関係
