



Title	乳頭体破壊ラットの行動内分泌学的研究：前脳基底部破壊ラットとの比較
Author(s)	新川, 久義
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38271">https://hdl.handle.net/11094/38271</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	新川久義
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第10321号
学位授与年月日	平成4年5月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	乳頭体破壊ラットの行動内分泌学的研究(前脳基底部破壊ラットとの比較)
論文審査委員	(主査)教授西村健 (副査)教授塩谷弥兵衛 教授岡田伸太郎

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

乳頭体は、記憶障害、見当識障害および作話を三主徴とするウェルニッケ・コルサコフ症候群における責任病巣として、古くから注目されてきた。また、乳頭体およびその近傍には histamine (HA) ニューロンの起始核が存在し、そこから脳全体に広く投射線維を送っていることが知られている。本研究では、乳頭体 (MB) 破壊ラットとマイネルト基底核に相当する前脳基底部 (BF) の破壊ラットを作製し、行動学的な比較検討を行うとともに、行動変化にともなう脳内活性物質の変動を調べ、MB と BF の学習機構に関わる様式の差異を明らかにし、さらに MB 破壊ラットの行動内分泌学的病態を改善する可能性について検討を加えた。

#### 【方法および結果】

##### 1. MB および BF 破壊の限局性について

ウィスター系雄ラット (180–200 g) を麻酔下に固定後、イボテン酸  $2 \mu\text{g}$  (1 mg/ml saline) を MB および BF に片側性に注入し、2週後のラットについてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色およびモノクロナル抗 glial fibrillary acidic protein 抗体、モノクロナル抗 microtubule associated protein 2 抗体、ポリクロナル抗 HA 抗体、ポリクロナル抗 choline acetyltransferase (CAT) 抗体を用いた免疫染色を行い、破壊の部位と程度を健側部位と比較検討した。その結果、MB 破壊では乳頭体外側部に、BF 破壊では淡蒼球腹側部と無名質の一部に、限局した神経細胞の脱落、空胞変性および肥厚した星状グリア細胞の増生が観察された。また、乳頭体外側部に局在する大型の HA 免疫反応性細胞および淡蒼球腹側部と無名質に存在する大型の CAT 免疫反応性細胞では、障害側で著しい細胞脱落と残存神経細胞の萎縮が認められた。

##### 2. 回避学習に及ぼす MB および BF 破壊の影響

両側 MB および BF を破壊して一ヶ月後のラット (一群27~31匹) を用いて、連続試行 (獲得試行3回、消去試行3回、1試行5分) のステップ・ダウン式回避反応試験を施行した。その結果、両側 MB 破壊は、対照ラットに比べて、回避学習を獲得するまでの時間を遅延させ、学習獲得機能に障害を及ぼした。しかし、3回の獲得試験を実施

して完全に回避学習を獲得させた後の消去試験の成績は良好で、学習の保持機能には影響を及ぼさなかった。両側 BF 破壊も学習獲得機能に障害を及ぼしたが、その後の消去試験の成績も不良で学習内容の保持にも障害が及んでいた。

### 3. MB および BF 破壊ラットの脳内各部の活性物質の変化

破壊後1～4週後に断頭し、脳内各部の vasopressin (VP) 含量を arginine VP (AVP) 抗体を用いた RIA により、CAT 活性を Fonnum の方法により、HA 含量を大和谷らの方法で陽イオン交換と蛍光検出器を用いた HPLC により、またdopamine (DA) および noradrenaline (NA) 含量を逆相カラムと電気化学検出器を用いた HPLC により測定した。その結果、MB 破壊により神経性下垂体および正中隆起以外の脳内各部の HA 含量が有意に低下するとともに、VP 含量が正中隆起部および神経性下垂体で増加し、線条体部で減少した。しかし、脳内各部のCAT 活性に何ら影響を及ぼさなかった。また、BF 破壊は脳内各部の HA 含量および VP 含量に有意な変化を与えず、前頭葉、頭頂葉および側頭葉皮質の CAT 活性を有意に減少させた。また、MB および BF 破壊は海馬、線条体および前頭葉皮質の NA および DA 含量に影響を及ぼさなかった。

### 4. MB および BF 破壊ラットの回避学習に及ぼす VP 脳室内投与の影響

MB および BF 破壊による学習獲得障害に対する AVP の効果を調べる目的で、両部位を破壊して1ヵ月を経過したラット（一群9～10匹）に、AVP 10ng (1 μg/ml saline) を右側脳室に留置したカニューレより無麻酔下に投与し、一回試行のステップ・ダウン式回避反応試験（一試行15分）を施行した。その結果、AVP 脳室内投与（獲得試験15分前）は、BF 破壊ラットの学習獲得障害に無効であるのに対し、MB 破壊ラットの学習獲得障害には有効であった。

#### 【総括】

以上の成績から、MB と BF の学習機能に及ぼす機構に質的な違いのある可能性が示唆された。BF に起始核を有するコリン作動性ニューロンは大脳皮質において学習獲得と学習内容の保持とに密接に関わっているのに対し、MB およびその近傍に存在する HA 作動性ニューロンは学習獲得機能に関連し、その機能には、視床下部・下垂体系の神経ペプチド、特に VP が影響を及ぼしている可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、ラットの乳頭体あるいは前脳基底部をイボテイン酸注入によって破壊し、それらの動物についてステップ・ダウン式回避反応課題を用いて学習行動を比較するとともに、行動変化とともに脳内活性物質の変動および両部の学習機構に関わる様式の差異を検討したものである。

その結果、前脳基底部に起始核を有するコリン作動性ニューロンは大脳皮質において学習獲得と学習内容の保持に密接に関わっているのに対し、乳頭体近傍に存在するヒスタミン作動性ニューロンは学習獲得機能に影響し、その機能には、視床下部・下垂体系の神経ペプチド、特にバゾプレッシンが関与している可能性が明らかとなった。

本研究の成績は、老年者や痴呆性患者の学習障害、特に学習獲得障害に対しては、コリン作動系だけではなく、ヒスタミン作動系やバゾプレッシン作動系を賦活するような操作の併用が有効であることを示唆するものであり、臨床的にも意義は大きく、博士（医学）の学位授与に値すると考える。