



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Impaired Behavioral Suppression by Light in the mGluR6-deficient Mice                                                                           |
| Author(s)    | 高雄, 元晴                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 2000, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/42619">https://hdl.handle.net/11094/42619</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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|               |                                                                                                                      |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | たか お もと はる<br>高 雄 元 晴                                                                                                |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                            |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 5 5 9 9 号                                                                                                        |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 12 年 4 月 28 日                                                                                                    |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科生理系専攻                                                                                          |
| 学 位 論 文 名     | Impaired Behavioral Suppression by Light in the mGluR6-deficient Mice<br>(代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ6型欠損マウスにおける光刺激による行動抑制の障害) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 福 田 淳<br><br>(副査)<br>教 授 津 本 忠 治    教 授 三 木 直 正                                                          |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ6型 (mGluR6) は、神経系においては網膜内の ON 型双極細胞 (杆体双極細胞および ON 型錐体双極細胞) のシナプス後側に特異的に発現し、光照射時の視細胞の過分極反応をシナプスを介して ON 型双極細胞で脱分極反応に反転させることから、mGluR6は視覚の ON 情報伝達にとって重要な役割を果していると考えられる。事実、mGluR6欠損マウスでは、上丘からの光誘発電位の記録において、OFF 反応は正常であるが、ON 反応が特異的に障害されていることが、我々の教室の研究から明らかになった。しかしながら、これまでの視覚を手がかりとした回避学習課題では、mGluR6欠損マウスにおいて全く障害が見られなかった。このような電気生理学的研究の結果と行動学的研究の結果の不一致の原因としては、罰をとまなう特定の学習課題の場合、mGluR6欠損マウスでも視覚以外の情報を使用して課題を遂行できる可能性、また課題そのものが外乱を受けやすい課題であったことなどが考えられる。そこで、本研究では学習などの特定の行動課題の遂行を必要とせず、しかも外乱を受けにくい行動指標として、光照射による行動の抑制効果 (マスティング効果) を解析することにより、mGluR6欠損マウスの視覚 ON 情報伝達障害について行動学的に検討した。

#### [方法]

mGluR6欠損マウス (n=9) とその同胞の野生型マウス (n=7) において、回転籠回し行動を指標にして、恒暗環境 (DD) 下における日内リズムおよび光照射によるマスティング効果を解析した。実験者等による外乱を避けるために、実験はすべて隔離した暗室で個別に行い、暗室上部壁面にとりつけた蛍光灯 (185-225 lx) をタイマーにより決まった時間に自動的に点灯させることにより、光照射をおこなった。また、専用のコンピュータによりリアルタイムで30分ごとの回転籠の総回転数を継続的に計測し、これをもとにデータ処理をおこなった。まず、最低2週間、DD 環境下で行動のフリーランリズムを観察したあと、最終日の活動の開始時点を基準として6時間位相を前進させた時点を暗期の開始時点として、12時間:12時間の明期:暗期 (LD12:12) の環境下で最低2週間にわたって光周期に対する活動リズムの同調および光によるマスティング効果を観察した。3匹の mGluR6欠損マウスおよび2匹の野生型マウスにおいては、引き続き6時間位相を遅延させ LD 12:12の環境下で同様の観察を行った。

#### [成績]

1) DD 環境下におけるフリーランリズムは、mGluR6欠損マウスおよび野生型マウスの両群すべての動物でみとめられ、両群はともに23.5~24.0時間のフリーランリズムを有していた。2) LD 12:12環境下においたところ、両群はともに光周期に対し同調できた。また、要した日数はmGluR6欠損マウスで $5.00 \pm 1.27$  (mean $\pm$ SE) 日、野生型マウスで $4.86 \pm 0.77$  日で、両群間には差が見られなかった。3) 光によるマスキング効果には両群間で明らかな差が認められた。光照射により活動がほぼ完全に抑制されるまでの時間を測定したところ、mGluR6欠損マウスでは $4.50 \pm 0.43$ 時間なのに対し、野生型マウスでは $1.21 \pm 0.39$ 時間であり、高い有意差があった (paired t-test:  $p < 0.0001$ )。また、日内の総活動量に含まれる光照射時の活動量の比率を指標にして、行動抑制量を評価したところ、mGluR6欠損マウスでは $14.46 \pm 2.14\%$ であったのに対し、野生型マウスでは $3.06 \pm 0.43\%$ であり、明らかに高い有意差が見られた (paired t-test:  $p < 0.0001$ )。4) これらの差は、6時間位相を遅延させた LD 12:12の環境下でも同様に認められた。

#### [総括]

mGluR6欠損マウスと野生型マウスで回転籠回し行動の光照射による抑制効果を解析し、比較検討した。得られた成績はつぎのようにまとめられる。

- 1) mGluR6欠損マウスにおいて、光照射により活動がほぼ完全に抑制されるまでの時間が長く、しかも行動抑制の比率が低いことが見出された (光刺激によるマスキング効果の異常)。これらの実験結果から、mGluR6欠損マウスは、視覚 ON 情報伝達に障害を有していることが行動学的に証明できた。
- 2) mGluR6欠損マウスにおいて光に対する行動学的なリズムの同調に異常が認められないという知見は、視覚 OFF 経路を介した光情報入力だけでもリズムの同調が可能であることを示唆している。

### 論文審査の結果の要旨

視覚伝導路は、網膜における初期の段階から高次の視覚中枢にいたるまで、視覚 ON 経路と視覚 OFF 経路に分れることが、形態学的・電気生理学的に解明されてきている。さらに近年、網膜内の視覚 ON 経路情報伝達において、視細胞から双極細胞へのシナプス伝達に代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR6) が重要な働きをすることが示唆されてきた。次いで、この遺伝子を欠損させたノックアウトマウスにおいて、電気生理学的に視覚 ON 経路情報伝達が障害されていることが証明されてきた。しかし、様々な行動学的方法が試みられたものの、この動物において視覚 ON 経路情報伝達の障害を明確に証明した行動学的研究がこれまでなかった。そこで、本研究では、これまでの行動学的研究のように、特定の行動課題を課したり、外乱を受けやすい行動観察によるのではなく、より自然な行動を観察する時間生物学的行動測定法を応用して、視覚 ON 経路情報伝達の障害にともなう行動異常を検出しようと試みた。その結果、mGluR6欠損マウスでは野生型マウスにくらべ、光による自発行動のマスキング効果が、明らかに低下していることが見出された。この結果は、網膜に局在する mGluR6が視覚中枢への視覚 ON 経路情報伝達にとって必須であることを、初めて行動学的に明確に証明したものと見える。さらに本研究から、OFF 経路だけでも光に対する行動リズムの同調が可能であることも明らかとなった。

以上、本研究は視覚伝導路における視覚 ON 情報伝達系の機能を行動レベルで解明したものであり、学位に値するものであると考えられる。