The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	脳構造の可塑性に対する学習の作用
Author(s)	白, 文忠
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43276
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【2】

氏　　名	白（はく）　文（ぶん）　忠（ちゅう）
博士の専攻分野の名称	博　士（人間科学）
学　位　記　番　号	第　16543　号
学位授与年月日	平成13年10月5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	**脳構造の可塑性に対する学習の作用**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　山本　　隆 （副査） 教　授　和　　秀雄　　助教授　脇坂　　聡　　助教授　志村　　剛

論　文　内　容　の　要　旨

生体の情報処理および行動制御システムである脳は、絶えず変化する環境に生体が適応し生存するための自己組織化能力を有しており、これは脳の可塑性と呼ばれる。脳疾患あるいは損傷後の機能回復や経験の獲得および学習による行動の変容は脳の可塑性を基盤としている。一方、脳はシナプスによって連結されるニューロンから構成されているので、脳構造の可塑性はニューロンおよびシナプス数の増減や構造の変化にほかならないと考えられる。そこで、本実験ではラットを被験体として、脳可塑性を規定している損傷と学習機能という二つの要因に着目し、ニューロン数、シナプス数およびシナプス活性帯の長さを中心に、組織解剖学的な面から損傷後の脳可塑性に対する学習効果について検討した。

本実験は三部分からなる。

第一部では、ラットの片側あるいは両側の前頭葉皮質に限局的破壊を加えた後、電撃回避のための明暗弁別学習を行わせ、損傷された部位の周辺部にある皮質、および片側皮質を損傷したラットの反対側の同領域にある健常な皮質を電子顕微鏡で観察し、脳構造の可塑性に対する学習の効果について調べた。

前頭葉皮質の除去はラットの学習獲得には影響を及ぼさなかったが、記憶の保持再生に障害を与えた。この結果は前頭葉皮質が長期記憶に関係していることを示唆しており、学習と記憶に対して、前頭葉は異なるメカニズムで働いている可能性がある。

前頭葉皮質を限局的に除去した後には、未損傷の部位において可塑的変化が生じ、シナプス数およびミトコンドリア数がコントロール群より多かった。しかし、両側同時に損傷した場合、この可塑的変化は、片側損傷の場合ほど著明ではなかった。一側の皮質が損傷された場合、反対側の健常な皮質の方が、損傷された皮質の周辺部位に比べて、より高い可塑的変化を示した。これらの結果は片側皮質損傷後の構造上および機能上の脳の代償性変化に対して、反対側の健常皮質が重要な役割を持つことを示唆している。

一方、前頭葉皮質損傷後、学習群ラットではシナプス数とミトコンドリア数が非学習群ラットより有意に多かった。特に、一側の皮質が除去されたラットにおける反対側の健常な皮質で、もっとも高い学習効果がシナプス数、ミトコンドリア数に現われた。このように、学習は、損傷された脳の構造的再構築に対して、損傷による脳の可塑的変化と相乗し、顕著な促進効果を持つことが明らかになった。

第二部では、神経毒性を持つモノソディウムグルタメート（monosodium glutamate, MSG）を血液－脳関門の

未熟な幼若期に1週間投与し、脳に広範な破壊を与えたラットを用い、それぞれ生後1カ月および生後2カ月から明暗弁別により食物が獲得できる課題を学習させた後で、海馬、視床、視床下部、扁桃体など15脳部位のニューロン数、および海馬CA1領域におけるシナプス数、シナプス活性帯の長さ、ミトコンドリア数を指標として、MSGによる損傷の脳部位差、MSGによる広範囲の損傷を与えた脳の可塑性に対する学習の効果について調べた。また、MSGの投与量や学習訓練を始めた時点などが学習の効果に及ぼす影響を検討した。

出生直後にMSGを投与されたラットは、成熟後学習能力がコントロール群のラットより低下した。同時に出生直後のMSGの投与によってほとんどの脳部位においてニューロン数が減少した。また、細胞体の凝縮、濃い染色を示した変性ニューロンがみられた。海馬CA1領域ではMSG投与群のシナプス数とミトコンドリア数は少なく、シナプス活性帯も短かった。

脳損傷の程度とラットの学習成績はMSG投与量に依存した。すなわち、MSG投与量が多ければ多いほど脳の損傷は重篤になり、ラットの学習成績が低下した。したがって、学習能力の低下はニューロンの変性や死滅、シナプス数の減少による結果であると考えられる。

一方、MSG投与による損傷は脳部位によって異なることが示された。損傷が軽い部位もあれば、全く損傷されない部位もあった。これらの脳部位はMSGの毒性による傷害を避ける何らかの防護機序を持っていると考えられる。

MSG投与学習群では、MSG投与非学習群に比較して、海馬CA3領域、CA4領域において、生存しているニューロン数は有意に多かった。また、海馬CA1領域において、学習群では非学習群より、シナプス活性帯が長く、シナプス数が多かった。

学習訓練の効果とMSGの投与量には一定の関係が認められた。すなわち、MSGの投与量が少なければ少ないほどMSG投与によるニューロンの死滅が少なく、生存しているニューロンが多かった。

学習効果は訓練を始める時点にも関係し、生後1カ月から学習訓練を始めたラットでは、生存しているニューロン数や海馬CA1領域におけるシナプス数は生後2カ月から学習訓練を始めたラットより多かった。

以上の結果、学習訓練は広範な損傷を与えた脳の可塑性に対して促進効果を及ぼしたこと、またニューロンの損傷が重篤にならないうちに学習訓練を行えば、より高いレベルの回復が得られることが明らかとなった。多くの神経疾患がグルタミン酸神経毒性に関与するとされているので、学習はこれらの神経疾患による障害を軽減する有効な手段であると考えられる。

第三部では、第二部の発展実験として、カルビンジン（Calbindin-D28k）の発現を指標とした免疫組織化学的実験を行った。Calbindin-D28kは細胞内のカルシウム濃度の上昇を緩衝して、MSG神経毒性を軽減することが知られている。本実験では、Calbindin-D28kの発現がよくみられた8脳部位におけるニューロン総数およびCalbindin-D28k陽性細胞数の変化に基づいて、学習効果をしらべ、MSGによる損傷を受けた脳の可塑性に対する学習の効果のメカニズムを分子レベルで検討した。

非学習群では、海馬CA1領域、室傍核、視床外背側核および視床内背側核におけるCalbindin-D28k陽性細胞数はMSGの投与量に関わらず、コントロール群に比べて有意に多かったが、扁桃体基底外側核、視床腹外側核、手綱核においては有意差がなかった。尾状核被殻におけるCalbindin-D28k陽性細胞数は低量MSGを投与した場合、変化がなかったが、高量MSGを投与した場合、有意に多かった。Calbindin-D28k発現のMSG投与による変化も脳部位によって異なることが明らかになった。

一方、ほとんどの脳部位では、MSG投与によりニューロン総数が少なかったのに対し、Calbindin-D28k陽性細胞の百分率は高かった。これはCalbindin-D28kの発現がMSG投与による脳損傷に関係すること、およびCalbindin-D28kを含むニューロンがMSGの神経毒性に対して抵抗性を持つことを示唆している。

また、Calbindin-D28kの発現は細胞核内にも見出されたので、細胞核内に存在するCalbindin-D28kも重要な役割を演じていることが示唆される。すなわち、MSG投与によるカルシウム濃度上昇の情報が細胞核内に伝えられ、遺伝子の活動を調節していたと考えられる。

海馬CA1領域、室傍核と視床外背側核においては、学習群のCalbindin-D28k陽性細胞数とその比率は、非学習群に比べて有意に少なかった。これはMSG投与によるCalbindin-D28k陽性細胞の増加が学習訓練によって回復されたことを示す。Calbindin-D28kの発現はカルシウムイオンが細胞内に過剰に流入したことによって起こるので、

学習はグルタミン酸受容体機能の調節を介して、MSG 投与による脳損傷を軽減する可能性がある。

このように、本実験から損傷された脳の可塑的変化が学習によって促進されることが明らかになった。したがって、適切な学習は脳の発達に対して良好な効果を有するだけでなく、脳損傷後の回復や脳疾患による障害の軽減にも重要な役割を果たしていると考えられる。

損傷による可塑性と学習による可塑性の間に構造および機能面でどのような差異があるかについて、本実験では追究しなかったが、損傷による可塑性は異常な投射を生じる可能性があるのに対して、学習による脳の可塑性は学習の内容を反映したものであろう。したがって、学習による可塑性の方が損傷による可塑性に比べて脳の機能障害からの回復により有効であると推察できる。

本実験はラットを被験体とした研究であるが、人間の脳もニューロンがシナプスによって連結された神経回路よりなり、あらゆる学習および記憶は神経回路あるいはシナプスの可塑的変化を基盤とするものなので、本研究で示した脳損傷後の可塑的変化に対する学習の効果は、人間の脳にも同様に適合されると考えられる。

動物に比べて、人間は明確な目的を持って多種多様な学習を行うことができるので、損傷による脳の障害が学習によって補償される可能性があるという本実験の結果は、実際の応用面に有益な指針を与えるものであると言えよう。

論文審査の結果の要旨

神経科学的知見によれば、脳は遺伝的に決定された神経回路を基盤としつつ、構造的にも機能的にも柔軟に変化することにより、多様な環境に対する生体の適応行動を調節している。このような脳の性質は可塑性と呼ばれ、その物質的基盤をめぐって多数の研究が行われているが、神経細胞間の情報伝達部位であるシナプスは、可塑性発現の場としてとくに注目を集めている。

本論文は、シナプスにおける構造的変化が脳可塑性の基礎にあることを実証するため、ラットを対象とした行動学的実験および解剖学的実験により、脳損傷からの回復後および学習訓練後のシナプス形態の特徴を検討したものである。論文は3実験を中心に構成されている。

第1実験では、一側の前頭葉を摘除した場合には、シナプス数の増加等の可塑的変化は、むしろ反対側の健常皮質で多いこと、明暗弁別による回避学習の訓練を受けた動物は非学習動物よりシナプス数が多くなることなどを明らかにし、学習が脳損傷後の構造的再構築に促進的に作用することを示唆した。

第2実験では、出生直後のグルタミン酸ナトリウム投与により、広範な脳損傷をもつラットにおいても、学習訓練により、ニューロン数やシナプス数が未学習ラットよりも多くなることを示した。

第3実験では、細胞死への関与が知られているカルビンジンのニューロン内における発現様式を調べ、グルタミン酸ナトリウム投与による脳損傷ラットでは、学習によりニューロンの損傷が軽減されることを示した。

8月20日に実施された口述試験においては、論文内容について各審査委員から広範囲にわたる質問や意見が提出されたが、申請者はそれらに的確かつ十分に応答した。

本論文は、脳損傷後の機能回復に学習訓練が効果的であり、その背景にはシナプスレベルでの構造的な変化があることを明らかにしたものであるが、国内外を通じて類似の研究報告はほとんどなく、きわめて独創的な研究であると評価できる。本研究知見は応用面にも有益な指針を与えるものであることから、本論文は博士（人間科学）の学位の授与に十分値するものと判定した。