



Title	Impaired spatial learning after hypergravity exposure in rats
Author(s)	三谷, 健二
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46251
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

氏 名	三 谷 健 二
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20153 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 3 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Impaired spatial learning after hypergravity exposure in rats (過重力負荷ラットにおける空間認知学習の障害について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久 保 武 (副査) 教 授 不 二 門 尚 教 授 大 平 充 宣

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

生体は自己が空間の中でどのような位置にあるのかを常に認知しており、この感覚は空間識と定義される。空間識を形成する感覚器情報は、視覚、聴覚、嗅覚など外界に関する情報 (allocentric cue) と前庭覚や体性感覚などの生体自身の運動より生じる情報 (egocentric cue) に分けられる。前庭感覚系のなかで耳石系は、直線加速度センサーとして働いているがその機能は常に一定の加速度で鉛直下向きに働く重力に影響を受けている。宇宙飛行士が経験する微小重力下での空間識障害は、重力環境の変化により前庭から空間識中枢への入力パターンが変化し、それまでの重力環境下で形成された感覚情報パターンとの間に乖離が発生したため生じると推測される。本研究ではラット過重力負荷モデルを用い、前庭系の空間認知に関する役割を検討することを目指した。

【方法ならびに成績】

動物は Wistar 系雄ラットを用いた。ハンドリング及び条件付けの後、2 週間 2G の過重力負荷 (HG: Hypergravity load) を行い負荷終了 2 日後から 8 方向放射状迷路 (Radial arm maze: RAM) を用いた空間認知学習試験を行った。同時に過重力負荷装置の側に置いたラットを対照とした。また過重力負荷が全身状態に与える影響を見るため体重変化と血漿 corticosterone を測定した。さらに、空間認知の中枢の一つとされる海馬 CA1 領域での遺伝子発現をマイクロアレイ法を用いて検討した。

{1} 過重力負荷が全身状態に与える影響

過重力負荷開始後 3 日間は体重の減少を認めたが以後は対照と同様の体重増加を認めた。また血漿 corticosterone 値も同様に 3 日目までは増加したが 2 週間連続の負荷では基準レベルに戻った。また 1G に戻った後も増加は認めず、過重力負荷 2 週間後のラットの全身状態は良好でストレスの学習に対する影響も無視できることが分かった。

{2} 空間認知学習試験

RAM は中央の platform とそれを中心に放射状に配置した 8 本の arm からなる装置である。各 arm の遠心端には餌を入れる well があり、本実験ではそのうち 4 箇所条件付けに用いた餌を置き、ラットが全てを得るまで行動させた。これを 1 trial とし、1 日に 3 trial 行った。試験はまず 5 日間連続して行い (Session1)、1 日あけてさらに 5 日間連続して行った (Session2)。RAM 上でのラットの動きはビデオに録画し、空間認知学習の指標として (1) accuracy

(2)re-entry rate(3)entries/min(4)bait/min を設定し解析した。(1)accuracy はラットが選択した arm の総数に対する餌のある arm を選択した割合であり餌の位置の認知度を示す。Session1 において HG 群は対照群より accuracy が低く、HG ラットは空間認知学習が障害されていることが分かった。また後半 (Session2) ではその差は消失しており、HG 群において対照群と比べてより効率的に空間学習が行われていることが示唆された。

(2)re-entry rate は一度入った arm を再度選択した割合で、egocentric cue の活用による空間認知の障害度を反映する。HG 群は re-entry rate が高く前庭由来の egocentric cue の認知が障害を受けていることが示唆された。(3)entries/min は 1 分間当たりに入った arm の数でラットの運動量の指標であり、(4)bait/min は 1 分間当たりを得た餌の数で目的行動の達成度の指標となる。HG 群は entries/min が有意に多く、RAM 上でラットの運動量が増加していることが明らかになった。また bait/min は同等であり、運動量の増加が、空間認知学習障害によって引き起こされた accuracy の低下を代償したことが示唆された。

(3)海馬 CA1 領域における遺伝子発現

マイクロアレイ法にて対照に比べ HG 群により多く発現を認めた遺伝子の中から空間学習に関与する遺伝子を pick up し、real time PCR 法にて発現量を追試した。HG 群の海馬 CA1 領域ではシナプス伝達効率を促進する Insulin-like growth factor 1 (IGF1) の結合蛋白である Igfbp2 遺伝子の発現増加を認め、過重力負荷で生じた空間認知障害からの回復に関与していることが示唆された。

【総括】

重力環境の変化によりラットに空間認知学習障害を認め、重力のセンサーである前庭系が空間認知の形成にとって重要な感覚系であることが示された。また、過重力負荷ラットには、障害を受けた空間認知を代償するような、行動変化 (運動量増加) や、空間認知中枢とされる海馬 CA1 領域の遺伝子発現の変化が生じることが分かった。

論文審査の結果の要旨

宇宙飛行士が微小重力環境下において空間認知障害を起こすことが知られており、空間認知には一定の重力が重要であると推定される。空間認知は様々な空間情報の統合により形成されるが、前庭は重力センサーであり自己の移動に関する位置情報を生体にもたらしことにより空間認知形成に貢献している。本論文では地上における重力の変化の動物モデルとしてラット過重力負荷モデルを用い、2 週間の過重力負荷によって 2G 環境に順応したラットを 1G 環境に戻した際の空間認知学習を、8 方向放射状迷路を用いて検討した。

その結果、過重力負荷ラットは対照群に比べ迷路上の餌の場所の認知の低下を認め、重力の変化によりラットに空間認知障害が起こったことが明らかになった。またその背景として前庭由来の自己の移動に関する空間情報の認知の低下があること、過重力負荷ラットは空間認知障害を運動量の増加によって代償していることが分かった。また、過重力負荷ラットの海馬 CA1 領域の遺伝子発現をマイクロアレイ法および real time PCR 法を用いて解析し、対照群に比べ空間学習に関連する遺伝子 (Igfbp2) の発現量の増加があることを示した。この結果は空間認知の障害されたラットの空間認知中枢にもそれを代償するような遺伝子発現の変化が起こっていることを示唆した。

本論文は重力環境の変化による空間認知障害とその行動的あるいは中枢的代償機構を、地上動物モデルを用いて初めて明らかにしたものである。今後計画されている長期有人飛行を伴う宇宙開発に寄与するものでもあり、学位に値すると思われる。