

雌ラットにおける卵巢ホルモンと弁別学習行動の関係

-明暗弁別学習と行動時海馬モノアミン動態の解析による検討-

学校教育専攻
人間形成基礎コース
宮久保 浩子

指導教官 田中 淳一

1. はじめに

卵巢ホルモンの周期的な変化によって生じる発情周期と、そのホルモンの一つであるエストロジェンが、脳のシナプス数、棘突起密度、受容体活性および神経伝達物質濃度に影響を与えることが明らかにされている。このような形態学的・化学的な可塑が脳神経細胞に生じることにより、学習行動や能力に影響が現れるものと考えられているが、十分な解明はなされていない。そこで、雌ラットを用い、現在までにその影響が報告されていないオペラントタイプの明暗弁別学習における卵巢ホルモンのはたらきを検討した。また、マイクロダイアリシス法により、学習時の脳内モノアミン動態を調べることで、卵巢ホルモンが学習に与える影響について、海馬 CA1 領域のモノアミン作動性神経と関連づけて解明することを試みた。

2. 発情周期と明暗弁別学習の関係についての検討

明暗弁別学習の報酬をサッカリン水溶液とするため、発情周期による飲水量を調べることで、その周期が渇動因に与える影響を検討した(2-1)。また、連続強化訓練によりスキナー箱内でのレバー押し行動が安定したラットに、明暗弁別学習を連続 200 分間行い、発情周期が学習に与える影響を検討した(2-2)。

【方法】被験体として、Fischer-344 系雌ラットを用いた。2-1 では、ラット 8 匹を用いた。膣垢像により発情周期を確認し、1 日の飲水量

を 4 週間連続して測定した。2-2 では発情前期、発情期、発情後期および発情間期の 4 群(各群 10 匹)で行った。膣垢像の確認、ハンドリング、飲水制限、装置訓練、行動形成そして連続強化訓練を行った後、明暗弁別学習を課した。

【結果と考察】2-1 の結果、発情周期による飲水量の差はみられなかった。従って、渇動因の強さに発情周期による差異はなく、報酬が学習行動および成績に与える影響は少ないと考えられた。2-2 の結果、レバー押し行動と獲得報酬量に、発情周期による大きな差はみられなかった。成績は、学習の中盤において、発情前期と発情後期は発情期より高い成績を示した。従って、発情周期は学習行動に影響を与えないが、学習効率に影響することが示唆された。また、この影響には、発情前期と発情後期の直前に血中濃度の上昇を示すエストロジェンが関与していることが示唆された。

3. 明暗弁別学習および海馬モノアミン作動性神経におけるエストロジェンの作用についての検討

卵巢摘出(OVX)ラットに溶媒のプロピレングリコール(PG)またはエストロジェンベンゾエート(EB)を投与し、飲水量を測定することで、EB の渇動因への影響を検討した(3-1)。学習を課さない状態において、エストロジェンが海馬 CA1 領域のモノアミン作動性神経活動に影響を与えるか否か(3-2)、また、飲水による神経活動の変化にエストロジェンが関与する

か否か(3-3)を明らかにするために、マイクロダイアリシス法によりモノアミン量の変化を検討した。さらに PG または EB を投与したラットに、2-2 と同様の明暗弁別学習を課し、エストロジェンが明暗弁別学習遂行に伴う海馬 CA1 領域のモノアミン作動性神経活動に与える影響を検討した(3-4)。

【方法】 3-1 ではラット 14 匹を用いた。卵巢摘出(OVX)から 2 週間後、PG または EB を投与した 2 群の 1 日の飲水量を測定した。3-2 と 3-3 では、ラット 13 匹を用いた。OVX の 2 週間後、マイクロダイアリシス法の為の脳手術を行った。PG または EB 投与前と投与後に海馬 CA1 領域より試料(灌流液)を採取した(3-2)。その後、ラットに水を摂取させ、引き続き試料を採取した(3-3)。試料中のモノアミン含有量は高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。3-4 では、ラット 20 匹を用いた。OVX, ハンドリング, 飲水制限, 装置訓練, 行動形成, 連続強化訓練, 脳手術そして再び連続強化訓練を行った後、明暗弁別学習を課すと同時に、海馬 CA1 領域より試料を採取した。

【結果と考察】 3-1 の結果、両群の飲水量に差はなく、EB 投与は渴動因に影響を与えないと考えられた。3-2 の結果、EB 投与はノルアドレナリン(NA)作動性神経活動を促進し、セロトニン(5-HT)作動性神経活動を抑制することが示された。3-3 の結果から、EB 投与により飲水時のドーパミン(DA)作動性神経活動が促進されることが示された。3-4 では、OVX により学習の障害が生じるが、EB 投与により学習成績が改善されることが明らかになった。学習に伴うモノアミン作動性神経活動に変化はみられないが、EB 投与により、5-HT 作動性神経活動が促進されることが示唆された。

4. 明暗弁別学習における発情周期とエストロジェン処理の影響の比較による卵巢ホルモンのはたらきについての検討

本研究 2 と 3 で得られた明暗弁別学習行動と成績(4-1)、また、弁別学習の有無によるモノアミン動態(4-2)を比較することにより、弁別学習における卵巢ホルモンのはたらきについて総合的に検討した。

【結果と考察】 4-1 において、発情周期により区分した 4 群は、OVX 後に PG または EB を投与した 2 群より、レバー押し反応数、獲得報酬量および学習成績が有意に高いことから、卵巢から分泌されるエストロジェンとプロゲステロンの両ホルモンが学習に関与することが考えられた。4-2 では、学習課題遂行時に、海馬 CA1 領域のすべてのモノアミン作動性神経活動が促進されることから、これらの神経は明暗弁別学習に関与することが考えられた。また、EB 投与により、学習遂行に伴う 5-HT 作動性神経活動が促進されることが示された。従って、発情前期と発情後期の学習効率の促進と、OVX 後の EB 処置による学習成績の改善は、エストロジェンが 5-HT 作動性神経活動を促進させることによるものと考えられた。

5. おわりに

卵巢ホルモンが明暗弁別学習行動と成績に影響を与えること、また、卵巢ホルモンが海馬 CA1 領域のモノアミン作動性神経活動を調節することが、その影響の原因のひとつであることを明らかにすることができた。卵巢ホルモンは胎児から老年期に至るまで分泌され、行動の変容や脳の可塑性を引き起こすことから、更なる研究により中枢神経系へのはたらきが明確にされることで、卵巢ホルモンの分泌低下による記憶障害の改善等に役立つことが期待される。