

ラットの放射状迷路学習における海馬モノアミン神経の役割に関する研究

学校教育専攻

授業開発コース

島中智子

指導教官 田中 淳一

1. はじめに

近年、学習・記憶の神経機構の解明が戦略的に展開されている。多くの研究により、記憶に極めて重要である脳内部位として、大脳辺縁系に属する海馬 (hippocampus) が知られている。

脳内の学習・記憶に関与する神経系として、ノルアドレナリン (noradrenaline, NA), ドーパミン (dopamine, DA) およびセロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) を伝達物質とするモノアミン作動性神経がある。これらの神経系の働きに関して、脳幹由来のモノアミン作動性神経の前脳への投射は、注意力、覚醒、睡眠その他の行動の調節に関与するのみならず、記憶の固定に強い影響を及ぼすことが報告されている。海馬はモノアミン作動性神経の支配を受けていることが解剖学的に明らかにされており、これらの神経が学習・記憶に関与していることが示唆されている。迷路学習において、DA および 5-HT 作動性神経が記憶に関与することが示されているが、その神経の役割については一致した結論に至っていない。

本研究では、放射状迷路学習における海馬モノアミン作動性神経の役割を明らかにするため、無麻酔下で神経活動を知ることができるマイクロダイアリシス (microdialysis, 微小透析) 法を用いて、4 方向および 8 方向迷路学習に伴う海馬 CA1 領域のモノアミン量の変化について検討した。

2. 方法

被験体には、学習経験のない 10 週齢の Fischer344 系雄性ラット 8 匹を用いた。体重を統制 (自由摂取時の 80~85%) し、ハンドリングと装置訓練を行なった。

マイクロダイアリシスのための脳手術を行なった。ネブタール麻酔下にて、海馬 CA1 領域の背側部にガイドカニューレを植え込んだ。2 または 3 日目にガイドカニューレを介して透析プローブを海馬 CA1 領域内に刺入し、プローブ内をリンゲル液で 12 時間以上灌流した。

最初の学習課題として、4 方向迷路学習を課し、試料採取を行なった。その翌日に、8 方向迷路学習を課し試料を採取した。1 試料の採取時間を 10 分間とし、学習前 2 試行、学習中 1 試料、学習後 3 試料の計 6 試料を 1 試行において採取した。4 方向迷路学習では最大 10 試行、8 方向迷路学習では 8 試行を課した。学習指標である、経過時間、行動時間、行動距離、行動速度、初期反応潜時、正選択率および初期正選択数について解析した。

電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィを用いて、試料中の NA, DA とその代謝産物 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA) および 3-methoxytyramine (3-MT), 5-HT とその代謝産物 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 量を測定した。

3. 結果

4 方向迷路学習において、連続した2試行の成績が100%を示すことを学習成立とした。全被験体から学習成立までの透析試料が得られたのは、学習成立前の4試行であった。最終試行を第4試行とし、第1試行から第4試行の学習指標について検討した。試行数の増加に伴い、経過時間、行動時間、および行動距離は減少した。行動速度と初期正選択率は、試行数の増加に伴い上昇した。繰り返しのある一元配置分散分析を行なった結果、経過時間、正選択率、および初期正選択数に有意差が認められた（いずれも $P < 0.01$ ）が、行動時間、行動距離、行動速度および初期反応潜時には有意な変化がみられなかった。8方向迷路学習では、試行数の増加に伴い、経過時間、行動時間、行動距離は減少し、初期正選択数や行動速度は上昇した。行動距離を除く、経過時間、行動時間、正選択率、初期正選択数、初期反応潜時、行動速度に有意な変化が認められた（いずれも $P < 0.01$ ）。

4方向迷路学習と8方向迷路学習の学習前における海馬CA1領域の全てのモノアミン量には、有意な差は認められなかった。

4方向および8方向迷路学習のすべての試行において、学習前に対する学習中あるいは学習後における有意な量的変化は、いずれのモノアミンにおいても認められなかった。

4方向迷路学習の4試行と8方向迷路学習の8試行について、試行全体と各試行における正選択率と学習前に対する学習中のモノアミン量の変動率との関係を調べた。4方向迷路学習の4試行全体では、正選択率とDOPAC量の変動率との間に有意な負の相関 ($P < 0.05$) が認められたが、8方向迷路学習ではいずれのモノアミンにおいても有意な相関は認められなかった。4方

向迷路学習の各試行では、全てのモノアミンにおいてその変動率と正選択率の間に有意な相関はみられなかった。8方向迷路学習の一部の試行では有意な相関がみられ、正選択率と、第1試行のDOPAC量の変動率との間に正の相関 ($P < 0.01$)、第3試行のHVA量の変動率との間に負の相関 ($P < 0.05$)、第5試行のDA量の変動率との間に負の相関 ($P < 0.05$)、第3試行 ($P < 0.05$) および第7試行 ($P < 0.01$) の5-HIAA量の変動率との間に負の相関が認められた。

4. 考察

8方向迷路学習において、正選択率がピーク近くになる過程で、学習中に5-HIAA量が増加することが示されているが、本研究ではこの現象はみられなかった。原因として、先行した4方向迷路学習の影響が考えられた。4方向迷路学習では、DA作動性神経が正選択率と関与した活動をしていることが示唆された。一方、8方向迷路学習では、DAおよび5-HT作動性神経の係わりは明確ではないが、学習過程のある時期において、DA作動性神経は学習に対し促進的にも抑制的にも作用すること、また、5-HT作動性神経は抑制的な働きを持つ可能性をうかがうことができた。5-HT作動性神経はアセチルコリン作動性の活動と密接な関係を持つことから、両神経の相互作用が迷路学習の獲得に重要であることが推察された。

5. おわりに

本研究の結果は、海馬CA1領域のモノアミン作動性神経が放射状迷路学習に関与していることを支持しており、先行研究と矛盾するところにモノアミン作動神経の本当の働きが潜んでいるように思われた。