



ったが、検討した遺伝子の内、78.6%がマイクロアレイ解析と一致した結果を示した。SGK (serum/glucocorticoid regulated kinase)、 $I\kappa B\alpha$  (inhibitory kappa B alpha), PER1 (period1), PLEKHF1 (pleckstrin homology domain containing family F1)は、1日トレーニングでの発現がもっとも高く、その後発現が低下するが、学習群は非学習群より高い発現を保った。一方、VAMP1 (vesicle-associated membrane protein 1)の発現は7日学習群のみでEBと同側の前中位核特異的に発現の上昇が観察された。

第3章では、第1, 2章で確認された遺伝子について切片上ハイブリッド形成法を行った。EBトレーニングされた80匹のマウスから取り出した小脳を凍結切片化し、 $^{33}P$ で標識したプローブを用いてハイブリダイズを行った。SGK,  $I\kappa B\alpha$ , PLEKHF1, PER1の発現は神経細胞やグリアで観察されており、mRNAシグナルの定量により、これらの遺伝子は非学習群より学習群で高く発現していることが明らかになった。VAMP1は神経細胞に強く発現しており、前中位核の一部である dorsolateral hump において、学習後期における同側特異的なシグナル上昇が確認された。

SGK,  $I\kappa B\alpha$ , PLEKHF1, PER1はその発現パターンによりEBの学習初期の恐怖学習の獲得と後期の運動学習そのものにも関与することが示唆される。VAMP1はプレシナプス分子であるため、VAMP1の発現上昇はEB運動学習の成立に伴って、同側の前中位核と軸索投射先である対側赤核との間での神経伝達が促進される、すなわちEBによって同側前中位核特異的な可塑性が獲得されることが示唆される。

本研究は、これまでほとんど明らかにされていないEBにおける小脳深部核の働きについて、その分子メカニズムを解明しようとしたものである。EBの学習・記憶の過程において、学習初期に高レベルで両側性に発現し、その後低下する遺伝子群が存在する一方、EB後期の運動学習成立に伴って発現が同側特異的に上昇する遺伝子が存在する事実は、EBの学習・記憶において、小脳深部(中位)核における遺伝子転写制御を伴った可塑性が関与する事を示唆し、それが2段階学習機構によって形成されるとの仮説を支持する。以上の結果は、獣医学における神経科学上、重要な知見を加えるものである。従って審査委員一同は博士(獣医学)の資格を十分に有すると判断した。