

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 石黒 秋生

常同行動はいくつかの人精神神経疾患の主要症状の一つである。本研究は、そのメカニズムを明らかにするため、反復的回転行動を示す Bronx Waltzer (bv) マウスを用いて、常同運動と線条体ドーパミンシステムとの関連の解明を試みたものであり、下記の結果が得られている。

1. ビデオ撮影による行動撮影の結果、bv マウスの 73%に回転行動が認められた。回転行動を示す bv マウスの一分間あたりの平均回転数は、17.6 回転/分、回転行動の開始から終了までの 1 エピソードあたりの回転数は 19.6 回転/分と反復的であり、また、行動量測定装置である DAS システムを用いた行動量測定による検討では、30 分から 1 時間持続する高行動エピソードが 10 時間の実験期間を通して断続的に現れた。以上の結果から本マウスの回転行動は、反復的、持続的であることが確認された。さらに、回転の優位方向を決定し、優位側を同側回転、非優位側を反対側回転と定義し、回転の優位性を評価するため circling preference ratio として、総回転数に対する同側回転数の割合を算出したところ、circling preference ratio = 0.78 と個々のマウスには回転の優位方向が存在することが示された。
2. 線条体ドーパミン活動性の左右差を確認するため、ウエスタンブロットィング法を用いて、回転行動を示す回転群 bv マウス、回転行動を示さない非回転群マウスにおける線条体ドーパミン D1 および D2 レセプター数を定量的に評価したところ、回転群 bv マウスにおいては、回転優位側線条体ドーパミン D1 および D2 レセプター数は、ともに回転非優位側に比較し優位に少なかった。一方、非回転群マウスにおいては有意な左右差を認めなかった。

さらに、回転優位側、非優位側線条体ドーパミン神経からのドーパミン放出能を評価するため、回転群および非回転群 bv マウスの線条体にメタアンフェタミンを局所投与し、マイクロダイアリシスおよび高速液体クロマトグラフィー法を用いて、線条体内ドーパミン濃度の変化を測定した。回転群マウスにおいてドーパミン基礎レベル

は回転優位側、非優位側線条体で有意差を認めなかったが、メタアンフェタミン投与後のドーパミンレベルは回転優位側投与時に比べ、非優位側投与時で有意に高いドーパミン濃度の上昇が認められた。これらの結果は、回転優位側線条体におけるドーパミン作動性神経の減少を示唆するが、今後免疫組織学的検討を行い確認する必要があると考えられた。

4. 回転行動のメカニズムに線条体の左右差が関与するかを検討するため、回転優位方向、回転非優位方向線条体にそれぞれドーパミンアゴニストを局所投与し回転行動の変化を評価する実験を行った。ところ、優位方向への回転数は、回転優位側線条体への投与により高用量を投与したときのみ有意に減少し、回転非優位側投与により有意に増加した。この回転数の増減量を優位、非優位側投与間で比較すると優位側-21回、非優位側投与で+13回と投与側により有意に反応が異なっていた。このことから、bvマウスにおける常同的回転行動には線条体の左右差が関連していることが明らかとなった。

以上、本論文はBronx Waltzerマウスにおける反復的回転行動が常同的特徴を有することを示し、常同行動のモデルとなりうることを示すとともに、この常同的回転行動に線条体機能不均衡が関与することを明らかにした。本研究は、いまだ明らかにされていない精神神経疾患における常同行動のメカニズム解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。