

氏名	八木秀雄
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1681号
学位授与の日付	平成11年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Spontaneous and artificial lesions of magnocellular reticular formation of brain stem deteriorate avoidance learning in senescence accelerated mouse SAM (老化促進モデルマウスSAMP8の脳幹網様体巨細胞群の自然発症性 および人工的病変は回避反応学習を障害する)
	(主査)
論文調査委員	教授 芹川忠夫 教授 鍋島陽一 教授 柴崎 浩

### 論文内容の要旨

本論文は、加齢に伴って学習・記憶障害を自然発症する老化促進モデルマウスSAMP8と通常の老化を示すコントロールのSAMR1を用いて、学習・記憶における脳幹網様体巨細胞群の役割を明らかにすることを目的とした。

学習・記憶に関する行動学的実験には、受動的回避反応および能動的回避反応を用いた。老化促進モデルマウスSAMP8は、受動的および能動的回避反応の双方において、加齢に伴う学習・記憶障害を示した。受動的回避反応における学習・記憶障害は2ヶ月齢ごろより始まり、以後加齢とともに進行した。一方、そのSAMP8の脳を組織学的に調べたところ、病変として海綿状変性が脳幹を中心として認められた。その空胞変性は1ヶ月齢から出現し始め加齢とともに著しくなった。コントロールのSAMR1には、このような空胞変性は調べた範囲内の年齢では(12ヶ月齢まで)認められなかった。SAMP8の空胞変性は、脳幹の中でも脳幹網様体の巨細胞群(Magnocellular reticular formation: MGRF)特に背側部に著しく出現していた。このように、SAMP8において学習・記憶障害と脳幹の海綿状変性がほぼ同時期に出現することおよび同じような加齢依存性を示すことから、学習・記憶障害と海綿状変性が何らかの関係があると考えられた。そこで、学習・記憶障害と脳幹網様体の空胞変性との関係を明らかにするために、空胞の数および大きさを定量的に求め、それらを学習・記憶障害の程度と対比させた。空胞変性の定量的解析から、MGRFの空胞の数と総面積は加齢にともなって増大すること、また、それらは学習・記憶障害の程度によって大きく異なることがわかった。受動的回避反応との関係についてみれば、SAMP8の一回試行24時間後の潜時はMGRFの空胞の数と総面積が増大するほど長くなっていった。また、能動的回避反応との関係についてみれば、試験中にSAMP8が受ける総ショックの数は、空胞の数と総面積が増えるほど増大していた。このように受動的および能動的回避反応の双方において、学習・記憶能力はMGRFの空胞の数や総面積が増大すればするほど低下することが明らかになった。これらの結果から、脳幹網様体のMGRF(特に背側)が学習・記憶に関連する機能を有すると強く考えられた。この考えを確かめるために、コントロールのSAMR1のMGRFを破壊して学習・記憶能力を調べる実験を行った。SAMR1のMGRFの背側を電氣的に破壊し、受動的回避試験、能動的回避試験、オープンフィールドおよび電氣的ショックに対する閾値測定を行い、学習記憶能力および行動を偽手術群(電極を刺し込んだだけで電流を流さないグループ)と比較検討した。オープンフィールドの活動能力やショックに対する感覚閾値については、MGRF破壊群と偽手術群との間で何ら有意な差は認められなかった。しかし、受動的回避反応において、MGRF破壊群は著しく学習・記憶能力の低下を示した。また、能動的回避反応においても、MGRF破壊群はSAMP8の障害程ではないが、偽手術群に比し明らかに学習・記憶能力が低下した。このように、MGRFの破壊は行動や感覚に何ら変化を与えることなく、学習記憶能力の低下をもたらした。

以上の、SAMP8の学習・記憶実験、SAMP8の脳幹(特にMGRF)の海綿状変性、およびコントロールのSAMR1のMGRF破壊実験の結果から、脳幹網様体巨細胞群は学習・記憶機能を有し、脳の広範な学習・記憶システムの一部分を担っ

ていると結論された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、老化促進を示すマウス（Senescence Accelerated Mouse, SAM）の中で、加齢に伴う学習・記憶障害を自然発症するSAMP8を用いて、学習・記憶における脳幹巨細胞性網様核の役割および位置付けを明らかにしたものである。

方法として、SAMP8およびコントロールのSAMR1を用いて、学習・記憶に関する行動実験、それらの脳の病理学的検索と、SAMP8の脳幹に出現する海綿状変性（空胞）の定量的解析、およびSAMR1の脳幹網様体の電氣的破壊実験を行った。まず、SAMP8の学習・記憶能力が加齢に伴い低下すること、およびSAMP8の脳幹の海綿状変性が加齢に伴い拡大することを見出した。次に、この脳幹網様体（特に巨細胞性網様核）の空胞の数と面積の増大が学習・記憶能力の低下と密接に相関することを明らかにした。そこでSAMR1の脳幹網様体を電氣的に破壊したところ、脳幹の病変は行動・挙動に変化を与えることなく学習・記憶能力を低下させた。これらの結果から、脳幹巨細胞性網様体核は学習・記憶能力を有しており、脳の広範な学習・記憶システムの一翼を担っていると結論された。

以上の研究は、脳幹網様体の学習・記憶部位としての役割を初めて位置づけたものであり、学習・記憶能力やシステムを解明するうえでの新たな展開、発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年1月6日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。