

京都大学	博士 (人間健康科学)	氏名	清水 朋子
論文題目	<p>Effect of electrical stimulation of the infralimbic and prelimbic cortices on anxiolytic-like behavior of rats during the elevated plus-maze test, with particular reference to multiunit recording of the behavior-associated neural activity</p> <p>(高架式十字迷路テスト中のラット抗不安様行動に及ぼす下辺縁皮質および前辺縁皮質の電気刺激の影響とその行動に関連する神経活動のマルチユニット記録)</p>		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景と目的】</p> <p>恐怖や不安は日常生活を阻害する要因となり、それらを適切に制御することが必要である。内側前頭前皮質は恐怖や不安を制御する神経基盤として機能すると考えられているが、その抗不安様作用に関しては一貫した見解が得られていない。</p> <p>内側前頭前皮質には下辺縁皮質 (IL) と前辺縁皮質 (PL) があり、それぞれが恐怖学習において異なる役割をもつことが示唆されている。本研究では、ラットの不安関連行動中における IL または PL の電気刺激による行動変化とその行動に関連するニューロン活動を解析することにより、抗不安様行動における IL および PL の役割を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>雄 SD ラットを用いた。不安水準を評価するために、動物が生得的に持つ探索動因による接近行動と落下不安が動因となる回避行動とのコンフリクトモデルである高架式十字迷路テストを行った。高架式十字迷路は、壁に囲まれた closed arm (CA) と壁のない open arm (OA) が十字型に直行する迷路で、床から 50 cm の高さに設置された。OA 滞在時間及び進入回数の割合が高いほど不安水準が低いと評価された。電気刺激実験では、IL または PL に刺激用電極をあらかじめ挿入したラットを CA 上に置き、1 分間の慣れ期間 (PRE) の後、20 Hz、100 μA の二相性矩形波を用いて電気刺激した。3 分間の刺激期間 (ON) と刺激なしの期間 (OFF) を 2 回繰り返し、その間の行動変化を観察した (PRE \rightarrow ON1 \rightarrow OFF1 \rightarrow ON2 \rightarrow OFF2)。神経活動記録実験では、IL または PL にマルチユニット記録用電極をあらかじめ挿入したラットの頭部に無線送信機を装着して、10 分間の高架式十字迷路テスト中の神経活動を記録し、その迷路上の行動に関連したニューロン発火頻度を解析した。</p>			

<p>【結果】</p> <p>電気刺激実験：IL 刺激群 (22 頭) では、PL 刺激群 (19 頭) およびコントロール群 (電気刺激をしない; 24 頭) に比べ、刺激中の OA 滞在時間の割合 (IL 刺激群、PL 刺激群、コントロール群：ON1 で 32.0 \pm 5.8%、10.5 \pm 3.6%、11.7 \pm 3.5% (平均値 \pm 標準誤差); ON2 で 24.3 \pm 5.6%、6.1 \pm 4.9%、3.4 \pm 1.8%) および進入回数の割合 (IL 刺激群、PL 刺激群、コントロール群：ON1 で 36.6 \pm 5.4%、16.3 \pm 4.7%、18.8 \pm 4.7%; ON2 で 30.3 \pm 5.5%、8.5 \pm 4.8%、8.1 \pm 3.8%) が有意に高かった。</p> <p>神経活動記録実験：IL 記録群 (10 頭) および PL 記録群 (7 頭) において、高架式十字迷路の各 arm 進入時の神経活動変化を解析した。IL 記録群では、CA から OA あるいは CA への進入時において、OA 進入 1-3 秒前のニューロン発火頻度 (正規化数値：1.49 \pm 0.24) が CA 進入 1-3 秒前の発火頻度 (0.83 \pm 0.15) に比べ有意に高かった。一方、PL 記録群では、各 arm 進入時の神経活動変化に有意差は認められなかった。</p> <p>【考察と結論】</p> <p>IL の電気刺激によって OA 滞在時間および進入回数の割合が有意に増大したことから、電気刺激による IL の活性化は抗不安様の行動変化をもたらすと考えられる。さらに、神経活動記録より、ラットが CA から CA へ移動するときよりも OA へ移動するとき arm 進入前の IL のニューロン発火頻度が有意に増大したという結果は、上記の考えを支持している。</p> <p>以上のことから、内側前頭前皮質の中でも IL の活性化が抗不安様行動を引き起こすために重要な役割を担っていると考えられる。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>不安障害はリハビリテーションの臨床において多くの患者に観察される。内側前頭前皮質は不安の制御に関わる脳領域のひとつとして考えられているが、その制御機構に関しては不明な点が多い。本研究では、壁に囲まれた closed arm (CA) と壁がなく落下の危険がある open arm (OA) が十字型に直行し、OA 滞在時間及び進入回数の割合が高いほど動物の不安水準が低いと評価される高架式十字迷路テストが用いられた。申請者は、迷路上に、内側前頭前皮質の下辺縁皮質 (IL) または前辺縁皮質 (PL) に刺激用電極を挿入したラットを置き、その電気刺激の効果を観察した結果、IL 刺激群では PL 刺激群およびコントロ</p>

ール群（刺激なし）に比べ刺激中の OA 滞在時間および進入回数の割合が有意に高くなることを示した。さらに、IL または PL に記録用電極を挿入し、無線送信機を用いて迷路テスト中のニューロン活動を記録した結果、IL 記録群では CA から OA 進入 1-3 秒前のニューロン発火頻度が CA 進入 1-3 秒前の発火頻度に比べ有意に高いことを示した。一方、PL 記録群では OA 進入行動に関連したニューロン活動は認められなかった。これらの結果から、IL の活性化が抗不安様の行動を引き起こすために重要な役割を担っていることを示唆した。

以上の研究は、抗不安作用の神経機構の解明に貢献し、不安障害のリハビリテーションの発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（人間健康科学）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 30 年 8 月 31 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。