

氏 名	きた ばたけ やす じ 北 晶 康 司
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2740 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	Impairment of reward-related learning by cholinergic cell ablation in the striatum (線条体コリン作動性神経細胞の除去による報酬に関連した学習における障害)
論文調査委員	(主 査) 教 授 河 野 憲 二 教 授 成 宮 周 教 授 中 西 重 忠

論 文 内 容 の 要 旨

大脳基底核－視床回路の中にあつて線条体は、とくに運動機能の調節および手続き記憶の形成において重要な役割を担っていると言われている。その線条体から投射する神経は、黒質からのドーパミン性入力と線条体内に存在するアセチルコリン性入力の両者によって、ダイナミックな調節を受けている。しかしながら、この線条体内のアセチルコリンが記憶と学習においてどのような役割をはたしているかについてはまだよく分かっていない。

今回私たちは、イムノトキシンを投与しある特定の細胞のみを破壊する方法を用いることにより、線条体アセチルコリン産生細胞を選択的に破壊した。さらにこのマウスを用いて異なった範疇に属する記憶学習課題を行わせることにより、線条体のアセチルコリンが記憶学習において果たす役割について調べた。

線条体のアセチルコリン産生細胞が破壊されたマウスでは、音を手がかり刺激とする T 字迷路を用いた手続き記憶課題において障害が見られた。また T 字迷路を用いた空間的遅延交替課題においても同じく障害が見られた。

対照的に、小脳が強く関与すると考えられている踏み車を用いた運動学習課題や、海馬機能が関与するモリスの水迷路を用いた空間学習課題、扁桃体が関与すると思われる場所あるいは音を手がかり刺激として用いた恐怖学習課題においては、線条体内アセチルコリン減少の影響は見られなかった。

さらに、アセチルコリン産生細胞を破壊することにより、線条体内におけるニコチン性アセチルコリン受容体の発現量が増加することが判明した。この変化は線条体内にとどまらず、大脳皮質および黒質においても同じくニコチン性アセチルコリン受容体の発現量が増加していた。これらの結果より、線条体内でのアセチルコリンによる局所での調節が、報酬に関連した手続き記憶と作業記憶を含めた神経回路の調節において重要な役割を果たしていることが分かった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、線条体神経回路におけるアセチルコリンの記憶・学習に果たす役割を明らかにする目的で、線条体アセチルコリン産生インターニューロンを選択的に破壊する系を用い、行動実験および生化学的解析を行ったものである。申請者は組み換え遺伝子導入マウスのイムノキシンの投与により線条体アセチルコリン産生インターニューロンを選択的に破壊し、系統的な行動実験を行った。この結果、線条体アセチルコリン産生インターニューロン除去マウスでは手続的記憶に関連した学習課題において障害を受け、また前頭前野が関与していると考えられる作業記憶課題においても障害が見られることを示した。一方、他の脳部位すなわち海馬・扁桃体・小脳と関連する各学習課題においては障害は見られなかった。またニコチン性アセチルコリン受容体の発現量が線条体のみならず前頭前野および黒質においても上昇していることを示した。

以上の研究は線条体アセチルコリンによる局所的な調節が、神経ネットワークを介して手続的記憶および作業記憶において重要な役割をはたしていることを示したものであり、学習・記憶における神経回路機能の解明に寄与するところが多い。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16年2月2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。