

審査の結果の要旨

氏名 遠藤 俊裕

本研究は、精神・神経疾患研究や発達神経毒性研究に広く応用可能な新規のマウス認知行動試験系の確立を目的として、ヒト前頭葉機能として重要な行動柔軟性をマウスにおいて評価するための試験課題「Spatial Anticipation Task (SAT)」を考案し、その試験系としての妥当性・信頼性についての検証を試みたものである。この SAT を用いた一連の実験結果として、下記の成果を得ている。

1. SAT では「初めに経験したルールが十分に学習されればされるほど、ルールが変更された時の行動の適応が困難になる」という初期学習の達成度と逆転学習時の成績の相関性に関する仮説に合致する結果を、非常に正確に示すデータを得られることがわかった ($r=0.84$, $P<0.0001$)。すなわち、行動柔軟性試験としての確からしさが認められた。
2. SAT を用い、トリプトファンヒドロキシラーゼ阻害剤 (PCPA) 投与マウスにおける行動表現型解析を行った結果、PCPA 投与マウスにおいて新しいルール (逆転学習) への適応の遅れが観察され、従来の「セロトニンの合成阻害は行動柔軟性を障害する」という仮説を支持するデータを得ることができた。
3. SAT を用い、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) 様発達障害モデルマウスとして知られる $Grin1^{Rgsc174}$ および $Tuba1^{Rgsc1736}$ マウスの行動表現型解析を行った結果、ヒト AD/HD 症状のひとつとして行動柔軟性異常が報告されていることと一貫して、いずれのマウスにおいても行動柔軟性の障害が確認された。
4. SAT を用い、周産期 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin (TCDD) 曝露マウスにおける行動表現型解析を行った結果、使用したいずれの曝露用量条件 (0.6, 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) においても行動柔軟性の障害が確認され、発達期における環境化学物質曝露が成熟後の高次脳機能に

及ぼす行動学的影響が明らかになった。さらに、観察された行動学的影響との関連が示唆される脳領域を神経細胞活動マーカーに対する免疫組織化学染色により同定した。

5. SAT を行う際にコンピュータベースで収集されるデータから、行動柔軟性のみならず、探索／自発活動性、社会性（集団内競争優位性）、固執性行動指標の解析も可能であることが明らかになった。

以上から、本論文で確立された SAT は、ヒト前頭葉機能として重要であることが知られている行動柔軟性を、マウスにおいても正確に効率よく評価し得る試験系であることが確かめられた。さらに、社会性を含む多様な認知的行動指標を同時に解析可能であること、また、全てコンピュータ制御により自動化された試験系であることから、今後の精神・神経疾患研究や発達神経毒性研究において有用な手法となることが期待される。以上から、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。