

平成29年9月

國石洋 学位論文審査要旨

主査 兼子 幸一
副主査 渡邊 達生
同 畠 義郎

主論文

Chronic inactivation of the orbitofrontal cortex increases anxiety-like behavior and impulsive aggression, but decreases depression-like behavior in rats

(ラットにおいて眼窩前頭皮質の慢性不活性化は不安様行動と衝動的攻撃性を増加させるが、うつ様行動を減少させる)

(著者：國石洋、一坂吏志、松田紗衣、太等恵里、原田里穂、畠義郎)

平成29年 Frontiers in Behavioral Neuroscience DOI:10.3389/fnbeh.2016.00250

参考論文

1. Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats

(ラットにおいて早期剥奪はオープンフィールド試験における新たな不安様行動である高位置への寄りかかり行動を増加させる)

(著者：國石洋、一坂吏志、山本未希、井久保樹子、松田紗衣、太等恵里、原田里穂、石原康平、畠義郎)

平成29年 Neuroscience Research DOI:10.1016/j.neures.2017.04.012

学 位 論 文 要 旨

Chronic inactivation of the orbitofrontal cortex increases anxiety-like behavior and impulsive aggression, but decreases depression-like behavior in rats

(ラットにおいて眼窩前頭皮質の慢性不活性化は不安様行動と衝動的攻撃性を増加させるが、うつ様行動を減少させる)

前頭前野の一領域である眼窩前頭皮質(OFC)は情動反応に重要であると推測されており、病的不安、抑うつ、衝動的攻撃性といった症状を持つ精神疾患においてOFC活動の異常が報告されている。これまでのげっ歯類を用いた研究では、OFCに対する電氣的・薬理的な脳損傷の作成やリドカインの急性投与による神経活動の抑制を利用し、情動行動とOFCの機能異常の因果関係が調べられてきた。しかし、これらの研究で用いられた手法は、OFC以外の部位に二次的な影響を及ぼす可能性があり、OFC以外の領域への影響をも反映している可能性がある。また、リドカインなどの薬剤の急性投与による一時的な神経活動の抑制では、精神疾患で見られるような慢性的な神経活動の異常を模倣できていない可能性がある。加えて、げっ歯類のモデルにおいてはOFCの機能異常とうつ様行動の関連性は今までにほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、GABA_A受容体の作動薬であるムシモールをラットOFCに持続投与し、OFCに局限した慢性的な神経活動の抑制を行ったうえで、不安・うつ様行動、衝動的攻撃性、拘束ストレスに対するストレスホルモン分泌の影響を調べた。

方 法

実験には生後80-187日齢の雄性Sprague-Dawley ratを用いた。外科手術によって、浸透圧ポンプ(流速0.5 μ L/h)に連結された試薬投与用カニューレをOFCに留置した。OFC抑制群は浸透圧ポンプをムシモール液(1 mM)で、コントロール群はリンゲル液で満たしておいた。手術後、5-7日の回復期を設けたうえで行動解析を行った。不安様行動の評価にはオープンフィールド試験、明暗試験を用いた。うつ様行動の評価には強制水泳試験を用いた。衝動的攻撃性の評価には電気ショック誘発闘争行動試験を用いた。ストレス内分泌反応の評価は拘束ストレス30分後の血液を採取し、ELISA法にて血漿中のコルチコステロン量を計測した。行動解析後の一部の動物では、神経活動の抑制範囲を推定するため、電気生理学的記録を行った。

結 果

OFC慢性抑制群において、ムシモール投与による神経活動抑制範囲を電気生理学的に評価した結果、OFC小領域のうち腹外側部が抑制されていると推測された。OFC慢性抑制群では、オープンフィールド試験における中心領域滞在時間の減少、明暗試験における明領域滞在時間の低下などの不安様行動の増加が観察された。強制水泳試験においては無動時間の減少、よじ登り行動時間の増加などのうつ様行動の減少が観察された。電気ショック誘発闘争試験においては闘争行動回数が増加し、衝動的攻撃性の増加が観察された。一方、拘束ストレス後の血漿コルチコステロン値に有意な差は見られなかった。

考 察

げっ歯類のOFCと不安様行動の関連性を調べた過去の研究では、リドカイン投与によるOFCの急性抑制により不安様行動が増加することが報告されている。本研究ではムシモールを用いてOFCを慢性的に抑制した結果、不安様行動が増加した。この結果より、神経活動を抑制していた期間にかかわらず、OFCを抑制することによって不安様行動が増加することが示され、OFCは不安様行動を抑制する機能を持つことが示唆された。また、げっ歯類のOFCと衝動的攻撃性の関連性を調べた過去の研究では、OFCの電気破壊によって衝動的攻撃性が増加することが報告されている。しかし、通電による脳損傷作製法は、OFCの細胞だけでなく付近を通過する神経線維も破壊してしまうことが報告されているため、この結果がOFC特異的な影響か否か不明であった。本研究では、ムシモールを用いてラットのOFCを局所的に抑制した結果、衝動的攻撃性の増加が見られた。この結果により、過去の研究の結果はOFCの細胞体自身の不活性化によるものであることが示唆され、OFCは衝動的攻撃性に対する抑制機能を持つ可能性が支持された。さらに、本研究はOFCの神経活動とうつ様行動の関連を調べた初の研究である。OFCの慢性的な抑制によりうつ様行動が減少したことから、OFCはうつ様行動に対して亢進的な機能を持つことが示唆された。また、本研究ではOFCの局所的な抑制は拘束ストレスに対するコルチコステロン分泌に有意な影響を与えなかった。拘束ストレスに対するストレスホルモン分泌に関しては、今回抑制が確認できたOFC腹外側部以外の領域によって制御される可能性が考えられる。

結 論

本研究ではラットOFCの神経活動を局所的・慢性的に抑制することにより、不安様行動と衝動的攻撃性の増加、うつ様行動の減少が見られた。この結果は、げっ歯類においてOFCは不安・衝動的攻撃性の抑制機能、うつ様行動の亢進的機能を持つ可能性を示唆している。