



博士（人間科学）学位論文 概要書

ボンベシン様神経ペプチドの行動調節機能 に関する研究

1999年7月

早稲田大学大学院人間科学研究科

山田 一之

ボンベシン(BN)様ペプチドは元来カエル(*Bombina bombina*)の皮膚から精製されたもので、哺乳類ではガストリン放出ペプチド(GRP)・ニューロメジン B(NMB)が精製されている。これらのペプチドは G 蛋白結合型の受容体を介して機能し、哺乳類では GRP 受容体(GRP-R)・NMB 受容体(NMB-R)およびこれらの受容体と高い相同性を示すボンベシン受容体サブタイプ 3(BRS-3)がクローニングされている。BN 様ペプチドは薬理学的研究から、内・外分泌の調節、平滑筋の収縮、代謝調節および行動調節等の機能を持つことが明らかにされているが、内在性の BN 様ペプチドの機能は未だ不明な点が多い。そこで本研究では、これら 3 種の BN 様ペプチド受容体を遺伝子工学的に欠損させた KO マウスを用いて、BN 様ペプチドの行動調節機能について検討した。

まず第一段階の解析として、反射・運動機能・自発活動性および摂食量等の分析を行なった。その結果、GRP-R KO マウスにおいて自発活動性の亢進を、BRS-3 KO マウスにおいて過食およびそれに伴う軽度の肥満を見出したが、NMB-R KO マウスにおいては明瞭な行動変化を見出すことができなかった。そこで次段階の解析として、GRP-R KO マウスについては社会的行動、BRS-3 KO マウスについては味覚関連行動および飼育条件の効果、そして NMB-R KO マウスについては各種ストレス負荷の効果について検討した。多様な行動実験から各 KO マウスについて特徴的な行動変化を見出した。

GRP-R KO マウスでは、resident-intruder 法による社会的相互作用の実験から非攻撃性社会行動の亢進を見出した。次に非攻撃性社会行動の亢進要因を検討するために、刺激誘発性闘争テスト・嗅覚刺激ならびに標的オブジェクトの導入による自発活動性の変化・防御的穴埋め行動テストによる防御行動、および明暗箱による不安関連反応に関する実験を行なった。これらの結果から、GRP-R KO マウスにおける非攻撃性社会行動の亢進が、他個体の発する嗅覚性のストレスシグナルに対する反応性の変化および不安性の低下によって生じている可能性を明らかにした。

BRS-3 KO マウスでは、まず味覚選好性テストおよび条件性味覚嫌悪学習による味覚反応性の検討を行なった。その結果、甘味に対する嗜好性および苦味に対する嫌悪性の亢進、さらに条件性味覚嫌悪学習の増強を見出した。次に、飼育条件と過食・肥満の関係に関する実験から、野生型マウスとは対照的に個別飼育条件において摂食量が多く、また体重増加も著しいことを見出した。個別飼育条件下における過食および肥満の亢進要因を検討するために、自発活動性および社会的相互作用の実験を行なったところ、個別飼育の BRS-3 KO マウスでは野生型マウスに見られる自発活動性

の亢進が認められず、また社会的相互作用も低下することを見出した。これらの結果から、個別飼育の BRS-3 KO マウスの体重増加が、野生型マウスに見られる正常な個別飼育の効果の欠如によるものである可能性を明らかにした。

NMB-R KO マウスについては、食物剥奪・学習課題の負荷・社会的刺激の剥奪および育児行動による行動変化について検討した。食物剥奪下における餌探索行動テストにおいては、探索所要時間および探索時の常同行動(stereotypic behavior)の有意な増加を見出した。同様に食物剥奪下における T 型迷路学習課題において、自発的交替反応の欠如あるいは反応固定によるものとみられる野生型マウスとは異なる反応パターン、および訓練後の自発活動性の変化を見出した。続く強制水泳テストにおいては個別飼育の NMB-R KO マウスにおいて不動時間の有意な延長を見出した。さらに、育児中の雌が仔引き行動テストにおいて野生型マウスとは異なる反応パターンを示すこと、およびその後の明暗箱テストにおいても同様の傾向が持続することを見出した。このように NMB-R KO マウスの行動が各種ストレス負荷によって野生型マウスとは異なる変化を示したことから、拘束ストレス負荷時のマウスについて内分泌学および免疫組織化学的検討を加えた。その結果、NMB-R KO マウスにおいて血中コルチコステロン濃度の上昇および縫線核におけるセロトニン活性の亢進を見出した。これらの結果から、NMB-R KO マウスにおける行動変化がセロトニンニューロン活動の変化に基づくストレス反応性の変化によるものである可能性を明らかにした。

このように、3 種類の BN 様ペプチドの行動調節機能は個別に特殊化されたものであるが、これら諸行動変化の心理-行動学的な基盤および各 BN 様ペプチド受容体の脳内分布領域から、BN 様ペプチドの行動調節機能は大脳辺縁系における情動性の調節機能と結論することができる。(1998 文字)