

表2-1 ボンベシン様神経ペプチドの行動調節機能

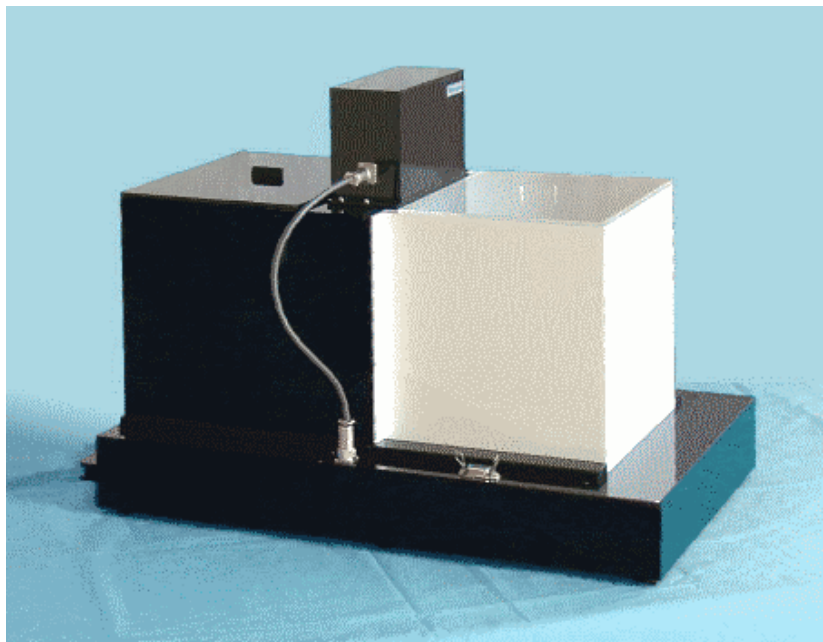
受容体遺伝子欠損マウスの行動表現型のまとめ

系統	行動表現型	reference
GRP-R欠損マウス	自発活動性の亢進	33
	社会行動の変化(非攻撃性社会行動の亢進)	33, 34, 56
BRS-3欠損マウス	軽度の過食および肥満	57
	味覚反応性の変化	58
	社会行動の変化:非攻撃性社会行動の減少・ 社会的剥奪の影響を受けにくい	36
NMB-R欠損マウス	防御的覆い隠し行動の減少	
	およびセロトニン(5-HT)システムの変化	82

表2-2 危険評価行動 被験体

Subjects/Test	L-D Box Test	Elevated Plus Maze Test
<i>GRP-R-deficient and wild-type mice (N12*) 5 months of age</i>		
GRP-R-deficient mice	n = 7 (28.9 ± 1.1 g)	n = 10 (29.0 ± 0.58 g)
Wild-Type mice	n = 7 (28.9 ± 0.46 g)	n = 7 (28.6 ± 0.45 g)
<i>BRS-3-deficient and wild-type mice (N13) 3 months of age</i>		
BRS-3-deficient mice	n = 8 (27.2 ± 0.39 g)	n = 8 (26.3 ± 0.43 g)
Wild-Type mice	n = 8 (25.3 ± 0.56 g)	n = 8 (24.5 ± 0.59 g)
<i>NMB-R-deficient and wild-type mice (N9; F1) 6 months of age</i>		
NMB-R-deficient mice	n = 7 (34.9 ± 2.0 g)	n = 8 (34.3 ± 1.1 g)
Wild-Type mice	n = 6 (37.6 ± 2.3 g)	n = 8 (33.5 ± 1.5 g)

Note) *: backcrossed to C57BL/6J to 12 times



(A)明暗箱(Light-Dark Box)・
一試行受動的回避学習訓練装置
(One-trial passive avoidance test apparatus)



(B)高架式十字迷路
(Elevated Plus Maze)

図2-1 実験装置

室町機械製

<http://www.muromachi.com/>より転載

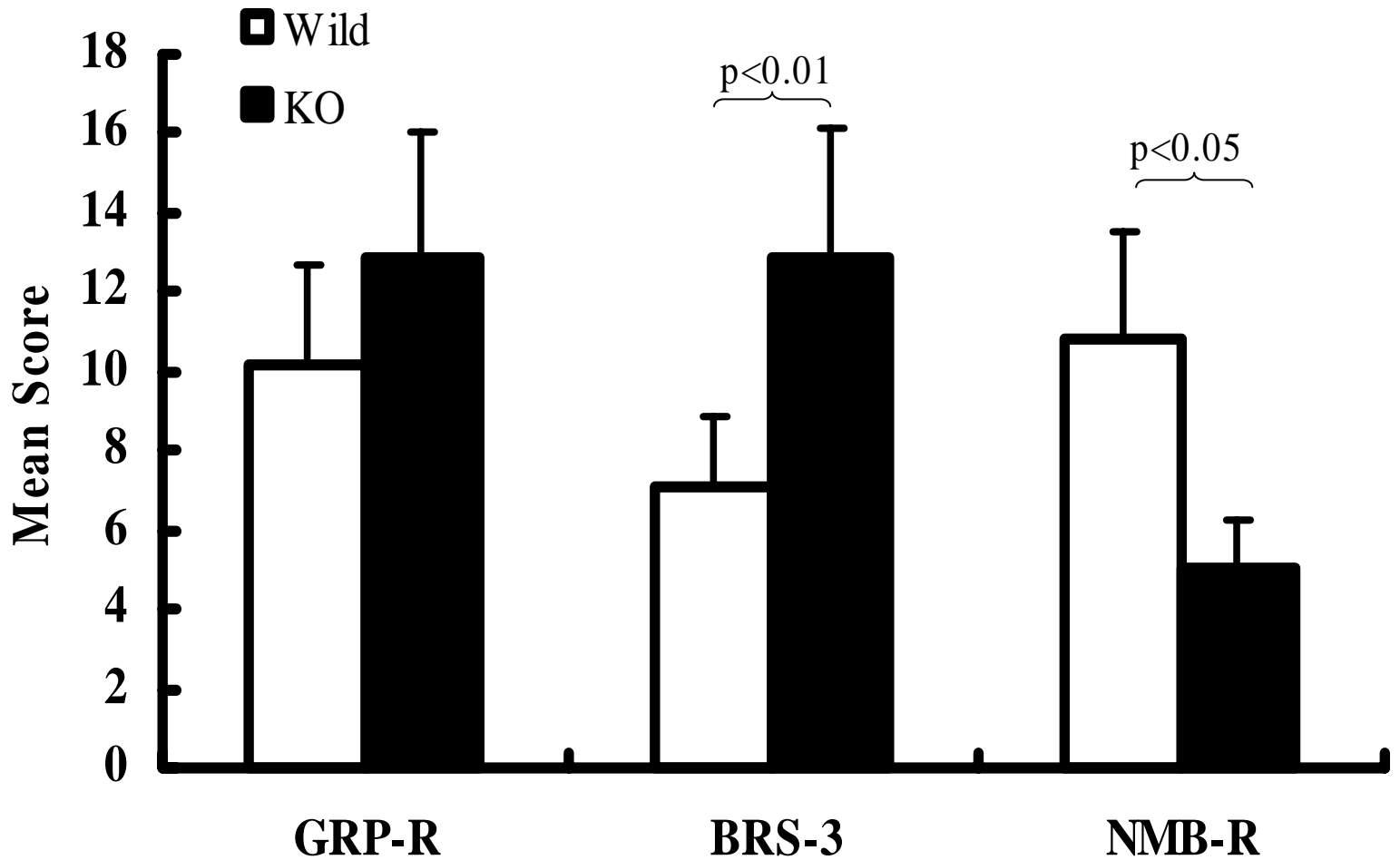


図2-2 明暗箱テストにおける危険評価行動の出現頻度

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。

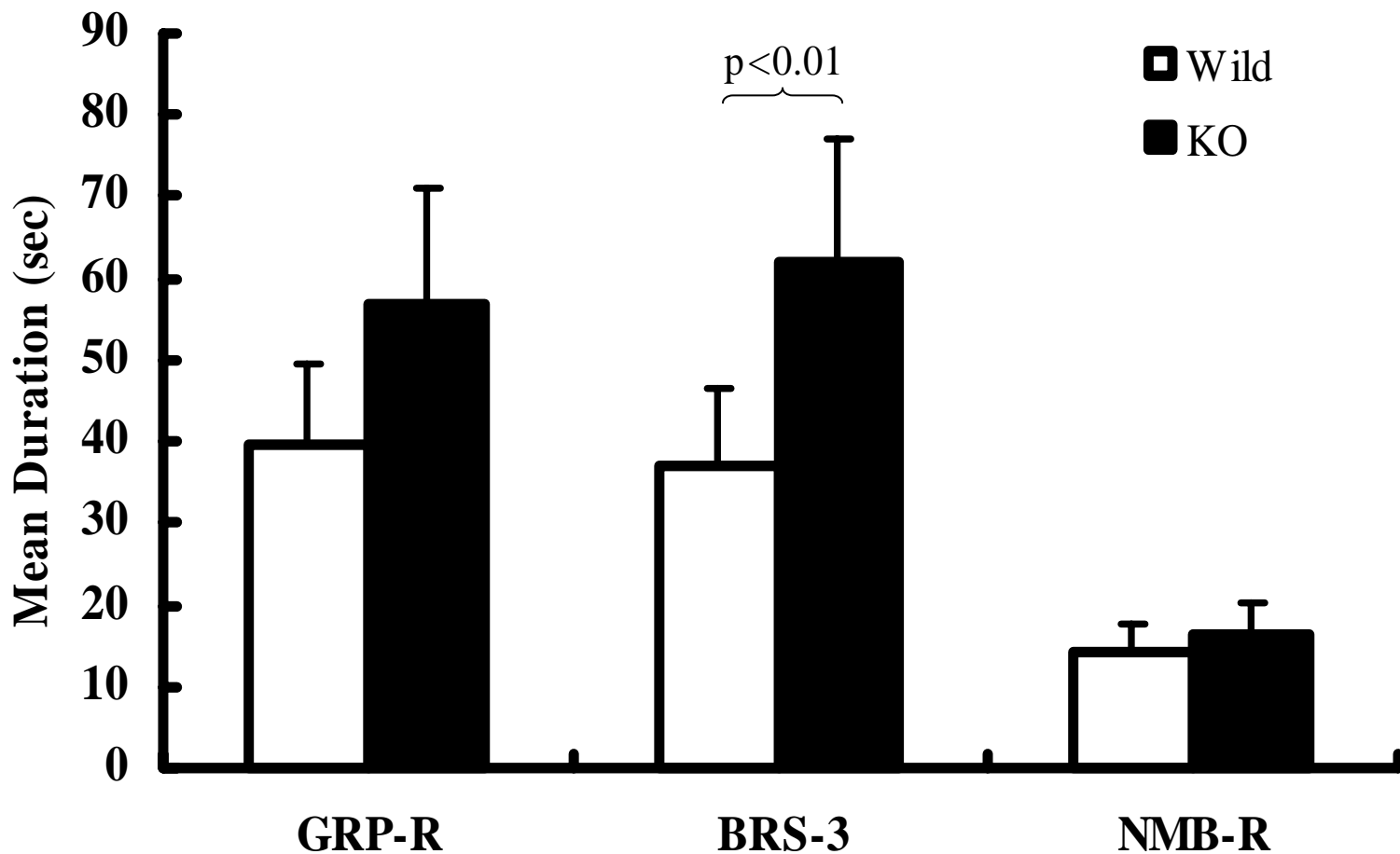


図2-3 高架式十字迷路テストにおける開放腕滞在時間

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。

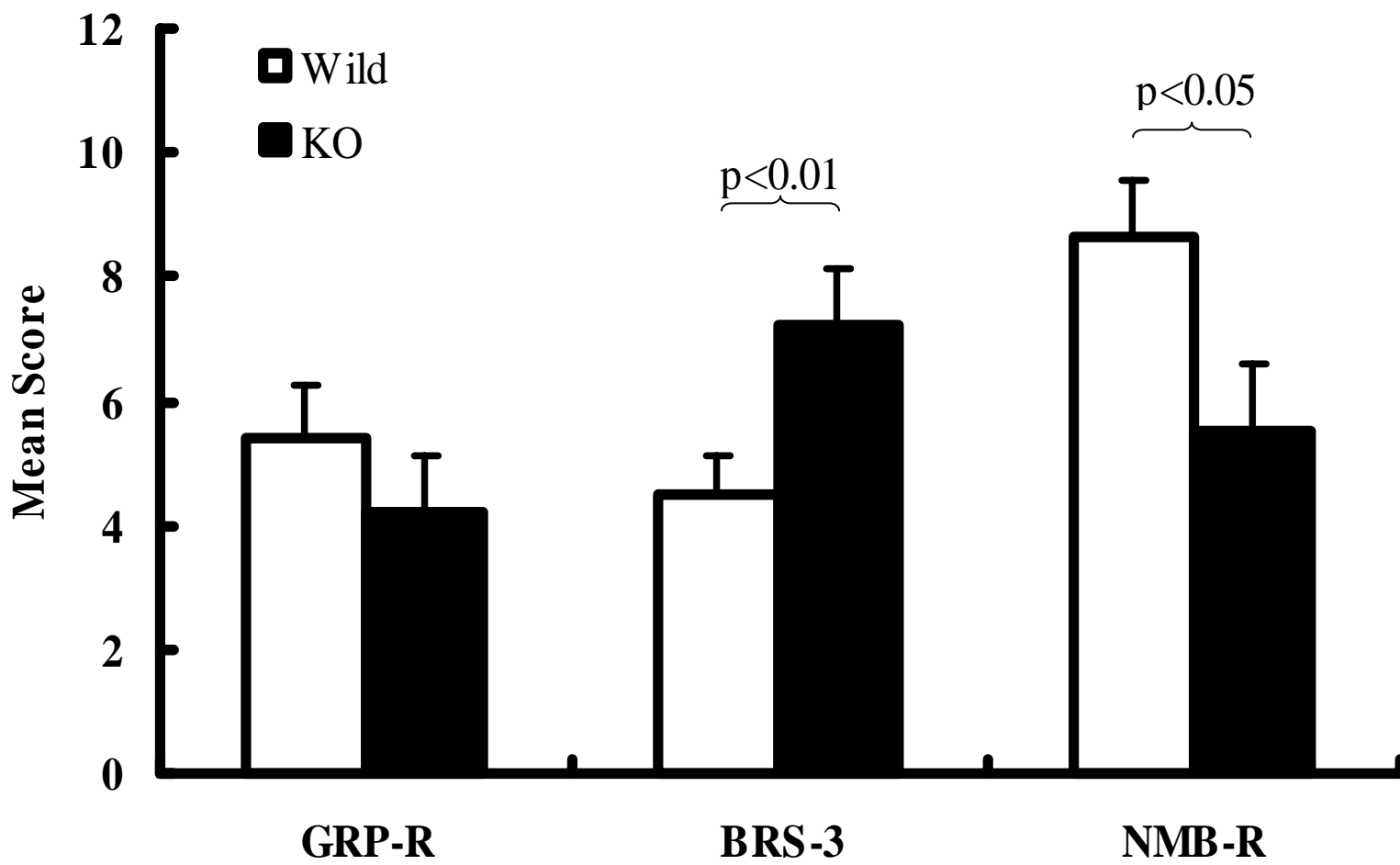


図2-4 高架式十字迷路テストにおける危険評価行動の出現頻度

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。

表2-3 高架式十字迷路テスト 結果のまとめ

Indices/Subjects	GRP-R		BRS-3		NMB-R	
	KO	wild	KO	wild	KO	wild
No. of Open Arm Entries	3.50 ± 0.60	3.57 ± 0.37	7.63 ± 0.75	5.88 ± 0.58	1.50 ± 0.27	1.00 ± 0.33
No. of Closed Arm Entries	7.50 ± 0.69	8.14 ± 1.02	13.5 ± 1.05	12.4 ± 1.31	7.25 ± 1.49	5.13 ± 1.27
% Open Entries	30.9 ± 3.92	30.2 ± 3.47	36.2 ± 3.07	32.4 ± 2.21	16.8 ± 3.78	13.7 ± 4.66
Time Spent in Open Arm	56.9 ± 16.4	39.6 ± 6.19	61.8 ± 3.79	37.2 ± 4.96	16.2 ± 4.38	14.1 ± 8.83
% Time Spent in Open Arm	19.0 ± 5.48	13.2 ± 2.06	20.6 ± 1.26	12.4 ± 1.65	5.40 ± 1.46	4.71 ± 2.94
Time Spent in Closed Arm	169.2 ± 16.4	177.5 ± 16.4	149.6 ± 9.20	157.7 ± 15.4	237.8 ± 12.5	255.7 ± 13.7
% Time Spent in Closed Arm	56.4 ± 5.45	59.2 ± 5.47	49.9 ± 3.07	52.6 ± 5.14	79.3 ± 4.17	85.2 ± 4.57
Rearing	4.80 ± 1.74	5.43 ± 1.38	13.3 ± 2.00	9.38 ± 1.87	11.9 ± 2.06	7.63 ± 1.53
Stretched Attend Posture (RA)	4.20 ± 0.92	5.43 ± 0.81	7.25 ± 0.88	4.50 ± 0.60	5.50 ± 1.11	8.63 ± 0.94
No. of Sniffing	76.2 ± 11.2	69.1 ± 3.17	113.0 ± 5.91	104.6 ± 4.83	37.5 ± 3.79	38.6 ± 2.40
No. of Grooming	1.90 ± 0.23	1.43 ± 0.37	1.50 ± 0.27	1.63 ± 0.42	2.00 ± 0.33	2.00 ± 0.63
No. of Flatback Approach	5.10 ± 1.06	5.57 ± 1.15	6.50 ± 1.21	5.75 ± 0.67	4.13 ± 0.88	3.88 ± 0.69
No. of Step Back	1.50 ± 0.60	2.43 ± 0.72	6.00 ± 0.60	5.38 ± 1.24	3.88 ± 0.64	2.88 ± 0.69
Time Immobile	42.0 ± 7.80	41.1 ± 7.17	5.04 ± 2.67	4.32 ± 2.48	60.2 ± 12.5	86.1 ± 19.2

注) データは平均値と標準誤差(SEM)を示している。赤字は野生型とノックアウトマウスの上に統計的有意差があることを示している。

表3-1 マウス脳内におけるNMB-R 遺伝子の発現

Forebrain	Isocortex	+
	Olfactory regions	
	Anterior olfactory nucleus	+++
	Olfactory tubercle	+
	Piriform cortex	+++
	Taenia tecta	+++
	Hippocampal formation	
	CA1/CA3	+
	Dentate gyrus	+
	Amygdala	
	Medial nucleus	++
	Amygdalohippocampal area	++
	Basal ganglia	
	Magnocellular preoptic nucleus	+
	Thalamus	
Paraventricular nucleus	+++	
Central medial nucleus & Central lateral nucleus	+++	
Hypothalamus		
Medial preoptic nucleus	++	
Ventromedial nucleus	+	
Brainstem	Nucleus solitary tract	+
	Parabrachial nucleus	+
	Raphe	
	Dorsal raphe	+++
	Medial raphe	++
	Hindbrain raphe	++

Note. +++: strong signal; ++: moderate signal; +: weak signal (Wada, E. et al. unpublished data. and Ohki-Hamazaki, H. et al., ref #52)

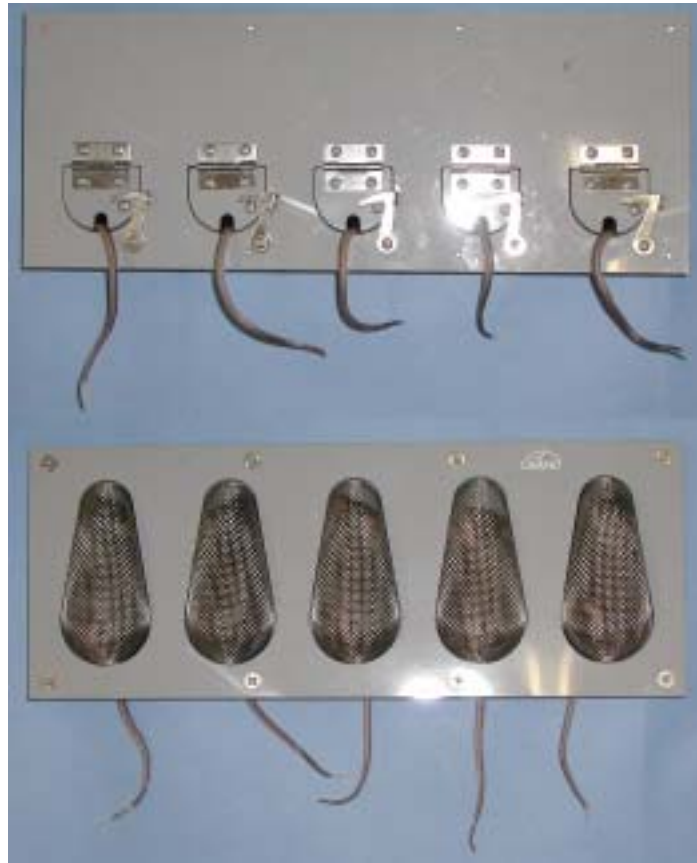


図3-1 拘束ストレス(restraint-induced stress)負荷の方法

写真は夏目製作所製のマウス用拘束ケージにマウスを拘束しているところ。



図3-2 母性行動テスト(maternal behavior test)の様子

方法は本文参照。

表3-2 母性行動実験の結果 (各行動の出現頻度に関する分析)

		Pup Retrieval		Grouping		Crouching		Re-nesting	
		Initial	Final	Initial	Final	Initial	Final	Initial	Final
Over All difference		p<0.0001	p<0.01	p<0.0001	p<0.0001	p<0.005	p<0.005	p<0.005	p<0.05
Wild-No	Wild-St	p<0.05	n.s.	P<0.005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	KO-No	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
KO-No	KO-St	p<0.0005	p<0.05	p<0.0005	p<0.005	p<0.005	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Wild-St	KO-St	n.s.	n.s.	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05

注) Initial:最初の5分間の観察、Final:最後の5分間の観察。Wild-No: 野生型マウス・非ストレス群、Wild-St:野生型マウス・ストレス群、KO-No: NMB-R欠損マウス・非ストレス群、KO-St: NMB-R欠損マウス・ストレス群。n.s.: 有意差なし。

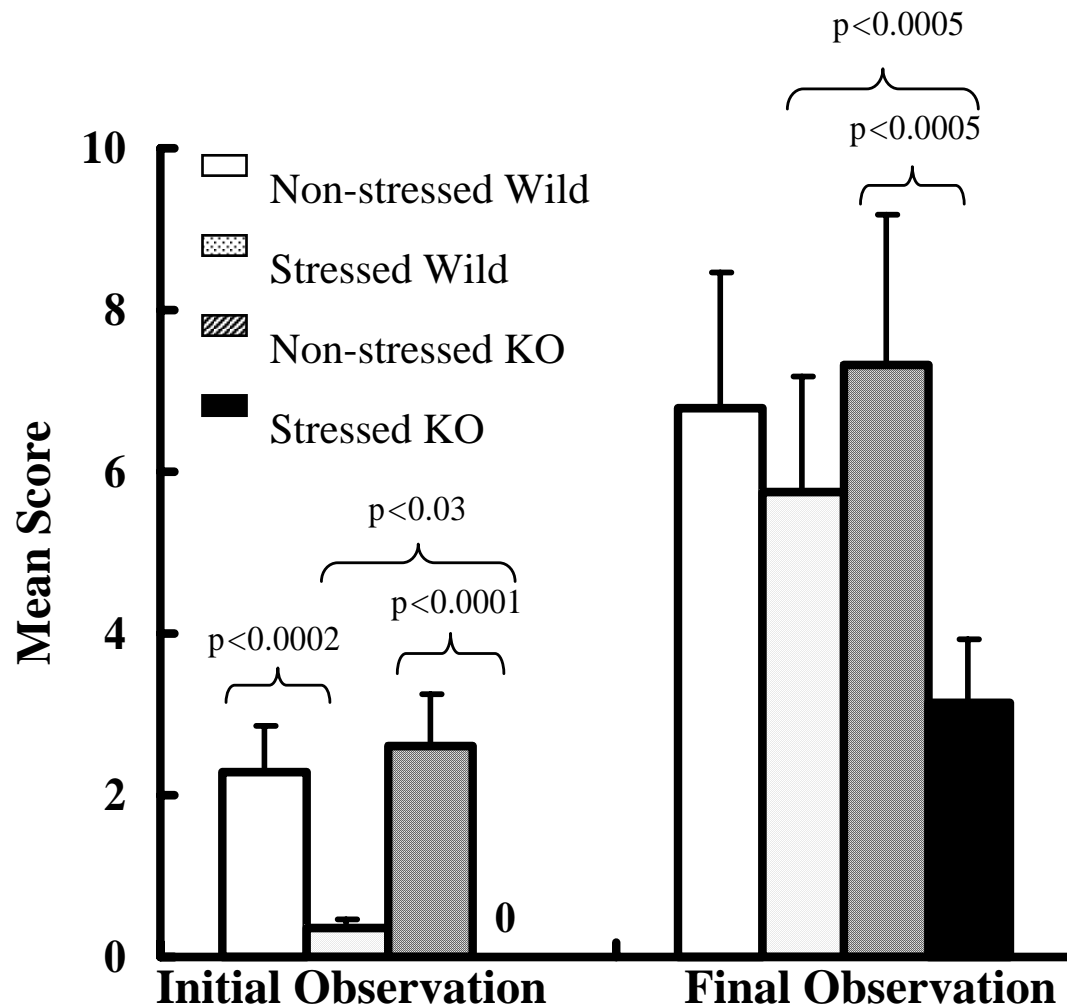


図3-3 母性行動テスト (母性行動の達成度に関する分析)

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。

表3-3 被験体

Groups	Treatment	Experiment/Number of Subjects				
		Blood Glucose	Passive Avoidance	Spontaneous Activity	Elevated Plus maze	Shock Sensitivity
Non-stressed wild	---	5	8	10	9	10
Stressed wild	restraint stress 30 min	6	8	10	10	10
Non-stressed KO	---	6	8	10	9	10
Stressed KO	restraint stress 30 min	6	8	10	10	10

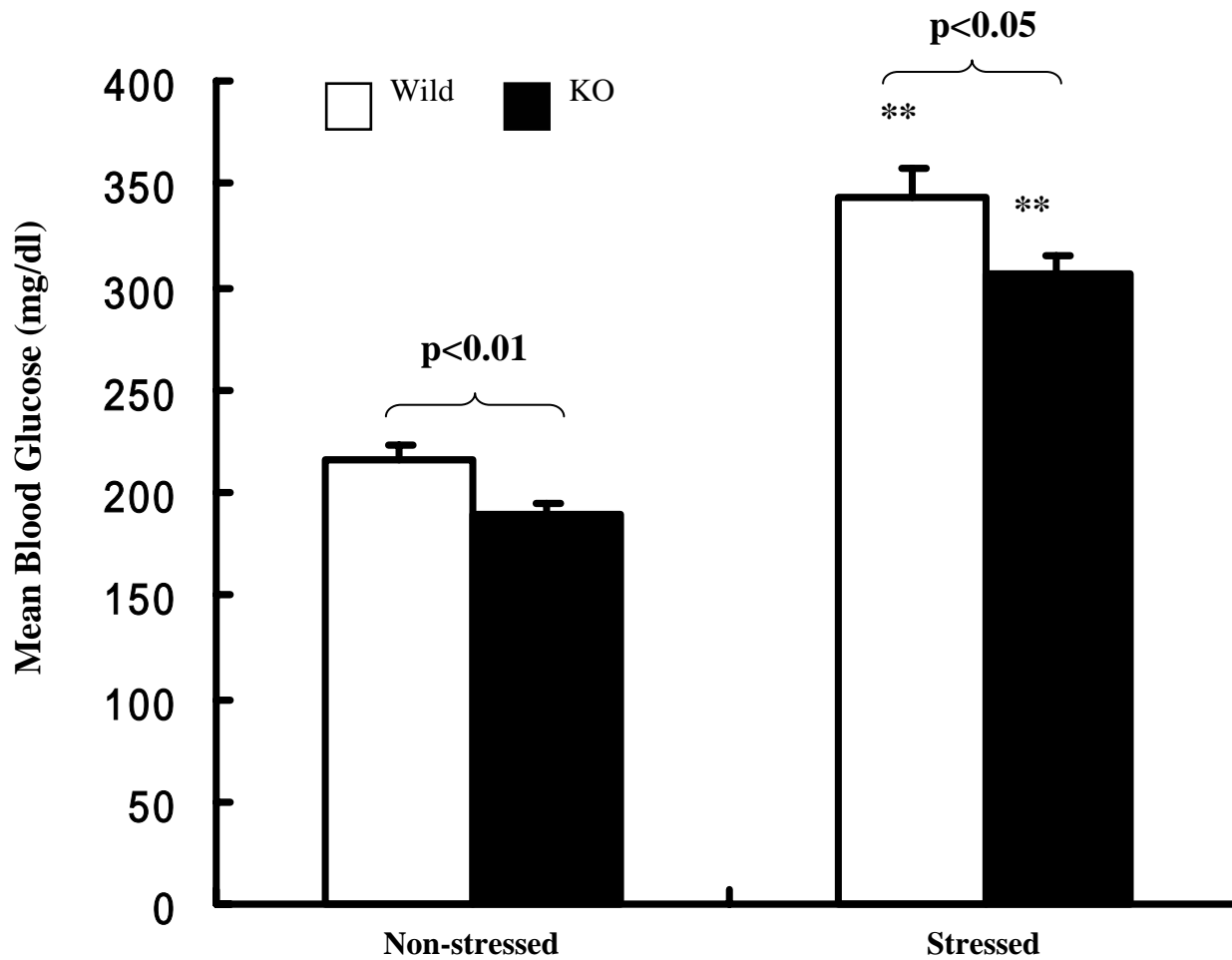


図3-4 拘束ストレス負荷による血糖値変化の分析

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。*: 非ストレス群(non-stressed)とストレス群(stressed)の比較($p < 0.01$)。

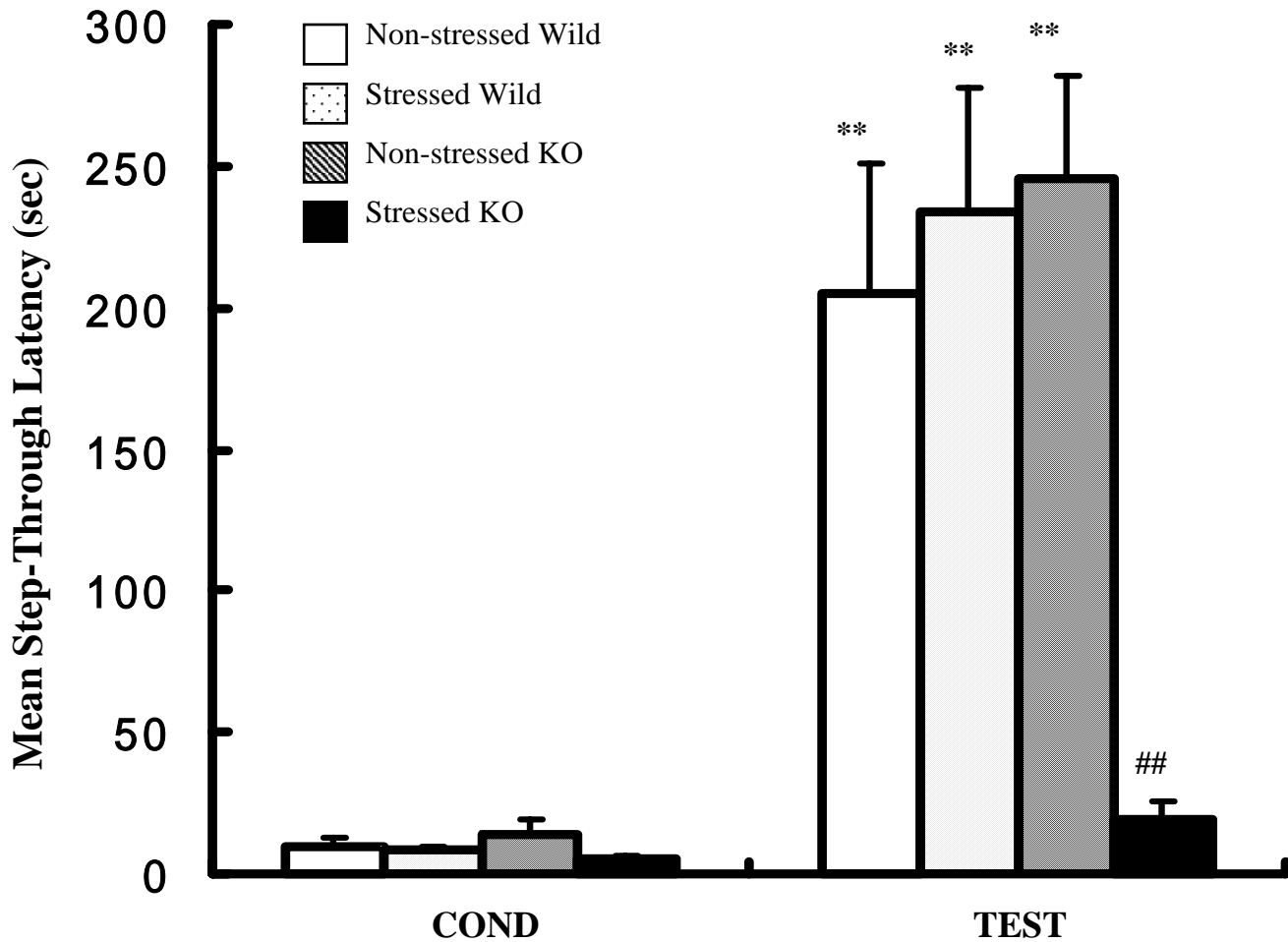


図3-5 一試行受動的回避学習テスト(one-trial passive avoidance test)の結果

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。*: 条件付け(COND)とテスト(TEST)の比較 ($p < 0.01$)。#: NMB-R欠損マウス・ストレス群とその他の群の比較 ($p < 0.01$)。

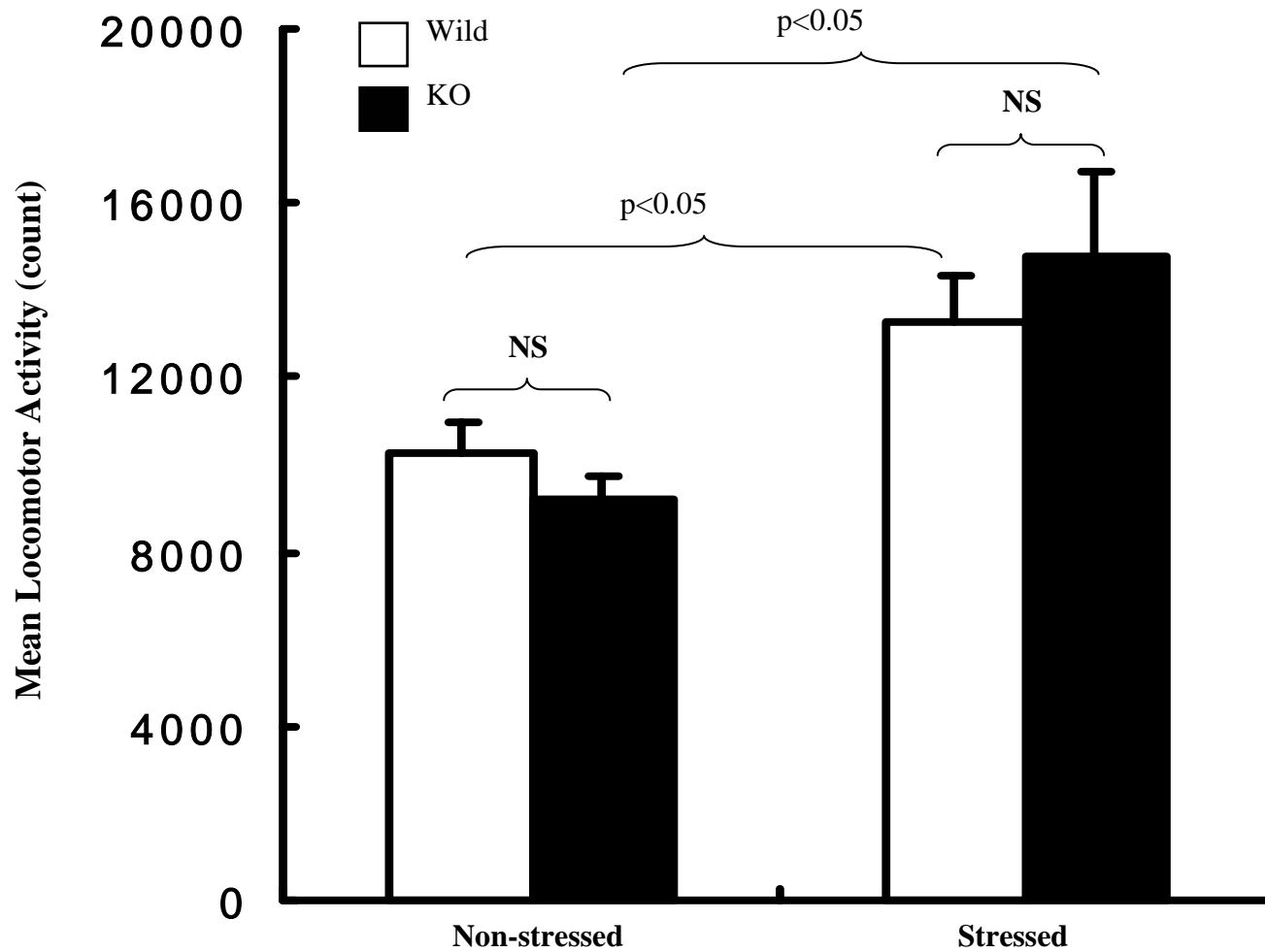


図3-6 拘束ストレス負荷による移動運動量の変化

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。n.s.: 有意差なし。

表3-4 拘束ストレス負荷の高架式十字迷路テストに及ぼす効果

Behavioral Index	Non-stressed WT	Stressed WT	Non-stressed KO	Stressed KO
Open Arm Entries	4.33 ± 1.24	4.70 ± 0.80	2.78 ± 0.57	4.50 ± 0.83
Closed Arm Entries	7.44 ± 1.32	8.80 ± 1.55	4.44 ± 0.90	8.10 ± 1.03
Total Entries	11.8 ± 1.59	13.5 ± 1.80	7.22 ± 1.10	12.6 ± 1.51
% Open Entry	34.3 ± 9.52	36.9 ± 5.56	37.1 ± 7.10	34.2 ± 5.46
Time Spent in Open Arms (sec)	57.4 ± 23.4	66.1 ± 13.6	45.2 ± 18.4	59.1 ± 12.5
Time Spent in Closed Arms (sec)	167.7 ± 24.5	169.0 ± 13.6	164.1 ± 28.3	159.3 ± 17.1
% Time Spent in Open Arms	25.5 ± 10.1	28.0 ± 5.52	23.6 ± 8.44	27.6 ± 5.94

注) データは平均値と標準誤差(SEM)を示している。Non-stressed WT: 野生型マウス・非ストレス群、Stressed WT: 野生型マウス・ストレス群、Non-stressed KO: NMB-R欠損マウス・非ストレス群、Stressed KO: NMB-R欠損マウス・ストレス群。

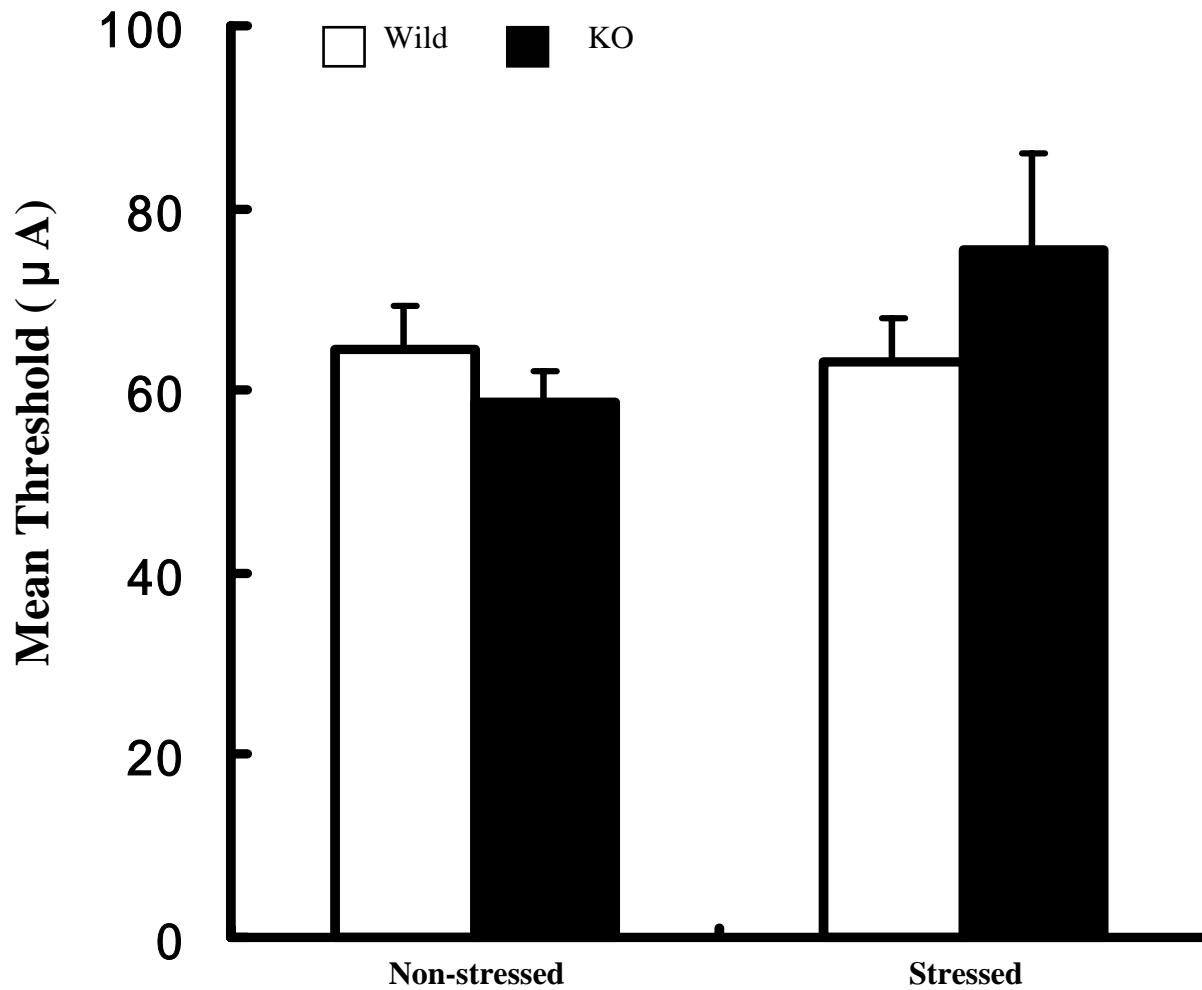


図3-7 ショック感受性テスト(shock sensitivity test)の結果

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。

表4-1 被験体

Experiment 1	<i>n</i>	Pretreated Drug	Post-treated Drug
Group SAL-SAL	9	saline	saline
Group SAL-GRP	9	saline	GRP
Group SCO1-SAL	8	scopolamine (1 mg/kg)	saline
Group SCO1-GRP	9	scopolamine (1 mg/kg)	GRP
Group SCO2-SAL	7	scopolamine (2 mg/kg)	saline
Group SCO2-GRP	9	scopolamine (2 mg/kg)	GRP
Experiment 2	<i>n</i>	Treatment	Drug
Group SAL-Air	7	kept in the air-filled chamber	saline
Group GRP-Air	7	kept in the air-filled chamber	GRP
Group SAL-CO2	7	kept in the CO2-filled chamber	saline
Group GRP-CO2	7	kept in the CO2-filled chamber	GRP

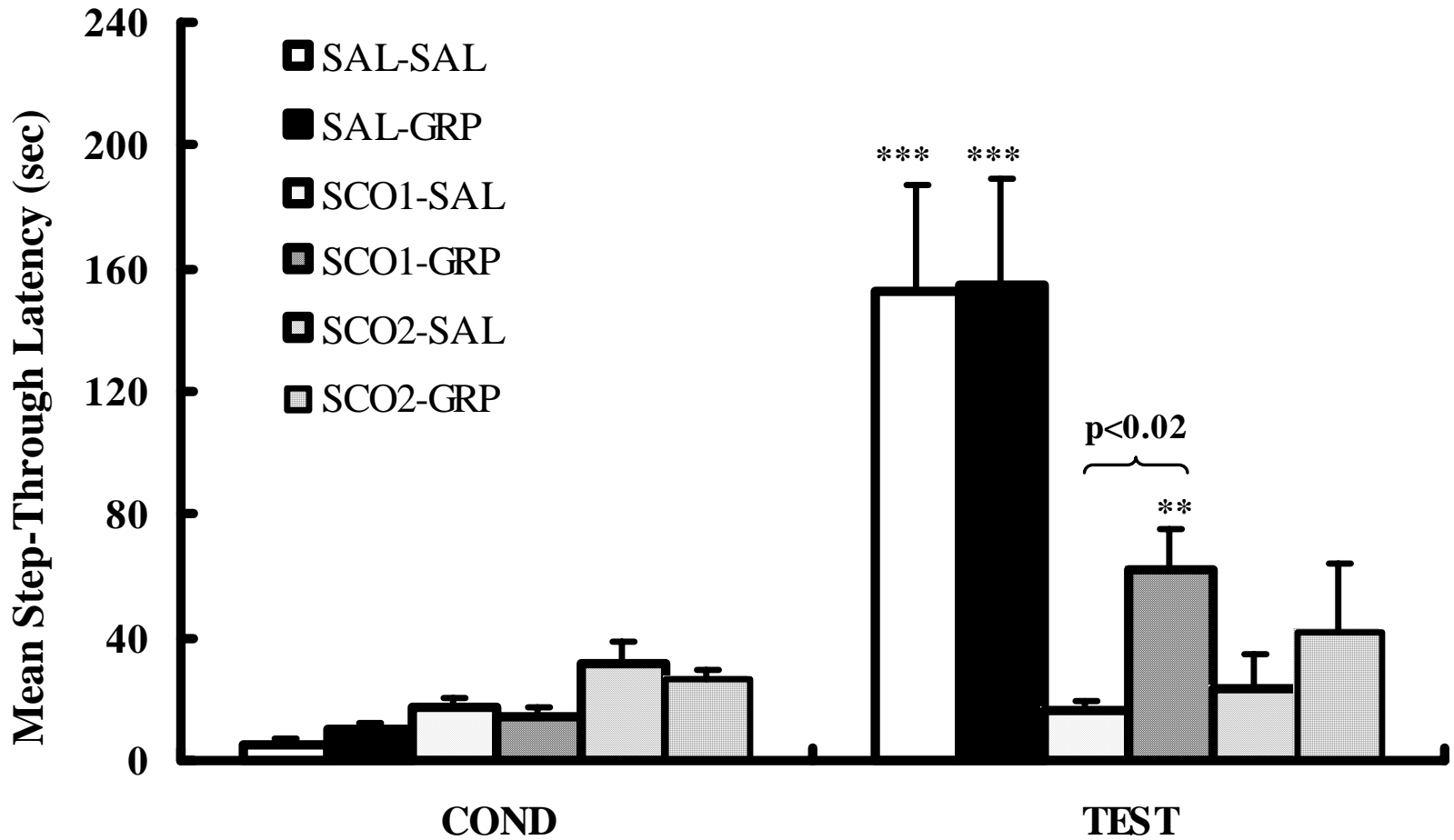


図4-1 スコポラミン(scopolamine)誘導性健忘に対するGRPの効果

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。記号は条件付け試行(COND)とテスト(TEST)間の差(***: $p < 0.005$, **: $p < 0.01$)。

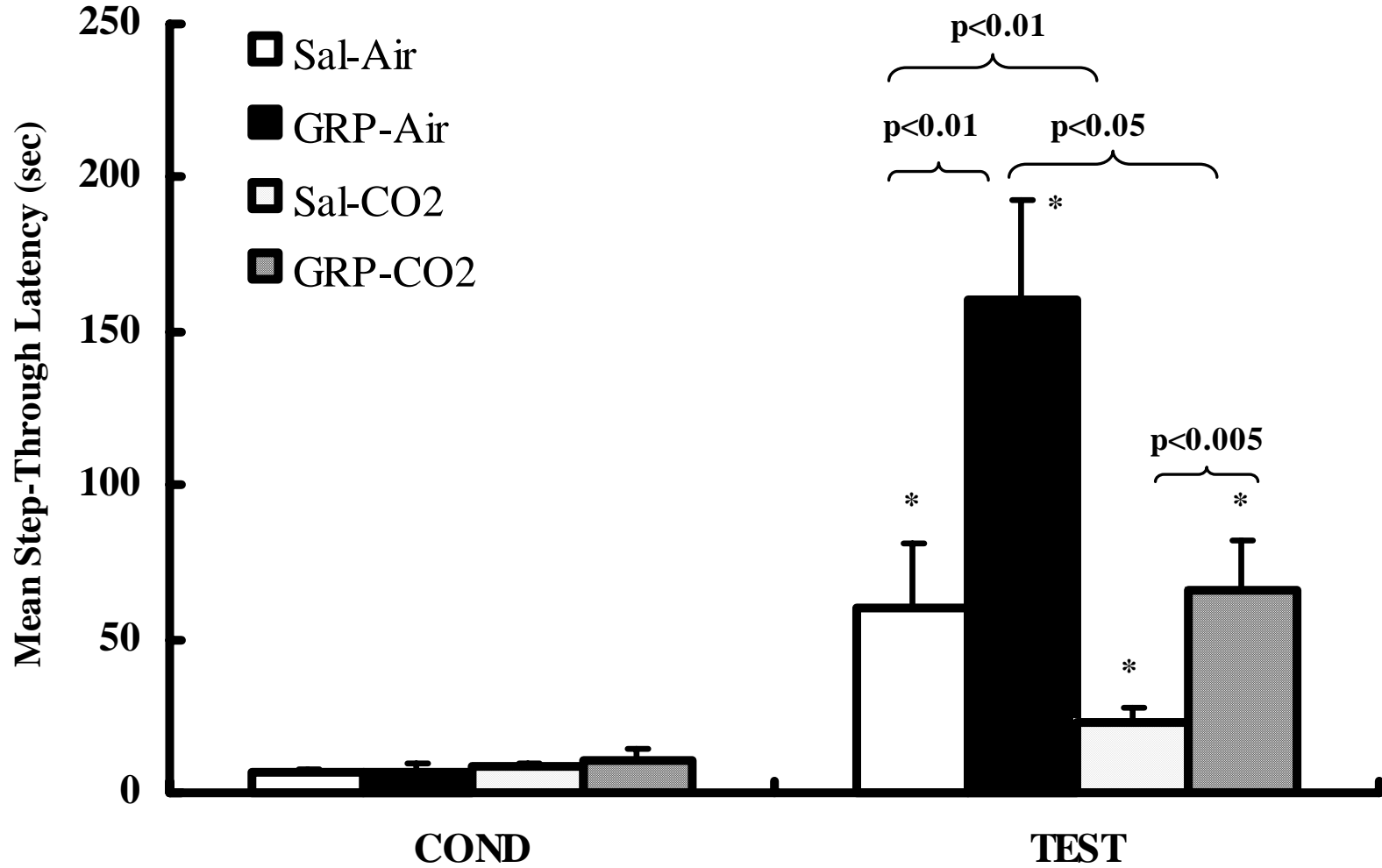


図4-2 窒息(hypoxia)による健忘に対するGRPの効果

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。記号は条件付け(COND)とテスト(TEST)間の差 (*: $p < 0.05$)。

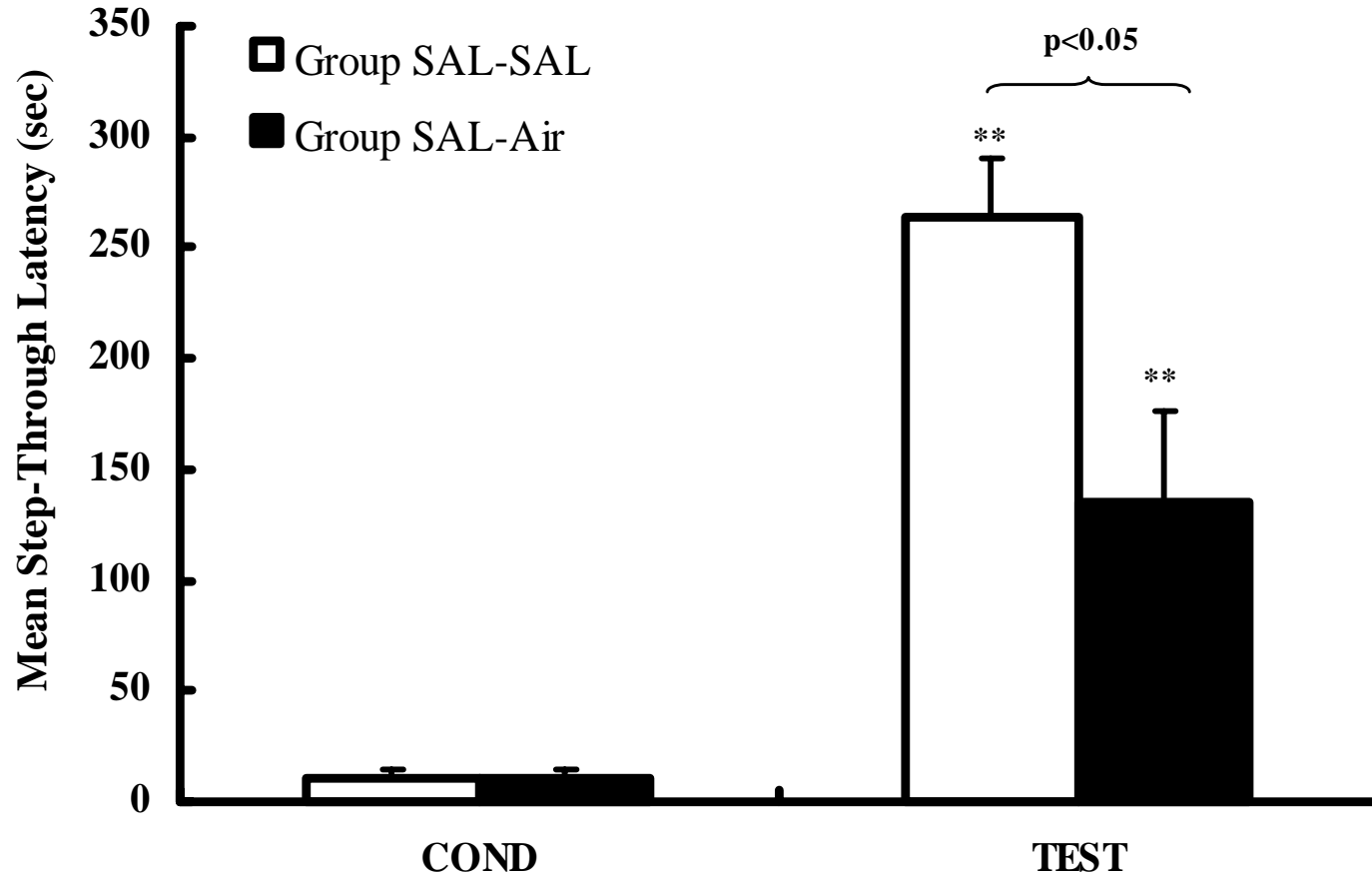


図4-3 条件付け直後の新奇空間刺激提示の効果

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。記号は条件付け(COND)とテスト(TEST)間の差 (**: $p < 0.01$)。

表4-2 被験体

[Leu ¹³ -(-CH ₂ NH)-Leu ¹⁴]BN			BIM23127		
Group	Dose	<i>n</i>	Group	Dose	<i>n</i>
SAL	6.4ml/kg	10	SAL	6.4ml/kg	8
L16	16nmol/kg, 6.4ml/kg	9	B16	16nmol/kg, 6.4ml/kg	7
L32	32nmol/kg, 6.4ml/kg	9	B32	32nmol/kg, 6.4ml/kg	8
L64	64nmol/kg, 6.4ml/kg	9	B64	64nmol/kg, 6.4ml/kg	8

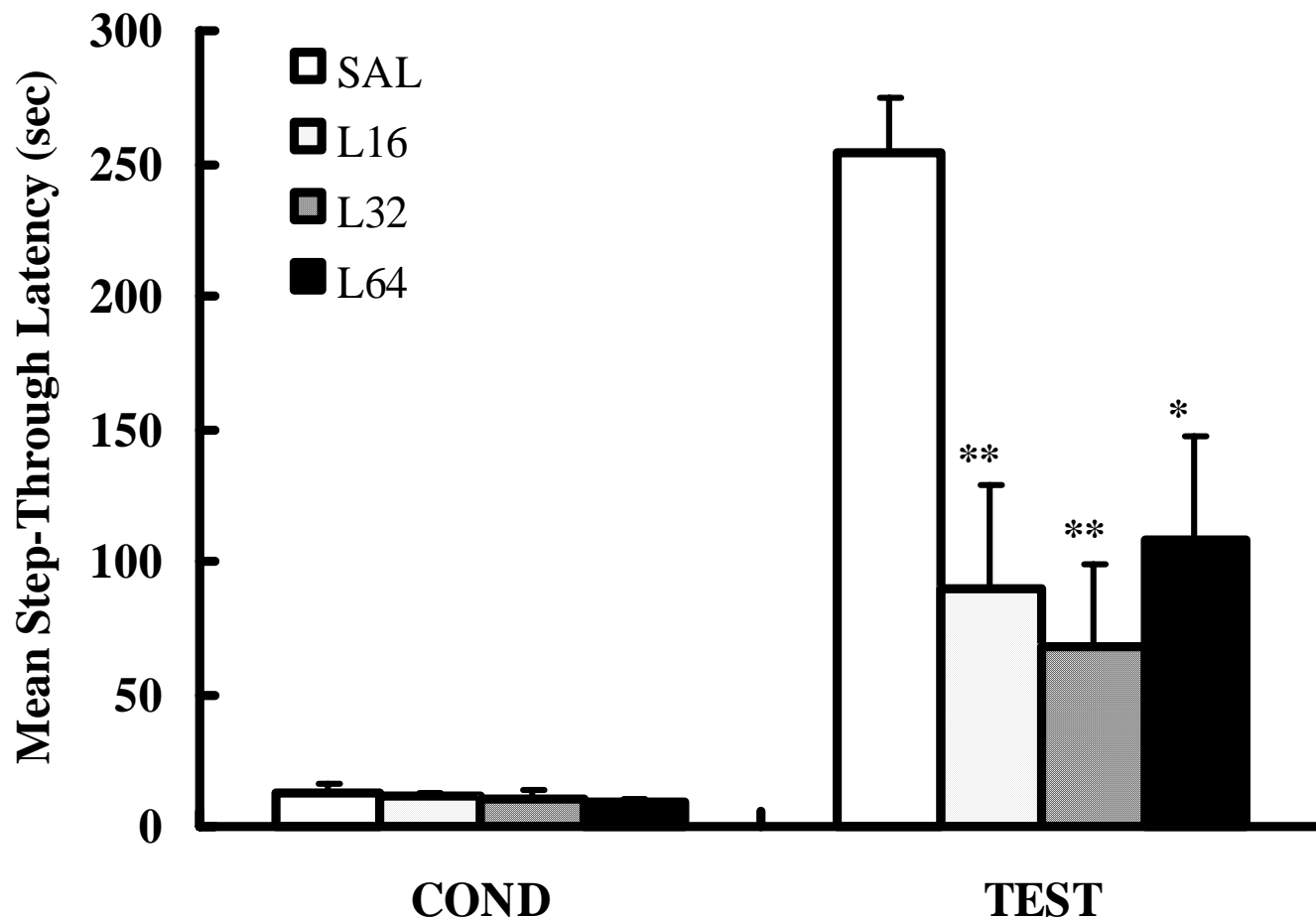


図4-4 GRP-Rアンタゴニスト($[\text{Leu}^{13}\text{-}(\text{---CH}_2\text{NH})\text{-Leu}^{14}]\text{BN}$)の効果

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。記号は統制群(SAL)との差(**: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$)。

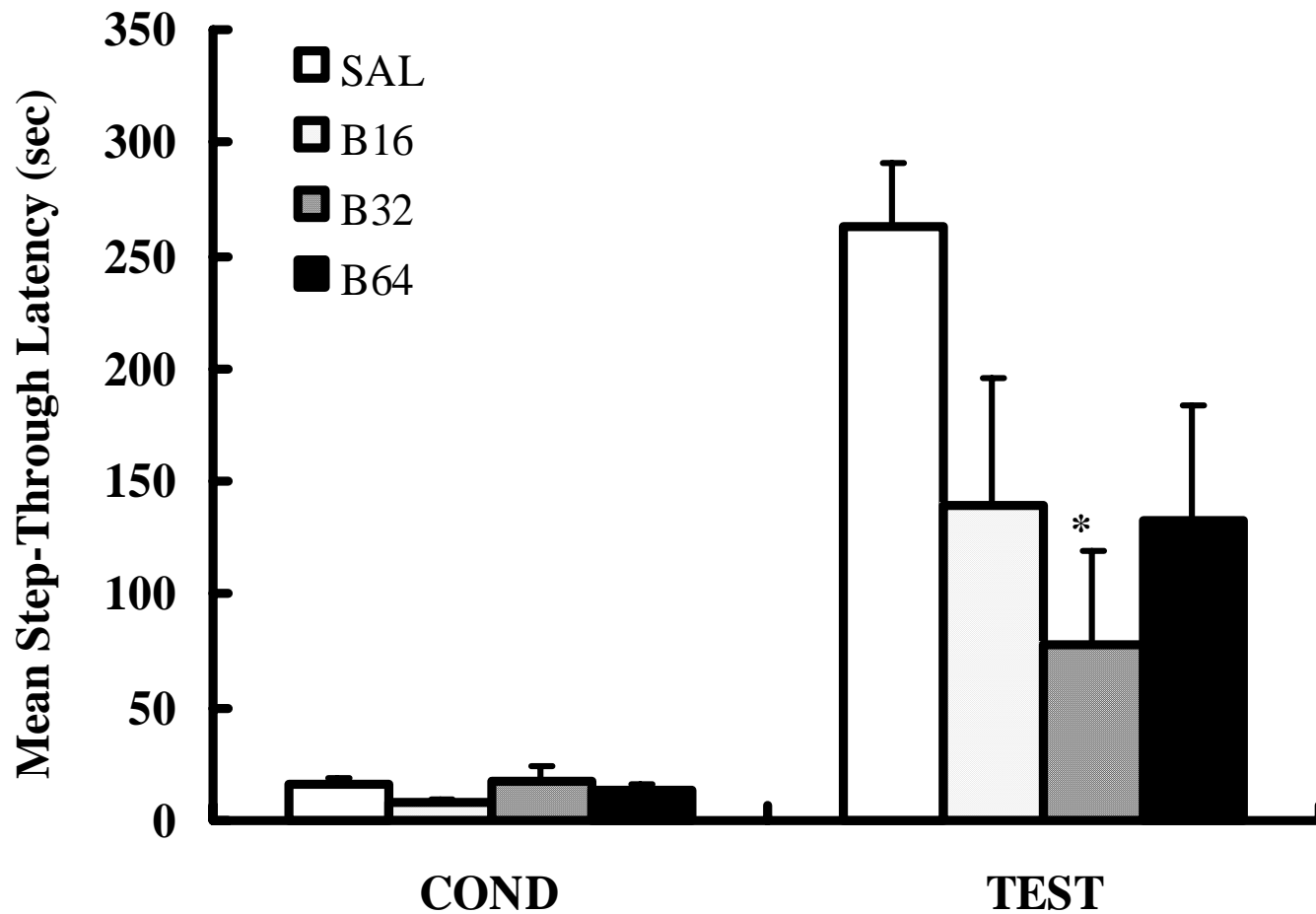


図4-5 NMB-Rアンタゴニスト(BIM23127)の効果

データは平均値、誤差バーは標準誤差(SEM)を示している。記号は統制群(SAL)との差(*: $p < 0.05$)。

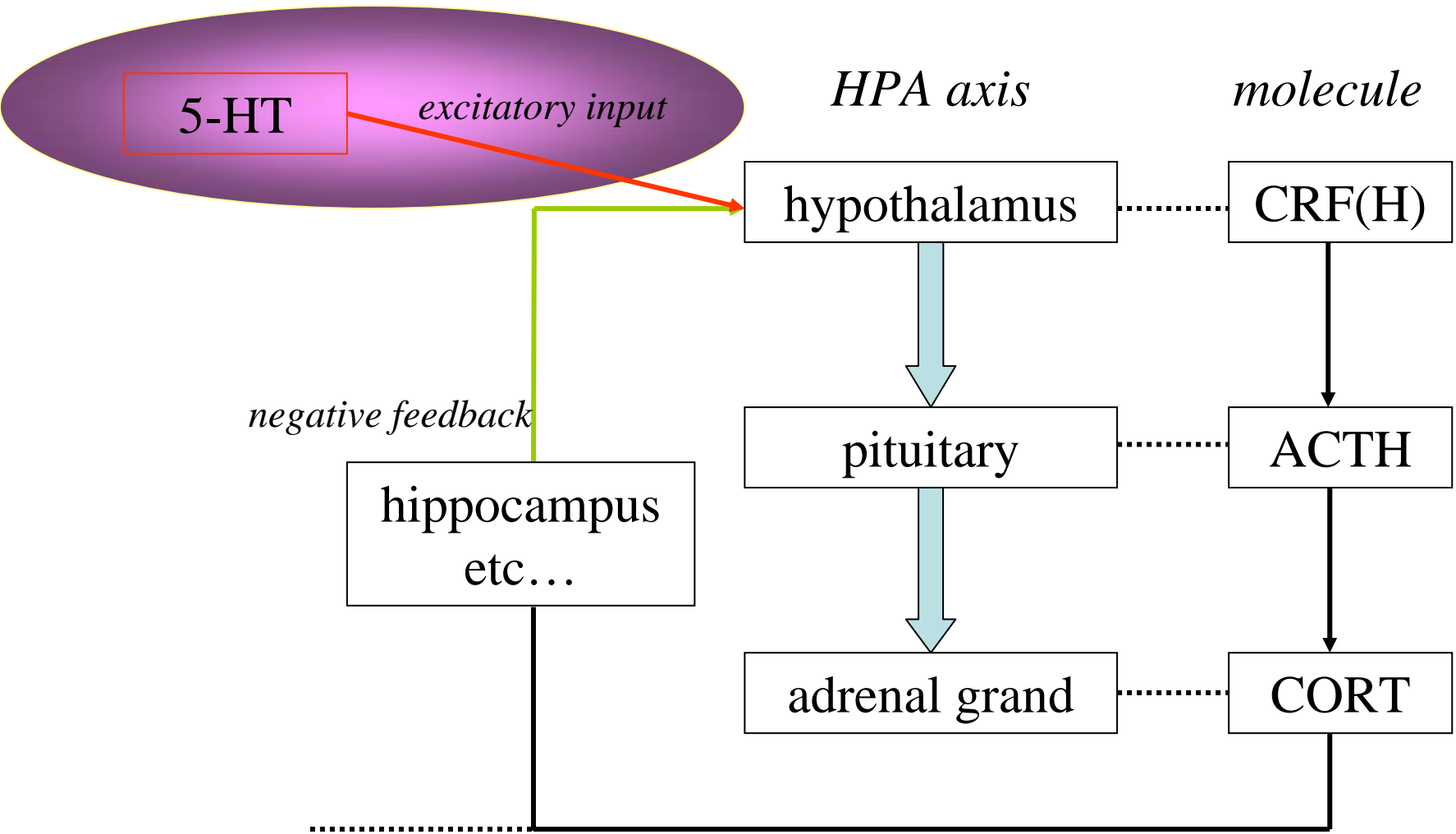


図5-1 HPA系におけるストレス反応とセロトニン(5-HT)ニューロンによる修飾
略号は本文参照。

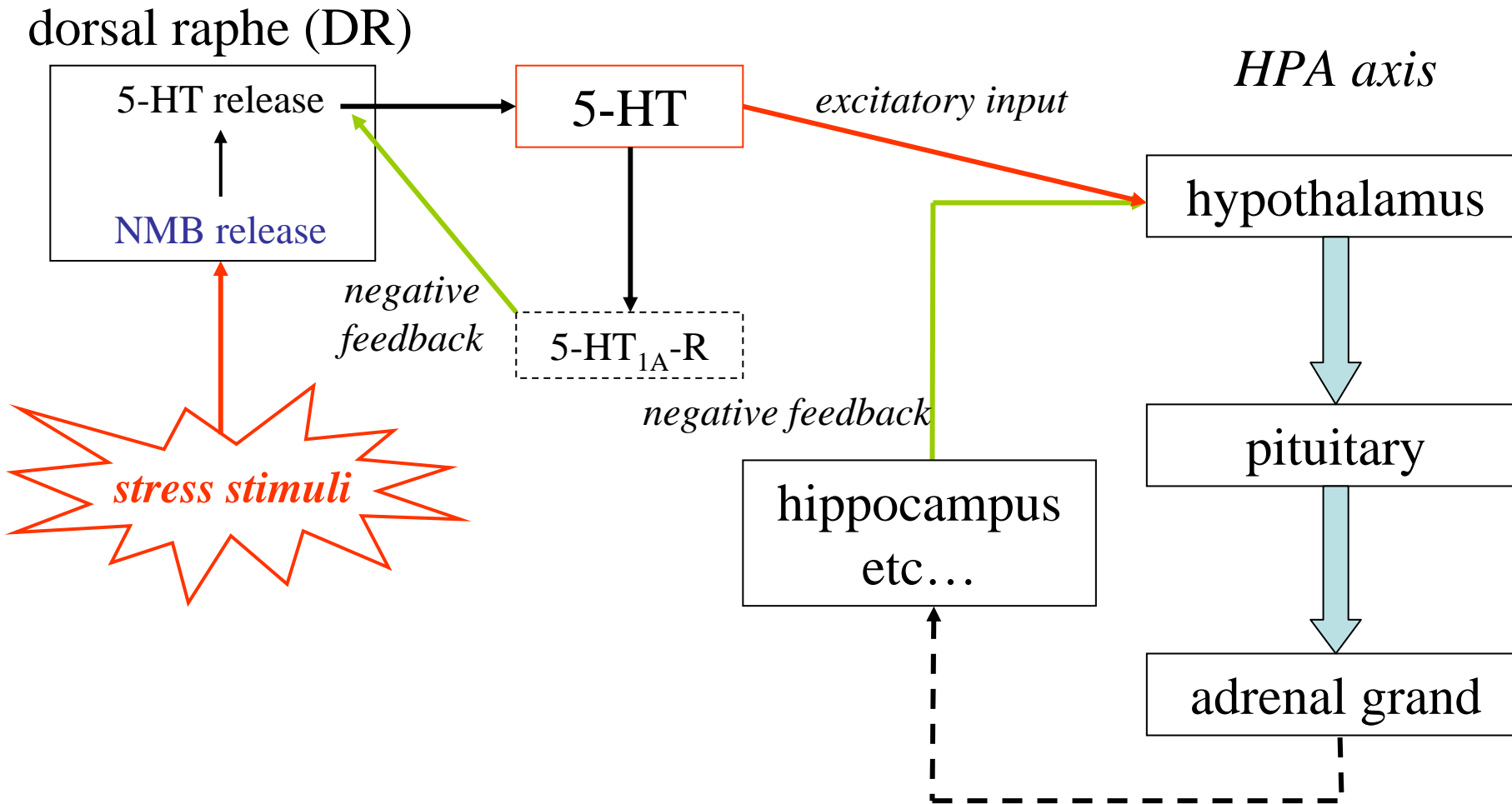


図5-2 NMB/NMB-Rシステムによるストレス反応の調節機構

略号は本文参照。