

博士学位論文審査要旨

2021年2月10日

論文題目： Left-right functional lateralization in the rat dorsal and ventral hippocampus
(ラット背側海馬と腹側海馬における機能的左右半球側性化)

学位申請者： 阪口 幸駿

審査委員：

主査： 脳科学研究科 教授 貫名 信行

副査： 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

副査： 心理学研究科 教授 畑 敏道

要 旨：

この学位論文では、神経科学でよく使われる実験動物のラットを研究対象とし、脳の機能的左右差の検討を試みた。本研究では、腹側海馬の片側損傷が不安様行動に対してどのような影響を及ぼすのか、また、背側海馬の片側損傷が短期記憶と長期記憶にどのような影響を及ぼすのかという2点についてそれぞれ実験を実施した。腹側海馬の電気的な損傷手術法を使い、偽手術群、左損傷群、右損傷群、両側損傷群の4群について手術から1週間の回復期間後、不安様行動試験として Successive Alleys Test (SAT)を実施した。結果は両側腹側海馬の損傷が不安様行動を減弱させたことを示唆していた。一方 Alley2、3、4 すべてで左損傷群と右損傷群の間に有意差が検出され、Alley4 では両側損傷群と右損傷群の間にも有意差が検出された。以上の結果から、Alley2 や3などの比較的弱い不安を惹起させるエリアでは左右両方の腹側海馬が機能するが右腹側海馬がより優位に機能し、Alley4 の比較的強い不安を惹起させるエリアでは右腹側海馬のみが機能する可能性を指摘した。

背側海馬における記憶に関する機能的左右差の実験として、背側海馬の電気的な損傷手術を実施し、偽手術群、左損傷群、右損傷群の3群を用意した。短期記憶試験として Spontaneous Alternation Test (SPAT) と Novel Preference Test (NPT)を、また長期記憶試験として Object Location Test (OLT) を実施した。偽手術群および左損傷群と比較して右損傷群で SPAT、NPT、OLT すべての行動指標が有意に低下した。これらの結果から、背側海馬を介した記憶における機能的左右差の存在の可能性を指摘した。

口頭試問では、英語による適切な研究発表を行い、質疑応答にも満足のできる回答・討論を行い、学位論文の defense を行うことができたと判断できる。

よって、本論文は、博士(理学)(同志社大学)の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2021年2月10日

論文題目： Left-right functional lateralization in the rat dorsal and ventral hippocampus
(ラット背側海馬と腹側海馬における機能的左右半球側性化)

学位申請者： 阪口 幸駿

審査委員：

主査： 脳科学研究科 教授 貫名 信行

副査： 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

副査： 心理学研究科 教授 畑 敏道

要 旨：

博士学位候補者の阪口氏に対して、2021年1月28日午前11時00分より約1時間にわたり総合試験を行なった。阪口氏の学位研究は、ラット背側海馬と腹側海馬における機能的左右差について海馬の損傷の行動テストへの影響を解析し、示したものである。そこで総合試験では海馬の機能・行動テストの基礎および専門的な知識についての試問を行った。また仮説検証の方法についても質疑を行った。

阪口氏は、審査委員の質問について適切に答え、関連分野の基礎知識および専門的な知識については十分に備わっていると判断した。ただ結果の解釈についてはまだ不十分なところも認められたが、概して満足のできるレベルにあると判断した。

なお語学試験については、総合試験の前に行なった公開口頭試問を英語で行なったため、研究で通じていることが認められた。

以上を踏まえて、審査委員一同の協議の結果、総合試験の結果は合格であると認める。

博士學位論文要旨

論文題目： Left-right functional lateralization in the rat dorsal and ventral hippocampus
(ラット背側海馬と腹側海馬における機能的左右半球側性化)

氏名： 阪口 幸駿

要旨：

ヒト脳をはじめとして、多くの生物の脳は左右2つの半球を備えている。ヒト脳の2つの半球間では左右差がみられることが広く知られており、例えば左半球優位な言語能力や右半球優位な空間認識能力などが挙げられる。しかしながらこの左右差は、少なくとも行動レベルでは、魚類から爬虫類、両性類、鳥類、哺乳類に至るまで多種多様な動物種においても確認されており、これらの知見は、それらの動物の行動を制御する脳半球にも左右差が存在していることを示唆している。しかし動物脳の解剖学的、機能的左右差の証拠はヒト脳のそれと比べて現在圧倒的に不足している。未解明のままとなっている脳の左右差の意義と起源を解明するためには、ヒト脳だけではなく動物脳からの、よりミクロなレベルの神経科学的知見が必要不可欠である。したがって、本研究では神経科学でよく使われる実験動物のラットを研究対象とした。

ラットを含むげっ歯類では他の動物種と比べて行動レベルの左右差の報告はそもそも少ないが、脳の解剖学的、機能的左右差の報告はいくつかなされている。その中でも特に複数報告されている解剖学的知見は海馬に関するものであり、これまでに遺伝子やタンパク質、シナプス、細胞レベルで左右差が確認されている。また、機能的左右差は内側前頭前野や扁桃体における不安・恐怖やストレス、および海馬における記憶に関する機能についていくつか報告されている。近年の研究によって、特にげっ歯類の海馬は主に背側と腹側の2つの領域に分けられることが知られており、背側海馬は記憶や学習に重要であり、腹側海馬は内側前頭前野や扁桃体と協調して不安の対処に貢献することが明らかとなっている。したがってこれらの知見を総合すると、背側海馬の記憶に関する機能と腹側海馬の不安に関する機能それぞれに半球間の機能的左右差が存在する可能性が示唆される。

そこで本研究では、その可能性の検証を目的として、腹側海馬の片側損傷が不安様行動に対してどのような影響を及ぼすのか、また、背側海馬の片側損傷が短期記憶と長期記憶にどのような影響を及ぼすのかという2点についてそれぞれ実験を実施した。

まず1つ目の、ラット腹側海馬における不安様行動に関する機能的左右差の実験では、左右腹側海馬の機能の違いを明らかにするために、腹側海馬の電気的な損傷手術法を使い、偽手術群、左損傷群、右損傷群、両側損傷群の4群を用意した。手術から1週間の回復期間後、各群の個体にはそれぞれ不安様行動試験として Successive Alleys Test (SAT) を実施した。SATの実験装置は4つのエリアに分けられ、1本道の先端のエリアに行けば行くほど (Alley1→Alley2→Alley3→Alley4) 道幅が狭くなり横壁も低くなり、より強い不安を惹起させる仕様となっている。このため4段階のレベルで不安様行動の強さを定量化でき、これは高架式十字迷路やオープンフィールド試験など従来の汎用試験には見られないユニークな特徴である。各個体に対して SAT を毎日10分間、連続7日間実施し、各エリアにおける滞在時間を計測した。その結果、1日目の結果では偽手術群より両側損傷群で Alley2, 4 における滞在時間が有意に増加し、これは両側腹側海馬の損傷が不安様行動を減弱させたことを示唆している。このことは、本実験と同様に両側海馬を損傷させた後に SAT を行った先行研究の結果と一致する。一方、左右それぞれの片側損傷群では有意な変化はみられなかった。次に2~7日目までの結果では、偽手術群と比較して両側

1

損傷群では Alley2, 3, 4 における滞在時間が有意に増加した。左損傷群では Alley2 および 3 で有意に増加し Alley4 では影響がなかった一方、右損傷群では両側損傷群と同様に Alley2, 3, 4 すべてで有意な増加がみられた。また、Alley2, 3, 4 すべてで左損傷群と右損傷群の間に有意差が検出され、Alley4 では両側損傷群と右損傷群の間にも有意差が検出された。以上の結果から、Alley2 や 3 などの比較的弱い不安を惹起させるエリアでは左右両方の腹側海馬が機能するが右腹側海馬がより優位に機能し、Alley4 の比較的強い不安を惹起させるエリアでは右腹側海馬のみが機能することが明らかとなった。このことから、ラットが周囲の環境や不安レベルに依存して適切に腹側海馬の一側性/両側性を切り替えながら、適応的な行動を表出していることが示唆された。

2つ目のラット背側海馬における記憶に関する機能的左右差の実験では、左右背側海馬の機能の違いを明らかとするために、①②の2つの実験を行った。

①背側海馬の電氣的な損傷手術を実施し、偽手術群、左損傷群、右損傷群の3群を用意した。手術後 1 週間の回復期間後、各群の個体にはそれぞれ短期記憶試験として Spontaneous Alternation Test (SPAT) と Novel Preference Test (NPT) を、また長期記憶試験として Object Location Test (OLT) を実施した。SPAT では実験装置のアーム 3 本間の移動を計測してその交替率を、NPT では新奇アームでの滞在時間を計測して新奇アーム滞在率を、OLT では新奇な場所にある物体の探索時間を計測して新奇物体選択率をそれぞれの試験の行動指標として計算した。その結果、偽手術群および左損傷群と比較して右損傷群で SPAT と NPT の行動指標が有意に低下し、偽手術群および右損傷群と比較して左損傷群で OLT の行動指標が有意に低下した。

②背側海馬へ電極埋め込み手術を実施し、偽手術群、左刺激群、右刺激群の3群を用意した。手術後 1 週間の回復期間後、各群の個体にはそれぞれ①と同様の行動試験を実施した。ただし、各試験の実施 10 分前から 10 分間、100 μ A, 130 Hz, 90 μ s のパラメータで背側海馬への電気刺激を実施した。その結果、偽手術群および左損傷群と比較して右損傷群で SPAT、NPT、OLT すべての行動指標が有意に低下した。

これら①②の結果から、短期記憶には右背側海馬が優位に貢献し左背側海馬の過剰な活性化はそれを低下させること、長期記憶には左背側海馬が優位に貢献するが左背側海馬の過剰な活性化はそれを低下させることが明らかとなった。このことから、短期記憶には右背側海馬が促進的に機能するが、それは左背側海馬からの過剰な信号によって抑制的に調整され得ること、また長期記憶には左背側海馬が促進的にも抑制的にも機能することが示唆された。

以上すべての結果から、本研究ではラット背側海馬と腹側海馬の両方で機能的左右差が存在することが明らかとなった。また、1つの半球の海馬が必ずしも1つの機能だけを担っているわけではなく、むしろ両半球の海馬が時には相補的に時には抑制的に協調して働いていることを示唆する結果であったことから、周囲の環境に合わせて左半球と右半球の海馬の機能を柔軟にバランスよく制御して行動を調節している可能性が示された。したがって、脳における機能的左右差の存在は、変化する環境へ適応するための機能制御の冗長性を担保していると考えられ、これが側性化の意義の一つであるかもしれない。