

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 ④・乙	第 12 号	氏名	倉増 亜紀
<p><b>[論文題名]</b> Effect of blonanserin on methamphetamine-induced disruption of latent inhibition and c-Fos expression in rats. <i>Neuroscience Letters</i> (Amsterdam), 549: 97-102, (2013)</p> <p><b>[要 旨]</b> 統合失調症患者の精神症状には、陽性症状、陰性症状と認知機能障害がある。統合失調症患者の認知機能障害には、記銘力、遂行機能、注意などの障害が含まれ、このうち注意障害の一部については、潜在抑制(Latent Inhibition: LI)の障害を評価することで定量的な検討が可能である。LIとは、無関係な刺激を無意識に無視する現象であり、「条件刺激を強化子なしで前提示すると、その刺激に注意を払わないことを学習し、結果的にその後の条件づけが抑制されるという選択的注意に関する精神現象(Lubow, 1973)」と定義される正常な現象である。一方、統合失調症患者ではこの現象が障害され、無関係な刺激を無視することができず、特定の幻聴や妄想から注意を逸らすことができないといった臨床的特徴がある。LIは統合失調症モデル動物で障害され、LI障害は抗精神病薬の投与で改善される。その機序として側坐核の関与が示唆されている。</p> <p>我々は、methamphetamine (MAP) を急性投与した統合失調症モデルラットにおける、blonanserin (BNS) のLI障害改善効果について検討した。BNSは2008年に上市された新規抗精神病薬であり、dopamine D<sub>2</sub>受容体とserotonin 5-HT<sub>2A</sub>受容体へ高い結合親和性をもつ一方、他の受容体に対する結合親和性は極めて低いという特性をもつ。</p> <p>行動実験ではMAPを投与した雄性Sprague-Dawleyラットの条件情動反応を用い、音刺激を条件刺激、フットショックを無条件刺激とし、古典的条件づけを行った。その後、水瓶から飲水中のラットに音刺激を提示した。条件づけが弱いラットは、音刺激の提示後も必ずしもフットショックが起こる訳ではないことを学習している、つまり関係のない刺激を無視することを学習しているため、フットショックを予期したすくみ行動は生じにくく、飲水行動は減りにくい。一方、強く条件づけされたラットでは、音刺激の提示によりフットショックを強く予期し、すくんで飲水行動が減る。このように、LI発現は条件づけを弱める一方、LI障害は条件づけを強める方向で顕在化する。BNS投与下での飲水行動に対するすくみ行動の割合を「抑制比」として算出、比較検討した。結果、BNSは用量依存的にMAP誘発性LI障害を改善すると考察した。</p> <p>これらの結果を生じた機序を検討するため、免疫組織化学反応を用いてラット脳内におけるc-Fos発現分布を評価した。その結果、側坐核coreの神経活動がLI障害発現と関連</p>			

する一方, shell の神経活動がその障害改善と関連しており, 2つの領域が拮抗的に機能していることが示唆された。

これらより, BNS は他の抗精神病薬同様, MAP 誘発性 LI 障害を改善し, その機序の一つとして側坐核 shell, core を介する機序の存在が推測された。

備考 論文要旨は、和文にあつては2,000字程度、英文にあつては1,200語程度とする。