

#### 4. ABC法を用いた免疫染色法

fear conditioning test が終了したマウスは組織学的検討を行った。すなわち、ケタラールとキシラジンの麻酔カクテル（生理食塩水 2.3ml、ketaral 0.9ml、xylazin 0.1ml）を 0.1ml/10g body weight ずつ腹腔投与し、十分な麻酔下で 4%PFA にて灌流固定した。その後、大脳を取り出し 4℃下で 4%PFA 中に一昼夜後固定した。さらに 2~3mm にスライスしたブロックを PBS で洗浄後、通常の脱水系列（エタノール、キシレン）で処理し、パラフィン包埋した。

染色に当たっては 5 $\mu$ m の切片を作成し、脱パラ後、流水下で 5 分間洗浄し、LAB ソリューション（Polysciences, Inc. Co）で 5 分間前処理した。PBS で 5 分間洗浄後、メタノール 200ml + 過酸化水素水 600 $\mu$ l で 30 分間インキュベートして内因性ペルオキシダーゼを阻害した。PBS で 5 分間洗浄後、ABC キット（VECTOR laboratories）に含まれる horse 由来のブロッキング血清で室温下 20 分間処理し、マウス由来モノクローナル parvalbumin 抗体 (1:2000, CHEMICON) を 4℃下で一昼夜処理した。さらに、PBS で 5 分間洗浄後、冷暗室で ABC キット中のビオチン化二次抗体により 30 分処理し、PBS で 5 分間洗浄後 ABC reagent で室温中に 30 分処理後、DAB 溶液で 10 分間発色させた。エタノール・キシレンで透徹、封入後検鏡した。

#### 5. parvalbumin 陽性細胞の画像解析

体性感覚野（S1・S2）の組織像を 400 $\times$  で検鏡し、Photoshop ver5.0 で PC に取り込んだ。取り込まれた画像はグレースケール化され、画像解析ソフトウェア Scion Image で parvalbumin 陽性細胞の密度・染色性の intensity を測定した。

#### 6. Parvalbumin 陽性細胞の統計学的解析

Parvalbumin 陽性細胞の統計学的解析は、StatView for Windows ver 5.0 を用いて行った。両群間の陽性細胞密度や染色性の intensity は対応のない t 検定で比較した。

（倫理面の配慮）

対象マウスの処置は注意深く行い、疼痛緩和や苦痛を与えないよう最大限配慮して実験を行った。

#### C. 結果

##### 1. 電気刺激を用いた fear conditioning test

bv マウス群では、回避時間に対する経過時間の主効果を認めた。[F(3,20)=5.389, p=0.0017] 下位検定では通電前に比べて通電中（1回目）・通電中（2回目）・通電 12 時間後・通電 24 時間後で有意に回避時間が長かった。（p=0.0063, p<0.0001, p=0.0081, p=0.018）一方、hetero マウス群では回避時間に対する経過時間の主効果は認めなかった。[F(3,20)=1,864, p=0.1693] hetero マウス群では通電 12 時間後・通電 24 時間後ともに通電前とほぼ同等の回避時間を呈していた。（図 2）

## 2. Parvalbumin 免疫染色

両群の一次体性感覚野で parvalbumin 陽性細胞が第 III 層・第 V 層優位に認められた。parvalbumin 陽性細胞密度・染色性の強さ (intensity) の比較では、bv マウスの第 III 層・第 V 層で有意に parvalbumin 陽性細胞の染色性が低かった ( $p=0.0054$ ,  $p=0.0023$ )。細胞密度には両群間で有意差を認めなかった。二次体性感覚野においても parvalbumin 陽性細胞が第 III 層・第 V 層優位に認められたものの、細胞密度・染色性の強さについて両群間で有意差を認めなかった (表 1、図 3、図 4)。

### D. 考察

本研究では、bv マウスは電気刺激による fear conditioning test において通電中から通電後 24 時間までの間、通電前よりも有意に長い回避時間を呈した。一方 hetero マウスでは通電中に回避時間が長くなる傾向があるものの、通電の前後の回避時間で有意差を認めなかった。これは bv マウスにおいて、より微弱な刺激に対しても容易に fear conditioning が起こるといふ感覚刺激に対する閾値の低下と、いったん fear conditioning が起こると同じ環境に入れられるたびに～もはや電気刺激がないにもかかわらず～回避行動をとり続けるという不快刺激に対する学習保持の亢進が認められたということになる。

また、免疫組織化学的手法による実験では、bv マウスの一次体性感覚野における parvalbumin の発現量低下を示唆する所見を

得ている。これは bv マウスにおける感覚刺激に対する閾値低下の病理学的な基盤である可能性がある。Parvalbumin が通常 GABA 作動性の抑制性介在ニューロンに発現していることを考えると、感覚刺激の入力に対する抑制機能不全が一連の行動異常を引き起こしている可能性も推測される。

いったん学習された不快刺激に対する回避行動の持続にみられるような bv マウスの行動・知覚特性は、自閉症児に見られる思考や行動の柔軟性の発達の乏しさや、こだわりが強いという認知・行動特性の動物モデルにもなりうる可能性があるのではないかと考えられる。bv マウスにとって不快な刺激を受けた context の中では“また必ず不快な刺激が与えられる”という学習された信念を修正することが難しいことが推測されるからである。

この bv マウスにおける fear conditioning test の結果は、さらにサンプル数を増やして追試する必要がある。今後は age-dependent な学習効果の発達による回避行動の変化についても検討する必要もある。さらに、回避時間だけでなく、刺激前後の行動量や freezing 反応など多角的な行動解析が必要と考えられる。

免疫染色の実験については、一部錐体細胞様の細胞にも染色性がみられるなど、介在ニューロン以外の細胞にも PV が存在している可能性があるため、今後は蛍光免疫染色を用いた多重染色を行い、bv マウスの PV 陽性ニューロンが介在ニューロンのみに染まっているのか、またどのような神経

伝達物質を使用しているのかを検証する必要がある。

#### E. 結論

今回の研究では、自閉症児の呈する感覚知覚異常の動物行動モデルの可能性とその組織学的な背景をうかがうことができた点で画期的であると考えられる。

今後は bv マウスの行動・知覚異常の発達の側面を考慮した行動実験や、多重染色をもちいて bv マウスのより多彩な神経化学的性質を検討することで、自閉症の動物モデルとしての確立を目指したいと考えている。

#### 謝辞

本研究に当たりましては、安藤哲也先生（国立精神・神経センター精神保健研究所心身医学研究部）のご協力を頂きました。深謝いたします。

#### 参考文献

- 1) 三島卓穂、川崎葉子(2002)：高機能自閉症の自己説明を通じて自閉症の理解と行動障害への支援を深める *Medical Rehabilitation* 24: 40-48.
- 2) 川崎葉子、三島卓穂、田村みずほ、坂井和子、猪野民子、村上公子、横田圭司、水野 薫、丹羽真一（2003）：広汎性発達障害における感覚知覚異常.発達障害研究 第25巻 第1号:31-38.
- 3) McAlonan GM, Daly E, Kumari V et

al.(2002) Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger' syndrome. *Brain* 127: 1594-1606.

研究発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者：井上祐紀、加我牧子（国立精神・神経センター精神保健研究所）

表 1

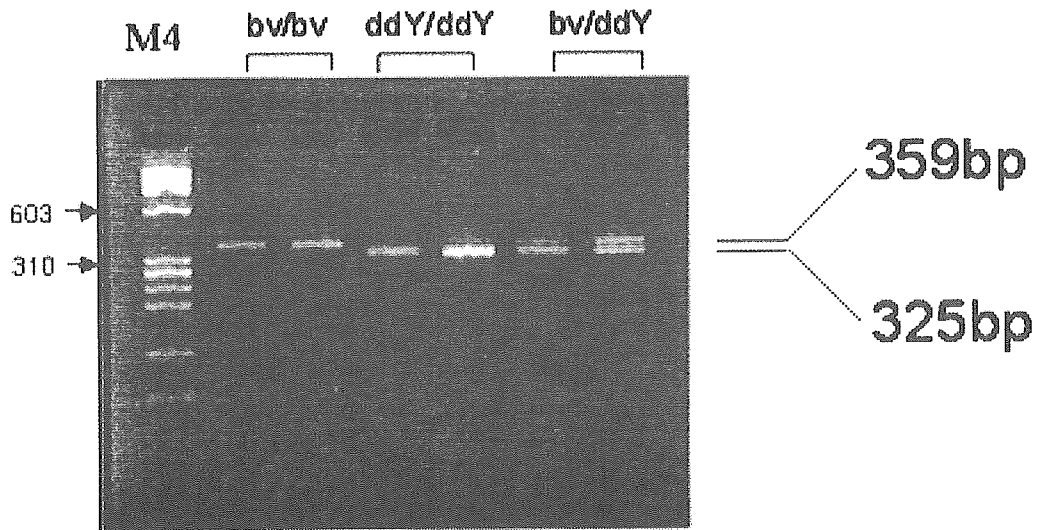
体性感覚野における Parvalbumin 陽性細胞密度と染色性の intensity の比較

		bv マウス	ヘテロマウス
細胞密度 (cells/mm <sup>2</sup> )			
一次体性感覚野	第 III 層	37.25±11.35	29.75±6.91
	第 V 層	42.75±14.56	37.75±5.62
二次体性感覚野	第 III 層	31.25±7.68	27.00±4.99
	第 V 層	44.50±9.88	35.5±2.517
細胞染色性の intensity (256 階調グレースケール)			
一次体性感覚野	第 III 層	64.13±7.04 *	85.7±7.32
	第 V 層	61.41±9.71 **	91.21±6.61
二次体性感覚野	第 III 層	87.08±11.88	93.80±5.74
	第 V 層	83.14±10.85	82.96±7.85

\* p=0.0054, \*\* p=0.0023

図 1

bv マウスの遺伝的診断



M4:  $\phi$  X174/HaeIII

D5Mit209 マーカー遺伝子による PCR で、ホモ接合体マウスは 359bp のバンドを 2 本、ヘテロ接合体は 359bp と 325bp のサイズの異なるバンドを示す (3%アガロースゲル)。

図 2

fear conditioning test における回避時間の推移 (sec)

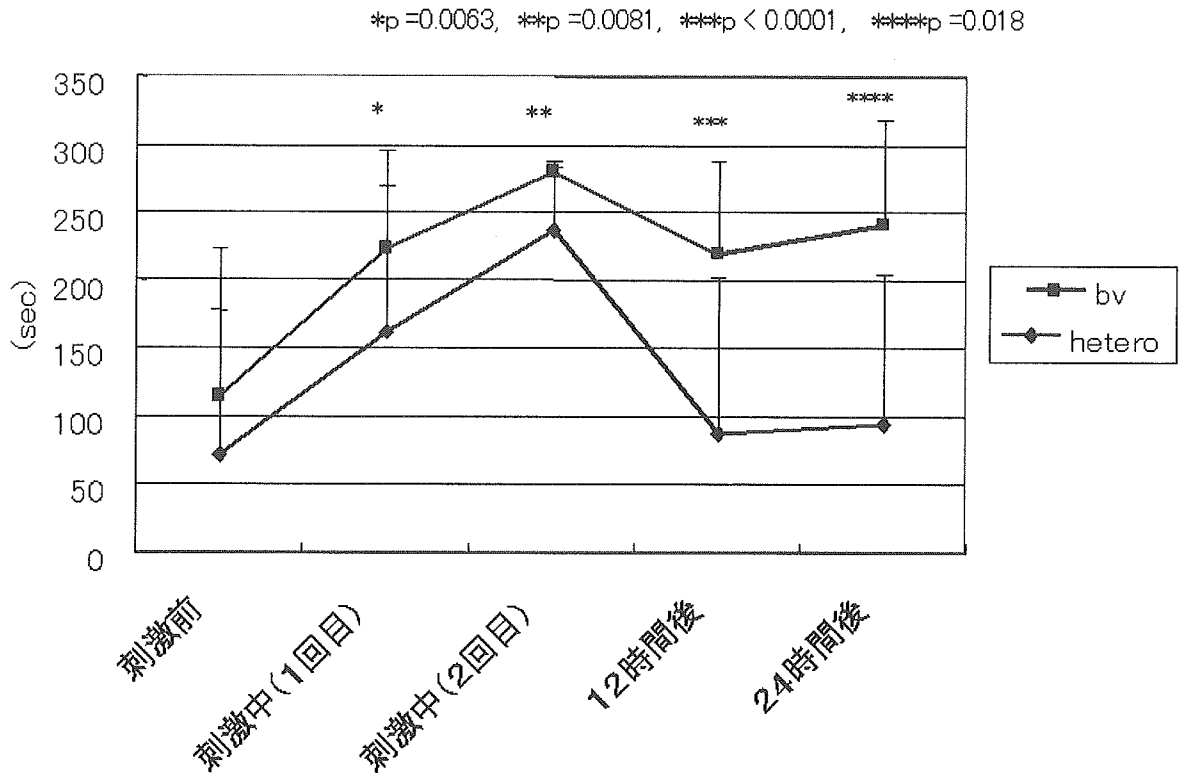
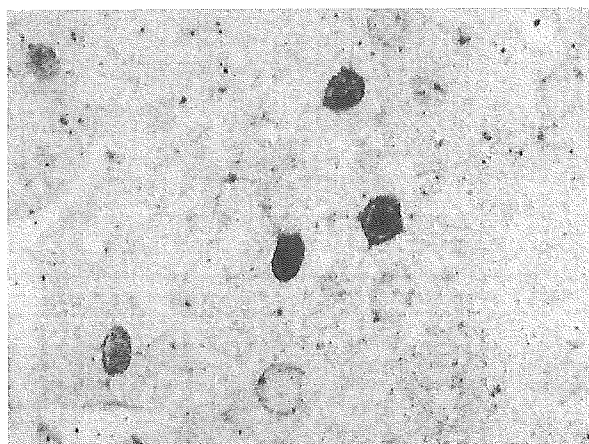
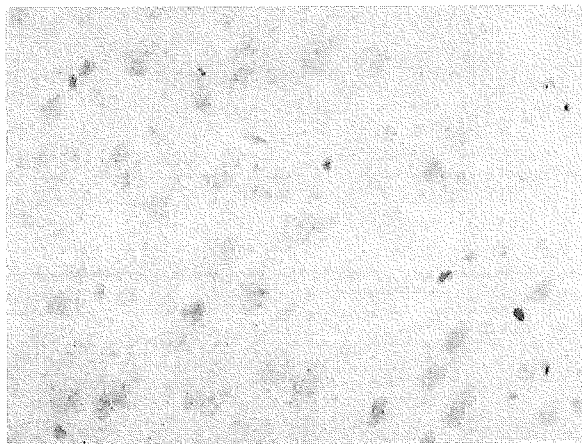


図 3

一次体性感覚野で認めた parvalbumin 陽性細胞



heteroマウス (400×)

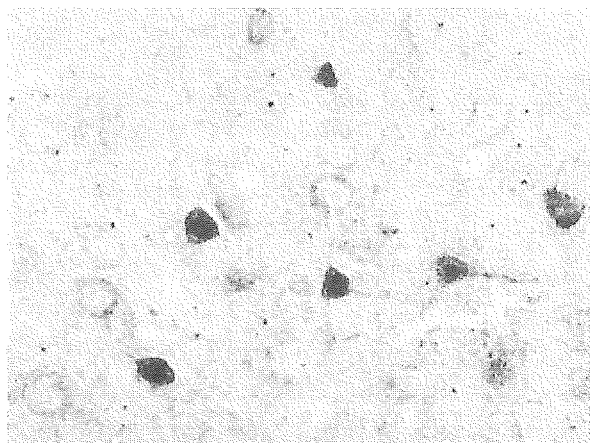


bvマウス (400×)

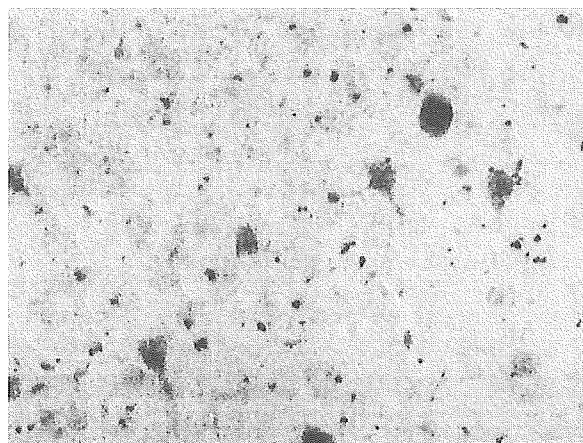
bv マウスでは parvalbumin 陽性細胞数は保たれているものの、細胞の染色性は細胞体・樹状突起ともに著しく弱い。

図 4

二次体性感覚野で認められた parvalbumin 陽性細胞



heteroマウス (400×)



bvマウス (400×)

bv マウスでは parvalbumin 陽性細胞数・細胞の染色性ともに保たれている。



## Ⅱ. 分担研究報告

### 7. Bronx waltzer マウスにおける反復的回転運動の病態解明に関する研究

稲垣真澄

Bronx Waltzer マウスにおける反復的回転運動の病態解明に関する研究

分担研究者 稲垣真澄

国立精神・神経センター精神保健研究所 知的障害部診断研究室長

研究要旨：Bronx Waltzer マウスの常同的回転運動に関して発達障害のモデルとしての妥当性とその発現のメカニズムを検討するため、行動評価実験および線条体に対する局所微量ドーパミンアゴニスト投与実験を行った。行動評価実験では、回転運動は反復的で、急速、一定の持続性があることが明らかとなった。線条体薬物投与実験では、ドーパミンアゴニストは回転運動が優位な側の線条体に投与すると有意側回転運動を抑制し、非優位側に投与すると増悪した。以上の結果より、本マウスの回転運動は自閉症をはじめとする精神神経疾患のモデルとして矛盾しないことが判明し、そのメカニズムには線条体機能左右差を背景とする線条体異常が関与していると考えられた。

A. 研究目的

Bronx Waltzer (以下 bv) マウスは、これまで遺伝性難聴のモデルマウスとして報告されてきたが、前庭系の組織学的異常や行動学的特徴としての異常な反復的回転運動も指摘されている。この回転運動は、多くの前庭機能異常モデル動物<sup>1)</sup>に共通してみられる行動異常である。しかし、動物モデルにおける常同運動及び回転運動の多くは、その様式によらず線条体の関与<sup>2)</sup>が示唆されており、さらに回転運動は線条体機能の左右差<sup>3)</sup>によるものと考えられている。つまり、前庭機能異常動物モデルの反復的回転運動においても線条体が関与している可能性が考えられる。今回我々は、bv マウスの反復的回転運動の特徴を定量的に評価するとともに、片側線条体にドーパミンアゴ

ニストを局所投与し、回転運動に与える影響を観察することで、そのメカニズムに線条体機能のアシンメトリーが関与している可能性を検討した。

B. 研究方法

1. 行動評価実験

a. ビデオ撮影による回転運動の解析

対象：bv マウス 33 匹 (月齢 4 ヶ月以上) を使用した。

方法：各マウスをテストケージに入れ、15 分間のビデオ撮影を 2 回行った。撮影終了後、ビデオテープより、左右別の回転数、回転運動開始から終了までの一エピソード内の回転数を計測、回転の優位方向を決定し、優位側を同側回転、非優位側を反対側回転と定義した。さらに回転の優位性を評

価するため circling preference ratio として、総回転数に対する同側回転数の割合を算出した。

b. DAS system (Neuroscience 社製) による運動量解析

対象：bv マウス 回転群 13 匹と非回転群 16 匹でいずれも 4 ヶ月齢以上のマウスを使用した。

方法：遮光下に各マウスをテストケージに入れ自由運動させ、DAS system により対象から発せられる赤外線のリコーを locomotion count として計測した。回転群及び非回転群マウスの行動出現パターンを比較した。

## 2. 線条体局所ドーパミンAゴニスト投与実験

対象：回転群 bv マウス 10 匹（内同側線条体投与 5 匹、反対側線条体投与 5 匹）と非回転群 bv マウス 5 匹を使用した。

方法：回転優位側、非優位側の線条体ドーパミン活性を高めるため、ドーパミンAゴニストを片側線条体に局所投与し、回転運動の変化をビデオ撮影により記録した。

## 3. 脳定位手術

マウス脳アトラス (Franklin and Paxinos, 1997) に従い、線条体 (ブレグマより吻側 1.0mm、側方 1.5mm、深さ 4mm) にマイクロインジェクションチューブ (Eicom 社) を挿入した。なお、手術の線条体に対する影響の左右差を除外するため、両側に同様の処置を行った。

## 4. 薬物投与実験

脳定位手術から一週間の回復期間をおい

た後、薬物投与実験を行った。ドーパミンAゴニストとして、D2 レセプターを介した皮質に対する抑制効果を極力除外するため、D1 レセプター選択性が強いとされる

A68930-hydrochloride (Sigma 社) を使用した。A68930 は蒸留水 1  $\mu$ l に、0.1  $\mu$ g (低用量) あるいは 1  $\mu$ g (高用量) を溶解して用いた。コントロールとして同量の蒸留水単独を用いた。

各マウスに対して、15 分間の慣らし時間の後、15 分間のビデオテープによる行動記録を行った。その後、片側線条体に蒸留水を 2 分間かけて投与し、5 分間の慣らし時間の後、再度行動を 25 分間記録した。30 分のインターバルの後、低用量、高用量 A68930 の順に同様の手順を繰り返した。

実験終了後、脳を摘出し、冠状断切片 (10  $\mu$ g) を作成し HE 染色を行い、マイクロインジェクションチューブ先端の位置を確認した。

後日、同側、反対側回転数を計測し、各濃度の薬物投与前後における回転数の変化を計算した。統計学的には、二元配置分散分析法により各投与前後における変化量の優位差を検定した。さらに、各投与の回転に与える影響を評価するため、投与前後の回転数を算出し、t 検定 (対応あり) で有意差検定を行った。

(倫理面の配慮)

対象マウスは処置を注意深くおこない、疼痛緩和や苦痛を与えない配慮により実験を行った。

## C. 研究結果

### 1. 行動評価実験

#### a. ビデオ撮影による行動解析

回転運動は対象 33 匹中 24 匹(72.7%) の bv マウスに認められた。回転が認められた対象の一分間あたりの平均回転数は、17.6 full body turns / minute (range 0.2-73.5/min.)、1 エピソードあたりの回転数は 19.6 full body turns per episode full body turns / episode (range 0.5-80.0/episode)、平均 circling preference ratio は 0.78 (range 0.52-1.0)であった (図 1)。

#### b. DAS system を用いた行動量測定

時間経過による行動量を図示すると、回転群マウスは非回転群マウスに比して特徴的なパターンを示した。すなわち、30-60 分間の高行動量の持続が実験期間を通して断続的に認められた (図 2)。

### 2. 線条体内薬物投与実験

#### 1) 投与量、投与後時間による差異

##### a. 同側線条体投与 (図 3)

同側回転数の変化量は、薬物投与量で有意に異なり ( $p < 0.001$ )、蒸留水投与、低用量投与間 ( $p < 0.001$ ) 及び蒸留水投与、高用量投与間 ( $p < 0.001$ ) に各々有意差を認めた。

反対側回転数の変化量は、薬物投与量で有意に異なり ( $p < 0.001$ )、蒸留水投与、高用量投与間 ( $p = 0.005$ ) 及び低用量投与、高用量投与間 ( $p = 0.004$ ) に各々有意差を認めた。

##### b. 反対側線条体投与 (図 4)

同側回転数の変化量は、薬物投与量で有意に異なり ( $p < 0.001$ )、蒸留水投与、低用量投与間 ( $p = 0.011$ ) 及び蒸留水投与、高用量

投与間 ( $p = 0.009$ ) に各々有意差を認めた。

反対側回転数は全ての投与前後で認められなかった。

#### 2) 各投与前後での回転数の変化 (図 5)

##### a. 同側回転

同側線条体への投与では全ての対象において高用量投与により回転数が減少した (投与前  $49 \pm 35$  回転/分 vs. 投与後  $28 \pm 23$  回転/分;  $p = 0.044$ )。一方、反対側線条体への投与では全ての対象において高用量投与により回転数が増加した (投与前  $21 \pm 28$  回転/分 vs. 投与後  $35 \pm 30$  回転/分;  $p = 0.017$ )。

反対に、有意差は認められないものの、同側線条体への蒸留水投与により対象 5 匹中、4 匹の同側回転が増加した一方、反対側線条体への蒸留水投与により対象 5 匹中、4 匹の同側回転が減少した。低用量投与では、回転数の変化は各対象で様々であった。

##### b. 反対側回転

同側線条体投与の対象 5 匹中、2 匹において投与前後で反対側回転は認められなかったが、残りの対象は投与前に反対側回転を認め、すべて投与後に回転数が増加した。反対側線条体投与の対象 5 匹はすべて反対側回転が投与前後で認められなかった。

#### 3) 非回転群に対する効果

蒸留水、A68930 投与により回転は誘発されなかった。

## D. 考察

行動評価実験結果から bv マウスの回転運動は、反復的で急速、一定の持続性がある

ことが確認された。無目的で衝動的、ストレスにより誘発、増強される性質と合わせて考えれば、人間の精神神経疾患にみられる常同運動に矛盾せず、常同運動のモデルになりうると考えられる。

線条体局所投与実験では、回転数の変化は蒸留水投与と高用量A68930投与間で有意に異なっていた。また、一部で低用量、高用量間でも反応に有意差が認められた。一方、非回転群マウスでは回転は誘発されず、また回転群マウスにおいても投与前に回転が認められなかった場合は、投与後も回転は誘発されなかった。このことから、bvマウスの回転運動に関するメカニズムには線条体が関わっていることが強く示唆される。

さらに、同側回転は同側線条体にドーパミンアゴニストを投与すると減少し、反対側線条体に投与すると増加した。ドーパミン活性が相対的に高い線条体と反対側に回転することはこれまでに多くの報告で示唆されているが、我々の結果を照らし合わせると、bvマウスの回転運動は左右線条体の機能的アシンメトリーを背景にしていると考えられた。

このような線条体機能異常は、ほとんど全ての前庭機能動物モデルにおいて同様な回転運動が報告されていることから、前庭機能異常に由来する二次的な異常である可能性が高い。しかし、動物モデルにおいては多くの異なった常同運動が共通して線条体の関連が示唆されていることから、常同運動には線条体を含む共通のメカニズムが存在すると考えられ、このメカニズムの解

明が常同運動の理解に重要であるとも思われた。

脳機能についての‘異常なアシンメトリー’あるいは‘正常なアシンメトリーの消失’は、人の精神神経疾患では決して稀ではないと報告される。例えば自閉症児においては、形態学的<sup>4)</sup>、機能的<sup>5)</sup>、神経生化学的<sup>6)</sup>な脳の異常なアシンメトリーが報告されている。しかしながら、このようなアシンメトリーがどの様に疾患あるいは個々の臨床徴候に関わっているかはこれまでに明らかになっていない。この関連を証明することは、人を対象とした研究では決して容易ではなく、動物モデルでの研究が不可欠であると考えられる。

今回の研究では、ドーパミンアゴニストが異常行動を抑制する、いわゆる“逆説的効果”を示した。この語は、注意欠陥多動性障害児あるいはその動物モデルにおいてメチルフェニデートが症状を軽減する場合によく用いられる。今回の研究結果は、未だ不明な逆説的効果のメカニズムを説明する一例となりうるかもしれない。すなわち、“逆説的効果”はドーパミンアゴニストが内在するドーパミン活性のアシンメトリーを打ち消すことによる効果である可能性も考えられた。

## E. 結論

Bronx waltzer マウスに存在する異常な反復的回転運動の特徴を定量的に示した。ドーパミンアゴニストの線条体局所投与実験から、その発現のメカニズムには、左右差

を背景とする線条体機能異常が関与していることが強く示唆され、さらに常同運動に対するドーパミン系薬物による治療的な介入の可能性も示唆された。異常より bv マウスは常同運動のメカニズムを解明するうえで有用な動物モデルとも考えられた。(図 6)

#### 参考文献

- 1) Alagramam KN, Zahorsky-Reeves J, Wright CG, Pawlowski KS, Erway LC, Stubbs L, Woychik RP., 2000. Neuroepithelial defects of the inner ear in a new allele of the mouse mutation Ames waltzer. *Hear Res.* 148 (1-2), 181-191.
- 2) Presti MF, Mikes HM, Lewis MH., 2003. Selective blockade of spontaneous motor stereotypy via intrastriatal pharmacological manipulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 74 (4), 833-839.
- 3) Paul R.Sanberg, Klaus-Peter Ossenkopp, M. Kavaliers, 1996. Circling Behavior in Rodents. In: *Motor Activity and Movement Disorders. Research Issues and Applications Human Press Totowa, New Jersey. Chaptor10 (Jeffrey N. Carlson and Stanley D. Glick), pp 269-300*
- 4) Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Kennedy DN, Filipek PA, Bakardjiev AI, Hodgson J, Takeoka M, Makris N, Caviness VS Jr., 2005. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a

nested whole-brain analysis. *Brain.* 128 (Pt 1), 213-226.

- 5) Takeuchi M, Harada M, Matsuzaki K, Nishitani H, Mori K., 2004. Difference of signal change by a language task on autistic patients using functional MRI. *J Med Invest.* 51 (1-2), 59-62.

- 6) Chandana SR, Behen ME, Juhasz C, Muzik O, Rothermel RD, Mangner TJ, Chakraborty PK, Chugani HT, Chugani DC., 2005. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci.* 23 (2-3), 171-182.

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1.小林奈麻子、稲垣真澄：Bronx waltzer mouse の多動性回転行動に対するD 1 アゴニスト投与の影響 日本神経精神薬理学雑誌 2004; 24: 354.
- 2.加我牧子、田中恭子、稲垣真澄：精神遅滞の医学的診断検査について 小児科臨床 2005; 58-3: 461-465
- 3.稲垣真澄、堀口寿広、加我牧子、杉江秀夫：脆弱 X 症候群の聴覚性 P300 異常について 臨床脳波 2005; 47: 135-138
- 4.堀口寿広、加我牧子、稲垣真澄：脆弱 X

症候群に対する診断的検査法の指針と疫学的調査の必要性 脳と発達 2005; 37: 301-306.

5.加我牧子、稲垣真澄、堀本れい子、加賀佳美、鈴木聖子、羽鳥誉之：誘発脳波と発達－視聴覚刺激による事象関連電位 Mismatch negativity と P 300 の発達 臨床脳波 2005; 47: 403-412

6.Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsuoka K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, Okuyama T Histopathological and behavioral improvement of murine Mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells. Molecular Therapy 2005; Nov 25; [Epub ahead of print]

学会発表

なし

G.知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図の説明

図 1. 回転運動の定量的評価

回転運動は対象 33 匹中 24 匹(72.7%) の bv マウスに認められた。A. 平均回転数; 17.6 full body turns / minute (range 0.2-73.5/min.), B. 1 エピソードあたりの回転数; 19.6 full

body turns per episode full body turns / episode (range 0.5-80.0/episode)、C. 平均 circling preference ratio は 0.78 (range 0.52-1.0)であった。

図 2. DAS system による行動量測定 DAS system を用いた行動量測定

時間経過による行動量を図示すると、回転群マウスは非回転群マウスに比して特徴的なパターンを示した。すなわち、30-60 分間の高行動量の持続が実験期間を通して断続的に認められた。

図 3. 薬物投与による回転数の変化量 (同側線条体投与)

左から蒸留水投与、低用量投与、高用量投与時の同側および反対側回転の変化量を示す (Mean ± SD)。

同側回転数の変化量は、薬物投与量で有意に異なり ( $p < 0.001$ )、蒸留水投与、低用量投与間 ( $p < 0.001$ ) 及び蒸留水投与、高用量投与間 ( $p < 0.001$ ) に各々有意差を認めた。

反対側回転数の変化量は、薬物投与量で有意に異なり ( $p < 0.001$ )、蒸留水投与、高用量投与間 ( $p = 0.005$ ) 及び低用量投与、高用量投与間 ( $p = 0.004$ ) に各々有意差を認めた。

図 4. 薬物投与による回転数の変化量 (反対側線条体投与)

同側回転数の変化量は、薬物投与量で有意に異なり ( $p < 0.001$ )、蒸留水投与、低用量投与間 ( $p = 0.011$ ) 及び蒸留水投与、高用量投与間 ( $p = 0.009$ ) に各々有意差を認めた。反

対側回転数は全ての投与前後で認められなかった。

#### 図 5. 各投与前後の回転数の変化

A. は同側投与時の同側回転数を、B. は同側投与時の反対側回転数を、C. は反対側投与時の同側回転数の変化を示す。

同側線条体への投与（5-A.）では全ての対象において高用量投与により回転数が減少した。（投与前 $49 \pm 35$  回転/分 vs. 投与後 $28 \pm 23$  回転/分;  $p=0.044$ ）。反対側線条体への投与（5-C.）では全ての対象において高用量投与により回転数が増加した（投与前 $21 \pm 28$ 回転/分 vs.投与後 $35 \pm 30$ 回転/分;  $p=0.017$ ）。反対に、有意差は認められないものの、同側線条体への蒸留水投与により対象5匹中、4匹の同側回転が増加した一方、反対側線条体への蒸留水投与により対象5匹中、4匹の同側回転が減少した。

同側線条体投与（5-A.）の対象5匹中、2匹において投与前後で反対側回転は認められなかったが、残りの対象は投与前に反対側回転を認め、すべて投与後に回転数が増加した。反対側線条体投与の対象5匹はすべて投与前後で反対側回転を認めなかった。

#### 図 6. 考えうる線条体におけるドーパミンアゴニスト効果発現のシェーマ

図中の棒グラフは同側及び反対側線条体におけるドーパミン活性の模式図である。A68930 投与により、ドーパミン活性の左右差が減れば回転が抑制され、増大すれば回転が増強される。蒸留水は希釈効果によ

り、A68930 と逆の効果を示すと考えられる。

研究協力者：石黒秋生、加我牧子（国立精神・神経センター精神保健研究所）



