

研究テーマ：ラットにおける注意機能の分析 ——胎生期アルコール曝露ラットの注意機能障害の成因とその治療に関する検討——	
研究代表者（職氏名）：教授 田丸 政男	所属：保健福祉学部コミュニケーション障害学科
共同研究者（職氏名）：古屋 泉（准教授）、江島 洋介（教授）、小川 久光（藤田保健衛生大学・医学部・生物学教室）、福居 玲奈（総合学術研究科・保健福祉学専攻）	

【研究の背景】 妊娠中における多量の飲酒により、出生児に特有な病態を示す胎児性アルコール症候群があるが、この患児の中には、注意欠陥／多動性障害（ADHD）の症状を呈するものが多くいることが報告されている。また、胎生期アルコール曝露（Fetal Alcohol Exposure = FAE）ラットにおいても、行動奇形学的な検索から注意機能障害が報告されているが、この障害の薬理学的な回復実験などの検討の報告はない。

【研究目的】本研究では、実験的に作成したFAEの成体ラットにおいて、餌を強化子とした2ランプ及び2レバーによるオペラント学習装置の選択反応時間課題を用いて、注意機能障害の確認を行った。更にFAEラットの注意機能障害の成因を薬理学的に明らかにするために、学習試行直前に向精神薬を投与し、注意機能の改善効果を検討した。また、脳各部位のモノアミン及びその代謝物の濃度を測定し、注意機能障害の物質的な背景を明らかにすることも目的として検討した。

【実験方法】 ①実験動物の作製：妊娠8～20日の母ラット（Wistar系）に、実験群として20%エタノール（6g/kg/day）を、対照群として30%スクロースあるいは生理食塩水（7.5ml/kg/day）を経口投与し、自然分娩させた。②注意機能の評価：出生後の各群の雄ラット（何れの群も餌の制限により体重を300g前後に維持した）は、2レバー2ランプの通常型オペラント実験箱において、1日100試行の選択反応時間課題を20日間行わせ、注意機能の評価を行った。③向精神薬による注意機能に及ぼす影響：FAEラットの学習実験20分前に、ドーパミン（DA）再取り込み阻害剤（塩酸メチルフェニデート）あるいは選択的セロトニン（5-HT）再取り込み阻害剤（マレイン酸フルボキサミン）を投与し、注意機能の改善効果を検討した。④脳内物質の検索：学習実験終了後、ラットを麻酔下において解剖し、脳を摘出した。摘出脳は前頭皮質、頭・頂・後頭皮質、海馬、線条体、視床下部、中・間脳、小脳、橋・延髄の8部位に分割し、それぞれDA、5-HT及びそれらの代謝物の濃度を測定した。

【実験結果】 ①選択的平均反応時間課題の成績：オペラント学習装置による選択的平均反応時間を検討したところ、FAEラットにおいて、対照群より有意にその時間が延長し、注意機能障害が示された。②向精神薬による注意機能に及ぼす影響：FAEラットにおける選択的平均反応時間の延長は、DA及び5-HT再取り込み阻害剤の学習20分前投与により有意に短縮したことから、FAEラットでは、DA及び5-HT作動性の神経活動が、低下している可能性が示された。③脳内DA、5-HT及びその代謝物質濃度の変動：本FAEラットの脳では、何れの部位でも、DA及び5-HT濃度の低下は示されなかった。しかし、DA及び5-HTの代謝物（DOPAC及び5-HIAA）が対照に比して有意に低下し、これらの神経系における代謝回転の低下が示され、上記②の回復実験の結果とあわせると、胎生期アルコール曝露が、脳内のDA及び5-HT作動性神経活動を障害する可能性が示された。

【結論】以上のことは、胎生期アルコール曝露ラットにおける注意機能障害の成因の一つに、脳内のDA及び5-HT作動性神経系に障害があること、またDAの再取り込み阻害剤ばかりでなく、5-HTの再取り込み阻害剤が本障害の治療に有効であることを実験的に強く示唆したもので、人における胎児性アルコール症候群の治療の参考となる重要な成果が得られた（本研究は、県立広島大学倫理委員会の承認を受け、動物実験倫理規定に従い実施した）。