

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24530914

研究課題名(和文) 思春期喫煙が成熟後の認知機能に及ぼす影響：動物モデルによる検討

研究課題名(英文) Effect of adolescent tobacco use on cognitive function at adulthood: an animal model study

研究代表者

中原 大一郎 (NAKAHARA, Daiichiro)

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：80128389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：マウスを用い、思春期のニコチン投与が成熟後の認知機能に及ぼす影響を及ぼすかについて検討した。テストには場所学習課題と単純反応時間課題を用いた。その結果、思春期にニコチンを投与されたマウスは、投与されなかったマウスと同様に、空間学習を速やかに習得した。しかしながら、ニコチン投与マウスは逆転学習において障害を示した。単純反応時間課題では、衝動的行動はみられなかったが、注意障害を示した。また、ニコチン投与マウスの前頭前野における樹状突起の長さや広がりに不全がみられた。これらの結果から、マウスにおける思春期ニコチン投与は脳形態の長期的変化と永続的な認知機能障害をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether exposure to nicotine during adolescence in mice affects their cognitive abilities at adulthood. Mice were tested for place learning task and simple reaction time task. Nicotine-treated mice acquired place learning task as well as control mice did. However, they showed a deficit in reversal learning. In a simple reaction time task, nicotine-treated mice revealed diminished performance of attention, without impulsive action. We also found decreases of the dendrite length and the dendrite complexity in the medial prefrontal cortex and of nicotine-treated mice during adolescence. Our results suggest that adolescent nicotine exposure can induce long-lasting morphological changes in the brain and persistent cognitive deficits in mice.

研究分野：社会科学

キーワード：思春期 マウス ニコチン 認知機能 注意機能 衝動性

1. 研究開始当初の背景

(1) 前頭前野が発達を終わっていない思春期には、目新しいものに惑わされやすい、衝動的になりやすい、危険な行動をとりやすいなどの特徴が観察される。思春期に喫煙(ニコチン摂取)を試したくなるのもその例である。

(2) 疫学的研究から、思春期にタバコの使用を開始すると、その後のニコチン摂取量が成人になってタバコの使用を開始した人よりも多く、ニコチン依存になる可能性が高いことが示唆されている(Escobedo et al, 1993; D'Avanzo et al, 1994)。

(3) また、ニコチンの摂取は認知機能にも影響を及ぼすことが知られており、タバコを摂取している思春期の人において、作業記憶や分割的注意といった、前頭前野の働きを反映する機能に障害が見られることが報告されている(Jakobson et al, 2005)。しかしながら、体系的な研究は少なく、思春期のニコチン摂取によってどのような認知機能障害が生じるかはよくわかっていない。

(4) さらに、コカインなどの薬物依存患者の認知機能における最も顕著な歪みは、遅延する大きな報酬を選ぶよりも、即時的な小さな報酬を選択する行動をとってしまうことである(Madden et al, 1997)が、このような衝動的選択行動がニコチン依存者でどの程度現れるかについても詳しくはわかっていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、動物モデルを用いて、思春期のニコチン投与が大人になってからの認知機能にいかなる影響を及ぼすかについて検

索する。特に、前頭前野の働きの指標となる、学習機能、注意機能および衝動性調節機能について詳しく解析する。

(2) また、前頭前野の微細な形態学的変化についても、下位領野(帯状皮質、縁前皮質、下辺縁皮質)に分けて詳細な検討を加える。

3. 研究の方法

(1) 同じ母親から生まれたマウスを2群(ニコチン前処置群と生食水前処置群)に分け、思春期の10日間にわたって、1日3回(10時, 13時および15時)ニコチンまたは生食水を投与する。最終投与から5週間後に、空間学習とその逆転学習課題、単純反応時間課題および衝動性選択課題を行わせ、ニコチン投与群と生食水投与群(統制群)の成績を比較する。

(2) 成体期(思春期終了後)にニコチンまたは生食水を反復投与されたマウスについても、最終投与から5週間後に、同じ課題を行わせニコチン投与群と統制群の成績を比較する。

(3) さらに、実験終了後、深麻酔下において、動物を灌流固定した後、前頭前野を切り出し、再固定後、樹状突起に対するゴルジ・コックス法を施す。顕微鏡下で、下位領野(帯状皮質、縁前皮質、下辺縁皮質)に分けて、前頭前野の微細な形態学的変化を観察する。

4. 研究成果

(1) 思春期ニコチン投与群は、統制群と同様に、空間学習を速やかに習得した。しかしながら、ニコチン群は、逆転学習において有

意な成績低下を示した。単純反応時間課題では、衝動性の指標となるフライング反応は統制群とニコチン群で差は見られなかったが、注意の指標となる反応潜時で両群に差が見られ、思春期ニコチン投与群では統制群と比較して有意に潜時が延長した。

(2) 一方、空間学習とその逆転学習、および単純時間反応のいずれにおいても、成体期ニコチン投与群と統制群との間に成績の差はみられなかった。

(3) 前頭前野の帯状皮質における先端樹状突起の交叉数において、統制群に比べ、思春期ニコチン投与群の交叉数が有意に少なかった。また縁前皮質の先端樹状突起の長さにも有意差が見られ、統制群と比較して、長さは思春期ニコチン投与群で短かった。下辺縁皮質では群間差は見られなかった。

(4) 樹状突起の交叉数と長さのいずれにおいても、成体期ニコチン投与群と統制群の間に有意差はみられなかった。

(5) 以上より、成体期と比較して、思春期はニコチンの影響を受けやすく、思春期にニコチンを摂取すると、前頭前野の発達に永続的な変容がもたらされ、成熟後の逆転学習や注意機能の障害が生じることが示唆された。

<引用文献>

- Escobedo LG, Marcus SE, Holtzman D: Sports participation, age at smoking initiation, and the risk of smoking among US high school student. *JAMA.*, 1993, 269, 1391-1395.
- D'Avanzo B, La Vecchia C, Negri E: Age at commencing smoking and number of cigarettes smoked. *Ann. Epidemiol.*, 1994, 4, 455-459

Jacobsen LK, Krystal JH, Einar Mencil W, Westerveld M, Frost SJ, Pugh KR: Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol. Psychiatry*, 2005, 57, 56-66.

Madden GM, Petry NM, Badger GJ, Bickel WK: Impulsive and self-control choices in opioid-dependent patients and non-drug-using control participants. Drug and monetary rewards. *Exp. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 5, 256-263.

5. おもな発表論文等

[学会発表] (計3件)

末永叔子、中原大一郎、思春期ニコチン投与がマウスの認知機能に及ぼす長期効果、日本動物心理学会第72回大会、2012年5月12日、関西学院大学(兵庫県西宮市)

Toshiko Suenaga, Yoko Ogawa, Hongrui Meng, Yasushi Ishida, Daiichiro Nakahara, Long-lasting effects of adolescent nicotine exposure on cognitive function and neuronal development in mice, 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, November 9, 2013, San Diego (USA)

Toshiko Suenaga, Yoko Ogawa, Hongrui Meng, Daiichiro Nakahara, Neuronal characteristics of mice exposed to nicotine during adolescence, The 74th Meeting of the Japanese Society for Animal Psychology, Inuyama, July 19, 2014,

International Sightseeing Center

(Inuyama-city, Aichi)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中原 大一郎 (NAKAHARA, Daiichiro)

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：80128389

(2) 研究分担者

未永 叔子 (SUENAGA, Toshiko)

東京福祉大学・心理学部・講師

研究者番号：80431667