

回避学習に使用する純系マウスの開発

原 武 仁

岡山大学医学部第一生理学教室（指導 西田勇教授）

（昭和52年7月28日受稿）

学習実験を行なう場合、実験動物に純系動物を用いても、各個体間に実験成績の上で大きな差異があることは、我々のしばしば経験しているところである。そこで、同腹の動物を用いる方法が試みられているが、1回の実験に関しては個体間の誤差は少ないが、実験例数は多くは望めない。又、雌雄間の差を求めるとなると動物数の上から実験が困難とならざるを得ない。更に、他の同腹の動物の成績と比較すれば当然差異は大となる。従って学習実験用に学習成績の上で差異の少ない実験動物の開発が強く要望されてくるわけである。

現在、我々の用いている実験動物としてのマウスやラットの系統の多くは、疾患モデル動物として外国で開発純化されたものをそのまま輸入し、繁殖して使用している現状で、少なくとも学習実験用に開発純化された系統ではない。

本論文は、繁殖率の良い ddN 系マウスを実験動物とし、jump box を用いた回避訓練による学習実験を行ない、最初の60試行中20以上の正の成績を示した雌雄を交配する、いわゆる遺伝学的な選択を続け、現在の F10 では、最初の30試行中15以上の正の成績を得る系統にはほぼ固定させることが出来、且つ、個体間での実験成績の標準偏差も次第に少なくなって来たので、その変遷を述べたものである。又、現在開発を続けている ddN-F 10 の他に、文献的に学習実験によく使われている C3H, DBA, C57-BL や、本学マウスコロニーに系統保存されている RF, AKR 等数種の純系マウスについて、学習の成立や長期記憶等の差異を比較し、学習の成立し易い系統や、長期記憶に優れている系統、或は学習実験に不適な系統について興味ある結果を得たのでここに報告する。

材料及び方法

1. 実験動物

回避学習に使用するマウスの遺伝学的選択には、

1972年、藤井動物・神戸から購入した ddN 系マウスを以後自家繁殖させた近交系を用いた。又、ddN 系マウスの成績と比較するためにテキサス Baylor 大学の Kirschbaum マウスコロニー等より譲渡され、本学のマウスコロニーで系統保存されている C3H, DBA, C57-BL, RF, AKR, C58, D103, C6, CBA の雄を用いた。

繁殖及び飼育はオリエンタル酵母 KK 製の CMF を飼料とし、飼料及び水は自由に与えた。生後4週で雌雄を別居させ、1ケージ6匹を群居させ、体重が20~25g となって実験に供した。

ddN 系マウスの遺伝学的選択に関しては、jump box による回避学習を行ない、最初の60試行中20以上の正の成績を示した雌雄を選び、1ケージに雌2匹、雄1匹の割に同居させ繁殖を行なった。F7 か

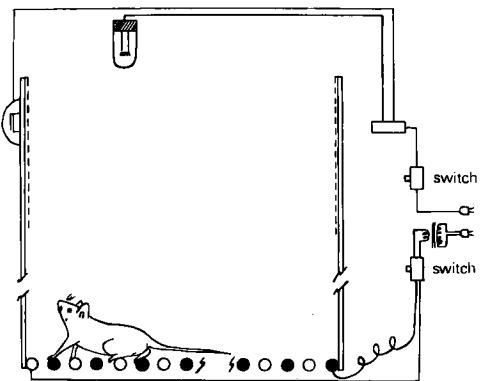


図1 jump box

不透明なプラスチック板で作られた30cm×30cm×30cmの床なしの箱で、床はグリッドである。上のスイッチを押すと、光とブザーが同時に条件刺激として与えられ、3秒後に無条件刺激として40Vの交流がグリッドに与えられる。グリッド上のマウスはグリッドから10cm上に張られた金網に飛び上って回避する。この壁はよじ登ることは出来ず飛び上がらなければ回避出来ない。

らは最初の30試行中15以上の正の成績を示した雌雄を親とした。又、生後、幼仔期に尾部を切断されたマウスは、しばしばjumpによる回避が不可能な場合がある。又、前庭機能不全や著しい発育不全の動物が生じることがあるが、これらは実験材料から除外した。

2. 回避学習

jump box は図1に示すような、30×30×30cmの不透明なプラスチック製の底なしの箱から成り立って居り、箱は真鍮製のグリッドの上に置く。グリッドは径8mmの真鍮棒が1cm間隔を置いて並べてある。箱の底部から10cm上にはビニール製の網が張ってある。箱の上部側面には幅3cmの木枠が着けてある。箱の外部側面にはブザーが取り付けられてあり、箱内測定で75~80phonの音量が測定された。箱の中央、グリッドから約50cm上部には60wのタングステンランプが置いてある。条件刺激として、ブザーと光が与えられ、3秒後に無条件刺激として40Vの交流電流が与えられる。するとグリッド上にいるマウスは箱の中を駆け巡っているが、10cm上に張り巡らしてある網に回避することを見出し、飛び上って電撃から回避する。条件刺激は20秒間、無条件刺激は条件刺激開始後3秒後から17秒間続けられ、条件刺激開始後20秒で、両刺激は中断される。もしその間に、マウスが網の上に回避すれば、両刺激は直ちに中断される。網に回避したマウスは箱の上部の枠の上まで這い上がる。条件刺激開始後20秒すると、枠の上にいるマウスを手で底のグリッド上に降し10秒間放置。続いて次の試行が開始される。以上が一試行として行なわれる。即ち30秒が一試行となり、第二試行が続いて行なわれ、第1回目の学習は計60試行で30分間を要するわけである。以上の学習計画を示したのが図2である。

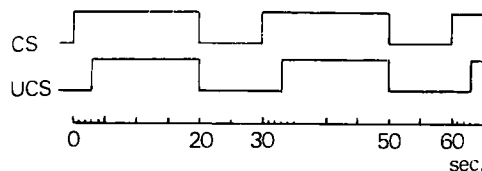


図2 回避学習計画表

条件刺激が与えられ、3秒後に無条件刺激が与えられる。両刺激共に20秒まで続き、20秒後に両刺激は中断される。もし、この間にマウスが回避すれば、両刺激は直ちに中断される。そして20秒後にはboxの上に登っているマウスは手でグリッド上に降され、次の条件刺激が与えられるまで放置される。

回避学習は準暗室で行ない、実験暗室の中に60Wの電燈が壁に向けて灯されて居り、ストップウォッチの秒針の読みや、成績の記録は行なえる明るさである。実験室の温度が10℃以下となるとマウスはうづくまり、移動活性度の値は低下し、且つ学習成績にも影響するので、冬期においては15℃以上に電熱器で保温した。又、クーラー等の連続音は実験成績に無関係な成績を得たので、夏期はクーラーで冷房して実験を行なった。

条件刺激を与え、続いて3秒後に無条件刺激が与えられるわけであるが、条件刺激のみで10cm上の網にjumpして回避した場合を正の成績とし、無条件刺激を受けた場合を負の成績とした。そして、縦軸に10試行中に得た正の成績数をtraining scoreとしてとり、横軸に試行数を10単位でtrial numberとしてとると、学習曲線を得ることが出来る。又、各10試行中のtraining scoreについて、調べたマウス数から標準偏差を求めることが出来る。1試行の中で、実験開始後20秒してグリッド上にマウスを手で降し、10秒間放置するが、この間にjumpして網に上ることがある。この場合には直ちに手でマウスをグリッド上に降し、3秒間放置し、可及的に初期の学習計画に合わせて実験を続行するようにした。

外科的な手術を行なったり、種々の薬品を投与した場合、回避学習に如何なる影響を与えるかを調べるためと、馴れ(habituation)を行なわせる目的で、学習実験開始1週間前の間に1日5分間のhandling計3回と、図3に示す装置を用いて移動活性度(open field)

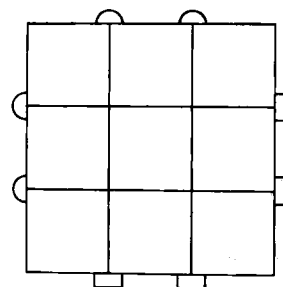


図3 移動活性度(open field)の測定装置。jump boxと同型の箱から出来ており、グリッド面から2cm上方に10cm間隔で一辺2ケの赤外線ランプとその対辺に受光部がある。計9区画に分けられており、マウスが赤外線を横切るとカウントするように設計してある装置である。

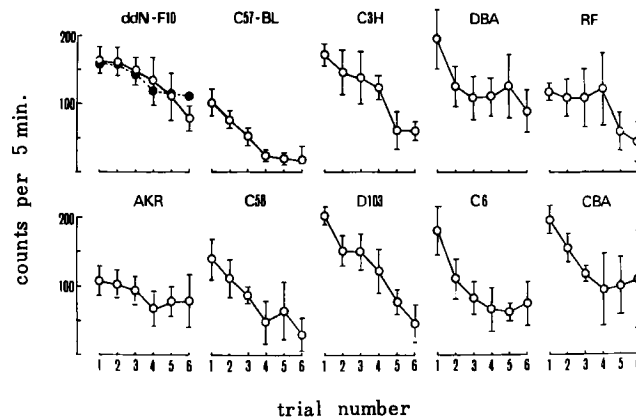


図4 移動活性度 (open field) の変化

移動活性度測定装置にマウスを一匹ずつ入れ、5分間の測定値を示す。1, 2, 3, は1週間以内に測定した値で、3の測定後、第1回目の回避学習を行ない、1週間後に4, 更に1週間後に5, そして4週間home cage内で飼育して6, の測定を行なった。ddN-F10は36匹、●印は回避学習を全くしていない群で18匹、そして他の系統のマウスは18匹ずつ用いた。縦軸……赤外線を横切った数。横軸……測定回数。バーは標準偏差を示す。ddN-F10の●印は回避学習を全く行なってない群の値を示す。

field) を測定した。この装置は30×30×30cmの不透明なプラスチック製の底なしの箱に、10cm間隔で、下から2cmの高さの所に赤外線ランプと、それを受ける光電管が組合せてあり、今、マウスが赤外線の光束を横切ると1countする。もし、十字に交った赤外線光東部を横切っても、1countするようにコンデンサーで調節されている。又、尾部で横切るような場合にはcountされないように調節してある装置である。この装置をグリッドの上に置き、1日5分間ずつ実験開始1週間内に計3回測定した。3回目の移動活性度の測定は、常に学習実験直前に測定した。又、体重の測定は午前9時~10時の間に行ない、体重測定後、移動活性度の測定、続いて学習実験の順に行なった。

実験成績

体重の変化に関しては、個体による差、或は雌雄による差はあるが、全実験期間を通じて増加し、いずれのマウスも成長期にあることが示された。

ddN-F10-♂と比較したC57-BL-♂等の他の系統マウスの移動活性度の変化を図4に示す。縦軸に5分間の間に赤外線を横切ったcount数を示し、横軸にとった1, 2, 3は、学習実験開始1週間内に行なった移動活性度の値である。3の測定直後第1回目の学習実験としてjump boxによる回避学習が30

試行おこなわれ、その1週間後に4の移動活性度の測定、続いて、第2回目の回避学習、更に1週間後に5の移動活性度の測定後、第3回目の回避学習がおこなわれた。第3回目の学習実験の後、長期記憶を調べる目的で4週間ケージ内で飼育後に6の移動活性度を調べた結果である。又、ddN-F10-♂の表に黒丸で示してある成績は、学習実験を全く行なわないで、移動活性度のみを測定した場合の結果である。用いたddN-F10-♂は学習実験を行なったもの36匹、移動活性度のみ測定したもの18匹、C58-BL-♂等の他の系統は全て18匹ずつである。バーは標準偏差を示してある。馴れの現象が現れるのか、移動活性度の測定の回を重ねるに従いいずれの系統でも移動活性度の低下が認められ、しかも、ddN-F10-♂では、回避学習の経験の有無に拘らず同じ傾向が認められた。

1972年、藤井動物・神戸から購入したddN系マウスを用い自家繁殖させ、第1回目の60試行を行なって得た成績を図5-Pに示す。雄における方が雌より学習成績のよい結果が得られたが、この時の学習実験には雌では20g以下の幼若マウスも用いたため、以後、学習実験前に体重の測定を行ない、20g以上の成熟マウスを用いることにした。最初の60試行中、無条件刺激を受けなければ1回も回避しない、条件反射の成立し難いマウスもあり、従って、標準偏差

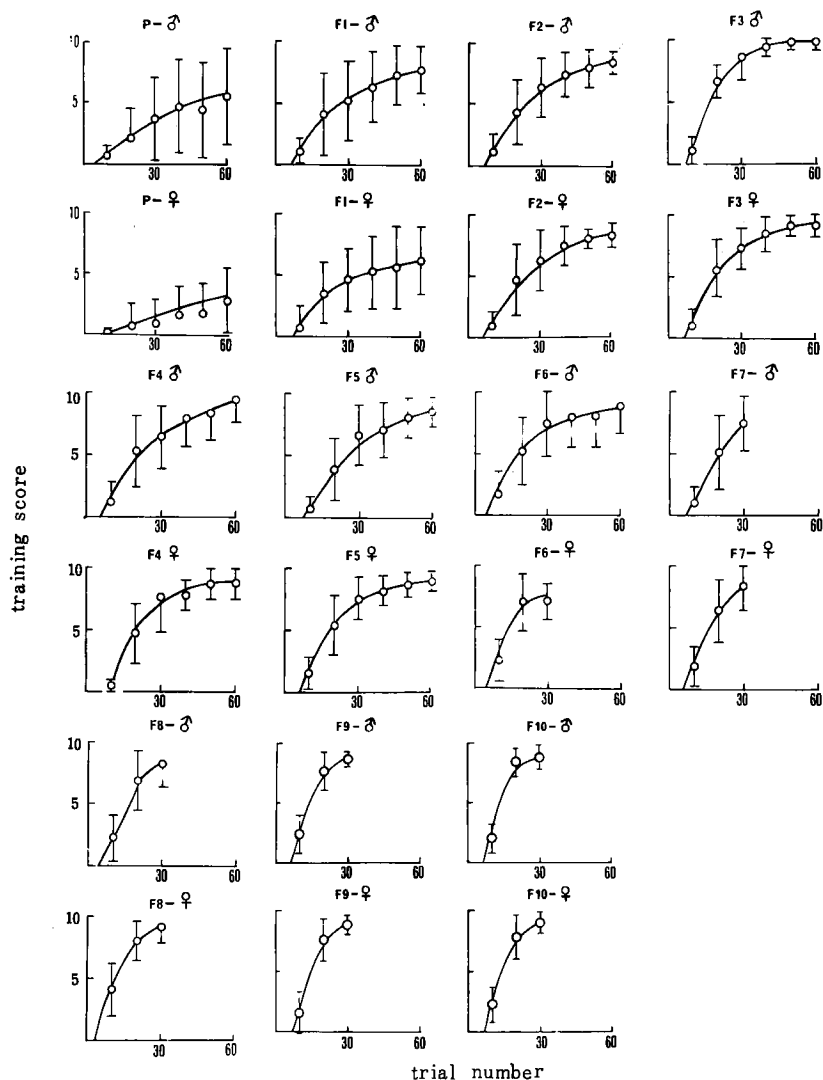


図5 ddN系マウスを用い、学習実験用マウスとして遺伝学的な選択を行なった雌雄の変遷を示す。調べた匹数は、P-♂N=25, P-♀N=21, F1-♂N=62, F1-♀N=53, F2-♂N=28, F2-♀N=32, F3-♂N=28, F3-♀N=19, F4-♂N=25, F4-♀N=30, F5-♂N=37, F5-♀N=27, F6-♂N=45, F6-♀N=31, F7-♂N=61, F7-♀N=42, F8-♂N=30, F8-♀N=30, F9-♂N=42, F9-♀N=36, F10-♂N=42, F10-♀N=48,である。

縦軸……10試行中の正の成績数, 横軸……試行回数, バーは標準偏差を示す。

も大きい。

この第1回目の60試行中、20以上の正の成績を示した雌雄を支配してF1を得、20g以上の成熟マウスになって、第1回目の60試行を行なって得た成績が図5 F1-♂、及びF1-♀である。P-♂、P-♀に比べ学習が成立し易くなった結果が得られた。そし

て、その後の成績では、雌雄間に有意の差は認められない。このF1から最初の60試行中20以上の正の成績を示す雌雄を選出し、交配してF2を得、以後同様の近交系の交配を続けて行き、その各代について得られた学習曲線がF2-♂、♀、F3-♂、♀……F10-♂、♀である。F6の代となる頃には、最初の

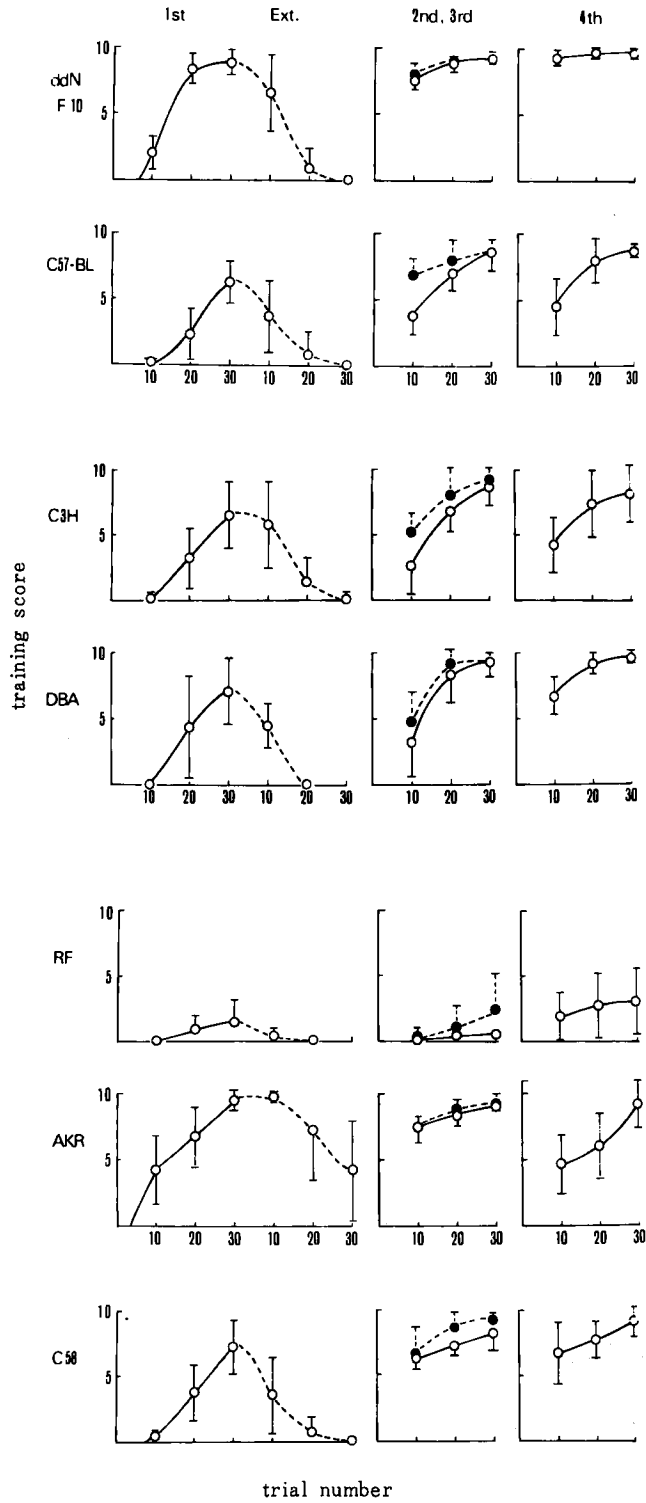
30試行中15以上の正の成績を示すマウスが頻繁に出て来るので、以後F 7からは、この最初の30試行中15以上の正の成績を示した雌雄を交配して近交系育成を続けた。実験成績の上での特長は最初の10試行までに得られる正の成績数が増加していることである。しかし、この最初の10試行までに得られる正の成績数が増加すればその時の標準偏差は大となっている。全体の学習曲線を眺めると、遺伝学的な選択を続けて行くと、途中、かなりの変動はあるが、次第に回避学習が成立し易くなりつつあり、且つ、標準偏差も小となりつつあることがわかる。

第1回目の30試行を行なって、1週間後に第2回目の30試行、2週間後に第3回目の30試行を行なうと、強化学習の効果を見ることが出来る。第3回目の強化学習の後、この学習効果が長期記憶として銘記されているか否かを調べる目的で、普通の飼育を4週間続け、体重及び移動活性度の測定の後、第4回目の30試行を行なってみた。又、ddN-F10の他、C57-BL, C3H, DBA, RF, AKR, C58, D103, C6, 及びCBAの各系統の雄について調べた結果が図6である。更に、消去の成績を見る目的で、第1回目の30試行を行なって、引き続き条件刺激のみ与え、無条件刺激を与えない消去実験を行なった。ddN-F10は第1回目の30試行の後の消去実験で消去は急に起こり30試行目には消去は完了している。1週間後の第2回目の強化学習では、消去実験後の自発的回復もあるものであろうが、第1回目の学習効果が高度に保持されており、この現象は第3回目の強化学習においても見られる。そして第2回目の学習曲線と第3回目の学習曲線を比較して見ると、両者の間に差がなく、すでに学習が固定(consolidation)していることがうかがえる。更に、4週間後の長期記憶に関しての第4回目の試行についての成績においても、この記憶は永く保持されておることがわかった。C57-BL, C3H, DBAは文献的にも学習実験によく使用されている系統である。ddN-F10と同様の実験を試みたところ、図6に示してあるように、第1回目の回避学習で、試行数と共に学習成績は上昇するが、加速期の曲線を示し、未だ定常期に達していない。続けて60試行まで行なってみると、定常期に入るのはC57-BLで40試行目、C3Hで50試行目、DBAで40試行目からと言う成績も得ている。第2回目の強化学習と第3回目の強化学習での成績を比較するといずれも、第3回目において、強化学習の効果が現われており更に、第4回目の長

期記憶を調べた成績ではddN-F10に比べて、最初の10試行までの成績で標準偏差も大きく、且つ学習成績も劣っている結果が得られた。DBAに関しては、第2回目、第3回目の学習曲線で両者の間に差が少なく、第4回目の学習曲線でも、かなり安定した結果が得られているので、DBAは第3回目の学習で、ほぼ固定されているのではないかと思われる。次にRF, AKR, C58, D103, C6, 及びCBAについての同様の実験成績について見れば、AKRとC58では学習曲線は上述の4系統と同様に、試行数と共に上昇する。特にAKRでは最初の10試行で平均4の正の成績を示し、上述のddN-F10での成績平均2に比べ著しく優れている。又、消去も非常に困難で、続けて90試行消去を行なっても未だ消去の出来なかったマウスもいた。第2回目、第3回目の強化学習においても、C58とAKRは学習の効果が良く、特にAKRでは、学習が固定されているような結果を得た。しかし、RF, D103, C6, 及びCBAの系統では学習の成立が非常に困難であり、特にC6の系統では最初の20試行までに正の成績を示したマウスは皆無であった。第3回目の強化学習を行ない、4週間後に第4回目の強化学習での成績は、ddN-F10では第3回目の学習曲線と差がないのに比べ、他はいずれの系統のマウスでも低い学習曲線を示している。今、各系統のマウスについて、各30試行中に得た正の成績数を棒グラフにして示したものが図7である。この表から明らかなように、RFを除き、強化学習回数が増加と共に、得られる正の成績数が増加している。そして、第3回目の強化学習を行ない、4週間後の第4回目の強化学習での成績が、第3回目の強化学習で得られた正の成績数とほぼ等しいか、或は増加しているのは、ddN-F10, C57-BL, DBA, C58とRFであった。しかし、RFは学習が成立しているとは考えられず、除外して考察しなければならないと考える。そして、他のC3H, AKR, D103, C6, CBAの各系統マウスではいずれも第3回目の成績より低い値が得られた。

考 察

Mc Connell (1959)¹²⁾やHydén (1960)⁸⁾が記憶が核酸合成や蛋白合成と関係があり、しかも、それが細胞レベルで追跡出来ることを発表して以来、学習と記憶との関係が細胞生理学者の興味をそそり、記憶に関して解剖学的な局在、ニューロン回路、或は記憶と巨大分子の合成等の面から多くの発表を見



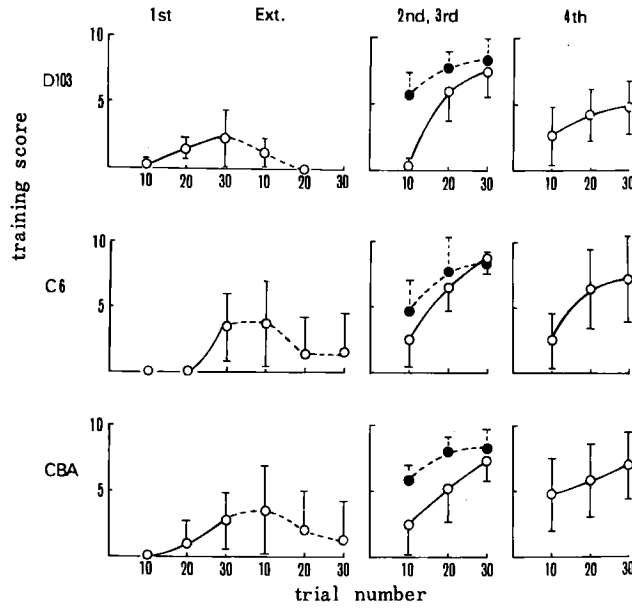


図6 学習実験用マウスとして遺伝学的に選択を続けてきた dd N-F 10 と他の純系マウスとの学習曲線の比較。

第1回目の30試行を行ない、連続して消去実験を行ない、1週間後に第2回、(○)更に1週間後に第3回目(●)の回避学習を行なった。そしてhome cageで4週間飼育を続けて後第4回目の回避学習を行なった成績。ddN-F 10 - ♂は36匹、他の系統は夫々18匹を用いた。縦軸……10試行中の正の成績数、横軸……試行回数、バーは標準偏差を示す。

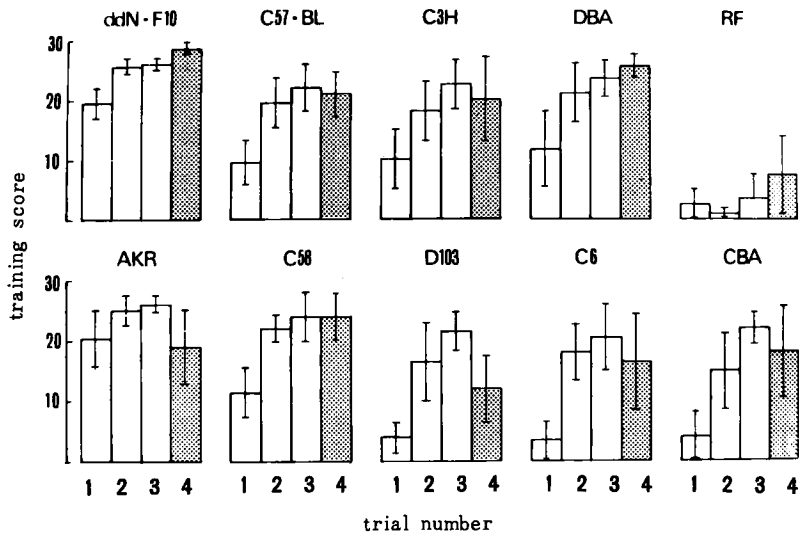


図7 30試行中の正の成績の棒グラフ

各系統のマウスに関して、30試行中に示した正の成績数を示す。第1回目の学習を行ない、2、3は夫々1週間及び2週間後の成績、第3回目の学習を行ない、4週間home cageで飼育し、第4回目の学習を行なった成績。縦軸……正の成績数、横軸……学習回数、バーは標準偏差を示す。

るようになった。そしてこれらは、Agronoff (1967)³⁾ Glassman (1969)⁴⁾ Jakoubek (1974)⁵⁾ Shashoua (1974)⁷⁾ 高木 (1976)¹⁰⁾ 等々の総説として発表されている。一方、動物行動学は主として実験心理学の分野で研究されて来たが、用いられる動物はゴカイやカタツムリからチンパンジー、ヒトに至るまで多種多様である。Manning (1972)¹¹⁾ 辻 (1977)¹²⁾

学習実験に下等動物を用いると、繁殖や飼育は容易であっても、学習の成立までに長い時間を要し、例えば、Shashoua (1970)¹⁰⁾ のキンギョを用いた実験では4時間を要している。哺乳動物ではマウスやラットは近交系の純系動物として多くの系統が開発され、又、学習実験にもしばしば用いられている。更にイヌ、ネコ、サルとなると、学習実験には昔からしばしば用いられているが、純系動物としては入手が困難であり、近交系の純系動物として開発するには永い年月を要するであろう。マウスは飼育が容易であり、繁殖力にも富み、成熟するまでの期間も短かく、従って遺伝学的な解析を進める上にも有利な動物である。又、学習実験にも凡く使用されており、handlingもし易く、純系動物として開発されている種類も豊富なので、我々の教室では繁殖力の大きいddN系マウスを実験動物として使用することにした。

学習とか行動を指標にして遺伝学的な選択を続け、古くはRundquist (1933)¹⁴⁾ は回転車を活発に回す系統と、活動性の低い系統に12世代に渡って選択を続けて分離している。Collins (1964)⁹⁾ は5つの異なる近交系のマウスを用いて、shuttle-box型の回避学習を行ない、条件付けや消去の速度がC3H系で最も早く、A/JAX系では遅いことを見出し、更に、C3H×DBA/1やC57-BL/10×C3Hの交配で条件付けの速度が早くなり、これが遺伝することを報告した。Schlesinger & Wimer (1967)¹⁵⁾ やHenderson (1968)⁷⁾ はC3H系マウスの学習行動の消去が速かに生じ、DBA系では消去が起り難いこと、Royce & Corington (1960)¹³⁾ は学習の成立し難い系統は、消去がされ易い傾向のあること、又、同じく回避学習に関しC3H/He系マウスは短期記憶に優れ、DBA/2J系マウスは長期記憶に優れていることをWimer等 (1968)¹⁵⁾ Boret等 (1969)⁴⁾ が報告している。横尾 (1976)²¹⁾ は回避学習用に新たに試作した装置を用いて、JCL: ICR及びDDF系マウスについて、同一条件で条件づけられた行動に対して、条件を変化させて対応行動を見ると、系統間

に差が現われることを確かめている。このように、マウスの系統によって、回避学習で条件づけのし易い系統や、反対に条件づけがし難い系統があり、引き続き行なわれる消去学習においても系統間に差のあることが認められることを多くの異なる実験装置を用いて報告されている。

我々の使用している回避学習装置は、Zemp等 (1966)²²⁾ Zemp等 (1967)²³⁾ Adair等 (1968)¹⁾ Adair等 (1968)²⁾ Glassman (1969)⁴⁾ Kahan等 (1970)¹⁰⁾ 等Glassman一派によって盛んに使用されているjump boxを少し改めて用いた。このjump boxによる回避学習装置を利用すると、30分間に60試行、或は15分間に30試行という比較的短時間に学習を成立させることが出来る。又、学習に併う核酸や蛋白の合成を見るために必要なyoke controlも同時にとることが可能で、しかも装置が単純であり簡単に製作が出来る等の利点を持っている。

さて、このjump boxを用いてマウスの系統間ばかりでなく、個体差の多いことが、今回の実験でわかった。即ち、図5、6及び7に示してあるように標準偏差が大きいと言うことである。

ddN系マウスを用い、成績のよい雌雄を交配し、遺伝学的な選択を続け、現在のF10では図5に示すように、初期の頃の成績に比べ、学習が成立し易くなりつつあると同時に標準偏差も小となりつつある。このことは、C57-BL、C3H、DBA、AKRやC58等の他の系統についても、ddNと同様の近交系育成を続けてゆけば、回避学習に使用出来る、学習の成立し易い、しかも、標準偏差の小さい系統を作り出せる可能性のあることを示唆していると思われる。

又、ddN-F10は、第2回、或は第3回目の学習で、学習の成立(consolidation)がすでに完成しており、他の系統に比べて優れた系統であると言える。学習の固定の速く成立する系統にはAKRが上げられる。その他、C3H、DBA等も上げることが出来るが、これ等の系統では、第3回目の学習での最初の10試行までの正の成績数が少ない欠点がある。この欠点も、ddN系と同様の近交系の育成を続けていけば改良されるのかも知れない。

又、長期記憶に関しては、ddN-F10、C57-BL、DBA、及びC58の系統が優れているが、ddN-F10を除くこれ等の系統でも、第4回目の学習の最初の10試行までに得られる正の成績数は低い。この欠点も、近交系の育成を続けることによって改良されるのではないかと考えられる。

消去実験に関しては、一般に回避学習の後、続いて消去を行なうと、消去の速度は他の学習方式に比べて遅いと言われている。消去を新たな学習方式だと考えれば、消去速度の速い系統は、新たな学習が成立し易い系統と言うことが出来る。図6に示してあるように、ddN-F10, C57-BL, DBA, や C58の各系統のマウスは、回避学習の成立の速度も早く、且つ消去速度も早い結果が得られている。又、C6やCBAの系統のマウスでは学習の成立も悪いが、消去速度も遅い。しかし、AKRマウスに於ては、学習の成立は速いにも拘らず、消去が起り難い結果が得られ、全般を通じての結論が出し難い。消去実験は各系統のマウスが同一条件、例えば、RFマウスのように、学習の成立が不充分の時点で消去実験を行なった成績と、ddN-F10のように、学習曲線が定常期に入って消去実験を行なった成績を比較するのは、最初の出発点が異なっており比較実験としては疑問がある。換言すれば、消去実験は学習が成立した時点から始められて、初めて消去速度の比較が出来るのではないかと考えられる。今回得られた消去実験の成績を比較するのはやや早計であり、今後の研究にゆだねたいと思う。

RF, D103, C6, CBAの系統マウスは第1回目の学習の成立が特に悪く、続いて1週間後に行なった第2回目の強化学習で、特にRF系統マウスは学習が成立していない。従ってこれらの系統のマウスは回避訓練による学習実験には不適な系統のマウスと思われる。

実験目的に合った系統のマウスを選んで学習成立の研究を進めることは重要なことであるが、同時に学習の成立し難い系統のマウスを逆に利用すれば、学習の成立の機構を解明するのに必要な手掛りを与えて呉れるかも知れない。又、学習成績の悪い雌雄を選び、近交系の育成を続けていけば、学習の成立し難い系統を作り出せる可能性があり、同一系統のマウスから、学習の成立のし易い系統と、学習の成立のし難い系統の2系統に分け得られれば、学習成立の機構を解明するために更に有利な実験動物を得ることが出来るかも知れない。

結 論

マウスを実験動物とし、jump boxを用いて回避

訓練による学習実験を行なうと、たとえ純系マウスを使用しても、実験成績の上に大きな個体間の差異が生じる。そこで、繁殖力の強いddN系マウスを用い、最初の60試行中20以上の正の成績を示した雌雄を交配させ、遺伝学的な選択を続け、更に、最初の30試行中15以上の正の成績を示した雌雄を交配し、近交系育成を続けて行き、現在のF10に於ては、最初の30試行中15以上の正の成績を得る系統に次第に固定されて来た。なお、学習の成立に関し、雌雄間には、有意の差は認められない。そして、初期の系統に比べ、標準偏差も次第に小さくなりつつある。

現在開発を続けているddN系マウスの他、文献的に学習実験によく使用されているC3H, DBA, C57-BL, RF, AKR, C58, D103, C6, 及びCBA等の純系マウスについて、同様の回避訓練による学習の成立、記憶の保持、或は長期記憶等の差異について調べてみた。

学習の成立し易い系統としては、AKR, ddN-F10, DBA, C58, C3H等があげられる。そして、比等の系統は短期記憶に関しても優れていた。しかし、RF, D103, C6, CBAの系統では学習の成立が困難であった。長期記憶に関しては、ddN-F10, DBA, C58, C57-BL, C3H等で好成绩を得たが、RF, D103等は記憶の消失が著しい。又、ddN-F10を除いては、いずれの系統に於ても、個体差による標準偏差が大きく、従って、ddN系マウスで見られたように、学習実験用に遺伝学的な選択を続けていけば、回避学習に使用する実験動物として更に良い系統を作り出せる可能性のあることがわかった。

稿を終わるに当たり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師西田勇教授ならびに村上哲英助教に深く感謝致します。

なお、本研究費の一部は、山陽放送学術文化財団昭和51年度、及び昭和51年度文部省科学研究費（特定研究「実験動物の純化と開発」課題番号111, 504）の援助による。

参 考 文 献

- 1) Adair, L. B., Wilson, J. E., Zemp, J. W. and Glassman, E.: Brain function and macromolecules, III. Uridine incorporation into polysomes of mouse brain during short-term avoidance conditioning. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **61**, 606-613, 1968.
- 2) Adair, L. B., Wilson, J. E., and Glassman, E.: Brain function and macromolecules, IV. Uridine incorporation into polysomes of mouse brain during different behavioral experiences. *proc. Nat. Acad. Sci.*, **61**, 917-922, 1968.
- 3) Agranoff, B. W.: Memory and protein synthesis, *Scientific American*, **216**, 115-122, 1967.
- 4) Bovet, D., Bovet-Nitti, F., and Oliverio, A.: Genetic aspects of learning and memory in mice. *Science*, **163**, 139-149, 1969.
- 5) Collins, R. L.: Inheritance of avoidance conditioning in mice: Adiallel study. *Science*, **143**, 1188-1190, 1964.
- 6) Glassman, E.: The biochemistry of learning: An evaluation of the role of RNA and protein, *Ann. Rev. Biochem.*, **38**, 605-646, 1969.
- 7) Henderson, N. D.: Genetic analysis of acquisition and retention of a conditioned fear in mice., *J. Comp. physiol. Psychol.*, **65**, 325-330, 1968.
- 8) Hydén, H.: The neuron, In *The Cell*, ed. by J. Brachet and A. E. Mirsky, **4**, 215-323, Academic press, New York, 1960.
- 9) Jakoubek, B.: Brain function and macromolecular synthesis. Pion Ltd., London, 1974.
- 10) Kahan, B. E., Krigman, M. R., Wilson, J. E., and Glassman, E.: Brain function and macromolecules, VI, Autoradiographic analysis of the effect of a brief training experience on the incorporation of uridine into mouse brain, *proc. Nat. Acad. Sci.*, **65**, 300-303, 1970.
- 11) Manning, A.: *An introduction to animal behaviour.* (2nd Ed.) Edward Arnold Ltd., London, 1972, 堀田凱樹・千葉豊子訳, 動物行動学入門, 培風館, 東京, 1975.
- 12) MC connell, J. V., Jacobson, A. L. and Kimble, D. P.: The effects of regeneration upon retention of a conditioned response in the planarian, *J. Comp. physiol. psychol.*, **52**, 1-5, 1959.
- 13) Royce, J. R. & Covington, M.: Genetic differences in avoidance conditioning of mice. *J. Comp. physiol. Rpsychol.*, **53**, 197-200, 1960.
- 14) Rundquist, E. A.: The inheritance of spontaneous activity in rats. *J. Comp. Psychol.*, **16**, 415-438, 1933.
- 15) Schlesinger, K. and Wimer, R.: Genotype and conditioned avoidance learning in the mice. *J. Comp. physiol. psychol.*, **63**, 139-141, 1967.
- 16) Shashoua, V. E.: RNA metabolism in goldfish brain during acquisition of new behavioral patterns. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **65**, 160-167, 1970.
- 17) Shashoua, V. E.: RNA metabolism in the brain. *Internatl. Rev. Neurobiot.*, **16**, 183-231, 1974.
- 18) 高木貞敬: 記憶のメカニズム. 岩波書店, 東京; 1976.
- 19) 辻敬一郎: 動物心理学における実験動物の問題. 名古屋大学文学部研究論集 LXXII, 37-44, 1977.
- 20) Wimer, R. E., Symington, L., Farmer, H., and Schwartzkroin, P.: Differences in memory process between inbred mouse strains C57BL/6J and DBA/2J. *J. Comp. Physiol.*, **65**, 126-131, 1968.
- 21) 横尾能範: 系統を異にするマウスの学習行動に対する状況変化の影響. 一試作した学習装置による分析一. *日本生理誌*, **38**, 287-297, 1976.
- 22) Zemp, J. W., Wilson, J. E., Schlesinger, K., Boggan, W. O., and Glassman, E.: Brain func-

- tion and macromolecules, I. Incorporation of uridine into RNA of mouse brain during short-term training experience. Proc. Nat. Acad. Sci., **55**, 1423-1431, 1966.
- 23) Zemp, J. W., Wilson, J. E., and Glassman, E.: Brain function and macromolecules, II. Site of increased labeling of RNA in brains of mice during a short-term training experience. Proc. Nat. Acad. Sci., **58**, 1120-1125, 1967.

Genetic improvement of mouse through the avoidance learning

Takehito HARA

Department of Physiology, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Isamu NISIDA)

When we perform a learning experiment using the avoidance training by putting mouse, as an experimental animal in a jump-box, standard deviation becomes larger than we expect among individuals of the same strain, even though we use the inbred strain.

We select male and female of ddN strain mouse. When these mice jump-up within 3 seconds after a conditioned stimulus in more than 20 times out of the first 60 trials, we let them mate. Through 7 generations by brother and sister matings we have improved genetic selection; male and female mice show the reaction in more than 15 times of the first 30 trials. Then, we let them mate. Comparing with the earlier generation of inbred mouse, the standard deviation in the 10th generation (ddN-F10) becomes smaller. And no remarkable differences in male and female on the avoidance ability are noticed.

We also study on comparing the formation of learning by avoidance training and the short- and long-term memories of the reactions after training between the ddN-F10 strain and following inbred strains, i.e., C3H, DBA, C57-BL, RF, AKR, C58, D103, C6, and CBA. AKR, ddN-F10, DBA, C58, and C3H learned fastest, whereas RF, D103, C6, and CBA strains learned slowest. As to the long-term memory, ddN-F10, DBA, C58, C57-BL, and C3H perform superior to RF and D103. Except for the ddN-F10, other strains show a large standard deviation.

In conclusion, we can establish laboratory mice using the avoidance learning for genetic improvement.