

氏名	岩村 越史		
学位の種類	博士（行動科学）		
学位記番号	博甲第	7905	号
学位授与年月	平成 28年 6月 30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	ラットの自発的物体再認記憶の検索における海馬グルタミン酸受容体の役割に関する研究		
主査	筑波大学准教授	博士（心理学）	加藤 克紀
副査	筑波大学教授	博士（医学）	宇野 彰
副査	筑波大学講師	博士（医学）	首藤 文洋
副査	大阪市立大学准教授	博士（心理学）	川邊 光一

論文の内容の要旨

記憶研究において、海馬グルタミン酸受容体は最も注目されてきた脳内機構の一つであり、岩村越史氏の博士学位論文は、その検索過程への関与について検討したものである。その要旨は以下の通りである。

近年、自発的物体再認は記憶を評価する課題として広く用いられている。それは動物が既知の物体よりも新奇な物体に対して探索を多く示すという行動傾向を利用した課題であり、見本期（物体の提示）、遅延期、テスト期（既知物体と新奇物体への探索の測定）から構成される。本研究では、自発的物体再認記憶の検索過程における海馬グルタミン酸受容体の役割を調べるため、自発的物体再認のテスト期直前に受容体遮断薬をラットの海馬内に局所投与し、テスト期の遂行に及ぼす効果を検討した。その際、見本期における物体提示回数を1～5回と変えることでラットが物体の記憶を保持できる期間を操作するとともに、遅延期の長さを30分～6週間と広範に変化させることで検索の難易度を操作した。

実験1では、見本期に物体を5回繰り返し提示し、見本期から1、3、6週間後のテスト期においてラットの自発的物体再認記憶が保持されているかを確認し、各テスト期直前におけるN-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体遮断薬 AP5 の背側海馬内投与の効果を調べた。遅延期が1週間と短い条件では、海馬NMDA受容体は検索過程に関与しないが、遅延期間がより長期の3週間になると再認成績が低下し、検索過程に重要な役割を果たすようになることが示唆された。

実験2では、実験1で示されたNMDA受容体遮断薬による記憶検索の阻害が、3週間という特定の長さの遅延後に生じるのか、見本期での物体提示回数を2回に減らすことで検討した。遅延がより長い条件下で再認障害が見られた点は実験1と同様であったが、1週間の遅延でも自発的物体再認に障害が認められ、海馬NMDA受容体が検索過程に重要になることが示された。つまり、見本期の物体提示回数の減

少が新奇物体選好低下の出現時期を早め、海馬 NMDA 受容体遮断による再認障害が現れる時期が早まったと考えられる。実験 1 と 2 の結果から、海馬 NMDA 受容体は、自発的物体再認の記憶痕跡が減弱した状態において検索過程に重要な役割を果たし始めるのではないかと考察した。

実験 3 では、実験 1 と同様に見本期に物体を 5 回提示した後にテストを行い、 α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate (AMPA) 受容体遮断薬 NBQX の背側海馬内投与が自発的物体再認に及ぼす影響を検討したところ、24 時間～3 週間の遅延で再認障害が認められた。この結果から、自発的物体再認記憶の検索過程には海馬の活性化が必要であり、AMPA 受容体の検索過程への関与は遅延の長さによって依存していないことが示唆された。これらを総合して考えると、自発的物体再認記憶の検索過程に海馬は重要な役割を果たしているが、特に遅延が長期に及び記憶痕跡が減弱した条件下では、海馬 NMDA 受容体の働きが必要となる可能性が示唆された。

実験 4 では、遅延がより短い条件（30 分～6 時間）において、海馬 AMPA 受容体が自発的物体再認記憶の検索過程に関与するか検討した。見本期での物体提示回数を 1 回のみとし、30 分後あるいは 6 時間後のテスト期直前に NBQX を背側海馬内に投与したところ、AMPA 受容体遮断はいずれの遅延条件においても自発的物体再認を阻害した。すなわち、NMDA 受容体の関与とは異なり、30 分という短い遅延後においても、自発的物体再認に AMPA 受容体の活性化が必要であることが示された。

実験 5 では、見本期での物体提示回数を 1 回とし、24 時間後と 1 週間後のテスト期での成績を比較した。その結果、24 時間後のテスト期において新奇物体選好性が示されたが、1 週間後のテスト期においては示されなかった。実験 4 までの統制条件の結果と総合して考えると、見本物体の提示回数を増やすことによって、自発的物体再認記憶の保持期間が延長されることが示唆された。ただし、弁別率の最大値は、物体提示回数が増えても上昇することなく、60～70% 台に留まった。したがって、テスト期での物体弁別率は記憶痕跡の強度を直接反映しているとは言えず、ある特定の時点での弁別率の高さを指標とするのではなく、新奇物体選好性が維持される期間の長さを指標とすることで、自発的物体再認テストにおける記憶痕跡の強度を推定できる可能性が示された。

総合的考察では、以上の結果から、(1) 海馬のグルタミン酸 NMDA 受容体は、自発的物体再認記憶の検索過程において重要な役割を果たすことが示唆され、(2) それは保持期間の絶対的な長さそれ自体に依存するのではなく、むしろ保持されている記憶痕跡の減弱の程度によるのではないかと推測された。さらに、本研究の実験結果を踏まえ、AMPA および NMDA 受容体が関わりとされる記憶検索モデルを紹介し、それにもとづいて本研究の結果の背後にある神経機構について考察した。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究の意義の 1 つは、自発的物体再認記憶の検索過程への海馬グルタミン酸 NMDA 受容体の関与を、同受容体遮断薬である AP5 をテスト期直前に背側海馬内に局所投与することによって、はじめて明確に示したことである。加えて、本研究のもう 1 つの意義として、同受容体の関与が記憶痕跡減弱時に生じるという仮説の提唱を挙げることができる。つまり、見本期での物体提示回数と遅延期の長さを組み合わせることで操作することによって、テスト期における弁別率の変化が記憶痕跡の強さを反映している可能性を示した上で、その変化と AP5 の再認阻害効果を関連づけることに成功した。この仮説は、今後、情動記憶課題において現在展開されている光遺伝学的アプローチなどを用いて検証される必要があるが、物体再認記憶についても、とりわけ海馬という重要な脳部位において、記憶痕跡にもとづくアプローチが可能であることを示唆した点で高く評価できる。

平成 28 年 5 月 11 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（行動科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。