

AF64A 投与による脳内アセチルコリン系損傷動物の 行動に関する研究の動向

筑波大学大学院(博)心理学研究科 野中 博意

筑波大学心理学系 一谷 幸男

筑波大学心理学系 岩崎 庸男

Behavioral effects of brain cholinergic dysfunction induced by AF64A: A review

Hiroi Nonaka, Yukio Ichitani and Tsuneo Iwasaki (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Ibaraki 305*)

Firstly, the behavioral effects of brain cholinergic dysfunction induced by the ethylcholine mustard aziridinium ion (AF64A), a neurotoxic substance which selectively destroys the cholinergic neuron system, were reviewed. AF64A has been reported to disturb performance in various kinds of learning and memory tasks, in which hippocampal lesioned animals have also shown learning deficits. This suggests that behavioral deficits in AF64A treated animals arise from a dysfunction in the septohippocampal cholinergic system. Secondly, studies on the ameliorative effects of several kinds of cholinomimetic agents on learning deficits induced by AF64A were reviewed. Finally, the effects of neonatal injection of AF64A were also mentioned in comparison with those of adult injection.

アセチルコリンは、神経伝達物質であることが最初に確認された化学物質である。アセチルコリンを神経伝達物質とするニューロン、すなわちコリン作動性ニューロンは、神経終末に存在する高親和性コリン取り込み部位 (high-affinity choline uptake site: HACU 部位) から、前駆物質であるコリンを取り込み、合成酵素であるコリンアセチル基転移酵素 (choline acetyltransferase: ChAT) とアセチル補酵素 A を介してアセチルコリンを合成する。神経終末からシナプス間隙に放出されたアセチルコリンは、シナプス後膜にある受容体に結合して特定の作用を引き起こす。シナプス前膜にも自己受容体と呼ばれるアセチルコリンの受容体が存在し、アセチルコリンの放出に負のフィードバックをかけて放出を制御している。受容体に結合し反応を引き起こしたアセチルコリンは、分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase: AChE) によってコリ

ンと酢酸に分解され、その効力を失う。分解されたコリンは HACU 部位から再び細胞内に取り込まれ、アセチルコリンに再合成される。アセチルコリン受容体には、ムスカリン性受容体とニコチン性受容体の 2 種類があるが、中枢神経系に存在しているものの多くはムスカリン性受容体である。

アセチルコリン受容体の作動薬や拮抗薬、あるいはアセチルコリン代謝酵素の阻害薬は、動物の各種の行動に影響を与えることが知られている。例えば、AChE の阻害薬である physostigmine はラットの一方向能動的回避学習を促進し (Gammon & Thomas, 1980)、ムスカリン性受容体の拮抗薬である scopolamine は受動的回避学習を阻害する (Meyers & Domino, 1964)。また、Hiraga & Iwasaki (1984) は、放射状迷路における空間学習を習得したラットに scopolamine、モノアミン系受容体の拮抗薬、抗精神病薬および抗不安薬を投与し、学習の保持を検討

した。その結果、scopolamineだけが空間学習保持の障害をもたらしたため、放射状迷路学習の記憶保持に関与しているのは脳内アセチルコリン系であることが示唆された。

このように、脳内アセチルコリン系は、特に学習や記憶と深い関わりを持っていると考えられる。従って、脳内アセチルコリン系損傷モデル動物を作成する試みがこれまでに数多く行われてきた。しかし、電気破壊や熱破壊による外科的損傷法、あるいは興奮性アミノ酸(カイニン酸やイボテン酸)投与による薬物損傷手続きでは、コリン作動性以外の神経系をも破壊してしまうため、脳内アセチルコリン系だけを選択的に損傷することによる行動的影響を検証することが困難であった。

Ethylcholine mustard aziridinium ion (AF64A)は、コリン作動性ニューロンを選択的に破壊する物質として1981~1982年に初めて報告された。それ以後、この薬物を用いて脳内アセチルコリン系の機能的役割を解明しようとする研究が数多くなされてきた。

本稿では、AF64A投与が中枢神経系に及ぼす影響について、これまでの行動的、神経化学的ならびに神経解剖学的な研究を概説する。さらに、神経細胞の分化や神経線維投射形成が盛んで、脳がまだ未完成な状態にある新生児期のラットにAF64Aを投与した際の行動的、生理的影響についても論ずる。

1 AF64Aの薬理作用

(1) 作用機序

前述したように、コリン作動性ニューロンは、神経終末に位置するHACU部位から取り込んだコリンを利用して、アセチルコリンを合成する。HACU部位はコリンに対する選択性を持っており、通常はその他の物質を取り込まない。しかしながら、AF64Aはコリンに類似した構造を持っているため、HACU部位からコリン作動性ニューロンに取り込まれる。そして、コリン作動性ニューロン内で神経毒として作用し、結果的にアセチルコリン系を選択的に破壊する。それゆえ、HACU部位の阻害薬であるhemicholinium-3 (HC-3)を前処置しておくこと、AF64Aの神経毒作用からコリン作動性ニューロンを保護することができる(Chrobak, Spates, Stackman & Walsh, 1989)。

Mantione, Fisher & Hanin (1981)は、マウスの脳室内にAF64Aを投与し、投与の3週間後に海馬のHACU部位数が減少していることを最初に報告した。さらに翌年、このグループはアセチルコリン含

量とChAT活性にも減少がみられることを示し、AF64A投与動物が中枢アセチルコリン系の機能不全に起因するいくつかの精神・神経障害のモデルとして有望なことを示唆した(Fisher, Mantione, Abraham & Hanin, 1982)。その後、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンのようなモノアミン系のニューロンにはほとんど影響を与えないことが報告され、AF64Aによる神経変性がアセチルコリン系に選択的であることが分かっている(Jarrard, Kant, Meyerhoff & Levy, 1984; Walsh, Tilson, Dehaven, Mailman, Fisher & Hanin, 1984)。

(2) 投与部位と投与用量

コリン作動性ニューロンの前脳における主要な分布とその投射経路は、1)内側中隔・対角帯核から海馬への投射(中隔-海馬系)、2)マイネルト基底核から大脳皮質への投射、さらに3)線条体内の介在ニューロンの3つである。

脳室内にAF64A投与を行った場合、脳組織全体への取り込みが予想されるが、特に影響を受けやすいのは中隔-海馬系のニューロンである(Fisher et al., 1982)。一方、マイネルト基底核に直接投与を行った際には、この部位から大脳皮質への投射が破壊される(Nakamura, Nakagawa, Kawai, Tohyama & Ishihara, 1988)。線条体、黒質、大脳皮質、海馬への直接投与によっても、刺入部位近辺のコリン作動性ニューロンを破壊することができるが、これらの方法では時として非選択的な組織破壊がみられる。これに対し、脳室内投与ではAF64Aが脳脊髄液中に拡散するため、特定の脳領域に対する非選択的な組織破壊を避けることができる。従って、ほとんどの研究では脳室内投与手続きが用いられている。

初期の研究においては比較的高用量でAF64Aが使用されていたが、近年ではより低用量で使用される傾向にある。これは、非選択的な組織破壊を避けるためと、低用量でも行動への影響が十分に認められるためである。Potter, Harsing, Kakucska, Gaal & Vizi (1986)は、10~40nmolの用量で脳室内投与を行い、適切な用量を選択すれば海馬のアセチルコリン系に選択的な損傷を加えることができることを実証している。脳実質内に直接投与を行う際には、より慎重に適切な用量を選び、投与にかかる時間を十分に長くする必要がある。

2 生得的行動に対するAF64Aの効果

一般活動性について、オープンフィールド・テストを用いた研究のほとんどでは、AF64Aの脳室内

投与によって通過区画数や立ち上がり反応数が増加すると報告している(Fisher, Brandeis, Karton, Pittel, Gurwitz, Haring, Sapir, Levy & Heldman, 1991; Gower, Rosseau, Jamsin, Gobert, Hanin & Welfert, 1989)。自動行動解析装置による測定では、活動性の増加が報告されている一方で(Jarrard et al., 1984; Noda, Ochi, Shimada & Oka, 1991)、影響がないとするものもある(Emerich, Black, Kesslak, Cotman & Walsh, 1992; Walsh et al., 1984)。マイネルト基底核への投与では、自動行動解析装置による測定で活動性がやや低下したという知見がある(Nakamura et al., 1988; Nakamura & Ishihara, 1990)。

情動性に及ぼす影響については、Lamberty, Gower, Gobert, Hanin & Wulfert(1992)がマウスを用いて不安傾向を検討している。彼らが使用した高架式十字迷路は、高さ数十センチの側壁に囲まれたclosed armと、高さ約2センチの側壁を持つだけのopen armの2本を交差させた装置である。通常、ラットやマウスはopen armへの進入を回避してclosed armへの偏好を示すが、ヒトで臨床的に抗不安作用が実証されているベンゾジアゼピン系薬物の投与によってopen armへの進入傾向が増加するため、この課題は不安の信頼性ある測定法であるといわれている(Pellow, Chopin, File & Briley, 1985)。彼らの研究において第三脳室へのAF64A投与がopen armへの進入回数を増加させたことから、AF64A投与による不安傾向の低下が示唆された。しかしながら、これまでのところ情動性に及ぼす効果の研究は他に見られない。

その他、熱や電撃のような侵害刺激に対する反応には、AF64A投与がほとんど影響しないことが報告されている(Nakamura & Ishihara 1990; Nakamura et al., 1988; Walsh et al., 1984)。自発的交替行動では、AF64A脳室内投与による阻害効果がみられるという報告がなされている(Lamberty et al., 1992; Messer Jr., Stibbe & Bohnett, 1991; Nakahara, Iga, Mizobe & Kawanishi, 1988a; Noda et al., 1991)。自発的交替反応率の低下は海馬損傷動物が示す行動異常の1つであり、AF64A脳室内投与による海馬アセチルコリン系の損傷がその原因となっていると考えられる。

3 学習行動に対するAF64Aの効果

(1) 回避学習

受動的回避課題は、AF64A投与動物を用いた研究の中でもっとも頻繁に取り上げられている課題で

ある。海馬損傷はラットの受動的回避学習を阻害することが知られているが、AF64Aを脳室内に投与するとこの課題の遂行が阻害されるということもWalsh et al. (1984)が最初に報告した。その後、多くの研究がこれを支持している(Fisher et al., 1991; Fisher, Brandeis, Pittel, Karton, Sapir, Dachir, Levy & Heldman, 1989; Hashimoto, Hashimoto & Kuriyama, 1991; Lamberty et al., 1992; Nakahara et al., 1988a, Nakahara, Iga, Mizobe & Kawanishi, 1988b; Pope, Englert & Ho, 1985; Yamazaki, Kato, Kurihara & Nagaoka, 1991)。

シャトル回避課題も比較的よく検討されている。ただし、AF64A脳室内投与によって成績が低下するという報告(Bailey, Overstreet & Crocker, 1986; Ogura, Yamanishi & Yamatsu, 1987)と、逆に成績が向上するという報告(Nakahara et al., 1988a)があり、受動的回避学習と異なって、この課題では得られた効果が一致していない。またMouton, Meyer & Arendash (1989)によれば、シャトル回避反応の習得には障害はないが、消去抵抗が大きくなった。

(2) 空間学習

放射状迷路学習 放射状迷路はOlton & Samuelson (1976)によって考案された装置であり、中央のプラットフォームから放射状に広がる8本のアームの先端部の窪みに報酬が置かれる。標準的な手続きでは、8本のアーム全てに報酬を置いて、被験体がそれら全ての報酬を取り終えるまでアームを自由に選択させるという方法がとられる。Walsh et al. (1984)はこの標準的な手続きを用いて、AF64Aを脳室内に投与した後に訓練を開始した。AF64A処置ラットは統制群に比べ、各試行の最初の8選択中の正選択数が有意に少なかった。

一方Jarrard et al. (1984)は、8本のアームの中の特定の4本のアームにだけ報酬をおいてラットを訓練し、5選択以内にそれらを全て選択するという学習基準を満たした後にAF64A脳室内投与を行った。その結果、AF64A投与ラットでは、その試行の中で報酬を取り終えたアームに再度進入するという作業記憶エラーと、もともと報酬が置かれていないアームに進入するという参照記憶エラーの両方が増加した。

また、被験体が4つの報酬を取った時点で試行を中断し、遅延時間をおいた後に残りの4つの報酬を取らせるという実験手続きも検討されており、この場合もAF64A脳室内投与による阻害効果がみられる(Chrobak et al., 1989; Chrobak, Hanin, Schmechel, & Walsh, 1988; Chrobak & Walsh, 1991)。

モリス型水迷路学習 モリス型水迷路は、円形プールの中のある一定の場所に逃避用のプラットフォームが1つ設けられた装置である。このプラットフォームは水面下1~2センチのところまでの高さしかないので、水面を泳いでいる被験体には直接その位置が分からないようになっている。従って、被験体は装置が置かれている実験室内の刺激配置等を視覚手がかりとして利用して、プラットフォームの位置を把握することを学習しなければならない。

AF64Aを脳室内に投与されたラット(Fisher et al., 1991; Gower et al., 1989; Jarrard et al., 1984; Ogishima, Hiraga, Washizuka, Kobayashi & Ikeda, 1992)やマウス(Lamberty et al., 1992)は、モリス型水迷路課題の遂行に障害を示すことが報告されている。このことは、放射状迷路課題における阻害効果を合わせて考えると、AF64A投与による海馬アセチルコリン系の機能不全が空間学習障害を引き起こすことを示唆している。プラットフォームが水面上に見えている手がかり試行では、統制群と実験群の逃避潜時の間に差がみられなかったことから、この遂行障害は水に対する嫌悪性の変化や運動障害によるものではないといえる。

(3) その他の学習課題

回避課題や空間学習課題のほかにも、3パネル式ランウェイ(Furuya, Yamamoto, Yatsugi & Ueki, 1988; Yamamoto, Yatsugi, Ohno, Furuya, Kitajima & Ueki, 1990)やオペラント箱での遅延弁別反応(宮田・広中・安藤, 1991), T型迷路における遅延交替反応(Hoss, Woodruff, Ellebrock, Periyasamy, Ghodsi-Hovesepian, Bohnett & Messer Jr., 1990; Ikegami, Nihonmatsu, Hatanaka, Takei & Kawamura, 1989; Nakahara, Iga, Saito, Mizobe & Kawanishi, 1989; Nakamura et al., 1988)などが検討されており、いずれもAF64A投与によって阻害されることが報告されている。

4 AF64Aによる学習障害に対する各種薬物および組織移植の改善効果

Alzheimer病は著しい認知・記憶障害を特徴とする脳の変性疾患の一つであり、コリン作動性ニューロンの脱落がその大きな特徴である。従って、選択的にコリン作動性ニューロンを破壊したAF64A投与動物をAlzheimer病のモデルとして利用し、Alzheimer病治療薬の候補のスクリーニングをしようとする試みがなされてきた。

脳内アセチルコリン系の機能を賦活させる薬物の

投与は、AF64A投与によるいくつかの学習障害を改善する。例えば、AChEの阻害薬であるphysostigmineは、受動的回避課題(Nakahara et al., 1988b; Yamazaki et al., 1991; Ogura et al., 1987)やモリス型水迷路課題(Nakamura, Tani, Maezono, Ishihara & Ohno, 1992)におけるAF64A処置ラットの学習障害を改善する。また、ムスカリン性受容体の作動薬であるoxotremorineとarecolineも受動的回避学習障害を改善する(Yamazaki et al., 1991)。

しかし、これらの薬物を臨床的に使用するにあたっては、いくつかの問題点が存在する。physostigmineの体内での生物的半減期はわずか30分であり、持続的な効果を期待できない。また、吐き気、目まいといった副作用も強い。ムスカリン性受容体は、M1とM2の2つのサブタイプに分類されるが、このうち学習・記憶に深く関わっているのはM1受容体であるといわれている。oxotremorineとarecolineは効果の持続時間が比較的長い、このM1に対する選択性が十分でなく、M2受容体介在性の自律神経症状を引き起こすことがある。さらにoxotremorineには、シナプス前膜に位置する自己受容体を活性化させてしまうという特性があり、シナプス前膜からのアセチルコリン放出を減少させてしまう。

ムスカリン性受容体作動薬の中で臨床治療薬候補として注目されているのが、cis-2-methyl-spiro(1,3-oxathiolane-5,3') quinuclidine (AF102B)である。この薬物は、oxotremorineなどに比べM1受容体に対する選択性が高く、副作用も少ない。AF102Bの腹腔内投与は、放射状迷路課題(Fisher et al., 1989; Nakahara et al., 1989)や受動的回避課題(Fisher et al., 1989; Fisher et al., 1991; Nakahara et al., 1988b), モリス型水迷路課題(Fisher et al., 1991)の遂行障害を改善する。同じくM1受容体に対する選択性が高い4-aminomethyl-1-benzylprolidin-2-one-hemifumarate(WEB1881FU)も、受動的回避課題におけるAF64A処置ラットの回避潜時を増加させることが報告されている(Hashimoto et al., 1991)。

一方、ニコチン性受容体の作動薬であるニコチン投与の効果も検討されている。ニコチンを試行前に投与すると、AF64A脳室内投与によるモリス型水迷路課題の遂行の障害が軽減された(岩崎・一谷・古川・山田, 1994)。遅延弁別課題の遂行の障害もニコチンの投与によって改善された(宮田ら, 1991)。

その他、神経成長因子であるganglioside AGF2の投与(Emerich & Walsh, 1990)や胎児ラットの中隔野組織の移植(Emrich et al., 1992; Ikegami et al.,

1989)が、AF64A脳室内投与による放射状迷路課題の学習障害を改善したという報告もある。

5 新生児期 AF64A 投与の効果

新生児期は生体の一生の中で脳の発達ももっとも急速に進む時期であり、この時期に起こった発達障害は成育後の行動に大きな影響を及ぼす。例えば、新生児期の6-hydroxydopamine (6-OHDA)投与によってドーパミン系を選択的に破壊されたラットは、半永久的な過活動(多動)を示す。しかもこれは、新生児期に投与を行ったときにだけみられる特異的な行動異常である(Breese, Baumeister, McCown, Emerick, Frye, Crotty & Mueller, 1984; Erinoff, MacPhail, Heller & Seiden, 1979)。これに対し、脳内アセチルコリン系の新生児期損傷の行動的效果はまだあまり検討されていない。AF64Aを使用した研究は成体ラットもしくは成体マウスを使用したものが多数を占めており、新生児期投与手続きを用いた研究はほとんどない。

これまでに報告された新生児期 AF64A 投与の効果を検討した研究は、全て両側脳室にこの薬物を投与するという手続きをとっており、投与用量は0.1～2.0 nmolの範囲である。そして、新生児期 AF64A 投与によっても成体ラットで報告されているように、学習・記憶の障害が引き起こされるということが報告されている。

(1) 生得的行動に対する新生児期 AF64A 投与の効果

自動行動解析装置で測定された一般活動性では、15～75日齢および120日齢時において、一貫してAF64A処置群は統制群よりも高い活動性を示した(Speiser, Amitzi-Sonder, Gitter & Cohen, 1988; Speiser, Reicher, Gitter & Cohen, 1989)。しかしながら、Gaspar, Heeringa, Markel, Luiten & Nyakas (1991)が20日齢と90日齢の2つの発達段階でオープンフィールド・テストを行ったところ、発達の初期段階ではAF64A処置によって過活動傾向を示すが、成育後はむしろ統制群よりも低活動になる傾向があるという結果を得た。

一方、Armstrong & Pappas (1991)は高架式十字迷路を使用して38日齢のラットの不安傾向を測定している。新生児期 AF64A 投与はアームへの総進入回数を増加させたが、open armへの進入比率は統制群と同レベルであった。従って、不安傾向自体には変化がないが、移動活動量は増加したと解釈している。

このように先行研究は、少なくとも身体発達が盛んな時期においては、新生児期 AF64A 投与によって活動性が高まることを示唆している。これに対して、野中(1994)は8日齢時に1～2 nmolのAF64Aを脳室内投与したラットを用いて、20, 50および80日齢時にオープンフィールド・テストを行い、いずれの日齢においても移動区画数と立ち上がり反応数への影響はないという結果を得た。これらの研究の間では、使用した装置と活動性の定義、ラットの系統に違いがあるため、一般活動性に対する新生児期 AF64A 投与の効果をさらに検討する必要がある。

(2) 学習行動に対する新生児期 AF64A 投与の効果

成体ラットに投与を行ったときと同様、受動的回避学習は新生児期 AF64A 投与によって阻害される(野中, 1994; Speiser et al., 1988; Speiser et al., 1989)。これに対して、シャトル回避学習では障害がみられなかった(Speiser et al., 1988)。前述したように、シャトル回避学習に関しては、成体期 AF64A 投与の効果に関する結果が一致していないため、これが新生児期投与の特徴であるかどうかはまだ定かではない。

Gaspar et al. (1991)は、等間隔にあけられた16個の窪みを設けた装置を使用し、特定の4個の窪みにだけ報酬をおいて、その位置を記憶させるという一種の空間学習課題(hole-board test)を行った。新生児期にAF64Aを投与されたラットは、セッションごとに学習が進む傾向を示したが、正反応率は統制群よりも一貫して低いものに留まっていた。

より一般的な空間課題においても、新生児期 AF64A 投与の効果が検討されている。38日齢時から行われたモリス型水迷路課題(Armstrong & Pappas, 1991)、100日齢時から行われた放射状迷路課題(野中, 1994)でそれぞれ学習障害がみられた。水迷路の水面上にゴールを突き出した手がかり試行における逃避潜時、あるいは放射状迷路における1選択あたりの走行時間には、統制群とAF64A投与群の間で差がなかった。野中(1994)の放射状迷路学習では、8日齢時に行われた新生児期投与が100日齢時にまでおよぶ長期的な学習阻害効果を引き起こしたという点で、特に興味深い。

(3) 組織学的及び生化学的研究

Luiten, Van der Zee, Gaspar, Buwalda, Strosberg & Nyakas (1992)は8日齢のラットに2 nmolのAF64Aを投与し、成育後の被験体の脳に生じた変化を広範に検討している。AChE染色とChAT免疫

組織化学によって90日齢の被験体の脳を検索したところ、コリン作動性ニューロンの投射線維が海馬において著しく脱落していることが明らかとなった。皮質と線条体ではそのような変化は認められなかった。また、ChATとAChEの酵素活性を測定したところ、海馬でこれらの活性が大きく低下していた。野中(1994)は、同じく8日齢時にAF64Aを投与したラットを用いて150日齢時にAChE染色による検索を行い、海馬アセチルコリン系の損傷がかなり長期間を経たのちも回復していないことを示している。これに対し成体期投与の研究では、AF64A投与によって一度減少したChAT活性レベルが、数ヶ月後には正常レベルまで回復したという知見が知られている(el-Tamer, Corey, Wulfert, & Hanin, 1992; Mouton et al., 1989; Yoshimura, Yamamoto, Okano & Ikeda, 1987)。新生児期投与の場合、脳内アセチルコリン系の神経投射やシナプスがまだ十分に形成されていない時期に損傷が加えられるため、成体期投与の場合よりも回復が困難なのではないかと推測される。

一方、Armstrong & Pappas (1991)は新生児期AF64A投与ラットの海馬と皮質、尾状核のカテコールアミンのレベルを測定し、いずれの脳部位でもドーパミンとノルエピネフリンの量に変化がないことを明らかにした。以上の結果は、成体ラットに投与を行ったときと同じく、新生児期に脳室内に投与を行った際にも海馬に選択的なアセチルコリンの涸渇が生じることを示している。

さらにLuiten et al. (1992)は、 $[^3\text{H}]$ quinuclidinyl benzilate (QNB)を用いて受容体結合実験を行うことによって、海馬のムスカリン性受容体が減少していることを明らかにした。皮質と線条体ではそのような減少はみられなかった。Fisher et al. (1982)の最初の実験でもQNBを用いて受容体結合実験を行っているが、成体の被験体に投与を行った際には受容体数の減少は認められなかった。従って、このムスカリン性受容体数の減少は、新生児期AF64A投与ラットだけが持つ重要な特性であるかもしれない。

まとめ

以上、概説した研究をまとめると以下ようになる。(1)AF64Aを適切な用量・濃度で投与することにより、中枢神経内のアセチルコリンを選択的に涸渇することができる。(2)行動的にも、AF64A投与によって各種記憶・学習障害が出現する。(3)脳室内に投与を行った際には、中隔-海馬系のコリン作

動性ニューロンが選択的に損傷され、その行動的効果は海馬損傷動物が示す行動異常と類似の点が多い。(4)AF64A投与ラットをAlzheimer病のモデルとして用い、その学習障害に対する各種薬物の効果がテストされている。(5)新生児期にAF64Aを投与しても、成体期投与と同様のアセチルコリン系損傷をもたらし、また行動障害を引き起こす傾向がみられるが、その研究例はまだ少なく、今後成体期投与との効果の比較検討が必要である。

引用文献

- Armstrong, J.N. & Pappas, B.A. 1991 The histopathological, behavioral and neurochemical effects of intraventricular injection of ethylcholine mustard aziridinium (AF64A) in the neonatal rat. *Developmental Brain Research*, **61**, 249-257.
- Bailey, E.L., Overstreet, D.H., & Crocker, A.D. 1986 Effects of intrahippocampal injections of the cholinergic neurotoxin AF64A on open field activity and avoidance learning in the rat. *Behavioral and Neural Biology*, **45**, 263-274.
- Breese, G.R., Baumeister, A.A., McCown, T.J., Emerick, S.G., Frye, G.D., Crotty, K., & Mueller, R.A. 1984 Behavioral differences between neonatal and adult 6-hydroxydopamine-treated rats to dopamine agonists: relevance to neurological symptoms in clinical syndromes with reduced brain dopamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **174**, 343-354.
- Chrobak, J.J., Hanin, I., Schmechel, D.E., & Walsh, T.J. 1988 AF64A-induced working memory impairment: behavioral, neurochemical and histological correlates. *Brain Research*, **463**, 107-117.
- Chrobak, J.J., Spates, M.J., Stackman, R.W., & Walsh, T.J. 1989 Hemicholinium-3 prevents the working memory impairment and the cholinergic hypofunction induced by ethylcholine aziridinium ion (AF64A). *Brain Research*, **504**, 269-275.
- Chrobak, J.J. & Walsh, T.J. 1991 Dose- and delay-dependent working/episodic memory impairment following intraventricular administration of ethylcholine aziridinium ion (AF64A). *Behavioral and Neural Biology*, **56**, 200-212.
- el-Tamer, A., Corey, J., Wulfert, E., & Hanin, I. 1992 Reversible cholinergic changes induced by AF64A in rat hippocampus and possible septal

- compensatory effect. *Neuropharmacology*, **31**, 397-402.
- Emerich, D.F., Black, B.A., Kesslak, J.P., Cotman, C.W., & Walsh, T.J. 1992 Transplantation of fetal cholinergic neurons into the hippocampus attenuates the cognitive and neurochemical deficits induced by AF64A. *Brain Research Bulletin*, **28**, 219-226.
- Emerich, D.F. & Walsh, T.J. 1990 Ganglioside AGF2 promotes task-specific recovery and the cholinergic hypofunction induced by AF64A. *Brain Research*, **527**, 299-307.
- Erinoff, L., MacPhail, R.C., Heller, A., & Seiden, L.S. 1979 Age-dependent effect of 6-hydroxydopamine on locomotor activity in the rat. *Brain Research*, **164**, 195-205.
- Fisher, A., Brandeis, R., Pittel, Z., Karton, I., Sapir, M., Dachir, S., Levy, A., & Heldman, E. 1989 (\pm)-cis-2-methyl-spiro (1,3-oxathiolane-5,3') quinuclidine (AF102B): a new M1 agonist attenuates cognitive dysfunctions in AF64A-treated rats. *Neuroscience Letters*, **102**, 325-331.
- Fisher, A., Brandeis, R., Karton, I., Pittel, Z., Gurwitz, D., Haring, R., Sapir, M., Levy, A., & Heldman, E. 1991 (\pm)-cis-2-methyl-spiro (1,3-oxathiolane-5,3') quinuclidine, an M1 selective cholinergic agonist, attenuates cognitive dysfunctions in an animal model of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **257**, 392-403.
- Fisher, A., Mantione, C.R., Abraham, D.J., & Hanin, I. 1982 Long-term central cholinergic hypofunction induced in mice by ethylcholine aziridinium ion (AF64A) in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **222**, 140-145.
- Furuya, Y., Yamamoto, T., Yatsugi, S., & Ueki, S. 1988 A new method for studying working memory by using the three-panel runway apparatus in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, **46**, 183-188.
- Gammon, W. & Thomas, R. 1980 Interactive effects of light/dark cycle, ECS, physostigmine, and scopolamine on one way avoidance in rats. *Physiological Psychology*, **8**, 72-76.
- Gaspar, E., Heeringa, M., Markel, E., Luiten, P.G., & Nyakas, C. 1991 Behavioral and biochemical effects of early postnatal cholinergic lesion in the hippocampus. *Brain Research Bulletin*, **28**, 65-71.
- Gower, A.J., Rousseau, D., Jamsin, P., Gobert, J., Hanin, I., & Wulfert, E. 1989 Behavioral and histological effects of low concentrations of intraventricular AF64A. *European Journal of Pharmacology*, **166**, 271-281.
- Hashimoto, M., Hashimoto, T., & Kuriyama, K. 1991 Protective effect of WEB 1881 FU on AF64A (ethylcholine aziridinium ion)-induced impairment of hippocampal cholinergic neurons and learning acquisition. *European Journal of Pharmacology*, **209**, 9-14.
- Hiraga, Y., & Iwasaki, T. 1984 Effects of cholinergic and monoaminergic antagonists and tranquilizers upon spatial memory in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **20**, 205-207.
- Hoss, W., Woodruff, J.M., Ellebrock, B.R., Periyasamy, S., Ghodsi-Hovsepian, S., Bohnett, M., & Messer Jr., W.S. 1990 Biochemical and behavioral response of pilocarpine at muscarinic receptor subtypes in the CNS: Comparison with receptor binding and low-energy conformation. *Brain Research*, **533**, 232-238.
- Ikegami, S., Nihonmatsu, I., Hatanaka, H., Takei, N., & Kawamura, H. 1989 Transplantation of septal cholinergic neurons to the hippocampus improves spatial learning in rats treated with AF64A. *Brain Research*, **496**, 321-326.
- 岩崎庸男・一谷幸男. 古川聡・山田郁子 1994 AF64A 脳室内投与ラットのモリス型水迷路における場所学習に及ぼすニコチンの効果. 平成5年度喫煙科学研究財団研究年報, 721-732.
- Jarrard, L.E., Kant, G.J., Meyerhoff, J.L., & Levy, A. 1984 Behavioral and neurochemical effects of intraventricular AF64A administration in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **21**, 273-280.
- Lamberty, Y., Gower, A.J., Gobert, J., Hanin, I., & Wulfert, E. 1992 Behavioral, biochemical and histological effects of AF64A following injection into the third ventricle of the mouse. *Behavioural Brain Research*, **51**, 165-177.
- Luiten, P.G.M., Van der Zee, E.A., Gaspar, E., Buwalda, B., Strosberg, A.D., & Nyakas, C. 1992 Long-term cholinergic denervation caused by early postnatal AF64A lesion prevents development of muscarinic receptors in rat hippocampus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **5**, 131-141.
- Mantione, C.R., Fisher, A., & Hanin, I. 1981 The AF64A-treated mouse: possible model for central

- cholinergic hypofunction. *Science*, **213**, 579-580.
- Messer Jr., W.S., Stibbe, J.R., & Bohnett, M. 1991 Involvement of the septohippocampal cholinergic system in representational memory. *Brain Research*, **564**, 66-72.
- Meyers, B., & Domino, E.F. 1964 The effect of cholinergic blocking drugs on spontaneous alternation in rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, **150**, 525-529.
- 宮田久嗣・広中直行・安東潔 1991 AF64Aによるラット遅延弁別反応障害に対するコリン作動薬の効果. *日本薬理学雑誌*, **97**, 259-266.
- Mouton, P.R., Meyer, E.M., & Arendash, G.W. 1989 Intracortical AF64A: memory impairments and recovery from cholinergic hypofunction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **32**, 841-848.
- Nakahara, N., Iga, Y., Mizobe, F., & Kawanishi, G. 1988a Effects of intracerebroventricular injection of AF64A on learning behaviors in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, **148**, 121-130.
- Nakahara, N., Iga, Y., Mizobe, F., & Kawanishi, G. 1988b Amelioration of experimental amnesia (passive avoidance failure) in rodents by the selective M1 agonist AF102B. *Japanese Journal of Pharmacology*, **48**, 502-506.
- Nakahara, N., Iga, Y., Saito, Y., Mizobe, F., & Kawanishi, G. 1989 Beneficial effects of FKS-508 (AF102B), selective M1 agonist, on the impaired working memory in AF64A-treated rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, **51**, 539-547.
- Nakamura, S., Nakagawa, Y., Kawai, M., Tohyama, M., & Ishihara, T. 1988 AF64A (ethylcholine aziridinium ion)-induced basal forebrain lesion impairs maze performance. *Behavioural Brain Research*, **29**, 119-126.
- Nakamura, S., & Ishihara, T. 1990 Task-dependent memory loss and recovery following unilateral nucleus basalis lesion: behavioral and neurochemical correlation. *Behavioural Brain research*, **39**, 113-122.
- Nakamura, S., Tani, Y., Maezono, Y., Ishihara, T., & Ohno, T. 1992 Learning deficits after unilateral AF64A lesions in the rat basal forebrain: role of cholinergic and noncholinergic systems. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **42**, 119-130.
- Noda, Y., Ochi, Y., Shimada, E., & Oka, M. 1991 Involvement of central cholinergic mechanism in RU-24969-induced behavioral deficits. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **38**, 441-446.
- 野中博意 1994 新生児期脳内アセチルコリン溜滯ラットの活動性および学習行動. 1993年度筑波大学心理学研究科修士論文.
- Ogishima, M., Hiraga, Y., Washizuka, M., Kobayashi, N., & Ikeda, Y. 1992 Differential effects of intracerebroventricular AF64A injection, nucleus basalis of Mynert lesion, and scopolamine on place navigation and open-field behavior of rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, **12**, 85-92.
- Ogura, H., Yamanishi, Y., & Yamatsu, K. 1987 Effects of physostigmine on AF64A-induced impairment of learning acquisition in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, **44**, 498-501.
- Olton, D.S., & Samuelson, R.J. 1976 Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, **2**, 97-116.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E., & Briley, M. 1985 Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, **14**, 149-167.
- Pope, C.N., Englert, L.F., & Ho, B.T. 1985 Passive avoidance deficits in mice following ethylcholine aziridinium chloride treatment. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, **22**, 297-299.
- Potter, P.E., Harsing, L.G. Jr., Kakucska, I, Gaal, G., & Vizi, E.S. 1986 Selective impairment of acetylcholine release and content in the central nervous system following intracerebroventricular administration of ethylcholine mustard aziridinium ion (AF64A) in the rat. *Neurochemistry International*, **8**, 199-206.
- Speiser, Z., Amitzi-Sonder, J., Gitter, S., & Cohen, S. 1988 Behavioral differences in the developing rat following postnatal anoxia or postnatally injected AF-64A, a cholinergic neurotoxin. *Behavioural Brain Research*, **30**, 89-94.
- Speiser, Z., Reicher, S., Gitter, S., & Cohen, S. 1989 Tacrine or adrecoline mediates reversal of anoxia- or AF64A-induced behavioural disorders in the developing rat. *Neuropharmacology*, **28**, 1325-1332.
- Walsh, T.J., Tilson, H.A., Dehaven, D.L., Mailman, R.B., Fisher, A., & Hanin, I. 1984 AF64A, a cholinergic neurotoxin, selectively depletes

- acetylcholine in hippocampus and cortex, and produces long-term passive avoidance and radial-arm maze deficits in the rat. *Brain Research*, **321**, 91-102.
- Yamamoto, T., Yatsugi, S., Ohno, M., Furuya, Y., Kitajima, I., & Ueki, S. 1990 Minaprine improved impairment of working memory induced by scopolamine and cerebral ischemia in rats. *Psychopharmacology*, **100**, 316-322.
- Yamazaki, N., Kato, K., Kurihara, E., & Nagaoka, A. 1991 Cholinergic drugs reverse AF64A-induced impairment of passive avoidance learning in rats. *Psychopharmacology*, **103**, 215-222.
- Yoshimura, K., Yamamoto, M., Okano, T., & Ikeda, H. 1987 Neurochemical effects following AF64A injection into the basal nuclei of rats. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, **41**, 755-762.

— 1994. 9. 30受稿 —