

[372]

氏 名（本籍）	よし 吉	はら 原	とおる 亨（長野県）
学 位 の 種 類	博 士（行動科学）		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2118 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	ラットの作業記憶過程における海馬内グルタミン酸受容体の役割		
主 査	筑波大学教授	博士（医学）	一 谷 幸 男
副 査	筑波大学助教授	博士（心理学）	加 藤 克 紀
副 査	筑波大学教授	理学博士	志 賀 隆
副 査	筑波大学教授	博士（心理学）	吉 田 茂

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

シナプス可塑性の一典型である長期増強（LTP）現象は、学習・記憶の生理学的基盤であると考えられている。海馬 LTP の発現にはグルタミン酸受容体が役割を担うことが知られており、動物を用いた行動研究でも学習・記憶における脳内、とくに海馬のグルタミン酸受容体の役割が示されてきた。しかしながら、記録、固定／保持、検索といった記憶過程における役割や、受容体サブタイプ毎の機能差については、これまであまり検討されてこなかった。本論文では、ラットの放射状迷路課題遂行で測定される作業記憶を主な指標とし、海馬内に存在する NMDA、AMPA および代謝型グルタミン酸受容体の、この記憶における役割を検討することを目的とした。

第 1 章では、グルタミン酸受容体機能と学習・記憶との関連について、これまでの研究を概観した。第 2 章では本論文の目的と以下の実験的研究で用いる手法について記述した。

第 3 章では、海馬内 NMDA 受容体および AMPA 受容体が、空間的作業記憶の記憶過程（記録、固定／保持、検索）のどの段階で役割を担うのかを検討した。実験 1 では、8 選択放射状迷路課題を前半 4 正選択と後半 4 正選択に分け、その間に一定時間の遅延を挿入した課題（遅延挿入放射状迷路課題）を用い、正常なラットの空間的作業記憶の持続時間を検討した。その結果、ラットは 2 時間以内であれば、比較的安定して作業記憶を利用できるが、それ以上の遅延を用いた場合は作業記憶が減衰してしまうことが示唆された。実験 2 では、海馬内に投与した AP5（NMDA 受容体拮抗薬）および NBQX（AMPA 受容体拮抗薬）が行動に影響を及ぼす時間を、標準的な放射状迷路課題を用いて検討した。その結果、両薬物ともに投与 15 分後程度では課題遂行を十分に障害するものの、投与 60 分後以降ではその効果が消失し、ラットは正確に課題を遂行することが示された。実験 3 では以上 2 つの実験結果より、作業記憶の自然な減衰を伴わず、時間的に限局して特定の記憶過程の障害を検出できる課題として、2 時間の遅延を伴う遅延挿入放射状迷路課題を用いた。記憶過程と対応する課題遂行の 3 つのタイミング（前半の遂行直前、前半の遂行直後、および後半の遂行直前）で薬物を海馬内投与し、遅延後の後半の遂行で観察される障害から、各記憶過程と受容体との関連を検討した。その結果、前半の遂行直前（Ⅰ投与時期）および後半の遂行直前（Ⅲ投与時期）に AP5 を投与した場合は、

後半の遂行が有意に障害されたが、前半の遂行直後（Ⅱ投与時期）に投与しても統制条件と同程度に課題が遂行された。一方、NBQXは3つのいずれのタイミングで投与した場合でも、後半の遂行を障害した。これらの結果より、海馬内NMDA受容体は記録、検索には重要であるが、固定／保持過程には重要な役割を担わないこと、また、AMPA受容体はいずれの記憶過程にも不可欠の役割を担うことが示唆された。

第4章では、放射状迷路課題の遂行には空間情報処理と作業記憶という2つの能力がラットに要求されることに着目し、海馬内NMDA受容体およびAMPA受容体が、これらの機能に関わっているかどうかを検討した。一連の実験では、空間情報の処理能力に関わる要因として、空間情報の利用を必要とする条件（実験4, 5）と、必要としない条件（実験6, 7）を設定した。さらに作業記憶に関わる要因としては、利用しなければならない情報量の多さや負荷という観点があるので、選択肢の数を8本または4本に変化させ、作業記憶への負荷が高い条件（実験4, 6）と低い条件（実験5, 7）を設定した。以上2つの要因を組み合わせた4つの条件により実験を行った。また、場所課題（実験8）と称する課題を用いて、作業記憶を必要としない空間的記憶や空間情報の処理における、これらの受容体の役割も検討した。

その結果、空間情報の利用を要求する課題では、選択肢の数に関わらずAP5投与により課題遂行が障害された。NBQX投与下では、選択肢が8本の場合は課題遂行が障害されたが、4本の場合には遂行が障害されなかった（実験5, 6）。他方、空間的情報の利用を必要としない課題では、AP5, NBQXのどちらも8選択肢による課題の遂行のみを障害し（実験7）、4選択肢による課題は正確に遂行された（実験8）。さらに、場所課題の遂行はAP5投与下で障害されたが、NBQX投与下ではほとんど障害されなかった（実験8）。以上の結果より、海馬内NMDA受容体は作業記憶と空間情報処理の両者に重要な役割を担うこと、また、AMPA受容体は作業記憶にとって必須の役割を担う一方で、空間情報処理にはあまり関与していないことが示唆された。

第5章では、代謝型グルタミン酸受容体の空間的作業記憶とその記憶過程における役割を、グループⅠ代謝型受容体拮抗薬（4-CPG）およびグループⅡ代謝型受容体作用薬（t-ACPD）を海馬内投与して検討を行った。標準的な放射状迷路課題を用いた実験9では、両薬物により課題遂行の有意な障害は見られなかった。そこで実験10では、実験3と同じく遅延挿入放射状迷路課題を用いて、各記憶過程における役割を検討した。その結果、4-CPGは3つのタイミングのいずれで投与しても、後半の遂行を障害する傾向が見られた。また、t-ACPDは、後半の遂行直前（Ⅲ投与時期）に投与した場合にのみ、後半の遂行を有意に障害し、前半の遂行直前（Ⅰ投与時期）や直後（Ⅱ投与時期）に投与しても影響しなかった。これらの結果から、グループⅠ代謝型受容体が記憶過程の全般に関与する可能性、グループⅡ代謝型受容体は特に検索過程に重要な役割を担うことが示唆された。

第6章では以上の実験結果を総括した上で、残された問題点と今後の展望について記述した。本論文の実験的研究から得られた知見は、LTPをはじめとしたシナプス可塑性のみならず、空間的作業記憶の記憶過程やそこに要求される情報処理能力においても、海馬内グルタミン酸受容体がサブタイプ毎に異なる役割を担うことを示唆するものである。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、代表的な空間記憶課題の1つである放射状迷路課題を改変して遅延挿入放射状迷路課題を考案し、ラットの空間的作業記憶における海馬の各種グルタミン酸受容体の役割を検討した。この課題は、作業記憶過程を記録、固定／保持、検索という3つの過程に分離し、それぞれに対する各種薬物の作用を検索できるように工夫した点が評価できる。さらにこの課題を用いて、作業記憶の各過程におけるグルタミン酸受容体の関与を行動薬理学実験により一つひとつ丁寧に検討し、各受容体がどの過程に重要であるかを明らか

にした。空間的作業記憶課題の遂行には、空間認知、空間記憶、作業記憶等のいくつかの機能が必要であり、グルタミン酸受容体がどのような機能に関わるのかについても著者はいくつかの実験を行って吟味した。グルタミン酸受容体が他の伝達物質受容体とどのように相互作用しながら記憶過程を支えているのか、海馬以外の脳部位がどのように関わっているのか、あるいは海馬内での機能差はみられるのかなど、今後解決すべきいくつかの問題も残されているが、本論文は、空間的作業記憶の各過程に各種のグルタミン酸受容体の特異的に重要な役割を果たすことを解明した点で、記憶の生理心理学研究として意義深い研究といえる。

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