

氏名(本籍)	おおいしゅうぞう 大井修三 (東京都)
学位の種類	学術博士
学位記番号	博乙第257号
学位授与年月日	昭和60年7月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	心理学研究科
学位論文題目	記憶固定機構の解析 ——長期持続型核酸・蛋白質合成抑制剤を用いて——
主査	筑波大学教授 文学博士 藤田 統
副査	筑波大学教授 Ph. D. 竹村 研一
副査	筑波大学教授 医学博士 長畑 正道
副査	筑波大学教授 医学博士 藤田 紀盛
副査	筑波大学教授 医学博士 本郷 利憲
副査	筑波大学助教授 岩崎 庸男

論 文 の 要 旨

(1) 本論文の構成

本論文は、10章、24節、本文294頁、引用文献18頁、図23葉より成っている。

(2) 本論文の目的

記憶とは、生体が生活するうえで最も基本的な心的活動であり、過去に経験した情報を後に利用する能力について名づけられてきたものである。そして、その持続時間に関して短期記憶と長期記憶があり、そのうちの長期記憶の形成(記憶の固定)には、神経系内の構造回路におけるリボ核酸・蛋白質の合成が必要であるとの仮説が提唱されている。

本研究は、この仮説の対偶に当たる仮説、すなわちリボ核酸・蛋白質合成が抑制されると、長期記憶の形成が阻害されるという仮説を検証するものであり、リボ核酸合成抑制剤としてアクチノマイシンD、蛋白質合成抑制剤として塩酸エメチンが用いられた。また、長期記憶の維持についても蛋白質合成が必要である、という新しい仮説の検証も、本研究の目的の一つである。

ところで、これらの仮説を検証するためには、短期記憶と長期記憶を行動的に区別せねばならない。さらに記憶行動は、短期記憶と長期記憶の機構ばかりでなく、他の心的活動によっても影響されるから、長期記憶の形成が他の心的活動の影響を受けていないことを確認しなければなら

ない。本研究では、このことを満足させるための具体的な実験計画を立案し、それに従っている。このことも本研究の優れた特色の一つといえよう。

なお、全実験において被験体としてワキンを用いているが、これはワキンは上記薬物に対して強い耐性があり、さらに薬物の頭蓋内注入が可能なので、脳実質を損傷することなく、脳内リボ核酸および蛋白質合成を抑制できるからである。

(3) 研究の方法と結果

1) 長期記憶に及ぼす前脳除去の効果

実験1と2：まずワキンの脳のどの部位が長期記憶の形成と維持に関係しているかを知るために、シャトルボックス型の電撃回避課題を学習したワキンの前脳を除去したところ、学習の維持が完全に消失したばかりでなく、再学習もできなくなった。このことから、以下の薬物投与実験では、薬物を頭蓋内の前脳付近に注入することにした。

2) 長期記憶に及ぼすアクチノマイシンDの効果

実験3と4：リボ核酸合成を特異的に阻害するとされているアクチノマイシンDが、ワキンの脳内リボ核酸合成に対する阻害効果を調べるために、投与量と阻害効果の時間経過を検討した。アクチノマイシンD投与後、全脳を取り出し、シュナイダー法によりリボ核酸を抽出して合成率を算出したところ、 $2\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ の投与量で最大の抑制率(約60%)が得られ、その効果は投与後3時間から72時間まで持続することが分かった。このことから、以下の実験では $2\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ の投与量が用いられ、実験は投与後3～72時間内に行なわれた。

実験5と6：シャトルボックス型装置での、電撃を強化としたGo/No-Go回避学習課題を用いて、長期記憶の形成と維持に及ぼすアクチノマイシンDの効果が調べられた。被験体は2群に分けられ、1群にはアクチノマイシンDが、1群には蒸留水がそれぞれ頭蓋内に注入された。実験5では、これらの処置が学習訓練前にほどこされ、実験6では、学習が成立した被験体に対してのみなされた。学習訓練は1日にGo課題とNo-Go課題のそれぞれが20試行、4日間であった。

その結果、アクチノマイシンDを訓練前に投与すると、日内成績の上昇(短期記憶)は影響されないのに、日間成績の上昇(長期記憶)が著しく阻害されることが分かった。さらに、学習成立後の個体に投与した場合には、全く阻害効果が見られなかったことも、アクチノマイシンDが長期記憶の形成に選択的に作用したことを示している。

実験7と8：実験5と6で得られたアクチノマイシンDの効果が、Go/No-Go回避学習課題に特異的なものであったかどうかを検討するために、縦縞・横縞弁別学習課題を用いて実験を行なった。訓練は1日10試行、4日間である。実験7では、アクチノマイシンDが訓練前に投与され、実験8では、学習が完成した個体のみ投与された。その結果、Go/No-Go学習課題の場合と全く同じように、アクチノマイシンDは弁別学習に関する長期記憶の形成を選択的に阻害することが認められた。

3) 長期記憶に及ぼす塩酸エメチンの効果

以上の結果から、リボ核酸合成の阻害が長期記憶の固定を妨害することが分かったので、次に、蛋白質合成の阻害によっても、同様の結果が得られるかどうかを検討した。このために、作用機序がアクチノマイシンDとは全く異なるものの、長期間にわたって蛋白質合成を阻害することが知られている塩酸エメチンが用いられた。

実験 9 と 10：塩酸エメチンをワキンの頭蓋内に投与し、全脳を取り出して蛋白質合成の抑制率を求めたところ、 $100\ \mu\text{g}/10\ \mu\text{l}$ の投与量によって 72 時間後でも 80%の抑制効果が持続していることが分かった。

実験 11 と 12：そこで、塩酸エメチンのGo/No-Go回避学習に及ぼす効果を、アクチノマイシンDの場合と同様の装置と手続きを用いて検討した。実験 11 では、薬物投与が訓練前に、実験 12 では訓練後になされた。

その結果、アクチノマイシンDの場合とはいささか異なって、実験 11 では塩酸エメチン群の成績が著しく悪く、特に訓練第 1 日から 2 日へかけての成績上昇が全く見られなかった。また、実験 12 においても投与第 1 日に一過性の成績低下が認められた。これらのことは、投与第 1 日には、薬物によって活動性など学習・記憶以外の機能が阻害されていた可能性を示している。そこで、次の実験が計画された。

実験 13 と 14：実験が塩酸エメチンの投与翌日から開始されたこと、このために訓練期間が 3 日間になったことを除けば、実験 13 は 11 と、実験 14 は 12 と全く同じである。その結果、一過性の成績低下は認められず、日内の成績上昇は統制群と変わらないのに、日間の成績上昇が著しく悪いというアクチノマイシンDと同様の結果が得られた。つまり、塩酸エメチンも長期記憶の形成のみを阻害するのであって、かくして蛋白質合成が長期記憶の固定にとって重要な役割を果たしていることが確認された。

4) 長期記憶の維持に及ぼす塩酸エメチンの効果

ところで、長期記憶が神経系内の構造回路における蛋白質合成によって担われているのであれば、長期記憶の形成のみならず維持にとっても蛋白質合成が必要ではないかと考えられる。しかし現在のところ、この仮説は立証されていない。それは従来の研究が、蛋白質合成を短期間しか抑制できない薬物を用いてきたからである。そこで、蛋白質合成を長期間抑制できる塩酸エメチンを用いて、この仮説を検討した。

実験 15：Go/No-Go回避学習を完成した個体に、規準達成の習日に塩酸エメチンを投与し、4 日目にテストを行なったところ、その成績は統制群に比べて有意に低下していた。このことは、長期記憶の維持にとっても蛋白質合成が関与していることをはじめて示唆するものである。

審 査 の 要 旨

記憶現象は心理学が古くから扱ってきた研究対象の一つではあるが、記憶固定機構に関する神経

生化学的研究は近年になって始まったといってよい。しかし、この種の研究には、実験計画の不備から、薬物による学習成績の低下が、必ずしも長期記憶の固定の阻害を示すものとはいえないという難点があった。

その点に関して本研究では、まず学習を支えている脳部位を同定し、次いで用いる薬物の脳内リボ核酸および蛋白質合成阻害の程度と持続時間を確認し、そのうえで複数の異なるタイプの学習課題を用い、さらに薬物を学習前と学習完成後に投与するという方法を併用することで短期記憶と長期記憶への影響を分離し、加えて、被験体の活動性、刺激への感受性、動機づけ等への薬物の効果を統制しているなど、極めて着実な実験計画に基づいた研究がなされている。

その結果として、長期記憶の固定がリボ核酸および蛋白質合成に依存していることを立証しえたことは、高く評価することができる。さらに、長期記憶の維持についても蛋白質合成が関与しているという新しい知見を得たことは、この分野の今後の発展に大きく寄与するものである。現象の複雑さのために、解析が及んでいない部分が残されてはいるものの、それは今後の課題であって、心理学が古くから扱ってきた記憶現象の解明に実りある証拠を提供したことは、大きな意義を有するものである。

よって、著者は学術博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。