

氏 名 (本籍)	末 <sup>すえ</sup> 永 <sup>なが</sup> 叔 <sup>とし</sup> 子 <sup>こ</sup> (福 岡 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (行動科学)		
学 位 記 番 号	博 乙 第 2442 号		
学位授与年月日	平成 21 年 4 月 30 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	海馬カンナビノイド受容体の学習・記憶における役割に関する行動神経科学的研究		
主 査	筑波大学教授	医学博士	吉 田 薫
副 査	筑波大学教授	Ph. D.	小 川 園 子
副 査	筑波大学准教授	博士 (心理学)	山 田 一 夫
副 査	筑波大学教授	医学博士	征 矢 英 昭

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

カンナビノイド (CB) を主成分とするマリファナの摂取が、記憶障害をもたらすことは古くから知られている。CB 受容体は海馬や大脳皮質など、認知や記憶に関連する脳部位に多く分布し、CB 受容体アゴニストによって種々の学習・記憶課題の遂行が阻害され、学習の基礎をなす長期増強が抑制されることや、CB1 受容体ノックアウトマウスでは長期増強が増大することが報告されている。しかし、これらの先行研究からは、どの脳部位の CB 受容体が学習・記憶課題の遂行に関与しているかは明らかではない。本研究では、海馬 CB 受容体の役割を明らかにするために、CB 受容体のリガンドを局所投与し、学習課題の遂行に及ぼす効果を調べた。

### (対象と方法)

実験には学習課題を訓練したラットを用いた。学習成立後、両側の背側海馬に薬物投与用のガイドカニューレを埋め込み、再訓練の後に薬物テストを行った。実験 1 では、8 方向放射状迷路課題、実験 2 では T 迷路遅延交替反応課題、実験 3 では物体再認識課題および位置再認識課題を用いた。CB 受容体のアゴニストとして WIN55, 212-2 (WIN)、アンタゴニストとして AM281 (AM)、対照として各溶媒を用いた。薬物および溶媒は各課題開始 10 分前に投与し、課題遂行時の行動を解析した。背側海馬内の注入部位は組織学的に確認した。

### (結果)

実験 1：放射状迷路課題遂行に及ぼす WIN 投与の効果を調べた。WIN 投与は有意に正選択数を減少させ、誤選択数を増加させた。WIN 投与は課題の走行速度には影響しなかった。

実験 2：T 迷路遅延交替反応に及ぼす WIN および AM の効果を調べた。溶媒条件では、遅延時間 (10 ～ 120 秒) が長くなるに従って誤選択数が増加し、遅延時間依存的な課題難度の増加が示唆された。WIN 投与は遅延の長さには非依存的に誤選択数を増加させ、この効果は AM の前処置により拮抗された。また、WIN 投与は連続誤選択得点を増加させた。

実験 3：自発的物体再認および位置再認識課題の遂行に及ぼす WIN および AM の効果を調べた。その結果、

WIN は用量依存的に位置再認を阻害したが、物体再認は阻害しなかった。WIN 投与による位置再認の阻害効果は、AM の前処置によって拮抗された。両再認課題において、物体への総探索量や移動活動量は WIN によって変化しなかった。

#### (考察)

海馬への CB 受容体アゴニスト局所投与により空間的記憶が阻害され、この記憶阻害効果は CB 受容体アンタゴニスト前処置により低減したことから、海馬 CB・受容体は空間的な情報処理、特に、比較的短期間保持される記憶に関与することが示唆された。一方、非空間的な情報の記憶はアゴニストの局所投与によって影響を受けなかった。アゴニストの末梢投与では物体再認が阻害されることが報告されていることから、非空間的な情報の記憶には海馬以外の CB 受容体に関与すると推測される。CB 受容体は脳皮質や嗅周・嗅内皮質、扁桃体など、他の学習・記憶関連部位にも発現していることが知られ、今後、これらの脳部位における CB 受容体の役割についても検討を行う必要がある。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、ラット海馬に CB 受容体アゴニストおよびアンタゴニストを局所投与し、学習・記憶に及ぼす作用を行動神経科学的手法により解析したものである。CB 受容体リガンド全身投与の効果については既に報告があるが、海馬 CB 受容体が空間的な短期記憶に関与することを明らかにした点に本論文の意義がある。行動科学研究として高く評価できる。

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。