

氏名(本籍)	川 <sup>かわ</sup> 辺 <sup>べ</sup> 光 <sup>こう</sup> 一 <sup>いち</sup> (埼玉県)		
学位の種類	博士(心理学)		
学位記番号	博乙第1,485号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文題目	ラットの空間的記憶における脳内NMDAレセプターの役割		
主査	筑波大学教授	学術博士	岩崎庸男
副査	筑波大学教授	学術博士	牧野順四郎
副査	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)	吉田茂

### 論文の内容の要旨

長期増強(long-term potentiation; LTP)はシナプスの伝達効率が長期的に上昇する現象であり、記憶との関わりが深い海馬において最も顕著に認められる。

また海馬のLTPの誘発には、グルタミン酸レセプターのサブタイプの一つであるNMDA(N-methyl-D-aspartate)レセプターが関与しているということが分かってきた。以上の知見に基づき、本研究では、海馬のNMDAレセプターと空間的学習・記憶の関係を調べることを目的とした。

まず、脳内のNMDAレセプターの中でも、海馬のNMDAレセプターが空間的記憶にとって重要であるということ調べるために、NMDAアンタゴニストおよびアゴニストを海馬内に局所投与し、その空間的記憶に対する効果を調べた。また、NMDAレセプター機能の過剰亢進の効果についてNMDAアンタゴニスト新生仔期反復投与方法を用いて検討した。本研究で用いた学習課題としては、空間的学習課題の一つとして知らされる放射状迷路課題、および放射状迷路を用いた場所非見本合わせ(non-matching-to-place; NMTP)課題を用いた。その結果、以下の諸点が明らかになった。①競合的・非競合的NMDAアンタゴニストの海馬内投与によって、放射状迷路課題の遂行が障害された。このことから、空間的記憶にとって海馬のNMDAレセプターが重要であることが示唆された。②特定の選択肢のみに報酬を置く手続きを用い、放射状迷路課題遂行に及ぼすNMDAアンタゴニスト海馬内投与の効果を調べた結果、アンタゴニスト投与によって参照記憶エラーよりも作業記憶エラーが増加する傾向が見られた。したがってNMDAレセプターの障害は、参照記憶よりも作業記憶の障害をより強く引き起こす可能性が高い。③グリシン部位アゴニストの海馬内投与は、NMDAアンタゴニストによる放射状迷路課題の遂行障害を改善した。このことから、海馬のNMDAレセプター上に存在するグリシン部位が、空間的記憶の調節に関係していることが示唆される。同時に、脳内のNMDAレセプターの中でも海馬のレセプターが空間的記憶にとって重要であることが再確認された。④放射状迷路課題とほぼ同様の課題遂行方略を要するが、放射状迷路課題よりも空間的作業記憶の負荷が小さい課題であるNMTP課題の遂行も、NMDAアンタゴニストの末梢投与、海馬内投与によって重篤に障害された。このことから、NMDAアンタゴニストを投与し、NMDAレセプターの機能を強く抑制した状態では空間的作業記憶をほとんど記憶できないということが示唆された。⑤放射状迷路課題の習得は、非競合的・競合的NMDAアンタゴニストの新生仔期反復投与によって障害された。このことから、海馬のNMDAレセプターの機能が過剰に亢進した場合においても、空間的記憶が障害されるとということが示唆される。しかしながら、非競合的・競合的NMDAアンタゴニストの新生仔期反復投与は一般活動性に対しても変化をもたらすことから、NMDAアンタゴニストの新生仔期反復投与により生じた課題習得障害

が、感覚、運動、動機づけといった非特異的な機能障害の副次的効果である可能性も残された。⑥ NMDA アンタゴニストの成体期反復投与は、新生仔期反復投与とは異なり、放射状迷路課題の習得および一般活動性に变化をもたらさなかった。新生仔期反復投与の効果と異なる効果が得られたのは、新生仔期の方が NMDA レセプターの感受性が高いということに起因するのかもしれない。⑦ NMDA アンタゴニストの新生仔期反復投与は、NMTP 課題の習得にも障害をもたらしたが、同処置が放射状迷路課題の習得に対してもたらした障害よりも軽度であった。これは、NMDA アンタゴニストを新生仔期に反復投与された被験体は、アンタゴニストを単回投与された直後の被験体と異なり、空間的作業記憶の負荷が比較的軽い場合は、ある程度は課題を正常に遂行できるということを示している。

以上の結果は、海馬の NMDA レセプターが空間的記憶にとって重要な役割を果たしているということ、また NMDA レセプターの機能が抑制された場合、亢進した場合のいずれにおいても、空間的記憶に障害が生じるということを示唆している。また、NMDA レセプターの機能が強く抑制された場合は、空間的作業記憶の負荷の大きさに関わらず、課題遂行が重篤に障害されるのに対して、レセプター機能が過剰亢進した場合においては、空間的作業記憶の負荷が比較的軽い場合は、ある程度は課題を正常に遂行できるということが示唆された。これは、NMDA レセプターの機能が強く抑制された場合は空間的作業記憶をほとんど記録できないのに対し、NMDA レセプターの機能が過剰亢進した場合は空間的作業記憶を、ある程度は記録、保持できるということを示唆している。

したがって、本研究の結果から、空間的記憶にとって、海馬の NMDA レセプターが重要な役割を果たしており、これらのレセプターの過不足ない、正常レベルの活動が必要であることが示唆される。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、これまで長期増強という主として摘出臓器 (in vitro) レベルで確認されてきた現象と学習・記憶との関係に注目し、グルタミン酸レセプターの一つである NMDA (N-methyl-D-aspartate) レセプターの記憶機能における役割を、生体 (in vivo) レベルで検討しようとした意欲的な研究である。とくに海馬における NMDA レセプターに焦点を当て、このレセプターの遮断と機能亢進が、ラットの空間的記憶にどのような影響をもたらすかについて種々の記憶課題を用いて検討した。その結果、このレセプターの遮断時のみならず、機能亢進時においても空間的記憶が障害されることを明らかにした。これは、NMDA レセプターの種々のアゴニスト (作動薬) とアンタゴニスト (拮抗薬) を巧みに行動研究に取り入れた、注目に値する成果である。

本論文に述べられているように、NMDA レセプターの遮断と機能亢進の効果は若干異なる。しかしながら、NMDA アンタゴニストの新生仔期反復投与が真に NMDA レセプターの機能亢進を生じさせたという直接的な証拠が本研究で明らかにされていないので、この点の確認は今後の課題である。しかし、海馬の NMDA レセプターが空間的記憶に直接関与していることを初めて明らかにした本研究の知見は、今後の記憶メカニズムの解明に当たって多くの示唆を与える。したがって、本研究の学問的意義は高く評価できる。

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