

氏名(本籍)	はやし 林	かず 和	こ 子(福岡県)
学位の種類	博士(行動科学)		
学位記番号	博甲第4744号		
学位授与年月日	平成20年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	ラットの空間的作業記憶における海馬および前頭前野グルタミン酸受容体の役割		
主査	筑波大学教授	医学博士	吉田 薫
副査	筑波大学教授	理学博士	志賀 隆
副査	筑波大学准教授	博士(心理学)	加藤 克紀
副査	筑波大学講師	博士(医学)	堀 孝文

論文の内容の要旨

(目的)

前頭前野は、作業記憶、行動柔軟性、報酬予測などの高次精神活動に関与し、一方、海馬は、学習・記憶特に空間学習に重要な役割を果たすことが知られている。また、近年、海馬と内側前頭前野との間に密な神経連絡があること、海馬・前頭前野シナプスにおいてLTPが見られることが明らかとなり、この経路が学習・記憶に果たす機能的役割が注目されている。本研究では、ラットの8方向放射状迷路課題遂行を指標とし、海馬および前頭前野における各種グルタミン酸受容体およびドーパミン受容体の薬理的遮断が空間的作業記憶に及ぼす効果を検討した。

(対象と方法)

実験には雄ラットを用いた。8方向放射状迷路の8本全てのアーム先端に報酬として餌を置き、それらを効率よく取らせる放射状迷路課題を訓練した。薬物微小投与を行なうため、予め麻酔下でガイドチューブを標的部に刺入して固定した。手術回復後、課題遂行に及ぼす各種薬物投与の効果を調べた。試行終了までの時間、正選択数および誤選択数を記録し、分散分析と多重比較により薬物投与の効果を検定した。薬物として、代謝型グルタミン酸受容体の拮抗薬4CPG、同作動薬tACPD、NMDA受容体拮抗薬AP5、AMPA受容体拮抗薬NBQX、D1受容体拮抗薬SCH23390、局所麻酔薬lidocaine、ドーパミン作動性神経毒6OHDAを使用した。

(結果)

実験1：代謝型グルタミン酸受容体作動薬および拮抗薬を背側海馬に投与し、効果を調べた。いずれも迷路課題遂行を障害し、代謝型グルタミン酸受容体の関与が示唆された。

実験2：腹側海馬にNMDA受容体拮抗薬およびAMPA受容体拮抗薬を投与した。いずれも課題遂行を障害し、グルタミン酸作動性の神経伝達が空間的作業記憶に重要であることが示唆された。

実験3：内側前頭前野にNMDA受容体拮抗薬およびD1受容体拮抗薬を投与し、効果を調べた。いずれの場合も、課題遂行の障害は認めなかった。

実験4：内側前頭前野に局所麻酔薬を投与し不活性化の影響を調べた。課題の遂行に有意の変化は認められなかった。

実験5：遅延挿入放射状迷路課題を用い、内側前頭前野のNMDAおよびD1受容体遮断の効果について更に検討した。この課題では、8選択放射状迷路課題を前半と後半に分け、間に2時間の遅延を挿入した。また、記憶過程（記銘・符号化／保持・固定／検索・再生）との関連を調べるため、前半の遂行直前、遂行直後、および後半の遂行直前の3つの異なるタイミングで薬物を局所投与した。その結果、D1受容体拮抗薬は、いずれのタイミングで投与しても課題遂行に影響を及ぼさなかった。一方、NMDA受容体拮抗薬は、後半の遂行直前に投与すると、遂行成績の顕著な低下をもたらした。

実験6：遅延挿入放射状迷路課題遂行における内側前頭前野ドーパミン系の役割をより明確にするため、6-OHDAを予め投与しドーパミン作動性細胞を変性させ効果を調べた。内側前頭前野ドーパミン含有量は低下したが、課題遂行には影響が見られなかった。

(考察)

これまでの知見と実験1の結果から、背側海馬における代謝型グルタミン酸受容体はイオンチャネル型受容体と同様、空間的作業記憶に関与することが示唆された。また実験2から、作業記憶には腹側海馬のイオンチャネル型受容体も関与することが示された。ただし、障害の度合いからは、腹側部に比べ背側部がより重要な役割を果たすと考えられる。

一方、内側前頭前野へのNMDAおよびD1受容体拮抗薬、麻酔薬投与の結果から、その機能は海馬と明らかに異なり、標準的な迷路課題の遂行には関与しないと考えられ。しかし、遅延挿入課題を用いた解析結果は、空間的作業記憶の検索・再生過程における内側前頭前野NMDA受容体の重要性を示唆する。

審 査 の 内 容 の 要 旨

本研究は、ラットの空間的作業記憶に果たす海馬と内側前頭前野の役割を、放射状迷路課題と脳内局所への薬物投与法を組み合わせた一連の実験により解析し、両者の機能の相違を明らかにするとともに、それぞれの機能に関わるグルタミン酸受容体のサブタイプを明らかにした点に意義がある。

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。