

氏名(本籍)	小 ^お 澤 ^{ざわ} 貴 ^{たか} 明 ^{あき} (東京都)
学位の種類	博士(行動科学)
学位記番号	博甲第5909号
学位授与年月日	平成23年7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	ラットの長期的空間記憶における海馬内蛋白質新規合成の役割

主査	筑波大学教授	医学博士	設楽宗孝
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)	尾崎繁
副査	筑波大学准教授	博士(心理学)	綾部早穂

論文の内容の要旨

(目的)

本研究は、長期的な空間記憶の処理過程(記録-固定-保持-検索)における海馬内 mRNA および蛋白質新規合成の役割について調べるために、ラットに自発的場所再認テストおよび遅延挿入放射状迷路課題を用い、蛋白質合成阻害薬および mRNA 合成阻害薬の効果を検討した。

(対象と方法)

ラットに自発的場所再認テストおよび遅延挿入放射状迷路課題を用いた。蛋白質合成阻害薬としては anisomycin (ANI) および emetine (EME) を用い、mRNA 合成阻害薬としては 5,6-Dichlorobenzimidazole 1- β -D-ribofuranoside (DRB) を用いて、様々なタイミングで海馬内にマイクロインジェクションした。薬物投与された脳内の部位の確認は、行動実験終了後に組織学的検討により行った。自発的場所再認テストにおける薬物投与の効果については、テスト期における物体探索時間を用いて、弁別率(新奇位置物体に対する探索時間を2つの物体に対する総探索時間で割ったもの)および弁別指数(新奇位置物体に対する探索時間からもう1つの物体に対する探索時間を引き、その値を総探索時間で割ったもの)で評価した。

(結果)

(1) まず、自発的場所再認テストの記憶テストとしての妥当性を確かめた後、6時間遅延を用いた自発的場所再認テストでの、空間記憶の処理過程における蛋白質合成および海馬内新規 mRNA の役割について検討した。見本期前、見本期直後、見本期から2時間後、テスト期前の4つのタイミングで ANI を海馬内に投与した結果、見本期前および見本期直後における ANI 投与によってテスト期における選好が消失した。一方で5分遅延の条件では見本期前における ANI 投与は効果を示さなかった。ANI とは作用機序の異なる EME 投与の効果も6時間遅延条件のみでテスト期における選好を消失させた。また、見本期前に DRB を海馬内投与すると、6時間遅延条件では DRB 投与によってテスト期における選好が消失したが、5分遅延条件では効果が認められなかった。従って、自発的場所再認テストにおける記憶の固定には海馬内蛋白質合成および海馬内 mRNA 合成が必要であることが示唆された。(2) 6時間の遅延挿入放射状迷路課題での記憶の処理過程における蛋白質新規合成および海馬内 mRNA の役割について検討した。まず、試行前半前、試行前半

直後、試行前半終了から2時間後、試行後半前の4つのタイミングでANIを海馬内に投与した結果、試行前半前および試行後半前のANI投与によって課題遂行が阻害された。一方で、遅延の無い標準課題においてANI投与は効果を示さなかった。従って放射状迷路課題における空間記憶の固定および検索において海馬内蛋白質合成が必要である可能性が示唆された。また、試行前半前、試行後半前に海馬内にDRBを投与した結果、試行後半前のDRB投与によってのみ課題の遂行が阻害されたことから、放射状迷路課題における長期記憶の検索には海馬内 mRNA 合成が必要であるが、記憶の固定には必要無いことが示唆された。(3) 記憶の固定における海馬内 BDNF 増加の役割について、24時間の遅延を挿入した自発的場所再認テストを用いて検討した。見本期前にANIあるいはリンゲル液、見本期直後に脳由来神経栄養因子(BDNF)あるいはCytochrome-C(Cyt-C)を組み合わせて投与した結果、見本期前のANI投与による記憶障害は、見本期直後のBDNFによって救済された。見本期の時間を5分に短縮した自発的場所再認テストでも、BDNF条件では新奇位置物体選好が認められた。従って、海馬内BDNFの増加が記憶の固定に重要な役割を果たしていることが示唆された。

(考察)

長期的な空間記憶の処理過程(記録-固定-保持-検索)における海馬内 mRNA および蛋白質新規合成の役割について調べたところ、自発的場所再認テストと放射状迷路課題では、海馬内 mRNA および蛋白質合成に依存した、異なる神経メカニズムに支えられている可能性が示唆された。また、海馬内での蛋白質としては、BDNFの増加が記憶の固定に重要な役割を果たしていることが示唆された。

審査の結果の要旨

本研究は、長期的な空間記憶の処理過程(記録-固定-保持-検索)における海馬内 mRNA および蛋白質新規合成の役割について、ラットを用いて、自発的場所再認テストおよび遅延挿入放射状迷路課題を用いて検討したものである。自発的場所再認テストにおける記憶の固定には海馬内蛋白質合成および海馬内 mRNA 合成が必要であることが示唆された。一方、放射状迷路課題では、空間記憶の固定過程および検索過程に海馬内蛋白質合成が必要であるが、海馬内 mRNA 合成は長期記憶の検索には必要であるが、記憶の固定には必要無いことが示唆された。また、記憶の固定において海馬内で新規に合成される必要のある蛋白質の候補としてBDNFに着目し、海馬内BDNFの増加が記憶の固定に重要な役割を果たしていることが示唆された。これらは長期空間記憶の形成に関する脳のメカニズムの解明に重要な知見を与えるものであり、価値ある研究と考えられる。

平成23年4月28日、博士(行動科学)学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと最終試験を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

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。