

氏名	益岡 尚由
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3604 号
学位授与の日付	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	ラットの学習・記憶における海馬シータ波の関与
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 教授 波多野 力 准教授 北村 佳久

### 学位論文内容の要旨

本研究では、放射状迷路課題試行時の海馬シータ波を測定し、学習・記憶における海馬シータ波の関与について明らかにすることを目的とした。はじめに、学習（記憶の獲得）と海馬シータ波の関連について明らかにすることを目的に、放射状迷路課題記憶獲得過程における海馬シータ波の変化について検討した。その結果、空間参照記憶の獲得に伴い海馬シータ波の振幅およびパワー値減少が観察され、両者の間に高い相関が得られた。従って、海馬シータ波と 8 方向放射状迷路課題における参照記憶の獲得の間に密接な関連があることが判明した。

また、既に獲得した記憶の再生障害と海馬シータ波の関連性について明らかにするため、ムスカリン受容体拮抗薬ならびにヒスタミン  $H_1$  拮抗薬により誘発された記憶障害時の海馬シータ波の変化について検討した。ムスカリン受容体拮抗薬である scopolamine により誘発された記憶障害時に海馬シータ波の振幅ならびにパワー値は、有意に増加していることが判明した。また、scopolamine 投与による空間記憶障害ならびに海馬シータ波のパワー値増加作用は、ムスカリン受容体作動薬、ニコチン受容体作動薬およびコリンエステラーゼ阻害薬を投与することにより拮抗された。ニコチン受容体作動薬およびコリンエステラーゼ阻害薬の作用はニコチン受容体拮抗薬により拮抗された。以上の結果より、scopolamine 投与によって増加した海馬シータ波パワー値と空間記憶障害の間に関連があることが示唆された。さらに、scopolamine の記憶障害作用ならびにパワー値増加作用は、ニコチン受容体の刺激作用によって拮抗されることが判明した。選択的  $H_1$  拮抗薬 (triprolidine および pyrilamine) により誘発された記憶障害時に、海馬シータ波パワー値は有意に減少していることが判明した。一方、比較的強力な抗コリン作用を有する  $H_1$  拮抗薬 (promethazine, diphenhydramine および chlorpheniramine) 投与により誘発された記憶障害時には、海馬シータ波パワー値は増加した。したがって、これら  $H_1$  拮抗薬投与による記憶障害は、 $H_1$  拮抗作用よりもムスカリン受容体拮抗作用の影響を強く受けていることが示唆された。また、pyrilamine 投与により誘発した作業記憶障害ならびに海馬シータ波パワー値減少作用は、 $H_1$  作動薬の海馬内局所投与により拮抗されたことから、海馬の  $H_1$  受容体遮断作用と関連していることも判明した。Pyrilamine 誘発作業記憶障害ならびに海馬シータ波パワー値の減少は、NMDA 受容体作動薬、AMPA 受容体脱感作抑制薬およびグループ I 代謝型グルタミン酸受容体作動薬の海馬内投与により拮抗された。一方、カイニン酸受容体脱感作抑制薬、グループ II および III 代謝型グルタミン酸受容体作動薬の海馬内投与によって拮抗作用は認められなかった。従って、 $H_1$  拮抗薬誘発作業記憶障害ならびに海馬シータ波パワー値の減少は、海馬の NMDA 受容体、AMPA 受容体ならびにグループ I 代謝型グルタミン酸受容体を介した神経伝達と関連していることが判明した。

## 論文審査結果の要旨

学習・記憶に海馬が重要な役割を演じていることは良く知られている。一方、海馬にはシータ波という特異的な脳波が出現することも周知の事実である。本研究は、学習・記憶における海馬シータ波の関与について検討する目的で行なわれた。その結果、学習の獲得と海馬シータ波との間には密接な関連があることが判明した。ムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミンは、記憶障害をおこすことが良く知られている薬物であるが、スコポラミン投与により生ずる空間記憶障害と海馬シータ波との間に関連があること、また、スコポラミン誘発記憶障害ならびに海馬シータ波のパワー値増大は、ニコチン、ドネペジルおよびフィゾスチグミンで拮抗されたことより、スコポラミン投与による記憶障害ならびにパワー値の増加作用は、ニコチン受容体の刺激作用により拮抗されることを見出した。ヒスタミン  $H_1$  拮抗薬の投与により記憶障害がみられるが、この際にはシータ波のパワー値が減少していることを見出すとともに、この作用が、ヒスタミン関連化合物の海馬内投与により拮抗されることから、海馬の  $H_1$  受容体遮断作用と関連することを見出した。

最後に、 $H_1$  拮抗薬による記憶障害ならびに海馬シータ波パワー値の減少は、海馬の  $MNDA$  受容体、 $AMDA$  受容体およびグループ I 代謝型グルタミン酸が関与することを見出した。

以上の研究は、学習・記憶と海馬シータ波の関連を薬理学的に詳細に検討したものであり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。