

Title	非可逆性アンタゴニスト propylbenzilylcholine mustard (PrBCM) を用いたラット大脳皮質アセチルコリン受容体遮断による受動的回避学習障害
Author(s)	福地, 勲
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36625
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	ふく 福	ち 地	いさお 勲
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	8 5 0 3	号
学位授与の日付	平 成 元 年	3 月	10 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	非可逆性アンタゴニスト propylbenzilylcholine mustard (PrBCM)を用いたラット大脳皮質アセチルコリン受容体遮断 による受動的回避学習障害		
論文審査委員	(主査)		
	教 授	吉 田	博
	(副査)		
	教 授	和 田	博 教 授 津 本 忠 治

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ムスカリン性抗コリン剤でヒトや動物に健忘が惹起され、コリン系賦活剤によりそれが改善されること、また、大脳皮質へ投射するコリン作動性神経の起始部である前脳基底部 (basal forebrain) あるいは大脳皮質実質の破壊によって、ラットの学習あるいは記憶が障害されることなどから、大脳皮質のコリン作動性神経は、学習・記憶過程に深く関与していることが示唆されている。しかし、大脳皮質におけるムスカリン性アセチルコリン (mACh) 受容体と学習・記憶の関係について、定量的に、また、記憶の各過程についての解析はなされていない。そこで、mACh受容体の非可逆性阻害剤である propylbenzilylcholine mustard (PrBCM) の脳内直接投与により、ラット大脳皮質の、mACh受容体を遮断し、 ^3H -QNB結合実験より測定される受容体遮断の強さと学習・記憶障害との関係を、step-through型受動的回避学習により検討した。また、種々学習スケジュールにおける記憶の保持を検討することにより、ラットの学習・記憶過程における大脳皮質 mACh 受容体の機能的役割についての考察を試みた。

〔方法ならびに成績〕

実験にはSD系雄性ラット (体重280-300g) を用いた。大脳皮質洗浄膜におけるmACh受容体結合実験のリガンドには ^3H -quinuclidinyl benzilate (QNB) を用いた。step-through型受動的回避学習には明暗の2室からなる学習箱を用いた。床グリッドより電気刺激を与える獲得試行24時間後に、暗室にはいるまでの時間 (反応潜時) を測定する保持試行を行わせた。正常ラットのほとんどは300秒以上の反応潜時を示した。前頭-頭頂皮質両側4部位へのPrBCM $2.25 \mu\text{g} \times 4 - 2.5 \mu\text{g} \times 4$ 投与24時間後における投与周辺部位の ^3H -QNB特異的結合は、用量依存的に減少した (対照の

69-31%)。PrBCM $7.5 \mu g \times 4$ および $2.5 \mu g \times 4$ の上記4部位への投与24時間後に獲得試行させると、その24時間後の保持試行における反応潜時は著明に短縮された。この時のラットの自発運動量および電気刺激に対する感受性は、対照とほとんど変わらなかった。一方、PrBCMの後頭皮質投与は、ラットの受動的回避学習に有意な影響を与えなかった。また、前頭皮質あるいは頭頂皮質だけの投与では受動的回避学習障害は完全ではなかった。次に、対照ラットでは一度獲得された記憶は28日間以上保持され、また、PrBCM投与ラットの学習低下は14日後までに回復することを確認した後、学習・記憶過程が3つの過程(記銘、保持、再生)からなると仮定して、PrBCM $2.5 \mu g \times 4$ 前頭-頭頂皮質投与の学習・記憶過程に与える影響を3種のスケジュールで検討し、以下の成績を得た。(A) PrBCMの獲得試行24時間前投与で、その14日後の保持試行における学習(記憶)の保持は観察されなかった。(B) 獲得試行24時間後投与で、その14日後の保持試行は正常であった。(C) 獲得試行3-24時間後投与で、その24時間後の保持試行における反応潜時は、対照よりも有意に短縮した。スケジュール(A)の結果は、PrBCM投与により記銘と保持の両方またはどちらか一方が障害されたことを示唆し、(B)の結果は、保持には無影響であることを示唆し、(C)の結果は、保持と再生の両方またはどちらか一方の障害を示唆するものである。

[総 括]

step-through型受動的回避学習で評価される学習・記憶に対するラット大脳皮質 mACh 受容体の機能的役割について検討した。PrBCMの後頭皮質投与は有意の影響を与えなかったが、PrBCMの前頭-頭頂皮質投与により、自発運動量および電気刺激に対する感受性を変化させることなく、ラットの受動的回避学習は障害された。この学習障害の強さと受容体遮断の強さは相関した。また、学習・記憶過程に対する検討で、ラットの前頭-頭頂皮質のmACh 受容体は、学習・記憶過程において、記憶の保持ではなく、見かけ上の記銘および記憶の再生ないしは検索過程に重要な機能を担っていることが示された。

論文の審査結果の要旨

本論文では、step-through型受動的回避学習と、特異的 3H -QNB結合実験をうまく組合せることによって、以下のことを明らかにした。ラットの前頭-頭頂皮質のムスカリン性アセチルコリン(mACh)受容体遮断の強さと学習障害の強さが相関する。受容体の回復とともに学習も回復する。この学習障害は記憶過程における記銘と再生が障害されたために生じる。

この研究で、学習・記憶過程を記銘・保持・再生の3過程に分け、各過程に対する影響を検討した点は、きわめてユニークな発想である。大脳皮質mACh受容体が、記憶過程における記銘および再生に重要な役割をなすことを明確に示した報告は他になく、このことはアルツハイマー病の病態と病状を探る上でも興味深い。

以上の理由から、本論文は学位論文として十分価値あるものと評価される。