

氏名	西賀 美幸		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	薬学		
学位授与番号	博乙第4146号		
学位授与の日付	平成18年 9月30日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	学習・記憶における脳内ヒスタミン神経系の関与とその作用機序に関する研究		
論文審査委員	教授 亀井千晃	教授 川崎博己	教授 合田榮一

学位論文内容の要旨

本研究では、学習・記憶における脳内ヒスタミン神経系の関与とその作用機序を解明することを目的とし、学習・記憶機能に対する抗ヒスタミン薬の影響、長期間脳内ヒスタミン神経系を減弱させたラットを用いた学習・記憶機能に及ぼす影響、また、その結果得られた知見から、ヒスタミン神経系とNMDA受容体の役割に着目し、ヒスタミン神経系の学習・記憶に対する作用機序の解明について検討した。

まず、学習・記憶機能に対する種々の抗ヒスタミン薬の影響について、ラットの能動的回避反応を用いて検討した。また、中枢移行性が低く、従来の方法では検出できない第2世代抗ヒスタミン薬の認知記憶障害作用については、新しいスケジュールを考案し、その結果、エピナスチンが最も認知記憶障害作用が弱いことが判明した。

抗ヒスタミン薬が認知記憶障害作用を示すことが明らかとなる一方で、長期間脳内ヒスタミン神経系を減弱させたラットでは、記憶の獲得過程において、獲得の促進作用が認められることが報告されており、ヒスタミンの学習・記憶機能に対する役割に矛盾が生じている。本研究では、長期間ヒスチジン欠乏食を与えたラットおよびヒスタミン神経系機能不全ラットを用い、放射状迷路課題の獲得過程および再生過程を検討した。その結果、ヒスチジン欠乏食を与えたラットでは、記憶の獲得過程において、獲得の促進作用が認められた。また、記憶の再生過程において、MK-801の投与により、正常食を与えたラットでは記憶障害が認められない低用量でも、有意な記憶障害が認められた。また、ヒスタミン神経系機能不全ラットでも、記憶の再生過程において、同様の知見が認められた。従って、長期間脳内ヒスタミン神経系を減弱させたラットでは、グルタミン酸神経系NMDA受容体が活性化している可能性が示唆された。

そこで、学習・記憶機能におけるヒスタミン神経系とNMDA受容体の役割に着目し、ヒスタミン神経系の学習記憶に対する作用機序の解明を目的として、NMDA受容体グリシン結合部位アンタゴニストである7-クロロキヌレン酸による記憶障害に対するヒスタミンの作用について検討した。7-クロロキヌレン酸の投与により、参照記憶、作業記憶ともに有意な記憶障害が認められた。また、ポリアミン結合部位アゴニスト、ヒスタミンおよびH3受容体アンタゴニストにより、作業記憶障害のみ改善作用が認められた。一方、R- α -メチルヒスタミンおよび1-メチルヒスタミンは、作業記憶障害改善作用を示したが、N $^{\alpha}$ -メチルヒスタミンおよび3-メチルヒスタミンは、改善作用を示さなかった。従って、7-クロロキヌレン酸により生ずる記憶障害に対するヒスタミンの作業記憶障害改善作用は、H1受容体を介したものではなく、NMDA受容体ポリアミン結合部位への直接作用である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、学習・記憶における脳内ヒスタミン神経系の関与とその作用機序を解明することを目的とし、学習・記憶機能に対する抗ヒスタミン薬の影響、長期間脳内ヒスタミン神経系を減弱させたラットを用いた学習・記憶機能に及ぼす影響、また、その結果得られた知見から、ヒスタミン神経系と受容体の役割に注目し、ヒスタミン神経系の学習機能に対する作用機序の解明について検討したものである。

その結果、能動的回避反応で、各種抗ヒスタミン薬が学習・記憶機能を抑制することを見い出した。また、中枢作用の弱い第二世代の抗ヒスタミン薬の効果を見い出す実験方法を考案した。次に、ヒスチジン欠乏食を与えたラットおよび遺伝的にヒスタミン神経系機能が低下している Zucker obese rat で、正常ラットでは効果を示さない低用量の MK-801 が記憶障害を示すことを明らかにした。従って、長期間脳内ヒスタミン神経系を減弱したラットでは、グルタミン酸神経系が活性化している可能性を指摘した。最後に、NMDA 受容体グリシン結合部位アンタゴニストである7-キヌレニン酸投与により記憶障害を示すことを見い出すとともに、この作用が H_1 受容体を介したものではなく NMDA受容体ポリアミン結合部位への直接作用であることを明らかにした。

本研究は、ヒスタミン神経系の学習・記憶改善効果に対する新しい作用機序を解明した点で、有意義なものであり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。