

氏 名	山元 誉子
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 3863 号
学位授与の日付	平成 21 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 12 項該当)
学位論文の題目	各種薬物誘発記憶障害モデルの作製と認知症治療薬の効果
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 波多野 力 准教授 井上 剛 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

近年、高齢化社会を迎え、それに伴いアルツハイマー病患者数も増加の一途をたどっている。しかしながら、アルツハイマー病治療薬の効果は症状の進行抑制、すなわち対症療法であり、新たな治療薬の開発が望まれている。

学習・記憶にはコリン神経系、ヒスタミン神経系、グルタミン酸神経系および γ -aminobutyric acid (GABA) 神経系などの様々な神経系の関与が示唆されている。しかしながら、学習・記憶に対するこれらの神経系の関与については不明な点が多く、未だ新薬への開発に繋がっていないのが現状である。

そこで本研究では、8 方向放射状迷路課題を用いて各種薬物誘発記憶障害モデルを作製し、既存の認知症治療薬の作用プロファイルを検討することにより、新たな認知症治療薬開発への可能性について探索することを目的とした。はじめに 8 方向放射状迷路課題における記憶の獲得と抗コリン薬誘発記憶障害のモデルに対する認知症治療薬の効果について検討した(第 I 章)。また、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬誘発記憶障害のモデルに対する効果(第 II 章)、NMDA 受容体拮抗薬誘発記憶障害モデルに対する効果(第 III 章)および GABA_A 受容体作動薬誘発記憶障害のモデルに対する効果(第 IV 章)について検討した。

その結果、学習・記憶には、種々の神経系が関与することが明らかとなった。また、認知症治療薬を用いた検討において、それらの薬物の既知の作用メカニズム以外に、ヒスタミン神経系あるいは GABA 神経系の関与が示唆された。すなわち、ヒスタミン神経系および GABA 神経系は、新たな認知症治療薬のターゲットとなりうる可能性が考えられた。一方、NMDA 受容体拮抗薬誘発記憶障害に対し、既存の認知症治療薬は改善作用を示さなかった。従って、既存の治療薬の有効性が著明でない場合、グルタミン酸神経系が深く関与した認知障害である可能性が考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は、新たな認知症治療薬開発への可能性について探索することを目的として、8方向放射状迷路課題を用いて各種薬物誘発記憶障害モデルを作製し、既存の認知症治療薬の作用プロファイルを検討した。はじめに8方向放射状迷路課題における記憶の獲得と抗コリン薬誘発記憶障害のモデルに対する認知症治療薬の効果について検討した（第Ⅰ章）。また、ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬誘発記憶障害のモデルに対する効果（第Ⅱ章）、NMDA 受容体拮抗薬誘発記憶障害モデルに対する効果（第Ⅲ章）および $GABA_A$ 受容体作動薬誘発記憶障害のモデルに対する効果（第Ⅳ章）について検討した。

その結果、学習・記憶には、種々の神経系が関与することが明らかとなった。また、認知症治療薬を用いた検討において、それらの薬物の既知の作用メカニズム以外に、ヒスタミン神経系あるいは $GABA$ 神経系の関与が示唆された。すなわち、ヒスタミン神経系および $GABA$ 神経系は、新たな認知症治療薬のターゲットとなりうる可能性が考えられた。一方、NMDA 受容体拮抗薬誘発記憶障害に対し、既存の認知症治療薬は改善作用を示さなかった。従って、既存の治療薬の有効性が著明でない場合、グルタミン酸神経系が深く関与した認知障害である可能性が考えられた。

以上の成績は、各種薬物により誘発された新しい記憶障害モデルの作製ならびに既存薬物の効果を検討し、新しい認知症治療薬の開発の可能性を見出した点で新規であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。