

氏 名	樽見 忠亜
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 3989 号
学位授与の日付	平成 21 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 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	海馬の学習・記憶機能ならびに培養海馬神経細胞の樹状突起伸長におよぼすバソプレシンの影響
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 准教授 北村 佳久 准教授 井上 剛

学位論文内容の要旨

本研究では、学習・記憶に対するバソプレシンおよび AVP4-9 の影響を検討することを目的として、8 方向放射状迷路課題におけるスコポラミン（ムスカリン受容体拮抗薬）および (RS)-1-aminoindan-1, 5-dicarboxylic acid (AIDA, グループ I 代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬) 誘発空間記憶障害に対するバソプレシンおよび AVP4-9 の影響を検討した。また、学習・記憶のメカニズムとして考えられる海馬神経細胞の樹状突起伸長および細胞内カルシウム濃度におよぼす影響も併せて検討した。

バソプレシンおよび AVP4-9 は、8 方向放射状迷路課題において、スコポラミンの腹腔内投与により誘発される空間記憶障害を用量依存的に改善させた。また、AVP4-9 は、AIDA の海馬内投与により誘発される空間記憶障害も用量依存的に改善させた。AVP4-9 による AIDA 誘発記憶障害改善作用に対して、スコポラミンを海馬内投与することにより、用量依存的な記憶障害作用が観察されたが、ニコチン受容体拮抗薬であるメカミラミンの海馬内投与では、作用が見られなかった。

バソプレシンおよび AVP4-9 は、ラット培養海馬神経細胞の樹状突起伸長を濃度依存的に促進した。この作用は、バソプレシン V_1 受容体拮抗薬により濃度依存的に抑制されたが、 V_2 受容体拮抗薬では抑制作用は観察されなかった。バソプレシンまたは AVP4-9 による海馬神経細胞の樹状突起伸長作用に対して、カルシウムイオノフォアである A23187 は、促進作用を示したが、サイクリック AMP 誘導体であるジブチルサイクリック AMP の併用では促進作用は見られなかった。従って、バソプレシンおよび AVP4-9 の樹状突起伸長促進作用には、細胞内カルシウム濃度の上昇が関与していることが考えられたので、ラット培養海馬神経細胞の細胞内カルシウム濃度におよぼすバソプレシンの影響を検討した。その結果、 V_1 受容体を介した細胞内カルシウム濃度の上昇が観察された。

以上の結果より、バソプレシンおよび AVP4-9 は、記憶障害を改善することが明らかとなった。また、AVP4-9 の記憶障害改善作用には、グループ I 代謝型グルタミン酸受容体およびムスカリン受容体が関与していることが判明した。さらに、バソプレシンおよび AVP4-9 の記憶障害の改善には、 V_1 受容体を介した海馬神経細胞の樹状突起伸長促進作用および細胞内カルシウム濃度の上昇作用が関与することが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は、学習・記憶に対するバソプレシンおよび AVP4-9 の影響ならびにその作用機序を明らかにする目的で行われた。

バソプレシンおよび AVP4-9 は、8 方向放射状迷路課題において、スコポラミンの腹腔内投与により誘発される空間記憶障害を用量依存的に改善させた。また、AVP4-9 は、AIDA の海馬内投与により誘発される空間記憶障害も用量依存的に改善させた。AVP4-9 による AIDA 誘発記憶障害改善作用に対して、スコポラミンを海馬内投与することにより、用量依存的な記憶障害作用が観察されたが、ニコチン受容体拮抗薬であるメカミラミンの海馬内投与では、作用が見られなかった。

バソプレシンおよび AVP4-9 は、ラット培養海馬神経細胞の樹状突起伸長を濃度依存的に促進した。この作用は、バソプレシン V_1 受容体拮抗薬により濃度依存的に抑制されたが、 V_2 受容体拮抗薬では抑制されなかった。バソプレシンまたは AVP4-9 による海馬神経細胞の樹状突起伸長作用に対して、カルシウムイオノフォアである A23187 は、促進作用を示したが、サイクリック AMP 誘導体であるジブチルサイクリック AMP の併用では促進作用は見られなかった。従って、バソプレシンおよび AVP4-9 の樹状突起伸長促進作用には、細胞内カルシウム濃度の上昇が関与していることが考えられたので、ラット培養海馬神経細胞の細胞内カルシウム濃度におよぼすバソプレシンの影響を検討した。その結果、 V_1 受容体を介した細胞内カルシウム濃度の上昇が観察された。

以上、バソプレシンおよび AVP4-9 は、記憶障害を改善することならびにその作用機序としてグループ I 代謝型グルタミン酸受容体およびムスカリン受容体が関与していることを見出し、さらに、バソプレシンおよび AVP4-9 の記憶障害の改善には、 V_1 受容体を介した海馬神経細胞の樹状突起伸長促進作用および細胞内カルシウム濃度の上昇作用が関与することを発見したことは有意義であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。