

学習記憶および情動の制御機構と障害に関する神経精神薬理学的研究
 Neuropsychopharmacological Study on the Regulation and Impairment of
 Learning/Memory and Emotional Behavior

山田 清文

名古屋大学医学部附属病院

Kiyofumi YAMADA

Nagoya University Graduate School of Medicine

学習記憶と情動の制御機構を神経回路・分子レベルで解明し、新しい向精神薬の開発に資するため、行動薬理学的手法と神経化学および組織化学的手法を組み合わせ研究してきた。具体的には、実験動物に学習記憶試験課題やストレスを負荷した時に脳内局所で生じる生体分子の変化（遺伝子・タンパク質の発現、タンパク質リン酸化・ニトロ化、神経伝達物質の放出）を捉え、記憶や情動との関連性を行動薬理学的に評価し、その生理機能をin vivoおよびin vitroで解析した。以下、これまでの研究成果の概略について述べる。

学習記憶の制御機構に関する研究

NMDA受容体/NO/cGMPシグナル、BDNF/TrkBシグナルおよびドパミンD1受容体/Erk1/2シグナルが空間記憶や認知記憶の獲得/保持過程に重要であることを明らかにしてきた。また、覚せい剤乱用に伴う認知記憶障害に海馬および前頭葉皮質のドパミンD1受容体/Erk1/2シグナルの機能不全が関与していることを示した。最近では、学習記憶に関係する感覚情報処理システムにおいて、淡蒼球から脚橋被蓋核へ投射するGABA作動性神経系が重要な役割を果たしていることを明らかにしている。感覚情報処理機能は統合失調症などの精神疾患において障害されており、本研究成果は感覚情報処理システムの神経回路の解明だけでなく、新しい向精神薬の開発という観点からも注目されている。

情動（薬物依存）に関する研究

薬物依存の引き金となるのは覚せい剤や麻薬を摂取した時に生じる快感であり、一旦依存が形成されると薬に対する強い渴望が生じるなど、薬物依存には情動が密接に関係している。薬物依存の分子機構を解明するために、覚せい剤依存および麻薬依存ラットを作製し、脳内遺伝子発現の変化を網羅的に解析した。さらに、行動薬理学的および神経化学的解析により、依存性薬物の摂取に伴い誘導される生体分子には、依存形成に対して抑制的に働くもの（anti-addictive factors; TNF- α など）と促進的に働くもの（pro-addictive factors; tPA, MMP-2/9など）があることを証明し、依存性薬物の報酬効果（快感）に両者が重要な役割を果たしていることを示した。

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学・病院薬剤部（1993.04-2002.03）および金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学（2002.04-2007.07）に在籍中に実施したものである。鍋島俊隆教授（名古屋大学名誉教授）他、共同研究者の皆様に深く感謝致します。