

Clioquinol による記憶・学習障害

○高田 俊介<sup>1</sup>, 武田 厚司<sup>1</sup>, 安藤 正樹<sup>1</sup>, 奥 直人<sup>1</sup>(<sup>1</sup>静岡県大薬・Global COE)

【目的】Clioquinol は SMON (subacute myelo-optico-neuropathy) の原因物質として知られている。一方、アルツハイマー病患者の脳ではアミロイド A $\beta$  の凝集・沈着がその病態進行と関係する。アミロイド A $\beta$  の凝集は重金属イオンにより促進されることから、アルツハイマー病治療薬として、近年 Clioquinol が注目されてきた。海馬は記憶を司り、そのグルタミン酸作動性神経終末のシナプス小胞には亜鉛が存在する。グルタミン酸と共に放出される Zn<sup>2+</sup> は、神経伝達調節因子として作用することから、Clioquinol は亜鉛をキレート化し、シナプス伝達に影響を与える可能性がある。本研究では、学習・記憶における Clioquinol の影響を検討した。

【方法】Clioquinol をラットの腹腔内に投与 (30 mg/kg) し、2 時間後、物体認識法によりラットを学習させ、学習 1-24 時間後にテストを行った。また、ラットに Clioquinol を同様に投与後、麻酔下貫通線維束と海馬歯状回領域に電極を挿入し、記憶の分子基盤の一つと考えられる長期増強 (LTP: long-term potentiation) をテタヌス刺激 (200 Hz, 100 msec, 10 times) により誘導した。

【結果及び考察】Clioquinol を投与したラットにおいて、学習 1 時間後のテストで学習は成立したが、24 時間後のテストではコントロールラットと異なり、記憶学習は成立しなかった。一方、Clioquinol 投与により、ラットの歯状回 LTP は投与 2 時間後では抑制されなかったが、6 時間以降で抑制された。以上の結果より、Clioquinol には、急性毒性として記憶形成抑制作用があることが示唆された。今回、Clioquinol 投与 2 時間後にシナプス小胞亜鉛がほとんど検出されなくなるとの知見に基づいて Clioquinol の作用を検討したが、その記憶形成抑制は亜鉛キレート化以外の作用によるものと考えられる。