

## 5. 老齡ラットの空間認知機能

福岡大学薬学部応用薬理学教室 藤原道弘

生物にはそれぞれ寿命があり、寿命と体重・脳重量比、寿命と性成熟期までの期間、寿命と代謝率あるいは一生の心拍数などいろいろな相関が考えられているがどの場合をとってもヒトは遙かに逸脱している。このことからヒトは動物が未だ経験したことの無い老化に伴う種々の機能障害、特に高次機能をあずかる脳の疾患に直面していかなければならない。これらの病態解明に多方面の分野から盛んに研究がなされている。加齢に伴い記憶・学習の低下がおこり病的には痴呆症状にまで発展していく。この症状は記憶障害、知能障害、人格障害を中心症状として意欲減退、抑うつ気分、せん妄、幻覚などの周辺症状などを伴ってくる。その病因として現在注目されているのは神経伝達物質異常説、神経細胞構成蛋白異常説およびアミロイド蛋白異常説である。神経伝達物質の中でとりわけ大きな位置を占めているのがアセチルコリン (Ach) 神経機能低下説であり、Ach の合成低下、遊離の減少およびマイネルト核におけるニューロン数の減少などが知られている。さらに、他の脳内アミン、アミノ酸、ホルモンなども同様に減少しており、これらの変化は加齢によってもみられるがアルツハイマー病に比べれば程度は低い。このことはアルツハイマー病は加齢の延長上にあるとも言える。そこで老化動物を用いて実験を行う場合 Ach を始め種々の神経系の機能も同時に低下していること、さらに情動の変化、身体症状をも考慮する必要がある。今回は 8 方向放射状迷路課題を用い老齡ラット (2 年齢) や自然発症脳卒中易発性ラット (SHR-SP) における空間認知の獲得や薬物の影響について調べた。さらに脳各部位における脳内アミンの変化およびシナプトゾームにおける細胞内  $Ca^{2+}$  変化を調べた。その結果 (1) 成熟ラット (7 週齢) では 10 試行後には 82% に空間認知の獲得がみられるのに対して老齡ラットでは 17% にすぎなかった。30 試行まで訓練を続けると 78% の老齡ラットが空間認知を獲得した。しかしこの成績は不安定なものであった。(2) 空間認知を獲得した成熟ラットに scopolamine を投与すると著明な空間認知障害を発現するが、老齡ラットでは scopolamine に対する感受性が高くこの障害は回復することはなかった。迷路内での活動性が低下し課題の遂行ができなかった老齡ラットに Ach やノルアドレナリン (NA) アゴニストを連続投与しても全く影響を及ぼさなかったが、5-HT アゴニストによってのみ活動性が増し課題の遂行が可能になった。(3) 老齡ラットの脳内 NA および 5-HT 量は成熟ラットに比べ FC の部位で増加し、clomipramine による改善にともなって成熟ラットと同程度に回復した。(4) また老齡ラットのシナプトゾームでは NMDA アンタゴニストによる  $[Ca^{2+}]_i$  の抑制効果が増強されることも明らかになった。