

氏名	ISLAM RAFIAD
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第539号
学位授与年月日	令和2年3月19日
審査委員	主査 教授 藤谷 昌司 副査 教授 土屋 美加子 副査 教授 稲垣 正俊

### 論文審査の結果の要旨

申請者はラットの作業記憶に及ぼすキサンチン誘導体であるテオブロミン（TB）の長期投与の効果を検討した。Wistar系ラット（雄性：5週齢）を環境温24°C、相対湿度45%の環境でTB（0.05% W/W）含有飼料により73日間飼育した。対象ラットにはTB不含有飼料を与えた。TB飼料飼育期間中および期間終了後に、8方向放射状迷路課題（RAM）、Y迷路課題、新規物体探索行動試験（NOR）を実施した。行動試験後、作業記憶に重要な役割を持つ内側前頭前皮質（mPFC）を採取し、脳由来神経栄養因子（BDNF）の発現量やcAMP-response element-binding protein（CREB）、Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-dependent protein kinase II（CaMKII）のリン酸化を測定した。一般的生化学検査の結果から、TBの長期投与は肝機能、腎機能に悪影響を与えないと判断された。TB投与はRAMの作業記憶エラー数、NORの新規物質反応潜時、Y迷路課題の交替反応を有意に改善した。さらに、TBはラットのmPFCにおいて、BDNFのmRNAと蛋白の発現量を有意に増加させ、CREB、CaMKIIのリン酸化を有意に亢進した。以上の結果から、TBはmPFCにおいてCaMKII/CREB/BDNF経路を活性化し、ラットの作業記憶を改善する可能性が考えられた。本研究は、チョコレートなどから容易に摂取可能なTBの作業記憶改善効果を強く示唆しており、学術的かつ社会的価値が高く、学位授与に値すると判断した。