

# 薬理学実習における改定型 8 方向放射状迷路試験を用いた 取り組みについての報告

及川 弘崇, 藤川 隆彦, 郡山 恵樹

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

活動報告

# 薬理学実習における改定型 8 方向放射状迷路試験を用いた 取り組みについての報告

及川 弘崇, 藤川 隆彦, 郡山 恵樹

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： 改定型 8 方向放射状迷路試験, 学生実習, 薬学教育モデル・コアカリキュラム

## 要旨

6年制の薬学教育において、卒業する時までに学生が身につけておくべき必須の能力（知識・技能・態度）の到達目標が薬学教育モデル・コアカリキュラムに提示されている。その中で、提示されている「中枢神経系に作用する薬物の効果を動物実験で測定できる。（技能）」と「中枢神経系疾患の社会生活への影響および薬物治療の重要性について討議する。（態度）」の養成について、鈴鹿医療科学大学薬学部、薬理・動態学実習Ⅰで行っている改定型 8 方向放射状迷路試験を用いた実習内容について報告する。改定型 8 方向放射状迷路試験とは通常では 1ヶ月かかる試験を 1日で終了できる様に迅速化し学生実習カリキュラムに対応させたものである。本稿では平成 28 年度から令和元年度までに得られた実験データより、実験方法の正当性を示しつつ、実習に取り入れている small group discussion の評価方法を紹介する。そして、我々の実習方法が、「投与薬物の情報や生体の行動観察から薬物治療効果を読み取る能力」や「薬物治療の重要性の理解」といった能力を学生が効率的に獲得する助けになる可能性について言及する。

## 1. はじめに

大学教育における薬学部は6年制を擁しており、大学には学生に対して卒業時に薬剤師としてふさわしい基本的な資質や能力を身に付けさせる教育を行うことが求められている。そして、卒業するときまでに学生が身につけておくべき必須の能力（知識・技能・態度）の到達目標をわかりやすく提示したものが薬学教育モデル・コアカリキュラム<sup>1)</sup>として文部科学省のホームページにて提示されている。

薬理・病態・薬物治療分野でも卒業時までには身につけておくべき必須の能力の到達目標として様々な事項が設定されている。その中に「中枢神経系に作用する薬物の効果を動物実験で測定できる。(技能)」という項目と「中枢神経系疾患の社会生活への影響および薬物治療の重要性について討議する。(態度)」という項目がある。これには、1. 中枢神経系の生理学を正しく理解している、2. 中枢神経系に作用する薬物の薬理作用を正しく理解している、3. 使用する薬物の標的病態を正しく理解している、4. 使用動物の健常時の行動や生理を正しく理解している、5. 病態モデル動物の行動からヒトの病態が正しく予測できるなどが必要である。最終的にこれらを総合し動物実験より得られる結果から、生体の状態や投与薬物の効果の強度、そして病態の現状といった情報を読み取る能力を将来薬剤師となる学生が身につけることが要求されている。

なぜ、このようなことが技能や態度として求められているのかというと、薬を主とした医療専門職である薬剤師がその専門性を発揮するために、「医師が処方した薬を患者に正しく渡す」ことではなく、「医師が処方した薬を精査し、その薬が患者の体内に入った後にどうなっていくのかを患者の状態から読み取る」ことを担わなければいけないからである。

近年、薬局支援システム開発が進んでおり、薬のピッキング監査や一包化監査、薬袋封入まで行う製品が商品としてリリースされていたり、一部限定的ではあるが、国家戦略特区の許可が得られているところではオンラインによる遠隔服薬指導が可能となったりしている。また、

2019年4月には厚生労働省より薬剤師の調剤業務について、これまで薬剤師が担っていた業務のうちピッキングは薬剤師の監督下であれば非薬剤師でも行って良いという旨の発表があった<sup>2)</sup>。そして人工知能の発達もめまぐるしく、薬剤師が調剤室で行っていた仕事は高度にシステム化され仕事効率が向上していくことによって、薬剤師免許を必要としないものに代替される可能性が危惧されている。一方で、2014年にFreyとOsborneらが発表した「The Future of Employment」ではコンピューター化の可能性に注目し、リストアップした702職業中54番目にコンピューター化の可能性が低い職業として薬剤師が位置付けられている<sup>3)</sup>。この報告が正確に日本の薬剤師に当てはまるかというところではない。アメリカの薬剤師の場合は依存型処方権を持っており、医師から処方権限の委任（依存型）を受けると、薬剤師が薬剤の決定や投与量の決定（処方）、薬効評価やモニタリングなどを行う事ができる。しかしながら、日本の薬剤師にはそれらの権限は委任されていない。日本の薬剤師業務には、人工知能による代替の可能性が少なからず存在する。そのような社会情勢の中、日本の薬剤師が現状の権限でその存在意義を主張していくために、処方箋の入力や調剤業務だけではなく、患者と対面で行われてきた服薬指導や体調観察をより発展させた在宅医療や在宅介護への関与を高めてきている。そして、来局する患者やその家族の情報から薬物治療効果について考察する技能により疾病治療相談に應對したり、深い薬物の知識に担保された健康管理や介護、社会生活への影響に関する相談に應對したりする職能を重視した薬剤師、いわゆる「かかりつけ薬剤師」となることを選択肢の一つとして選んだ。人工知能に置き換わりにくい仕事とは、対面式の個人的なコミュニケーションが必要な職業だと言われているが<sup>3)</sup>、「かかりつけ薬剤師」になることにより、薬や病態の（知識）だけではなく、薬局を訪れる患者が、普段と変わった様子がないかを観察したり（技能）、在宅医療や服薬指導において患者と意思疎通したり（態度）といった患者とのコミュニケーションを主軸とした薬事サービスが提供可能となるので、人工知能以上のパフォーマンスが期待できる。また、病院や地域医療での多職種連携においても、

根拠に基づき説明・議論できる能力を上述の様な知識、技能、態度を包括的に身につける事により、患者を支えていく基盤とすれば他に代替されることはない。その為、薬学教育モデル・コアカリキュラムでは薬物治療効果を読み取る能力を養成する「中枢神経系に作用する薬物の効果を動物実験で測定できる（技能）」や生体の健常時と異常時、薬物投与時を行動観察から理解する能力の養成である「中枢神経系疾患の社会生活への影響および薬物治療の重要性について討議する。（態度）」を必須の能力として求めている。

そこで本報告では、「中枢神経系に作用する薬物の効果を動物実験で測定できる（技能）」と「中枢神経系疾患の社会生活への影響および薬物治療の重要性について討議する。（態度）」を養成するために行っている「学習・記憶に対する薬理作用」の実習項目を例に、従来型の 8 方向放射状迷路試験を簡略化しながらも、薬物の薬効判定を阻害しない学生実習向け改定型 8 方向放射状迷路試験方法とその結果、そして学生実習内で取り入れている small group discussion の学生の到達度を計る評価方法を示し、薬学教育モデル・コアカリキュラムで求める必須能力獲得の取り組みを紹介する。

## 2. 実習内容

### 2-1. 動物行動実験

#### 2-1-1. 実習目的

マウスの学習・記憶能力を 8 方向放射状迷路上で餌探索活動の行動を指標として解析した。引き続き、スコポラミンをマウスに投与したことにより、前向き健忘様行動を惹起させ同様の行動解析を行った。これらの行動解析結果より、参加学生は学習・記憶の三要素（記録・保持・再認）と作業記憶、参照記憶などについて考察し、動物の行動観察から生体の状態を読み取る能力を学んだ。

#### 2-1-2. 実験動物

実習実験用マウスは、7 週齢の雄性 ddy マウスを日本エスエルシー株式会社（Shizuoka, Japan）より購入した。マウスは実習実験前日の 12 時より絶水絶食を行い、8 方

向放射状迷路試験に備えられた。実験動物は実習実験に使用されるまで、温度・湿度・CO<sub>2</sub> 濃度が管理された恒温の動物用クリーンルームで飼育された。また、朝 7 時から夜 7 時の 12 時間毎の明暗サイクルが維持されており、飼育動物は絶食絶水前までマウス用固形飼料と水を自由に摂取できる環境で飼育された。本報告では平成 28 年度から令和元年度の鈴鹿医療科学大学薬学部 4 年生の薬理・動態学実習 I で行われた「学習・記憶に対する薬理作用」の実習項目の結果を使用した。よって、Step1 では合計で 120 匹の ddy 雄性マウスの結果、そして Step2 では対照群 60 匹、薬物（スコポラミン）投与群 60 匹の結果を示した。

#### 2-1-3. 8 方向放射状迷路装置

8 方向放射状迷路装置は、絶食したマウスの採餌行動を利用し、空間の作業記憶と参照記憶を迷路課題で評価する際に用いる装置である<sup>4,6)</sup>。本実習実験では、バイオリサーチ株式会社製のマウス用 8 方向放射状迷路装置（型番：MR-10）を使用した。

#### 2-1-4. 迷路装置におけるマウス行動判定基準

マウスの迷路学習の効果を判定するために以下の 5 項目を検討した。

- ①総時間… [餌を 3 つ食べ終えるまでの時間（最大 10 分）]
- ②成功数…（10 分間で食べた餌の数）
- ③総試行数…（入ったアームの総数）
- ④誤試行数…（餌のないアームに侵入した数、餌があるのに食べずに戻った数、餌を食べ残して戻った数）
- ⑤初期正試行割合…（開始してから初めて間違えるまでに食べた餌の数の割合）

#### 2-1-5. 実習用器具

本実習実験では行動解析用の録画装置は用いず、実習参加学生の動物行動の観察力を養うため、手動による記録操作を取り入れた。8 方向放射状迷路記録用紙（図 1）、ストップウォッチ、鉛筆、マイクロスパーテルを使用した。薬物投与用に 1 mL 注射筒と 26 G 注射針（TERUMO, Tokyo, Japan）を用いた。

#### 2-1-6. 使用薬物

スコポラミン誘発健忘動物はアルツハイマー病様モデ

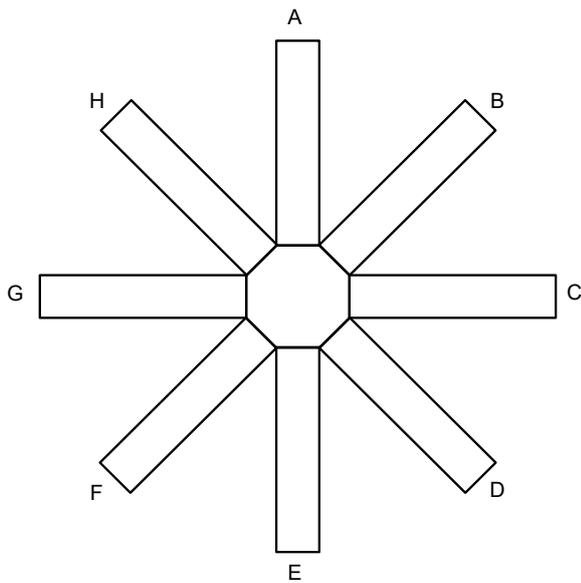


図1 8方向放射状迷路記録用マップ

実習実験参加学生は、迷路にマウス投入後10分間、またはマウスが迷路内の報酬を食べきるまでの間、マウスの行動を観察し、その行動を手動で8方向放射状迷路記録用紙に記録した。

ル動物として様々な実験に使用されている<sup>7-9)</sup>。学習・記憶に対するスコポラミン誘発健忘の検討のため、スコポラミン臭化水素酸塩三水合物99% (ACROS, NJ, USA) を生理食塩水 (大塚製薬株式会社, Tokyo, Japan) で溶解し、マウスに6 mg/kg濃度で皮下投与を行った。また、対照群として同量の生理食塩水を皮下投与した。絶食マウスに対する報酬はチーズ (雪印メグミルク, Tokyo, Japan) を用いた。一試行毎の8方向放射状迷路装置の掃除には消毒用アルコール (富士フィルム和光純薬工業株式会社, Osaka, Japan) を用いた。

#### 2-1-7. 動物倫理

「動物の愛護及び管理に関する法律」, 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」, 「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」に則して作製された「鈴鹿医療科学大学動物実験指針」に従い動物実験を実施した。また、本実習項目を施行するにあたって、実習計画を申請した担当教員は鈴鹿医療科学大学動物実験倫理委員会が定める講習を受講しており実験許可を得ている。そして、学生も鈴鹿医療科学大学動物実験倫理委員会が定める実験動物の教育訓練を受講している。

#### 2-1-8. 実習手順

【Step1】8方向放射状迷路を設置し各アームにAからHまでの条件づけを行った。そして、8本のアームの先端のうち3箇所 (B, E, H) の餌皿に2 mm<sup>2</sup>大の餌をおいた。前日から24時間絶食絶水をしたマウスを迷路中央部にAの方向を向く様に静置し、観察を開始した。一試行は3箇所の餌を全て食べた時か、または10分間経過した時点で終了とし、餌にたどり着いた時間、試みたアームの順と回数等を記録用紙 (図1) に記録した。薬物投与予定群と対照予定群のマウス各々に計2回8方向放射状迷路試験を行った。また、1試行後には毎回糞尿やフェロモンによるマーキングを消去するため、消毒用アルコールを用いて清掃を行った。

【Step2】薬物投与群にはスコポラミン6 mg/kg, 対照群には生理食塩水を同量皮下注射し、投与10分後に上述同様の8方向放射状迷路試験を行った。また、薬物投与群と対照群のマウス各々に計3回試験を行った (図2)。

#### 2-1-9. 統計解析

測定結果は、平均値±標準誤差として標記し、一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。ANOVAで有意となった数値について、Tukey testにより対照群に対する有意差検定を行った。

### 2-2. 口頭発表

実習結果の共有と結果に対する議論とプレゼンテーション技術の養成のため口頭発表を各班に行った。発表内容は実習目的・方法・結果・考察で構成され、結果はグラフや表提示した (5分)。発表資料はA4用紙10枚以内でまとめた (図2)。

### 2-3. 口頭試問

口頭試問は実験結果、考察、背景に対する理解と知識を評価する目的で学生個人々人に行った。口頭試問では、実験の目的・方法、実験の結果の考察、そして実習項目に関連する知識 (薬物の作用機序、実験原理、病態) を尋ねた。口頭試問は25分間行った (図2)。

## 2-4. 導入講義とまとめ講義

薬理・動態学実習において各項目の開始時に実習範囲内の必要な知識、言葉の定義、背景について導入講義を行った。その後、実習目的の説明と実験手技の説明を行い、実験結果についての考察注意点を講義した。学生には実験結果を収集後に各々で考察を行うことを指示した。その考察に関してはレポート記載の上、教員が通読し学生評価に活用した。しかしながら、得られた結果に対しての学生の考察が正しくなされているかどうかは定かではない。そこで我々は、最後にまとめ講義の時間をもうけて、各班から得られた結果を集計し、その結果からできる考察について学生に提示した。

## 3. 実習実験の結果

本実習実験はマウスの 8 方向放射状迷路の学習（餌の探索・位置記憶などの学習過程）観察を主とした Step1 とその学習に対するスコボラミンの薬効観察を主とした

Step2 の 2 段階で構成された。

Step1 の総時間を 1 回目と 2 回目とで比較すると、1 回目では総時間が 600 秒中  $242.5 \pm 14.2$  秒かかるのに対して、2 回目では  $159.8 \pm 10.8$  秒にまで有意に減少した（図 3a）。一試行間中 10 分間で、1 回目と 2 回目ではほとんどのマウスが 3 回成功したが、成功数は、1 回目で  $2.85 \pm 0.05$  回、2 回目で  $2.98 \pm 0.01$  回と有意に上昇した（図 3b）。総試行数は、1 回目で  $17.44 \pm 1.09$  回、2 回目で  $13.86 \pm 0.80$  回と有意に減少した（図 3c）。誤試行数も 1 回目で  $14.68 \pm 1.10$  回、2 回目で  $10.88 \pm 0.81$  回と有意に減少した（図 3d）。全てのマウスが初期正試行を 3 回成功した場合の延べ数 360 回に対する初期正試行の延べ数の割合は、1 回目で 10.28%、2 回目で 15.83% と有意ではなかったが上昇する傾向が見られた（図 3e）。

Step2 について、薬物が総時間に与える影響を検討したところ、対照群で 1 回目から 3 回目の間で有意な変化は観察されなかった（1 回目： $185.37 \pm 18.96$  秒、2 回目： $158.23 \pm 15.72$  秒、3 回目  $174.00 \pm 17.80$  秒）。対

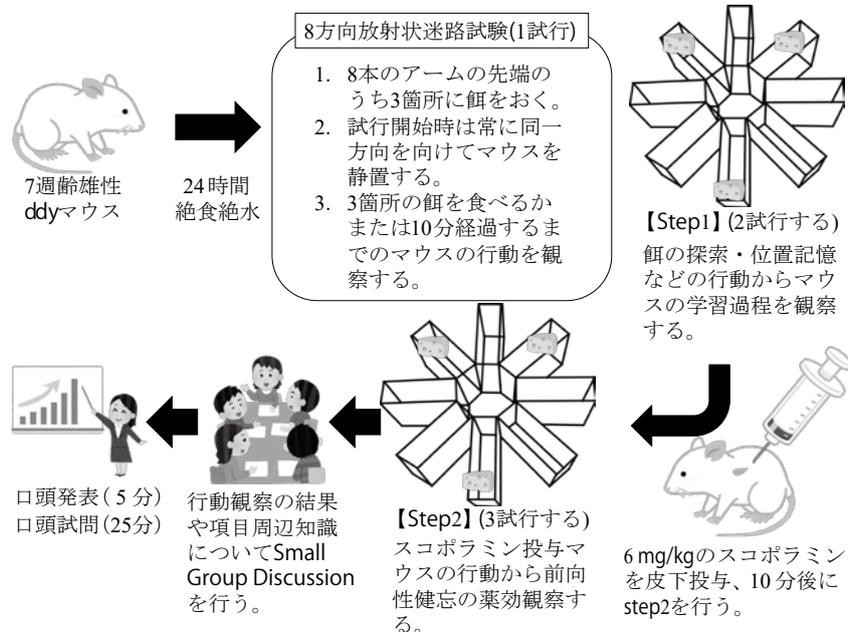


図 2 実験手順の模式図

24 時間絶食絶水したマウスを改定型 8 方向放射状迷路試験に用いた。マウスの摂餌行動や餌探索行動を指標に学習過程を観察する Step1 と投与薬物の影響を観察する Step2 を行なった。行動観察の結果や実習項目周辺知識について small group discussion を行った後、口頭試問と口頭発表を行なった。

照群とスコポラミン投与群で比較したところ、いずれの回でもスコポラミン投与群では総時間数が有意に上昇した(1回目: 322.90 ± 26.0 秒, 2回目: 388.45 ± 27.79 秒, 3回目 447.17 ± 26.92 秒)。1回目と3回目のスコポラミン投与群を比較したところ、総時間数は3回目でも有意に上昇した(図 4a)。総試行数の対照群で1回目: 11.27 ± 0.74 回, 2回目: 10.97 ± 0.78 回, 3回目 10.75 ± 0.79 回であったのに対し、スコポラミン投与群では1回目: 20.88 ± 2.45 回, 2回目: 26.82 ± 2.98 回, 3回目 29.03 ± 3.06 回といずれの回でも有意に上昇した(図 4c)。誤試行数の対照群は1回目: 8.37 ± 0.74 回, 2回目: 8.07 ± 0.80 回, 3回目 7.78 ± 0.80 回であったのに対し、スコポラミン投与群では1回目: 18.47 ± 2.52 回, 2回目: 24.92 ± 3.05 回, 3回目 27.52 ± 3.12 回といずれの回でも有意に上昇した(図 4d)。スコポラミン投与が成功数に与える影響を検討したところ、対照群では1回目2回目3回目の間で有意な変化は観察されなかった(1回目: 2.88 ± 0.06 回, 2回目: 2.93 ± 0.05 回, 3回目 2.97 ± 0.03 回)。しかし、スコポラミン投与群では試行回数が増

加すると試行間で有意な減少が観察された(1回目: 2.38 ± 0.19 回, 2回目: 1.90 ± 0.17 回, 3回目 1.35 ± 0.18 回)。また、対照群とスコポラミン投与群との間で比較したところ、いずれの回でもスコポラミン投与群では成功数が有意に減少した(図 4b)。Step2の初期正試行割合は、全てのマウスが初期正試行を3回ずつ成功した場合の延べ数 180 回に対する初期正試行の延べ数を算出した。Step2の初期正試行割合は、対照群では1回目: 13.9%, 2回目: 12.2%, 3回目 10.6%と減少傾向を示した。また、スコポラミン投与群では1回目: 8.9%, 2回目: 11.7%, 3回目 7.2%と試行2回目に初期正試行割合が上昇したものの、対照群と比較して、有意な変化は観察されなかった(図 4e)。

## 4. ルーブリック評価表

### 4-1. 口頭発表のルーブリック評価

ルーブリック評価について口頭発表前に評価項目につ

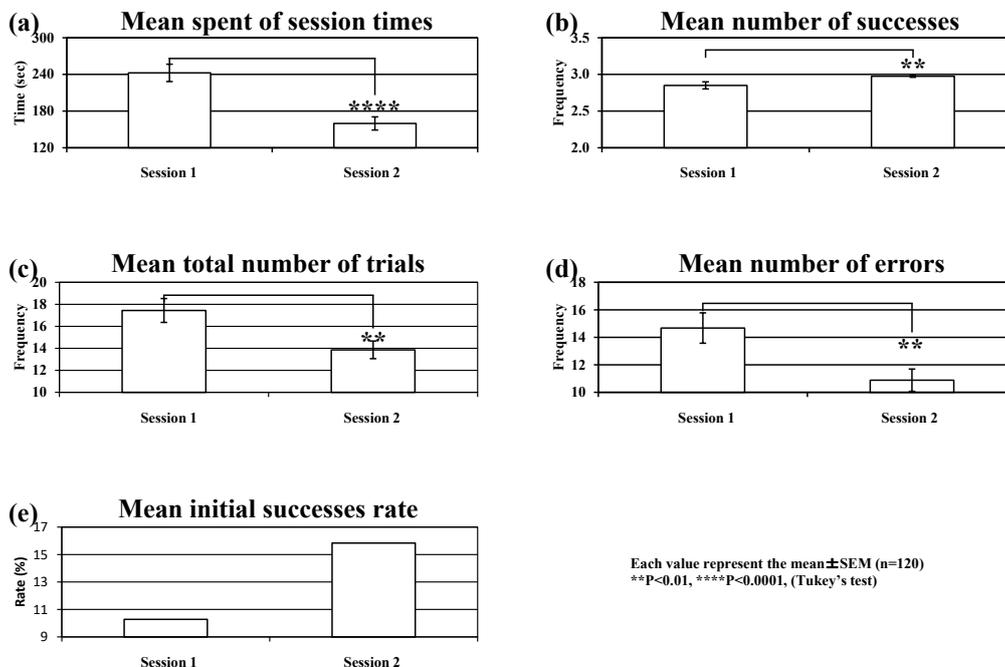


図3 Step1の4年分の結果

平成28年度から令和元年度までの4年間にStep1で使用されたマウス120匹分の行動実験結果。また、初期正試行の割合については、全てのマウスが初期正試行を3回ずつ成功した場合の延べ数360回を分母とし、実際のマウスの初期正試行の延べ数を分子として算出している。

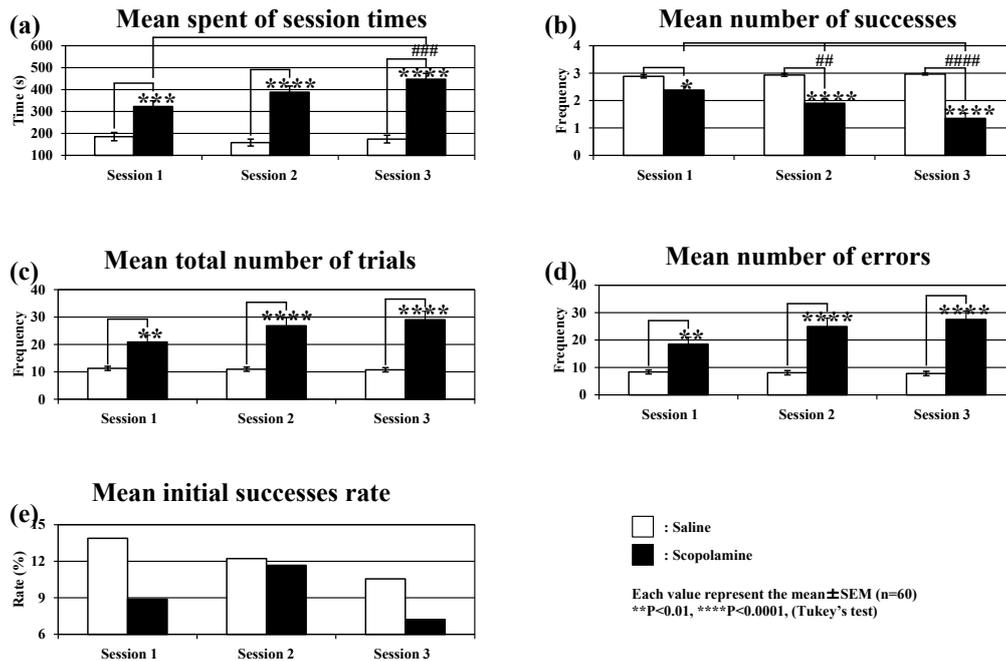


図4 Step2の4年分の結果

平成28年度から令和元年度までの4年間にStep2で使用されたマウス120匹分の行動実験結果。120匹中60匹は対照群として生理食塩水が皮下投与され、残り60匹は薬物投与群としてスコポラミン6 mg/kg量皮下投与された。また、初期正試行の割合については、全てのマウスが初期正試行を3回ずつ成功した場合の延べ数180回を分母とし、実際のマウスの初期正試行の延べ数を分子として算出している。

いて学生開示を行った。プレゼンテーション技術として、優れている、やや優れている、普通、やや劣る、劣る、の5段階を5点満点相当で評価を行った(図5)。5分間を有効に使えたか、発表スライドの構成が論述に即したか、結果が正しく記載され、それについて考察がなされたか、背景を知らない聴講者が理解できる内容になっているかを評価することを学生に説明し、それを評価した。

#### 4-2. 口頭試問のルーブリック評価

実習実験項目の内容は「実験結果に対する考察について論理的に説明することができる(目的・方法・結果を含む)」とした。実験項目の内容理解が結果に対して論理的な考察につながるため、実習項目の理解度と論理性を以下の5段階で評価し、10点満点とした。

- A) 理解し、論理的な説明ができる。また質問に対して発展的な対応ができる。
- B) 理解し、説明できる。また質問に応えることもできる。
- C) 理解し、説明できるが、質問に応えることができない。

D) 理解しているが、説明できない。

E) 理解していないため、説明できない。

実習実験項目の周辺知識は「実習内容の関連知識について説明することができる」とし、その理解度を先述と同様の5段階で評価し、5点満点とし評価した(図5)。口頭発表の評価点(5点満点)と口頭試問の評価点(15点満点)の合計(20点満点)で学生評価を行った(図5)。

#### 5. 考察

一般的に動物実験は他に代替ができない場合に限り行われる手法であり、ヘルシンキ宣言においてはヒトに対する医学研究にとって動物実験の実施を必須条件とはしていない。また、動物実験の結果のヒトへの外挿は種の違いの観点からも問題点が報告されている<sup>10)</sup>。しかしながら、学習・記憶についての基礎研究においては、種の違いを跨いだ類似機構があることが知られており、齧歯類を用いた行動実験から得られる学習・記憶についての結果はヒトへの利用価値が高いと考えられている。この

## 薬理・動態学実習評価表

ルーブリック評価	
・ 項目①を10点満点で評価する。	
・ 項目①は結果についての質問を中心に指名していくが、答えられない学生については目的・方法などに関しての易しい質問を行う。	
・ 項目②③を各5点満点で評価する。	
・ プレゼンテーションは班代表者が5分程度で発表し、班全体の評価とする。	

①実験結果に対する考察について論理的に説明することができる(目的・方法・結果を含む)						
評価	A	B	C	D	E	a 評点(10点満点)
評価基準	理解し、論理的な説明ができる。また質問に対して発展的な対応ができる	理解し、説明できる。また質問に応えることもできる	理解し、説明できるが、質問に応えることができない	理解しているが、説明できない	理解していないため、説明できない	
学籍番号	名前					

②実習内容の関連知識について説明することができる						
評価	A	B	C	D	E	b 評点(5点満点)
評価基準	理解し、論理的な説明ができる。また質問に対して発展的な対応ができる	理解し、説明できる。また質問に応えることもできる	理解し、説明できるが、質問に応えることができない	理解しているが、説明できない	理解していないため、説明できない	
学籍番号	名前					

③プレゼンテーション技術							
評価	A	B	C	D	E	c 評点(5点満点)	総計(20点満点)
評価基準	優れている	やや優れている	普通	やや劣る	劣る		a + b + c
学籍番号	名前						

図5 薬理・動態学実習における口頭発表および口頭質問用ルーブリック評価表

点においては実習のガイダンスや実習項目の初めでも教示しており、実験動物の教育訓練の折にも示している。

小動物を用いた学習・記憶を評価できる実験系として、Y字型迷路試験「短期記憶(作業記憶)」, 受動回避試験「長期記憶(参照記憶)」, 恐怖条件付け文脈学習試験(恐怖記憶), 水探索試験(潜在学習), Morris水迷路試験(空間学習, 空間記憶), 新規物質探索試験(視覚的認知記憶), ロータロット試験(運動記憶)などが知られているが、マウスへの負荷が少ない試験では行動実験から得られる情報が少なく、行動実験から情報を多く得ようとした場合、恐怖や痛みのマウスへの負荷が大きくなる傾向がある。しかしながら、放射状迷路試験はマウスへの負荷を少なくしてマウスの行動から作業記憶と参照記憶の観察することができる優良な行動試験であり学生教育には有用と考えられる。

そこで我々は8方向放射状迷路試験の学生実習への導入のため改定型を考案し、「中枢神経系に作用する薬

物の効果を動物実験で測定できる(技能)」と「中枢神経系疾患の社会生活への影響および薬物治療の重要性について討議する(態度)」の養成に利用した。

従来の一般的な8方向放射状迷路試験の方法では、実験準備段階から実験終了時まで常にマウスの体重を平均体重の85%量になるように食餌制限を行い、次に迷路と報酬の餌の馴化を行う。馴化は8本のアーム全てに報酬となる餌を置き、マウスを迷路内に静置し10~15分間探索活動を数日間繰り返して行う。学習試験では8本のアームの内4本のアームの先端に報酬となる餌を静置し、迷路中央にマウスを常に同じ方向を向くように静置し、マウスが全ての餌を食べ終るかまたは5分経過するまでの行動を観察する。これを1日1~2試行で7~10日間繰り返し学習評価を行う<sup>11,12)</sup>。従来法ではマウスの馴化から学習評価までに約2週間が必要であり、投与薬物の学習評価をこれに加えると、大凡1ヶ月の期間が必要となる大々的な試験である。したがって、学生実習のよ

うな短期間に試験を行わなければいけない条件下では不向きであると考えられていた。しかしながら、平成 28 年度から令和元年度の 4 年間の学生実習の結果を鑑みると、1 日に短縮した改定型 8 方向放射状迷路試験の利用は、マウスへの負荷を少なくしたまま作業記憶や参照記憶を行動から観察できており、また、時間短縮が結果に大きな影響を与えないことが分かる (図 3, 4)。

上述した一般的な 8 方向放射状迷路試験の利点と欠点や、順化から学習評価までを 1 日に収めた改定型の利点と導入意義の説明は実習項目講義で説明している。また合わせて、実験方法 2-1-4 で示した行動解析の判定基準について学生に対して説明し、学生の理解を促してから実習を行なっている。学生の理解度に関しては、実際に口頭試問の際に実験手技についての問も出題する旨の案内をしており、学生の理解度向上の工夫も行なっている。

8 方向放射状迷路方法をマウスの放射状迷路への馴化と学習、そして薬物効果の検討を計 5 回の試行で 3 時間以内に終了する様に改定した。Step1 の総時間、総試行数と誤試行数は、試行 2 回目まで有意に短縮し、マウスの採餌探索活動から、学習効果が観察できた (図 2)。Step1 の過程から、マウスは「すでに選択したアームの記憶」、「チーズを食べてもうチーズがないこと」や、「自身がそのアームのチーズを食べた」といった作業記憶を獲得したことが確認でき、総時間や総試行数が有意に減少し、結果として誤試行数も有意に減少した (図 3)。また、Step1 の 1 試行目でマウスは「チーズのないアーム」や「チーズのあるアーム」の参照記憶を獲得し、総時間、総試行数、誤試行数の有意な減少だけではなく、成功数の有意な上昇や初期正試行割合の顕著な上昇が観察された (図 3)。成功数の有意な上昇からも、迷路や実験環境への馴化が速やかに行われたことが推察された。よって、学生実習の「中枢神経系に作用する薬物の効果を動物実験で測定できる (技能)」の養成のための前段階 (馴化、学習) は、改定型であっても学生は十分に観察しマウスの学習判定が可能であった。

Step2 では、馴化学習を終えたマウスにスコポラミンを投与し、8 方向放射状迷路試験を行う事により、中枢神

経系への薬物の作用とアルツハイマー様症状を観察し測定した。スコポラミン投与群のマウスは、生理食塩水を投与した対照群と比較すると、総時間、総試行数、誤試行数、が 1 試行目から 3 試行目までに渡っていずれの回でも有意に上昇した (図 4)。これは、マウスが馴化学習時に記録・保持した作業記憶や参照記憶を、スコポラミン投与により忘却していると推察した。また、成功数はいずれの試行回においてもスコポラミン投与群が対照群と比較して有意に減少した (図 4)。これも、作業記憶や参照記憶の忘却による行動変化であると推察した。また成功数は試行回が進むにつれて有意に減少し (図 4)、総時間も 1 試行目と 3 試行目との間で有意に上昇したことから、薬物投与後に薬効強度の継時的変化も観察できた。初期正試行割合は 2 群間での顕著な変化は観察されなかったが、どの試行回においても、対照群の方が、スコポラミン投与群よりも高い傾向が観察された。これらのことから、学生実習の「中枢神経系に作用する薬物の効果を動物実験で測定できる (技能)」の養成のための薬物投与による学習への影響は容易に改定型 8 方向放射状迷路試験で観察できた。

「中枢神経系疾患の社会生活への影響および薬物治療の重要性について討議する。(態度)」の養成のために、本実習の実験結果を題材として、学生に課題を与え、各班の small group discussion (SGD) を行っている。これは、8 方向放射状迷路試験の迅速化により試験期間を 1 日に短縮することで、口頭発表準備、自己学習及び実習班内でのグループ学習の時間が確保できたため、SGD が可能となった。そして、本項目での SGD の導入は、8 方向放射状迷路試験を用いた実習実験の目的達成に対する教育的働きかけとして有意な点の 1 つでもある。

SGD では最初に口頭発表者と、「目的スライド」、「実験方法スライド」、「結果スライド」、「考察スライド」それぞれの作成者を決めた。結果とその考察について討論を行い、発表内容の構成をグループで検討している。同時に実習中に提示した口頭試問の範囲で、SGD で想定問題の作成とその周辺知識についてグループ学習を行っている。

SGD には学生の自主性や積極性、そして能動性の養

成が重要となるが、適切な評価が欠けると学生動機の低下が起り、教育的効果が得られなくなる。SGD 中は教員が指導者としての役割を担っているが、過度な干渉を避けて学生の自由な発想を阻害しない様に心がける必要がある。また、1人の教員が複数の班を担当するため、学生の実習態度の評価が疎かになる危険性がある。そこで、口頭発表と口頭試問の評価にルーブリック表を取り入れ学生に提示した(図4)。これにより、学生は評価項目の目標と到達点を明確に理解することができ、学生評価を個別開示する旨を伝え、学生の達成不十分な項目を理解できた。これは教員とその内容の評価に対する学生からの信頼性獲得に役立った。そして学生の評価に対しての不公平感の払拭にも繋がったと考えられた。

これまで長期間を要した8方向放射状迷路試験を1日で終了できる「迅速型」に改定したことで、学習・記憶の三要素(記録・保持・再認)や作業記憶と参照記憶、投与薬物の効果、投与薬物による病態モデルから薬物治療の重要性について、学生がより深く議論しあえるSGDの時間を設けることが可能となった。それだけではなく、これらのチュートリアル教育とそのルーブリック評価の実施により、①動物実験倫理の向上、②CBT、国家試験を意識した知識の醸成およびグループ学習の有用性、③超高齢社会における病態・薬物治療の重要性や問題点の洗い出し、④動物実験技能、⑤傾聴力やディスカッション能力を含むコミュニケーションスキル、⑥プレゼンテーションスキル、⑦理論立てて論述するレポート作成といった能力を学生が効率的に獲得することが期待できる。

## 6. 終わりに

本稿では、改定型8方向放射状迷路試験を用いた実習内容とそこで得られた結果を利用したSGD活動とその評価方法を紹介し、学生が薬学教育モデル・コアカリキュラムで求められる必須能力を効率的に獲得する助けになる可能性について言及した。この実習教育は、薬物を用いた動物実験を通じて、記憶形成のメカニズム(生理学、人体機能学)と薬の作用機序(生化学、薬理学)から病態機序とその薬物治療法(病態学、薬物治療学)を

基に、実践的な実務学習へとつなぐ基礎的知識を包括的に学べることを期待している。学生と教員が真摯に取り組むこの実習教育により、卒業時には国が求めるレベルの質を担保できるものとする。ひいては国民の生命を守る医療従事者として自信を持って本校から社会に送り出せるものと期待する。我々の提供する薬理学教育が、技術の発展によって他に代替されることのない、いつの時代でも必要とされる薬剤師の育成に大いに寄与できれば幸いである。

## 参考文献

- 1) 文部科学省, 薬学教育, 薬学教育モデル・コアカリキュラム—平成25年度改訂版—, 日本, 2013. [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/01\\_d/08091815.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/01_d/08091815.htm)
- 2) 厚生労働省, 薬局薬剤師に関する情報, 関連通知, 薬生総発0402第1号, 日本, 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/000498352.pdf>
- 3) Frey CB and Osborne MA. The future of employment: How susceptible are jobs to computerization? Oxford Martin School Working Paper, Oxford, 2013. <https://www.oxfordmartin.ox.ac.uk/downloads/academic/future-of-employment.pdf>
- 4) Delcourt J, Miller NY, Couzin ID, Garnier S. Methods for the effective study of collective behavior in a radial arm maze. *Behav Res Methods*. 2018; 50(4): 1673-1685.
- 5) Harvey RE, Thompson SM, Sanchez LM, Yoder RM, Clark BJ. Post-training inactivation of the anterior thalamic nuclei impairs spatial performance on the radial arm maze. *Front Neurosci*. 2017; 11:94.
- 6) Levin ED. Psychopharmacological effects in the radial arm maze. *Neurosci Biobehav Rev*. 1988; 12(2): 169-175.
- 7) Chen BH, Park JH, Kim DW, Park J, Choi SY, Kim IH, et al. Melatonin improves cognitive deficits via restoration of cholinergic dysfunction in a mouse model of scopolamine-induced amnesia. *ACS Chem Neurosci*.

- 2017; 9(8): 2016-2024.
- 8) Barber TA, Edris EM, Levinsky PJ, Williams JM, Brouwer AR, Gessay SA. Amelioration of scopolamine-induced amnesia by phosphatidylserine and curcumin in the day-old chick. *Behav Pharmacol*, 2016; 27(6): 536-541.
- 9) Tabari SS, Babri S, Mirzaie F, Farajdokht F, Mohaddes G. Enduring amnesia induced by ICV scopolamine is reversed by sesame oil in male rats. *Acta Cir Bras*. 2016; 31(8): 520-526.
- 10) van der Worp HB, Howells DE, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, et al. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med*. 2010; 7(3): e1000245.
- 11) Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H, Nabeshima T. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in spatial memory formation and maintenance in a radial arm maze test in rats. *J Neurosci*. 2000; 20(18): 7116-7121.
- 12) Nagai T, Kamei H, Dohniwa M, Takayanagi M, Suzuki M, Matsuya T, et al. Involvement of hippocampal extracellular signal-regulated kinase 1/2 in spatial working memory in rats. *Neuroreport*. 2006; 17(13):1453-1457.

# **Educational strategy using the modified eight-arm radial maze test in pharmacology training**

Hiroataka OIKAWA, Takahiko FUJIKAWA, Yoshiki KORiyAMA

Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Suzuka University of Medical Science

**Key words:** modified eight-arm radial maze test, pharmacology training, pharmaceutical education model core curriculum

---

## **Abstract**

The abilities (knowledge, skills, attitudes) are required on graduation from the 6-year course in the Model Core Curriculum for Pharmacy Education (2015, The Pharmaceutical Society of Japan). In order to train the skills of the abilities described above, we modified the eight-arm radial maze test conducted at Suzuka University of Medical Science, Faculty of Pharmaceutical Science, Pharmacology and Dynamics Training I. The modified eight-arm radial maze test is a revised version of the test that normally takes one month, so that it can be completed in one day, and corresponds to the student training curriculum. In this paper, the experimental data obtained in the student training from 2016 to 2019 showed the validity of the modified eight-arm radial maze test. In addition, we would like to introduce the evaluation method of a small group discussion performed based on the results of the modified eight-arm radial maze test. And we mention the possibilities that our practical method will help students efficiently acquire the ability to “read drug treatment effects from information on administered drugs and behavioral observation of living body” and “understand the importance of drug treatment”.

略 歴

**及川 弘崇** (博士 [薬学]) 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 助教

学 歴 :

- 平成 15 年 北陸大学 薬学部 薬学科 卒業
- 17 年 金沢大学大学院 自然科学研究科 生命薬学専攻 博士前期課程 修了
- 20 年 金沢大学大学院 自然科学研究科 生命科学専攻 博士後期課程 修了

職 歴 :

- 平成 18 年 セントルイス大学 医学部 小児科 医療遺伝学講座 ムコ多糖症研究室 (MO, USA) リサーチフェロー
- 22 年 セントルイス大学 医学部 小児科 医療遺伝学講座 ムコ多糖症研究室 (MO, USA) 博士研究員
- 22 年 シンガポール臨床科学研究所 Growth, Development and Metabolism, Neuroepigenetics (Singapore, Singapore) 博士研究員
- 26 年 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 助手
- 28 年 鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科 助教

受賞歴 :

- 平成 18 年 BP/NP 2005 Osaka Outstanding Paper Award
- 18 年 International Society for Neurochemistry Travel Award
- 19 年 International Morquio Organization scholarship
- 20 年 International Morquio Organization scholarship
- 21 年 International Morquio Organization scholarship
- 22 年 International Morquio Organization scholarship
- 24 年 6th annual meeting of the Japanese Society for Epigenetics Travel support grant
- 26 年 日本杜仲研究会第 10 回研究助成 受賞

学会活動等 :

- 日本薬学会 (正会員)
- 日本薬理学会 (学術評議員)
- 日本エピジェネティクス研究会 (正会員)
- International Society for Neurochemistry (正会員)
- Society for Neuroscience (正会員)
- 予防薬理学研究所 (評議員)

主な研究分野：

- (1) 外部環境因子のインプットにより発達する哺乳動物脳の研究  
(Neuroepigenetics, 薬理学, 神経科学, 分子生物学)
- (2) 杜仲葉抽出物の骨関連細胞への影響解析  
(骨薬理学, 分子生物学)
- (3) 個性創発についての研究  
(神経科学, Neuroepigenetics)