



Effects of Dopaminergic Agents on Reversal of Reserpine-Induced Impairment in Conditioned Avoidance Response in Rats

中川, 照丈

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2000-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2397

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002397>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	なか がわ てる たけ 中 川 照 丈	(兵庫県)
博士の専攻 分野の名称	博士(医学)	
学位記番号	博2第1722号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成12年3月1日	
学位論文題目	Effects of Dopaminergic Agents on Reversal of Reserpine-induced Impairment in Conditioned Avoidance Response in Rats (ラットのレスセルピン誘発条件回避反応抑制の回復におよぼすドーパミナージック薬の影響)	
審査委員	主査 教授 岡村 均 教授 寺島俊雄 教授 前田 潔	

論文内容の要旨

Reserpineで治療中の高血圧症の患者がうつ病を誘発することや、逆に、reserpine誘発の体温下降や眼瞼下垂が amitriptyline, imipramine 等の三環系抗うつ薬で拮抗されることから、抗うつ薬の評価に抗 reserpine 試験が良く用いられる。Reserpineは神経化学的には脳内の dopamine, norepinephrine および 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) のモノアミンを枯渇させ、動物に投与すると体温下降や眼瞼下垂を誘発する。三環系抗うつ薬はプレシナプスのモノアミンの再取り込みを阻害する事により、reserpine により減少したモノアミンのシナプス間隙での濃度を上げて、reserpine の作用に拮抗すると考えられている。三環系抗うつ薬の抗うつ作用は従来より serotonin を介すると考えられてきたが、近年、大脳辺縁系の dopamine 機能を強化する事が明らかとなり、また bupropion, nomifensine 等の dopamine 取り込み阻害作用を持った非定型な抗うつ薬が開発されたこと等から、うつ病の病態への dopamine の関係も注目されている。

Reserpine 投与によって誘発されるカタレプシー、筋固縮、無動、振戦の病態は、錐体外路の重要な構成要素である中脳一線条体 dopamine 神経系における dopamine 欠乏が主に関与すると考えられる。では、中脳一前頭皮質および中脳一辺縁 dopamine 神経系における dopamine 枯渇によってもたらされる病態はどの様なものがあるのであろうか？そのひとつに、条件回避反応の異常がある。すなわち、reserpine は dopamine 受容体遮断作用を示す抗精神病薬の chlorpromazine, haloperidol と同様に、能動的あるいは受動的条件回避反応を抑制することがマウス、ラットおよびネコで認められている。この reserpine 誘発能動的条件回避反応抑制は、dopamine の前駆体である L-DOPA やモノアミン遊離作用がある methamphetamine により拮抗される。これらのことから、reserpine 誘発能動的条件回避反応の抑制には dopamine が関与していることは、まず間違いないであろう。しかしながら、今までこの reserpine による学習機能低下の詳細な検討はなされていない。

今回、特異的各種モノアミン作動薬・拮抗薬を用いて、ラットの reserpine 誘発能動的条件回避反応の抑制機序について薬理学的な検討を行った。

[材料および方法]

シャトルボックス法による能動的条件回避反応の条件付けは、5秒間の条件刺激（ブザーによる音刺激）後、10秒間の無条件刺激（電気刺激：DC35V のスクランブルショック）を床のグリッドより与え、条件刺激提示時または無条件刺激提示時にラットがハードルを越えて他方の部屋に移動すれば、いずれの刺激も中止されるようにして行った。条件回避反応の判定は、条件刺激提示時に他方の部屋に移動した場合を回避反応とした。また無条件刺激提示時に他方の部屋に移動した場合（逃避反応）や同じ部屋に10秒以上とどまつた場合を回避反応抑制とした。1試行間隔は50～70秒の間隔で1日20試行の訓練を行った。シャトルボックスの条件刺激と無条件刺激のコントロール、回避反応の判定およびデータの保存の自動制御は、インターフェースボードを介して、パーソナルコンピューターで行った。

実験に先立って6系統のラットを検討した結果、各種中枢神経系作用薬の reserpine 誘発条件回避反応制御におよぼす影響の検討には、我々が他の行動薬理試験や脳波の試験で通常使用している条件回避反応で良い成績を示した10～12週齢の SIC : Wistar 系雄性ラットを選んで用いた。連続した3日間の訓練で回避率が85%以上の条件回避反応を示したラットに reserpine 1 mg/kg を皮下投与（sc）して、その16～18時間後に15試行の回避反応を行い、その回避率が20%以下の動物を使用した。

Reserpine 投与20～23時間後に、各種中枢神経系作用薬を腹腔内投与（ip）皮下投与あるいは経口投与（po）して、20試行の条件回避反応を行わせて、その回避数を求めた。なお、回避反応は腹腔内投与あるいは皮下投与では30分後に、経口投与では60分後に行った。

[結果および考察]

Reserpine 1 mg/kg sc は条件回避反応を抑制したが、スクランブル電気ショックを与えた時の逃避反応を抑制されていなかった。このことから、reserpine の条件回避反応抑制は単純な運動機能の低下ではないと考えられた。Dopamine 取り込み阻害作用が弱い三環系抗うつ薬である amitriptyline 10, 20, 40, 80mg/kg po, imipramine, desipramine, trans-dosulepin および cis-dosulepin のそれぞれ40mg/kg po は、reserpine の条件回避反応抑制に回復作用を示さなかった。抗コリン薬である atropine 40 mg/kg po, serotonin の前駆体である 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) 40mg/kg ip および norepinephrine の前駆体である (+)-threo-dihydroxyphenylserine ((±) threo-DOPS) 200mg/kg po は reserpine の条件回避反応抑制に回復作用を示さなかった。また、抗うつ薬のスクリーニングによく用いられる強制遊泳試験で作用が認められるカルシウム拮抗薬である nimodipine, KP-840, flunarizine のそれぞれ100mg/kg po や、脳賦活作用を有する indeloxazine 80 mg/kg po もまた reserpine 誘発条件回避反応抑制を回復させなかつた。Dopamine 取り込み阻害作用を持つ非定型抗うつ薬である bupropion 40 mg/kg po, nomifensine 10, 20, 40 mg/kg po および抗肥満薬である sibutramine 2.5, 5, 10 mg/kg po は回避率50%以上を示し、顕著に reserpine の条件回避反応抑制を回復させた。また、dopamine 遊離作用を示す methamphetamine 5 mg/kg po, dopamine 前駆体である L-DOPA 200mg/kg po および dopamine D₁/D₂受容体作動薬である apomorphine 0.3 mg/kg sc も回避率50%以上を示し、reserpine 誘発条件回避反応抑制を回復させた。Dopamine 遊離作用を示す amantadine 50, 250 mg/kg po は、reserpine の条件回避反応抑制を回復させたが、回避率は50%以下であった。

代表的な dopamine D₁受容体作動薬である SKF-38393 と dopamine D₂受容体作動薬である quinpirole は、それぞれ10, 30mg/kg ip と 10mg/kg ip 単独投与で reserpine 誘発条件回避反応抑制に統計的に有意な回復作用を示したが、回避率は50%以下であった。しかしながら、単独投与では作用を示さなかつた SKF-38393 1 mg/kg ip と quinpirole 1 mg/kg ip を併用投与した時には、回避率が薬70

%で reserpine 誘発条件回避反応抑制を相乗的に回復させた。

一方、海馬脳波のシータ波は記憶学習に関する海馬長期増強を調節していることが知られている。我々はすでに、reserpine がラット海馬脳波のシータ波の低周波化を示し、ドパミナージック薬がこの低周波化を正常化することを報告している。今回の reserpine の条件回避反応抑制とシータ波の低周波化を回復する薬物はよく相関しており、reserpine 誘発条件回避反応抑制は記憶障害によると考えられた。

以上の結果より、reserpine が枯渇させるモノアミンのなかで、reserpine 誘発条件回避反応抑制にみられる記憶障害は norepinephrine や 5-HT よりもむしろ dopamine の枯渇が関連しており、dopamine D₁ および D₂ 受容体の両方がこの記憶障害に重要な役割を演じていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Reserpine で治療中の高血圧症の患者がうつ病を誘発することや、逆に、reserpine 誘発の体温下降や眼瞼下垂が amitriptyline, imipramine 等の三環系抗うつ薬で拮抗されることから、抗うつ薬の評価に抗 reserpine 試験が良く用いられる。Reserpine 投与によって誘発されるカタレプシー、筋固縮、無動、振戦の病態は、錐体外路の重要な構成要素である中脳一線条体 dopamine（以下 DA と略す）神経系における DA 欠乏が主に関与すると考えられる。では、中脳一前頭皮質および中脳一辺縁 DA 神経系における DA 枯渇によってもたらされた病態はどの様なものがあるのでしょうか？そのひとつに、条件回避反応の異常がある。すなわち、今回、特異的各種モノアミン作動薬・拮抗薬を用いて、ラットの reserpine 誘発能動的条件回避反応の抑制機序について薬理学的な検討を行った。

【材料および方法】

シャトルボックス法による能動的条件回避反応の条件付けは、5秒間の条件刺激（ブザーによる音刺激）後、10秒間の無条件刺激（電気刺激：DC35V のスクランブルショック）を床のグリッドより与え、条件刺激提示時または無条件刺激提示時にラットがハードルを越えて他方の部屋に移動すれば、いずれの刺激も中止されるようにして行った。条件回避反応の判定は条件刺激提示時に他方の部屋に移動した場合を回避反応とした。また、無条件刺激提示時に他方の部屋に移動した場合（逃避反応）や同じ部屋に10秒以上止まった場合を回避反応抑制とした。一試行間隔は50～70秒の間隔で1日20試行の訓練を行った。

【結果および考察】

Reserpine 1 mg/kg sc は条件回避反応を抑制したが、スクランブル電気ショックを与えた時の逃避反応を抑制されていなかった。このことから、reserpine の条件回避反応抑制は単純な運動機能の低下ではないと考えられた。DA 取り込み阻害作用が弱い三環系抗うつ薬である amitriptyline, imipramine, desipramine, trans-dosulepin および cis-dosulepin は、reserpine の条件回避反応抑制に回復作用を示さなかった。抗コリン薬である atropine, serotonin の前駆体である 5-HTP および norepinephrine の前駆体である（±）threo-DOPS は reserpine の条件回避反応抑制に回復作用を示さなかった。また、カルシウム拮抗薬である nimodipine, KP-840, flunarizine や、脳賦活作用を有する indeloxazine もまた reserpine 誘発条件回避反応抑制を回復させなかった。

DA 取り込み阻害作用を持つ非定型抗うつ薬である bupropion, nomifensine および抗肥満薬である

sibutramine は回避率50%以上を示し、顕著に reserpine の条件回避反応抑制を回復させた。また、DA 遊離作用を示す methamphetamine, DA 前駆体である L-DOPA および DA D1/D2 受容体作動薬である apomorphine も回避率50%以上を示し、reserpine 誘発条件回避反応抑制を回復させた。DA 遊離作用を示す amantadine は、reserpine の条件回避反応抑制を回復させたが、回避率は50%以下であった。

DA D1 受容体作動薬である SKF-38393 と DA D2 受容体作動薬である quinpirol は、reserpine 誘発条件回避反応抑制に統計的に有意な回復作用を示したが、回避率は50%以下であった。しかしながら、単独投与では作用を示さなかった。

従来より、海馬脳波のシータ波は記憶学習に関係する海馬長期増強を調節していることが知られている。我々はすでに、reserpine がラット海馬脳波のシータ波の低周波化を示し、DA 作動薬が低周波化を正常化することを報告しており、今回の reserpine の条件回避反応抑制とシータ波の低周波化を回復する薬物はよく相関しており、reserpine 誘発条件回避反応抑制は記憶障害によると考えられる。本研究により、reserpine が枯渇させるモノアミンのなかで、reserpine 誘発条件回避反応抑制にみられる記憶障害は norepinephrine や 5-HT よりもむしろ DA の枯渇が関連しており、D1 および D2 受容体の両方がこの記憶障害に重要な役割を演じていることが示唆された。

本研究は、reserpine 誘発条件回避反応抑制にみられる記憶障害を検索したものであるが、従来ほとんど行われなかった DA 神経伝達がその主役をなすという重要な所見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。