



Title	痙攣または闘争反応におけるマウス個体間の相互関係と薬物の中樞作用
Author(s)	秦, 多恵子
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30454
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	はた 素 多 恵 子
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 2391 号
学位授与の日付	昭和46年9月30日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	痙攣または闘争反応におけるマウス個体間の相互関係と 薬物の中樞作用
論文審査委員	(主査) 教 授 岩田 平太郎
	(副査) 教 授 青沼 繁 教 授 鎌田 皎 教 授 近藤 雅臣

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

実験薬理学の領域では使用動物についてその種類、系統差、個体差、年令、性別、体重の他季節、実験室の温度、湿度または飼育箱などの環境、飼料、管理などがそれぞれ規制されている。しかしこのような厳格な規制を守った実験の場合でも実験成績には、実験者によりあるいは日によりかなりの変動がある。すなわち既知の因子の他にまだ余り研究のなされていない音・光などの影響、バイオリズムによる相異、さらに心理影響などを考慮すべきであると考えられる。エコロジーやバイオニクスなど Behavioral Sciences という名で総称されるインターディシプリナリーな領域ではエコシステムとしてヒトと環境とを相互連関々係の系としてとらえているが、薬理学の領域においても当然そのような考え方が必要である。

薬物とくに向精神薬の作用を調べる場合、その薬物により惹起される動物の行動変化の解析は最も重要な問題である。しかし、個々の実験動物のいろいろな状態変化に関する観察は数多くなされているが、実験動物相互の関係については比較的考慮されていない。実験動物群の構成と薬物の行動に対する効果との関係を考える時、実験動物群のおかれた環境と動物相互の関係はその効果に対する基本的な背景となっていることが考えられる。

このような薬物の中樞作用を変化させる実験動物の情緒的な要因の解析は極めて重要かつ興味のもたれる分野であるが、上述のごとく等閑視されてきた理由は主に方法論的な困難さにあったといえる。

この未開拓ともいえる分野の研究にとって、一つの方法として薬物作用を動物の群集心理学的な方向から解析するという事が考えられる。このような観点から著者は、遺伝的に痙攣を起す病態動物であるE1-マウスの痙攣誘発、ならびに、現在トランキライザーの検定法として広く利用されている正常マウスにおける闘争反応を指標として、動物群集心理学的な手法を向精神薬の作用解析に導入す

る目的で本研究に着手した。

第1章 E1マウスにおける痙攣レベルから見た薬理作用

E1マウスの痙攣誘発のための刺激方法としては、厚紙製平箱上で頻度104 cycle/min、高さ10～15cmの放り上げ運動（振とう刺激）を行なった。振とうは60回を限度とし、雌雄のE1マウスの痙攣誘発に関する相互関係を示す指標として①平均振とう回数（振とう痙攣閾値）、②不発作率、③同調率を設定した。

I E1マウス痙攣誘発の相互関係

E1マウスのみ、またはE1マウスに正常dd系マウスを加えて色々の組合せをつくり、振とうを行なった。

まず振とう痙攣閾値は、E1マウス2匹を一緒に振とうした場合は1匹単独振とうの場合に比べて著しく小さく、また3匹では1,2匹の場合の中間の値となった。このことはE1マウス2匹では痙攣発作が個体から個体へ伝播性がもう1匹加わるにより乱されたと思われる。

また正常マウスと共に振とうした場合にも閾値は小さくなり、しかもその匹数は1匹でも2匹でも差が認められなかった。

次に不発作率は、E1マウスのみの場合、またはdd系マウスを加えた場合のいずれも、3匹同時振とうの際には著明に高かった。

II 痙攣誘発のバイオリズム

E1マウスを1匹ずつ振とうした場合の平均振とう回数は時期により異なっていた。すなわち、E1マウスの痙攣誘発の振とう痙攣閾値には周期4～5ヶ月のバイオリズム的変動が認められた。この場合、マウスの週令による差は認められなかった。

III E1マウス痙攣発症と性差または刺激時刻との関係

E1マウスを1匹あるいは2匹または3匹一緒に振とうした場合の平均振とう回数および不発作率を雌雄別、振とう時刻別に調べた。

その結果、1,2,3匹いずれの場合も雄性より雌性の方が、また朝（午前10時前後）より夕刻（午後5時前後）の方が平均振とう回数が少なく、不発作率も小であった。すなわちE1マウスの痙攣は雄性より雌性の方が、また朝より夕刻の方が起り易かった。また雌雄の閾値の差は朝より夕刻の方が大であった。

IV E1マウス痙攣発症の相互関係と中枢作用薬物

次に①～③の関係を求め、この相互関係を利用して薬物の作用を見ることとした。

① 2匹同時振とうにおける同調率と不発作率

② 2匹同時振とうにおける不発作率と平均振とう回数

③ 1匹の平均振とう回数から2匹のそれを差引いた値と2匹間の同調率

これらの関係を示す点についてそれぞれの正常分範囲を求め、数式化した。

次にE1マウス1匹単独振とうでの平均振とう回数および不発作率に対して影響を与えない量で種々の中枢興奮薬、抑制薬、中枢作用アミノ酸を腹腔内に投与した場合上述の相互関係がどの様に変

化するか検討を行なった。

その結果、各薬物により特徴ある相互関係が得られたが、特に①の関係において DL-amphetamine を投与した場合、2匹の相互関係は正常分布範囲から外へ逸れ、しかも特定の領域に集まり、また GABA では相互関係の移動方向は不定であるが、その移動点は正常分布範囲内の特定の領域に局在した。

③は伝播性の客観化を試みたわけである。DL-amphetamine および vitacampher のみが伝播性増強の方向に、また GABA および GABOB は伝播性阻害の方向に作用した。

第2章 正常マウスの fighting behaviour における個体間相互関係と薬物の作用

I Fighting episodes におよぼす第三者マウスの興奮的影響

Fighting apparatus にほぼ同体重の雄性マウス (dd 系) 2匹を入れ、grid floor に電流 (100 V, 2 mA, 2 cycle / sec) を流すと2匹は咬みあって闘争を始める (fighting episodes)。この際3分間に7回以上の闘争が見られる組だけを実験に供した。(Normal fighting, 以下 NF と略)

著者はこの際闘争現場のすぐ傍に1匹の outsider マウスが居ると fighting episodes が著しく上昇することを新しく見出し、outsider マウスにより fighting episodes が NF に比し 50% 以上上昇した場合、これを positive-fighting (PF) と名付けた。

闘争現場の環境を変えた場合の PF 出現率の変化を調べ、また fighting マウスの outsider マウスへの関心度も求めた (outsider-relation, 局外者関係)。すなわち outsider として ①生きた正常マウス 1, 2, 4, 8, 16 または 38 匹) が闘争現場のすぐ傍に居る場合、②現場から 20 cm 離れたところに居る場合、③ chlorpromazine 投与により自発運動を消失したマウスが傍に居る場合、④傍にマウスの死体を置いた場合、⑤その死体を動かした場合、⑥闘争現場の囲り (1, 2 または 3 面) に鏡を置いた場合について調べた。

その結果、生きた正常マウスが唯1匹、闘争現場のすぐ傍に居る場合に限って PF の出現率は 42.2 % で、他の環境条件の場合はほとんど 0 に近かった。また PF の出現率と関心度は逆相関々係にあった。

これらの事から outsider マウスによる fighting マウスの心理的変動が考えられる。またそれに加えて outsider マウスからも中の fighting マウスに対して心理的に active な影響を与えた事が推定された。

II 第三者マウスの興奮的影響におよぼす薬物の作用

Outsider として闘争現場のすぐ傍に生きた正常マウス 1 匹を置いた場合に PF の見られたマウスの組を選び薬物を腹腔内に投与し、約 60 分後における PF 出現に対する影響を検討した。適用した薬物の量は、マウスの自発運動、電気刺激痙攣、NF のそれぞれに影響を与える最小有効量の $\frac{1}{2}$ 以下とした。薬物投与前の PF 出現率を 100% とし、薬物の PF 出現のみを抑える率を求め、50% 以上の抑制率がある場合に PF 抑制作用があるとした。

その実験成績から被検薬物を次の4つの型に分類した。

1. NF を抑制し、その最小有効量の $\frac{1}{2}$ 以下の量で NF には無効であるが、PF のみを特異的に抑制する薬物 (reserpine, mebutamate, chlordiazepoxide, phenobarital, diphenylhydantoin, imid-

azole acetic acid, GABOB, S-GABA)。

2. 1と同じ量でPFを全く抑制しない薬物(chlorpromazine, imipramine, GOBAB, P-GABA)。

3. NFに対して無効であり、自発運動量などに影響を与える最小量の $\frac{1}{2}$ 以下の量でPFを抑制する薬物(GABA)。

4. 3と同じ量でNFのみならずPFにも無効な薬物(DL-amphetamine, diphenhydramine)。

以上のような薬物の分類結果から、第三者マウスにより闘争反応の上昇を起す精神現象は少なくとも興奮類似症状であると考えられる。しかし、その上昇を阻止する薬物量が闘争反応を抑制する量に比しはるかに少ないことは興味深い。

結 論

遺伝性痙攣マウスであるE1-マウスの痙攣誘発ならびに正常マウスにおける fighting behaviour を指標として、マウス個体間の相互関係におよぼす薬物の影響を検討し、次のような結果を得た。尚、薬物は一般薬理作用を示さない程度の量をいずれも腹腔内に投与し、約60分後の成績を調べた。

1. E1-マウス2または3匹を共に振とうした場合、その振とう痙攣閾値は1匹のみの場合に比して小さくなり、とくに2匹において著しかった。

2. E1-マウスの振とう痙攣閾値は dd 系マウスと共に振とうすることにより減少した。

3. E1-マウスの痙攣誘発には周期4～5ヶ月のバイオリズムが認められた。

4. E1-マウスの痙攣は雄性より雌性の方が、また朝より夕刻の方が起り易かった。一方、痙攣閾値の雌雄の差は朝の方がより少なかった。

5. E1-マウス2匹を共に振とうした場合の①同調率と不発作率、②不発作率と平均振とう回数、③1匹の平均振とう回数から2匹のそれを差引いた値と2匹間の同調率の間にはそれぞれ一定の相互関係が認められた。

6. E1-マウスに薬物を前処置し、5の関係を調べたところ、各薬物により特徴のある影響が見られたが、特に①の相互関係は、DL-amphetamine 投与の場合には正常分布範囲外の特定の領域に集まり、GABA投与によっては正常分布範囲外の領域に集まった。

7. 正常マウスの fighting episodes は闘争現場のすぐ傍に1匹の生きた正常マウスが居る場合に著しく上昇した(positive-fighting)。この outsider が複数になったり、自発運動消失マウスや死亡マウスの場合には positive-fighting は認められなかった。

8. 闘争マウスに微量の薬物を前処置して positive-fighting 出現への影響を調べたところ、今迄になされているのとは異なった分類結果となった。

論文の審査結果の要旨

本論文は、薬物の中樞作用を変化させる実験動物の情緒的な要因について解析を加えんとしたもの

でEL-マウスにおける痙攣レベルから見た薬理作用と正常マウスの闘争反応における個体相互関係と薬物の作用について実験を行ない、薬物をその作用様式から分類を行なったもので、薬学博士の学位の授与に値する論文である。