Osaka University Knowledge Archive

Title	脳内GABA作動性神経系の機能並びにBenzodiazepine系薬物の作用部位に関する研究
Author(s)	松井, 嘉樹
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32425
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【6】

氏名・(本籍)	松井嘉樹
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4677 号
学位授与の日付	昭和54年6月26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	**脳内GABA作動性神経系の機能並びにBenzodiazepine系薬物の作用部位に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 岩田平太郎 (副査) 教授 上原喜八郎　教授 青沼　繁　教授 近藤　雅臣

論文内容の要旨

緒　言

マイナートランキライザーと呼ばれるBenzodiazepine系薬物は，抗不安作用，抗痙レン作用，静隠作用など，種々の作用を有し，又，実験動物の行動に対して，静隠作用や催眠作用などの抑制効果と，排徊運動の増加やAmphetamineの作用の増強などの興奮効果とを示すことが知られている。

一方，電気生理学的，或いは，生化学的研究により，Benzodiazepine系薬物の多くの作用は脳内GABA作動性神経系の機能を亢進することにより生じると考えられている。

そこで，脳内各部位のGABA系の機能を亢進した時の行動変化を検討することにより，Benzodiazepine系薬物の有する，興奮と抑制の両効果の作用機作が明らかになるのではないかと考え，本実験に着手した。

本　論

第1章　Gabaculineの脳内GABA含量とGABA-Transaminase活性に対する作用

GABA系の機能を亢進させる手段として，GABAレセプターの刺激とGABA分解酵素であるGABA-Transaminase(GABA-T)の阻害が考えられる。レセプターの刺激に関してはMuscimolが特異的な刺激剤として知られている。一方，従来のGABA-T阻害剤は，特異性が低く，他の酵素をも阻害することが知られている。

そこで，in vitroの実験で，特異的に，且つ非可逆的にGABA-Tを阻害することが認められたGabaculineをin vivoの実験に使用出来るかどうかを検討した。

マウスの脳室内に0.1～2μgのGabaculineを注入すると，脳内GABA-T活性は著じるしく阻害

され脳内GABA 含量はすみやかに増加し，1日後に於いても，高いGABA 含量が認められた。

Gabaculine を腹腔内に投与した場合も，同様の変化が認められた。

以上より，Gabaculine の使用により，GABA-T を阻害し長時間に亘って脳内GABA を増加しうることが示された。

第2章　黒質内GABA 系の機能亢進に依る行動変化

GABA は中枢神経系に於いて抑制性の伝達物質と考えられている。そして，脳内の黒質，淡蒼球，尾状核，側座核，扁桃核では，行動に対して重要な役割を果しているDopamine(DA)作動性神経系との相互作用が存在することが知られている。そこで先ず，DA 系に対する抑制が詳しく調べられている黒質のGABA 系について検討を加えた。

Gabaculine 80ng をラットの黒質に注入すると黒質のGABA 含量は増加し，sniffing やheadmovement などの興奮性の行動が生じた。

この行動はGABA レセプター阻害剤であるPicrotoxin を黒質に注入することに依り抑制された。更に，黒質近辺の他の部位にGabaculine を注入しても，興奮性の行動は生じなかったことより，この興奮性の行動は黒質のGABA 系を介して生じていると考えられた。

DA レセプター刺激剤であるApomorphine も同様の興奮を生じるが，Apomorphine と異なり，Gabaculine に依る興奮はHaloperidol（DA レセプター阻害剤）により抑制されにくかった。又，黒質内のGABA 増加は線状体でのDA 代謝を促進した。

これらの実験結果，及び，DA 系に対する黒質GABA 系の抑制作用とを考えると，Gabaculine に依る興奮はDA 系を介していないと考えられた。

以上より，黒質のGABA 系の機能亢進は，興奮性の行動を生じ，これはDA 系を介していないことが示された。

第3章　淡蒼球内GABA 系の機能亢進に依る行動変化

前章に於いてGabaculine を淡蒼球に投与した時，興奮とは逆に運動量の低下が認められたので，抑制性の行動に関して，淡蒼球，及びその周辺の，側座核，尾状核，扁桃核のGABA 系の機能を検討した。

上記4部位にGABA レセプター刺激剤であるMuscimol100 ng を注入した。淡蒼球への注入は 著じるしい運動量の低下とカタレプシーを生じた。側座核への注入では，運動量が若干低下し，又，尾状核と扁桃核への注入では，運動量の低下もカタレプシーも生じなかった。

淡蒼球でのMuscimol の作用は，Picrotoxin を淡蒼球に注入することにより抑制された。

淡蒼球へのMuscimol 投与は線状体でのDA 代謝を促進した。

この様に淡蒼球GABA 系の機能亢進は，Haloperidol と同様に，DA 系を抑制したかの様な行動，及び，DA 代謝の促進を示したことより，淡蒼球のGABA 系は，DA 系からの情報をDA レセプター以後の過程で阻害し，行動抑制を生じると考えられた。

第4章　Benzodiazepine 系薬物の興奮及び抑制効果の作用部位について

前章までで，黒質と淡蒼球のGABA 系の機能亢進は，それぞれ，興奮と抑制を現わすことが示さ

れたので，Benzodiazepine 系薬物が，これら両GABA 系にどの様な影響を与えるかを検討した。

Benzodiazepine 系薬物として，Nitrazepam，Diazepam，Chlordiazepoxideをラットに前処置すると，Muscimol の黒質投与による興奮性の行動は著じるしく増強された。

同様に，Benzodiazepine 系薬物の前処置により，淡蒼球に投与されたMuscimol のカタレプシー作用も著じるしく増強された。

この様に，Benzodiazepine 系薬物による黒質或いは淡蒼球のGABA 系の増強が示唆され，Benzodiazepine 系薬物の有する興奮及び抑制の両効果の作用機作の一部として，黒質及び淡蒼球のGABA 系の機能亢進が関与していることが考えられた。

結　論

脳内GABA 系の機能亢進に依り，その多くの作用を発現すると考えられているBenzodiazepine系薬物の興奮及び抑制の両効果の作用機作を明らかにするため，脳内各部位のGABA 系の機能を亢進し，行動変化を調べた。

先ず，Gabaculine が脳内GABA 系の機能を亢進させるための有用な試薬となりうることを示し，このGabaculine 及びMuscimol を使って脳内各部位のGABA 系の機能を亢進した。

その結果，黒質GABA 系の機能亢進はDA 系を介さずに興奮性の行動を示すこと，淡蒼球GABA 系の機能亢進は抑制性の行動を示すこと，更に，Benzodiazepine 系薬物は，これらの両部位のGABA 系の機能を増強することが示された。

以上の結果は，Benzodiazepine 系薬物の興奮及び抑制の両作用には，黒質及び淡蒼球のGABA系の機能亢進が関与していることを強く示唆するものである。

論文の審査結果の要旨

本論文はBenzodiazepine 系薬物の興奮及び抑制の両作用には黒質及び淡蒼球のGABA 系の機能亢進が関与していることを示したもので，薬学博士の称号を授与するにふさわしいものである。