

Title	動物の学習行動を指標にした向精神薬評価法に関する研究
Author(s)	岡, 眞
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/32933">http://hdl.handle.net/11094/32933</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	おか 岡	まこと 眞
学位の種類	薬	学 博 士
学位記番号	第	5 0 4 9 号
学位授与の日付	昭和 55 年 8 月 6 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	動物の学習行動を指標にした向精神薬評価法に関する研究	
論文審査委員	(主査) 教授 岩田平太郎	
	(副査) 教授 近藤 雅臣	教授 鎌田 皎 教授 青沼 繁

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 緒 言

1952年、精神分裂病に対する chlorpromazine の有効性が Delay 等<sup>1)</sup> によって見出されて以来、多くの研究機関において向精神開発の試みがなされてきた、前臨床段階における向精神薬スクリーニングテスト<sup>2,3)</sup> の中で、学習行動を指標にしたテストは、行動基線が安定で再現性が高く、また、客観的な指標を提供しうることにより、比較的信頼性の高いテストと考えられている。しかし、学習行動テストには、大がかりな装置と長期間の習得訓練を要することが欠点であり、このようなテストにおける向精神薬の作用の特異性や臨床効果との相関性に関しても十分な研究がなされていない。そこで、簡単な装置で短期間に訓練しうる新しい条件回避スケジュールの確立を試みるとともに、学習行動を指標にした向精神薬評価法の問題点について検討を加えた。

### 本 論

#### 第一章 条件回避反応簡易測定法と既存の条件反応との比較

従来より、operant conditioning chamber におけるレバー押し条件反応<sup>4-7)</sup> や shuttle box における条件回避反応<sup>3,8,9)</sup> が向精神薬の評価法として用いられてきたが、これらの学習行動テストは大がかりな装置と長期間の訓練を要することが欠点である。そこで、簡単な装置で速かに習得されるマウスの条件回避スケジュールを考案し、この条件スケジュールと既存のレバー押し条件スケジュールの習得過程について比較検討を行なった。まず、マウスが背光性という生得的行動を示す<sup>10)</sup> ことに着目し、陰性強化によってマウスを暗い場所から明るい場所へ移動させる条件行動の確立を試みた。互いに移動可能な明暗2つの部屋からなる簡単な実験箱において、暗い部屋に入れられたマウスが5秒以内に

明るい部屋に移動しない場合に、床のグリッドを介して電撃ショックを与えた。このような試行を40—50回連続して行なうことにより、大部分（70—80%）のマウスが、暗い部屋に入れられてから5秒以内に明るい部屋に移動する一方向性回避反応を習得した。この回避反応習得訓練に要する時間は約10—15分であった。次に operant conditioning chamber におけるラットのミルク強化あるいは回避レバー押し行動の習得訓練を行なった。一定のスケジュールの下で十分な訓練を行なうことにより、レバー押し頻度の制御や複雑な高次条件づけが可能であることが確認された。しかし、レバーを1回押すごとにミルクが与えられることを学習させる段階までに約7—15日の訓練を要し、その習得率も低かった。以上のように、今回考案したマウスの条件回避スケジュールは既存の条件スケジュールに比べ容易に習得されることが示された。

## 第二章 条件反応におよぼす向精神薬の影響

今回確立したマウスの条件回避反応に対する向精神薬の作用を検討し、既存のレバー押し条件反応の場合と比較した。まず、回避反応習得が良好で回避率の高い（80%以上）マウスすなわち well-performing mice において、chlorpromazine, perphenazine, haloperidol, trifluoperidol, clothiapine, oxypertine 等の neuroleptics（抗精神病薬）は、逃避反応に影響をおよぼさない用量で選択的に回避反応を抑制した。一方、anxiolytics（抗不安薬）や tricyclic antidepressants（三環系抗うつ薬）では、回避反応は、ほとんど影響をうけないか、あるいは、逃避反応まで減弱する用量ではじめて抑制された。また、回避率の低い（50%以下）poorly-performing mice においては、chloridiazepoxide, diazepam, chlorazepate, meprobamate 等の anxiolytics が回避反応亢進作用を示した。これらの結果は、operant conditioning chamber におけるラットの高頻度のレバー押し反応が neuroleptics により強く抑制され、低頻度のレバー押し反応が anxiolytics で亢進されるという結果と平行していた。従って、マウスにおけるこの簡単な条件回避反応は、既存の条件反応と同様に、向精神薬評価の指標になりうるものと考えられる。

## 第三章 Neuroleptics の条件反応抑制作用におよぼす生体アミン合成阻害薬の影響

一般に、条件回避反応の抑制作用は neuroleptics の特徴的な性質の一つと考えられている<sup>2,3,9)</sup>が、一方、neuroleptics 以外の薬物の中にも同様な作用を示す薬物があることが報告されている<sup>3,5,11)</sup>。そこで、neuroleptics とそれ以外の薬物を作用機構上の相違に基いて区別するために、これらの薬物と  $\alpha$ -methyltyrosine ( $\alpha$ -MT, inhibitor of catecholamine synthesis) あるいは p-chlorophenylalanine (PCPA, inhibitor of serotonin synthesis) 併用投与の効果について比較検討した。まずマウスの回避反応テストにおいて、chlorpromazine, perphenazine, haloperidol, trifluoperidol, clozapine, oxypertine 等の neuroleptics の回避反応抑制作用は、 $\alpha$ -MT (25mg/kg i. p.) を前処置することにより増強され ED50のかなりの低下が認められた。Diazepam, phentolamine, phenoxybenzamine, arecoline, physostigmine, clonidine でも回避反応の抑制が認められたが、これらの薬物の作用は  $\alpha$ -MT 前処置で影響をうけなかった。一方、PCPA (200mg/kg i. p.  $\times$  2) の前処置では、検討したすべての薬物の作用に、ほとんど変化は認められなかった。次に、ラットのミルク強化ならびに回避複合レバー押し反応<sup>6)</sup>においても、neuroleptics の作用が  $\alpha$ -MT により増強され、

それ以外の薬物の作用は影響をうけないことが示された。以上のように、条件反応を抑制する薬物の中で、neuroleptics に属する薬物の作用は  $\alpha$ -MT 併用投与によって増強され、PCPA 併用投与ではほとんど影響をうけなかった。一方、neuroleptics 以外の薬物の作用は、 $\alpha$ -MT でも、PCPA でも、ほとんど影響をうけなかった。

#### 第四章 Anxiolytics の条件反応亢進作用ならびに弁別刺激効果におよぼす GABA 神経系に働く薬物の影響

条件反応亢進作用を示す薬物の中から anxiolytics を選別することを目的として、これらの薬物と GABA 神経系に働く薬物併用投与の影響について比較検討した。まず、マウスの回避反応テストにおいて、diazepamの回避反応亢進作用は aminoxyacetic acid (AOAA, inhibitor of GABA transaminase, 5 mg/kgi. p.) ならびに GABA (5  $\mu$ g i. vent.) により増強され、picrotoxin (GABA receptor antagonist, 2 mg/kg i. p.) ならびに thiosemicarbazide (inhibitor of GABA synthesis, 5 mg/kg i. p.) により拮抗された。Chlordiazepoxide, chlorazepate, meprobamate 等の anxiolytics の作用も AOAA によって増強され、picrotoxin によって拮抗された。Biperidem, methamphetamine, caffeine, morphine でも回避反応亢進作用が認められたが、これらの薬物の作用は AOAA では、ほとんど影響をうけなかった。次に、ラットの phenobarbital 弁別テスト<sup>7)</sup>においても、diazepamの phenobarbital 様弁別反応が AOAA により増強され、picrotoxin によって拮抗されることが示された。以上のように、条件反応を亢進する薬物の中で、anxiolytics の回避反応亢進作用ならびに phenobarbital 様弁別刺激効果には GABA 神経機構の関与が推測され、これらの結果に基いて、anxiolytics をそれ以外の薬物から区別しうる可能性が示唆された。

#### 第五章 Neuroleptics の条件反応抑制用量とカタレプシーならびに眼瞼下垂惹起用量との比較、および臨床用量との平行性

臨床作用スペクトルの異なる8つの neuroleptics の回避反応抑制作用を、錐体外路系副作用との関連性が指摘されているカタレプシー惹起作用<sup>12,13)</sup> ならびに鎮静作用との関連性が指摘されている眼瞼下垂惹起作用<sup>14,15)</sup> と比較した。また、これらの作用を示す neuroleptics の用量と臨床用量との平行性について検討した。まず、各々の neuroleptics について3つの薬理作用を比較した結果、haloperidol, trifluoperidol, perphenazine においては、回避反応抑制作用と同程度の用量でカタレプシー惹起作用が認められたが、眼瞼下垂の惹起にはさらに高用量を要した。一方、chlorprothixene, levomepromazine, clozapine においては、回避反応抑制作用と同程度の用量で眼瞼下垂惹起作用が認められたが、カタレプシーはある程度以上は発現しなかった。次に、これらの薬理作用の ED50を臨床用量と比較した結果、いずれのタイプの neuroleptics においても、回避反応抑制作用を示す用量と臨床用量との間にほぼ平行性が認められた。以上のように、neuroleptics の回避反応抑制作用は、カタレプシー惹起作用や眼瞼下垂惹起作用とは必ずしも相関しなかった。また、3つの薬理作用のうち、回避反応抑制作用を示す薬物の用量が臨床用量と最もよく平行していた。

#### 結 論

習得訓練が容易なマウスの条件回避スケジュールを確立し、このスケジュール下の学習行動が、既

存の条件反応と同様に、向精神薬に高い感受性を有することを示した。また、学習行動に影響をおよぼす薬物の作用機構上の相違に基いて、neuroleptics や anxiolytics を、偽陽性作用を示す他の薬物から識別しうる可能性が示唆された。さらに、回避反応抑制作用を示す neuroleptics の用量は、臨床用量と平行することが示された。これらの結果は、前臨床段階において、作用未知の多くの検体の中から neuroleptics や anxiolytics をスクリーニングする上で役立つものと考えられる。

#### 引用文献

- 1) Delay, J., Deniker, P. and Harl, J.M. : Ann. Med. Psychol., **110**, 112(1952).
- 2) Courvoisier, S., Ducrot, R. and Julou, L. : Psychotropic Drugs, Edited by Garattini, S. and Ghetti, V., p. 373, Elsevier publ. Co., Amsterdam (1957)
- 3) Janssen, P. A. J., Niemegeers, C. J. E. and Schellekens, K. H. L. : Arzneim. -Forsch., **15**, 104 (1965)
- 4) Sidman, M. : J. compphysiol. Psychol., **46**, 253 (1953)
- 5) Heise, G. A. and Boff, E. : Psychopharmacologia, **3**, 264 (1962)
- 6) Molinengo, L. and Ricci-Gamalero, S. : Psychopharmacologia, **24**, 247 (1972)
- 7) Colpaert, F. C., Niemegeers, C. J. E. and Janssen, P. A. J. : Psychopharmacologia, **46**, 169 (1976)
- 8) Ader, R. and Clink, D. W. : J. Pharmacol. exp. Ther., **121**, 144 (1957)
- 9) Jacobsen, E. : Psychotropic drugs, Edited by Garattini, S. and Ghetti, V., p. 119, Elsevier Publ. Co., Amsterdam (1957).
- 10) Jarvik, M. E. and Kopp, R. : Psychol. Rep., **21**, 221 (1967)
- 11) Cook, L. and Weidley, E. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **66**, 740 (1957)
- 12) Morpurgo, C. and Theobald, W. : Psychopharmacologia, **6**, 178 (1964)
- 13) Setler, P., Sarau, H. and McKenzie, G. : Europ. J. Pharmacol., **39**, 117 (1976)
- 14) Tedeschi, D. H. : The Present Status of Psychotropic Drugs, Edited by Cerletti, A. and Bone, F. J., p. 145, Excerpta Medica Found., Amsterdam (1969)
- 15) Janssen, P. A. J. and Van Bever, W. E. M. : Current Development in Psychopharmacology, Edited by Essman, W. B. and Valzelli, L., Vol. 2, p. 167, Spectrum Publ. Inc., New York, Toronto and Sydney (1975)

#### 論文の審査結果の要旨

本論文は訓練が短期間で済むような新しい条件スケジュールを確立し、このスケジュール下の学習行動を指標にして、向精神薬評価法の問題点について検討を加えたもので薬学博士の学位を授与するに値するものである。