Osaka University Knowledge Archive

Title	長期隔離飼育マウスの行動異常発現におけるセロトニン1A受容体の役割に関する薬理学的研究
Author(s)	阪上, 匡紀
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43348
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

【4】

氏　　名	阪上匡紀（さかうえまさき）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　16957　号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	**長期隔離飼育マウスの行動異常発現におけるセロトニン$_{1A}$受容体の役割に関する薬理学的研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　馬場　明道 （副査） 教　授　八木　清仁　　教　授　松田　敏夫　　教　授　東　　純一

論文内容の要旨

セロトニン（5-hydroxytryptamine, 5-HT）は、胃腸管粘膜・血小板だけでなく脳内にも存在し、神経化学伝達物質の一つとして多様な役割を担っている。現在14種類のサブタイプに分類されている5-HT受容体のうち、5-HT$_{1A}$受容体は、そのアゴニストが抗不安様、抗うつ様作用を示し、またベンゾジアゼピン系抗不安薬とは異なり、鎮静・筋弛緩などの副作用を示さないことより、抗不安薬、抗うつ薬の新しいターゲット分子として注目されている。

古くより、雄性のラットあるいはマウスを長期間隔離飼育すると攻撃行動が現れることが知られている。この行動は種々の向精神薬により抑制されることが知られており、5-HT神経系を含むいくつかの神経系が攻撃行動に関わっていることが考えられている。また最近、同様な長期隔離飼育により、精神分裂病患者で見られる聴覚性驚愕反応でのプレパルスインヒビションの低下が見られることが報告された。この病態発現においても5-HT神経系の関与が考えられるが、その詳細、特に5-HT$_{1A}$受容体の関与に関しては不明である。本研究では、精神疾患病態の行動異常発現における5-HT$_{1A}$受容体の役割を追究する目的で、その選択的アゴニストであるMKC-242を用い、長期隔離飼育モデルマウスに対する作用について、行動薬理学的、並びに神経化学的に解析した。

抗精神病様作用の発現における5-HT$_{1A}$受容体の関与を追究するため、聴覚性驚愕反応における長期隔離飼育マウスのプレパルスインヒビション（PPI）に対するMKC-242の作用について検討した。正常マウスのPPIに対してMKC-242は何ら作用を示さなかった。長期隔離飼育によりPPIは有意に減弱した。MKC-242は、隔離飼育により減弱したPPIを有意に回復させた。このMKC-242の作用は、5-HT$_{1A}$受容体アンタゴニストであるWAY100635により拮抗された。以上の成績は、長期隔離飼育マウスで見られるPPIの減弱が5-HT$_{1A}$受容体活性化により回復することを示しており、本モデルマウスの行動異常における5-HT$_{1A}$受容体の関与を示唆している。

隔離飼育により発現するマウス攻撃行動に対する5-HT$_{1A}$受容体アゴニストによる抗攻撃行動の作用機構を追究する目的で、長期隔離飼育マウスの攻撃行動に対するMKC-242の作用、並びにそのメカニズムについて検討した。MKC-242は長期隔離飼育マウスの一般行動にほとんど影響を与えることなく、選択的に攻撃行動を抑制した。MKC-242の攻撃行動抑制作用はWAY100635により拮抗された。また、脳内での5-HT$_{1A}$受容体と5-HT$_{2A}$受容体、及び5-HT神経系とγ-aminobutyric acid（GABA）/ベンゾジアゼピン系の機能的相互作用の報告から、MKC-242の攻撃行動抑制作用における5-HT$_{2A}$受容体、並びにGABA受容体内ベンゾジアゼピン結合部位の関与の可能性について検討した。5-HT$_{2A}$受容体アゴニストであるDOIによる首振り運動は、正常マウスよりも隔離飼育マウスで著明に見られ、

長期隔離飼育により脳内5-HT_{2A}受容体の感受性が高められることが示唆された。また、DOI及び5-HT_{2A}受容体アンタゴニストであるリタンセリンの実験から、5-HT_{2A}受容体が攻撃行動に対して促進的に作用していることが考えられた。以上の成績は、長期隔離飼育マウスの攻撃行動に5-HT_{2A}受容体が関与していることを示している。また、DOI誘発性首振り運動の実験において、5-HT_{1A}受容体の活性化が5-HT_{2A}受容体機能を抑制することを示した。
これらの成績は、MKC-242の攻撃行動抑制作用に、5-HT_{2A}受容体が関与していることを示唆する。一方、MKC-242の攻撃行動抑制作用は、ベンゾジアゼピン受容体アンタゴニストであるフルマゼニルによりほぼ完全に拮抗された。本成績は、MKC-242の攻撃行動抑制作用に、GABA受容体内ベンゾジアゼピン結合部位が関与していることを示唆する。

長期隔離飼育マウスの行動異常発現における脳内モノアミン神経化学伝達物質の役割を追究する目的で、in vivo脳微小透析法を用い、大脳皮質前頭葉におけるモノアミン神経化学伝達物質遊離、並びにそれらに対する MKC−242の作用について検討した。その結果、dopamine (DA)、5−HT、及び noradrenaline 神経系の中で、長期隔離飼育により DA 神経系が特異的に活性化していること、並びに5-HT_{1A}受容体によるモノアミン遊離調節で DA 遊離のみが選択的に低下していることが明らかとなった。長期隔離飼育による攻撃行動発現における DA 系の役割は、非選択的 DA 受容体アゴニストであるアポモルヒネが攻撃行動を抑制するということによっても支持される。以上、長期隔離飼育による大脳皮質前頭葉 DA 神経系の特異的な変化は、中枢モノアミン神経系ネットワークのアンバランスを引き起こし、本モデルマウスの行動異常と密接に関連していると考えられる。また、5-HT_{1A}受容体活性化による DA 遊離機構が減弱することを見出したが、このことは結果としてモノアミン神経系ネットワークのアンバランスを改善させる方向に作用していると考えられる。従って、本研究成果は、長期隔離飼育マウスでの行動異常発現、並びにそれに対する5-HT_{1A}受容体アゴニストの改善作用に対する一つの神経化学的基盤を示している。

論文審査の結果の要旨

本研究は、精神疾患病態の行動異常発現における5-HT_{1A}受容体の役割を追求する目的で、精神疾患のひとつのモデルマウスと考えられる長期隔離飼育マウスを用い、その行動異常に対する5-HT_{1A}受容体アゴニストの作用、並びにその受容体機構について検討したものである。
その結果、以下の知見を明らかにした。
1．5-HT_{1A}受容体活性化により、聴覚性驚愕反応における長期隔離飼育マウスのプレパルスインヒビション減弱が改善すること。
2．5-HT_{1A}受容体活性化による長期隔離飼育マウスの抗攻撃行動の作用機構に、GABA 受容体内ベンゾジアゼピン結合部位、及び5-HT_{2A}受容体が関与していること。
3．長期隔離飼育により、マウス大脳皮質前頭葉 DA 神経活性が特異的に亢進していること。
4．長期隔離飼育により、マウス大脳皮質前頭葉5-HT 及び NA 神経活性やそれらの5-HT_{1A}受容体活性化による遊離調節に影響は見られないこと。
5．長期隔離飼育により、マウス大脳皮質前頭葉において5-HT_{1A}受容体活性化による DA 遊離調節が低下していること。
これらの成果は長期隔離飼育マウスの行動異常に対する5-HT_{1A}受容体の抑制的制御を示すものであり、薬学博士の授与に値する研究であると判断した。