The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Monoamine oxidase A knockout mice exhibit impaired nicotine preference but normal responses to novel stimuli
Author(s)	吾妻, 壮
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48989
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【64】

氏　　名	吾　妻　　壮（あが つま そう）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１６４９　号
学位授与年月日	平成 20 年１月 23 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Monoamine oxidase A knockout mice exhibit impaired nicotine preference but normal responses to novel stimuli （モノアミン酸化酵素Ａノックアウトマウスはニコチン嗜好の障害を示すが、新奇刺激に対する反応は正常である）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　武田　雅俊 （副査） 教　授　森本　兼曇　　教　授　杉田　義郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

ニコチンは嗜癖性が高いが、嗜癖形成性には個人差がある。ニコチン嗜癖を形成する者には、新奇好奇性などの共存性行動特徴を嗜癖形成以前より呈している者がある。嗜癖の本質は、motivational behavior の障害である。Motivational trait の変異が新奇刺激への反応性の変化として現れることもあれば、嗜癖性物質への感受性の高さとして現れることもあるため、遺伝子的差異がこれらの双方のそれぞれに如何に影響を与えるかを調べる必要がある。ニコチンは嗜癖行動を含む様々な行動を媒介する脳内モノアミン・システムに作用すると考えられている。モノアミン酸化酵素 A（MAOA）はモノアミンの酸化的脱アミノ化を媒介する。MAOA 活性に影響を与える MAOA 遺伝子多型が知られており、それによって僅かに上昇した MAOA のレベルとニコチン嗜癖形成性との間に正の相関の可能性が報告されている。MAOA の constitutive な欠損が嗜癖形成性と共存性行動特徴に与える影響は未だ知られていない。本研究では、*Maoa*-KO マウスにおけるニコチン嗜好性及び新奇性反応性を測定することにより、ニコチン嗜癖形成性及び共存性行動特徴に対する MAOA の影響を明らかにすることを目的とした。

〔方法〕

２-４ケ月の、年齢をマッチさせたオスの *Maoa*-KO マウスと WT マウスを用いた。*Maoa*-KO マウスは、C3H/HeOuJ 近交系マウスの、*Maoa* 遺伝子のエキソン２及び３を IFN-β トランス遺伝子で置き換えることにより作成された。まず、ニコチン注射（０、0.1、0.2、0.4、0.8 mg/kg、s.c.）を用いて、Conditioned Place Preference（CPP）テストを行った。表現形の差異がニコチン代謝の差異を反映している可能性を除外するために、両マウスにおけるニコチン注射（0.2 mg/kg、s.c.）後の血中ニコチン濃度、及びその代謝物のコチニン濃度を測定した。次に、ニコチン水溶液（０、3.125、6.25、12.5 or 25 μg/ml）のボトルと水道水のボトルから自由に選択させて経口摂取させる、経口ニコチン摂取テストを 13 日間行った。表現形の差異が味覚の差異を反映している可能性を除外するために、同じ装置を用いて、サッカリンとキニンを用いた味覚嗜好・嫌悪テストを行った。次に、自動計測化されたオープン・フィールドを用いて、locomotor activity を毎日 30 分ずつ、３日間測定した。最後に、ホーム・ケージを加工して作られた装置を用いた、新奇性場所嗜好テストを行った。データ解析は、ANOVA を行い、Newman-Keuls *post hoc* テスト、または Bonferroni's correction を追加した。

〔成績〕

CPP テストでは、0.2 mg/kg において、WT マウスは conditioned place preference を示す一方、*Maoa*-KO マウスは conditioned place aversion を示した。ニコチン注射後の血中ニコチン濃度とコチニン濃度は、WT マウスと *Maoa*-KO マウスで違いはなかった。経口ニコチン摂取テストでは、*Maoa*-KO マウスは WT マウスと比べてニコチン嗜好性が総じて低かった。更にニコチン濃度 12.5 μ g/ml において、WT では経時的にニコチン嗜好性が漸増したが、*Maoa*-KO マウスではその傾向は見られなかった。WT マウスと *Maoa*-KO マウスは同程度にサッカリンを嗜好しキニンを嫌悪した。Locomotor activity テストでは、WT マウスと *Maoa*-KO マウスは最初の 5 分間は同程度の過活動を示したが、*Maoa*-KO マウスはその後の馴化に障害を示した。新奇性場所嗜好テストでは、WT マウスと *Maoa*-KO マウスは、共に新奇の場所を嗜好し、両者の間に違いは見られなかった。

〔総括〕

本研究は、MAOA の constitutive な欠損が、CPP テストにおけるニコチン嗜好から嫌悪への反転、および経口ニコチン嗜好性の低下と関連していることを示した。それはニコチンの代謝、味覚の違いによるものではなかった。更に *Maoa*-KO マウスは、locomotor activity テストにおいて、オープン・フィールドへの馴化の障害を示したが、新奇性反応性、新奇性環境の嗜好性においては障害を示さなかった。本研究は、MAOA 活性のレベルが、ニコチン嗜癖の共存性行動特徴の一つである新奇性反応性に影響を与えることなく、ニコチン嗜癖への感受性に影響を与え得ることを示すことによって、共存性行動特徴に影響を与えることなく嗜癖形成性に影響を与えるような遺伝子の一例を示した。

論文審査の結果の要旨

ニコチン依存症形成には個人差があり、遺伝的要因により左右される。また、ニコチン依存者の行動上の特徴である新しい刺激への高い反応性も、同様に遺伝的要因の影響を受ける。本研究は、ニコチンの効果発現に関与している酵素の一つであるモノアミン酸化酵素 A（MAOA）を生まれつき完全に欠損するマウスを用いて、MAOA 遺伝子とニコチン依存及び関連する行動上の特徴との関係を調べたものである。ニコチン注射実験、ニコチン自由経口摂取実験では、MAOA 欠損マウスにおいてニコチン嗜好性が低下していることを明らかにした。また、マウスの新奇刺激反応性は MAOA 遺伝子欠損によって影響を受けないことを示した。この結果は、MAOA 遺伝子のニコチン依存における選択的役割を示している。本研究は、ニコチン依存の形成機序における MAOA 遺伝子の促進的な関与の仕方を示したものであり、ニコチン依存、及び広く薬物依存形成の機序の解明に役立つものである。よって学位の授与に値するものと判断する。