

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460212

研究課題名(和文)ラット脳内自己刺激行動を用いた動機付け評価モデルの構築

研究課題名(英文)Construction of the experimental model for assessment of motivation using rat intracranial self-stimulation model

研究代表者

千堂 年昭(Toshiaki, Sendo)

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：30437561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳内自己刺激行動と呼ばれる動物の報酬機能を評価する実験手法を応用した動機づけ(意欲)を評価するための行動実験(動物の行動を観察し、薬物投与などの影響を評価する実験)モデルを構築し、薬物の影響を評価しました。その結果、脳内ドーパミン神経が意欲に重要な働きを示し、特に神経から放出されたドーパミンの働きを増幅することが意欲の向上に重要であることを見出しました。また、動機づけ行動を獲得するにあたって、特定の脳領域で神経細胞の活性化が生じている可能性が示唆されました。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we constructed the experimental model using the intracranial self-stimulation to evaluate "motivation" and assessed the impact of drug administration on the motivation. The intracranial self-stimulation behavior is one of the experimental method for the assessment of brain reward function. As a result, it was demonstrated that brain dopamine nerves showed an important role in motivation, and that amplifying the action of dopamine which was released from the nerve terminal would be important in improving motivation. In addition, it was suggested that the brain nerve cell was possibility activated by the acquisition of motivated behavior.

研究分野：臨床薬学

キーワード：脳内自己刺激行動 意欲 Phasic firing

1. 研究開始当初の背景

近年、労働者の精神疾患による意欲や動機づけの減退は、社会的経済損失をもたらし、厚生労働省は精神疾患を5大疾患の1つとして重点的な対策を行うことを表明している。意欲や動機づけの減退は、うつ病や統合失調症等の精神疾患あるいはパーキンソン病に見られる代表的な症状である。最近では、がん患者の闘病意欲の減退が発症後の治療効果や予後に大きく影響をもたらす事が明らかになりつつある。しかしながら、精神疾患の治療において意欲や動機づけの減退の改善を主目的とした治療薬は存在しない。その理由は、労働者の精神的ケアの早急な対応が求められている中、精神疾患の意欲や動機づけ改善を目的とした薬物や意欲の神経メカニズム、そしてその開発に必要な評価系動物モデルが存在しないことによる。

申請者らは、これまでの研究により情動領域の研究で使用されている脳内自己刺激行動と呼ばれる報酬系オペラント行動を用いて、精神疾患の意欲や動機づけの改善を目的とした薬物評価系動物モデルの構築を検討してきた。そこで、Gallistel らが提唱した Runway 法を用いて脳内自己刺激行動における先行 (Priming) 刺激効果を動機づけ行動の一つと考え、それに作用する薬物の評価系モデルの作成を検討した。

2. 研究の目的

(1) 脳内自己刺激行動の Runway 法を用いた意欲や動機づけ評価における薬物作用について、他の情動関連行動における薬物作用との違いを探索する。

(2) 意欲や動機づけに作用する脳内の神経伝達物質および神経機構を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 動機付け効果定量評価モデル動物の作成

Wistar 系雄性ラットの外側視床下部に慢性電極を植え込み、脳内自己刺激行動を示す動物を作成し、本行動を獲得したラットのみ実験動物として用いた。本研究における動機づけの評価には、あらかじめレバーと報酬との関連性を学習させた動物がレバーを探し求める行動を応用した。実験には Runway 装置(図1)を用いた。Priming Box 内にて Priming 刺激を与えた動物を Start Box に入れ、全長 180cm の Runway を走行してゴールレバーにたどり着き、レバーを押して報酬を得るまでの試行を 1 試行とした。運動機能に異常がないことを前提に、報酬獲得欲求が強いほど走行スピードが上昇することは自明であり、Runway の走行スピードを意欲・動機づけの程度として測定した。

申請者のこれまでの研究成果から、Priming 刺激によりラットのゴールレバーに向かって走行するスピードが、刺激回数依存的に上昇することはすでに明らかにしている。したがって、本研究では本行動変化を意欲・動機づけの変化と定義して定量評価した。

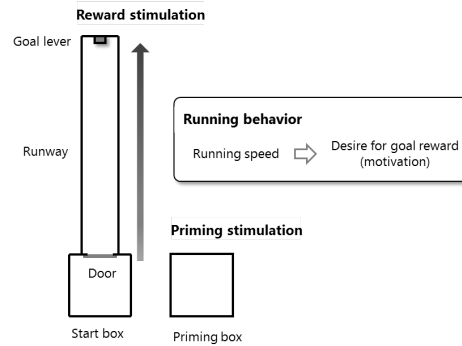


図1: 本研究で用いた意欲の定量評価装置

(2) 各種情動関連行動における薬物作用の評価手法の確立

上述した動機づけ評価において促進あるいは抑制作用を示した薬物について、意欲と関連深い情動である抑うつ様行動に対する作用を評価した。具体的には、本研究分野で一般的に使用されている抗うつ薬のスクリーニング実験手法である強制水泳試験法を用いて実験を行った。まず薬物を処置しない条件で 10 分間の馴化水泳を行い、その 24 時間後に試験薬物を腹腔内投与したのちに 6 分間の本水泳試験を実施した。意欲の促進作用に加えて抗うつ様作用を有すると評価された場合、その薬物は従来の抗うつ作用に加えて意欲を改善する特性を持つことが期待される。また、脳内自己刺激行動の Runway 法は脳内刺激報酬を用いた実験手法である。評価薬物自体が報酬作用を有する場合、動機づけ評価に影響し依存行動を惹起することが懸念されることから、薬物の依存性を評価するために広く用いられている条件づけ場所嗜好行動を用いて評価薬物の依存性を評価する。

(3) 神経伝達物質に関する検討

意欲や動機づけに関与する脳内伝達物質として、これまでの研究により関与が明らかとなったドパミンの神経伝達について行動薬理的検討を行なった。各種ドパミン神経に作用する薬剤を腹腔内投与し、Runway 法や強制水泳試験等の意欲行動における作用を評価することで意欲や抑うつなどの情動に及ぼす脳内ドパミン神経の機能を検証した。

(4) 意欲行動獲得による活性化脳部位の探索

本実験モデルを用いた意欲関連行動における重要な脳神経回路の探索を目的として、本意欲関連行動の獲得によって活性化される脳部位を検討した。本動機づけ行動は脳内自己刺激行動獲得後、5 日間の強化スケジュールによって獲得される。この強化スケジュールを実施する 24 時間前に Bromodeoxyuridin を腹腔内投与し、動機づけ行動の獲得に伴って新生・分化した神経細胞が集積する脳部位を検討した。

4. 研究成果

ドパミン D3 受容体刺激薬であるプラミペ

キゾール (0.1, 0.3 および 0.5 mg/kg) は本研究における意欲行動に対し、用量依存的に低下作用を示した(図 2)。

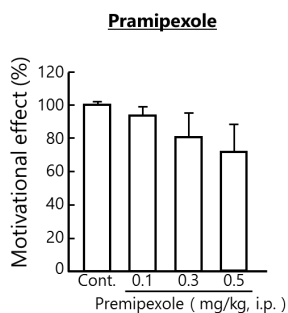


図2: 動機づけ実験モデルに対するドパミン D3 受容体刺激薬(プラミペキゾール)の影響

したがって、受容体刺激薬を用いてドパミン D3 受容体を刺激した場合には報酬獲得意欲を低下させる可能性が示唆された。临床上、プラミペキゾールはうつ病に対する治療効果が報告されている一方で異常賭博などの副作用が報告されている。報酬獲得意欲を評価する本実験モデルにおいてプラミペキゾールは報酬予測に影響を与えることで報酬獲得行動を低下させた可能性がある。また、申請者がこれまでに明らかにしているドパミン D1 受容体刺激薬である SKF38393 および D2 受容体刺激薬であるキンピロールによる報酬獲得行動の低下作用(図 3)を考慮すると、受容体刺激薬を用いたドパミン受容体の刺激は意欲行動を低下させる可能性が考えられた。

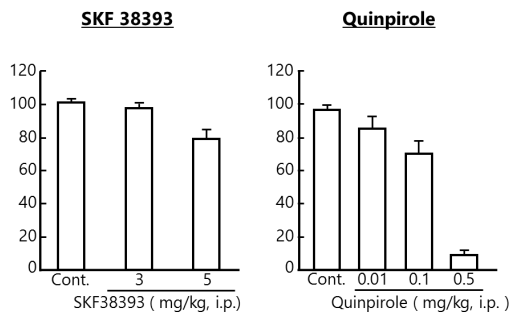


図3: 動機づけ実験モデルにおけるドパミンD1受容体刺激薬(SKF38393)およびD2受容体刺激薬(キンピロール)の影響

一方、ドパミン/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるノミフェンシン(1, 3 および 5 mg/kg)を腹腔内投与した場合、意欲獲得意欲を用量依存的に向上させた(図 4)。さらに、ノミフェンシン 5 mg/kg は単回投与で強制水泳試験法における抗うつ様作用を示した。つまり、神経間隙に放出されたドパミンの再取り込みを抑制し、シナプス伝達を高めた場合には意欲を向上させる可能性が示唆された。また、申請者のこれまでの検討からドパミンの再取り込みを選択的に阻害した場合には薬物依存性行動は認められなかったことから、選択的ドパミン再取り込み阻害

薬は意欲改善作用を有する新規抗うつ薬としてである可能性がある。

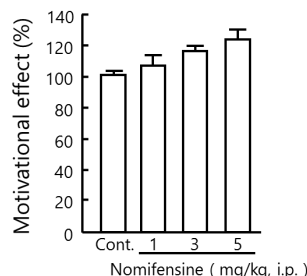


図4: 動機づけ実験モデルにおけるドパミン/ノルアドレナリン再取り込み阻害薬ノミフェンシンの影響

動機づけ行動獲得のための強化スケジュール開始 24 時間前に Bromodeoxyuridine 200 mg/kg を投与した後に動機づけ行動を獲得させ、5 日間の強化スケジュール終了直後にラット脳を灌流固定により摘出し、免疫組織化学的手法により脳内 Bromodeoxyuridine 蓄積部位を検討した結果、腹側被蓋野と側坐核で Bromodeoxyuridine 取り込み細胞の増加が認められた。しかしながら、研究期間の都合上実施例数が少数であり、今後、再現性の検討を含めた追加検討が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Esumi S, Kawasaki Y, Gomita Y, Kitamura Y, Sendo T. Characteristics of the Runway Model of Intracranial Self-stimulation Behavior and Comparison with Other Motivated Behaviors. Acta Med Okayama. 68: 255-262, 2014 (査読あり)

Esumi S., Kawasaki Y., Nakamoto A., Sagara H., Kitamura Y., Gomita Y., Sendo T. : Differential effects of nomifensine and imipramine on motivated behavior in the runway model of intracranial self-stimulation Eur. J. Pharmacol. 720 : 186-191, 2013 (査読あり)

Ezumi S., Sagara H., Nakamoto A., Kawasaki Y., Gomita Y., Sendo T.: Effect of GBR12909 on affective behavior: Distinguishing motivational behavior from antidepressant-like and addiction-like behavior using the runway model of intracranial self-stimulation, Behav. Brain Res. 243:313-321, 2013 (査読あり)

[学会発表](計 1 件)

Satoru Esumi, Yoshihisa Kitamura, Yoichi Kawasaki, Yutaka Gomita, Toshiaki Sendo, Difference on the effect of dopamine uptake inhibitor and dopamine receptor agonist on the motivational behavior using runway model of intracranial self-stimulation behavior of rats,

Neuroscience 2014 (WashingtonD.C.,
USA), 2014年11月15日~11月19日

〔図書〕(計 0 件)

該当なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

該当なし

取得状況(計 0 件)

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

千堂 年昭 (SENDO, Toshiaki)

岡山大学・大学病院・教授

研究者番号：30437561