

機関番号：34519

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790254

研究課題名 (和文) 豊かな生活環境が及ぼすメタンフェタミン依存に対する影響と薬物依存治療の可能性

研究課題名 (英文) Effect of running wheel on methamphetamine abuse in mice: a possible pharmacotherapy for drug abuse by environmental enrichment

研究代表者 北中 順恵 (KITANAKA NOBUE)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：30340954

研究成果の概要 (和文)：覚せい剤メタンフェタミンによる薬物依存状態に、豊かな環境（回転皿）がどのように影響するか、マウスを用いて検討を行った。三日間 ICR マウスに回転皿使用を試みたところ、マウスは日に日に回転皿を回しており、一方で食餌、飲水等に変化はなく、豊かな環境を提供していると判断した。メタンフェタミン投与によりマウスは自発運動量が増加し、依存性が確認されるが、そこに回転皿の直接的影響は確認できなかったが、依存性を消去するためのメタンフェタミン投与休止期間中に回転皿が存在すると依存性の消去促進が確認できた。

研究成果の概要 (英文)：We investigated whether environmental enrichment (i.e. exposure to a running wheel) affected methamphetamine (METH) effects, such as hyperlocomotion and abuse, in mice. Gradually increasing running wheel activity was observed over three consecutive days after exposure to a running wheel with no effects on their food or water intakes. Exposure to the running wheel did not affect METH-induced hyperlocomotion or development of abuse, but the exposure accelerated the extinction of METH abuse.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：薬物治療・トキシコロジー

1. 研究開始当初の背景

覚せい剤をはじめとする依存性を持つ薬物は、断薬の後にも摂取欲求が消えず、またストレスなどの要因から渴望が起こり再摂取してしまう。依存には生物学的な変化、すなわち脳内報酬系がかかわっており、様々な治療法が試みられるが、まだなお断薬するしか方法がない。一方、依存患者において、薬物の

最初の摂取、および継続、再燃にはその生活環境が影響していることが明らかである。治療薬物のみならず、特に豊かな環境が依存性にどのような影響をあたえるか検討を行うことは、依存状態に対する治療に新たな展開を期待させるものである。

2. 研究の目的

マウスにとって豊かな環境といえる、回転皿 (running wheel) を用いた生活環境を作り、その状態とそれ以外の生活環境下で過ごしたマウスを用いて、メタンフェタミン誘導異常行動を行動学的、生物学的に検討を行うことにより、メタンフェタミン依存に影響を与える因子を探る。

3. 研究の方法

(1) まず、無処置マウスの自発行動に対して回転皿がどのような影響を及ぼすか、調べた。マウスは日本 SLC 社から実験開始の少なくとも一週間前に購入・搬入し当該研究室に馴化したものを用いた。マウスは1ケージあたり4-8匹の複数で飼育し、照明は午前7:00から午後7:00まで点灯し、食餌・水は自由に摂取可能とした。測定には、室町機械社製 Supermex を基礎にした水平方向運動量、食餌量、飲水量、食餌箱への接触回数、回転皿の回転数を同時にデータ取得可能な自動運動量測定装置を用いた。この装置により、単独飼育、回転皿存在下における ICR マウスの自発行動について三日間 (一日目午前9:30から三日目午前9:00) 検討を行った。

(2) メタンフェタミンを 1.0 mg/kg 急性投与すると自発運動量が増加する。また 1.0 mg/kg/日、5日間慢性投与により、同用量でも増強した運動量が観察される (=行動感作と呼ばれる)。この行動量の増強と行動感作に対して、回転皿存在下でどのような影響があるか自発運動量測定装置により検討を行った。

(3) メタンフェタミン 0.5 mg/kg/各日、6日間慢性投与により、依存状態が場所嗜好性試験により確認されることが分かっている。この実験系はメタンフェタミン投与前に二日間、各日10分間の実験場所体験期間、メタンフェタミン各日投与の20分間場所体験、およびメタンフェタミン各日体験後の一日間、さらに4日間において5日目の、一日10分実験場所体験を含む。このように作成された依存状態マウスに対して、単頭飼育回転皿非存在下、単頭飼育回転皿存在下、複数飼育回転皿非存在下において生活したマウスが、依存状態に対してどのような違いを見せるか検討を行った (場所体験時間以外三つのグループ群で飼育を行った)。

4. 研究成果

(1) 11-12週齢無処置 ICR マウスの回転皿存在下における自発行動に対して実験した。新規環境下においてマウスは当初30分間程度探索行動を行う。今回は自発運動を検討するため夜間の行動に対する回転皿の効果を見る目的で、のべ三日間のマウスの自発運動を測定した。自動運動量測定装置により、水平方向運動量、食餌量、飲水量、食餌箱への接

触回数、回転皿の回転数のデータを取得し解析を行ったところ、回転皿のない対照マウスは、当初一時間程度自発運動量の増加が見られたが、三日間を通して明時間は基本的に運動量の低下がみられ、食餌・飲水量、食餌箱接触回数すべて暗時間より減少した。そして、一日目から三日目にかけて、運動量は減少し、食餌量は増加するという、一般的なマウスの馴化が確認できた。一方、回転皿の存在下では対照に比べて運動量が増加し、特に明時間における運動量の増加が顕著であった。また回転皿の回転数は馴化するというより、一日目に比べて、三日目において有意に増加した。また逆に、対照と比較して、食餌量、飲水量は変化がないにもかかわらず、食餌箱への接触回数が三日間通して減少しており、回転皿の回転数と負の相関があると思われた。これによりマウスにとって、回転皿を回すこと、および食餌箱に接触することは動機付けされた活動であり、回転皿のほうがより強く動機づけされる活動であると考えられた。また、食餌箱への接触回数は三日間を通して一定であるが、回転皿の回転数は増加していることを考えると、回転皿は強化因子として働いている可能性が示唆された。

(2) メタンフェタミンの 1.0 mg/kg 急性投与を行い回転皿存在下もしくは非存在下で水平運動量および垂直方向 (立ち上がり) の運動量を測定した。メタンフェタミン 1.0 mg/kg により、生理食塩水投与群にくらべ有意に運動量が増加したが、回転皿存在下で三時間測定した水平方向運動量は非存在下に比べ増加傾向が見られたが、有意ではなかった。また、1.0 mg/kg/日、5日間慢性投与により、行動感作は対照マウスと同様に引き起こされたが、回転皿存在下非存在下において有意な変化は見られなかった。したがって、メタンフェタミン急性投与時および、慢性投与後の行動感作発現時の運動量増加において、回転皿の存在は影響を与えなかった。これにより回転皿は長期間 (少なくとも三日間) 体験することにより、マウスの自発運動量に影響を及ぼす可能性が強く示唆された。

(3) 回転皿存在下、非存在下の単頭飼育、および回転皿非存在下の複数飼育を二日間行い、引き続きメタンフェタミン 0.5 mg/kg を用いて場所嗜好性試験を行った。単頭飼育回転皿非存在下、単頭飼育回転皿存在下、複数飼育回転皿非存在下において生活したマウスにおいて、メタンフェタミン 0.5 mg/kg/各日、6日間慢性投与により、依存状態が場所嗜好性試験により、場所嗜好性が確認された。しかし、post-hoc 多重比較検討によると、回転皿非存在下单頭飼育群のみ、生理食塩水に比べて有意な嗜好性は認められなかった。また5日間の休薬期間の後、再び場所嗜好性試験を行い、依存状態の残存程度を測定した

ところ、回転皿存在下、単頭飼育を行ったマウスのみ、有意に依存性が減少した。以上より、マウスに対して回転皿は、一度獲得した依存状態を消去する役割を持つこと示唆した。

(4)2010年に海外のグループで雌性ラットにおいて自己投与コカイン依存の継続に対して回転かごが抑制的に働くという報告がされている。ICRマウスにおいても、回転皿という豊かな環境で生活することは、特に単頭飼育という環境において、自発運動量に影響を与える強力な因子であるということがわかった。また、その状況は依存成立には影響しないが、消去を促進する可能性が示唆されたことは、この環境を人に外挿できれば、依存治療の新たな展開になると期待される。一方で単頭飼育はげっ歯類にとって、依存獲得に影響を与える因子であることも示唆された。今後、本研究において確立した環境スケジュールで、生化学的に脳内モノアミン変化を追求し、行動学的な側面以外からのアプローチでもって、飼育環境の変化が依存獲得および、その持続・消去にどのように関連し得るか検討を行いたいと考える。

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4件)

1. Kitanaka, J., Kitanaka, N., Hall, F. S., Uhl, G. R., Tatsuta, T., Morita, Y., Tanaka, K., Nishiyama, N. and Takemura, M.: Histamine H₃ receptor agonists decrease hypothalamic histamine levels and increase stereotypical biting in mice challenged with methamphetamine. *Neurochem. Res.* In press. 査読有
2. Kitanaka, N., Kitanaka, J., Tatsuta, T., Tanaka, K., Watabe, K., Nishiyama, N., Morita, Y. and Takemura, M.: Withdrawal from fixed-dose injection of methamphetamine decreases cerebral levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and induces the expression of anxiety-related behavior in mice. *Neurochem. Res.* 35(5)749-760 (2010) 査読有
3. Kitanaka, N., Kitanaka, J., Watabe, K. and Takemura M. Low-dose pretreatment with

clorgyline decreases the levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in the striatum and nucleus accumbens and attenuates methamphetamine-induced conditioned place preference in rats. *Neuroscience* 165(4)1370-1376 (2010). 査読有

4. Kitanaka J., Kitanaka N., Tatsuta T., Miyoshi A., Koumoto A., Tanaka K., Nishiyama N., Morita Y., Takemura M.: Pretreatment with L-histidine produces a shift from methamphetamine-induced stereotypical biting to persistent locomotion in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 94(3)464-470 (2010). 査読有

[学会発表] (計6件)

1. 北中順恵, 北中純一, 渡部要, 田中康一, 立田知大, 守田嘉男, 西山信好, 竹村基彦. 回転皿の経験が覚せい剤誘導場所嗜好性に及ぼす影響. 第84回日本薬理学会年会 2011. 3.16-18, 横浜
2. 北中純一, 北中順恵, F. Scott Hall, George R. Uhl, 田中康一, 立田知大, 守田嘉男, 西山信好, 竹村基彦. 視床下部ヒスタミン含量変化と覚せい剤誘発常同嚙み行動の発現頻度との関連性. 第84回日本薬理学会年会 2011. 3.16-18, 横浜
3. 北中純一, 北中順恵, 岡本正幸, 南弘樹, 田中康一, 立田知大, 守田嘉男, 西山信好, 竹村基彦. マウスにおける覚せい剤報酬効果、自発運動量亢進、および常同行為に対するイソリキリチゲニン(甘草フラボノイド)の効果. 第84回日本薬理学会年会 2011. 3.16-18, 横浜
4. 北中純一, 北中順恵, 河本あてな, 三好晶雄, 田中康一, 西山信好, 立田知大, 守田嘉男, 竹村基彦 (2010) マウスにおける覚せい剤誘発常同嚙み行動の調節にヒスタミン神経

系が関与する. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会、9.2-4、神戸

5. 北中順恵, 北中純一, 渡部要, 田中康一, 立田知大, 西山信好, 守田嘉男, 竹村基彦 (2010) マウスにおける覚せい剤処置後の行動および脳内モノアミン含量に対する回転皿の影響. 第33回日本神経科学大会・第53回日本神経化学学会大会・第20回日本神経回路学会大会合同大会、9.2-4、神戸

6. 北中順恵, 北中純一, 渡部要, 立田知大, 田中康一, 西山信好, 守田嘉男, 竹村基彦 (2010) マウスにおける豊かな環境と覚せい剤誘発行動との関連. 第83回日本薬理学会年会, 3.16-18, 大阪.

[図書] (計1件)

(1) Kitanaka, J., Kitanaka, N. and Takemura, M. Sequential expression of impaired psychomotor activities in rodents during amphetamine withdrawal. In: Chapter 4. Handbook of Neuropsychiatry Research, (Editor, Davies, RS. ed.), Nova Science Publishers, Inc., New York, 79-90. (2010)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北中 順恵 (KITANAKA NOBUE)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：30340954

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：