

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2010～2012
課題番号：22590135
研究課題名(和文) ラット脳内自己刺激行動を用いた精神疾患治療薬における意欲改善効果の評価
研究課題名(英文) Assessment of motivational effects of psychiatric agents using rat intracranial self-stimulation behavior
研究代表者
千堂 年昭 (SENDO TOSHIAKI)
岡山大学・岡山大学病院・教授
研究者番号：30437561

研究成果の概要(和文)：本研究では、当研究室で開発した実験装置により薬物の意欲への影響を評価し、意欲のメカニズムを解明する基礎データを構築することを目的として研究を実施した。その結果、報酬や気分に関する脳内の神経伝達に使われるドーパミンが重要な役割を示すことが明らかになった。また、薬物依存や抑うつ気分の実験モデルと比較したところ、意欲と薬物依存、抑うつ状態には異なる神経メカニズムが関与している可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we evaluated the motivational effects of drugs using the novel experimental apparatus in order to accumulate the basal data for elucidating the basal data of neural mechanisms of motivation. The results revealed that dopamine, which was used for neurotransmission in the brain and involved in mood and rewards, played an important role. Furthermore, when the effects in the novel motivational model were compared with that of experimental models related to depressed mood and drug dependence, it was showed the possibility that different neural mechanisms are involved in depression, drug dependence and motivation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：行動薬理学、精神科薬理学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：脳内自己刺激行動、強制水泳試験、条件づけ場所嗜好行動、ドーパミン、意欲、GBR12909

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、厚生労働省の重要対策課題の一つとして取り上げられている。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、そしてその開発を目的とした評価系動物モデルが存在しないことによる。

ヒトの動機づけは、生理的動機づけ(食欲など自分の生命を維持するための動機づけ)と社会的動機づけ(目標達成への動機づけなど)に分類される。これらの動機づけのうち、我々の社会生活には社会的動機づけが重要である。現在問題となっている、ヒトの意欲や動機づけ低下をとらえた薬物評価モデルを構築するにあたっては社会的動機づけを反映させたモデルの方が望ましいと考えられる。したがって、より臨床に即したモデルの構築には、ホメオスタシスや性行動以外の別の動機づけ行動を用いる必要があった。そこで申請者は、動機づけに作用する薬物を評価するための動物モデルの行動に、脳内自己刺激行動を用いて実験することを考えた。脳内自己刺激行動は行動に飽和反応(満たされる、飽きる)がないことから、より社会的動機づけに近いモデルと考えられる。申請者らは、脳内自己刺激行動のうち、Run-Way法における先行

(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。この評価系モデルを用いて、臨床的に動機づけ要因に影響を及ぼすとされている抗不安薬のジアゼパム、タバコ煙中のニコチンおよび抗うつ薬のノミフェンシンが報酬に対する動機づけ消失の遅延作用を有することを明らかにしている。

2. 研究の目的

本研究では、脳内自己刺激行動のRun - Way法を用いることにより、薬物の意欲や動機づけ改善作用を定量評価することを可能にし、精神疾患の意欲や動機づけ改善薬の臨床開発を目指した薬物評価系モデルを構築することが主たる目的である。

3. 研究の方法

(1) 動機付け効果定量評価方法の確立

本研究では、まずWistar系雄性ラット(電極挿入術時250-300 g)の脳内、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する。実験には本行動を獲得したラットだけを使用する。脳内自己刺激行動を獲得したラットはレバーによる報酬刺激を求め、本装置内を走行する。ラットを装置内に入れ、レバーを押して報酬刺激を得るまでの走行を1試行とし、走行スピード(cm/sec)を意欲の程度として測定する。薬物投与によって走行スピードが変化した場合、意欲・動機づけに変化が生じていると考えられる。

(2) 神経伝達物質と神経機構の解明

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、ドーパミン及びその受容体の関与について検討を行なう。薬剤を腹腔内投与し、Priming刺激効果ならびにPriming刺激効果消

去過程の走行スピードに及ぼす影響を検討し、意欲や動機づけに及ぼす各種薬剤の効果を検証する。

4. 研究成果

脳内神経終末におけるドーパミン再取り込みを阻害し、脳内ドーパミン量を増加させるGBR12909は走行スピード(つまり動機づけ行動)を用量依存的に増加させ、その増加作用はドーパミン受容体のうち、D2受容体に選択的に作用する薬物であるhaloperidolおよびracloprideの前投与によって有意かつ完全に抑制された。Haloperidolおよびracloprideは単独で投与した場合にも動機づけ行動を低下させた。これらのことから、脳内ドーパミン量の増加は動機づけの促進に働き、ドーパミンの受容体を介した反応であることが明らかになった。しかし、ドーパミン受容体の刺激薬であるSKF38393(D1受容体選択的な刺激薬)およびquinpirole(D2受容体選択的な刺激薬)は、単独で投与した場合および、これらの薬物を同時に投与した場合に動機づけ行動を低下させた。つまり、動機づけの促進作用は、ドーパミン受容体を介して生じる反応であるが、刺激薬を用いた単純な受容体刺激によっては動機づけは促進されないことが明らかになった。この結果は、動機づけに関係する脳内の神経メカニズムについての新たな知見である。

抗うつ薬として用いられているimipramineは動機づけ行動を低下させた。この結果は、動機づけとうつ症状は、情動に関係した精神状態であるが、これらの精神状態を改善するために必要な薬理作用は異なることを示している。

今回、動機づけを改善したGBR12909は薬物依存性行動の指標である条件づけ場所嗜好性を示さなかった。この結果は、脳内ドーパミン

神経が薬物依存に深く関係していることは広く知られているが、選択的にドーパミンを増加させた場合には薬物依存性を起こさない可能性があることを示し、薬物報酬と動機づけを区別する上で有用な知見である。

本研究で得られた結果をまとめた論文はBehavioural Brain Research誌に掲載され、さらに岡山医学会 新見賞に選出された。今後は、本研究により明らかとなった動機づけ行動と、抑うつ関連行動および薬物依存性行動との行動学的違いをより詳細に検討し、脳内の神経反応の違いを明らかにすることで意欲の脳内神経機構の解明に発展させたい。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Esumi 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 Behavioural Brain Research, 査読有, 243, 2013, 313-21

[学会発表] (計 5 件)

- ① 江角 悟, 河崎陽一, 相良英憲, 北村佳久, 松永 尚, 五味田 裕, 千堂年昭, Difference in the effect of Imipramine and GBR12909 on the and the Runway method using priming stimulation effect (PSE) of the intracranial self-stimulation (ICSS) behavior., 第 21 回臨床精神薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011 年 10 月 27-29 日

② 江角 悟, 中本秋彦, 河崎陽一, 松永 尚,
千堂年昭, 脳内自己刺激行動の Runway
法を用いた意欲および動機づけに作用す
る薬物の薬効評価系実験モデルの構築に
関する検討, 第 22 回 霧島神経薬理フォー
ラム, 岡山, 2011 年 8 月 20-22 日

③ 江角 悟, 中本秋彦, 河崎陽一, 松永 尚,
千堂年昭, 脳内自己刺激行動の Runway
法を用いた意欲および動機づけに作用す
る薬物の薬効評価系実験モデルの構築に
関する検討, 創薬・薬理フォーラム, 広
島, 2011 年 8 月 6 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千堂 年昭 (SENDO TOSHIAKI)

岡山大学・岡山大学病院・教授

研究者番号：30437561

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし