

氏名	河崎陽一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3338 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Effect of glutamate receptor antagonists on place aversion induced by naloxone in single-dose morphine-treated rats (モルヒネ単回投与ラットにおけるナロキソン誘発場所嫌悪性試験に対するグルタミン酸受容体の関与)
--------	--

論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 黒田 重利 助教授 横山 正尚
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

近年、薬物依存にグルタミン酸神経系の関与の重要性が解明されてきた。これらの知見から、グルタミン酸神経系は morphine 依存発現機序にも関与していることが示唆される。我々は morphine 単回投与ラットにおけるグルタミン酸受容体拮抗薬による naloxone 誘発場所嫌悪性の変化およびドパミン神経系との相互作用について検討した。

実験に使用した条件付け場所嫌悪装置は各箱の床の条件が異なる2室から成るボックスを用いた。

Naloxone の投与前にグルタミン酸受容体拮抗薬を投与するといずれのグルタミン酸受容体拮抗薬投与においても naloxone 誘発場所嫌悪行動をほぼ用量依存的に有意に抑制した。さらに、haloperidol を投与した結果、いずれも用量依存的に有意にグルタミン酸受容体拮抗薬(MK-801、GYKI52466 および MCPG)の効果を阻害した。

全ての受容体サブタイプを含むグルタミン酸神経系は、morphine 急性依存における禁断症状にみられる精神症状発現に重要な役割を担っていることが示唆された。さらに、グルタミン酸神経系は、ドパミン神経伝達物質と密接に関係していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

薬物依存の脳内機構の研究によって、グルタミン酸神経系の関与が示唆されてきている。本研究では、モルヒネ依存発現機序にグルタミン酸神経系が関与しているかどうかを検討するために、モルヒネ単回投与後ラットにおけるナロキソン誘発性場所嫌悪性行動に対する各種グルタミン酸受容体拮抗薬の効果と、それら効果に対するドパミン受容体拮抗薬の作用が調べられた。その結果、ナロキシソンの投与前に NMDA、AMPA、mGluR の何れの受容体拮抗薬を投与した場合においても、ナロキソン誘発性場所嫌悪性行動は用量依存的に抑制された。さらに、ハロペリドールは、グルタミン酸受容体拮抗薬の効果に拮抗した。以上の結果から、グルタミン酸受容体は、モルヒネ急性依存における禁断症状にみられる精神症状発現に重要な役割を担っていること、グルタミン酸神経系は、ドパミン神経系と密接に関係していることが示唆された。このように、本研究は、モルヒネ急性依存の理解に新しい情報をもたらした。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。