

氏名	石田 茂
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	甲第 4333 号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動に関する行動薬理的ならびに神経薬理学的研究
論文審査委員	教授 川崎 博己 教授 上原 孝 准教授 井上 剛

学位論文内容の要旨

Morphine は、反復投与により慢性依存を引き起こすことは広く知られている。一方、morphine の単回あるいは短期間投与時でも、オピオイド受容体拮抗薬の投与により、急性依存と言われる特徴的な禁断症状が現れる。慢性 morphine 依存に関する多くの研究が精力的に行われてきた反面、急性 morphine 依存を取り巻く神経機構は未だ不明である。急性 morphine 依存発症の根底にある神経メカニズムをより明確にすることは、オピオイドによる禁断症状を軽減し、薬物への渴望を抑える適切な治療方法を見出すために有用である。そこで本研究では、morphine 単回投与後に naloxone を投与することにより誘発される場所嫌悪行動を用いて、急性 morphine 依存の根底にある神経機構を解明することを目的に、行動薬理的ならびに神経薬理学的に検討を行った。第 1 章では、morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動試験法を構築した。Morphine 10 mg/kg の単回投与 24 時間後に naloxone 0.5 mg/kg を投与することにより、1 回の条件付けで場所嫌悪行動が発現した。また、naloxone の用量依存性を検討した結果、場所嫌悪行動を誘発させる naloxone の至適用量は 0.5 mg/kg であることが明らかになった。第 2 章では、本場所嫌悪行動に対する種々薬物の効果を検討した。その結果、本場所嫌悪行動に対する、ドパミン受容体、カンナビノイド CB1 受容体ならびにニコチン受容体の寄与が明らかになった。第 3 章では、第 2 章にて本場所嫌悪行動の抑制作用が認められた nicotine に着目し、その作用機序について検討した。その結果、nicotine は中枢性の $\alpha 7$ ニコチン受容体を介して本場所嫌悪行動抑制作用を示すことが明らかになった。また、nicotine の抑制作用に対するドパミン受容体の関与が示唆された。第 4 章では、nicotine の本場所嫌悪行動抑制作用に関与する脳部位を探索した。その結果、扁桃体中心核が条件付け場所嫌悪性の獲得に対して特異的に重要な役割を果たすことが明らかになった。また、nicotine の本場所嫌悪行動抑制作用は、扁桃体中心核における $\alpha 7$ ニコチン受容体を介したものである可能性が示唆された。第 5 章では、扁桃体中心核へ各種 $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬を直接微量注入したときの本場所嫌悪行動に与える効果について検討した。その結果、微量注入により本場所嫌悪行動は有意に抑制されたことから、nicotine の本場所嫌悪行動抑制効果の作用機序および作用部位として、扁桃体中心核内の $\alpha 7$ ニコチン受容体の関与が示唆された。

本研究より、急性 morphine 依存に対するドパミン受容体、カンナビノイド受容体の関与が明らかになった。また、nicotine は本場所嫌悪行動を抑制し、その作用機序として扁桃体中心核の中枢性 $\alpha 7$ ニコチン受容体を介した神経機構が関与することが示唆された。本研究は、依存性薬物による退薬および禁断に対する薬物療法の開発につながるものであり、ドパミン受容体、カンナビノイド受容体ならびにニコチン受容体を標的とした創薬に対し有益な情報を与えるものである。

論文審査結果の要旨

Morphine は、反復投与により慢性依存を引き起こすことは広く知られているが、morphine の単回あるいは短期間投与時でも、オピオイド受容体拮抗薬の投与により、急性依存と言われる特徴的な禁断症状が現れる。慢性 morphine 依存に関する多くの研究が精力的に行われてきた反面、急性 morphine 依存を取り巻く神経機構は未だ不明である。急性 morphine 依存発症の根底にある神経メカニズムをより明確にすることは、オピオイドによる禁断症状を軽減し、薬物への渴望を抑える適切な治療方法を見出すために有用である。そこで本論文では、morphine 単回投与後に naloxone を投与することにより誘発される場所嫌悪行動を用いて、急性 morphine 依存の根底にある神経機構を解明することを目的に、行動薬理的ならびに神経薬理的に検討を行った。その結果、Morphine 10 mg/kg の単回投与 24 時間後に naloxone 0.5 mg/kg の投与により、1 回の条件付けで場所嫌悪行動が発現した。また、naloxone の用量依存性を検討した結果、場所嫌悪行動を誘発させる naloxone の至適用量は 0.5 mg/kg であることを明らかにした。次に、本場所嫌悪行動に対する種々薬物の効果を検討した結果、本場所嫌悪行動に対する、ドパミン受容体、カンナビノイド CB1 受容体ならびにニコチン受容体の寄与を明らかにした。本場所嫌悪行動の抑制作用が認められた nicotine に着目し、その作用機序について検討した結果、nicotine は中枢性の $\alpha 7$ ニコチン受容体を介して本場所嫌悪行動抑制作用を示すことを明らかにした。また、nicotine の抑制作用に対するドパミン受容体の関与を示唆した。nicotine の本場所嫌悪行動抑制作用に関与する脳部位を探索した結果、扁桃体中心核が条件付け場所嫌悪性の獲得に対して特異的に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、nicotine の本場所嫌悪行動抑制作用は、扁桃体中心核における $\alpha 7$ ニコチン受容体を介したものである可能性を示唆している。扁桃体中心核へ各種 $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬を直接微量注入したときの本場所嫌悪行動に与える効果について検討した結果、微量注入により本場所嫌悪行動は有意に抑制されたことから、nicotine の本場所嫌悪行動抑制効果の作用機序および作用部位として、扁桃体中心核内の $\alpha 7$ ニコチン受容体の関与が示唆された。本研究より、急性 morphine 依存に対するドパミン受容体、カンナビノイド受容体の関与が明らかになった。また、nicotine は本場所嫌悪行動を抑制し、その作用機序として扁桃体中心核の中枢性 $\alpha 7$ ニコチン受容体を介した神経機構が関与することが示唆された。本研究は、依存性薬物による退薬および禁断に対する薬物療法の開発につながるものであり、ドパミン受容体、カンナビノイド受容体ならびにニコチン受容体を標的とした創薬に対し有益な情報を与える有意義な論文で、学位論文に値すると判断した。