

GBR12909 の情動行動への影響：脳内自己刺激行動の Runway 法を用いた動機付け行動と、抗うつ様行動および依存様行動の区別

江角 悟^{a*}, 相良 英憲^b, 中本 秋彦^a, 河崎 陽一^a, 五味田 裕^c, 千堂 年昭^a

^a岡山大学病院 薬剤部, ^b松山大学薬学部 医薬情報解析学, ^c就実大学薬学部

キーワード：intracranial self-stimulation, GBR12909, motivation, depression, addiction

Effect of GBR12909 on affective behavior : Distinguishing motivational behavior from antidepressant-like and addiction-like behavior using the runway model of intracranial self-stimulation

Satoru Ezumi^{a*}, Hidenori Sagara^b, Akihiko Nakamoto^a, Yoichi Kawasaki^a, Yutaka Gomita^c, Toshiaki Sendo^a

^aDepartment of Pharmacy, Okayama University Hospital, ^bDepartment of Pharmaceutical Information Sciences, Matsuyama University, ^cSchool of Pharmacy, Shujitsu University

はじめに

意欲や動機づけの低下はうつ病の中核的な症状の一つであり、報酬に対する動機づけには脳内側坐核領域のドーパミン神経伝達の変化が関与していることが知られている¹⁻⁴。また、抗うつ薬治療に反応しないうつ病に対しドーパミン神経に作用する薬物が抗うつ作用を示すこと^{5,6}を考え合わせると、ドーパミン神経作用薬は動機づけへの作用を介して抗うつ作用を示す可能性が考えられる。一方、ドーパミンは脳内報酬系神経回路に深く関与していることから、薬物報酬に基づく依存性行動との関連性も指摘されている⁷。依存性を有する薬

物は、薬物自体が報酬作用を有することから、依存性薬物によって動機づけ行動が促進された場合、ラットの内的動機づけが向上しているのか薬物の報酬作用により動機づけが向上しているのか判別が難しい。以上のことから、動機づけをこれらの情動から分離し、動機づけに特異的な神経メカニズムを解明するためには、動機づけ行動だけでなく抑うつ関連行動および薬物依存性行動などの関連した情動行動について一連の研究を行い、比較検討する必要があると考えられる。

本研究では、選択的ドーパミン取り込み阻害薬であるGBR12909の作用を中心として、動機づけの行動薬理学モデルにおけるドーパミン神経作用薬の作用について評価し、さらに動機づけ行動、抑うつ関連行動、依存性行動における行動薬理学的特性について検討を行った⁸。

平成25年 8 月受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話：086-235-7650 FAX：086-235-7650

E-mail：ezumi-s@cc.okayama-u.ac.jp

プロフィール



江角 悟

昭和58年生まれ

平成19年 3 月 岡山大学薬学部総合薬学科卒業

平成19年 4 月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士前期課程入学

平成21年 3 月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士前期課程修了

平成21年 4 月 岡山大学病院 薬剤部 薬剤師

平成22年 4 月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成25年 3 月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

現在に至る

動機づけの行動薬理学モデルの構築

我々はこれまでに、脳内内側前脳束の脳内自己刺激行動を応用した runway ICSS model における先行刺激 (priming 刺激) 効果が動物の動機づけ評価に有用であることを明らかにしている⁹⁾。すなわち、ラットは runway 実験装置 (図 1 A) におけるレバー報酬 (脳内への電氣的な快刺激) を学習すると、装置内の start box から goal lever に向けて走行するようになる。Priming 刺激はこの走行スピードを調節することから、レバー報酬に対する動機づけを変化させることで走行スピードを調節すると考えられる (図 1 B)。

動機づけ行動に対するドパミン神経の関与

Runway ICSS model を用いてドパミン神経に作用する薬物の影響について検討を行った。ドパミン取り込み阻害薬の GBR12909 は走行スピードを上昇させ (図 2 A), その走行スピード上昇はドパミン受容体拮抗薬の前投与によって有意に抑制された (図 2 B)。したがって、runway ICSS model における動機づけの上

昇には脳内ドパミン濃度の上昇およびドパミン受容体を介した神経伝達が関与していることが示唆された。報酬刺激および報酬を予報する合図 (cue) 刺激の提示によって脳内側坐核におけるドパミン濃度が上昇すること^{3,4)}から、GBR12909 はドパミンの取り込みを阻害し刺激の提示によるドパミン上昇を増大させることで動機づけを促進したと考えられる。さらに、本研究で用いた haloperidol および raclopride の用量は自発運動量に影響を与えないこと¹⁰⁻¹³⁾から、GBR12909 による走行スピードの上昇は単純な自発運動量の変化に基づいた行動変化ではないことが示された。

一方、ドパミン D1 および D2 受容体作動薬を投与した場合には走行スピードは低下し、単純にドパミン受容体の刺激が動機づけ促進作用をもたらすのではないことが明らかになった (図 2 C, D)。すなわち、ドパミン取り込み阻害薬による内因性ドパミン濃度の上昇と、ドパミン受容体作動薬によるドパミン受容体の刺激では動機づけに与える影響が異なる可能性が考えられた。動機づけの向上にはドパミン神経伝達を含む複雑な神経メカニズムが関与していると考えられ、今

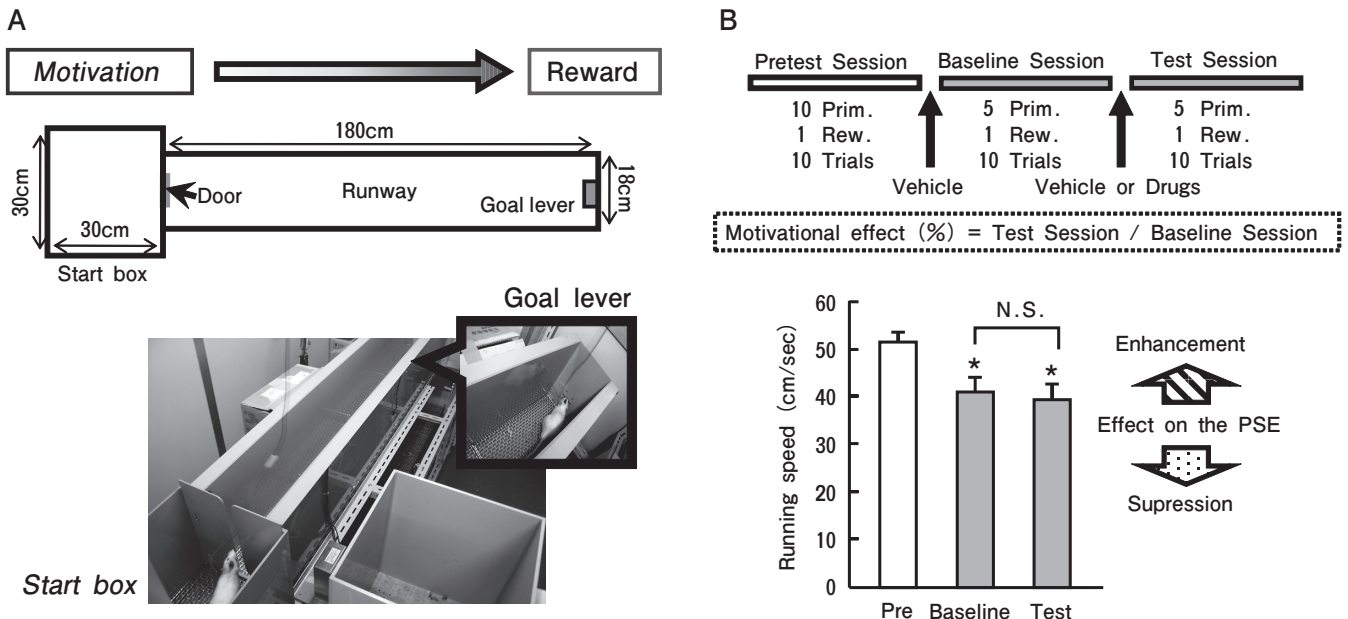


図 1 Runway 装置を用いた動機づけの評価法

A: Runway 装置と動機づけの概念. 上部には Runway 装置の概略図, 下部には装置の写真を示している. Runway 終末部の Goal lever と電気刺激報酬 (Reward) の関係と, 装置の構造を学習したラットは報酬に対する動機づけ (Motivation) を生じ, Start box から走行してレバーを押すようになる. B: Runway 装置を用いた実験スケジュール. Priming 刺激はラットの報酬に対する動機づけを調節する刺激であるため, Priming 刺激を10回 (10 Prim.) 与えている場合と比較して5回 (5 Prim.) しか与えない条件では報酬に対する動機づけは低下し, 走行スピードは低下する (グラフの Pre と, Baseline および Test との比較). 一方, Priming 刺激回数と同じである Baseline と Test では走行スピードに違いはなく, 施行の前後効果は認められない. Test の前に動機づけに影響を与える薬物を投与すると, Baseline と比較して走行スピードが上昇あるいは低下すると考えられる. (転載許諾を得て文献 8 より改変引用)

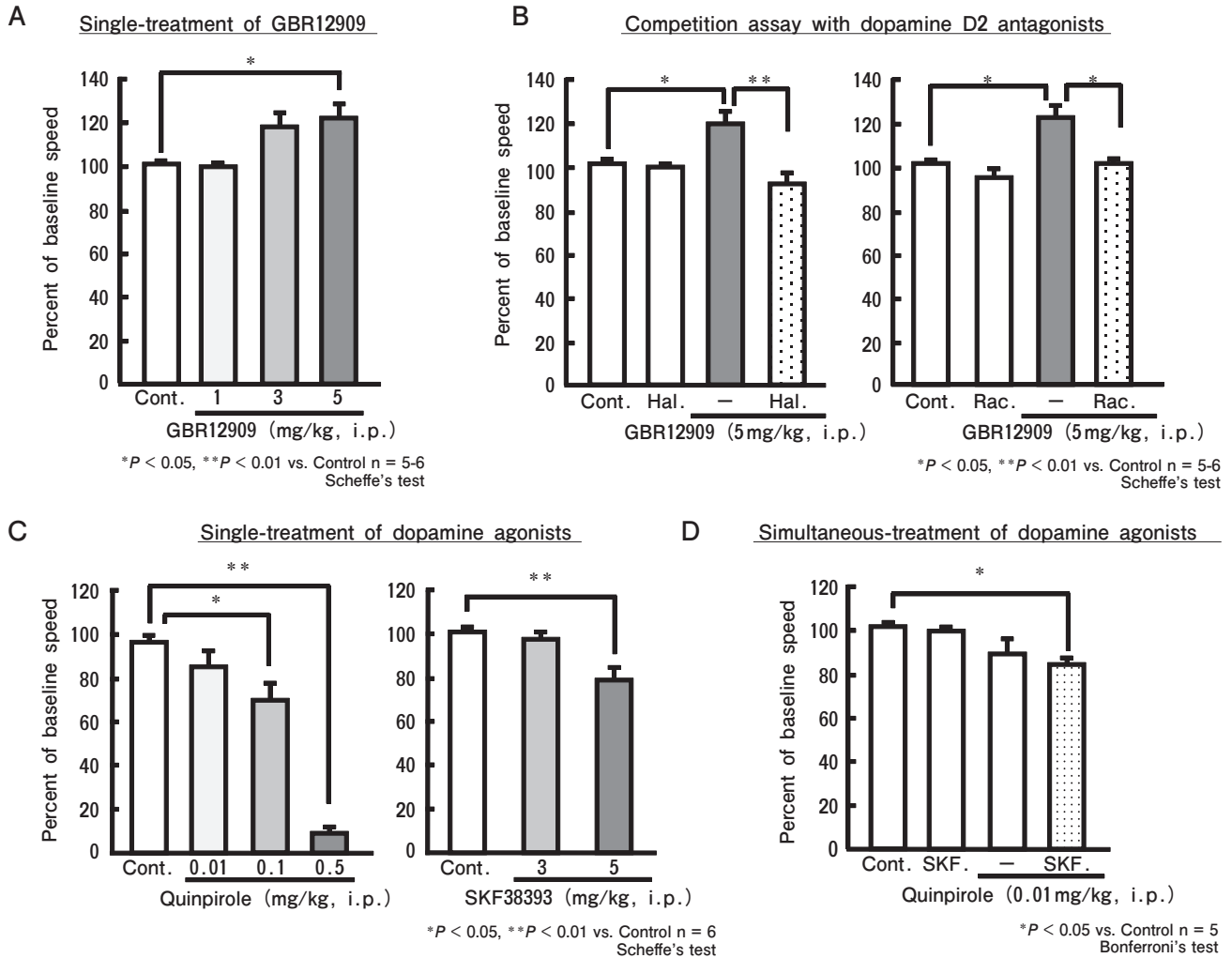


図2 Runway ICSS modelにおけるドパミン神経作用薬の影響

A：GBR12909は用量依存的に動機づけを促進した。B：GBR12909による動機づけの促進はドパミンD2受容体拮抗薬であるhaloperidol (Hal.) および raclopride (Rac.) の無作用量によって有意に抑制された。C：ドパミンD2受容体作動薬である Quinpirole およびD1受容体作動薬のSKF38393を単独投与した場合、どちらの投与によっても動機づけは用量依存的に低下した。D：Quinpirole およびSKF38393 (SKF.) の無作用量を同時に投与した場合、動機づけは相加的に低下した。(転載許諾を得て文献8より改変引用)

後さらなる研究が必要である。

動機づけ行動と抑うつ関連行動および薬物依存性行動における行動薬理学的相違点

動機づけ行動を向上させた GBR12909は抗うつ薬のイミプラミンと同様、抗うつ薬のスクリーニング試験法である強制水泳試験における抗うつ様作用を示した(図3A)。一方で、三環系抗うつ薬のイミプラミンはrunway ICSS modelにおける動機づけ行動を改善せず、逆に低下させた(図3B)。脳内自己刺激行動における反応低下はうつ病における興味や喜びの低下を表現すること¹⁴⁾から、runway ICSS modelは抑うつ情動

のうち動機づけの低下を特にあらわした行動モデルであり、runway ICSS modelと強制水泳試験の併用は動機づけ促進作用を併せ持つ抗うつ薬の探索に有用な可能性が考えられた。

GBR12909は薬物依存性の指標として用いられる条件付け場所嗜好行動において、場所嗜好性を示さなかった(図3C)。本研究で陽性対照として用いたニコチンは、runway ICSS modelにおける動機づけ行動を促進することはこれまでの研究で明らかになっている¹⁵⁾。つまり、動機づけ行動を促進する薬物であっても薬物依存性を惹起せず、依存行動と動機づけ行動には異なる神経メカニズムが存在することが示唆された。

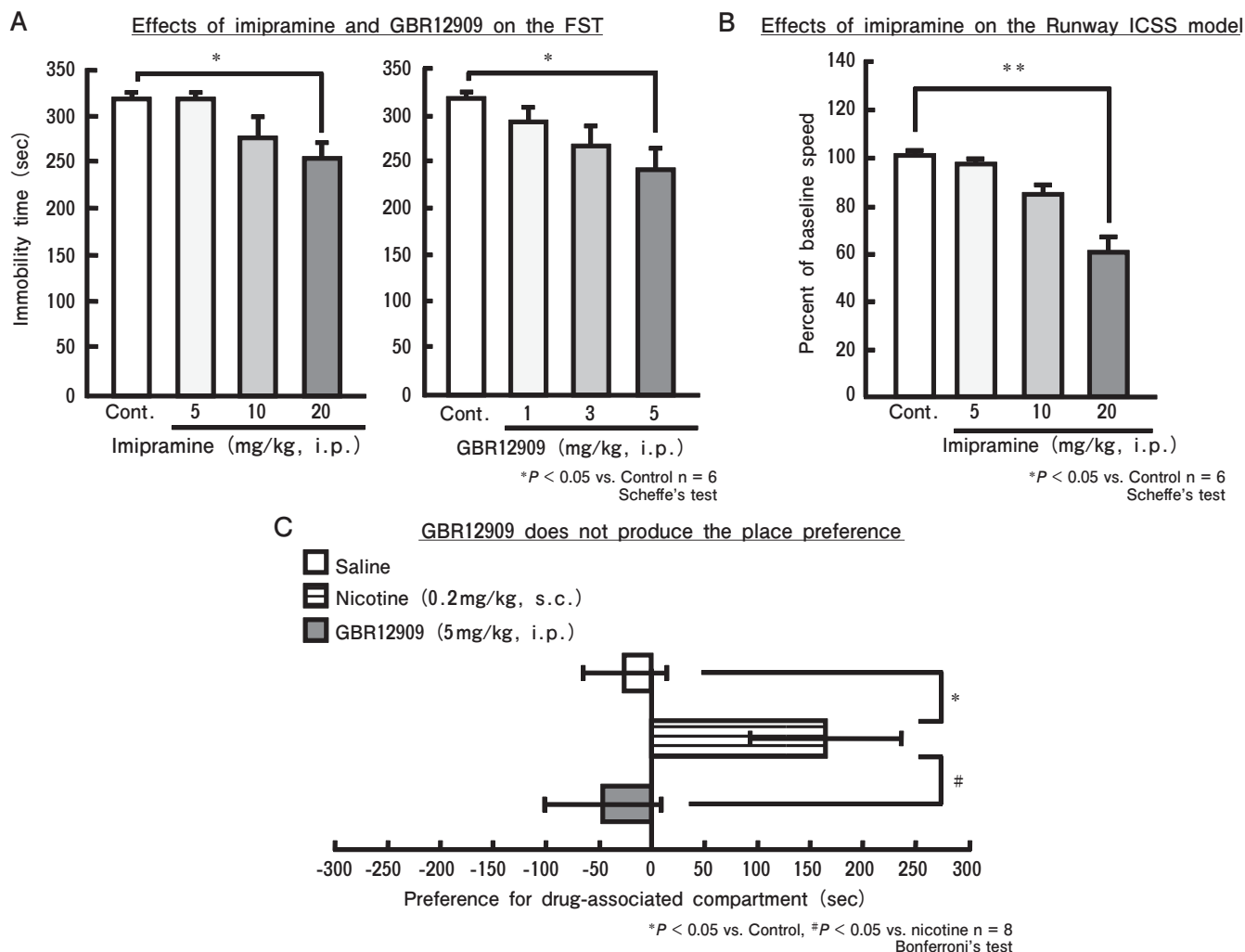


図3 動機づけ、抑うつおよび薬物依存に関連した行動薬理モデルにおける作用の比較
 A：GBR12909は抗うつ薬である Imipramine と同様に不動時間を短縮し、抗うつ様作用を示した。B：Imipramine は Runway ICSS model における動機づけを低下させた。C：依存性薬物である Nicotine を陽性対照とした条件付け場所嗜好行動では、GBR12909は薬物関連区画の滞在時間に影響を与えず、GBR12909は場所嗜好性を誘導しない（報酬作用のない）薬物であることが示された。（転載許諾を得て文献8より改変引用）

おわりに

本研究により、動機づけ行動である runway ICSS model には報酬に関連深い神経伝達物質であるドーパミン神経を含む複雑な神経メカニズムが関与することが示唆された。さらに、強制水泳試験や条件付け場所嗜好行動など従来から用いられている行動実験法を用いて比較研究を行うことで、依存行動や抑うつ状態と比較した場合の動機づけ行動における行動薬理学的特性を明らかにした。本研究で明らかとなった結果は動機づけに特異的な神経メカニズム解明のための基盤データとなり、意欲の改善を介した精神疾患の新たな治療

薬の開発に発展可能であると考えられる。

文献

- 1) Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE: The role of the brain reward system in depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (2001) 25, 781-823.
- 2) Slattery DA, Markou A, Cryan JF: Evaluation of reward processes in an animal model of depression. Psychopharmacology (Berl) (2007) 190, 555-568.
- 3) Flagel SB, Clark JJ, Robinson TE, Mayo L, Czuj A, Willuhn I, Akers CA, Clinton SM, Phillips PE, Akil H: A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. Nature (2011) 469, 53-57.

- 4) Owesson-White CA, Cheer JF, Beyene M, Carelli RM, Wightman RM : Dynamic changes in accumbens dopamine correlate with learning during intracranial self-stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008) 105, 11957-11962.
- 5) Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D : Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* (2010) 9, 573-580.
- 6) Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, et al. : Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* (2006) 354, 1243-1252.
- 7) Niehaus JL, Cruz-Bermudez ND, Kauer JA : Plasticity of addiction : a mesolimbic dopamine short-circuit. *Am J Addict* (2009) 18, 259-371.
- 8) 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. *Behav Brain Res* (2013) 243, 313-321.
- 9) Sagara H, Sendo T, Gomita Y : Evaluation of motivational effects induced by intracranial self-stimulation behavior. *Acta Med Okayama* (2010) 64, 267-275.
- 10) Carlsson ML, Martin P, Nilsson M, Sorensen SM, Carlsson A, Waters S, Waters N : The 5-HT_{2A} receptor antagonist M100907 is more effective in counteracting NMDA antagonist- than dopamine agonist-induced hyperactivity in mice. *J Neural Transm* (1999) 106, 123-129.
- 11) Lucot JB, Wagner GC, Schuster CR, Seiden LS : The effects of dopaminergic agents on the locomotor activity of rats after high doses of methylamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* (1980) 13, 409-413.
- 12) Mobini S, Chiang TJ, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E : Comparison of the effects of clozapine, haloperidol, chlorpromazine and d-amphetamine on performance on a time-constrained progressive ratio schedule and on locomotor behavior in the rat. *Psychopharmacology* (2000) 152, 47-54.
- 13) Strombom U : Antagonism by haloperidol of locomotor depression induced by small doses of apomorphine. *J Neural Transm* (1977) 40, 191-194.
- 14) Cryan JF, Holmes A : The ascent of mouse : advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev Drug Discov* (2005) 4, 775-790.
- 15) Sagara H, Kitamura Y, Yae T, Shibata K, Suemaru K, Sendo T, Araki H, Gomita Y : Nicotinic acetylcholine alpha4beta2 receptor regulates the motivational effect of intracranial self stimulation behavior in the runway method. *J Pharmacol Sci* (2008) 108, 455-461.