

氏名	金 春 玉
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第 2 7 1 5 号
学位授与の日付	平成 1 6 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Neurochemical and neuroanatomic study on the mechanism underlying naloxone-induced conditioned place aversion in rats undergoing a single morphine exposure (モルヒネ単回投与ラットにおけるナロキソン誘発条件付け場所嫌悪行動機序に関する神経化学的及び神経解剖学的研究)
論文審査委員	教授 川崎 博己    教授 亀井 千晃    教授 成松 鎮雄

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Conditioned place aversion (CPA), a reliable measure to evaluate the aversive consequence of opiate withdrawal, can be elicited in rats by an opiate antagonist 24 h even up to 48 h after a single dose of morphine by that time the agonist effects of morphine have disappeared. The present study investigated the role of the amygdala in this long-lasting adaptational changes in central nervous system produced by acute morphine treatment employing a paradigm of CPA induced by naloxone 24 h following a single morphine exposure (10 mg/kg). Firstly, 0.5 mg/kg was identified to be an appropriate dose for naloxone to induce CPA in morphine-treated rats without producing such an aversion by itself. Subsequent measurement of the alteration in c-Fos expression within the extended amygdala induced by naloxone-precipitated withdrawal showed that the central amygdaloid nucleus (CeA), especially its caudal portion, would play a crucial role in acquisition of CPA. Then, experiments were undertaken to examine the effects of nicotine and several glutamatergic transmission inhibitors on CPA and withdrawal-induced c-Fos expression in the amygdala. The results suggest that although a modulation of nicotine receptors and a glutamatergic mechanism may contribute to withdrawal aversion in acutely dependent rats, the mechanisms of CeA underlying CPA appear not to involve nicotine receptors and the glutamatergic portion. The amygdala may not serve as a specific action site for both nicotine and glutamatergic transmission inhibitors to block the development of CPA. At last, CPA test failed to induce noteworthy alteration in c-Fos labeling within each amygdaloid nucleus examined, suggesting that the amygdala may not involved in expression of CPA.

## 論文審査結果の要旨

条件付け場所嫌悪行動は、オピオイド禁断におけるnegativeな精神状態を評価する指標であり、モルヒネ単回投与24時間、48時間後、アゴニスト作用が既に消失している時に、ナロキソンなどのオピオイド拮抗薬の投与により誘発される。中枢神経系におけるこの長時間にわたる変化の機序について検討を行った。まず、ラットにおいて、モルヒネ10 mg/kg単回投与24時間後、条件付け場所嫌悪行動を誘発するのに適切なナロキシンの用量は0.5 mg/kgであることを確認した。続いて、ナロキソンは用量依存的に条件付け場所嫌悪行動並びに扁桃体中心核において、神経細胞活性化のマーカーとなるc-Fos蛋白の発現を有意に誘発した結果より、扁桃体中心核は場所嫌悪行動の獲得に関与することが示唆された。一方、ナロキシンの前に、ニコチン及びグルタミン酸神経伝達阻害薬の投与により、条件付け場所嫌悪行動が有意に抑制されたことから、この行動の獲得にニコチン受容体及びグルタミン酸神経系が関与することが推察される。しかし、禁断により増加した扁桃体中心核でのc-Fos発現はいずれの薬物によっても抑制されず、逆にさらなる増加の傾向がみられた。これはニコチン及びグルタミン酸神経伝達阻害薬が扁桃体中心核において、禁断により活性化する神経細胞とは異なる細胞群を活性化した可能性が考えられる。条件付け場所嫌悪行動の抑制作用に果たす扁桃体の役割に関して、より一層の研究が必要である。最後に、扁桃体でのc-Fos発現が行動テストによって増加しなかったことから、この行動は扁桃体の活性化により発現するものではない可能性が考えられる。本研究は、薬物依存に関する有意義な論文であり、博士の学位に値すると判断した。