

氏名	竹内 智子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4116 号
学位授与の日付	平成 22 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	高架式十字迷路試験を用いた不安関連行動に対する向精神薬の効果
論文審査委員	教授 亀井 千晃 教授 川崎 博己 准教授 北村 佳久 准教授 伊東 秀之

学位論文内容の要旨

ベンゾジアゼピン系抗不安薬, 睡眠薬および抗うつ薬の不安関連行動に対する効果を, 高架式十字迷路試験のオープンアームでの滞在時間 (%) ならびに進入回数 (%) を用いて検討した。

まず, 高架式十字迷路試験での実験条件の設定を行った。その結果, 高架式十字迷路試験の実験条件は, 照明強度 200 lux, 迷路の高さ 30 cm, 明期の環境下で, 雄性マウスの使用が適していることが明らかとなった。また, 同じ動物の反復試験は不適切なことが判明した。

次に, ベンゾジアゼピン系抗不安薬および睡眠薬の不安関連行動に対する効果を検討した。ベンゾジアゼピン系睡眠薬のトリアゾラム, プロチゾラム, リルマザホンおよびロルメタゼパムは, 抗不安薬のジアゼパムに比べいずれも低用量からオープンアームでの滞在時間および進入回数を有意に増加させた。また, 回転棒試験を用いて, 協調運動に対する各薬物の影響を検討した結果, 得られた ED₅₀ 値は, 高架式十字迷路試験で得られた不安関連行動に有効な ED₅₀ 値よりはるかに高い値を示した。以上の結果より, 今回検討したベンゾジアゼピン系睡眠薬は抗不安作用を示すことが判明し, その抗不安作用は, 筋弛緩作用に起因するものではないことが確認された。

最後に, 抗うつ薬の不安関連行動に対する効果を検討した。三環系抗うつ薬であるイミプラミンならびにアミトリプチリンおよび選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンならびにフルボキサミンは, オープンアームでの滞在時間および進入回数に影響を与えなかった。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるミルナシプランならびにベンラファキシンは, 滞在時間および進入回数を有意に増加させた。また, 迷路上での移動距離を測定した結果, 三環系抗うつ薬ならびに選択的セロトニン再取り込み阻害薬は, 迷路上の移動距離に影響を与えなかった。一方, ベンゾジアゼピン系抗不安薬ならびにセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬は, 移動距離を有意に増加させた。さらに, ホームケージを用いて自発運動量を測定した結果, 今回実験に使用したベンゾジアゼピン系抗不安薬および抗うつ薬は, いずれも自発運動量を増加させなかった。

以上の成績より, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬は不安関連行動を抑制するのに対し, 三環系抗うつ薬ならびに選択的セロトニン再取り込み阻害薬は, 不安関連行動に対して効果を示さないことが明らかとなった。さらに, オープンアームでの移動距離の増加は, 不安関連行動の抑制と関連することが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、マウスの高架式十字迷路試験を用いて、ベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠薬および抗うつ薬の不安関連行動に対する効果を明らかにする目的で行われた。

その結果、ベンゾジアゼピン系睡眠薬のトリアゾラム、プロチゾラム、リルマザホンおよびロルメタゼパムは、抗不安薬であるジアゼパムに比べいずれも低用量からオープンアームでの滞在時間および進入回数を有意に増加させた。また、回転棒試験を用いて、協調運動に対する各薬物の影響を検討した結果、得られた ED₅₀ 値は、高架式十字迷路試験で得られた不安関連行動に有効な ED₅₀ 値よりはるかに高い値を示した。

抗うつ薬の不安関連行動に対する効果を検討した結果、三環系抗うつ薬であるイミプラミンならびにアミトリプチリンおよび選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるパロキセチンならびにフルボキサミンは、オープンアームでの滞在時間および進入回数に影響を与えなかった。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるミルナシプランならびにベンラファキシンは、滞在時間および進入回数を有意に増加させた。また、迷路上での移動距離を測定した結果、三環系抗うつ薬ならびに選択的セロトニン再取り込み阻害薬は、迷路上の移動距離に影響を与えなかった。一方、ベンゾジアゼピン系抗不安薬ならびにセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬は、移動距離を有意に増加させた。さらに、ホームケージを用いて自発運動量を測定した結果、今回実験に使用したベンゾジアゼピン系抗不安薬および抗うつ薬は、いずれも自発運動量を増加させなかった。

以上、ベンゾジアゼピン系睡眠薬およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬が不安関連行動を抑制することを見出した点は新規であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。