

氏名 江 角 悟  
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 4712 号  
学位授与の日付 平成25年 3月25日  
学位授与の要件 医歯薬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 GBR12909 on affective behavior:  
Distinguishing motivational behavior from  
antidepressant-like and addiction-like behavior  
using the runway model of intracranial  
self-stimulation  
(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)

論文審査委員 教授 内富 庸介 教授 筒井 公子 准教授 浅沼 幹人

#### 学位論文内容の要旨

近年、脳内自己刺激行動のRunway法におけるプライミング刺激効果は薬物の動機づけへの影響の評価に応用できることが明らかになってきた。しかしながら、これまでの研究ではこの新規動機づけ評価試験の行動薬理学的特性は十分に明らかとなっていない。中脳ドパミン神経は報酬や動機づけ、抑うつ、依存などに関与していると言われていたことから、我々はドパミン取り込み阻害薬およびドパミン受容体作動薬を用いて、本Runway法におけるドパミン神経の関与を明らかにし、動機づけの実験モデルとして確立することを目的として検討を行った。

ドパミン取り込み阻害薬であるGBR12909は用量依存的に脳内自己刺激行動のRunway法における走行速度を上昇させ、強制水泳試験における不動時間を短縮させた。また、GBR12909は条件づけ場所嗜好行動における場所嗜好性に影響を与えなかった。さらに、Runway法におけるGBR12909の走行速度上昇作用はドパミン受容体拮抗薬の前投与により有意に抑制された。

GBR12909は動機づけの促進作用および抗うつ様作用を示し、一方で場所嗜好性を示さないことが明らかとなった。さらに、脳内自己刺激行動のRunway法におけるプライミング刺激効果は他の情動関連行動と異なる情動を現した行動変化であり、ドパミン神経伝達の増加を反映していることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

脳内ドパミンは報酬・動機付け・意欲などの行動に深く関わっているが、本研究は、ドパミン再取り込み阻害薬のGBR12909の情動行動に及ぼす効果の機序を明らかにする目的で行われた。著者らが確立した、報酬・動機付け行動に関連する、Wistar系雄性ラットの内側前脳束に電極を埋めて作成した脳内自己刺激行動のRunway法を用いて行った。その結果、Runway法においてGBR12909は行動を有意に促進し、絶望を反映する強制水泳試験で有意に軽減する一方で、依存を反映する場所嗜好行動に変化を与えなかった。Runway法にドパミン拮抗薬及び作動薬はGBR12909の作用を修飾したことから、ドパミン神経系が関与している可能性が示唆された。臨床的にも極めて有用な知見を示唆したものとして、価値ある業績であると認める。

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。