

併用薬物は、各種ヒスタミン受容体拮抗薬と同時投与した。

【結果および考察】 Pyrilamine (PRM: H₁ 受容体拮抗薬)、ranitidine (RND: H₂ 受容体拮抗薬) および thioperamide (TPR: H₃ 受容体拮抗薬) は、いずれもマウスの穴のぞき行動を有意に増加させた。また、これらの行動変化のうち、RND および TPR により誘発される穴のぞき行動の増加は flumazenil (benzodiazepine (BZP) 受容体拮抗薬) の併用により抑制されたが、PRM の効果は影響を受けなかった。さらに、単独では有意な効果を示さない diazepam (BZP 受容体拮抗薬) と RND あるいは TPR の併用投与は、穴のぞき行動を有意に増加させた。以上の結果より、H₁、H₂ および H₃ 受容体は、いずれも情動性の調節に関与していることが示唆された。さらに、H₂ および H₃ 受容体を介した情動調節機構では、BZP 受容体が重要な役割を担っていることも併せて示唆された。

P3-36.

マウスの情動性ならびに脳由来神経栄養因子に及ぼす慢性変動ストレスの影響

(専攻生・薬理学)

○野原 淳

(薬理学)

山田 朋子、松宮 輝彦

(国際医療福祉大学薬学部薬理学分野)

辻 稔、武田 弘志

【緒言】 うつ病などの情動障害の発症に関与するリスクファクターとして、慢性的なストレス状況が挙げられる。また、近年、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が、情動障害の病態生理や治療薬の作用機序と密接に関連していることが示唆されている。本研究では、情動障害の実験動物モデルと考えられている慢性変動ストレス刺激 (CVS) 負荷マウスの情動性と脳内 BDNF 発現量の変化について検討した。

【方法】 実験動物には ICR 系雄性マウスを用いた。CVS は、1 日目: 拘束ストレス (2 時間)、2 日目: 電撃ストレス (5 分間)、3 日目: 絶水 (24 時間)、4 日目: 寒冷強制水泳ストレス (5 分間)、5 日目: 心理的ストレス (1 時間)、6 日目: 絶食 (24 時間)、7 日目: tail-pinch ストレス (5 分間) を 1 クールとし、これを 1 クール (1 週間)、2 クール (2 週間) あるいは 4 クール

(4 週間) 負荷した。最終 CVS 負荷の 24 時間後に、ホールボード試験により CVS 刺激負荷マウスの情動性を評価した。また、ホールボード試験終了直後に大脳皮質、海馬、扁桃体、視床下部、中脳を摘出し、これら脳組織中に含まれる BDNF 量を ELISA 法により定量した。

【結果および考察】 ホールボード試験において、CVS 刺激の 1 週間および 2 週間負荷は、それぞれマウスの穴のぞき行動の亢進と総移動距離の低下を誘発した。これらの結果より、CVS 刺激は、負荷期間に依存した異なったタイプの情動変化を惹起することが明らかとなった。一方、これらの情動変化は、CVS を 4 週間負荷したマウスでは消失し適応現象が認められた。さらに、脳内 BDNF 量は、CVS の 1 週間負荷では大脳皮質および扁桃体で減少し、2 週間負荷では扁桃体において増加したが、これらの変化も 4 週間負荷で消失した。したがって、BDNF が、慢性的なストレス刺激による情動異常の発現やストレス適応の形成において、重要な役割を担っている可能性が示唆された。

P3-37.

トリメチルスズ投与によるラット海馬における神経細胞変性と COX-2 発現の経時的変化の検討

(専攻生・神経生理学)

○白川 誉史

(神経生理学)

金子 清俊、八谷 如美

【目的】 トリメチルスズ (TMT) は、ラットの海馬に神経細胞の変性・脱落を引き起こすことが知られている有機化合物で、てんかん発作や攻撃性の増加、記憶障害などの特徴的な行動異常も引き起こすことが知られている。プロスタグランジン生成酵素である Cyclooxygenase (COX) の内、COX-2 は炎症反応、アポトーシスなどとの関係が示唆されており、ラットの海馬においても発現していることが報告されている。そこで、ラット海馬における TMT による神経細胞死と COX-2 発現の関係について調べた。

【方法】 TMT (9 mg/kg) を SD 系ラットに単回経口投与し、TMT 投与後 3、5、7 および 14 日に脳を摘出、組織標本を作製し、COX-2 の免疫染色および変性した神経細胞に特異的に結合する Fluoro-Jade B の染色