

医薬品とエレクトロニクス

(動物の行動の計測)

塩野義製薬KK研究所* 伯 田 宏

1. はじめに

近時エレクトロニクスが各種の工業分野に応用され、大きな効果をあげていることは周知のとおりであるが、製薬工業においても、医薬品の合成、製剤、包装などの工程のいわゆるオートメーション化に際してエレクトロニクスが大きな役割をはたしている。また一方、医薬品の基礎的研究に際しても、エレクトロニクスを用いた装置が多数利用されており、その種類も急速に増加しているのが現状である。

本稿において筆者は製薬工業全般におけるエレクトロニクスの利用について概観してみようとも考えたが、内容が多岐にわたるため、限られた紙面では上すべりの記述に止まることが予想されるので、むしろきわめて問題をしばって、医薬品という特殊な対象に対してエレクトロニクスがいかに利用されているかを示す1例として、当社で開発した動物の行動の計測装置——主としてマウス（二十日ねずみ）などの小動物における——について紹介し、参考に供したいと考える。

本装置は主として中枢神経系に作用する薬物について検索することを目的としたもので、マウスに薬物を投与した場合の行動を総合的に計測することにより、薬物の効果を詳細に検討しようとするものである。一般にこの種の薬物の作用をしらべる場合に、まずこれが動物の行動（自発運動）にいかなる影響をおよぼすかを観測することがもっとも基本的な方法として重視されているが、この測定法に関してはいまだ満足し得る方法が開発されていない状況にあった。本装置は平面上のマウスの動きを光電的に追跡し、その結果を各種の要素について自動的に解析しようとするものである。

以下、装置の概略について説明し、あわせて2・3の薬物による実験例をのべる。

2. マウスの行動の自動追跡装置

まず一連の装置の基本となる自動追跡装置についてその原理を説明する。図1にみられるように、マウスの行

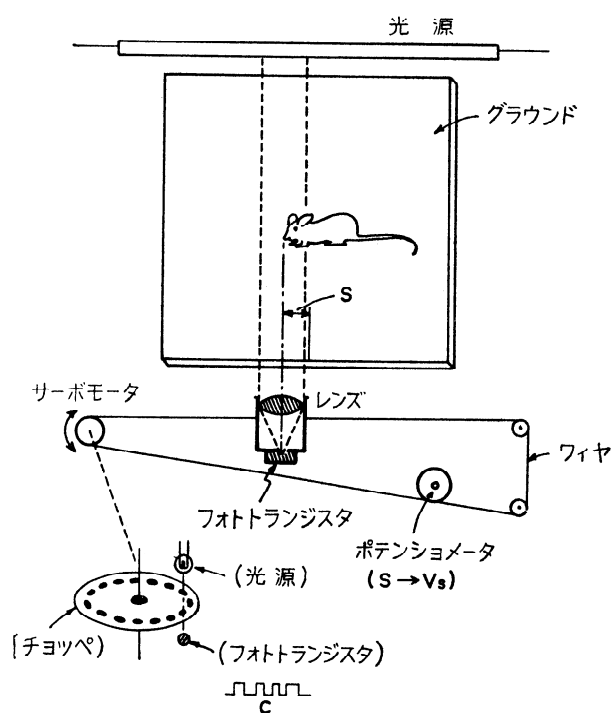


図 1

動するグラウンドをはさんで光源ランプ（管状）と受光部とが設けられている。受光部は凸レンズとほぼこの焦点距離の位置におかれたフォトトランジスタにより構成され、その受光光束は図の点線に示すようにレンズとほぼ等しい断面をもった円柱状の平行光束である。ここで光束が何等遮蔽されることがなければフォトトランジスタの出力電流は最大値を示すが、また反対にこれが完全に遮蔽されれば出力電流はほとんどゼロに減少する。したがってもしマウスが図のように光束を一部遮蔽するような状態にあれば、出力電流は上の2つの中間の値を示すことはいうまでもない。したがってあらかじめ

* 大阪市福島区鷺洲上2の47

生産と技術

このような中間の電流値を目標値として、マウスが移動する場合においても出力電流をたえずこの値に保持しつつ受光部を移動（図においては左右に）させれば、この場合受光部はマウスの動き（左右の）を追跡し得たものといえることができる。

このような原理にもとづいて製作した自動追跡装置の主な機構は、受光部を走らせるための精密加工された直線状ガイドレールと、また受光部をワイヤを介して駆動するサーボモータより成っている。なお駆動ワイヤの途中にはポテンショメータがそう入されており、受光部の移動にともなってこれが回転し、原点からの距離 S に比例した電圧 V_s をとりだすことができる。また一方、サーボモータの回転軸には光学チョップ（有孔円板）が設けられており、受光部の移動量を光線の断続回数 C に変換してとりだし得るようになっている。

図2は本追跡装置の電気回路を示したものである。図においてフォトトランジスタ PT_1 （受光部）の出力電圧 e_1 は基準電圧（目標値） e_2 と比較され、両者に差があればその差電圧は分圧回路をへてチョップにより交流に変換され、増巾されてサーボモータにみちびかれる。しかしてサーボモータはその差をへらす方向に受光部を駆動するようあらかじめ結線されており、 $e_1 - e_2 = 0$ になった位置でその回転を止める。このようにしてマウスの動きに応じてサーボモータが正逆回転し、追跡が達成される。なお基準電圧設定回路にそう入されているフ

ォトトランジスタ PT_2 （暗黒に保たれている） PT_1 に接して取り付けられており、もし周囲温度が著しく変化したような場合でもこれによる PT_1 の特性変化を補償して追跡状態が変わらないよう保持する作用を行なう。なお付記すれば、図の S_1, S_2 はそれぞれガイドレールの左右の端に設けられたリミットスイッチであるが、受光部が万一追跡を逸した場合でも、端点においてこれが作動することによりサーボモータの駆動方向を反転して、再度追跡を達することができる。なお R_1, R_2, C による分圧回路は、追跡の立上り特性を向上する目的で微分動作を加味したものである。本装置が追跡可能な最大速度は約 70 cm/sec で、また追跡の立上り、停止時の制動などの動作はいずれも良好である。

以上のべたような追跡装置を直角座標軸 X 軸、Y 軸にそれぞれ設置することにより、平面上のマウスの動きを両座標軸に分解して追跡することができる。

写1はグラウンド上に設けた透明プラスチック製のケージ（500 mm × 500 mm × 50 mm）を中にして、光源および追跡機構を設置した模様を示したものである。なおこれにみられるように、光源ランプの前面にはフィルタ（暗紫色）が配置されているが、これはフォトトランジスタに有効な波長の光線以外を遮断して、グラウンドにおける光線の状態をできるだけ自然の状態に保つよう考慮したものにはかならない。

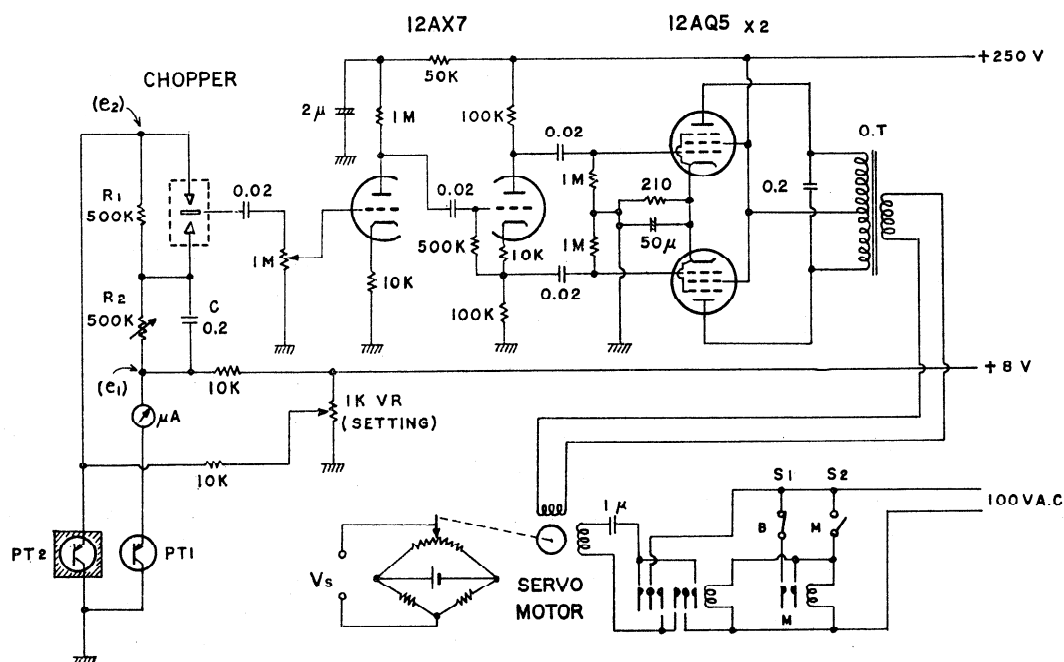
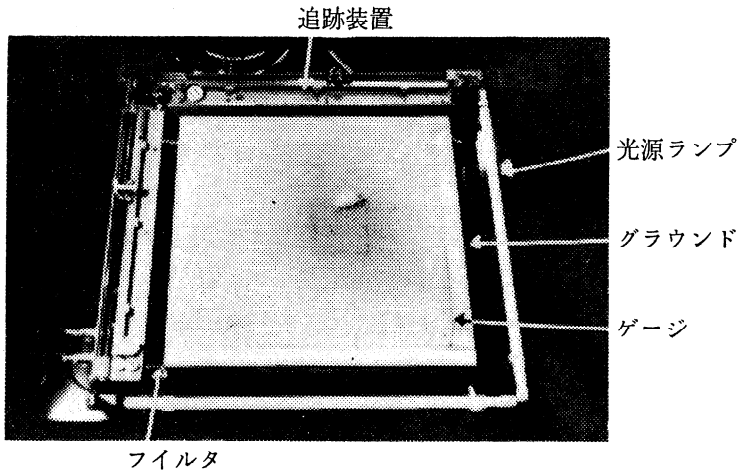


図 2



写1 自動追跡装置

3. 行動の解析方法ならびに装置の概略

このようにして得られるマウスの行動の追跡結果をもとにして、各種の解析を行ない得るのであるが、現在主として着目している解析要素はつぎの3つである。

(i) 行動軌跡

グラウンド上のマウスの行動の軌跡を記録紙上に正確に再現、描記することにより、その特長について検討しようとするもので、上述のようにして得られた信号電圧 V_x , V_y を XY レコーダにみちびいて合成することにより、グラウンド上のマウスの軌跡と同じ図形を鮮明に記録することができる。また一定時間ごとに記録紙の変更あるいはコマ送りを行なうことにより、軌跡の時間的推移についてもきわめて明瞭に観察することができる。

(ii) 行動の周波数分析

これは主として行動の速度的な要素に着目した解析方法であって、上述の信号電圧 V_x , V_y を同時に磁気テープに記録し、後刻これを再生して周波数分析器にみちびき、周波数スペクトラムを求めるものである。

ここでマウスの行動と分析結果との関係について若干考察すれば、周波数スペクトラムに關与する要素としては

- (a) 行動の速度的要素
- (b) 行動における往復性とその距離的(振巾的)要素

の2つが考えられ、単に前者のみにより左右されるものではない。したがってこれらの要素を総合すれば、周波数スペクトラムは言わば行動にふくまれる「変化の敏捷さ」を表現するものと解釈するのが妥当であろう。

なおスペクトラムは V_x および V_y についてそれぞれ求められるが、これらはマウスの二次元の行動をいわば X 軸、Y 軸に投影して観察した結果であり、もしマウスが両軸にわたってはほぼ均等に行動する場合、換言すればとくに1軸に執着するということがなければ、何れか一方のみについて検討して大きな誤りはないものと考えられる。なお分析時に再生速度の増速を行なっているが、この理由は、通常 V_x , V_y はかなり低周波信号であるため、直接分析器にかけることが困難であり、したがってこれを比較的取扱いやすい周波数範囲に変換するためである。現在記録時の80倍の増速を行なうことにより数 c/s ~ 数 10 c/s の信号に変換している。なお記録には PWM 方式を採用した。

図3は周波数分析器の原理を示したもので、 V_x ある

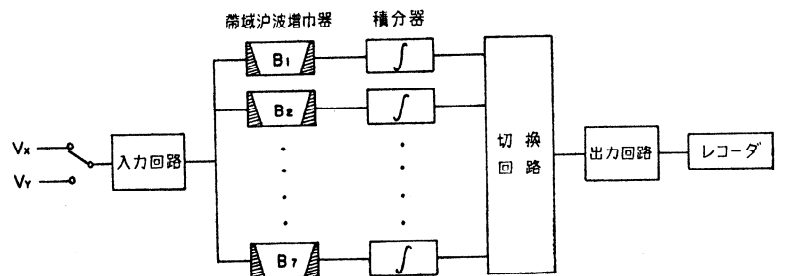


図 3

いは V_y は帯域濾波増巾器によりそれぞれ7つの帯域成分に分解、増巾され、積分器を通して単位時間内のスペクトラムとして記録される。増巾器の通過帯域巾は 0.5 ~ 1.0, 1.0 ~ 2.0, 2.0 ~ 4.0, 4.0 ~ 8.0, 8.0 ~ 15.0, 15.0 ~ 30.0, 30.0 ~ 60.0 c/s (原信号に換算すれば各周波数の1/80に相等)の7種類で、また積分時間は 10 sec (原信号においては 800 sec) にえらんでいる。

(iii) 運動量

追跡機構において説明したように、サーボモータの回転軸には有孔板チョップが設けられており、サーボモータの回転にともなって断続光を生ずる。これをフォトトランジスタで受光し電気パルスに変換したあと、計数

器を用いて積算計数することにより、マウスの運動量に相等した計数値を得る。なお上述と同様に、X軸、Y軸について得られた計数値は、マウスの運動量を両軸に分解したものであって、これらから真の走行距離を算出することは困難であるが、定性的な検討には支障はない。なお計数結果は一定時間ごとに電動プリンタにより印字記録されるよう装置されている。

つぎに装置の総合的な構成を示すために図4にブロック図を掲げておく。

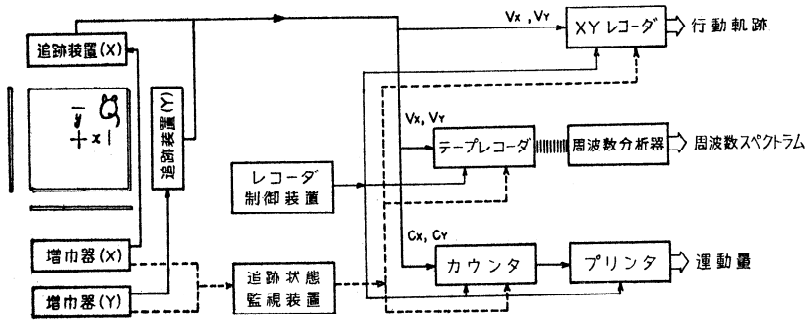


図 4

装置の主要部についてはほぼ上述したので、ここではレコーダ制御装置および追跡状態監視装置について簡単にその機能を説明しておく。

(a) レコーダ制御装置

これは追跡装置からの電気信号をレコーダにみちびくに際して、記録の時間的プログラムを自動的に遂行するものである。すなわち、あらかじめ選択、設定された時間間隔でXYレコーダのコマ送り、テープレコーダにおける刻時、プリンタの印字指令などの動作を行なう。

(b) 追跡状態監視装置

本装置は追跡が良好に行なわれているか否かをたえず監視し、万一追跡を逸した場合には記録結果に誤りを生じないようにすみやかにそれぞれの処置(XYレコーダの

ペンリフト、テープレコーダの停止、計数器への入力信号の開放)を行なう。このような追跡状態の監視は上述の差電圧($e_1 - e_2$)をみることにより行なわれ、追跡を逸した場合にはこれが異状に大きく出現することにより検知できる。

以上、装置のあらましを説明したが、このようにして長時間にわたる動物実験に際してもほとんど人手を要することなく自動的に遂行でき、また得られた結果からマウスの行動を総合的に検討することができる。

最後に装置の全景を写2に示しておく。

4. 実験結果

薬物の投与によりマウスの行動がどのように変るか、また薬物の種類により異なる特長があらわれるかを事例について説明しよう。

本装置により多くの薬物について実験した結果、いずれも特長のある結果が得られたが、ここでは簡単に Morphine, Methamphetamine, Caffeine の3種の薬物による実験結果を示すに止める。

(註1) 図に記載した薬物の投与量はマウスの体重kg当りに換算してあらわしたものである。なお、これらの薬物を体重10gにつき0.1ccになるよう薬液濃度で調製し、マウスの背部皮下に注射した。

(註2) a) 行動軌跡

図の1コマは400sec間の軌跡であり、時間的には横方向に連続する。また最初の6コマ(のべ40min)のあと、矢印で薬物を投与した。

b) 周波数スペクトラム

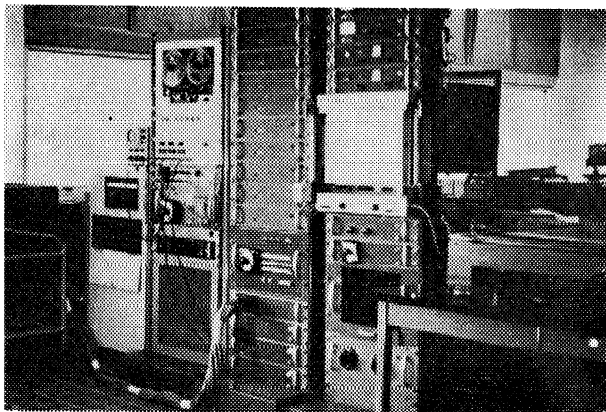
図は800secごとの分析結果を整理したもので、縦軸は分析器の出力振巾をもってあらわした。なお、ここではX軸の分析結果のみを示した。

c) 運動量

400secの積算計数値を示した(X軸)。

(i) 無処置例(図5)

比較のために薬物を投与しない場合の実験結果について説明する。まず行動軌跡にみられるように、実験開始直後多少の探索行動による軌跡が示されている。なお薬物投与の場合とその条件をあわせるために、40min経過後



写2 装置の全景

Untreated mouse (19.0 g ♀)

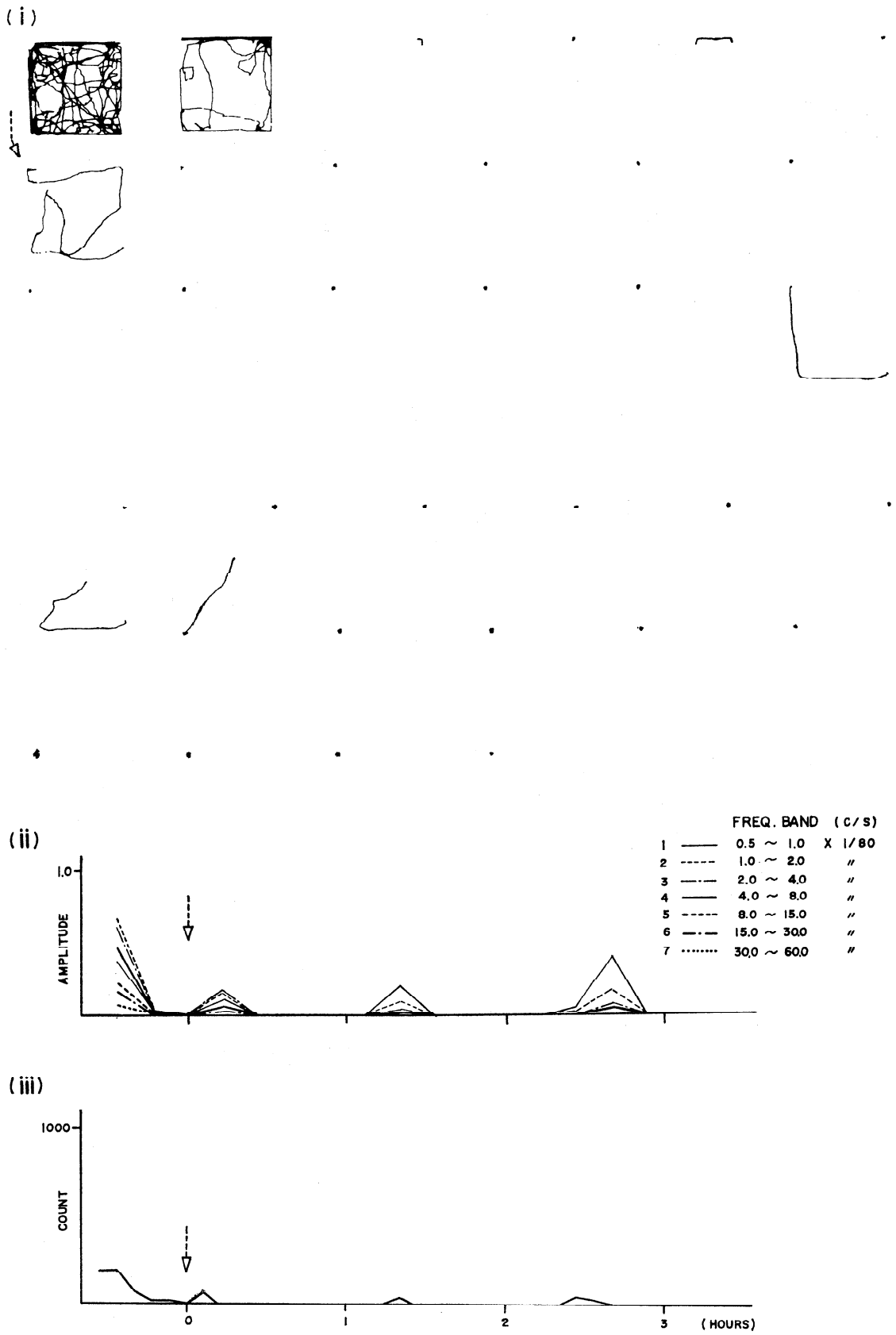


図 5 無処置例 (i) 行動軌跡 (ii) 周波数スペクトラム (iii) 運動量

Morphine 30 mg/kg (18.0 g ♀)

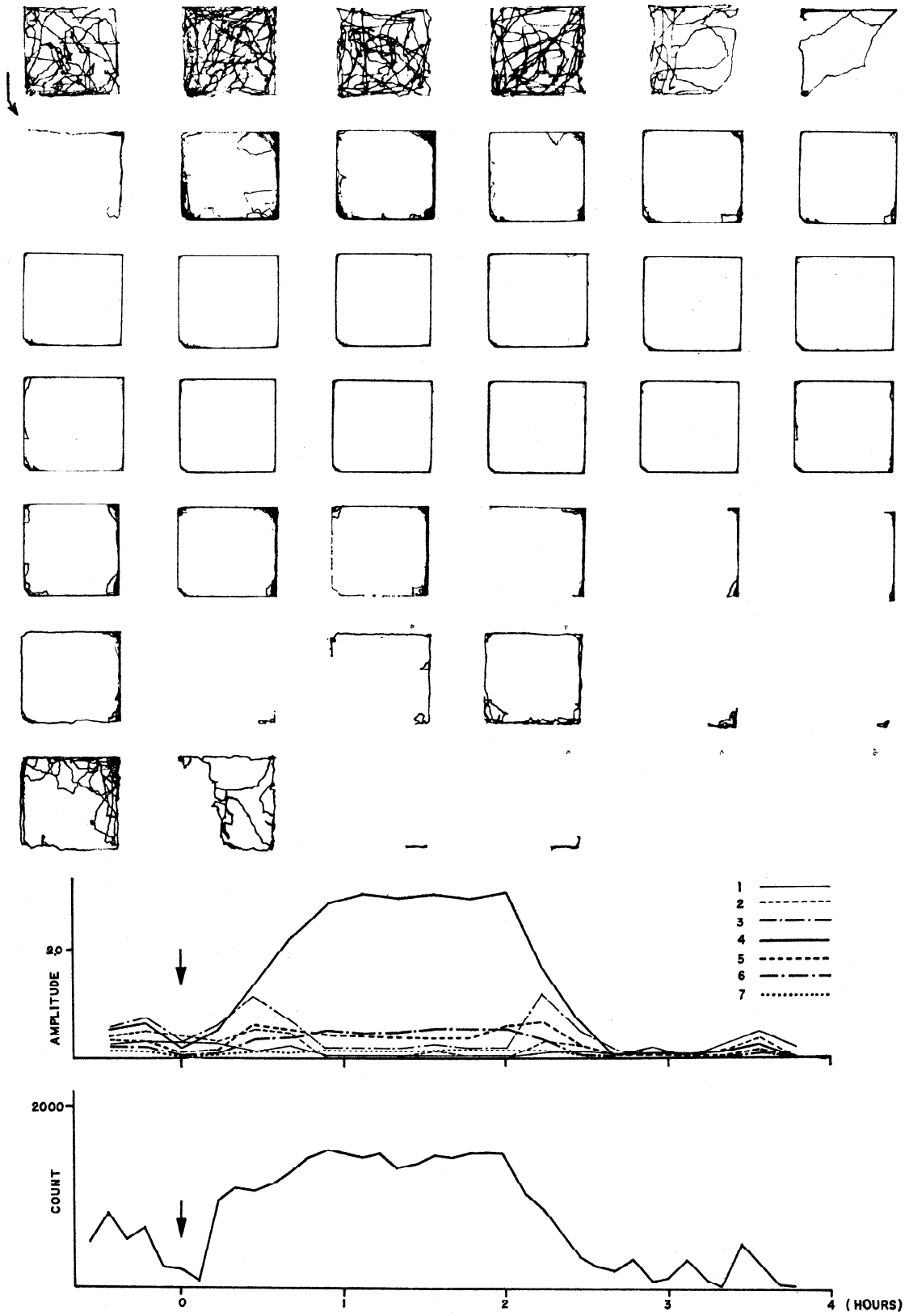


図 6 Morphine 投与例

Methamphetamine 5mg/kg (17.0 g ♀)

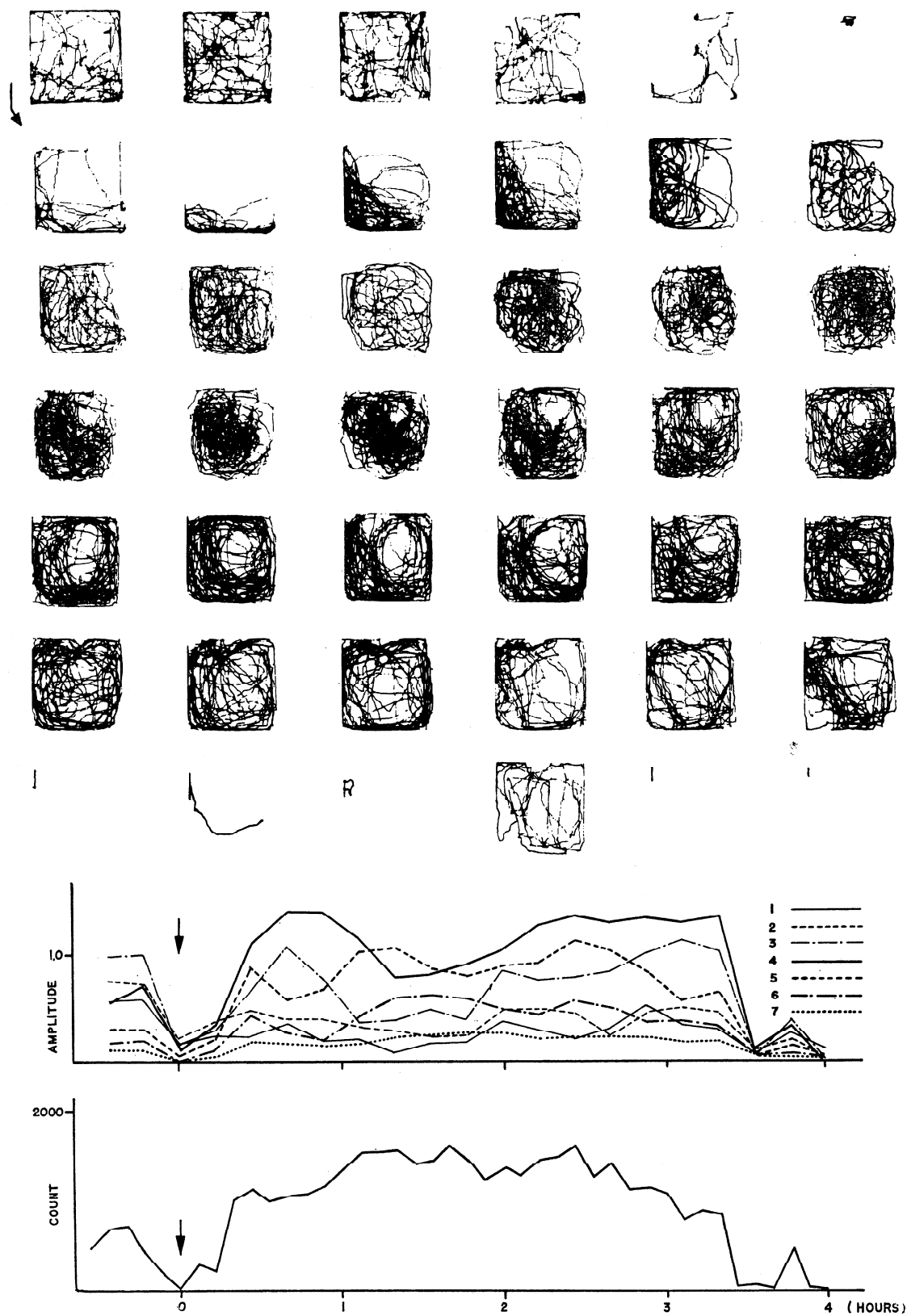


图 7 Methamphetamine 投与例

Caffeine 100mg/kg (19.0 g ♂)

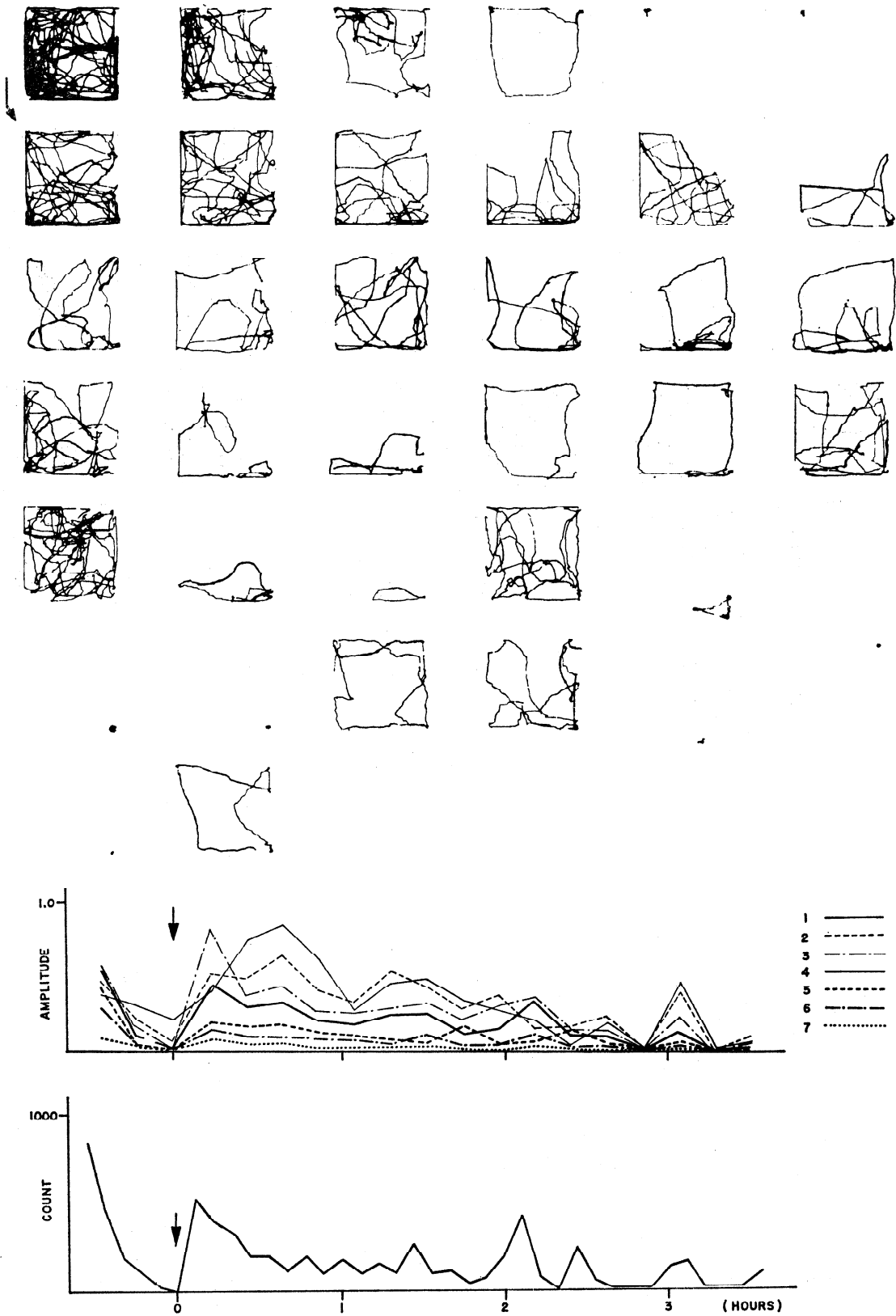


図 8 Caffeine 投与例

(矢印) にマウスを一旦グラウンド外にとりだし再び入れられる操作を行なったが、これによる影響はわずかである。以後長時間にわたってほとんど鎮静状態に終始していることがわかる。

周波数スペクトラムについては、実験開始直後において第2, 第3成分の上昇がみられ、やや敏捷な行動成分の存在がうかがわれるが、その後の行動においては低域成分が主体となつてあらわれている。

運動量についても大きな上昇はあらわれておらない。

(ii) Morphine 投与例 (図6)

行動軌跡にみられるように、投与直後からその運動はほとんどケージの周辺のみを執着した往復ないしは巡回運動に変わり、さらに時間経過とともに完全に周辺のみを巡回する、きわめて規則的な行動へと移行する。このような巡回運動が長時間持続されたあと、再び投与直後におけるような往復ないしは巡回運動にかえり、さらに薬物投与前の探索行動にみられるような軌跡を示しつつ鎮静状態に移行する。

周波数スペクトラムについてみれば、周辺巡回運動の期間(投与後1~2hr)においては、第4成分のみが特異的に大きくかつ平坦に出現しており、この間の運動がかなりの速度でしかも規則的に行なわれるものであることを示している。

運動量についても、投与後計数値の急速な増加があらわれ、大きな変動なく持続される。その後巡回運動の消滅とともにゆるやかな減少をたどり鎮静状態に近づく。

(iii) Methamphetamine 投与例 (図7)

本剤はヒロポンの商品名で知られているが、投与後約3.5hrにわたり著明な興奮が持続してあらわれる。行動軌跡においては、約1hr後にほとんどケージの周辺部を

はなれた一見「マリモ」状のはげしい行動による軌跡があらわれ、上例と対照的である。

周波数スペクトラムにおいては、全般的に第4, 5, 6のような高域成分がかなりのレベルで出現し、行動の敏捷さを物語っている。

運動量についても、計数値の高レベルでの持続があらわれている。

(iv) Caffeine 投与例 (図8)

本剤においては、行動軌跡にみられるように、やや探索行動に似た緩慢な運動が長時間持続してあらわれるのが特長である。

周波数スペクトラムについても、全般的に低域成分が主であり、これからも緩慢な運動であることがわかる。

一方、運動量においてもとくに大きな上昇はなく、低レベルでの持続が示されている。

以上、代表的な薬物についてそれぞれの特長を説明したが、これらの実験例からも推察されるように、本装置によれば従来判別あるいは表現が困難であったような各種の薬物による行動の差異を詳細に検討することができ、また作用未知の薬物の検索にも有用である。

5. む す び

医薬品の窮極の目的は人体に対する効果を期待するものであることはいままでもないが、これの研究の途上においては動物による実験がきわめて重視されている。

このような分野におけるエレクトロニクスの利用の一端として本装置を紹介したが、さらに生体内情報の計測およびその情報処理の方面にエレクトロニクスの応用面がひろくひらかれていることを付記しておきたい。