

行動薬理に魅せられて



若 者

吾 郷 由 希 夫*

Charmed by behavioral pharmacology

Key Words : behavioral pharmacology, animal model, validity,
PACAP, environmental factor

1. はじめに

筆者の所属する研究室は、大学院重点化に伴って「複合薬物動態学分野」として1998年に創設された比較的新しい研究室であり、大学院改組に伴い2010年度から「薬物治療学分野」と名称を変更した。松田敏夫教授のもと、個性豊かな学生達と共に、毎日にぎやかに研究生活を送っている。今の筆者の研究に向き合う姿勢や情熱を育てて下さったのは、紛れもなく恩師である松田教授であり、思い返せば、ちょうど2000年(研究室発足3年目)に薬学部4回生で研究室に配属された時がスタートラインになっている。学生当時、“くすり”がどうやって効くのかに興味を持っていた私は、迷わず薬理研究を行っていた当分野を選んだ。脳、特に精神疾患やその治療に関する研究を行っており、ラットやマウスの“こころ”を見ているという実験に興味を持った。どうやって判断するのだろうか? イヌやネコならまだしも、ネズミの気持ちが分かるのか…? 勿論、直接分かるわけではない。本稿では、行動薬理実験に魅せられて10年歩んできたことを振り返り、その実際と、現在の研究に関して紹介したいと思う。

2. 行動薬理学とは

端的に言うと、動物の行動から脳の機能を探り、また動物の行動に対する薬物の作用を研究する学問

が行動薬理学である。古くから、オペラント条件づけによる学習を中心とする行動解析が行われ、サルのみならずラットなどのネズミにおいても確立、研究されてきたが、「感情」や「気分」といった精神機能をネズミで定量・評価することは出来るのだろうか? 精神疾患の判断は、患者との会話や精神症状/異常行動の観察、チェックテストなどを基本とする。言うまでもなく、動物の異常性を言語を介して理解することは不可能であるが、一方で「行動の異常性」が見られるのであれば、それを捉えることはある程度可能である。1977年にPorsoltらが考案した強制水泳試験というものがある。ネズミに逃避不可能な水槽内において強制水泳を負荷すると、逃避行動の後に無動行動(水面上に頭だけを出し、手足などを動かすことなく浮いている状態)が認められる。その後、繰り返し水槽内にネズミをいれると、1回目の実験時よりも早期に無動行動が発現するため、一定時間中におけるこの無動行動の持続時間を「抑うつ様行動」として評価するものである。無動行動は動物が水槽中からの逃避を放棄した一種の“無気力状態”あるいは“絶望状態”と解釈することが可能であり、また臨床的に用いられている抗うつ薬はこの無動行動を抑制する。その他の行動試験の例として、ショ糖嗜好性試験が挙げられる。これは、ヒトのうつ病あるいはうつ状態で認められる無欲(無快感)症状を反映するものと考えられ、過剰なストレスを負荷したネズミでは、元来好むショ糖水を摂取しなくなるといった行動変化が見られる。またこの反応は抗うつ薬の処置により改善される。

上述のとおり、何らかの動物の行動変化を、ヒト精神疾患で認められる症状の一種と捉えることは可能かもしれない。また、もしある特定の疾患の一部を反映するのであれば、確かに(既存の)治療薬により改善することも理解できそうである。すなわち、



*Yukio AGO

1977年9月生
大阪大学 大学院薬学研究科 応用医療薬科学専攻 博士前期課程修了(2003年)
現在、大阪大学大学院薬学研究科 薬物治療学分野 助教 博士(薬学) 中枢薬理学
TEL : 06-6879-8168
FAX : 06-6879-8168
E-mail : ago@phs.osaka-u.ac.jp

動物の行動を用いての精神疾患モデルの意義は、ヒトと動物とで観察される行動上認められる症状の類似性といった“表面妥当性”、モデルでの薬物の実験結果がヒトの病的状態への効果を反映するか否かの“予測妥当性”、そして動物における行動系の変化と神経系の変化との関連性が、ヒトの臨床像でも認められるか否かという“構成概念妥当性”によって評価される。精神疾患の妥当性の高い動物モデルとはその病態の解明が前提ではあるが、逆にそのモデルの開発を通してその成因が明らかにされることも期待できる。

3. “とぶ” ネズミ

研究室に配属された当時、まだ発足3年という若い研究室であったため、同じ薬学部の神経薬理学分野(馬場明道教授)の先輩に実験を教わることが多かった。神経薬理学分野では、神経ペプチド pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) の機能解析を進めており、ちょうど PACAP の遺伝子欠損 (PACAP-KO) マウスの作製に成功し、沸き立っていた時であった。実験上、動物室にこもっていることが多かった筆者は、先輩が PACAP-KO マウスの行動解析を行っているところをよく見せてもらっていた。目の前には衝撃的な光景があった。何とマウスが飛び跳ねているのである!

新奇環境にマウスを放すと、初めは盛んに動き回って探索行動を行うが、時間とともに環境に対する慣れが生じて行動量が減少し、次第に動かなくなる。PACAP-KO マウスは、少なくとも1時間の測定時間内では慣れを示さず、有意に高い行動量を維持するとともに…装置の壁際においてジャンプ行動を頻繁に繰り返しており、多いもので1時間当たり1500回以上ものジャンプ行動が観察された [1]。後に、ヒト注意欠陥多動性障害の治療薬として臨床で用いられるアンフェタミンが、この多動とジャンプ行動、さらに紙面の都合上詳細は割愛するが、本マウスの示す注意機能の障害を改善することを見出した [2]。すなわち、PACAP-KO マウスは表面妥当性と予測妥当性の観点から、注意欠陥多動性障害の一部を反映し得るモデルとして有用である可能性が考えられる。

4. 遺伝-環境相互作用

多くの精神疾患において遺伝的背景があることは明らかであるが、その発症には個々の出生・生育環境、家族・社会環境、ライフイベント、心理社会的ストレスなどの環境因子が大きく関与していると考えられる。ヒト同様、動物においても、母子関係あるいは他個体との社会的関係の剥奪が、身体・精神両面において極めて重大な影響を与えることが報告されている。一方、通常飼育よりも大きなケージに輪回し装置、パイプ、トンネル、はしご等のオブジェクト/遊具を配置したような飼育環境(豊かな環境)が、パーキンソン病やアルツハイマー病モデルマウスなどの病態発症を遅延させる可能性が示されており、脳機能の発達・維持における環境因子の重要性が認められる。筆者らは、幼少期の PACAP-KO マウスを上述のような隔離環境、あるいは豊かな環境で飼育し、成熟後の表現型(行動)がどのように変化するか検討を行った。その結果、通常の群飼育の場合、新奇環境における PACAP-KO マウスの多動は8週齢以降で観察されるが、離乳後から短期間の隔離飼育を行うことで、早期に運動量の顕著な増加が観察された。また PACAP-KO マウスの隔離飼育グループでは、注意機能障害が増悪されており、また通常飼育では全く見られないような強い攻撃性が認められた。一方、豊かな環境で4週齢から4週間飼育すると、PACAP-KO マウスに見られる多動やジャンプ行動が野生型マウスと同程度にまで抑制されていた [3]。これらの成績は、遺伝因子に起因する精神機能障害の発現(形成)に対して、環境因子の与える影響が動物の行動(精神機能)レベルで確認された点で評価できるものであり、遺伝-環境相互作用の重要性を示唆していると考えられる。

5. 終わりに

複雑な発症機序を有する精神疾患や発達障害では、多数の遺伝因子に加えて、環境因子がその成因に大きく関与している。最近では、環境因子と生体内変化を結びつけるものとして DNA のメチル化が発見され、精神機能研究においてもエピジェネティクスが注目を集めている。筆者らは、精神疾患のモデル動物としての可能性を有する PACAP-KO マウスを用い、本マウスの示す異常表現型が幼少期の生育環境により大きく影響を受けることを明らかにし、精

神機能障害発現における遺伝-環境相互作用の具体例を見出した。臨床研究から見出された疾患関連遺伝子の意義を明らかにする上で、遺伝-環境相互作用の面からの研究は重要であり、精神機能障害における環境リスクの神経科学的基盤を明らかにしていく必要がある。これらの研究が、精神疾患の予防や新しい治療薬の開発に貢献することを期待したい。

謝辞

本執筆の機会を与えて下さいました田中徹明教授、松田敏夫教授に深謝致します。最後に、執筆に関しまして「生産と技術」の関係者の皆様に感謝致します。

引用文献

1) Hashimoto H., Shintani N., Tanaka K., Mori W., Hirose M., Matsuda T., Sakaue M., Miyazaki J., Niwa H., Tashiro F., Yamamoto K., Koga K.,

Tomimoto S., Kunugi A., Suetake S., Baba A. (2001) Altered psychomotor behaviors in mice lacking pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**: 13355-3360.

2) Tanaka K., Shintani N., Hashimoto H., Kawagishi N., Ago Y., Matsuda T., Hashimoto R., Kunugi H., Yamamoto A., Kawaguchi C., Shimada T., Baba A. (2006) Psychostimulant-induced attenuation of hyperactivity and prepulse inhibition deficits in *Adcyap1*-deficient mice. *J. Neurosci.* **26**: 5091-5097.

3) Ishihama T., Ago Y., Shintani N., Hashimoto H., Baba A., Takuma K., Matsuda T. (2010) Environmental factors during early developmental period influence psychobehavioral abnormalities in adult PACAP-deficient mice. *Behav. Brain Res.* **209**: 274-280.

