



| | |
|------------------------|---|
| Title | ストレスによるコカイン欲求行動の増強機構の解明：内側前頭前皮質におけるノルアドレナリンおよびドパミン作動性神経伝達の役割 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 篠原, 史弥 |
| Citation | 北海道大学. 博士(薬科学) 甲第14666号 |
| Issue Date | 2021-09-24 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/83330 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | Fumiya_Shinohara_review.pdf (審査の要旨) |



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 篠原史弥

審査担当者 主査 教授 南 雅 文
副査 教授 中 川 真 一
副査 准教授 天 野 大 樹
副査 教授 金 田 勝 幸
(金沢大学大学院医薬保健研究域薬学系)

学位論文題名

ストレスによるコカイン欲求行動の増強機構の解明
—内側前頭前皮質におけるノルアドレナリンおよびドパミン作動性神経伝達の役割—

博士学位論文審査等の結果について（報告）

薬物依存症は、コカインを含む乱用薬物への異常な欲求行動の繰り返しにより日常生活に支障を生じさせる精神疾患であり、有効性の高い治療法は確立されていない。依存症治療においては薬物への異常な欲求行動の制御が重要である。この欲求行動は薬物関連手がかり刺激やストレスによって惹起あるいは増強されることがわかっているが、そのメカニズムには不明な点が多く、新規依存症治療薬創製のためにはその解明が求められている。

本論文は、このような現況において、ストレス負荷時にノルアドレナリン（NA）作動性神経情報伝達亢進を介して背外側被蓋核（LDT）-腹側被蓋野（VTA）-内側前頭前皮質（mPFC）経路が活性化し、これがストレスによるコカイン欲求行動の惹起あるいは増強に関与するか否かを明らかにすることを目的としたものである。

最初に、ストレスによるコカイン欲求行動の発現・増強を評価する試験系の構築を試みた。雄性SDラットを用いて、条件付け場所嗜好性（CPP）試験のポストテストの直前に拘束ストレス負荷を行い、コカイン誘導性CPPがどのような影響を受けるかを調べた。30分間の拘束ストレスを負荷した結果、CPP scoreの有意な増加が認められた。

CPP試験を用いることにより、ストレスによるコカイン欲求行動の増強を評価できることが示されたことから、次に、ストレスによるコカイン欲求行動増強の神経機構を調べた。ストレス負荷前にLDT内に $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、あるいは、 β 受容体アンタゴニストを投与したところ、 $\alpha 1$ あるいは β 受容体アンタゴニスト投与群において、ストレスによるコカイン欲求行動増強が抑制された。また、VTA内にムスカリン性あるいはニコチン性アセチルコリン受容体アンタゴニストを投与したところ、いずれの処置でもストレスによるコカイン欲求行動増強が抑制された。さらに、mPFC内にD1あるいはD2受容体アンタゴニストを投与したところ、D1受容体の遮断により、ストレスによるコカイン欲求行動増強が抑制された。以上より、ストレスによる $\alpha 2$ および β 受容体を介したLDTへのNA作動性神経情報伝達亢進が、VTAへのコリン作動性神経情報伝達とそれに続くmPFCへのD1受容体を介したドパミン（DA）作動性神経情報伝達を亢進させることで、ストレスによるコカイン欲求行動増強を引き起こすことが示された。

mPFCへのNA作動性神経情報伝達もストレスによるコカイン欲求行動増強に関与することが報告されている。一方で、mPFCニューロンの活動調節におけるDAおよびNA作動性神経情報伝達の相互作用は必ずしも明らかになっていない。そこで、この点を検討するために、まず、mPFCにおけるDAおよびNA遊離量に対する拘束ストレス負荷の影響をインビボマイクロダイアリシス法により検討した。拘束ストレス負荷中から負荷解除後にかけて、mPFCにおけるDAおよび

NA の遊離量がともに有意に増加することが示された。ストレス負荷により遊離が亢進した DA および NA が相加的あるいは相乗的に作用し、mPFC ニューロンの活動を上昇させる可能性が考えられたため、電気生理学的手法を用いて、mPFC 内 V 層錐体細胞の興奮性に対する DA および NA の作用を検討した。mPFC を含む冠状脳スライスに対して DA を単独バス適用したところ、V 層錐体細胞に対して脱分極性の作用を示した。さらに、DA 存在下に NA を付加適用したところ、さらなる脱分極が観察された。自発性興奮性シナプス後電流の頻度についても、DA により増加傾向が認められ、NA の付加適用により有意な増加が観察された。以上より、ストレス負荷による DA 作動性神経情報伝達の亢進は mPFC V 層錐体細胞を脱分極させ、NA 作動性神経情報伝達の亢進はそれを増強するとともに、同細胞における興奮性入力を増加させ、神経活動をより活性化させることが示された。

これを要するに、ストレス負荷により、1) LDT への NA 作動性神経情報伝達亢進が、LDT から VTA へのコリン作動性神経情報伝達、さらには、VTA から mPFC への DA 作動性神経情報伝達を亢進させ、コカイン欲求行動増強させるといふ新知見、および、2) mPFC において DA および NA 遊離量がともに増加し、mPFC 内 V 層錐体細胞に対する DA の興奮性作用が NA により増強されるという新知見を得たものであり、ストレスによる薬物欲求行動増強の神経機構の理解や、薬物依存症治療に関する研究の進展に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。