

ラットにおける新規薬物依存性試験法の開発と応用

長崎大学大学院生産科学研究科
栗崎 泰行

中枢神経系に対し活性がある薬物を開発する場合は薬物依存性の評価が必須となる。薬物依存は精神依存と身体依存に分けることができる。精神依存とは薬物を摂取したいという脅迫的欲求であり、その反復使用を止めようと思っても止められない精神状態を示している。生体が薬物を摂取したくなるような性質、すなわち薬剤が報酬としての特性を有する場合、その薬物には強化効果があると表現される。一方の身体依存は生体が薬物影響下に適応した結果、その薬物が体内から消失して薬理作用が消失もしくは減弱すると精神的あるいは身体的な病的症候（退薬症候）が起こることを指す。薬物の依存性評価においては精神依存性のみならず、身体依存性も評価することが重要となる。本研究ではラットを用いた行動薬理学的手法を中心にして薬物依存性試験における強化効果、薬物弁別能及び身体依存性の検出について従来法からの改良を行い、その有用性について検討した。

1) 比率累進法による自己投与試験法を用いた強化効果の検出（第1章）

薬物自己投与試験法は薬物の強化効果検出において最も信頼性が高い方法であることが知られており、比率累進法による自己投与試験は強化効果を定量的に検出する方法であるとされている。ドパミン D1 受容体のコカイン及びフェンタニールの強化効果に及ぼす役割を比率累進法によるラット自己投与試験法で評価した。強化効果の客観的かつ定量的指標となる最終比率は中枢神経興奮薬であるコカイン及びオピオイド作動薬であるフェンタニールのいずれも用量依存的に増加した。ドパミン D1 受容体拮抗薬である SCH23390 の前処置は両薬物の強化効果を減弱することが確認され、ドパミン D1 受容体がコカイン及びフェンタニールのいずれの強化効果にも関与していることが示唆された。また、本試験でラットを用いた比率累進法による静脈内自己投与試験でコカインと同様にオピオイドの強化効果を定量的に評価できることを確認した。

2) 条件付け味覚嫌悪法による薬物弁別能の評価（第2章）

薬物摂取時に生じる特有の自覚効果は精神依存形成に重要である。薬物の摂取時の自覚効果がどのような種類の薬物の自覚効果に類似しているか（薬物弁別能）を調べる試験

方法を薬物弁別試験といい、精神依存形性能の評価の参考となる。条件付け味覚嫌悪法 (Conditioned taste aversion 法、CTA 法) による中枢神経興奮薬の弁別刺激効果の評価はこれまでほとんど報告されていないことから、中枢神経興奮薬であるコカインを訓練薬として CTA 法による薬物弁別試験をラットで行い、その有用性を評価した。15 回の条件付けで薬物弁別行動 (訓練薬投与時のサッカリン水摂取量の減少) が全例の動物で見られ、この弁別行動はコカインの用量依存的であることが確認された。般化試験では中枢神経興奮薬であるメタンフェタミン、メチルフェニデート、プロピオン及びシブトラミンはコカインと同様の弁別行動を惹起したのに対し、薬理学的特性の異なるモルヒネ及び Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールはそのような弁別行動はみられなかった。また、マジンドールは中枢神経興奮薬であるにもかかわらずコカインとの般化はみられなかった。これらの結果は非臨床の薬物弁別試験として汎用されている 2 レバー法による薬物弁別試験及びヒトにおける薬物弁別試験結果と類似していることが確認された。以上の結果より中枢神経興奮薬の弁別刺激効果は CTA 法によって評価可能であると判断できた。

3) 薬物混入飼料法による身体依存性の検出 (第 3 章)

雄ラットを用いた薬物混入飼料法にてベンゾジアゼピン部分作動薬である S-(+)-DN-2327 とベンゾジアゼピン完全作動薬であるジアゼパムの身体依存性及びバルビタールとの交差身体依存性を比較した。S-(+)-DN-2327 あるいはジアゼパムを 4 週間混餌経口投与後に基礎飼料へ置換することによって、ジアゼパム群では体重及び摂餌量低下などの退薬症候がみられたものの S-(+)-DN-2327 群では明確な退薬症候はみられなかった。また、バルビタールとの交差身体依存性に関しては S-(+)-DN-2327 及びジアゼパムのいずれもバルビタールによって誘発される退薬症候を抑制することが確認された。以上の結果はベンゾジアゼピン部分作動薬である DN-2327 は身体依存性がほとんどないにもかかわらず、バルビタールとの交差身体依存性を有することを示すものである。また、今回の試験では同一用量を 4 週間混餌経口投与する方法で身体依存性を評価したところ、比較的弱いとされるジアゼパムの退薬症候の検出が可能であった。このことから、薬物混入飼料法による身体依存性の検出に、必ずしも従来行われているような投与期間中における薬物濃度の漸増は必要ないことが確認できた。

以上の検討結果から、これらの試験法は新規化合物の薬物依存性の評価に有用となると考えられ、薬物依存の問題のない新薬の開発に寄与するものと期待される。