

論文審査の結果の要旨

報告番号	博（生）乙第38号	氏名	栗崎 泰行
学位審査委員		主査	小田達也
		副査	原 研治
		副査	橘 勝康
		副査	長富 潔
論文審査の結果の要旨			
<p>栗崎泰行氏は平成3年3月に長崎大学大学院水産学研究科水産学専攻修士課程を修了後、武田薬品工業株式会社に入社。平成3年4月から同社の薬剤安全性研究所で新規医薬品の非臨床における安全性及び薬物乱用能評価に関する研究に従事し、現在に至っている。同氏は新薬を開発する上での薬物依存性検索において中心的な検討項目となる強化効果、薬物弁別能及び退薬症候の検出に関する検討をラットで行ってきた。その成果を平成23年10月に主論文「ラットにおける新規薬物依存性試験法の開発と応用」を完成させ、参考論文として、学位論文の印刷公表論文3編（うち審査付き論文3編）、その他の論文2編（うち審査付き論文2編）を付して、博士（学術）の学位の申請をした。長崎大学大学院生産科学研究科教授会は、平成23年12月21日の研究科教授会において論文内容等を検討した結果、学位申請の提出資格ありと判定し、上記の審査委員を選定した。委員は主査を中心として、その論文内容を慎重に審査し、公開論文発表会を行わせるとともに試験及び試問を行い、それらの結果を平成24年2月15日の研究科教授会に報告した。</p> <p>以下に論文審査内容について記載する。</p> <p>中枢神経系に作用する薬物の中には薬物依存を形成する薬物が含まれることが知られており、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。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、以下の知見を得ることができた。</p> <p>1. 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り、サルでは数多くの報告があるが、ラットでは少ない。ラットを用いた比率累進法による静脈内自己投与試験を行った結果、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。このことより、ラットによる比率累進法による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が確認された。</p>			

2. ドパミンD1受容体拮抗薬であるSCH23390の前投与を行った後に、本研究で確立したコカイン及びフェンタニールの比率累進法によるラット静脈内自己投与試験を行ったところ、最終比率の低下がみられ強化効果が減弱することが確認された。このことはドパミン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を示唆するものである。

3. 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) が全例の動物でみられた。また、般化試験ではメタンフェタミン、メチルフェニデート等の中枢神経興奮薬で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 $\Delta$ 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。この結果は繁用されている2レバー法によるラット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。

4. 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を比較した。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。本検討は同一用量を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。

以上のように、本論文で検討された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であることを認め、学位審査委員会は、博士 (学術) の学位に値するとして合格とした。