

## Cyclazocine の行動薬理学的研究

—第II編 ラットの行動刺激活性におよぼす

脳内 monoamine systems の影響—

東京医科大学薬理学教室 (指導: 渋谷 健教授)

藤 田 允 信 渋谷 健

佐 藤 勝 彦 謝 明 村

**Studies on Behavioral Pharmacology of Cyclazocine (II)**—Relation between the Stimulant Activity on the  
Behavior and the Brain Monoamine Systems—**Mitsunobu FUJITA, Takeshi SHIBUYA, Katsuhiko SATO and  
Minj-Tsuen HSIEH**(Department of Pharmacology, Tokyo Medical College,  
Shinjuku-Ku, Tokyo 160)

The effects of modification of biogenic amine levels on the behavioral action of cyclazocine in higher doses (3, 10 and 30 mg/kg, s. c.) were investigated in rats.

As for the motor activity measured by Varimex method, the hyperactivity observed after administration of 10 and 30 mg/kg of cyclazocine was markedly depressed by the pretreatment with p-chlorophenylalaine (p-CPA 200 mg/kg, i. p., 24 hours) and the motor activity-increasing effect of cyclazocine at doses of 3-30 mg/kg was, also, depressed significantly by the pretreatment with  $\alpha$ -methyl-p-tyrosin ( $\alpha$ -MT 250 mg/kg, i. p., 2 hours).

Simultaneous administration of apomorphine (0.3 and 1 mg/kg, s. c.) caused a depression of the hyperactivity by cyclazocine but a potentiation of the motor activity-increasing effect observed 30 minutes after cyclazocine administration at 3 mg/kg. Simultaneous administration of haloperidol (0.1 and 1 mg/kg, s. c.), however, antagonized remarkably the activity-increasing effect of 3-30 mg/kg of cyclazocine.

As to the bizarre behavior by cyclazocine characterized by head movements, pivoting and walking backwards, on the other hand, the pretreatment with p-CPA produced a slight decrease in all of these three behavioral syndroms. Apomorphine administered simultaneously

**Key words:** シクラゾシン (cyclazocine), 奇妙な行動 (bizarre behavior),  
運動活性 (motor activity), モノアミン関連薬物 (monoamine related compounds),  
脳内モノアミン機構 (brain monoamine systems)

resulted in a nearly complete abolition of them.  $\alpha$ -MT and haloperidol did not effect the bizarre behavior by cyclazocine.

These results show that the brain monoamine systems are implicated in the mechanism of behavioral effects by cyclazocine. The present evidence also suggests that the stimulant activity of cyclazocine is dependent, in part, on a balance between a catecholaminergic system and a serotonergic system.

## 緒 言

著者らは第1編<sup>1)</sup>において、ラットを用い、cyclazocine の bizarre behavior の症状観察、自発運動量並びに脳内 monoamine 濃度におよぼす影響について検討し、以下の成績を得た。すなわち、cyclazocine は鎮痛活性に比較して高用量ではあるが、一定量 (3 mg/kg s. c.) 以上で bizarre behavior の3症状および自発運動量増加の、2つの行動刺激効果を明らかに発現し、これらの行動活性を示す用量においては、脳内 monoamines, 特に dopamine 濃度を用量依存的に減少させることなどが認められた。

本編においては、以上の cyclazocine 高用量で誘発される特徴的な行動刺激効果をさらに追求し、その作用発現機作の一端を明らかにする目的で、特に2つの行動活性におよぼす脳内 monoamine systems の関与について検討したので報告する。

## 実験材料並びに実験方法

### 1. 実験動物

実験には体重 190~220 g の Sprague-Dawley 系雄性ラット (日本チャールズリバー) を、1群6匹として使用した。

### 2. 使用薬物

本研究に使用した薬物は次の通りである。すなわち、cyclazocine, pentazocine, nalorphine (以上3薬物については第1編参照), DL-p-chlorophenylalanine (p-CPA: Sigma), DL- $\alpha$ -methyl-p-tyrosine methylester HCl ( $\alpha$ -MT: Sigma), apomorphine HCl および haloperidol (セレネース®注: 大日本製薬) であり、p-CPA は1% CMC (sodium carboxymethyl cellulose) に懸濁し、他の薬物はすべて生理食塩液に溶解して使用した。

### 3. 実験方法

Cyclazocine 3, 10, 30 mg/kg, pentazocine 30 mg/kg および nalorphine 100 mg/kg の諸量におい

て、monoamines 関連薬物の併用を行い、bizarre behavior 並びに自発運動量の2つの行動活性がどのように変化するかについて観察した。すなわち、p-CPA 200 mg/kg, あるいは  $\alpha$ -MT 250 mg/kg をそれぞれ24 hr 前、2 hr 前に腹腔内投与した場合、apomorphine 0.3, 1 mg/kg, あるいは haloperidol 0.1, 1 mg/kg をそれぞれ同時皮下投与した場合の影響を検討した。対照群には生理食塩液 saline を投与した。なお、その他の実験方法については第1編に示した通りであり、自発運動量の測定には Varimex 装置を用い、同時に bizarre behavior の症状発現を肉眼的に観察記録した。実験結果は、student's の t-test によつて有意差検定を行った。

## 実験結果

### 1. p-CPA 前処置の影響

p-Chlorophenylalanine 200 mg/kg (i. p.) の24 hr 前処置における cyclazocine, pentazocine および nalorphine 諸量の自発運動量におよぼす影響について、Fig. 1. にそれぞれ経時的变化として示した (Fig. 1.)。

#### 1) p-CPA+Cyclazocine の場合

自発運動量: Cyclazocine 3 mg/kg (s. c.) 群の運動量増加効果は、p-CPA 前処置により投与後30分値では増強傾向、60分値では抑制傾向がみられたが、投与後305分にわたる観察において有意な変化は認められなかつた。10 mg/kg (s. c.) 群では投与後30分値から抑制傾向がみられ、60分値~180分値にわたり明らかな運動量減少が認められた。60分値においては、単独投与群の運動量増加効果を約45%抑制した。30 mg/kg (s. c.) 群では、投与後30分値の運動量減少効果は減弱傾向がみられ、120分値以降の増加効果は明らかに抑制が認められた。なお、p-CPA+saline 投与群は、saline 単独投与群に比較して、軽度に運動量の増加傾向を示した。

Bizarre behavior: p-CPA 前処置により lateral

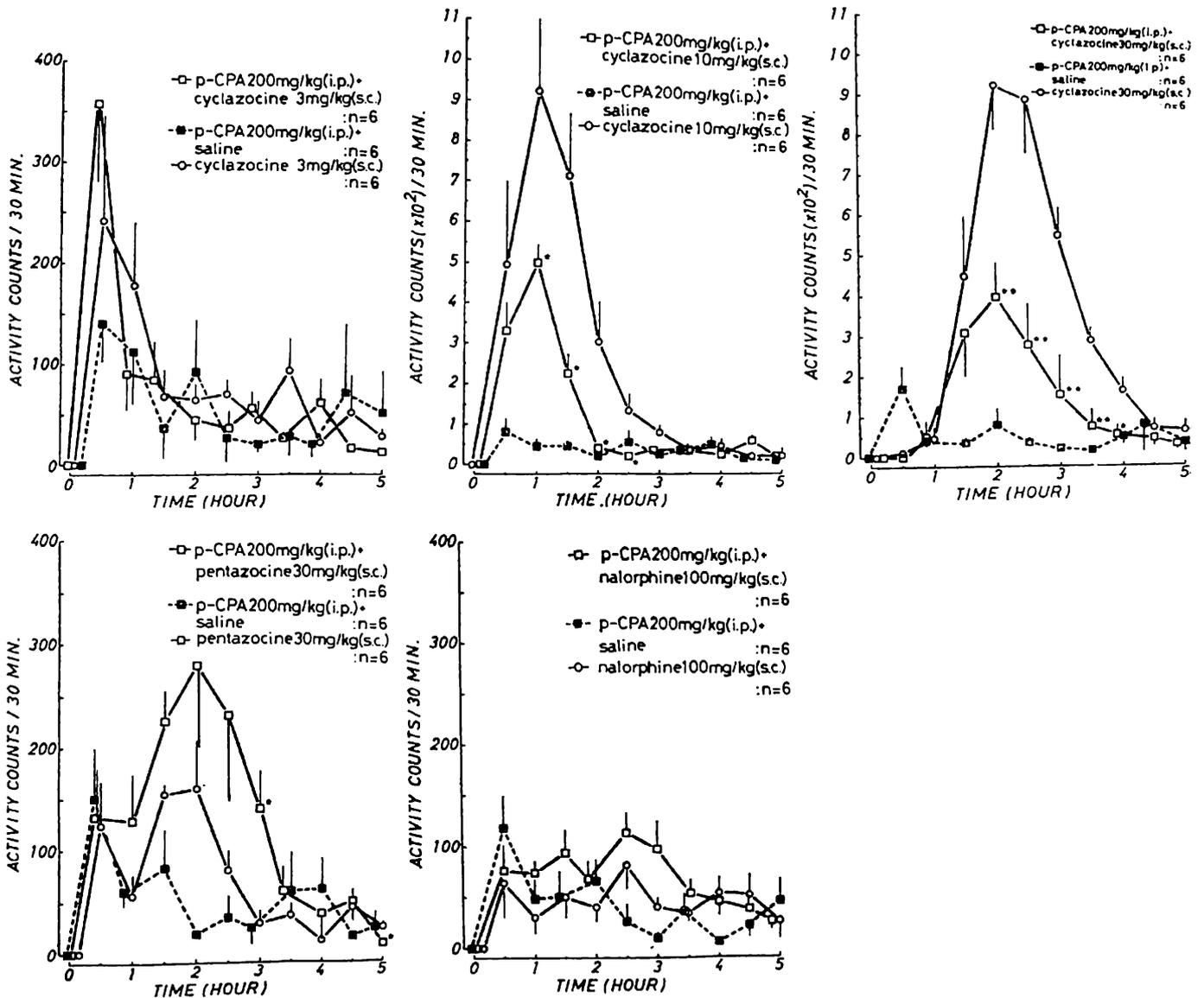


Fig. 1 Time course of the effects of pretreatment with p-chlorophenylalanine (p-CPA) ( $\square$ ) on the changes in motor activity of rats produced by cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone ( $\circ$ ) (Varimex method). p-CPA was given at a dose of 200 mg/kg i.p. 24 hr before each drug alone or saline. The effects on motor activity of p-CPA+saline ( $\blacksquare$ ) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the means of 6 independent observations. \* and \*\*, points are significantly different from each drug alone at  $P < .05$  and  $P < .01$  by student's t test, respectively.

head movements, pivoting on the hind paws および walking backwards の 3 症状の発現頻度は、軽度に減少傾向を示したが、いずれの症状も消失は認められなかった。なお、p-CPA+saline 投与群は、saline 単独投与群と比較して、探索行動の頻度が増加する傾向を示した。

2) p-CPA+Pentazocine の場合

自発運動量 : Pentazocine 30 mg/kg (s.c.) 群の運動量増加効果は、p-CPA 前処置により増強傾向がみられ、投与後 180 分値においては明らかな運動量

増加が認められた。

Bizarre behavior: p-CPA 前処置により walking backwards の症状の発現頻度は、軽度に減少傾向を示したが、消失は認められなかった。

3) p-CPA+Nalorphine の場合

自発運動量 : Nalorphine 100 mg/kg (s.c.) 単独投与群との比較において、p-CPA 前処置群では軽度に運動量の増加傾向がみられたが、有意な変化は認められなかった。

Bizarre behavior: Nalorphine 単独投与群と同様

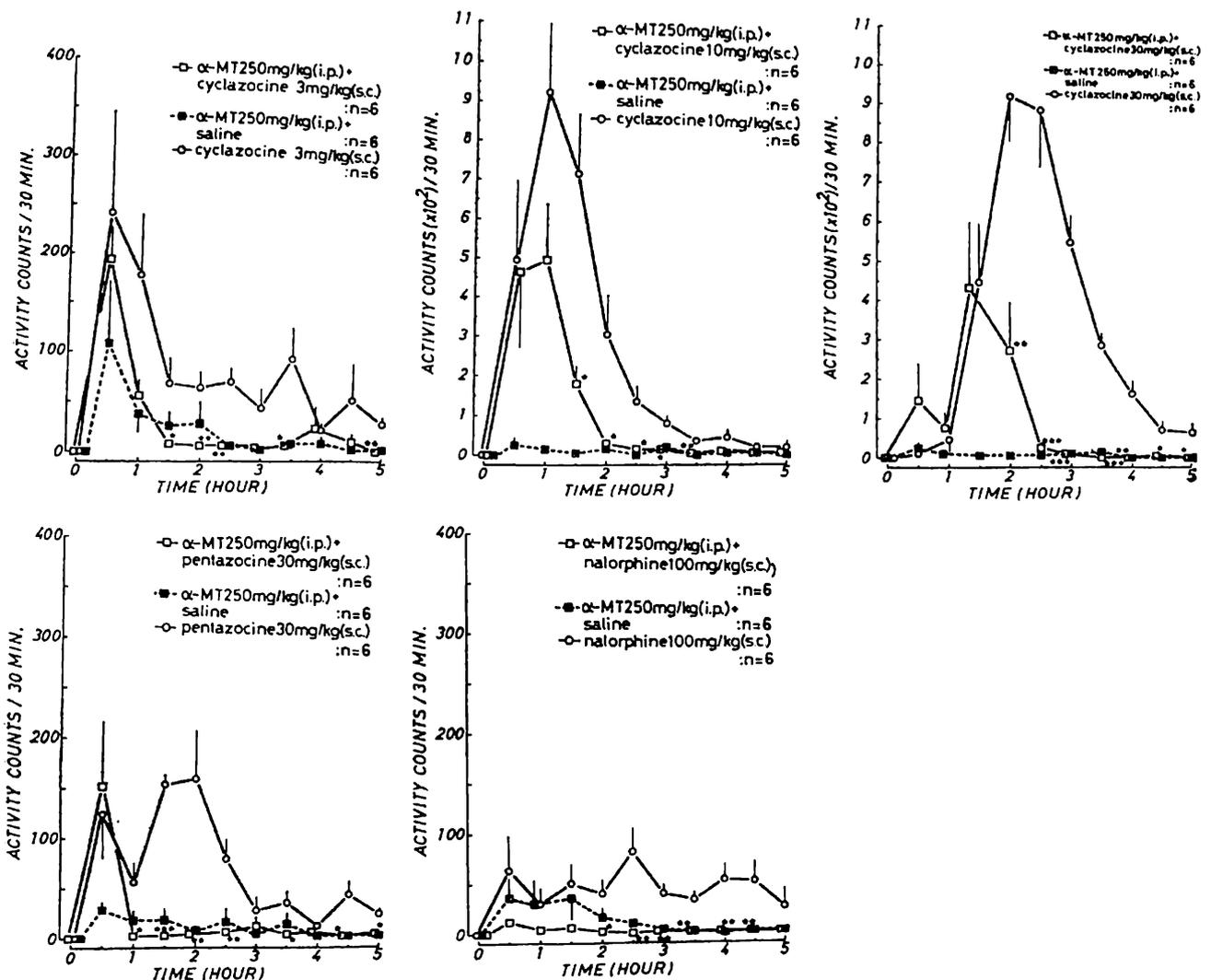


Fig. 2 Time course of the effects of pretreatment with  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $\alpha$ -MT) ( $\square$ ) on the changes in motor activity of rats produced by cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone ( $\circ$ ) (Varimex method).  $\alpha$ -MT was given at a dose of 250 mg/kg i.p. 2 hr before each drug alone or saline. The effect on motor activity of  $\alpha$ -MT + saline ( $\blacksquare$ ) are represented on each panel. The values shown are the means and S. E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from each drug alone at  $p < .05$ ,  $p < .01$  and  $p < .001$  by student's t test, respectively.

に、p-CPA 前処置群においても時折 walking backwards の症状発現がみられ、消失は認められなかつた。

## 2. $\alpha$ -MT 前処置の影響

$\alpha$ -Methyl-p-tyrosine 250 mg/kg (i.p.) の 2 hr 前処置における cyclazocine, pentazocine および nalorphine 諸量の自発運動量におよぼす影響について、Fig. 2. にそれぞれ経時的变化として示した (Fig. 2.).

### 1) $\alpha$ -MT+Cyclazocine の場合

自発運動量: Cyclazocine 3 mg/kg (s.c.) 群の運動量増加効果は、 $\alpha$ -MT 前処置により投与後 60 分値

から抑制傾向がみられ、90 分値~150 分値にわたり明らかな運動量減少が認められた。10 mg/kg (s.c.) 群では、投与後 60 分値以降より抑制傾向を示し、90 分値~180 分値にわたり明らかであつた。30 mg/kg (s.c.) 群では、投与後 30 分値の運動量減少効果は減弱傾向がみられ、120 分値~240 分値にわたる増加効果は明らかに抑制が認められた。なお、 $\alpha$ -MT + saline 投与群は、saline 単独投与群に比較して、明らかに運動量減少を示した。

Bizarre behavior:  $\alpha$ -MT 前処置により bizarre behavior の 3 症状の発現頻度は、head movements において軽度に減少傾向がみられたが、他の 2 症状で

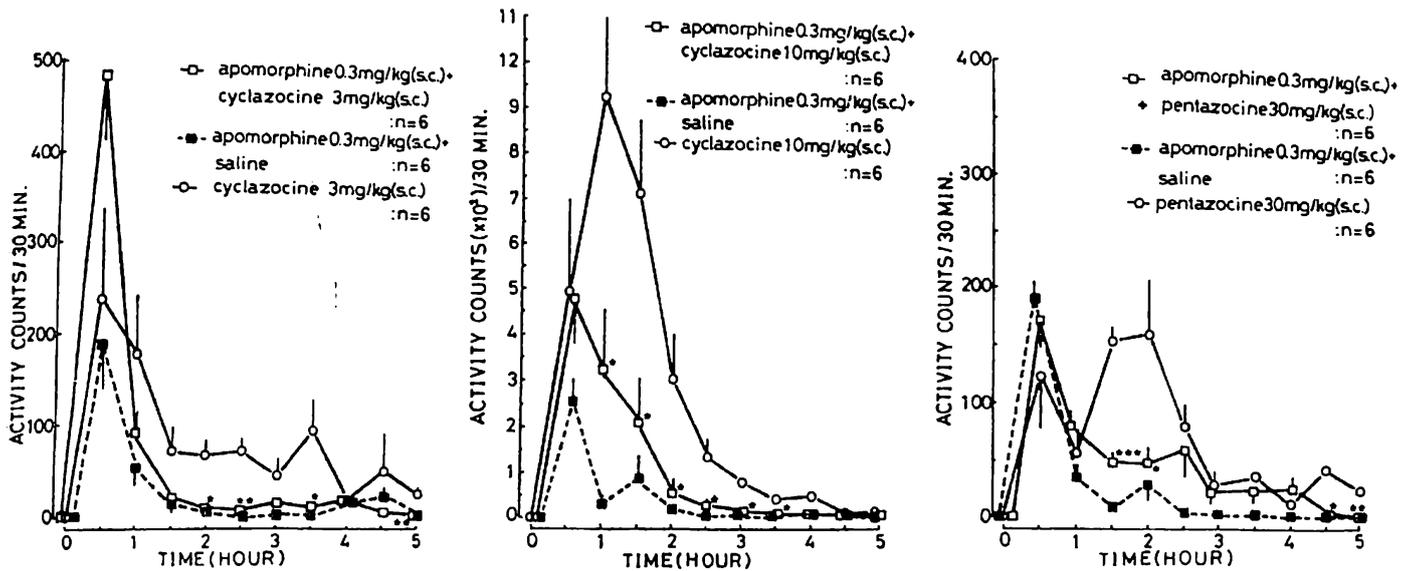


Fig. 3 Time course of the effects of cyclazocine, and pentazocine alone (○) and the combination of each drug and 0.3 mg/kg of apomorphine (□) on motor activity in the rat (Varimex method). The effects on motor activity of apomorphine+saline (■) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from each drug alone at  $P < .05$ ,  $P < .01$  and  $P < .001$  by student's t test, respectively.

は変化なく、いずれの症状も消失は認められなかつた。なお、 $\alpha$ -MT+saline 投与群は、saline 単独投与群に比較して、探索行動の明らかな減少がみられ、自発運動活性の低下を示した。

### 2) $\alpha$ -MT+Pentazocine の場合

自発運動量: Pentazocine 30 mg/kg (s.c.) 群の運動量増加効果は、 $\alpha$ -MT 前処置により著明な抑制がみられ、投与後 90 分値~150 分値にわたる増加は消失が認められた。

Bizarre behavior:  $\alpha$ -MT 前処置により walking backwards の症状発現は消失がみられず、明らかな影響は認められなかつた。

### 3) $\alpha$ -MT+Nalorphine の場合

自発運動量: Nalorphine 100 mg/kg (s.c.) 単独投与群でみられる軽度に運動量を増加する傾向は、 $\alpha$ -MT 前処置により消失が認められた。

Bizarre behavior: Nalorphine 単独投与群と同様に、 $\alpha$ -MT 前処置群においても時折 walking backwards の症状発現がみられ、消失は認められなかつた。

## 3. Apomorphine 同時投与の影響

Apomorphine 0.3 あるいは 1 mg/kg (s.c.) の同時皮下投与のおよぼす影響について、それぞれ Fig. 3. および Fig. 4. に経時的变化として示した (Fig. 3. および Fig. 4.).

### 1) Apomorphine+Cyclazocine の場合

自発運動量: Apomorphine 0.3 mg/kg (s.c.) の併用により、cyclazocine 3 mg/kg (s.c.) 群の運動量増加効果は、投与後 30 分値に増強傾向を示した後抑制傾向となり、120 分値~150 分値においては明らかな運動量減少が認められた。10 mg/kg (s.c.) 群では、投与後 30 分値においては変化なく、60 分値~180 分値の運動量増加効果は明らかに抑制が認められた。Apomorphine 1 mg/kg (s.c.) との併用においては、3 mg/kg (s.c.) 群では、投与後 30 分値に増強傾向を示した後 90 分値より抑制傾向となり、150 分値においては著明な運動量減少が認められた。10 mg/kg (s.c.) 群では、apomorphine 0.3 mg/kg (s.c.) 併用時にほぼ同様の効果がみられたが、より著明であつた。30 mg/kg (s.c.) 群では、投与後 30 分値の運動量減少効果には変化なく、90 分値~240 分値の増加効果は著明に抑制が認められた。なお、apomorphine 0.3 あるいは 1 mg/kg (s.c.)+saline 投与群は、saline 単独投与群との比較において、運動量の増加傾向を示した。

Bizarre behavior: Apomorphine 0.3 あるいは 1 mg/kg (s.c.) の併用により、cyclazocine 諸量で発現する bizarre behavior の 3 症状は、発現頻度の減少および症状の軽減がみられ、特に pivoting 症状の消失例も認められた。なお、apomorphine 0.3 mg/

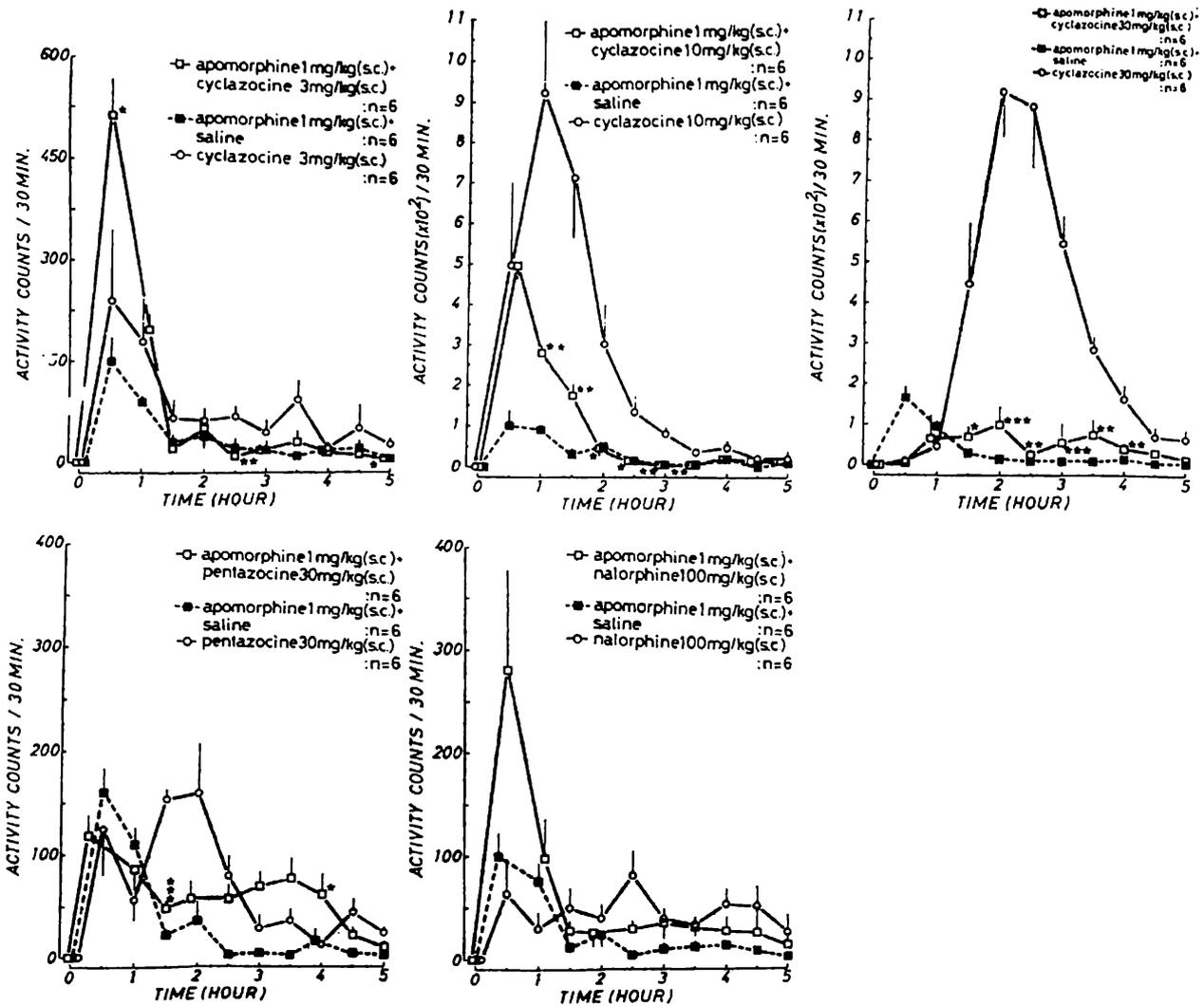


Fig. 4 Time course of the effects of cyclazocine, pentazocine, and nalorphine alone (○) and the combination of each drug and 1 mg/kg of apomorphine (□) on motor activity in the rat (Varimex method). The effects on motor activity of apomorphine+saline (■) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from each drug alone at  $P < .05$ ,  $P < .01$  and  $P < .001$  by student's t test, respectively.

kg (s.c.)+saline 投与群は sniffing, apomorphine 1 mg/kg (s.c.)+saline 投与群は sniffing, licking の常同行動 stereotyped behavior の諸症状が明らかに認められた。

2) Apomorphine+Pentazocine の場合

自発運動量 : Pentazocine 30 mg/kg (s.c.) 群の運動量増加効果は, apomorphine 0.3 mg/kg (s.c.) の併用において, 投与後 30 分値に増強傾向を示した後抑制傾向となり, 90 分値~120 分値では明らかな運動量減少が認められた。Apomorphine 1 mg/kg (s.c.) の併用では, 投与後 60 分値まで変化なく, 90 分値において著明な運動量減少が認められた。

Bizarre behavior: Apomorphine 0.3 あるいは 1

mg/kg (s.c.) の併用により, pentazocine 30 mg/kg (s.c.) 群で発現する walking backwards 症状は, 明らかな減弱がみられ, 消失例も認められた。

3) Apomorphine+Nalorphine の場合

自発運動量 : Nalorphine 100 mg/kg (s.c.) 単独投与群でみられる軽度に運動量を増加する傾向は, apomorphine 1 mg/kg (s.c.) の併用により, 投与後 60 分値までは増強, 90 分値以降では抑制のそれぞれの傾向を軽度に示したが, 有意な変化は認められなかった。

Bizarre behavior: Apomorphine 1 mg/kg (s.c.) 併用により, nalorphine 100 mg/kg (s.c.) 群でみられた walking backwards 症状の発現傾向は, 消失が

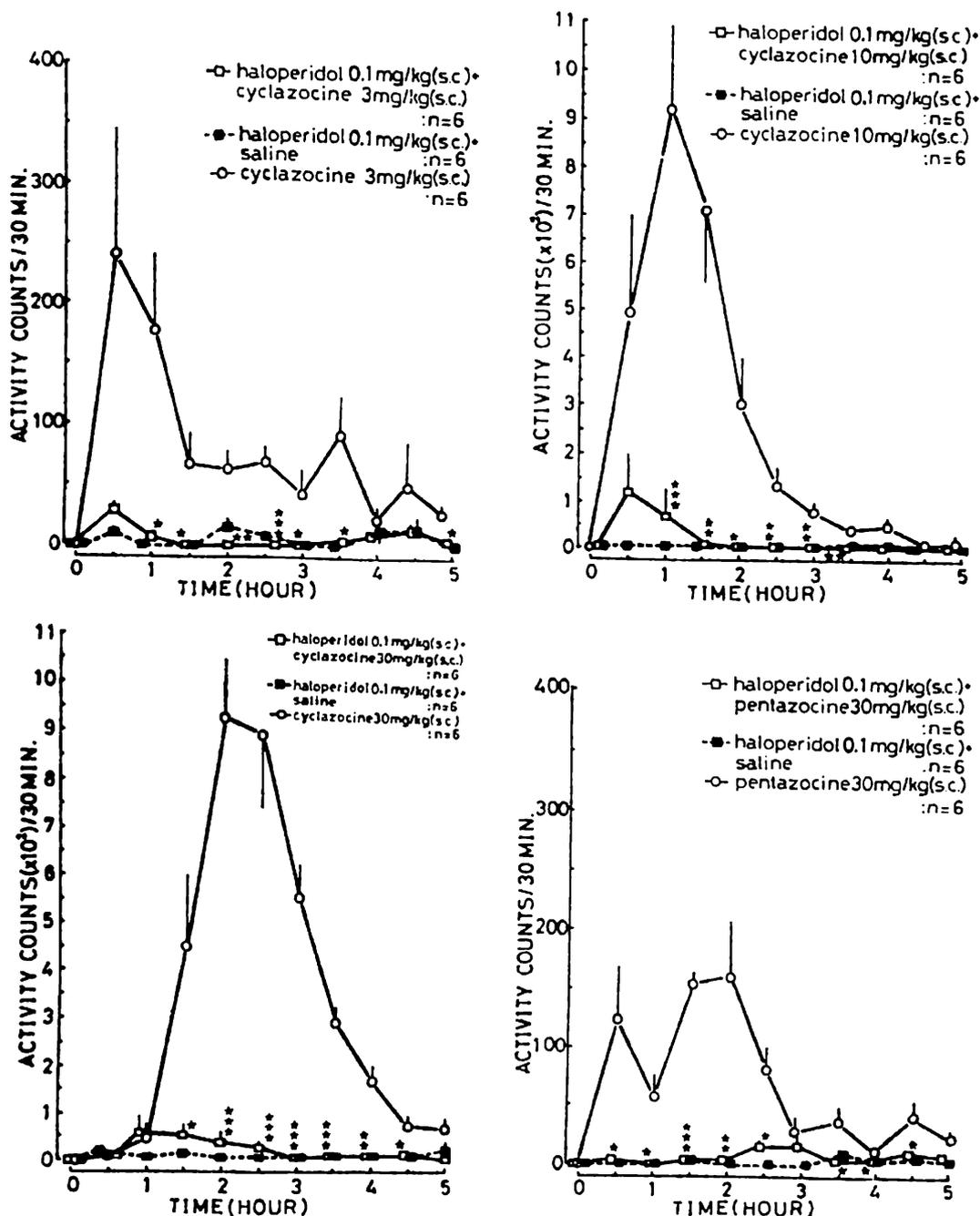


Fig. 5 Time course of the effects of cyclazocine, and pentazocine alone (○) and the combination of each drug and 0.1 mg/kg of haloperidol (□) on motor activity in the rat (Varimex method). The effects on motor activity of haloperidol+saline (■) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from each drug alone at  $P < .05$ ,  $P < .01$  and  $P < .001$  by student's t test, respectively.

認められた。

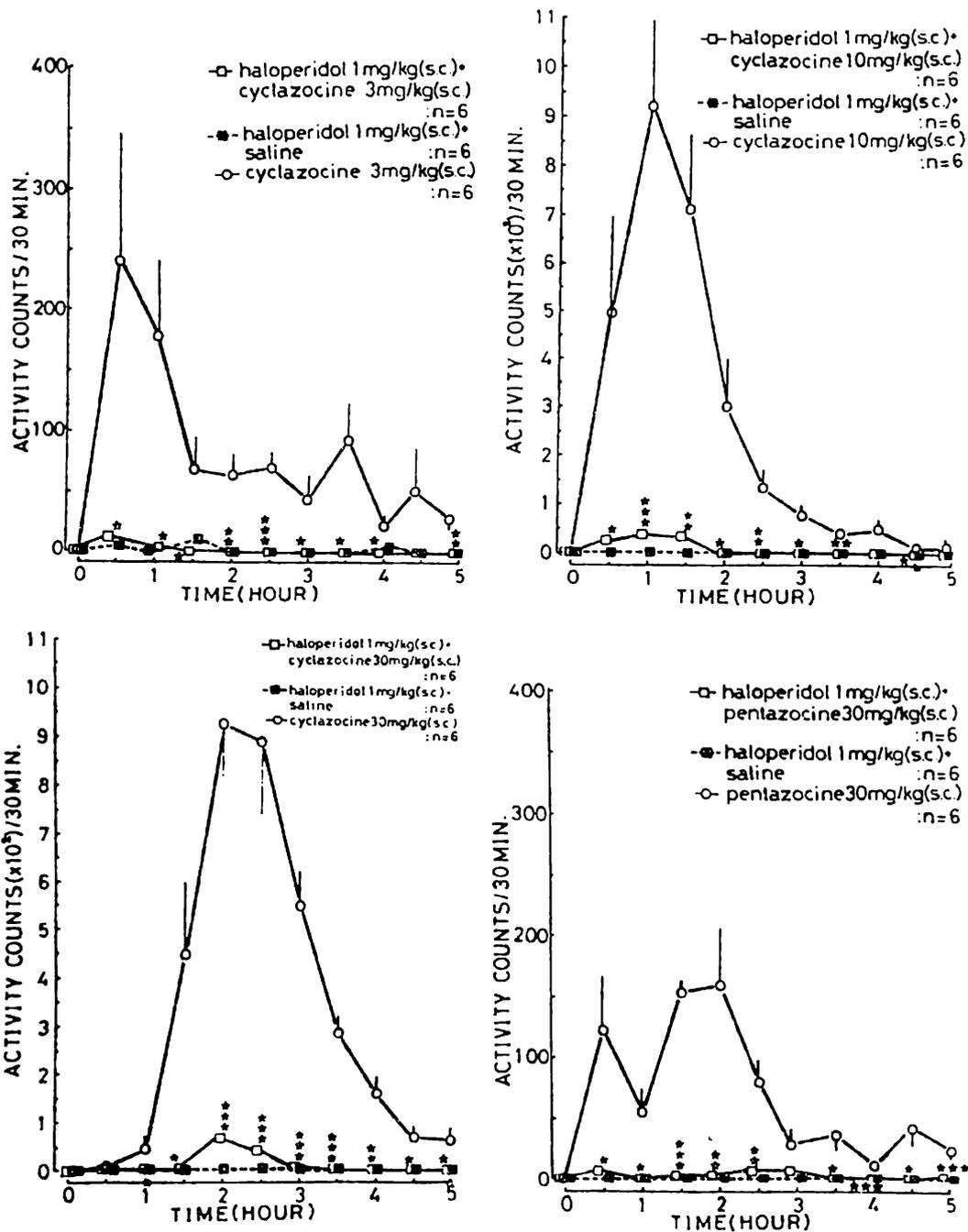
4. Haloperidol 同時投与の影響

Haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg の同時皮下投与のおよぼす影響について、それぞれ Fig. 5. および Fig. 6. に経時的变化として示した (Fig. 5. およ

び Fig. 6.).

1) Haloperidol+Cyclazocine の場合

自発運動量: Cyclazocine 諸量の運動量増加効果は、haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg (s.c.) の併用により、著明な抑制が認められた。最大の運動量増



**Fig. 6** Time course of the effects of cyclazocine, and pentazocine alone (○) and the combination of each drug and 1 mg/kg of haloperidol (□) on motor activity in the rat (Varimex method). The effects on motor activity of haloperidol+saline (■) are represented on each panel. The values shown are the means and S.E. (vertical bars). Each point represents the mean of 6 independent observations. \*, \*\* and \*\*\*, points are significantly different from each drug alone at  $P < .05$ ,  $P < .01$  and  $P < .001$  by student's t test, respectively.

加効果を示した 10 mg/kg (s.c.) 群における投与後 60 分値の抑制率は, haloperidol 0.1 mg/kg (s.c.) 併用時では約 92%, haloperidol 1 mg/kg (s.c.) 併用時では約 96%であった。なお, haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg (s.c.)+saline 投与群は, saline 単

独投与群に比較して, 著明な運動量減少を示した。

Bizarre behavior: Haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg (s.c.) の併用により, cyclazocine 諸量で発現する bizarre behavior の 3 症状は, head movements の発現頻度が軽度に減少する例もみられたが, い

ずれの症状も消失を示さず、明らかな差異は認められなかつた。なお、haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg (s.c.) + saline 投与群は、明らかな自発運動活性の低下がみられ、後者ではカタレプシー catalepsy 症状の発現が認められた。

## 2) Haloperidol + Pentazocine の場合

自発運動量 : Pentazocine 30 mg/kg (s.c.) 群の運動量増加効果は、haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg (s.c.) の併用によりほぼ完全に消失が認められた。

Bizarre behavior: Pentazocine の walking backwards 症状は、haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg (s.c.) の併用により消失はみられず、明らかな影響は認められなかつた。

## 考 察

本研究は、cyclazocine 高用量で誘発されるラットの自発運動量増加作用、および bizarre behavior の症状発現作用の 2 つの行動刺激活性について、その作用機作の一端を追求する目的で、諸種 monoamines 関連薬物、すなわち tryptophan-5-hydroxylase を阻害して 5-HT 生合成を減少させる p-chlorophenyl-alanine (p-CPA)、および tyrosine hydroxylase を阻害して catecholamines (CA) 生合成を減少させる  $\alpha$ -methyl-p-tyrosine ( $\alpha$ -MT) の前処置、さらに dopamine (DA) 代謝に影響をおよぼす DA 作働薬として、DA receptor agonist の apomorphine、および DA receptor antagonist の haloperidol の同時投与によるそれぞれの併用実験を行い、脳内 monoamine systems の両行動活性におよぼす影響を、従来の代表的な麻薬拮抗性鎮痛薬である pentazocine、および nalorphine の効果と比較検討したものである。以下に、実験結果を総括し考察する。

ラットの自発運動量におよぼす影響において、p-CPA 200 mg/kg (i.p.) の 24 hr 前処置では、cyclazocine、pentazocine および nalorphine は、それぞれ異なる作用変化を示した。すなわち、cyclazocine の場合、3 mg/kg (s.c.) では有意な変化はみられず、10 および 30 mg/kg (s.c.) の運動量増加効果は、p-CPA 前処置により明らかに抑制が認められた。他方、pentazocine 30 mg/kg (s.c.) の運動量増加効果は増強がみられ、nalorphine 100 mg/kg (s.c.) では軽度自発運動量の増加傾向が認められた。 $\alpha$ -MT 250 mg/kg (i.p.) の 2 hr 前処置では、3 薬物ともに

自発運動量の明らかな減少を示し、特に pentazocine の場合、増加効果はほぼ完全に消失が認められた。DA 作働薬の同時投与において、apomorphine 0.3 あるいは 1 mg/kg (s.c.) では、cyclazocine 3 mg/kg (s.c.)、pentazocine および nalorphine の運動量は、投与初期に軽度増加傾向を示した後、明らかに抑制が認められた。しかしながら、cyclazocine 10 および 30 mg/kg (s.c.) では、投与初期に増加傾向を示さず、運動量増加効果は著明に抑制が認められた。Haloperidol 0.1 あるいは 1 mg/kg (s.c.) の同時投与では、cyclazocine および pentazocine の運動量増加効果は著明に抑制がみられ、ほぼ完全に消失した。これらの結果は、cyclazocine および pentazocine の自発運動量増加作用が、脳内 monoamine systems によつて影響されうることを示している。両薬物の運動量増加効果が、CA 代謝阻害薬の  $\alpha$ -MT 前処置により著明に抑制されること、また DA receptor antagonist の haloperidol により消失し、DA receptor agonist の apomorphine が影響をおよぼすことは、自発運動量増加作用に対して、脳内 monoamine systems の CA neurons 系が密接に関与することを示唆している。さらに、catalepsy 症状を発現しない haloperidol 0.1 mg/kg (s.c.) により、両薬物の運動量増加効果が消失することは、特に DA neurons 系が影響をおよぼすものと推察される。しかしながら、cyclazocine あるいは pentazocine と monoamines 関連薬物との併用効果において、両薬物間には差異も認められた。すなわち、 $\alpha$ -MT 前処置により両薬物の運動量増加効果はともに抑制されるが、cyclazocine に比較して pentazocine の場合著明にみられること、さらに 5-HT 代謝阻害薬の p-CPA 前処置においては、cyclazocine では増加効果が明らかに抑制されるが、pentazocine では増強がみられ、相反する効果を両薬物が示すことである。この差異について、Brodie<sup>2)</sup> の仮説、すなわち CA neurons 系は excitation、5-HT neurons 系は inhibition として behavior 上に影響をおよぼすとの仮説、および著者が先に報告した<sup>1)</sup>、両薬物の脳内 monoamines 濃度におよぼす作用差異、すなわち両薬物ともに CA 濃度を減少させるが、5-HT 濃度については cyclazocine は影響をおよぼさず、pentazocine のみが 5-HT 濃度を減少させるとの知見から、両薬物の自発運動量におよぼす影響は、以下の如く説明されうるものと思われる。すなわち、脳内 monoamine neurons の CA

neurons系および5-HT neurons系の関与において、脳内CA、特にDA濃度と5-HT濃度を減少させる結果、CAと5-HTの遊離が起こり、自発運動量の増加作用を示すものと考えられる。しかしながら、この見解はpentazocineの運動量増加効果については符合するものと思われるが、5-HT濃度への影響がみられないcyclazocineの場合、必ずしも明確とはいえず、後者の運動量増加効果には、両neurons系におけるCAおよび5-HTの生合成速度への影響、両neurons系以外の脳内monoamine neurons系の関与、あるいは他の行動活性が自発運動量に影響をおよぼすことなどが考えられる。

ラットのbizarre behaviorの症状観察において、cyclazocineのlateral head movements, pivoting on the hind paws, walking backwardsの3症状、pentazocineおよびnalorphineのwalking backwards症状は、apomorphine同時投与により明らかに減弱がみられ、p-CPA前処置においては発現頻度が軽度に減少する傾向が認められた。他方、 $\alpha$ -MT前処置、あるいはhaloperidolの同時投与においては、軽度にhead movementsの発現頻度の減少傾向がみられたが、他の2症状には変化なく、明らかな影響は認められなかつた。これらの結果は、bizarre behaviorの3症状の発現に脳内monoamine systemsが関与していること、また3薬物で誘発されるbizarre behaviorの諸症状が質的に同一のものであることを示唆している。Cyclazocineのbizarre behaviorについて、Buckett & Shaw<sup>8)</sup>は、ラットを用い、head movementsおよびpivotingの2症状を肉眼的に観察し、諸種薬物との併用効果を検討している。著者らの今回の結果と比較すると、bizarre behaviorの2症状の発現がapomorphine低用量により拮抗されること、 $\alpha$ -MTおよびhaloperidolによりほとんど影響されないことにおいて、ほぼ一致が認められる。しかしながら、Buckettらは、5-HT antagonistのmethysergideが効果を示さないことから、bizarre behaviorの症状発現には、5-HT neurons系が関与する可能性が少ない旨報告しており、この点において、著者らの結果は同一の見解を示さないものと考えられる。すなわち、cyclazocineのbizarre behaviorの諸症状が、p-CPA前処置により軽度に発現頻度の減少を示すことは、CA neurons系とともに5-HT neurons系もその症状発現機作に影響をおよぼすことを推察させる。

近年、諸種中枢作用薬で誘発されるbehavior上の諸変化について、特に今回著者らが観察を行つたbizarre behaviorに類似の3症状を、脳内monoamine systemsの見地からその発現機作を追求した多数の研究報告が見受けられる。それらの報告の多くは、諸症状の発現に対して、主としてCA neurons系のDA neurons系が関与するとの見解<sup>4)~6)</sup>、および5-HT neurons系がより密接に関与するとの見解<sup>7)~9)</sup>に大別されうるものである。これらの一連の研究において、被検薬物が異種多様にわたることから同一レベルで論じ得ないとは考えるが、特にSloviterら<sup>8)</sup>、およびLeesら<sup>9)</sup>の報告は、考察上、いくつかの重要な示唆を与えるものと思われる。Sloviterらは、ラットでのbehavior上の諸症状、すなわちforpaw padding, head tremorおよびsplayed hindlimbsの3症状が、中枢の5-HT receptorsの薬理的興奮により発現し、内在性CA neurons系は直接その発現機作には関与しない旨報告している。また、amphetamine高用量によりラットで誘発されるhead swaying, backward locomotionおよびcirclingの3症状を、脳内monoamine systemsの関与の見地から研究したLeesらの報告では、これら3症状がtryptophanにより5-HT生合成が増大された場合増強され、p-CPAにより5-HT生合成が減少された時に減弱がみられることから、5-HT遊離が3症状の発現に関与することを示唆している。これらの結果は、cyclazocineをはじめ、pentazocineおよびnalorphineのbizarre behaviorの諸症状の発現機作に対して、5-HT neurons系が関与することを示唆するものと考えられる。しかしながら、Leesら<sup>9)</sup>はその続報<sup>10)</sup>において、amphetamine高用量でのbackward walking, circlingの2症状は、部分的にmorphine様作用を示すpartial agonist/antagonistのlevallorphanで誘発されるそれらの症状とは、明らかな質的差異がみられる旨述べており、cyclazocine高用量でのbizarre behaviorの諸症状が、amphetamine類似の作用機作により発現するものであるか否かについては、本研究の実験結果から不問に付するところである。実際、cyclazocineのbizarre behaviorが、DA agonistのapomorphineによつて明らかに減弱されるとの事実は、5-HT neurons系との関連性を含め、DA neurons系がbizarre behaviorの症状発現機作において、重要な機能を有することを示唆しているものと思われる。

以上示した如く、麻薬拮抗性鎮痛薬、特にcyclazocine のラットで誘発される自発運動量増加作用、および bizarre behavior の症状発現作用の2つの行動刺激活性は、何れも脳内 monoamine systems によって影響を受けることが判明した。これらの行動刺激効果は、5-HT neurons 系および CA neurons 系のそれぞれの活性化において、両 neurons 系が相互に関連することによって発現し、自発運動量増加作用には CA neurons 系の中でも DA neurons 系がより重要な機能を示すこと、また bizarre behavior の症状発現作用には 5-HT neurons 系も関与するであろうことを推察させる。さらに、cyclazocine はこの2つの行動刺激効果を、ともに同一用量 (3 mg/kg s.c.) 以上で発現することから、相互に影響をおよぼすことが考えられ、特に bizarre behavior の症状発現活性の強さにより、自発運動量が少なからぬ影響を受けるものと思考する。

なお、本論文の要旨の一部は第52回日本薬理学会総会 (昭和54年3月29日) において発表した。

#### 文 献

- 1) 藤田允信 他 : Cyclazocine の行動薬理学的研究. 第 I 編ラットにおける行動刺激活性並びに脳内 monoamines におよぼす影響. 東医大誌 41 : 73~82, 1983
- 2) Brodie, BB & Shore, PA : A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. Ann. N. Y. Acad. Sci. 66 : 631~642, 1957
- 3) Buckett, WR & Shaw, JS : Dopaminergic drugs antagonize the psychotomimetic effects of partial-agonist analgesics. Psychopharmacologia 42 : 293~297, 1975
- 4) Graham-Smith, DG : Studies in vivo on the relationship between brain tryptophan, brain 5-HT synthesis and hyperactivity in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor and L-tryptophan. J. Neurochem. 18 : 1053~1066, 1971
- 5) Green, AR & Grahame-Smith, DG : The role of brain dopamine in the hyperactivity produced by increased 5-Hydroxytryptamine synthesis in rats. Neuropharmacology 13 : 949~959, 1974
- 6) Green, AR & Kelly, PH : Evidence concerning the involvement of 5-hydroxytryptamine in the locomotor activity produced by amphetamine or tranlylcypromine plus L-dopa. Brit. J. Pharmacol. 57 : 141~147, 1976
- 7) Jacob, BL : Evidence for the functional interaction of two central neurotransmitters. Psychopharmacologia 39 : 81~86, 1974
- 8) Sloviter, RS, Drust, EG and Connor, JD : Specificity of a rat behavioral model for serotonin receptor activation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 206 : 339~347, 1978
- 9) Lees, AJ, Fernand, JCR and Curzon, G : Serotonergic involvement in behavioural responses to amphetamine at high dosage. Neuropharmacology 18 : 153~158, 1979
- 10) Curzon, G, Fernand, JCR and Lees, AJ : Backward walking and circling : behavioural responses induced by drug treatments which cause simultaneous release of catecholamines and 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol. 65 : 573~579, 1979