

氏 名 (本籍)	MIN RAHMINIWATI (インドネシア共和国)
学 位 の 種 類	博士 (獣医学)
学 位 記 番 号	獣医博甲第89号
学 位 授 与 年 月 日	平成13年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	帯広畜産大学
学 位 論 文 題 目	Pharmacological Studies on Feeding Behavior -Pharmacological Analysis of Feeding Behavior Induced by Diazepam in Mice-
審 査 委 員	主査 帯広畜産大学 教授 西 村 昌 数 副査 帯広畜産大学 教授 山 田 明 夫 副査 岩 手 大 学 教 授 小 林 晴 男 副査 東京農工大学 教授 小久江 栄 一 副査 岐 阜 大 学 教 授 武 脇 義 副査 岐 阜 大 学 教 授 小 森 成 一

論 文 の 内 容 の 要 旨

摂食行動は中枢の GABA 作動性神経の支配下にある。この神経系はジアゼパム (DZP) で刺激され、その結果過食を生じるといふ。この神経系にはマリファナの有効成分である Δ -9 テトラヒドロカンナビノール (THC) も作用するといふ。したがって、DZP と THC の間には、摂食行動を指標として相互作用が生じる可能性がある。本研究では、先ず最初にその可能性を調べた。その結果、DZP を慢性投与しても、また THC と混合投与しても、摂食量や体重には影響がおよばないことが判明した。しかし、24 時間絶食処置を施し、食欲を亢進した場合にはそれぞれの薬物に固有と思われる摂食行動の変化を測定できた。よって、以下の実験では 24 時間絶食したマウスを用いることとした。その結果、DZP と THC の相互作用は摂食量には現れなかったが食餌探索行動を延長し、DZP の作用が THC により促進されることを示した。食餌探索行動の遅延は、摂食意欲の低下、換言すれば摂食の動機付けの低下とも一部関連すると考えられた。

摂食の動機付けには中枢のドーパミン作動性神経系が介在すると提案されている。よって本神経系の活動度は DZP の作用を修飾する可能性がある。他方、中枢で活躍するドーパミン受容体は D2 受容体の作動薬であるクインピロール (QP) により活性化するといふ。よって、絶食マウスにおける一連の摂食行動を複数の助変数として表し、それらにおける DZP と QP の相互作用を薬理的に解析した。その結果、QP は DZP の過食作

用を抑制し、この抑制作用は食餌探索行動の抑制に関連するものと考えられた。DZP と QP の相互作用は QP の低用量でも再現できた。

本研究では、マウスの摂食行動を細部に分けて助変数として測定し、それらにおよぼす薬物の相互作用から、GABA 作動性の神経系とドーパミン作動性の神経系の摂食行動に対する支配関係を調べた。その結果、空腹下という動機付けのもとで、GABA 作動性の摂食の動機は食餌の持つ外因性の動機の存在下で作動するものと考えられた。他方ドーパミン作動性神経は行動量を増加したが、食餌探索行動を抑制する特徴的支配に介在すると思われた。両者の間には、食餌の持つ外因性の動機が不在であれば、ドーパミン作動性神経の活性化は GABA 作動性神経の協力を受けて探索行動を活性化する関係があると考えられた。このことは、飢えに際しての摂食という個体保存上欠かせない必須の生物学的行為であろうとも、食餌の存在あるいは不在を問わず、例えば危機に際しての逃避を含む行動の活性化の要求下にあっては放棄されること、換言すれば、行動には優先順位が存在することを暗示している。

審 査 結 果 の 要 旨

摂食行動は中枢の GABA 作動性神経の支配下にある。この神経系はジアゼパム (DZP) で刺激され、その結果過食を生じるという。この神経系にはマリファナの有効成分である Δ -9 テトラヒドロカンナビノール (THC) も作用するという。したがって、DZP と THC の間には、摂食行動を指標として相互作用が生じる可能性がある。本研究では、先ず最初にその可能性を調べた。その結果、DZP を慢性投与しても、また THC と混合投与しても、摂食量や体重には影響がおよばないことが判明した。しかし、24 時間絶食処置を施し、食欲を亢進した場合にはそれぞれの薬物に固有と思われる摂食行動の変化を測定できた。よって、以下の実験では 24 時間絶食したマウスを用いることとした。その結果、DZP と THC の相互作用は摂食量には現れなかったが食餌探索行動を延長し、DZP の作用が THC により促進されることを示した。食餌探索行動の遅延は、摂食意欲の低下、換言すれば摂食の動機付けの低下とも一部関連すると考えられた。

摂食の動機付けには中枢のドーパミン作動性神経系が介在すると提案されている。よって本神経系の活動度は DZP の作用を修飾する可能性がある。他方、中枢で活躍するドーパミン受容体は D2 受容体の作動薬であるクインピロール (QP) により活性化するという。よって、絶食マウスにおける一連の摂食行動を複数の助変数として表し、それらにおける DZP と QP の相互作用を薬理学的に解析した。その結果、QP は DZP の過食作用を抑制し、この抑制作用は食餌探索行動の抑制に関連するものと考えられた。DZP と QP の相互作用は QP の低用量でも再現できた。

本研究では、マウスの摂食行動を細部に分けて助変数として測定し、それらにおよぼす薬物の相互作用から、GABA 作動性の神経系とドーパミン作動性の神経系の摂食行動に対する支配関係を調べた。その結果、空腹下という動機付けのもとで、GABA 作動性の摂食の動機は食餌の持つ外因性の動機の存在下で作動するものと考えられた。他方ドーパミン作動性神経は行動量を増加したが、食餌探索行動を抑制する特徴的支

配に介在すると思われた。両者の間には、食餌の持つ外因性の動機が不在であれば、ドーパミン作動性神経の活性化は GABA 作動性神経の協力を受けて探索行動を活性化する関係があると考えられた。このことは、飢えに際しての摂食という個体保存上欠かせない必須の生物学的行為であろうとも、食餌の存在あるいは不在を問わず、例えば危機に際しての逃避を含む行動の活性化の要求下にあっては放棄されること、換言すれば、行動には優先順位が存在することを暗示している。

以上について、審査委員全員一致で本論分が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

基礎となる学術論文の発表

1. Min Rahminiwati and Nishimura, Masakazu (1999). Effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol and diazepam on feeding behavior in mice. *Journal of Veterinary Medical Sciences* 61, 351-355.
2. Min Rahminiwati and Nishimura, Masakazu (1999). Diazepam-induced hyperphagia in mice is sensitive to quinpirole. *Journal of Veterinary Medical Sciences* 61, 777-780.