

## マウスにおける methamphetamine および apomorphine 誘導運動並びに脳内 monoamine 代謝に及ぼす絶食の影響

菊 地 康

岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座

(主任 : 伊藤忠信教授)

(受付 : 1987年7月17日)

**抄録 :** マウスにおける methamphetamine および apomorphine 投与によって引き起こされた自発運動, すなわち垂直運動 (VMA), 水平運動 (HMA), 回転カゴ運動 (WRA) および cage climbing 運動と脳内 monoamine 関連物質におよぼす絶食の影響について検討した。

絶食はマウスの VMA を著明に, HMA を軽度増大したが, WRA を増大しなかった。絶食マウスへの methamphetamine (2mg/kg, s.c.) 投与において, VMA は haloperidol (0.025mg/kg, s.c.) 前処置のある, なしに関係なく, 飽食マウスのそれよりも有意に増大した。また, HMA や WRA は, haloperidol 前処置のない時は飽食マウスのそれらと同程度であったが, haloperidol 前処置のある時は HMA はやや減少し, WRA はやや増大した。絶食マウスへの apomorphine (0.1, 0.5mg/kg, s.c.) 投与において, VMA, HMA および WRA は haloperidol 前処置のある, なしに関係なく減少し, 用量的二面性を示した。絶食マウスへの apomorphine (1 mg/kg, s.c.) 投与による cage climbing 運動は飽食マウスのそれと同程度であった。また, 絶食マウスの脳内 monoamine 関連物質含量の測定において, 線条体では DA の増大, 3-MT の減少, NE の増大並びに 5-HT および 5-HIAA の増大が, 視床下部では MHPG の増大が, 側坐核では 3-MT の減少がみられた。

以上のことから, 絶食は自発運動, 特に VMA の著明な増大を引き起こしたが, これには線条体および側坐核の DA 系, NE 系および 5-HT 系ニューロンの感受性の変化が関与していることが示唆された。

**Key words :** fasting, locomotor activity, monoamine, methamphetamine, apomorphine, mouse.

### 緒 言

口腔領域の疾患, 特に歯痛の発現時や口腔外科的処置後に, 食事がまったく摂取できない状態になることがある。このような状況下における絶食の状態と疾患や処置を伴わない単なる絶食の状態とが精神身体にどのような影響を及ぼ

すかは大変興味あることである。

一般に, 種々の動物へ cocaine<sup>1,2)</sup>, amphetamine<sup>3,4)</sup>, apomorphine<sup>5)</sup> のような精神運動興奮薬の反復投与は感受性の変化に伴い行動変化を引き起こす。このような行動変化は絶食によって改変されることが示唆されている<sup>6,7)</sup>。

絶食ラットでは血清中の遊離 tryptophan の

The effect of fasting on the methamphetamine and apomorphine-induced locomotor activities and on the metabolism of brain monoamines in the mouse.

Yasushi KIKUCHI.

(Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 12 : 241-253, 1987

濃度が増大し, tryptophan の血中から脳内への流入量が増大し, その結果, 脳内 serotonin (5-HT) の合成・代謝が亢進し, 5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA) の濃度が増大すると考えられている<sup>8-11)</sup>。また, Pirk と Spyra<sup>12)</sup> や Schweiger ら<sup>13)</sup> は絶食ラットにおいて, tyrosine の血中から脳内への流入量の減少, tyrosine の脳内濃度の減少, 視床下部の norepinephrine (NE) 代謝の低下を報告している。さらに, Stachowiak ら<sup>14)</sup> は絶食ラットでは, 視床下部の NE や dopamine (DA) の濃度は減少するが, 扁桃核の DA 濃度は増大することを報告した。また, Fuenmayor ら<sup>15, 16)</sup> は絶食マウスでは, 線条体の DA の濃度には変化がないが, homovanillic acid (HVA) の濃度は増大することを報告した。

以上のような証拠は, 絶食が中枢の 5-HT 系, DA 系および NE 系の合成・代謝に影響を与え, 行動変化を引き起こすことを示している<sup>6, 7, 17, 18)</sup>。著者ら<sup>19)</sup> は先に, 絶食がマウスの自発運動を促進するが, これには中枢ドパミン神経系の活性の変化が関与しているかも知れないことを示唆した。本研究では, このような問題や, 単なる絶食が精神身体にどのような影響を及ぼすかを明らかにするため, マウスの自発運動と脳内 monoamine 関連物質の変化との関連において検討した。

## 実験材料と実験方法

### 1. 実験動物

動物は静岡実験動物農協から購入した生後 4 週齢 (体重 18~22g) の ddY 系雄マウスで, 購入後 2 週間, 室温  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ , 湿度  $60 \pm 5\%$ , 12 時間明暗サイクル (明期: 7:00~19:00; 暗期: 19:00~7:00) の動物飼育室で飼育した。なお, 水と餌は自由に摂取させた。

実験は 6 週齢のマウス (体重 25~28g) をステンレス製金網ケージ (26W×17H×38D cm) に 1 群 10 匹ずつ入れ, 水と餌を十分に摂取させた群 (飽食マウス群) と実験開始 24 時間前から水と餌を与えない群 (絶食マウス群) とに分け

て行った。マウスは 1 実験当たり 1 回限りの使用とし, 測定は 9:00~13:00 の間に行った。

### 2. 自発運動量の測定

1) 垂直および水平運動量の測定: 測定装置は当教室で開発した赤外線を応用したものの<sup>19, 20)</sup>で, マウスの自発運動量を垂直運動量 (vertical motor activity: VMA) と水平運動量 (horizontal motor activity: HMA) とに分け, 多数のマウスを同時に測定することができる。

なお, VMA および HMA の測定に際して, マウスの挙尾が運動量の度数に影響を与えることから, 実験には測定 7 日前にエーテル麻酔下で尾を根部から約 10mm のところで切断したマウスを用いた。

測定はマウスを 10 分間検出器内に置いて環境に慣らしたのち, 薬物を皮下投与し, その直後から 80 分間にわたって行った。

### 2) 回転カゴ運動量の測定

実験にはマウス用の回転カゴ運動量 (wheel running activity: WRA) 測定装置 (夏目製作所) を用いた。測定はマウスを 5 分間回転カゴ内に置いて環境に慣らしたのち, 薬物を皮下投与し, その直後から 180 分間にわたって行った。

### 3) Cage climbing 量の測定

実験には Protais ら<sup>21)</sup> が報告した測定装置を多少改良したもの, すなわち, 直径 2 mm の針金を 1 cm おきに立てた直径 12 cm, 高さ 14 cm の円柱状のケージを用いた。

測定は上記ケージにマウスを 1 匹ずつ入れ, 90 分間環境に慣らしたのち, 薬物を皮下投与し, その直後から 90 分間にわたって行った。cage climbing 量は次の score によって求めた。すなわち, 四肢が床に接触しているとき (0), 前肢のみで針金を握ったとき (1), 四肢で針金を握ったとき (四肢は床に接触していない) (2), 5 秒間以上四肢で針金を握ったままのとき (3)。

### 3. 脳内 monoamine 関連物質の測定

脳の摘出は, マウスを dry ice ethanol に浸漬して殺したのち, 断頭して行った。脳の分割

は氷冷したガラス板上で、常法に従って行い、視床下部、線条体、側坐核を分離して、測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ に貯蔵した。

測定は教室で改良した monoamine 関連物質の同時測定法<sup>20)</sup>を用い、電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィーで行った。

測定した monoamine 関連物質は tyrosine, dopamine (DA), 3-methoxytyramine (3-MT), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), norepinephrine (NE), 4-hydroxy-3-methoxy-phenylglycol (MPHG), tryptophan, serotonin (5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) の10種類である。

#### 4. 薬物

実験には methamphetamine (ヒロポン, 大日本製薬)  $2.0\text{mg}/\text{kg}$ , apomorphine HCl (Sigma Chem. Co.)  $0.1, 0.5, 1\text{mg}/\text{kg}$ , haloperidol (塩野義製薬)  $0.025\text{mg}/\text{kg}$ を用いた。haloperidol は薬物投与60分前に注射した。

薬物はすべて生理食塩水に溶解し、 $0.05\text{ml}/10\text{g}$ の割合で皮下注射した。対照群には生理食塩水を等量投与した。apomorphine の溶解液には少量の ascorbic acid を加えた。なお、haloperidol は初め  $0.1\text{M}$  tartaric acid に  $1\text{mg}/\text{ml}$ の割合で溶解した。

#### 5. 統計処理

統計処理には Student's t-test および Mann-Whitney U test を用いた。

### 実験成績

#### 1. Methamphetamine による VMA と絶食

絶食マウスの VMA は、Fig.1 に示すように、飽食マウスのそれよりも有意に高い値を示した。

Methamphetamine 投与による飽食マウスの VMA は、投与後30分より対照群の飽食マウスのそれと比較して著明に増大し、投与後60分で最大となり、以後この値を維持した。これに対して、methamphetamine 投与による絶食マウスの VMA は、methamphetamine 投与による

飽食マウスの VMA の増大よりもさらに著明に増大し、投与後40~50分で最大となった。なお、haloperidol を前処置した飽食および絶食マウスへの methamphetamine 投与による VMA は、haloperidol を前処置しないマウスでのそれらとほとんど同程度の値を示した。

2. Methamphetamine による HMA と絶食  
絶食マウスの HMA は、Fig.2 に示すように、測定開始後30分までは飽食マウスのそれと同程度の値を示したが、40分以降では飽食マウスの

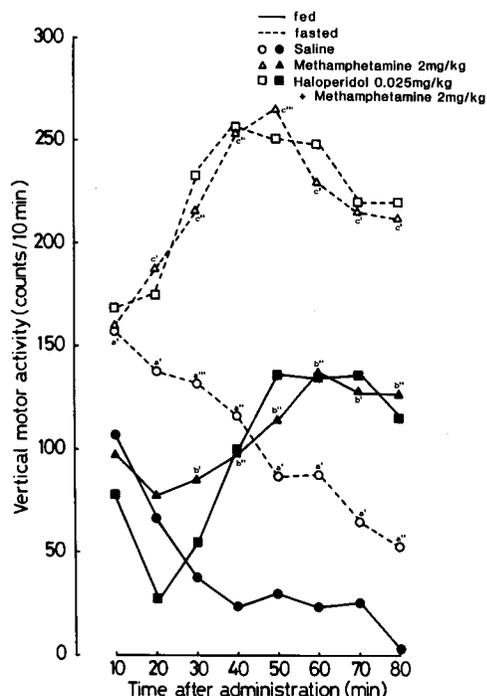


Fig.1 Effect of fasting on the vertical motor activity of methamphetamine in saline or haloperidol-pretreated mice.

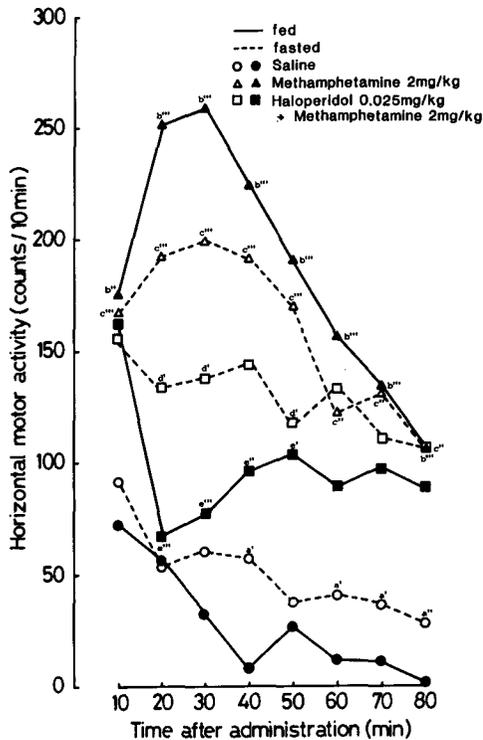
a and b : differ significantly from mice which were fed and treated with saline.

c : differs significantly from mice which were fed and treated with methamphetamine.

Marks of one, two and three dashes on a, b and c indicate significant difference from each group,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively.

Each point is expressed as mean value obtained from 10 mice.

The same rule applies correspondingly to the following.



**Fig.2** Effect of fasting on the horizontal motor activity of methamphetamine in saline or haloperidol-pretreated mice. a and b : differ significantly from mice which were fed and treated with saline. c, d and e : differ significantly from fasting mice treated with saline, fasting mice treated with methamphetamine, and mice which were fed and treated with methamphetamine, respectively. See legend in Fig.1 for the dashes on a, b, c, d and e.

それよりも有意に高い値を示した。

Methamphetamine 投与による飽食および絶食マウスのHMAは、対照群のそれぞれのマウスのそれらよりも有意に増大し、投与後20~30分で最大となり、その後は漸次減少した。なお、両者のHMAの間には有意差はみられなかった。

Haloperidolを前処置した飽食および絶食マウスへのmethamphetamine投与によるHMAは、haloperidolを前処置しないマウスでのそれらよりも有意に減少した。これらのHMAの減少の程度は絶食マウスのHMAの方が飽食マ

ウスのそれより有意に小さかった。要するに、haloperidolはmethamphetamineによるHMAの促進効果を抑制したが、その抑制の程度は絶食マウスのHMAの方が飽食マウスのそれよりも小さかった。

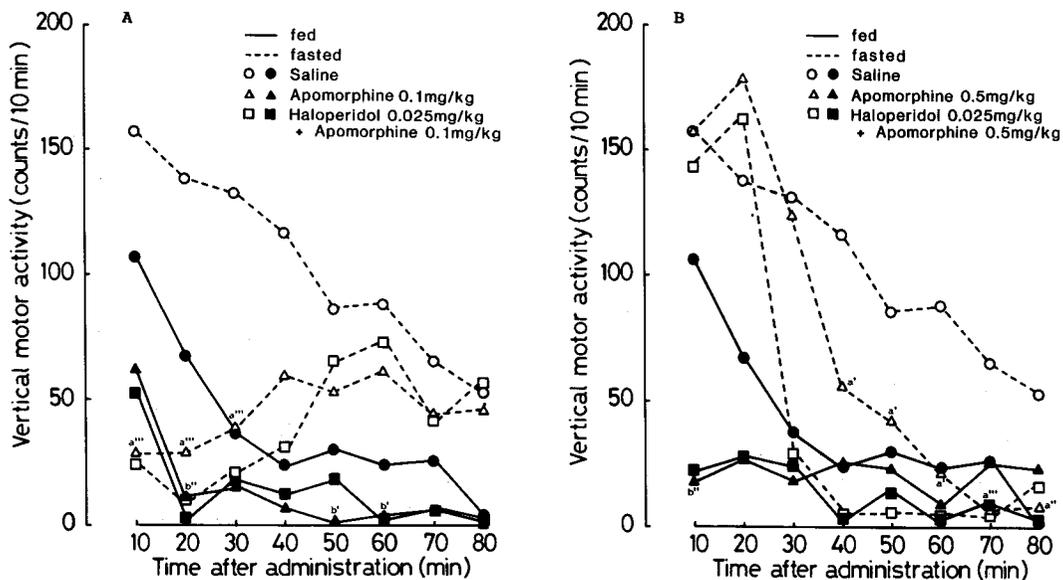
### 3. ApomorphineによるVMAと絶食

Apomorphine 0.1mg/kg投与による絶食マウスのVMAは、Fig.3, Aに示すように、投与後10~30分で対照群の絶食マウスのそれよりも有意に減少した。その後、VMAは次第に回復し、投与40分以降では対照群との間に有意差はみられなかった。これに対して、apomorphine 0.5mg/kg投与による絶食マウスのVMAは、Fig.3, Bに示すように、投与後10~30分で対照群の絶食マウスのそれと同程度の値を示したが、投与40分以降ではVMAは有意に減少した。以上のような傾向は、haloperidolを前処置した絶食マウスへのapomorphine 0.1および0.5mg/kg投与でも同様であった。

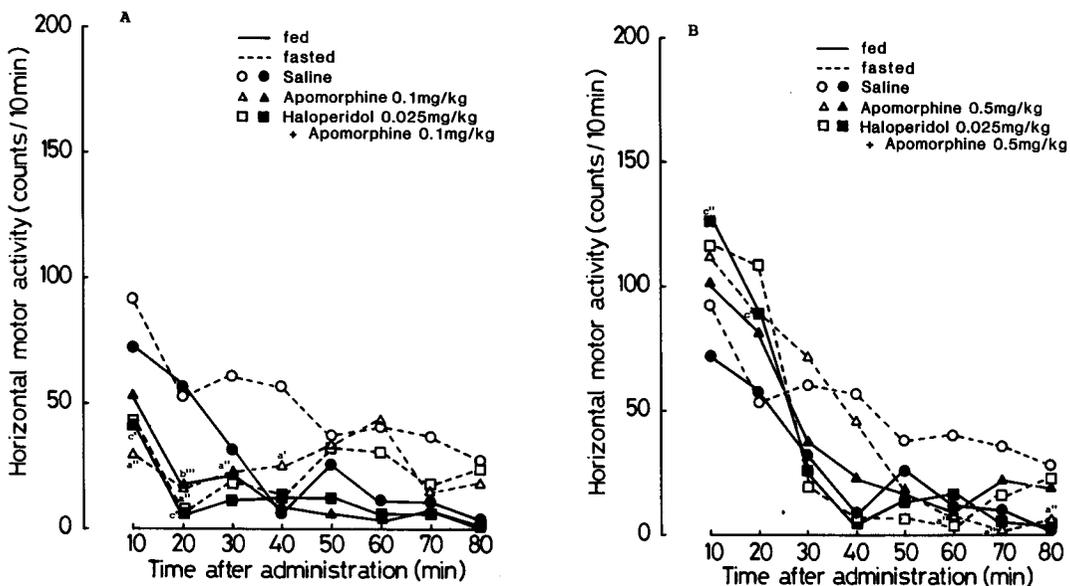
なお、apomorphine 0.1mg/kg投与による飽食マウスのVMAは、対照群の飽食マウスのそれよりも投与後20, 50および60分で有意に減少した (Fig.3, A)。また、apomorphine 0.5mg/kg投与による飽食マウスのVMAは、Fig.3, Bに示すように、投与後10分で対照群の飽食マウスのそれよりも有意に減少した。しかしながら、投与30分以降では、VMAは対照群の飽食マウスのそれと同程度の値を示した。以上のような傾向はhaloperidolを前処置した飽食マウスへのapomorphine 0.1および0.5mg/kg投与でも同様であった。

### 4. ApomorphineによるHMAと絶食

Apomorphine 0.1mg/kg投与による絶食マウスのHMAは、Fig.4, Aに示すように、投与後10~40分までは対照群の絶食マウスのそれよりも有意に減少した。その後HMAは次第に回復し、投与50分以降では対照群のそれと同程度の値を示した。apomorphine 0.5mg/kg投与による絶食マウスのHMAは、Fig.4, Bに示すように、投与後10~50分までは対照群の絶食マウスのそれと同程度の値を示したが、投与



**Fig.3** Effect of fasting on the vertical motor activity of apomorphine in saline or haloperidol-pretreated mice.  
 a and b : differ significantly from saline-treated mice which were fasted and fed, respectively.  
 See legend in Fig.1 for the dashes on a and b.



**Fig.4** Effect of fasting on the horizontal motor activity of apomorphine in saline or haloperidol-pretreated mice. a : differs significantly from fasting mice treated with saline. b and c : differ significantly from mice which were fed and treated with saline.  
 See legend in Fig.1 for the dashes on a, b and c.

60分以降ではHMAは有意に減少した。以上の傾向は、haloperidolを前処置した絶食マウスへのapomorphine 0.1および0.5mg/kg投与でも同様であった。

一方、apomorphine 0.1および0.5mg/kg投与による飽食マウスのHMAは、apomorphine 0.1mg/kg投与後20分における有意な減少を除いて、いずれも対照群の飽食マウスのそれと同程度の値を示した。なお、haloperidolを前処置した飽食マウスでの実験において、apomorphine 0.1mg/kg投与では投与後10分および20分でHMAは有意に減少したが、apomorphine 0.5mg/kgでは投与後10および20分で有意に増大した。しかしながら、apomorphineのいずれの投与量でも、投与30分以降のHMAは対照群の飽食マウスのHMAと同程度の値を示した。

#### 5. MethamphetamineによるWRAと絶食

Methamphetamine投与による飽食および絶食マウスのWRAは、Fig.5に示すように、前者では投与120分以降に、後者では投与90分以降に、対照群のそれらより有意に増大し、投与後180分でもなお両者は高い値を示した。このような傾向は、haloperidolを前処置した飽食および絶食マウスへのmethamphetamine投与によるWRAでも同様であった。また、haloperidol前処置のある、ないにかかわらず、methamphetamine投与による絶食マウスのWRAは飽食マウスのそれらより増大の傾向を示した。なお、対照群の飽食および絶食マウスのWRAは、両者とも同程度の値を示し、投与150分以降では漸次減少した。

#### 6. ApomorphineによるWRAと絶食

Apomorphine 0.1mg/kg投与による絶食マウスのWRAは、Fig.6, Aに示すように、投与後10および20分で対照群の絶食マウスのそれ

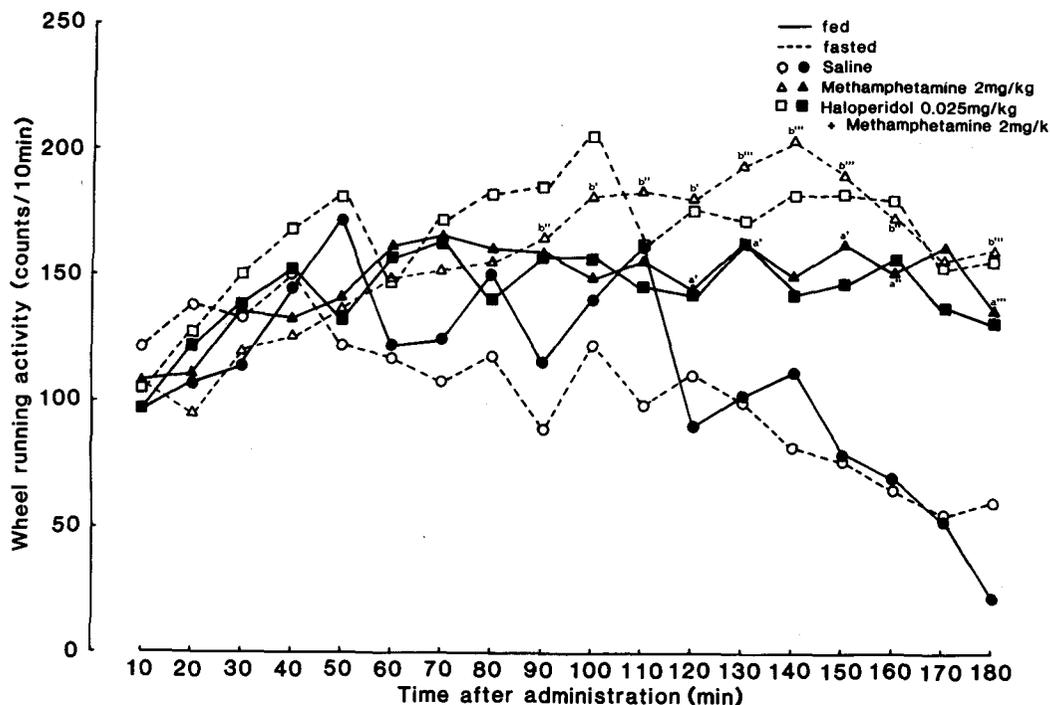
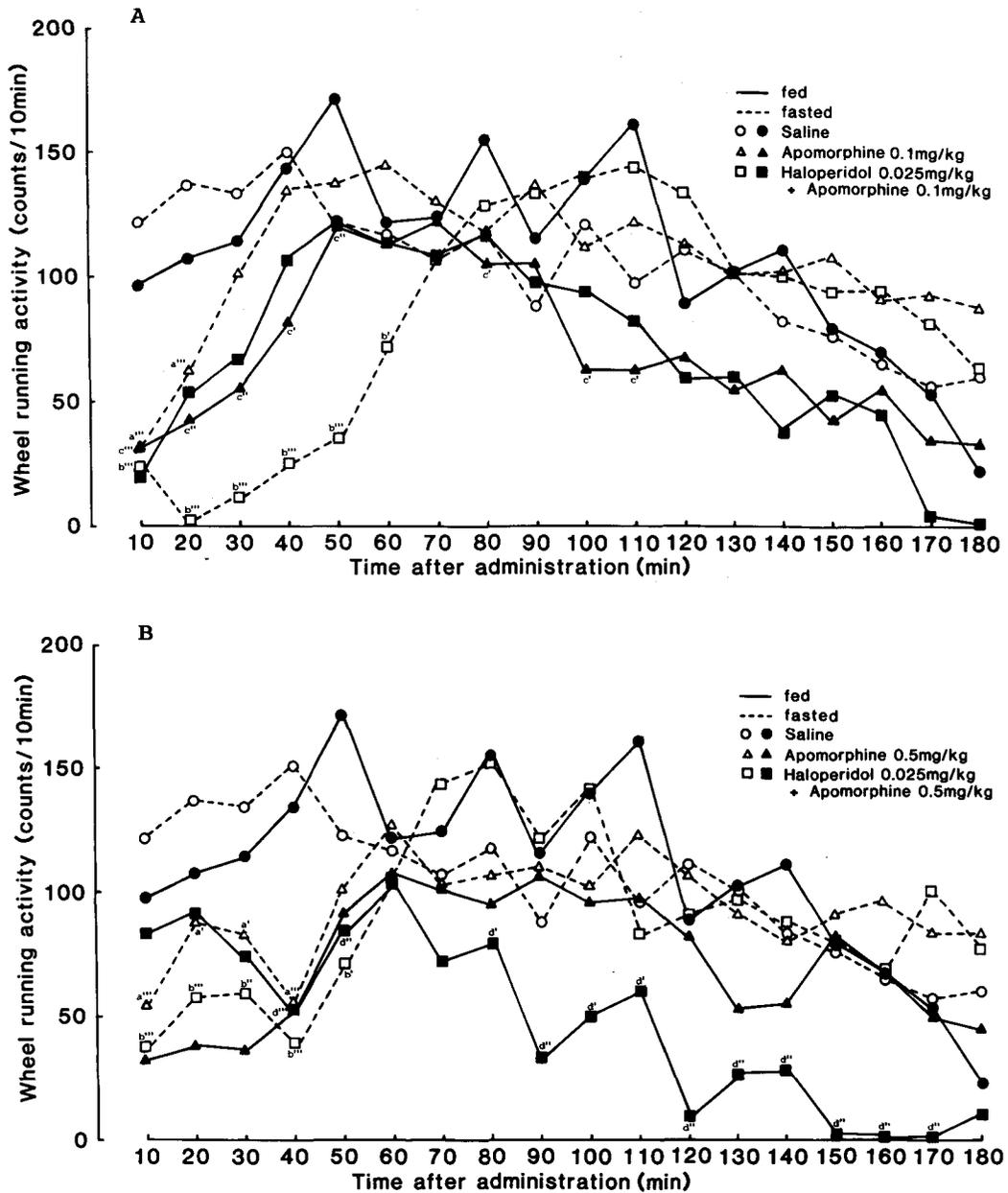


Fig.5 Effect of fasting on the wheel-running motor activity of methamphetamine in saline or haloperidol-pretreated mice.

a and b : differ significantly from saline-treated mice which were fed and fasted, respectively.

See legend in Fig.1 for the dashes on a and b.



**Fig.6** Effect of fasting on the wheel-running motor activity of apomorphine in saline or haloperidol-pretreated mice.  
 a and b : differ significantly from fasting mice treated with saline.  
 c and d : differ significantly from mice which were fed and treated with saline.  
 See legend in Fig.1 for dashes on a, b, c and d.

よりも有意に減少したが、投与30分以降では対照群との間に有意差はみられなかった。haloperidolを前処置した絶食マウスへの

apomorphine 0.1mg/kg 投与による WRA は投与後10~50分までは対照群の絶食マウスのそれより有意に減少した。その後、WRA は次第

に回復し、投与70分以降では、対照群の絶食マウスのそれとの間に有意差はみられなかった。なお、apomorphine 0.1mg/kg 投与による飽食マウスの WRA は、投与後10~50分までは対照群の飽食マウスのそれらよりも有意に減少した。その後、WRA は次第に回復したが、投与80分以降では対照群の飽食マウスのそれよりも有意に減少した。このような傾向は、haloperidol を前処置した飽食マウスの apomorphine 0.1mg/kg 投与でも同様であった。

Fig.6, B に示すように、apomorphine 0.5 mg/kg 投与による飽食マウスの WRA は投与後10~50分で対照群の飽食マウスのそれよりも有意な減少を示した。これと同様に、apomorphine 0.5mg/kg 投与による絶食マウスの WRA は、投与後10~40分で対照群の絶食マウスのそれよりも有意に減少した。しかしながら、投与50分以降ではそれらの WRA は対照群との間に有意差はみられなかった。このような傾向は、haloperidol を前処置した絶食マウスへの apomorphine 0.5mg/kg 投与でも同様であった。なお、haloperidol を前処置した飽食マウスへの apomorphine 0.5mg/kg 投与による WRA は、対照群の飽食マウスのそれよりも有意に減少した。

#### 7. Apomorphine による cage climbing 量と絶食

Apomorphine 1 mg/kg 投与による cage climbing 量は、Fig.7 に示すように、絶食マウスでは飽食マウスよりも増大の傾向を示したが、両者の間には有意差は認められなかった。

#### 8. マウスの脳内 monoamine 関連物質と絶食

絶食マウスの線条体では DA と NE の濃度は飽食マウスのそれらよりも有意に増大したが、3-MT の濃度はむしろ有意に減少した (Table 1)。視床下部では MHPG の濃度は飽食マウスのそれよりも有意に増大したが、その他の monoamine 関連物質の濃度には差異はみられなかった。また、側坐核では 3-MT の濃度は飽食マウスのそれよりも有意に減少したが、その他の

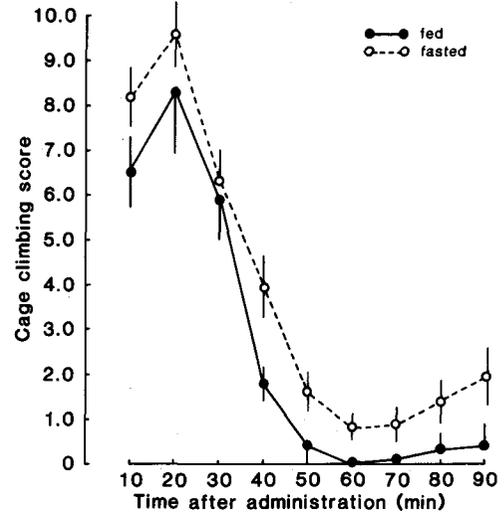


Fig.7 Cage climbing activity in mice receiving apomorphine (1 mg/kg). Vertical bars represent S.E. of mean obtained from 10 mice.

monoamine 関連物質の濃度には差異はみられなかった。なお、絶食マウスの 5-HT および 5-HIAA の濃度は、線条体では飽食マウスのそれらよりも有意に増大したが、視床下部および側坐核では差異はみられなかった。

## 考 察

マウスやラットの自発運動は絶食によって促進されることが知られている<sup>17,18)</sup>。本研究において、絶食はマウスの VMA を著明に、HMA を軽度 to 増大したが、WRA を増大しなかった。このようなことは、先に著者ら<sup>19)</sup>が報告した結果と一致している。著者らが測定したマウスの VMA は Krisak<sup>20)</sup>が提唱した“立ち上がり”運動に似ている。彼は amphetamine の少量 (0.25mg/kg) は Swiss マウスの“立ち上がり”運動を抑制し、大量 (1 mg/kg) ではそれを促進したことを報告した。また、Dvorska<sup>20)</sup>も amphetamine (2 mg/kg) は Wistar ラットの“立ち上がり”運動を抑制したことを報告している。amphetamine は線条体の DA ニューロンを興奮させて常同行動を引き起こし、同時に側坐核の DA ニューロンを興奮させて自発運動を促進させるといわれている<sup>20-22)</sup>。従っ

Table 1 Concentration of precursor amino acids, monoamine neurotransmitters and metabolites in discrete brain areas of the mice which were fed and fasted.

Compound	Striatum		Hypothalamus		Nucleus accumbens	
	fed	fasted	fed	fasted	fed	fasted
TYR	7786 ± 1562	8889 ± 818	9995 ± 1748	9701 ± 2000	11835 ± 1985	13283 ± 1534
DA	10873 ± 851	12035 ± 584*	359 ± 90	417 ± 98	7434 ± 872	7716 ± 1109
DOPAC	636 ± 55	695 ± 49	119 ± 14	127 ± 23	1049 ± 122	946 ± 130
HVA	1061 ± 98	1139 ± 128	185 ± 16	169 ± 28	683 ± 57	778 ± 89
3-MT	219 ± 34	178 ± 18*	N.D.	N.D.	129 ± 14	102 ± 18*
NE	51 ± 8	84 ± 16**	1741 ± 136	1678 ± 207	546 ± 47	599 ± 88
MHPG	42 ± 3	43 ± 3	136 ± 6	165 ± 25**	141 ± 16	135 ± 19
TRP	3131 ± 274	3436 ± 358	4321 ± 644	4349 ± 733	6862 ± 920	7265 ± 381
5-HT	428 ± 54	496 ± 358*	1032 ± 89	1063 ± 66	720 ± 98	761 ± 127
5-HIAA	345 ± 39	467 ± 44**	528 ± 89	473 ± 64	394 ± 39	425 ± 55

The values are expressed as the mean ± S.D. (ng/g wet tissue weight) for six mice. N.D. : not detectable, \* and \*\* : significantly different from mice which were fed, p < 0.05 and p < 0.01, respectively.

て、少量の haloperidol の前処置により、amphetamine による常同行動の発現は抑制されるので、amphetamine による自発運動はさらに促進される<sup>28)</sup>。しかしながら、本研究において、少量の haloperidol を前処置した飽食マウスへの methamphetamine 投与による VMA および WRA は、haloperidol を前処置しない飽食マウスへの methamphetamine 投与によるそれらと同程度の増大を示し、methamphetamine による増大効果のより一層の促進は観察されなかった。これに対して、HMA では haloperidol 前処置により methamphetamine による増大効果が抑制された。一方、絶食マウスへの methamphetamine 投与による VMA は、飽食マウスで観察された methamphetamine による増大効果をさらに促進した。しかしながら、絶食マウスでの HMA や WRA ではそのような促進効果は観察されず、飽食マウスにおけるそれらの値と同程度であった。少量の haloperidol を前処置した絶食マウスへの methamphetamine 投与による VMA は、haloperidol を前処置しないそれらと同程度の値を示したけれども、HMA ではやや減少し、WRA ではやや増大した。特に、少量の

haloperidol は methamphetamine による HMA の増大効果を減弱したが、その減弱の程度は飽食マウスよりも絶食マウスの方が小さかった。このようなことは、haloperidol 前処置の飽食および絶食マウスへの amphetamine 投与による自発運動増大効果を示した Fuenmayor ら<sup>6)</sup>の結果と一致しない。しかしながら、本研究における methamphetamine の VMA と HMA に及ぼす絶食の効果の違いは、Cole<sup>29)</sup>や Fuenmayor ら<sup>6)</sup>の絶食ラットにおける常同行動の発現程度の違いに似ている。また、Bernardi ら<sup>30)</sup>の amphetamine によるラットの“立ち上がり”運動と自発運動の効果の違いにも似ている。一般に、常同行動の発現は線条体の DA-receptor の機能亢進によると考えられている<sup>28)</sup>。Amphetamine による常同行動は絶食によって減弱するが、これは線条体の pre または postsynaptic DA-receptor の感受性の変化によることが示唆されている<sup>6)</sup>。本研究において、methamphetamine による VMA の増大が絶食によってさらに促進され、しかもそれらの VMA は haloperidol によって抑制されなかったことから、絶食による VMA の増大には線条体の DA-receptor の感受性の減弱が関与して

いることが示唆される。

Apomorphine の適当量は線条体の postsynaptic DA-receptor に作用して自発運動を促進させる<sup>32, 32)</sup>が、少量の apomorphine は線条体の presynaptic DA-receptor に作用して自発運動を抑制することが知られている<sup>5, 33, 34)</sup>。また、apomorphine による自発運動の促進には側坐核の活性増大も関与することが知られている<sup>26, 35, 36)</sup>。本研究において、apomorphine 0.1 mg/kg 投与による VMA は、絶食マウスでは実験期間中の初期に有意に減少したが、飽食マウスでは投与後20分においてのみ有意な減少を示したに過ぎなかった。これに対して、apomorphine 0.5mg/kg 投与による VMA は、絶食マウスでは実験期間中の後期に有意に減少したが、飽食マウスではその初期に有意に減少した。このように、絶食は apomorphine の VMA に及ぼす効果に対して用量的二面性を引き起こした。なお、このような傾向は haloperidol を前処置した飽食および絶食マウスを用いた場合でも同様で、haloperidol の VMA に及ぼす影響は認められなかった。一方、apomorphine 0.1 または 0.5mg/kg 投与による HMA は、haloperidol 前処置のある、ないに関係なく、飽食および絶食マウスとも、前者の用量では VMA の場合と同様に実験期間中の初期に減少し、後者の用量では VMA の場合と違って実験期間中の初期に増大の傾向を示した。このように、apomorphine はマウスの HMA に対しても用量的二面性を引き起こした。なお、apomorphine 0.1 および 0.5mg/kg 投与による WRA は飽食および絶食マウスとも実験期間中の初期に有意に減少した。apomorphine による線条体の in vivo における postsynaptic DA-receptor の機能亢進の指標<sup>22)</sup>に cage climbing がある。本研究において、apomorphine による絶食マウスの cage climbing 量は、飽食マウスのそれとの間に有意差はみられなかった。以上の著者らの結果は、Fuenmayor ら<sup>6)</sup>の絶食が線条体の postsynaptic DA-receptor の感受性に変化を与えないという結果と一致する。

要するに、絶食は線条体の postsynaptic DA-receptor には影響を与えないで、postsynaptic DA-receptor の感受性に変化を与えることによって、DA ニューロンを抑制し、運動を促進させるものと考えられる。このことは、絶食が中枢ドパミン神経系の活性を変えるかも知れないという著者ら<sup>19)</sup>の仮説を強める示唆である。

マウスの脳内 monoamine 並びにその関連物質の測定において、絶食マウスの線条体では DA の濃度は増加し、DOPAC と HVA の濃度は変りなく、3-MT の濃度は減少し、NE の濃度は増大したことから、絶食は線条体における monoamine の合成系の亢進を引き起こすことが示唆される。

Fuenmayor ら<sup>6, 15, 16)</sup>は絶食マウスの線条体で DA と DOPAC の濃度は変りなく、HVA の濃度が増大したことを報告しているが、このようなことは著者らの結果と一致しない。また、Pirk と Spyra<sup>12)</sup>、Schweiger ら<sup>13)</sup>、Strachowiak ら<sup>14)</sup>は絶食ラットの視床下部では DA や NE の濃度の減少を報告したが、著者らの絶食マウスではそのような減少はみられなかった。むしろ、MHPG の濃度が増大したことから、NE 代謝は促進された。絶食マウスの側坐核では 3-MT の濃度は減少したが、その他の monoamine 並びにその関連物質の濃度は対照群のそれらと差異はなかった。一般に、apomorphine による自発運動の促進には線条体<sup>31, 32)</sup>のほか側坐核<sup>26, 35, 36)</sup>の活性増大が考えられている。著者らの絶食マウスの側坐核では 3-MT の濃度の減少がみられ、DA の放出の抑制が考えられることから、側坐核の DA ニューロンにおいて感受性の増大が引き起こされた可能性が示唆される。絶食ラットでは脳内の tyrosine 濃度の減少<sup>12, 13)</sup>や tryptophan 濃度の増大<sup>8~11)</sup>が報告されているが、著者らの絶食マウスではそれらの脳内濃度はいずれも対照群と差異はなかった。また、絶食マウスの線条体では 5-HT と 5-HIAA の濃度が著明に増大したことは多くの報告<sup>8~11)</sup>と一致する。5-HT 系ニューロンが amphetamine

によって引き起こされる常同行動の抑制を示唆する報告<sup>7)</sup>もあることから、絶食による線条体の DA ニューロンの抑制には、5-HT turnover の促進が関与している可能性が示唆され、さらなる検討が必要である。

## 結 論

マウスにおける自発運動並びに脳内 monoamine 関連物質に及ぼす絶食の影響について検討した。

1. 絶食はマウスの VMA を著明に増大し、HVA を軽度に増大したが、WRA を増大しなかった。
2. 絶食マウスへの methamphetamine (2 mg/kg) 投与の場合、VMA は haloperidol (0.25mg/kg) 前処置のある、なしにかかわらず増大し、HMA は haloperidol の前処置で軽度減少し、WRA では軽度増大した。
3. 絶食マウスへの apomorphine (0.1および0.5mg/kg) 投与の場合、VMA、HMA お

よび WRA は haloperidol の前処置のある、なしにかかわらず、実験の初期に減少し、用量的二面性を示した。

4. 絶食マウスの cage climbing 量は飽食マウスのそれらと同程度の値を示した。
5. 絶食マウスの脳内 monoamine 関連物質含量の測定において、線条体では DA の増大、3-MT の減少、NE の増大並びに 5-HT および 5-HIAA の増大が、視床下部では MHPG の増大が、側坐核では 3-MT の減少がみられた。

以上のことから、絶食はマウスの自発運動を増大したが、これには線条体および側坐核の DA系、NE系および 5-HT系のニューロンの感受性の変化が関与していることが示唆された。

謝辞：稿を終えるにあたり、終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました伊藤忠信教授に心より感謝申し上げます。また、御協力いただきました教職員各位に感謝いたします。

**Abstract :** The effect of 24-h fasting on spontaneous motor activities, vertical (VMA), horizontal (HMA), and wheel running motor activity (WRA), induced by the administration of methamphetamine and apomorphine to male ddy mice, weighing 18-22g, was examined. Also the effect of 24-h fasting on the cage-climbing activity and the levels of brain monoamine-related substances was examined.

The results obtained are summarized as follows.

- 1) With fasting the VMA showed a marked increase but the HMA showed only a slight increase. No increase in the WRA was noted.
- 2) When methamphetamine (2mg/kg, s.c.) was administered to fasting mice, the VMA increased significantly more than that of mice which were fed, regardless of pretreatment with or without haloperidol (0.025mg/kg, s.c.). When fasting mice were pretreated with haloperidol, the HMA decreased slightly and the WRA increased slightly although the HMA and WRA in fasting mice showed the same patterns as those of mice which were fed and pretreated without haloperidol.
- 3) When apomorphine (0.1 and 0.5mg/kg, s.c.) was administered to fasting mice, all the VMA, HMA and WRA decreased at an early stage during the experiment regardless of pretreatment with or without haloperidol. The same results were noted in mice which were fed.
- 4) The cage climbing activity in fasting mice receiving apomorphine at 1mg/kg, s.c. showed the same pattern as that of mice which were fed.
- 5) When measuring brain monoamine-related substances in fasting mice, using the HPLC-ECD method, the concentrations of DA, NE, 5-HT and 5-HIAA in the corpus

striatum increased and 3-MT decreased. The concentration of MHPG in the hypothalamus increased, and the concentration of 3-MT in the nucleus accumbens decreased.

These results suggest that fasting may modify the activities of the central dopaminergic, adrenergic and serotonergic neurons.

## 文 献

- 1) Post R. M. and Rose H.: Increasing effects of repetitive cocaine administration in the rat. *Nature* 260 : 731-732, 1976.
- 2) Kilbey M. M. and Ellinwood E. H.: Reverse tolerance to stimulant-induced abnormal behavior. *Life Sci.* 20 : 1063-1076, 1977.
- 3) Segal D. S.: Behavioral and neurochemical correlate of repeated d-amphetamine administration. In : *Neurological mechanisms of adaptation and behavior* (ed. by Mandell A. J.) Raven Press, New York, 247-262, 1975.
- 4) Short P. H. and Shuster L. : Changes in brain norepinephrine associated with sensitization to d-amphetamine. *Psychopharmacology*, 48 : 59-67, 1976.
- 5) Bernardi M. M., Scavone C. and Frussa-Filho R. : Differential effects of single and long-term amphetamine and apomorphine administrations on locomotor activity of rats. *Gen. Pharmac.* 17 : 465-468, 1986.
- 6) Fuenmayor L. D. and Diaz S. : The effect of fasting on the stereotyped behaviour induced by amphetamine and by apomorphine in the albino rat. *Europ. J. Pharmacol.* 99 : 153-158, 1984.
- 7) Waldbillig R. J., Weider G. E., Clemmons R. M. and Barness T. J. : Rostral hypothalamic microinfusions of 5, 7, dihydroxytryptamine produce anatomically and neurochemically selective depletions of hippocampal serotonin and increase the influence of estrogen and food deprivation on locomotor activity. *Brain Res.* 347 : 149-153, 1985.
- 8) Perez-Cruet J. A., Taglimonte A., Taglimonte P. and Gess G. L. : Changes in brain serotonin metabolism associated with fasting and satiation in rats. *Life Sci.* 11 : Part II, 31-39, 1972.
- 9) Knott P. J. and Curzon G. : Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism. *Nature* 239 : 452-453, 1972.
- 10) Curzon G., Friedel J. and Knott P. J. : The effect of fatty acid on the binding of tryptophan in plasma protein. *Nature* 242 : 198-200, 1973.
- 11) Taglimonte A., Biggio G., Vargiu L. and Gessa G. L. : Free tryptophan in serum controls brain tryptophan level and serotonin synthesis. *Life Sci.* 12 : Part II, 277-287, 1973.
- 12) Pirke K. M. and Spyra B. : Catecholamine turnover in the brain and the regulation of luteinizing hormone and corticosterone in starved male rats. *Acta Endocrinol.* 100 : 168-176, 1982.
- 13) Schweiger U., Warnhoff M. and Pirke K. M. : Brain tyrosine availability and the depression of central nervous norepinephrine turnover in acute and chronic starvation in adult male rats. *Brain Res.* 335 : 207-212, 1985.
- 14) Stachowiak M., Bialowas J., Jurkowski M. K. and Mirosz J. : Hunger induced changes in the noradrenaline and dopamine contents in various nuclei of the limbic system in rats. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 31 : 337-343, 1979.
- 15) Fuenmayor L. D.: The effect of fasting on the formation of 4-hydroxy-3-methoxyphenyl-acetic acid (homovanillic acid) and 5-hydroxyindolylacetic acid in the brain of the mouse. *Br. J. Pharmacol.* 62 : 407 R, 1978.
- 16) Fuenmayor L. D. : The effect of fasting on the metabolism of 5-hydroxytryptamine and dopamine in the brain of the mouse. *J. Neurochem.* 33 : 481-485, 1979.
- 17) Murphy J. M. and Nagy Z. M. : Comparison of behavioral activity in two apparatus for food-deprived mice. *Bull. Psychonomic Soc.* 14 : 43-45, 1979.
- 18) Armstrong S., Coleman G. and Singer G. : Food and water deprivation : changes in rat feeding, drinking, activity and body weight. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 4 : 377-402, 1980.
- 19) 伊藤忠信, 菊地 康, 西郷恵彌, 横矢 久, 平井俊英, 船越正夫, 中野錦吾, 張 一飛 : マウスにおける methamphetamine および apomorphine 誘導運動に及ぼす絶食の影響. *岩医大歯誌* 12 : 187-194, 1987.
- 20) 伊藤忠信, 村井繁夫, 吉田 熙, 増田義勝, 斉藤弘子 : 簡易なマウス垂直および水平運動量測定装置の試作とそれによる methamphetamine の効果. *薬物・精神・行動* 5 : 19-22, 1985.
- 21) 伊藤忠信, 村井繁夫, 陳 慶勲, 大久保昇, 会田則夫, 児玉厚三, 中野錦吾, 金沢治樹 : マウスにおける methamphetamine および morphine の垂直および水平運動に及ぼす効果. *岩医大歯誌* 10 :

- 195-201, 1985.
- 22) Protais P., Costentin J. and Schwartz J. C. : Climbing behavior induced by apomorphine in mice : a simple test for the study of apomorphine receptors in striatum. *Psychopharmacology* 50 : 1-6, 1976.
- 23) Murai S., Saito H., Masuda Y., Yoshida H., Chen C. H. and Itoh T. : Simultaneous determination of monoamines, their precursors and metabolites in discrete mice brain by high-performance liquid chromatography (HPLC) with electrochemical detection (ECD). *J. J. pharmacol. Suppl.* 40 : 225p, 1986.
- 24) Krsisk M. : Timed singly-housed mice : Their value in prediction of psychotropic activity of drugs. *Br. J. Pharmac.* 55 : 141-150, 1975.
- 25) Dvorska I., Pribik V. and Radil T. : The influence of d-amphetamine on spontaneous locomotor activity of male rats. *Activ. Nerv. Suppl. (Praha)* 27 : 303-304, 1985.
- 26) Van Rossum J. M., Broekkamp C. L. E. and Pijnenburg A. J. J. : Behavior correlates of dopaminergic function in the nucleus accumbens. In : *Advance in biochemical psychopharmacology* (ed. by Costa E. and Gessa G. L.), Raven Press, New York, 16 : 201-207, 1977.
- 27) Randrup A. and Munkvad I. : Role of catecholamine in the amphetamine excitatory response. *Nature* 211 : 540, 1966.
- 28) Fog R. L., Rundrup A. and Pakkenberg H. : Aminergic mechanisms in corpus striatum and amphetamine-induced stereotyped behavior. *Psychopharmacologia*. 11 : 179-183, 1967.
- 29) Cole S.O. : Interaction of food deprivation with different measures of amphetamine effects. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 10 : 235-238, 1979.
- 30) Bernardi M. M. and Palermo-Neto J. : Effects of apomorphine administration on rearing activity of control and experimental rats withdrawn from long-term haloperidol treatment. *Gen. Pharmac.* 15 : 363-366, 1984.
- 31) Anden N-E., Rubenson A., Fuxe K. and Hokfelt T. : Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. *J. Pharm. Pharmac.* 19 : 627-629, 1967.
- 32) Ernst A. M. : Mode of action of apomorphine and dexamphetamine in gnawing compulsion in rats. *Psychopharmacologia (Berlin)* 10 : 316-323, 1967.
- 33) Jenner P. and Marsden C. D. : The mode of action of sulpiride as an atypical antidepressant agent. In : *Typical and atypical antidepressants : clinical practice* (ed. by Costa E. and Racagni G.) Raven Press, New York, 85-103, 1982.
- 34) Montanaro N., Vaccheri A., Dall'olio R. and Gandolfi O. : Time course of rat motility response to apomorphine : a simple model for for studying preferential blockade of brain dopamine receptors mediating sedation. *Psychopharmacology* 81 : 214-219, 1983.
- 35) Kelly P. H., Seviour P. W. and Iversen S. D. : Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Res.* 94 : 507-522, 1975.
- 36) Iversen S. D. and Koob G. F. : Behavioral implications of dopaminergic neurons in the mesolimbic system. In : *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* (ed. by Costa E. and Gessa G.L.), Raven Press. New York, 16 : 209-214, 1977.
- 37) Weiner W.J., Goetz C., Westheimer R. and Klawans H. L. : Serotonergic and antiserotonergic influences on amphetamine induced stereotyped behavior. *J. Neurol. Sci.* 20 : 373-379, 1973.