

|         |                       |       |     |        |
|---------|-----------------------|-------|-----|--------|
| 氏名(本籍)  | いわさき                  | つね    | お   | 男(茨城県) |
| 学位の種類   | 学                     | 術     | 博   | 士      |
| 学位記番号   | 博                     | 乙     | 第   | 422号   |
| 学位授与年月日 | 昭和62年12月31日           |       |     |        |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当          |       |     |        |
| 審査研究科   | 心理学研究科                |       |     |        |
| 学位論文題目  | 抗不安薬の作用様式に関する実験心理学的研究 |       |     |        |
| 主査      | 筑波大学教授                | 文学博士  | 藤田  | 統      |
| 副査      | 筑波大学教授                | 文学博士  | 金子  | 隆芳     |
| 副査      | 筑波大学教授                | 医学博士  | 佐々木 | 雄二     |
| 副査      | 筑波大学教授                | 教育学博士 | 高野  | 恒雄     |
| 副査      | 筑波大学教授                | 医学博士  | 小泉  | 準三     |
| 副査      | 筑波大学教授                | 医学博士  | 長畑  | 正道     |

## 論文の要旨

### (1) 本論文の構成

本論文は、7章、本文287頁、引用文献等31頁、図表75葉より成っている。

### (2) 本論文の目的

抗不安薬 (anti-anxiety drugs), とくにベンゾジアゼピン (benzodiazepine) 誘導体の薬物は、1960年代から臨床的にも使用され、現在では精神科のみならず、内科においても汎用されている薬物である。臨床的には、不安およびこれに関連する症状を軽減するといわれている。動物を用いた基礎研究においても、主として嫌悪的情動反応や恐怖・不安を媒介とする反応に対する抗不安薬の抑制効果が検討され、近年には生化学的な研究も盛んになってきている。

しかし、行動レベルでの作用様式の分析は、生化学的な分析に比べて、決して十分に成されているとはいいがたい。抗不安薬の作用を明らかにするためには、生理・生化学的な検討のみならず、究極的には行動に及ぼす作用様式が解明されなければならない。

そこで本研究では、抗不安薬の行動に及ぼす作用様式を、ラットの種々の生得的(非学習的)行動や学習行動を指標として分析し、抗不安薬の作用の特徴を明らかにすることを目的とする。なお用いた薬物は、ベンゾジアゼピン誘導体薬物のプロトタイプであるクロルジアゼポキサイト(CDP)及びジアゼパム(DZP)であるが、比較のために、抗精神病薬であるクロルプロマジン

(CPZ) も用いた。

### (3) 研究の方法と結果

#### 1 条件回避反応に及ぼす作用 (実験1～3)

条件回避課題には能動的回避と受動的回避の二種類があるが、前者はシャトルボックスにおいて、ラットが条件刺激の提示に応じて隣室へ移動すれば、電撃を回避できるという課題であり、後者は大部屋に置かれたラットが前日に電撃を経験した小部屋へ入らなければ、電撃を回避できるという課題である。

両課題ごとに、抗不安薬 (CDP) 5, 10, 20mg/kg投与群、抗精神病薬 (CPZ) 1, 2 mg/kg投与群、コントロール群 (生理食塩水投与) を設けて、回避学習の成績を比較した。その結果、①抗精神病薬は、両課題ともに回避反応を抑制したが、②抗不安薬は、受動的回避においては著しく反応を抑制したものの、能動的回避反応についてはむしろ促進的な効果を示した。③しかし、内的な情動反応を反映する排便数に関しては、抗不安薬も抗精神病薬と同様の顕著な抑制作用を示した。従って、抗不安薬の行動面への作用は、抗精神病薬のような全般的な抑制作用ではなく、むしろ“行動の抑制”を解除する“脱抑制”的作用なのではないか、ということが考えられた。

#### 2 生得的行動に及ぼす作用 (実験4～14)

種々の自発運動、自発的交替行動など、生得的 (非学習的) 行動に及ぼす抗不安薬の影響を検討した。自発運動に関しては、まず比較的狭いケージ内での運動量は、抗不安薬 (CDP) によってやや減少したが、その作用形態は抗精神病薬 (CPZ) とは異なって、用量依存的ではなかった。

次に、比較的広い新奇な環境 (オープン・フィールドやランウェイ) における移動運動量は、抗不安薬 (CDP) 投与によって逆に増加した。これは抗不安薬によって、動物の情動反応 (主として“うずくまり反応”) が抑制されたためであった。つまり、ここでも行動の“脱抑制”的作用が見いだされたと言える。他方、抗精神病薬 (CPZ) は単なる行動の抑制効果のみを示した。

ところで、T型迷路での自由選択場面において見られる自発的交替行動とは、前選択を抑制することで生じるものである。コントロール (生理食塩水投与) 群の平均自発的交替率は78%であったが、抗不安薬 (CDP) 投与群ではこれが44%と大きく減少した。従って、この場合にも明らかに抗不安薬は前選択反応の抑制を脱抑制したと言ってよいであろう。

#### 3 学習行動に及ぼす効果 (実験15～24)

抗不安薬がスキナー箱での低頻度分化強化スケジュール学習、GO/NO-GO 学習、弁別学習及びその逆転学習、部分強化学習に及ぼす影響を検討した。これらの学習課題は、いずれも十分な強化を得るためには、動物が自分の行動を抑制せねばならない課題である。

まず、スキナー箱での低頻度分化強化スケジュール学習においては、抗不安薬 (DPZ) 投与によって反応の抑制が解除されたために、低頻度での分化学習が妨害されることが見いだされた。次ぎの GO/NO-GO 学習では、動物は GO 試行においては反応を発現させ、NO-GO 試行では逆に反応を抑制せねばならないが、予想通りに抗不安薬 (CDP) は、NO-GO 試行での反応の抑制を選択的に解除したので、学習の習得は遅くなった。

さらに、弁別学習とその逆転学習に関して、学習基準に達するまでの試行数を求めたところ、抗不安薬（CDP）は、最初の弁別学習（原学習）の習得には影響しないが、その原学習の抑制（消去）を必要とする逆転学習の習得に関しては、阻害効果を持つことが分かった。ここでも脱抑制が働いている。

また、餌強化と非強化が50%ずつ混在する部分強化学習では、従来の研究から、50%強化群の走行速度が100%強化群に比べて、かえって早くなること（部分強化効果）が見いだされ、これは非強化によるフラストレーションが走行を早めるためと考えられてきた。本研究でもコントロール群（生理食塩水投与）では、この部分強化効果が見られたが、抗不安薬（CDP）群では逆に100%強化群の方が50%群よりも走行速度が早かった。つまり、抗不安薬はフラストレーションを減少させた。

#### 4 中枢メカニズムの検討（実験25, 26）

ところで、抗不安薬が上記の学習課題で示した効果は、大脳辺縁系の海馬を損傷した時の効果と類似していることが指摘された。このことから、抗不安薬の効果は海馬の機能を損うことで発現しているのではないかということが考えられる。

そこでまず、抗不安薬の投与によって海馬シータ波の周波数がどのように変化するかが検討された。慢性電極を植え込み、手術後1週間以上してから抗不安薬（CDP）を投与後、覚醒と睡眠のサイクルが最低1回出現するまで背側海馬からの脳波を記録した。そして、覚醒体動期と逆説睡眠期について海馬シータ波の周波数を計測したところ、そのいずれの期においても抗不安薬投与下の周波数は生理食塩水投与下の周波数よりも、顕著に減少していた。すなわち、抗不安薬は海馬の機能を低下させた。

次に、抗不安薬を投与された動物に、海馬の機能を上昇させることが知られている操作を施すならば、抗不安薬による行動上の効果（脱抑制効果）が拮抗されるであろうという仮説を、自発的交替行動を用いて検討した。まずラットの海馬に薬液注入用のカニューレを植え込んだ。手術後1週間してから、T迷路で自発的交替行動を測定し、次いで抗不安薬（CDP）を腹腔内注射してから20分後に、カニューレを介して両側の海馬に微量のグルタミン酸を注入した。その後すぐに自発的交替行動を測定した。その結果、抗不安薬投与のみでは自発的交替率は低下するが、グルタミン酸を注入すると交替率の減少は生じないことが分かった。このことも、抗不安薬の作用発現には、海馬が重要な役割を演じていることを示している。

## 審 査 の 要 旨

本研究の特色は、抗不安薬は生体内に生じる学習性・非学習性の情動反応（恐怖、不安、フラストレーション）を減少させるが、行動への作用形態としては、抗精神病薬のような行動の抑制ではなく、行動抑制の解除（脱抑制作用）であることを、数多くの実験を通じて実証したことである。

近年、抗不安薬が臨床的に多用されつつある状況からしても、本研究で明らかとなった知見は価値あるものと言える。また、抗不安薬の作用メカニズムとして、海馬の機能阻害に着目し、中隔一海馬系の活動が阻害されることによって、行動上の“脱抑制”の効果がもたらされると考えたことも優れた示唆と言えよう。

薬物の用量が、実験間で若干不統一であるが、結論に影響するほどのものではなく、抗不安薬の行動に及ぼす作用様式を実験心理学的に解明した優れた研究として、本研究には大きな意義を認めるものである。

よって、著者は学術博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。