

# 薬物依存における視床下部一下垂体一副腎皮質ストレス反応系の 役割に関する研究の動向

筑波大学心理学系 山田 一夫

A role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in drug dependence: A review.

Kazuo Yamada (*Institute of Psychology, University of Tsukuba, Tsukuba 305, Japan*)

Individual differences in the reinforcing effects of the drugs are considered to be an essential characteristic predisposing humans to drug addiction. Recently, it has been reported that in a study of drug-taking behavior in animals, the predisposition to develop amphetamine intravenous self-administration may be predicted by the behavioral and hormonal reactivity to stress. Rats which show higher locomotor activity and corticosterone levels in response to stress readily acquire amphetamine self-administration, whereas rats which show lower response do not. Furthermore, an exposure to stressful situation or an administration of corticosterone increases the reinforcing value of drugs and facilitates the acquisition of amphetamine or cocaine self-administration. In this paper, a hypothesis that the stress-related activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis may play a role in the pathogenesis of psychostimulant addiction is discussed.

**Key words:** Drug dependence, reinforcing effect, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, stress, rats

## 1. はじめに

近年、薬物乱用者の低年齢化が指摘されるようになり、薬物依存に関する研究はますます重要視されている。アンフェタミン、コカイン、ヘロインなど様々な薬物依存が、長年にわたって地球的規模で問題となっているのは周知の通りである。

薬物依存は、人間と薬物との相互作用によって生じるとされている。薬物の精神的効果を求めて、あるいは薬理作用が去った後の不快を避けるために、続けて薬物を摂取したいという強い衝動を伴う。その中核をなしているのが、理性では制御しがたい薬物への渴望であり、それが精神依存に他ならない。一方、薬物依存には身体依存という側面もある。身体依存は、薬物の反復摂取の結果もたらされる身体あるいは神経機構の適応状態として特徴づけられる(安東, 1996)。

精神依存と身体依存には、相互に密接な関連がみ

られるが、それぞれ異なった行動学的・生物学的側面をもっている。とくに、薬物依存の形成に精神依存は欠かせない要因であるのに対し、身体依存はそれほど強力な要因ではないと考えられている。そのような背景から、今日までの研究は精神依存を中心に行われてきたといえ、とりわけ精神依存の脳内メカニズムの解明に焦点が当てられてきた。

現在、精神依存のメカニズムとしては、中脳の腹側被蓋野を起始核として、側坐核、分界条間質核、嗅結節に至る中脳辺縁ドーパミン系と、前頭葉皮質、前帯状回、内嗅領皮質に至る中脳皮質ドーパミン系の変化が注目されている。これらは脳の報酬系とよばれる領域である。ヒトを含む様々な種の動物の脳のこれらの部位に微小電極を刺入し、被験体自身によるレバー押しにより電気刺激を与えると、動物は自らレバー押しをするようになる。これは動物が脳内のその領域を自己刺激することによって、報

酬や強化が得られるためであると考えられる。また電気刺激のかわりに、依存性薬物投与によっても動物は同様の行動を示す。これが精神依存の動物モデルとして考えられている薬物自己投与実験である。薬物の投与によって、レバー押しの頻度が増加すれば、薬物は強化刺激として働いたことになり、その効果は強化効果と呼ばれる。薬物依存者は、強迫的な薬物探索、摂取行動に特徴づけられるが、依存性薬物は脳の報酬系に作用することによって、強化効果をもつのである。したがって、その薬物が依存性を有するかどうかは、薬物が脳の報酬系に対して作用するかどうか、そして強化効果をもつかどうかによって決まってくると考えられる。

さて近年、この薬物の強化効果に個人差がみられることが指摘されている。個人差の背景にある要因の解明は、精神依存のメカニズムの研究さらには依存予防や治療法の開発に有用であると考えられる。もちろん、ヒトにおける薬物依存を考えた場合、生物学的な要因だけではなく、その人の性格特性や人間関係などの要因の関わりも大きい。和田・福井(1991)は、薬物依存者の調査研究によって、薬物依存の発生因として友人関係の影響、扶養者の態度としての「放任」の高さ、扶養者間の扶養態度の食い違いの大きさ、不和の多さを指摘している。また薬物依存者の人格特性の観点からは、有機溶剤・覚醒剤型、睡眠薬・鎮咳薬型、抗不安薬・鎮痛薬型、大麻型の4つのタイプに分け、「抑うつ性」、「回帰性」、「劣等感」、「神経質」、「客観性欠如」、「協調性欠如」、「攻撃性」、「一般活動性」、「のんきさ」、「思考的外向」、「支配性」、「社会的外向」といった特性が詳細に検討されている(和田・福井, 1990)。

しかし動物、とくにラットを用いた研究において、薬物の強化効果の個体差の背景には、個体のストレスに対する反応性の違いが関与しているという指摘がなされてきた。依存性薬物の使用は、個人のストレスに対するコーピングとしての側面もみられ、依存形成においてストレス感受性の関与の可能性は高い。たとえば、依存性薬物のひとつであると考えられるニコチンの摂取である喫煙では、喫煙をストレスに対するコーピングとして用いている人ほど、禁煙をすることが難しい、いわばニコチンに対する依存度が強いことが明らかにされている(Matheny & Weatherman, 1998)。

そこで本稿では、依存性薬物、とくに覚醒剤やコカイン、モルヒネの依存に関連するいくつかの現象(①活動性昂進、②強化効果、③逆耐性現象、④再燃現象)における視床下部-下垂体-副腎皮質ストレス反応(HPA)系の役割に関する最近の研究を、

ラットを用いた研究を中心に概観する。

## 2. 依存性薬物による活動性昂進作用

覚醒剤やコカインは、それら薬物の急性投与によって人を含む動物の活動性を高める効果を有する。この効果は、それらの薬物が中脳辺縁ドーパミン系を賦活することで発現する。中脳辺縁ドーパミン系のニューロンには、グルコルチコイドレセプターが存在することから、グルコルチコイドがドーパミン系の活動を調節している可能性が考えられる。Piazza, Maccari, Deminiere, Le Moal, Mormede & Simon(1991)は、新奇場面に対するラットの反応性とアンフェタミンの移動活動昂進作用との関係を調べている。その結果、新奇場面に曝された時にストレス反応として放出されるコルチコステロン(CORT)の量には個体差があり、より多くのCORTを放出する個体とそうでない個体とが存在した。そしてより多くのCORTを放出するラットほどアンフェタミンによる移動活動昂進作用が強く見られるという正の相関を見いだした。また彼らは個体内においても、CORTレベルが高い時期ほどアンフェタミンの活動性昂進作用が強く見られることを指摘している。このことは、新奇環境においてアンフェタミンを投与されたときのほうが、慣れたホームケージにおいて投与されたときよりも、活動性昂進作用が強くあらわれるという知見(Badiani, Anagnostaras & Robinson, 1995; Badiani, Browman, & Robinson, 1995)により支持される。

このCORTレベルと活動性昂進作用との関係はアンフェタミンだけにとどまらず、コカインにもあてはまる。副腎摘除(Marinelli, Piazza, Deroche, Maccari, Le Moal, & Simon, 1994)やCORT合成阻害剤である metyrapone 投与(Piazza, Marinelli, Jodogne, Deroche, Rouge-Pony, Maccari, LeMoal & Simon, 1994)によってCORTを抑制すると、コカインによる活動性昂進作用は抑制される。これらの処置は特に、中、高用量のコカインの作用に対して抑制効果があることも報告されている(Marinelli, Rouge-Pont, Deroche, Barrot, De Jesus-Oliverira, Le Moal & Piazza, 1997)。また副腎摘除されたラットに対してCORTを投与することで、CORTレベルを正常に保つことによって、コカインの活動性昂進作用は回復する(Marinelli et al., 1997)。副腎摘除、metyrapone投与あるいはCORT投与という処置自体によって一般活動性は変化しないことから、これらの結果は、HPA系がコカインの効果自体を調節していることを示すものである。

### 3. 依存性薬物の強化効果

前述したように、ラットやサルなどの動物を用いた薬物の強化効果の研究では、主に自己投与実験モデルが用いられている。あらかじめ静脈内にカテーテルを埋め込んであるサルやラットをケージや実験箱内に入れ、動物がある一定の反応(レバー押しや鼻つつきなど)をすることによって、一定量の薬物がカテーテルを介して静脈内に注入されるのである。覚醒剤や、コカイン、モルヒネといった強い精神依存を示す薬物では、動物が頻繁に自発摂取することが実証されている。

この自己投与行動を動物が習得するまでには、スキナー箱のような餌を報酬としたレバー押しと同様に、ある程度の訓練が必要である。薬物によってその習得までの異なるわけであるが、個体間においても早く習得する個体と、個体が存在する。このことを最初に報告したのは Le Moal, Stinus & Simon (1979) であり、彼らはラットのアンフェタミン自己投与の習得までに要する日数が個体によって異なることを見いだした。

その後、Piazza et al. (1991) によって、アンフェタミン自己投与の習得過程は、個体のストレス反応としての CORT の増加量によって予測でき、CORT の増加量が多い個体ほど自己投与をはやく習得することが見いだされた。さらに仔ラットの CORT 反応を増強する妊娠後期の母ラットへの拘束ストレス負荷によって、仔ラットのアンフェタミン自己投与が高レベルに保たれるようになり (Deminier, Piazza, Guegan, Abrous, Maccari, Le Moal & Simon, 1992)、自発的にアンフェタミンの自己投与を習得しないラットに対して CORT を投与することによってその習得を可能にすることも明らかにされている (Piazza et al., 1991)。そこで彼らは、アンフェタミンの強化効果の個体差の背景には、HPA 系の活動の違いが関与している可能性を示唆した。

アンフェタミンの自己投与を自発的に習得できる個体とできない個体の HPA 系の機能の違いに関して、Rouge-pont, Piazza, Kharouby, Le Moal & Simon (1993) は、HPA 系のネガティブフィードバック機能に深く関与している海馬のグルコルチコイドレセプターに注目した。その結果、自発的に習得できる個体とできない個体では、海馬のグルコルチコイドレセプターの親和性に違いがあり、習得できる個体のほうが親和性が低く、ネガティブフィードバック機能が作動しにくい状態にあることが明らかになった。胎児期にストレスに曝されたり、生後慢性的なストレスに曝されると、このネガティブフィードバック機能が損なわれ、CORT レベルは高

レベルで維持される。その結果、アンフェタミンの強化効果が増強されると考えられる。したがって、薬物依存の治療において、海馬のグルコルチコイドレセプターの薬理的な操作が有効である可能性が示唆される。

自己投与と HPA 系との関係については、コカインでも多くの研究がなされている。コカイン使用者の中には、依存しない程度に、自分でその摂取用量をコントロールできる人もいるが、これはコカインの強化特性に加えて、個人をいかに遊び的な使用にとどめておくか、衝動的な使用にまで至らせるかを決める要因があると考えられる。その要因のひとつがコカインと HAP 系の相互作用である。たとえば、初めてのコカインの使用によって、主観的な幸福感を感じたり、不安が低減するが、これは不安やストレスに対する個人の反応性が、コカインの強化効果の知覚に影響するかもしれないことを示している。繰り返しコカインを使用すると、使用を止めたとき激しい不安感や抑うつといった退薬症状が出現することからも、コカイン依存の治療において、不安という要因が無視できないと考えられる。

Goeder & Guerin (1994 ; 1996a) は、コカインの自己投与に対するストレスの効果を検証した。自分でコントロールできない電撃を受けたラットは、コントロールできる電撃を受けたラットや電撃を受けないラットにくらべ、コカインに対する感受性が高い。さらにコカインの摂取回数は、コカインを受ける前に測定された CORT レベルと正の相関が見られ、CORT レベルが高い個体ほどコカインの摂取回数が多い。また副腎摘除や metyrapone 投与によってコカインの自己投与は抑制される (Goeder & Guerin, 1996b)。したがって、CORT はコカイン強化効果の習得や維持に重要であることが示唆される。

コカインの自己投与が副腎摘除によって抑制されるという知見は Deroche, Marinelli, Le Moal & Piazza (1997) によっても支持されている。また抑制効果は CORT 投与によって、用量依存的に回復することも明らかにされている。前述したように、副腎摘除や CORT 投与、metyrapone 投与によって一般活動性は変化しないし、それらの処置が動機づけを変えたわけでもない。たとえば、副腎摘除は餌報酬に対するオペラント反応を変化させないことが知られている (Micco & McEwen, 1980)。副腎摘除によってドーパミン系の活動は抑制される (Piazza, Barrot, Rouge-Pont, Marinelli, Maccari, Abrous, Simon & Le Moal, 1996) ことから、副腎摘除の効果は、ドーパミン系を介していると考えられる。

またADXラットの活動性に対するコカインの作用を回復させるには低用量のコルチコステロンで十分だが、自己投与に関しては高用量のCORTが必要とされる。これはこの2つの行動に違ったメカニズムでCORTが作用していることを示唆する。現段階では、タイプ1レセプターが活動性に、タイプ2レセプターが自己投与に関与していると考えられており(Deroche et al., 1997), タイプ1のほうがCORTに対して親和性が高いことが知られている(McEwen, De Kloet & Rostene, 1986)。

以上の研究は、CORTが、正の強化子としてのコカインの能力を増強することを示唆している。しかしながら、近年薬物の強化効果を検証する方法として用いられるようになった条件性場所選好課題では、これらの知見とは矛盾した報告もある。条件性場所選好課題とは、ある特定の部屋と薬物とを対提示することによって、どの程度動物がその部屋を好むようになるかという課題である。精神依存性を示すほとんどの薬物によって、場所条件づけが可能であることが知られている。

たとえば Suzuki, Sugano, Funada & Misawa (1995)は、コカインの条件性場所選好に副腎摘除は影響しないことを示している。この矛盾した結果の説明としては、コカインの投与経路の違いが考えられる。腹腔内投与で行われる条件性場所選好と静脈内投与での自己投与行動では、神経生物学的なメカニズムが異なることが示されている。静脈内投与による条件性場所選好や自己投与にはドーパミン系が関与しているが、腹腔内投与での条件性場所選好には関与していないと考えられている(Spyraki, Fibiger & Phillips, 1982)。

またストレスとコカインの自己投与との関係についての研究としては、Haney, Maccari, Le Moal, Simon & Piazza (1995)がある。彼らは他個体からの攻撃を受けるという社会的ストレスがコカインの自己投与にどのような影響を及ぼすのか、またその効果における性差も検討した。その結果、雌のほうが、新奇場面ストレスに対して、より活動的であり、報酬性薬物に対して敏感であり、さらに雌のほうが2～8倍のコカインの強化効果を示すことを見いだした。また社会的ストレスを受けたラットは、雄雌ともにコカインをより多く自己投与しており、上述した研究と一致している。

#### 4. 逆耐性現象

薬物依存において問題視されていることのひとつに、依存に伴ってみられる二次的な脳障害がある。薬物依存に伴う二次的な脳障害はDSM-IVでは物

質誘発性精神病障害として分類されている。とりわけ覚醒剤については、精神分裂病様の症状がみられることから、覚醒剤精神病として知られており、精神分裂病のモデルとしても注目されてきた。実験的研究においては、ネコにメタンフェタミンを反復投与すると、異常反応の増強、反応内容の変化、過大反応性の長期持続といった逆耐性現象が生じ、他のドーパミン神経作動薬に交叉現象を示すことなどが明らかにされ、逆耐性現象が分裂病様状態の発病と再発の実験モデルとなることが示されている(佐藤, 1996)。

このように依存性薬物を動物に繰り返し投与すると、逆耐性と呼ばれる薬物の効果の増強現象がみられるわけであるが(貴松 & 田所, 1991), この逆耐性現象は、慢性ストレスによっても形成されることが報告されている。たとえば、ラットを1日30分間の拘束ストレスに5日間曝すと、その後のアンフェタミンの移動活動昂進作用が増強される(Deroche, Piazza, Casolini, Maccari, Le Moal & Simon, 1992)。またPiazza, Deminiere, Le Moal & Simon (1990)は1分間のtail-pinchを1日4回15日間与えることによって、アンフェタミンに対する逆耐性が生じることを報告している。さらにDeminiere et al. (1992)は、妊娠後期に母ラットへの拘束ストレス負荷によって、仔ラットにアンフェタミンに対する逆耐性が形成されることを見いだした。妊娠期のストレスは、仔ラットのストレスに対するCORT反応を増強することが知られており(Fride, Dan, Feldon, Halevy & Weinstock, 1985; Peter, 1982), 彼らもまたストレス反応性とアンフェタミンの活動性昂進作用との関係を指摘しているといえる。

またCORTの慢性投与によっても、慢性ストレスと同様の結果が得られている。Deroche, Piazza, Maccari, Le Moal & Simon (1992)は15日間にわたって、CORTを皮下投与、あるいは飲水を介して投与したところ、アンフェタミンに対する逆耐性が形成されることを見いだしている。アンフェタミン慢性投与、慢性ストレスおよびCORT慢性投与のいずれにおいてもHPA系が賦活されることから、これらの逆耐性現象にもHPA系が関与している可能性が示唆される。この可能性は、コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)のアンタゴニスト投与や副腎除去によってHPA系を抑制することにより、それらの逆耐性形成が阻害されるという知見(Cador, Dulluc & Mormede, 1993; Rivet, Stinus, Le Moal & Mormede, 1989; Deroche et al., 1992)からも支持されている。

モルヒネに関しても同様の結果が得られており、

Deroche, Piazza, Le Moal & Simon (1994) は、数日間の隔離飼育によって、モルヒネの移動活動量増加が強化されることを報告している。またこの効果は副腎摘除によって抑制され、さらに CORT 投与によって回復した。ここでも、隔離飼育による CORT の増加が、モルヒネの逆耐性形成に関与していると考えられる。Deroche, Marinelli, Maccari, Le Moal, Simon & Piazza (1995) は 8 日間の食餌制限ストレス後のモルヒネの腹側被蓋野投与の効果を検討し、ストレスによってモルヒネの逆耐性が形成されること、副腎摘除によってその効果が抑制されることを報告している。

このようなアンフェタミンやモルヒネに対する行動的逆耐性の形成の根底には、ドーパミンニューロンにおける比較的長期にわたる変化があると考えられる。ストレスに曝された動物では、薬物によるドーパミンの細胞外濃度の増加が強化されており (Sorg & Kalivas, 1991)、損傷や薬理学的処置によりドーパミン系を阻害すると、ストレスによる逆耐性形成は抑制される (Stewart & Vezina, 1989; Vezina & Stewart, 1989)。したがって、ストレスによって放出された CORT が直接ドーパミン系ニューロンに作用し、薬物に対する感受性を変化させていることが示唆される。

しかしながら、ストレスによる逆耐性と、薬物の反復投与による逆耐性を全く同じものとして考えるべきではないという意見もある。後者の場合は、薬物投与の間隔を数日間あけた場合や、反復投与と逆耐性形成を検証するための薬物投与との間の薬物が投与されない期間が長い場合に、逆耐性形成は促進される (Robinson & Becker, 1986; Kalivas & Stewart, 1991)。また薬物の反復投与による逆耐性は、学習によって制御されているという意見もある (Stewart & Badiani, 1993)。特に薬物の効果と環境的な手がかりとが条件づけされることによって、逆耐性は表出される。

一方、ストレスによる逆耐性の場合、ストレス状況に連続的に曝された場合に形成され、ストレス期間と逆耐性の検証のための薬物投与の間の期間の長さには影響されない。たとえば、慢性ストレスの直後に薬物が投与された場合と、ストレス終了後 1 週間の回復期間がおかれた場合とでは、同程度の逆耐性現象がみられる (Antelman, Eichler, Black, Kocan, 1980)。またストレスによる逆耐性はストレッサーと薬物投与との間に、時間的、環境的關係がなくても形成されうる。その典型的な例が、上述した Deminiere et al. (1992) による、胎児期に受けたストレスが生育後逆耐性形成を促進するという知

見である。

またストレスによる逆耐性形成には、ドーパミン系以外の神経系が関与している可能性もある。その候補としては、ドーパミン神経系を調節する機能を持つオピオイド系、GABA 系、セロトニン系、グルタミン酸系などが挙げられる (Kalivas, 1985)。これらの神経系は、CORT によって影響を受けることも知られており、たとえば CORT はセロトニンレセプターや GABA レセプターの結合能力を調節する (Biegon, Rainbow & McEwen, 1985; Sutanto, Handelman, De Bree, De Kloet, 1989)。

さらに最近になって、アンフェタミンの行動的逆耐性形成に CORT は関与していないという報告もある。Badiani, Morano, Akil & Robinson (1995) は、新奇環境においてアンフェタミンが投与された場合に逆耐性現象は強化されるが、この効果は副腎摘除によって影響を受けないことを見いだした。また対照的に、前述したアンフェタミンの急性投与の活動性増進効果に対する新奇環境の増強効果は、副腎摘除によって阻害されることから、薬物の活動性増進作用と逆耐性形成においてストレスが影響するメカニズムは異なっており、ストレスによる逆耐性形成にはストレス誘発性の CORT 放出は関与していないと結論づけられている。そこで考えられるのが、CORT 反応以外のストレスによる内分泌反応の関与である。たとえば、視床下部以外のコルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 含有ニューロンはストレスによって賦活され (Plotsky, Cunningham & Widmaier, 1989)、また腹側被蓋野 (Kalivas, Duffy & Latimer, 1987)、青斑核 (Butler, Weiss, Stout & Nemeroff, 1990)、海馬 (Lee & Tsai, 1989) および扁桃体 (Liang & Lee, 1988) への CRH 投与はストレスによる行動的・神経化学的效果を増強するので、HPA 系とは独立した CRH のメカニズムがストレスによる逆耐性形成に関与しているのかもしれない。CRH アンタゴニストの脳室内投与によって、ストレス誘発性のアンフェタミン逆耐性は抑制され (Cole, Cador, Stinus, Rivier, Vale, Koob & Le Moal, 1990)、脳室への CRH 反復投与はアンフェタミンの逆耐性を誘発するが、CRH の皮下投与では効果が見られない (Cador, Cole, Koob, Stinus & Le Moal, 1993) ことからこの可能性は支持される。

## 5. 再燃現象

薬物依存の治療において、それを困難にしている症状のひとつが再燃現象 (フラッシュバック) である。短期間あるいは長期間の休薬後、かなりの確率で再燃現象はみられる。この再燃現象の動物モデル

では、まず薬物の自己投与を習得させ、その後消去手続きにより自己投与行動を消去する。そして完全に自己投与行動が消去された動物を、薬物反応を再発させるような様々な状況下に曝すわけである。たとえば、自己投与訓練時の薬物を消去後に再び投与することによって、自己投与行動は再発する。この現象はアンフェタミンやモルヒネ、コカインのそれぞれにおいて実証されており、また訓練された薬物以外でも再発することがある(Slikker, Brocco & Killam, 1984)。コカインの自己摂取行動は、モルヒネやカフェインによっても再発される(De Wit & Stewart, 1981; Worley, Valadez & Schenk, 1994)。

近年、消去後のヘロイン摂取行動がフットショックにより再発されるということが報告された(Shaham & Stewart, 1995)。この現象は、ストレスによる一般活動性の賦活によるものではなく、ヘロイン投与と連合したレバーに対する反応のみが再発する。この知見は、ストレスが薬物依存における再燃現象に深く関与していることを示唆するものである。

さらに Ahmed & Koob(1997)はコカイン摂取行動においても同様の結果を得ており、フットショックによって消去後のコカイン摂取行動は再発する。また興味深いことに、餌に対するレバー押し行動では、それが一度消去された後にフットショックを与えても再発しない。この知見の解釈としては、ストレスが薬物によって誘発される内的状態を再び作り出したのかもしれないということが考えられている。ストレスが、再び薬物摂取が可能であることをラットに知らせる信号となりうるのかもしれない。

また Deroche et al.(1997)は、コカインの自己投与訓練終了後24日目にコルチコステロンを投与したところ、自己投与行動が再発することを見いだしている。ストレスと同様に CORT 投与によっても自己投与が再発したということは、この HPA 系が薬物の渴望を増強するというを示唆している。

## 6. まとめと展望

本稿では、薬物依存に関連するいくつかの現象とストレス反応系との関係について論じてきた。前節までに取り上げられた研究をみればわかるように、そもそもこのテーマはフランスの研究者である Piazza 一派によって精力的に研究されてきたものである。

しかし近年、ストレス、特に慢性的なストレスやストレス関連ホルモンである CORT は脳に様々な影響を及ぼすことが明らかになってきた。たとえば、慢性ストレスや CORT 慢性投与は、海馬の錐体細胞の萎縮のような形態学的な変性を引き起こす

ことから、老化現象との関連を示唆する研究もある(山田, 1997)。

グルココルチコイドレセプターは海馬に最も多く存在することから、海馬への影響が特に注目されてきたわけであるが、海馬以外の部位にもそのレセプターは存在している。また、グルココルチコイドは複数の神経伝達物質系の活動を調節していることから、HPA 系が生体の様々な行動に影響している可能性は高い。特にこれまではドーパミン系を中心として考えられてきた報酬性の行動に関しても、ストレス系との関係から検討される研究が増えつつある。Nakahara, Nakamura, Furukawa, Ishida & Oki (1998)は、マイクロダイアリス法を用いて、副腎摘除によるラットの CORT 放出を抑制が、内側前脳束の自己投与時にみられる側坐核のドーパミン及びセロトニン合成の増加を抑制することを見だし、CORT が脳内報酬系の調節に関わっていることの直接的な証拠を提出している。

したがって、薬物依存の形成時に見られる中脳辺縁ドーパミン系および中脳皮質ドーパミン系の変化において、CORT を中心とする HPA ストレス系が深く関与している可能性は今後さらに注目されると考えられる。そしてそのような研究から、薬物依存治療の新たな方法論の確立が期待できるであろう。

## 引用文献

- Ahmed, S. H. & Koob, G. F. 1997 Cocaine- but not food-seeking behavior is reinstated by stress after extinction. *Psychopharmacology*, **132**, 289-295.
- 安東 潔 1996 薬物依存関連脳障害の神経機構 (6)行動薬理学的接近 日本生物学的精神医学会(佐藤光源・沼知陽太郎)(編) 薬物依存と脳障害 第3章, 学会出版センタ, Pp.124-135.
- Anteleman, S. M., Eichler, A. J., Black, C. A. & Kocan, D. 1980 Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science*, **207**, 329-331.
- Badiani, A., Anagnostaras, S. G. & Robinson, T. E. 1995 The development of sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine is enhanced in a novel environment. *Psychopharmacology*, **117**, 443-452.
- Badiani, A., Browman, K. E. & Robinson, T. E. 1995 Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine. *Brain Research*, **674**, 291-298.

- Badiani, A., Morano, M. I., Akil, H. & Robinson, T. E. 1995 Circulating adrenal hormones are not necessary for the development of sensitization to the psychomotor activating effects of amphetamine. *Brain Research*, **673**, 13-24.
- Biegon, A., Rainbow, T. C., McEwen, B. S. 1985 Corticosterone modulation of neurotransmitter receptors in rat hippocampus: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research*, **33**, 2309-2314.
- Butler, P. D., Weiss, J. M., Stout, J. C. & Nemeroff, C. B. 1990 Corticotropin-releasing factor produces fear-enhancing and behavioral activating effects following infusion into the locus coeruleus. *Journal of Neuroscience*, **10**, 176-183.
- Cader, M., Dulluc, J. & Mormede, P. 1993 Modulation of the locomotor response to amphetamine by corticosterone. *Neuroscience*, **56**, 981-988.
- Cador, M., Cole, B., Koob, G. F., Stinus, L. & Le Moal, M. 1993 Central administration of corticotropin-releasing factor induces long-term sensitization to d-amphetamine. *Brain Research*, **606**, 181-186.
- Cole, B. J., Cador, M., Stinus, L., Rivier, J., Vale, W., Koob, G. F. & Le Moal, M. 1990 Central administration of CRF antagonist blocks the development of stress-induced behavioral sensitization. *Brain Research*, **512**, 343-346.
- De Wit, H. & Stewart, J. 1981 Reinstatement of cocaine-reinforced responding in the rat. *Psychopharmacology*, **75**, 134-143.
- Deminier, J. M., Piazza, P. V., Guegan, G., Abrous, N., Maccari, S., Le Moal, M. & Simon, H. 1992 Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Research*, **586**, 135-139.
- Deroche, V., Marinelli, M., Le Moal, M. & Piazza, P. V. 1997 Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants. II: cocaine intravenous self-administration and reinstatement depend on glucocorticoid levels. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **281**, 1401-1407.
- Deroche, V., Marinelli, M., Maccari, S., Le Moal, M., Simon, H. & Piazza, P. V. 1995 Stress-induced sensitization and glucocorticoids. I. Sensitization of dopamine-dependent locomotor effects of amphetamine and morphine depends on stress-induced corticosterone secretion. *Journal of Neuroscience*, **15**, 7181-7188.
- Deroche, V., Piazza, P. V., Casolini, P., Maccari, S., Le Moal, M. & Simon, H. 1992 Stress-induced sensitization to amphetamine and morphine psychomotor effects depend on stress-induced corticosterone secretion. *Brain Research*, **598**, 343-348.
- Deroche, V., Piazza, P. V., Maccari, S., Le Moal, M. & Simon, H. 1992 Repeated corticosterone administration sensitizes the locomotor response to amphetamine. *Brain Research*, **584**, 309-313.
- Fride, E., Dan, Y., Feldon, J., Halevy, J. & Weinstock, M. 1985 Effects of prenatal stress on vulnerability to stress in prepubertal and adult rats. *Physiology & Behavior*, **37**, 681-687.
- Goeders, N. E. & Guerin, G. F. 1994 Non-contingent electric footshock stress increases vulnerability to self-administer cocaine in rats. *Psychopharmacology*, **114**, 63-70.
- Goeders, N. E. & Guerin, G. F. 1996a Role of corticosterone in intravenous cocaine self-administration in rats. *Neuroendocrinology*, **64**, 337-348.
- Goeders, N. E. & Guerin, G. F. 1996b Effects of surgical and pharmacological adrenalectomy on the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration in rats. *Brain Research*, **722**, 145-152.
- Haney, M., Maccari, S., Le Moal, M., Simon, H. & Piazza, P. V. 1995 Social stress increases the acquisition of cocaine self-administration in male and female rats. *Brain Research*, **698**, 46-52.
- Kalivas, P. W. 1985 Sensitization to repeated enkephalin administration into the ventral tegmental area of the rat. II. Involvement of the mesolimbic dopamine system. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **235**, 544-550.
- Kalivas, P. W. & Stewart, J. 1991 Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Research Review*, **16**, 223-244.
- Kalivas, P. W., Duffy, P. & Latimer, L. G. 1987 Neurochemical and behavioral effects of corticotropin-releasing factor in the ventral tegmental area in the rat. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **242**, 757-763.
- 貴松 亮・田所作太郎 1991 Methamphetamine 反

- 復投与によるラットの常同行動発現と移所運動促進両効果の変遷. *薬物・精神・行動*, **11**, 207-214.
- Le Moal, M., Stinus, L. & Simon H. 1979 Increased sensitivity to (+)amphetamine self-administered by rats following meso-cortico-limbic dopamine neurone destruction. *Nature*, **280**, 156-158.
- Lee, E. H. Y. & Tsai, M. J. 1989 The hippocampus and the amygdala mediate the locomotor stimulating effects of corticotropin-releasing factor in mice. *Behavioral & Neural Biology*, **51**, 412-413.
- Liang, K. C. & Lee, E. H. Y. 1988 Intra-amygdala injections of corticotropin-releasing factor facilitate inhibitory avoidance learning and reduce exploratory behavior in rats. *Psychopharmacology*, **96**, 232-236.
- Marinelli, M., Piazza, P. V., Deroche, V., Maccari, S., Le Moal, M. & Simon, H. 1994 Corticosterone circadian secretion differentially facilitates dopamine-mediated psychomotor effect of cocaine and morphine. *Journal of Neuroscience*, **14**, 2724-2731.
- Marinelli, M., Rouge-Pont, F., Deroche, V., Barrot, M., De Jesus-Oliveira, C., Le Moal & M., Piazza, P. V. 1997 Glucocorticoids and behavioral effects of psychostimulants. I: locomotor response to cocaine depends on basal levels of glucocorticoids. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **281**, 1392-1400.
- Matheny, K. B. & Weatherman, K. E. 1998 Predictors of smoking cessation and maintenance. *Journal of Clinical Psychology*, **54**, 223-235.
- McEwen, B. S., De Kloet, E. R. & Rostene, W. 1986 Adrenal steroid receptors and action in the nervous system. *Physiological Review*, **66**, 1121-1188.
- Micco, D. J. Jr. & McEwen, B. S. 1980 Glucocorticoids, the hippocampus and behavior: interactive relation between task activation and steroid hormone binding specificity. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, **93**, 323-329.
- Nakahara, D., Nakamura, M., Furukawa, H., Ishida, Y & Oki, T 1998 Adrenalectomy differentially attenuates increased in vivo synthesis rate of dopamine and serotonin in nucleus accumbens following intracranial self-stimulation. *28<sup>th</sup> Annual Meeting, Society for Neuroscience Abstracts*, **24**, 956.
- Peter, D. A. V. 1982 Prenatal stress: Effects on brain biogenic amine and plasma corticosterone levels. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, **17**, 721-725.
- Piazza, P. V., Barrot, M., Rouge-Pont, F., Marinelli, M., Maccari, S., Abrous, D. N., Simon, H. & Le Moal, M. 1996 Suppression of glucocorticoid secretion and antipsychotic drugs have similar effects on the mesolimbic dopaminergic transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **93**, 15445-15450.
- Piazza, P. V., Deminiere, J. M., Le Moal, M. & Simon H. 1990 Stress- and pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Research*, **514**, 22-26.
- Piazza, P. V., Maccari, S., Deminiere, J. M., Le Moal, M., Mormede, P. & Simon, H. 1991 Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **88**, 2088-2092.
- Piazza, P. V., Marinelli, M., Jodogne, C., Deroche, V., Rouge-Pont, F., Maccari, S., Le Moal, M. & Simon, H. 1994 Inhibition of corticosterone synthesis by Metyrapone decreases cocaine-induced locomotion and relapse of cocaine self-administration. *Brain Research*, **658**, 259-264.
- Plotsky, P. M., Cunningham, E. T. & Widmaier, E. P. 1989 Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. *Endocrinological Review*, **10**, 437-458.
- Rivet, J. M., Stinus, L., Le Moal, M. & Mormede, P. 1989 Behavioral sensitization to amphetamine is dependent on corticosteroid receptor activation. *Brain Research*, **498**, 149-153.
- Robinson, T. E. & Becker, J. B. 1986 Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Review*, **11**, 157-198.
- Rouge-Pont, F., Piazza, P. V., Kharouby, M., Le Moal, M. & Simon H. 1993 Higher and longer stress-induced increase in dopamine concentrations in the nucleus accumbens of animals predisposed to amphetamine self-administration. A microdialysis study. *Brain Research*, **602**, 169-74.
- 佐藤光源 1996 薬物依存の諸問題 (2)覚醒剤精



- 神病をモデルにした精神分裂病の研究 日本生物学的精神医学会(佐藤光源・沼知陽太郎)(編) 薬物依存と脳障害第3章, 学会出版センタ, Pp. 6-11.
- Shaham, Y. & Stewart, J. 1995 Stress reinstates heroin-seeking in drug free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacology*, **119**, 334-341.
- Shikker, W., Brocco, M. J. & Killam, K. F. 1984 Reinstatement of responding maintained by cocaine or thiamylal. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, **228**, 43-52.
- Sorg, B. A. & Kalivas, P. W. 1991 Behavioral and neurochemical cross-sensitization between foot-shock stress and cocaine. *Brain Research*, **559**, 29-36.
- Spyraki, C., Fibiger, H.C. & Phillips, A. G. 1982 Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place-preference conditioning. *Brain Research*, **253**, 185-193.
- Stewart, J. & Badiani, A. 1993 Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behavioral Pharmacology*, **4**, 289-312.
- Stewart, J. & Vezina, P. 1989 Microinjections of SCH-23390 into the ventral tegmental area and substantia nigra pars reticulata attenuate the developmental of sensitization to the locomotor activating effects of systemic amphetamine. *Brain Research*, **495**, 401-406.
- Sutanito, W., Handelman, G., De Bree, F., De Kloet, E. R. 1989 Multifaceted interaction of corticosterone of corticosteroids with the intracellular receptors and with membrane GABA-A receptor complex in the rat brain. *Journal of Neuroendocrinology*, **1**, 243-247.
- Suzuki, T., Sugano, Y., Funada, M. & Misawa, M. 1995 Adrenalectomy potentiates the morphine-but not cocaine-induced place preference in rats. *Life Science*, **56**, 339-344.
- Vezina, P. & Stewart, J. 1989 The effect of dopamine receptor blockade on the development of sensitization to the locomotor activating effects of amphetamine and morphine. *Brain Research*, **499**, 108-120.
- 和田 清・福井 進 1990 薬物依存と人格障害－性格特性の観点から－ *臨床精神医学*, **19**, 1493-1500.
- 和田 清・福井 進 1991 薬物依存の発生因をめぐって. *精神医学*, **33**, 633-642.
- Worley, C. M., Valadez, A. & Schenk, S. 1994 Reinstatement of extinguished cocaine-taking behavior by cocaine and caffeine. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, **48**, 217-221.
- 山田一夫 1997 慢性ストレスによる海馬の形態的・機能的変化に関する研究の動向. *筑波大学心理学研究*, **20**, 51-58.
- 1998. 9. 30 受稿—