

動機付けの脳内機構とニコチンの作用

五味田 裕*、相良 英憲*、北村 佳久*、千堂 年昭*

はじめに

ヒトが、ある行動をとる時、そこには必ず理由がある。すなわち、何か良いこと（快）をするために、または悪いこと（不快）から逃れるためにと言う理由がある。確かにヒトの行動の原因を調べると、それらの行動は、必ず引き金となる動因・動機づけの心理的要因が関係している。そしてその要因の程度の差はあるにしても、動物は快を求め、または不快を避けるために行動をとっているものと考えられる。

概してその行動の発現機構を考えると、まず快・不快の脳内部位については、快系は内側前脳束が関係し主にドパミン（DA）などの神経伝達物質が関与し、また不快系は、脳室周辺系が関係し主にアセチルコリン（ACh）等が関与していると言われている。一方、これらの行動をとることは本能的行動学習記憶の要因が関係しているとも言われている。一方、これらの行動には今まであまり注目をされていなかった動因・動機づけ・意欲機構の関与も否定できない（図-1）。しかしながらその脳内機構については全く分かっていないのが現状である。その理由は動因・動機づけ・意欲に関するモデルが確立されていないことがあげられる。

一方、高齢化に伴って動機づけ・意欲の低下がみられることは周知の事実である。しかしながらその発現機構は全く解明されていないのが現状である。もしその発現機構が解明されれば、それらに対する薬物の開発が進展するものと考えられ、それは精神的アンチエイジングに繋がることも夢ではないかも知れない。さらに

各種精神疾患の動因・動機づけ・意欲の低下時の改善薬を見つけることも出来るかも知れない。

種々の要因によって引き起こされる精神疾患は、その多くは情動に深く関与する。しかしながら、脳内の情動の発現機構に関する研究は古くから行われているにもかかわらず、未だにその詳細は明らかになっていない。しかしながら一つ一つの情動発現機構が解明されれば、それに対応する薬物の開発も可能になってくるかも知れない。

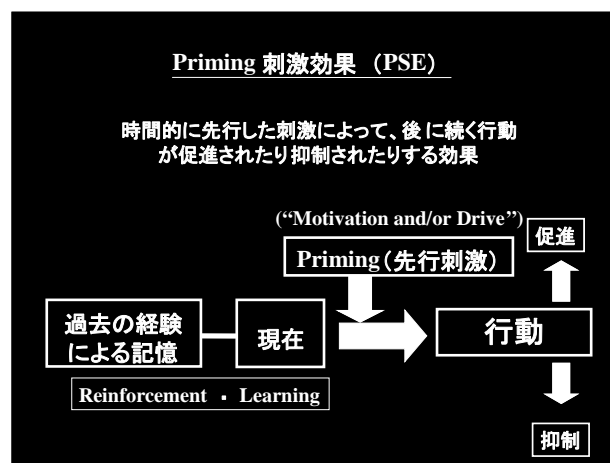


図-1 Priming 刺激の行動発現上の意味

そこで、私共は、以前より情動領域の研究で使用される脳内自己刺激 intracranial self-stimulation (ICSS)¹⁾と呼ばれる報酬系のオペラント行動を用いて、精神疾患の意欲や動機づけの改善を目的とした薬物作用を検討してきた。その中、動機づけに影響する薬の開発のための評価系が確立されていないという背景から、まず動機づけに作用する病態モデルの構築を目指した。そこで Gallistel ら²⁾⁻⁴⁾が提唱している run-way 法を用いて脳内自己刺激行動における先行 (priming) 刺激効果を動機づけに関係し

* 岡山大学医学部・歯学部附属病院薬剤部

た行動の一つと考え、それに作用する薬物の評価系モデルを作成した（図-2）。

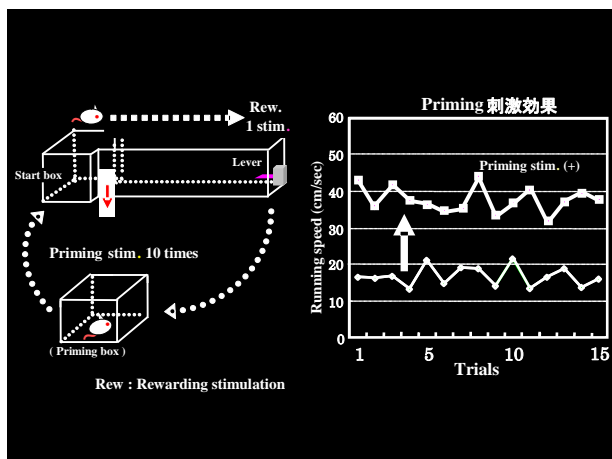


図-2 ICSS 動物の走行スピードに及ぼす priming 刺激の効果

すでに、本モデルを用いて動機づけ要因に影響を及ぼすとされている抗不安薬ジアゼパム、抗うつ薬ノミフェンシン等について検討し、その作用の可能性を確認している⁵⁾⁷⁾。

一方、たばこ喫煙は、不安時や不穏時に喫煙行動が高まるとも言われ精神安定作用も有するとも言われている。またその煙中の主成分であるニコチンも、脳の覚醒作用とともに同様な作用が知られている。しかしながら、たばこ煙ならびにニコチンの動機づけに対する影響を調べた研究は見当たらない。

そこで、今回ニコチンの動機づけに対する影響を明らかにするために、脳内自己刺激行動における priming 刺激効果に対する作用を検討した。本報では、ニコチンの 1) priming 刺激低回数時の行動に及ぼす影響、ならびに 2) 消去課程に及ぼす影響を中心に報告する。

方法

実験には、Wistar 系雄性ラットを使用した。ラットの外側視床下部に慢性電極を植え込み、術後 1-2 週間後脳内自己刺激行動を示す動物を作成した。その後 run-way 装置にて走行訓練を行った。その際、動物は、run-way 装置内で 1 回の報酬刺激に対してゴールレバーまで走行し、明らかに priming 刺激効果が認められた動物を

実験に用いた。外側視床下部の刺激強度は、60 Hz、0.2 秒間、50-250 μ A とし、レバー押しにより得られる刺激強度として、priming box 内で与えられる刺激強度は同一またはそれ以下のものとした。本実験での走行スピードの測定条件は、動物を priming box に 25 秒間置き (priming 刺激はその間 1 秒ごとに与えた)、その後 start box に入れその 5 秒後にドアを開け、走行させた。ゴールレバーを押すまでの走行を 1 試行として走行スピードを測定した。なお、走行スピードは run-way の全長 180 cm を start box のドアが開いてからゴールのレバーを押すまでの時間 (秒) で除した値で表した (cm/sec)。

1) Priming 刺激低回数時の走行スピードに及ぼす影響

Priming 刺激の低回数時の低走行スピードに対するニコチンの影響を検討した。薬物を応用する前に priming 刺激回数と走行スピードの関係を検討した結果、図-3 のようになり、今回の研究では priming 刺激回数を 5 とした。

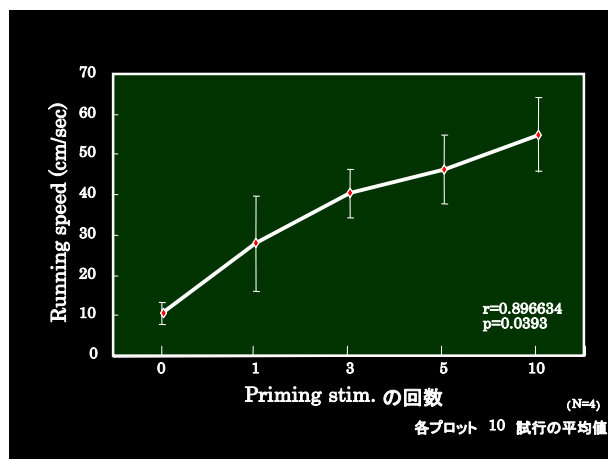


図-3 Priming 刺激回数と走行スピードの関係

2) 消去過程に及ぼす影響

Priming 刺激時にゴールでの報酬刺激を与えなくすることで、動物の走行スピードは徐々に減少し最終的に走行しなくなる (消去過程)。この消去現象に対するニコチンの影響を検討した (図-4)。

なお、ニコチンの投与は両実験共、第 1 回目の試行 30 分前に皮下投与した。

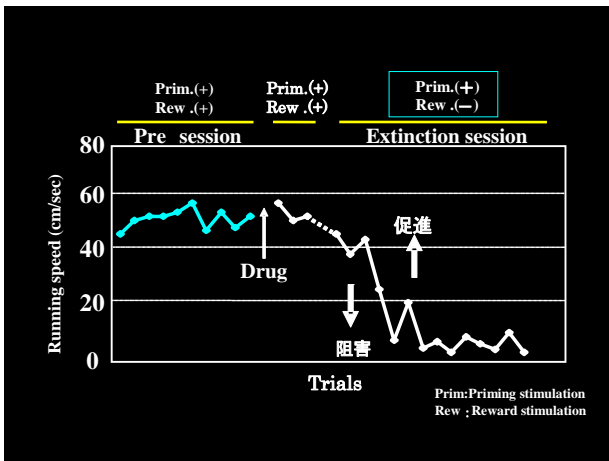


図-4 ICSSの消去過程時の走行スピードと実験スケジュール

結果

1) Priming 刺激低回数時のニコチンの影響

ニコチン 0.02-0.5 mg/kg 皮下投与時の結果を図-5 に示す。

ニコチンは priming 刺激ならびに報酬刺激時の走行に対して 0.05-0.2 mg/kg の投与で、その走行スピードを用量依存的に上昇させた。しかし 0.5 mg/kg ではその上昇は見られずベル型の作用パターンを示した。

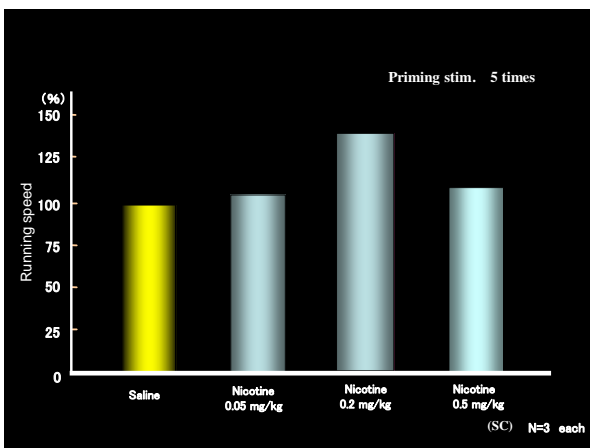


図-5 Priming 刺激低回数時のニコチンの影響

2) 消去過程に及ぼす影響

ここで、ニコチン以外の薬物について少々触れるが、priming 刺激条件下においてジアゼパム 0.5 mg/kg を腹腔内投与した場合、6 例中 4 例に消去過程の遅延が認められている⁷⁾。また、ノミフェンシン 5 および 10 mg/kg を腹腔内投与した場合、全例に消去の遅延が認められてい

る⁵⁾。しかし priming 刺激非条件下では、何れの薬物もそのような消去遅延作用は認められず逆に促進作用が認められている。

一方、ニコチンは、図-6 に示すように 0.02 mg/kg では著明な結果は得られなかったが 0.05 mg/kg で 3 例中 2 例に消去過程の遅延が認められた。また priming 刺激非条件下では、先の薬物と同様に消去の促進が認められた。

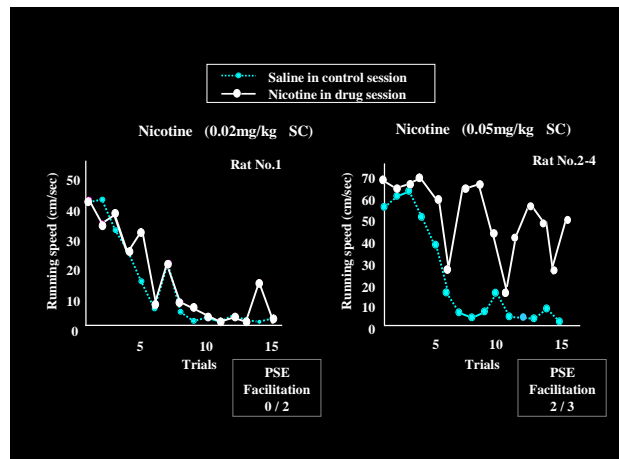


図-6 Run-way 法の消去過程に対するニコチンの影響

考察

ヒトが行動をとる時、動作に現れるか否かは別にして、必ずそこには行動を惹起させる引き金 (drive) または動機づけ (motivation) が存在する。その動機づけには、飲水、摂食、性等のような生理的動機づけ、興味や好奇心からくる内発的動機づけ、さらに対人等に関わる社会的動機づけに分けられるとも言われている。しかしながらこの動機づけの脳内発現機能は明らかになっていない。

一方、精神疾患ならびに高齢化に伴う脳疾患時の病態において、意欲および動機づけ等の低下はよく認められる。現在、多くの薬物がこれらの疾患に使用されているが、行動発現のきっかけとなる動機づけへの作用を中心とした薬物療法はなされていない。もしその観点での薬物が開発されれば、その分野の薬物療法もさらに進展されるものと思う。

そのような意味で、従来から脳内自己刺激行

表-1 ニコチンの ICSS 動物の動機づけモデル (ran-way 法) に及ぼす影響—まとめ—

Drugs および 投与量 (mg/kg)	Nicotine (s. c.)				Diazepam (i. p.)			Nomifensine (i. p.)	
	0.02	0.05	0.2	0.5	0.2	0.5	1.0	5.0	10.0
1) Priming 刺激低回数 (5) 時の走行	—	±	++	—					
2) Priming 刺激 (10) 時の消去過程の走行	—	++			—	+	—	++	++

—: 無変化、±: 無変化-亢進、+: 遅延、++: 1) 著明促進 2) 著明遅延

動¹⁾⁶⁾における priming 刺激効果に着目し、種々の条件設定を考え病態モデルとしての評価と共に、ニコチンをはじめとする種々の薬物について作用を検討してきた⁵⁾⁷⁾⁸⁾。その結果、抗不安薬ジアゼパムならびに抗うつ薬ノミフェンシン等において消去過程の遅延が認められている(表-1)。

一方、ニコチンの作用については、priming 低回数刺激時の低走行スピードを、ニコチン0.2 mg/kg で亢進作用を示した。さらに priming 刺激効果時の消去過程において、ニコチン0.05 mg/kg の投与で、実験的消去過程を遅延させた。一方、priming 非刺激時は逆に消去の促進が認められた。これらのことは、priming 刺激が Gallistel ら²⁾⁻⁴⁾が提唱する動機づけに一部関係しているとするならば、ニコチンはこの動機づけを促進している可能性があるかも知れない。これらのことから、ニコチンはこの動機づけに対して促進作用を有していることがより窺えた。

たばこはうつ病などの精神疾患患者において喫煙率が高いといわれており、たばこに含まれるニコチンには動機づけ行動を推進もしくは維持する作用があるのかもしれない。Epping-Jordan ら⁹⁾は脳内自己刺激行動を用いた検討において、ラットがレバーを押す行動に対し、ニコチンの急性効果では脳内自己刺激の強化閾値を低下させる、すなわち、報酬系の感受性亢進をきたすことを報告している。またニコチンにおいては、DA、NE、ACh、β-エンドルフィン、ACTH、バソプレシンなど様々な物質の血中濃度を増加させることが知られている。今後は、さ

らにニコチン受容体の agonist や antagonist を用いた検討により、動機づけにおけるニコチン受容体の関与を明らかにしていきたい。

文 献

- 1) Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of the rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 1954; 47: 419-27.
- 2) Stellar JR, Gallistel CR. Runway performance of rats for brain-stimulation or food reward: effects of hunger and priming. *J Comp Physiol Psychol* 1975; 89: 590-9.
- 3) Gallistel CR. Electrical self-stimulation and its theoretical implications. *Psychol Bull* 1964; 61: 23-34.
- 4) Gallistel CR. Motivating effects in self-stimulation. *J Comp Physiol Psychol* 1966; 62: 95-101.
- 5) Sagara H, Shibata K, Arai H, Gomita Y. Effect of antidepressant drugs on the priming effect of intracranial self-stimulation reward in rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 91 (Suppl I): 100P.
- 6) 梅本守. 視床下部における報酬の神経気質. *神経研究の進歩* 1987; 31: 520-8.
- 7) 相良英憲、柴田和彦、荒木博陽、五味田裕. 脳内自己刺激行動における Priming stimulation 効果に及ぼす Diazepam の影響. 第102回日本薬理学会近畿部会要旨集 2002; p89.
- 8) Sagara H, Kitamura Y, Shibata K, Gomita Y. Effect of nicotine on the priming stimulation effect of intracranial self-stimulation reward in rats. *J Pharmacol Sci* 2006; 100 (Suppl I): 195P.
- 9) Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998; 393: 76-9.