

併用薬物は、各種ヒスタミン受容体拮抗薬と同時投与した。

【結果および考察】 Pyrilamine (PRM: H_1 受容体拮抗薬)、ranitidine (RND: H_2 受容体拮抗薬) および thioperamide (TPR: H_3 受容体拮抗薬) は、いずれもマウスの穴のぞき行動を有意に増加させた。また、これらの行動変化のうち、RND および TPR により誘発される穴のぞき行動の増加は flumazenil (benzodiazepine (BZP) 受容体拮抗薬) の併用により抑制されたが、PRM の効果は影響を受けなかった。さらに、単独では有意な効果を示さない diazepam (BZP 受容体拮抗薬) と RND あるいは TPR の併用投与は、穴のぞき行動を有意に増加させた。以上の結果より、 H_1 、 H_2 および H_3 受容体は、いずれも情動性の調節に関与していることが示唆された。さらに、 H_2 および H_3 受容体を介した情動調節機構では、BZP 受容体が重要な役割を担っていることも併せて示唆された。

P3-36.

マウスの情動性ならびに脳由来神経栄養因子に及ぼす慢性変動ストレスの影響

(専攻生・薬理学)

○野原 淳

(薬理学)

山田 朋子、松宮 輝彦

(国際医療福祉大学薬学部薬理学分野)

辻 稔、武田 弘志

【緒言】 うつ病などの情動障害の発症に関与するリスクファクターとして、慢性的なストレス状況が挙げられる。また、近年、脳由来神経栄養因子 (BDNF) が、情動障害の病態生理や治療薬の作用機序と密接に関連していることが示唆されている。本研究では、情動障害の実験動物モデルと考えられている慢性変動ストレス刺激 (CVS) 負荷マウスの情動性と脳内 BDNF 発現量の変化について検討した。

【方法】 実験動物には ICR 系雄性マウスを用いた。CVS は、1 日目: 拘束ストレス (2 時間)、2 日目: 電撃ストレス (5 分間)、3 日目: 絶水 (24 時間)、4 日目: 寒冷強制水泳ストレス (5 分間)、5 日目: 心理的ストレス (1 時間)、6 日目: 絶食 (24 時間)、7 日目: tail-pinch ストレス (5 分間) を 1 クールとし、これを 1 クール (1 週間)、2 クール (2 週間) あるいは 4 クール

(4 週間) 負荷した。最終 CVS 負荷の 24 時間後に、ホールボード試験により CVS 刺激負荷マウスの情動性を評価した。また、ホールボード試験終了直後に大脳皮質、海馬、扁桃体、視床下部、中脳を摘出し、これら脳組織中に含まれる BDNF 量を ELISA 法により定量した。

【結果および考察】 ホールボード試験において、CVS 刺激の 1 週間および 2 週間負荷は、それぞれマウスの穴のぞき行動の亢進と総移動距離の低下を誘発した。これらの結果より、CVS 刺激は、負荷期間に依存した異なったタイプの情動変化を惹起することが明らかとなった。一方、これらの情動変化は、CVS を 4 週間負荷したマウスでは消失し適応現象が認められた。さらに、脳内 BDNF 量は、CVS の 1 週間負荷では大脳皮質および扁桃体で減少し、2 週間負荷では扁桃体において増加したが、これらの変化も 4 週間負荷で消失した。したがって、BDNF が、慢性的なストレス刺激による情動異常の発現やストレス適応の形成において、重要な役割を担っている可能性が示唆された。

P3-37.

トリメチルスズ投与によるラット海馬における神経細胞変性と COX-2 発現の経時的変化の検討

(専攻生・神経生理学)

○白川 誉史

(神経生理学)

金子 清俊、八谷 如美

【目的】 トリメチルスズ (TMT) は、ラットの海馬に神経細胞の変性・脱落を引き起こすことが知られている有機化合物で、てんかん発作や攻撃性の増加、記憶障害などの特徴的な行動異常も引き起こすことが知られている。プロスタグランジン生成酵素である Cyclooxygenase (COX) の内、COX-2 は炎症反応、アポトーシスなどとの関係が示唆されており、ラットの海馬においても発現していることが報告されている。そこで、ラット海馬における TMT による神経細胞死と COX-2 発現の関係について調べた。

【方法】 TMT (9 mg/kg) を SD 系ラットに単回経口投与し、TMT 投与後 3、5、7 および 14 日に脳を摘出、組織標本作製し、COX-2 の免疫染色および変性した神経細胞に特異的に結合する Fluoro-Jade B の染色

を行い、COX-2発現と神経細胞の変性について経時的に検討した。さらに、COX-2のinhibitorであるNS-398を投与し、COX-2発現と神経細胞死について検討した。

【結果】 CA1領域においては、COX-2の発現がTMT投与後3日で増加し、その後減少した。神経細胞の変性はTMT投与後5日から認められ、14日まで増加した。CA3領域においては、神経細胞の変性はTMT投与後3日から認められたが、COX-2発現に変化は認められなかった。また、COX-2inhibitor投与により、CA1領域での神経細胞死が抑制されたが、CA3領域では神経細胞死を抑制できなかった。

【結論】 TMT投与によるCA1領域での神経細胞死は、COX-2が関与していることが明らかとなった。また、TMT投与におけるCA3領域での神経細胞死は、CA1領域における神経細胞死と異なるメカニズムを有していることが明らかとなった。

P3-38.

牡蠣肉エキスの鎮痒作用

(専攻生・薬理学)

○山中 力

(薬理学)

田口 茂、石濱 恵規、加納 哲行

寺田 俊明、松宮 輝彦

【目的】 既に、牡蠣肉エキス (OE) 並びにその成分の有機亜鉛 (OZ) が血液透析患者やアトピー性皮膚炎 (AD) に代表される難治性掻痒を抑制することを報告した。今回は、新規作成した AD (IgE mediated ICR mice) モデルでの OE 並びに OZ の抗炎症及び鎮痒作用を検討したので報告する。

【方法】 AD (IgE mediated ICR mice) モデルでの皮膚炎症及び掻痒試験：抗炎症反応は ICR 系雌性マウス (4週齢) を monoclonal anti-DNP IgE 抗体で受動感作し、1時間後に耳介に 0.15%DNFB 溶液を塗布して二峰性炎症を惹起。惹起後、1 (一峰)、4、24 (二峰)、48 時間に耳介肥厚を測定し、対照群と比較した。鎮痒活性は、炎症反応と同様に処理作成した AD モデルの耳介を DNFB で惹起後 1、4、24、48 時間目の各時間毎に、DNFB 溶液の塗布部分への累積掻痒行動時間 (s/1 h) を測定し、対照群と比較した。いずれも 1 群 12 匹で行った。

【結果】 (1) 抗炎症作用は、対照群の一峰 $61.8 \pm 8.4 \mu\text{m}$ 、二峰 $41.6 \pm 5.1 \mu\text{m}$ の炎症反応に対し OE 群は 41.1 ± 4.7 ($p < 0.01$)、 32.2 ± 4.0 ($p < 0.01$)。OZ 群は対照群の $62.5 \pm 3.6 \mu\text{m}$ 、 $45.9 \pm 4.6 \mu\text{m}$ に対して 53.1 ± 5.2 ($p < 0.01$)、 38.6 ± 4.1 ($p < 0.01$) と共に、皮膚炎症を有意抑制した。(2) 鎮痒作用は、OZ 群では対照群の一峰 $204.7 \pm 20.6 \text{ s/1 h}$ 、二峰 $94.3 \pm 30.7 \text{ s/1 h}$ に対して 169.3 ± 26.3 ($p < 0.01$)、 69.6 ± 25.6 ($p < 0.05$) と共に掻痒を有意抑制した。

【考察】 OE 並びにその成分 OZ が既に、発痒モルモット試験で、一般掻痒並びに難治性掻痒をも抑制したことから、今回、より臨床適応性の評価試験として相応しい皮膚炎症及び掻痒を同時に測定できる AD (IgE mediated ICR mice) モデルでの OE 並びに OZ の効果を検索した。その結果、OE 並びに OZ が炎症と掻痒を同時に抑制したことより、主成分が OZ である健康食材 OE には AD に対する予防あるいは医薬品支援効果が期待されることが判った。

P3-39.

斜視手術による奥行き運動知覚の改善

(大学院単位取得・眼科学)

○渡辺 裕士

(眼科学)

毛塚 剛司、小林 昭子、後藤 浩

【目的】 立体視の検査は両眼視機能を評価する上で同時視、融像と並んで重要な要素である。立体視を得るには、単眼性の手がかりと両眼性の手がかりが存在し、また静的な手がかりと動的な手がかり (奥行き運動知覚) があることが知られている。一般に立体視の評価には単眼性手がかりを排除した静的な立体視検査を行うが、奥行き運動を用いた動的な検査は行われない。斜視患者は眼位異常のため両眼視機能、特に立体視が障害されている可能性があり、斜視手術を行うことで立体視を獲得できうる可能性は術後残余斜視角が 8 プリズムジオプター以内ということが知られている (Fawcett SL, 2004)。今回我々は、奥行き運動を含んだ刺激を用いて、斜視患者の動的立体視に改善がみられるか否かを測定した。方法：平成 15 年から 19 年に東京医科大学眼科通院中の斜視患者 8 人 (4 歳～29 歳) の動的立体視を測定した。実施にあたってはコンピュータで作成した 4 つの刺激条件を用いて、外