

①

# 覚醒剤精神病モデルラットを用いた側坐核ニュー ロン活動および移所運動行動の研究

— 選択的ドーパミン D-1 および D-2 受容体遮断薬の影響について —

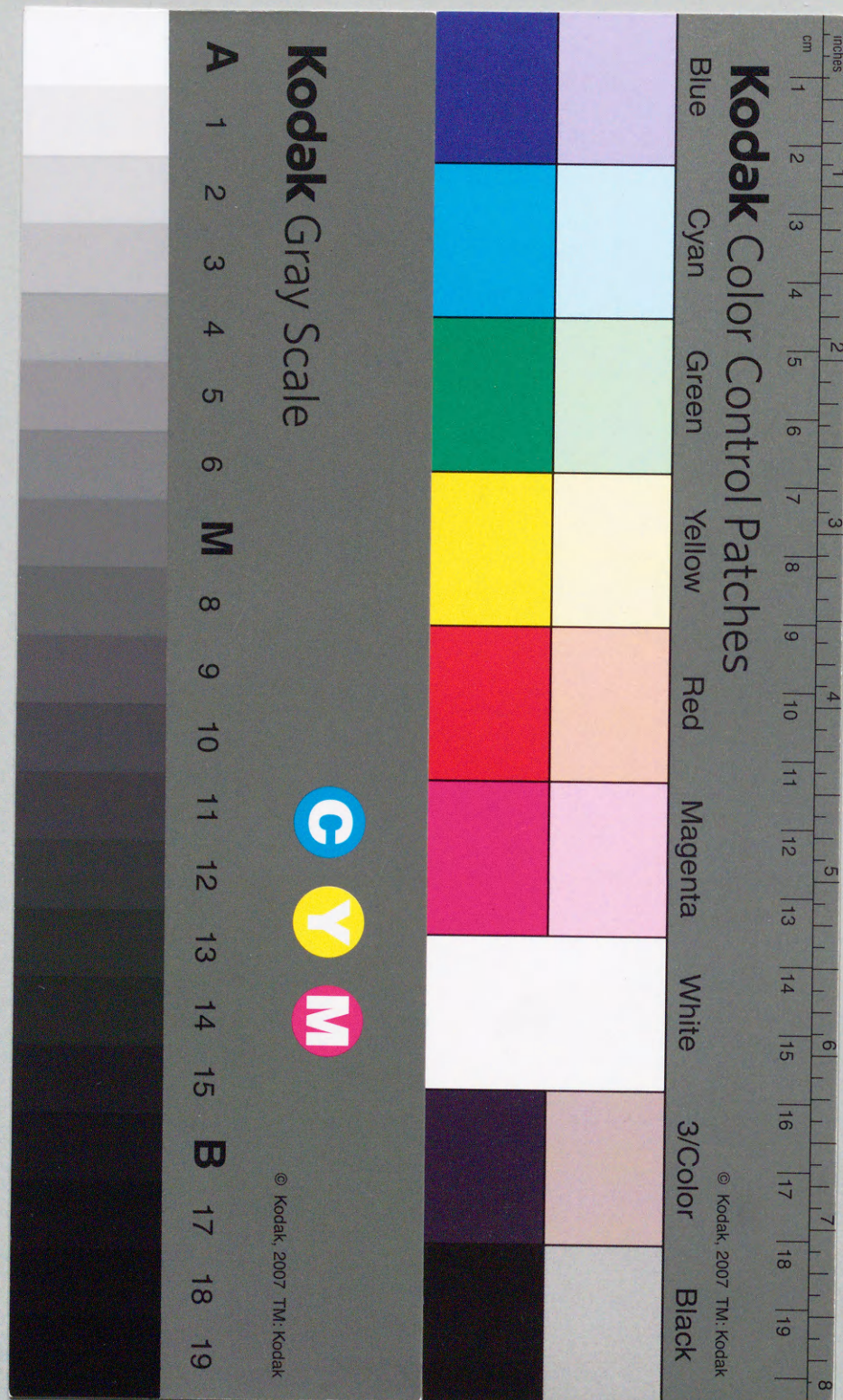
工 藤 英 二

鹿児島大学医学部神経精神医学教室（主任：松本啓教授）

九 州 神 經 精 神 医 学 別 冊  
第 39 卷 第 2 号 平成 5 年 8 月

The Kyushu Neuro-Psychiatry

Vol. 39 No. 2 1993





## 覚醒剤精神病モデルラットを用いた側坐核ニューロン活動および移所運動行動の研究

— 選択的ドーパミン D-1 および D-2 受容体遮断薬の影響について —

工 藤 英 二

鹿児島大学医学部神経精神医学教室 (主任: 松本啓教授)

Methamphetamine (MAP) 急性腹腔内投与により出現するラットの側坐核ニューロン活動および移所運動量に対する選択的ドーパミン D-1 受容体遮断薬 SCH23390 (SCH) および選択的ドーパミン D-2 受容体遮断薬 sulpiride (SLP) の影響について研究した。

MAP 1mg/kg 投与により側坐核ニューロン活動および移所運動量はいずれも増加した。MAP 1mg/kg 投与により増加した側坐核ニューロン活動および移所運動量は、SCH によっていずれも抑制された。しかし、側坐核ニューロン活動は SLP 5, 10 および 50mg/kg のいずれの量においても抑制されたが、移所運動量は、SLP 5 および 10mg/kg の量では抑制されず、SLP 50mg/kg の量で抑制された。

以上の結果より、両薬剤の薬理作用には、差異があることが示唆された。

九神精医 39, 130-143, 1993

Key words: methamphetamine, dopamine antagonist, multiple unit activity, nucleus accumbens, locomotor activity,

### はじめに

覚醒剤の一種である methamphetamine (以下、MAP と略す) 使用による覚醒剤精神病は、幻覚妄想状態を中核症状とし、長期間反復使用する間に、欠陥症状を残し慢性の経過をたどる。さらに、休薬後における覚醒剤の再使用によって起きる精神症状の再燃や抗精神病薬に対する反応性が精神分裂病と類似しているなどの特徴をもち、精神分裂病の病態と非常に類似している。このようなことから、MAP による覚醒剤精神病は、最も有用性の高い精神分裂病のモデルと考えられている<sup>29)</sup>。そして、MAP による中枢作用は、脳内 dopamine、とくに、側坐核および尾状核-被核の dopamine 遊離を介して発現することが知られている<sup>8)11)</sup>。一方、抗精神病薬の効果は、ドーパミン受容体の遮断作用によることが Carlsson<sup>5)</sup> によって初めて示唆され、中枢ドーパミンニューロ

〒890 鹿児島市桜ヶ丘8丁目35-1

ンの局在とその投射部位が Ungerstedt<sup>49)</sup> および Fuxe ら<sup>16)</sup> によって明らかされた。その後ドーパミン受容体<sup>22)</sup>は、Kebabian and Calne<sup>23)</sup> によりアデニレートシクラーゼに促進的なドーパミン D-1 受容体と、アデニレートシクラーゼに無関係か、あるいは、抑制的なドーパミン D-2 受容体の2種類のサブタイプに分類された。

ドーパミン受容体を有する側坐核は、前脳基底核野に属し、尾状核に隣接する左右一対の神経核であり、中脳辺縁系と大脳基底核の接点領域として位置づけられており<sup>32)38)</sup>そして、腹側被蓋野に起始する中脳辺縁ドーパミン系の主要な投射野である<sup>49)</sup>。他方、側坐核は、精神分裂病患者では、側坐核における dopamine 濃度<sup>4)</sup>およびドーパミン受容体<sup>28)</sup>が増加していることなどから精神分裂病と関係の深い脳部位であるとされている<sup>30)47)</sup>。

これまで、側坐核においては、ニューロン活動に対する MAP をはじめとするドーパミン受容体作動薬、抗精神病薬およびドーパミン受容体遮断

薬の影響に関する研究がなされているが、これらの多くは、麻酔下や拘束下における研究である<sup>3)17)54)55)56)</sup>。一方、知覚運動野、縫線核、線条体などのニューロン活動に関しては、無拘束の実験結果が麻酔下や拘束下の実験結果と異なる所見を示すことがあるともいわれている<sup>15)17)</sup>。

そこで著者は、MAP をラットの腹腔内に投与し、急性精神分裂病モデルラットを作成し、無麻酔、無拘束の状態、ラットの側坐核ニューロン活動を検討した。さらに、それに対するドーパミン D-1 受容体の選択的遮断薬 SCH23390 (以下、SCH と略す) およびドーパミン D-2 受容体の選択的遮断薬 sulpiride (以下、SLP と略す) の影響について研究した。他方、MAP によるラットの行動の変化を客観的に評価する方法として、animal activity monitor を用いて、移所運動量の変化およびその運動量に対する SCH と SLP の影響を調べ、側坐核ニューロン活動におよぼすそれら薬剤の影響について比較を行った。

### 研究対象および方法

実験には、研究対象として Wistar 系雄性ラット (280~320g) を用い、側坐核ニューロン活動に関する研究には64匹および移所運動量に関する研究には64匹、合計128匹を使用した。なお、ラットは自然採光のもとで、摂食と飲水が自由に行えるケージ内で1匹ずつ飼育した。また、すべての実験は午後1時から午後5時の間に行い、完全無作為化法にしたがって実験に使用するラットの順序を決定した。

#### 1. 側坐核ニューロン活動に関する研究

##### 1) 電極作製および手術方法

記録電極は Suzuki ら<sup>48)</sup>の方法を一部改変して作成した。すなわち、50%希硫酸中でエルジロイ線 (ロッキーマウンテン社製) を電解研磨し、その後でマイクロフォージ (ナリシゲ製) を用いてガラスコーティングした。作成した電極は、生理食塩水内で通電し、最先端部のみから気泡が発生することから、通電部分が最先端部のみであることを確認した。また、電気抵抗の測定には微小電極抵抗測定器 (日本光電製, S-5118A) を使用し、電気抵抗値が10~30MΩであることを確認した。

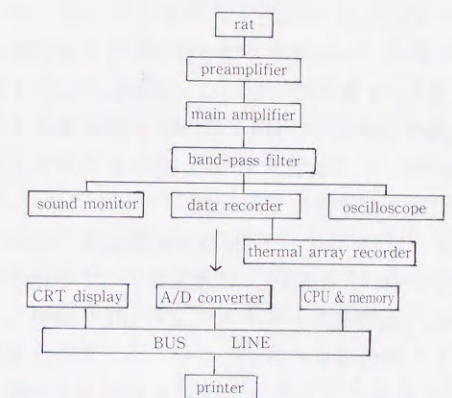


図 1 実験装置の構成

麻酔薬は、sodium pentobarbital (Nembutal 50 mg/kg, i. p.) を使用し、ラットを脳固定装置 (ナリシゲ製) に固定したのちに頭蓋を露出し、歯科用ドリルで頭蓋に穴をあけて記録電極を刺入した。記録電極の挿入部位の先端は Pellegrino ら<sup>34)</sup>の脳図譜にしたがって、bregma より 4.0mm 前方、正中線より左右へ 1.5mm 側方の位置とし、脳表面より 7.0mm の深さに定位的に植え込んだ。また、不関電極は前頭洞上に置いた。各電極は、3ピン・ソケットへ導出した後にデンタルセメントで頭蓋に固定した。

#### 2) 記録方法

術後10日以上経過したラットを半透明の open-field 装置 (39×39×32cm) に入れ、無拘束の状態、ラットの行動を観察した。側坐核ニューロン活動は以下のような方法で観察および記録を行った。

すなわち、ニューロン活動を microelectrode amplifier (日本光電製, MEZ-8101) で増幅し、さらに、dualtrace amplifier (日本光電製, AVM-10) を用いて再び増幅した。つぎに、高周波 (2000Hz 以上) および低周波 (500Hz 以下) を band-pass filter でカットして、dual-beam memory oscilloscope (日本光電製, VC-10) および sound monitor でモニターしながら cassette data recorder (TEAC 製, R-81) に記録し保存した。さらに、記録されたデータは、thermal array recorder (日本光電製, RTA-1100M) を使ってプリントアウトした。(図1)



## 3) 研究方法

本実験は、無処置時の側坐核ニューロン活動および MAP の側坐核ニューロン活動におよぼす影響を調べる実験と、MAP 投与時の側坐核ニューロン活動におよぼす SCH および SLP の影響を調べる実験とに分割して行った。

なお、MAP および SCH は生理食塩水に溶解、希釈して用い、sulpiride は原末を 0.1N の硫酸に溶解後、水酸化ナトリウムにより pH を調整したものを生理食塩水で希釈して用いた。また、実験には SCH または SLP をいずれも低用量より用い、各用量の投与間隔として、前回の薬物の影響を排除するために、10日以上の間隔を設けてつぎの薬物投与を行った。

## (1) 無処置時の側坐核ニューロン活動と MAP の側坐核ニューロン活動におよぼす影響

実験には、対照群 (生理食塩水 1ml/kg 投与) 8 匹および MAP 1mg/kg 投与群 8 匹の計 16 匹のラットを使用した。まず、open-field 装置の環境に馴れさせる目的でラットを 90 分間装置内に放置した。その後、16 匹のなかから無作為に 8 匹ずつ抽出して 2 群に分けた。それら 2 群のラットについてそれぞれの行動を直接観察するとともに、ニューロン活動を記録保存した。

そして、その 1~2 日後に MAP の側坐核ニューロン活動におよぼす影響を調べた。まず、ラットを open-field 装置に入れ、30 分間放置した。その後、1 群には生理食塩水を、また、もう 1 つの群には MAP を腹腔内に投与し、その後 60 分間、放電数を記録した。そして、生理食塩水または MAP を投与する前の 20 分間の放電数をそれぞれ 100% として、図 2 に示したように、投与後の各 20 分間を A, B, C 区間と表示し、それぞれの区間毎の放電数を百分比で求めた。

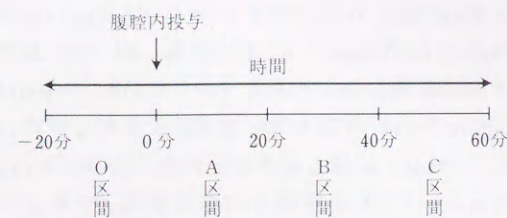


図 2 実験における時間の経過 (記録時間)

## (2) MAP 投与時の側坐核ニューロン活動におよぼす SCH および SLP の影響

実験には、MAP 1mg/kg に加えて生理食塩水 1ml/kg を腹腔内に投与した群を対照群とした。まず、SCH の MAP に対する影響を検討するため、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3, 0.5 および 1.0mg/kg をそれぞれ腹腔内に投与した。つぎに、SLP の MAP に対する影響を検討するため、MAP 1mg/kg に加えて SLP 5, 10 および 50mg/kg をそれぞれ腹腔内に投与した。なお、使用したラットはいずれの群も 8 匹ずつである。

まず、ラットを open-field 装置に入れて 30 分後に、MAP 1mg/kg の腹腔内投与に加えて、生理食塩水 1ml/kg あるいは SCH (0.3, 0.5, 1.0mg/kg) あるいは SLP (5, 10, 50mg/kg) を投与し、それぞれの薬物投与前の 20 分間の放電数を 100% として、図 2 に示したように A, B, C 区間の放電数を百分比で求めた。

## 4) 放電数の記録方法

実験で記録した側坐核ニューロン活動は、すべて dual-beam-memory oscilloscope に再現し、連続撮影装置 (日本光電製, RLG-6201) を用いてフィルムに撮影した。また、off-line で医用コンピュータ (日本光電製, ATAC 450) を用いて、著者の作成したプログラムにより、側坐核ニューロン活動の出現数を 4 秒間毎にカウントし、さらにそれを加算して 1 分間の出現数としてプリントアウトした。なお、スライスレベルは、background activity の約 1.5 倍に設定した。

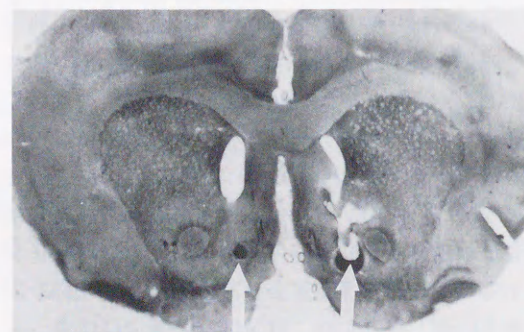


図 3 電極先端の位置  
矢印は電極挿入部位を示す

## 5) 電極先端部位の同定

実験終了後、ラットの側坐核部位におけるエルジロイ微小電極の先端の確認は以下のように行った。すなわち、ラット脳の電極先端に電気刺激装置 (日本光電製, SEN 3201) を用いて、isolator (日本光電製, SS 201 J) を介して  $4\mu\text{A}$  の直流電流を 360 秒間通電した。ついで、ラットの脳を取り出し、生理食塩水と 10% サッカーロースを含有するホルマリン液で 48 時間固定した後、脳切片を作製した。この切片をプルシアンブルーで染色した後、ニュートラルレッドでカウンター染色し、その標本について、電極挿入部位の同定を行った。(図 3)

## 2. animal activity monitor による移所運動量に関する研究

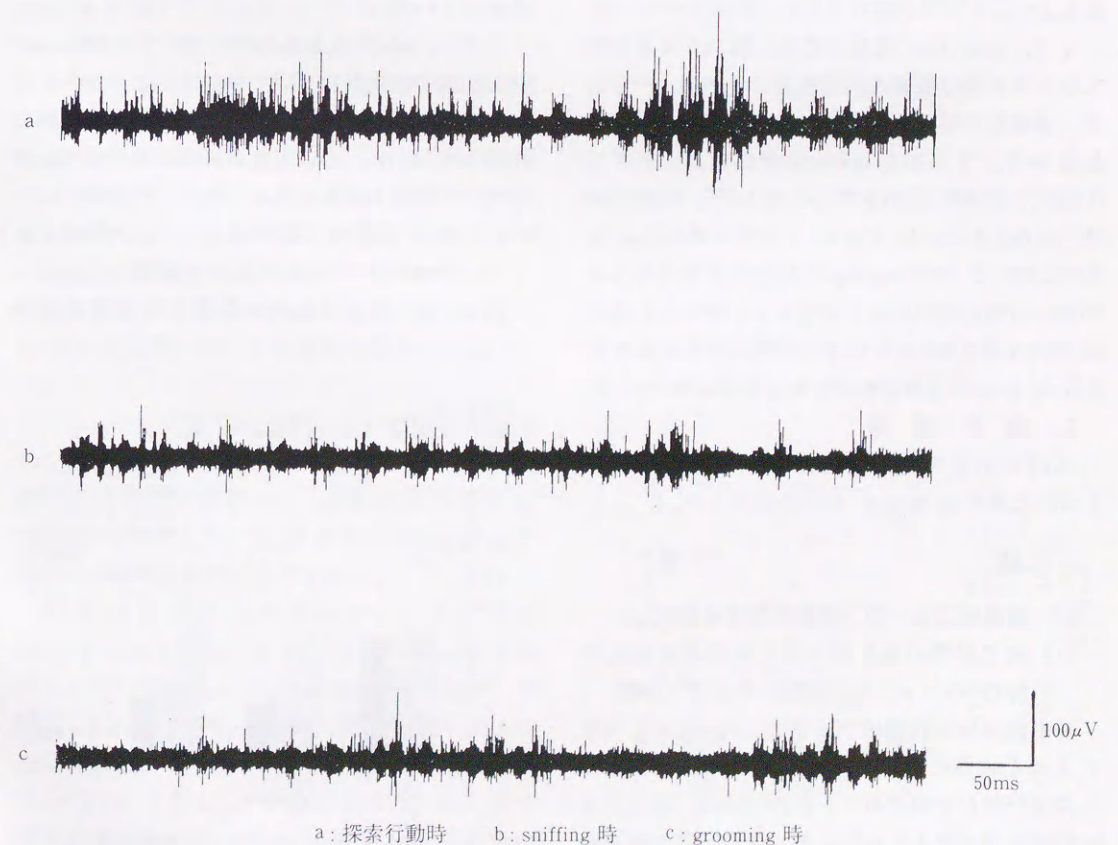
animal activity monitor (東海医理科製, Varimex) を用いてラットの行動を観察すると

もに、その移所運動量を測定した。すなわち、Varimex の内壁に沿って open-field 装置 (39×39×32cm) を置き、この中にラットを入れて行動を観察した。Varimex は、底面より 5cm の高さで、直径 5.0mm の赤外線センサーが 2.5cm の等間隔で正四角形のケージ (40.5×40.5×11.0cm) の縦横直角に 15×15 個配列されている装置であり、ラットが赤外線センサーを遮断すると、内部のカウンターが作動し、数としてカウントされる。

Varimex による移所運動量の測定実験として、まず、MAP の腹腔内投与後 60 分間の移所運動量におよぼす影響を調べた。つぎに、MAP の腹腔内投与後 60 分間における移所運動量におよぼす SCH および SLP の影響について調べた。

## 1) MAP の移所運動量におよぼす影響

実験には、生理食塩水 1ml/kg 投与群 8 匹およ



a: 探索行動時 b: sniffing 時 c: grooming 時

図 4 無処置時のラット側坐核ニューロン活動



び MAP 1mg/kg 投与群 8 匹の計 16 匹のラットを使用した。ラットを open-field 装置に入れて 30 分後に、生理食塩水 1ml/kg または MAP 1mg/kg を腹腔内投与し、その後 60 分間の移所運動量の測定を行った。そして、生理食塩水または MAP を投与する前の 20 分間の移所運動量をそれぞれ 100% とし、図 2 に示したように A, B, C 区間の移所運動量を百分比で求めた。

## 2) MAP 投与時の移所運動量におよぼす SCH および SLP の影響

実験には、MAP 1mg/kg に加えて生理食塩水 1ml/kg を投与した群を対照群とした。SCH の MAP に対する影響を検討するため、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3, 0.5 および 1.0mg/kg をそれぞれ投与した。つぎに、SLP の MAP に対する影響を検討するため、MAP 1mg/kg に加えて SLP 5, 10 および 50mg/kg をそれぞれ投与した。なお、使用したラットはいずれの群も 8 匹ずつである。

まず、open-field 装置の環境に馴れさせる目的でラットを 90 分間装置内に放置し、その 1~2 日後に各薬物の移所運動量におよぼす影響を調べた。すなわち、ラットを open-field 装置に入れて 30 分後に、MAP 1mg/kg 投与に加えて、生理食塩水 1ml/kg あるいは SCH (0.3, 0.5, 1.0mg/kg) または SLP (5, 10, 50mg/kg) を腹腔内に投与し、その後 60 分間移所運動量を測定した。そして、投与前の 20 分間を 100% として、図 2 に示したように A, B, C 区間の移所運動量を百分比で求めた。

## 3. 統計処理

本研究結果の統計処理には、T-検定および ANOVA 施行後 Duncan 検定を使用した。

## 結果

### 1. 側坐核ニューロン活動に関する研究

#### (1) 無処置時の側坐核ニューロン活動および MAP のニューロン活動におよぼす影響

無麻酔無拘束状態のラットを、open-field 装置に入れた初期には、rearing や sniffing などに伴う探索行動が著明であり、この行動は、測定環境に慣れるまで認められる。そして、時間の経過とともに探索行動は減少し、一か所に留まることが

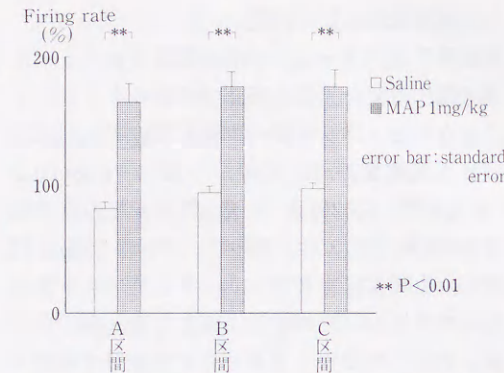


図 5 Saline 投与ラットと MAP 1mg/kg 投与ラットの側坐核ニューロン活動の比較

多くなり、preening や grooming が観察されるようになった。

図 4a は、探索行動時の側坐核ニューロン活動を示している。また図 4b は、sniffing 時、および図 4c は grooming 時の側坐核ニューロン活動を示している。

つぎに、MAP 投与後各 20 分間の側坐核ニューロン活動の出現数について検討すると、図 5 に示すように、MAP 投与群が、生理食塩水投与群と比較して A, B, C のいずれの区間においても統計学的に、有意な増加が認められた ( $P < 0.01$ )。

#### (2) MAP 投与時の側坐核ニューロン活動におよぼす SCH および SLP の影響

図 6a は、MAP 1mg/kg に加えて生理食塩水

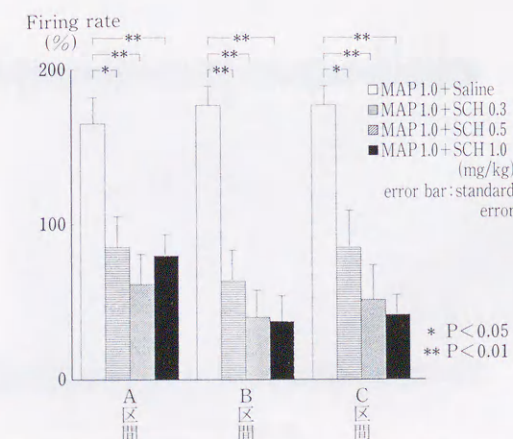


図 6a MAP 1mg/kg 投与ラットの側坐核ニューロン活動の増加におよぼす SCH の影響

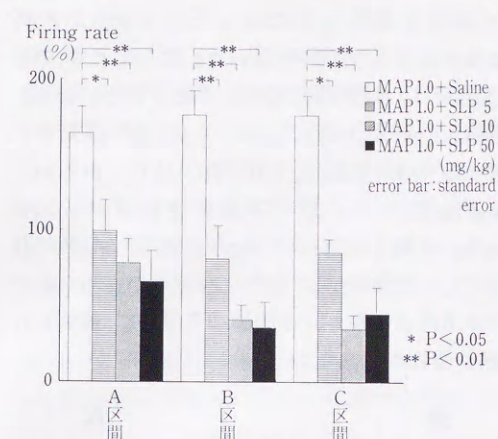


図 6b MAP 1mg/kg 投与ラットの側坐核ニューロン活動の増加におよぼす SLP の影響

1ml/kg を投与したラットの側坐核ニューロン活動の出現数を対照群とし、それに対して MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3, 0.5 あるいは 1.0mg/kg を投与した群を比較したものである。

A, B, C 区間のいずれにおいても、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3, 0.5 あるいは 1.0mg/kg を投与した群の側坐核ニューロン活動の出現数は、対照群と比較して、いずれも統計学的に有意に減少した (A および C 区間における SCH 0.3mg/kg 投与群:  $P < 0.05$ , その他:  $P < 0.01$ )。また、SCH 投与群間における比較では、いずれの SCH 投与群の間にも有意差は認められなかった。

図 6b は、MAP 1mg/kg に加えて生理食塩水 1ml/kg を投与したラットの側坐核ニューロン活動の出現数を対照群とし、それに対して MAP 1mg/kg に加えて SLP 5, 10 および 50mg/kg を投与した群を比較したものである。

A, B, C 区間のいずれにおいても、MAP 1mg/kg に加えて SLP 5, 10 および 50mg/kg を投与した群の側坐核ニューロン活動の出現数は、対照群と比較していずれも統計学的に有意に減少した (A および C 区間における SLP 5mg/kg 投与群:  $P < 0.05$ , その他:  $P < 0.01$ )。また、SLP 投与群間における比較では、いずれの SLP 投与群の間にも有意差は認められなかった。

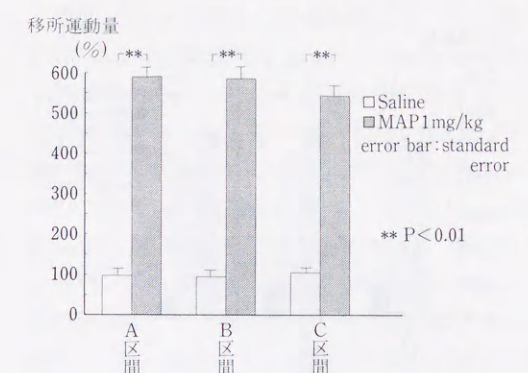


図 7 Saline 投与ラットと MAP 1mg/kg 投与ラットの移所運動量の比較

## 2. 移所運動量に関する研究

#### (1) MAP の移所運動量におよぼす影響

図 7 に示すように、生理食塩水および MAP 投与後各 20 分間の移所運動量については、MAP 投与群は、対照群と比較して A, B, C のいずれの区間においても統計学的に有意な増加が認められた ( $P < 0.01$ )。

#### (2) MAP 投与時の移所運動量におよぼす SCH および SLP の影響

図 8a は、MAP 1mg/kg に加えて生理食塩水 1ml/kg を投与したラットの移所運動量を対照群とし、それに対して MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3, 0.5 あるいは 1.0mg/kg を投与した群を比較したものである。

A および B 区間においては、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3, 0.5 あるいは 1.0mg/kg を投与

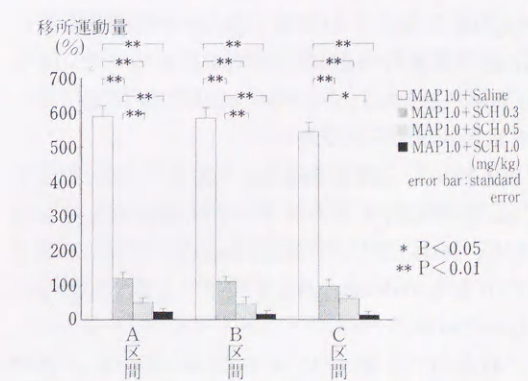


図 8a MAP 1mg/kg 投与ラットの移所運動量の増加におよぼす SCH の影響



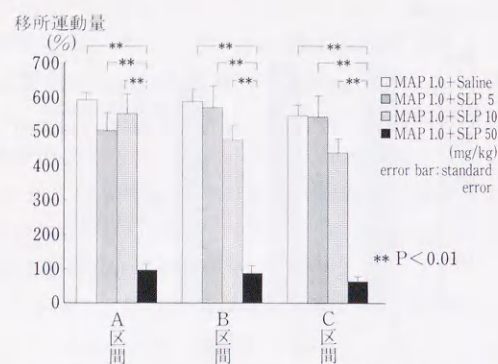


図 8b MAP 1mg/kg 投与ラットの移所運動量の増加におよぼす SLP の影響

した群の移所運動量は、対照群に比較して、いずれの SCH 投与量群においても、統計学的に有意に減少した ( $P < 0.01$ )。また、SCH 投与群間における比較では、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3mg/kg を投与した群の移所運動量は、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.5 および 1.0mg/kg を投与した群の移所運動量に比較して、いずれも統計学的に有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。しかし、その他の SCH 投与群間には有意差は認められなかった。

つぎに、C 区間においては、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3, 0.5 あるいは 1.0mg/kg を投与した群の移所運動量は、対照群に比較して、いずれの SCH 投与量群においても統計学的に有意に減少した ( $P < 0.01$ )。また、SCH 投与群間における比較では、MAP 1mg/kg に加えて SCH 0.3mg/kg を投与した群の移所運動量は、MAP 1mg/kg に加えて SCH 1.0mg/kg を投与した群に比較して統計学的に有意差が認められた ( $P < 0.05$ )。しかし、その他の SCH 投与群間には、有意差は認められなかった。

図 8b は、MAP 1mg/kg に加えて生理食塩水 1ml/kg を投与したラットの移所運動量を対照群とし、それに対して MAP 1mg/kg に加えて SLP 5, 10 あるいは 50mg/kg を投与した群を比較したものである。

A, B, C 区間のいずれにおいても、MAP 1mg/kg に加えて SLP 5 および 10mg/kg 投与した群の移所運動量は、対照群に比較して統計学的

に有意差は認められなかった。しかし、MAP 1mg/kg に加えて SLP 50mg/kg 投与した群の移所運動量は、対照群に比較して統計学的に有意に減少した ( $P < 0.01$ )。また、SLP 投与群間の比較では、MAP 1mg/kg に加えて SLP 5 あるいは 10mg/kg 投与した群の各移所運動量は、MAP 1mg/kg に加えて SLP 50mg/kg 投与した群に比較して、いずれも統計学的に有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。しかし、その他の SLP 投与群間には、有意差は認められなかった。

## 考 察

覚醒剤には、amphetamine と MAP の 2 種類があるが、本邦で乱用されているのは、殆ど MAP であり、現在第二次乱用期と呼ばれ、深刻な社会問題となっている<sup>43)</sup>。覚醒剤の単回使用時には、多幸感、注意力の増強、作業能率の促進などがみられるが、一方、精神依存を形成しやすく、反復使用していると幻覚妄想状態を主とした精神病像が出現するようになる。この病像は、妄想型の精神分裂病に類似しているところから、精神分裂病のヒトにおけるモデルとして注目されている<sup>42)</sup>。

MAP の薬理作用は、主に中枢性ドーパミン系を介したものと考えられ<sup>40)</sup>、この系は、黒質線条体系と中脳辺縁系に大別される<sup>49) 50)</sup>。黒質線条体系は、中脳 A8 と黒質 A9 に神経細胞体を有し、線条体 (尾状核-被殻) へ投射する錐体外路ドーパミン系であり、また動物、とくに齧歯動物では、常同行動や旋回行動と関連する<sup>1) 50)</sup>。他方、中脳辺縁系は腹側中脳被蓋野の A10 に神経細胞体を有し、内側前脳束を経て側坐核および嗅結節などに終末し、情動と密接に関係する脳部位と神経連絡を有する<sup>38)</sup>。また、この系は、齧歯動物では自発運動の発現に関与するとの報告がある<sup>1) 36) 50)</sup>。なかでも、側坐核は情運系と運動系の接点領域としての役割を果たし<sup>31) 32) 38)</sup>、抗精神病薬の作用部位としても注目されている<sup>24) 27)</sup>。

一方、抗精神病薬は、ドーパミン D-2 受容体のみならず D-1 受容体にも作用することが知られている<sup>44)</sup>が、抗精神病薬の臨床用量が D-2 受容体遮断力価と相関する<sup>35)</sup>ことから抗精神病薬の作用には、抗 D-2 受容体作用が重要な役割を果

たしていると考えられてきた。しかし、最近、選択的ドーパミン D-1 受容体作動薬や遮断薬が開発され、その役割が次第に解明されつつある。なかでも、選択的ドーパミン D-1 受容体遮断薬である SCH は、動物を用いた研究において、選択的ドーパミン D-2 受容体作動薬で出現するカタレプシーを誘発したり、apomorphine および amphetamine 投与で出現する運動過剰や常同行動を抑制したりすることが明らかにされている<sup>9) 20) 21)</sup>。また、Pulvirenti ら<sup>40)</sup>は、ラットの側坐核に amphetamine を注入して生じた移所運動量の増加を、glutamate antagonist である L-glutamic acid diethyl ester は、顕著に抑制したと報告している。さらに、Austin ら<sup>2)</sup>によると、ラットの側坐核に cholinergic agonist である carbachol を注入すると、ラットの移所運動量は用量依存的に増加するが、それを haloperidol で前処置すると、ラットの移所運動量の増加は抑制されるという。このように、側坐核と移所運動量は関連性があることが示唆されている。

そこで、本研究では、選択的ドーパミン D-1 および D-2 受容体遮断薬の両薬剤を用いて、MAP 投与ラットの側坐核ニューロン活動および移所運動量に対する影響について検討した。

### 1. MAP の側坐核ニューロン活動および移所運動量におよぼす影響

本研究結果では、MAP 1mg/kg の腹腔内投与によって生ずる側坐核ニューロン活動および移所運動量は、両者ともに、対照群に比較して60分間のすべての区間において有意に増加した。

平林ら<sup>19)</sup>によると、マウスの腹腔内に MAP を急性投与すると、1~4mg/kg の少量では、まず、移所運動量の増加が生じ、MAP 投与後20~60分の間にそれはピークとなる。また、Porrino ら<sup>37)</sup>は、amphetamine をラットの腹腔内に投与し、少量 (0.5~2.0mg/kg) では移所運動量の増加がみられたと報告している。本研究では、これらの報告と同様に、MAP 1mg/kg をラットの腹腔内に投与することにより、移所運動量は著明に増加した。

一方、Hashimoto ら<sup>18)</sup>は、麻酔下のラットを用いて、尾状核、大脳皮質および側坐核のニューロ

ン活動について研究し、側坐核ニューロンは、MAP によって興奮性を示すニューロンは僅か12~17%であり、残りの大部分は抑制性を示すニューロンであったと述べた。また、Bashore ら<sup>31)</sup>は、局所麻酔下のラットを用いて、側坐核ニューロン活動の研究を行い、d-amphetamine 2.5mg/kg を腹腔内に投与した結果、側坐核ニューロン活動の大部分は最初の短時間に増加し、その後減少したと報告している。さらに、Woodruff ら<sup>56)</sup>は、微小イオン泳動法を用いた研究によって、同様の結果を報告している。

他方、Hansen ら<sup>17)</sup>は、無麻酔無拘束のラットにおいて、2.5mg/kg の d-amphetamine を腹腔内に投与した結果、ドーパミン系の投射野の一つである線状体のニューロン活動が増加したという。このように、側坐核ニューロン活動をはじめとするドーパミン系のニューロン活動におよぼす MAP などの覚醒剤の影響は、実験状況によって異なることもあると言われている<sup>15)</sup>。

本研究も、同様に無麻酔無拘束下において、MAP の腹腔内投与により、側坐核ニューロン活動は、Hansen らの結果と同じく増加した。

また、Elkhawad ら<sup>14)</sup>は、ラットの側坐核に dopamine および apomorphine などのドーパミン受容体作動薬を注入することにより移所運動量が増加したと報告している。さらに、Sharp ら<sup>45)</sup>は amphetamine をラットの皮下に注入することにより、側坐核の dopamine の増加と移所運動量の増加は高い相関を示したという。このように、側坐核は移所運動に関与していることが示唆されている。本研究において、MAP をラットの腹腔内に投与することにより側坐核ニューロン活動および移所運動量が増加したことは、これらの諸家の報告を支持するものであると考えられる。

### 2. MAP 投与ラットの側坐核ニューロン活動におよぼす SCH および SLP の影響

側坐核内には、組織化学的研究により GABA 含有介在ニューロン<sup>53)</sup>や acetylcholine 含有介在ニューロン<sup>25)</sup>が存在することが解明されている。さらに、中脳腹側被蓋からのドーパミン系以外に、中前頭前野や海馬から glutamate 繊維が投射されており<sup>7) 41)</sup>、glutamate の持続的投与によって、側



坐核ニューロン活動は増加するという<sup>18)54)</sup>。また, homocysteic acid の持続的投与によって生じた側坐核ニューロン活動は, GABA によって著しく抑制されるが, さらに, acetylcholine を投与することによって側坐核ニューロン活動は増加することも報告されている<sup>56)</sup>。

一方, White ら<sup>54)</sup>は, 微小イオン泳動法を用いた研究において, 側坐核ニューロン活性は, ドーパミン D-1 受容体作動薬である SKF-38393 およびドーパミン D-2 受容体作動薬である LY-141865 によって, それぞれ単独で抑制された。また, SKF-38393 によって抑制された側坐核ニューロン活性を, SCH は SKF-38393 に拮抗することによって復活させ, LY-141865 によって抑制された側坐核ニューロン活性を, SLP は LY-141865 に拮抗することによって復活させたという。また, Carlson ら<sup>6)</sup>は, 麻酔下のラットを用いて, 側坐核と同様に, ドーパミンニューロンの投射野一つである淡蒼球細胞のニューロン活動について研究しており, apomorphine の静脈内投与により増加した淡蒼球の単一ニューロン活動は, SCH または YM09151-2 の静脈内投与によって, それぞれ単独に抑制されたという。

ところで, 本研究においては, 無拘束の状態において MAP を投与し, 増加した側坐核ニューロン活動に対するドーパミン D-1 および D-2 受容体遮断薬の影響を調べた。その結果, ドーパミン D-1 受容体遮断薬である SCH およびドーパミン D-2 受容体遮断薬であり SLP は, いずれも MAP による側坐核ニューロン活動の増加を抑制し, 用量依存的な傾向が認められた。したがって, 本研究結果および White ら<sup>54)</sup>の研究結果から, 側坐核では, ドーパミン受容体作動薬でひきおこされるニューロン活動の増加は, ドーパミン D-1 受容体遮断薬または D-2 受容体遮断薬のいずれかで抑制され, それは実験方法や条件によって, あまり影響されないことが推察された。

なお, White<sup>55)</sup>は, 微小イオン泳動法を用いた研究において, 側坐核ニューロン活動はドーパミン D-2 受容体作動薬である quinpirole 単独で抑制されるが, ドーパミン D-1 受容体作動薬である SKF-38393 単独では抑制されない。しかし,

SKF-38393 と quinpirole を同時に作用させると, quinpirole 単独で抑制された量より少ない量で抑制されると報告している。これらのことより, White<sup>55)</sup>は, ドーパミン D-1 および D-2 受容体作動薬には相乗効果作用があることを示唆した。しかし, 本研究では, SCH および SLP の独立投与しか行わなかったために, 無拘束状態での両者の相互作用については, 今後さらに検討する必要があると考えられる。

### 3. MAP 投与ラットの移所運動量におよぼす SCH および SLP の影響

Molloy ら<sup>33)</sup>は, ラットを用いて, apomorphine によってひきおこされる移所運動や常同行動は, ドーパミン D-1 受容体遮断薬である SCH およびドーパミン D-2 受容体遮断薬の metoclopramine によって抑制されたと報告している。また, Pugh ら<sup>39)</sup>は, ドーパミン D-2 受容体作動薬である RU24213 によって出現する移所運動や常同行動は, SCH およびドーパミン D-2 受容体遮断薬である R022-2586 によって抑制されたと述べている。これらの報告は, ドーパミン受容体作動薬でひきおこされる移所運動は, ドーパミン D-1 受容体遮断薬または, ドーパミン D-2 受容体遮断薬のいずれにおいても抑制されることを示唆している。

さらに, OPTO-VARIMEX を用いて運動量を測定した白谷<sup>60)</sup>によると, MAP 3mg/kg の腹腔内投与による移所運動量の増加は, SCH またはドーパミン D-2 受容体遮断薬である YM-10591 で同様に抑制されたと報告している。しかし, 本研究結果では, これまでの報告と同様に, SCH は少量から MAP による移所運動量の増加を抑制したが, それに対して, SLP は大量で, はじめて MAP による移所運動量の増加を抑制した。

DiChiara ら<sup>13)</sup>のマウスを用いた研究によると, シナプス前ドーパミン受容体を選択的に刺激するといわれている apomorphine の少量投与によってもたらされる行動鎮静や線条体 DOPAC 濃度の低下は, SLP 10mg/kg の少量と拮抗するという。また, 抗精神病薬の中では SLP が最もシナプス前ドーパミン受容体への選択性が高いとの報告もあり<sup>12)</sup>, 少量の SLP には, シナプス前ドーパミ

ン受容体に対して優先的な遮断作用があることが推測されている。

他方, 金野ら<sup>26)</sup>はラットにおいて, MAP 6mg/kg の腹腔内投与で生じる常同行動は, 少量の SLP 15mg/kg で増加し, 大量の SLP 100mg/kg で抑制され, このような少量の SLP による増加は, SLP の抗うつ・脱抑制作用によるものと述べている。

以上のように, SLP は少量では他のドーパミン D-2 受容体遮断薬とは異なる性質を有すると考えられる。したがって, 本研究結果における SLP の大量の投与でみられた MAP による移所運動量の増加の抑制の理由が理解される。

以上, 本研究結果をまとめると, ドーパミン D-1 受容体遮断薬である SCH は, MAP によるラットの側坐核ニューロン活動および移所運動量の増加をいずれも抑制したが, SLP は, 側坐核ニューロン活動を抑制するのに可能な少量では MAP による移所運動量の増加を抑制せず, 大量によって, はじめて抑制した。このように, 側坐核ニューロン活動および移所運動量という両面から SCH および SLP を比較した結果, 両薬剤の作用に差異が認められた。

従来, 精神分裂病や覚醒剤中毒の急性期にみられる幻覚・妄想状態に対しては, 抗精神病薬のうち高力価で, 主としてドーパミン D-2 受容体遮断作用をもつ薬が重要視されてきた。しかし, 本研究結果は, 現代殆ど注目されていない抗精神病薬のもつドーパミン D-1 受容体遮断作用もまた, 抗精神症状作用において重要な役割をになっていることを示唆するものである。

## ま と め

選択的ドーパミン D-1 受容体遮断薬 SCH23390 (SCH) および D-2 受容体遮断薬 sulpiride (SLP) が, MAP 投与ラットの側坐核ニューロン活動および移所運動量におよぼす影響について研究した。

すなわち, Wistar 系雄性ラットを用い, 側坐核ニューロン活動に関する研究には64匹および移所運動量に関する研究には64匹, 合計128匹を使用した。まず, 側坐核ニューロン活動に関する研

究では, ラットを open-field 装置に90分間放置し, 行動を直接観察し, その時のニューロン活動を記録した。さらに, MAP 1mg/kg 投与時の側坐核ニューロン活動と対照群 (生理食塩水 1ml/kg 投与) のそれを比較した。さらに, MAP 1mg/kg に加えて SCH (0.3, 0.5, 1.0mg/kg) あるいは SLP (5, 10, 50mg/kg) 投与時の側坐核ニューロン活動と, 対照群 (MAP 1ml/kg 投与) のそれを比較した。つぎに移所運動量に関する研究では, Varimex を用いて移所運動量を測定した。まず, MAP 1mg/kg 投与時の移所運動量と対照群 (生理食塩水 1ml/kg 投与) のそれを比較した。さらに, MAP 1mg/kg に加えて SCH (0.3, 0.5, 1.0mg/kg) あるいは SLP (5, 10, 50mg/kg) 投与時の移所運動量と対照群 (MAP 1ml/kg 投与) のそれを比較した。

その結果は, つぎの通りである。

### 1. 側坐核ニューロン活動に関する研究

(1) 無処置時の側坐核ニューロン活動および MAP のニューロン活動におよぼす影響  
無麻酔無拘束状態のラットは, 初期には, rearing や sniffing などに伴う探索行動が著明で測定環境に慣れるまで認められるが, 時間の経過とともに探索行動は減少し, 一か所に留まることが多くなり, preening や grooming が観察された。MAP 1mg/kg 投与後, 側坐核ニューロン活動の出現数は, 生理食塩水投与群に比較して有意に増加した。

(2) MAP 投与時の側坐核ニューロン活動におよぼす SCH および SLP の影響  
MAP 1mg/kg の腹腔内投与によって増加した側坐核ニューロン活動は, SCH 0.3, 0.5 および 1.0mg/kg あるいは SLP 5, 10 および 50mg/kg の投与により, 対照群に比較して, いずれの投与量においても有意に減少した。

### 2. 移所運動量に関する研究

(1) MAP の移動運動量におよぼす影響  
MAP 1mg/kg 投与したラットの移所運動量は, 対照群に比較して有意な増加が認められた。  
(2) MAP 投与時の移所運動量におよぼす SCH および SLP の影響  
MAP 1mg/kg の腹腔内投与によって増加した



移所運動量は, SCH 0.3, 0.5 あるいは1.0mg/kg の投与により, 対照群に比較して, いずれの投与量においても有意に減少した。

SLP 5 および 10mg/kg を投与したラットの移所運動量は, 対照群に比較して有意差は認められなかった。しかし, SLP 50mg/kg の投与により, 移所運動量は, 対照群に比較して有意に減少した。

以上の結果より, SCH は, MAP によるラットの側坐核ニューロン活動および移所運動量の増加を用量依存的に抑制したのに対して, SLP は, MAP による側坐核ニューロン活動の増加を抑制するのに可能な少量では MAP による移所運動量の増加を抑制せず, 大量によって, はじめて抑制した。

本研究は, 動物の保護及び管理に関する法律(昭和48年10月1日法律第105号), 実験動物の飼育および保管に関する基準(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に加えて, 鹿児島大学医学部動物実験指針に基づき施行した。

稿を終えるにあたり, 御懇切なる御指導と御校閲を頂きました松本啓教授に心から御礼を申し上げます。また, 本研究に対して, 直接, 丁寧なる御指導を頂きました長友医経講師および御協力を頂きました教室員各位に深く感謝の意を表します。

なお, sulpiride を提供して頂いた藤沢製薬(株)に感謝します。

本論文の要旨は, 第44回九州精神神経学会(1991年10月, 於:佐賀)において発表した。

(平成5年6月14日 受理)

## 文 献

- 1) Asher, I. M. and Aghajanian, G. K.: 6-Hydroxydopamine lesions of olfactory tubercles and caudate nuclei: Effect on amphetamine-induced stereotyped behavior in rats. *Brain Res.*, 82: 1-12, 1974.
- 2) Austin, M. C. and Kalivas, P. W.: The effect of cholinergic stimulation in the nucleus accumbens on locomotor behavior. *Brain Res.*, 441: 209-214, 1988.
- 3) Bashore, T. R., Rebec, G. V. and Groves, P. M.: Alterations of spontaneous neuronal activity in the caudate-putamen, nucleus accumbens and amygdaloid complex of rats produced by d-amphetamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 8: 467-474, 1977.
- 4) Bird, E. D., Spokes, E. G., Barnes, J., Mackay, A. V. P., Iversen, L. L. and Shephard, M.: Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxylase and choline acetyltransferase activity in schizophrenia and related psychoses. *Lancet*, 3: 1157-1159, 1977.
- 5) Carlson, J. H., Bergstrom, D. A. and Walters, J. R.: Neurophysiological evidence that D-1 dopamine receptor blockade attenuates postsynaptic but not autoreceptor-mediated effects of dopamine agonists. *Euro. J. Pharmacol.*, 23: 237-251, 1986.
- 6) Carlsson, A. and Lindqvist, M.: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol.*, 20: 140-144, 1963.
- 7) Carter, C. J.: Glutamatergic pathways from the medial prefrontal cortex to the anterior striatum, nucleus accumbens and substantia nigra. *Brit. J. Pharmacol.*, 70: 50-51, 1980.
- 8) Chiueh, C. C. and Moore, K. E.: D-amphetamine-induced release of "newly synthesized" and "stored" dopamine from the caudate nucleus in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 192: 642-653, 1975.
- 9) Christensen, A. V., Arnt, J., Hyttel, J., Larsen, J. J. and Svendsen, O.: Pharmacological effects of a specific dopamine D-1 antagonist SCH23390 in comparison with neuroleptics. *Life Sci.*, 34: 1529-1540, 1984.
- 10) Costall, B. and Naylor, R. J.: Extrapyramidal and mesolimbic involvement with the stereotypic activity of d- and l-amphetamine. *Euro. J. Pharmacol.*, 25: 121-129, 1974.
- 11) Costall, B., Naylor, R. J., Cannon, J. G. and Lee, T.: Differentiation of the dopamine mechanisms mediating stereotyped behaviour and hyperactivity in the nucleus accumbens and caudate-putamen. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29: 337-342, 1977.
- 12) Costall, B., Fortune, D. H., Hui, S.-C. G. and Naylor, R. J.: Neuroleptic antagonism of the motor inhibitory effects of apomorphine within the nucleus accumbens: drug interaction at presynaptic receptors? *Eur. J. Pharmacol.*, 63: 347-358, 1980.
- 13) Di Chiara, G., Porceddu, M. L., Vargiu, L., Argiolas, A. and Gessa, G. L.: Evidence for dopamine receptors mediating sedation in the mouse brain. *Nature*, 264: 564-567, 1976.
- 14) Elkhawad, A. O. and Woodruff, G. N.: Studies on the behavioural pharmacology of a cyclic analogue of dopamine following its injection into the brain of conscious rats. *Br. J. Pharmacol.*, 54: 107-114, 1975.
- 15) 福迫博: ラットの側坐核ニューロン活動および行動におよぼす向精神薬の影響に関する研究. *九神精医*, 33: 267-281, 1987.
- 16) Fuxe, K., Hökfelt, T., Johansson, O., Jonsson, G., Lindbrink, P. and Ljungdahl, Å.: The origin of the dopamine nerve terminals in limbic and frontal cortex. Evidence for meso-cortico dopamine neurons. *Brain Res.*, 82: 349-355, 1974.
- 17) Hansen, E. L. and McKenzie, G. M.: Dexamphetamine increases striatal neuronal firing in freely moving rats. *Neuropharmacology*, 18: 547-552, 1979.
- 18) Hashimoto, T., Fukuda, N., Saji, Y. and Nagawa, Y.: Effects of TRH and an analog, DN-1417 on the activities of single neurons in the nucleus accumbens, cerebral cortex and caudate-putamen of rats. *Kurume Med. J.*, 30: 19-27, 1983.
- 19) Hirabayashi, M. and Alam, M. R.: Enhancing effect of methamphetamine on ambulatory activity produced by repeated administration in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15: 925-932, 1981.
- 20) Hoffman, D. C. and Beninger, R. J.: The D-1 dopamine receptor antagonist, SCH23390 reduces locomotor activity and rearing in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22: 341-342, 1985.
- 21) Iorio, L. C., Barnett, A., Leitz, F. H., Houser, V. P. and Korduba, C. A.: SCH23390, a potential benzazepine antipsychotic with unique interactions on dopaminergic systems. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 226: 462-468, 1983.
- 22) Keabian, J. W., Petzold, G. I. and Greengard, P.: Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 69: 2145-2149, 1972.
- 23) Keabian, J. W. and Calne, D. B.: Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277: 93-96, 1979.
- 24) 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.
- 25) Kimura, H., McGeer, P. L., Peng, F. and McGeer, E. G.: Choline acetyltransferase-containing neurons in rodent brain demonstrated by immunohistochemistry. *Science*, 208: 1057-1059, 1980.
- 26) 金野滋, 渡辺明子, 仙波純一, 中河原通夫, 飯屋哲彦, 高橋良: Sulpiride 少量投与時の抗うつ・脱抑制作用に関する神経化学的検討. *精神薬療基金研究年報*, 15: 152-159, 1984.
- 27) Koob, G. F., Riley, S. J., Smith, S. C. and Robbins, T. W.: Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity and amphetamine anorexia in the rat. *J. Comp. Psychol.*, 92: 917-927, 1978.
- 28) Lee, T. and Seeman, P.: Binding of <sup>3</sup>H-neuroleptics and <sup>3</sup>H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*, 274: 897-900, 1978.
- 29) 町山幸輝: 分裂病成因モデルとしての覚醒剤中毒—行動異常を中心に—, 島蘭安雄, 保崎秀夫編: *精神科 MOOK* 3, 88-96, 金原出版, 東京, 1982.
- 30) Matthysse, S.: Nucleus accumbens and schizophrenia, 1980, in Chronister, R. B. and De-France, J. F. (Eds.): *The neurobiology of the nucleus accumbens*, 351-359, Haer Institute for Electrophysiological Research, Brunswick, 1981.
- 31) 宮本政臣, 佐治美昭, 名川雄児: ラット側坐核破壊による行動変化とそれに及ぼす中枢作用薬の影響. *日薬理誌*, 76: 227-238, 1980.
- 32) Mogenson, G. J., Jones, D. L. and Yim, C. Y.: From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.*, 14: 69-97, 1980.
- 33) Molloy, A. G., O'Boyle, K. M., Pugh, M. T. and Waddington, J. L.: Locomotor behaviors in response to new selective D-1 and D-2 dopamine receptor agonists, and the influence of selective antagonists. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25: 249-253, 1986.
- 34) Pellegrino, L. J., Pellegrino, A. S. and Cushman, A. J.: *A stereotaxic atlas of the rat brain*, 2nd Ed., 3-6, Plenum Press, New York, 1979.
- 35) Peroutka, S. J. and Snyder, S. H.: Relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin,  $\alpha$ -adrenergic, and histamine receptors to clinical potency. *Am. J. Psychiat.*, 137: 1518-1522, 1980.
- 36) Pijnenburg, A. J. J. and van Rossum, J. M.: Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *J. Pharm. Pharmacol.*, 25: 1003-1005, 1973.
- 37) Porrino, L. J., Dow-Edwards, D. and Sokoloff, L.: Correlation of dose-dependent effects of acute amphetamine administration on behavior and local cerebral metabolism in rats. *Brain Res.*, 307: 311-320, 1984.
- 38) Powell, E. W. and Leman, R. B.: Connections of the nucleus accumbens. *Brain Res.*, 105: 389-403, 1976.
- 39) Pugh, M. T., O'Boyle, K. M., Molly, A. G. and Waddington, J. L.: Effects of the putative D-1 antagonist SCH23390 on stereotyped behaviour induced by the D-2 agonist RU24213. *Psychopharmacology*, 87: 308-312, 1985.
- 40) Pulvirenti, L., Swerdlow, N. R. and Koob, G. F.: Microinjection of a glutamate antagonist into the nucleus accumbens reduces psychostimulant locomotion in rats. *Neurosci. Lett.*, 103: 213-218, 1989.
- 41) Robinson, M. B. and Coyle, J. T.: Glutamate and related acidic excitatory neurotransmitters: from basic science to clinical application. *FASEB J.*, 1: 446-455, 1987.
- 42) 佐藤光源, 柏原健一: 慢性覚醒剤中毒における幻覚妄想状態の生物学的機序: 展望. *精神医学*, 24: 802-818, 1982.
- 43) 佐藤光源, 柏原健一: 覚せい剤精神病—臨床と基礎—, 13-20, 金剛出版, 東京, 1986.
- 44) Seeman, P.: Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, 32: 229-313, 1981.
- 45) Sharp, T., Zetterström, T., Ljungberg, T. and Ungerstedt, U.: A direct comparison of amphetamine-induced behaviours and regional brain dopamine release in the rat using intracerebral dialysis. *Brain Res.*, 401: 322-330, 1987.
- 46) 白谷敏宏: 覚醒剤精神病モデルラットを用いた行動薬理学的研究—選択的 Dopamine D-1 および D-2 受容体遮断薬の効果について—. *九神精医*, 38: 272-286, 1992.
- 47) Stevens, J. R.: An anatomy of schizophrenia? *Arch. Gen. Psychiat.*, 29: 177-189, 1973.
- 48) Suzuki, H. and Azuma, M.: A glass-insulated "elgilo" microelectrode for recording unit activity in chronic monkey experiments. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 41: 93-95, 1976.
- 49) Ungerstedt, U.: Stereotoxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Phys. Scand. (Suppl.)*, 367: 1-48, 1971.
- 50) Ungerstedt, U.: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxy-dopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Phys. Scand. (Suppl.)*, 367: 69-93, 1971.
- 51) Wachtel, H., Ahlenius, S. and Andén, N.-E.: Effects of locally applied dopamine to the nucleus accumbens on the motor activity of normal rats and following  $\alpha$ -methyltyrosine or reserpine. *Psychopharmacology*, 63: 203-206, 1979.
- 52) Waddington, J. L.: Functional interactions between D-1 and D-2 dopamine receptor systems: their role



- in the regulation of psychomotor behaviour, putative mechanisms, and clinical relevance. *J. Psychopharmacol.*, 3: 54-63, 1989.
- 53) Walaas, I. and Fonnum, F.: Biochemical evidence for  $\gamma$ -aminobutyrate containing fibres from the nucleus accumbens to the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Neuroscience*, 5: 63-72, 1980.
- 54) White, F. J. and Wang, R. Y.: Electrophysiological evidence for the existence of both D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat nucleus accumbens. *J. Neurosci.*, 6: 274-280, 1986.
- 55) White, F. J.: D-1 dopamine receptor stimulation enables the inhibition of nucleus accumbens neurons by a D-2 receptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.*, 135: 101-105, 1987.
- 56) Woodruff, G. N., McCarthy, P. S and Walker, R. J.: Studies on the pharmacology of neurones in the nucleus accumbens of the rat. *Brain Res.*, 115: 233-242, 1976.

# Studies of Multiple Unit Activity in the Nucleus Accumbens and Locomotor Activity Using a Methamphetamine-induced Psychosis Model in Rats: The Effects of Selective Dopamine D-1 and D-2 Receptor Antagonists

Eiji Kudoh, M. D.

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine,  
Kagoshima University, Kagoshima 890, Japan.  
(Director: Prof. Kei Matsumoto, M. D.)

The effects of Dopamine D-1 and D-2 receptor antagonists on multiple unit activity in the nucleus accumbens and locomotor activity were evaluated in freely moving Wistar male rats given a methamphetamine (MAP) dose of 1.0mg/kg intraperitoneally. Multiple unit activity was recorded from a glass-insulated elgiloy microelectrode placed in the nucleus accumbens, and locomotor activity was measured using an animal activity monitor.

In the rats administered MAP, both multiple unit activity and amount of locomotor activity increased during an hour.

MAP-induced excitatory effects on the multiple unit activity were blocked at all observed intervals by the doses of 0.3, 0.5 and 1.0mg/kg i. p. of a D-1 receptor antagonist (SCH23390: SCH) or the doses of 5, 10, and 50mg/kg i. p. of a D-2 receptor antagonist (sulpiride: SLP).

All three doses of SCH inhibited MAP-induced locomotor activity increase at all observed intervals. Although the doses of 5 or 10mg/kg of SLP did not reduce this increase, a 50mg/kg did inhibit it.

In conclusion, the D-1 receptor antagonist SCH is able to inhibit both MAP-induced neuronal excitation and locomotor activity in rats at all the treated i. p. doses. On the other hand, the D-2 receptor antagonist SLP is able to inhibit MAP-induced neuronal excitation at all doses, but the two smaller doses of SLP do not inhibit the MAP-induced locomotor activities.

These findings suggest that D-1 as well as D-2 antagonists play an important role in the pharmacological action of antipsychotics.

(Author's abstract)

Kyushu N-psych. 39; 130-143, 1993



