

平成21年度 生命医学講義 IIIB 行動科学実習

中枢神経系作用薬を用いた行動科学実習  
(予習用)

群馬大学 神経薬理学

## はじめに

中枢神経系(Central Nervous System; CNS)は解剖学的にも、生理学的にも非常に複雑な構造を持っている。そこに作用する薬物は、神経機能を興奮させる中枢興奮薬CNS stimulantsと、機能を抑制する中枢抑制薬CNS depressantsに分類される。中枢興奮薬はその作用態度によって、痙攣薬、精神賦活薬、精神異常発現薬、嘔吐中枢興奮薬などに分類される。中枢抑制薬は投与量、吸収の度合あるいはその選択的作用によって、全身麻酔薬、催眠薬、鎮静薬、静穏薬(トランキライザー)、抗痙攣薬、鎮静薬などに分類される。

今回の実習では、中枢神経系に作用するいくつかの薬物をマウスに適用して、その行動の変化を観察し、薬物の作用について考察する。

## 行動及び観察に関する注意事項

「薬理学実験は動物の症状観察に始まって症状観察で終わる」と言われる程重要な実験項目であり、全身動物whole animalsに薬物を投与する場合にあらわれる症状symptomsまたは行動behaviorの変化は薬物の性質を知る上に極めて重要な指標となる。

## 急性症状と薬理作用の関係

### (1) 中枢神経作用の指標となる症状

#### A 行動的側面像behavioral profile

##### a) 認知性 awareness

イ) 警戒性 alertness

ロ) 触反応 touch response: 麻酔作用の有無の検出に用いる。

ハ) 疼痛反応 pain response: ピンセットでマウスの尾根部をはさむ。正常マウスは (i) 噛みつく (ii) 逃げる (iii) 鳴く、などの反応を示し、鎮痛効果の判定に有用である。

ニ) 発声 vocalization: 正常のマウスは声を出さない。発声は疼痛刺激が原因。

##### b) 気分 mood…情緒 emotion に左右される。

イ) 落ち着きのなさ restlessness: 中枢刺激、不快、内臓性異変、痙攣の前駆症状などを意味している。これが高じると、いらだち irritability とか攻撃性 aggression を示すようになる。

ロ) 身づくろい grooming: 顔、前肢など体をなめる。

ハ) 常同症状 stereotypy: においをかぎ回る、なめる、噛むなどの動作を絶えず行う。

ニ) 恐怖 fearfulness: 体をすくめ、じっとしている freezing。

##### c) 運動性 motor activity

イ) 反応性 reactivity: マウスを容器から出した場合の行動、通常は中程度の探索行動(周囲を調べ回る)を示す。

ロ) 自発運動 spontaneous activity: マウスを容器内に入れた時の行動。

#### B 神経学的側面像 neurological profile

##### 中枢興奮 CNS excitation

イ) 驚愕反応 startle response: 大きな音をたてたとき飛び上がる。

ロ) 挙尾反応 Straub tail reaction: 正常時には見られないが、morphine 系鎮痛薬、中枢興奮薬投与時にみられる。

- ハ) 痙攣 convulsions: 随意筋の不随意的な運動を指示する。
  - i) 間代性 clonic convulsion: 主動筋と拮抗筋が交互に収縮する。遊泳痙攣、跳躍痙攣。
  - ii) 強直性 tonic convulsion: 主動筋と拮抗筋が同時に収縮する。
- ニ) 振せん(ふるえ) tremor: 主動筋と拮抗筋の交互の収縮が、速やかに律動的に行われる。nicotine や tremorine でよくみられる。
- ホ) 攣縮 twitch: 骨格筋の短時間の収縮運動(びくつき)。コリンエステラーゼ阻害薬、たとえば physostigmine 投与時にみられる。

#### 中枢抑制 CNS inhibition

- イ) 鎮静 sedation: からだの動きが少なくなる。
- ロ) 催眠 hypnosis:
- ハ) 麻酔 anesthesia: 知覚の脱失、意識の喪失、脊髓反射の抑制による筋弛緩で、鎮痛効果 analgesia を伴う。

#### (2) 自律神経作用の指標となる症状

##### a) 眼徴候

- イ) 瞳孔径 pupil size: 倍率 10 倍のメモリ付きルーペを使用するとよい<sup>注1</sup>。  
瞳孔散大は交感神経興奮または副交感神経抑制を示す。
- ロ) 眼球突出 exophthalmos: 交感神経興奮症状の一つである。

##### b) 分泌徴候

- イ) 排尿 urination 及び脱糞 defecation: 副交感神経興奮に基づく膀胱収縮など。
- ロ) 流涎 salivation 及び流涙 lacrimation: 副交感神経興奮作用の指標となる。

##### c) その他一般徴候

- イ) 立毛 piloerection: 交感神経興奮時にみられる。
- ロ) 呼吸数 respiratory rate

#### (3) 体性神経作用の指標となる症状

a) もだえ反応 writhing: 組織または知覚受容器に対する刺激性を示す。たとえば酢酸を腹腔内に注入すると体を細長く伸ばしたり特有の姿勢を繰り返したりする。

##### b) 運動協調障害 motor incoordination

- i) 体姿勢 body posture の異常
- ii) よろめき歩行 staggering gait: 歩行失調
- iii) 異常歩行 abnormal gait: 骨格筋弛緩の指標となる。

##### c) 筋緊張度 muscle tone

握力 grip strength: 水平位にした鉛筆に前肢を持ってぶら下げ、机上に落ちやすいかどうかで調べる。

<sup>注1</sup>今回は目視で観察を行う。

行動観察にあたっては、まず正常マウスの行動をじっくり観察することが大切である。また、本実習においても、常に正常マウスと薬液投与マウスと比較しながら検討する必要がある。

各種症状を大きく中枢神経系、自律神経系及び体性神経系の3つが複雑にからみ合っており、実際には行動を観察しただけでは、それが中枢性のものか末梢性のものかを区別することは難しい。

症状観察にあたって記録すべき事項には症状発現までの時間、症状の持続時間及び症状のピークの時間など症状の時間経過も含まれる。

観察は、細心で注意深く、忍耐強く、症状を見のがすことなく行わなくてはならない。実験の記録は忠実に、その時、その場で、できるだけ詳しく記載することを心がける。記録すべき事項を「行動観察表」に記入すると便利であるが、独特な症状が現れた時は註として書き加えておく。

#### (4) 中枢神経系における薬物の協力作用と拮抗作用

中枢神経系の興奮薬はその作用点の相違によって、それぞれに固有の薬理作用をあらわすが、この作用はそれぞれ特別な中枢抑制薬によって拮抗される。この拮抗現象を利用して薬物中毒の治療が行われ、あるいは中枢神経に作用する薬物の screening test が行われる。鎮静薬または tranquilizer の中には催眠薬の作用を著明に増強する物質がある。この物質は単独では動物を鎮静化するだけであるから、両者の協力作用は相乗的である。

薬物の協力および拮抗の実験を成功するためには、①各薬物の容量を適当に選ぶこと、②各薬物を投与する時間を、薬物の作用時間の遅速に応じて加減することが必要である。本実習で使用する薬物(エーテル、ジアゼパム)の薬理作用・作用機序及びそれらを併用した時の相互作用について調べておくこと。

#### 実験動物の取扱いについて (Video供覧、麻酔の手順を覚える)

動物の取り扱い手順、注意点をしっかり理解して臨むことが大切である。

#### その他の注意点

- ・アレルギー体質の人は、申し出ること。  
本実習で用いるマウスは SPF (specific pathogen-free 特定病原微生物を持たない無菌的に管理された動物) である。
- ・動物にむやみなストレスを与えない。  
乱暴に扱わない、運ぶときは容器に入れた状態で運ぶなど (手本を良く見る)。
- ・行動実験であるので、騒がしくしない。