

# メタンフェタミン行動奇形による 実験的研究 —神経伝達物質受容体の変化—

佐藤光源\* 藤原 豊\*  
原田俊樹\* 福田賢司\*

## 緒 言

幼児自閉症の原因研究においては、動物モデルを開発してその病態を解明する必要があり、それには行動奇形学の応用が1つの手段になると指摘されている<sup>19)</sup>。われわれは、昨年度の報告で胎生期のラットに methamphetamine (以下 MAP) を投与し、行動奇形学の立場から生後早期の行動特徴を、幼児自閉症にみられる「特有の外界への反応性の障害」と「睡眠覚醒リズム形成の遅延」を指標として検討した。その結果、次のようなことを報告した。

MAP 反復投与を受けた母親から生まれた仔ラット (MAP 群) では、(1) 運動量の明暗サイクルに伴う変化が形成されにくく、なんらかの日内リズムの障害が推測される、(2) 音刺激による行動に変化がみられ、外部刺激への反応性の障害が示唆される、(3) MAP 再投与時に過敏反応性が形成されておらず、いわゆる逆耐性現象がみられない、(4) 脳内 catecholamine 濃度の測定により、前頭葉皮質で dopamine が減少しており、神経伝達の障害が示唆される、の4点である。

以上の事項をさらに詳細に検討するため、本年度も同様の MAP 群を作成し、生後、次のような行動観察と生化学的検討を行った。

生後早期から継続的に運動量を測定し、明暗リズムの形成過程を観察した。音刺激に対する反応性を、刺激前・中・後に分け、昨年よりも短期間の運動量の変化を測定した。生化学的には、脳内各種神経伝達物質受容体の変化をラジオレセプターアッセイによって検討した。

その結果、胎生期 MAP 投与で、生後早期になんら

かの注意障害を疑わせる行動変化がみられ、その時、生化学的には、前頭葉皮質の serotonin<sub>2</sub> 受容体が減少していた。これらの成績をもとに、幼児自閉症における serotonin 系の役割について考察した。

## 方 法

### 1) 対象

SD 系ラット雌雄11対を自然交配させ、妊娠の確定した母ラットに21日間、MAP (2mg/kg) または同容量の生理食塩水を毎日、明期の一定時刻に皮下投与した。出生した仔ラットは、すべて生理食塩水投与を行った母ラットに飼育させた。すべてのラットは、6時から18時を明期とする12時間ごとの明暗サイクル下で、24°C にて飼育した。餌と水をケージ上部に置き、ラットが立ち上がることによって摂取できるようにした。MAP 投与母ラットから出生した仔ラットを MAP 群、生理食塩水投与母ラットから出生した仔ラットを対照群とし、仔ラットの雌雄は問わず、以下の実験を行った。

### 2) 行動観察

出生後21日目までは、MAP 群、対照群、それぞれ母ラット1匹と仔ラット8匹、また、21日目で離乳した後は両群とも仔ラット4匹ずつを1ケージに入れ、常時、群別の自発運動量と立ち上がり運動量を測定した。そのさい、ケージは常設し、1時間ごとの運動量として両群を同時に記録した。測定には、夏目製作所製 Natsumex NH-70 H activity monitor を用い、NH-70 accumulating printer で記録した。

次いで、刺激への反応性を検討する目的で 100 dB のベル音による音刺激実験を行った。実験は、21日目と28日目の明期 (12時) と暗期 (24時) に行った。刺激は、1分間の持続で5分間ごとに計6回行い、刺激の前・中・後でそれぞれ1分間ごとの運動量を測定した。

\* 岡山大学医学部神経精神医学教室 (M. Sato, Department of Neuropsychiatry, Okayama University, School of Medicine)

表 1 Assay System (1 tube=1 ml)

	DA (D <sub>2</sub> )	5 HT <sub>1</sub>	5 HT <sub>2</sub>		NA (α <sub>1</sub> )	ACh (musc.)
<sup>3</sup> H-Ligand (nM)	<sup>3</sup> H-spiperone (0.1)	<sup>3</sup> H-5 HT (1.0)	<sup>3</sup> H-ketanserin* (1.0)	<sup>3</sup> H-spiperone** (0.1)	<sup>3</sup> H-WB 4101 (0.1)	<sup>3</sup> H-QNB (0.1)
Displacer (μM)	(+)-butaclamol (1.0)	5 HT (100)	methysergide (1.0)	(+)-butaclamol (1.0)	WB 4101 (0.1)	atropine (1.0)
Incubation time	45 min.	30 min.	30 min.	45 min.	45 min.	60 min.
temperature	25° C	25° C	25° C	25° C	25° C	25° C

\* : striatum, \*\* : frontal cortex

### 3) 生化学的検討

出生後35日目の両群ラットから各群8匹ずつを断頭した後、脳を取り出し、氷上で各脳部位を切り出した。線条体は視交叉前端を通る平面で前額断し、剖面より前方の部分から摘出した。前頭葉皮質はこの残りの部分から脳梁、辺縁系前脳部、嗅球を取り除いたものとした。脳幹部は、橋上端と小脳脚を結んだ線で横断し、橋、延髄を含む部位として切り出した。各脳部位は、湿重量を測定後、-70°Cで保存した。結合実験は、組織を湿重量の100倍容量の氷冷 Tris-EDTA buffer (25 mM Tris, 5 mM EDTA-Na<sub>2</sub>, 0.02% ascorbic acid, 10 μM pargyline, pH=7.6) に入れ、polytron PT-10と glass homogenizer でホモゲナイズし、43,000 g, 20分間の遠沈を2回行って得られた final pellet を最終100倍容量の Tris-EDTA buffer で懸濁し、そのホモジネイトを receptor preparation とした。各種神経伝達物質受容体の特異的結合能の実験は、原田らの方法<sup>9)</sup>に従い、表1に示すラジオレセプターアッセイの条件で行った。すなわち dopamine (D<sub>2</sub>) を [<sup>3</sup>H]-spiperone, serotonin (5 HT<sub>1</sub>) を [<sup>3</sup>H]-serotonin, serotonin (5 HT<sub>2</sub>) を [<sup>3</sup>H]-ketanserin, 前頭葉皮質では [<sup>3</sup>H]-spiperone, acetylcholine (muscarinic) を [<sup>3</sup>H]-QNB, noradrenaline (α<sub>1</sub>) を [<sup>3</sup>H]-WB 4101 をリガンドとして用いた。

さらに、線条体、前頭葉皮質においては、秋山の方法<sup>1)</sup>に従い、[<sup>3</sup>H]-spiperone 結合の飽和実験を行った。[<sup>3</sup>H]-spiperone は10~1,000 pMの濃度で、1 μM の d-butaclamol を置換物質に用い、特異結合から Scatchard 解析によって解離定数 K<sub>D</sub> と最大結合能 B<sub>max</sub> を求めた。

蛋白測定は、Lowry らの方法<sup>12)</sup>によって行い、1試験管あたりの蛋白量は 0.07 mg 前後になった。

統計処理は、明・暗期運動量と生化学データは両側T検定を用い、音刺激での運動量は Kruskal-Wallis のH

検定をした後に Mann-Whitney のU検定を行った。

## 結果

### 1) 自発運動量の明暗リズムの形成

MAP, 対照両群の生後5日目より33日目までの経時的な自発運動量の日内リズムを図1に示した。この結果、21日目に母ラットを分離した頃より明瞭な明暗リズムが形成されるが、両群の間でこのリズムの形成過程に明らかな差は認められなかった。

### 2) 自発運動量と立ち上がり運動量の変化

MAP, 対照両群の生後24日目から33日目までの明暗両期における自発運動量と立ち上がり運動量の経過を図2に示した。28日目に音刺激のセッションを行ったため、28, 29両日のデータは除いた。生後24~27日目の4日間の運動量を1群として比較した場合、自発運動量はMAP群で低値を示したが、立ち上がり運動量をみるとMAP群が逆に高値を示した。生後30日目から33日目の4日間では、MAP群における立ち上がり運動量の増加は消失した。

### 3) 音刺激前後での反応性の変化

MAP, 対照両群の生後28日目の明暗両期における音刺激前・中・後の自発運動量と立ち上がり運動量を図3に示した。明期に音刺激を負荷すると、対照群では刺激後ただちに体動を止める傾向がみられ、自発運動量、立ち上がり運動量ともに有意に減少したが、MAP群ではこのような変化を認めなかった。暗期に音刺激を負荷すると、刺激中に運動量の増加を示す傾向があり、MAP群の立ち上がり運動量が有意に増加していた。

### 4) 脳部位別神経伝達物質受容体の変化

MAP, 対照両群の生後35日目における線条体、前頭葉皮質、脳幹部での D<sub>2</sub>, 5 HT<sub>1</sub>, 5 HT<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, muscarinic ACh の各種神経伝達物質受容体の特異的結合能を表2に示した。この結果、線条体の D<sub>2</sub>, 5 HT<sub>1</sub>, 5 HT<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, muscarinic ACh の各受容体、脳幹部の5 HT<sub>1</sub> 受容

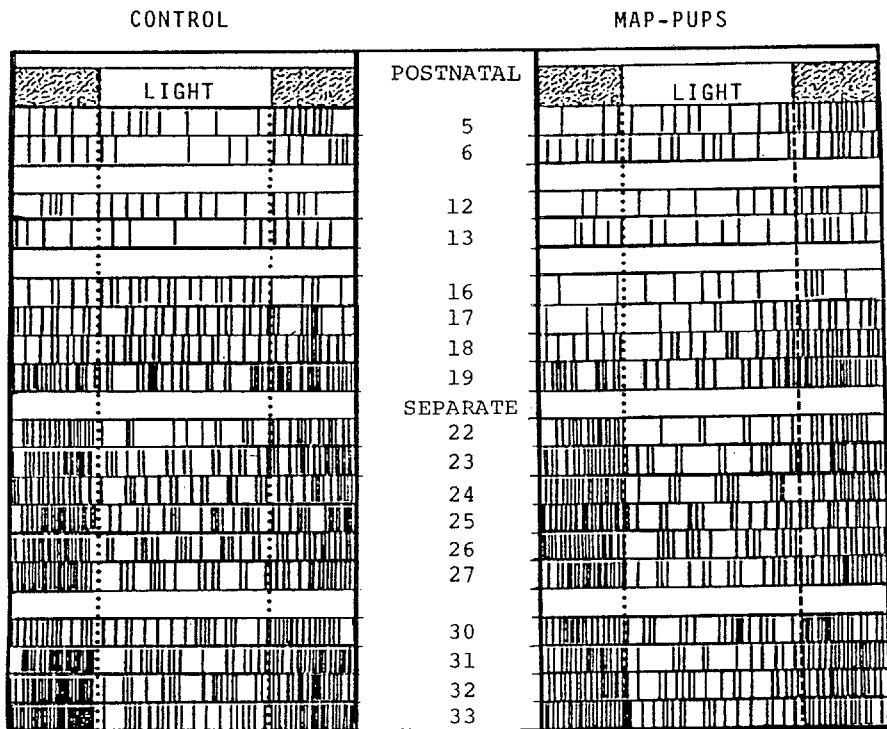


図 1 Circadian rhythm of spontaneous locomotor activities in control and MAP pups. One vertical bar represents more than 100 counts within one hour by the accumulation printer.

表 2 Various receptor bindings (35 th days)  
mean  $\pm$  SD f moles/mg protein

	Control(n=8)	MAP (n=8)
striatum		
$^3\text{H}$ -spiperone(DA)	129.0 $\pm$ 46.3	127.0 $\pm$ 31.0
$^3\text{H}$ -5HT <sub>1</sub> (5 HT <sub>1</sub> )	174.8 $\pm$ 36.0	174.4 $\pm$ 30.5
$^3\text{H}$ -ketanserin (5 HT <sub>2</sub> )	101.0 $\pm$ 27.5	85.9 $\pm$ 22.3
$^3\text{H}$ -WB 4101 (NA)	26.9 $\pm$ 5.2	26.9 $\pm$ 3.3
$^3\text{H}$ -QNB (ACh)	825.8 $\pm$ 93.1	838.5 $\pm$ 91.4
frontal cortex		
$^3\text{H}$ -spiperone(5 HT <sub>2</sub> )	64.4 $\pm$ 6.9	53.9 $\pm$ 7.7*
$^3\text{H}$ -WB 4101 (NA)	64.5 $\pm$ 8.7	66.8 $\pm$ 8.6
brain stem		
$^3\text{H}$ -5 HT (5HT <sub>1</sub> )	84.2 $\pm$ 15.1	83.3 $\pm$ 15.4

\* : 5% significant

体, 前頭葉皮質の  $\alpha_1$  受容体では有意な変化を見出しえなかつたが, MAP 群の前頭葉皮質で 5 HT<sub>2</sub> 受容体を示すと考えられている [ $^3\text{H}$ ]-spiperone 特異的結合能が

対照群に比べ, 有意に低値を示した。

そこで, 線条体と前頭葉皮質では, さらに [ $^3\text{H}$ ]-spiperone 結合の飽和実験を行い, Scatchard 解析した。その結果を表 3 に示した。この場合, 線条体は曲線となるため, 高親和性結合部位と低親和性結合部位に分けて  $K_D$ ,  $B_{max}$  を求めた<sup>16)</sup>。前頭葉皮質は直線となるため, 1つの結合部位として解析した。その結果, 表 2 での変化と同様に, 線条体では, 高親和性, 低親和性の両結合部位とも有意な変化は認められなかつたが, 前頭葉皮質で MAP 群の  $B_{max}$  が対照群に比べ, 有意に低下していた。一方,  $K_D$  値にはともに有意な変化はなかつた。

## 考 察

### 1) 行動

成熟ラットに MAP を慢性持続投与し, フリーラン条件下に置くと, 行動パターンは複雑に延長していく<sup>10)</sup>。昨年度のわれわれの結果では, MAP の胎生期投与で, 12時間ごとの明暗周期の場合, 3 週齢のラットで対照群にみられる明期から暗期にかけての有意な運動量の増加が MAP 群ではみられなかつたことから, 運動

表 3 <sup>3</sup>H-Spiperone binding (35 th days)

mean ± SD

Brain Area	Affinity Site	Control (n=5)		MAP (n=5)	
		K <sub>D</sub> (pM)	Bmax (fmol/mg pr.)	K <sub>D</sub> (pM)	Bmax (fmol/mg pr.)
striatum	high	13 ± 3	62 ± 10	16 ± 3	71 ± 12
	low	193 ± 68	97 ± 6	160 ± 29	96 ± 26
frontal cortex		265 ± 47	164 ± 23	205 ± 45	128 ± 14*

\* : 5 % significant

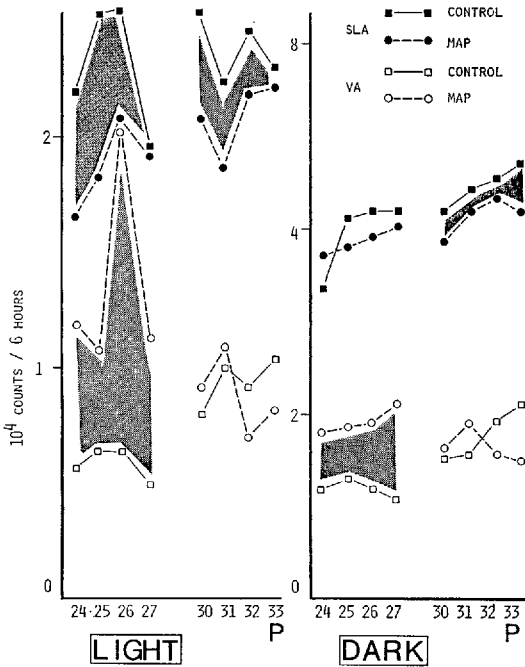


図 2 Spontaneous locomotor and vertical activities of offspring during light and dark periods. Dotted areas show 5 % significant. SLA: spontaneous locomotor activity, VA: vertical activity, P: postnatal

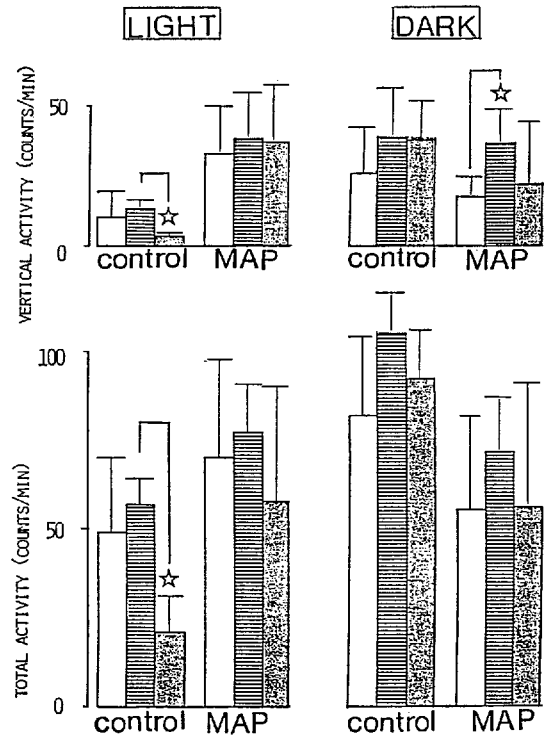


図 3 Changes in activity by sound stimuli. Each bar indicates mean counts (±SD) of activity in 6 repeated stimuli. Left: before stimulation, Middle: during stimulation, Right: after stimulation, ☆ : 5 % significant

量の明暗リズムの形成が MAP 群で遅延することが推測された。しかし、この結果は生後21日目の一時点の結果のため、今年度は、運動量測定装置にケージを固定し、継時的に生後33日まで運動量を測定した。その結果、明暗リズムの形成過程に明らかな変化はみられず、生後21日目の結果だけから明暗リズムの形成の遅延を指摘することは困難と思われる。

一方、運動量を自発運動量と立ち上がり運動量に分け、生後24~27日と30~33日のそれぞれ4日間の運動量を1群として MAP、対照両群を比較した場合、生後24~27日で立ち上がり運動量が増加している。しかし、自発運動量はむしろ低下しており、その違いが示唆する意

義が注目される。現在までに、覚醒アミンによる行動奇形として、open field での locomotor, rearing, grooming を含む全運動量の増加と生涯を通しての多動<sup>9)</sup> が報告されている。さらに、開眼の遅れや発育遅滞も報告されている<sup>14)</sup>。それらの報告は、動物種の違い、薬物の違い (amphetamine と MAP)、投与量、投与期間、観察方法などの違いはあるにしても、多動と発達遅滞をもたらす点で共通している。今回の結果では、摂食や飲水行動を含む垂直方向の行動成分に運動量の増加が起こる

一方、水平方向の自発運動量はむしろ減少し、なんらかの行動パターンの変化が存在するものと思われる。このような行動パターンの変化は、音刺激への反応性においても認められる。昨年度は、観察時間を3分間とし、音刺激を3分のうちの初め30秒間のみとしたため、音刺激による細かな反応性の変化をとらえることができなかった。そこで、今年度は観察時間を1分間ごととし、音刺激も1分間行い、音刺激前・中・後の運動量を測定した。その結果、活動期である暗期では、刺激前後を通して運動量が多く、有意な変化としてとらえられなかったが、明期において、対照群にみられる音刺激直後の自発運動量や立ち上がり運動量の減少が、MAP群ではみられなかった。このような変化は、Hitzemannら<sup>9)</sup>の、新しいケージへの慣れの障害のために運動量の増加をきたすとの報告とあわせ、外界への反応性の障害がその基盤にあると推測される。

以上、胎生期 MAP 投与ラットの行動の特徴をまとめ、幼児自閉症にみられる行動上の指標と比較してみると、幼児自閉症の睡眠覚醒リズム形成の遅延<sup>17)</sup>と共通した変化をラットの運動量の明暗リズム形成の遅れとして再現できなかったが、ともに外界への反応性の障害による行動パターンの変化をもつと考えられた。この点で、胎生期 MAP 投与ラットが、幼児自閉症の疾患モデルとはなりにくいが、注意欠陥障害 (attention deficit disorder) のモデルとなりうると思われる。

## 2) 生化学

次に、上記のような行動上の特徴を有する胎生期 MAP 投与ラットの脳内生化学的变化について、昨年度の catecholamine 濃度の測定に引き続き、各種神経伝達物質受容体結合実験を行ったのでその結果の考察を行う。

昨年度の catecholamine 濃度の測定では、線条体の dopamine, noradrenaline と前頭葉皮質の noradrenaline は不変であったが、前頭葉皮質の dopamine が有意に減少していた。前頭葉皮質では、主に内側および外側前頭前野や前帯状回へ dopamine ニューロンが投射しており、この結果は、これら中脳皮質系 dopamine ニューロンの形成不全によるシナプス部位での機能障害が示唆された。また、線条体で変化のなかったことは、昨年度の研究で MAP 再投与時に逆耐性現象が起こらなかったことと矛盾しない。従来の研究では、胎生期や授乳期での覚醒アミン投与によって、全脳での noradrenaline や dopamine の増加<sup>9)</sup>、間脳や脳幹での noradrenaline の低下<sup>9)</sup>、noradrenaline の海馬での増加、視床での低下、その代謝物である normethanephine の皮質、海馬での増加、脳幹での低下<sup>18)</sup>が報告されているが、これ

らの結果に一定の傾向はみられない。

今年度の実験結果では、線条体の D<sub>2</sub>, 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>, muscarinic ACh の各受容体と脳幹部の 5HT<sub>1</sub> 受容体をそれぞれ反映するとされる薬物の特異的結合能に有意な変化はみられなかった。前頭葉皮質では、α<sub>1</sub> 受容体を反映するとされる [<sup>3</sup>H]-WB 4101 結合は不変であったが、唯一、[<sup>3</sup>H]-spiperone の特異的結合能が減少していた。[<sup>3</sup>H]-spiperone 結合は、d-butacclamol で置換した場合、線条体では主に dopamine (D<sub>2</sub>) 受容体を反映するが、前頭葉皮質では主に serotonin (5HT<sub>2</sub>) 受容体を反映するとされている<sup>5)</sup>。受容体の発生過程に関して、Bruininkら<sup>4)</sup>は、ラット前頭部で D<sub>2</sub>, 5HT<sub>2</sub> 受容体ともに胎生15.75日から17.75日の間に発生し、生後30日で最高になると報告している。今回の実験では、胎生期の受容体の発生時期に MAP を投与しており、受容体数が最高に達した後に測定していることから、前頭葉皮質の 5HT<sub>2</sub> 受容体が特異的に低下していたのは、この受容体の発生過程になんらかの障害があったものと考えられる。一方、これとは別に、Tonge<sup>18)</sup>は、妊娠授乳中に MAP を与えたラットで離乳後9カ月目に serotonin とその代謝物を測定し、大脳皮質と海馬とともに増加、視床下部と脳幹で serotonin の低下を報告しており、今回の結果で前頭葉皮質の 5HT<sub>2</sub> 受容体が減少していたのは、serotonin 系の機能亢進による down regulation の可能性もあると考えられる。5HT<sub>2</sub> 受容体の役割については不明の点が多いが、成熟ラットで MAP 慢性投与により線条体や中脳辺縁系とともに前頭葉でも [<sup>3</sup>H]-spiperone 結合が減少しているとの報告<sup>11,12)</sup>や、慢性分裂病の死後脳の前頭葉皮質で [<sup>3</sup>H]-spiperone が減少しているとの報告<sup>2)</sup>があり、認知障害とこの部位の 5HT<sub>2</sub> 受容体との関連が示唆されている。さらに、前頭葉皮質へは縫線核からの上行性 serotonin 神経系が終末を出しており、この核を選択的に破壊すると新しい環境への順応性が障害され、多動となり、サーカディアンリズムの障害、著明な驚愕反応が認められている<sup>6)</sup>。本研究班の前田ら<sup>13)</sup>は、マウスの脳で serotonin 線維が生後初期に一過性に濃密な線維集団を作ることを見出し、知覚入力と serotonin 入力と神経回路発達の間に関係のあることを示唆している。

以上のことから、胎生期 MAP 投与によって起こる行動異常は、注意欠陥障害のモデルとなりえると考えられ、とくに発育過程での serotonin 系の変化が想定されるため、次年度では今年度と同様の MAP 群を作成し、serotonin 系の代謝についてさらに検討する予定である。

## 文 献

- 1) 秋山一文: 慢性メトアンフェタミン投与による“逆耐性現象”の研究——脳部位別 [ $^3\text{H}$ ]-spiperone 結合の変化——. 精神神経学雑誌, 84: 227-242, 1982.
- 2) Bennett, J.P., Enna, S.J., Bylund, D.B., Gillin, C., Wyatt, R.J. and Snyder, S.H.: Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry, 36: 927-934, 1979.
- 3) Brown, R.M. and Fishman, R.H.B.: An overview and summary of the behavioral and neural consequences of perinatal exposure to psychotropic drugs (Yanai, J. ed.), Neurobehavioral Teratology. Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 1984, pp. 3-54.
- 4) Bruinink, A., Lichtensteiger, W. and Schlumpf, M.: Pre- and postnatal ontogeny and characterization of dopaminergic  $D_2$ , serotonergic  $S_2$ , and spirodecane binding sites in rat forebrain. J. Neurochem., 40: 1227-1236, 1983.
- 5) Creese, I. and Snyder, S.H.:  $^3\text{H}$ -spiroperidol labels serotonin receptors in rat cerebral cortex and hippocampus. Eur. J. Pharmacol., 49: 201-202, 1978.
- 6) Geyer, M.A., Puerto, A., Dawsey, W. J., Knapp, S. Bullard, P. and Mandell, A. J.: Histologic and enzymatic studies of the mesolimbic and mesostriatal serotonergic pathways. Brain Res., 106: 241-256, 1976.
- 7) Geyer, M.A., Puerto, A., Menkes, D.B., Segal, D.S. and Mandell, A. J.: Behavioral studies following lesions of the mesolimbic and mesostriatal serotonergic pathways. Brain Res., 106: 257-270, 1976.
- 8) 原田俊樹, 福田賢司, 藤原 豊, 柏原健一, 曾良一郎, 江原 嵩, 大月三郎: Zotepine の抗躁効果とセロトニン ( $5\text{HT}_1$ ) 受容体に対する力価について. 神経精神薬理, 6: 685-488, 1984.
- 9) Hitzemann, B.A., Hitzemann, R. J., Brase, D. A. and Loh, H.H.: Influence of prenatal d-amphetamine administration on development and behavioral of rats. Life Sci., 18: 605-612, 1976.
- 10) Ikeda, Y. and Chiba, Y.: Effects of psychotropics on circadian motor activity in rats (Takahashi, R., Halberg, F. and Walker, C.A. eds.), Toward Chronopharmacology. Pergamon Press, New York, 1982, pp. 3-10.
- 11) Kaneno, S. and Shimazono, Y.: Decreased in vivo [ $^3\text{H}$ ]-spiroperidol binding in rat brain after repeated methamphetamine administration. Eur. J. Pharmacol., 72: 101-105, 1981.
- 12) Lowry, O.H., Rosenbrough, N. J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193: 265-275, 1951.
- 13) 前田敏博, 藤宮峯子, 木村 宏: 大脳皮質の生後発達とセロトニン線維. 厚生省心身障害研究, 乳幼児期における原因不明疾患に関する研究, 昭和58年度研究総括報告書, 第3分冊発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究, 1984, pp. 39-43.
- 14) Martin, J.C.: Effects on offspring of chronic maternal methamphetamine exposure. Dev. Psychobiol., 8: 397-404, 1975.
- 15) Nielsen, E.B., Nielsen, M. and Braestrup, C.: Reduction of  $^3\text{H}$ -spiroperidol binding in rat striatum and frontal cortex by chronic amphetamine: dose response, time course and role by sustained dopamine release. Psychopharmacology (Berlin), 81: 81-85, 1983.
- 16) Rosenthal, H.E.: A graphic method for the determination and presentation of binding parameters in a complex system. Anal. Biochem., 20: 525-532, 1967.
- 17) 瀬川昌也: 自閉症への小児神経学的アプローチ——睡眠障害の病態生理からの考察——. 発達障害研究, 4: 184-197, 1982.
- 18) Tonge, S.R.: Permanent alterations in 5-hydroxyindole concentrations in discrete areas of rat brain produced by the pre- and postnatal administration of methylamphetamine and chlorpromazine. J. Neurochem., 20: 625-627, 1973.
- 19) 山崎晃資, 片山憲章, 林 雅次: 児童精神医学の動向——とくに生物学的側面から. 精神医学, 24: 466-479, 1982.

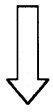
**abstract**

Behavioral and Neurochemical Changes in Pups Prenatally  
Treated with Methamphetamine

*Mitsumoto Sato, Yutaka Fujiwara, Toshiki Harada and Kenji Fukuda*

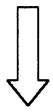
Behavioral and neurochemical changes were examined in pups prenatally treated with methamphetamine (MAP). Comparing with the control pups, the following results were obtained in MAP pups; 1) No difference was found in the development of circadian rhythm of spontaneous locomotor activity. 2) Spontaneous locomotor activity was decreased, while vertical activity was increased significantly. 3) When sound stimuli were given,

activity was suppressed following the stimulation in control, while there was no change in MAP pups. 4) Radioreceptor assay of various neurotransmitter receptors showed significant decrease in Bmax of [<sup>3</sup>H]-spiperone binding in the frontal cortex. These findings suggest that prenatal treatment with MAP produces impaired reactivity to surroundings, in which serotonergic dysfunction of the frontal cortex may play an important role.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 緒言

幼児自閉症の原因研究においては、動物モデルを開発してその病態を解明する必要があり、それには行動奇形学の応用が1つの手段になると指摘されている(19)。われわれは、昨年度の報告で胎生期のラットに methamphetamine(以下 MAP)を投与し、行動奇形学の立場から生後早期の行動特徴を、幼児自閉症にみられる「特有の外界への反応性の障害」と「睡眠覚醒リズム形成の遅延」を指標にして検討した。その結果、次のようなことを報告した。

MAP 反復投与を受けた母親から生まれた仔ラット(MAP 群)では、(1)運動量の明暗サイクルに伴う変化が形成されにくく、なんらかの日内リズムの障害が推測される、(2)音刺激による行動に変化がみられ、外部刺激への反応性の障害が示唆される、(3)MAP 再投与時に過敏反応性が形成されておらず、いわゆる逆耐性現象がみられない、(4)脳内 catecholamine 濃度の測定により、前頭葉皮質で dopamine が減少しており、神経伝達の障害が示唆される、の4点である。

以上の事項をさらに詳細に検討するため、本年度も同様の MAP 群を作成し、生後、次のような行動観察と生化学的検討を行った。

生後早期から継時的に運動量を測定し、明暗リズムの形成過程を観察した。音刺激に対する反応性を、刺激前・中・後に分け、昨年よりも短期間の運動量の変化を測定した。生化学的には、脳内各種神経伝達物質受容体の変化をラジオレセプターアッセイによって検討した。その結果、胎生期 MAP 投与で、生後早期になんらかの注意障害を疑わせる行動変化がみられ、その時、生化学的には、前頭葉皮質の serotonin<sub>2</sub> 受容体が減少していた。これらの成績をもとに、幼児自閉症における serotonin 系の役割について考察した。