

# 訓練実験としての登はん法について

東京女子医科大学薬理学教室 (主任 小山良修教授)

教授 小山良修・大本美弥子  
コ ヤマ リョウ シュウ オウ モト ミ ヤ コ

(受付 昭和35年9月7日)

## I 緒 言

最近わが国においてもトランクライザーが繁用されている。周知の如く、トランクライザーには、フェノチアジン系、ウレイド系、ジフェニルメタン系、ローウォルフィアアルカロイド類およびシクロペンタノヒドロフェナンスレン系のものに至るまで種々あるが、その作用機序については、まだ確実な解明がなされていず、したがって従来の鎮静剤との差異が明確に定義されていない。この種の薬剤の発見の発端が臨床的方面から見出だされたものであり、さらに精神作用に関係があるだけにその効力検定にも困難な点が多く確定的な、動物を用いての検定法が見いだされておらず各方面の研究者が個々ばらばらに方法の探索に懸命である。

その一法としての、いわゆる報酬訓練<sup>1)</sup>とは、訓練した動物の行動に対する作用をみる実験法であつて、Macht<sup>2)</sup>や Winter 等<sup>3)</sup>の方法がある。Macht はスルフォニアミド剤の脳中枢および神経筋に対する作用を検する為心理学的試験の一つとしており、Winter 等は、末梢麻痺作用薬物による抑制作用と、抗ヒスタミン剤の副作用であるといわれる中枢神経の高位中枢抑制作用との比較研究に応用している。また、Brunkow等<sup>4)</sup>も Winter 等の方法を取り入れて、フェノバルビタール誘導体に対して応用している。その他、Sandberg はフェノチアジン誘導体の実験の為に一つの装置を發表している。

著者等は以上の文献をもとに、主として Winter 等の装置を参考として装置を試作し、2, 3薬物について行なつた実験成績を報告する。

## II 実験材料および実験方法

動物：すべて本教室の一定飼育管理による Wistar 系雄ラットで、約 40 匹を用いて行なつた。

薬物：d-ツボクラリン(吉富 アメリゾール)、フェネルガン(塩野義 ビレチア)、クロルプロマジン(吉富 コントミン)、レスタミン(興和 レスタミン)

装置および方法：Fig. 1 のごとくプレート A, B 間に、ナワをラセン状に巻きつけた直径4cm、長さ172cm

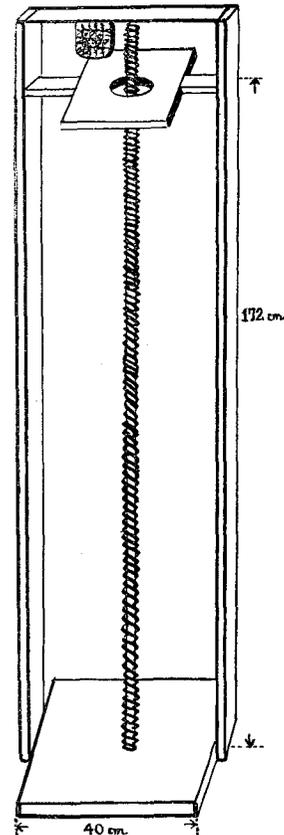


Fig. 1. Apparatus of climbing test

Ryoshū KOYAMA, Miyako OHMOTO. (Department of Pharmacology, Tokyo Women's Medical College): Studies on climbing test in trained rats.

のロープを垂直に配置し、プレートA上の棧に固型飼料の入ったバスケットをさげ、プレートB上に置いた動物がロープを登ることによりプレートA上に到達して餌を食べることのできるように装置した。

トレーニングは、まず体重 60~70g (生後約 30日、同腹)の雄ラットを選び、午後2時以後は全く餌を与えず、水のみとし、翌日午前9時から午後1時(実験の場合もこの時間が適当)の間に、次の順序にしたがって行なつた。

#### ①体重測定

②生理食塩水 0.2ml を注射してプレートB上に置く。注射は、Winter 等は腹腔内に行なっているが、われわれは昇降時腹部がロープに触れるので背側皮下に行なつた。また、この際4、5匹を同時に行なつた方が習得も早く、実験の際も対照動物も一緒に行なえば対照観察が行ない易い。

③プレートB上に置かれた動物は、ロープを登り餌をくわえてロープを降り餌をたべはじめ。この時、餌をとり上げ、空腹状態のままにして、続けて次の登はんを試みさせた。

なお、a) トレーニングを一定の順序、方法で行なうと同時に、飼育環境も一定にすることが大切で、殊に食餌を制限しているの、飼育室および実験室の温度には十分注意する。b) トレーニング中やテスト中に、人の出入りや騒音、異臭、動揺等のないよう注意し、長いロープの途中で極端な明るさの差をつけない。c) プレートBの面積は広くしない。等が必要な注意である。

次にトレーニングが、ある程度習得されると動物は自発的に登る。その際の登はん時間 (climbing time 以下 C. T. と略す) を測定し、一定時間で登はんするようになればトレーニング完了 (約 2~2.5 週間) で実験に供することができる。一定の登はん状態 (3秒以内の一定時間内に登り、降り方も自然で、かつ頻度のよいもの) を示すものは全動物の約 80% である。体重 80~100g 位のものが、動作が非常に活発で最も使用に適している。あまり大きいものは動作緩慢となり適当でない。なお、この実験は昭和 32 年 3 月~7 月に行なつたものである。

### III 実験成績

各薬物の、ラット登はんに及ぼす影響は Tab. 1 および Fig. 2 に示したように、いずれの薬物の場合にも C. T. の延長と登はん頻度の低下が明らかに認められた。Winter 等は、d-ツボクラリンでは、「登ろうという意志があつてロープの下につかまるが、登り得ない」というが、われわれはそのような意志の行動をみることはできなかつた。すなわち、登り得なくなるとクロルプロマジンその他の薬物の場合と同様に、プレートB上でうずくまっていた。なお、クロルプロマジンその他では C.

T. が延長し、遂には登らなくなるが、気まぐれに途中まで登ることもある。すなわちクロルプロマジン等は静穏的に働いていると思われる。更に興味ある結果として Fig. 2 に図示する如く、d-ツボクラリン以外のものは、C. T. の延長に伴つて降りる時間 (以下 D. T. と略す) も延長するのに反し、d-ツボクラリンにおいては、逆に D. T. の短縮がみられる。これはクロルプロマジンやフエネルガンの場合は緩漫にロープをジグザグ状に降りてくるのに反し、d-ツボクラリンの場合は運動麻痺のため体を支えられずスリップ状態になつて降りて来る故である。

なおレスタミンの場合には、クロルプロマジンやフエネルガンに見られるような降りる際のジグザグ状態は見られなかつた。

### IV 総括および考察

Winter 等<sup>3)</sup>は、登はん装置による C. T. の延長は、末梢運動麻痺作用を有する d-ツボクラリン及び、抗ヒスタミン剤フエネルガン (副作用としての中樞抑制作用をここではとりあげている) のいずれにおいても認められるが、中樞抑制作用の場合、動物は全くロープを登ろうとしない。これに反して末梢麻痺の場合は登ろうとする意志があるので、いまにも登ろうとするが登り得ない。それ故、C. T. の測定と同時に動物の行動の観察が大切であると述べている。

われわれは、Winter 等が指摘しているこの点を注意深く観察したが、明確な差異を認めることができなかつた。ただ、末梢運動麻痺作用がある場合は、全く登れなくなるか、拙劣になるのに反し、中樞抑制作用の場合では、四肢は麻痺せず、実際には登り得るので、気まぐれの如く、ロープの途中まで登りかける場合を見ることができた。とくに興味のある点は、C. T. よりもむしろ降りる時間 D. T. における明確な両者間の差異である。これは低投与量の場合においても明らかに相違がみられるが、高投与量になると一層明瞭にその相違が認められた。クロルプロマジンや抗ヒスタミン剤の場合は、登はん頻度の低下、C. T. 延長に伴つて D. T. の著しい延長が見られ、d-ツボクラリンの場合は、登はん頻度の低下にともない C. T. もやや延長するが、D. T. は決して延長されず、高投与量になると逆に短縮し動作はスリップ状態になり、クロルプロマジンやフエネルガン投与の場合に見られるようなジグザグな降り方は全く見られないのである。すなわち、降りる際の時間およびその動作の観察では、簡単明瞭な結果の把握が可能である。簡単なテストであるがトレーニングした動物で比較的客観的な観察が期待できるものと思う。

### V 結論

Winter 等の方法に基づいて、登はん装置をつくり、2、3 薬物につき、この装置による考察を試みた。

Tab. 1 C. T. after administration of drugs.

	group	No.	body weight (g)	dose (mg/kg b.w.)	C. T. (sec)															
					(min)															
					time after injection															
					0.5	4	5	6	7.5	10	15	20	30	45	60	95	150			
chlorpromazine	control	2	101 ~ 130		3	3		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
	1	3	98 ~ 125	6.0	3	3			4	6	16						20			
	2	3	98 ~ 128	20.0	3	3														
phenergan	control	2	130 ~ 140		3	3		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
	1	3	135 ~ 140	6.0	3	3		3	3	6	18	7	3							
	2	3	130 ~ 135	10.0	3	3		3	6				18.5	6	3					
d-tubocurarine	control	2	165 ~ 170		2.5	2.5		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5						
	1	3	160 ~ 170	0.1	2.5	3		5					2.5	2.5						
	2	3	160 ~ 165	0.15	2.5	4		5.5				7	3							
restamine	control	2	120 ~ 155		2.5	2.5		2.5		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5			
	1	3	145 ~ 150	6.0	2.5	2.5		2.5		2.5	2.5			5.5	2.5					
	2	3	150 ~ 160	10.0	2.5	2.5		2.5		2.5	3.5		5		10	15				

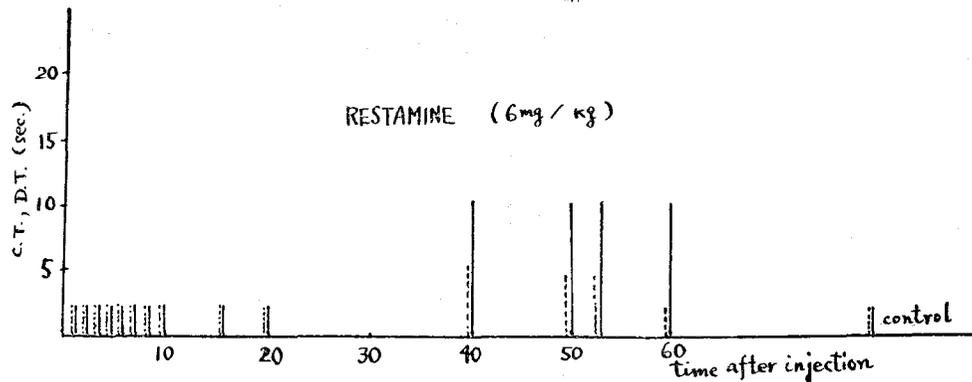
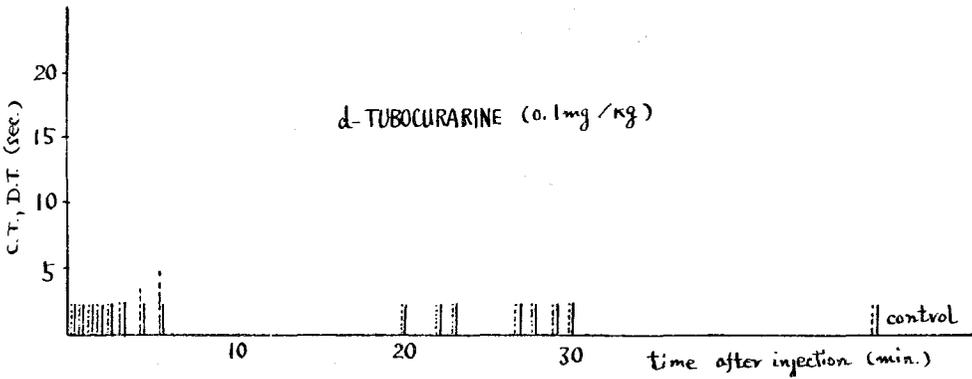
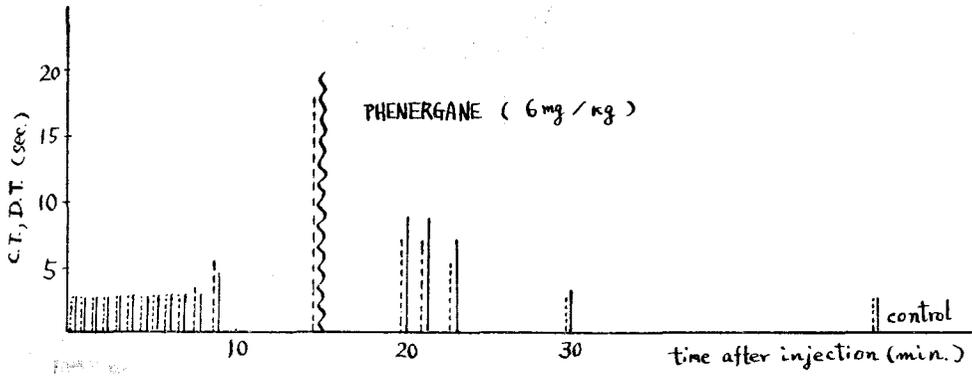
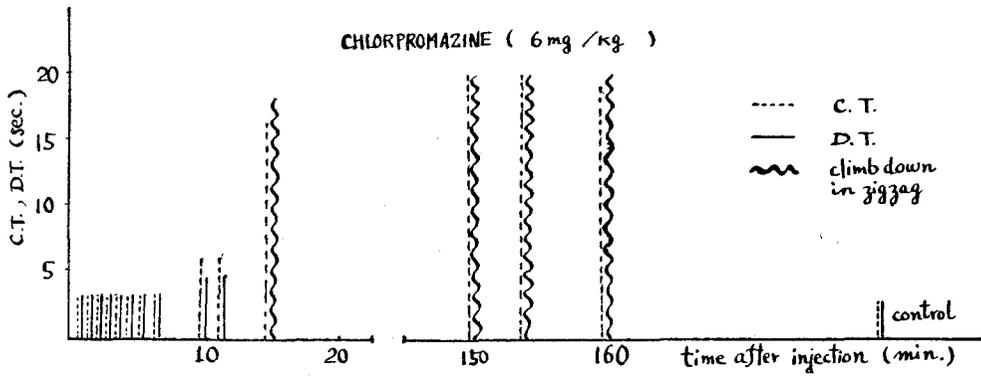


Fig. 2. C. T. and D. T. after administration of drugs.

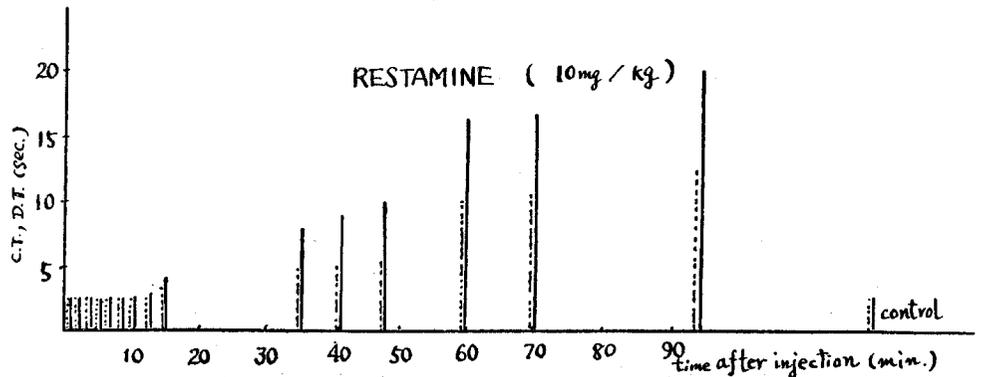
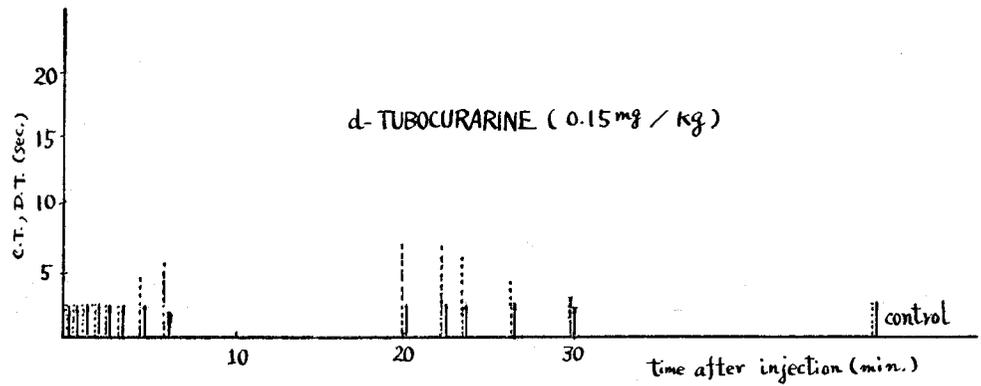
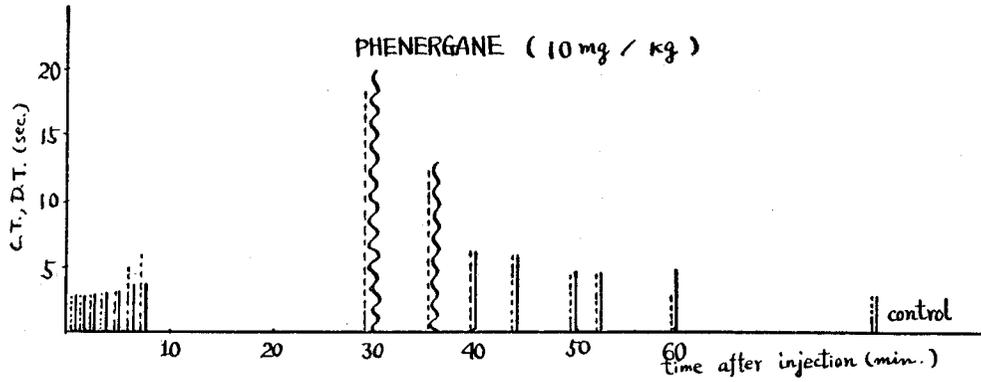
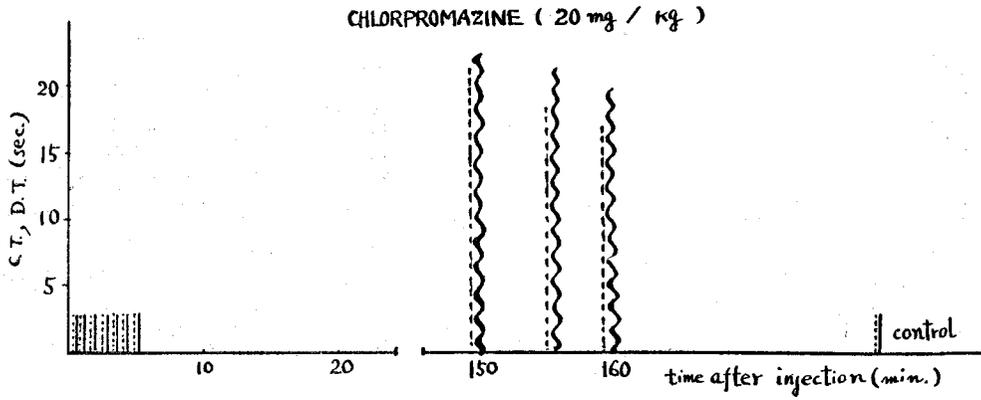


Fig. 2. C. T. and D. T. after administration of drugs.

1) クロルプロマジン、フェネルガンは、訓練動物の C.T. (climbing time) および D.T. (climb down time) を著しく延長せしめ、動物の動作は鈍り、下降時にはジグザグ状態が認められた。

2) レスタミンはクロルプロマジン、フェネルガン同様に C.T. および D.T. を著しく延長せしめたが、動物下降時におけるジグザグ状態は認められなかつた。

3) d-ツボクラリンにおいても C.T. の延長は認められたが、その延長の程度はクロルプロマジン、フェネルガン、レスタミン等に比して小さく、D.T. は著明に短縮し、殆んどスリップ状態であつて、これは特徴といえ

る。

#### 文 献

- 1) 熊谷 洋(訳, 監修): トランキライザー 194 (1958) (Himwich H. E. : *Tranquilizing Drugs* (1957))
- 2) **Macht D. I.** : *Exp Med Surg* 1 260 (1943)
- 3) **Winter C. A., Flataker L.** : *J Pharmacol Exp Ther* 101 156 (1951)
- 4) **Brunckow I., Kröger H.** : *Arzneimittel forsch* 6 482 (1956)
- 5) **Sandberg F.** : *Ibid* 9 203 (1959)