

## 機能形態学 1 実習

実施日：2016年12月10日(土)

場所：大阪府高槻市奈佐原4丁目20-1 大阪薬科大学C棟301実習室

対象：関西大学化学生命工学部 「機能形態学1」履修者の中の実習希望者

今年度も大阪薬科大学による「機能形態学1」の実習が関西大学の学生向けに実施されました。この実習は5年前から始まり、今年で6回目です。今年度は、『麻酔ラットの全身血圧に影響をおよぼす薬物の作用』と『マウスの一般行動におよぼす向精神薬の作用』の2テーマの実験を行いました。

『麻酔ラットの全身血圧に影響をおよぼす薬物の作用』のテーマは、機能形態学1の講義前半で学習した自律神経系の機能についての理解を深める構成になっており、観血的方法を用いて、ラットの全身血圧におよぼす各種薬物の影響を調べるとともにその作用機序について考察しました。

一方、『マウスの一般行動におよぼす向精神薬の作用』のテーマは、機能形態学1の講義後半で学習した中枢神経系の機能についての理解を深める構成になっており、行動薬理学的手法の一つであるOpen-field法を用いて、マウスの行動変化に対する向精神薬の作用を評価しました。

### 「麻酔ラットの全身血圧に影響をおよぼす薬物の作用」

血管の中を流れる血液の圧を測定する場合、血管内に管を留置して血圧を測定します。この方法を観血的方法といい、これにより全圧を測定することができます。一方、ヒトが普段行う血圧測定では、上腕部に幅広い加圧帯を巻いて静圧のみを測定する非観血的方法を用いています。今回は、ラットの全身血圧を測定するため観血的方法を用いました。

ラットに麻酔を施し、大腿動脈と大腿静脈にカテーテルを挿入しました。麻酔ラットの血管を切開してカテーテルを挿入するには熟達した技術が必要であるため、あらかじめ指導教員に施術していただきました。大腿動脈に挿入したカテーテルは圧トランスデューサーを介して多用途監視装置(ポリグラフ)に接続し、至適濃度に調製した薬物を静脈内に投与した後、血圧変動を観察しました。

薬物の投与に際して「ラットの血管内に空気を入れないこと」、「カテーテル内に残存した薬物の洗浄について」など、実験手法の基礎を丁寧に指導していただきました。実験はまず、対照として生理食塩水を投与し、ポリグラフにより収縮期血圧、平均血圧と心拍数を測定しました。その後、至適濃度に調製したアドレナリン( $\alpha$ 、 $\beta$ 共に作用を示す)、ノルアドレナリン(主に $\alpha$ 作用を示す)、イソプレナリン(主に $\beta$ 作用を示す)を順次投与し、血圧の変動を観察しました。アドレナリン、ノルアドレナリン投与は血圧を上昇させ、イソプレナリン投与は血圧を低下させることがポリグラフより読み取れ、実際の実験結果が教科書の理論通りであることを確認しました。学生たちは、各薬物を投与する前にその薬物の作用を予測しながら、ポリグラフ上の血圧・心拍数の変動を観察しました。

次にアドレナリン $\alpha$ 受容体遮断薬であるフェントラミン、またはアドレナリン $\beta$ 受容体遮断薬であるプロプラノロールを投与する2班に分かれ、それぞれの受容体を遮断した後のアドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリンの作用を観察しました。フェントラミンを投与し $\alpha$ 受容体を遮断した班は、

アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリンの投与で血圧が低下しました。一方、プロプラノロールを投与し $\beta$ 受容体を遮断した班は、アドレナリン、ノルアドレナリン、イソプレナリンの投与で血圧が上昇しました。教科書では $\beta$ 受容体に作用すると云われている薬剤であっても僅かながら $\alpha$ 受容体にも作用するものもあり、ポリグラフ上ではこの変化が顕著に現れていました。これらの薬物併用実験により、 $\alpha$ 受容体を介する血圧上昇作用や $\beta$ 受容体を介する血圧低下作用がそれぞれ消失し $\alpha$ 受容体と $\beta$ 受容体のどちらか一方の効果のみを引き出すことが、ポリグラフ上の血圧および心拍数の数値から観察されました。学生は、疑問に思ったことをその都度質問し理解を深めました。また、得られた実験結果から薬の作用と生体反応の関係性について深く知ることができました。

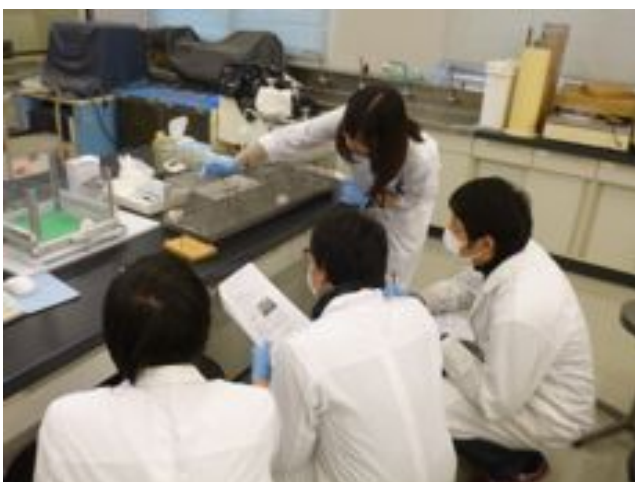


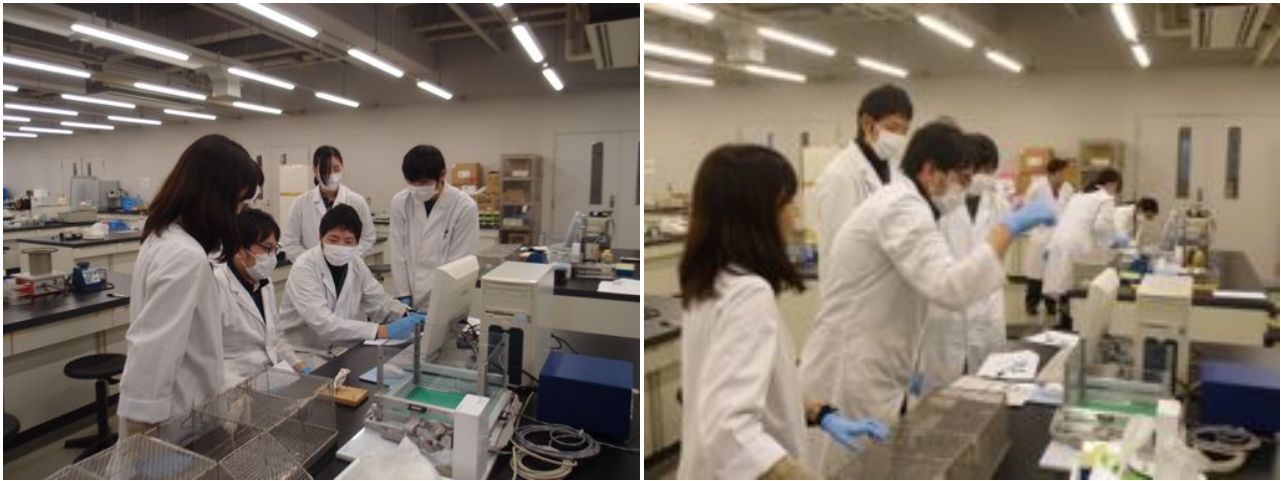
#### 「マウスの一般行動におよぼす向精神薬の作用」

次にマウスの一般行動におよぼす向精神薬の作用についての実験を行いました。中枢神経系に作用することで精神機能や情動に影響をおよぼす一連の薬物は向精神薬と総称され、臨床的には、統合失調症を改善する抗精神病薬、不安や緊張を選択的に除去あるいは軽減する抗不安薬、うつ状態の治療に用いられる抗うつ薬などに大別されます。今回の実習では、ハロペリドールとアポモルヒネを使用しました。ハロペリドールはドパミン D2 受容体遮断薬で統合失調症の治療薬として用いられており、副作用としてパーキンソン病様症状を示すことが知られています。一方、アポモルヒネはドパミン D2 受容体作動薬でパーキンソン病の治療薬として用いられています。本実験では、抗精神病薬によるパーキンソン病様症状とパーキンソン病治療薬の作用を評価することにより、生体内における薬理作用の理解を深めま

した。

最初に①生理食塩水 ②アポモルヒネ ③ハロペリドール + アポモルヒネを投与する 3 群にマウスを分け、各個体の体重を測定し、マウスの体重から投与する薬剤量を算出しました。薬剤投与前に Open-field 式運動量測定装置を用いフィールド内におけるマウスの歩行距離と立ち上がり行動の回数を記録しました。マウスは新しい環境に身をおくとそれを探索する習性があり、周囲を嗅いだり触ったりしながら歩き回り、時々立ち止まって後肢で立ち上がります。これらの行動は環境に慣れてくると次第に減少し身繕いを始め平静になります。そのため時間をおいて3回ほどフィールド内にマウスをおき、環境に慣れさせました。その後、教わった投与方法でマウスに薬剤を投与しました。投与後、経時的に常同行動（同じ行動を繰り返す異常行動）、クライミング行動（興奮症状の一種）、Open-field、カタレプシー（受動的にとらされる不自然な姿勢の維持）の 4 項目について測定し、同一マウスの行動を経時的に比較しました。アポモルヒネを投与したマウスでは、興奮行動が観察されました。一方、マウスにハロペリドールを投与するとカタレプシーが惹起されました。しかしハロペリドールにアポモルヒネを併用投与したマウスにおいて興奮行動は確認できませんでした。





今回の実験で用いた薬剤は、実際臨床でも使用されている医薬品です。このように身近な医薬品の作用機序をわかりやすく説明していただくことで、これまでの講義内容を実践的に理解することができました。また、“生きた”動物を用いた実験は、必ずしも理論通りの結果が得られるわけではないこと、個体差があるため同一条件下で実験を行っても薬理作用が常に同じように現れるとは限らないことを知ることができ、とても貴重な経験になりました。最後になりますが、『麻酔ラットの全身血圧に影響をおよぼす薬物の作用』の実験をご教示いただきました大阪薬科大学病態分子薬理学研究室 大喜多守准教授ならびに田中亮助手、『マウスの一般行動におよぼす向精神薬の作用』の実験をご教示いただきました大阪薬科大学薬品作用解析学研究室大野行弘教授ならびに清水佐紀助手に心より感謝申し上げます。