— Note —

Behavioral Effects of Ceruletide in Wriggle Mouse Sagami — In Comparison with in Rolling Mouse Nagoya —

Kyoko MATSUI, Yukio MANO*, and Kazuya ANDO**

*National Institute of Neuroscience, N. C. N. P., 4-1-1, Ogawa-Higashi-Machi, Kodaira, Tokyo, 187, Japan, *Department of Neurology, Nara Medical University, 840, Shijocho, Kashiwara, Nara, 634, and **National Chubu Hospital, 36-3, Gengo, Morioka-Machi, Oubu, Aichi, 474.*

(Received 26 January 1988/Accepted 5 October 1988)

The behavioral effects of ceruletide in Wriggle Mouse Sagami (WMS) and Rolling Mouse Nagoya (RMN) were observed in an open-field study. Ceruletide decreased the movements of both types of mice, improving the ataxic gait in WMS; however, no such improvement was observed in RMN. There may be different mechanisms underlying the ataxic manifestations in WMS and RMN.

Wriggle Mouse Sagami の異常運動に対する ceruletide 投与の影響 — Rolling Mouse Nagoya との比較 —

松井京子・真野行生*・安藤一也**

国立精神神経センター神経研究所

*奈良県立医科大学

**国立療養所中部病院

ペプチド性消化管ホルモンの1つであるコレシストキニン (CCK-8) は大脳皮質に多量に存在し[3], その特異的な受容体が脳に存在することから[22], 神経伝達物質, あるいは神経調節物質としての可能性が示唆されている。さらにまた, CCK-8は picrotoxin によるけいれんに対して抑制作用があることなどが報告[9]されているが, 運動失調マウスの異常運動に対しては未だ検討されていない。そこで, 我国で発見された二種類の遺伝性運動失調マウスに対して CCK-8類似物質である ceruletide を投与し, その投与効果について検討した。

供試動物および飼育環境: 大村実験動物研究所から購入した8週齢オス Wriggle Mouse Sagami (WMS 系) および名古屋大学環境医学研究所より分与された Rolling Mouse Nagoya (RMN 系) のヘテロ同志の交配により発症したマウス (以下 WMS マウス並びに RMN

マウスと称する) を対象とした。これらのマウスは実験時まで温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度55~60% 1日12時間照明 (午前7時点灯, 午後7時消灯) に設定された動物室で飼育し, 固型飼料 (F-1, 船橋農場製) と水を自由に摂取させた。

行動薬理学的検討: ceruletide (CCK-8 類似物質: caerulein diethylammonium hydrate, 塩野義製薬) ($15 \mu\text{g/kg}$) を WMS マウスと RMN マウスに腹腔内投与し, オープンフィールド上 [14] において, 両マウスの移動量と転倒回数を投与直後より継続して10分毎に60分間にわたり計測・記録した。運動失調の程度を表わす指標として転倒指数 (転倒回数/移動量) を算出した。オープンフィールド内のマウスの行動観察は午後2時より5時までとした。なお, 対照群には生理食塩水を腹腔内投与した。

Fig.1. Time course of movements, fall and fall index in WMS after intraperitoneal injection of ceruletide ($15 \mu\text{g/kg}$. B. W., $n=7$, ●, ▲, ■) or physiological saline (10 ml/kg . B. W., $n=7$, ○, △, □). Each point represents mean $\pm$ S. E. * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ compared with administration of physiological saline.

Fig.2. Time course of movements, fall and fall index in RMN after intraperitoneal injection of ceruletide ($15 \mu\text{g/kg}$. B. W. $n=5$, ●, ▲, ■) or physiological saline (10 ml/kg . B. W. $n=5$, ○, △, □). Each point represents mean $\pm$ S. E. * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ compared with administration of physiological saline.

その結果、WMS マウスに対する ceruletide 投与による経時的変化では生理食塩水投与に比べ、移動量は投与直後から10分後まで統計的に有意($p < 0.05$)な低下、転倒回数は投与直後より50分後まで有意($p < 0.05$ 又は $p < 0.01$)な低下を認め、転倒指数は投与20分~50分後まで有意($p < 0.05$ 又は $p < 0.01$)な低下を各々みた (Fig. 1)。また、WMS マウスは特有な首振り運動を呈するが、ceruletide 投与10分後から40分後にかけて首振り運動は減弱し、WMS マウスが安定な姿勢を保っていることも観察できた。

RMN マウスに対する ceruletide 投与による経時的変化では、生理食塩水投与に比べ、移動量は投与直後から20分後まで統計的に有意($p < 0.05$)な低下、転倒回数は投与20分~30分後まで有意($p < 0.05$ 又は $p < 0.01$)な低下、転倒指数はいずれの時間においても明らかな差異はみられなかった (Fig. 2)。

WMS マウスは1984年大村実験動物研究所で BALB/C 系においてみいだされたミュータントマウスで、歩行時に著しい運動失調を呈し、特有な首振り運動を特徴としている [15] が、現在のところこの現象を説明できる

ような中枢および末梢の病理組織学的変化の報告はみられていない。RMN マウスは WMS マウスと同様に著しい運動失調を呈するが、WMS マウスのような特有な首振り運動は観察されず、中枢および末梢の病理組織学的変化についても、いまだ十分に明らかにされていない [17, 21]。しかし、RMN マウスの電気生理学的検索では前庭脊髄反射の潜時の遅延が報告されており、末梢神経伝導速度が正常であることから、中枢神経由来の異常 [18] と考えられている。

上述のような特徴を示す RMN マウスと WMS マウスに ceruletide を投与すると、運動量の低下がともに認められた。この結果は正常マウスに投与した結果 [24, 25] と一致した。転倒指数の変化による分析結果から、運動失調の改善は WMS マウスではみられ、RMN マウスではみられないと判断される。なお、WMS マウスに対する ceruletide の運動失調改善効果は投与20分後から50分後までの間にみられた。

神経ペプチドの一種である TRH (thyrotropin releasing hormone) を投与すると運動失調の改善が RMN マウスではみられ [13, 14], WMS マウスではみられないことを我々は報告 [15] した。本実験の結果と合わせてみると、ceruletide と TRH での行動薬理学的分析より、RMN マウスと WMS マウスとでは運動失調改善効果が異なることがわかり、両マウス間において運動失調の発現機序が異なることが推定される。

RMN マウスと WMS マウスに対する生化学的研究では共通して小脳 c-AMP 濃度は正常であるが、小脳 c-GMP 濃度の低下 [16] が示され、小脳 TRH 濃度についての報告では RMN マウスでは低下し [23], WMS マウスでは増加 [19] が示された。このようなことが ceruletide と TRH での行動薬理学的相異の原因とも考えられる。

TRH の中枢作用としては NA (noradrenaline) 系ならびに DA (dopamine) 系に影響し、カテコールアミンの代謝を促進 [4, 10] あるいは脳内セロトニンの合成と代謝の亢進に関係しているとされている [2]。

RMN マウスに対する TRH の運動失調改善効果については RMN マウスの小脳で NA 濃度の増加がみられることから、TRH により NA 代謝を修飾したことによるのではないかとする報告もみられるが [1, 11], 現在のところ明確な結論には至っていない。

Ceruletide は amphetamine によるマウスの運動を抑制し、apomorphine による運動亢進を抑制せず、線条体において用量依存的に DA 代謝を抑制 [5, 12], あるいは CCK-8 が DA および 5-HT (serotonin) によ

る興奮を抑制するように作用するのではないかとの報告がある [7]。また、5-HT 依存行動の一つとして首振り運動 (*head weaving*) が挙げられ [8], 最近では 5-HT₂ receptor を介していることが報告 [6] されている。このことから、WMS マウスは DA 系、5-HT 系の機能亢進が示唆される。

WMS マウスに ceruletide を投与することにより特有な首振り運動が減弱したことから、ceruletide が 5-HT₂ receptor にも影響を与えることも推察される。

最近、ceruletide はヒトの遅発性ジスキネジアを軽減させる作用が報告 [20] されているが、WMS マウスに対して抗異常運動が示された点は興味深い。

今回の ceruletide 投与による行動薬理学的分析から、RMN マウスと WMS マウスとでは異常運動の生化学的背景が異なっていることが推測され、さらに詳細な神経生化学的分析が必要と思われる。

要 約

Wriggle mouse Sagami (WMS マウス) に ceruletide を投与し、運動状態に対する影響について Rolling Mouse Nagoya (RMN マウス) の場合と比較した。ceruletide 投与後の運動状態の観察は open-field 法により行なった。その結果、ceruletide 投与で両マウスともに運動量の低下がみられた。一方、WMS マウスの運動失調は改善がみられたが、RMN マウスでは改善がみられなかった。このことから、両マウスの運動失調の発現機序が異なることが推測された。

文 献

- [1] 足立皓岑・小長谷正明・室賀辰夫・満間照典・仁瓶礼之・高柳哲也・祖父江逸郎・織田統一・亀山義郎 (1976). 医学のあゆみ, **101**, 74-75.
- [2] Agarwal, R. A., Rastogi, R. B., and Singhal, R. L. (1977). *Neuroendocrinol.* **23**, 236-247.
- [3] Beinfeld, M. C., Meyer, D. K., and Eskay, R. L. (1981). *Brain Res.*, **212**, 51-57.
- [4] Constantinidis, J., Geissbühler, F., Gaillard, J. M., Hovaguimian, Th., and Tissot, R. (1974). *Experientia*, **30**, 1182-1183.
- [5] Fuxe, K., Andersson, K., and Locatelli, V. (1980). *Eur. J. Pharmacol.* **67**, 329-331.
- [6] Goodwin, G. M. and Green, A. R. (1985). *Br. J. Pharmacol.* **84**, 743-753.
- [7] 伊藤真次 (1983). 神経精神薬理, **5**, 5-39.
- [8] Jacobs, B. L. (1976). *Life Sci.*, **19**, 777-786.
- [9] Kádár, T., Pesti, A., Toth, G., Zarandi, M., and Tellegdy, G. (1983). *Neuropharmacology*, **22**, 1223-1229.
- [10] Keller, H., Bartholini, C., and Pletscher, A. (1974). *Nature*, **248**, 528-529.

- [11] 小長谷正明・高柳哲也・室賀辰夫・足立皓岑・祖父江逸郎 (1980). 臨床神経, **20**, 181-187.
- [12] 黒澤 淳 (1983). 神経精神薬理, **5**, 77-85.
- [13] Mano, Y., Matsui, K., Toyoshima, E., and Ando, K. (1986). *Acta Neurol Scand.*, **73**, 352-358.
- [14] 松井京子・真野行生・向山昌邦・村本治・豊島英徳・安藤一也 (1983). 実験動物, **32**, 13-19.
- [15] 松井京子・向山昌邦・足立皓岑・安藤一也 (1987). 実験動物, **36**, 185-189.
- [16] 松井京子・加藤進昌・安藤一也 (1988). 実験動物, **37**, 1-6.
- [17] 向山昌邦・水野恵介 (1976). 最新医学, **31**, 233-238.
- [18] 室賀辰夫・足立皓岑・向山昌邦・祖父江逸郎 (1976). 最新医学, **31**, 219-225.
- [19] Mitsuma, T., Adachi, K., Mukoyoma, M., Ohsugi, K., and Ando, K. (1988). *Med Sci. Res.*, **16**, 275-276.
- [20] Nishikawa, T., Tanaka, M., Kaga, I., and Uchida, Y. (1985). *Psychopharmacol.*, **86**, 43-44.
- [21] 西村嘉郎 (1975). 神経進歩, **19**, 670-672.
- [22] Saito, A., Sankaran, H., and Goldfine, I. D. (1980). *Science*, **208**, 1155-1156.
- [23] Sobue, I., Mitsuma, T., Takayanagi, T., Mizuno, K., Konagaya, M., and Yamamoto, H. (1981). Thyrotropin-releasing Hormone and Spinocerebellar Degeneration. *In* Int. Congr. series, No. 568, Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 240-258.
- [24] Vasar, R., Maimets, M., Nurk, A., Soosaar, A., and Allikmets, L. (1986). *Pharmacol Biochem Behav.*, **24**, 469-478.
- [25] Zelter, G. (1980). *Neuropharmacol.*, **19**, 415-422.