

モルヒネ単回投与後のナロキソン誘発条件付け場所嫌悪行動に 対するグルタミン酸受容体拮抗薬の作用

河崎陽一*、金 春玉*、末丸克矢**、川崎博己**、柴田和彦*、町支臣成、
日比野俐、五味田裕*、荒木博陽***

British Journal of Pharmacology, **145** (6), 751-757 (2005).

Effect of glutamate receptor antagonists on place aversion induced by naloxone in single-dose morphine-treated rats

Youichi Kawasaki*, Chunyu Jin*, Katsuya Suemaru**, Hiromu Kawasaki**,
Kazuhiko Shibata*, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Yutaka Gomita*,
and Hiroaki Araki***

ABSTRACT : Our objectives were to determine whether the glutamatergic system is involved in the motivational component of morphine withdrawal in acutely dependent rats and such an involvement is associated with dopaminergic neurotransmission. We examined the effects of various kinds of glutamate receptor antagonists on conditioned place aversion (CPA) induced by naloxone-precipitated withdrawal from a single morphine exposure 24 h before. Furthermore, the influence of pretreatment with the dopamine receptor antagonist haloperidol on those effects of glutamate receptor antagonists was also investigated. CPA was attenuated in a dose-dependent manner by all glutamate receptor antagonists examined, such as NMDA receptor antagonists, AMPA receptor antagonist, and metabotropic receptor antagonist. These results suggest that the glutamatergic system involving multiple classes of receptors plays a role in the motivational component of withdrawal from acute morphine dependence, and the function of the glutamatergic system would be closely associated with dopaminergic neurotransmission.

抄録 急性麻薬依存状況からの退薬における負の行動（場所嫌悪行動）に関する神経生化学的研究の中で、急性麻薬依存ラットにおける退薬時の場所嫌悪行動に対するグルタミン酸受容体の関与およびドパミン神経との関連性の検討を目的とした。モルヒネ単回投与24時間後に投与したナロキソンによって誘発・条件付けされる場所嫌悪行動(CPA)に対する種々のグルタミン酸受容体拮抗薬の作用について検討した結果、CPAは全てのグルタミン酸受容体拮抗薬（NMDA受容体拮抗薬、AMPA受容体拮抗薬、メタボトロピック受容体拮抗薬）によって容量依存的に寛解された。この結果から、グルタミン酸のいずれの受容体もモルヒネ単回投与後のナロキソン誘発条件付けCPAに関与することが分かった。これらの薬物の作用はいずれもハロペリドールで拮抗され、ドパミン神経系とも密接に関係して

いることが明らかとなった。

* Department of Hospital Pharmacy, Okayama University

岡山大学医学部附属病院薬剤部

** Faculty of Pharmaceutical Sciences, Okayama University

岡山大学薬学部臨床薬学教室

*** Division of Pharmacy, Ehime University Hospital

愛媛大学医学部附属病院薬剤部