

Title	Nicotineの行動薬理学的研究
Sub Title	
Author	高田, 孝二(Takada, Koji)
Publisher	慶應義塾大学大学院社会学研究科
Publication year	1984
Jtitle	慶應義塾大学大学院社会学研究科紀要 : 社会学心理学教育学 (Studies in sociology, psychology and education). No.24 (1984. )
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学事報告 : 学位授与者氏名及び論文題目 : 博士
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN0006957X-00000024-0097">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN0006957X-00000024-0097</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

として理解する必要を説いている。「比較都市社会学と M. ウェーバーの都市論」では、特殊な社会の観察結果からいきなり普遍的理論を構成することなく、比較都市社会学を発展させる必要性を説き、ウェーバー都市社会学のもつ先駆的業績を高く評価する。「地理学方法論の社会科学的基礎」は、経済学、政治学、社会学などの中に最近拡散してきた自然地理と社会現象との積極的交流をふまえた上で、従来の地域研究の二重性を指摘し、地理学に新しい理論展開の地平を切り拓こうとするものである。以上の論文は「日本都市の社会的特質」の研究のために、その背後にある理論的基礎として役立つものである。

以上が本書の要旨であるが（大部のものであって簡単には要約できないにしても）、次にこれについてその評価と若干の問題点を述べたい。著者は従来、農村と都市が個別的に扱われ、その有効性が失われつつある現状においてワースの都鄙連続体理論などを彼の地域社会学に新しく生かそうとしている。著者は地域社会学の基礎にデキンソンなどの地理学の研究成果を組み入れて、地域研究には地域的属性に因果関係を求める研究と、地域的属性以外に因果を求める研究が可能であり、前者に地域社会学の学問的性格を求めているが、これにはなお多くの問題があり、論理が短絡的であって、理論的検討が充分であるとはいえない。また著者は都市社会学や村落社会学がそれぞれの現象に相対的自律性を認める比較社会学であるとしているが、都鄙連続体を認める立場から、ここにいう自律性の意味をもっと明確にすべきであっ

た。

本書の実態篇では一貫した比較文化の方法によって広汎な諸研究及び資料の分析が行われ地方行政制度の視角から欧米諸国との対比において日本都市、町内会の特質を描き出すことに一応成功している。しかし行政制度は政治経済的社会的構造と結びついて存在し変化するものであって、本書ではこの側面の分析にまで及んでいないが今後の研究方向として期待される。さらに一層根本的な問題として「社会的特質」という意味を「制度的特質」あるいは「社会的特質」などの用語と対比して一層明確にする必要のあること、またこの著者自体が諸研究の集大成である反面、自ら踏査した実証的調査に乏しいために日本の都市が概念一般論に傾きやすいこと、そしていわゆる日常生活と生活者の視点が脱落しているというような批判もありうるのではないと思われる。

しかし以上のような瑕瑾にも拘らず、本書は社会学理論、都市研究および周辺科学に亘る基本的文献はもとより、内外の広汎な研究の正確な理解と批判的摂取に基いて日本の都市社会学研究の進歩に新しい社会的事実の発見と新しい理論構成を与えるところ多く、既に専門研究者からも高い評価をうけている。藤田君は慶応高校在職時代よりつねに関連諸学会と密接に接触しつつ真摯な研鑽を怠らず、その成果が本書に結実したのであって、個々の事項に多少の批判はあるにしても、全体として本書が博士論文の学位に相応しい力作であるというのが審査員の一致した意見である。

## 博士（乙）

### 〔論文審査の要旨〕

文学博士

第1369号 高田孝二

Nicotine の行動薬理学的研究

〔論文審査担当者〕

主査 文学部教授社会学研究科委員

文学博士 佐藤方哉

副査 名誉教授

文学博士 小川隆

副査 実験動物中央研究所付属前臨床研究所長

医学博士 柳田智司

副査 文学部助教授

文学博士 渡辺茂

〔学力確認担当者〕

文学部教授社会学研究科委員

文学博士 古崎敬

文学部教授社会学研究科委員

文学博士 小谷津孝明

nicotine は、ethanol, caffen と並んで、われわれが日常的に最も頻りに接する向精神物質であるが、その薬理作用はきわめて複雑で、現在のところ十分に解明されるには至っていない。本論文は、実験的行動分析を行動に及ぼす薬物の効果の研究に応用する行動薬理学という、わが国では未だ途についたばかりの新しい視点から、nicotine の行動薬理作用の分析を組織的行なった労作である。

論文は、序、第I部、第II部、総括、結語からなっている。

序では、本研究の目的は、喫煙は究極的には nicotine の自己投与行動であるとする心理学的にも薬理学的にも最新の観点に立ち、ヒトが nicotine のどのような効果を求めて喫煙するのか、という問題に関する行動薬理学

的な基礎研究を試みるものであることが述べられている。

第I部は、文献の展望を中心とするもので、第1章 喫煙と nicotine, 第2章 nicotine の一般薬理作用, 第3章 nicotine の行動薬理作用, 第4章 飲酒と喫煙——nicotine と ethanol の相互作用からなる。

第1章では、i) nicotine の含まれないタバコは強化効果を示さないこと, ii) タバコの nicotine 含量によって消費本数あるいは喫煙様式が変化すること, iii) nicotine の薬理作用を変化させる物質の前処置によってタバコの消費本数あるいは喫煙様式が変化すること, の3点が満たされれば、喫煙は nicotine の自己投与行動であると結論できるとする見方から文献が検索され、大勢はこの3点を支持していることが示されている。

第2章では、nicotine の 1) 末梢神経系および中枢神経系への薬理作用, 2) 吸収, 運命, 排泄, 3) 耐性, 4) 急性中毒について述べられ、nicotine は、神経系に対して、初期には興奮作用、後には持続的な抑制作用を及ぼす複雑な薬理作用をもつことが指摘されている。

第3章では、従来の行動薬理学的文献において、nicotine は、1) 一般行動およびスケジュール統制行動に対して、促進あるいは抑制の2相性の効果がみられ、中枢神経興奮薬、抗不安薬、抗精神病薬のいずれにも類似の効果があるが、それらのどの薬物とも異なる点のあること, 2) サル類においては、morphine, cocaine に比べてはるかに弱い、明らかに強化効果がみられるが、げっ歯類においては強化効果が現われにくいこと, 3) 弁別刺激効果はラットにおいて認められるが、nicotine 自体とその類縁化合物以外は、他のいかなる薬物にも般化がみられないこと（そして、ラット以外の被験体を用いた弁別刺激効果の研究は皆無であること）の3点の知見が得られていることが示されている。

第4章では、日常場面において、喫煙量が増加する場合のひとつとして飲酒があげられることが指摘され、これは、大脳網様賦活系を、nicotine は刺激し、ethanol は抑制することから、nicotine と ethanol の機能的拮抗の相互作用によるものであるとする説のあることが述べられ、従来の数少ない研究ではそれが一応、裏づけられていることが示されている。

第II部は、第I部をふまえて著者が行なったラットおよびアカゲザルを被験体とする10例の実験報告で、第1章 nicotine のラット自発運動量に及ぼす影響, 第2章 nicotine の強化スケジュール統制行動に及ぼす影響, 第3章 nicotine の弁別刺激効果, 第4章 nicotine と ethanol

の相互作用からなる。

著者の実験により明らかとなったのは以下の諸点である。

1. ラットの自発運動量に関する実験では、nicotine (l-nicotine) および d-nicotine はともに自発運動量を増加させたが、増加の程度は d-nicotine の方が低く、また増加のみられた用量は、d-nicotine が8倍を要した。(第1章)

2. 強化スケジュール統制行動に関する実験では、nicotine はラットの餌強化によるFR 30スケジュール下の反応に対し用量依存的な減少作用を示し、その効力は用量的に d-amphetamine, diazepam および pentobarbital のいずれよりも強く、作用持続時間は、これら3種薬物のいずれよりも短かった。ラットの餌強化によるRI 60''スケジュール下の反応に対しては、投与直後では用量依存的な反応数減少作用を示し、その効力は用量的に diazepam とほぼ等しく、d-amphetamine や pentobarbital よりも強かった。ラットの餌強化によるDR L 20''スケジュール下の反応に対しては、IRTの平均値を短縮させて、IRT分布の分散を増大させ、また、反応数を増加させ、強化数を減少させた。同様の効果は d-amphetamine および diazepam についても観察されたが、前者ではIRT分布の分散に変化のみられない用量で反応数が顕著に増加すること、後者では反応数にあまり変化のみられない点で、nicotine と異なっていた。また d-nicotine は nicotine と同質の効果を示すが、効力は1/4~1/16であった。ラットおよびアカゲザルを用いたコンフリクト事態による実験では、diazepam および pentobarbital にみられた、RIスケジュール下の反応にあまり影響を及ぼすことなく、餌と電気ショックの対提示によるコンフリクト事態下の反応抑制を用量依存的に減少するという効果が、d-amphetamine および chlorpromazine とともに、nicotine にはみられなかった。(第2章)

3. アカゲザルを用いた弁別刺激効果に関する実験では、著者が新たに開発した、レバー事態で罰を導入する弁別訓練により、nicotine 0.05 mg/kg と saline とを10~20セッションという短期間で弁別し、この効果は0.0125 mg/kg で消失することがわかった。また般化は cocaine, d-amphetamine, morphine および diazepam においても生じることがわかった。(第3章)

4. ethanol との相互作用に関するラットを用いた実験では、自発運動量については、nicotine による増加効果の持続時間を用量依存的に抑制し、拮抗関係がみられ

たが、餌強化による DRL 20'' スケジュール下では、nicotine の反応数増加効果が ethanol の用量に依存して強められ、相乗的な協力作用がみられた。(第4章)

総括では、第I部で展望された従来の知見と、第II部で著者により得られた実験結果を巡る総合的考察がなされている。その主要な論点は以下のとおりである。

1. 著者の実験においても、従来の知見と同様に、nicotine の行動薬理作用として、興奮および抑制の2相性が示唆される結果が得られたが、この解釈がはたして妥当か否かは、近年、関心の強まりつつある薬理作用の生化学的背景を含めた、より厳密な分析をまつべきである。

2. 著者は、アカゲザルにおいて、nicotine の弁別刺激効果は、中枢興奮薬 (cocaine および d-amphetamine)、鎮痛薬 (morphine) および抗不安薬 (diazepam) に般化するという、従来のラットによる実験では報告されていない新しい知見を得たが、これが種差によるものか、あるいは実験手続等の相違によるものかの検討が望まれる。

3. 著者は、nicotine と ethanol の相互作用には、従来から知られている拮抗作用のみならず、協力作用も生じるとの新しい知見を得たが、相反する相互作用は、いかなる条件差によるものであるかの分析が必要である。

4. 著者の実験結果は、喫煙は nicotine の自己投与行動であるとする見解を直接、裏づけるものではないが、この見解を補強するものである。しかし、ヒトが喫煙によって吸収する nicotine の量 (ロングピース一本

の nicotine が喫煙によってすべて吸収されるとして、体重 60 kg の成人で 0.033 mg/kg) は、動物実験で用いられる用量に比べてかなり低い。ヒトは一口のタバコから何らかの“効果”を感知することができる。これはなにによるのであろうか。喫煙の理解のためには、この点の解明も今後の課題の1つである。

本研究の行動薬理学への大きな貢献は、(1)アカゲザルによる nicotine の弁別刺激効果の他種向精神薬への般化、および (2) nicotine と ethanol の協力作用という、2つの新事実の発見に加え、(3)従来、行動薬理学的研究のほとんどなかった nicotine (l-nicotine) の光学異性体である d-nicotine の薬理作用が、nicotine のそれよりもはるかに弱い、同質のものであることを明らかにしたこと、および(4)レバー事態で罰を導入する、薬物の弁別刺激効果を研究するために従来よりも能率的で有効な方法を開発したこと、の4点である。

本研究には、例えばFRスケジュール下のPRPといった、当然、分析されるべき反応測度が測定されておらず、例えばスケジュール統制行動に及ぼす効果と弁別刺激効果との関連といった、当然、言及されるべき問題が無視されているといった弱点が散見され、また、著者自身も一部指摘しているごとく、今後、追及さるべき多くの問題を残しているとはいえ、上記のごとき貢献をなした本研究に匹敵する nicotine の組織的な行動薬理学的研究は内外ともに従来みられなかったことからみて、本研究の意義は高く評価される。

著者は、本論文によって文学博士の称号を受けるに資格と認める。