

Studies on Marble-Burying Behavior in Marble-Burying Behavior as an Animal Model of Obsessive-Compulsive Disorder

Michihiko MATSUSHITA¹, Nobuaki EGASHIRA², Ryoko OKUNO²,
Satoko HARADA², Junya TSUKADA¹, Yoshiaki KIYOHARA¹,
Shozo CHIDORI¹, Naoki UCHIDA¹, Kenichi MISHIMA²,
Katsunori IWASAKI², Michihiro FUJIWARA², Ryoji NISHIMURA¹

¹ Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Fukuoka University

² Department of Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University

Abstract: In the present study, we examined the involvement of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)_{1A} receptor in marble-burying behavior, which has been considered to be an animal model of obsessive-compulsive disorder (OCD). 8-OH-DPAT, a full 5-HT_{1A} receptor agonist, inhibited marble-burying behavior without affecting the locomotor activity at a dose of 3 mg/kg (i.p.). Similarly, fluvoxamine (30, 60 mg/kg, p.o.), paroxetine (1, 3 mg/kg, p.o.) and milnacipran (60 mg/kg, p.o.) inhibited marble-burying behavior. The inhibitory effect of 8-OH-DPAT or paroxetine was antagonized by WAY-100635 (3 mg/kg, i.p.), a 5-HT_{1A} receptor antagonist, whereas those effects of fluvoxamine or milnacipran was not antagonized by WAY-100635. On the other hand, haloperidol (0.1 mg/kg, i.p.) significantly reduced the number of buried marbles. However, these drugs at the same dose significantly reduced locomotor activity and impaired motor coordination in the rota-rod test. The low-dose haloperidol (0.01 mg/kg, i.p.) or fluvoxamine (10 mg/kg, p.o.) did not significantly reduce the number of buried marbles, but the low-dose combination of fluvoxamine and haloperidol inhibited the marble-burying behavior without affecting the locomotor activity. These findings suggest that combining antipsychotic with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) may be a clinically useful drug in the treatment of intractable obsessive compulsive disorder.

Key words: Marble-burying behavior, Obsessive-compulsive disorder, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), antipsychotic drug, 5-HT_{1A} receptor

強迫性障害の動物モデルであるマールブル・ベーリング行動に関する研究

松下 満彦¹, 江頭 伸昭², 奥野 良子²,
原田 聡子², 塚田 淳也¹, 清原 義明¹,
千鳥 正三¹, 内田 直樹¹, 三島 健一²,
岩崎 克典², 藤原 道弘², 西村 良二¹

¹ 福岡大学医学部精神医学教室

² 福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室

要旨: 今回我々は、強迫性障害 (OCD) の評価系であるマールブル・ベーリング行動試験について検討した。5-HT_{1A} 受容体完全作動薬である 8-OH-DPAT は、3 mg/kg (i.p.) の用量で全運動量を低下させることなくマールブル・ベーリング行動を有意に抑制した。同様に、fluvoxamine (30, 60 mg/kg, p.o.), paroxetine (1,

3 mg/kg, p.o.), および, milnacipran (60 mg/kg, p.o.) も全運動量を低下させることなくマープル・ベ어링行動を有意に抑制した. これらのうち, 8-OH-DPAT および paroxetine のマープル・ベ어링行動抑制作用は, WAY-100635 (3 mg/kg, i.p.) によって拮抗された. また, haloperidol (0.1 mg/kg, i.p.) はマープル・ベ어링行動を抑制したが, 同用量で, 運動量の低下とロタロッド試験における協調運動障害が観察された. ところが, 運動量に影響せず, 単独では効果がない低用量の haloperidol と, 同じく単独では効果がない低用量の fluvoxamine を併用したところ, これらの組み合わせは全運動量に影響せず, 有意にマープル・ベ어링行動を抑制した. 抗精神病薬と SSRI の併用は, お互いにそれぞれの効果を高めあうことで, 治療抵抗性の OCD に対する強化療法となりうる可能性が示された.

キーワード: マープル・ベ어링行動, 強迫性障害, **Fluvoxamine, Paroxetine, Milnacipran, haloperidol**, セロトニン 1A (5-HT_{1A}) 受容体

はじめに

強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder: OCD) の臨床的特徴は, 反復的, 持続的な思考などが強い不安や苦痛を生じる「強迫観念」と, 苦痛や不安を緩和するために反復的行動が駆り立てられる「強迫行為」を特徴とする精神障害であり, WHO の国際分類¹⁾では「神経症性障害, ストレス関連障害および身体表現性障害」, そして米国精神医学会の DSM-IV 分類²⁾では「不安障害」の項目に含まれ, ストレスや不安に関係している疾患である. 米国国立精神衛生研究所の調査によると, OCD は一般人口の 1.3 ~ 2.0% にみられ, 生涯有病率は 1.9 ~ 3.0% である³⁾. わが国でも多賀ら⁴⁾の報告によると, OCD 患者の外来受診率は 0.51 ~ 1.37% であり, 従来考えられてきたほど稀な疾患ではなくなり, 多くの患者が様々な強迫症状を呈している.

このような OCD は 19 世紀末から精神分析的見地からの研究が多くなされ⁵⁾, 心理学的要因に注目されてきた. 周知のとおり Freud は OCD の起源を肛門期 (1-3 歳頃) の排泄をめぐる子どもの要求と親の干渉との相互関係の結果, この肛門期をうまく通過できず, 固着が生じ, 後年, 不安や葛藤が再体験され耐えられない場合に肛門期への退行が生じることにあると考えた. それ以来, 多くの分析家により OCD と強迫性格との関連性について報告されてきた⁶⁻⁸⁾. 一方, 臨床精神薬理学の領域では, 1968 年に Renynghe de Voxrie⁹⁾ によって OCD に対する clomipramine の有効性が報告されて以来, 1980 年代にはプラセボとの二重盲検比較法ならびに他の抗うつ薬との二重盲検比較試験が多数行われ, ほとんどの研究において clomipramine の有効性が確認され, OCD に対する clomipramine の改善効果は国際的に認められるようになった. そして, この clomipramine がセロトニン再取り込み阻害 (Serotonin Reuptake Inhibitor: SRI) 作用をもっていることから, OCD の臨床的仮説と

してセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) 神経系の障害が考えられるようになった. (一部削除) 現在では臨床現場において選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI) を中心とした薬物療法が行われているが¹⁰⁾, 現実的には治療抵抗性あるいは難治性の症例もみられ, 生物学的にもまだ不明な点が多く残っている.

ところで, 行動精神薬理学の領域において抗 OCD 作用を評価する動物モデルであるマウスを用いた marble-burying behavior (マープル・ベ어링行動) に注目されている. マープル・ベ어링行動は, 敷き詰めたおがくずの上に置かれたガラス玉をマウスが埋めてしまう行動である. この動物モデルが確立する経緯は, Wilkie らは, ラットが不快な食べ物に対して隠してしまう行動がみられることを報告し¹¹⁾, Pinel らは同種動物の死骸に対しても隠してしまう行動が観察されると報告したことに始まる¹²⁾. そして, このような隠してしまう行動について, Treit らは抗不安薬が, 低い電撃で条件づけされた嫌悪的な金属棒を埋める行動を抑制すると報告し¹³⁾, 抗不安薬のスクリーニングテストとして用いられることになったのである. また Broekkamp らは抗不安薬がマープル・ベ어링行動を抑制する¹⁴⁾ことを証明し, 近年の報告によると, Thomas らは, マープルの新規性に対する不安より, 繰り返し固執した反復行動 (すなわち強迫行動) であると論じられるようになった¹⁵⁾. 先ほどの Broekkamp らも SRI もマープル・ベ어링行動を抑制することを証明した¹⁶⁾. そして, Njung'e と Handley によって, SRI はマープル・ベ어링行動の運動量を減らすことなく選択的に抑制することが報告され¹⁷⁾, マープル・ベ어링行動抑制と 5-HT との関係が注目されるようになった. さらに, Ichimaru らは, マープル・ベ어링行動と 5-HT_{1A} 受容体との関連性について指摘した¹⁸⁾. そこで今回我々は, OCD の動物モデルである, マープル・ベ어링行動と 5-HT_{1A} 受容体との関係について検証した.

実験方法

2.1 動物

実験動物は、5-6週齢(体重25-35g)のICR系雄性マウス(日本SLC株式会社,静岡)を用いた。マウスは、プラスチックケージ(30×35×17cm)の中で群飼育し、室温 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 2\%$ および12時間の明暗サイクル(7:00 AM点灯)の実験室で飼育した。水および餌(CE-2,日本クレア株式会社,東京)は自由に摂取できるようにした。すべての実験は13~17時の間に同じ実験室で行われた。なお、実験動物の取り扱いについては、福岡大学動物実験委員会の取り扱い細則に準じた。

2.2 実験装置および実験方法

2.2.1 マーブル・ベーリング行動試験 (marble-burying behavior test)

実験装置は上方が開放された透明な箱(30×30×28cm)に、おがくず(BEST CHIP,九動)を深さ5cm程敷き、その上に直径1.5cmのガラス玉を25個使用し、均一な間隔に配置したものを使用した。また、その箱のすぐ上部に、放出赤外線検出型センサー(NS-AS01,Neuroscience Inc, Tokyo)を設置した(図1)。

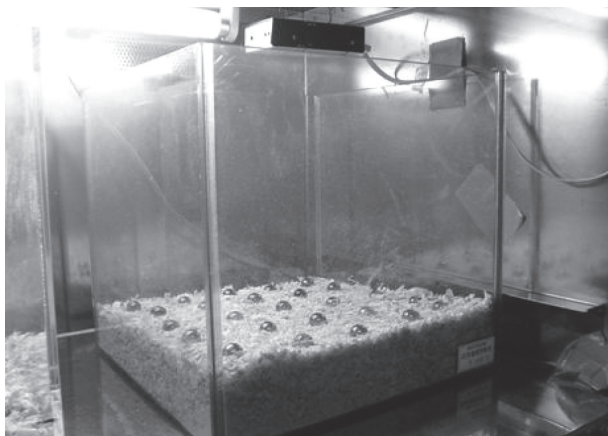


図1. マーブル・ベーリング行動試験装置。
深さ5cmのおがくずの上に、直径1.5cmのガラス玉を25個均等に配置し、箱の上部に、放出赤外線検出型センサーを設置した。

測定は実験開始前の60分前から、各マウスを実験室でアダプテーションした後、上記の透明な箱に移し、マーブル・ベーリング行動を30分間観測した。実験終了後、マウスを取り出し、おがくずに2/3以上覆い隠されたガラス玉をマーブル・ベーリング行動によりガラス玉が隠された数(number of buried marbles)として評価した。

また、マーブル・ベーリング行動中の30分間の運動量は放出赤外線検出型センサーから、インターフェイスを介してコンピューターに随時出力カウントを記録し、解析ソフト(マルチデジタル32ポートカウントシステム1.05.0002,(株)NMR)でマウスの運動量を解析し、全運動量(locomotor activity)として評価した。

2.2.2 カタレプシー試験 (catalepsy test)

カタレプシー試験では、薬物を投与した後、高さ5cmの水平な棒にマウスの前肢のみをかけさせ、この姿勢を保持する時間を測定した。この試験で30秒以上前肢が離れずに静止したものをカタレプシー陽性とした。

2.2.3 ロタロッド試験 (rota-rod test)

マウス用のロタロッド試験装置(Neuroscience Inc, Tokyo)は直径3cmのプラスチック製の棒で、この上にマウスを回転方向と逆に頭を乗せ、落下するまでの時間(Latency to fall; sec)を測定した。実験前日に回転速度を5回転/分のスピードで、120秒間、落下せず乗れるまで慣れさせた。実験当日は、薬物を投与した後、ロタロッド装置にマウスを乗せ、5回転/分のスピードのロタロッド上で120秒維持できなかったマウスの発現率を示した。

2.3 薬物

実験には、(±)-8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin hydrobromide (8-OH-DPAT, Sigma, USA), WAY-100635 (Sigma, USA), haloperidol (大日本住友製薬, Osaka), fluvoxamine (Solvay, Tokyo), paroxetine (GlaxoSmithKline, Tokyo), milnacipran (旭化成, Tokyo)を用いた。

8-OH-DPAT, WAY-100635 および haloperidol は、生理食塩水で調整し試験の30分前に腹腔内投与した。Fluvoxamine, paroxetine, および milnacipran, は、それぞれ精製水で調整し試験の1時間前に経口投与した。

2.4 統計処理

マーブル・ベーリング行動により隠されたガラス玉の数は、Kruskal-Wallis test と Mann-Whitney U-test を用い検定した。マウスの運動量は One-way analysis of variance (ANOVA) と Bonferroni test を用い検定した。ロタロッド試験は、t-test を用い検定した。

実験結果

3.1 5-HT_{1A} 受容体作動薬の作用

5-HT_{1A} 受容体完全作動薬である8-OH-DPATは、3mg/kgの用量でマーブル・ベーリング行動を抑制した

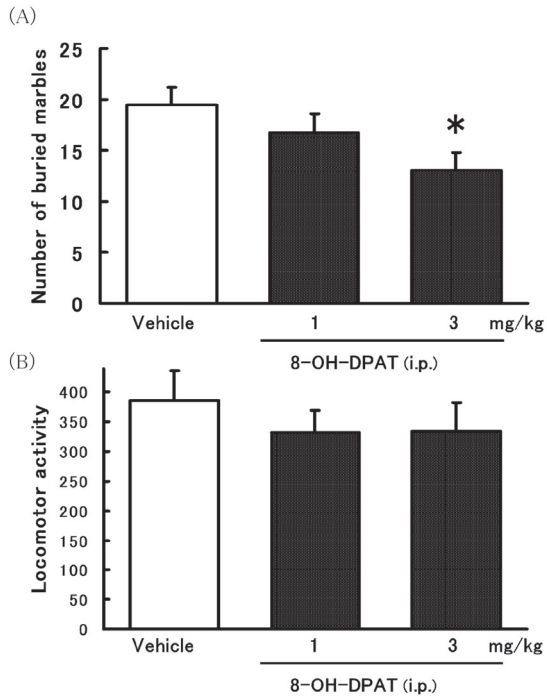


図 2. 8-OH-DPAT のマーブル・ベアリング行動に対する影響.
(A) ガラス玉が隠された数. (B) 全運動量. (n = 8-12, *P<0.05, vehicle vs 8-OH-DPAT, Mann-Whitney U-test).

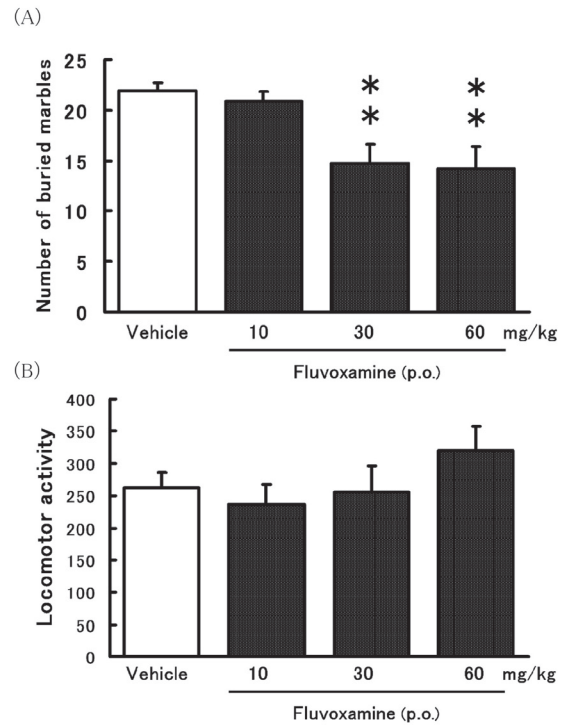


図 4. Fluvoxamine のマーブル・ベアリング行動に対する影響.
(A) ガラス玉が隠された数. (B) 全運動量. (n = 9-13, **P<0.01, vehicle vs fluvoxamine, Mann-Whitney U-test).

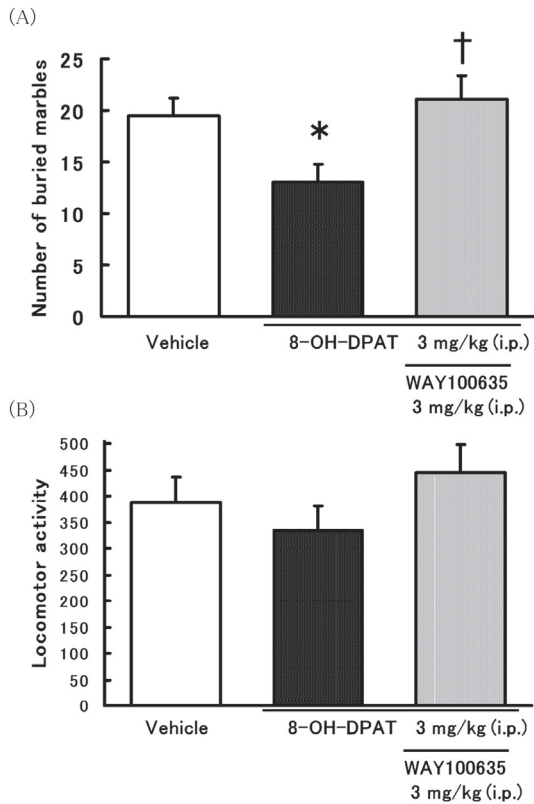


図 3. 8-OH-DPAT のマーブル・ベアリング行動抑制に対する WAY-100635 の拮抗作用.
(A) ガラス玉が隠された数. (B) 全運動量. (n = 8-12, *P<0.05, vehicle vs 8-OH-DPAT, †P<0.05, 8-OH-DPAT vs 8-OH-DPAT + WAY-100635, Mann-Whitney U-test).

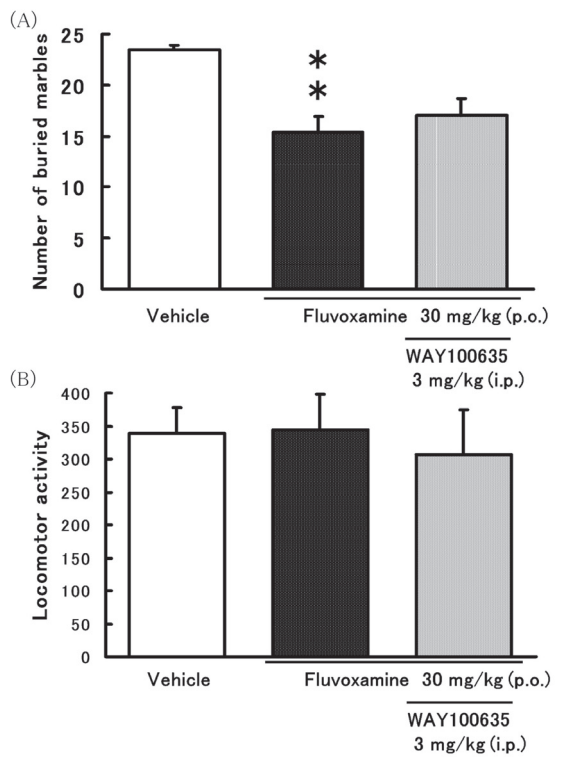


図 5. Fluvoxamine のマーブル・ベアリング行動抑制に対する WAY-100635 の拮抗作用.
(A) ガラス玉が隠された数. (B) 全運動量. (n = 8-12, **P<0.01, vehicle vs fluvoxamine, Mann-Whitney U-test).

が、全運動量には影響しなかった (図2)¹⁹⁾。さらに、この8-OH-DPAT (3 mg/kg) のマーブル・ベーリング行動に対する抑制作用は、5-HT_{1A}受容体遮断薬であるWAY-100635 (3 mg/kg) によって拮抗された (図3)¹⁹⁾。

3.2 SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) の作用

SSRIであるfluvoxamineは、30および60 mg/kgの用量で、全運動量に影響せず、マーブル・ベーリング行動を抑制した (図4)²⁰⁾。しかし、このfluvoxamine (30 mg/kg) のマーブル・ベーリング行動抑制作用は、5-HT_{1A}受容体遮断薬であるWAY-100635 (3 mg/kg) によって拮抗されなかった (図5)。一方、paroxetineは、1および3 mg/kgの用量で、全運動量に影響せず、マーブル・ベーリング行動を抑制した (図6)²⁰⁾。さらに、このparoxetine (1 mg/kg) のマーブル・ベーリング行動の抑制作用は、5-HT_{1A}受容体遮断薬であるWAY-100635 (3 mg/kg) によって拮抗された (図7)。

3.3 SNRI (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor) の作用

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) であるmilnacipranも、60 mg/kgの用量において有意にマーブル・ベーリング行動を抑制し、全運動量に影響しなかった (図8)²⁰⁾。しかし、milnacipran (60 mg/kg) のマーブル・ベーリング行動抑制作用は、WAY-100635 (3 mg/kg) によって拮抗されなかった (図9)。

3.4 Haloperidolの作用

Haloperidolは、0.1 mg/kgの用量でマーブル・ベーリング行動を抑制したが、同時に運動量の有意な低下がみられた (図10)²¹⁾。また、ロタロッド試験では36.4% (n=11) に協調運動の障害が観察された。

3.5 Haloperidolとfluvoxamineの併用作用

単独ではマーブル・ベーリング行動抑制作用に影響しなかったhaloperidol (0.01 mg/kg) の用量と、同じく影響しなかったfluvoxamine (10 mg/kg) の用量を併用したところ、有意にマーブル・ベーリング行動を抑制し、全運動量に影響しなかった (図11)。

考 察

(一部削除) 過去の研究では、臨床的にclomipramineがOCDに有効であることがはじめて報告されてから⁹⁾、1990年には米国で初めてOCDの治療薬として承認された。一方、動物モデルでもclomipramineがマーブル・ベー

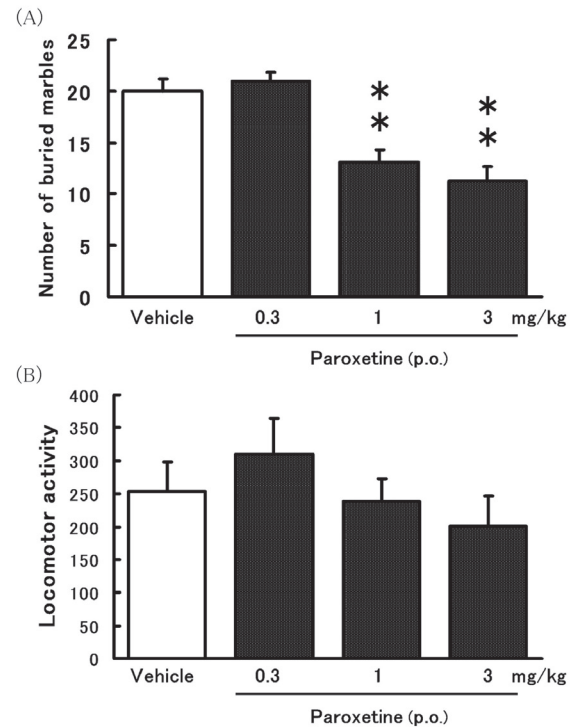


図6. Paroxetineのマーブル・ベーリング行動に対する影響。(A) ガラス玉が隠された数。(B) 全運動量。(n = 8-9, **P<0.01, vehicle vs paroxetine, Mann-Whitney U-test).

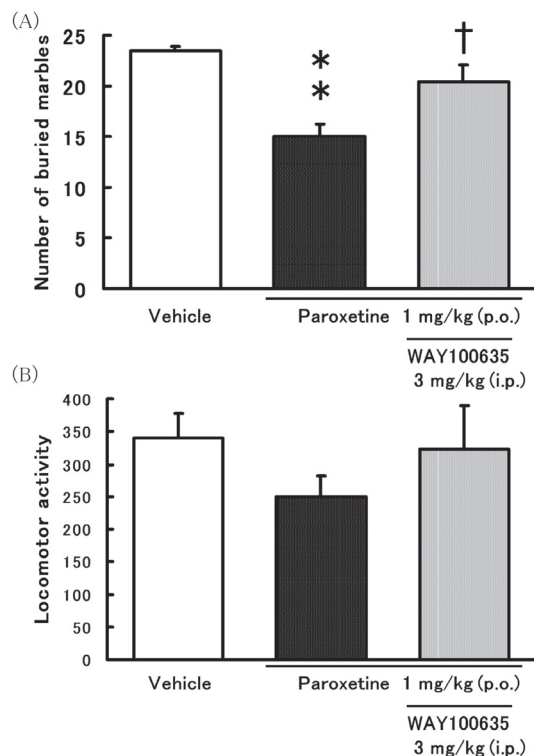


図7. Paroxetineのマーブル・ベーリング行動に対する影響。(A) ガラス玉が隠された数。(B) 全運動量。(n = 8-9, **P<0.01, vehicle vs paroxetine addition WAY100635, † P<0.05, paroxetine vs paroxetine + WAY-100635, Mann-Whitney U-test).

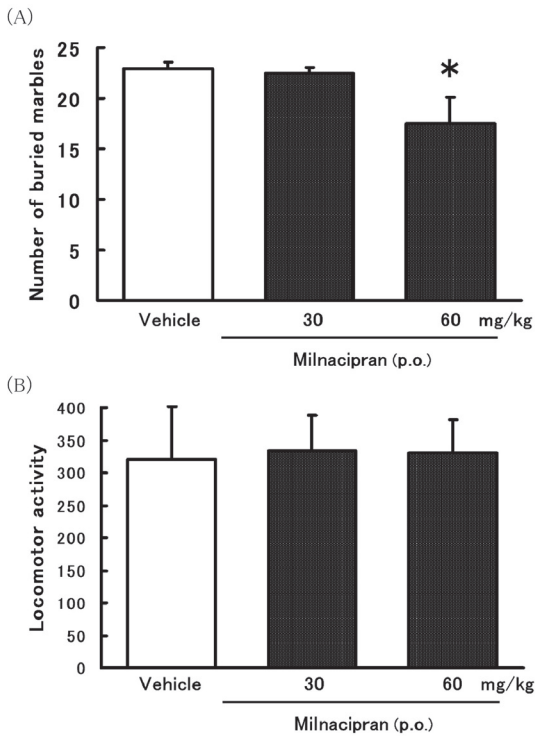


図 8. Milnacipran のマール・ベーリング行動に対する影響。(A) ガラス玉が隠された数。(B) は全運動量。(n = 8-9, *P<0.05, vehicle vs milnacipran, Mann-Whitney U-test).

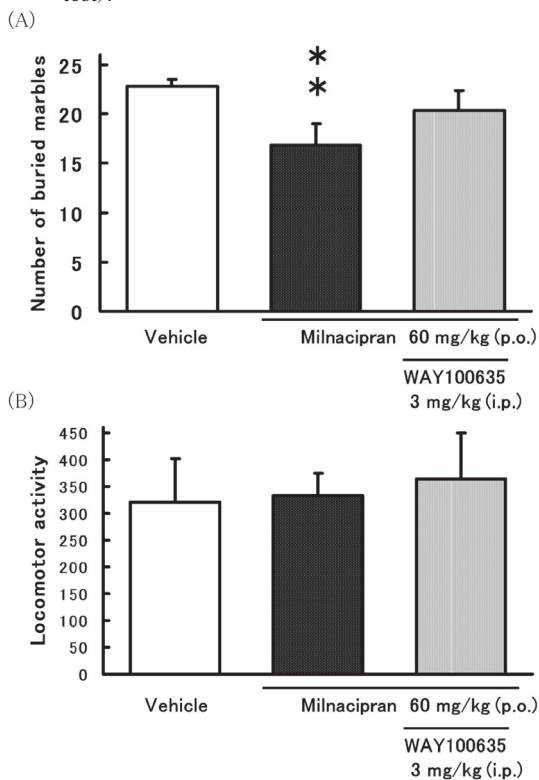


図 9. Milnacipran のマール・ベーリング行動抑制に対する WAY-100635 の拮抗作用。(A) ガラス玉が隠された数。(B) 全運動量。(n = 8-10, **P<0.01, vehicle vs milnacipran, Mann-Whitney U-test).

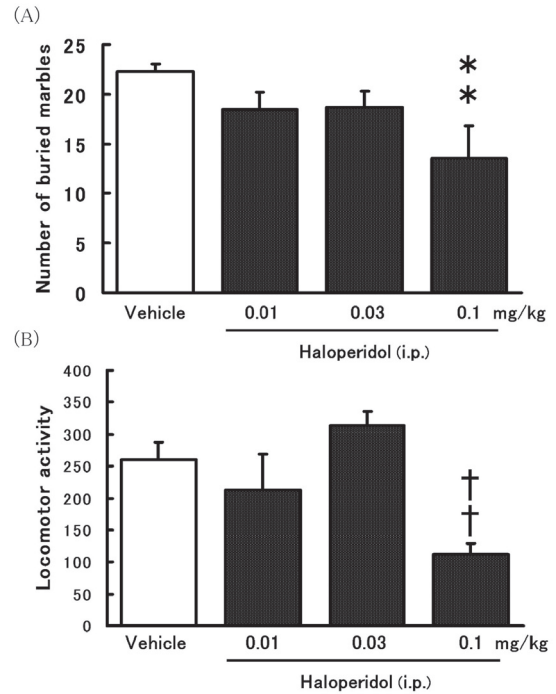


図 10. Haloperidol のマール・ベーリング行動に対する影響。(A) ガラス玉が隠された数。(B) 全運動量。(n = 7-11, **P<0.01, vehicle vs haloperidol, Mann-Whitney U-test, †P<0.01, vehicle vs haloperidol, Bonferroni test).

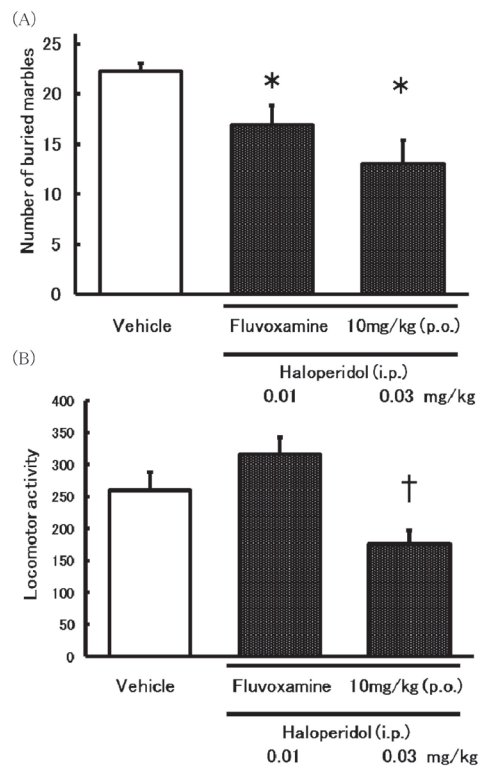


図 11. Fluvoxamine と haloperidol のマール・ベーリング行動に対する影響。(A) ガラス玉が隠された数。(B) 全運動量。(n = 8-11, *P<0.05, vehicle vs fluvoxamine addition haloperidol, Mann-Whitney U-test, †P<0.01, vehicle vs fluvoxamine addition haloperidol, Bonferroni test).

リング行動を抑制¹⁷⁾すると報告され、OCDが5-HTに注目されるように、マープル・ベーリング行動抑制も5-HTが注目された。その後さらに、5-HT_{1A}受容体との関連^{18) 22) 23)}について注目されるようになり、我々も、注目してきた^{19) 24)}。今回我々は、マープル・ベーリング行動と5-HT_{1A}受容体の関連について検証し、臨床的に新しい抗OCD薬として使用できる可能性を検討した。

まず、臨床的に用いることはないが、実験的に使用される、5-HT_{1A}完全作動薬である8-OH-DPATはマープル・ベーリング行動を抑制し、全運動量に影響しなかった¹⁹⁾。この結果は、Ichimaruら¹⁸⁾、Njung'eら²²⁾の報告と一致した。また、8-OH-DPATは5-HT_{1A}受容体完全作動薬であるが最近、5-HT₇受容体にも親和性をもつことが報告されている²⁵⁾。そこで、マープル・ベーリング行動の抑制が、5-HT_{1A}受容体を介しているかどうかを明らかにするため、5-HT_{1A}受容体遮断薬の作用を検討した。その結果、8-OH-DPATのマープル・ベーリング行動抑制作用は、5-HT_{1A}受容体遮断薬であるWAY-100635 (3 mg/kg) によって完全に拮抗された²⁰⁾。また、我々の別の研究でも、perospironeのマープル・ベーリング行動抑制作用は、5-HT_{1A}受容体が関与していることを報告した²¹⁾。以上のことから、5-HT_{1A}受容体はマープル・ベーリング行動抑制において重要な役割を有することが示唆された。

次に、すでに日本においてOCDの治療薬として承認されているfluvoxamineおよびparoxetineは選択的にセロトニンを阻害する作用 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) を持つ薬である。これらは、全運動量に影響することなく、マープル・ベーリング行動を抑制した²⁰⁾。これらのことは、Ichimaruら¹⁸⁾およびShinomiyaら²⁶⁾の報告と一致した。そこで、fluvoxamineおよびparoxetineのマープル・ベーリング行動抑制作用が5-HT_{1A}受容体を介しているかどうかを明らかにするため、5-HT_{1A}受容体遮断薬の作用を検討した。その結果、paroxetineのマープル・ベーリング行動抑制作用は、5-HT_{1A}受容体遮断薬であるWAY-100635 (3 mg/kg) によって完全に拮抗されたが、fluvoxamineのマープル・ベーリング行動抑制作用はWAY-100635 (3 mg/kg) によって拮抗されなかった。最近、paroxetineの作用はWAY-100635によって拮抗されることが報告されており²⁷⁾、今回の結果はこの報告と一致していたが、fluvoxamineのマープル・ベーリング行動抑制作用には5-HT_{1A}受容体以外の作用機序が関与しているものと考えられる。

ところで、このようなSSRIは、抗OCD薬でもあるが、一般的に抗うつ薬としても知られている。近年では、SSRIにならぶ抗うつ薬としてSNRIが注目されているが、現在まだ、SNRIは抗OCD薬としては承認さ

れていない。しかし一部の臨床報告では、治療抵抗性のOCDにSNRIであるvenlafaxineが有効であった²⁸⁾という報告もある。そこで今回我々は、SNRIとして本邦で使用されているmilnacipranのマープル・ベーリング行動に対する作用について検証した。その結果、milnacipranは運動量に影響することなく、マープル・ベーリング行動を特異的に抑制することが示唆された²⁹⁾。マープル・ベーリング行動におけるノルアドレナリン (NA) の作用について、NA選択的再取り込み阻害薬であるdesipramineがマープル・ベーリング行動を抑制しないこと²⁰⁾やマープル・ベーリング行動は5-HTの取り込みに作用する薬物に限定するモデルであるという報告³⁰⁾があることから、milnacipranのマープル・ベーリング行動が抑制されたことには、5-HTの関与が考えられる。しかしながら、milnacipranのマープル・ベーリング行動抑制作用は、WAY-100635 (3 mg/kg) によって拮抗されなかったことから、5-HT_{1A}受容体とは別の作用機序を介することが示唆された。

従来からOCDは難治な神経症として考えられており、しばしば経験的にhaloperidolが用いられた。我々の教室でも、西園ら³¹⁾により、症状や人格構造の特徴からOCDとhaloperidolの効果について報告がある。近年では、治療抵抗性のOCDに対する強化療法として抗精神病薬の有効性についての報告がある³²⁾³³⁾³⁴⁾。そこで、我々は、マープル・ベーリング行動に対する、抗精神病薬であるhaloperidolの作用を調べた。Haloperidolはマープル・ベーリング行動を抑制したが、全運動量の低下がみられた²¹⁾。抗精神病薬使用するとしばしば錐体外路症状などの障害がみられるため、この運動量低下が機能的な障害による鎮静かどうかについて検討した。その結果、haloperidol (0.1 mg/kg) のカタレプシー試験では障害がみられなかったが、ロタロッド試験において協調運動の障害 (36.4%) がみられた。したがって、haloperidolのマープル・ベーリング行動の抑制は協調運動の障害が関与している可能性が示され、強迫への効果は証明できなかった。そこで、強化療法として、全運動量に影響せず、単独では効果がない低用量のhaloperidolと低用量のfluvoxamineを併用し、マープル・ベーリング行動の抑制作用を調べたところ、有意にマープル・ベーリング行動を抑制し、全運動量に影響しなかった。このように、少量の抗精神病薬と少量のSSRIの併用は、お互いにそれぞれの効果を高めあうことで効果がみられ、我々の臨床体験と一致した。このように、臨床的には抗精神病薬の副作用が出現しやすいため高容量を使用できない治療抵抗性あるいは難治性のOCDに対する強化療法となりうる可能性が示された。

文 献

- 1) 中根允文, 岡崎祐二, 藤原妙子訳: ICD-10 精神および行動の障害- DCR 研究用診断基準. 医学書院 (東京), 1994. 神経症の一症例に.
- 2) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊之訳: DSM- IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院 (東京), 1996.
- 3) Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, Holzer CE 3rd, Leaf PJ, Orvaschel H, Anthony JC, Boyd JH, Burke JD, Jr Kramer M, et al: Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities. *Arch Gen Psychiatry* 41: 959-967, 1984.
- 4) 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊之訳: DSM- IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院 (東京), 1996.
- 5) 小此木啓吾訳: 強迫神経症の一症例に関する考察. フロイト著作集 9. pp. 213-282. 人文書院 (東京), 1983.
- 6) 下坂幸三ほか訳: 心的障害の精神分析に基づくリビドー発達試論. アーブラハム論文集. pp. 19-97, 岩崎学術出版社 (東京), 1993.
- 7) 中井久夫, 山口直彦, 松川周吾: 精神医学の臨床研究. みすず書房 (東京), 1983.
- 8) Freud A: Obsessional neurosis: a summary of psychoanalytic views as presented at the Congress. *Int J Psychoanal* 47:116-122, 1966.
- 9) Van Renynghe de Voxvrie: Use of anafranil (G 34586) in obsessive neuroses. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 68: 787-792, 1968.
- 10) Greist JH, Bandelow B, Hollander E, Marazziti D, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, Swinson RP, Zohar J; World Council of Anxiety : WCA recommendations for the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder in adults. *CNS Spectr* 8: 7-16, 2003.
- 11) Wilkie DM, MacLennan AJ, Pinel JP: Rat defensive behavior; burying noxious food. *J Exp Anal Behav* 31: 299-306, 1979.
- 12) Pinel JP, Gorzalka BB, Ladak F: Cadaverine and putrescine initiate the burial of dead conspecifics by rats. *Physiol Behav* 27: 819-824, 1981.
- 13) Treit D, Pinel JP, Fibiger HC: Conditioned defensive burying; a new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacol Biochem Behav* 15: 619-626, 1981.
- 14) Broekkamp CL, Rijk HW, Joly-Gelouin D, et al: Major tranquillizer can be distinguished from minor tranquillizer on the basis of effects on marble-burying and swim-induced grooming in mice. *Eur J Pharmacol* 126: 223-229, 1986.
- 15) Thomas A, Burant A, Bui N, Graham D, Yuva-Paylor LA, Paylor R: Marble burying reflects a repetitive and perseverative behavior more than novelty-induced anxiety. *Psychopharmacology*. 204: 361-373, 2009.
- 16) Broekkamp CL, Berendsen HH, Jenck F, et al: Animal models for anxiety and response to serotonergic drugs. *Psychopathology* 22: 2-12, 1989.
- 17) Njung'e K and Handley SL: Evaluation of marble-burying behavior as a model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 38: 63-67, 1991.
- 18) Ichimaru Y, Egawa T, Sawa A: 5-HT_{1A}-Receptor Subtype Mediates the Effect of Fluvoxamine, a Selective Serotonine Reuptake Inhibitor, on Marble-burying Behavior in Mice. *Jpn J Pharmacol* 68: 65-70, 1995.
- 19) 松下満彦, 江頭伸昭, 原田聡子, 奥野良子, 永井 宏, 千鳥正三, 内田直樹, 三島健一, 岩崎克典, 藤原道弘, 西村良二: 強迫性障害の動物モデル Marble-burying 行動におけるセロトニン 1A 受容体アゴニストの関与. *福岡大医紀* 33: 191-195, 2006.
- 20) 松下満彦, 江頭伸昭, 原田聡子, 奥野良子, 永井 宏, 千鳥正三, 三島健一, 岩崎克典, 藤原道弘, 西村良二: 強迫性障害の動物モデルである Marble-burying 行動の基礎的研究. *福岡大医紀* 32: 159-165, 2005.
- 21) Matsushita M, Egashira N, Harada S, Okuno R, Mishima K, Iwasaki K, Fujioka M, Nishimura R, Fujiwara M. Perospirone, a Novel Antipsychotic Drug, Inhibits Marble-Burying Behavior via 5-HT_{1A} Receptor in Mice: Implications for Obsessive-Compulsive Disorder. *J Pharmacol Sci*. 99: 154-156, 2005.
- 22) Abe M, Nakai H, Tabata R, Saito K, Egawa M: Effect of 5-[3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl] amino]propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242), a novel 5-HT_{1A}-receptor agonist, on aggressive behavior and marble burying behavior in mice. *Jpn J Pharmacol*. 76: 297-304, 1998.
- 23) Njung'e K, Handley SL. Effects of 5-HT uptake inhibitors, agonists and antagonists on the burying of harmless objects by mice; a putative test for anxiolytic agents. *Br J Pharmacol* 104: 105-112, 1991.
- 24) Egashira N, Yano A, Ishigami N, Mishima K, Iwasaki K, Fujioka M, Matsushita M, Nishimura R, Fujiwara M: Investigation of mechanisms mediating 8-OH-DPAT-induced impairment of spatial memory: involvement of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus in rats. *Brain Res*. 1069: 54-62, 2006.
- 25) Duncan MJ, Short J, Wheeler DL: Comparison of the effects of aging on 5-HT₇ and 5-HT_{1A} receptors in discrete regions of the circadian timing system in hamsters. *Brain Res* 829: 39-45, 1999.
- 26) Shinomiya K, Fujii Y, Sugimoto Y, Azuma N, Tokunaga S, Kitazumi K, Kamei C: Effect of paroxetine on marble-burying behavior in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 27: 685-687, 2005.
- 27) Casarotto PC, Gomes FV, Resstel LB, Guimarães FS: Cannabidiol inhibitory effect on marble-burying behaviour: involvement of CB1 receptors. *Behav Pharmacol*. 21: 353-358, 2010.
- 28) Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen A, Birnbaum M, Koran LM: Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 64: 546-550, 2003.
- 29) Sugimoto Y, Tagawa N, Kobayashi Y, Hotta Y, Yamada J: Effects of the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) milnacipran on marble burying behavior in mice. *Biol Pharm Bull*. 30: 2399-23401, 2007.
- 30) Borsini F, Podhorna J, Marazziti D: Do animal models of anxiety predict anxiolytic-like effects of antidepressants? *Psychopharmacology* 163: 121-141, 2002.
- 31) 西園昌久, 西村良二, 牛島定信, 皿田洋子: 抗精神病薬の作用から見た強迫症状の構造 (第2報). *精神薬療基金研究年* 11: 206-213, 1979.
- 32) McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH: Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*. 51: 302-308, 1994.
- 33) McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, Wasyluk S, Leckman JF, Price LH: Risperidone addition in fluvoxamine-

refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. J Clin Psychiatry. 56: 526-528, 1995.
34) Flament MF, Bisslerbe JC: Pharmacologic treatment of

obsessive-compulsive disorder: comparative studies. J Clin Psychiatry. 58: 18-22, 1997.
(平成 24. 1. 11 受付, 平成 24. 3. 8 受理)

