

学位論文題名

覚醒剤精神病の動物モデルにおける行動感作現象と
グルタミン酸放出との関連についての検討

学位論文内容の要旨

覚醒剤 (メタンフェタミン : METH) を慢性的に乱用すると次第に幻覚・妄想など統合失調症に類似した精神病状態が惹起され、一端症状が出現すると断薬後も再燃準備性が持続し、少量の覚醒剤の再使用などによって精神症状が容易に再燃する。覚醒剤精神病は幻覚・妄想との横断面での類似性と、再発、治療抵抗性との縦断面での類似性から、統合失調症の病態モデルとして重要である。一方、覚醒剤を実験動物に反復投与すると、急性薬理効果の増強効果が形成され、この効果は長期断薬後にも再現される。この現象は覚醒剤に対する行動感作と呼ばれている。動物における行動感作のメカニズムの研究は、覚醒剤精神病の病態理解に有益であるのみならず、統合失調症の発症過程、再発脆弱性のメカニズムの解明にも重要な示唆を与えるものと考えられる。これまで覚醒剤に対する行動感作の神経化学的な基盤の検討は、主にドパミン(DA)系を中心に行われてきたが、最近の研究でグルタミン酸(Glu)系、アセチルコリン系、GABA系神経伝達から成る神経回路網の可塑的変化が関与することが明らかにされた。

本研究では、METH投与によって遅発性に生じる細胞外Glu濃度の上昇の反復がMETHに対する行動感作の形成に関与するという仮説を立て、Glu放出抑制あるいは再取り込み促進能を有するMS-153を遅発性Glu濃度の上昇を抑制する目的でMETH投与後2時間後あるいは3時間後に実験動物に投与することでMETHに対する行動感作形成過程を阻止できるかを検討した。Wistar-King系雄性ラット(250~300g)を使用し、行動実験では薬物投与後の移所運動量を赤外線センサーを用いて10分毎に測定した。脳内微小透析法ではガイドカニューレを側坐核の表面に達するように固定し、先端より2mm露出させるよう透析プローブを挿入した。手術の24時間後から人工脳脊髄液を2 μ l/分の流速で灌流し、灌流開始の90分後から20分ごとに透析液を回収した。回収液は高速液体クロマトグラフィーに注入し、Glu、DAの細胞外濃度を測定した。

中等量のMETH(2.5 mg/kg)を隔日で5回投与し、14日間の断薬期間を置いた後に少量のMETH(1 mg/kg)を再投与すると少量のMETHに対する行動感作が形成されることが確認された。一方、毎回のMETH(2.5 mg/kg)投与後2時間または3時間の時点でMS-153を処置するとMETHに対する行動感作の獲得が阻止された。METH反復投与による行動感作形成過程における側坐核での細胞外GluおよびDA濃度変化の役割を検討する目的で、METH投与の2時間後にMS-153を投与する場合と3時間後に投与する場合のそれぞれについて、反復投与期間中の第1回目(1日目)投与時と第5回目(9日目)投与時における脳内微小透析実験を行った。1日目、9日目ともに側坐核での細胞外Glu濃度は

METH 投与後2時間ほどしてから、なだらかな増加を示したのに対し、DA 濃度はMETH 投与後40分から60分にピークとなる急峻な増加を示した。MS-153 は2時間後あるいは3時間後投与のいずれの場合も一時的にこの遅発性の Glu 増加を抑制したが、急峻な DA 濃度の増加は、MS-153 を2時間後、あるいは3時間後に処置する時点では、ほぼ基礎値に近いレベルにまで消褪し、MS-153はその後のDA濃度には変化を与えなかった。METH に対する行動感作の形成には、METH 投与による側坐核での Glu 濃度の遅発性の増加が持続することが必要であり、METH 反復投与中のDA濃度の上昇は直接には関与しない可能性が示唆された。

少量のMETH再投与による行動感作発現時の側坐核での細胞外 Glu 濃度およびDA濃度に関する検討を目的に、前述と同様のスケジュールで処置を行い、14日間の断薬期間において少量のMETH(1 mg/kg)を再投与した際の脳内微小透析法を行った。断薬前の中用量のMETH(2.5 mg/kg)の反復投与により行動感作が形成された群とMS-153 を後処置することで行動感作の形成が阻止された群とでは、少量のMETH(1 mg/kg)再投与による移所運動量には違いが生じたが、側坐核における両群間での細胞外 Glu 濃度およびDA濃度に差は見られなかった。このことから、側坐核における細胞外 Glu 濃度とDA濃度の増加はMETHに対する行動感作発現過程には直接的に関与しないと考えられた。

少量のMETH(1 mg/kg)急性投与による移所運動亢進に対するMS-153の効果を検討する目的で、ラットに前処置としてそれぞれ10, 25あるいは50 mg/kgのMS-153を投与し、20分後にMETH投与して行動量を測定した。少量のMETH急性投与による側坐核での細胞外 Glu 及びDAの濃度変化に対してMS-153(25 mg/kg)がいかなる直接的影響を与えるかを検討する目的で、前処置としてMS-153(25 mg/kg)を投与し、20分後にMETHを投与して、脳内微小透析法により前処置の前80分時点から340分時点まで透析液を回収した。MS-153をMETH(1 mg/kg)投与の20分前に処置することにより、METH急性投与による移所運動量増加は用量関連性に抑制された。MS-153投与はMETH急性投与による側坐核での細胞外 Glu 濃度に対して有意な変化を与えなかったが、DA濃度を有意に減少させた。これらのことからMS-153は、METHの移所運動発現効果とほぼ同様の経過をとる側坐核での急峻なDA濃度の増加を減弱させることで、METHの急性運動効果への減弱効果を発揮している可能性が示唆された。

以上より、覚醒剤に対する行動感作形成には覚醒剤反復投与時の側坐核における遅発性の Glu 濃度上昇の維持が重要な役割を果たしており、同部位での急峻なDA濃度の上昇は直接的には関与しない可能性があること、行動感作形成群への少量の覚醒剤再投与時における行動上の増強効果は、側坐核の細胞外 Glu およびDA濃度の変化によっては説明できないことが示唆された。また、少量の覚醒剤を急性投与した時の移所運動発現には側坐核のDAが関与しており、MS-153は覚醒剤投与の直前の処置により側坐核での細胞外 DA 濃度上昇を減弱させることで、移所運動発現の程度を減弱させた可能性があること、覚醒剤による細胞外 Glu 濃度の増加は反復投与による行動感作形成過程には関与しても、急性単回投与の際の行動発現には直接的な関与はしないことが示唆された。

動物実験の結果の臨床的意義を考える際には慎重であらねばならないが、今回の結果は覚醒剤精神病や統合失調症における再燃、再発脆弱性の形成や、治療抵抗性に至る過程に Glu 系神経伝達の亢進が関与し、この亢進を阻害しうる薬物が上記の問題の改善に寄与する可能性を示唆する点で興味深い。今後は Glu 放出以降のセカンドメッセンジャーや遺伝子の変化と神経可塑性などを念頭に置き、さらなる検討が必要である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司

副 査 教 授 本 間 研 一

副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学 位 論 文 題 名

覚醒剤精神病の動物モデルにおける行動感作現象と グルタミン酸放出との関連についての検討

覚醒剤精神病は幻覚・妄想との横断面での類似性と、再発、治療抵抗性との縦断面での類似性から、統合失調症の病態モデルとして重要である。一方、覚醒剤を実験動物に反復投与すると、急性薬理効果の増強効果が形成され、この効果は長期断薬後にも再現される。この現象は覚醒剤に対する行動感作と呼ばれている。動物における行動感作のメカニズムの研究は、覚醒剤精神病の病態理解に有益であるのみならず、統合失調症の発症過程、再発脆弱性のメカニズムの解明にも重要な示唆を与えるものと考えられる。

本研究では、脳内微小透析実験と行動実験を用い、覚醒剤に対する行動感作現象と側坐核における細胞外グルタミン酸およびドパミン濃度変化の関連について検討した。覚醒剤急性投与による移所運動亢進には主としてドパミンが関与し、グルタミン酸は直接的には関与しないこと、MS-153を毎回の覚醒剤反復投与の2時間後あるいは3時間後に投与することで側坐核の細胞外ドパミン濃度に影響を与えることなく同部位でのグルタミン酸の遅発性増加を抑制し、そのことが行動感作の形成を阻止したことから、行動感作の形成過程においてドパミンは直接的には関与せず、遅発性のグルタミン酸濃度の上昇の維持が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

質疑応答では、本間教授から細胞外グルタミン酸濃度が上昇する機序について、部分的なグルタミン酸神経伝達の抑制で行動感作の形成が抑制された理由について、半減期の短いMS-153のグルタミン酸の総分泌量に対する効果について質問があった。これに対して申請者は、覚醒剤投与により、グルタミン酸系神経伝達に抑制的に作用するドパミンD1レセプターの脱感作が起こることによってグルタミン酸濃度の上昇が起こる可能性が考えられること、行動感作の形成にはグルタミン酸神経伝達の持続的な刺激が必要である可能性があること、行動感作の形成にはグルタミン酸分泌の総量ではなく、濃度上昇時における経過が重要であると考えられることを回答した。次いで、吉岡教授から、グルタミン酸濃度増加の抑制とドパミン濃度増加の抑制との関連について、行動感作抑制の為の効果的なTime windowについて、ラットの移所運動量増加と人の統合失調症の関連について、側坐

核以外での変化について質問があった。これに対して申請者は、慢性投与実験において MS-153 を投与した際にはドパミン濃度増加は基礎値レベルまで消褪しており、ドパミン濃度変化を介してグルタミン酸濃度上昇が抑制されたとは考えにくいこと、MS-153 の効果的 Time window を確認する為にはさらなる検討が必要なこと、ラットの移所運動量と人の統合失調症の症状を直接結びつけることは出来ないが、両者ともドパミン神経伝達の亢進に基づくという共通点が確認されていること、今回の検討は側坐核以外では行っていないが、これまでの知見から単一の部位のみで行動感作の形成を説明することは困難であり、線条体は勿論、腹側被蓋野、内側前頭前野、海馬、扁桃体などを含めた神経回路網の可塑的变化が関与しているものと考えられることを回答した。

この論文は覚醒剤精神病および統合失調症の病態に遅発性のグルタミン酸濃度の上昇が深く関与し、その抑制が病態の慢性化、難治化を防ぐ可能性を示した点で高く評価される。今後、動物モデル研究の進歩と臨床知見の蓄積により、覚醒剤精神病および統合失調症の病態解明と治療がさらに進展することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院研究科における研鑽と併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。