

学 位 論 文 題 名

Methamphetamine 反復投与後のラットの行動と
脳内モノアミン系の変化
—とくに前シナプス性機序について—

学位論文内容の要旨

I. は じ め に

慢性覚醒剤中毒者の精神症状が妄想型の精神分裂病者の精神症状に酷似していることから、覚醒剤中毒精神病が精神分裂病の生物学的研究モデルとされてきた。覚醒剤（メトアンフェタミン：MAP）の急性投与によって生ずる精神症状は、実験動物にMAPを急性投与した場合の行動変化（移所運動量の増加、常同行動）と同じく、抗精神病薬によって特異的に拮抗される。しかしMAP乱用後にしばしば見られる残遺症状（被害関係妄想や情意の鈍麻など）に対しては抗精神病薬が奏功する場合は少ない。MAPの乱用（頻回、大量使用）によって脳内モノアミン系生合成酵素の活性や神経終末からの神経伝達物質の放出、再取り込みなどの前シナプス性機序に永続的な変化が生じ、抗精神病薬によるシナプス後受容体の遮断だけではその変化に拮抗できないためと思われる。乱用後長期間断薬し残遺症状がない場合でも、乱用時より少量の覚醒剤によって乱用時と同様の精神症状が出現することがある（逆耐性現象）。この現象は覚醒剤の代わりにストレス刺激や他の中枢神経刺激剤によっても起こり、精神分裂病の再発・再燃機序との類似性が指摘されて来た。逆耐性現象は実験動物においてもMAP反復投与後のMAP再投与に対する行動上の増感現象（行動感作）として認められる。したがって実験動物の行動感作と覚醒剤中毒精神病の逆耐性現象の背景には共通した中枢神経系

の変化が想定される。そこで覚醒剤中毒精神病の実験モデルを以下の様に作成し、断薬後の線条体モノアミン系のとくに前シナプス性機序の変化について検討した。

II. 対象と方法

250～300gのウイスター系雄性成熟ラットを使用した。実際の乱用状況に似せて、またモノアミンを枯渇させるような神経毒性を避けるためにMAPを隔日に漸増しながら反復投与した。MAPを1日に2回、1回量2.5、5、7.5、10mg/kgと順次増量し、1日おきに皮下投与してこれをMAP前処置群とした。対照群には生理的食塩水（生食：1ml/kg）を同一スケジュールで皮下投与した。

脳内透析法：MAPあるいは生食の最終投与後4～6日目に既報に従い麻酔下で透析チューブを線条体に挿入固定した。手術の24時間後（すなわち断薬5～7日目）からリンゲル液を透析チューブ内に流して線条体組織を灌流し透析液を20分毎に回収した。透析液の全量を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーに注入しモノアミンを測定した。各モノアミンとその代謝産物はMAPや生食投与前の基礎値に対する投与後の変化の割合で表示した。移所運動量はアニメックスのカウント数で、また常同行動は1～9の点数で20分毎に評価した。薬物は、①MAP5mg/kg、②DA受容体の特異的アゴニスト、アポモルフィン（APO）0.05～0.5mg/kgを皮下投与した。

受容体結合実験とチロシン水酸化酵素活性の測定：スピペロン結合により線条体D2受容体の B_{max} を、また中枢移行性のDOPA脱炭酸酵素阻害剤NSD-1015、100mg/kgを投与してDOPAの蓄積量からin vivoの線条体チロシン水酸化酵素活性を測定した。

III. 結果と考察

MAPを隔日漸増法で反復投与したMAP前処置群は、断薬数日後（5～7日）にMAPを再投与すると、対照群に比較して有意に常同行動の出現は早くしかも増強かつ持続しており、いわゆる行動上の増感現象を示し

た。また MAP 再投与による線条体での細胞外 DA 量の増加（これはシナプス間隙での DA 量の増加を反映していると考えられる）は MAP 前処置群が対照群を大幅に上回り、とくに常同行動の推移との間には両群ともそれぞれ有意な相関関係が認められた。常同行動の発現時にはシナプス間隙での DA が大幅に増加しており、DA の減少と共に常同行動も減少して移所運動量の増加が再び前景に現れたものと考えられた。常同行動の発現には線条体 DA 系が深く関与していると考えられ、本研究の結果もそれを支持するものであった。シナプス後 D2 受容体 B_{max} に両群で差がないことから主に前シナプス性機序の関与が想定された。

脳内透析法で得られる結果は神経伝達物質の放出や再取り込み、生合成、代謝といった前シナプス性機序の複合した状態を反映していると思われる。それゆえ DA の大量増加は主に次の 4 つの機序が複合して生じている可能性がある。① DA 自己受容体感受性低下による DA 放出抑制の低下、② 神経終末での DA 再取り込みの減少、③ DA 生合成亢進による “releasable DA pool” の増加、④ モノアミン酸化酵素（MAO）、カテコール O - メチル基転移酵素（COMT）など代謝酵素活性の低下などである。①は APO（0.05～0.5mg/kg）を投与して検討した。少量の APO（0.05mg/kg）が DA 自己受容体に優先的に作用しシナプス前 DA 自己受容体は DA 放出を抑制的に制御することが知られている。MAP 前処置群では対照群に比較して DA 減少の程度は有意に小さく、とくに 0.05mg/kg では投与前値以下への減少はなかった。両群とも行動上の変化は認められなかった。この結果はシナプス前 DA 自己受容体が MAP 前処置群では subsensitive になっていること示唆するものであろう。そのため MAP 刺激による DA の放出が亢進してシナプス間隙に DA が増加しても、自己受容体の刺激を介する DA 放出抑制が充分機能せず、一旦亢進した放出が持続しやすくなっていると考えられる。

②は MAP 投与後の DOPAC 減少が対照群に比べて MAP 前処置群の方が有意に大きく、再取り込みされた DA が MAO によって代謝される分の DOPAC の減少すなわち DA 再取り込みの減少が生じているかもしれない。DOPAC から COMT によって代謝される HVA は DOPAC の場合と同じ

結果であった。DOPACは生合成されたDAから、放出された分と貯蔵された分のDAを引いた残りのDA プラス再取り込みされた分のDAがMAOによって代謝されて生ずると考えられる。DOPACの減少がDOPACからHVAへの代謝が亢進したためとは考えにくい。DA神経終末ではMAPの反復投与によりDA再取り込み能が減少していると考えられる。

③はNSD1015投与後のDOPA蓄積量がMAP前処置群で有意に増加しており、チロシン水酸化酵素活性の亢進が示唆される。生合成酵素活性が亢進すれば、“releasable DA pool”が増加し、様々な放出刺激によって大量のDA放出がおりやすい状態にあると思われる。自己受容体感受性の低下による酵素活性の抑制が十分でないことも関係していると思われる。MAP投与によるセロトニン放出には両群の間に有意差はなかったが、セロトニンのMAOによる代謝産物である5HIAAは、DOPACの場合と同じくMAP前処置群で減少の程度が有意に大きかった。セロトニン系についても前シナプス性の持続的変化が示唆されたが、その意味は今後の検討課題と思われた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 山 下 格

副 査 教 授 田 代 邦 雄

副 査 教 授 斎 藤 秀 哉

覚醒剤（メトアンフェタミン：MAP）乱用後にしばしば見られる残遺症状（被害関係妄想など）が妄想型精神分裂病の精神症状と良く似ており、また乱用後長期間断薬しても比較的少量のMAPによって乱用時と同様の精神症状が出現する（逆耐性現象）。この現象は実験動物におけるMAP反復投与後のMAP再投与に対する行動上の増感現象（行動感作）に相当する。したがって行動感作と逆耐性現象の背景に共通した中枢神経系の変化が想定されるのでラットにMAPを反復投与し断薬後の脳内モノアミン系の神経化学的变化について脳内透析法で検討した。

対象と方法：ウイスター系雄性成熟ラットにMAPを順次増量し一日おきに皮下投与（2.5, 5, 7.5, 10mg/kg×2/day）をMAP群とし、対照群には生理的食塩水（生食：1ml/kg）を投与した。MAPあるいは生食の最終投与後4～6日目に透析チューブを線条体に挿入固定した。その24時間後からリンゲル液を透析チューブ内に流して線条体組織を灌流し透析液を20分毎に回収した。透析液中のモノアミンはHPLCで測定した。常同行動は1～9点で20分毎に評価した。透析液を回収しながらラットにMAP 5mg/kg, アポモルフィン（APO）0.05～0.5mg/kgを皮下投与した。線条体のD2受容体Bmaxをスピペロン結合により、チロシン水酸化酵素活性をNSD-1015を100mg/kg投与してDOPA蓄積量から測定した。

結果と考察：MAPを隔日漸増法で反復投与したMAP群は断薬数日後（5～7日）にMAPを再投与すると対照群に比較して常同行動は有意に増強し増感現象を示した。MAP再投与による線条体細胞外DA量の増加はMAP群が対照群を大幅に上回り常同行動と有意に関連していた。常同行動発現に線条体細胞外DA量の増加が関与していると考えられた。シナプス後D2受容体を介する機序はそのBmaxに両群で差がないことから少ないと考えられた。

細胞外DAの大量増加はDAの放出や再取り込み、生合成、代謝のバランスの破綻を意味し、① DA自己受容体感受性低下によりDA放出抑制の低下、② 神経終末でのDA再取り込みの減少、③ DA生合成亢進による“releasable DA pool”の増加、④ モノアミン代謝酵素活性の低下の結果と考えられる。

①は DA 自己受容体に選択的に作用する0.05mg/kgAPO を投与して検討した。MAP 群では対照群に比較して DA 減少の程度は有意に小さかった。これは MAP 群での DA 自己受容体低感受性状態を示すものであろう。そのため MAP によって細胞外 DA が増加しても、自己受容体を介する DA 放出抑制が充分機能していないと考えられた。②は MAP 投与後の DOPA 減少が対照群に比べて MAP 群の方が有意に大きかった。DOPAC は生合成された DA から放出された分と貯蔵された分を引いた残りの過剰生成された分の DA と再取り込みされた分の DA から代謝されて生じると考えられる。再取り込みされた DA から代謝される分の DOPAC の減少、すなわち DA 再取り込みの減少が生じているかもしれない。③は DOPA 脱炭酸酵素阻害剤 NSD1015投与後の DOPA 蓄積量が MAP 群で有意に増加しており、チロシン水酸化酵素活性の亢進が示唆された。DA 生合成酵素活性が亢進すれば、“releasable DA pool”が増加し、様々な放出刺激によって大量の DA 放出がおこりやすい状態にあると思われる。一部には DA 自己受容体感受性の低下により生合成酵素活性の抑制が十分でないことも関係していると思われる。

MAP 再投与によるセロトニン放出には両群の間に有為差はなかったが、セロトニンの代謝産物である 5 HIAA は、DOPAC の場合と同じく MAP 群で減少の程度が有意に大きかった。セロトニン系についても前シナプス性の持続的変化が示唆された。

結語：(1) MAP 前処置群では MAP の再投与に対して行動上の増感現象を示し、しかもそれが DA 放出の亢進と再取り込みの減少という前シナプス性の神経化学的変化と密接な関係を有していることが示唆された。

(2) セロトニン系にも断薬後に持続する前シナプス性の変化が認められた。

(3) これらの結果は慢性覚醒剤精神病の病態生理の反映と考えられた。

質疑応答：問；ここでいう常同行動とは何をさすか？

答；本研究では licking biting を常同行動とした。

問；MPTP、6-OHDA で DA ニューロンを破壊すると APO 刺激ではどうなるか？

答；種々報告されているが、denervation, supersensitivity により DA アゴニストの投与に対して常同行動は増強されて生ずる。