

学位論文題名

精神分裂病様症状発現薬 Phencyclidine の
薬理作用に関する研究

学位論文内容の要旨

Phencyclidine (PCP) は、乱用者に精神分裂病様症状を惹起し、分裂病患者の病状を増悪させる。したがって、この薬物の作用機序の解明は、精神分裂病の病態理解にも通じる重要な課題である。本研究は、PCP の薬理作用を検討し、精神症状発現機序を考察することを目的としている。現在のところ PCP の向精神作用のメカニズムの詳細は不明であるが、同薬物は dopamine (DA) の取り込みを阻害して間接的 DA 作動薬として働くこと、および N-methyl - D - aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体の非競合的拮抗薬として作用することが知られている。本研究では、PCP のこの 2 つの性質を同一実験系で比較検討するべく、ラット線条体切片を灌流し、自発性および NMDA 誘発性 DA 遊出に対する PCP の影響を調べた。

実験には、Wistar - King 雄性ラット (250 - 300 g) を用いた。断頭後、すみやかに脳を取り出し、氷上において、brain cutting block を用いて、厚さ 2.0 mm の線条体を含む冠状面を切り出した。これを McIlwain tissue chopper で 500 μ m 厚にスライスし、約 10 片の線条体切片を、内容積約 100 μ l の chamber に封入した。酸素 95%、二酸化炭素 5% の混合ガスで飽和したマグネシウムイオンを含まない Krebs 緩衝液を、0.5 ml/min の流速で、37°C の恒温槽中において灌流した。基礎遊出量を観察後、PCP を添加した Krebs 緩衝液に切り換えて、DA 遊出反応の変化を測定した。NMDA 誘発性 DA 遊出に対する PCP の影響を調べる実験では、PCP を含有する緩衝液で 30 分間灌流した後、PCP と NMDA の両者を含む緩衝液に切り換えた。灌流液中に遊出される DA および 3, 4-dihydroxy - phenylacetic acid (DOPAC) は、アルミナ抽出し、電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーによって定量した。基礎遊出量に対する薬物添加後の反応遊出量の比を取り、分散分析と Student Newman-Keuls test を用いて統計解析した。

その結果、1 μ M 以上の濃度の PCP 存在下において、濃度依存性に灌流液中の DA 量すなわち DA の自発性遊出量の増加が認められた。すなわち PCP の間接的 DA 作動作用は 1 μ M 以

上の濃度で発現されたとすることができる。また DA 同様に DOPAC の自発性遊出も $1 \mu\text{M}$ 以上の PCP 濃度において増加していた。DOPAC の増加は、DA の合成の促進を反映している可能性がある。一方 NMDA は、線条体切片から DA の遊出を促進した。先の検討で、この効果は Mg^{2+} 存在下で消失し、NMDA の競合的拮抗薬および非競合的拮抗薬はこれを抑制すること、さらに NMDA 受容体アロステリック調節部位の拮抗薬もこれを抑制することを明らかにしている。これらの所見は、DA の放出が NMDA 受容体によって調節されていることを示している。本研究では、この DA 遊出反応を、NMDA 受容体機能の生化学的指標として用い、PCP の NMDA 受容体拮抗薬としての性質を調べた。その結果、PCP は濃度依存性に NMDA 誘発性 DA 遊出を抑制することが判明した。この効果は $0.1 \mu\text{M}$ という低濃度においても有意であった。抑制の様式は非競合的であり、 IC_{50} は 280nM であった。

以上の結果は、ラット線条体 DA 神経終末からの DA の放出過程に対し、PCP が方向の異なる 2 つの作用を有することを示している。すなわち、PCP は間接的 DA 作動薬として DA のシナプス間隙内濃度を上昇させる一方で、DA 神経終末上の NMDA 受容体刺激によって生じる DA の放出は抑制する。NMDA 誘発性の DA 遊出に対する PCP の抑制効果は、自発性の遊出には影響を与えない低い濃度においても発現されるので、PCP は低濃度では NMDA 受容体活性化の阻害を通して DA の遊出には抑制的に働き、濃度が高くなると間接的 DA 作動作用が加わって、DA のシナプス間隙濃度を高めると推定される。NMDA 誘発性の DA 遊出に対する PCP の抑制様式が非競合的であり、 IC_{50} が 280nM であったことは、受容体結合実験の報告と一致している。

ここで得られた PCP の DA 神経終末における二重の作用が、PCP の向精神作用にどのような関与しているかは不明である。しかしこの結果は、PCP が比較的弱い間接的 DA 作動薬であると同時に、強い非競合的 NMDA 拮抗薬として作用することを同一実験系において明示している。すなわち PCP の向精神作用や動物の行動への効果は、低濃度では NMDA 阻害作用によって生じ、濃度が高くなると間接的 DA 作動作用が加わって発現することを示唆している。正常人における精神病症状惹起作用や分裂病患者における症状の増悪は、少量の PCP の単回注射でも生じるとされる。したがって、PCP の精神分裂病症状発現は、NMDA 受容体に対する作用に基づいている推定される。

PCP によって出現する精神分裂病様症状の発現機序が NMDA 受容体遮断にあることを示唆する今回の結果は、精神分裂病の生物学的基盤を考える上でも興味深い。今後精神分裂病における NMDA 受容体機能やグルタミン酸神経伝達異常の可能性を検討する必要があるだろう。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 山 下 格
副 査 教 授 斎 藤 秀 哉
副 査 教 授 菅 野 盛 夫

Phencyclidine (PCP) は、乱用者に精神分裂病様症状を惹起し、分裂病患者の病状を増悪させる。したがって、この薬物の作用機序の解明は、精神分裂病の病態理解にも通じる重要な課題である。本研究は、PCP の薬理作用を検討し、精神症状発現機序を考察することを目的としている。現在のところ PCP の向精神作用のメカニズムの詳細は不明であるが、同薬物は dopamine (DA) の取り込みを阻害して間接的 DA 作動薬として働くこと、および N-methyl - D - aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体の非競合的拮抗薬として作用することが知られている。本研究では、PCP のこの 2 つの性質を同一実験系で比較検討するべく、ラット線条体切片を灌流し、自発性および NMDA 誘発性 DA 遊出に対する PCP の影響を調べた。

実験には、Wistar - King 雄性ラット (250 - 300 g) を用いた。断頭後、すみやかに脳を取り出し、約 10 片の線条体切片 ($2.0 \times 0.5 \times 0.5$ mm) を、内容積約 100μ l の chamber に封入し、 37°C の Krebs 緩衝液を、 $0.5 \text{ ml} / \text{min}$ の流速で灌流した。緩衝液に PCP や NMDA を添加してそれらの薬物が DA 遊出に与える影響を調べた。灌流液中に遊出される DA は、電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーによって定量した。基礎遊出量に対する薬物添加後の反応遊出量の比を取り、分散分析と Student Newman - Keuls test を用いて統計解析した。

その結果、 $1 \mu\text{M}$ 以上の濃度の PCP 存在下において、濃度依存性に灌流液中の DA 量すなわち DA の自発性遊出量の増加が認められた。すなわち PCP の間接的 DA 作動作用は $1 \mu\text{M}$ 以上の濃度で発現されたと言ふことができる。一方 NMDA は、線条体切片から DA の遊出を促進した。予備的研究で、この効果は Mg^{2+} 存在下で消失し、NMDA の競合的あるいは非競合的拮抗薬はこれを抑制すること、さらに NMDA 受容体アロステリック調節部位の拮抗薬もこれを抑制することを明らかにしている。したがってこの DA 遊出反応は NMDA 受容体の薬理学的プロフィールをよく表現していると言える。本研究では、この反応を、NMDA 受容体機能の生化学的指標として用い、PCP の NMDA 受容体拮抗薬としての性質を調べた。その結果、PCP は濃度依存性に NMDA 誘発性 DA 遊出を抑制することが判明した。この効果は $0.1 \mu\text{M}$ という低濃度においても有意であった。抑制の様式は非競合的であり、 IC_{50} は 280 nM であった。

以上の結果から、PCPは低濃度ではNMDA受容体活性化の阻害を通してDAの遊出には抑制的に働き、濃度が高くなると間接的DA作動作用が加わって、DAのシナプス間隙濃度を高めると推定される。このようなDA神経終末における二重の作用が、PCPの向精神作用にどのように関与しているかは不明である。しかしこの結果は、PCPが比較的弱い間接的DA作動薬であると同時に、強い非競合的NMDA拮抗薬として作用することを同一実験系において明示している。すなわちPCPの向精神作用は、低濃度ではNMDA阻害作用によって生じ、濃度が高くなると間接的DA作動作用が加わって発現することを示唆している。正常人における精神病症状惹起作用や分裂病患者における症状の増悪は、少量のPCPの単回注射でも生じるとされる。したがって、PCPの精神症状発現は、NMDA受容体に対する作用に基づいていると推定される。

PCPによって出現する精神症状は幻覚妄想にとどまらず感情の平板化、思考障害、現実感の喪失にまで及び精神分裂病の病像の全体に近似する。この症状の発現機序がNMDA受容体遮断にあることを示す本研究の結果は、精神分裂病の生物学的基盤としてNMDA受容体神経伝達低下を想定できる可能性を示唆している。

以上の発表に際し斎藤秀哉教授より4点質問を受け回答した。(1)少量PCPによるDA放出抑制が精神症状につながるのか、NMDA阻害によるカチオンの流入減少が関係あるのか。—シナプス後膜における後者の作用が重要と考える。(2)DA再取り込み阻害能は関係あるか。—作用濃度からみてNMDA阻害作用がより強く関連していると思う。(3)選択的NMDA阻害薬MK-801には精神症状はあるのか。—報告されている。しかし病像の詳細については明確ではない。(4)In vivo dialysisは用いないのか。—用いているが、本研究の目的には Mg^{2+} の影響を制御できるin vitroの実験の方が適切であった。

本研究は、乱用により精神分裂病様症状をきたすPhencyclidineの薬理作用を検討し、NMDA受容体を介するグルタミン酸系の関与を推定したもので、従来のドーパミン仮説に加えて、精神分裂病の病態の理解に寄与するところが大きく、博士の学位に値するものと判定された。