

学 位 論 文 題 名

覚醒剤精神病の実験的研究

- Methamphetamine 神経毒性におけるグルタミン酸および一酸化窒素の関与 -

学位論文内容の要旨

覚醒剤(methamphetamine:MA)を長期間乱用すると次第に幻覚妄想状態などの精神分裂病に類似した精神症状が出現し、一旦出現すると薬物休止後も再燃準備性が持続し、少量のMA再使用や情動ストレス、環境変化などによって精神症状が再燃することが知られている。このような精神分裂病の幻覚妄想状態との横断面での類似性と、再燃、治療抵抗性との縦断面での類似性ことから、覚醒剤精神病は精神分裂病の病態モデルとして注目されている。

一方、MAを実験動物に反復投与すると移所運動増強作用や常同行動惹起作用が次第に増強するという行動感作が形成される。この現象は休薬後にも長期間持続し、MA再投与のみならずcocaineなどの精神刺激薬や非特異的なストレスに対しても交差過敏性を示す。このような類似性から、覚醒剤に対する行動感作のメカニズムの研究は覚醒剤精神病の解明に有用であり、さらには精神分裂病の病態研究にも資するところが大きい。

覚醒剤による病態モデルにはこのような行動感作モデルの他に、MAを大量投与した際にdopamine(DA)系およびserotonin (5-HT)系神経終末に生じる非可逆的神経毒性を検討する神経毒性モデルがある。神経終末でのDAとその代謝産物、5-HTとその代謝産物の組織含量の非可逆的減少を指標にして神経毒性効果を評価することは一般に認められているが、MA大量投与によるDA系神経毒性は線条体に限局して出現し、5-HT系神経毒性にはこのような限局性は認められない。このDA毒性の部位特異性のメカニズムは不明である。従来、神経毒性モデルは覚醒剤モデルとしては不当に軽視されがちであったが、覚醒剤精神病の遷延性、治療抵抗性や、いわゆる「かため射ち」、「追い射ち」と称する乱用者の使用状況を考慮すると重要な研究対象であると考えられる。本研究では、高用量MAによって発現する神経毒性におけるGlutamate(Glu)系神経伝達の関与のさらに直接的な証拠を得るために、線条体および側坐核の2部位でのGlu放出について脳内透析法を用いて検討した。さらに、GluによるNMDA受容体刺激により一酸化窒素(nitric oxide:NO)が産生されるという事実を考慮に入れ、NO産生と神経毒性との関連についても検討を加えた。

まず初めに、高用量methamphetamine (MA:5mg/kg,皮下注、2時間毎、計4回)の投与がDA、DOPAC、5-HIAAおよびGluの細胞外濃度に与える影響を脳内透析法を用いて、線条体と側坐核の2部位で検討した。その結果、高用量MAにより細胞外DA濃度の著明な増加、細胞外DOPACおよび5-HIAA濃度の減少が線条体と側坐核の両部位で認められた。細胞外DA濃度増強の程度には線条体と側坐核において差を認めなかった。細胞

外Glu濃度の遅延性増加は線条体のみで認め、側坐核では認めなかった。DA,DOPACおよびHVAの組織含量の減少は線条体に局限して出現したが、5-HTと5-HIAAの含量減少は線条体と側坐核の両部位で認められた。これらは、DA放出の著明な増加は、MAによる線条体に局限したDA神経毒性とは直接的に関連しないことを示唆する。線条体に局限して出現した細胞外Glu濃度の増加が、このDA神経毒性と関連している可能性がある。しかしながら、5-HT神経毒性が線条体と同様に認められる側坐核では細胞外Glu濃度の増加がみられなかったことから、MAによる5-HT神経毒性にはGlu放出増強は直接的には関与していないように思われた。

NOは最近、新しいタイプの神経伝達物質として注目されている。NOはNO合成酵素(nitric oxide synthase, NOS)により生成される気体で、窒素原子の最外殻電子軌道に不対電子を有する低分子のラジカルである。NOSは常時存在する構造型(constitutive NOS: cNOS)と誘導型(inducible NOS: iNOS)に大別される。cNOSにはニューロンに存在するnNOSと血管内皮に存在するendothelial NOS(eNOS)がある。脳ではニューロンがnNOS, グリアがiNOS, 血管内皮がeNOSを持つ。さらに海馬の錐体細胞がeNOSを持つ。脳内NOS活性は小脳で最も高く、大脳皮質、海馬、線条体がこれに次ぐ。脳内のiNOSはlipopoly-saccharide(LPS), サイトカインなどの刺激によりグリア細胞内で誘導される。ニューロンのnNOSはGluによるNMDA受容体活性化により細胞内に流入した Ca^{2+} とCaMとの結合で形成される Ca^{2+} /CaMによって活性化され、l-arginineをl-citrullineに代謝する過程でNOを産生する。NOは中枢神経系において、神経毒性と神経可塑性に密接に関連する。そこで本研究では次に、GluによるNMDA受容体活性化とNO産生の密接な関連を考慮に入れ、MAによるDAあるいは5-HT神経毒性がNO産生を介しているかを明らかにするために、NO合成酵素阻害薬の一つであるN ω -nitro-L-arginine methyl ester(LNAME)がMAによる神経終末でのDA、5-HTおよびこれらの代謝産物の組織含量の減少に与える影響について検討した。その結果、LNAME (30mg/kg, ip, x2)はMAによる線条体限局的DA,DOPACおよびHVAの組織含量減少の程度を減弱させたが、線条体および側坐核での5-HT含量減少には影響しなかった。これらは、NO産生がMAによる線条体に局限したDA神経毒性と関連することを示唆する。

以上より、本研究の結果は、高用量MAによるDA神経毒性にGlu神経伝達の活性化およびこれに引き続くNO産生が密接に関連していることを示唆する。しかし、cNOSあるいはiNOSのどちらにより産生されるNOが主体であるかの追求は今後の課題である。さらに最近、NOがneuro-destructiveにもneuro-protectiveにも働くことが明らかにされ、脳虚血モデルを使ってこのNOの二面性についての検討が進められている。MA神経毒性におけるこのようなNOの二面性の可能性も興味深い。今後、NO産生量の直接的あるいは間接的測定法を用いて、覚醒剤の病態モデルにおけるNOの役割をさらに明確にしたい。

我々はこれまでに、NOが、覚醒剤に対する行動感作に調節的役割を持つ可能性を報告し、さらに本研究では、NOの覚醒剤による神経毒性への関与を明らかにした。覚醒剤精神病の再燃性、遅延性および治療抵抗性と覚醒剤の行動感作モデルおよび神経毒性モデルとの類似を考えると、これらのモデルにおけるNOの関与を明らかにすることは、覚醒剤精神病の病態解明に有用であり、さらには、精神分裂病の病態解明にも資するところが大きいと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司

副 査 教 授 菅 野 盛 夫

副 査 教 授 野 村 靖 幸 (薬学研究科)

学 位 論 文 題 名

覚醒剤精神病の実験的研究

- Methamphetamine 神経毒性におけるグルタミン酸および一酸化窒素の関与 -

覚醒剤(methamphetamine:MA)を長期間乱用すると次第に幻覚妄想状態などの精神分裂病に類似した精神症状が出現し、一旦出現すると薬物休止後も再燃準備性が持続し、少量のMA再使用や情動ストレス、環境変化などによって精神症状が再燃することが知られている。このような精神分裂病の幻覚妄想状態との横断面での類似性と、再燃、治療抵抗性との縦断面での類似性ことから、覚醒剤精神病は精神分裂病の病態モデルとして注目されている。

覚醒剤精神病の病態モデルには、MAを実験動物に反復投与すると移所運動増強作用や常同行動惹起作用が次第に増強するという行動感作モデルと、MAを大量投与した際にdopamine(DA)系およびserotonin (5-HT)系神経終末に非可逆的神経毒性を生じるという神経毒性モデルとがある。神経毒性モデルは、覚醒剤精神病の遷延性、治療抵抗性や、いわゆる「かため射ち」、「追い射ち」と称する乱用者の使用状況を考慮すると重要な研究対象である。MA大量投与によるDA系神経毒性は線条体に局限して出現し、5-HT系神経毒性にはこのような限局性は認められない。このDA毒性の部位特異性のメカニズムは不明である。本研究では、高用量MAによって発現する神経毒性におけるGlutamate(Glu)系神経伝達の関与の直接的な証拠を得るために、線条体および側坐核の2部位でのGlu放出について脳内透析法を用いて検討した。さらに、GluによるNMDA受容体刺激により一酸化窒素(nitric oxide:NO)が産生されるという事実を考慮に入れ、NO産生と神経毒性との関連についても検討を加えた。

その結果、高用量MA(MA:5mg/kg,皮下注、2時間毎、計4回)により細胞外DA濃度の著明な増加、細胞外DOPACおよび5-HIAA濃度の減少が線条体と側坐核の両部位で認められた。細胞外DA濃度増強の程度には線条体と側坐核において差を認めなかった。細胞外Glu濃度の遅延性増加は線条体のみで認め、側坐核では認めなかった。DA,DOPACおよびHVAの組織含量の減少は線条体に局限して出現したが、5-HTと5-HIAAの含量減少は線条体と側坐核の両部位で認められた。これらは、DA放出の著明な増加は、MAによる線条体に局限したDA神経毒性とは直接的に関連しないことを示唆する。線条体に局限して出現した細胞外Glu濃度の増加が、このDA神経毒性と関連している可能性がある。しかしながら、5-HT神経毒性が線条体と同様に認められる側坐核では細胞外Glu濃度の増

加がみられなかったことから、MAによる5-HT神経毒性にはGlu放出増強は直接的には関与していないように思われた。

NOは最近、新しいタイプの神経伝達物質として注目されている。NOはNO合成酵素(nitric oxide synthase, NOS)により生成される気体で、窒素原子の最外殻電子軌道に不対電子を有する低分子のラジカルであり、中枢神経系において、神経毒性と神経可塑性に密接に関連する。そこで本研究では次に、GluによるNMDA受容体活性化とNO産生の密接な関連を考慮に入れ、MAによるDAあるいは5-HT神経毒性がNO産生を介しているかを明らかにするために、NO合成酵素阻害薬の一つであるN ω -nitro-L-arginine methyl ester(LNAME)がMAによる神経終末でのDA、5-HTおよびこれらの代謝産物の組織含量の減少に与える影響について検討した。

その結果、LNAME (30mg/kg, ip, x2)はMAによる線条体限局のDA, DOPACおよびHVAの組織含量減少の程度を減弱させたが、線条体および側坐核での5-HT含量減少には影響しなかった。これらは、NO産生がMAによる線条体に限局したDA神経毒性と関連することを示唆する。

公開発表は約20名の聴衆の前で行われ、副査の菅野教授より、DA神経毒性の時間経過、DA神経毒性の組織学的所見、NO合成酵素ノックアウトマウスにおいて予想される現象などについて質問があった。野村教授からは、NMDA受容体遮断薬のMA神経毒性への影響、MA神経毒性発現時のD-serineの挙動、NOがMAによるDA放出を調節する可能性などについて質問があった。これらの質問に対して、申請者は概ね妥当な回答を行なった。

本研究の結果は、高用量MAによるDA神経毒性にGlu神経伝達の活性化およびこれに引き続くNO産生が密接に関連していることを明らかにしたものである。今後、NO産生量の直接的あるいは間接的測定法を用いることにより、覚醒剤の病態モデルにおけるNOの役割をさらに明確に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、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。