

学位論文題名

統合失調症の治療抵抗性への進展過程および

その防止メカニズムについての実験的検討

～精神刺激薬モデルの観点から～

学位論文内容の要旨

統合失調症では幻覚や妄想などの出現以前に、抑うつや不眠などが続く発病前段階が存在する。多くの統合失調症患者では思春期以降になって幻覚や妄想が顕在化し、この時点で抗精神病薬の服用を開始する。初発時には、治療を開始すると数週から数ヶ月で多くの患者が寛解する。しかし、再燃・再発を繰り返すと薬剤への反応性は低下し、寛解レベルの低下や認知機能障害の進行などが起こることがある。

ヒトにおいて、methamphetamine (METH) などのドーパミン放出亢進を主作用とする精神刺激薬の乱用によって幻覚や妄想が誘発される。一度これらの症状が出現すると、一定期間薬物の使用を中止しても、些細なストレスさえも幻覚や妄想の再発誘因となる。また METH によって誘発される幻覚や妄想に対してはドーパミン D_2 受容体遮断が有効である。一方ラットに METH を投与すると移所運動量が増加する。処置を反復すると次第に移所運動量は増強し、十分な断薬期間後であってもほぼ永続的に感受性は亢進する。この現象は行動感作現象と呼ばれる。METH の行動感作現象の発現過程は定型抗精神病薬によって阻止できる。以上から、覚醒剤動物モデルは統合失調症の再燃・再発脆弱性モデルと位置づけられる。これに対し、ヒトに ketamine などの NMDA 受容体遮断薬を投与すると、統合失調症の陽性症状だけではなく陰性症状や認知機能障害なども惹起される。一方実験動物に PCP や ketamine などを投与すると、移所運動量の増大、プレパルスインヒビションの障害などが引き起こされる。これらの動物やヒトにおける NMDA 受容体遮断薬による行動異常や精神症状にはドーパミン D_2 受容体遮断薬には反応不良であるが、NMDA 系伝達促進作用を有する clozapine に反応する。Clozapine は治療抵抗性統合失調症に有効である。したがって、NMDA 受容体遮断薬動物モデルはドーパミン D_2 受容体遮断薬に対する治療抵抗性動物モデルであると位置づけられている。

以上から3つの病態仮説を立て実験を立案した。統合失調症患者では脳内のドーパミン伝達が亢進しており、この程度がそれ程高度でない場合、たとえこの状態が繰り返されたとしてもドーパミン D_2 受容体遮断薬に対する反応性は保たれるが(仮説①)、ある一定以上高度な場合二次的にグルタミン酸放出増加などの神経伝達系の変化を伴う(仮説②)。さらに、放出増加したグルタミン酸による NMDA 受容体の反復刺激の結果、NMDA 受容体機能の低下が引き起こされる(仮説③)。そこで、まず高用量の METH(2.5 mg/kg)と低用量の METH(1.0 mg/kg)を設定した。それぞれをラットに投与し、側坐核における細胞外ドーパミン濃度とグルタミン酸濃度を脳内微小透析法を用いて測定した。その結果 METH(2.5 mg/kg)と METH(1.0 mg/kg)の両群において投与後まもなく同部位の細胞外ドーパミン濃度が上昇した。また、その濃度

上昇の程度は低用量よりも高用量の METH の方が有意に大きかった(結果①)。さらに METH(2.5 mg/kg)では、細胞外ドーパミン濃度の上昇が終局しつつある、METH(2.5 mg/kg)投与約 2 時間後から遅発性に同部位の細胞外グルタミン酸濃度が上昇した(結果②)。次に側坐核において細胞外グルタミン酸濃度が上昇に至るメカニズムを解明するため、METH(2.5 mg/kg)投与 20 分前にドーパミン D₁ 受容体遮断薬である SCH-23390 (0.05 mg/kg)を腹腔内投与し、側坐核における細胞外グルタミン酸濃度を脳内微小透析法を用いて測定した。その結果、SCH-23390 (0.05 mg/kg)は METH (2.5 mg/kg)に誘発性の細胞外グルタミン酸濃度上昇を阻止した。よって過剰放出されたドーパミンによるドーパミン D₁ 受容体への強い刺激がドーパミン-グルタミン酸神経ネットワークを介してこのグルタミン酸濃度上昇に関与した可能性がある。次にこの二種類の METH を隔日で 5 回反復投与し、12 日後、少量の METH (0.15 mg/kg) および選択的非競合性 NMDA 受容体遮断薬 MK-801 (0.2 mg/kg)を投与して、移所運動量を赤外線センサーを用いて測定した。その結果 METH (2.5 mg/kg)反復投与群、METH (1.0 mg/kg)反復投与群の両群において、METH 自体に対する行動感作が同程度成立していた。一方、MK-801 (0.2 mg/kg)に対しては、METH (2.5 mg/kg)反復投与群でのみ行動上の感受性が亢進(交叉行動感作現象)していた(結果③)。以上の実験結果から、側坐核で細胞外グルタミン酸濃度を上昇させるほど高度なドーパミン過剰な状態が反復されると、ドーパミン神経系のみならずグルタミン酸神経系の機能にも影響し、MK-801 に対して感受性が亢進したことが示唆された。さらに、この MK-801 (0.2 mg/kg)に対する感受性亢進の発現過程のメカニズムを解明する目的で、MK-801 (0.2 mg/kg)を投与した際の側坐核における細胞外グルタミン酸濃度とドーパミン濃度を脳内微小透析法を用いて測定した。その結果、細胞外グルタミン酸濃度に関しては MK-801 (0.2 mg/kg)投与によって全ての群において上昇が認められたが、METH (2.5 mg/kg)反復処置群だけに効果の延長がみられた。一方、同部位における細胞外ドーパミン濃度に関しては全ての群において変化はみられなかった。したがって、METH (2.5 mg/kg)の反復によって形成される MK-801 に対する行動上の感受性亢進は、側坐核における細胞外グルタミン酸濃度上昇の延長と関連し、同部位のドーパミン濃度には関係しない可能性が考えられた。さらに、上述した仮説③から、MK-801 に対する行動上の感受性亢進が NMDA 受容体機能の低下に基づくことを想定し、ラットに競合性 NMDA 受容体遮断薬である CPP を投与した 20 分後に MK-801 (0.2 mg/kg)を投与し、移所運動量を赤外線センサーを用いて測定した。その結果 CPP を前投与したラットにおいて、MK-801 (0.2 mg/kg)に対する行動上の感受性が亢進していた。よって METH (2.5 mg/kg)誘発性のグルタミン酸濃度の上昇が反復されたことで側坐核や前頭前野などの神経ネットワークにおける NMDA 受容体機能低下が MK-801 の NMDA 受容体遮断作用に重畳された可能性が考えられる。

Valproate (VPA) は、GABA 系抑制性神経伝達を促進することがその主要な薬理効果の一つであるが、統合失調症の治療においても使用されることがある。METH(2.5 mg/kg)の 2 時間後に VPA (50 mg/kg)を投与し、上述の METH(2.5 mg/kg)誘発性の側坐核における遅発性細胞外グルタミン酸濃度の上昇、METH (2.5 mg/kg)反復投与によって形成される MK-801(0.2 mg/kg)に対する交叉行動感作現象の成立の 2 点を指標として、それぞれの VPA の阻止効果を実験的に検討した。その結果、2 つの指標ともに VPA によって阻止された(結果⑤)。よって VPA (50 mg/kg)が高用量の METH (2.5 mg/kg)反復投与によるグルタミン酸神経系の機能変化を阻止する可能性が示唆された。

基礎実験を臨床に反映することは慎重でなくてはならないが、以上の実験結果を踏まえ精神刺激薬モデルの観点から統合失調症の薬物治療を考えてみると、ドーパミン D₂ 受容体遮断薬は、現存する横断的な幻覚や妄想症状の改善効果に加え再燃・再発の阻止効果を持つ。またドーパミン D₂ 受容体遮断薬に VPA を併用することで、この病気の縦断的な病態進行、治療抵抗性への進展や人格水準の低下が阻止できる可能性があると考えられる。VPA はドー

パミンD₂受容体遮断薬との併用で統合失調症治療における横断的な効果を有する。その為、
今後は臨床の場で、この薬剤の統合失調症の縦断的な治療抵抗性への進展阻止効果を検討する
価値があるものと思われる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司

副 査 教 授 渡 辺 雅 彦

副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学位論文題名

統合失調症の治療抵抗性への進展過程および

その防止メカニズムについての実験的検討

～精神刺激薬モデルの観点から～

統合失調症では、当初の精神病性エピソードにおいてドーパミンD₂受容体遮断薬を主作用とする抗精神病薬が著効しても、再燃や再発を繰り返すことでその効果が消失ないしは低下する一群が存在し、臨床上の深刻な問題となっている。本研究では、この一患者群に注目し、その進展過程および防止メカニズムを解明することを目的として、精神刺激薬モデルを用いた実験的検討を行い、以下のように臨床・基礎研究の両方の観点から総合的な論文としてまとめた。まず（Ⅰ）統合失調症患者の典型的な経過を述べ、（Ⅱ）問題点・着目点を確認した。次に、病態モデル研究の目的を明確にするために（Ⅲ）精神刺激薬動物モデルの位置づけを述べた後、（Ⅳ）臨床的な知見から基礎研究立案に至る過程を説明し、国際雑誌 *Psychopharmacology* に報告した二編の論文から、実験結果を引用して述べた。最後に（Ⅴ）これらの結果を臨床の統合失調症治療の場に反映することを意図して考察を加えた。

質疑応答では、吉岡充弘教授から、断薬が統合失調症の再燃・再発に及ぼす影響の有無について質問があった。これに対して申請者は、過去の報告では抗精神病薬の断薬から1年以内に90%以上の患者が再発し、薬剤の服用でその危険性が軽減されると解答した。次にドーパミンD₁受容体の阻害作用が病態の進展を阻止する可能性について質問があった。これに対し申請者は、この観点からはドーパミンD₁受容体の阻害作用も必要であると考えられるが、临床上では横断的に認知障害を悪化させることも報告されていることから、ドーパミンD₂受容体遮断薬に加え、ドーパミンD₁受容体の作用を調節する作用が必要であると解答した。また valproate (VPA) のメカニズムに関して、GABA 神経の効果増強と PKC の阻害作用だけであれば、他の薬剤でも代用が可能ではないかとの質問があった。これに対し申請者は、VPA の効果は、これら以外にも NMDA 受容体の発火頻度を減少させる、前頭前野におけるセロトニンやアセチルコリンを増加させるなど複数の作用が報告されているが、本実験に関しては、同様の薬理効果をもつ他の薬剤においても有用性がある可能性があるかと返答した。次いで渡辺雅彦教授から、GABA 神経を賦活させることで NMDA 受容体を介した興奮性アミノ酸の伝達が下がり、逆に悪影響を及ぼす可能性はないかとの質問があった。これに対して申請者は、統合失調症では GABA 神経の機能低下が言われているが、その賦活の程度によっては悪影響を及ぼす可能性は否定できず、十分な評価に基づいた薬剤の選択と使用量の決定が必要であると解答した。次に、グルタミン酸の上昇によって NMDA 受容体が刺激され、機能

が低下するメカニズムとして、NMDA 受容体の internalization の可能性はないかとの質問があった。これに対して申請者は、覚醒剤の投与によって前頭前野や側坐核での NMDA 受容体のサブユニットの蛋白量の低下が報告されているが、NMDA 受容体の internalization などにより受容体数が減少している可能性は十分に考えられると解答した。また覚醒剤によってドーパミンの上昇が起こるとのことだが、ドーパミンの受容体は脳のどの領域にあるのかとの質問があった。これに対して申請者は、統合失調症と深く関係している腹側被蓋野、側坐核、内側前頭前野に脳内のドーパミンの 80% が含まれ、同部位に多くドーパミン D₁ 受容体、D₂ 受容体が存在しているが、それ以上の詳細は未だ不明である点が多いと解答した。次いで小山司教授から、ドーパミンの過剰からグルタミン酸の上昇、NMDA 受容体機能低下という病態の変遷と脳の形態学的な変化はお互いに関係があるように考えられるが、このような観点からの将来の研究の方向性に関する質問があった。これに対して申請者は、脳機能画像や認知機能検査などを組み合わせて、VPA などの薬剤の効果を前方視的に検討することが必要であると解答した。

この論文は、統合失調症においてドーパミン D₂ 受容体遮断薬に対して治療反応性の状態から治療抵抗性を形成する一患者群の臨床上的特徴をよくとらえ、これを正確に基礎実験に反映している。また、その理論の展開も精巧かつ現実的で、最終的には実験結果を臨床に反映させる考察もなされている。上述した患者群の病態メカニズムの解明とその防止に関する臨床及び基礎研究の総合的な論文として高く評価される。今後、統合失調症患者の病態の進行防止に関する前方視的な調査などの臨床応用によって、本患者群の病態進行の防止が可能とな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、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、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。