

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 仲 唐 安 哉

学 位 論 文 題 名

統合失調症の病態進行過程におけるラモトリギンの影響に関する研究
-精神刺激薬モデルの観点から-

【背景と目的】 統合失調症は common disease であり、その効果的な治療法の開発は急務の課題である。現在、統合失調症のドーパミン仮説を基に、統合失調症の治療にはドーパミン D_2 型受容体遮断作用を有する治療薬（抗精神病薬）が使用されているが、抗精神病薬に反応しない統合失調症の治療には難渋している。統合失調症の急性期症状が改善した後は、統合失調症の再燃・再発防止目的で抗精神病薬の長期使用が推奨されている。しかし、抗精神病薬の長期使用によって不可逆的な運動障害が生じることは少なくない。そのためドーパミン D_2 型受容体遮断作用以外の作用を持つ、長期的な副作用が少ない統合失調症治療薬が求められている。

メタンフェタミン（METH）などの精神刺激薬を用いた動物モデル（覚醒剤モデル）は統合失調症の病態の一部を反映しており、治療薬のスクリーニングに広く用いられている。しかし、統合失調症の症状および経過は一律ではなく、症状や病期に応じた治療法の使い分けが必要と考えられる。我々のグループは、①発病当初はドーパミン D_2 型受容体遮断薬に反応するが再燃・再発を繰り返すうちにドーパミン D_2 型受容体遮断薬に反応を示さなくなり、②認知機能障害が進行していき、③脳萎縮が進行する、という統合失調症の病態進行に着目した。我々のグループが開発した病態進行動物モデルではこの統合失調症の病態進行に類似した行動 [METH と N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) 受容体遮断薬である dizocilpine (MK-801) に対する行動感作形成、prepulse inhibition (PPI) 障害の形成] および神経組織学的変化 [terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) 染色陽性細胞の惹起] が認められる。そのため、この病態進行動物モデルは統合失調症治療薬の新たなスクリーニングツールとして有用であると考えている。また、これまでの脳内微小透析実験の結果から、統合失調症の病態進行への細胞外グルタミン酸濃度増加の関与が推測される。

本研究は、この病態進行動物モデルを用いて、グルタミン酸放出抑制作用を有する抗てんかん薬であるラモトリギン（LTG）が統合失調症の病態進行の基盤にあると推定される行動学的（NMDA 受容体遮断薬に対する行動感作形成と PPI 障害の形成）および神経組織学的変化（TUNEL 染色陽性細胞の惹起）に及ぼす影響を調べることを目的として行った。

【材料と方法】 実験動物として Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いた。薬剤として METH、LTG と MK-801 を用いた。移所運動量測定には受動型赤外線センサーで水平方向の運動量を測定する SUPERMEX を使用し、PPI 測定には音刺激による驚愕反応を測定する SR-LAB system を用いた。脳内微小透析法で回収した人工脳脊髄液は液体クロマトグラフィーを用いて解析し、グルタミン酸濃度を測定した。

一連の実験で使用する LTG の用量を決定する目的で、METH 2.5 mg/kg 投与 2 時間後に LTG 10 mg/kg および 30 mg/kg をラットに投与し移所運動量を測定した。次に、METH の反復投

与に対する LTG の反復併用投与の影響を検討する目的で、METH 2.5 mg/kg と LTG の反復併用投与の後、十分な離脱期間を置いた時点での、METH 0.2 mg/kg または MK-801 0.15 mg/kg 投与後の移所運動量変化、PPI および内側前頭前野 (mPFC) における TUNEL 陽性細胞数を測定した。また、METH 2.5 mg/kg 急性投与後遅発性に生じる細胞外グルタミン酸濃度の上昇に対する LTG の影響も検討した。

【結果】 METH 2.5 mg/kg 投与 2 時間後の LTG 30 mg/kg および 10 mg/kg 投与は移所運動量に影響を与えなかったため、一連の実験において LTG 30 mg/kg を使用した。移所運動量測定では、METH 2.5 mg/kg の反復投与によって METH および MK-801 への感受性亢進が形成された。LTG 30 mg/kg の反復併用投与は METH 2.5 mg/kg による MK-801 への感受性亢進形成を阻止した。驚愕反応測定では、METH 2.5 mg/kg の反復投与によって PPI 障害が形成された。LTG 30 mg/kg の反復併用投与は METH 2.5 mg/kg の反復投与による PPI 障害の形成を阻止し、LTG 30 mg/kg の単回投与は METH 2.5 mg/kg の反復投与により形成された PPI 障害の発現を抑制した。TUNEL 染色法を用いた検討では、METH 2.5 mg/kg の反復投与は mPFC での TUNEL 染色陽性細胞数を増加させたが、LTG 30 mg/kg の反復併用投与はその増加を阻止した。また、脳内微小透析法を用いた細胞外グルタミン酸濃度の測定では、METH 2.5 mg/kg は mPFC において遅発性の細胞外グルタミン酸濃度上昇を惹起したが、METH 2.5 mg/kg 投与 120 分後の LTG 30 mg/kg 投与により、その遅発性の細胞外グルタミン酸濃度上昇は抑制された。

【考察】 内側前頭前野において細胞外グルタミン酸濃度を増加させうる量である METH 2.5 mg/kg の反復投与で惹起される MK-801 に対する行動感作形成、PPI 障害形成ならびに mPFC での TUNEL 陽性細胞数増加の 3 現象を LTG の反復併用投与が阻止したことより、LTG は統合失調症の病態進行の基盤を阻止する有用な薬剤であることが示唆された。METH による細胞外グルタミン酸濃度上昇を LTG が抑制したことより、LTG はこの抑制機序を介して、METH 反復投与で惹起される行動変化ならびに神経組織的变化を阻害した可能性がある。しかし、LTG にはグルタミン酸放出抑制作用以外にも gamma-aminobutyric acid 放出促進作用を有することなども報告されているため、本実験における LTG の作用機序についても更なる検討が必要である。

【結論】 LTG と METH の反復併用投与は、METH 反復投与による行動異常ならびに神経組織学的異常の形成を阻止した。本研究の結果より、LTG は統合失調症の病態進行の阻止に対して有用な治療薬になりうると考えられた。