

Title	中枢興奮薬の行動感作現象におけるセロトニン神経系の役割
Author(s)	中村, 茂生
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49187">https://hdl.handle.net/11094/49187</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	なかむらしげお 中村茂生
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 21961 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	中枢興奮薬の行動感作現象におけるセロトニン神経系の役割
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫  (副査) 教授 八木 清仁 教授 馬場 明道 教授 東 純一

#### 論文内容の要旨

メタンフェタミンやコカインなどの中枢興奮薬を動物に反復投与すると、自発運動の亢進が進行性に増大する現象が惹起される(行動感作)。行動感作は一旦形成されると長期に断薬しても薬物再投与やストレスにより容易に再現されること、またその経過がヒトの覚醒剤依存や統合失調症と酷似することから、精神依存や精神病性障害の動物モデルとして考えられている。行動感作の神経ネットワークの機構として、脳内報酬系と呼ばれる中脳腹側被蓋野-大脳辺縁系(側坐核、扁桃核)・大脳皮質系のドーパミン(DA)経路が重要とされており、シナプス間隙のDA遊離増大を介したDA-D<sub>1</sub>受容体の活性化が必須であると考えられてきた。しかし近年、コカイン依存がDAトランスポーター欠損マウスにおいて形成されるがDA、セロトニン(5-HT)トランスポーターダブル欠損マウスにおいて抑制されることが示され、覚醒剤の作用機序への5-HT神経系の関与が示唆されてきた。そこで本研究では、メタンフェタミン並びにコカイン誘発行動感作における5-HT神経系の役割を明らかにすることを目的に検討を行った。

メタンフェタミンもしくはコカインを1週間反復投与すると行動感作が形成され、休薬後の再投与によっても自発運動量の亢進作用の持続が認められた。この行動感作モデルを用いて、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストであるオセモゾタン、5-HT<sub>2</sub>受容体アンタゴニストであるリタンセリン、そして5-HT<sub>3</sub>受容体アンタゴニストであるアザセトロン投与の自発運動量に対する作用を検討した。その結果、オセモゾタン並びにリタンセリン投与がメタンフェタミン行動感作の形成、維持過程を抑制した。また、オセモゾタン、リタンセリンに加えアザセトロンが発現過程を抑制した。コカイン行動感作については、オセモゾタン、リタンセリン、アザセトロンが形成過程を抑制し、オセモゾタン、リタンセリンが発現過程を抑制したが、維持過程はどの薬物によっても抑制されなかった。これらのことから、メタンフェタミンとコカインによる行動感作が、それらの表現型は同じでも神経基盤は異なっていることが考えられた。これまでの行動感作の研究はその形成メカニズムの解明が中心であり、形成された行動感作を軽減もしくは消失させるような研究はほとんどなされていない。しかし、治療薬開発という観点から考えると、維持過程での薬物投与による行動感作の抑制が最も重要であると考えられる。本研究では、オセモゾタンおよびリタンセリンが、メタンフェタミン誘発行動感作の維持過程を抑制したことから、5-HT<sub>1A</sub>受容体、5-HT<sub>2</sub>受容体の創薬標的分子としての重要性を明らかにした。

次に、メタンフェタミン行動感作の維持過程に対するオセモゾタン、リタンセリンの抑制作用メカニズムを明らかにする目的で、行動感作時の脳内モノアミン遊離について、行動感作との関連が深い部位である大脳皮質前頭前野、

線条体そして側坐核にて検討した。メタンフェタミン投与はこれらの部位の DA、5-HT 遊離を増加させるが、メタンフェタミン反復投与群の前頭前野において、DA 遊離の反応性に変化がなく 5-HT 遊離の反応性が有意に増強されていることを見出した。メタンフェタミン反復投与による 5-HT 遊離の反応性の増強は、線条体、側坐核では見られず、前頭前野に特異的であった。さらに、行動感作を抑制するオセモゾタン、リタンセリン投与は、前頭前野 5-HT 遊離反応性の増強を抑制した。これらの成績は、メタンフェタミン誘発行動感作における前頭前野 5-HT 神経の活性化の重要性を示唆する。

メタンフェタミンはモノアミントランスポーターやシナプス小胞に作用し、シナプス間隙のアミン遊離を増加させる。本研究では、メタンフェタミン反復投与による前頭前野の 5-HT 遊離反応性増強のメカニズムを追究する目的で、メタンフェタミン反復投与の DA、5-HT トランスポータータンパク発現量、および DA、5-HT の脱分極性開口放出能に対する影響を検討した。メタンフェタミン反復投与により、DA、5-HT トランスポーターのタンパク発現は変化していなかった。一方メタンフェタミン反復投与は、高カリウム溶液（脱分極刺激）による前頭前野での DA 遊離増加に影響を与えず、5-HT 遊離増加を増強した。さらに、この高カリウム刺激誘発 5-HT 遊離反応増強はオセモゾタン、リタンセリン前投与により抑制された。これらの結果は、メタンフェタミン反復投与による 5-HT 遊離増加の増強に開口分泌性放出の増加が関わっていることを示唆する。

前頭前野での 5-HT 遊離は、背側縫線核のプレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体により抑制的に調節されている。オセモゾタン反復投与による 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の持続的な活性化が、メタンフェタミン再投与および高カリウム刺激による 5-HT 遊離増加の増強を抑制することから、本受容体の機能変化が生じている可能性が考えられる。そこでオセモゾタンを用いて、プレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体活性化による前頭前野 5-HT 遊離減少作用に対する、メタンフェタミン反復投与の影響を検討した。その結果メタンフェタミン反復投与は、前頭前野 5-HT 遊離減少作用を抑制した。本結果は、メタンフェタミン反復投与によりプレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体が脱感作していることを示唆しており、前頭前野の 5-HT 遊離増加の増強を説明するメカニズムの一つと考えられる。

本研究では、メタンフェタミン誘発行動感作モデルにおける 5-HT 神経系の関与について検討を行った結果、5-HT<sub>1A</sub> 受容体および 5-HT<sub>2</sub> 受容体の治療標的分子としての可能性を示した。またメタンフェタミン誘発行動感作の神経化学的基盤として、前頭前野 5-HT 神経系の活性化の重要性を見出した。さらに、5-HT 遊離反応性増強のメカニズムとして、プレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介した 5-HT 神経フィードバック機構の破綻、並びに脱分極性の開口分泌放出の増加を明らかにした。これらの研究成果は、行動感作に対する前頭前野 5-HT 神経系の重要性を示唆するものであり、覚醒剤精神病、統合失調症における神経基盤の解明、そして新規治療薬開発に貢献することが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

中枢興奮薬の反復投与によって引き起こされる行動感作は、その形成過程や症状の経過の類似性から、覚醒剤依存や薬剤性精神病のみならず、統合失調症の薬理学的モデルとして広く研究されている。一方で、これまでの行動感作に関する研究は、その形成（獲得）過程のメカニズム解明が主であり、一旦形成された行動感作を改善するための方法論については明らかにされていない。本研究では、メタンフェタミン並びにコカイン誘発行動感作におけるセロトニン神経系の役割を明らかにすることを目的に、行動感作に対するセロトニン受容体リガンドの作用、行動感作時の脳内モノアミン遊離変化について検討した。

その結果、メタンフェタミン誘発行動感作の維持過程に対するセロトニン-1A 受容体アゴニスト、セロトニン-2 受容体アンタゴニストの抑制作用を明らかにした。また、メタンフェタミン誘発行動感作の神経化学的基盤として、前頭葉セロトニン神経系の活性化を明らかにした。

これらの結果は、行動感作における前頭葉セロトニン神経系の重要性を示唆するものである。また、本研究成果は、覚醒剤精神病、統合失調症における神経基盤の解明、そして新規治療薬開発に貢献するものあり、博士（薬学）の学位授与に充分値するものである。