



Title	注意欠陥多動性障害治療薬の薬効発現におけるセロトニン1A受容体の機能的関与
Author(s)	土田, 理恵
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49653
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	つちだりえ 土田理恵
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 22886 号
学位授与年月日	平成21年3月24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	注意欠陥多動性障害治療薬の薬効発現におけるセロトニン 1A 受容体の機能的関与
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 松田 敏夫 教授 東 純一 教授 八木 清仁

論文内容の要旨

Amphetamine (AMPH)や methylphenidate (MPH)、methamphetamine (MAMP) などの精神刺激薬は、通常ヒトや動物において中枢興奮作用を現す一方、注意欠陥多動性障害 (Attention Deficit/Hyper activity Disorder; ADHD) 患者にみられる多動や衝動性に対して逆説的に鎮静作用を発揮することにより、ADHD治療薬として用いられている。ADHDは多動性や不注意、衝動性を主症状とする発達障害の一つであり、学童児の3~7.5%と高頻度に見られる。精神刺激薬は、ドパミン(DA)やノルエピネフリン(NE)、セロトニン(5-HT) 神経終末に存在する、ドパミントランスポーター(DAT)やノルエピネフリントランスポーター(NET)、セロトニントランスポーター(SERT)の阻害により、シナプス間隙のモノアミン量を増加させることで薬効を現すことが知られている。しかしながらシナプス間隙のモノアミン濃度の増加といったその広範な作用のために、治療効果ならびに逆説的な鎮静作用のメカニズムには不明な点が多く残されている。また精神刺激薬は、習慣性や依存性を有することや循環器系の副作用の発現により薬物療法が困難な患者が存在することなど、臨床使用において種々の課題を有する薬物である。ADHD治療薬としては他に、2002年、米・英で承認された、選択的 NET 阻害剤の atomoxetine があり、安全性に優れた非精神刺激薬として治療効果を挙げている。しかしながら atomoxetine の作用機序についても詳細は不明であり、精神刺激薬と同様にカテコラミン神経系に作用する薬物であるため、循環器系の副作用を有する。

これまでに、pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) 遺伝子欠損マウス(PACAP-KO マウス)が、新規環境下における有意な自発運動の亢進(多動)を呈することや、この多動が AMP により改善されることが見出され、本マウスの示す多動が ADHD 病態を一部反

映する表現型である可能性が示された。またこのとき、AMP による PACAP-KO マウスの多動抑制作用がセロトニン 1A (5-HT_{1A})受容体アンタゴニスト WAY100635 により拮抗されたことから、AMP の多動に対する抑制作用に 5-HT_{1A}受容体シグナルが関与する可能性が示された。さらに、野生型マウスにおいても 5-HT_{1A}受容体アゴニストの 8-OH-DPAT の前投与により、AMP が自発運動量抑制作用を示すことが見出され、AMP が 5-HT_{1A}受容体シグナルを活性化した条件下では自発運動に対し抑制的に作用する可能性が示された。特に野生型マウスでみられた現象は、5-HT_{1A}受容体の刺激が精神刺激薬の自発運動に対する興奮性作用を抑制性のものへと転換する可能性を示すものであった。ADHD の治療において精神刺激薬の作用を併用する薬剤により改善することが出来れば、有効量の低減さらには依存などの副作用の低減にもつながることが期待される。

そこで本研究では、ADHD 治療薬の薬効発現における 5-HT_{1A}受容体の機能的関与を明らかにする目的で、精神刺激薬による自発運動の調節における 5-HT_{1A}受容体シグナルの役割について、5-HT_{1A}受容体アゴニストと種々の精神刺激薬を用い、野生型マウスを用いた行動薬理的解析を行った。また、5-HT_{1A}受容体アゴニストの前投与による精神刺激薬の自発運動抑制作用に関わる脳領域について検討するために、大脳皮質前頭前野ならびに線条体、側座核に着目して、神経活動マーカーとして c-Fos の発現変化を指標に免疫組織学的研究を行った。さらに、非精神刺激薬の atomoxetine を用い、5-HT_{1A}受容体アゴニストの前投与が自発運動に与える影響について、野生型マウスまたは PACAP-KO マウスを用い、行動薬理的解析を行った。

野生型マウスを用いた検討の結果、5-HT_{1A}受容体アゴニストの osetozotan の前投与により AMP や MAMP、MPH が自発運動に対し抑制性の作用を示すことを見出し、外因性に 5-HT_{1A}受容体を刺激した条件下で精神刺激薬が自発運動に対する抑制性の作用を示すことを明らかにした。また、精神刺激薬による大脳皮質前頭前野および線条体の神経活動の増加が 5-HT_{1A}受容体刺激により抑制されることが、この自発運動抑制作用と関連する可能性を見出した。さらに 5-HT_{1A}受容体を刺激した条件下で、非精神刺激薬の atomoxetine が自発運動抑制作用を発揮することを見出し、この作用に NET 阻害作用が関係する可能性を見出した。

次に、多動を示す PACAP-KO マウスを用いた検討から、atomoxetine が本マウスの多動を抑制することを見出した。また 5-HT_{1A}受容体を刺激することで、atomoxetine の低用量での行動抑制作用が認められることを見出した。これらの結果は、5-HT_{1A}受容体を刺激することが ADHD 治療薬の有効量の低減に役立つ可能性、すなわち 5-HT_{1A}受容体アゴニストの ADHD 治療薬の補助薬としての可能性を示すものと考えられた。

以上の結果は、ADHD 治療薬について、精神運動興奮性の有無に関わらず、5-HT_{1A}受容体の活性化は過活動性を抑制するという、その薬効発現において重要な機能的あるいは治療上の意義を持つことを動物実験レベルにおいて示すものである。

論文審査の結果の要旨

博士学位申請者、土田理恵の学位論文の概要と評価を示す。本論文のテーマは、注意欠陥多動性障害 (ADHD) の治療薬として用いられる精神運動興奮薬の過活動抑制作用機構の分子基盤に関する神経薬理学的研究である。ADHDの薬物治療は、子供を対象としていること、中心的な治療薬が覚醒剤系の精神運動興奮薬であることより、十分に対応されていない領域である。本論文の最も特筆すべき研究成果は、精神運動興奮性のADHD治療薬の薬効発現における5-HT_{1A}受容体アゴニストの併用の有効性を、世界で初めて明らかにしたことにある。学術的にも、精神運動興奮薬がADHDにおいては、なぜ、鎮静効果をもたらすかは不明であった。本論文においては、既存の5-HT_{1A}受容体アゴニストが、精神運動興奮薬の作用を逆転させることを見出したことにより、その作用機構を、脳の組織化学的検討、および、多動を示す遺伝子改変マウスを用いることにより明らかにした。その意義は、5-HT_{1A}受容体アゴニストがADHD治療薬の有効性と安全性を高める作用を持つことを示したものであり、ADHD薬物治療における新たな学術展開をもたらしたものと評価できる。

以上の成果は、薬学博士の授与に十分に値するものであると判断する。