

Title	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のADHD治療薬応用への神経薬理学的研究
Author(s)	梅原, 真人
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60079
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	梅原真と
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第25963号
学位授与年月日	平成25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	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の ADHD治療薬応用への神経薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 橋本 均 教授 藤尾 慈 教授 上島 悦子

論文内容の要旨

注意欠陥/多動性障害 (ADHD) は、不注意・多動性・衝動性を主症状とする精神疾患であり、小児のみならず、成人においても持続して認められることが知られている。また、情緒的障害 (うつ病、双極性障害、不安障害) や神経性習慣障害 (チック障害、排泄障害) などの併存障害が ADHD 患児の 80% に認められる。ADHD 患者では、大脳皮質前頭前野や大脳基底核 (主に線条体)、小脳虫部などの萎縮とともに、前頭前野におけるノルアドレナリン (NA) やドーパミン (DA) 量が減少していることが報告されており、現在、薬物治療としてカテコラミン神経の活性化を目的に NA ならびに DA トランスポーター阻害薬であるメチルフェニデート (中枢刺激薬) や NA トランスポーター阻害薬であるアトモキセチン (非中枢刺激薬) が使用されている。しかしながら、メチルフェニデートは投与直後から治療効果を発揮するが、アトモキセチンの効果発現には少なくとも 2 週間はかかることが報告されている。すなわち、両薬物では効果の発現メカニズムが異なっている可能性が考えられるが、これまでの薬効機序に関する神経化学的研究は、薬物急性投与時のカテコラミン神経系への影響に関する報告のみであり、慢性投与による脳内モノアミンレベルに対する影響は不明である。一方、近年の小規模臨床研究において、抗うつ薬であるセロトニン (5-HT) /NA 再取り込み阻害薬 SNRI が青年期や成人の ADHD 患者に対し有効性を示すことが相次いで報告された。SNRI は、前頭前野において 5-HT に加え、NA や DA 量を増加させることから、ADHD 主症状に対して作用を発揮するとともに、うつ病など併存障害に対しても作用を発揮する可能性が考えられるが、これまでのところ動物レベルでの行動学的な基礎的検討はなされておらず、ADHD に対する SNRI の有効性に関する神経科学的根拠は不明である。そこで本研究では、ADHD 治療薬 (アトモキセチン、メチルフェニデート)、SNRI (デュロキセチン、ベンラファキシン) の作用の神経化学的基盤の解明と、ADHD モデル動物での両薬物の作用解析を通して、SNRI の ADHD 治療薬としての可能性を追究した。

正常マウスを用いた検討から、既報に一致して、ADHD 治療薬は急性投与により、前頭前野において細胞外 NA 量と DA 量を増加させた。一方、線条体においてはメチルフェニデートの高用量 (10 mg/kg) が NA と DA 量を増加させたが、アトモキセチンはモノアミン量に影響を与えなかった。また、10 mg/kg のメチルフェニデートが多動を引き起こすことを明らかにし、線条体 DA 遊離の増加に相関する行動学的変化を見出した。一方、SNRI の急性投与は、前頭前野において細胞外 NA 量と DA 量を増加させるとともに、5-HT 量も増加させた。線条体においては NA と 5-HT 量を増加させたが、DA 量に対しては影響を与えなかった。以上の成績から、SNRI は線条体での細胞外 DA 量には影響を与えず、前頭前野における NA と DA 量を上昇させることで、ADHD に対して有効性を示す可能性が示唆された。また、ADHD 治療薬と SNRI をそれぞれ 3 週間慢性投与し、その後各薬物のモノアミン反応性について検討したところ、アトモキセチンの慢性投与時では、急性投与時に比べて前頭前野での NA 遊離増加作用が減弱しており、NA 神経系の感受性低下が認められたが、メチルフェニデートや SNRI では急性及び慢性投与時のモノアミン遊離の反応性に違いはみられなかった。過去の報告から、ADHD の治療には、前頭前野での細胞外 NA 量と DA 量をバランスよく適切な状態に保つことが重要であることが示唆されている。アトモキセチンは、メチルフェニデートと異なり、急性投与では NA 神経系の過度の活性化を引き起こすが、慢性投与では NA 神経系の活性が減弱し DA 神経活性化とのバランスがメチルフェニデートと同様になる。すなわち、アトモキセチンの場合、NA と DA 神経の適度な活性化が慢性投与で発現することが示され、慢性投与での NA 神経活性減弱が治療効果発現に関わっていることが考えられる。一方、5-HT_{1A} 受容体作動薬と ADHD 治療薬の併用が運動量抑制作用を示すことが報告されており、SNRI では 5-HT 神経系の活性化も薬効に寄与する可能性が考えられる。以上 SNRI は、線条体に起因する副作用の心配なく、急性投与で治療効果を発揮することが示唆された。

SHR は 10 週齢以降に高血圧を自然に発症するラットであるが、幼若期においては多動を示し ADHD モデル動物として汎用されている。ADHD 治療薬が SHR の多動を抑制する条件下において、SNRI は急性投与により用量依存的に SHR の多動性を抑制した。一方、選択的 NA トランスポーター阻害薬 (NRI) は、SHR の多動性を抑制したが、選択的 5-HT トランスポーター阻害薬 (SSRI) は影響を与えなかったことから、SNRI による多動抑制作用に NA トランスポーターの阻害が関与することが示唆された。また実際に、SHR モデルにおいて ADHD 治療薬や SNRI、NRI、SSRI の脳内モノアミン遊離に与える影響について検討したところ、SHR の多動性を有意に抑制した濃度において、前頭前野での細胞外 NA 量と DA 量の増加が認められた。また多動を抑制する用量においては、いずれの薬物も SHR の線条体 DA 量に対して影響を与えないことを明らかにした。以上の成績から、SNRI は ADHD 治療薬同様、SHR において前頭前野 NA、DA 神経系の活性化を引き起こし多動抑制作用を発揮すること、すなわちモデル動物を用いた検討からも ADHD への有効性を示唆する知見を得た。これまでに、注意機能や認知機能の改善には前頭前野における $\alpha 2$ 受容体や D1 受容体の活性化が関与することが報告されている。そこで、ADHD 治療薬と SNRI の SHR の多動抑制作用における両受容体の関与について、各受容体の拮抗薬を用いて検討を行った。その結果、メチルフェニデートやベンラファキシンの多動抑制作用には D1 受容体ではなく、 $\alpha 2$ 受容体の活性化が関与することを見出し、両薬物の薬効機序の一端を明らかにした。

以上、本研究の成果は、ADHD治療における脳内カテコラミン神経基盤の関与を明確にし、またモデル動物でのSNRIの有効性とその神経科学的根拠を示した全く新しい知見であり、SNRIのADHD治療薬としての有用性を含め、ADHDの創薬基盤の構築に貢献するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

不注意・多動性・衝動性を主症状とする精神疾患である注意欠陥/多動性障害（ADHD）の患者では、情緒的障害（うつ病、双極性障害、不安障害）や神経性習癖障害（チック障害、排泄障害）などの併存障害が認められる。現在、薬物治療としてカテコラミン神経の活性化を目的にノルアドレナリン（NA）ならびにドパミン（DA）トランスポーター阻害薬であるメチルフェニデート（中枢刺激薬）やNAトランスポーター阻害薬であるアトモキセチン（非中枢刺激薬）が使用されている。しかしながら、これまでの薬効機序に関する神経化学的研究は、薬物急性投与時のカテコラミン神経系への影響に関する報告のみであり、慢性投与による脳内モノアミンレベルに対する影響は不明であった。一方、近年の小規模臨床研究において、抗うつ薬であるセロトニン（5-HT）/NA再取り込み阻害薬SNRIが青年期や成人のADHD患者に対し有効性を示すことが報告されているが、これまでのところ動物レベルでの行動学的な検討はなされておらず、ADHDに対するSNRIの有効性に関する神経科学的根拠は不明である。本研究では、ADHD治療薬（アトモキセチン、メチルフェニデート）、SNRI（デュロキセチン、ベンラファキシン）の作用の神経化学的基盤の解明と、ADHDモデル動物での両薬物の作用解析を通して、SNRIのADHD治療薬としての可能性を追究した。その結果、SNRIがメチルフェニデートと同様な神経化学的プロファイルを示していること、ADHDモデル動物であるSHRにおいて、メチルフェニデートと同様の薬理学的プロファイルを示すことを明らかにした。これらの成果は、ADHD治療における脳内カテコラミン神経基盤の関与を明確にし、またモデル動物でのSNRIの有効性とその神経科学的根拠を示した全く新しい知見であり、SNRIのADHD治療薬としての有用性を含め、ADHDの創薬基盤の構築に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の学位授与に十分値するものと評価できる。