



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	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
Author(s)	伊藤, 侯輝
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第8099号
Issue Date	2007-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k8099
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/53065
Type	doctoral thesis
File Information	ito2007.pdf



学位論文

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～

北海道大学

伊藤侯輝

はじめに

統合失調症は、人種や地域に大きな差はなく、人口の約 0.2～1 %が罹患しているといわれ^{3,6)} 希な疾患ではない。また、その発病には複数の遺伝的要因^{5,1)} と環境要因^{4,3)} が関係していることが指摘されているが、発病メカニズムは確定されておらず、現在においても多様な理論や仮説が提唱されている。その中で、統合失調症の脳内にドーパミンの過剰伝達を想定するドーパミン仮説は、過去 30 年以上に渡って最も有力な病態仮説の一つとして今もなお生き続けている。1950 年代、主にドーパミン D_2 受容体の遮断を主作用とするいわゆる第一世代定型抗精神病薬の登場によって、統合失調症の治療は革命的な進化を遂げた^{4,9)}。すなわち、統合失調症治療の横断面において、精神病性エピソードがこれらの薬剤によって治療可能となった。しかし、その一方で、一部の患者群は、これらの薬物治療に部分的にしか反応せず、また全く効果を示さない患者も存在する。

統合失調症患者をドーパミン D_2 遮断薬に対する治療抵抗性という立場から分類すると、大きく 2 つのグループに分けることができる。一つは、最初の精神病性エピソードからこれらの治療に対して抵抗性を持っている群、もう一つは、当初の精神病性エピソードでは薬物治療に対して反応性が高かったにもかかわらず、再燃や再発を繰り返すことで、以前著効を示した薬剤であってもその効果が消失ないしは低下してしまう群である。近年、本邦においてもドーパミン D_2 受容体の遮断作用の他にセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体遮断作用を持つ、いわゆる第二世代新規抗精神病薬が使用できるようになった。しかし現在までに使用されてきた定型抗精神病薬と比較して、副作用の軽減という意味ではさらに一步前進したと言えるが、基本的にはドーパミン D_2 受容体遮断作用を主軸とした薬剤であることには変わりはない。その為、新規抗精神病薬が使用可能となった現在でも、ドーパミン D_2 受容体遮断薬に対して治療抵抗性を獲得する患者群の存在は、統合失調症治療において深刻な問題であると言える。本研究は、上述した二群の後者の群、つまりドーパミン D_2 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬に対して、治療反応性が良好な病態から治療抵抗性を獲得する患者群に注目し、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

た実験的検討を行った。

本研究が臨床的知見との関連性を重視した基礎研究であることを明確にするために、まず（Ⅰ）簡単に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）統合失調症における精神刺激薬動物モデルの位置づけを述べた後（Ⅳ）統合失調症の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。

（Ⅰ）統合失調症患者の経過

一般に、統合失調症では幻覚や妄想などの、いわゆる陽性症状と呼ばれる症状が有名であるが、症状はそればかりではなく思考の障害や感情の鈍麻など多岐にわたる。また幻覚や妄想に関しても、ある日突然襲ってくるのではなく、明らかな陽性症状の出現以前に抑うつや不眠、意欲の低下などが数年以上続く発病前段階が存在する。その為、この段階で症状に苦慮し、自らの意志で病院を受診した患者は、うつ病や恐怖症性不安障害、適応障害、時には人格障害など統合失調症以外の診断基準を満たすこともある。しかし、この時点では、症状が短期間消失したり、症状がありながらも日常生活が破綻することが少ない為、病院を受診しないことが多い。その後、次第に妄想気分と呼ばれる外界の変容感、不安、恐怖が顕著となってくる。これらを背景として、被注察感や音に対する過敏性などいわゆる統合失調症の初期症状と呼ばれる症状が出現し持続する。この段階になるとライフスタイルにも変化が伴ってくる。つまり、次第に仕事や学校にも行けなくなり、友人との交流も減っていく。最終的には外出もまれとなり、家族との交流さえも減って自室に引きこもるようになる。

多くの統合失調症患者は、思春期以降になって幻覚や妄想が顕在化し、この時点ではじめて病院を受診する。しかも自らの意志ではなく、家族に説得されて嫌々ながらの受診であったり、時には第三者によって半ば強制的に勧められての受診であったりする場合も少なくな

い。ここで、ようやく医療の介入が始まるが、患者の多くは治療の必要性を感じることはなく、医療者や家族から説得されてしぶしぶ抗精神病薬の服用を開始する。しかし治療を開始すると、数週から数ヶ月で多くの患者が寛解する。Lieberman らのグループによる報告⁴¹⁾では、その寛解率は初回の精神病性エピソードに関しては 87%と極めて高率である。つまり、統合失調症の最初の精神病性エピソードの治療では、一般的にドーパミン D₂ 受容体遮断を主作用とする抗精神病薬に対して治療反応性が高いと言える。しかし、その後の服薬自己中断と再燃・再発が極めて多い。彼らの一連の報告⁴⁰⁾では、最初の精神病性エピソード治療後 5 年間で約 82%の再発率となっており、服薬自己中断はこれを上昇させる大きな要因の一つとなっている。また、一度再発した患者では二回目、三回目の再発率も高く、以前著効を示した同じ抗精神病薬を再度使用しても、前回のレベルまでの寛解率は低下する。その後、再燃・再発を繰り返すと、治療を再開しても薬剤への反応性はさらに低下していく。その為治療に要する期間はさらに長期化する上、治療目標の水準自体も低くなっていく。年齢を重ねると、最終的に症状は固定化して情動的な反応はほぼ消失するが、身の回りのことに関してさえも興味を示さず、感情は鈍麻し、無為となって日常生活も送れなくなることもある。現在、このような病態進行後の治療抵抗性患者に対する治療の確立はなされていない。以上のように、統合失調症患者の再燃・再発による治療抵抗性の獲得や人格水準の低下は、臨床の場において深刻な問題となっている。

（Ⅱ）統合失調症患者の経過における問題点・着目点

統合失調症患者の経過において最初に注目すべき点として①幻覚・妄想などの陽性症状が顕在化する前に抑うつや不眠、意欲の低下などのいわゆる統合失調症の前駆症状と呼ばれる症状が出現し、時にはこれが数年間にも渡って持続することがあげられる。統合失調症という病気が既に始まっていると考ええると、この早い段階における治療介入は、統合失調症の顕在発症の予防もしくは病態進行の防止につながる可能性がある。しかし、上述したように、うつ病など他の疾患との症状の類似性や抗精神病薬によるパーキンソニズムなどの副作用の

出現もありうることから、抗精神病薬による早期治療介入に関しては、十分な病歴の聴取や症状の観察に基づいた慎重な判断が必要とされる。これに関しては、当教室の安部川²⁾が「統合失調症の警告期状態」として詳細に述べている。

次の着目点としては②幻覚・妄想症状が顕在化した後でも、最初の精神病性エピソードではドーパミンD₂受容体遮断薬に極めて良く反応し、先に引用したグループの報告では9割近くとかなり高率で寛解することがあげられる。つまり統合失調症が顕在発症した後でも多くの患者が一度本来の状態に回復する可能性があるのである。したがって、日常の診療では横断的に幻覚や妄想などの症状を改善させるだけではなく、縦断的な病態進行の阻止を目的としたアプローチを試みることが重要であると考えられる。治療の介入を開始するこの時点こそが、その後の経過を左右する大きな分岐点となりうると思われる。

次の問題点としては③高い服薬自己中断率が挙げられる。その理由としては、まず病気の特性として病識を持つことが困難であることが考えられる。しかし、実際にはそれだけではなく、服用する薬剤が持つ様々な副作用の影響も存在すると思われる。つまり、病識を保持することが困難な統合失調症患者にとって、治療のメリットを実感しにくいことが服薬中止に拍車をかけている可能性がある。例えば、以前から使用されてきた定型抗精神病薬で高率に誘発される四肢の振戦や無動などのパーキンソン症状、特に若年者では深刻な問題である高プロラクチン血症による無月経、インポテンツ、またこれらの副作用を改善する目的で併用される抗コリン薬による認知機能障害、口渇、排尿困難などがそうである。近年、本邦においてもいわゆる第二世代新規抗精神病薬とよばれる新しいタイプの5つの薬剤が臨床の場で使用できるようになったが、上述した副作用の出現は解決には至っていない。また、そもそも、毎日決まった薬を忘れることなく服用し続けること自体に多大な労力が必要である。よって、患者の立場で考えてみると、服薬を続けること自体が面倒で、たとえ病識を持ちえたとしても、以前のような幻覚や妄想のない状態では、「もはや服薬の必要性はないのではないか、むしろ服薬を続けることで逆に必要のない不快な副作用に悩まされ、自身にとっては全くマイナスでしかないのだから止めてしまった方がいい」と考えても不思議ではない。さ

らに実際、服薬をたまたま数回忘れても症状の再燃がないことから、自覚的には薬を服用してもしなくても何一つ変わらないと誤解する患者も多くみかける。したがって、いわば医療者からの一方的な、幻覚や妄想などの症状改善を目的とした治療だけではなく、服薬を継続する患者自身の動機付けを向上させるような取り組みが必要と考えられ、実際、薬物治療に加え、病気や使用薬剤に関する教育的指導、いわゆるサイコエデュケーションなども合わせて行われている。

次の問題点としては④再燃・再発脆弱性の獲得があげられる。多くの患者が、上述した発病前段階を時には数年間も経験した後に最初の精神病性エピソードに至っているため、この時点においても、既に再燃・再発の脆弱性が形成されている可能性がある。一度この脆弱性が形成されると、これ以降はほぼ永続的に持続し、日常生活における些細なストレスさえも幻覚や妄想の再燃・再発のきっかけとなりうる。既に述べたように、実際に一度精神病エピソードを経験すると、その後幻覚や妄想が再燃・再発する確率は高い。しかも、抗精神病薬の内服中止によってそのリスクは増大する。したがって、縦断的な経過を考慮すると、抗精神病薬の服用を継続することは不可欠であり、またそうすることで高い再燃・再発のリスクは低下し、想定される予後の悪化を防止することができる可能性がある。

最後の着目点としては⑤治療抵抗性の獲得があげられる。治療抵抗性獲得後の治療に関しては、残念ながら十分な治療戦略が確立されているわけではない。本邦では、治療抵抗性の症例に対し治験薬としてのみ使用可能な clozapine などの薬剤は、上述したドーパミン D₂ 受容体遮断薬治療抵抗性を獲得した患者においても、その有効性が報告されている^{22) 23)}。同薬剤は、弱いドーパミン D₂ 受容体遮断作用などに加え、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を介してグルタミン酸神経系の機能を賦活する作用を持つ¹⁾といわれる。しかし、骨髄抑制などの重篤な副作用も多数報告されており、その適応に関しては慎重な判断が必要となっている。このように、治療抵抗性を獲得した後の薬物治療では、その標的としてドーパミン神経系以外の神経伝達系への作用機序を有し、安全性の高い薬剤が切望されていると同時に、さらなる研究が必要とされている。

(Ⅲ) 精神刺激薬動物モデルの位置づけ

ヒトにおいて、精神刺激薬である methamphetamine (METH) などのドーパミン放出亢進を主作用とする薬剤の乱用によって、幻覚や妄想が誘発されることはよく知られている。しかし、統合失調症の幻覚・妄想症状と同様に、これらの薬剤の使用開始から突如幻覚や妄想などが出現するのではない。まず過覚醒、性的な快感の亢進などが出現する。その後、薬剤の使用を反復していくと、次第にそれまでの用量では同程度の覚醒感や快感を得ることが困難となり、使用量は増大していく。そのうちに、これらの快感と交代するように、音などの外界刺激に対する過敏性や統合失調症の陽性症状に酷似した幻覚や妄想などが徐々に出現するようになる。さらに、一度幻覚や妄想が出現すると、その後一定期間薬剤の使用を中止しても、日常の些細なストレスや以前は全く何の効果もなかった極少量の METH の再使用で、突如幻覚や妄想が再現するようになる。つまり、過覚醒などから始まる METH の薬理効果は、その使用を反復すると次第に耐性を獲得して減弱していく一方で、使用開始当初は存在しなかった幻覚や妄想などは、これとは逆に発現の脆弱性を獲得し、ほぼ永続的に持続する。近年の PET 画像解析においても、覚醒剤精神病患者の線条体でドーパミンドランスポーターの減少と、その程度が精神病症状の強さと相関していることが報告されている⁴⁴⁾。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 受容体遮断薬を主作用とする定型抗精神病薬が有効である⁴²⁾。しかし、上記のような覚醒剤精神病では、統合失調症にみられる感情の平板化や社会的引きこもりなど、いわゆる陰性症状と呼ばれる症状は顕著でない。

一方、実験動物において METH など投与すると、その動物特有の行動上の変化が認められる。例えば、ラットに METH を投与すると移所運動量が増加する。これを反復投与すると次第に移所運動量は増強し、十分に断薬期間をおいた後であっても、ほぼ永続的にその感受性増大が持続する。この現象は逆耐性現象 (reverse tolerance)、または行動感作現象 (behavioral sensitization) と呼ばれている⁵²⁾。動物における、この METH に対する長期的な感受性増大は、上述したヒトにおける覚醒剤に対する幻覚・妄想の長期的な脆弱性の持続と類似しており、統合失調症の縦断的な再燃・再発脆弱性の持続になぞらえられる。また、この動物モ

デルは、行動増強効果を獲得するプロセスを対象とした形成過程と、増強効果獲得後の表現形を対象とした発現過程とに分けてとらえられ、前者は腹側被蓋野のドーパミンD₁受容体や NMDA 受容体、代謝型グルタミン酸受容体^{5 2) 5 3) 5 6)}が、後者は側坐核におけるドーパミンの放出と DL-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA)受容体の過感受性との関連^{4 4) 5 2)}が示唆されている。特に、METH の行動感作現象の発現過程は、上述した定型抗精神病薬によって阻止することが可能である^{5 6)}。以上から、覚醒剤動物モデルは、覚醒剤精神病のモデルのみならず、統合失調症の再燃・再発脆弱性モデルまたは縦断モデル、主に陽性症状に対する治療反応性モデルとも位置づけられている。

これに対し、ヒトにおいて phencyclidine (PCP)と同様の作用を持つ 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、陰性症状に酷似した症状や認知機能障害なども引き起こされる^{4) 2 7)}。これらの症状に対しては、ドーパミンD₂受容体遮断薬は有効性を持たない^{1 3) 2 6)}。その為、NMDA 受容体遮断薬精神病は定型抗精神病薬に対する治療抵抗性モデルと位置づけられている。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^{4 5)}、プレパルスインヒビションの障害^{4 6)}、および社会接触性の障害^{1 0)}などが引き起こされる。これらの障害に対してもドーパミンD₂受容体遮断薬は効果が認められない^{6) 1 0) 1 5)}。したがって、NMDA 受容体遮断薬動物モデルはドーパミンD₂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。しかし、上述した clozapine は、これらの NMDA 受容体遮断薬誘発性の障害に対して有効性を持っている^{6) 1 0) 1 5)}。

以上から、本研究で注目している統合失調症患者の一群、つまり再燃や再発を反復するうちに、ドーパミンD₂受容体遮断薬に対して治療反応性が良好な状態から治療抵抗性の状態へと進行する病態変化の背景に、覚醒剤の反復投与による NMDA 受容体遮断薬に対する感受性亢進の形成過程を想定し、次に述べる臨床から基礎研究への実験的アプローチを進めていった。

(Ⅳ) 臨床から基礎研究へ

本研究は、当初ドーパミンD₂受容体遮断薬に対して治療反応性であったにもかかわらず、再燃・再発を繰り返すうちに薬剤への反応性が低下する一群の統合失調症患者の存在に焦点を当て、臨床的な特徴を基礎研究に反映することに留意し、その進展過程について以下のような病態仮説を立てた。まず、上述のように統合失調症において幻覚・妄想が顕在発症した当初は、ドーパミンD₂受容体遮断薬が著効を示すという臨床的知見から、脳の内部でドーパミンが過剰な状態であることが推測される。このドーパミン過剰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D₂受容体遮断薬に対する反応性は保たれるが（仮説①）、ある一定以上高度のドーパミン過剰な状態が繰り返されると二次的にドーパミン以外のグルタミン酸などの神経伝達系の変化が伴うことが推測される（仮説②）。さらに（Ⅱ）で述べたが、ドーパミンD₂受容体への作用のみではなく、NMDA受容体を介してグルタミン酸神経系の機能を賦活する作用を併せ持つ clozapine などの薬剤は、治療抵抗性を獲得した患者においても、その有効性が報告されていることから、ある一定以上高度のドーパミンが過剰な状態が繰り返された結果として、グルタミン酸神経系機能の変化（NMDA受容体機能の低下）が引き起こされることが推測される（仮説③）。

この3つの病態仮説を軸として実験を立案した。まずドーパミンの上昇の程度が異なることが想定される2つの異なる用量の METH、すなわち高用量の 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、仮説①、②を視野に入れて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、高用量の METH(2.5 mg/kg)と低用量の 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、高用量の 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）。上述したように METHは、そもそもドーパミンのシナプス間隙への放出がその薬理学的な第一義的作用である。その為、次に、この第一義的な作用から側坐核における細胞外グルタミン酸濃度の上昇に至るメカニ

ズムを解明するため、高用量の METH (2.5 mg/kg) 投与の 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、高用量の METH (2.5 mg/kg) によって誘発される側坐核での細胞外グルタミン酸濃度の上昇を阻止した。よって神経ネットワークにおけるドーパミン D₁ 受容体への強い刺激がこのグルタミン酸濃度上昇に何らかの関与をしている可能性がある。解剖学的な報告では、グルタミン酸神経が前頭前野から側坐核に投射しており^{7) 47)}、また電気生理学的な報告において前シナプスに存在するドーパミン D₁ 受容体の細胞外グルタミン酸濃度の上昇抑制作用が報告されている³⁸⁾。さらに側坐核へのドーパミン D₁ 受容体作動薬 SKF-82958 の局所注入では同部位での細胞外グルタミン酸濃度には変化はないが、ドーパミン D₁ 受容体遮断薬 SCH-23390 の局所注入では同部位での細胞外グルタミン酸濃度が上昇する²⁰⁾ことから、前頭皮質から側坐核に投射するグルタミン酸神経の終末にドーパミン D₁ 受容体が存在し、この受容体は通常同部位における細胞外グルタミン酸の上昇をトニックに抑制 (tonic inhibition) していると考えられる。ドーパミン D₁ 受容体の刺激は、このタイプの受容体の脱感作を引き起こす^{14) 30)}。よって、高用量の METH (2.5 mg/kg) によって急速かつ高度に上昇した側坐核における細胞外ドーパミンが、この受容体を強力に刺激したために脱感作が起こり、その機能が低下して通常のグルタミン酸上昇抑制機能が働かなくなった結果、いわゆるリバウンド効果のように遅発性にグルタミン酸の上昇が引き起こされた可能性が考えられる。さらに上昇したグルタミン酸は、その後 AMPA 受容体や NMDA 受容体などのグルタミン酸受容体を刺激することが予想される。以上の実験結果から、高用量の METH (2.5 mg/kg) は、側坐核における細胞外ドーパミン濃度を高度に上昇させてドーパミン神経系の機能に影響を及ぼすだけでなく、遅発性に同部位の細胞外グルタミン酸濃度を上昇させ、グルタミン酸神経系の機能にも影響を及ぼす可能性があると考えられる。その一方で、低用量の METH (1.0 mg/kg) は側坐核において細胞外のドーパミン濃度を上昇させるが、その程度はある一定範囲内の強さであるためにドーパミン D₁ 受容体の機能を低下させるまでの影響は持たず、したがってドーパミン神経系の機

能に影響を及ぼすのみで、グルタミン酸神経系までの影響は及ばないと考えられる。

次に、上述の実験結果および考察から、この2つの異なる量の METH (2.5 mg/kg) と METH (1.0 mg/kg) の投与を繰り返すことで、特に前者においてグルタミン酸神経系に強く影響が及ぶことを想定し実験を発展させた。つまり、上記の2つの異なる量の METH の投与を隔日で5回繰り返し、十分な休薬期間をおいた後、それぞれ別のラットを用いて少量の METH (0.15 mg/kg) および選択的非競合性 NMDA 受容体遮断薬である 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、高用量の METH (2.5 mg/kg) 反復投与群、低用量の METH (1.0 mg/kg) 反復投与群の両群において、METH 自体に対する行動上の感受性亢進、つまり behavioral sensitization の成立が確認された。しかし、その感受性亢進の程度には差は認められなかった。一方、MK-801 (0.2 mg/kg) に対しては、高用量の METH (2.5 mg/kg) 反復投与群では行動上の感受性が亢進していたが、低用量の METH (1.0 mg/kg) 反復投与群では形成されなかった (結果③)。つまり、高用量の METH (2.5 mg/kg) 反復投与群にのみ、交叉行動感作現象 (behavioral cross-sensitization) が形成された。したがって、高用量の METH (2.5 mg/kg) によって誘発される側坐核における細胞外グルタミン酸濃度の遅発性上昇は、METH に対する behavioral sensitization の形成には必要ではないが、MK-801 への behavioral cross-sensitization の形成には必要であることがわかった。以上の実験結果から、側坐核で細胞外の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状態が繰り返されると、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が及んだ結果、MK-801 (0.2 mg/kg) 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 METH (2.5 mg/kg) 反復処置群、METH (1.0 mg/kg) 反復処置群、生食処置群の全ての群において上昇が認められたが、その上昇は、METH (2.5 mg/kg) 反復処置群だけが延長していた。一方、同部位における細胞外ドーパミン濃度に関しては、上記の3群全てにお

いて変化はみられなかった。したがって、高用量の 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る。脳内微小透析法において MK-801 の全身投与ではドーパミンの放出を増やさないという報告^{2 4) 3 4)} や 6-OHDA によって側坐核におけるドーパミンを枯渇させた状態においても MK-801 は移所運動量を亢進させるという報告^{3 4)} がある。また上述した非競合性 NMDA 受容体遮断薬である PCP は側坐核において細胞外グルタミン酸濃度を上昇させ、移所運動量も亢進させる³⁾。さらに側坐核の core においてグルタミン酸の再取り込みを阻害すると移所運動量が亢進する^{2 5)}。これらの所見より、MK-801 による移所運動量の増加は側坐核におけるグルタミン酸神経伝達の増強による可能性がある。また側坐核においては AMPA 受容体、NMDA 受容体が密に存在するといわれ⁵⁾、コカインの反復投与は側坐核の AMPA 受容体の感受性を増強する⁸⁾。以上から、高用量の METH (2.5 mg/kg) の反復投与によって形成される MK-801 への交叉行動感作現象の発現は、側坐核の細胞外グルタミン酸濃度上昇と、同部位における AMPA 受容体感受性増強の関与が考えられる。

さらに仮説③から、この MK-801 (0.2 mg/kg) 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。持続的な NMDA 受容体の刺激は、この受容体の脱感作を引き起こす^{2 8) 3 5)}。METH (4 mg/kg) の反復投与は線条体の NMDAR1、R2A、R2B の免疫反応を減少させる^{5 7)}。同様に、amphetamine の反復投与は側坐核や前頭前野において NMDAR1mRNA の長期間持続する down regulation を引き起こす^{3 3)}。したがって高用量の METH (2.5 mg/kg) の反復投与によって引き起こされたグルタミン酸濃度の上昇によって側坐核や前頭前野などの神経ネットワークにおける NMDA 受容体が脱感作された結果、その機能が低下して MK-801 に対する過感受性が形成された可能性が考えられる。

ところで、抗てんかん薬や抗躁薬として使用されている valproate (VPA) は、GABA 受容体による抑制性の神経伝達を促進する^{32) 55)} 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しばしば使用される薬剤である。米国では、統合失調症のエキスパートコンセンサスガイドライン³⁷⁾ において焦燥や興奮、攻撃性・暴力に対する補助療法として、VPA の抗精神病薬との併用が推奨されている。また基礎研究において、VPA は多彩な効果が報告されている。例えば海馬の CA1 領域における長期増強現象 (long-term potentiation) や長期抑制現象 (long-term depression) の誘導を抑えることから、神経の可塑性に効果を持つ^{29) 60)} 可能性がある。また VPA は MK-801 によって形成される行動感作現象を阻止⁵⁹⁾ したり、覚醒剤と薬理学的に同様の特性を持つ⁵⁴⁾ methylphenidate 誘発性の行動感作現象の形成や発現を阻止したりする^{11) 58)} ことも報告されている。さらに統合失調症患者において低下しているといわれるリーリン蛋白の減少を回復させる⁵⁰⁾ ことや、抗精神病薬との併用で前頭前野の細胞外ドーパミンやアセチルコリンの増加を誘導し、認知機能障害や、抑うつ、意欲低下など主に統合失調症の陰性症状への有効性が期待される^{16) 17)} ことなどである。

以上の考察から、次に高用量の METH (2.5 mg/kg) によって遅発性に引き起こされる側坐核における細胞外グルタミン酸濃度の上昇、高用量の 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 behavioral cross-sensitization の二つの現象を指標として、それぞれの VPA の阻止効果を実験的に検討した。まず、自発運動量や高用量の METH (2.5 mg/kg) によって誘発される移所運動量の増加そのものには影響を及ぼさない用量の VPA (50 mg/kg) を行動実験で決定した。その後、高用量の METH (2.5 mg/kg) によって上昇する細胞外のグルタミン酸濃度が、その上昇を開始するタイミングである METH (2.5 mg/kg) 投与 2 時間後に VPA (50 mg/kg) を腹腔内投与し、脳内微小透析法を用いて側坐核における細胞外グルタミン酸濃度を測定した。その結果、高用量の METH (2.5 mg/kg) によって引き起こされる側坐核における遅発性の細胞外グルタミン酸濃度上昇は完全に阻止された (結果④)。また、VPA (50 mg/kg) 単独では同部位における細胞外グルタミン酸濃度には影響がないことも確認した。

さらに METH (2.5 mg/kg) の投与 2 時間後に VPA (50 mg/kg) を投与する処置を隔日に 5 回繰り返し、12 日間の休薬期間において MK-801 (0.2 mg/kg) もしくは METH (0.15 mg/kg) を投与した際の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、高用量の METH (2.5 mg/kg) 反復によって形成される MK-801 (0.2 mg/kg) に対する行動上の感受性亢進、つまり behavioral cross-sensitization は形成されていなかった (結果⑤)。一方、METH (0.15 mg/kg) に対しては、行動上の感受性亢進 (behavioral sensitization) が形成されていた。

当教室では GABA-benzodiazepine 作動薬である clonazepam の前投与が METH に対する行動感作現象の形成を阻止する^{18) 19)} ことを報告しており、また baclofen による腹側被蓋野の GABA_B 受容体の刺激によってコカインによる行動感作現象が阻止される²¹⁾。これらの所見は、精神刺激薬誘発性の行動感作現象の形成過程には GABA 系神経伝達の関与が推測される。また、ドーパミン刺激による精神刺激薬の行動感作現象の形成過程は、側坐核よりも腹側被蓋野の関与が強い。つまり腹側被蓋野のグルタミン酸神経伝達の活動を繰り返し刺激するとドーパミンの細胞体の神経伝達が変化し、側坐核における前シナプスのドーパミン神経伝達に変化する^{52) 53)}。しかし、本実験においては、高用量の METH (2.5 mg/kg) の反復投与によって形成された MK-801 への交叉行動感作現象の発現過程に関しては、METH の行動感作現象とは異なり、側坐核の細胞外ドーパミン濃度の上昇は認められず、むしろ同部位での細胞外グルタミン酸濃度の上昇との関連が示唆された。したがって、MK-801 に対する交叉行動感作現象の形成過程に関しては、METH に対する行動感作現象の形成過程と同様に解釈することはできない。NMDA 遮断薬誘発性の急性の移所運動量亢進は、前頭前野が深く関わると言われている⁴⁸⁾ ことから、上述した前頭前野-側坐核投射路⁷⁾ が関係している可能性がある。VPA は pilocarpine 誘発性のけいれんや海馬におけるグルタミン酸濃度の上昇を完全に阻止する⁴⁸⁾。また VPA は GABA 合成と放出を促進し、それにより、いくつかの脳の領域で GABA 神経系の機能を増強させる^{32) 55)}。さらに NMDA 受容体による神経の興奮を減弱させる^{32) 61)} ことから、VPA は内側前頭前野で GABA 神経伝達を増強し、グルタミン酸神経の活動を抑制することで内側前頭前野-側坐核路を介して高用量の METH (2.5 mg/kg) によって誘導される側

坐核における細胞外グルタミン酸濃度の上昇を阻止した可能性がある。同じタイムコースで VPA の代わりに PKC 阻害薬である staurosporine を投与すると本実験と同じ結果が得られる¹⁾ ことから、VPA の慢性投与によって PKC の活動を低下させた⁹⁾ 結果、神経の可塑的变化が抑制され、MK-801 に対する交叉行動感作現象が阻止された可能性が考えられる。上述したように、本実験では VPA (50 mg/kg) の効果の焦点を側坐核における遅発性細胞外グルタミン酸濃度上昇に合わせるために、VPA (50 mg/kg) の投与を METH (2.5 mg/kg) 投与 2 時間後に施行している。したがって、VPA (50 mg/kg) 投与時点では既に側坐核における急峻な細胞外ドーパミン濃度の上昇はほぼ終局を迎え、定常状態に戻っていることになる。したがって、本実験結果から VPA が METH 自身の行動感作現象の形成過程に及ぼす影響を議論することはできない。以上の結果から、側坐核における遅発性細胞外グルタミン酸濃度上昇は、MK-801 に対する behavioral cross-sensitization の形成には必要であり、METH 自身に対する behavioral sensitization の形成には必要ではないことが再確認され、また VPA は、高用量の METH (2.5 mg/kg) によって誘発され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。

(V) 基礎研究から臨床へ

基礎研究を臨床の場に反映させることは慎重でなくてはならないが、最後に、今まで述べてきた臨床的知見と実験的検討を臨床の場に反映させることを主眼としてまとめ、精神刺激薬モデルの観点から統合失調症の薬物治療を再考する。

高用量の METH は側坐核における細胞外ドーパミン濃度を高度に上昇させる。これが反復されると METH に対する行動感作現象が成立する。臨床的に、この現象は統合失調症の再燃・再発脆弱性に関連する。上述したように、行動感作現象の特に発現過程はドーパミン D_2 受容体遮断薬がその阻止効果を持つ。また統合失調症患者の再燃・再発に関してもドーパミン D_2 受容体遮断薬がその阻止効果を持っている。一方、高用量の METH は、側坐核における細胞外ドーパミン濃度を高度に上昇させると同時に同部位で細胞外グルタミン酸濃度の上昇を引き起こす。これが反復されると NMDA 受容体遮断薬である MK-801 の移所運動増強作用に対す

る交叉行動感作現象が成立する。NMDA 受容体遮断薬による移所運動の増強に対しては、ドーパミン D₂ 受容体遮断薬である haloperidol では阻止効果は不十分で、新規抗精神病薬のプロトタイプである clozapine は有効である¹⁾。したがって、上記実験結果は臨床的にドーパミン D₂ 受容体遮断薬治療抵抗性の獲得と関連し、この両者の病態の背景には NMDA 受容体機能の低下が想定される。VPA は高用量の METH によって誘発される側坐核における細胞外グルタミン酸濃度の上昇と、その反復によって成立する MK-801 への移所運動亢進作用に対する交叉行動感作現象を阻止する。以上より、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のみではなく再燃・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。上述したように、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。

参考文献

- 1) Abekawa T, Ito K, Koyama T: Role of the simultaneous enhancement of NMDA and dopamine D(1) receptor-mediated neurotransmission in the effects of clozapine on phencyclidine-induced acute increases in glutamate levels in the rat medial prefrontal cortex. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 374:177-93, 2006
- 2) 安部川智浩, 北市雄士, 松山哲晃ほか:「統合失調症の警告期状態」に対する非定型抗精神病薬の使用経験. 精神経誌, 106; 1357-1372, 2004
- 3) Adams B and Moghaddam B: Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. J Neurosci 18: 5545-5554, 1998
- 4) Adler CM, Malhotra AK, Elman I et al. : Comparison of ketamine-induced thought

- disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychi.* 156: 1646-1649, 1999
- 5) Albin RL, Makowiec RL, Hollingsworth ZR et al, : Excitatory amino acid binding sites in the basal ganglia of the rat: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* 46: 35-48, 1992
- 6) Bakshi VP, Swerdlow NR, Geyer MA: Clozapine antagonizes phencyclidine- induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. *Am Society Pharmacol Ex Ther* 271 787-794, 1994
- 7) Berendse HW, Galis- de Graaf Y, Groenewegen HJ: Topographical organization and relationship with ventral compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol* 316: 314-47, 1992
- 8) Boudreau AC, Wolf ME: Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 25: 9144-9151, 2005
- 9) Chen G, Manji HK, Hawver DB et al. : Chronic sodium valproate selectively decreases protein kinase C alpha and epsilon in vitro. *J Neurochem* 63: 2361-2364, 1994
- 1 0) Corbett R, Camacho F, Woods AT: Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. *Psychopharmacology* 120: 67-74, 1995
- 1 1) Eckermann K, Beasley A, Yang P et al. : Methylphenidate sensitization is modulated by valproate. *Life Science* 69: 47-57, 2001
- 1 2) Fang YR, Abekawa T, Li XB et al. : Effect of the protein kinase C inhibitor, staurosporine on the high dose of methamphetamine-induced behavioral sensitization to dizocilpine (MK-801). *Psychopharmacology* 180: 100-106, 2005
- 1 3) Farber NB: The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann N. Y. : Acad Sci* 1003: 119- 130, 2003

- 1 4) Gardner B, LiuZF, Jiang D et al. : The role of phosphorylation / Dephosphorylation in agonist-induced desensitization of D1 dopamine receptor function: evidence for a novel pathway for receptor dephosphorylation. Am Society Pharmacol Ex Ther 271: 787-794, 2001
- 1 5) Gleason SD, Shannon HE: Blockade of phencyclidine-induced hyperlocomotion by olanzapine, clozapine and serotonin receptor subtype selective antagonists in mice. Psychopharmacology 129: 79-84, 1997
- 1 6)Huanga M, Li Z, Ichikawa J et al. : Effects of divalproex and atypical antipsychotic drugs on dopamine and acetylcholine efflux in rat hippocampus and prefrontal cortex. Brain Res 1099: 44-55, 2006
- 1 7) Ichikawa J, Chung YC, Dai J et al. : Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. Brain Res 1052: 56-62, 2005
- 1 8) Ito K, Ohmori T, Abekawa T et al. : The role of benzodiazepine receptors in the acquisition and expression of behavioral sensitization to methamphetamine. Pharmacol Biochem Behav 65: 705-710, 2000
- 1 9) Ito K, Ohmori T, Abekawa T et al. : Clonazepam prevents the development of sensitization to methamphetamine. Pharmacol Biochem Behav 58: 875-879, 1997
- 2 0) Kalivas PW and Duffy: Dopamine regulation of extracellular glutamate in the nucleus accumbens. Brain Res 761: 173-177, 1997
- 2 1) Kalivas PW, Stewart J: Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. Brain Res Brain Res Rev 16: 223-244, 1991
- 2 2) Kane J, Honigfeld G, Singer J et al.: Clozapine for treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 45:

789-796, 1988

2 3) Kane J, Marder SR, Schooler NR et al. : Clozapine and haloperidol in Moderately refractory schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 58: 965-972, 2001

2 4) Kashiwara K, Hamamura T, Okumura K, Otsuki S: Effect of MK-801 on endogenous dopamine release in vivo. Brain Res 528: 80-82, 1990

2 5) Kim JH and Vezina P: Blockade of glutamate reuptake in the rat nucleus accumbens increases locomotor activity. Brain Res 819: 165-169, 1999

2 6) Krystal JH, D'Souza DC, Karper LP et al. : Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. Psychopharmacology (Berl) 145: 193-204, 1999

2 7) Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. : Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry 51: 199-214, 1994

2 8) Krupp JJ, Vissel B, Thomas CG et al. : Calcineurin acts via the C-terminus of NR2A to modulate desensitization of NMDA receptors. Neuropharmacology 42: 593-602, 2002

2 9) Lee GY, Brown LM, Teyler TJ: The effects of anticonvulsant drugs on long-term potentiation (LTP) in the rat hippocampus. Brain Res Bull 39: 39-42, 1996

3 0) Lin CW, Bianchi BR, Miller TR et al. : Persistent activation of the dopamine D1 receptor contributes to prolonged receptor desensitization: studies with A-77636 J Pharmacol Exp Ther 276: 1022-1029, 1996

3 1) Lindekens H, Smolders I, Khan GM et al. : In vivo study of the effect of valpromide and in the pilocarpine rat model of focal epilepsy. Pharma Res 17: 1408-1413, 2000

3 2) Loscher W: Valproate: A reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. Prog in Neurobiol 58: 31-59, 1999

3 3) Lu W, Monteggia LM, Wolf ME: Withdrawal from repeated amphetamine administration

- reduces NMDAR1 expression in the rat substantia nigra, nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. Eur J Neurosci. 11: 3167-3177, 1999
- 3 4) Mele A, Thomas DN, Pert A : Different neural mechanisms underlie dizocilpine maleate- and dopamine agonist-induced locomotor activity. Neuroscience 82: 43-58, 1998
- 3 5) Nahum-Levy R, Lipinski D, Shavit S et al.: Desensitization of NMDA receptor channels is modulated by glutamate agonists. Biophysical J 80: 2152-2166, 2001
- 3 6) 中根允文, 道辻俊一郎 : 臨床精神医学講座 2 ; 精神分裂病 I : 49-71, 中山書店, 1999
- 3 7) No authors listed.: The Expert Consensus Guideline Series, Treatment of schizophrenia 1999 :J Clin Psychiatry 60, 1999
- 3 8) Pennartz CM, Weel DV, Kitai ST et al. : Presynaptic dopamine D1 receptors attenuate excitatory and inhibitory limbic inputs to the shell region of the rat nucleus accumbens studied in vitro. J. Neurophysiol. 67: 1325-1335, 1992
- 3 9) Pierce RC, Kalivas PW: A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. Brain Res Brain Res Rev 25: 192-216, 1997
- 4 0) Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. : Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 56: 241-7, 1999
- 4 1) Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. : Predictors of Treatment Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 156: 544-549, 1999
- 4 2) 佐藤光源, 秋山一文, 中島豊爾ほか : 慢性覚醒剤中毒の幻覚妄想状態にみられる逆耐性現象と抗精神病薬の再燃予防効果. 精神医学, 24: 1333-1340, 1982
- 4 3) 佐藤光源, 松岡洋夫 : 臨床精神医学講座 2 ; 精神分裂病 I : 117-129, 中山書店, 1999
- 4 4) Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y et al. : Methamphetamine-related psychotic symptoms and

reduced brain dopamine transporters studied with PET. Am J Psychiatry, 158:1206-1214, 2001

4 5) Sturgeon RD, Fessler RG, Meltzer HY: Behavioral rating scales for assessing phencyclidine-induced locomotor activity, stereotyped behavior and ataxia in rats. Eur Jounal Pharmaco 59: 169-179, 1979

4 6) Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N et al. : Assessing the validity of an animal model of deficit sensorimotor gating in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 51: 139-154, 1994

4 7) Taber MT, Fibiger HC: Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the Nucleus Accumbens of the rat: Modulation by metabotropic glutamate receptors. J Neurosci 15: 3896-3904, 1995

4 8) Takahata R and Moghaddam B: Activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex sustains the motoric and dopaminergic effects of phencyclidine. Neuropsychopharmacol 28: 1117-1124, 2003

4 9) 融道夫 : 臨床精神医学講座 14 ; 精神科薬物療法 : 29-40, 中山書店, 1999

5 0) Tremolizzo L, Doueiri MS, Dong E et al. : Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice. Biol Psychiatry 57: 500-509, 2005

5 1) 辻田高宏, 岡崎祐士 : 臨床精神医学講座 2 ; 精神分裂病 I : 75-95, 中山書店, 1999

5 2) Vanderschuren LJ, Kalivas PW: Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. Psychopharmacology (Berl) 151: 99-120, 2000

5 3) Vezina P: Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. Neurosci Biobehav Rev. 27: 827-839, 2004

- 5 4) Volkow ND, Ding YS, Fowler JS et al. : Is methylphenidate like cocaine? : Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. Arch Gen Psychiatry 52: 456-463, 1995
- 5 5) Vriend JP, Alexiuk NA: Effects of valproate on amino acid and monoamine concentration in striatum of audiogenic seizure-prone Balb/c mice. Mol Chem Neuropathol 27: 307-324, 1996
- 5 6) White FJ, Kalivas PW : Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. Drug and Alcohol Dependence 51: 141-153, 1998
- 5 7) Yamamoto H, Kitamura N, Lin XH et al. : Differential changes in glutamatergic transmission via N-methyl-D-aspartate receptors in the hippocampus and striatum of rats behaviorally sensitized to methamphetamine. Int J Neuropsychopharmacol 2: 155-163, 1999
- 5 8) Yang PB, Beasley A, Eckermann K et al. : Valproate prevents the induction of sensitization to methylphenidate (ritalin) in rats. Brain Res 887: 276-284
- 5 9) Yang PB, Swann AC, Dafny N: Valproate prevents the induction and the expression of MK-801 sensitization. Brain Res 954: 151-159, 2002
- 6 0) Zhang MM, Xiao C, Yu K et al. : Effects of sodium valproate on synaptic plasticity in the CA1 region of rat hippocampus. Food Chem Toxicol 41: 1617-1623, 2003
- 6 1) Zhao QP, Zou F, Chen GZ et al. : Changes in Ca²⁺ concentration mediated by N-methyl-D-aspartate receptor in PO/AH neurons of anoxic SD rats. Di yi jun yi da xue bao 24: 461-3, 466, 2004