HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Is milnacipran a promising agent to suppress impulsive behavior? [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	木村, 生
Description	配架番号：2082
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11210号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55827
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Iku_Kimura_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　木村　生

学 位 論 文 題 名

Is milnacipran a promising agent to suppress impulsive behavior?
（ミルナシプランは有望な衝動性抑制薬であるか？）

【背景と目的】衝動的行動は日常生活で観察されるような一般的な行動であるが、異常な衝動性の亢進は薬物依存や犯罪、自殺の危険因子となることが近年指摘されている。また、異常な衝動性の亢進は注意欠如/多動性障害、境界性人格障害、気分障害、物質関連障害、統合失調症、不安障害等の中核/周辺症状としても表出する。それにも関わらず、衝動性の抑制を適応に持つ臨床薬は我が国ではメチルフェニデートとアトモキセチンの 2 つしか承認されていない。多くの向精神薬が衝動性抑制作用を有することが正常動物を用いた実験レベルで明らかとなっているが、その作用機序を直接明らかにしたものはわずかである。また、病態モデル動物を用いたスクリーニング試験もほとんど行われていないのが現状である。

脳局所破壊実験や薬物微量注入実験から、げっ歯類の内側前頭前野が衝動性の制御に関与していることが繰り返し報告されている。特に、内側前頭前野のドパミン放出は衝動性の制御に重要であることが示唆されている。また、内側前頭前野は背側部と腹側部で機能差があり、衝動性に関してはより腹側側の関与が大きいことが、申請者自身の過去の研究と他の研究室からの報告により示唆されている。

申請者はこれまでに抗うつ薬の一つであるミルナシプランの急性投与が正常ラットの衝動的行動（premature responses）を抑制することを報告している。ミルナシプランは内側前頭前野のドパミン放出を促進させることが知られているが、これが衝動性抑制作用の作用点かどうかは明らかになっていない。そこで、研究①の目的として、ミルナシプラン急性投与による衝動性抑制作用の検証を掲げた。

正常動物における薬物の効果は病態モデル動物における効果としばしば異なる。また、臨床では薬物は一般的に慢性的に投与される。そこで、研究②の目的として、衝動性亢進モデル動物に対するミルナシプラン繰り返し投与の効果とそのメカニズムの検証を掲げた。

【材料と方法】全ての研究で雄性 Wistar/ST 系ラットを使用した。ラットの衝動性の評価には当研究室で確立した 3-選択反応時間課題を用いた。これは、光刺激が提示された穴へ鼻先を挿入すると正解反応とみなされ、報酬が与えられるオペラント課題である。光刺激は 3 個の穴のどれか 1 個にランダムかつ短時間与えられる。光刺激提示までの待機時間に制御がきかず、穴へ反応してしまう行動を衝動性の指標として用いた。また、光刺激が提示されているにもかかわらず、いずれの穴へも反応しない行動を無視行動として記録した。正解反応後、報酬が提示されているのにもかかわらず、穴への反応を続ける行動を固執行動として記録した。同課題では衝動的行動、正解率、無視行動数、固執行動数、正解反応潜時、報酬回数潜時を用いて衝動性、注意機能、固執性、課題への意欲、行動量、食欲を同時に評価する

ことが可能である。

研究①ではまず、雄性 Wistar/ST 系ラットに衝動性評価系である 3-選択反応時間課題の訓練を課した。学習完了後、課題を行う 60 分前にミルナシプラン（10 mg/kg）を腹腔内投与し、その 50 分後に内側前頭前野腹側部にドパミン D_1 様受容体拮抗薬である SCH23390（0, 0.3, 3 ng/side）もしくは D_2 様受容体拮抗薬である eticlopride（0, 0.3, 1 μg/side）を注入し、衝動的行動の変化を観察した。行動試験後抜脳し、各拮抗薬の投薬位置が内側前頭前野腹側部であったことを確認した。

研究②ではまず、雄性 Wistar/ST 系ラットに 3-選択反応時間課題の訓練を課し、学習完了後に神経興奮性毒であるキノリン酸（0.09 M）を用いて内側前頭前野腹側部を局所的に破壊することで、衝動性亢進モデルラットを作成した。その後 14 日間、課題の 60 分前にこのモデルラットにミルナシプラン（10 mg/kg）あるいは蒸留水（3 ml/kg）を経口投与し、投与中止後 7 日間まで衝動的行動の変化を記録した。その後抜脳し、破壊処置および投薬が内側前頭前野腹側部に与えた効果を生化学的手法（Western blotting）、形態学的手法（Immunohistochemistry）、および電気生理学的手法（Whole-cell patch clamp）を用いて多角的に検証した。

【結果】ミルナシプラン（10 mg/kg）の急性腹腔内投与により衝動的行動は有意に減少し、その効果は内側前頭前野腹側部への SCH23390 の投与により用量依存的に拮抗されたが、eticlopride の投与ではいずれの投与量でも拮抗されなかった。

内側前頭前野腹側部の破壊処置により、衝動的行動は顕著に増加し、一方で注意機能や運動量、課題への意欲や食欲に関わる行動パラメーターは変化しなかった。ミルナシプランの繰り返し投与は破壊群、非破壊群いずれの衝動的行動も抑制した。興味深いことに、破壊－ミルナシプラン群では投薬中止後も衝動性抑制効果の持続が観察された。内側前頭前野腹側部では破壊処置によって神経細胞数の減少、神経栄養因子の一つである BDNF 蛋白量の低下、生存神経細胞における樹状突起の委縮、スパイン密度の低下、成熟スパインの割合の低下、興奮性入力の障害、足場蛋白である PSD-95 の低下が生じていた。ミルナシプランの繰り返し投与によって生存神経細胞におけるスパイン密度、成熟スパインの割合、興奮性入力、PSD-95 蛋白量が対照群と同程度まで回復したことが認められた。

【考察】研究①の結果より、ミルナシプラン急性投与の衝動性抑制作用は内側前頭前野腹側部の D_1 様受容体刺激を介していることが示唆された。また、研究②の結果より、ミルナシプラン繰り返し投与が内側前頭前野腹側部破壊ラットの衝動性の亢進に対して原因療法的治療効果を示し、そのメカニズムとして、内側前頭前野腹側部において BDNF 量の回復とそれに引き続いて主にポストシナプス側の生存神経細胞におけるスパインのリモデリングと興奮性入力の再構築が生じたことが示唆された。

【結論】本研究より、ミルナシプラ治療急性期には、衝動的行動に対して内側前頭前野腹側部の D_1 様シグナリングの亢進を介して衝動性を抑制し、慢性期には BDNF シグナリングの亢進を介して内側前頭前野腹側部に神経可塑的変化を起すことで衝動性を抑制する可能性が示された。これらの研究成果はミルナシプランが有望な衝動性抑制薬であることを提唱するのみならず、衝動性抑制薬の開発促進に貢献するであろう。