HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	メタンフェタミン反復投与による統合失調症病態モデル動物におけるNMDA受容体の構成パターンに着目した病態研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	岡, 松彦
Description	配架番号：2510
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14047号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77963
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Matsuhiko_Oka_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　岡　松彦

学 位 論 文 題 名

メタンフェタミン反復投与による統合失調症病態モデル動物における
NMDA 受容体の構成パターンに着目した病態研究
(A pathological study focusing on the subunit composition of NMDA receptors in animal models of schizophrenia by repeated administration of methamphetamine)

【背景と目的】

統合失調症は主要な精神疾患の一つで、人口の約 1 %が罹患し、陽性症状、陰性症状及び認知機能障害など多彩な症状を呈して QOL (quality of life)を著しく損ない、多くは再発・再燃及び急性増悪を繰り返して慢性の経過を辿る。依然病態は解明されておらず、近年では非定型抗精神病薬が薬物療法の中心であるが難治例も多い。当教室では統合失調症の病態解明に向け、ドパミン仮説及びグルタミン酸仮説を統合し、進行性の脳容積低下、認知機能障害及びドパミン D_2 受容体遮断薬への抵抗性の獲得を説明する動物モデルとして「dopamine to glutamate 仮説」に基づく「病態包括進行モデル」を提唱してきた。

ラットにメタンフェタミン(METH：methamphetamine) 2.5 mg/kg を投与すると前頭前野(PFC：prefrontal cortex)及び側坐核においてドパミン放出が増加し、遅発性にグルタミン酸放出も増加する。METH 2.5 mg/kg を反復投与すると、行動感作の形成に加えて①N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R)遮断薬への過感受性、②prepulse inhibition の障害及び③PFC のアポトーシスが惹起される。この 3 現象は NMDA-R 機能異常の存在を示唆するが、過去の研究ではその分子生物学機序が不明であった。NMDA-R は必須サブユニットである GluN1 を含む 7 種のサブユニット(GluN1、GluN2A-2D 及び GluN3A-3B)の四量体からなり、サブユニットの構成は発達段階や神経活動により変化する。

本研究は METH 2.5 mg/kg 反復投与による統合失調症病態モデル動物を用いて、本モデルの NMDA-R 機能異常の背景にあると考えられる NMDA-R サブユニットの構成の変化と、それに対する定型及び非定型抗精神病薬の効果について検討する。

【材料と方法】

先ず、7 週齢の雄性 SD ラットに定型抗精神病薬の一つであるハロペリドール(HPD：haloperidol)若しくは非定型抗精神病薬の一つであるアセナピン(ASP：asenapine)を投与して自発運動量への影響を検討した。次いで、HPD 若しくは ASP 及び METH 2.5 mg/kg

を投与し METH 2.5 mg/kg 誘発性の移所運動量への影響を検討した。以上よりラットの自発運動量と METH 2.5 mg/kg 誘発性の移所運動量に対して共に有意な影響を与えず、行動感作の形成を阻止する濃度として HPD 0.1 mg/kg と ASP 0.1 mg/kg を設定した。

更に 7 週齢の雄性 SD ラットに生理食塩水(Sal：saline)若しくは METH 2.5 mg/kg 及び Sal 若しくは HPD 0.1 mg/kg 若しくは ASP 0.1 mg/kg を隔日 5 回反復投与し、十分な休薬期間(5-8 日)の後に移所運動量の測定若しくは PFC、海馬(HPC：hippocampus)及び線条体(ST：striatum)の採取を行った。脳組織は右半球を qRT-PCR (quantitative reverse transcription PCR)に、左半球をウェスタンブロッティング(WB：western blotting)に用いた。qRT-PCR では PFC、HPC 及び ST における GluN1 及び GluN2A-2D のコード遺伝子である Grin1 及び Grin2a-2d の遺伝子発現量を、WB では PFC 及び ST の細胞質基質画分及びシナプトソーム画分における GluN1 タンパク発現量を、それぞれ検討した。

【結果】

METH 2.5 mg/kg の反復投与により、qRT-PCR では PFC の Grin1 及び Grin2c、HPC の Grin1 及び Grin2a、ST の Grin1、Grin2b 及び Grin2d の有意な遺伝子発現量の減少を認めた。WB では PFC の細胞質基質画分及びシナプトソーム分画、並びに ST の細胞質基質分画において GluN1 の有意なタンパク発現量の減少を認めた。HPD 投与群では NMDA-R サブユニットの遺伝子発現量及びタンパク発現量共に変化は認められなかったが、ASP 投与群では ASP-METH 群において PFC 及び ST の細胞質基質分画の GluN1 タンパク発現量の減少阻止効果を認めた。

【考察】

PFC 及び ST において Grin1 及び GluN1 が減少していた事から、PFC 及び ST では NMDA-R 発現量が減少しており、これが本モデルで認められる NMDA-R 機能異常の本態の一部と考えられた。HPD 及び ASP の投与では Grin1 及び GluN1 の発現量は回復しなかったが、ASP 投与により PFC 及び ST における GluN1 の小胞輸送の減少が阻止された点が、定型及び非定型抗精神病薬の薬効の差異の一つと考えられた。

METH 2.5 mg/kg の反復投与による各脳部位における NMDA-R サブユニットの遺伝子発現量の減少の一部は、統合失調症患者の死後脳研究で認められた変化と合致していた。現時点でドパミン神経系の過活動及び NMDA-R の機能異常の組み合わせが統合失調症の臨床側面を最もよく説明し得る事並びに Grin1 ノックダウンマウス及びヘテロ接合体(GluN1 +/-)マウスが有力な統合失調症モデルである事から、本モデルはドパミン仮説及びグルタミン酸仮説を包含した統合失調症の病態の一部を再現するものと考えられる。

【結論】

METH の反復投与により、統合失調症の病態の一部と考えられる NMDA-R サブユニットの発現の変化及びそれに対する抗精神病薬の薬効が示された。本モデルはクロザピン及びグルタミン酸受容体に作用する他の薬剤の投与による NMDA-R 機能の変化の検討並びに新規治療法の探索に有用と考えられる。今後 METH 反復投与の時期を替える事で、神経発達障害としての統合失調症の病態の解明にも繋げられる可能性がある。