



Title	衝動性抑制薬の探索と衝動性制御に関わる神経基盤の解明〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	笹森, 瞳
Description	配架番号 : 2609
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14490号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81859
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Hitomi_Sasamori_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 笹森 瞳

学 位 論 文 題 名

衝動性抑制薬の探索と衝動性制御に関わる神経基盤の解明

(Development of Anti-impulsivity Drugs and
Elucidation of the Neural Mechanisms underlying Impulse Control)

【背景と目的】

高い衝動性は薬物依存、犯罪、自殺等の危険因子であり、注意欠如・多動症（ADHD）、統合失調症、双極性障害などの精神疾患ではしばしば衝動性の亢進が観察される。しかし、臨床で使用可能な衝動性抑制薬はいまだに少ない。これは、衝動性抑制薬を探索する上で明確な戦略がこれまでなかったことに起因すると考えられる。以上を踏まえ、本研究では、先行研究で提唱されている衝動性抑制薬の探索戦略「腹側線条体の細胞外ドパミン濃度に影響を与えずに内側前頭前野の細胞外ドパミン濃度を上昇させ、内側前頭前野腹側部のドパミン D₁ 様受容体を刺激する臨床的に利用可能な薬物を使用すること」に基づいた衝動性抑制薬の探索を行い、さらにその作用機序を明らかにすることで戦略の妥当性の検証と修正・改善を目指した。

また、多くの先行研究において、ヒトの児童青年期ではそれ以降の時期よりも衝動的であることが示されている。児童青年期の衝動性は成人期以降の衝動性とは異なる特徴があるため、成熟動物を対象とした研究の知見をそのまま児童青年期に外挿することはできない。そして衝動性亢進が上記のような問題行動の危険因子となることを踏まえると、児童青年期の衝動性の特徴を研究することが求められる。しかし、これまでは技術的な限界から、ヒトの児童青年期に相当すると考えられる時期のマウス（児童青年期マウス）の衝動性を評価することは不可能であった。本研究では、妥当性の高い衝動性評価課題である 3-選択反応時間課題の訓練過程を改良し、食餌制限方法を最適化することで、3-選択反応時間課題を児童青年期マウスで使用可能にすることを目指した。

【材料と方法】

まず、上記戦略の基準を満たす可能性のある、抗うつ薬でセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチンの衝動性抑制効果を、雄性 Wistar/ST ラットに 3-選択反応時間課題を用いることで確認した。次に、ノルアドレナリントランスポーターが内側前頭前野ではドパミンも取り込むことが知られていることから、衝動性抑制効果が検出された用量のデュロキセチンが、内側前頭前野の細胞外ドパミン濃度を上昇させ、側坐核の細胞外ドパミン濃度を変化させないか、*in vivo* マイクロダイアリシス-高速液体クロマトグラフィー-電気化学検出器（HPLC-ECD）法を用いて確認した。続いて、デュロキセチンの衝動性抑制作用が、下辺縁皮質（内側前頭前野腹側部）へのドパミン D₁ 様受容体拮抗薬局所投与によって拮抗されるか検証した。その後、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬で、

既に抗 ADHD 薬として臨床使用されており、ヒトでも齧歯類でも衝動性抑制効果が立証されているアトモキセチン投与後にドパミン D₁ 様受容体拮抗薬を下辺縁皮質へ局所投与して同様の効果が検出されるか確認することで、作用機序の確認を目指した。

さらに上記戦略の基準を満たす他の種類の薬の衝動性抑制効果を検証した。雄性 Wistar/ST ラットに、非定型抗精神病薬のブロナンセリン、抗不安薬のタンドスピロン・ブスピロンの活性代謝物である 1-(2-ピリミジニル)-ピペラジン (1-PP) を投与して、3-選択反応時間課題を適用することで、これらの物質が衝動性へ与える効果を測定した。

また、児童青年期マウスの衝動性の測定を可能にするために、かねてより成熟したマウスに用いられていた 3-選択反応時間課題の訓練過程を改良し、児童青年期マウスのための食餌制限方法を最適化した。その後、新しい 3-選択反応時間課題の薬理学的妥当性を検証した。さらに、この課題を用いて発達段階による衝動性の差を検出できるか確認するために、児童青年期マウスと成熟後のマウスで衝動性を比較した。

【結果と考察】

デュロキセチンはラットの衝動性を選択的・用量依存的に抑制した。衝動性抑制効果のあった用量のデュロキセチンの急性全身投与により、内側前頭前野の細胞外ドパミン濃度は上昇し、側坐核の細胞外ドパミン濃度は変化しなかった。デュロキセチン急性全身投与後に、下辺縁皮質へドパミン D₁ 様受容体拮抗薬を局所投与したところ、デュロキセチンの衝動性抑制効果は完全に拮抗された。アトモキセチン急性全身投与後に、下辺縁皮質へドパミン D₁ 様受容体拮抗薬を局所投与しても、アトモキセチンの衝動性抑制効果は完全に拮抗された。よって、デュロキセチンおよびアトモキセチンは、下辺縁皮質のドパミン D₁ 様受容体を刺激することで、ラットの衝動的行動を選択的に抑制するという知見が得られた。

また、ブロナンセリンはラットの衝動性を選択的・用量依存的に抑制した。1-PP は、ラットの衝動性はわずかに減少させ、運動機能は低下させた。これらの結果は、ブロナンセリンが衝動性関連障害の治療薬として有望である可能性がある一方、1-PP は衝動性関連障害の治療薬候補にはならないことを示唆している。

さらに、3-選択反応時間課題の訓練過程の改良と食餌制限方法の最適化により、児童青年期マウスの衝動性評価が可能になり、薬理学的妥当性も確認された。この結果は、新しい方法でも従来の方法と同様の行動現象を評価できることを示唆している。また、ヒトで観察されている衝動的行動の発達段階（週齢）による違いを、初めてマウスで検出することに成功した。

【結論】

本研究は、衝動性抑制薬の探索戦略「腹側線条体の細胞外ドパミン濃度に影響を与えずに内側前頭前野の細胞外ドパミン濃度を上昇させ、内側前頭前野腹側部のドパミン D₁ 様受容体を刺激する臨床的に利用可能な薬物を使用すること」が有望なものであることを示したと言える。また、戦略には、候補薬の受容体結合特性を考慮するための追加の基準が必要で、 α_2 -アドレナリン受容体に拮抗作用のある薬は、衝動性関連障害の治療薬としては不適切である可能性がある、という知見を加えた。

また、本研究の知見は、技術的な制約からこれまで不可能であった児童青年期マウスの衝動性の評価を可能にした。その結果、様々な薬の児童青年期の衝動性への影響とその神経基盤の研究を、遺伝子改変マウスを利用して進めることを可能にし、児童青年期の衝動性制御に関わる神経発達機構をより詳しく理解することに貢献できるだろう。