

氏名(本籍)	あべしゅうぞう 安部 秀三(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1759号
学位授与年月日	平成13年7月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Phencyclidine (PCP) 投与によるラット脳内GABA _A 受容体および代謝型グルタミン酸受容体の変化に関する研究 —精神分裂病動物モデルにおけるアミノ酸受容体の役割について—
主査	筑波大学教授 医学博士 岡戸 信男
副査	筑波大学教授 医学博士 能勢 忠男
副査	筑波大学助教授 医学博士 玉岡 晃
副査	筑波大学助教授 医学博士 有波 忠雄

論文の内容の要旨

(目的)

非競合型NMDA型グルタミン酸受容体拮抗薬であるPhencyclidine (PCP)は精神分裂病の陽性症状のみならず陰性症状によく似た症状を引き起こすことから、精神分裂病の病態仮説としてグルタミン酸仮説が広く受け入れられ、精神分裂病の薬理的な病態モデルとしてPCP投与動物が一般的に用いられている。一方、近年の精神分裂病研究においてアミノ酸神経伝達の異常、特にGABA神経系や代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)神経系の障害が注目されている。そこで、今回我々はPCPをラットに単回および連続投与し、GABA_A受容体およびmGluRのmRNA量や受容体結合量の影響を検討した。

(対象と方法)

220-250gの雄性Wistarラットを用い、7.5mg/kgのPCPを腹腔内投与した。実験は1)単回投与実験として、PCPを腹腔内投与し、1時間後断頭した。2)連続投与実験として、1日1回PCPを腹腔内投与し、14日間連続して行ったのち24時間後に断頭した。MRNA量は、GABA_A受容体は $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ サブユニットをmGluRは1-5について45塩基程度のoligonucleotide probeを用いてin situ hybridization法を行った。GABA_A受容体結合量は[³⁵S] t-butylbicyclophosphorothionate (TBPS)結合量により評価した。実験終了後、GABA_A受容体mRNA量および[³⁵S] TBPS結合量はイメージングプレートに暴露し、BAS5000にて画像化、計測した。一方mGluRのmRNA量はフィルムで暴露し、現像後にスキャナーで取り込み、NIH image programで解析した。測定部位は、大脳皮質、海馬、線条体、側坐核、視床など17領域を選び解析した。測定値は、対照群を基準にPCP群を相対的%値で計算した。

(結果)

- 1) 単回投与により、GABA_A受容体では、GABA_A $\alpha 1$ mRNA量が脳皮質、海馬において有意に減少(約10-20%)していた。mGluRではmGluR5のmRNA量が視床、海馬、下丘、側坐核などで有意に10-25%低下した。
- 2) 連続投与群ではGABA_A受容体では、GABA_A $\beta 3$ mRNA量が脳皮質、線条体、下丘において10-15%有意

に減少していた。mGluRではmGluR2が帯状回で、mGluR4が大脳皮質、線条体、視床、海馬支脚、下丘などで10 - 25%有意な低下を認めた。

3) 単回投与により、測定した全ての脳領域において [³⁵S] TBPS結合量に有意な変化を認めなかった。連続投与群では前頭頭頂葉皮質中間層および下丘において [³⁵S] TBPS結合量がPCP投与群で有意に低下(約10 - 20%)した。

(考察)

PCP投与後早期に出現したmRNA量の低下は安定性の低下または転写速度の減少などによりもたらされたものと考えられる。連続投与では [³⁵S] TBPS結合量さらにその結合特性に深く関わっているGABA_A β 3 mRNA量が 大脳皮質で低下した。精神分裂病の死後脳でGABA神経系の異常が注目されているが、今回の結果はPCP連続投与ラットにおいても精神分裂病と同様なGABA神経系の異常がもたらされていることが明らかになった。一方、mGluRは単回投与実験でmGluR5 mRNA量が皮質下の領域などで低下した。この機序としてPCP投与によりグルタミン酸放出の増加を伴う過剰な神経伝達が生じ、これを正常化するためにシナプス後膜に多く存在し、興奮性の神経伝達を担うmGluR5が低下したものと考えられた。また、連続投与ではmGluR2やmGluR4 mRNA量が低下したが、PCPの連続投与によってグルタミン酸神経の伝達障害が生じたことに対し、伝達機能を回復させるため脱抑制を目的に抑制性の神経伝達に参与するmGluR2やmGluR4 mRNA量が低下したものと推察された。これらの結果を通しPCP連続投与にみられる逆耐性現象に抑制性神経系の障害による脱抑制の可能性が考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

精神分裂病は精神科領域でも最も重要な疾患であり、その成因、病態生理および治療法の解明が待ち望まれている。本研究は精神分裂病の疾患類似モデルを薬物PCP投与により作成し、アミノ酸受容体の影響を検討した。この種の研究で代謝型グルタミン酸受容体およびGABA_A受容体について検討を試みたのは本研究が初めての報告であり、PCPによる異常行動に代謝型グルタミン酸やGABA神経系の関与を強く示唆する報告である。この成果はすでにSynapseおよびNeuropsychopharmacologyに発表されており、今後の精神分裂病の病態解明や治療薬開発において有用な知見である。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。