

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 落合 郁紀子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1085 号
学位授与の日付 令和4年9月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Therapeutic effects of quetiapine and 5-HT1A receptor agonism on hyperactivity in dopamine-deficient mice.
(ドーパミン欠乏マウスの多動に対するクエチアピンおよび5-HT1A受容体作動の治療効果について)

論文審査委員 主査 教授 笹岡 俊邦
副査 准教授 阿部 学
副査 准教授 武井 延之

博士論文の要旨

【背景と目的】

ドーパミンは、運動制御、動機づけ、報酬、認知機能に非常に重要な役割を果たす神経伝達物質である。脳内のドーパミン減少時には線条体を含む基底核回路のバランスが崩れ、運動緩慢、筋強剛、振戦、姿勢反射障害を特徴とするパーキンソニズムが引き起されうる。このようなドーパミンが欠乏する疾患として、まず、黒質ドーパミン神経の変性により脳内のドーパミン濃度が低下するパーキンソン病が挙げられる。また、メトクロプラミドなどの薬物や、黒質線条体経路の領域を侵す脳血管障害・腫瘍・炎症性および感染性の病変も、脳内のドーパミンを減少させ、パーキンソニズムを引き起こす。ドーパミンが不足する疾患には、パーキンソニズムだけでなく、精神症状を伴うものがある。特に、パーキンソン病でその出現が顕著で、臨床上の問題となっている。しかし、精神症状出現のメカニズムは明らかにされていない。ドーパミン欠乏時の精神症状に有効な薬剤として、クロザピン・ピマバンセリン・クエチアピン・ドネペジルなどが報告されている。

一方、ドーパミン欠乏マウスはチロシン水酸化酵素のノックアウトにより、ドーパミンを合成できない遺伝子改変マウスである。ドーパミン欠乏マウスは、定期的にL-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) を補充して維持するが、L-DOPAの投与量を減らすと運動緩慢を示す。しかし、脳内のドーパミンレベルが極度に減少し、検出限界以下になると、ドーパミン欠乏マウスは新奇環境曝露により多動を示すようになる。この多動はクロザピンやドネペジルにより改善される。

ドーパミン欠乏時の多動および、共通の薬剤で改善されることから、ドーパミン欠乏マウスはドーパミン欠乏時の精神症状の研究に用いることができることが想定された。そこで、本研究では、ドーパミン欠乏マウスを用いて、ドーパミン欠乏時の精神症状の病態とその改善薬の作用機序を検討した。

【方法】

脳内のドーパミンが枯渇したマウスを、新奇環境下に配置し活動量を測定するオープンフィールドテスト

を施行した。開始3時間後に、生食、クエチアピン（多元受容体作用抗精神病薬）、ピマバンセリン（5-HT（5-hydroxytryptamine）2A/2C 逆作動薬）、タンドスピロン（5-HT1A 受容体作動薬）、パロキセチン（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）を投与し、開始6時間後まで活動量を測定し検討した。効果を認める薬剤についてはその作用機序を追加で検討し、また脳の神経細胞活動の変化を c-Fos を用いた免疫組織染色を用いて評価した。

【結果】

投与した薬剤のうちクエチアピンのみがドーパミン欠乏マウスの多動を抑制した。以前の報告でクロザピンの効果はアセチルコリンの関与が検討されていたため、抗コリン薬であるスコポラミンと 5-HT1A 受容体拮抗薬である WAY100635 をクエチアピンの投与30分前に注射したところ、スコポラミンは効果がなかったが、5-HT1A 受容体拮抗薬はクエチアピンの効果を抑制した。そこで、セロトニンの関与を考え、5-HT1A 受容体作動薬である 8-OH-DPAT と 5-HT2A 受容体拮抗薬である EMD281014 を投与したところ、5-HT1A 受容体作動薬でドーパミン欠乏マウスの過活動抑制効果を認めた。

縫線核の神経細胞の活動性を c-Fos を用いた免疫染色で観察したところ、正中縫線核の c-Fos 陽性細胞は、過活動中に数が増加し、クエチアピンおよび 5-HT1A 作動薬投与後に減少していた。

【考察】

5-HT1A 受容体は 5-HT の作用の主要なメディエーターである。申請者らは2種類の 5-HT1A 受容体作動薬を検討し、8-OH-DPAT はドーパミン欠乏マウスの多動を抑制したが、タンドスピロンでは効果を認めなかった。タンドスピロンはシナプス後部の 5-HT1A 受容体に作用する一方、8-OH-DPAT はフルアゴニストであることから、5-HT1A 受容体のシナプス前機能がドーパミン欠乏マウスの多動抑制に重要である可能性が示唆された。また、ドーパミン欠乏マウスの多動中に c-Fos を発現する神経細胞が優位に増加していた正中縫線核はセロトニン神経の主要な核であり、いくつかのセロトニン神経や他の神経は GABA（ γ -aminobutylic acid）やグルタミン酸などの他の神経伝達物質も放出する。正中縫線核のこれらの神経のいずれかが、ドーパミン欠乏マウスの多動に関与している可能性がある。今後の研究では、どのニューロンが特異的に活性化されるかを明らかにする予定である。

【結論】

ドーパミン欠乏マウスの多動はクエチアピンによって改善され、その効果は 5-HT1A 受容体の活性化を介した作用であると考えられた。これらの知見は、5-HT1A 受容体がドーパミン欠乏時の精神症状に関与している可能性を示唆し、5-HT1A 受容体標的薬がドーパミン欠乏による精神症状の改善に役立つ可能性が示された。

審査結果の要旨

ドーパミンの欠乏を伴う疾患には、パーキンソン病など精神症状を伴うものがある。しかし、それらの精神症状が起こるメカニズムは明らかにされていない。先行研究で、ドーパミン欠乏（DD）マウスは、新奇環境下で多動性を示すことが報告されている。そしてこの多動性は、ドーパミン欠乏症に伴う精神症状（PSDD）の治療に用いられる clozapine や donepezil によって改善される。

本研究では、PSDD の薬理的メカニズムを明らかにするため、DD マウスを利用し、セロトニン(5-HT)受容体及びムスカリン性アセチルコリン受容体に特異的に作用する薬剤を投与し、運動活性試験を行った。クエチアピンは DD マウスの多動性を抑制し、5-HT1A 受容体作動薬もクエチアピンと同様の効果を示したが、一方、5-HT1A 受容体拮抗薬 WAY100635 はこの効果を抑制した。また、DD マウスへの薬物投与で生じる神経活動の変化を、c-Fos 免疫染色陽性ニューロン数で評価した。多動を示す DD マウスでは、正中縫線核の c-Fos 陽性ニューロン数が増加し、クエチアピン又は 5-HT1A 受容体アゴニストの投与で減少した。結論として、DD マウスの多動性は、クエチアピンにより、プレシナプス 5-HT1A 受容体の活性化を介し 5-HT 放出を抑制するこ

とによって、改善すると考えられた。これらの知見は 5-HT1A 受容体が PSDD への関与を示唆している。

本研究は、5-HT1A 受容体を標的とした薬剤が PSDD の改善に役立つ可能性があることが示すものであり、博士論文としての価値を認める。