

氏 名（本籍）	やま 山	した 下	もと 元	やす 康
学 位 の 種 類	博 士 （ 医 学 ）			
学 位 記 番 号	医 博 第 2 3 6 4 号			
学位授与年月日	平 成 18 年 3 月 24 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	ドーパミン神経伝達異常と認知機能障害の研究			

（主 査）

論文審査委員	教授 松 岡 洋 夫	教授 曾 良 一 郎
	教授 小 林 俊 光	教授 谷 内 一 彦

論文内容要旨

背景

統合失調症や注意欠陥多動性障害（Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD）などの精神疾患の病態や認知機能障害にはドーパミン神経伝達の制御障害が想定されている。本研究では、まず、臨床研究で統合失調症の感覚情報制御と精神症状を解析してドーパミン神経伝達制御の関与を考察し、さらに、基礎研究でもドーパミン神経伝達過剰を呈する動物モデルを用いて認知機能におけるドーパミン神経伝達制御の関与を検討した。

目的

研究1: 感覚情報制御障害を認める統合失調症に対して、未だに報告のない prepulse inhibition of perceived stimulus intensity (PPI-PSI) を測定して健常対照群と比較、さらに、患者群内で統合失調症に特徴的な精神症状と PPI-PSI の相関を検討する。

研究2: 統合失調症や注意欠陥多動性障害の動物モデルの一つであるドーパミントランスポーターノックアウトマウス（DAT-KO マウス）を用いて、認知機能に関連する実験である断崖回避反応とプレパルス・インヒビション（PPI）を測定、さらにモノアミン神経伝達を変化させる薬理的処置を施行することによって認知機能制御に関わる神経回路について検討を加える。

方法

研究1: 刺激音を人工的に合成し PPI-PSI 測定機器を作成、健常対照群 43 名と統合失調症患者 54 名に対して PPI-PSI を測定した。この結果を健常対照群と統合失調症群で比較、さらに統合失調症群内において、簡易精神科評価尺度の下位評価尺度などの臨床パラメーターと PPI-PSI の相関を検討した。なお、すべての研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

研究2: 施設内で繁殖させた雄性、8-16 週齢の野生型マウスと DAT-KO マウスを用いた。まず、50 cm の鉄棒で支えられた直径 20 cm の円形の台上に 60 分間マウスを設置して、断崖回避反応の有無（落下の有無）、運動失調、常同行動、クラスピング反応、排出された糞塊数について評価した。次に、野生型マウス、断崖回避反応障害を認めなかった DAT-KO マウス、断崖回避反応障害を認めた DAT-KO マウスの各グループについて PPI を測定した。さらに、ADHD の治療薬であるメチルフェニデートと選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬ニソキセチンを投与し、断崖回避反応と上記の行動指標の評価を行った。PPI に関しては、非特異的モノアミントランスポーター阻害薬であるコカイン、選択的セロトニントランスポーター阻害薬であるシタロプラム投与も追加して実験を行った。なお、すべての研究は東北大学動物実験倫理委員会の承認

を得て行った。

結 果

研究1:統合失調症では、健常対照群と比較して有意な PPI-PSI の障害を認めた。また、統合失調症群内において、PPI-PSI は、“非”統合失調症尺度との相関を認めなかったが、“総合的”統合失調症尺度と“幻覚、解体した思考、不自然な思考内容”から構成される陽性症状との間に強い相関を認めた。他の臨床パラメーターと上記の2尺度を独立変数とした重回帰分析でも、これら2尺度が有意に PPI-PSI と関連した。

研究2:DAT-KO マウスは、運動失調、クラスピング反応を示さずに50%の断崖回避反応の障害を認め、著明な常同行動の異常を示した。また、断崖回避反応障害を示した DAT-KO マウスは、野生型マウス、断崖回避反応障害を認めなかった DAT-KO マウスと比較して有意に PPI が障害されていた。メチルフェニデートとニソキセチン投与は、DAT-KO マウスの断崖回避反応障害を有意に改善させた。PPI 測定では、コカインとメチルフェニデートは、野生型マウスの PPI を有意に障害するが、DAT-KO マウスの PPI 障害を有意に回復させるという逆説的な効果を示した。ニソキセチンは野生型マウスの PPI に影響を与えずに、DAT-KO マウスの PPI 障害を回復させるが、シタロプラムは、いずれのマウスの PPI にも影響を与えなかった。

結 論

統合失調症で障害を認めた PPI-PSI は認知機能の基盤である感覚情報制御の簡便な測定法となり得る。PPI-PSI 障害は統合失調症の陽性症状と強く相関しており、ドーパミン神経伝達の制御障害の関与が考えられた。

DAT-KO マウスで認めた断崖回避反応の障害は注意などの認知機能障害を強く示唆しており、PPI に反映される感覚運動情報制御と共通する神経基盤を有すると予想した。モノアミントランスポーター阻害薬が DAT-KO マウスにおいて逆説的に認知機能を改善させた機序として、前頭前野皮質におけるノルアドレナリン神経によるドーパミン神経伝達の制御が考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

統合失調症や注意欠陥多動性障害（ADHD）などの精神疾患の病態にはドパミン神経伝達の制御障害が想定されている。本研究では、統合失調症患者を対象にプレパルス・インヒビションの主観的評価方法を用いて感覚情報制御と精神症状を解析してドパミン神経伝達制御の関与を検討し（研究1）、さらに、動物モデルを用いて認知機能におけるドパミン神経伝達制御の関与を検討した（研究2）。これらの研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

研究1の統合失調症54名では、健常対照群43名と比較して有意なPPI-PSI（prepulse inhibition of perceived stimulus intensity）の障害を認めた。さらに、PPI-PSIは、非統合失調症尺度と相関せず、総合的統合失調症尺度と陽性症状尺度（幻覚、思考の形式および内容の障害）と強く相関した。PPI-PSIは感覚情報制御の簡便な測定法であり、PPI-PSI障害は基底核領域におけるドパミン神経伝達過剰状態が仮定されている統合失調症の陽性症状の重症度を反映する可能性が示唆された。

研究2では、ドパミントランスポーターノックアウトマウス（DAT-KOマウス）を用いて断崖回避反応について評価した。DAT-KOマウス（N=20）では約50%で断崖回避反応の障害を認めたが、野生型マウス（N=20）では障害を認めなかった。DAT-KOマウスでPPIを測定したところ、断崖回避反応障害を示したDAT-KOマウスは、他の群と比較して有意にPPIが障害されていた。次に、ADHDの治療薬であるメチルフェニデートと選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬ニソキセチンを投与したところ、いずれもDAT-KOマウスの断崖回避反応障害を有意に改善させた。また、非特異的モノアミントランスポーター阻害薬コカインとメチルフェニデートは、野生型マウスのPPIを有意に障害し、DAT-KOマウスに元々認めるPPI障害を有意に回復させるという逆説的な効果を示した。さらに、ニソキセチンはDAT-KOマウスのPPI障害を顕著に回復させるが、選択的セロトニントランスポーター阻害薬シタロプラムはPPIに影響を与えなかった。以上から、DAT-KOマウスで認めた断崖回避反応の障害は注意などの認知機能障害によって起こることが示唆され、感覚運動情報制御と共通する神経基盤を有すると予想した。また、ノルエピネフリントランスポーター阻害薬がDAT-KOマウスの認知機能を改善させた機序として、前頭前野皮質におけるノルアドレナリン神経によるドパミン神経伝達の制御を推測した。

以上より、統合失調症の基盤には、PPIに反映されるドパミン神経伝達異常が存在することを臨床および基礎研究で明らかにした。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。