

氏 名（本籍）	伊 藤 千 裕
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 3 4 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 3 月 25 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）内 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Methamphetamine Pharmacology and Histamine Neurotransmission. （メタンフェタミンの薬理とヒスタミン神経伝達）

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教 授 佐 藤 光 源	教 授 飯 沼 一 宇
	教 授 柳 澤 輝 行	

## 論文内容要旨

覚醒剤であるメタンフェタミン (MAP) の主な急性薬理作用は、線条体や側座核からのカテコラミンの遊離作用によって、移所運動や常同行動を引き起こすことである。さらに MAP を反復投与すると移所運動量や常同行動がしだいに増強するという行動感作がみられ、この神経化学的背景には、MAP 再投与時に生じる線条体や側座核からのドーパミンの過剰な遊離が関係するとされている。このように MAP の薬理作用についてはドーパミン神経系を中心に研究され、他の神経系の報告は少ない。とりわけ生理活性アミンの一つで、神経伝達 (修飾) 物質とされ、多様な脳機能 (とりわけ視床下部の機能—睡眠覚醒リズム, 食欲, 性行動) に関与していることが最近明らかになったヒスタミン (HA) についてはほとんど報告がない。そこで本稿では、MAP の脳内 HA 神経系への急性及び慢性薬理作用とそれらのドーパミン神経系と関連について、行動薬理的及び神経化学的に検討した。

まず始めに、MAP の脳内 HA 神経系に対する急性薬理作用を検討するために、(1)HA の前駆物質である L-ヒスチジン (L-His), HA の合成酵素の阻害剤である  $\alpha$ -フルオロメチルヒスチジン (FMH),  $H_1$  受容体遮断薬であるピリラミン (Pyr),  $H_2$  受容体遮断薬であるゾランチジン (Zol) の MAP 投与による常同行動に対する影響, (2)MAP による HA 含量, マイクロダイアリシス法による遊離 HA 量, ヒスチジン脱炭酸酵素 (HDC) 活性の変化, (3)ヒスタミン合成と遊離を調節するオートレセプターであるヒスタミン  $H_3$  受容体に対する MAP の親和性, (4)MAP による遊離 HA 量の変化に対するドーパミン  $D_1$  および  $D_2$  受容体遮断薬の作用について検討した。その結果、MAP (3 mg/kg) 投与による常同行動に対して、L-His (750mg/kg) は有意に抑制し、この抑制効果は Pyr (2.5mg/kg) および Zol (2.5mg/kg) の前投与で拮抗された。逆に FMH (100mg/kg) は有意に増長した。また MAP 投与 1 時間後の線条体および皮質では、低用量 (1, 3mg/kg) で HA 含量と遊離 HA 量が増加し、高用量 (10mg/kg) では加えて HDC 活性も増加した。一方間脳では、中高用量 (3, 10mg/kg) で HA 含量が減少し、遊離 HA 量は逆に増加した。また、ヒスタミン  $H_3$  受容体に対する結合には、MAP はほとんど影響を示さなかった。MAP (1 mg/kg) 投与による線条体の遊離 HA 量の増加は、ドーパミン  $D_1$  受容体遮断薬である SCH23390 (0.1mg/kg) では抑制されず、ドーパミン  $D_2$  受容体遮断薬であるスルピリド (10mg/kg) およびハロペリドール (0.5mg/kg) では抑制された。このことより、MAP を投与した際には、まずドーパミン  $D_2$  受容体を介して線条体や皮質の HA 代謝回転が促進され、それを補うために間脳の HA 代謝回転が促進し、これらの変化は MAP の急性運動効果に対して抑制的に関与することが示唆された。本研究によって MAP の薬理作用に、脳内 HA 神経系に関与することが初めて

示された。

次に MAP 反復投与による行動感作における脳内 HA 神経系の役割を検討するために、(1)L-His と FMH の MAP による行動感作の発展に対する影響を調べ、(2)MAP による行動感作形成後、及びハロペリドールを併用投与して MAP による行動感作が形成されない状態での線条体の遊離 HA 量の測定を行った。その結果、MAP による行動感作ラット (3 mg/kg, 21 日間投与) の発展に対して、L-His (750mg/kg) は有意に抑制し、FMH (100mg/kg) は有意に増長した。また、MAP による行動感作ラットを形成し、7 日間断薬した後に MAP を再投与 (1 mg/kg) すると、MAP 単回投与時に比べて線条体の遊離 HA 量が有意に増加した。またこの変化は、ハロペリドール (0.5mg/kg) を併用投与したときにはみられなかった。このことより、脳内 HA 神経系は MAP 行動感作形成に対して抑制的に働くことが明らかになった。さらに MAP 行動感作形成後に MAP を再投与した際には、線条体の HA 代謝回転が促進されていることが示唆された。MAP による行動感作現象は覚醒剤依存症、覚醒剤精神病及び精神分裂病の動物モデルとされており、本研究によって脳内 HA 神経系がこれらの病態に関連があるということが示された。

## 審査結果の要旨

覚せい剤精神病は、メタンフェタミン（MAP）の慢性使用中にしばしば出現する遅発性精神病で、分裂病の急性期症状と鑑別不能な症状群を示すものである。回復後も長期にわたって再発しやすさを残し、MAP が体外に排泄されたあとも精神病状態が続くことから、分裂病の発症脆弱性の研究モデルとされている。われわれは、分裂病症状群が MAP の反復使用中に遅発性に起こり、MAP への精神病的な特異な過敏反応性を特徴とすること（逆耐性現象）に着目し、分裂病の発症脆弱性を究明する新しい方略として一連の研究を続けてきた。この逆耐性現象は行動感作として動物に再現できるので脳内変化の解析が可能であり、すでに神経終末からのドーパミン（DA）過剰放出が異常行動の出現に密接に関係することが明らかにされている。他の神経伝達系の変化も広く検討されているが、脳内ヒスタミン（HA）神経系の変化はまだ検討されていない。精神病の基本障害は自他分離機能にかかわる特有の認知機能の障害とされているので、意識や注意機能に関係する HA 神経系の変化はとくに注目される。

本研究は、HA 神経系に対する MAP の急性薬理作用を検討し、ついで MAP 反復投与による行動感作の形成過程と感作された異常反応の表出過程について、薬物負荷実験と神経化学的実験で HA 神経系の関与を検討した。その結果、MAP の急性投与が DA D<sub>2</sub> 受容体を介して HA 代謝回転を促進することを明らかにし、ついで、HA 神経系が行動感作の形成に抑制系として関与すること、および異常行動の発現時には MAP は DA 神経系を介して線条体で HA 代謝回転を促進することを示した。これらはいずれも国際的にみて初めての知見であり、覚せい剤への精神依存形成や覚せい剤精神病の発症脆弱性に脳内 HA 神経系が関与することを示唆した点で、その臨床的意義は大きい。

以上、本研究の独創性、一貫性、得られた知見の有用性と今後の発展性からみて、学位に十分値するものとする。