

令和元年5月29日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16364

研究課題名(和文)長期高用量抗精神病薬使用に伴う海馬領域への影響

研究課題名(英文) Effects of Long term high-dose antipsychotics on dopamine system of hippocampus in rats

研究代表者

木村 大(Kimura, Hiroshi)

千葉大学・大学院医学研究院・特任講師

研究者番号：10646409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：高用量抗精神病薬の使用が過剰なドパミンシグナル伝達を引き起こしドパミン過感受性精神病が発症すると考えられ、その病態背景として腹側海馬支脚の介在ニューロンのドパミン放出制御の障害が関与していると考えている。本研究では高用量抗精神病薬を長期間投与し作製した長期高用量ラットの海馬を摘出し、ウェスタンブロット法によりParvalbumin、GAD67、HSP70の定量解析を行なった。HSPは長期高用量ラット群で有意に上昇していた。損傷された際に細胞を保護するタンパク質であるHSPが上昇したことは、長期高用量抗精神病薬の投与は海馬の細胞に損傷作用を有することを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の主要な治療法である抗精神病薬の使用が、高用量で長期間に及ぶと海馬の機能異常の結果、精神病症状が増悪する可能性を示唆する結果となった。長期間高用量の抗精神病薬が海馬に与える影響を検討した研究はこれまでになく、通常量の抗精神病薬を使用した先行研究では、抗精神病薬の神経保護作用が示唆されているが、本研究の結果は長期間高用量抗精神病薬使用による神経損傷作用を示した。この結果は、抗精神病薬処方の適正化を促す可能性がある。

研究成果の概要(英文)： Dopamine supersensitivity psychosis may be closely related to chronic medication particularly for high-dose antipsychotics. We hypothesized that development of DSP is attributed to dysfunctions on dopamine system of hippocampus.

We analyzed the expression of calcium-binding proteins (parvalbumin), GABA-synthesizing enzymes (GAD67) and heat shock protein (HSP) using Western blotting in hippocampus of rats administrated with high-dose antipsychotics for 2 weeks (Long term, high-dose rats). Expression of HSP70 was significantly increased in Long term, high-dose rats. Our study indicated that long term, high-dose antipsychotics may lead to hippocampal dysfunction.

研究分野：精神薬理学

キーワード：抗精神病薬 統合失調症 ドパミン過感受性 海馬 Heat shock protein

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

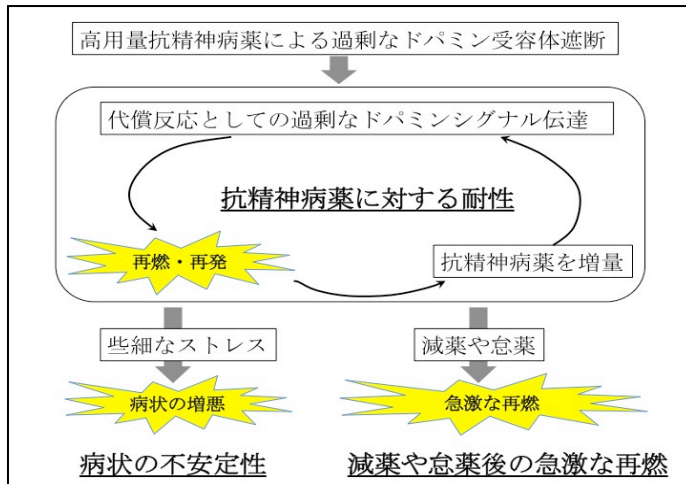
統合失調症の精神病症状の改善、再発予防において抗精神病薬は最も有効な治療手段であるが、それでも十分な改善を得られない治療抵抗性統合失調症が患者全体の約30%存在する。治療抵抗性統合失調症の病態像の一つにドパミン過感受性精神病 (Dopamine supersensitivity psychosis: DSP) が存在する(Suzuki et al. *Psychiatry Res.* 2015; Yamanaka et al. *Schizophr Res.* 2016)。主要な治療法である抗精神病薬の使用が、特に長期間に渡る高用量の抗精神病薬の使用によってドパミン過感受性 (Dopamine supersensitivity: DS) が誘発されることが報告されている(Iyo et al. *J Clin Psychopharmacol.* 2013; Oda et al. *J Psychopharmacol.* 2015)。 DSP は、1) 些細なストレスによる精神病症状の増悪 (病状の不安定性)、2) 減薬や怠薬後の精神病症状の急激な再燃、3) 抗精神病薬に対する耐性を特徴としており、我々は疫学研究により治療抵抗性統合失調症患者のおよそ7割にDSPを有する患者が存在することを確認した(Suzuki et al. *Psychiatry Res.* 2015)。 DSP 発症の機序として抗精神病薬によるDRD2の過剰遮断がDRD2密度を増加させ、過剰なドパミンシグナルが伝達することによりドパミン過感受性が形成されると推測されている(図1)。

一方で海馬のドパミン制御システムにおける役割(Grace AA, *Nat Rev Neurosci.* 2016)を考慮すると過剰なドパミンシグナル伝達を引き起こす要因として海馬の機能異常の関与も推測できる。特に海馬腹側海馬支脚の介在ニューロンはドパミン放出制御の役割を担っており、その機能異常はドパミン過剰放出につながり精神病症状を出現させる(Nakazawa et al. *Neuropharmacology.* 2012)

統合失調症の画像研究では海馬体積の減少が報告されており(Lawrie et al. *Br J Psychiatry.* 1998; Nelson et al. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; Wright et al. *Am J Psychiatry.* 2000)、死後脳研究では、海馬内の神経細胞の密度が低下していることが報告されている(Falkai et al. *Biol Psychiatry.* 1988; Jeste and Lohr. *Arch Gen Psychiatry.* 1989)。さらに統合失調症ではGABA介在ニューロンの一つであるParvalbumin陽性介在ニューロンとGABA合成に必要なグルタミン酸脱炭酸酵素(glutamic acid decarboxylase: GAD)が海馬と前頭前皮質で低下していると報告されている(Bens and Berretta. *Neuropsychopharmacol.* 2001; Lewis et al. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005)。抗精神病薬を使用していた統合失調症患者の死後脳研究では海馬領域における介在ニューロン数とオリゴデンドロサイト数の減少が報告されている(Konradi et al. *Schizophr Res.* 2011; Falkai et al. *Schizophr Bull.* 2016)。しかし、通常量の抗精神病薬を使用した動物研究では介在ニューロン数の減少は認められていない(Konradi et al. *Archive General Psychiatry* 2011)。

統合失調症における海馬の形態異常や機能異常の要因として長期高用量抗精神病薬の関与を検討した先行研究はない。我々は仮説として、長期間高用量の抗精神病薬使用によって海馬のドパミン制御システム機能が変容し、ドパミンの放出を制御するシステムが十分に働かなくなり過剰なドパミン放出が引き起こされDSP症状が出現すると仮説を立てた。

図1 DSP 形成過程



2. 研究の目的

長期間抗精神病薬の暴露により海馬の介在ニューロンの変化や細胞が受けるストレスを通してGABA産生が低下し、グルタミン酸優位となりドパミン放出制御障害が生じる可能性を検討するために、本研究では介在ニューロンが発現するPVやGADの一つであるGAD67の変化の関与と、さらに海馬の細胞がストレスにさらされ細胞を保護するタンパク質であるヒートショックプロテイン (heat shock protein:HSP) の一つであるHSP70の変化を検証する。

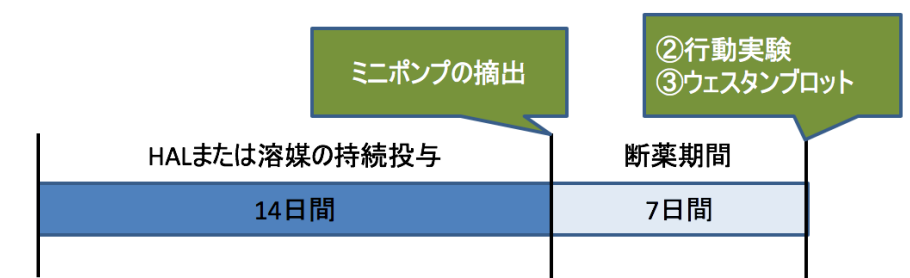
具体的には、高用量抗精神病薬の持続投与した長期高用量投与群を、行動異常を示すDSモデルラットと行動異常を示さないnonDSラットに振り分け、抗精神病薬未投与群 (VEH群)を含めた3群の海馬内のParvalbumin (PV)、GAD67とHSP70の発現量を解析し比較検証することを目的とする。

3. 研究の方法

下記の方法を用いて研究を行った(Figure 1)。

- (1) 至適用量3倍量の抗精神病薬ハロペリドール(HAL) (0.75mg/kg/day)の入ったミニポンプをラットに埋め込み2週間持続投与し長期高用量投与ラットを作製する
- (2) 持続投与後に1週間の断薬期間をもうけ、行動実験(locomotion test)によりDSの有無を調べ、HAL長期高用量投与ラットをDSモデルラット、nonDSモデルラットに振り分ける
- (3) 長期高用量投与群と未投与群 (VEH群) のラットの海馬(CA1, CA3, DG)を摘出しPV、GAD67、HSP70をウェスタンブロット法により測定する

Figure 1.



4. 研究成果

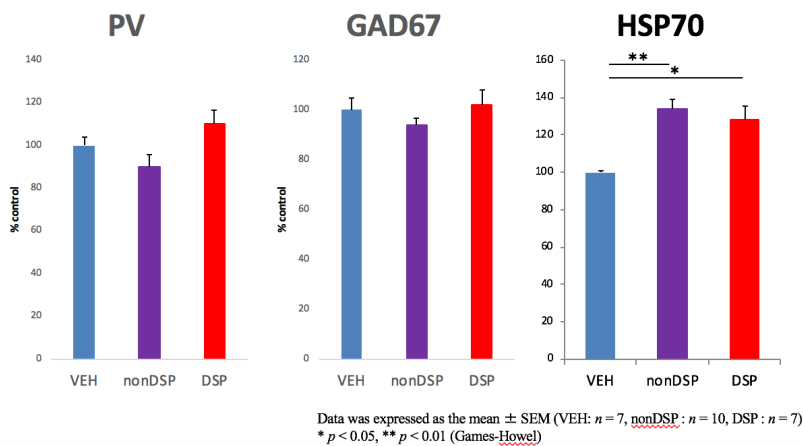
HAL 長期高用量投与群である DS モデルラットと nonDS モデルラット間で PV、GAD67 および HSP70 いずれにおいても発現量に有意な差は認めなかった(Figure 1)。

HAL の長期高用量投与群 (DS および nonDS モデルラット) は、PV および GAD67 の発現量において VEH 群と比較し有意な変化は認めなかったが、一方で HSP70 の発現量において長期高用量投与群は VEH 群と比較し有意に上昇していた。

損傷された神経細胞内に空胞が多数生じそれを保護するために HSP70 が増加することが知られており、また統合失調症モデル動物にハロペリドールや他の非定型抗精神病薬を投与すると HSP の上昇が抑えられるとの報告から、抗精神病薬には神経保護作用があると考えられている(Sharp et al. Psychopharmacol Bull. 1994)。本研究の結果から至適用量以上の抗精神病薬の使用、または長期の抗精神病薬の使用は HSP を上昇させるような海馬の細胞損傷につながる可能性が示唆された。今回の研究では HAL のような定型抗精神病薬の関与は検討できるが、非定型抗精神病薬の関与を検討できない。また至適用量抗精神病薬投与群との比較が検討できていないため、追加実験を行う予定である。

Figure 1

結果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 1 件）

発表代表者 木村大 長期高容量抗精神病薬使用に伴う海馬領域への影響(中間報告)
第 1392 回千葉医学会例会 平成 31 年 1 月 26 日

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8 桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：小田 靖典

ローマ字氏名：Oda Yasunori

研究協力者氏名：木村 允

ローマ字氏名：Makoto Kimura

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。