

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591376
 研究課題名（和文）ストレス脆弱性モデルラットの情動記憶障害に対するクロザピンの薬理的効果の解析

研究課題名（英文）Pharmacological effect of Clozapine on emotional disfunction in a rat model of vulnerability to stress

研究代表者

石郷岡 純（ISHIGOOKA JUN）
 東京女子医科大学・医学部・教授
 研究者番号：80142412

研究成果の概要（和文）：

抗精神病薬は扁桃体ドパミンの基礎放出量を上昇させ、かつ情動ストレス負荷による扁桃体ドパミンの放出を抑制することを見出した。とくに、非定型抗精神病薬であるクロザピンは、定型抗精神病薬であるハロペリドールと比較して、基礎放出量を増加させる作用と情動ストレス負荷による扁桃体ドパミンの放出の抑制作用とともに優れていることを見出した。抗精神病薬はドパミン放出を調節することで情動反応を抑制し、クロザピンが他剤と比してこの抑制効果が強いことは、クロザピンが他剤と比して優れた抗精神病作用を有することの作用機序である可能性がある。

研究成果の概要（英文）：

Aripiprazole and haloperidol equally suppressed the marked increase in extracellular dopamine levels in fear-conditioned rats, whereas haloperidol increased and aripiprazole decreased basal dopamine levels. The effect of antipsychotics would attenuate the dopamine fear response in the amygdala, modulating basal dopamine level. Both of haloperidol and clozapine significantly increased the basal dopamine level in the basolateral nucleus of amygdala in a dose-related fashion; the maximum proportionate increase in the clozapine groups was significantly greater than in the haloperidol groups. The extracellular dopamine level in the basolateral amygdala was significantly elevated after conditioned fear stress. Both clozapine and haloperidol suppressed this dopamine fear response. Suppression of fear response of dopamine by clozapine and haloperidol suggests that these antipsychotic agents affect the mechanism of dopamine release, at least in the amygdala.

交付決定額（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：恐怖条件づけ、ドパミン、マイクロダイアリシス、抗精神病薬、クロザピン

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者の社会復帰には、情動障害の治療が必須である (Wetherell JL, 2003)。情動の神経回路は恐怖条件づけ動物を用いて広く検証され、ストレスに应答して扁桃体外側核のカテコラミン放出は増強し (Inglis and Moghaddam, 1999)、情動記憶の獲得と想起が強化されることが分かった (Debiec and LeDoux, 2006)。

我々は、微小透析と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の実験系を用いて、統合失調症モデルであるメタンフェタミン慢性処理ラットに情動ストレスを負荷すると、扁桃体でドパミンが過剰に放出されることを見出し、統合失調症の情動障害モデルを確立した (Suzuki T, Ishigooka J, 2004)。

これより、扁桃体へ投射するドパミン神経系の活動を調節することが抗精神病薬の情動安定化作用の機序であるという作業仮説に至った。

2. 研究の目的

(1) 抗精神病薬の情動安定化作用の機序を解析する。

上記の情動障害モデルを利用し、メタンフェタミン慢性処理ラットの扁桃体ドパミンが情動ストレス負荷時に過剰放出されることを、抗精神病薬が抑制するかどうかを検証する。

(2) クロザピンの優れた抗精神病作用の機序を解析する。

クロザピンが、他の抗精神病薬が効かない統合失調症患者にも有効であり、優れた情動安定化作用をもつことの作用機序を解明するために、定型抗精神病薬であるハロペリドールとクロザピンの用量比較試験を行った。

3. 研究の方法

上記の情動障害モデルラットを用いて、微小透析と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の実験系で扁桃体細胞外ドパミンを経時的に定量化する。薬物投与後に情動ストレスを負荷し、その前後の変化率を検証する。

(1)

メタンフェタミンを 10 日間連続で投与し過感受性を獲得させる

(2)

ブザー音を条件刺激、電氣的フットショックを非条件刺激として恐怖条件付けを行い、ブザー音を情動ストレスとして条件付ける。

(3)

脳定位手術により左側扁桃体へ微小透析プローブを挿入する

(4)

微小透析と HPLC により左側扁桃体細胞外ドパミンを定量し、経時的に変化を測定する。

4. 研究成果

D2 受容体の選択的遮断薬であるハロペリドールの単回投与は、扁桃体ドパミンの基礎放出量を増加し、情動ストレスによるドパミンの過剰放出を抑制した。D2 受容体のパーシャルアゴニストであるアリピプラゾールの単回投与は、対照的に扁桃体ドパミンの基礎放出量を低下させたが、情動ストレスによるドパミンの過剰放出は同様に抑制した (Oshibuchi H, Ishigooka J, Eur J Pharmacology, 2009)。

クロザピンとハロペリドールの用量比較実験では、「扁桃体ドパミンの基礎放出量の増加作用」と「情動ストレスによるドパミン放出を抑制する効果」の間に、用量依存性と相関性を見出し、かつ clozapine の優位性が示された (Oshibuchi H, Ishigooka J, 第 22 回欧州神経精神薬理学会 2009, poster award 受

賞)

これより、抗精神病薬の急性投与は、ドパミンの基礎放出量を変容し、情動ストレスへのドパミン神経の即時的な応答を抑制することで情動を安定化していることが示唆された。これが clozapine の優れた抗精神病作用の生化学的機序である可能性がある。

今後は、他の非定型抗精神病薬の作用、慢性投与の作用などを検証し、抗精神病薬の情動障害に対する生化学的機序を明らかにしたい。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

Oshibuchi H, Inada K, Ishigooka J.

Action of amygdala dopamine and effect of antipsychotics.

Jpn. J. Neuropsychopharmacol., 30: 93-99. 2010

Oshibuchi H, Inada K, Sugawara H, Ishigooka J.

Aripiprazole and haloperidol

suppress excessive dopamine release in the amygdala in response to conditioned fear stress, but show contrasting effects on basal dopamine release in methamphetamine-sensitized rats. Eur J Pharmacol. 2009. 615(1-3):83-90. 2009.

[学会発表] (計 5 件)

Oshibuchi H, Inada K, Sugawara H,

Ishigooka J. Antipsychotic agents attenuate dopamine fear response in the basolateral amygdala by modulating basal dopamine release; an *in vivo* microdialysis study. 22nd European College of Neuropsychopharmacology,

13 September, 2009. Istanbul, Turkey.

Oshibuchi H, Inada K, Sugawara H, Ishigooka J. The effect of antipsychotic agents to enhancement of release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress; *in vivo* microdialysis study. 31st academic meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry. 23 April, 2009. Kyoto, Japan.

Oshibuchi H, Inada K, Sugawara H, Ishigooka J. The effect of haloperidol to enhancement of release of 5-HT in the amygdala induced by conditioned fear stress in methamphetamine-sensitized rat. 38th academic meeting of Japanese Society of Neuropsychopharmacology. 1 October, 2008. Tokyo, Japan.

Oshibuchi H, Inada K, Sugawara H, Ishigooka J. The effect of clozapine to enhancement of release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress; *in vivo* microdialysis study. 38th academic meeting of Japanese Society of Neuropsychopharmacology. 1 October, 2008. Tokyo, Japan.

Oshibuchi H, Sugawara H, Inada K, Ishigooka J. Difference in effect of haloperidol and aripiprazole on excessive release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress in methamphetamine-sensitized rats. 50th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum. 13 July, 2008. Munich, Germany.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

石郷岡 純 (ISHIGOOKA JUN)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：80142412

(2)研究分担者

稲田 健 (INADA KEN)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：90365164