

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791305

研究課題名（和文） 児童青年期における SSRI 投与と自殺リスク-セロトニン受容体発現パターンと衝動性

研究課題名（英文） SSRI administration during adolescent period and suicide risk - serotonin receptors and impulsivity

研究代表者

大村 優 (OHMURA YU)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：80597659

研究成果の概要（和文）：本研究では、児童青年期のセロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)投与による自殺リスク増加の原因をセロトニン受容体の異常と SSRI による衝動性亢進という観点から解明を試みた。幼若ラット衝動性測定課題の開発に成功し、セロトニン 2C 受容体拮抗薬と SSRI を同時投与した結果、衝動性は有意に上昇した。しかしセロトニン 2C 受容体欠損マウスでは SSRI 投与の効果が無かった。このように、遺伝子改変マウスとラットで一貫した結果が得られず、明確な結論は出なかった。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we attempted to determine a cause of increased suicide risk due to serotonin reuptake inhibitor (SSRI) administration at adolescent period, focusing on the dysfunction of serotonin receptors and SSRI-induced impulsivity. We successfully developed a behavioral task to assess impulsivity in adolescent rats. The co-administration of a 5-HT_{2C} receptor antagonist and SSRI enhanced impulsivity. However SSRI administration unaltered impulsivity in 5-HT_{2C} receptor knockout mice, inconsistent with above rat study. Thus we were not able to obtain a clear conclusion.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

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：SSRI

1. 研究開始当初の背景

衝動的行動は「深い考えなしに、リスクを考えずに、尚早に行われる行動」(Daruna and Barnes 1993)と一般的には定義され、衝動性の亢進は注意欠如/多動性障害、境界型人格障害、気分障害、物質関連障害等の症状として表出する(DSM-IV)。さらに、異常な衝動性の亢進は薬物依存や犯罪、自殺の危険因子となり得る(Diergaarde et al. 2008; Babinski et al. 1999; McGirr et al. 2008)。特に近年の気分障害者数、自殺者数の増加はそれぞれ深刻な社会問題であり、気分障害は自殺の危険

因子にもなる。気分障害の第一選択薬は SSRI であるが、児童青年期の SSRI 投与は自殺リスクを高めるという報告がある(e.g. Stone et al. 2009, ※一部否定する研究もある)のためにその使用が制限され、児童青年期の気分障害患者に対する治療を困難なものにしている。

一方で、セロトニン(5-HT)と衝動性の関係は近年受容体レベルで明らかになりつつある。特に 5-HT_{2A} 受容体の刺激は衝動的行動を促進し(Koskinen et al. 2000)、5-HT_{2C} 受容体の刺激は逆にそれを抑制する(Navarra

et al. 2008)。SSRI は 5-HT 遊離量を増やし、双方の受容体を非選択的に刺激するであろうから、極めて単純に考えればその効果は相殺され、衝動性は不変のはずである。しかし、児童青年期における SSRI 投与は衝動性を亢進しうる。本研究はこの矛盾の原因を 5-HT_{2A/2C} 受容体の発達時期に求めようとする試みである。

これらの知見から以下の仮説を導いた。
仮説:「児童青年期では 5-HT_{2A/2C} 受容体の発現量もしくは発現分布の時期特異的な特徴があり、そのために SSRI による 5-HT 遊離量増加が主に 5-HT_{2A} 受容体を刺激し、衝動性を亢進させる」

2. 研究の目的

(1) 幼若動物用の衝動性測定課題の確立

オペラント課題を行う場合、通常は餌を報酬として学習させるために餌を制限する。しかし、幼若なラットおよびマウスを使用してオペラント課題を行う場合、餌の制限自体が正常な発達に影響してしまう可能性がある。この懸念から、衝動性の発達過程を追う研究はこれまでほとんど行われてこなかった。そこで申請者がこれまで確立してきた衝動性測定課題である 3-選択反応時間課題を幼若動物用に改変する。

3-選択反応時間課題の訓練期間は通常 6 週間であるため、離乳後(3 週齢)すぐに訓練を始めても実験開始時には 9 週齢となりほぼ成熟してしまうことになる。また、マウスは学習能力がラットより劣るために 3-選択反応時間課題の訓練にさらに時間を要する可能性があり、これでは発達過程を追えない。そのため、3-選択反応時間課題の刺激呈示時間(餌と関連付けて学習されたランプの点灯時間)を長く設定し、学習を容易にさせ、発達初期(ラットであれば、ヒトでの思春期に相当する 6 週齢頃を予定)での実験を可能にする。

(2) 各発達期での SSRI の衝動性への効果

まずは 6 週齢頃でラットおよびマウスに SSRI を投与し、衝動性に与える影響が発達時期依存的に異なる可能性を検討する。なお、成熟後のラットでは SSRI の投与によって 3-選択反応時間課題における衝動性は変化しないことが我々の実験によって既に確認されており (Tsutsui-Kimura et al., 2009)、この結果は青年期以降の患者に SSRI を投与しても自殺リスクを増加させないという知見 (Stone et al. 2009) と一致する。従って、本研究では成熟以前の時期の検討が中心となり、仮説からは SSRI による衝動性の亢進が予測される。

(3) 5-HT_{2A/2C} 受容体遺伝子欠損マウスの各発達期における衝動性

薬理的技術による検証は臨床的な意義が大きい一方で、その選択性に限界がある。そこで 5-HT_{2A} または 5-HT_{2C} 受容体を欠損させたマウスを用いて、その衝動性を野生型と比較する。

(4) 5-HT_{2A/2C} 受容体遺伝子欠損マウスに対する SSRI の効果

(3) の結果を踏まえ、さらに各発達期で SSRI を投与して衝動性に対する効果を調べる。もし申請者の仮説が正しいのであれば、成熟以前の時期に見られる SSRI の衝動性亢進作用は 5-HT_{2A} 受容体欠損マウスでは見られず、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスではその作用が増強されるだろう。

3. 研究の方法

我々が確立してきた 3-選択反応時間課題を用いて衝動性の測定を行う (図 1 参照)。餌制限の程度、穴の点灯時間などを調節して幼若動物用に改変した後、各発達期での衝動性測定を行う。

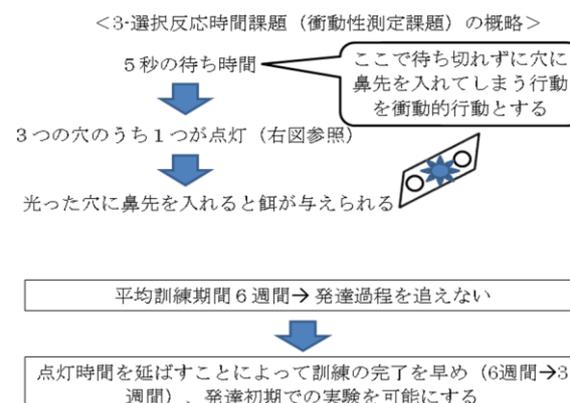


図 1: 3-選択反応時間課題の概略

4. 研究成果

(1) 幼若動物用の衝動性測定課題の確立

訓練前の 8 時間のみ絶食させることにより、発達期間 (3 週~7 週齢) の体重を自由摂餌のラットとほぼ変わらない水準で維持することができた (7 週齢時体重平均: 221g [自由摂餌時体重の約 96%])。また、穴の点灯時間は 5 秒までの短縮が限界であったが、実験実施にあたり十分な衝動的反応数が観察された (11.67 回±2.01)。

(2) 各発達期での SSRI の衝動性への効果

6 週齢~7 週齢にかけてラットに代表的な SSRI であるフルボキサミン、シタロプラムを投与し、衝動性に与える影響を確認した。結果、仮説に反してどちらの薬剤も衝動性に影響を与えなかった (図 2)。

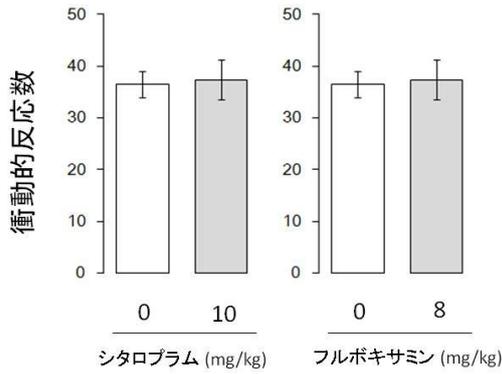


図2: 6-7週齢の幼若ラットに対するSSRIの衝動性に対する効果

この結果とヒトの先行知見を合わせて考えると、SSRIによる衝動性亢進効果は単純なものではなく、何らかの交互作用が生じていると考えられた。SSRIによる自殺誘発はあくまで低頻度であることを踏まえ、比較的稀な遺伝的特徴がSSRIの衝動性亢進作用の条件ではないかと推測される。そこで、「5-HT2C受容体の機能に異常がある場合においてのみSSRIの衝動性亢進が生じる」という仮説を立て、薬理的に5-HT2C受容体をブロックし(SB242084を全身投与)、同時にSSRIを投与する実験を行った。その結果、ラットの衝動性は有意に上昇した(図3)。興味深いことに、この効果は成熟ラット(12-15週齢)では見られなかった。

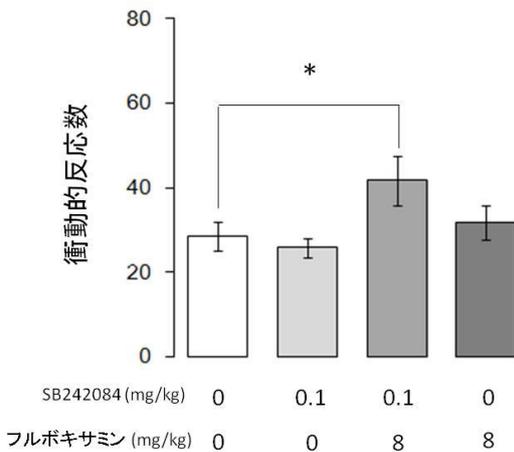


図3: 6-7週齢の幼若ラットに対するSSRIと5-HT2C受容体拮抗薬の衝動性に対する効果

(3) 5-HT2A/2C 受容体遺伝子欠損マウスの各発達期における衝動性

(2)の結果を踏まえ、5-HT2C受容体を欠損させたマウスを用いて、その衝動性を野生型と比較した。しかしその衝動性は野生型と全く違いが無かった。

(4) 5-HT2A/2C 受容体遺伝子欠損マウスに対するSSRIの効果

(3)の結果を踏まえ、5-HT2C受容体を欠損させたマウスにSSRIを投与して衝動性に対する効果を調べた。しかし、(2)での結果と反し、SSRIを投与しても衝動性には影響を与えなかった(図4)。

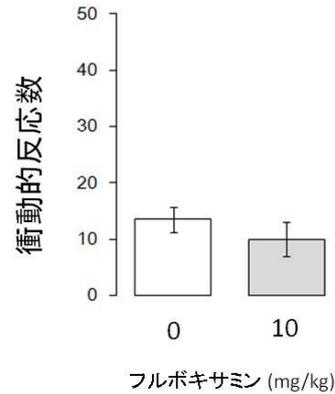


図4: 6-7週齢の幼若マウス(5-HT2C受容体欠損マウス)に対するSSRIの衝動性に対する効果

このように、遺伝子改変マウスとラットで一貫した結果が得られず、明確な結論は出なかった。

本研究課題での結果を要約する。

1. 幼若ラットにSSRIを単回投与しても衝動性亢進は生じない。
2. 5-HT2C受容体拮抗薬とSSRIを同時投与した結果、幼若ラットでのみ衝動性亢進が生じた。
3. 5-HT2C受容体欠損マウスにSSRIを投与しても衝動性の亢進は生じなかった。

今回仮説に沿った結果が得られなかった理由はいくつか考えられる。

1. SSRIによる衝動性亢進効果は反復投与した場合にのみ生じる可能性
2. 今回は正常動物を用いたため、うつ病モデル動物でのみSSRIによる衝動性亢進が生じる可能性
3. 今回立てた仮説が間違っている可能性

今回明確な結論は得られなかったが、児童青年期のSSRI投与による自殺リスク増加の原因は必ず解明しなければならない問題である。今後上記の可能性を探っていく必要があるだろう。

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 8 件)

- ① Tsutsui-Kimura I, Ohmura Y, Izumi T, Kumamoto H, Yamaguchi T, Yoshida T, Yoshioka M, Milnacipran enhances the control of impulsive action by activating D₁-like receptors in the infralimbic cortex, *Psychopharmacology*, 査読有, 225(2), 2013, 495-504
DOI: 10.1007/s00213-012-2835-5.
- ② Ohmura Y, Tsutsui-Kimura I, Yoshioka M, Impulsive behavior and nicotinic acetylcholine receptors, *Journal of Pharmacological Sciences*, 査読有, 118(4), 2012, 413-422
DOI: 10.1254/jphs.11R06CR
- ③ Ohmura Y, Tsutsui-Kimura I, Kumamoto H, Minami M, Izumi T, Yamaguchi T, Yoshida T, Yoshioka M, Lithium, but not valproic acid or carbamazepine, suppresses impulsive-like action in rats, *Psychopharmacology*, 査読有, 219(2), 2012, 421-432
DOI: 10.1007/s00213-011-2496-9.

[学会発表] (計 6 件)

- ① 大村 優、タンドスピロンは衝動的行動を抑制する、第 85 回日本薬理学会、2012 年 3 月 16 日、京都
- ② Ohmura Y. The Roles of the Infralimbic Cortex in Impulsive Action. ACNP 50th annual meeting, December 7th, 2011, Hawaii, USA
- ③ 大村 優、リチウムは衝動的行動を抑制するがバルプロ酸、カルバマゼピンは抑制しない、第 41 回日本神経精神薬理学会、2011 年 10 月 28 日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大村 優 (OHMURA YU)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：80597659

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：