



# Increase in serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors in prefrontal and temporal cortices of brains from patients with chronic schizophrenia

橋本, 健志

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1991-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0961

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000961>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	はし 橋	もと 本	たけ 健	し 志	(兵庫県)
学位の種類	医学博士				
学位記番号	医博い第722号				
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当				
学位授与の日付	平成3年3月31日				
学位論文題目	INCREASE IN SEROTONIN 5-HT <sub>1A</sub> RECEPTORS IN PREFRONTAL AND TEMPORAL CORTICES OF BRAINS FROM PATIENTS WITH CHRONIC SCHIZOPHRENIA (慢性精神分裂患者の前頭前野と側頭葉におけるセロトニン 5-HT <sub>1A</sub> 受容体の増加)				
審査委員	主査	教授	中井	久夫	
		教授	田中	千賀子	教授 岡田 安弘

### 論文内容の要旨

#### 〔緒言〕

従来、精神分裂病の病態にドーパミン神経系の過活動が存在すること（ドーパミン仮説）が提唱されてきた。しかし、抗ドーパミン作用をもつ抗精神病薬は幻覚、妄想、思考障害などの陽性症状には治療効果をもつが、無為、自閉、感情の平板化などの陰性症状にはほとんど効果がないことから、分裂病の病態にドーパミン神経系に加えて他の神経系の異常が関与している可能性が示唆されている。

中枢神経系におけるセロトニン（5-HT）受容体のサブタイプのうち、5-HT<sub>1A</sub>受容体は不安などの情動反応に深く関与していると考えられている。本研究では、5-HT<sub>1A</sub>受容体の特異的アゴニストである8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin（8-OH-DPAT）のトリチウム体を放射性リガンドとして用いて、ヒト死後脳での [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT 結合部位の特性を解析し、さらには分裂病患者死後脳における [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT 結合部位の変化の有無を検討した。

#### 〔対象と方法〕

##### 対象

分裂病群は10例（男：6例，女：4例，平均年齢67歳）で、DSM-III-Rによる病型分類では、4例が解体型、3例が妄想型、3例が分類不能型であった。精神神経疾患の既往のない正常対照群は11例（男：4例，女7例，平均年齢64歳）で、分裂病群との間に年齢、死後剖検時間に有意差はなかった。分裂病群は、全例20年異常の罹病歴をもつ慢性患者であり、そのうち5例は死亡前2ヶ月異常抗精神病薬を服用していなかった。

## 粗膜標品の調整

剖検脳から得られた各脳組織を50倍容量の2 mM EDTAおよび25mM mercaptoethanol を含む氷冷50mM Tris-HCl緩衝液中 (pH7.4) でホモジナイズし、48,000 g, 10分間, 遠沈した。沈渣を50mM Tris-HCl緩衝液に再浮遊し、37°C, 10分間インキュベートしたのち、遠沈, 再浮遊を3回繰り返し得られた沈渣を粗膜標品として実験に用いた。

## 結合実験

膜標品を50mM Tris-HCl緩衝液中で [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPATと37°C, 10分間インキュベート (全量300 μl) し、減圧下急速濾過法によりガラス繊維濾紙にトラップされた放射活性を測定した。特異結合は10 μMの非標識8-OH-DPAT非存在下および存在下での結合量の差とした。

## [結果]

### [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合の薬理学的特性

前頭葉皮質および海馬において [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT飽和結合実験を行なった。 [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT結合は飽和性で、Scatchard 解析の結果、高親和性の単一な成分よりなっていた。前頭葉皮質での最大結合量 (Bmax) は80fmol/mg protein, 海馬では101fmol/mg protein であった。解離定数 (Kd) は、前頭葉皮質では5.7nM, 海馬では5.9nMでほとんど差はなかった。

両部位において、神経伝達物質及び5-HT受容体関連薬物の [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT結合に対する阻害能を検討した。神経伝達物質のうち、5-HTのみが [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT結合を強く阻害した。また、5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト作用をもつ8-OH-DPAT, ipsapirone, buspirone, tandospirone, gepironeは、nMオーダーのIC<sub>50</sub>値を示したが、5-HT<sub>1A</sub>アンタゴニストの ketanserin, 5-HT<sub>1C</sub>/5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストの ritanserin, 5-HT<sub>3</sub>アンタゴニストの ICS 205-930は10 μM でもほとんど結合を阻害しなかった。各種薬物の [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT結合阻害能は前頭葉皮質、海馬の両部位間でほとんど差はなかった。

5-HT<sub>1A</sub>受容体は抑制性GTP結合蛋白質を介しアデニル酸シクラーゼと共役しており、ラット脳で [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT 結合はGTP存在下で低親和性に移行すること (GTP効果) が報告されている。ヒト脳の前頭葉皮質、海馬の両部位においても [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT結合はGTP (0.1mM) およびGTPの非水解性アナログの GppNHp (0.1mM) 存在下で約60%の有意な減少を示した。

[<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合は不均一に分布し、海馬、前頭前野 (Area 10), 扁桃核, 帯状野 (Area 24), 側頭葉 (Area 22), 頭頂葉 (Area 7), 運動野 (Area 4), 後頭葉 (Area 17) の順で結合量が多かった。 [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合のヒト脳内分布は、ラット脳内分布やヒト脳でのオートラジオグラムの結果とよく一致していた。

### 分裂病脳における [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合の変化

分裂病群10例の前頭前野 (Area 10) および側頭葉 (Area 22) では、 [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合は正常対照群11例に比べ各々40%と60%の有意な増加を示した。海馬、扁桃核、帯状野 (Area 24), 頭頂葉 (Area 7), 運動野 (Area 4), 後頭葉 (Area 17) では、変化を認めなかった。特異結合

の増加が結合部位の数の増加によるものか結合親和性の増大によるものかを検討するために、前頭前野において飽和結合実験を行ない、Scatchard 解析した。その結果、分裂病群では  $B_{max}$  が約40% 正常対照群に比べ有意に増加していたが、 $K_d$ には変化はなかった。また、分裂病群を死亡直前まで抗精神病薬を服用していた5例 (On-drug 群) と、死亡前2ヶ月以上服用していなかった5例 (Off-drug 群) とに分けて検討した結果、両群間には  $B_{max}$  および $K_d$ に差はなく、両群とも正常対照群に比べ  $B_{max}$  が有意に増加していた。

#### [考察]

ヒト死後脳での [ $^3H$ ] 8-OH-DPAT 特異結合は高親和性で、単一な成分よりなっていた。5-HT および5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト作用をもつ薬物はnMオーダーの濃度で特異結合を阻害した。また、ヒト脳における [ $^3H$ ] 8-OH-DPAT特異結合にもGTP効果が認められた。これらの結果により、ヒト死後脳での [ $^3H$ ] 8-OH-DPAT特異結合は5-HT<sub>1A</sub>受容体を標識していると考えられた。

5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストは、実験動物では強い抗コンフリクト作用を示し、現在、新しい抗不安薬として臨床に用いられつつある。5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストはヒト脳における [ $^3H$ ] 8-OH-DPAT 結合を8-OH-DPAT, ipsapirone, buspirone, tandospirone, gepirone の順に強く阻害し、各薬物の力価はラット脳での結果とよく一致していた。これらの薬物はヒトでも5-HT<sub>1A</sub>受容体を介して抗不安作用を及ぼしていると考えられる。

分裂病群での [ $^3H$ ] 8-OH-DPAT特異結合の増加は、Scatchard 解析の結果から結合部位数の増加によるものと考えられた。On-drug 群および Off-drug 群の間には  $B_{max}$  および $K_d$ に差がなかったことから、死亡直前の抗精神病薬の服用は特異結合に影響を与えないと考えられる。また、抗精神病薬の服用期間と特異結合との間に一定の対応関係が認められなかったことから ( $r = 0.067$ ,  $P > 0.05$ ), 抗精神病薬の長期投与の影響を無視し得ると考えられる。分裂病症状の発現に関与するといわれる前頭前野および側頭葉において特異結合の増加が認められたこと、さらには、一部の分裂病患者の臨床症状が5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストの buspirone によって改善したと報告されていることから、分裂病の病態に5-HT<sub>1A</sub>受容体を介する5-HT神経伝達異常が存在する可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

これまで精神分裂病の症状発現には脳内ドーパミン系の過活動が関連しているというドーパミン仮説が有力視されてきた。しかし、ドーパミンアンタゴニストである抗精神病薬は幻覚、妄想、思考障害などの陽性症状には治療効果をもつが、無為、自閉、感情の平板化などの陰性症状にはほとんど効果がない。従って、分裂病の病態にドーパミン神経系以外に他の神経系の異常が関与している可能性が示唆される。分裂病とセロトニン神経との関連については、幻覚催起物質のLSDがセロトニン受容体に親和性を有すること、分裂病患者の脳脊髄液における5-ヒドロキシインドール酢酸の低下、分裂病患者死後脳5-HT<sub>2</sub>受容体の減少などの報告がある。

中枢神経系におけるセロトニン受容体には各種サブタイプの存在が知られているが、その中で5-HT<sub>1A</sub>受容体は不安などの情動反応に深く関与していると考えられている。本研究において、申請者は、5-HT<sub>1A</sub>受容体の特異的アゴニストである8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin (8-OH-DPAT) のトリチウム体を放射性リガンドとして、受容体結合実験を行ない、ヒト死後脳での [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT結合部位の薬理学的特性を解析し、分裂病患者死後脳における [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT結合部位の変化について検討した。

[<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合は高親和性で、単一な成分よりなっていた。ラット脳において5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト作用をもつ8-OH-DPAT, ipsapirone, buspirone, tandospirone, gepirone や、神経伝達物質のうちのセロトニンは、nMオーダーの濃度で特異結合を阻害したが、他の神経伝達物質や、5-HT<sub>2</sub>アンタゴニスト、5-HT<sub>1c</sub>/5-HT<sub>2</sub>アンタゴニスト、5-HT<sub>3</sub>アンタゴニストは、結合を阻害しなかった。また、 [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合は、0.1mM GTPおよび0.1mM GppNHp によって阻害された。 [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPATは不均一に分布し、海馬>前頭前野>扁桃核>帯状野>側頭葉>頭頂葉>運動野>後頭葉の順であった。これらの結果より、ヒト死後脳での [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合はGTP感受性5-HT<sub>1A</sub>受容体を標識していると考えられた。8-OH-DPAT, ipsapirone, buspirone, tandospirone, gepirone の薬物は、新しい抗不安薬として臨床的に用いられつつあるが、その作用はヒト脳内の5-HT<sub>1A</sub>受容体を介するものであることが示唆された。

分裂病群の前頭前野および側頭葉では、 [<sup>3</sup>H] 8-OH-DPAT特異結合は正常対照群に比べ各々40%と60%の有意な増加を示した。海馬、扁桃核、帯状野、頭頂葉、運動野、後頭葉では、変化を認めなかった。また、死後脳研究を行なう上で、死亡前の服薬の影響が問題になるが、分裂病群を死亡直前まで抗精神病薬を服用していた群と、死亡前2ヵ月以上服用していなかった群とに分けて検討した結果、両群とも正常対照群に比べ結合量が有意に増加していた。分裂病症状の発現に関与すると考えられる前頭前野および側頭葉において特異結合の増加が認められたことは分裂病の病態に5-HT<sub>1A</sub>受容体を介するセロトニン神経の伝達異常が存在する可能性が示唆された。

以上のように本研究はヒト脳での5-HT<sub>1A</sub>受容体のついて初めて詳細な検討を加えるとともに、精神分裂病の病態に5-HT<sub>1A</sub>受容体を介する神経伝達の異常が関与することを示唆した価値ある業績と認める。

よって本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。