



PCP alters regional concentrations of neuropeptide Y and peptide YY in rat brain

Sakai, Kazuo

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1996-03-31

(Date of Publication)

2008-05-21

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1525

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.11501/3116874>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001525>

※ 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)	さか い かず お 阪 井 一 雄	(滋賀県)
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	
学位記番号	博い第1037号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与の日付	平成8年3月31日	
学位論文題目	PCP alters regional concentrations of neuropeptide Y and peptide YY in rat brain (PCPによる脳各部位ニューロペプチドY及びペプチドYY濃度の変化)	
審査委員	主査 教授 中井久夫 教授 山鳥 崇	教授 岡田安弘

論 文 内 容 の 要 旨

(序文)

フェンシクリジン(PCP)は精神症状惹起性を持つ物質(psychotomimetics)であり、その精神症状は精神分裂病の陽性症状のみでなく陰性症状(欠陥症状)に対応する症状も合わせ持つことから、PCP精神病はアンフェタミン精神病やLSD精神病に比べてより分裂病に近いモデルになりうると考えられている。例えば、PCP精神病の認知障害や神経心理学的異常は分裂病のそれに近い。一般にPCPのヒトに対する精神症状惹起作用は、比較的低用量で起こり、薬物の体内動態から予想されるよりも遷延性である。

PCPは高用量では種々の神経伝達系に影響するが、低用量では主にグルタミン酸受容体の一つである、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDA受容体)を非競合的に阻害することによって作用するといわれている。又、PCPはまた、 σ (シグマ)受容体にも親和性を持つ事が知られている。 σ 受容体は、精神症状惹起性のベンゾモルフィン類や抗精神病薬の一部が親和性を持っており、精神病症状との関係が示唆されている。

ニューロペプチドY(NPY)は36個のアミノ酸からなるペプチドで脳に広く分布している。NPYはそのアミノ酸相同性から、パンクレアティックペプチド(PP)、ペプチドYY(PYY)とともにPPファミリーを形成している。NPYは中枢神経系に投与されると、記憶保持を増強し、飲水摂食行動を刺激し、抗不安作用を示す。PYYもまた36個のアミノ酸からなる。PYYは当初、消化管で見つけられたが、中枢神経系にも存在することが確認されており、中枢投与時の作用はNPYに準ずる。

NPYやPYYは、分裂病患者の脳脊髄液や死後脳の側頭葉で健常者に比べて変化しているという報告がある。

NMDA受容体のPCP結合部位とPCPの親和性、選択性は極めて高く、内因性のリガンドの存在の可能性が示唆されている。近年、NPYやPYYそのものとNMDA受容体や σ 受容体の間に相互作用が存在するという報告があり、NPY或いはPYYがこれらの受容体の内因性リガンドである可能性が存

在する。

こういった観点から、本研究では、PCPをラットに前進投与し、脳14部位においてNPY、PYYの濃度をラジオイムノアッセイ（RIA）によって測定し、PCPの向精神作用に於けるNPY、PYYの役割を検討した。

（実験方法）

ウイスター雄性ラット（250-300 g）に2 mg/kg、10mg/kgのPCPを腹腔内投与し、30分後、2時間後、24時間後に断頭、直後に脳を取り出し、-80°Cで保存した。脳は2 mm厚にスライスし、パルコヴィッツの方法に従い、内側前頭前野、外側前頭前野、前頭葉運動野、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、前帯状回、後帯状回、海馬、扁桃体、側坐核、中隔、視床下部、線条体の14部位を切り出した。今回の測定領域のうち、辺縁系に属するのは、前帯状回、後帯状回、海馬、扁桃体、側坐核、中隔であり、新皮質に属するのは内側前頭前野、外側前頭前野、前頭葉運動野、側頭葉、頭頂葉、後頭葉である。サンプルは超音波破碎器で2 N酢酸にホモオジネートし、蛋白を測定した後、100°Cで5分間煮沸、その後遠沈した。上澄みを凍結乾燥した後、アッセイバッファーでリーコンスティテュートし、ラジオイムノアッセイにて、NPY-様免疫反応性（NPY-LI）PYY様免疫反応性（PLL-LI）を測定した。各グループに含まれるラット数（n）は6匹である。

（結果）

PCP投与後30分及び2時間後のNPY-LIの変化（急性反応）

PCP投与30分後では、2 mg/kg投与群及び10mg/kg投与群の双方で、側坐核及び前帯状回でNPY-LIの上昇を認め、他部位では変化を認めなかった。

2 mg/kg PCP投与後2時間では、前頭葉運動野、海馬、側坐核でNPY-LIの上昇を認め、扁桃体、中隔、線条体でNPY-LIの低下を認めた。

10mg/kg PCP投与後2時間では、外側前頭前野、前頭葉運動野、側頭葉、後頭葉、前帯状回、扁桃体、視床下部でNPY-LIの上昇を認め、線条体でNPY-LIの低下を認めた。

PCP投与後24時間後のNPY-LIの変化（遅延反応）

PCP投与後24時間後には、NPY-LIの上昇を認めた脳部位は2 mg/kg投与群にも、10mg/kg投与群にも無かった。2 mg/kg投与群では、前頭葉、運動野、後頭葉、前帯状回、後帯状回、海馬、中隔、側坐核、線条体でNPY-LIの低下を認めた。10mg/kg投与群では内側前頭前野、後頭葉、前帯状回、線条体でNPY-LIの低下を認めた。

PCP投与によるPYY-LIの変化

PCP投与30分後には、10mg/kg投与群の後頭葉でPYY-LIの低下がみられたので、他には変化が見られなかった。

PCP投与2時間後には、外側前頭前野で用量依存性のPYY-LIの上昇が見られ、視床下部では用量依存性の低下が見られた。また10mg/kg投与群の側頭葉でPYY-LIの上昇が見られた。

PCP投与24時間後には、10mg/kg投与群の内側前頭前野、前頭葉運動野でPYY-LIの上昇が、海馬で減少が見られた。視床下部では、2 mg/kg、10mg/kg共にPYY-LIの低下が見られたが、用量依存性ではなかった。

(考察)

PCP投与後30分で、2 mg/kg (低用量) 群、10 mg/kg (高用量) 群共に、前帯状回と側坐核でNPY-LIの上昇を認めた。この両部位は、新皮質と辺縁系の相互作用を調停する部位であるといわれており、PCPの中樞作用は、辺縁系と新皮質の相互調節を攪乱することによって引き起こされるかもしれない。

高用量PCP投与2時間後で、NPY-LIは広範囲に亘って上昇を認めた。他グループの報告では投与後6時間以降でNPY-LIの低下を認めたことを報告しているものはあるが、初期に一時的上昇が見られる事を確認したのは今回が初めてである。

一方、PCP投与24時間後では、NPY-LIは多くの部位で低下しており、特に低用量では、新皮質に比べて辺縁系で低下が目立っていた。

グルコース代謝率の変化はその部位のニューロンの活動性の指標としてしばしば用いられるが、PCP投与後のグルコース代謝率の変化は初期には上昇し24時間後には低下する二相性の変化を示し、これらの変化は辺縁系でより顕著であり、低用量でも辺縁系の変化はみられると報告されている。一般にPCP精神病を惹起する用量は、大半の動物実験で使われる用量に比べ低い。又、低用量の方がPCPに特異的な神経伝達系に作用するとされている。更に、PCPの精神病症状惹起作用はその体内動態から予想されるより遙かに遷延性である。また、低用量(1.0-2.0 mg/kg)のPCPを投与されたラットは、高用量でもたらされる様な常動行動や過活動を示さないものの、認知機能の障害を示し、PCP精神病や分裂病のより優れたモデルになりうるとする報告もある。これらのことを考慮すると、低用量PCPの効果はPCP精神病ひいては分裂病の病理を考える上で重要であると考えられる。更に、低用量のPCPで辺縁系NPY-LIの遅発性変化がみられたことは、PCPの辺縁系を介した向精神作用にNPYが何らかの役割を果たしていることを示唆している。

PCPは高用量において、NPY-LI上昇の急性効果を示し、低用量においてNPY-LI低下の遅発性効果を示した。低用量PCPのNPYに対する遅発性効果はPCP精神病の病理に関連している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

フェンシクリジン(PCP)は精神症状惹起性作用を持つ物質であり、その精神症状は精神分裂病の陽性症状のみでなく陰性症状(欠陥症状)に対応する症状もあわせ持つ。このことから、PCP精神病はアンフェタミン精神病やLSD精神病に比べてより分裂病に近いモデルになりうると考えられている。PCPは低用量では種々の神経伝達系に影響するが、低用量では主にグルタミン酸受容体の一つである、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDA)受容体を非競合的に阻害することによって作用するといわれている。又、PCPはまた、 σ (シグマ)受容体にも親和性を持つことが知られている。 σ 受容体には、精神症状惹起性のベンゾモルフィン類や一部の抗精神病薬が親和性を持っており、精神病症状との関係が示唆されている。

ニューロペプチドY(NPY)は36個のアミノ酸からなるペプチドで中枢神経系に広く分布し神経伝達修飾物質としての作用を持っている。ペプチドYY(PYY)NPIとアミノ酸相同性を持つペプチドで、中枢神経系にも存在することが確認されている。NPYやPYYは実験動物の中枢に投与した場合、種々の向精神作用を示す。分裂病患者の脳脊髄液や死後脳でNPYやPYYが変化しているとの報告や、これらのペプチドがNMDA受容体や σ 受容体との相互作用を持つとの報告が、近

年みられる。そこで、ラットにPCPを投与し脳各部位のNPY, PYYの変化をラジオイムノアッセイ (RIA) にて測定した。

PCP低用量 (2 mg/kg) 及び高用量 (10mg/kg) をラットに腹腔内注射し、30分後、2時間後、24時間後に断頭し、RIAにてNPY, PYYを測定した。投与30分後には、低用量、高用量両群で、側坐核及び前帯状回でのNPY様免疫反応性 (NPY-LI) の上昇を認めた。投与後2時間後には、新皮質を中心とした部位で、高用量群にNPY-LIの上昇を認めた。低用量投与後24時間後には辺縁系を中心に広範にNPY-LIの低下がみられた。高用量群においても、投与後24時間後には、いくつかの部位でNPY-LIは低下した。線条体では投与2時間後、24時間後に、両投与群でNPY-LIは低下した。PYY様免疫反応性については、NPY-LI程の変化は見られなかった。

PCPの精神病様症状惹起作用は、一般に低用量で起こり、その薬物動態から予想されるよりはるかに遅延性である。また、低用量PCPの主な作用領域としては大脳辺縁系が示唆されている。このことを考えると、低用量PCPの辺縁系に対する効果、特に遅延性効果は、PCP精神病、ひいては分裂病の病理を考える上で、より重要であるといえる。今回、低用量PCPで辺縁系を中心にNPY-LIの遅発性変化がみられたことは、辺縁系を介したPCPの精神病症状惹起作用に、NPYが何らかの役割を果たしていることを示唆している。

本研究は、PCP投与によるNPY-LIの変化を調べたものであり、従来行われることの無かった、低用量PCPのNPYに対する作用、特に辺縁系に対する遅延性作用、について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。さらに、PCPによる中枢NPYの2相性変化についての報告も、今回が初めてである。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。