



Evidence for the presence of D2 and 5-HT2 receptors in the human prefrontal cortex

三田, 達雄

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1983-05-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0847

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000847>

※ 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）	み　　た　　たつ　　お 三　　田　　達　　雄　　（兵庫 県）
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医博ろ第743号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和58年5月11日
学位論文題目	1. EVIDENCE FOR THE PRESENCE OF D ₂ AND 5-HT ₂ RECEPTORS IN THE HUMAN PREFRONTAL CORTEX (D ₂ および5-HT ₂ 受容体のヒト脳前頭前野における 存在の証明) 2. 慢性分裂病脳におけるセロトニン受容体の減少
審 査 委 員	主査 教授 中 井 久 夫 教授 岡 田 安 弘 教授 田 中 千 賀 子

論 文 内 容 の 要 旨

緒 言

D₂ドパミンおよび5-HT₂セロトニン受容体はSpiperone(SP)などの抗精神病薬の結合部位であり、精神分裂病の生化学的異常との関連が推測される。しかし、従来の研究では受容体のサブタイプの識別が厳密でなく、これら受容体のヒト脳における存在は確認されていない。

本研究では、分裂病の症状発現に重要な部位の一つと考えられる前頭前野におけるD₂および5-HT₂受容体の存在を証明し、慢性分裂病脳前頭前野における5-HT₂受容体について検討した。

対象と方法

1. 対照脳と分裂病脳

対照脳（非精神神経疾患患者死後脳）8例および慢性分裂病患者死後脳（DSM-Ⅲによる解体型3例、妄想型2例）5例を剖検後、-75℃で凍結保存した。死後凍結時間はいずれも24時間以内で、凍結保存期間は3～11ヶ月であった。分裂病群の罹病期間はすべて21年以上で、9年以上の入院歴があり、5例中4例は重度の人格荒廃を示す慢性分裂病患者であった。また全例死亡数日前まで長期間抗精神病薬を服用していた。

2. 膜標品と結合実験

凍結保存した脳の前頭前野組織に氷冷50m MTris/HCl緩衝液を加えホモジナイズし、同緩衝液で2回あるいは5回洗浄したものを膜標品として結合実験に用いた。膜標品を同緩衝液中で³H-SPあるいは³H-imipramineとインキュベートした。反応後、直ちにグラスフィルターに

より吸引濾過し、氷冷同緩衝液で洗浄した。乾燥したフィルターの放射能を結合量として測定した。

ただし、方法の細目については結果の項で述べる。

結果と考察

1. D₂および5-HT₂受容体のヒト脳前頭前野における存在の証明

1) 立体特異的³H-SP結合：2回あるいは5回洗浄した膜標品を0.02-2 nM ³H-SPと1 μM (+) -あるいは(-) - butaclamol の存在下でインキュベートした。μM (-) -あるいは(+)- butaclamol の存在下での³H-SP結合量の差を立体特異的³H-SP結合と定義すると、5回洗浄した膜標品を用いた場合にのみその結合は二相性のパターンを示した。

Scatchard 分析によりヒト脳前頭前野には二種類の親和性（高親和性と低親和性）の異なる立体特異的³H-SP結合部位が存在することが示された。2回洗浄した膜標品を用いた時は二相性でなく、低親和性結合部位だけが認められた。二相性の結合の出現は膜標品の充分な洗浄によると考えられ、³H-SP結合の内因性抑制物質の存在を示唆している。

2) 薬物置換実験による³H-SP結合部位の性状の解析：高親和性および低親和性³H-SP結合部位の性状を解析するために、0.05および0.5 nM ³H-SP結合に対する sulpiride (D₂特異的拮抗薬)、ketanserin (5-HT₂特異的拮抗薬) などによる薬物置換実験を5回洗浄した膜標品を用いて実施した。高親和性³H-SP結合部位の20%~30%がD₂受容体であり、その残りの大部分と低親和性³H-SP結合部位のほとんどが5-HT₂受容体であることが判明した。D₂受容体遮断が抗精神病作用と関連していると考えられているので、前頭前野におけるD₂受容体は抗精神病薬の治療効果に関与していると思われる。

3) 5-HT₂受容体への特異的³H-SP結合：0.1 μM ketanserin 非存在下あるいは存在下での³H-SP結合量の差を5-HT₂受容体への特異的³H-SP結合と定義した。0.02-2 nM ³H-SPを用いた場合、この結合も二相性のパターンを示し、二種類の異なる親和性をもつ5-HT₂受容体の存在が示された。これら二種類の5-HT₂受容体の異常が精神病と関連していることが考えられる。

2. 慢性分裂病脳におけるセロトニン受容体の減少

分裂病脳についての研究では、脳組織中に残存する抗精神病薬を除くため、5回洗浄し、かつ37°C、10分間のインキュベーションを実施した膜標品を用いて結合実験を行った。5-HT₂受容体への0.5 nM ³H-SPの特異的結合量の平均値は分裂病脳においては16.6 fmol/mg proteinであり、対照脳(27.8 fmol/mg protein)より有意に低値であった。一方、セロトニンの取り込み機構に関与すると思われる特異的³H-imipramine 結合量(10 μM amitriptylineにより抑制される0.5 nM ³H-imipramine 結合量)については、両群間に有意差は認められなかった。

この結果に影響を及ぼすと考えられる諸因子について検討を加えた。特に問題とすべきは組織中の残存薬物である。24時間透析した膜標品を用いてさらに結合実験を行ったが、³H-SP結合量に変化がなかったので、この結果への残存薬物の効果は完全に否定できた。また、死亡時年齢、

死後凍結時間、凍結保存期間の影響についても否定できたが、長期服薬、長期入院が結果に影響を与えた可能性は除外できなかった。しかし、慢性分裂病脳前頭前野における 5-HT₂ 受容体への特異的 ³H-SP 結合量が有意に減少しているという結果は前頭前野における 5-HT₂ 受容体が慢性分裂病の病態と関連している可能性を示唆している。

論文審査の結果の要旨

薬理学的レセプター概念は古くからのものであるが、機能的実体としての把握はきわめて最近のことであり、きわめて将来性に富む一領域といえる。とくに精神薬理学は、内因性精神病学の生物学的研究をリードする位置にある。その中でもいわゆるドバミン仮説と関連して薬理学的レセプター研究の比重は増大しつつある。

しかし、活性物質の単離、活性の特異性の弁別、および精神病との関連については、なお初期の段階にあり、新しい発見が続々現われている。

本研究は、これに伍して、D₂および 5-HT₂ レセプターに関しては、はじめてヒト脳より活性をもつ膜標品を取り出した上で、以下の研究を行ったものである。

(1) ³Hでラベルした抗精神病薬スピペロン（以下³H-SPとする）について、これと結合するヒト前頭前野由来膜標品が得られたが、それには親和性において異なる二種類の立体特異的結合部位が存在することを証明した。さらに粗標品においては高親和性結合部位を機能的にマスクする物質が存在していることが示唆された。

(2) 以上の二種類の結合部位のうち、高親和性³H-SP結合部位の約20～30%がD₂レセプターであり、残りほとんどすべての低親和性³H-SP結合部位が5-HT₂レセプターであった。

(3) 5-HT₂レセプターとの特異的³H-SP結合を測定したところ、反応曲線は二相性を示し、5-HT₂レセプターに関しても、親和力の相異なる二種類が存在することが示唆された。

(4) 以上を踏まえ、第二論文において、慢性分裂病者脳の5-HT₂レセプターは対照脳に比して有意に減少していた。いずれも前頭前野より採取した標品である。

以上 本研究はD₂および5-HT₂レセプターについて、そのヒト正常および慢性分裂者脳における存在と特性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったヒト脳を素材とし、かつレセプター間の識別を厳密に行い、さらに分裂者との関連が重視される前頭前野におけるレセプター分離および正常脳と慢性分裂病者脳との量的比較を行ったものであって、これら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。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。