

各種統合失調症動物モデルにおけるムスカリン受容体作動薬の効果

前原 俊介、引地 洋彦、佐藤 啓生、太田 尚
万有製薬(株) つくば研究所

統合失調症は、多くは思春期や青春期に発症する精神疾患であり、罹患率は総人口の約 1% と比較的高い。統合失調症の症状は多彩で一義的ではないものの、主症状として、幻覚、妄想などの陽性症状、感情鈍麻、意欲減退などの陰性症状および注意力低下、実行機能障害などの認知障害が挙げられる。発症原因は未だに十分解明されていないが、神経機能的変化としてはドーパミン神経系の機能亢進ならびにグルタミン酸受容体である NMDA 受容体の機能低下が考えられている。この 2 大仮説はドーパミン機能を亢進させる methamphetamine などの覚せい剤、および NMDA 拮抗薬である ketamine が統合失調症と同じような症状を惹起する臨床的事実に基づいている。統合失調症の脳機能異常の研究は、ヒト脳サンプルを得ることが困難なため、動物モデルでの発症メカニズムの解明や治療薬の開発が精力的に行われている。動物に methamphetamine を投与して惹起される運動量の増加が定型抗精神病薬 haloperidol により抑制されることから、これは統合失調症の幻覚・妄想状態のモデルと考えられるようになった。また、統合失調症患者で認められる prepulse inhibition 障害と呼ばれる感覚入力選別機能障害が、動物でも methamphetamine または ketamine の投与により惹起できることから prepulse inhibition 障害は有用なモデルと考えられている。

非定型抗精神病薬 clozapine は各種神経伝達物質受容体に作用し、その臨床作用はドーパミン受容体拮抗作用だけでなくセロトニン受容体の拮抗も関与していることが推測されている。近年、clozapine の活性代謝物である desmethylclozapine がムスカリン受容体刺激作用をもつことが報告された。古くよムスカリン受容体拮抗薬である scopolamine が統合失調症患者の症状を増悪することが知られていた。また、ムスカリン受容体作動薬である xanomeline が統合失調症患者の症状を改善することも報告されている。一方、喫煙による nicotine の摂取は統合失調症患者の聴覚入力選別機能障害を正常化することが報告されている。これらの知見は統合失調症に関わる神経系としてコリン作動性神経が重要な役割を果たしていることを示唆している。しかし、統合失調症動物モデルにおいてムスカリン受容体ならびにニコチン受容体の役割を比較検討したものは少ない。我々は、統合失調症における両受容体の役割を明らかにするために、各種統合失調症動物モデルを用いて、ムスカリン受容体作動薬である oxotremorine およびニコチン受容体作動薬である nicotine の効果を検討した。統合失調症モデルとして、methamphetamine 誘発の運動量亢進モデルならびに prepulse inhibition 障害モデル、および ketamine 誘発 prepulse inhibition 障害モデルを用いた。Oxotremorine は methamphetamine モデルにおいて有意な改善作用を示した。一方、nicotine は methamphetamine モデルにおいて拮抗作用を示さなかった。さらに、oxotremorine は ketamine モデルにおいても改善作用が認められた。以上の結果よりアセチルコリン受容体の一つであるムスカリン受容体が統合失調症の病態に強く関与して

いること、およびムスカリン受容体作動薬が統合失調症の新たな治療薬の可能性をもつことが示唆された。