



博士（人間科学）学位論文

脳機能障害問題行動動物モデルを用いた
アニラセタム有用性の行動薬理学的検討

**Mode of action mechanisms of aniracetam
on the cerebral dysfunction-elicited
behavioral abnormalities in rodents**

2002年7月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

田中 雄四郎

Tanaka, Yushiro

概要書

老年人口の増加に伴い脳血管障害性痴呆やアルツハイマー型痴呆患者が増加しつつあり、これら患者では記憶障害や見当識障害等の知的機能障害と、意欲・情緒障害等の精神症状や行動異常を含む周辺症状を発現する。本研究は脳血管障害後遺症時に発現する周辺症状に注目し、覚醒・睡眠リズム障害、注意障害、抑うつ並びに幻覚の病態動物モデルの評価と、これら病態モデルに対する aniracetam の有効性を行動薬理的に評価した。

1) 概日リズム障害

給餌制限で生ずる給餌期待行動の概日リズムを、老齢ラットを用い行動薬理的に検討した。制限給餌により若齢ラットでは制限給餌誘発概日リズムが認められるのに対し、中枢コリン及び DA 神経系機能が低下した老齢ラットではこのリズムは障害された。mACh 受容体作動薬並びに aniracetam は老齢ラットの概日リズム障害を改善したが、aniracetam は scopolamine 併用により拮抗されたが、mecamylamine では影響しなかったことから、aniracetam は mACh 受容体刺激によりリズム障害を改善したと考えられる。Haloperidol との併用は aniracetam の効果を減弱し中枢 DA 神経系の調節作用が推定される。Ketanserin の単独投与も障害を改善し、5-HT_{2A} 受容体拮抗薬による ACh 神経系賦活作用と思われる。本モデルは老化による時間記憶、行動の時間規定が障害され、時間認知不全のみならず徘徊、夜間譫妄などの行動異常、睡眠・覚醒リズム障害、譫妄様症状を示し、aniracetam が本モデルで効果的であったことは臨床での有効性を示唆している。

2) 薬物誘発注意障害

本研究で、scopolamine や apomorphine 投与は初老期ラットの選択的反応課題の障害を誘発し、その障害を定量化した。これら行動指標の悪化は運動機能・食欲変化・記憶機能低下を伴わず、覚醒度や課題遂行モチベーションの低下、注意能力障害を示唆し、脳血管障害患者の妄想様症状の動物モデルと思われる。選択的注意機構の障害は中枢コリン神経系のみならず他の神経系や広範な神経ネットワーク機構の破綻等で発症し、aniracetam は注意障害モデルに対し有効であった。Tacrin や tiapride などが有効であったことは本実験系が妄想様症状の動物モデルに成り得ることを示し、臨床での問題行動に対する aniracetam の有用性を示唆した。

3) うつ様症状

本研究で、aniracetam は老齢ラットの FST による不動化時間を短縮し、

haloperidol 又は mecamylamine との併用で拮抗された。DA D_2 作動薬も不動化時間を短縮した。Scopolamine、nicotine は FST の不動化時間を短縮し、physostigmine は延長した。Ketanserin との併用は aniracetam に効果に影響せず、中枢 5-HT_{2A} 受容体の関与は低いと思われる。若齢ラットでは aniracetam は無効であった。Aniracetam は mACh 及び nACh の両受容体賦活作用を有するが、本研究で aniracetam が nACh 受容体を賦活し、機能低下状態の DA 神経系を活性化した結果、不動化時間を短縮したと思われる。この結果は PSD に対する aniracetam の有効性を動物モデルからも示唆している。

4) 幻覚様症状

中枢 5-HT_{2A} 受容体の過剰興奮によるラット、マウスの HTR はヒト幻覚症状モデルと考えられる。Aniracetam は中枢 5-HT_{2A} 受容体刺激による HTR を抑制した。Scopolamine は 5-HTP との併用で HTR を増強し、aniracetam はこの反応も同様に抑制した。HTR は 5-HT 受容体拮抗薬、コリン作動性薬物により抑制された。Aniracetam は 5-HT_{2A} 受容体に直接作用せず、コリン神経系を賦活させることによりセロトニン神経系の過剰活動を抑制し、結果として抗幻覚作用を示したと思われる。

5) Aniracetam の神経生化学的特性

本研究での aniracetam の改善効果は、主に中脳・橋背側被蓋野—視床投射系あるいは大脳皮質に至る上行性網様体賦活系に作用し、注意・覚醒水準、記憶・学習機能、注意機能などの機能低下・障害を改善したものと思われる。一方、aniracetam は VTA で ACh 遊離を増加させ、DA 神経上の nACh 受容体を刺激し、その結果、DA 神経系を活性化して、抗うつ効果やリズム障害回復を発現すると思われる。Aniracetam の第 1 次目標部位はコリン作動性神経系であり、コリン神経系賦活や mGlu II 受容体活性化の結果、第 2 次反応を生じさせると考えられるが、病態による受容体関与や神経系ネットワークの関与の強弱が aniracetam の効果に違いが生ずると思われる。