

2002年6月20日

人間科学研究科委員長 殿

田中 雄四郎 氏 博士学位申請論文審査報告書

田中 雄四郎 氏の学位申請論文を下記の審査委員会は、人間科学研究科の委嘱をうけ審査をしてきましたが、2002年6月20日に審査を終了しましたので、ここにその結果をご報告します。

記

1. 申請者氏名 田中 雄四郎

2. 論文題名

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

3. 本文

(1) 本論文の主旨

老年人口の増加に伴い中枢神経系機能が広範に障害される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、すなわち中核症状と、意識障害・意欲障害や情緒障害等の随伴する精神症状や徘徊などの行動異常を含む周辺症状を発現する。このためこのような疾患は介護側の経済的、精神的負担の増加のみならず患者のADL (activity of daily living, 日常生活動作) 減少や、QOL 低下を招きかねない。本研究は脳血管障害性痴呆やアルツハイマー型痴呆時に発現する周辺症状に注目し、老齢ラット並びに中枢神経作動薬投与による一過性の脳機能不全ラットを用い、覚醒・睡眠リズム障害、注意障害、抑うつ並びに幻覚の動物モデルの評価と改善を試みた。2-pyrrolidinone 誘導体である aniracetam は Hoffmann-La Roche で開発された薬剤で、動物実験で優れた抗健忘効果を有することがわかっているが、上記に述べた周辺症状に対する作用については不明なままである。本研究は上記動物モデルを用いて、aniracetam のこのような症状改善の有効性を行動薬理学的に評価した。以上の結果、周辺症状の動物モデルの有用性を評価でき、このモデルを用いることにより aniracetam のもつ臨床効果を説明することが可能となった。

(2) 本論文の概要

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期待行動量増加のリズムが認められるが、中枢コリン及びドーパミン (DA) 神経系機能が低下した老齢ラットでは制限給餌誘発概日リズムが障害された。Aniracetam は老齢ラットの概日リズム障害を改善したが、scopolamine (アセチルコリンムスカリン受容体拮抗薬) 併用により拮抗され、mecamylamine (アセチルコリンニコチン受容体拮抗薬) では影響されなかった。mACh (アセチルコリンムスカリン) 受容体作動薬はこの概日リズム障害を改善するので、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 (DA 受容体拮抗薬) 単独投与は影響しないが aniracetam の効果を減弱するので、aniracetam の作用には中枢 DA 神経系の調節作用も推定される。老化による時間記憶、行動の時間規定が障害されたことは、本モデルが臨床で発現する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、譫妄様症状のモデルと思われ、aniracetam が本モデルで効果的であったことは臨床での有用性を示唆している。本研究で老齢ラットによる制限給餌誘発概日リズム障害は aniracetam 投与により回復することを明らかにした。Aniracetam による覚醒・睡眠リズムの改善効果は主にアセチルコリン神経系の賦活と一部ドーパミン神経の活性化によるものと考えられた。

2. 薬物誘発注意障害

本研究で、scopolamine 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、痴呆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神経ネットワーク機構の破綻等で発症し、aniracetam は U 字型ではあるが用量-反応性の有効性を示した。臨床適用されている tiapride などが有効であったことは本実験系が妄想様症状に類似した動物モデルであり、痴呆を伴った脳血管障害やアルツハイマー病患者の譫妄、夜間徘徊など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

うつ様症状のモデル動物として強制水泳に対する不動化時間を測定した。本研究で、aniracetam は老齢ラットの強制水泳実験による不動化時間を短縮し、haloperidol 又は mecamlamine との併用で拮抗された。DA D₂ 作動薬は逆に不動化時間を短縮した。aniracetam と ketanserin (5-HT_{2A} 受容体拮抗薬) との併用は aniracetam の効果を

軽度拮抗したに過ぎず、中枢 5-HT_{2A} 受容体の関与は低いと思われる。Aniracetam は mACh 及び nACh の両受容体賦活作用を有するが、本研究項目では 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。この結果はうつ症状に対する 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、マウスの首振り運動はヒト幻覚症状モデルと考えられる。Aniracetam は中枢 5-HT_{2A} 受容体刺激による首振り運動を抑制した。Scopolamine は 5-HT 前駆物質の 5-HTP との併用で首振り運動を増強し、aniracetam はこの反応も同様に抑制した。首振り運動は 5-HT 受容体拮抗薬、コリン作動性薬物により抑制される。受容体結合実験から aniracetam は 5-HT_{2A} 受容体に直接作用しないことが分かっているので、aniracetam はコリン神経系を賦活させることにより 5-HT 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のアセチルコリン神経系に作用し、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である。一方、aniracetam は腹側被蓋野でアセチルコリン遊離を増加させ、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。したがって 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グルタミン酸神経の 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、病態モデルによる受容体関与や神経系ネットワークの関与の強弱の差異が aniracetam の効果に違いをもたらしたものである。

(3) 本論文の評価

本研究は、脳血管障害性痴呆やアルツハイマー型痴呆時に発現する周辺症状に注目し、老齢ラット並びに中枢神経作動薬投与による一過性の脳機能不全ラットを用い、覚醒・睡眠リズム障害、注意障害、抑うつ並びに幻覚の動物モデルの有用性の評価を試みたものである。特に老化動物を用いた覚醒・睡眠リズム障害のモデル動物は先導的研究であり、モデルとしての有用性の基礎研究を行っている。また、薬物誘発注意障害モデルも、アセチルコリン系薬物とドーパミン系薬物を用いることにより、注意障害のメカニズムに迫る基礎研究を行っている。本研究の手法は周辺症状の多くの動物モデルを開発・評価し、それを用いて、新規な化合物の薬理的なプロファイルを明確にしている。本研究方法は薬物の臨床応用を考える場合有用な方法となっているが、一方で薬物の評価が

並列的である嫌いがあり、今後例えば、aniracetam の老化による覚醒・睡眠リズム障害に対する改善効果の生化学、分子機構についても、深く追求する必要がある。このようにまだ、未解決部分も多々残っているが、aniracetam のもつ周辺症状改善作用がはじめて動物実験レベルで評価できたことは大いに価値がある研究であり、今後、このような薬物の開発に一つの道筋をつけた研究とも言えよう。本研究は国際的に評価されている学術雑誌に第一著者として3編、さらに関連論文として3編発表されており、本研究の学問的価値は十分保証されているものと思われる。

本論文はこのように未解決問題を残してはいるものの、先に述べてきたように、生命科学分野の研究発展に貢献することから、博士（人間科学）の学位を授与する事に十分値すると判断される。

4. 田中 雄四郎 氏 博士学位申請論文審査委員会

主任審査員	早稲田大学教授	薬学博士	(九州大学)	柴田重信
審査委員	早稲田大学教授	理学博士	(東京大学)	木村一郎
審査委員	早稲田大学教授	医学博士	(順天堂大学)	山内兄人

