

- glutamatergic neurotransmission in the prefrontal cortex is involved in the emotional deficit induced by repeated treatment with phencyclidine in mice: Implications for abnormalities of glutamate release and NMDA-CaMKII signaling. *Behav Brain Res*, 180: 152-160.
- Nabeshima, T., Ishikawa, K., Yamaguchi, K., Furukawa, H. and Kameyama, T. (1987) Phencyclidine-induced head-twitch responses as 5-HT₂ receptor-mediated behavior in rats. *Neurosci Lett*, 76: 335-338.
- Nabeshima, T., Kozawa, T., Furukawa, H. and Kameyama, T. (1986) Phencyclidine-induced retrograde amnesia in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 89: 334-337.
- Nagai, T., Murai, R., Matsui, K., Kamei, H., Noda, Y., Furukawa, H. and Nabeshima, T. (2009) Aripiprazole ameliorates phencyclidine-induced impairment of recognition memory through dopamine D₁ and serotonin 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 202: 315-328.
- Noda, Y., Yamada, K., Furukawa, H. and Nabeshima, T. (1995a) Involvement of nitric oxide in phencyclidine-induced hyperlocomotion in mice. *Eur J Pharmacol*, 286: 291-297.
- Noda, Y., Yamada, K., Furukawa, H. and Nabeshima, T. (1995b) Enhancement of immobility in a forced swimming test by subacute or repeated treatment with phencyclidine: A new model of schizophrenia. *Br J Pharmacol*, 116: 2531-2537.
- Noda, A., Noda, Y., Kamei, H., Ichihara, K., Mamiya, T., Nagai, T., Sugiura, S., Furukawa, H. and Nabeshima, T. (2001) Phencyclidine impairs latent learning in mice: Interaction between glutamatergic systems and sigma (1) receptors. *Neuropsychopharmacology*, 24: 451-460.
- Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y. and Toru, M. (1997) Decreased prefrontal dopamine D₁ receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385: 634-636.
- Ozeki, Y., Tomoda, T., Kleiderlein, J., Kamiya, A., Bord, L., Fujii, K., Okawa, M., Yamada, N., Hatten, M. E., Snyder, S. H., Ross, C. A. and Sawa, A. (2003) Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): Mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 289-294.
- Pletnikov, M. V., Ayhan, Y., Nikolskaia, O., Xu, Y., Ovanesov, M. V., Huang, H., Mori, S., Moran, T. H. and Ross, C. A. (2008) Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 13: 173-186.
- Qiao, H., Noda, Y., Kamei, H., Nagai, T., Furukawa, H., Miura, H., Kayukawa, Y., Ohta, T. and Nabeshima, T. (2001) Clozapine, but not haloperidol, reverses social behavior deficit in mice during withdrawal from chronic phencyclidine treatment. *Neuroreport*, 12: 11-15.
- Qin, Z. H., Zhang, S. P. and Weiss, B. (1994) Dopaminergic and glutamatergic blocking drugs differentially regulate glutamic acid decarboxylase mRNA in mouse brain. *Brain Res Mol Brain Res*, 21: 293-302.
- Rodefer, J. S., Murphy, E. R. and Baxter, M. G. (2005) PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur J Neurosci*, 21: 1070-1076.
- Sams-Dodd, F. (1998) A test of the predictive validity of animal models of schizophrenia based on phencyclidine and D-amphetamine. *Neuropsychopharmacology*, 18: 293-304.
- Seamans, J. K., Durstewitz, D., Christie, B. R., Stevens, C. F. and Sejnowski, T. J. (2001) Dopamine D1/D5 receptor modulation of excitatory synaptic inputs to layer V prefrontal cortex neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 301-306.
- Shen, S., Lang, B., Nakamoto, C., Zhang, F., Pu, J., Kuan, S. L., Chatzi, C., He, S., Mackie, I., Brandon, N. J., Marquis, K. L., Day, M., Hurko, O., McCaig, C. D., Riedel, G. and St Clair, D. (2008) Schizophrenia-related neural and behavioral phenotypes in transgenic mice expressing truncated Disc1. *J Neurosci*, 28: 10893-10904.
- St Clair, D., Blackwood, D., Muir, W., Carothers, A., Walker, M., Spowart, G., Gosden, C. and Evans, H. J. (1990) Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 336: 13-16.
- Tandon, R., Milner, K. and Jibson, M. D. (1999) Antipsychotics from theory to practice: Integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry*, 60: 21-28.
- Tseng, K. Y. and O'Donnell, P. (2004) Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci*, 24: 5131-5139.
- Vawter, M. P., Thatcher, L., Usen, N., Hyde, T. M., Kleinman, J. E. and Freed, W. J. (2002) Reduction of synapsin in the hippocampus of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7: 571-578.
- Weinberger, D. R. (1995) From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346: 552-557.
- Winterer, G. and Weinberger, D. R. (2004) Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci*, 7: 683-690.
- Yonezawa, Y., Kuroki, T., Kawahara, T., Tashiro, N. and Uchimura, H. (1998) Involvement of gamma-aminobutyric acid neurotransmission in phencyclidine-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*, 341: 45-56.

Abstract: Yukihiro NODA^{*1}, Akihiro MOURI^{*2}, Yukari WAKI^{*1} and Toshitaka NABESHIMA^{*2} (^{*1}Division of Clinical Science and Neuropsychopharmacology and ^{*2}Department of Chemical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tenpaku-ku, Nagoya, 468-8503 Japan) *Development of animal models for schizophrenia based on clinical evidence: Expectation for psychiatrists.* *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 29: 47-53 (2009).

Schizophrenic patients show positive symptoms, negative symptoms and cognitive dysfunction. In humans, phencyclidine (PCP), a non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, reproduces the schizophrenia-like psychosis including positive symptoms, negative symptoms and cognitive dysfunction. Ketamine, another non-competitive NMDA receptor antagonist, also reproduces a schizophrenia-like psychosis in healthy volunteers, and exaggerates the psychosis in schizophrenic patients. It has been hypothesized that insufficient glutamate neurotransmission is involved in the pathophysiology of schizophrenia. Therefore, attempts have been made to develop animal models of schizophrenia by using NMDA receptor antagonists such as PCP, ketamine and dizocilpine. In addition to pharmacological approaches, genetic approaches have been adopted to develop animal models of schizophrenia. The disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) gene has been identified as a schizophrenia susceptibility gene based on linkage and single nucleotide polymorphism (SNP) association studies and clinical data, demonstrating that risk SNPs impact on the hippocampal structure and function in clinical and functional roles of DISC1 are analyzed in many kinds of transgenic mice developed. In this review, we focused on PCP and DISC1 transgenic animal models of schizophrenia and summarized recent evidence from several investigators. The basic researchers would need to collaborate with clinical psychiatrists to develop appropriate animal models for schizophrenia based on clinical evidence.

Key words: Schizophrenia, Phencyclidine (PCP), Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), Animal models

(Reprint requests should be sent to Y. Noda)

基調講演

精神疾患とドパミン

野田 幸裕*

はじめに

本講演では、ドパミン合成や代謝に関わる酵素の遺伝子変異と高次機能との関係、ドパミン受容体におけるサブタイプ間での相互作用、他の神経伝達物質受容体との相互作用について紹介します。最後に、ドパミンと精神疾患との関係、さらにドパミン関連遺伝子変異と精神疾患の関係について概説したいと思います。

I. ドパミンの合成から代謝まで

1. 合成酵素 TH: 遺伝子変異

ドパミンは、アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニンとともに4種類のモノアミンの1つであり、カテコール骨格とアミノ基を有することからカテコラミンとも呼ばれています。セロトニンはモノアミンの1つですが、カテコラミンではなくインドールアミンに位置づけられています(図1)。カテコラミンの中でもドパミンの脳内分布の割合が一番多く、50%を占めています。

脳内のドパミン作動性神経経路は大きく4つあ

4種類のモノアミンの一つ

ドパミン、アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン

モノアミン伝達物質の分類

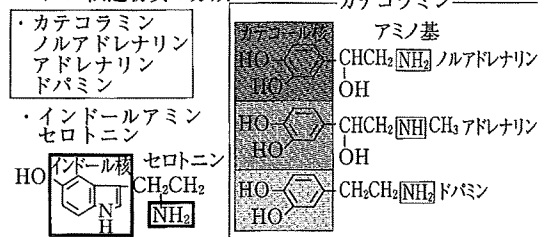


図1 ドパミン (出典 神経科学テキスト P117)

ります。中脳から皮質に投射する経路(中脳皮質神経路)、側坐核に投射する経路(中脳辺縁系神経路)、黒質から線条体に投射する経路(黒質線条体神経路)、視床下部から正中隆起漏斗に投射する経路(漏斗下垂体経路)です。これらの経路でのドパミンの神経伝達異常は種々の精神疾患や薬物の副作用に関わっています。

ドパミンの生合成は、L-チロシンを基質としてチロシン水酸化酵素(TH)によってL-DOPAに変換されることから始まります。続いて、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素によってドパミンへと変換されます(図2)。THは、基質特異性が強く、L-チロシンのみを基質としてテトラヒドロピオプテリンと呼ばれる補酵素によって活性化され、L-DOPAに変換します。THは、カテコラミンの生合成の律速酵素であり、カテコラミン産生細胞に特異的に局在することから、ドパミン作動

2009年3月7日、グランドプリンスホテル赤坂にて開催。出席者は約600名。

*名城大学大学院薬学研究所

(〒468-8503 名古屋市天白区八事山150番地)

Yukihiko Noda: Division of Clinical Sciences and Neuropsychopharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Science, Meijo University, 150, Yagotoyama, Tempaku-ku, Nagoya-shi, Aichi, 468-8503 Japan.

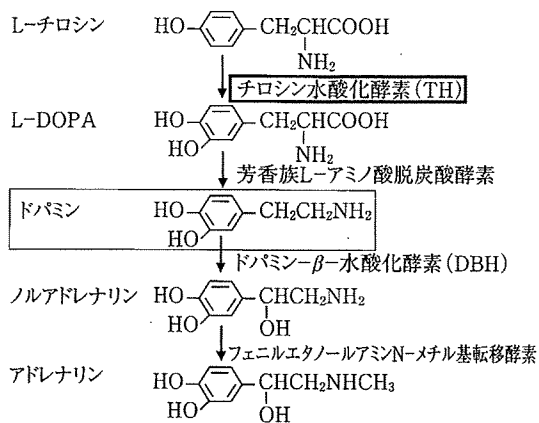


図2 生合成 (出典 神経科学テキスト P114)

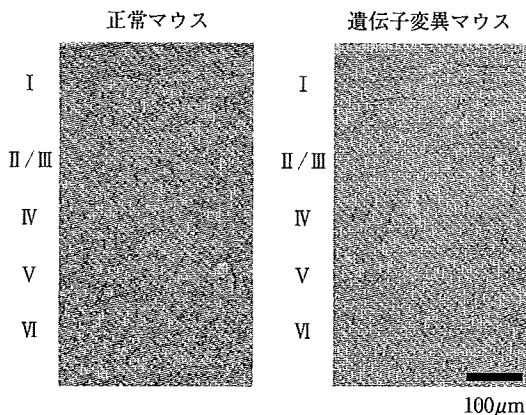


図3 マウスの前頭前皮質におけるチロシン水酸化酵素 (TH) の免疫活性

性神経のマーカー酵素になります。THによるカテコラミン生合成の調節には、TH酵素活性の変化による短時間調節と酵素タンパク質量の変化による長時間調節があることが知られています。短時間調節の1つとしては、THのセリン残基のリン酸化による活性化と最終産物による酵素活性の阻害があります。長時間調節として、細胞内シグナル伝達系の亢進により核内でのTH遺伝子の転写によるタンパク質量の変化が考えられています。

図3はマウスの前頭前皮質におけるTH陽性細胞を染色したものです。左は正常マウスの前頭前皮質、右は統合失調症/双極性障害の病態に関与する遺伝子を変異させたマウスの前頭前皮質で

す。図3の右側のように、正常マウスに比べて変異マウスではTH陽性細胞の発現数が減っています。THは、ドパミン作動性神経系のマーカー酵素なので、変異マウスのドパミン作動性神経系の機能異常が推察できます。

TH遺伝子変異マウスの脳機能を調べました。完全に欠損させるとTH活性は全く認められず、生後間もなく死んでしまいます。THヘテロ型では半分ぐらいにTH活性が低下し、生後も一般行動に異常は認められませんので、THヘテロ型マウスを用いて、ストレス反応を調べました(図4)。野生型マウスに電気刺激を与えると、マウスは痛みを恐怖と感じます。24時間後に電気刺激を与えることなく、同じ装置に入れると、マウスは隅の方ですくみ行動をします。図4の左側のように縦軸は行動量を示しているの、値が低ければ低いほどすくみ行動を起こしていることを示します。装置内で電気刺激を過去に与えられたという恐怖がトラウマとなってすくみ行動が発現します。THヘテロ型のマウスでは、ストレスを全く与えていないときの行動には何ら変化はありませんが、ストレスを与えますと、野生型よりかなり恐怖を感じてすくみ行動を起こしている時間が長くなります。図4の右側のように野生型マウスの脳内TH活性やリン酸化蛋白の発現量は低下しています。すなわち、恐怖を感じている時には、THの活性は低下しているわけです。野生型マウスにおけるすくみ行動は、三環系抗うつ薬などでは緩解されにくく、ドパミン刺激薬を投与すると緩解されることから、治療抵抗性のストレスモデルとして位置づけられています。こうしたすくみ行動の発現には、TH活性を含むドパミン作動性神経系の機能低下が関与していると考えられます。

THによってL-チロシンから変換されたL-DOPAは、芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素によってドパミンに変換されます。さらにドパミンは、ドパミン- β -水酸化酵素(DBH)によってノルアドレナリンに変換されます。DBHはドパミン作動性神経には存在しないので、ノルアドレナリン作動性神経やアドレナリン作動性神経のマーカー酵素であり、ドパミン機能を調べるためのマ-

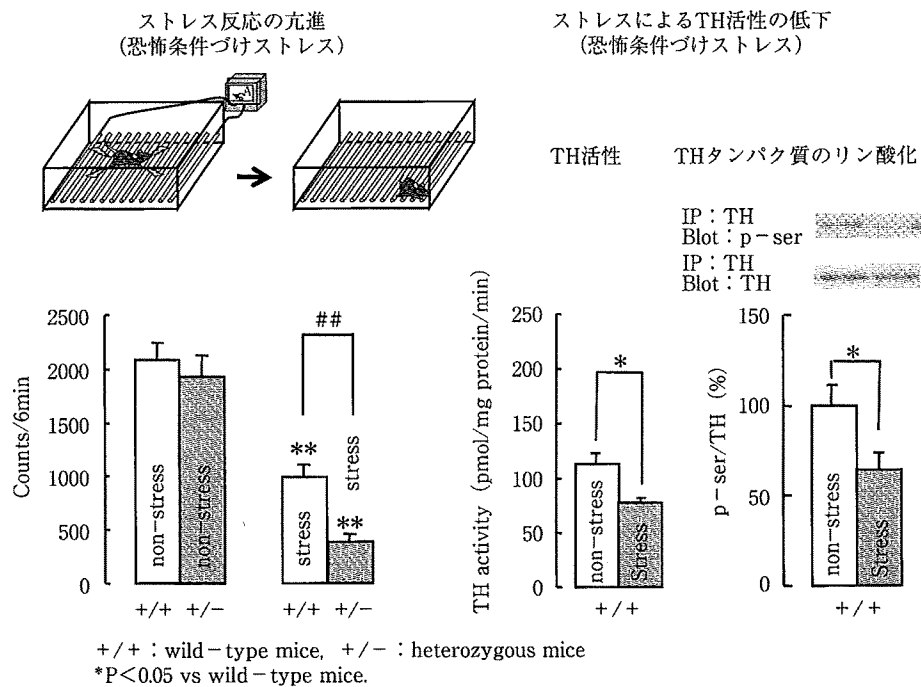


図4 チロシン水酸化酵素 (TH) 遺伝子変異マウスにおけるストレス反応

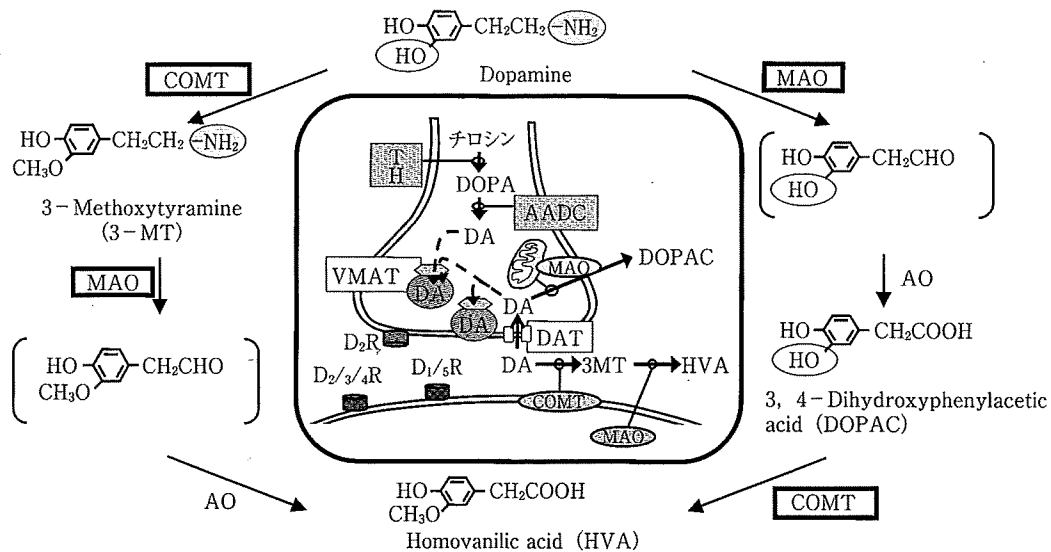
カー酵素にはなりません。

モノアミン酸化酵素 (MAO) は、ミトコンドリアの外膜に組み込まれて、カテコラミン、セロトニンなどの酸化脱アミノ反応を触媒する代謝酵素です。ドパミンは、細胞内で MAO によって 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) に代謝され、遊離されたドパミンはカテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT) で 3-methoxytyramine (3-MT) に代謝されます。その後、DOPAC や 3-MT は homovanilic acid (HVA) に代謝されます (図5)。

MAO には2種類のアイソザイム、MAO_Aと MAO_Bがあります。MAO_Bはドパミンを基質とし、MAO_Aはノルアドレナリン、アドレナリン、セロトニンを基質とします。喫煙の習慣があるヒトは、MAO_B活性が低いいためドパミンの消失率が低く、つまりドパミンが代謝されにくいためドパミンがたまりやすいので、依存症になりやすいと考えられています。

Selegiline は、非可逆的で、選択的な MAO_B 阻害薬であり、臨床ではパーキンソン病の治療薬と

して使われています。抗酸化作用と抗アポトーシス作用も有しているので、脳神経を保護する効果が期待されています。臨床において tacrine や donepezil のようなアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と selegiline を併用すると、アルツハイマー病の認知障害に対する改善効果が增强されることが報告されていますが、詳細な機序はわかっていません。我々はアルツハイマー病の動物モデルで認められる認知障害に対して donepezil あるいは selegiline の単独投与では改善しない用量を併用投与すると、改善効果が認められることを見出しています (図6)。併用投与による改善作用は、scopolamine のようなムスカリン受容体遮断薬あるいはドパミンの D₁受容体や D₂受容体を遮断する haloperidol によって拮抗されます。これは、donepezil によるアセチルコリン作動性神経機能あるいは selegiline によるドパミン作動性神経機能の亢進を遮断すると、併用投与による相乗効果が抑制されるということです。したがって、donepezil や selegiline をそれぞれ単独では増量できない場合、たとえば増量によって副作用の発現

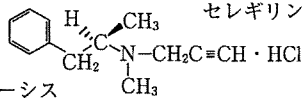


COMT：カテコール-O-メチル基転移酵素，MAO：モノアミン酸化酵素，AO：アルデヒド酸化酵素，[]は中間代謝物

図5 モノアミン酸化酵素 (MAO) (出典 NEW薬理学 P117, P129)

MAOは、ミトコンドリア外膜に組み込まれ、カテコラミン、セロトニン、ホルモン、などの酸化的脱アミノ反応を触媒する代謝酵素。

- ★非可逆的・選択的 MAO_B阻害薬
- ★パーキンソン病治療薬
- ★抗酸化作用と抗アポトーシス作用を介して神経保護効果を示す
- ★アルツハイマー病の認知障害に対してAChE阻害薬のタクリンやドネベジルとの併用で改善効果が期待されている



が懸念される場合には、併用投与すれば副作用の発現が抑制でき、改善効果が期待できるということです。こうした投与方法の有用性が今後、さらに明らかにされていくものと思います。

アルツハイマー病 (AD) モデルマウスに認められる認知障害に対するドネベジルとセレギリンとの併用投与

ドネベジルとセレギリンとの併用投与による改善効果に対するコリン・ドパミン神経の関与

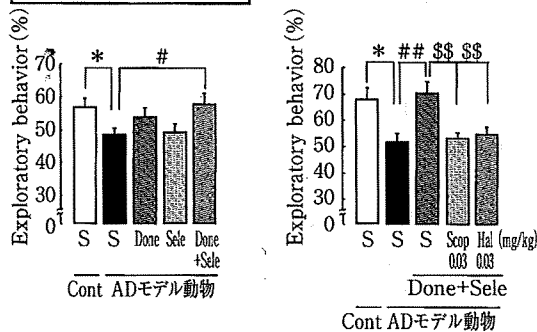


図6 セレギリンの新規治療薬としての可能性 (Tsunekawa, H. et al. : Behav Brain Res, 190 : 224-232, 2008.)

2. 代謝酵素 COMT：遺伝子変異

ドパミンのもう1つの代謝酵素である COMT は、主に細胞外に存在し、カテコール骨格の *m*-水酸基を *O*-メチル化します。前頭前皮質におけるドパミン作動性神経機能の調節には COMT が重要な役割を果たしていることが推察されています。その理由として、前頭前皮質では、ドパミントランスポーター (DAT) の発現量が少ないこと、ドパミンの主要代謝物は *O*-メチル体の 3-MT であること、COMT の発現量が他の脳領域よりも多いことがあげられます。

COMT 遺伝子は、統合失調症の有力な発症脆弱遺伝子座位と考えられている染色体22q11.2領域に存在しており、統合失調症との関連が多数報告されています。しかし、多くの遺伝子関連研究において一貫した結果は得られておらず、関連性

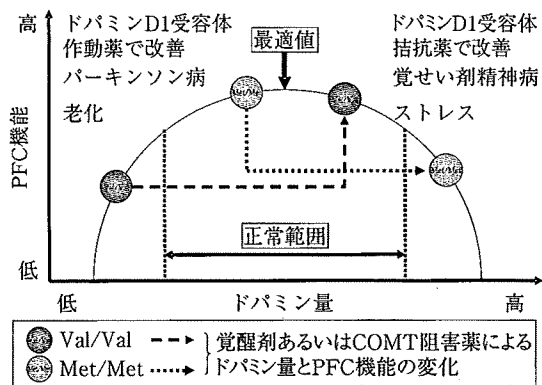


図7 ドパミン量と前頭前皮質 (PFC) 機能の逆U字モデル

前頭前皮質 (PFC) の機能はドパミン量に依存し、ドパミン量が中程度 (正常範囲) のときに最もパフォーマンスが良い。PFC 機能はドパミン作動性神経系の機能低下 (老化, パーキンソン病) や機能亢進 (ストレス負荷, 覚醒剤) により障害される。COMT の Val/Val 型はドパミンの基礎量は少ないが, 覚醒剤あるいは COMT 阻害薬によりドパミン量が増加し, PFC 機能は緩解する。一方, Met/Met 型のドパミンの基礎量は正常範囲であるが, 各薬剤によりドパミン量が正常範囲を超えるため, PFC 機能が障害される。(Desimone, R. Nature, 376: 549-550, 1995; Mattay, V. S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100: 6186-6191, 2003)

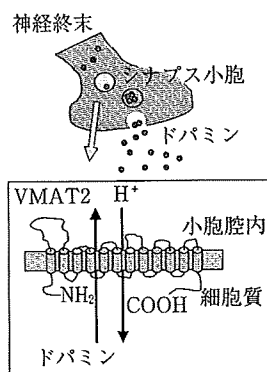
については結論付けられていません。COMT 遺伝子には機能的多型バリン (Val) /メチオニン (Met) が存在し, Val 型は Met 型の 3~4 倍の活性を有することが知られています。前頭前皮質に COMT が非常に多いこと, Val 型のヒトでは COMT 活性が高く, 前頭前皮質におけるドパミンの代謝が促進されていることから, Met 型のヒトに比べドパミン量は減少していると考えられます。その結果, 前頭前皮質におけるドパミン作動性神経機能は低下していると推察されます。日本人には Val 型が多いようです。

図7の横軸にはドパミン量を示し, 右に行くほどドパミンの量が多くなります。縦軸は前頭前皮質の機能を示し, 上に行くほど機能は高くなります。前頭前皮質の機能はドパミン作動性神経の伝達が亢進しすぎても低下しすぎても障害されるという逆U字モデルが提唱されています。ドパミ

ン量が中程度だと, 非常にパフォーマンスが良く, 老化やパーキンソン病のようにドパミン機能が低下している場合や, 覚醒剤投与やストレス負荷などによってドパミン機能が過剰に亢進したりしている場合はパフォーマンスが障害されます。Val 型は COMT 活性が高いので, 代謝が促進されてドパミン量は少なくなっています。そうすると, 前頭前皮質の機能は低下していると考えられます。このように COMT の Val 型の場合, ドパミンの基礎量は少ないですが, 覚醒剤や COMT 阻害薬の投与によって, ドパミンの量を増加させると機能が改善する方向に行くわけです。しかし, Met 型の場合には, 逆に過剰にドパミン機能が亢進してしまうので悪化してしまうと考えられます。

統合失調症患者の認知機能検査に用いられる Wisconsin-Card Classification Test は, 前頭前皮質の機能を調べる検査の1つです。被験者は分類ルール, 色で合わせるのか, 形で合わせるのか, 形の数で合わせるのかは, 一切知らされていません。たとえば, 正解は数だとすると, 色で合わせても形で合わせても間違いで, 正解の組み合わせを如何に早くできるかを指標とした認知機能試験です。この試験は統合失調症においても健常人においても, COMT 活性の高い Val 型のヒトの方が, 課題成績が低いと言われています。これは, COMT の活性が高ので, ドパミン代謝の促進に伴いドパミン量が減少している, すなわち, ドパミン作動性神経機能が低下しているため, この課題の成績が悪いと報告されています。

ワーキングメモリー試験の1種である N-back 課題における fMRI 信号の活性化に対する COMT 多型の影響についての報告を紹介します。この課題は, 順番に出てくる数字を記憶し答えるもので, 1-back では1つ前の数字, 2-back では2つ前の数字を答えます。この課題では前頭前皮質における fMRI 信号の活性化がパフォーマンスの低い時に認められるので, fMRI 信号の活性化は前頭前皮質の情報伝達の非効率性を示していると考えられています。2-back 課題における COMT 多型の影響を fMRI にて検討すると, 統合失調症群および対象群のいずれにおいても, Val



- ◆生合成されたモノアミンは小胞モノアミントランスポーター (VMAT) によって貯蔵顆粒に取り込まれ蓄えられる
- ◆VMATは12回膜貫通型のトランスポーターでH⁺アンチポーターファミリーに属する。
- ◆2種類のサブタイプが存在する
親和性VMAT2>VMAT1
VMAT1：分泌細胞の顆粒に発現。
VMAT2：中枢神経の小胞と血小板顆粒に発現。
レセルピンによって不可逆的に阻害される

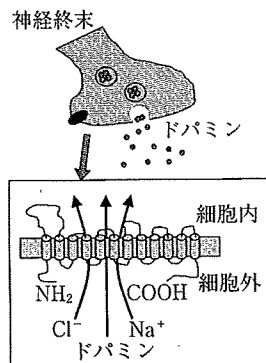
図8 小胞モノアミントランスポーター (出典 NEW薬理学 P118)

／Val, Val／Met, Met／Metの順で背外側の前頭前皮質における活性化が強く認められ, Val多型における前頭前皮質の非効率性によると考えられています。

3. 取込み, 遊離, 受容体相互作用

生合成されたドパミンは小胞モノアミントランスポーター (VMAT) によってシナプス小胞に取り込まれ蓄えられます。シナプス小胞は神経細胞のゴルジ装置でつくられ, 軸索流によって軸索終末へ送られます。シナプス小胞は, ドパミンを貯蔵することによって, シナプス内で拡散しないように防ぐとともに, ミトコンドリア外膜にあるMAOによる分解を阻止する役割を持っています。VMATは12回膜貫通型のトランスポーターであり, H⁺アンチポーターファミリーに属します。VMATには, 2種類のサブタイプが存在します。特に, VMAT2は, 中枢神経のシナプス小胞と血小板顆粒に発現しており, 降圧薬のreserpineによって不可逆的に阻害されます (図8)。

蓄えられたドパミンが遊離される機構として, 最初に活動電位によってカルシウムチャネルが開いて, Ca²⁺が流入します。シナプス小胞がシナプスの前膜に結合します。結合すると融合孔が開いて, シナプス小胞膜とシナプス前膜が融合した



- ◆神経伝達の際, 遊離されたドパミンは局所で効果的に不活化される
- ◆局所的な不活化は, ドパミントランスポーター (DAT) による神経終末への再取り込みによるものである
- ◆DATは12回膜貫通型の分子構造をもつ。
- ◆DATによるドパミンの再取り込みはNa⁺, Cl⁻依存性である

図9 再取り込み (出典 NEW薬理学 P119)

後に, ドパミンが神経終末に遊離されます。遊離されたドパミンは代謝によって不活化されるだけでなく, DATによる神経終末への再取り込みによって局所で効果的に不活化されます。DATは12回膜貫通型の分子構造をもっています。DATによるドパミンの再取り込みはNa⁺, Cl⁻依存性です (図9)。

遊離自体を制御する機構の1つとして, 負のフィードバック機構があります。神経終末には自己受容体があり, 過剰に遊離されたドパミンが自己受容体に結合すると, 遊離が抑制されます。この機能に関与する自己受容体としてはドパミンD₂受容体が考えられています。他にドパミン遊離を調節する受容体には, ニコチン受容体あるいはセロトニン5-HT_{2A}受容体があります。たとえば, SDA (セロトニン・ドパミンアンタゴニスト) のような抗精神病薬は, セロトニン5-HT_{2A}受容体を遮断することによって, ドパミンを遊離し, 錐体外路系副作用を発現しにくくすることが知られています。

コリンエステラーゼ阻害薬の1つであるgalantamineは, コリンエステラーゼ阻害作用だけではなく, アロステリックにニコチン受容体にも作用します。Galantamineと抗精神病薬のrisperidoneを併用投与すると, 統合失調症の陰性症状や認知障害を改善することが報告されています。その機序の1つとして, galantamineがニコチン受容体を刺激して, カテコールアミンの1つであるドパミンを遊離させているのではないかと推測

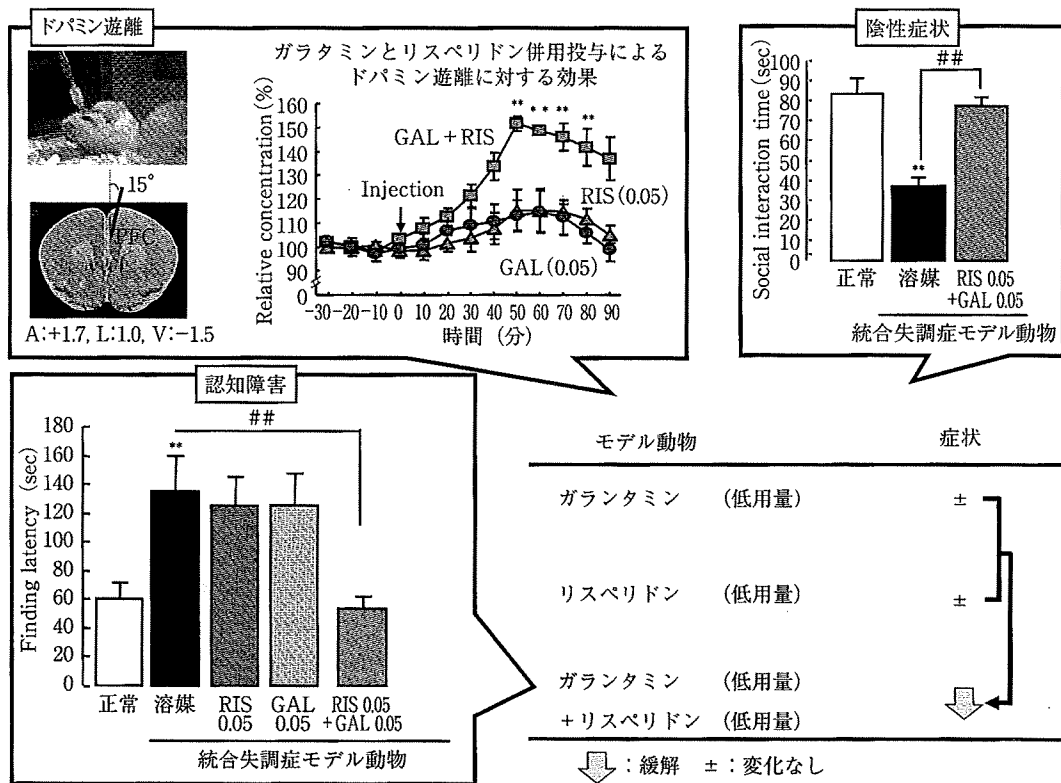


図10 ガラタミンのリスベリドンとの併用による改善効果 (Wang, D. et al. Neuropharmacology, 53 : 379-389, 2007.)

されています。我々は、galantamineとrisperidoneのそれぞれ単独投与ではドパミンの遊離を促進しない用量を併用投与すると、前頭前皮質のドパミンの遊離が促進されることを見出しています(図10の左上)。統合失調症モデル動物に認められる社会性行動の障害について併用効果を調べたのが、図10の右上です。統合失調症の陰性症状の1つの指標として社会性行動があります。縦軸にはマウスが社会性行動を行っている時間を示しており、両薬物を併用すると改善効果が認められます。同様に、統合失調症モデル動物に認められる認知障害についても調べてみました。図10の左下のように縦軸の値が小さい程、認知機能が良いことを示しています。統合失調症モデル動物では、値が大きいため、認知障害が認められますが、各薬物の単独投与では影響がない用量を併用すると改善効果が認められます。その作用機序として、前頭前皮質においてgalantamineはニコチン受容体をアロステリックに刺激することによ

て、risperidoneはセロトニン5-HT_{2A}受容体を遮断することによってドパミンの遊離を促進し、遊離されたドパミンが、ドパミンD₁受容体を介して認知機能を改善すると考えられています。高用量を使用したくても副作用の発現が懸念される場合には、低用量を併用することによって改善効果が期待できるということになります。

ドパミン受容体にはD₁ファミリーとD₂ファミリーに分類され、D₁ファミリーにはD₁とD₅、D₂ファミリーにはD₂、D₃、D₄があります(表1)。D₁ファミリーは興奮性GTP結合蛋白質(G蛋白質)G_sを介してアデニル酸シクラーゼを促進的に制御し、D₂ファミリーは、抑制性G蛋白質Giを介してアデニル酸シクラーゼを抑制的に制御しています。ドパミンD₂受容体には、D₂₅とD_{2L}(第3細胞内ループに29AAが挿入されている)の2種類が存在しています。ドパミンD₂₅受容体は主として前シナプス膜に存在し、オートレセプターとして働いています。ドパミンD_{2L}受容体は

表1 ドパミン受容体

サブタイプ	D ₁ 受容体		D ₂ 受容体		
	D ₁	D ₅	D _{2s} /D _{2L}	D ₃	D ₄
主な分布	脳（前頭前皮質，線条体，側坐核，嗅結節）網膜，上頸神経節，副甲状腺	脳（海馬，視床下部，視床），腎	黒質，線条体，腹側被蓋野，側坐核，下垂体後葉	黒質，嗅結節，側坐核	前頭葉，扁頭核，中脳
構造	7回膜貫通型				
情報伝達系	G _s cAMP ↑	G _s cAMP ↑	G _{v0} cAMP ↓ Ca ²⁺ チャネル ↓ K ⁺ チャネル ↑	G _{v0} cAMP ↓ Ca ²⁺ チャネル ↓ K ⁺ チャネル ↑	G _{v0} cAMP ↓
機能	ホルモン分泌	平滑筋弛緩	ドパミン遊離抑制 催吐，胃運動抑制		

(出典 NEW 薬理学 P125)

中枢神経系では

D₁受容体：G_s-アデニル酸シクラーゼを介して促進的に共役する。

D₂受容体：G_i-アデニル酸シクラーゼを介して抑制的に共役するか，直接K⁺チャネルやCa²⁺チャネルに作用する。

主として後シナプス膜に存在しています。

図11にはドパミン受容体シグナル伝達系を介する受容体相互作用の一つの例を示しました。代表的な第二世代抗精神病薬である clozapine は，セロトニン5-HT_{2A}受容体やドパミンD₁受容体に対して高い親和性を持っています。これら受容体に対する拮抗作用がドパミン受容体を介したシグナル伝達を賦活化することにより精神症状を緩解すると考えられていますが，詳細な機序については不明です。われわれは clozapine が risperidone と同様にセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用により前頭前皮質におけるドパミン遊離を促進させ，一方でドパミンD₂受容体拮抗作用により，遊離されたドパミンがドパミンD₁受容体に選択的に結合し，その結果，ドパミンD₁受容体のシグナル伝達を介してN-methyl-D-aspartate (NMDA：興奮性アミノ酸であるグルタミン酸受容体の1つ)受容体の機能が亢進され，緩解作用をもたらしていると考えています。このような仮説を裏付ける1つの知見として，clozapineの投与により前頭前皮質において細胞外ドパミン遊離量が増加されますが，セロトニン5-HT_{2A}受容体作動薬で

ある DOI やドパミンD₁受容体拮抗薬である NRA0160によりドパミンの遊離作用は拮抗されます。しかし，セロトニン5-HT_{2A}受容体に対する選択的拮抗薬である ritanserin やドパミンD₁受容体作動薬である PD168077では clozapine によるドパミン遊離作用を拮抗しませんでした。すなわち，clozapine による前頭前皮質における細胞外ドパミン遊離量の増加はセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を介していると考えられます。

NMDA受容体の主要サブユニットとしてNR1が知られています。NR1はPKAにより897番目のセリン残基がリン酸化されることにより活性が調節されます。このNR1のリン酸化はclozapineの投与により認められます。一方，5-HT_{2A}受容体拮抗薬である ritanserin およびドパミンD₁受容体拮抗薬である NRA0160のそれぞれの単独投与ではNR1のリン酸化は認められませんが，これらを併用投与することにより clozapine と同様にNR1のリン酸化が認められます。図には示していませんが clozapine によるNR1のリン酸化はセロトニン5-HT_{2A}受容体作動薬である DOI およびドパミンD₁受容体作動薬である PD168077

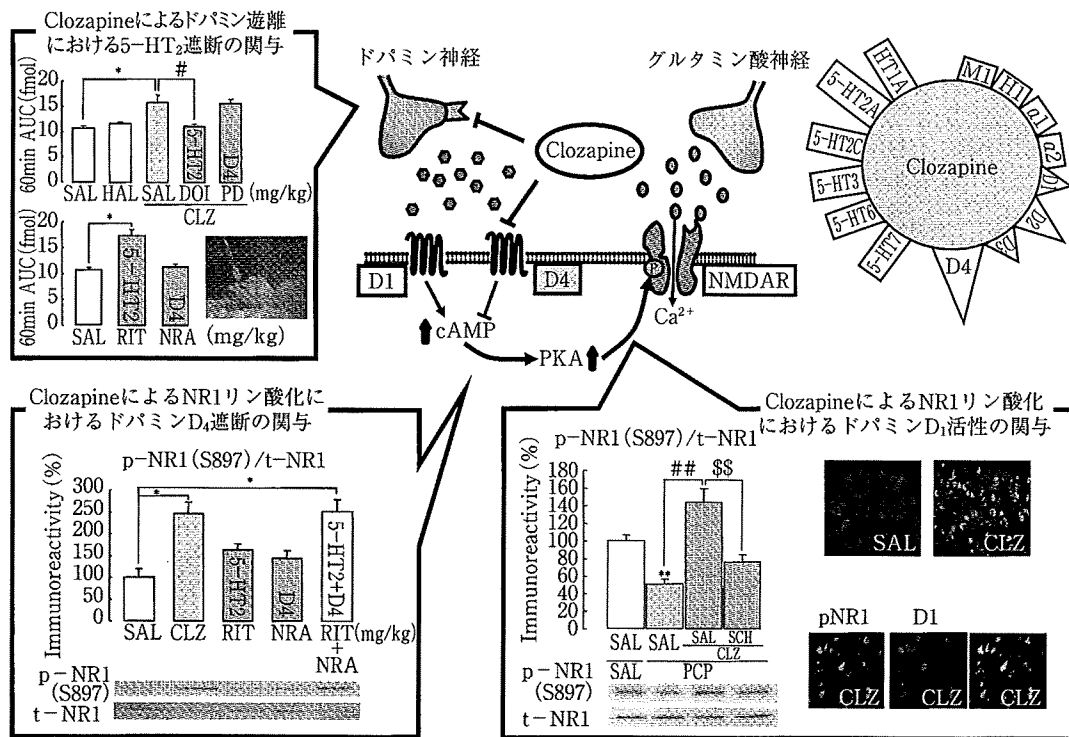


図11 PCP連続投与による精神障害に対するクロザピンの緩解効果にはドパミンD₁およびセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を介するNR1のリン酸化が関与

のそれぞれの併用投与により拮抗されます。これらの知見から clozapine はセロトニン5-HT_{2A}受容体とドパミンD₁受容体の両方を拮抗することによってNR1をリン酸化していると考えられます。さらに、clozapineによるNR1のリン酸化はドパミンD₁受容体拮抗薬であるSCH23390により拮抗されます。組織化学的蛍光免疫染色においても clozapine 投与マウスの前頭前皮質のNR1リン酸化陽性細胞の増加が認められます。また、その陽性細胞はドパミンD₁受容体陽性細胞と共発現しています。このように clozapine はドパミンD₁受容体を介してNR1のリン酸化させることが示唆されました。これらの結果から、統合失調症モデル動物における精神障害に対する clozapine の緩解作用にはドパミンD₁受容体およびセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を介するNR1のリン酸化が関与していることが示唆されました。

II. 精神疾患とドパミン

統合失調症における陽性症状の発現には、中脳辺縁系のドパミン作動性神経系の活性化が関連しています。第一世代、第二世代抗精神病薬、いずれの薬物でもドパミン作動性神経系を強く抑制できるので、陽性症状は改善されます。逆に中脳皮質系ではドパミン作動性神経系の機能は低下しており、これが陰性症状、認知障害の発現に関与していると考えられています。第二世代抗精神病薬はセロトニン5-HT_{2A}受容体の遮断作用によって間接的にドパミン作動性神経系の機能を亢進させます。しかし、第一世代抗精神病薬にはセロトニン5-HT_{2A}受容体の遮断作用がないため改善効果は認められず、むしろドパミン作動性神経系の機能をさらに低下させるので、症状を悪化させる場合があります。その他、副作用として第一世代抗

精神病薬は高プロラクチン血症や錐体外路系症状を発現します。しかし、第二世代抗精神病薬はセロトニン5-HT_{2A}受容体の遮断作用により、ドパミン作動性神経系の機能を亢進させるので、こうした副作用は発現しにくいと考えられています。

覚醒剤精神病においても、統合失調症と同様なドパミン作動性神経系の異常が認められることが報告されています。すなわち、覚醒剤はVMAT2やDATを阻害することによって、ドパミン作動性神経機能を亢進させます。こうした作用が連続して長期間発現していると、皮質でのドパミン作動性神経機能の低下、皮質下でのドパミン作動性神経機能の亢進が認められると示唆されています。

気分障害においては、ドパミン作動性神経機能の亢進により抑うつ状態が改善されます。たとえば、methylphenidateのようなドパミン作動性神経機能を亢進させる薬は、強い抑うつ状態に改善効果があります。また、注意欠陥多動性障害の患者では、前頭-線条体ドパミン作動性神経に異常が認められます。たとえば、前頭前皮質でドパミン量が減少している、あるいはDATの密度が増えているために、ドパミン作動性神経機能が低下しています。パーキンソン病は黒質線条体系のドパミン作動性神経が変性しているため、ドパミン作動性神経機能低下に伴うパーキンソン症状が発現します。このようにドパミンの異常は、いろいろな精神神経疾患に関係しています。

最近、精神疾患には遺伝的な素因と環境的な要因が関わっていると考えられています。たとえば遺伝的な要因のみであれば血友病が知られていますが、環境的な要因ですと「けが」があります。しかし、ほとんどの精神疾患は両方が組み合わさって発症すると考えられています。

Ⅲ. ドパミン関連遺伝子と精神疾患

最後にドパミン関連遺伝子と精神疾患の関係について紹介します。ドパミンD₁ファミリーにおいては、ドパミンD₁受容体遺伝子と統合失調症、双極性障害やアルコール依存症、ドパミンD₃受容体遺伝子では注意欠陥多動性障害との関連解析が行われています。また、ドパミンD₂ファミリーにおいてはD₂、D₃、D₄受容体遺伝子もいろいろな精神疾患と関連していることが報告されています。代謝系では、COMT遺伝子は統合失調症、双極性障害、強迫性障害、認知機能課題に、MAO遺伝子は大うつ病、自閉症、アルコール依存症に関連していると報告されています。細胞内のドパミンシグナル伝達系に関わる分子の遺伝子変異も精神障害に関わると考えられています。たとえば、ドパミン-NMDA受容体伝達系に関わる分子の1つであるDARPP-32遺伝子(PPP1R1B)の変異が、統合失調症の発症に関与していることも報告されています。このようにドパミン関連遺伝子と精神疾患との関連解析がいろいろ行われていますが、それらの関連については、ほとんどは結論付けられていません。その理由の1つとして、精神疾患の発症には、1つの遺伝的因子、単因子ではなく、多因子が関係していると考えられているからです。

最近、新規抗精神病薬が開発されていますが、今後、精神疾患の新たな治療戦略を考えていく上で、臨床的アプローチとモデル動物の両方から候補遺伝子の機能解析を行なう必要があります。また、新しい薬の効果や副作用の発現機序も解明していかなければならないと思います。

禁煙補助薬の効果②

—バレンクリンによる治療法—

Smoking cessation therapy with varenicline

名城大学大学院薬学研究科薬品作用学教室

名城大学大学院薬学研究科薬品作用学教室教授／

名城大学比較認知科学研究所所長／

NPO J-DO 医薬品適正使用推進機構理事長

Tursun Alkam

鍋島 俊隆 *Toshitaka Nabeshima*

Key words

喫煙, ニコチン, 依存症, バレンクリン, 禁煙

Summary

日本の約50%の男性と20%の女性は喫煙している。喫煙は、人体各臓器に影響を及ぼし、健康全般を阻害する。喫煙者は、タバコによる悪影響を認識していても、依存症に侵されているので禁煙できない。タバコ依存症はニコチンにより誘発されると考えられる。ニコチンは、ニコチンアセチルコリン受容体(nAChRs)の $\alpha 4\beta 2$ サブユニットを刺激し、依存症を誘発する。 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs

の部分アゴニストとして、禁煙治療薬バレンクリンがFDAによって2006年に承認されている。これまで日本国内外で行われた禁煙薬臨床試験結果から、バレンクリンは禁煙の第1選択薬として推奨されている。本稿は最近の知見をふまえ、ニコチンによる依存症の形成機序およびバレンクリンによる禁煙治療の根拠に関して概説する。

喫煙者のほとんどは喫煙を有害なものとして認識しており、節煙または禁煙したいと思っている。しかし残念なことに、禁煙を試みた人々のうち、ほとんど1ヵ月以内に生じる渴望により約85%以上は禁煙できず、6ヵ月間では3%しか禁煙できない¹⁾。喫煙者はニコチンに依存しているため休みなく喫煙する。依存症は、タバコに含まれるニコチンに継続的に長期に脳が曝され、脳の機能が変化することによって

誘導される。ニコチンは、報酬効果(急性の満足感、快感)を惹起し、渴望(さらに吸いたいという欲望)をコントロールしている報酬経路を活性化するため、依存症を引き起こす。喫煙すると、血流によってニコチンは急速に脳に運ばれ、10秒以内にニコチンレベルはピークに達し、喫煙者は心地よい気持ちになる。しかし、ニコチンの報酬効果(快感)は速やかに消失するため、喫煙者はニコチンの快い効果を維持

し、過敏性・うつ状態・あるいは不安といった禁断症状を防ぐために喫煙を続ける。

ニコチンは、報酬経路の中心皮質辺縁(MCL)ドーパミン(DA)作動性神経系においてDAの遊離を促進する。DAが遊離されると心地よい気持ちになるので、ニコチンに対して容易に依存が形成される²⁾。MCLDA作動性神経系は、ニコチンの報酬効果の発現に重要な役割および基本的な役割を果た

す。MCLDA 作動性神経系は、中脳の腹側被蓋野(VTA)のDAニューロンから始まり、側坐核(NAc), 扁桃体, および前頭前皮質へと投射されている³⁾。VTAでのDAニューロンの活性は、主に前頭前皮質からの興奮性のグルタミン酸作動性入力, 脳幹の核からのコリン作動性入力, およびVTA内またはNAcからの抑制性γ-アミノ酪酸(GABA)作動性入力によって調節されている。ニコチンを自己投与するとNAc中のDAレベルは上昇し、さらにこのDAの上昇によって快感が得られるため、依存の獲得段階に際してニコチン自己投与がさらに増える⁴⁾。逆に、NAcにおけるDA終末を化学的に損傷するとニコチンの自己投与が減少する⁵⁾⁶⁾。

ニコチンは、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChRs)に結合して活性化する。nAChRsは、シナプス前終末、軸索、細胞体樹状突起、あるいはシナプス後細胞に局在している。脳のnAChRsは、カルシウムに対して高い透過性をもつホモメリック五量体イオンチャンネルまたはヘテロメリック五量体イオンチャンネルであり、9つの α -サブユニット($\alpha 2 \sim 10$)および3つの β -サブユニット($\beta 2 \sim 4$)から構成されている⁷⁾⁸⁾。脳内には、 $\alpha 4\beta 2$ -含有ヘテロマーと、やや少ないが $\alpha 7$ -含有ホモマーの2種類のnAChRsが分布しており⁹⁾¹⁰⁾、ニコチンで刺激すると、DA、グルタミン酸、またはGABAのような神経伝達物質の遊離を増加させる^{11)~13)}。

ニコチンは、VTAのDAニューロンに存在する $\alpha 7$ nAChRs¹⁴⁾¹⁵⁾、およびVTAのDAニューロンにおけるシナ

プス前部のグルタミン酸作動性終末に存在する $\alpha 7$ nAChRs¹⁶⁾¹⁷⁾に結合して活性化し、NAcでのDAの遊離を増加させる。ニコチンの $\alpha 7$ nAChRsへの親和性は、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRsへの親和性と比べてはるかに低いので、ニコチンによる脱感作をそれほど受けない。そのためグルタミン酸遊離が増加することで、VTAのDAニューロンは長時間活性化し¹⁸⁾、NAcの細胞外DAが長時間にわたって緩徐に増加する¹⁹⁾。しかし興味深いことに、 $\alpha 7$ nAChRsを欠損あるいは薬理的に遮断しても、動物はニコチンと生理食塩水の区別(ニコチン弁別)ができるため、 $\alpha 7$ nAChRsの活性化がニコチンによる報酬効果に関係していないことが示唆される^{20)~23)}。

$\alpha 3$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ および $\beta 3$ を含む多くのnAChRsサブユニットがDA遊離に関与しているが、最近の研究では、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRsがニコチンに対して依存性を形成するのに主要な役割を果たしていることが示唆されている。ヒトとげっ歯類を使用した試験では、脳切片標本にニコチンを慢性的に曝露すると、主に $\alpha 4\beta 2$ nAChRsへのニコチン結合量が増加することが示された²⁴⁾。選択的 $\alpha 4\beta 2$ nAChRsアンタゴニスト、ジヒドロ- β -エリスロイジン(DH β E)または部分アゴニストSSR591813を前処置すると、ラットでのニコチン自己投与は有意に阻害される²⁵⁾²⁶⁾。選択的 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs部分アゴニストSSR591813あるいは $\alpha 4$ サブユニットまたは $\beta 2$ サブユニットの遺伝的欠損により、NAcでのニコチンによるDA遊離の増加が抑制される^{26)~28)}。 $\beta 2$ サブユニットの欠失により、NAcでのニ

コチンによるDA遊離の増加およびニコチンの自己投与は有意に減少するか、なくなる²⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾。さらに、 $\alpha 4$ サブユニット・ノックアウトマウスまたは $\beta 2$ サブユニット・ノックアウトマウスの脳切片標本には高親和性ニコチン結合がないので、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRsがニコチンに対する強い結合部位であることが示唆される²⁶⁾³¹⁾。

ニコチンへの反復曝露によって $\alpha 4\beta 2$ nAChRsの急速な脱感作がもたらされ、細胞表面の $\alpha 4\beta 2$ nAChRsのアップレギュレーションが生じるが、ニコチンの除去によって脱感作はなくなる^{32)~35)}。 $\alpha 4\beta 2$ nAChRsの脱感作用によるアップレギュレーションは、ニコチンに対する耐性やニコチンに対する依存性に関与する可能性がある。慢性喫煙者においては、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRsが脱感作することによってニコチンを占有しなくなるため、ニコチン禁断症状時(夜間睡眠時)に機能が回復し、渴望症状および禁断症状が現れることが示唆されている³⁶⁾。したがって、起床後最初のタバコは、増加して十分に反応性のよくなった $\alpha 4\beta 2$ nAChRsを刺激するため、最も強力な報酬効果を生み出すことを喫煙者は報告している³⁷⁾。

多くの喫煙者は、禁煙した際に不快な禁断症状を経験することを報告している。実験動物では、ニコチンの慢性投与を中断、またはnAChRs拮抗薬を投与すると身体的離脱症状を引き起こし、NAcにおけるDA遊離が減少した³⁸⁾。ニコチン投与の中止によって起こる身体的離脱症状は、回復する可能性がある³⁹⁾。したがって、喫煙に結びつくニコチンの禁断症状を解放することが、禁煙を促進する理想的な戦略

である。

前述したように、脱感による $\alpha 4\beta 2$ nAChRs の増加とニコチン結合を抑制することにより、NAcでのニコチンによる DA 遊離が減少し、禁煙治療ができる可能性がある。理論的には、部分的な $\alpha 4\beta 2$ nAChRs アゴニストによる治療は、ニコチンの報酬効果を部分的に模倣することによってニコチン離脱の際の渴望症状および禁断症状を緩和するはずである。当然ながら、部分アゴニストは低い内因性機能的活性を有するため、受容体を完全に占有しても、完全アゴニストと比べて小さな最大作用を生み出す。さらに、高親和性 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs 部分アゴニストは、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs へのニコチンの結合を阻害し、拮抗作用を示す。前述した知見から、禁煙治療として、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs サブタイプで部分アゴニストとして作用するリガンドの探索が促進された⁴⁰⁾⁴¹⁾。 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs での部分アゴニストとして、ファイザー社が開発したバレニクリンは禁煙の治療薬としてアメリカ食品医薬品局(FDA)によって承認されている。バレニクリンは、 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs に対して高親和性および高選択性を示し、受容体結合試験において他の nAChRs サブタイプ ($\alpha 3\beta 4$ および $\alpha 7$ -ホモマー受容体) やニコチン以外の受容体にはほとんど作用しないことが示されている⁴²⁾。覚醒ラットの NAc において、バレニクリンは、ニコチンと比べて 40~70% 少ない DA 遊離を誘発するので、バレニクリンはニコチンより乱用の可能性が低いと考えられる⁴²⁾。さらに、バレニクリンを前処理すると、NAc におけるニコチンによる DA 遊離の増加や

ニコチン自己投与が阻止される。一方、低用量のバレニクリンはそれ自身で報酬効果を示す^{42)~44)}。バレニクリンの報酬効果は、選択的 $\alpha 7$ nAChRs アゴニスト ARR-17779 ではなく、選択的 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs アゴニスト SIB-1765F に類似しており、選択的 $\alpha 7$ nAChRs アンタゴニスト MLA ではなく、選択的 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs アンタゴニスト DH β E によって遮断されるので、バレニクリンの薬効は $\alpha 4\beta 2$ nAChRs を介している。したがって、バレニクリンは $\alpha 4\beta 2$ nAChRs を刺激して適度なレベルの DA 遊離を維持し、禁煙期の渴望症状および禁断症状を軽減する。さらに、受容体拮抗作用により、再発の際に喫煙から得られるニコチンの報酬効果を遮断する。

臨床試験では常に、バレニクリンは喫煙の再発減少に有効であることが報告されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾。直接比較では、アメリカの 14 ヶ所の治験実施施設で喫煙状況の 12 週治療期間および 52 週フォローアップによって行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、バレニクリンは禁煙達成についてプラセボや別の禁煙支援薬 bupropion より優れた有効性を示した。52 週目では、バレニクリン群における参加者の 23% がプラセボ群の 10.3% および bupropion 群の 14.6% に比べて継続的に禁煙していた⁴⁷⁾。日本人喫煙集団における無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験において、バレニクリン投与により、最後の 4 週間の治療の間、そして非治療経過観察の 40 週以上のより長い期間での禁煙率が用量依存的に改善された⁴⁸⁾。臨床試験でバレニクリンの治療は、鼻咽頭炎、悪心および頭

痛のような有害事象により中止されているが、それらはすべて軽度または中等度である^{47)~49)}。安全性に関する検討では、その前年に多種薬剤乱用歴がある 45 名の健康な成人喫煙者と非喫煙者を対象としたバレニクリン、amphetamine、プラセボの無作為化二重盲検ダブルダミープラセボ対照クロスオーバー比較実験において、バレニクリン乱用の可能性はプラセボと同様に低いと評価されている⁵⁰⁾。

すべての利用可能な臨床試験結果は、バレニクリンが健康な成人喫煙者のニコチン離脱症状を緩和し、ニコチンによる報酬効果を低下させ禁煙を促進すること、また忍容性もあることから、禁煙の第一選択薬として推奨している。しかし、興奮、うつ病および自殺傾向を含む神経精神症状が市販後報告されたため、2008年初頭に海外で新しい安全警告が添付文書に追加された⁵¹⁾。しかしながら今日まで、バレニクリンの使用とこれらの症状の間の因果関係は証明されていない。今後は、一般集団、特に精神疾患のある喫煙群におけるバレニクリンの有効性および忍容性を確認するために、より多くの臨床試験と上市後のデータが必要である。

文 献

- 1) Hughes JR, Gulliver SB, Fenwick JW, et al : Smoking cessation among self-quitters. *Health Psychol* 1992 ; 11 : 331-4.
- 2) Fiore MC, Pierce JP, Remington PL, et al : Cigarette smoking ; the clinician's role in cessation, prevention, and public health. *Dis Mon* 1990 ; 36 : 181-242.
- 3) Mansvelter HD, McGehee DS : Cel-

- lular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002 ; **53** : 606-17.
- 4) Wise RA : Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; **5** : 483-94.
 - 5) Corrigall WA, Coen KM, Adamson KL : Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. *Brain Res* 1994 ; **653** : 278-84.
 - 6) Corrigall WA : Nicotine self-administration in animals as a dependence model. *Nicotine Tob Res* 1999 ; **1** : 11-20.
 - 7) Cooper E, Couturier S, Ballivet M : Pentameric structure and subunit stoichiometry of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Nature* 1991 ; **350** : 235-8.
 - 8) Le Novère N, Grutter T, Changeux JP : Models of the extracellular domain of the nicotinic receptors and of agonist-and Ca²⁺-binding sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 ; **99** : 3210-5.
 - 9) Couturier S, Bertrand D, Matter JM, et al : A neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit (alpha 7) is developmentally regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by alpha-BTX. *Neuron* 1990 ; **5** : 847-56.
 - 10) Zoli M, Léna C, Picciotto MR, et al : Identification of four classes of brain nicotinic receptors using beta2 mutant mice. *J Neurosci* 1998 ; **18** : 4461-72.
 - 11) Zhu PJ, Chiappinelli VA : Nicotinic receptors mediate increased GABA release in brain through a tetrodotoxin-insensitive mechanism during prolonged exposure to nicotine. *Neuroscience* 2002 ; **115** : 137-44.
 - 12) Lambe EK, Picciotto MR, Aghajanian GK : Nicotine induces glutamate release from thalamocortical terminals in prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; **28** : 216-25.
 - 13) Cao YJ, Surowy CS, Puttfarcken PS : Different nicotinic acetylcholine receptor subtypes mediating striatal and prefrontal cortical [³H] dopamine release. *Neuropharmacology* 2005 ; **48** : 72-9.
 - 14) Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM, et al : The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 1992 ; **107** : 285-9.
 - 15) Wu J, George AA, Schroeder KM, et al : Electrophysiological, pharmacological, and molecular evidence for alpha7-nicotinic acetylcholine receptors in rat midbrain dopamine neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2004 ; **311** : 80-91.
 - 16) Yang K, Hu J, Lucero L, et al : Distinctive nicotinic acetylcholine receptor functional phenotypes of rat ventral tegmental area dopaminergic neurons. *J Physiol* 2009 ; **587** : 345-61.
 - 17) Gass JT, Olive MF : Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem Pharmacol* 2008 ; **75** : 218-65.
 - 18) Mansvelder HD, McGehee DS : Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron* 2000 ; **27** : 349-57.
 - 19) Di Chiara G : Role of dopamine in the behavioural actions of nicotine related to addiction. *Eur J Pharmacol* 2000 ; **393** : 295-314.
 - 20) Brioni JD, Kim DJ, O'Neill AB : Nicotine cue ; lack of effect of the alpha 7 nicotinic receptor antagonist methyllycaconitine. *Eur J Pharmacol* 1996 ; **301** : 1-5.
 - 21) Gommans J, Stolerman IP, Shoaib M : Antagonism of the discriminative and aversive stimulus properties of nicotine in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* 2000 ; **39** : 2840-7.
 - 22) Stolerman IP, Chamberlain S, Bizarro L, et al : The role of nicotinic receptor alpha7 subunits in nicotine discrimination. *Neuropharmacology* 2004 ; **46** : 363-71.
 - 23) Zaniewska M, McCreary AC, Przegaliński E, et al : Evaluation of the role of nicotinic acetylcholine receptor subtypes and cannabinoid system in the discriminative stimulus effects of nicotine in rats. *Eur J Pharmacol* 2006 ; **540** : 96-106.
 - 24) Marks MJ, Pauly JR, Gross SD, et al : Nicotine binding and nicotinic receptor subunit RNA after chronic nicotine treatment. *J Neurosci* 1992 ; **12** : 2765-84.
 - 25) Watkins SS, Epping-Jordan MP, Koob GF, et al : Blockade of nicotine self-administration with nicotinic antagonists in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1999 ; **62** : 743-51.
 - 26) Cohen C, Bergis OE, Galli F, et al : SSR591813, a novel selective and partial alpha4beta2 nicotinic receptor agonist with potential as an aid to smoking cessation. *J Pharmacol Exp Ther* 2003 ; **306** : 407-20.
 - 27) Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R, et al : Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 1998 ; **391** : 173-7.
 - 28) Marubio LM, Gardier AM, Durier S, et al : Effects of nicotine in the dopaminergic system of mice lacking the alpha 4 subunit of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Neurosci* 2003 ; **17** : 1329-37.
 - 29) Grady SR, Meinerz NM, Cao J, et al : Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus ; a function mediated by a different nAChR than

- dopamine release from striatum. *J Neurochem* 2001 ; **76** : 258-68.
- 30) Shoaib M, Gommans J, Morley A, et al : The role of nicotinic receptor beta-2 subunits in nicotine discrimination and conditioned taste aversion. *Neuropharmacol* 2002 ; **42** : 530-9.
- 31) Picciotto MR, Zoli M, Lena C, et al : Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotinic receptor in the brain. *Nature* 1995 ; **374** : 65-7.
- 32) Wooltorton JR, Pidoplichko VI, Broide RS, et al : Differential desensitization and distribution of nicotinic acetylcholine receptor subtypes in midbrain dopamine areas. *J Neurosci* 2003 ; **23** : 3176-85.
- 33) Peng X, Gerzanich V, Anand R, et al : Nicotine-induced increase in neuronal nicotinic receptors results from a decrease in the rate of receptor turnover. *Mol Pharmacol* 1994 ; **46** : 523-30.
- 34) Fenster CP, Hicks JH, Beckman ML, et al : Desensitization of nicotinic receptors in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1999 ; **868** : 620-3.
- 35) Buisson B, Bertrand D : Chronic exposure to nicotine upregulates the human (alpha)4(beta)2 nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurosci* 2001 ; **21** : 1819-29.
- 36) Dani JA, Heinemann S : Molecular and cellular aspects of nicotine abuse. *Neuron* 1996 ; **16** : 905-8.
- 37) Russell MA : Subjective and behavioural effects of nicotine in humans ; some sources of individual variation. *Prog Brain Res* 1989 ; **79** : 289-302.
- 38) Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel P, et al : Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Res* 1998 ; **779** : 214-25.
- 39) Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, et al : Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998 ; **393** : 76-9.
- 40) Foulds J : The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence ; varenicline. *Int J Clin Pract* 2006 ; **60** : 571-6.
- 41) Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW : Varenicline is a partial agonist at alpha4beta2 and a full agonist at alpha7 neuronal nicotinic receptors. *Mol Pharmacol* 2006 ; **70** : 801-5.
- 42) Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al : Varenicline ; an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 2005 ; **48** : 3474-7.
- 43) Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al : Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacol* 2007 ; **52** : 985-94.
- 44) Spiller K, Xi ZX, Li X, et al : Varenicline attenuates nicotine-enhanced brain-stimulation reward by activation of alpha4beta2 nicotinic receptors in rats. *Neuropharmacol* 2009 ; **57** : 60-6.
- 45) Zierler-Brown SL, Kyle JA : Oral varenicline for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 2007 ; **41** : 95-9.
- 46) Tutka P : Nicotine receptor partial agonists as novel compounds for the treatment of smoking cessation. *Expert Opin Investig Drugs* 2008 ; **17** : 1473-85.
- 47) Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al ; Varenicline Phase 3 Study Group : Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation ; a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; **296** : 56-63.
- 48) Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al : Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007 ; **29** : 1040-56.
- 49) Garrison GD, Dugan SE : Varenicline ; a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther* 2009 ; **31** : 463-91.
- 50) McColl SL, Burstein AH, Reeves KR, et al : Human abuse liability of the smoking cessation drug varenicline in smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; **83** : 607-14.
- 51) Hays JT, Ebbert JO, Sood A : Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation. *Am J Med* 2008 ; **121** : S32-42.

Tursun Alkam

平成20年 名古屋大学大学院医学研究
科博士課程修了

現在, 名城大学大学院薬学研究科薬品
作用学教室博士研究員

専門分野: 神経精神薬理学

E-mail : alkam@ccmfs.meijo-u.ac.jp

平成 21 年度 主任・分担研究者氏名一覧

「化学物質による神経伝達物質受容体を介した精神毒性発現機序の解明
および行動評価方法の開発に関する研究」

区分	氏名	住所		所属	職名	e-mail
代表	鍋島俊隆	〒468-8503	名古屋市天白区 八事山150	名城大学大学院 薬学研究科 薬品作用学研究室	教授	tnabeshi@ccmfs.meijo-u.ac.jp
分担	山田清文	〒466-8560	名古屋市昭和区 鶴舞町65	名古屋大学大学院 医学系研究科医療薬 学・附属病院薬剤部	教授	kyanada@med.nagoya-u.ac.jp
分担	野田幸裕	〒468-8503	名古屋市天白区 八事山150	名城大学薬学部 病態解析学	教授	ynoda@ccmfs.meijo-u.ac.jp
分担	永井 拓	〒466-8560	名古屋市昭和区 鶴舞町65	名古屋大学大学院 医学系研究科医療薬 学・附属病院薬剤部	准教授	t-nagai@med.nagoya-u.ac.jp
分担	間宮隆吉	〒468-8503	名古屋市天白区 八事山150	名城大学大学院 薬学研究科 薬品作用学研究室	助教	mamiya@ccmfs.meijo-u.ac.jp

