

主論文の要約

Clozapine modulates amygdala dopamine release but is dependent on the dopaminergic-state: Implications of the specific actions of clozapine versus haloperidol

クロザピンはドパミン神経活動依存性に扁桃体ドパミンを制御する：
定型抗精神病薬ハロペリドールに対するクロザピンの特異的作用

東京女子医科大学大学院
内科系専攻精神医学分野
(指導：石郷岡教授)

河野 仁彦

Neuropsychopharmacology に投稿準備中

【目的】

クロザピンは、既存の薬物療法が奏功しない治療抵抗性統合失調症に対して、有効性が認められる唯一の薬剤であるが、その薬理学的機序は解明されていない。また、統合失調症は、ストレス脆弱性を有する生体に、ストレスが負荷されると発症すると考えられており、そこには情動認知処理の中核である扁桃体が関わっていると考えられている。特に、ストレス負荷時の扁桃体におけるドパミン(DA)動態は重要と考えられることから、それに対する薬剤の効果を検討することで、クロザピンの作用機序を解明できる可能性がある。本研究では、ストレス脆弱性の動物モデルであるメタンフェタミン(methamphetamine: MAP) 慢性投与モデルラットに、ストレス負荷として条件付け恐怖刺激を行い、この時の扁桃体 DA 動態に対するクロザピンと定型抗精神病薬であるハロペリドールの作用を比較検討した。

【対象および方法】

本研究では雄性ラットを用いた。ラットに MAP を慢性投与し、統合失調症のストレス脆弱性モデル動物として認知されている MAP 過感受性ラット(MAP

群)を作成した。ストレス負荷実験の方法として、恐怖刺激条件づけを用いた。恐怖刺激前後の扁桃体 DA 動態を、マイクロダイアリス法を用いて測定した。さらに、DA 動態に対するクロザピンとハロペリドールの作用を比較検討した。

【結 果】

クロザピンを MAP 群に単回投与すると、DA 基礎放出量を上昇させることなく、恐怖刺激後の応答性 DA 過剰放出を抑制した。一方ハロペリドールを単回投与すると、DA 基礎放出量を上昇させ、恐怖刺激後の応答性 DA 過剰放出を抑制した。両薬剤に恐怖刺激後の応答性 DA 過剰放出を抑制する作用は共通していたが、クロザピンがより強く抑制していた。

【考 察】

情動認知処理の中枢である扁桃体における、恐怖刺激後の DA 過放出を抑制することが、抗精神病薬のもつ共通した作用機序として考えられる。また、クロザピンはハロペリドールと異なり、DA 基礎放出量を上昇させずに恐怖刺激後の応答性 DA 過剰放出をより強く抑制しており、クロザピンの特異的作用であると考えられた。また、この作用が、情動認知処理中枢である扁桃体で確認されたことから、クロザピンの優れた情動安定化作用の生化学的な機序であることが示唆された。

【結 論】

本研究によって、クロザピンの特異的な扁桃体 DA 動態への作用が明らかとなった。この作用は同薬剤の優れた臨床効果を説明している可能性がある。