

(テーマ)「統合失調症の神経伝達系機能障害」

(名前) 住吉太幹 (Tomiki Sumiyoshi)

(所属) 富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)・神経精神医学講座

(役職) 准教授

(連絡先) 〒930-0194 富山市杉谷 2630

(本文)

統合失調症の病態生理におけるセントラルドグマの一つであるドーパミン(DA)伝達異常仮説は、陽性・陰性症状および認知機能障などの包括的な説明のため、受容体サブタイプや発現する脳部位等を絡めた改編を経てきた。近年、同仮説の創始者である Philip Seeman 教授らにより、“DA-D2 受容体高親和性部位 (D2<sup>High</sup>)” の精神病症状発現に対する関与が提唱されている(Seeman et al 2006)。

D2<sup>High</sup> とは、ラット線条体などの脳組織と [<sup>3</sup>H]domperidone 等の D2 受容体リガンドを用いた受容体結合実験において標識される結合部位で、通常は全 D2 受容体の 2 割程度を占めるとされる(Seeman et al 2006)。興味深いことに、行動学的に DA 過感受性を示すほとんどの統合失調症モデル動物において、D2<sup>High</sup> の占める割合が 2 ~ 4 倍に上昇することが認められ、このことは amphetamine、phencyclidine などの薬物投与および各種 gene の knock out のみならず、海馬あるいは嗅内皮質の興奮毒性傷害などの処置によっても生ずる(Seeman et al 2006)。一方、これらのモデル動物において、D1 受容体高親和性部位 (D1<sup>High</sup>) の割合に変化は認められない。

以上の所見は、多様な脆弱因子の関与が示唆される統合失調症において、その症状形成が D2<sup>High</sup> の選択的な上昇という最終的な過程を経ることで引き起されることを示すものである。最近の PET を用いた研究により、ヒトにおける D2<sup>High</sup> を標識するリガンドとして、[<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO が有用であることが報告されている(Willeit et al 2006)。今後、精神病症状の脳機構のさらなる解明および治療法の発展につながることを期待される。

#### 文献

Seeman P, Schwarz J, Chen JF, Szechtman H, Perreault M, McKnight GS, et al (2006): Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse* 60:319-346.

Willeit M, Ginovart N, Kapur S, Houle S, Hussey D, Seeman P, et al (2006): High-affinity states of human brain dopamine D2/3 receptors imaged by the agonist [<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO. *Biol Psychiatry* 59:389-394.