

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2917 号	氏名	近間 浩史
審査担当者	主査	恵 乱 英 昭	(印)
	副主査	田 中 永 一 郎	(印)
	副主査	西 昭 徳	(印)
主論文題目： Chronic atypical antipsychotics, but not haloperidol, increase neurogenesis in the hippocampus of adult mouse (非定型抗精神病薬の長期投与はマウスの海馬で神経新生を増加させる)			

審査結果の要旨（意見）

本研究は、臨床で広く用いられている抗精神病薬の海馬神経新生に対する効果を網羅的に検証した研究である。その結果は非定型抗精神病薬が神経新生に促進的に作用し、古典的抗精神病薬のハロペリドールは減少させた。この結果は概ね従来の報告を追認するものであるが、本研究の独自性は (1) 全ての薬剤を同一条件下で網羅的に検証している、(2) 浸透圧ポンプを用いることで薬物投与の侵襲を最小限に抑え、結果的に神経新生に対する影響を最小化している、(3) stereology により定量化することにより、以前から指摘されていた細胞数の計測誤差を軽減していることなどである。これらは従来の研究結果の弱点を補強し、データの信頼性を増すものであると考えられる。抗精神病薬は主にドパミン受容体の遮断によりその作用を発揮していることが種々の研究により示唆されているが、特に非定型抗精神病薬の薬理作用はこの作用だけでは説明できない事象も多い。本研究はマウスを用いた基礎研究であるが、臨床的には認知機能改善効果や抗うつ効果などには今回示された海馬の神経新生が関与している可能性も示唆されているため、これらの薬剤の特性を説明する手がかりになるとと思われる。

論文要旨

神経可塑性は統合失調症の病態生理に関与しており、抗精神病薬の治療効果はそのいくらかを神経新生や神経前駆細胞の分化を改善することにより発揮することが示唆されている。しかし、抗精神病薬の神経新生に対する効果については、否定的な研究結果も報告されており、その方法論的な限界もあり、未だ一致した見解には至っていない。今回我々は臨床で広く用いられる代表的な抗精神病薬、オランザピン、クエチアピン、クロザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、ハロペリドールを用いて、これらの薬剤の長期投与による海馬での神経新生の変化を網羅的に調べた。オス C57BL/6J 系マウスに対して浸透圧ポンプを用いて 21 日間抗精神病薬を持続投与した。分裂細胞の標識には 5-ブromo-2'-デオキシウリジン BrdU を 3 日間連続投与し、摘出した脳の切片を抗 BrdU 抗体により免疫染色を行った。海馬歯状で BrdU 陽性細胞数を stereology により定量した。オランザピン、クロザピン、クエチアピン、アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬では海馬歯状回で対照群に比べて有意に BrdU 陽性細胞数が増加していた。一方、第一世代抗精神病薬のハロペリドールでは有意な BrdU 陽性細胞数の減少を認めた。これらの結果は、少なくとも一部分、非定型抗精神病薬の薬理学的特性と優位性を説明していると考えられる。