

氏 名	岡 田 剛 史
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	甲第 626 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 15 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	急性コカイン中毒の治療法の開発
論 文 審 査 委 員	(委員長) 興 水 崇 鏡 教 授 (委 員) 高 瀬 堅 吉 教 授      米 川      力 教 授

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

Cocaine 中毒では時に高体温を呈し致死的となるが、現在のところ高体温に対する確立された治療法はない。そのため cocaine 中毒による高体温に対する治療法が切望されており、本研究は cocaine による高体温を抑制する薬物療法の開発を目指した。非定型抗精神病薬である risperidone は、cocaine と同様にドーパミン (DA)、セロトニン (5-HT) およびノルアドレナリン (NA) の脳内細胞外濃度を上昇させる精神刺激薬による高体温を抑制するとされ、cocaine においても同様の効果を有することを明らかにするとともに、その効果機序の解明を目指した。

### 2 研究方法

実験には Wistar 系雄性ラットを用い、いずれの実験においても自由行動可能な状況で実験を行った。いずれの薬物も腹腔内投与で実験を行った。

#### 1) cocaine 誘発性高体温に対する risperidone の効果

ラットに生理食塩水または risperidone を、cocaine (30mg/kg) の投与 15 分前又は 15 分後に投与し、その後 30 分毎に cocaine 投与後 4 時間まで直腸温を測定した。

#### 2) 各 5-HT, DA 受容体拮抗薬の cocaine による高体温に対する有効性

ラットに生理食塩水、ketanserin、ritanserin、haloperidol、SCH 23390、WAY-00635、SB 206553 を cocaine (30mg/kg) 投与 15 分前に投与し、その後 30 分毎に cocaine 投与後 4 時間まで直腸温を測定した。前投与で効果を認めた薬剤は、risperidone と同様の後投与実験も同様に行った。

#### 3) Risperidone の cocaine による行動量増加に対する抑制効果

ラットの頸部皮下に行動量計(nanotag)を埋め込み、risperidone または生理食塩水を cocaine (30mg/kg) 注射の 15 分前または 15 分後に腹腔内に注射し、振動数の推移を計測した。

#### 4) Risperidone の cocaine による脳内 5-HT, DA, NA 濃度上昇に対する影響

脳内マイクロダイアリシス法を用いて、前視床下部における cocaine による DA、5-HT、NA の上昇および、それに対する risperidone の効果を測定した。ラットに生理食塩水または risperidone (0.5mg/kg) を注射し、15 分後に cocaine (30mg/kg) を注射した。その後 30 分ごとに、cocaine 投与後 240 分までの間、DA、5-HT および NA レベルを測定した。

### 3 研究成果

#### 1) cocaine 誘発性高体温に対する risperidone の効果

cocaine (30 mg/kg) の投与のみでは、直腸温は cocaine 投与の 60 分後をピークとして 39.5 °C を超えた。risperidone (0.25 mg/kg または 0.5 mg/kg) の前投与では cocaine 投与後 30 分後から 120 分後まで、後投与では cocaine 投与後 30 分後から 240 分後まで高体温が有意に抑制された。

#### 2) 各 5-HT, DA 受容体拮抗薬の cocaine による高体温に対する有効性

5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬である ketanserin (5 mg/kg) および ritanserin (3 mg/kg) の前投与、ketanserin (5 mg/kg および 2.5 mg/kg) および ritanserin (3 mg/kg および 1.5 mg/kg) の後投与は cocaine 誘発性高体温を有意に抑制した。しかし、5-HT<sub>2B/2C</sub> 受容体拮抗薬である SB 206553 (3.0 mg/kg) および 5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬である WAY-100635 (1 mg/kg) の前投与では高体温は抑制されなかった。D1 及び D2 受容体拮抗薬である haloperidol (0.5 mg/kg) および D1 受容体拮抗薬 SCH 23390 (0.5 mg/kg) の前投与および haloperidol (0.5 mg/kg および 0.25 mg/kg) および SCH 23390 (0.5 mg/kg および 0.25 mg/kg) の後投与はコカイン誘発性高体温を有意に抑制したが、D2 受容体拮抗薬 sulpiride (50 mg/kg) の前投与は抑制しなかった。

#### 3) Risperidone の cocaine による行動量増加に対する抑制効果

生理食塩水投与群では Cocaine 投与後、振動数（活動量）は顕著に上昇し、cocaine 投与後 45 分でピークの約 2500 回/分となった。Risperidone の 15 分前投与では cocaine 投与後 30 分から 45 分で、15 分後投与では cocaine 投与後 30 分から 60 分で有意に振動数増加を抑制した。

#### 4) Risperidone の cocaine による脳内 5-HT, DA, NA 濃度上昇に対する影響

Cocaine (30 mg/kg) 投与により前視床下部の DA レベルは cocaine 投与後 60 分で約 25 倍に増加したが、risperidone の前投与は、cocaine 投与後 60 分および 90 分で DA レベルの上昇を有意に抑制した。5-HT および NA のレベルは cocaine 投与により、それぞれ約 6 倍、約 17 倍に上昇したが、risperidone の前投与では抑制されなかった。

### 4 考察

今回の研究で、risperidone が cocaine 誘発性の高体温及び活動量増加を前投与で予防、後投与で抑制することを明らかとなった。Risperidone は各種 5-HT, DA 受容体拮抗作用を有するが、5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬及び D1 受容体拮抗薬で cocaine 誘発性高体温は予防・抑制されたことから、risperidone による cocaine 誘発性の高体温抑制効果は、その 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用及び D<sub>1</sub> 受容体拮抗作用によるものと考えられた。Risperidone の D<sub>1</sub> 受容体拮抗作用は 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用に比べて弱いことから、5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用が中心作用と推測された。また行動量を抑制することも cocaine による高体温を抑制する機序と考えられた。

さらに cocaine 投与により前視床下部の DA、5-HT、NA レベルは上昇するが、risperidone の前投与は cocaine による DA 上昇を有意に抑制することから、この作用も risperidone による cocaine 誘発性高体温を抑制する機序の 1 つと推測された。

### 5 結論

Risperidone により、cocaine 誘発性の高体温および視床下部の DA 上昇が抑制された。その機序としては、risperidone の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体と D<sub>1</sub> 受容体への拮抗作用、行動量増加抑制作用および

に DA レベル上昇抑制作用と推測された。

Risperidone は非定型抗精神病薬として世界的に使用されており、risperidone がヒトにおける cocaine 誘発性の高体温の治療薬となる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

急性コカイン中毒において高体温は治療効果と深く関わっていることが知られている。本研究は、ラットのコカイン急性中毒モデルにおいてリスペリドンが高体温を抑制する効果について検討した。コカインは生理活性アミンのトランスポーターを抑制し、またリスペリドンが、5-HT 受容体、DA 受容体を含む多くの受容体に作用することより、各種受容体に特異性のある拮抗薬を用い、高体温に関与する受容体の同定を進めた。リスペリドンの投与のタイミングを、コカイン投与前と後で行い、臨床でコカイン中毒を治療する場面を想定した。また、コカインによる過活動や、前視床下部でのドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリン濃度の上昇に対するリスペリドンの効果を明らかにした。

得られた知見はこれまでの研究と合致し、さらに新規にコカインの高体温にリスペリドンが有効であることを見出している。また成果の一部は国際誌に掲載されており、新規で独創的な研究内容が認められていると言える。

最終試験での発表は、一次審査の指摘点を十分に考慮した内容であった。最終審査では、審査員からは、ラットを用いる際に種差を考慮し、1つの系統からの知見として研究の限界を考察する必要がある点、実際の臨床応用を目指した際に、実験系の改善点について記述すること、今後には臨床と基礎研究を並行して進めてほしいこと、実験手技について追加の説明を加えること、などが指摘された。その上で、修正点を追加した論文が提出され、修正課題が解決されており、博士論文として十分であることを確認した。

本博士論文は、コカイン中毒の歴史から始まり、社会的な問題点を指摘した上でその解決方法を検討する流れとなっており、研究の土台から発展性までを含む博士論文としてふさわしい構成となっている。得られた成果も今後の応用が可能であり、研究が将来に向けて進展する可能性と課題を議論している。よって博士論文として相応しく、合格と判定した。

## 最終試験の結果の要旨

申請者は、研究の背景や意義を十分理解し、当初の目的に沿った形で研究を進め成果を得ることができた。研究成果の解析や解釈にも十分な理解が得られており、論文の作成と受理に至っている。さらに、今後の課題と進展の方向性にもよく考察が加えられている。今後博士として研究を発展させてゆく資質は十分に備わっていると考えられた。

以上より、申請者は学位を授与するに値すると全員一致して判断した。