

メタンフェタミン胎生期および 生後早期投与による実験的研究

佐藤光源* 藤原 豊* 風早靖子*
曾良一郎* 中島 誠*

緒言

幼児自閉症にみられる行動特徴として、「特有の外界への反応性の障害」があり、その基盤となる病態に脳内神経伝達の異常、とくに dopamine と serotonin 系の障害が想定されている¹⁾。Dopamine の間接作動薬である methamphetamine (MAP) を慢性反復投与された動物は、分裂病の研究モデルとして広く研究されているが²⁾、行動上の障害をなす主要な変化として「環境との適切な関係の途絶」がある³⁾。そこで、幼児自閉症の病態解明の一助として、われわれは昨年まで、行動奇形学を応用し、MAP 胎生期投与による生後早期の行動および脳内生化学的变化を検討してきた。

昨年までの結果をまとめると、MAP (2 mg/kg) を胎生期に21日間慢性反復投与したラットでは、(1) 自発運動量を指標とした明暗リズムの形成過程に有意な変化はなかった。(2) 生後24~27日目において、自発運動量の減少、立ち上がり運動量の増加を示した。(3) 明期に音刺激を負荷すると、対照群では体動を止める傾向がみられたが、MAP 群ではこのような変化はみられなかった。(4) 生後35日目に前頭葉皮質の dopamine 含量が有意に減少し、serotonin 2 (5HT₂) 受容体を示す [³H]-spiperone 結合が有意に低下していた。(5) 成熟後に MAP を再投与しても、MAP への過感受性の形成 (逆耐性現象) は起こらなかった。

このうち、もっとも重要な変化として、通常の成熟ラットで認められる MAP 慢性反復投与による逆耐性現象の形成が、胎生期反復投与では生じなかったことがあげられる⁵⁾。そこで、MAP 逆耐性現象は、生後発育の過

程のどの時点で MAP 反復投与を受けたラットに生じるのかという疑問が生じ、その時期を同定することは、逆耐性現象の解明だけでなく、幼児自閉症の行動上の障害の解明にも役立つものと思われる。

以上より、今年度は実験1として MAP を生後早期から成熟期までの種々の発育段階で反復投与し、どの時点で逆耐性現象が生じるかを検討した。また、脳内生化学的变化として、前頭葉皮質での 5HT₂ 受容体の減少を昨年報告したが、これには、受容体の発生過程における障害と serotonin 系の機能亢進による down regulation の2つの可能性があり、これを明らかにするため、実験2として、昨年と同様に、胎生期に MAP を慢性反復投与した仔ラットの生後早期における脳内部位別 serotonin, 5 hydroxy indole acetic acid (5 HIAA) 濃度を測定した。

方法

実験1

1) 対象

SD 系雄ラット72匹を、12匹ずつ6群に分け、生後2日目から31日目までそれぞれ5日間ずつ MAP (2 mg/kg s.c.) または同容量の生理食塩水を各群6匹ずつに1日1回、明期の一定時刻に反復投与した。以下、第1群 (生後2~6日目投与)、第2群 (7~11日目)、第3群 (12~16日目)、第4群 (17~21日目)、第5群 (22~26日目)、第6群 (27~31日目) とした。

すべてのラットは、6時から18時を明期とする12時間ごとの明暗サイクル下で、24°C に飼育した。また、生後21日目に離乳を行った。

2) 行動観察

毎回の MAP または生理食塩水投与後、それぞれ1群6匹をケージに入れ、2時間の自発運動量と立ち上がり運動量を測定し、10分間ごとに記録した。つまり、

* 岡山大学医学部神経精神医学教室 (M. Sato, Department of Neuropsychiatry, Okayama University School of Medicine)

第1から第4群は授乳期間中に MAP 投与を受け、行動観察中は母親ラットからひき離された環境であり、第5、第6群は離乳後に MAP 投与を受け、行動観察は通常と同様の環境で行われた。

測定には、Natsumex NH-70H activity monitor を用い、NH-70 accumulation printer で記録した。

その後、生後35日目において、すべてのラットに MAP (2 mg/kg) を腹腔内投与し、常同行動評価尺度を用いて、投与後1時間の行動を10分おきに評価するとともに、無作為に抽出した1対のラットの自発運動量と立ち上がり運動量を測定した。常同行動の評価は、観察者2名による盲検で行い、以下の評価尺度を用いた¹⁾。0: asleep, 1: hyperactivity (increased locomotor activity), 2: repetitive exploratory behavior, rearing, or bursts of sniffing with hyperactivity, 3: discontinuous sniffing with periodic locomotor activity, 4: continuous compulsive sniffing without locomotion, 5: bursts of gnawing or licking without locomotion

実験2

1) 対象

SD 系ラット雌雄6対を自然交配させ、妊娠の確定した母ラットに21日間、MAP (2 mg/kg) または、同容量の生理食塩水を毎日、明期の一定時刻に皮下投与した。出生した仔ラットは、すべて生理食塩水投与を行った母ラットに飼育させた。MAP 投与母ラットから出生した仔ラットを MAP 群、生理食塩水投与母ラットから出生した仔ラットを対照群とし、仔ラットの雌雄は問わず、脳内 serotonin, 5 HIAA 測定に用いた。

2) 生化学的検討

出生後21日目と35日目の両群ラットから各群6匹ずつをマイクロウェーブで屠殺し断頭した。断頭後すばやく脳を取り出し、氷上にて視交叉を通る平面で前額断した。断面より前方の部分で、前交連よりも腹側部を嗅結節、側坐核、中隔の一部を含む部位として切り出し、これを中脳辺縁領域とし、残りから線条体をくり抜き、それ以外の部位を前頭葉皮質とした。各脳部位は、湿重量測定後、 -70°C で保存した。

脳組織は、0.05 N の HClO_4 2.9 ml と 0.1 M の EDTA2Na 0.1 ml を加えてホモゲナイズし、10,000 回転 0°C 10分間遠沈し、得られた上清 1 ml ずつを serotonin と 5 HIAA の測定に用いた。

Serotonin の測定のための前処理は、前記上清にアルミナ 30 mg、アンバーライト CG50 20 mg、トリス塩酸緩衝液 (0.05 M, pH 8.6, 2.8 ml)、内部標準として 3,4-dihydroxy benzylamine (DHBA) 50 ng/100 μl を加えて10分間振盪した後、1,300 回転、30 秒間遠沈し、

水層を捨てた。残ったアルミナに、0.5 N の HClO_4 200 μl を加えて攪拌し、アルミナ層の中の水層を、注射筒の先にサンプルフィルターを取りつけたものを用いて吸引した。

5 HIAA の測定のための前処理は、前記上清に、0.5 M の酢酸緩衝液 (pH 5.5, 10 ml) と酢酸エチル 8 ml を加えて、20分間振盪した後、1,300 回転、30秒間遠沈し、有機層を除き、再び酢酸エチル 8 ml を加えて、同様の操作を繰り返した。有機層を集め、吸引エバポレーターにて乾固し、移動層 100 μl を加えて30分間振盪した。

高速液体クロマトグラフィーの設定は、serotonin 測定の場合、Yanaco L 2000、電気化学検出器付を用い、カラムは Nucleosil C_{18} 、圧は約 100 kg/cm²、流量は約 0.8 ml/分、電気化学検出器の加電圧は 800 mV とした。5 HIAA 測定の場合、Yanaco L 4000、電気化学検出器付を用い、カラムは ODS、圧は約 50 kg/cm²、流量は 0.7 ml/分、加電圧は 800 mV とした。

結果

実験1

1) MAP 反復投与結果

図1に第1群 (生後2~6日目投与) の第1、第3、第5回目の投与後2時間の自発運動量の推移を10分ごとに示した。これによると、生後2日目で、すでに MAP に対する反応性が認められ、運動量の増加がみられた。さらに、発育に伴って MAP への反応性が増大することが示された。しかし、第5回目の投与と第2群の初回投与との間には、著明な差がないことから、反復投与による感受性の増大はないと考えられた。

次に、生後早期における MAP 投与後の行動上の特徴として、第2群 (生後7~11日目投与) と第3群 (12~16日目) と第4群 (17~21日目) は、ケージ内の各ラットが1カ所に集まり、互いに体を押しつけ合うような特異な多動行動がみられたが、これは、離乳後の第5群 (22~26日目) からは認められなくなった。

図2に第4群 (17~21日目)、第5群 (22~26日目)、第6群 (27~31日目) の第1回から第5回までの MAP 投与後2時間の自発運動量と立ち上がり運動量を示した。これによると、第4群では、自発運動量は初回が低値であったものの2回目以降はほぼ一定の運動量を維持しており、立ち上がり運動量は投与ごとに漸増している。ところが、第5群と第6群は、初回より自発運動量も立ち上がり運動量もほぼ一定の高値を示している。これは、第4群では、MAP 反復投与によって常同行動はほとんど出現せず多動が主であるのに対し、第5群、

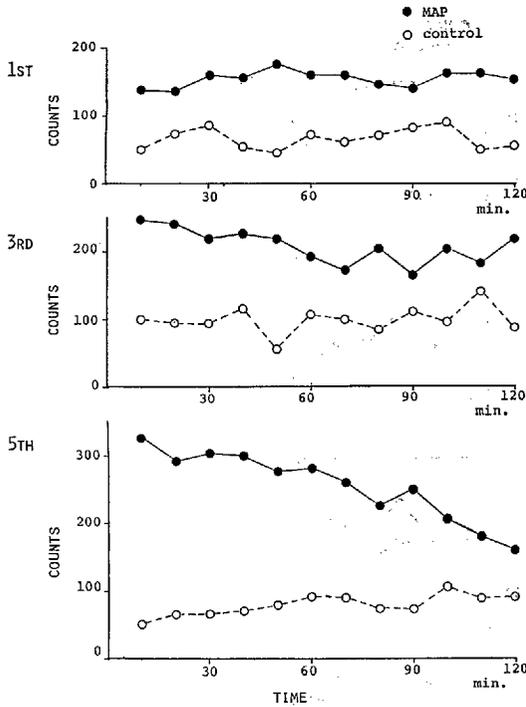


図1 第1群 (MAP 生後2~6日目投与群) の自発運動量の推移。第1, 3, 5回目の投与2時間後までの自発運動量を示す。

第6群では、反復投与によって常同行動が出現し、位置の移動が減少したために、Natsumex によるカウントがある程度以上増加しなかったものである。

2) MAP 再投与結果

第4群, 第5群, 第6群の生後35日目での MAP (2 mg/kg i.p.) の再投与後1時間の自発運動量と立ち上がり運動量の変化を図3に示した。この結果, 第4群では, 生食群と MAP 群の間に差がないが, 第5群, 第6群では, 自発運動量, 立ち上がり運動量ともに, MAP 群が高値を示した。このことから, 自発運動量, 立ち上がり運動量とも第5群つまり生後22日目ごろから, 逆耐性現象が生じることが示された。

次に, 第1群から第6群までの, 生後35日目における MAP (2 mg/kg i.p.) の再投与後1時間の常同行動評価点の変化を図4に示した。この結果, 第5群の20分と第6群の10分, 20分で有意に MAP 群が高値を示し, このことから常同行動においても, 自発運動量や立ち上がり運動量と同様に生後22日目ごろから, 逆耐性現象が生じることが示された。

実験2

胎生期 MAP 慢性反復投与ラットの生後21日目と35日目の脳部位別 serotonin と 5HIAA の濃度を表1に示す

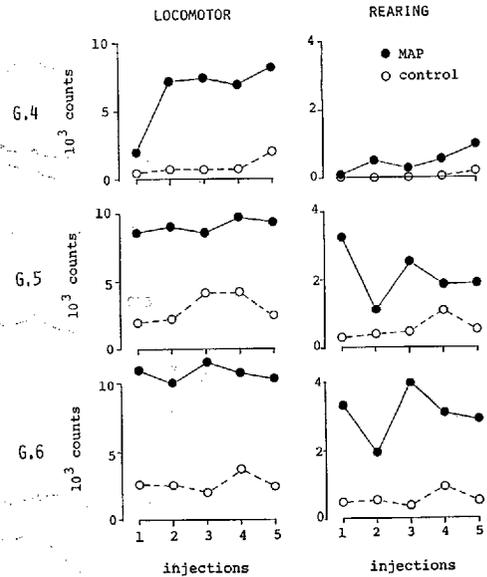


図2 第4, 5, 6群の5回の MAP 投与後の自発運動量と立ち上がり運動量。横軸に注射回数, 縦軸に MAP 投与後2時間の運動量の合計を示す。

た。この結果, serotonin, 5HIAA とともに生後21日目よりも35日目でも MAP, 対照両群とも増加傾向がみられた。しかし, MAP 群の serotonin, 5HIAA とともに, 前頭葉皮質, 線条体, 中脳辺縁領域の各部位で対照群との間に有意な変化はみられなかった。

考 察

成熟ラットにおける MAP 慢性反復投与後の過感受性形成は, 逆耐性現象として知られ, 精神分裂病の再燃の動物モデルとして広く研究されている¹²⁾。しかし, この MAP への過感受性が发育上のどの時点から形成されるのか, その critical point を検索した報告はない。前々回の報告で, 胎生期に MAP を慢性反復投与したラットでは, 成長後に MAP を再投与したさい, 逆耐性現象を形成していないことを示した⁹⁾。また, 林ら⁷⁾は, 生後6日目から7日間にわたり MAP を投与したラットで apomorphine に対する過感受性がみられると報告しているが, とくに統計的な処理はされていない。そこで, 今回は, ラットの发育過程における逆耐性現象の発生時期を検討するため, 出生初期より成熟までの種々の時期に5日間の MAP 反復投与を行い, 成熟後に MAP を再投与することで逆耐性現象形成の有無を調べた。その結果, MAP 初回投与時の自発運動量の上昇は生後2日目ですでに生じ, 5日間の反復投与では, 生後2~6日目

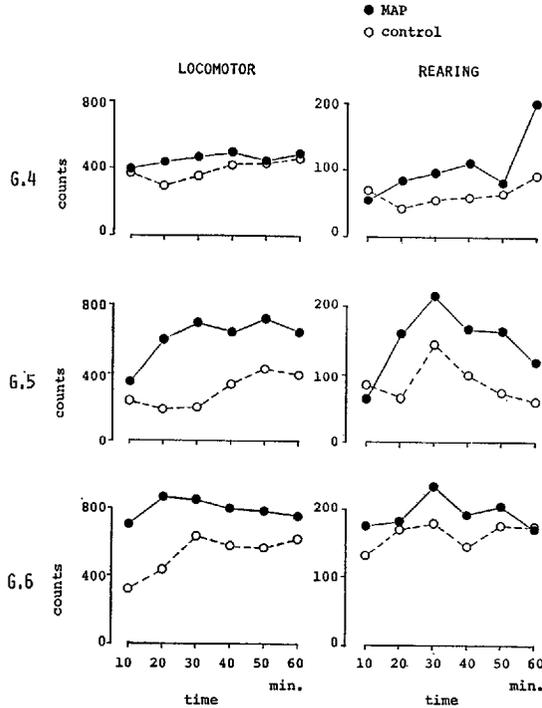


図3 第4,5,6群のMAP再投与時の自発運動量と立ち上がり運動量の推移

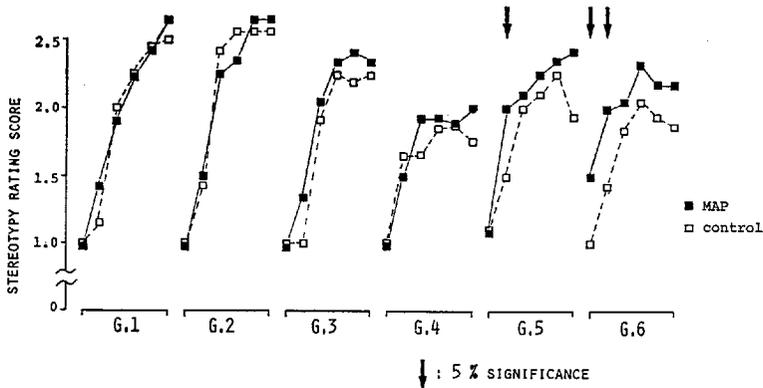


図4 第1~6群のMAP再投与時の常同行動の推移。MAP再投与後1時間まで10分ごとに評価し、各群の6匹の値の平均値で示す。統計処理は、Mann-WhitneyのU検定で行った。

投与の群ですでに各回の自発運動量に増加傾向が認められた。しかし、この増加傾向は、反復投与によるMAPへの反応性の増大というよりも、発育による増加と考えられた。成熟後のMAP再投与による検討では、自発運動量、常同行動評価点とも、生後22~26日目にMAPを投与された群ではじめて増加がみられた。このことか

ら、ラットのMAP自発運動量促進作用は、生後2日ですでに生じているが、反復投与による過感受性の形成は、それよりも遅く、生後22日目ごろ、つまり、離乳期ごろであることが推測された。

以上のことを、現在までに報告されている神経系の発達段階に関する知見と比較対比することによって、

表 1 胎生期 MAP 慢性反復投与ラットの生後, 21, 35日目における脳部位別 serotonin, 5 HIAA 濃度

5 HT	brain area	control	(N)	MAP	(N)
21th day	FC	25.4 ± 7.1	(5)	30.6 ± 13.8	(6)
	ML	82.0 ± 22.0	(6)	63.7 ± 34.6	(5)
	ST	49.0 ± 9.7	(6)	47.4 ± 21.1	(6)
35th day	FC	65.4 ± 20.2	(6)	66.5 ± 43.5	(5)
	ML	155.5 ± 66.2	(5)	147.2 ± 17.0	(4)
	ST	82.7 ± 31.5	(6)	87.8 ± 32.3	(5)
5 HIAA 21th day	FC	613 ± 87	(5)	642 ± 94	(4)
	ML	1203 ± 118	(4)	1128 ± 301	(5)
	ST	841 ± 495	(4)	941 ± 392	(6)
35th day	FC	1084 ± 334	(6)	784 ± 254	(6)
	ML	1895 ± 253	(5)	1420 ± 445	(6)
	ST	1336 ± 259	(6)	1250 ± 285	(6)

5 HT: serotonin, 5 HIAA: 5 hydroxyindoleacetic acid
FC: frontal cortex, ML: mesolimbic area, ST: striatum

mean ± SD ng/g wet tissue

dopamine 系をはじめとする中枢モノアミン系と MAP 逆耐性現象との関係を以下に述べる。

ラットの場合の中枢神経系の発達をたどってみると、出生までにはほぼニューロンの発生と移動が終わり、生後10日までに軸索伸長と樹状突起の成長が生じ、生後20日までに髄鞘形成が完了すると考えられている²⁰⁾。脳内モノアミン系に関しては、ラット線条体で、dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)量は生後30~40日まで増加し、D₂受容体を示す [³H]-spiperone 結合の Bmax は30日でピークに達する¹⁷⁾。また、Bruininkら⁴⁾は、ラット前頭部で、D₂, 5HT₂受容体ともに、胎生15.75日から17.75日の間に発生し、生後30日で最高になると報告している。一方、MAP 逆耐性現象の神経化学的基盤として注目されている dopamine 神経の前シナプス自己受容体に関しては^{11,13)}、Hedner & Lundborg⁸⁾が、異性体によってこの受容体への作用の異なる3-[3-hydroxy phenyl]-N-n-propyl-piperidine (3PPP)を使用した実験を行っている。これによると、生後4日ですでに、後シナプス dopamine 受容体は機能的に成熟しているのに、前シナプス受容体は、生後28日まで発育が続くとされている。

以上のことから、今回、単回投与での MAP への感受性が形成される時期が後シナプス受容体の形成時期に相当し、MAP 反復投与での過感受性の形成が、前シナプス自己受容体の形成時期と一致すると考えられ、非常に興味深い。

行動薬理的にも、apomorphine (0.05, 0.2 mg/kg) 単回投与での運動量は20日¹⁵⁾、MAP (1 mg/kg) 単回投与での運動量は20~30日にそれぞれピークに達すると報告されており¹⁶⁾、これ以後は前シナプス自己受容体によるフィードバックのため、運動量の増加が生じないものと推測される。また、apomorphine 投与による DOPAC 含量の減少効果や haloperidol 投与によるその増加効果は、生後20日では70日と同様に認められたが、7日では効果が弱かったと報告されている¹⁷⁾。これらの薬物の DOPAC 含量の変化に与える効果は、主として前シナプス自己受容体への作用によると考えられることから、この受容体の成熟は、後シナプス dopamine 受容体よりも遅れると考えられる。そして、今回示したような、MAP 逆耐性現象は、前シナプス自己受容体の成熟と時期を一致させて出現しており、両者の関連を裏づける証拠の1つと考えられる。

一昨年、昨年と幼児自閉症の動物モデルを、行動奇形学を応用して作製する目的で、MAP を胎生期に投与したラットの行動および生化学的研究を行った。その結果、MAP を胎生期に投与された仔ラットでは、立ち上がり運動量の増加と自発運動量の減少、音刺激への反応性の変化などがみられた⁵⁾。また、従来からの覚醒アミンによる行動奇形として運動量の増加³⁾や慣れの障害⁹⁾などの報告がある。これらのことから、胎生期に MAP

の投与を受けると、なんらかの外界への反応性の障害を起すものと考えられた。そして、この動物の前頭葉皮質で dopamine 含量の低下と 5HT₂ 受容体の減少がみられたことから、その脳内生化学的基盤に、前頭葉皮質の dopamine と serotonin の変化が関与していることを昨年指摘した。

とくに、serotonin 系に関しては、Tonge²¹⁾ が、妊娠授乳中に MAP を与えたラットで離乳後9カ月目に serotonin とその代謝産物を測定し、大脳皮質と海馬とともに増加し、視床下部と脳幹で serotonin が低下することを報告しており、われわれの前頭葉皮質での 5HT₂ 受容体の減少を示す実験結果は、serotonin 系の機能亢進による down regulation の可能性があると思われる。しかし、今回の結果で、serotonin もその代謝産物も含量が不変であったことから、serotonin 系自体には変化がなく、むしろ、5HT₂ 受容体の発生過程になんらかの障害があったものと考えられる。

5HT₂ 受容体は、行動薬理学的には、head twitch, head weaving, forepaw treading, hindlimb abduction などの発現に関与し⁶⁾、とくに、5-hydroxy tryptophan による head twitch を抑制する薬物の力価は、[³H]-spiperone 結合で示される 5HT₂ 受容体への抑制力価と相関することが示されている¹⁸⁾。また、成熟ラットで MAP 慢性投与により、線条体や中脳辺縁系とともに前頭葉皮質でも [³H]-spiperone 結合が減少するとの報告¹⁴⁾ や、慢性分裂病の死後脳研究で前頭葉皮質の [³H]-spiperone 結合が減少しているとの報告²⁾ もあり、認知障害とこの部位の 5HT₂ 受容体との関連が示唆されている。しかし、5HT₂ 受容体の生理的役割については不明の点が多く、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) 秋山一文: 慢性メトアンフェタミン投与による“逆耐性現象”の研究—脳部位別 [³H]-spiperone 結合の変化—。精神経誌, 84: 227-242, 1982.
- 2) Bennett, J.P., Enna, S.J., Bylund, D.B., Gillin, C., Wyatt, R.J. and Snyder, S.H.: Neurotransmitter receptor in frontal cortex of schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry, 36: 927-934, 1979.
- 3) Brown, R.M. and Fisherman, R.H.B.: An overview and summary of the behavioral and neural consequences of perinatal exposure to psychotropic drugs (Yanai, J. ed.), Neurobehavioral Teratology, Elsevier, Amsterdam, 1984, pp. 3-54.
- 4) Bruinink, A., Lichtensteiger, W. and Schlumpf, M.: Pre- and postnatal ontogeny and characterization of dopaminergic D₂, serotonergic S₂,

and spirodecane binding sites in rat forebrain. J. Neurochem., 40: 1227-1236, 1983.

- 5) 藤原 豊: Methamphetamine の胎生期投与による行動奇形と脳内生化学的变化。薬物・精神・行動, 5: 251-259, 1985.
- 6) Green, A.R. and Heal, D.J.: The effects of drugs on serotonin-mediated behavioral models (Green, A.R. ed.), Neuropharmacology of Serotonin. Oxford University Press, Oxford, 1985, p. 326.
- 7) 林 哲, 国原峯男, 田所作太郎: 乳仔期に methamphetamine 前処置を受けたラットの成熟後にみられた行動変化と catecholamine 受容体の変化。薬物・精神・行動, 5: 131-132, 1985.
- 8) Hedner, T. and Lundborg, P.: Development of dopamine autoreceptors in the postnatal rat brain. J. Neural. Transmission, 62: 53-63, 1985.
- 9) Hitzemann, B.A., Hitzemann, R.J., Brase, D.A. and Loh, H.H.: Influence of prenatal d-amphetamine administration on development and behavior of rats. Life Sci., 18: 605-612, 1976.
- 10) 柏原健一: ニホンザルにおける methamphetamine 逆耐性現象。薬物・精神・行動, 3: 137-148, 1983.
- 11) Kashihara, K., Sato, M., Fukuda, K., Fujiwara, Y. and Otsuki, S.: Reduced apomorphine sensitivity of dopamine metabolism in rat striatum after repeated administration of methamphetamine. Neuroscience Research. (in press)
- 12) Kokkinidis, L. and Anisman, H.: Amphetamine models of paranoid schizophrenia: an overview and elaboration of animal experimentation. Psychological Bulletin, 88: 551-579, 1979.
- 13) Muller, P. and Seeman, P.: Presynaptic subsensitivity as a possible basis for sensitization by longterm dopamine mimetics. Eur. J. Pharmacol., 55: 149-157, 1979.
- 14) Nielsen, E.B., Nielsen, M. and Braestrup, C.: Reduction of [³H]-spiperone binding in rat striatum and frontal cortex by chronic amphetamine: dose response, time course and role by sustained dopamine release. Psychopharmacology (Berlin), 81: 81-85, 1983.
- 15) Nomura, Y. and Segawa, T.: Apomorphine-induced locomotor stimulation in developing rats treated with 6-hydroxydopa. Eur. J. Pharmacol., 50: 153-156, 1978.
- 16) Nomura, Y., Yotsumoto, I. and Oki, K.: Age-related changes in the central catecholaminergic function and its interaction with methamphetamine during postnatal life in the rat. J. Pharm. Pharmacol., 33: 264-266, 1981.
- 17) 野村靖幸: 脳モノアミン系シナプス—機能調節と発生, 发育—。薬学雑誌, 102: 603-616, 1982.
- 18) Peroutka, S.J. and Snyder, S.H.: Recognition of multiple serotonin receptor binding sites(Ho,

- B.T., Schoolar, J.C. and Usdin, E. eds.), Serotonin in Biological Psychiatry. Raven Press, New York, 1982, p. 155-172.
- 19) 瀬川昌也：自閉症への小児神経学的アプローチ—睡眠障害の病態生理からの考察—。発達障害研究, 4: 184-197, 1982.
- 20) 瀬川富朗, 小幡邦彦, 野村靖幸：神経, 化学同人, 京都, 1985.

- 21) Tonge, S.R.: Permanent alterations in 5-hydroxyindole concentrations in discrete areas of rat brain produced by the pre-and postnatal administration of methylamphetamine and chlorpromazine. J. Neurochem., 20: 625-627, 1973.

abstract

Behavioral and Neurochemical Changes in Pups Pre- and Neonatally Treated with Methamphetamine

Mitsumoto Sato, Yutaka Fujiwara, Yasuko Kazahaya, Ichiro Sora and Makoto Nakashima

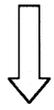
Experiment 1

Behavioral effect of repeated methamphetamine (MAP) treatment was observed to find out an ontogeny period crucial for establishment of behavioral sensitization in pups. The animals of the MAP group were treated with MAP (2 mg/kg s.c.) once daily for 5 days (Group 1: 2-6th days, G. 2: 7-11, G. 3: 12-16, G. 4: 17-21, G. 5: 22-26, G. 6: 27-31). The control groups were similarly treated with an equal volume of saline. On the postnatal 35th day, all rats were challenged by MAP (2 mg/kg i.p.), Behavioral sensitization to MAP was not found in rats of G. 1-4, while responsiveness to MAP was observed with pups after the postnatal 2nd day. The animals of G. 5 and G. 6 showed the hyper-

sensitivity to MAP in locomotor activity and stereotypic behavior. These findings indicate that the period crucial for positive behavioral sensitization to MAP is in accord with the formation of presynaptic dopamine autoreceptor of the brain.

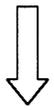
Experiment 2

Serotonergic changes were examined in pups prenatally treated with MAP (2 mg/kg s.c.) Compared with the control pups, there were no changes in serotonin and 5 HIAA levels of the discrete brain areas on both the postnatal 21st and 35th days. This finding suggests that the decrease of 5HT₂ receptor in the frontal cortex, which was reported last year, is not due to serotonergic down regulation, but due to the dysformation of the serotonin receptor.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



緒言

幼児自閉症にみられる行動特徴として、「特有の外界への反応性の障害」があり、その基盤となる病態に脳内神経伝達の異常、とくに dopamine と serotonin 系の障害が想定されている(19)。Dopamine の間接作動薬である methamphetamine(MAP)を慢性反復投与された動物は、分裂病の研究モデルとして広く研究されているが(13)、行動上の障害をなす主要な変化として「環境との適切な関係の途絶」がある(10)。そこで、幼児自閉症の病態解明の一助として、われわれは昨年まで、行動奇形学を応用し、MAP 胎生期投与による生後早期の行動および脳内生化学的变化を検討してきた。

昨年までの結果をまとめると、MAP(2mg/kg)を胎生期に 21 日間慢性反復投与したラットでは、(1)自発運動量を指標とした明暗リズムの形成過程に有意な変化はなかった。(2)生後 24~27 日目において、自発運動量の減少、立ち上がり運動量の増加を示した。(3)明期に音刺激を負荷すると、対照群では体動を止める傾向がみられたが、MAP 群ではこのような変化はみられなかった。(4)生後 35 日目に前頭葉皮質の dopamine 含量が有意に減少し、serotonin₂(5HT₂)受容体を示す〔3H〕-spiperone 結合が有意に低下していた。(5)成熟後に MAP を再投与しても、MAP への過感受性の形成(逆耐性現象)は起こらなかった。

このうち、もっとも重要な変化として、通常の成熟ラットで認められる MAP 慢性反復投与による逆耐性現象の形成が、胎生期反復投与では生じなかったことがあげられる(5)。そこで、MAP 逆耐性現象は、生後発育の過程のどの時点で MAP 反復投与を受けたラットに生じるのかという疑問が生じ、その時期を同定することは、逆耐性現象の解明だけでなく、幼児自閉症の行動上の障害の解明にも役立つものと思われる。

以上より、今年度は実験1としてMAPを生後早期から成熟期までの種々の発育段階で反復投与し、どの時点で逆耐性現象が生じるかを検討した。また、脳内生化学的变化として、前頭葉皮質での 5HT₂ 受容体の減少を昨年報告したが、これには、受容体の発育過程における障害と serotonin 系の機能亢進による down regulation の 2 つの可能性があり、これを明らかにするため、実験2として、昨年と同様に、胎生期にMAPを慢性反復投与した仔ラットの生後早期における脳内部位別 serotonin, 5hydroxy indol acetic acid(5HIAA)濃度を測定し

た。