

大麻成分 Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) によるカタレプシー様不動状態の発現機序および臨床モデルとしての応用

戊亥 敬一郎

福岡大学薬学部, 814-0180 福岡市城南区七隈 8-19-1

Characteristics of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) induced cataleptic state and development of animal model as amotivational syndrome.

Abstract

In human, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), a major psychoactive component of marijuana, is known to induce amotivational syndrome, one of cannabis psychoses. We reported that THC produced abnormal behaviors such as catalepsy-like immobilization, aggressive behavior including irritable aggression and muricide, and spatial memory impairment in rats. In the present study, we examined the characteristics of THC-induced cataleptic state because this behavior resembles a state of reduced motivation in many neuronal disorders such as amotivational syndrome, negative symptoms of schizophrenia and depression. The THC-induced cataleptic state was easily extinguished by external stimulation such as sound, light and air-puff. It was found that THC-induced cataleptic state plays an important role in the interaction between CB1 receptor and dopaminergic,

serotonergic and glutamatergic neuron of mesolimbic system, especially nucleus accumbens, amygdala and hypothalamus. Moreover SSRI, an antidepressant, and amantadine, an anti-parkinson drug, significantly inhibited THC-induced cataleptic state. Thus THC-induced cataleptic state was completely different from the catalepsy induced by neuroleptic drugs. These results suggested that THC-induced cataleptic state might serve as a useful model for a state of reduced motivation in many neuronal disorders in human.

Key Word

Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cataleptic state, NMDA receptor, CB1 receptor, 5-HT system, mesolimbic system

緒言

近年,うつ病の抑うつ状態,痴呆(脳血管,アルツハイマー病)の軽度な抑うつ状態及び統

合失調症における陰性症状などの患者数が増加傾向にあり、これらの症状の一つとして意欲の低下状態が認められる。最近、この意欲の調節にカンナビノイド（大麻の成分の総称）が重要な役割を果たしていることが分かってきた。ヒトにおいて大麻を長期乱用すると、意欲の低下状態、自発性の減退、感情の平板化及び思考能力の低下などの無動機症候群（1-4）、あるいは失見当識や意識水準の変動を伴う意識変容状態、パニック、妄想(5)などが見られ、これらの精神病症状は大麻精神病ともいわれている。これらの症状は統合失調症の陰性症状にも類似している。

ラットに大麻の活性本体である Δ^9 -tetrahydrocannabinol（以下 THC）を投与するとバーに前足を掛けた状態を維持するカタレプシー様不動状態を呈する。正常ラットでは、強制的にラットの前足をバーに掛けると、すぐにその状態から逃れようとするが、THCによるカタレプシー様不動状態は、音、光などの外部刺激などが加わらない限りその状態を維持し続ける。この状態は、ヒトにおける意欲の低下状態、自発性の減退、感情の平板化など大麻精神病で認められる無動機症候群、統合失調症における陰性症状、うつ状態に似ていると考えられる。

本研究では、THCによるカタレプシー様不動状態の発現機序の解明およびヒトにおける意欲の低下モデルとしての有用性を検討するために、1) THCによるカタレプシー様不動状態の特徴について 2) THCによるカタレプシー様不動状態の発現部位の検討 3) THCによるカタレプシー様不動状態に対するカンナビノイド受容体の役割について 4) THCによるカタレプシー様不動状態に対する神経伝達物質の関与 5) THCによるカタレプシー様不動状態の意欲の低下の疾病モデル(統合失調症の陰性症状、うつ病)として妥当であるか検討した。

1) THCによるカタレプシー様不動状態の特徴

THCによってカタレプシー様不動状態が発現することは前述したが、抗精神病薬によってもカタレプシーが発現し、これが定型抗精神病薬の副作用の錐体外路障害であることはよく知られている。そこで、THCによるカタレプシー様不動状態の特徴を検討するために、抗精神病薬の haloperidole によるカタレプシーと行動学的に比較した。



図1 high bar 法によるカタレプシー測定

THC によるカタレプシー様不動状態は、用量依存的に発現し、音や air-puff (air 吹き付け刺激) の外部刺激によって容易にその状態を離脱した。一方、抗精神病薬の haloperidol によるカタレプシーは、音や air-puff 刺激によってほとんど影響されなかった。このことから THC によるカタレプシー様不動状態は、外部刺激により容易に発現抑制が認められることから、運動機能障害によるものではないことが分かった。

2) THC によるカタレプシー様不動状態の発現部位の検討

THC によるカタレプシー様不動状態発現に関する脳内部位を調べるために、①脳局所破壊及び②THC 脳内微量注入実験を行った。

①側坐核、扁桃体、外側視床下部及び視床下部内側核の破壊によって有意な発現抑制が認められ、中でも側坐核及び扁桃体中心核破壊による影響が著明であった。しかし、運動機能に関わり、haloperidol などの抗精神病薬によるカタレプシー発現に関与している淡蒼球、線条体および黒質破壊では何ら影響を示さなかった。一方、haloperidol によるカタレプシーは、淡層球、線条体、黒質及び扁桃体中心核破壊によって有意な発現抑制が認められた。

②側坐核への THC の微量注入は、カタレプシー様不動状態の発現が最も高く、その他に扁桃体中心核や外側視床下部及び視床下部腹内側核でも発現が認められた。

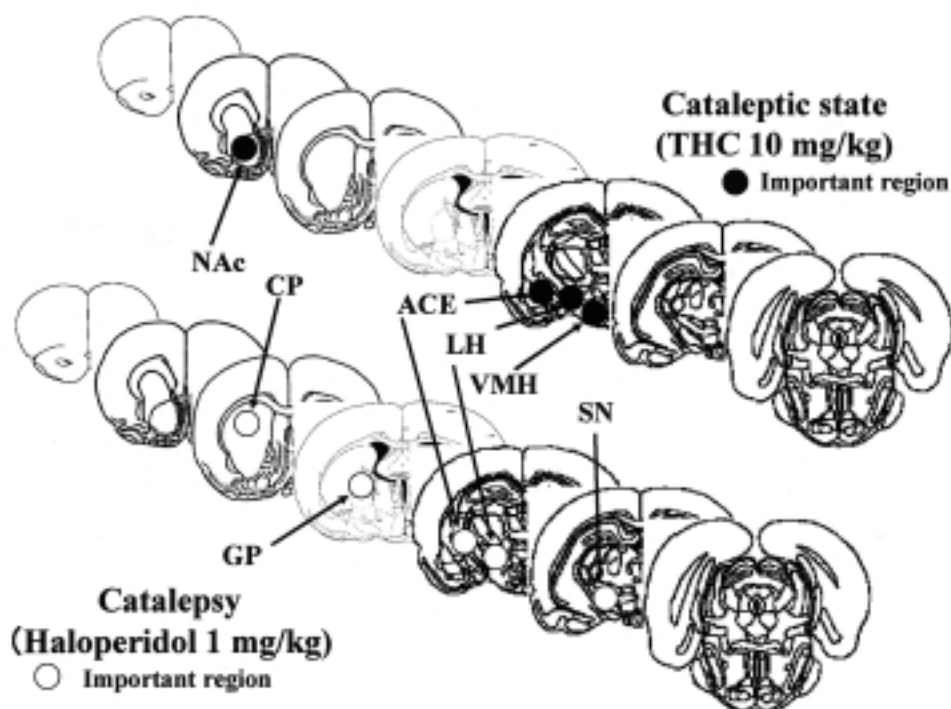


図2 THCによるカタレプシー様不動状態と haloperidol によるカタレプシーとの作用部位の比較

側坐核ニューロンは扁桃体基底外側核、海馬及び眼窩前頭前野など、情動関連の領域を統合するインターフェイスとして位置付けられている。一方、扁桃体中心核は、情動反応を出力する系として存在し、その働きは、視床下部や中脳中心灰白質を介して、逃避/攻撃行動やフリージングなどの情動反応を発現させ、この系は不快な刺激に即座に情動反応を発現させる系と考えられている (6)。

これらのことから、THC によるカタレプシー様不動状態の発生機序に関わると考えられる部位が情動行動に深く関わっていること、本来、ラットはこの様なカタレプシー様不動状態を生じないことから、THC によるカタレプシー様不動状態は黒質-線条体の錐体外路障害ではなく、側坐核や扁桃体などが関与している情動機能の障害によるものであると考えられる。

3) THC によるカタレプシー様不動状態に対するカンナビノイド (CB) 受容体の役割について

THC によるカタレプシー様不動状態に対するカンナビノイド (CB) 受容体の役割について検討した。内因性 CB 受容体作用薬の Anandamide, 2-AG, PEA ではカタレプシー様不動状態は発現しなかった。一方、CB₁受容体作動薬の HU-210 や WIN55,212 によってカタレプシー様不動状態が発現した。さらに THC によるカタレプシー様不動状態は、CB₁受容体拮抗薬の SR141716A によって完全に抑制され、CB₂受容体拮抗薬の AM630 ではほとんど影響をしなかった。以上、THC によるカタレプシー様不動状態の発現には、側坐核にある CB₁受容体が重要である可能性を示唆した。

4) THC によるカタレプシー様不動状態に対する脳内神経伝達物質の関与について

THC によるカタレプシー様不動状態に対する脳内神経伝達物質の関与について検討を行うため、①行動薬理的ならびに②microdialysis 法を用いた神経化学的検討を加えた。microdialysis 法は THC によるカタレプシー発現に重要であった側坐核で行った。

①DA,Ach,5-HT 関連薬物の中で 5-HT の前駆物質である 5-HTP や 5-HT 受容体作用薬の 5-MeODMT などの 5-HT 関連薬物が THC によるカタレプシー様不動状態を低用量から最も強く抑制した。

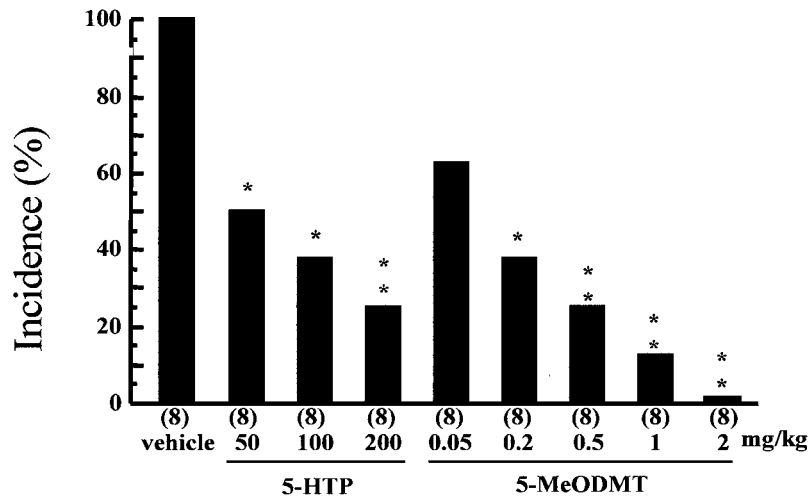


図3 THCによるカタレプシー様不動状態への5-HT関連薬物の影響

②THCによるカタレプシー様不動状態発現時の側坐核での各神経伝達物質の変化は異なり、最初にTHCの投与ピークである投与60分後において、DA遊離が増加し、次に5-HT遊離の減少がピークとなった。さらに、THC投与後3時間を過ぎるとNE遊離が増加した。グルタミン酸遊離はTHC投与後60分から測定した3時間まで徐々に減少した。その作用はいずれもSR-141716Aによって抑制された。この結果から、THCに最初にDAとグルタミン酸神経に作用し、その後5-HT神経に作用し、そして最後にNE神経を動かしている連鎖的な作用であることがわかった。さらに、これらの連鎖的な現象はSR-141716Aによってすべて抑制されたことから、CB1受容体がきっかけとなっている可能性を示唆した。

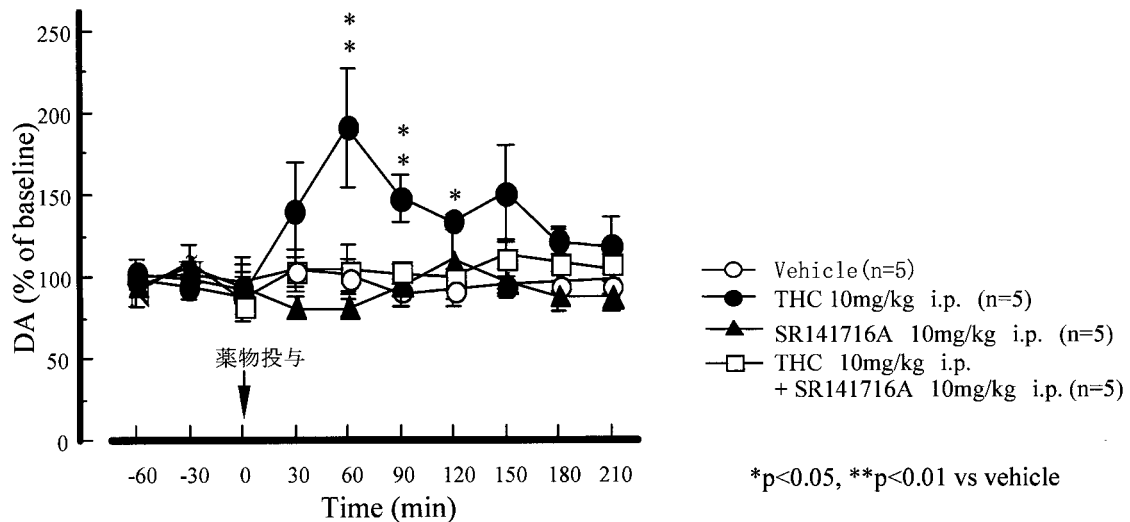


図4 側坐核におけるTHC及びSR-141716投与後のDA遊離

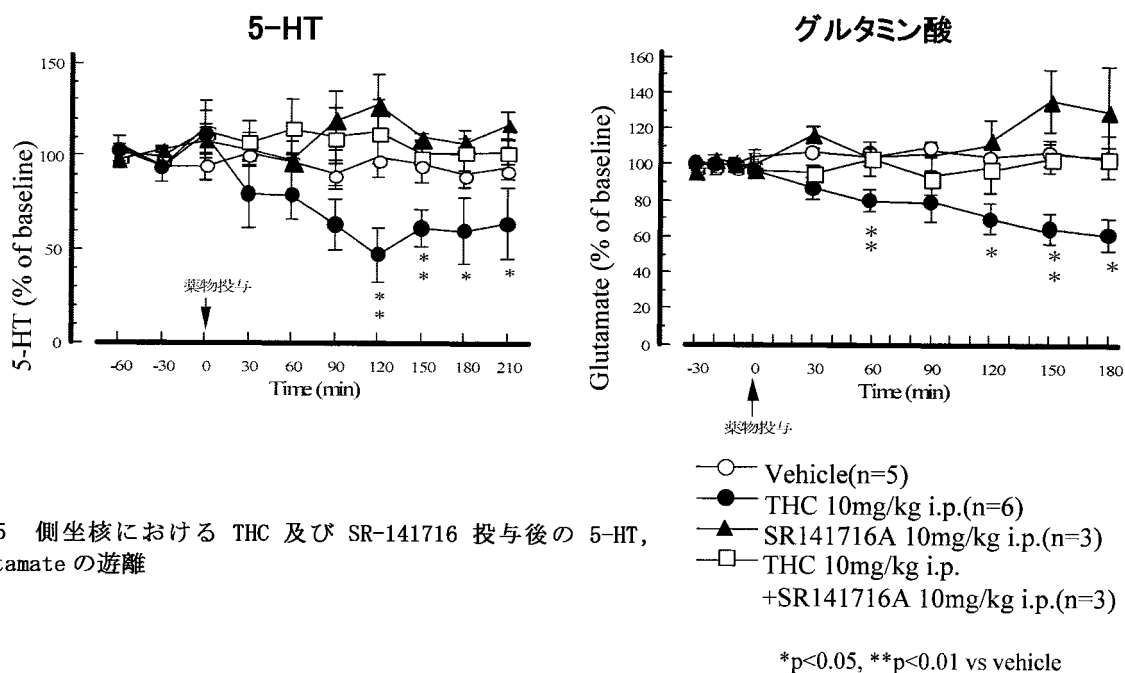


図 5 側坐核における THC 及び SR-141716 投与後の 5-HT, glutamate の遊離

一方, SR141716A の単独では, NA および DA 遊離には全く影響せず, 5-HT 遊離は THC による 5-HT 遊離低下のピークであった 120 分前後で増加傾向を示し, グルタミン酸遊離も同じように, THC によって低下した 150 分以降で増加する傾向を示した. このことは, CB₁ 受容体を介した 5-HT 神経とグルタミン酸神経が密接に関わっていることを示唆するものである.

Amphetamine や cocaine などの乱用薬物と同様に, カンナビノイドは側坐核からの DA 遊離を増加させることはよく知られている (7-10). DA 神経終末に CB₁ 受容体が存在しないことが解剖学的 (11) にも, 側坐核のスライスを用いた電気刺激による DA 遊離実験 (12) からも明らかにされているため, 側坐核からの DA 遊離はこの部位から腹側被蓋野に投射する GABA 神経系によって調節されていると考えられている (13). さらに, この GABA 神経系に前頭前野からのグルタミン酸神経が投射している. 腹側被蓋野の GABA 神経終末に CB₁ 受容体があることは明らかにされていないため, 現段階では, 側坐核へ投射したグルタミン酸神経終末に CB₁ 受容体が存在し, DA 遊離を調節している (14). これらの事実は, THC による DA 遊離増加とグルタミン酸遊離低下の我々の結果とよく一致している. DA 遊離に比べると 5-HT 遊離に関するカンナビノイドの報告は少ない. しかしながら, CB₁ 受容体は神経終末に存在していること (13) から 5-HT 遊離が低下することは予測できる. 我々は腹側海馬からの 5-HT 遊離が低下することを明らかにし, 今回の側坐核の結果と一致した (15). また, SR141716A は前頭前野からの 5-HT 遊離の増加や脳内の 5-HT

代謝回転の上昇などが報告されている (16, 17). CB1 受容体が側坐核へ投射している 5-HT 神経終末に存在しているとすれば, THC のピークである 60 分前後に 5-HT 遊離が低下してくるはずである. しかしながら, 今回の結果では, 5-HT 遊離低下は THC 投与 120 分後に見られたことから, 側坐核の 5-HT 遊離は遠心性の調節であり, 側坐核への投射している 5-HT 神経の起始部の縫線核にある CB1 受容体によって調節されていると考えられる. また, カンナビノイドは全身投与では作用があっても局所投与や *in vitro* study では変化ないことから CB1 受容体の遠心性の調節は考えられる (12, 18).

5) THC によるカタレプシー様不動状態の意欲低下モデルとしての有用性

THC によって発現するカタレプシー様不動状態も外からの刺激を与えない限り不自然な姿勢を続け, 音, 接触, 光などの外来刺激で容易に元に戻る. この状態はあたかもヒトが意欲を消失した状態あるいは意識レベルの低下した状態によく類似している. 臨床の現場では, うつ病の抑うつ状態をはじめ, 統合失調症の陰性症状や引きこもり, 認知症(脳血管性, アルツハイマー病)の初期に認められる抑うつ状態, パーキンソン病, 更年期障害, 脳卒中後, 外傷による脳障害, 薬剤性 (インターフェロン, ステロイド剤), 甲状腺機能低下症, 全身性エリテマトーデス (SLE) 等, 全身性の炎症を来たす疾患, 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 筋硬直性ジストロフィー, 高齢者のひきこもりなどには, 意欲を低下した症状は共通して見られる症状である. その状態が類似していることから, THC によるカタレプシー様不動状態が意欲の低下のモデルとして有用であるかを検討した.

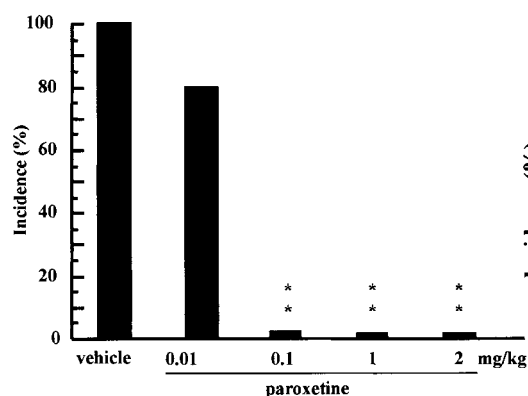


図 6 THC によるカタレプシー様不動状態への SSRI の影響

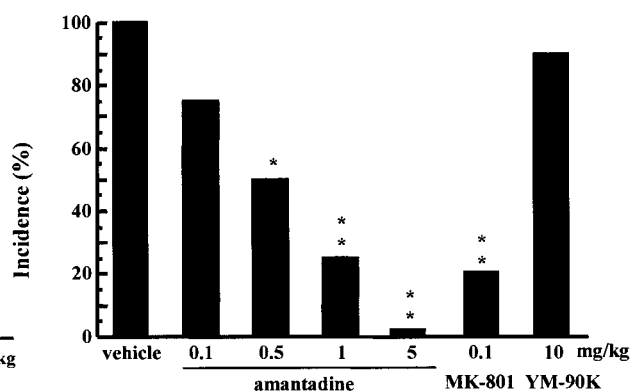


図 7 THC によるカタレプシー様不動状態への NMDA 関連薬物への影響

①抗精神病薬は, THC によるカタレプシー様不動状態に影響を及ぼさなかった. SSRI であるパロキセチンは用量依存的に THC によるカタレプシー様不動状態を抑制した.

②パーキンソン病治療薬で脳代謝改善薬及び意欲改善薬として利用されている amantadine も著明に抑制した。Amantadine は弱い NMDA 受容体拮抗作用を有していることが最近報告されている (19)。そこで前述の amantadine の結果をうけて、グルタミン酸の NMDA 受容体の拮抗薬である MK-801 及び AMPA 型受容体拮抗薬である YM90K を用いて NMDA 受容体の関与について検討を行った。その結果、MK801 は用量依存的に THC によるカタレプシー様不動状態を抑制した。一方、YM90K は抑制しなかった。これらの結果から、THC によるカタレプシー様不動状態の発現機序には NMDA 受容体が重要であり、意欲改善薬とした NMDA 受容体拮抗薬が有用である可能性が示唆された。

③microdialysis 法を用いて THC によるカタレプシー様不動状態発現時の各伝達物質の変化に対する MK-801 の影響を測定すると、MK-801 は、DA 遊離に対してほとんど影響せず、NE 遊離促進及び 5-HT 遊離低下に対して抑制作用を示した。

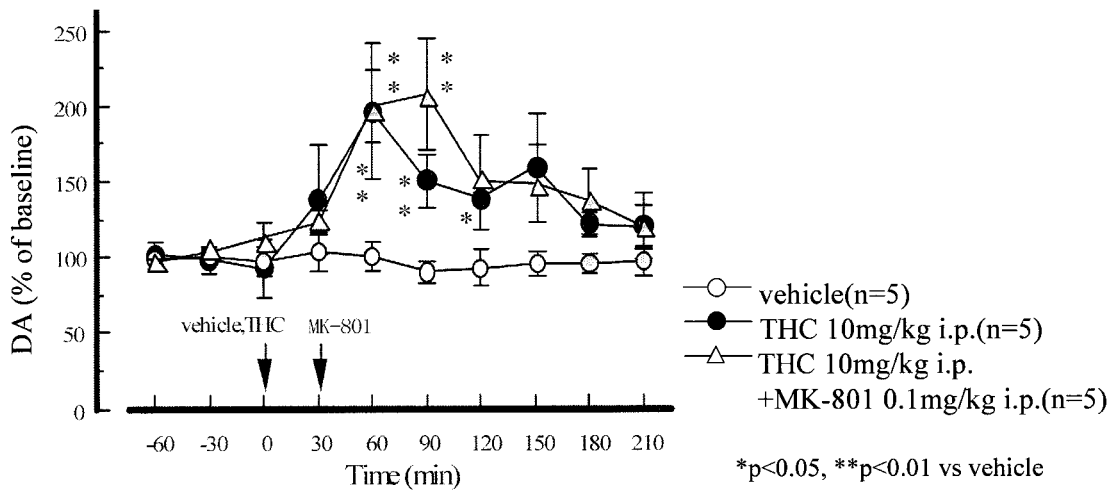


図 8 側坐核における THC 及び MK-801 投与後の DA 遊離

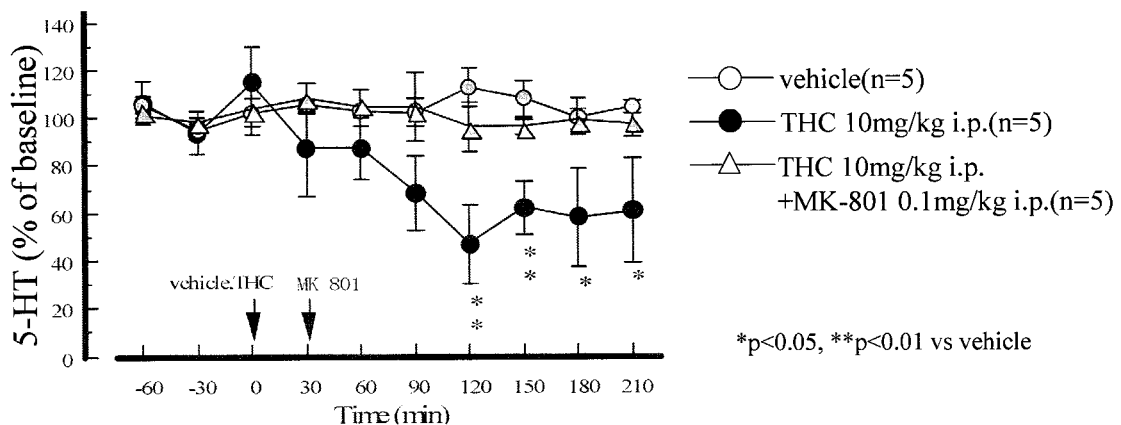


図 9 側坐核における THC 及び MK-801 投与後の 5-HT 遊離

この機序は不明であるが、MK-801 は前頭葉皮質でのグルタミン酸や DA 遊離を増加していることを報告している (20,21). さらに、側坐核での DA 代謝回転や 5-HT 遊離上昇が MK-801 によって生じることを報告されている (22,23,24). NMDA 受容体はグルタミン酸神経の post 側に存在しているため、この受容体が他の神経終末に存在し、各伝達物質の遊離を調節しているとすれば MK-801 によって各伝達物質の遊離は低下するはずである。しかしながら、MK-801 は上述の伝達物質の遊離を上昇させ、興味あることにグルタミン酸遊離自体も上昇させる。Krystal らは、GABA 神経系への「脱抑制」を用いてこれらの現象を説明している (25)。この MK-801 による脱抑制機序が THC によって変化した NA や 5-HT 神経を改善し、THC によるカタレプシー様不動状態を抑制したと考えられる。

以上、SSRI が THC によるカタレプシー様不動状態を抑制したことから、意欲低下モデルとして有用であることが明らかとなった。また AMPA 受容体ではなく NMDA 受容体拮抗薬がこのモデルに有用であることから THC によるカタレプシー様不動状態の発現には、NMDA 受容体が重要であることが示唆された。

結 論

以上の実験結果より、THC によるカタレプシー様不動状態は、ヒトにおける意欲低下モデルとして有用であることが示唆された。この発現機序には、側坐核における 5-HT 神経系の関与が深く示唆され、THC による 5-HT 神経系への作用には、CB1 及び NMDA 受容体が関与していることが明らかとなった

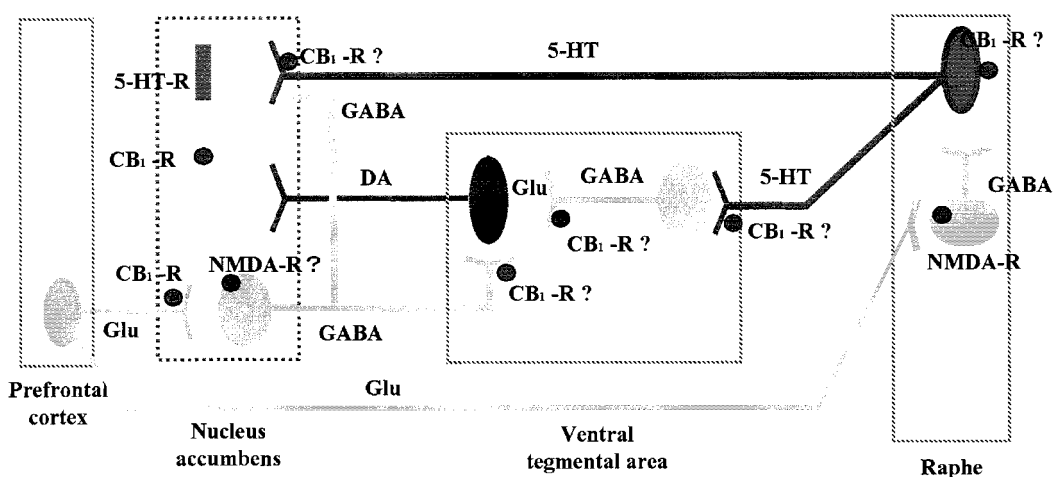


図 10 THC によるカタレプシー様不動状態発現に関与する各種神経系への THC の作用仮説

謝 辞

本稿を終わるにあたり，本研究に終始ご指導と御鞭撻を賜りました福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室の藤原道弘教授，ならびに有益な助言と御校閲を賜りました福岡大学薬学部疾患管理学教室の片岡泰文教授，ならびに福岡大学薬学部生体機能制御学教室高野行夫教授，当教室の岩崎克典助教授に深謝いたします。また本研究を行うあたり多大なる御助言とご指導を賜りました当研究室の三島助手，江頭伸昭助手に感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり，終始御協力を頂いた福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室の皆様感謝いたします。また，本研究に尊い生命を提供して頂きました実験動物諸霊に感謝いたします。

引用文献

- 1)氏家寛：カンナビノイド受容体．分子精神医学 3:52-53, 2003.
- 2)Mcglathlin,W.H.and West,L.J.:The marihuana problem :an overview. Amer.J.Psychiat.125:370-378, 1968.
- 3)Maugh,T.H.: Marihuana:the grass may no longer be greener. Science 185:683-685, 1974.
- 4)Maugh,T.H.: Marihuana(Ⅱ):dose it damage the brain. Science 185:775-776, 1974.
- 5)Keeler,M.H.,Reifler,C.B. and Liptzin,M.B.:Spontaneous recurrence of marihuana effect. Amer.J.Psychiat. 125:384-386, 1968.
- 6)有田秀穂，システム生理学，ドパミン神経系(3)側坐核と情動行動，CLINICALNEUROSCIENCE, 18,626-627, 2000.
- 7)Cheer JF,Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM: Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. J Neurosci. 24:4393-4400, 2004.
- 8)Schlicker E,Kathmann M.: Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. Trends Pharmacol. Sci. 22:565-572, 2001,Review.
- 9)Gardner EL,Vorel SR.: Cannabinoid transmission and reward-related events. Neurobiol Dis.5:502-533, 1998, Review.
- 10)Tanda G, pontieri FE, Di Chiara G.: Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. ract synergistically with Δ^9 -tetrahydrocannabinol to produce marked catalepsy in mice. Neuropharmacol.30:67-71, 1991.
- 11)Hernandez M,Berrendero F,Suarez I,Garcia-Gil L,Cebeira M,Mackie K,Ramos JA,

- Fernandez-Ruiz J. : Cannabinoid CB(1) receptors colocalize with tyrosine hydroxylase in cultured fetal mesencephalic neurons and their activation increase the levels of this enzyme. *Brain Res.*28;857:56-65, 2000.
- 12)Szabo B,Muller T,Koch H. : Effects of cannabinoids on dopamine release in corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J Neurochem.* 73; 1084-1089, 1999.
- 13)Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 22: 565-572, 2001, Review.
- 14)Robbe D,Alonso G,Duchamp F, Bockaert J,Manzoni OJ.: Locallization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus. *Accumbens. J Neurosci.* 21:109-116, 2001.
- 15)Egashira N,Mishima K,katsurabayashi S,Yoshitake T,Matsumoto Y,Ishida J,Yamaguchi M,Iwasaki K,Fujiwara M.: Involvement of 5-hydroxytryptamine neuronal system in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory. *Eur J Pharmacol.*445:221-229, 2002.
- 16) Tzavara ET,Davis RJ,Perry KW,Li X, Salhoff C,Bymaster FP,Witkin JM,Nomikos GG. :The CB1 receptor antagonist SR141716A selectively increases monoaminergic neurotransmission in the medial prefrontal cortex; implications for therapeutic actions. *Br J Pharmacol.*138:544-553, 2003.
- 17)Darmani NA,Janoyan JJ, Kumar N, Crim JL,: Behaviorally active doses of the CB1 receptor antagonist SR141716A increase brain serotonin and dopamine levels and turnover. *Pharmacol Biochem Behav.* 75:777-778, 2003.
- 18) Verrico CD, Jentsch JD,Dazzi L,Roth RH.: Systemic,but not local,administration of cannabinoid CB1 receptor agonists modulate prefrontal cortical acetylcholine efflux in the Rat. *Synapse*, 48; 178-183, 2003.
- 19)Kornhuber J. Weller M,Schoppmeyer K, Riederer P.: Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J. Neural Transm Suppl.*43:91-104.1994, Review.
- 20)Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D.: Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine:a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci.* 17:2921-2927, 1997.
- 21)Adams B, Moghaddam B. : Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally

dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. *J Neurosci.* 18:5545-5554, 1998.

22) Hatip-A l-khati I, Bolukbasi F, Mishima K, Egashira N, Iwasaki K, Fujiwara M.: Role of dopaminergic system in core part of nucleus accumbens in hyperlocomotion and rearing induced by MK-801 in rats: a behavioral and in vivo microdialysis study. *Jpn J Pharmacol.* 87:277-287, 2001.

23) Hatip-A l-khati I, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M.: Microdialysates of amines and metabolites from core nucleus accumbens of freely moving rats are altered by dizocilpine. *Brain Res.* 902:108-118, 2001.

24) Yan QS, Reith ME, Jobe PC, Dailey JW.: Dizocilpine (MK-801) increases not only dopamine but also serotonin and norepinephrine transmissions in the nucleus accumbens as measured by microdialysis in freely moving rats. *Brain Res.* 765:149-158, 1997.

25) Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development, *Psychopharmacology(Berl).* 169:215-233. 2003. Review.