特集 1　Beyond Hypothesis in Psychiatry：仮説からの脱却のために我々ができること

1．ドーパミン機能の多様性を通して統合失調症のドーパミン仮説を再考する

石田　　康*

抄録：中枢ドーパミン（DA）神経の機能異常と関連する疾患には，パーキンソン病，レストレスレッグス症候群，トゥレット症候群，注意欠如多動症（ADHD），覚醒剤その他の物質依存症，精神作用物質使用による精神病その他，統合失調症以外にも数多くの疾患が挙げられる。本稿では，筆者らが過去に手掛けたパーキンソン病，ADHD，物質依存症，統合失調症の症状モデルを用いた基礎研究を紹介し，統合失調症のドーパミン仮説を再考する。これらの DA 関連疾患を概観すると，それぞれの疾患の症状が，DA 活性の高低だけでは規定できない多様なものであることがわかる。この傾向は，取りも直さず DA 神経機能異常と各 DA 関連疾患との疾患特異性の低さを物語っているものと考える。

日本生物学的精神医学会誌 35（1）：2-5, 2024

Key words：dopamine-related disorder, diversity, schizophrenia, dopamine hypothesis, behavioral pharmacology

過去に繰り返し言われてきたことであるが，統合失調症の神経生物学的基盤や病態仮説を議論する際に問題になるのは，統合失調症の異種性・多様性であろう。現在も統合失調症の診断は，患者の主観的内的体験や患者の示す行動変容を基準にしている。ただ，同様の問題は統合失調症に限らず，うつ病や双極性障害をはじめとする多くの精神疾患の研究や診療場面に共通して立ちはだかってきた問題でもある。

中枢ドーパミン（DA）神経と関連する機能は，知覚，認知，報酬，運動，内分泌，その他多岐にわたる。また，中枢 DA 神経の機能異常と関連する疾患には，パーキンソン病，レストレスレッグス症候群，トゥレット症候群，注意欠如多動症（ADHD），覚醒剤その他の物質依存症，精神作用物質使用による精神病，その他統合失調症以外にも数多くの疾患が挙げられる。

本稿では，筆者らが過去に手掛けたパーキンソン病，ADHD，物質依存症，統合失調症の症状モデルを用いた基礎研究を概説し，統合失調症のドーパミン仮説を再考する。

1. パーキンソン病の症状モデル～運動・知覚障害に関連した研究

6-hydroxydopamine（6-OHDA）により両側の腹側被蓋野の DA 神経（中脳辺縁系路）を破壊したラットは，メタンフェタミン投与による移所行動量の増加反応が消退した。このモデルの側坐核に，ラット胎仔中脳 DA 細胞を移植後，メタンフェタミン投与後の移所行動量の増加反応および DA 活性は部分的に回復した[6]。また，片側の内側前脳束への 6-OHDA 注入により，黒質線条体路ほかの DA 神経を破壊したマーモセットでは，破壊反対側の運動・認知障害が生じた。マーモセット胎仔中脳 DA 細胞の尾状核や被殻への移植により，運動機能の障害は一部改善したものの，認知障害の改善はなかった[1, 2]。

パーキンソン病患者の 40 ～ 50％には，感覚異常や疼痛の訴えが認められる[3]。筆者らが作成した片側パーキンソン病モデルラットにおいても，破壊側後肢で疼痛閾値の低下が観察され，破壊側線条体への DA 細胞移植後に改善傾向が認められた（**図 1**）[11]。

Reconsideration of dopamine hypothesis of schizophrenia through diverse dopamine function

＊宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野（〒 889-1692　宮崎市清武町木原 5200）Yasushi Ishida：Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Miyazaki. 5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-city, Miyazaki 889-1692, Japan
【石田　　康　E-mail：ishiday@med.miyazaki-u.ac.jp】

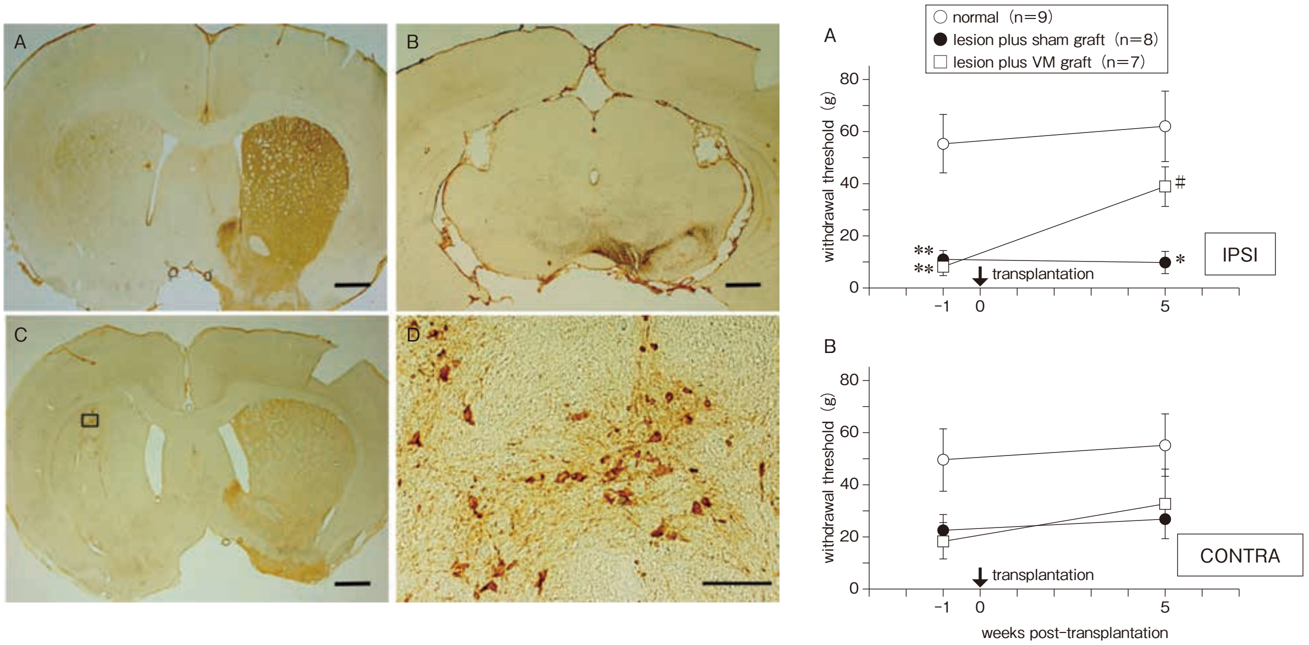

図 1　ドーパミン細胞の線条体への移植により片側パーキンソン病モデルラットの疼痛関連行動が軽減する

顕微鏡写真（図左側。tyrosine hydroxylase 免疫組織化学法）：Scale bars = 1mm（A ～ C），100μm（D）。神経移植前後の疼みの閾値の推移（図右側）：*P < 0.05，**P < 0.01 vs. normal（対照群）；$^{\#}$P < 0.05 vs. lesion plus sham graft（破壊群）。IPSI：破壊―移植側の疼痛閾値（A），CONTRA：破壊反対側の疼痛閾値（B）。（Takeda R, et al：Neurosci Lett, 573：19-23, 2014[11] より引用）

2. ADHD の症状モデル

マウスの免疫応答に必要な因子である主要組織適合遺伝子複合体クラス I（MHCI）の機能が欠損すると，側坐核の D1 受容体が増加し，ADHD 様行動を引き起こした。このマウスにメチルフェニデートを投与すると，D1 受容体を有する神経細胞の異常な活動が抑制され，多動，衝動性，注意障害が改善した[9]。

3. 物質依存症の症状モデル ～報酬系に関連した研究

内側前脳束の脳内自己刺激（ICSS）行動に伴い，ラット内側前頭皮質と側坐核で細胞外 DA 濃度が増加したが，線条体では変化しなかった[10]。ICSS による刺激応答の指標として c-Fos 発現を観察したところ，さまざまな脳部位に加え，脳幹部のセロトニン陽性細胞，ノルアドレナリン陽性細胞，GABA 陽性細胞の活性化が認められた[7]。

4. 統合失調症の症状モデル ～選択的注意に関連した研究

統合失調症患者は，重要でない刺激を無視できず，注意を向けてしまう傾向がある。この注意の障害は，統合失調症の潜在抑制（latent inhibition：LI）の障害と関連する。ラットに生じたメタンフェタミン誘発性の LI 障害は種々の抗精神病薬により改善した。また，ハロペリドールやブロナンセリンによる LI 障害の改善は，側坐核 shell の活性化と関連することが示唆された[8, 12]。

5. ドーパミン仮説の限界

本稿では，これまで筆者らが手掛けてきた中枢 DA 神経に関連した疾患（パーキンソン病，ADHD，物質依存症，統合失調症）の症状モデルに関する知見を紹介した。これらの DA 関連疾患を概観すると，それぞれの疾患の症状が，DA 活性の高低だけでは規定できない多様なものであることがわかる（**図 2**）。この傾向は，取りも直さず DA 神経機能異常と各 DA 関連疾患との疾患特異性の低さを物語っているのではないだろうか。

統合失調症のドーパミン仮説の限界については，D2 受容体阻害剤の陰性症状や認知機能障害に対する効果の乏しさを根拠に語られることが多い。D2 受容体への結合親和性が低いクロザピンが，すべての抗精神病薬のなかでもっとも高い有効性を示している事実も[5]，少なくとも古典的なドーパミン仮説

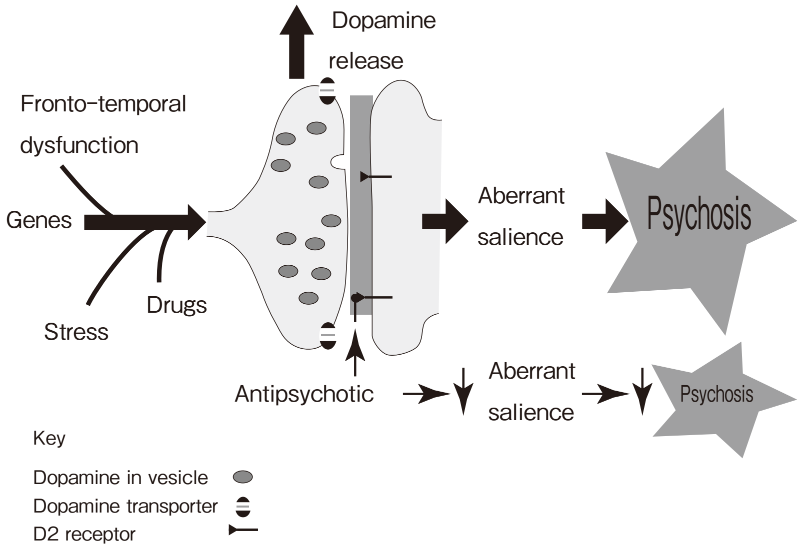

図 3　改訂ドーパミン仮説（第三版）
前頭葉―側頭葉の機能異常，遺伝的要因，ストレス要因，薬物使用歴などの結果亢進した線条体ドーパミン分泌が精神病症状を引き起こす。（Howes OD, et al：Schizophr Bull, 35：549-562, 2009[4] より引用）

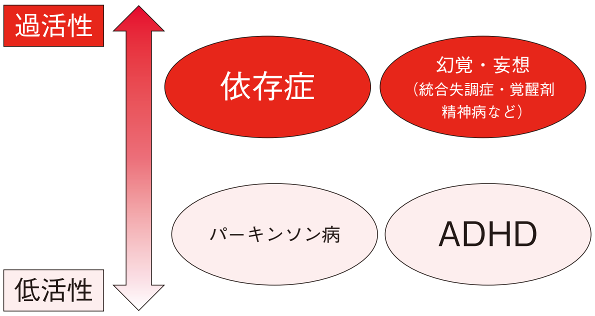

図 2　ドーパミン神経と健康障害
それぞれのドーパミン関連疾患の症状は，ドーパミン活性の高低だけでは規定されず，ドーパミン神経機能異常と各疾患との疾患特異性の低さを表している。

（“統合失調症には DA 伝達の亢進がある”）の限界を際立たせている。2009 年に Howes と Kapur により提唱された改訂ドーパミン仮説（第三版）は，統合失調症というよりは精神病状態の最終共通経路としての DA 神経の機能異常を位置づけた，かなり説得力の高い仮説であった（**図 3**）[4]。しかし，この改訂ドーパミン仮説ですら，前記したドーパミン仮説の限界をクリアできるものではなかった。幻覚や妄想などの陽性症状が活発な時期の“中脳辺縁系の DA 神経伝達の過剰”は，統合失調症の「病因」ではなく「症状」のひとつかもしれない。

言い古されてきたことではあるが，他の精神疾患同様，統合失調症の「仮説」ではなく「定説」を提唱するためには，客観性，信頼性の高いバイオマーカーの発見あるいは特定，そのバイオマーカーによる新たな診断基準の確立が必要であると考える。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文　献

1）Annett LE, Torres EM, Clarke DJ, et al（1997）Survival of nigral grafts within the striatum of marmosets with 6-OHDA lesions depends critically on donor embryo age. Cell Transplant, 6：557-569.

2）Annett LE, Torres EM, Ridley RM, et al（1995）A comparison of the behavioural effects of embryonic nigral grafts in the caudate nucleus and in the putamen of marmosets with unilateral 6-OHDA lesions. Exp Brain Res, 103：355-371.

3）Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al（1986）Pain in Parkinson's disease. Mov Disord, 1：45-49.

4）Howes OD and Kapur S（2009）The dopamine hypothesis of schizophrenia：version III ― the final common pathway. Schizophr Bull, 35：549-562.

5）Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al（2019）Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia：a systematic review and network meta-analysis. Lancet, 394：939-951.

6）Ishida Y, Hashiguchi H, Yamamoto R, et al（1991）Effect of intra-amygdala dopaminergic grafts on

methamphetamine-induced locomotor activity, extracellular dopamine and dopamine metabolite overflow：a comparison with the effect of intra-accumbens grafts. Brain Res, 549：342-345.

7）Ishida Y, Nakamura M, Ebihara K, et al（2001）Immunohistochemical characterisation of Fos-positive cells in brainstem monoaminergic nuclei following intracranial self-stimulation of the medial forebrain bundle in the rat. Eur J Neurosci, 13：1600-1608.

8）Kuramashi A, Abe H, Koganemaru G, et al（2013）Effect of blonanserin on methamphetamine-induced disruption of latent inhibition and c-Fos expression in rats. Neurosci Lett, 549：97-102.

9）Meng HR, Suenaga T, Edamura M, et al（2021）Functional MHCI deficiency induces ADHD-like symptoms with increased dopamine D1 receptor expression. Brain Behav Immun, 97：22-31.

10）Nakahara D, Fuchikami K, Ozaki N, et al（1992）Differential effect of self-stimulation on dopamine release and metabolism in the rat medial frontal cortex, nucleus accumbens and striatum studied by in vivo microdialysis. Brain Res, 574：164-170.

11）Takeda R, Ishida Y, Ebihara K, et al（2014）Intrastriatal grafts of fetal ventral mesencephalon improve allodynia-like withdrawal response to mechanical stimulation in a rat model of Parkinson's disease. Neurosci Lett, 573：19-23.

12）Weiner I and Arad M（2009）Using the pharmacology of latent inhibition to model domains of pathology in schizophrenia and their treatment. Behav Brain Res, 204：369-386.

■ ABSTRACT

Reconsideration of dopamine hypothesis of schizophrenia through diverse dopamine function

Yasushi Ishida

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Diseases associated with functional abnormalities of the central dopamine neurons include Parkinson’s disease, restless legs syndrome, Tourette syndrome, attention-deficit hyperactivity disorder（ADHD）, dependence on stimulants and other substances, and psychosis due to using psychoactive substances. Accordingly, there are many other diseases besides schizophrenia. Here, we review previous animal experiments using symptom models of Parkinson’s disease, ADHD, substance dependence, and schizophrenia, and reconsider the dopamine hypothesis of schizophrenia. An overview of these dopamine-related disorders reveals that the symptoms of each disorder are different and cannot be defined solely by dopamine activity level, which may prove the low disease specificity between dopamine neurons dysfunction and each dopamine-related disorder.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35（1）：2-5, 2024)