

記念講演会

脳におけるドーパミンの研究：過去、現在及び将来

アーヴィド・カールソン博士

イエーテボリ大学名誉教授

人間の脳の神経細胞の数は正確には知られていませんが、100億から1,000億の間にあると概算されています。この数値は、地球上の総人口を越えるものです。各神経細胞は他の数千に及ぶ神経細胞と近接しています。基本的な問題は、神経細胞がお互いどのように伝達しているかということです。1960年までの長い間、脳を研究する研究者の多くは、この伝達は純粋に電氣的なものと考えられていました。このため、細胞膜内の神経繊維を通過する神経インパルスの伝播が電気変化によるのと同様、神経細胞間の信号伝達も電氣的な変化によるものと考えられてきました。この考えは、この数十年で劇的に変わりました。現在では、神経細胞間の信号の伝達は、神経繊維突起から放出され、もう一方の神経細胞までの短い距離を移動する神経伝達物質と呼ばれる化学物質によって行われていると一般に受け入れられています。

1950年代に採り入れられた精神病薬や鎮静剤の効果に関する研究は、このパラダイムシフトに対して決定的に寄与しています。この薬が適用されたのと同じころ、ヨーロッパとアメリカの薬理学者は、2つのカテコールアミンのノルアドレナリンとアドレナリン、インドールアミン・セロトニンが、脳内に少量に数多く、生理学的に高い能動有機塩基が発生することを発見しました。ノルアドレナリンとアドレナリンは、その当時は、身体の末梢組織にある神経伝達物質とホルモンであると知られていました。このため、当時はセロトニンの役割は知られていませんでしたが、この物質は、ヨーロッパやアメリカの科学者により、末梢器官は強力な幻覚剤LSDを中和する可能性があることが発見されて以後、注目を浴びるようになりました。このすぐ後、アメリカの生化学者のバーナード・B・ブローディ博士は、同僚の研究者と共に、脳内及び他の組織内のセロトニンの量は、精神病薬物質リセルピンを投与することにより劇的に減少することを発見しました。これは神経化学と脳機能とのギャップを埋める進歩となりました。

この発見のすぐ後の1955-56年に、私はブローディ研究室で半年の休養期間を過ごしました。その研究室で新しく開発された技術の概要を紹介していただきました。スウェーデンに戻った後、私はニールス・エーク・ヒラーブ博士や同僚と共に、リセルピンはセロトニンの量と同様、ノルアドレナリンやアドレナリンも同様に減少させることを発見しました。さらに、リセルピンの主な作用はセロトニンよりもカテコールアミンにリンクされることを示しました。このようにしてわれわれは、1957年にカテコールアミン前のL-DOPAがリセルピンの作用を示し、L-DOPAによる治療の後、脳内に集まらないため、ノルアドレナリン又はアドレナリンではなくアミンの形成によるものであることを見出し

ました。このアミンはドーパミンになり、当時は弱い作用物質と考えられていましたが、ノルアドレナリンとアドレナリンの生合成の中間生成物であることがわかりました。

さらに、1958-1959年にわれわれは、脳内で前物質より多くのドーパミンが発生し、レセルピン治療により消滅し、脳内で奇妙に分布し脳底神経節に多く集まることを発見しました。これらすべては、ドーパミンは単なる前物質というだけでなく、それ自体が作用を起こしていると考えました。さらに、脳底神経節での現象は運動機能の役割を示唆しています。当時はレセルピンは、患者に対して、致命的で一般的ではない運動機能障害のパーキンソン病とよく似ている症状を誘発する可能性があると考えられていましたので、この症状はドーパミンの不足によるものの可能性があると考えました。数年後、これはオーストリアのオレー・ホーンキヴィッツ博士により、パーキンソン病で亡くなった患者の脳を解析して明らかにされました。この方針に沿って更に研究され、パーキンソン病の治療でL-DOPAやその他のドーパミンが使用されるようになりました。この治療法により、これらの患者の生活の質と寿命を大幅に改善しました。

これらの観察により、われわれは神経液の伝達は神経系だけでなく脳内でも存在することを確信しましたが、最初はこの考えはあまり受け入れられませんでした。しかし、このことは我々のグループにより、ドーパミン及びノルアドレナリン、セロトニンも神経細胞内及び脳内の神経索でも発生し、末梢神経系と同様な神経分布形状を示しています。ここで、ヒラー博士は手法を改善して、これらのアミンが蛍光顕微鏡で組織学的に可視化できる改善法により大きく貢献しました。

我々の研究室で継続して研究し、カテコールアミンと注目のドーパミンが、例えばクロロプロマジンやハロペリドールなどの主な精神病薬の作用に重要な役割をする結論に至りました。これらの治療薬は、カテコールアミンが変化することが分かり、我々はこの作用は、神経伝達分子の融合性により特定のたんぱく質分子を信号伝達する、リセプターと呼ばれる阻止体で引き起こされるフィードバック機構の活性化による作用であると提案しました。この考察は、精神分裂症のドーパミン仮説の基礎を成し、それからは精神分裂症の研究の主要な役割を演じています。

精神分裂症については生理学的見地からも、治療法はなおドーパミン仮説に大きく支配されています。しかし、この仮説はほとんどの部分、薬理学的証拠に留まっています。さらに、精神分裂症のかなり多くの割合は、ドーパミン・リセプター説に反対する人による従来の治療には効果がありません。これは、患者によってドーパミンが効を奏さない、異なる精

精神分裂の形を持っていることを示します。

最近の研究では、脳の機能を高める機構をより深く理解するため、ドパミンと他の神経伝達物質間の相互作用に注目しています。これらの研究は、神経伝達物質の役割を強調し、例えばノルアドレナリンやセロトニン、ガンマーアミノ塩基など他の神経伝達物質も、相互作用に大いに影響を与えているように考えられます。

最近われわれの研究室における死体での研究によると、精神分裂症患者は生化学的に異質なものであることを証明しています。この種々のモノアミン異常のパターンは、二つ又はそれ以上の病気発生機構が存在することを示しています。これらの異常は、主なモノアミンのすべてを包含しています。例えば、我々のグループによって発見されたカテコール代謝産物の新しいクラスの5-S-システイン・カテコール内転の高さは、少なくとも慢性精神分裂で、いわゆる自家中毒が拡大されていることを示します。セロトニン前物質と新陳代謝レベルは、異なるサブグループで増大又は減少され、セロトニンの変性で異常を示します。いくつかのデータは、少なくとも精神分裂患者では、基本的な分布はドパミン系以外の所にあることを示しています。

グルタミン酸塩は不足しているが、精神分裂症のあるケースでは臨床的には有効です。“精神分裂症のグルタミン酸塩仮説”を支持するにはより直接的な証拠が必要です。

ドパミンとその他の神経伝達物質関係に集中する研究は、例年大きく進展し、通常脳の機能と精神及び運動異常を起こす原因となる機構の両者の深い理解に向かっています。これは、言い換えれば有効な治療法に向かって新しい道が拓かれたということです。将来のこの分野の研究は、分子生物を包含する、さまざまな発展した神経生理学、神経化学、薬理学方法論、医療化学、最新画像技術及びこれらのデータ解析用コンピュータ利用による、強力な新しい技法の大いなる発展の恩恵を受けるでしょう。