

## 注意欠陥 / 多動性障害症候モデルとしてのSHRSP / Ezo

北海道大学大学院医学研究科情報薬理学講座神経薬理学分野 富樫広子、上野健一、吉岡充弘  
北海道医療大学薬学部薬理学講座 南 勝  
日本赤十字北海道看護大学基礎科学講座 齋藤秀哉

我々が継代維持するSHRSP (SHRSP / Ezo : 現在F57) は、1979年、故岡本耕造先生から分与されたSHRSP / A<sub>3</sub>系を起源とする。血管性痴呆モデルとして行動学的あるいは神経生化学的検証を進めるなかで、脳出血あるいは脳梗塞に伴った明暗周期からの脱同調などの行動リズム障害や学習記憶障害が発現すること、コリン作動性神経系を中心とした大脳皮質辺縁系における機能不全が認められることを報告してきた<sup>1-3)</sup>。また、これらの変化は、必ずしも、高血圧進展に随伴する2次的なものではないことも明らかとなった。本稿では、高血圧症確立前の幼若期SHRSPが示す行動学的特徴に基づき、注意欠陥 / 多動性障害 (attention-deficit / hyperactivity disorder; AD / HD) 症候モデルという観点から我々が進めている研究を紹介し、SHRSP研究の新たなる展開の可能性を示したい。

### 注意欠陥 / 多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder; AD / HD)

AD / HDは、主に幼児期から学齢期の児童の3 ~ 5%において認められる、不注意、多動性および衝動性を中核症状とし、ときに認知機能障害を伴う、軽度発達障害として位置づけられる精神疾患である(表)<sup>4)</sup>。発症原因は不明であるが、前頭葉機能不全による実行機能障害と考えられており、脳血流の低下、ドパミン作動性あるいはコリン作動性神経機能不全が報告されている。遺伝的素因に加え、性差が認められること、しかも、その差が年々拡大の傾向にあることから、環境ホルモンを含む後天的・環境因子の影響も推測されている。AD / HDの治療法は確立されておらず、塩酸メチルフェニデートを第一選択薬とする対症療法が中心となっている。しかし、塩酸メチルフェニデートは中枢神経刺激薬であり、薬物濫用などの社会的問題も懸念されることから、これに替わる治療薬が求められている。

表 AD / HD児と幼若SHRSP / Ezoとの行動薬理的類似性

臨床所見 (DSM IV-TR) 4) とSHRSP / Ezoの行動学的評価:	
不注意	Y字迷路試験における不注意に基づく短期記憶障害
多動性	オープンフィールド試験における落ち着きのなさ
衝動性	高架式十字迷路試験における低不安状態
薬理的評価:	
低用量メチルフェニデートによる改善効果、ニコチンの有効性	
その他: 男児優勢性	

### SHRSP / Ezoの行動薬理学的特徴

我々は幼若(生後6週齢)SHRSP/Ezoを行動学的に解析することにより、AD / HDモデルとしての妥当性を、AD / HD児との行動薬理的類似性から検証した(表)<sup>5-7)</sup>。SHRSPはY字迷路試験における自発的交替行動の障害、すなわち不注意に基づく短期記憶障害を示す。加えて、著明な自発運動の亢進(多動性、図-1)、さらに衝動性を反映すると考えられる低不安状態を示す。興味深いことは、短期記憶障害は雄特異的に認められること、すなわち、AD / HD児と同様、性差(男児優勢)が認められる点である。AD / HD治療の第一選択薬である塩酸メチルフェニデートは、低用量でこれらAD / HDに類似したSHRSPの行動異常を改善する(図-1)<sup>5, 6)</sup>。さらに、ニコチンなどコリン作動性神経作用薬は、雄性SHRSPにみられる不注意を背景とする短期記憶障害を改善する<sup>7)</sup>。AD / HD患者についても、ニコチン処置が有効であるとの報告があり、この点においてもSHRSPのAD / HDモデルとしての妥当性は支持される。

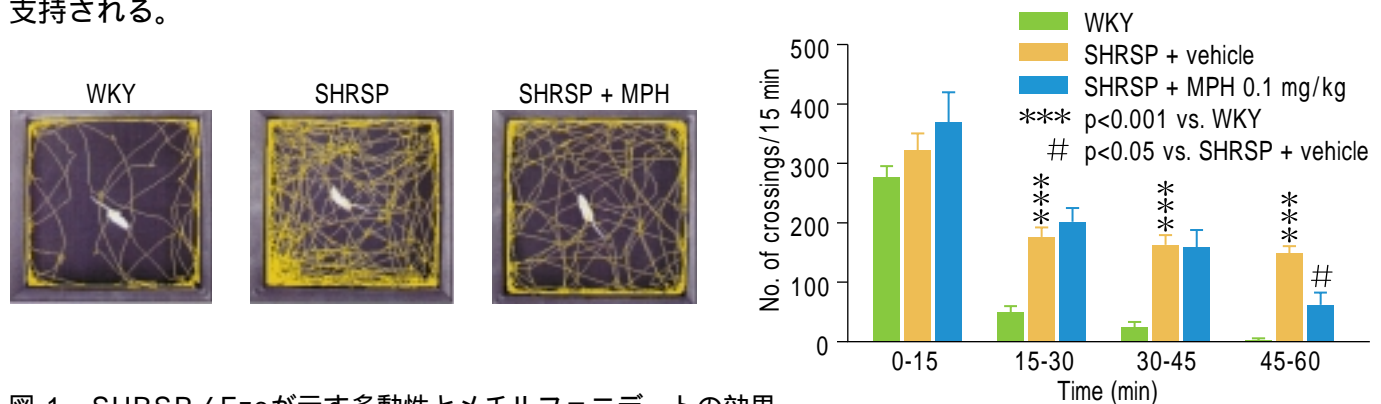


図-1 SHRSP / Ezoが示す多動性とメチルフェニデートの効果

オープンフィールド試験により、水平運動を60分間にわたって計測した。6週齢雄性ラットを使用し、メチルフェニデート(MPH)は試験実施20分前に0.1 mg/kgを腹腔内注射した。左図は、行動解析装置によるオープンフィールド内移動軌跡の実記録例(左よりWKY、vehicle投与SHRSP、MPH投与SHRSP)。右図は15分毎の平均値 ± 標準誤差。

## AD / HDモデルとしての今後の展望

AD / HDモデルとしては、SHRが世界的に汎用されてきた<sup>8)</sup>。しかし、雄優勢は認められず、ときには逆に雌優勢の行動障害を示すこと、メチルフェニデートによる多動性の改善効果は高用量でのみ認められることなど、いくつかの矛盾点がある。一方、SHRおよびSHRSPの高血圧に関連するいくつかの染色体領域が同定され、これらの領域を正常血圧ラットとの間で交換したコンジェニック系の確立が計られている。SHRおよびSHRSPに認められる行動異常に関連する染色体領域が、血圧と

異なった染色体領域に存在するか否かについては明らかではないが、WKY、SHR間の戻し交配により、血圧が高く多動性を有しないWKHT (Wistar-Kyoto hypertensive rats) と、高血圧を発症せずに多動性を示すWKHA (Wistar-Kyoto hyperactive rats) が得られている (図-2)<sup>9)</sup>。我々も、SHRSP / Ezoにみられる行動学的パラメーター (多動性) と血圧とは相関しないことを確認している<sup>5, 6)</sup>。これらの事実は、高血圧と行動異常に関連する遺伝子座が異なることを示唆している。

平成14年度より、バイオサイエンス分野における生物の系統維持保存・活用を目的としたNational Bioresource Project (NBRP) が実施され、SHR に関しても亜系の表現形質を保存する動きがある<sup>10)</sup>。今後、行動表現形質の違いに関しても量的形質遺伝子座 (QTL) の同定が実施され、高血圧の責任遺伝子との違いが明確になれば、行動異常に関わる染色体領域のみをWKY遺伝子に導入したコンジェニック系を作製することにより、高血圧を伴わない、AD / HDの病型<sup>4)</sup> (混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型) に応じたモデル動物の作製が可能になるかもしれない (図-2)。SHR亜系が持つ行動表現形質の違いを明らかにすることは、AD / HDを含む種々の中枢神経疾患の遺伝的素子に迫る可能性を秘めており、脳科学研究にとっても重要な意義を持つものである。

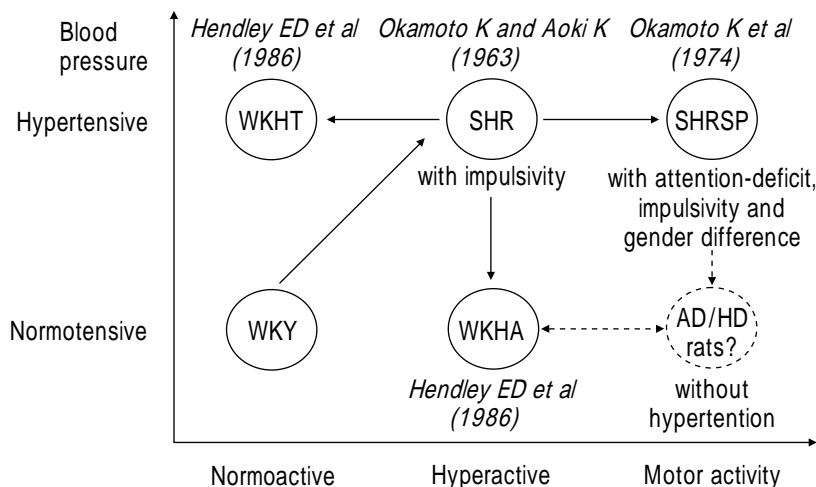


図-2 SHR系ラットにおける血圧とAD / HD様行動との関係 (仮説)  
 WKY : Wistar-Kyoto rats / SHR: Spontaneously hypertensive rats / SHRSP: Stroke-prone SHR / WKHT: Wistar-Kyoto hypertensive rats / WKHA: Wistar-Kyoto hyperactive rats.

### 参考文献

- 1) Minami M *et al.* (1985) *Stroke* 16: 44-48.
- 2) Togashi H *et al.* (1996) *Stroke* 27: 520-526.
- 3) Togashi H *et al.* (1994) *Neurosci Lett* 166: 117-120.
- 4) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) American Psychiatric Association (2000).
- 5) Ueno K-I *et al.* (2002) *Behav Pharmacol* 13: 1-13.
- 6) 上野健一ら (2003) *日本神経精神薬理学雑誌* 23: 47-55.
- 7) Ueno K-I *et al.* (2002) *J Pharmacol Exp Ther* 302: 95-100.
- 8) Wultz B *et al.* (1990) *Behav Neural Biol* 53:88-102.
- 9) Hendley ED *et al.* (1986) *Behav Neur Biol* 45:1-16.
- 10) Nabika T (2003) *SHR News Letter*

## SHR 等疾患モデル共同研究会

事務局  
 〒606-8413 京都市左京区浄土寺下馬場町86番地  
 国際健康ビル2F TEL & FAX : 075-761-2371  
 E-mail:dmcra@kyoto.zaq.ne.jp

生産管理部 責任者 土倉 寛  
 〒433-8114 浜松市葵東3丁目5番1号  
 TEL & FAX : 053-414-0626  
 E-mail:shrtsuchikura@h5.dion.ne.jp