

学 位 論 文 題 名

非定型抗精神病薬の薬理学的特性に関する検討

— ラット脳内 dopamine, serotonin 受容体の in vivo における占有率 —

学位論文内容の要旨

はじめに

clozapine を代表とする一群の抗精神病薬は、錐体外路系の副作用の頻度が少ないなどの特徴をもつことから、chlorpromazine や haloperidol などの定型的抗精神病薬に対し非定型抗精神病薬といわれる。我々は先に、in vitro の実験系において、非定型抗精神病薬は dopamine D-2 受容体に低く、serotonin (5-HT)₂ 受容体に高い親和性を持ち、dopamine D-1 受容体に対する親和性には定型、非定型抗精神病薬を区別するような差異のないことを報告した。一方、in vitro と in vivo とでの薬理学的性質の相違や、作用の部位差を指摘する報告もみられる。本研究では、D-1、D-2、5-HT₂ 各受容体に非可逆的に結合することが知られている N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) を用い、定型、非定型抗精神病薬の in vivo におけるこれらの受容体の占有率を膜標品と切片で測定し、非定型的抗精神病薬の薬理学的特性のより詳細な検討を試みた。

対象と方法

1) 膜標品を用いた受容体結合実験

Wistar 系雄性ラットに、定型的抗精神病薬として chlorpromazine (10mg/kg), haloperidol (1 mg/kg), cis-flupenthixol (1 mg/kg), zotepine (5 mg/kg), 非定型抗精神病薬として clozapine (10mg/kg), fluperlapine (10mg/kg), risperidone (1 mg/kg), setoperone (0.25mg/kg), ORG 5222 (0.25mg/kg), sulpiride (30mg/kg), amperozide (1 mg/kg) を腹腔内投与し、その1時間後 EEDQ (8 mg/kg) を、対照群には、各々同量の溶媒を腹腔内投与した。各抗精神病薬の投与量は、臨床用量を考慮して設定した。EEDQ 投与の24時間後に断頭、各組織を切り出し膜標品を調整、受容体結合実験に供した。D-1、D-2、5-HT₂ 各受容体の標識には [³H] SCH 23390, [³H] spiperone, [³H] ketanserin を用いた。各受容体

結合実験は、Billard ら、Mikuni ら、Stockmeier と Kellar の方法を一部改変して行った。

2) 切片を用いた受容体結合実験

定型的抗精神病薬の chlorpromazine, haloperidol, 非定型抗精神病薬の clozapine, risperidone ならびに EEDQ を膜標品の実験と同量、同様に投与、断頭後、脳を取り出し、厚さ $10\mu\text{m}$ の切片を作成、受容体結合実験に供した。各受容体結合実験は膜標品と同様の標識化合物を用い、切片を標識化合物と 25°C で 1 ないし 2 時間 incubation し、洗浄、乾燥後、 ^3H 感受性フィルムに感光させ、現像したフィルム上の線条体、側坐核の D-1、D-2 受容体数、黒質の D-1 受容体数、前頭葉皮質の 5-HT_2 受容体数を画像解析装置により定量的に解析した。

3) 受容体占有率の算出ならびに統計学的解析

前処置した抗精神病薬が結合した受容体は EEDQ による不活化を免れることになり、この部分を定量、EEDQ 投与により減少した受容体数に対する割合を受容体占有率とし、次の式により算出した；受容体占有率 (%) = (薬物前処置群 - EEDQ 群) \div (薬物単独群 - EEDQ 群) $\times 100$ 。統計学的解析には、分散分析を用い、Duncan の方法による多重比較を行った。

結 果

1) 膜標品を用いた受容体結合実験

EEDQ 投与により D-1、D-2、 5-HT_2 各受容体数は、いずれも対照群の約 20% まで減少した。chlorpromazine 前処置は、D-2 受容体数の減少を対照群の 73%、 5-HT_2 受容体数の減少を 56% まで抑止したが、D-1 受容体数の減少は抑止しなかった。zotepine の前処置もほぼ同様の傾向を示した。haloperidol 前処置により、D-2 受容体数の減少のみが対照群の 93% まで抑止された。cis-flupenthixol 前処置による D-1、D-2、 5-HT_2 各受容体数減少の抑止は、それぞれ対照群の 44%、72%、39% までであった。一方、clozapine, risperidone, setoperone, fluperlapine の前処置は、EEDQ による 5-HT_2 受容体数の減少をそれぞれ対照群の 52%、90%、78%、49% まで抑止したが、D-2 受容体数の減少には有意な抑止がみられなかった。ORG 5222 は 5-HT_2 受容体数の減少を対照群の 67%、D-2 受容体数の減少を 60% まで抑止した。いずれの薬物も D-1 受容体には影響しなかった。sulpiride と amperozide は、D-1、D-2、 5-HT_2 いずれの受容体数の減少も有意に抑止しなかった。

2) 切片を用いた受容体結合実験

chlorpromazine ならびに haloperidol の前処置は、線条体、側坐核での EEDQ による D-2 受容体数の減少を、対照群の 38%、36%、ならびに 53%、35% まで抑止したが、前頭葉皮質の

5-HT₂受容体数、線条体、側坐核、黒質のD-1受容体数の減少には有意な影響を示さなかった。clozapine 前処置は、D-2受容体数の減少には影響せず、前頭葉皮質の5-HT₂受容体数の減少が対照群の83%まで抑止された。D-1受容体数については黒質でのみ対照群の47%まで抑止された。risperidone の前処置により、D-2受容体数の減少に若干の抑止傾向がみられたが、前頭葉皮質の5-HT₂受容体数は対照群の82%まで抑止された。D-1受容体には影響しなかった。

考 察

検討した全ての定型的抗精神病薬は、in vivo において高いD-2受容体占有率を示し、D-1、5-HT₂両受容体の占有率には一定の傾向は認められなかった。一方、clozapine, fluperlapine, risperidone, setoperone, ORG 5222などの一群の非定型抗精神病薬は、高い5-HT₂受容体占有率と、より低値のD-2受容体占有率により特徴づけられることが明らかになった。部位差に関しては、D-1、D-2いずれの受容体についても、辺縁系と黒質・線条体系とにおいて、定型的抗精神病薬と非定型抗精神病薬とを区別する明確な占有率の相違は認められなかったが、方法論的問題も含めさらに検討する必要があると思われる。

抗精神病薬による錐体外路症状とそのD-2受容体阻害能との間に強い相関があることが知られており、非定型抗精神病薬の低いD-2受容体占有率が、錐体外路症状の生じにくさの一因と思われる。また、haloperidol などによる錐体外路症状が選択的5-HT₂受容体遮断薬の併用により減弱すること、実験動物における抗精神病薬惹起性カタレプシーが、5-HT合成阻害薬や5-HT₂受容体遮断薬の前処置により減弱することなども報告されていることから、一群の非定型抗精神病薬にみられる高い5-HT₂受容体占有率も、錐体外路系の副作用が少ないことに深く関与していると考えられる。

以上から、非定型抗精神病薬の中には、強い抗5-HT₂作用と相対的に弱い抗D-2作用をもつ一群の薬物があり、このような薬理学的特性が錐体外路症状が少ないなどの臨床的な特徴と関連していることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 山 下 格
副 査 教 授 斎 藤 秀 哉
副 査 教 授 本 間 研 一

clozapine に代表される一群の抗精神病薬は、錐体外路系の副作用の頻度が少ないなどの特徴をもつことから、chlorpromazine などの定型的抗精神病薬に対し非定型抗精神病薬と呼ばれる。我々はこれまで *in vitro* において、非定型抗精神病薬は dopamine D-2 受容体に低く、serotonin (5-HT)₂ 受容体に高い親和性をもち、dopamine D-1 受容体に対する親和性には両者を区別する差異のないことを報告してきた。一方、*in vitro* と *in vivo* とにおける薬理学的性質の相違や、作用の部位差を指摘する報告もみられる。そこで本研究では、D-1、D-2、5-HT₂ 各受容体に非可逆的に結合する N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ) を利用して、定型、非定型抗精神病薬の *in vivo* におけるこれらの受容体の占有率をラット脳膜標品と切片で測定し、非定型抗精神病薬の薬理学的特性について検討した。

Wistar 系雄性ラットに、定型的抗精神病薬として chlorpromazine (10mg/kg), haloperidol (1 mg/kg), cis-flupenthixol (1 mg/kg), zotepine (5 mg/kg)、非定型抗精神病薬として clozapine (10mg/kg), fluperlapine (10mg/kg), risperidone (1 mg/kg), setoperone (0.25mg/kg), ORG 5222 (0.25mg/kg), sulpiride (30mg/kg), amperozide (1 mg/kg) を腹腔内投与、1 時間後に EEDQ (8 mg/kg) を腹腔内投与、24 時間後に断頭、線条体と前頭葉皮質を取り出し、膜標品を調整、受容体結合実験に供した。切片を用いた受容体結合実験は膜標品と同様の方法で chlorpromazine, haloperidol, clozapine, risperidone を投与、断頭、脳を取り出し切片を作成、受容体結合実験に供した。D-1、D-2、5-HT₂ 各受容体の標識には各々 [³H] SCH 23390, [³H] spiperone, [³H] ketanserin を用いた。切片の実験では定量的オートラジオグラフィ法を用い画像解析装置により定量した。

検討した全ての抗精神病薬は、*in vivo* において高い D-2 受容体占有率を示し、D-1、5-HT₂ 両受容体の占有率には一定の傾向は認められなかった。一方、clozapine, fluperlapine, risperidone, setoperone, ORG 5222 などの一群の非定型抗精神病薬は、高い 5-HT₂ 受容体占有率となり低値の D-2 受容体占有率により特徴づけられることが明らかとなった。部位差に関しては、D-1、D-2 いずれの受容体についても、中脳辺縁系と黒質線条体系とにおいて、定型、

非定型抗精神病薬を区別する明確な占有率の相違は認められなかったが、方法論的問題も含めさらに検討する必要があると思われた。

抗精神病薬による錐体外路症状とD-2受容体阻害能との間に強い相関があることが知られており、非定型抗精神病薬の低いD-2受容体占有率が、錐体外路症状の生じにくさの一因と思われる。一方、haloperidolなどによる錐体外路症状が選択的5-HT₂受容体遮断薬の併用により減弱すること、実験動物における抗精神病薬惹起性カタレプシーが5-HT合成阻害薬や5-HT₂受容体遮断薬の前処置により減弱することが報告されていることから、一群の非定型抗精神病薬に見られる高い5-HT₂受容体占有率も、錐体外路系の副作用が少ないことに深く関与していると考えられる。

以上の発表に際し各教授より質問を受け回答した。斎藤秀哉教授：(1)有意差の検定の個数はいくつか。－3から4である。(2)5-HT₂受容体占有率の膜標品と切片における結果の相違の原因は何か。－切片の場合の洗浄や解析など方法論的問題によると考えている。(3)各抗精神病薬はこの用量でカタレプシーを出現させるか。－定型的抗精神病薬では観察される。本間研一教授：(1)受容体占有率の算出式での薬物前処置群と薬物単独群の意味は何か。－薬物を前処置した後EEDQを投与した群と薬物のみを投与しEEDQは投与していない群のことである。(2)EEDQはdopamineのtransporterにも結合するのか。－我々の知る限りは報告されていない。(3)全て薬物前処置の1時間後にEEDQを投与しているが、各薬物により半減期が異なり一概に比較できないのではないかと。－確かに半減期は異なるが、一部の薬物に関しては30分から4時間までの時間を検討し差のないことを確認した。(4)EEDQの代謝は速いのか。抗精神病薬が解離した後血液中のEEDQが受容体に再び結合することはないのか。－再結合の可能性は否定できないが、血清中には投与後30分で検出限界以下になると報告されている。菅野盛夫教授：(1)EEDQはantagonistとして結合するのか。－そう報告されている。(2)EEDQは行動上どのような変化がみられるか。－主にカタレプシーなどの行動が観察される。(3)定型的抗精神病薬と非定型抗精神病薬との臨床的な効果に相違があるのか。－非定型抗精神病薬の中には精神分裂病の難治例やいわゆる陰性症状に対する有効性が報告されているものもあるが、臨床治験の段階のものが多く今後の検討が必要と思われる。

本研究は、各種の定型および非定型抗精神病薬のdopamineとserotonin受容体の占有率をin vivoで測定し、両者の差異を明らかにしたもので、抗精神病薬の薬理の解明と臨床的応用に示唆するところが大きく、博士の学位に値するものと判定された。