

学 位 論 文 題 名

新規中枢神経作用薬 MCI-225の注意および学習、記憶に
対する作用ならびにその作用機序に関する研究

学位論文内容の要旨

新規化合物MCI-225、[4-(2-fluorophenyl)-6-methyl-2-(1-piperazinyl) thieno[2,3-d]pyrimidine monohydrate hydrochloride] の注意および学習、記憶に対する作用ならびにその作用機序についてラット、スナネズミおよびネコを用いて検討し、以下の結果を得た。

1. 背側 noradrenaline (NA) 束の破壊により脳内 NA系を障害したラットでは学習の消去が遅れ、これは選択的注意の障害に基づくと解釈されている。MCI-225 経口投与 (10 および 30 mg/kg) は、神経毒6-hydroxydopamine 微量注入 (8 μ g) により両側の背側 NA束を破壊したラットにおける走路課題の消去の遅れを用量依存的に抑制した。対照薬として検討したデシプラミン (30 mg/kg) も抑制作用を示したが、タクリン (1 および 3 mg/kg) は作用を示さなかった。

2. NA作動性神経選択的な神経毒である N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromo-benzylamine の腹腔内投与 (50 mg/kg) により脳内NA系を選択的に障害したスナネズミでは、オープンフィールド内の新奇物への探索行動の回数が減少した。MCI-225 経口投与 (1 ～ 10 mg/kg) はこの行動回数の減少作用を抑制した。デシプラミン (3 mg/kg) でも抑制効果が見られたが、タクリン (0.1 ～ 3 mg/kg) は作用が見られなかった。

3. 前脳基底部 (basal forebrain: BF) 破壊により大脳皮質へ投射する acetylcholine (ACh) 作動性神経を障害すると大脳皮質 choline acetyltransferase (ChAT) 活性及び局所脳グルコース利用率 (local cerebral glucose utilization: LCGU) の低下を伴う学習障害が生じる。

MCI-225連続経口投与は、両側BF破壊ラットにおける受動性回避反応の保持およびLCGUの低下を改善したが(それぞれ0.3と1 mg/kg、および1 mg/kg)、ChAT活性の低下には影響しなかった。タクリン(0.3 mg/kg)は保持の低下を改善したが、ChAT活性およびLCGUの低下には作用しなかった。

4. スコポラミン腹腔内投与(0.5 mg/kg)によるラット水迷路課題の獲得障害をMCI-225 経口投与(1～10 mg/kg)は改善した。タクリン(0.1～3 mg/kg)は改善傾向を示した。

5. 視覚刺激の動きに対する追跡眼球運動は注意力の水準をよく反映する。ネコの三叉神経前橋部離断標本における視覚刺激呈示時の追跡眼球運動をMCI-225 静脈内投与(1および3 mg/kg)は用量依存的に亢進させたが、自発性の眼球運動、大脳皮質脳波に対してほとんど作用を示さなかった。タクリン(0.3 mg/kg)は追跡眼球運動の亢進、自発性眼球運動の増加傾向、覚醒水準の上昇傾向を示した。デシプラミン(3 mg/kg)は覚醒水準を低下させる傾向を示し、眼球運動には影響しなかった。

6. MCI-225 経口投与(1～30 mg/kg)はラットの一般行動および自発運動量に対して影響を及ぼさず、30 mg/kgは自発脳波の覚醒水準を軽度上昇させた。MCI-225はserotonin (5-HT)₃受容体阻害作用を反映するラットのvon-Bezold Jarisch 反射を抑制し、その50%抑制量は経口投与で42 mg/kgであった。

7. MCI-225はラット脳シナプトソームにおけるNA、5-HTの再取り込みを阻害し、再取り込みを50%抑制する濃度はそれぞれ 1.8×10^{-8} Mおよび 1.7×10^{-6} Mであった。またMCI-225(10^{-7} ～ 10^{-5} M)はラット脳のChAT活性、acetylcholinesterase 活性および高親和性コリン取り込みに影響しなかった。

8. MCI-225は各種神経伝達物質の受容体のうち、ラットの脳においてAChおよびNAの放出を促進性に修飾するとされる5-HT₃受容体に高い親和性を示し、その特異的

結合を50% 抑制する濃度は 8.1×10^{-8} Mであった。

9. 以上の結果からMCI-225 は動物の行動や脳波に影響しない用量において中枢 NA 系または ACh 系障害動物における行動の変化を回復させることが明らかにされ、本化合物が注意および学習、記憶の障害を改善する可能性が示唆された。またMCI-225 は NA 系、ACh 系を障害していない三叉神経前橋部離断標本においても注意力を亢進させる可能性が示された。これらの作用機序として、本化合物が有するNA の再取り込み阻害作用と5-HT₃ 受容体阻害作用に基づく中枢 NA 系機能の亢進、ならびに5-HT₃受容体阻害に基づく中枢 ACh 系機能の回復の関与について考察した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	菅野	富夫
副査	教授	中里	幸和
副査	教授	斉藤	昌之
副査	助教授	葉原	芳昭

学位論文題名

新規中枢神経作用薬 MCI-225の注意および学習、記憶に対する作用ならびにその作用機序に関する研究

申請者は、新規化合物 MCI-225、[4-(2-fluorophenyl)-6-methyl-2(1-piperazinyl) thieno [2,3-d]pyrimidine monohydrate hydrochloride]の注意及び学習、記憶に対する作用ならびにその作用機序について、ラット、スナネズミおよびネコを用いて検討し、以下の結果を得た。

背側ノルアドレナリン束(DNB)の破壊により脳内ノルアドレナリン(NA)系を障害したラットでは学習の消去が遅れた。MCI-225 (10 および 30mg/kg, 経口投与)は、両側 DNB を破壊したラットにおける走路課題の消去の遅れを用量依存的に抑制した。前脳基底部(BF)破壊により大脳皮質へ投射するアセチルコリン(ACh)系を障害すると大脳皮質コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT)活性及び局所脳グルコース利用率 (LCGU)の低下を伴う学習障害が生じる。MCI-225連続投与は、両側BF破壊ラットにおける受動性回避反応の保持およびLCGUの低下を改善したが、ChAT活性の低下には影響しなかった。視覚刺激の動きに対する追跡眼球運動は注意力の水準をよく反映する。ネコの三叉神経前橋部離断標本における視覚刺激呈示時の眼球追跡運動をMCI-225 (1および3 mg/kg, 静脈内投与)は用量依存的に亢進させたが、自発性の眼球運動、大脳皮質脳波に対してほとんど作用を示さなかった。MCI-225 (1 ~ 30 mg/kg, 経口投与)はラットの一般行動および自発運動量に対して影響を及ぼさず、30 mg/kg, 経口投与は自発脳波の覚醒水準を軽度上昇させた。MCI-225はセロトニン3型受容体阻害作用を反映するラットのvon-Bezold Jarisch反射を抑制した。MCI-225はラット脳シナプトソームにおけるNAとセロトニンの再取り込みを阻害した。MCI-225は各種神経伝達物質の受容体のうち、ラットの脳においてAChおよびノルアドレナリンの放出を促進性に修飾するとされるセロトニン3型受容体に高い親和性を示した。

以上の結果からMCI-225は動物の行動や脳波に影響しない用量において中枢NA系またはACh系障害動物における行動の変化を回復させることが明らかにされ、本化合物が注意および学習、記憶の障害を改善する可能性が示唆された。これらの作用機序として、本化合物が有するNAの再取り込み阻害作用とセロトニン3型受容体阻害作用に基づく中枢NA系機能の亢進、ならびにセロトニン3型受容体阻害に基づく中枢ACh系機能の回復の関与を示唆した。

以上の研究は、新しい中枢神経作用薬の作用とその機序について新知見を提供するものであり、委員一同は江口淳一氏が博士(獣医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。