

博士（医学）石金朋人

学位論文題名

ラット線条体におけるハロペリドール誘発性ドパミンD₂受容体up-regulationに対するセロトニン系薬物の影響

学位論文内容の要旨

これまで、haloperidolやchlorpromazineなどの定型（古典的）抗精神病薬は、精神分裂病患者の治療において中心的役割を果たしてきた。その抗精神病効果は主に中枢神経系のドパミン(D₂)受容体遮断作用によると考えられてきたが、同時に黒質一線条体系のD₂受容体が持続的に遮断されることによって、しばしばパーキンソン症状や遅発性ジスキネジアなどの錐体外路系副作用が引き起こされる。しかし、clozapineに代表される非定型抗精神病薬は、ヒトにおける錐体外路症状が少なく、ラットにおいても錐体外路症状のモデルといわれるカタレプシーの惹起作用が弱いことを特徴とする。特に、clozapineが、ヒトにおける定型抗精神病薬の難治性副作用である遅発性ジスキネジアをほとんど起こさない点は注目に値する。遅発性ジスキネジアの発現機序としては、黒質一線条体系のD₂受容体up-regulationが関係すると考えられているが、神経薬理学的研究においても、clozapineの慢性投与では線条体のD₂受容体up-regulationが起こらないと報告されている。

非定型抗精神病薬の薬理特性に関してはこれまで多くの研究がなされ、その抗コリン作用の強さ・D₁受容体阻害作用・5-HT_{1A}受容体刺激作用や5-HT₂受容体阻害作用などが副作用の少なさに寄与するのではないかという様々な報告がされている。しかし、相反する報告も多く、その「非定型性」のメカニズムはいまだに明らかにはっていない。

本研究では、clozapineを含む一群の非定型抗精神病薬は5-HT₂受容体に対する親和性が高く、D₂受容体に対する親和性がより低いという特徴を持つことに注目し、この特性が非定型抗精神病薬の「非定型性」に深く関与している可能性を考えて、定型抗精神病薬の代表であるhaloperidolと5-HT系薬物の慢性併用投与によるラット線条体D₂受容体数の変化を測定し、D₂受容体up-regulationに対する5-HT系の影響を検討した。さらに、D₂、5-HT₂両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-dihydro-quinoline(EEDQ)を用いて、in vivoにおける非定型抗精神病薬ならびにhaloperidol、5-HT系薬剤組み合わせ時のD₂、5-HT_{2A}両受容体に対する占有率を[³H]spiperone、[³H]ketanserinをそれぞれ標識化合物として用いて測定し、そのプロフィールを定型抗精神病薬のそれと比較し検討を加えた。

薬物慢性併用投与(3週間)によるラット線条体D₂受容体数の変化をみた実験では、定型抗精神病薬のhaloperidol(0.1, 0.5mg/kg)およびchlorpromazine(10mg/kg)の慢性投与は、ラット線条体のD₂受容体数を対照群に比して有意に増加させたが、非定型抗精神病薬であるclozapine(10mg/kg)およびORG5222(0.25mg/kg)では有意な変化はみられなかった。

5-HT₂受容体刺激薬MK212(2.5mg/kg)や選択的5-HT再取り込み阻害薬citalopram(10mg/kg)の慢性投与は、単独ではD₂受容体数に影響を与えるなかつたが、haloperidol(0.1mg/kg)と併用

した場合、haloperidolによって引き起こされるD₂受容体の増加をさらに有意に増強した。5-HT_{2A/2C}受容体阻害薬ritanserin(1mg/kg)の慢性投与はそれ自体ではD₂受容体数に影響を与えるが、haloperidol 0.5mg/kgとの併用投与でも、haloperidolによるD₂受容体数の増加に影響を与えたかった。しかし、haloperidol 0.1mg/kgとの併用投与ではD₂受容体up-regulationを有意に抑制した。

5-HT_{1A}受容体刺激薬8-OH-DPAT 0.1mg/kgの慢性併用投与は、haloperidol 0.1mg/kgによって起こるD₂受容体のup-regulationに影響を与えたかった。

一方、薬物急性投与による*in vivo*におけるD₂、5-HT_{2A}両受容体に対する占有率を測定した実験では、5-HT_{2A/2C}受容体阻害薬ritanserin 1mg/kgをhaloperidol 0.5mg/kgと併用投与した場合は、5-HT_{2A}受容体75.6%、D₂受容体73.6%といずれの受容体に対しても高い占有率を示した。しかし、同用量のritanserinをhaloperidol 0.1mg/kgと併用投与した場合は、5-HT_{2A}受容体に対する占有率は69.8%と高値であったのに対し、D₂受容体に対する占有率は45.1%と比較的低かった。これはD₂受容体に対する占有率が5-HT_{2A}に対するものよりも明らかに低いという点で、非定型抗精神病薬であるclozapineやORG5222における各受容体占有率の結果(それぞれ50.5% : 10.9%, 83.7% : 43.8% | 5-HT_{2A} : D₂)と類似していた。haloperidol (0.1, 0.5mg/kg) 単独投与によるD₂受容体の占有率は、それぞれ44.3%、68.0%であり、ritanserinを併用投与した場合と差は認められなかった。

以上の結果より、代表的な定型抗精神病薬であるhaloperidolとchlorpromazineの慢性投与でD₂受容体up-regulationが起こることが確認された。一方、非定型抗精神病薬であるclozapineの慢性投与はラット線条体におけるD₂受容体数の増加を起こさないことが確認されるとともに、非定型抗精神病薬候補薬であるORG5222もまたこの特徴を持つことが明らかになった。

また、5-HT₂受容体刺激薬や5-HT再取り込み阻害薬の投与によって5-HT機能を促進すると、haloperidol誘発性のD₂受容体up-regulationが増強され、反対に、5-HT_{2A/2C}受容体阻害薬によって5-HT機能を抑制すると、up-regulationは減弱することが明らかにされた。しかし、この減弱はhaloperidolを0.1mg/kgの用量でritanserin 1mg/kgと併用した時にだけみられ、0.5mg/kgの併用ではみられなかった。この際の*in vivo*における受容体の占有率はritanserin 1mg/kgとhaloperidol 0.1mg/kgの併用投与では、5-HT_{2A}受容体の占有率がD₂受容体に比較して明らかに高く、clozapineやORG5222などの非定型抗精神病薬に類似しており、haloperidol 0.5mg/kgとの併用投与では両者に対して同等に高い占有率を示し、定型抗精神病薬であるchlorpromazineに類似しているといえる。この結果は、5-HT_{2A}受容体の遮断がD₂受容体の遮断より十分強い場合にのみD₂受容体のup-regulationが抑制されるということを示唆している。

今回の結果から導き出される一つの仮説として、5-HT_{2A}受容体の遮断が縫線核に働くことでドパミン神経系に影響を及ぼし、錐体外路症状の発現を抑制していることが考えられる。ドパミン神経系が背側縫線核からの5-HT系によって抑制的な調節を受けていることを示唆する報告やドパミン受容体刺激がhaloperidolによって起こるD₂受容体の増加を抑制したという報告などから考えると、5-HT_{2A}受容体遮断薬によって起こったドパミン系の機能促進がD₂受容体のup-regulationを抑制するという機序が考えられる。

一方、本研究では、5-HT_{1A}受容体刺激薬8-OH-DPATの併用によってはhaloperidolによるD₂受容体up-regulationは有意に抑制されなかった。この理由は本研究では明らかにできなかったが、autoreceptorを介する機序であるため、ドパミン系に対する脱抑制が弱くD₂受容体遮断作用にマスクされやすい可能性や、他の神経伝達物質を介するため、5-HT_{2A}受容体遮断薬とは異なるメカニズムが働く可能性も想定される。今後、さらに検討が必要と思われる。

本研究からは、5-HT_{2A}受容体遮断能がD₂受容体に対する遮断よりも十分強い場合には、慢性投与におけるD₂受容体のup-regulationが抑制されるという結果が得られた。この所見は、一群の非定型抗精神病薬はD₂受容体遮断能に比して相対的に強い抗5-HT_{2A}作用を持つことで特徴づけられるというこれまでの報告をさらに支持するものである。今後、5-HT_{2A}受容体の遮断能がD₂受容体のそれよりどの程度強ければD₂受容体up-regulationは抑制されるのか、換言すれば、D₂受容体の占有率がどの程度以上になると5-HT_{2A}受容体の遮断による抑制が効かなくなるのかという点について検討を進めることで、非定型抗精神病薬の用量設定などの臨床上の問題を解決することができる期待される。

学位論文審査の要旨

主査教授 小山 司
副査教授 菅野 盛夫
副査教授 吉岡 充弘

学位論文題名

ラット線条体におけるハロペリドール誘発性ドパミンD₂受容体up-regulationに対するセロトニン系薬物の影響

Clozapineに代表される非定型抗精神病薬は、ヒトにおける錐体外路症状が少なく、ラットにおいてもカタレプシーの惹起作用が弱いことを特徴とするが、その「非定型性」のメカニズムはいまだに明らかにはなっていない。そこで、本研究では、clozapineを含む一群の非定型抗精神病薬は5-HT_{2A}受容体に対する親和性が高く、D₂受容体に対する親和性がより低いという特徴を持つことに注目し、この特性が非定型抗精神病薬の「非定型性」に深く関与している可能性を考えて、定型抗精神病薬の代表であるhaloperidolと5-HT系薬物の慢性併用投与によるラット線条体D₂受容体数の変化を測定し、D₂受容体up-regulationに対する5-HT系の影響を検討した。さらに、D₂、5-HT_{2A}両受容体に非可逆的に結合するN-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydro-quinoline(EEDQ)を用いて、*in vivo*における非定型抗精神病薬ならびにhaloperidol、5-HT系薬剤組み合わせ時のD₂、5-HT_{2A}両受容体に対する占有率を [³H]spiperone、[³H]ketanserinをそれぞれ標識化合物として用いて測定し、そのプロフィールを定型抗精神病薬のそれと比較し検討を加えた。

薬物慢性併用投与(3週間)によるラット線条体D₂受容体数の変化をみた実験では、定型抗精神病薬のhaloperidol(0.1, 0.5mg/kg)およびchlorpromazine (10mg/kg)の慢性投与は、ラット線条体のD₂受容体数を対照群に比して有意に増加させたが、非定型抗精神病薬であるclozapine(10mg/kg)およびORG5222(0.25mg/kg)では有意な変化はみられなかった。5-HT₂受容体刺激薬MK212(2.5mg/kg)や選択的5-HT再取り込み阻害薬citalopram (10mg/kg)の慢性投与は、単独ではD₂受容体数に影響を与えたかったが、haloperidol (0.1mg/kg)と併用した場合、haloperidolによって引き起こされるD₂受容体の増加をさらに有意に増強した。5-HT_{2A/2C}受容体阻害薬ritanserin(1mg/kg)の慢性投与はそれ自体ではD₂受容体数に影響を与えず、haloperidol 0.5mg/kgとの併用投与でも、haloperidolによるD₂受容体数の増加に影響を与えたかった。しかし、haloperidol 0.1mg/kgとの併用投与ではD₂受容体up-regulationを有意に抑制した。このことから、5-HT₂受容体刺激薬や5-HT再取り込み阻害薬の投与によって5-HT機能を促進すると、haloperidol誘発性のD₂受容体up-regulationが増強され、反対に、5-HT_{2A/2C}受容体阻害薬によって5-HT機能を抑制すると、up-regulationは減弱することが明らかにされた。

5-HT_{1A}受容体刺激薬8-OH-DPAT 0.1 mg/kgの慢性併用投与は、haloperidol 0.1 mg/kgによって起こるD₂受容体のup-regulationに影響を与えたかった。

一方、薬物急性投与による*in vivo*におけるD₂、5-HT_{2A}両受容体に対する占有率を測定した実験では、5-HT_{2A/2C}受容体阻害薬ritanserin 1mg/kgをhaloperidol 0.5mg/kgと併用投与した場合は、5-HT_{2A}受容体75.6%、D₂受容体73.6%といずれの受容体に対しても高い占有率を示した。しかし、同用量のritanserinをhaloperidol 0.1 mg/kgと併用投与した場合は、5-HT_{2A}受容体に対する占有率は69.8%と高値であったのに対し、D₂受容体に対する占有率は45.1%と比較的低かった。これはD₂受容体に対する占有率が5-HT_{2A}に対するものよりも明らかに低いという点で、非定型抗精神病薬であるclozapineやORG5222における各受容体占有率の結果(それぞれ50.5% : 10.9%, 83.7% : 43.8% | 5-HT_{2A} : D₂)と類似していた。haloperidol (0.1, 0.5mg/kg) 単独投与によるD₂受容体の占有率は、それぞれ44.3%、68.0%であり、ritanserinを併用投与した場合と差は認められなかった。

この結果は、5-HT_{2A}受容体の遮断がD₂受容体の遮断より十分強い場合にのみD₂受容体のup-regulationが抑制されるということを示唆している。

これらの結果から導き出される仮説として、5-HT_{2A}受容体の遮断がドパミン神経系に影響を及ぼし、錐体外路症状の発現を抑制していることが考えられる。ドパミン神経系が背側縫線核からの5-HT系によって抑制的な調節を受けていることを示唆する報告やドパミン受容体刺激がhaloperidolによって起こるD₂受容体の増加を抑制したという報告などから考えると、5-HT_{2A}受容体遮断薬によって起こったドパミン系の機能促進がD₂受容体のup-regulationを抑制するという機序が考えられる。

本研究からは、5-HT_{2A}受容体遮断能がD₂受容体に対する遮断よりも十分強い場合には、慢性投与におけるD₂受容体のup-regulationが抑制されるという結果が得られたが、この所見は、一群の非定型抗精神病薬はD₂受容体遮断能に比して相対的に強い抗5-HT_{2A}作用を持つことで特徴づけられるというこれまでの報告をさらに支持するものである。

以上の発表に際し、質問を受け解答した。吉岡充弘教授。(1) 抗D₂作用は抗精神病薬に必要な作用か?—抗幻覚妄想作用には必要と思われ、抗5-HT₂作用もあわせてもつことがよりよいと思われる。(2) D₂受容体と5-HT₂受容体占有率の比率を測定することは臨床上有用か?—PETなどによって両受容体の比率を測定することは可能で、有用性は高い。菅野盛夫教授。(1) 薬物の用量設定はどのようにしたか?—臨床用量に準じて設定した。(2) 慢性投与時のbehaviorの変化は?—評価していないので確かなことは言えない。(3) プロラクチン上昇がないこととD₂ up-regulationがないことの関係は?—ないと思われる。(4) D₂ up-regulationが起こる機序と5-HT₂阻害がそれを抑制する機序?—慢性的なドパミンのブロックによってup-regulationがおこり、5-HT系のドパミン系に対する抑制を阻害することでD₂ up-regulationが抑制される。(5) D₂受容体のmRNAレベルでの変化の報告や5-HT系がDA系を抑制するという報告はあるか?—mRNAの変化の報告はみていらない。5-HT系がDA系を抑制するという報告は多数みられる。(6) ritanserinは臨床で使用されているか?—使用されていない。

本研究の結果は、非定型抗精神病薬の作用機序におけるセロトニン系の役割を明らかにするものである。また、今後、非定型抗精神病薬の用量設定などの臨床上の問題を解決するのに役立つことが期待される。

審査員一同は、これらの成績を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。