

Title	新規非定型抗精神病薬ルラシドンに関する薬理学研究
Author(s)	堀澤, 智子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/34396
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

〔 題 名 〕 新規非定型抗精神病薬ルラシドンに関する薬理学研究

学位申請者 堀 澤 智 子

統合失調症は、陽性症状、陰性症状（うつ・不安などの気分障害）に加え認知障害を示す精神疾患である。治療の中心は薬物療法であり、D₂受容体拮抗作用を有する第一世代抗精神病薬（定型抗精神病薬）は、陽性症状には奏功するものの、陰性症状に対する効果は弱く、錐体外路症状(extrapyramidal symptoms, EPS)や高プロラクチン血症など重篤な副作用が問題とされてきた。その後開発された第二世代抗精神病薬（非定型抗精神病薬）は、D₂受容体拮抗作用に加えて強い5-HT_{2A}受容体拮抗作用を持つ。本抗精神病薬は陽性症状の改善に加えて陰性症状や認知障害にもある程度有効性を示し、そしてEPSや高プロラクチン血症等の副作用が軽減されており現在の治療薬の主流となっている。しかしながら、これらの治療薬の治療効果は十分でなく、体重増加や糖尿病発症リスクの増加の他にヒスタミンH1受容体、アドレナリン₁受容体、ムスカリン受容体拮抗作用を介した副作用も問題となっている。このような背景において、ルラシドンは有効性の向上と副作用の軽減を目指して創製された新規の抗精神病薬である。本研究では、ルラシドンの薬理学的特性を明らかにし、その特長について前臨床レベルで検証した。

ルラシドンの各種神経伝達物質受容体に対する親和性を *in vitro* 受容体結合実験により検討したところ、D₂受容体と5-HT₂受容体に同程度の高い結合親和性を示し、 α_1 受容体に対する結合親和性は従来の治療薬と比べて低かった。また、5-HT₇受容体に対しても高い結合親和性を有していた。さらに、他の抗精神病薬が親和性を有するヒスタミンH1受容体やムスカリン受容体に対して親和性を示さなかった。 *In vitro* でのD₂受容体および5-HT₇受容体機能評価の結果、ルラシドンは両受容体に対して拮抗薬として作用することが示された。 *In vivo* におけるD₂受容体拮抗作用はメタンフェタミン誘発運動亢進およびアボモルヒネ誘発クライミング行動の抑制作用、5-HT₂受容体拮抗作用はトリプタミン誘発けいれんおよびパラクロロアンフェタミン誘発体温上昇の抑制作用により評価した。ルラシドンは全ての評価系でED₅₀値が10 mg/kg以下の抑制作用を示し、既存薬と同様に抗精神病作用を有することが示唆された。一方、ルラシドンは、EPSの動物モデルとされるカタレプシーテストにおいて1000 mg/kgまで作用を示さず、D₂受容体拮抗活性との比を取った安全係数でルラシドンは他の抗精神病薬と比べて高い値を示し、EPSの惹起作用が弱いことが示された。また、中枢抑制作用としてヘキソバルビタール誘発麻酔増強、筋弛緩、協調運動抑制、眼瞼下垂、オキシトレモリン振戦抑制について評価した結果、ルラシドンの作用は他の抗精神病薬と比べて非常に弱かった。

次に、選択的5-HT₇受容体放射性リガンドである[³H]SB-269970を用いて *in vitro* オートラジオグラフィ法により検討を行った。その結果、5-HT₇受容体結合が情動や記憶に関与する視床、視床下部、海馬、扁桃体などの辺縁系領域に多く見られた。ルラシドンは脳部位での[³H]SB-269970結合を濃度依存的に阻害し、脳各部位で5-HT₇受容体結合活性を有していた。

NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体拮抗薬MK-801による学習記憶障害に対するルラシドンの作用をステップスルー型受動的回避試験により検討した。訓練施行前にルラシドンを投与することによりMK-801による学習記憶障害は改善された。ルラシドンの5-HT₇受容体に対する高い親和性から、本受容体に対する作用が学習記憶障害改善作用に関与している可能性が考えられた。そこで、選択的5-HT₇受容体拮抗薬SB-656104-Aの作用を検討したところ、MK-801による学習記憶障害は改善された。さらに、5-HT₇受容体作動薬AS19の併用効果を検討したところ、ルラシドンおよびSB-656104-Aによる改善作用がAS19の併用投与によりほぼ完全に抑制され、ルラシドンの改善作用に5-HT₇受容体拮抗作用が関与し

ていることが示唆された。この点をさらに追究するため、ルラシドンの受容体結合特性を考え、D₂受容体拮抗薬ラクロプリドおよび5-HT₂受容体拮抗薬ケタンセリン存在下での5-HT₇受容体拮抗薬の効果を検討したところ、ラクロプリドおよびケタンセリンの併用投与ではMK-801による学習記憶障害は改善されず、SB-656104-Aによる改善作用はラクロプリドおよびケタンセリン存在下においても認められた。さらに、ルラシドンおよびSB-656104-Aは訓練試行後の投与においてもMK-801による学習記憶障害を改善し、5-HT₇受容体が少なくとも記憶の固定に関与していることが示唆された。また、マイクロダイアリスによりラット前頭皮質でのMK-801による5-HT、DA、ノルアドレナリン（NA）遊離に対するSB-656104-Aの作用を検討したところ、MK-801により増加した5-HT、DAおよびNAはSB-656104-Aによって影響を受けなかった。

有効性の向上と副作用の軽減を目指して創製されたルラシドンの受容体結合プロファイルを検討し、本薬がD₂受容体、5-HT₂受容体に高い親和性を持つ非定型抗精神病薬であること、そして5-HT₇受容体に対して高い親和性を有していること、 α_1 受容体に対する親和性が低いこと、H₁受容体やムスカリン受容体に対して作用しないことを明らかにした。また、*in vivo*での薬理活性の評価において、抗精神病作用は既存の抗精神病薬とほぼ同程度であったが、MK-801による学習記憶障害を改善すること、錐体外路症状および中枢抑制作用が既存の抗精神病薬と比べ軽減されていることを示した。さらに、ルラシドンの学習記憶障害改善作用に5-HT₇受容体が関与することを明らかにした。これらの成果は、新規非定型抗精神病薬ルラシドンの薬理学的特性を明らかにしたもので、副作用の軽減と学習記憶障害改善作用の結果は本薬の特長づけに貢献するものと考えられる。ルラシドンは他の抗精神病薬とは異なる受容体結合特性を持っており、本薬が作用する複数標的分子の機能的相互作用の詳細な解析から、新たな創薬戦略に発展することが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (堀 澤 智 子)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 松田 敏夫
	副 査 教授 上島 悦子
	副 査 教授 橋本 均
	副 査 教授 藤尾 慈

論文審査の結果の要旨

統合失調症は、陽性症状、陰性症状に加え認知障害を示す精神疾患である。D₂受容体拮抗作用を有する第一世代抗精神病薬は、陽性症状には奏功するものの、陰性症状に対する効果は弱く、錐体外路症状(extrapyramidal symptoms, EPS)や高プロラクチン血症など重篤な副作用が問題とされてきた。その後開発された第二世代抗精神病薬は、D₂受容体拮抗作用に加えて強い5-HT_{2A}受容体拮抗作用を持つ。本抗精神病薬は陽性症状の改善に加えて陰性症状や認知障害にもある程度有効性を示し、そしてEPSや高プロラクチン血症等の副作用が軽減されており現在の治療薬の主流となっている。しかしながら、これらの治療薬の治療効果は十分でなくヒスタミンH₁受容体、アドレナリン₁受容体、ムスカリン受容体拮抗作用を介した副作用も問題となっている。このような背景において、ルラシドンは有効性の向上と副作用の軽減を目指して創製された新規の抗精神病薬である。本研究では、ルラシドンの薬理学的特性を明らかにし、その特長について前臨床レベルで検証した。本薬がD₂受容体、5-HT₂受容体に高い親和性を持つ非定型抗精神病薬であること、そして5-HT₇受容体に対して高い親和性を有していること、₁受容体に対する親和性が低いこと、H₁受容体やムスカリン受容体に対して作用しないことを明らかにした。また、*in vivo*での薬理活性の評価において、抗精神病作用は既存の抗精神病薬とほぼ同程度であったが、MK-801による学習記憶障害を改善すること、錐体外路症状および中枢抑制作用が既存の抗精神病薬と比べ軽減されていることを示した。さらに、ルラシドンの学習記憶障害改善作用に5-HT₇受容体が関与することを明らかにした。これらの成果は、ルラシドンの薬理学的特性を明らかにしたもので、副作用の軽減と学習記憶障害改善作用の結果は本薬の特長づけに貢献するものと考えられ、博士(薬学)の学位授与に十分値するものと評価できる。