The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	神経薬理学的手法による5-HT1A受容体作用薬の評価
Author(s)	成, 蓮姫
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37051
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 8 】

氏名・（本籍）	成（そん） 蓮（よん） 姫（ひ）
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 9145 号
学位授与の日付	平成 2 年 3 月 24 日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**神経薬理学的手法による5−HT_{1A}受容体作用薬の評価**
論文審査委員	（主査） 教 授 岩田平太郎 （副査） 教 授 真弓 忠範 教 授 西原 力 教 授 三村 務

論文内容の要旨

オータコイドとして血小板や消化管で発見されたセロトニン（5−hydroxytriptamine，5−HT）は，その大半が末梢組織に存在し，種々の生理，病理に関与すると共に，中枢神経系においては神経伝達物質として働いている。5−HT受容体は放射性リガンドを用いた受容体結合実験によって5−HT_{1A}，5−HT_{1B}，5−HT_{1C}，5−HT_{1D}，5−HT_2，5−HT_3のサブタイプが明らかにされている。その中で5−HT_{1A}受容体は情動の制御に関係のあるraphe nucleiや海馬に局在し，抗コンフリクト，体温下降，過食，降圧，コルチコステロン分泌増加等の5−HT作用と関連していると推測されているがまだ明らかでない。更に本受容体アゴニストについて臨床的に抗不安薬，抗うつ薬，抗高血圧薬としての応用が考えられることもあるが，既存の5−HT_{1A}受容体アゴニストの大部分は選択性の面で問題があり，本受容体の機能的役割を明らかにするためには本受容体に特異的に作用する薬物の開発が必要であると思われる。本研究において私は，5−HT_{1A}受容体アゴニストの開発および中枢神経あるいはマウス輸精管を用いた末梢組織での本受容体の機能的役割について検討した。

抗不安薬開発の目的で合成された一連の化合物について〔^{3}H〕5−HTの大脳皮質膜分画への結合実験を行った結果，いくつかの化合物がnMオーダーのIC_{50}値を示し，5−HT_1受容体との関連を示唆した。BP−554（1−〔3−（3，4−methylenedioxyphenoxy）propyl〕−4−phenyl piperazine）は一番強い親和性を示し（IC_{50}，227nM），更に海馬での〔^{3}H〕5−HT結合をより強く（IC_{50}，48nM）阻害した。海馬において，spiperoneを用いた5−HT_1受容体サブタイプの分類を検討した結果，BP−554は5−HT_{1A}サブタイプに高い親和性を持つことが示された。この結果は，特異的5−HT_{1A}受容体アゴニストとして本受容体を直接標識する〔^{3}H〕8−OH−DPAT（8−hydroxy−2−（di−n−propylamino）tetralin）を用いた結合実験によって更に明確にな

った（IC_{50}，5.2 nM）。またBP−554の5−HT_{1A} 受容体に対する親和性は，5−HT_1 non A，5−HT_2，adrenaline α_2，dopamine D_2，benzodiazepine 受容体には示さない特異的なものであった。

5−HT_{1A}受容体を介すると推測されている5−HT作用に対するBP−554 の効果を検討した結果，BP−554は選択的5−HT_{1A}受容体アゴニストの 8−OH−DPAT と同様に，ラット海馬膜分画を用いた in vitro 実験において adenylate cyclase 活性抑制作用，マウスを用いた in vivo 実験においては presynapse の autoreceptor 活性化によるものと考えられる 5−HT 合成抑制作用，血中コルチコスチロン増加作用そして体温下降作用を示した。したがって BP−554 は，中枢5−HT_{1A}受容体アゴニストであることが明らかになり，更にこれらの 5−HT 作用が 5−HT_{1A} 受容体を介する作用であることが明らかとなった。

次に末梢組織における5−HT受容体の新しい解析法を研究する目的で，マウス輸精管の電気刺激による収縮反応について薬理学的に検討した。マウス輸精管は主に交感神経の支配を受けており，電気刺激によってATPとnorepinephrineを遊離する。本実験条件（0.1 Hz，1 ms duration）下で起こる twitch contraction は guanethidine，tetrodotoxin そしてα，β−methylene ATP によって抑制され，この収縮反応には神経終末から遊離されたATPが主に関与することが示された。5−HT_{1A} 受容体アゴニストのBP−554と8−OH−DPAT は濃度依存的に，神経終末からのATP遊離抑制によって収縮を抑えた。一方，5−HTは増強作用を示したが高濃度（$\geqq 10^{-5}$ M）ではその増強効果は減弱した。5−HT_2 受容体と5−HT_3 受容体をそれぞれのアンタゴニストであるketanserinとMDL 72222によって抑えることにより5−HT（$\geqq 10^{-6}$ M）は5−HT_{1A} 受容体アゴニストと同様の抑制作用のみを示し，更に8−OH−DPAT前処置によって5−HTの用量−反応曲線の下り坂のcurveのみ右にshiftされた。これらの結果は輸精管交感神経終末における5−HT_{1A} 受容体の存在を，そしてその機能は神経伝達物質の遊離抑制であることを示している。また，末梢神経系においてもBP−554は5−HT_{1A} 受容体アゴニストとして作用することが明らかとなった。

5−HTの収縮増強作用は5−HT_2 受容体アンタゴニストのketanserin および，5−HT_3 受容体アンタゴニストのMDL72222感受性のものであった。この結果から，5−HTの作用には，presynapse の5−HT_3受容体を介する神経伝達物質遊離促進作用と，postsynapse の 5−HT_2 受容体を介する遊離された神経伝達物質のpostsynapse への作用の増強作用が関与していることが示された。このことからマウス輸精管が5−HT受容体各サブタイプの薬理学的解析に有用であることが示された。

論文の審査結果の要旨

本論文は5HT_{1A}に高い親和性をもつアゴニストのBP554の中枢，末梢における作用を解析し，とくにマウス輸精管における5HT受容体サブタイプの機能について解析したもので，薬学博士の称号を授与するに値するものである。