



Title	arylpipezazine 誘導体の抗不安作用機序に関する薬理学的研究
Author(s)	清水, 宏志
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37485
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

氏名・（本籍）	し　　み　　ひろ　　し 清　　水　　宏　　志
学　位　の　種　類	薬　　学　　博　　士
学　位　記　番　号	第　　9　3　2　6　　号
学位授与の日付	平　成　　2　　年　　9　　月　26　　日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	arylpiiperazine 誘導体の抗不安作用機序に関する 薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教　授　岩田平太郎 (副査) 教　授　近藤　雅臣　　教　授　真弓　忠範　　教　授　三浦　喜温

論　文　内　容　の　要　旨

不安の調節機構における脳内セロトニン（5-HT）神経系，特にその受容体サブタイプの一つである 5-HT-1A 受容体の役割を調べるため，最近登場した非ベンゾジアゼピン（BZ）系抗不安薬である arylpiiperazine 誘導体の薬理作用とそのメカニズムについて主に tandospirone を用いて検討した。

まず，arylpiiperazine 誘導体の脳内における作用部位を調べるため， ^3H -tandospirone を用いて *in vitro* 結合実験を行った。その結果 ^3H -tandospirone はラット脳内において特異的結合部位を持ち，その部位の脳内分布や薬理学的性質は 5-HT-1A 受容体のそれと極めて良く一致する事が明らかとなった。又，他の 3 種の arylpiiperazine 誘導体（buspirone, gepirone 及び ipsapirone）についても，主な脳内神経伝達物質受容体に対し tandospirone とほぼ同様の binding profile を持つ事が示された。従って，臨床にて抗不安作用が報告されているこれら 4 種の arylpiiperazine 誘導体は，いずれも脳内において BZ 受容体ではなく，5-HT-1A 受容体を選択的に認識し強く結合する事が示唆された。

そこで次にこれら arylpiiperazine 誘導体の 5-HT-1A 受容体に対する作用，即ちアゴニストとして作用するのかアンタゴニストとして作用するのかを明らかにするため，生化学的及び行動薬理的な検討を行った。その結果，これら arylpiiperazine 誘導体は，いずれも脳内 5-HT 代謝回転速度や海馬 AC 活性を抑制し，ラットに 5-HT 様行動の一つである flat body posture を誘発する事が示された。又， ^3H -tandospirone binding は GTP により低親和性の結合状態に移行した。これらの作用や特徴は，いずれも 5-HT-1A 受容体の full agonist である 8-OH-DPAT の結果と良く一致した。従って arylpiiperazine 誘導体は各々の intrinsic activity の程度に若干の違いが認められるものの，

いずれも 5-HT-1A 受容体に対しアゴニストとして作用する事が明らかとなった。

次に著者は arylpiperazine 誘導体の 5-HT-1A アゴニスト作用と抗不安作用との関係について Vogel 型の水飲みコンフリクト試験を用いて検討した。4 種の arylpiperazine 誘導体はいずれも本試験にて diazepam と同様に抗コンフリクト作用を示したことから、本試験は BZ 系薬剤だけでなく arylpiperazine 誘導体に関しても、その臨床での抗不安効果を調べる上で適切な評価系であるものと考えられた。この 4 種、及び新たに合成した十数種の arylpiperazine 誘導体について、各々の抗コンフリクト作用の potency (最少有効量) と 5-HT-1A 受容体に対する結合親和力の大きさを比較したところ、両者の間に良い相関関係 (相関係数 0.95) が認められた。さらに、tandospirone の抗コンフリクト作用は非選択的な 5-HT-1A アンタゴニスト (spiroperidol) により有意に拮抗されたが、D-2 アンタゴニスト (haloperidol) や 5-HT-2 アンタゴニスト (ketanserin) では全く影響を受けなかった。従って、これらの結果から arylpiperazine 誘導体の抗コンフリクト作用は、それらの持つ 5-HT-1A アゴニスト作用に起因している事が示唆された。

哺乳動物の脳内における 5-HT-1A 受容体は機能の違いから 2 種類存在する事が良く知られている。即ち、海馬や中隔野など 5-HT 神経の終末部において 次の細胞上に存在するシナプス後膜 5-HT-1A 受容体と、縫線核において 5-HT 神経の細胞体上に存在する自己受容体である。前者の賦活は 5-HT-1A 受容体の局在性に従い部位選択的に 5-HT 作用を引き起こすが、後者の賦活は脳全体の 5-HT 神経活動を抑制する点で大きく異なる。そこで最後に arylpiperazine 誘導体の抗コンフリクト作用において、どちらの 5-HT-1A 受容体に対する作用がより重要であるかを調べるため、脳内 5-HT 神経を選択的に破壊したラットを用いて tandospirone の作用を行動薬理学的に検討した。5-HT 神経の破壊は 5,7-DHT の脳室内投与により行った。5,7-DHT 処置は脳内のシナプス後膜 5-HT-1A 受容体には影響を与えずに、5-HT 神経細胞だけを選択的に顕著に破壊したが、動物に抗コンフリクト作用を誘発する事はなかった。従って、5-HT 神経を化学的な破壊という形で抑制しても抗コンフリクト作用は発現しない事が示された。tandospirone はこの 5,7-DHT 処置群に対しても無処置群と同様に抗コンフリクト作用を誘発した。この事は、tandospirone の抗コンフリクト作用発現機序において、縫線核の 5-HT-1A 自己受容体に対する作用は重要でない事を示している。

以上、これらの結果から、aryl piperazine 誘導体の抗不安作用において、少なくとも一部は海馬や中隔野などの 5-HT 神経終末部に存在するシナプス後膜 5-HT-1A 受容体に対する直接的な 賦活作用が関与している可能性が示唆された。海馬におけるシナプス後膜 5-HT-1A 受容体の賦活は、その細胞の神経活動を抑制する事が知られており、BZ 系抗不安薬は不安により亢進した海馬の神経活動を抑制する性質を共通に有している。従って、シナプス後膜 5-HT-1A 受容体はそれが局在している海馬などの大脳辺縁系の神経活動を抑制的に調節する事により、不安のコントロールに関与している事が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、不安の調節機構における脳内セロトニン-1A受容体の役割について、生化学的および行動薬理学的に検討し、その機構の一部を明らかに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。