

Title	中枢セロトニン神経伝達におけるセロトニン1A受容体の役割に関する研究
Author(s)	鈴木, 眞
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39697">https://hdl.handle.net/11094/39697</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	鈴 木 真
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 薬 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 1 8 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 2 月 6 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	中 枢 セ ロ ト ニ ン 神 經 伝 達 に お け る セ ロ ト ニ ン 1 A 受 容 体 の 役 割 に 関 す る 研 究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 馬 場 明 道 (副査) 教 授 真 弓 忠 範 教 授 三 村 務 教 授 溝 口 正

### 論 文 内 容 の 要 旨

セロトニン (以下 5-HT と略す) は中枢神経系において神経伝達物質として役割を演じている。その受容体についてはいくつかの受容体サブタイプの存在が明らかにされつつあり、現在のところ少なくとも 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> の 7 種類が提唱されている。これらの 5-HT 受容体サブタイプの中で、5-HT<sub>1A</sub> (セロトニン 1A) 受容体はそのアゴニストが抗不安作用や抗うつ作用を有することで関心がもたれている。また、5-HT<sub>1A</sub> 受容体の脳虚血傷害への関与についても興味の対象である。本論文では、まずはじめに 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の脳虚血傷害への関与について検討した。そして、これとは別に中枢 5-HT 神経伝達における 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の役割としてノルエピネフリン (以下 NE と略す) 神経活性の調節に注目し、大阪大学薬学部薬理学教室にて開発された新規化合物 5- {3- [((2S) - 1, 4-Benzodioxan - 2-ylmethyl) amino] propoxy} - 1, 3-benzodioxole hydrochloride (MKC - 242) を主に用いて検討した。

5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストは *in vivo* 脳虚血モデルにおいて保護作用を有することが報告されている。しかしながら、5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストの全身投与は体温等にも影響を及ぼし、体温は脳虚血傷害の程度に影響を与えることが示唆されているため、その機序の詳細は不明である。本論文では体温や循環器系の影響を除外することのできる *in vitro* 脳虚血モデルを用い、この点について検討した。低酸素負荷によるラット脳切片の蛋白合成障害に対する 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストの効果について調べた。蛋白合成能は脳切片のトリクロロ酢酸不溶性画分への [<sup>14</sup>C] - リジンの取り込み量を指標とした。低酸素負荷によりラット大脳皮質切片の蛋白合成能は低下し、蛋白合成障害が確認された。5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストである 8-OH-DPAT やブスピロンは、この蛋白合成障害を用量依存的に減弱した。このことから、5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化は脳虚血傷害に対して抑制的に働いていることが示された。

ところで、5-HT 神経系は NE 神経活性調節に関与していると考えられており、その中で 5-HT<sub>1A</sub> 受容体はそのアゴニストが NE の代謝回転を亢進することが示されているが、その機序の詳細は不明である。5-HT<sub>1A</sub> 受容体の NE 神経活性調節について検討するにあたり、5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対して高い親和性と選択性を有するアゴニストを用いるのが望ましい。本論文では、この点において新規化合物 MKC - 242 は有用な 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストであるこ

とを示した。すなわち、MKC-242 は *in vitro* 受容体結合実験より 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対して高い親和性と選択性を有することを明かした。5-HT<sub>1A</sub> 受容体にはプレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体とポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体が存在し、*in vivo* において前者の受容体刺激は 5-HT の生合成、代謝回転並びに遊離の抑制を、後者の受容体刺激は体温下降、血中コルチコステロン分泌増加並びに 5-HT 症候群異常行動を引き起こすことが知られている。MKC-242 はこれらのいずれの作用も引き起こし、アゴニスト活性を有することが示された。その作用の程度について両受容体に完全アゴニストとして作用することが知られている 8-OH-DPAT との比較検討により、本化合物はプレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対しては完全アゴニストとして、ポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対しては部分アゴニストとして作用することが明かされた。

続いて本論文では、この新規化合物 MKC-242 を主に用い、5-HT<sub>1A</sub> 受容体のラット視床下部NE神経活性調節について検討した。視床下部NE神経は不安等の感情と関連している中枢神経系のひとつであると考えられている。この部位におけるNE遊離に対する MKC-242 の効果について *in vivo* マイクロダイアリス法を用いて調べた。MKC-242 の皮下投与は無抱束下のラット視床下部NEの遊離を用量依存的に有意な促進させた。このNE遊離促進作用は他の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストでも認められること、そしてこの作用は 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニストの前処置によりほぼ完全に抑制されることから、5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化によってラット視床下部NE遊離が促進されることが明かされた。この作用機序を追究するために検討を加えた。まずはじめに、プレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体とポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体のどちらの受容体がそれに関与しているのかについて調べるために、5-HT 神経破壊ラットにおける 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストのNE遊離促進作用を検討した。5-HT 神経破壊は 5-HT 神経毒、7-ジヒドロキシトリプタミンの脳室内投与によって行った。5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニスト MKC-242 は 5-HT 神経破壊ラットにおいても同様にNEの遊離を促進したことにより、ポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化は視床下部NE遊離を促進させると考えられた。次にこの作用に関連したポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の存在部位を調べるために、視床下部やその部位にNE神経を投射している青斑核へ 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストを局所投与した。5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニストの視床下部への投与は視床下部NE遊離に影響を及ぼさなかった。青斑核内投与においては有意でないがNEの遊離促進傾向がみられた。これらの成績より、視床下部NE遊離促進に関連するポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体は視床下部NE神経終末以外に存在するものと考えられた。そして、それは青斑核近傍に存在していると推定されるが、この点についてはさらに検討の必要がある。

以上述べたように、本論文では 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化は脳虚血障害に対して抑制的に働いていることを示した。また、新規化合物 MKC-242 は 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対して高い親和性と選択性を有し、プレシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対しては完全アゴニストとして、ポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対しては部分アゴニストとして作用することを明らかにした。そして最後に 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化はラット視床下部NE遊離を促進されることを明らかにし、それに関連するポストシナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体は視床下部NE神経終末以外に存在することを示した。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は新規に開発されたセロトニン1A受容体(5HT<sub>1A</sub>受容体)アゴニストの中枢神経系セロトニン、ノルアドレナリンニューロンへの作用解析を行ったものである。5HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストは近年中枢領域での薬物開発の重要なターゲットになっている。本論文は5HT<sub>1A</sub>アゴニストの薬理作用の機序を明らかにする目的で種々の検討を行い、新規アゴニストがシナプス前受容体とシナプス後受容体において別々の作用を有し、セロトニン神経支配を調節していることを明らかにした。又、その支配神経として視床下部ノルアドレナリン神経があることを証明した。

以上の知見は中枢のセロトニン神経機構を一部解明したことで神経薬理学的にも重要であり、博士学位の授与に値すると判定した。