



Title	Regulation of neuronal activity by 5-HT1A receptors in the central nervous system
Author(s)	Pranee, Somboonthum
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40525
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	PRANEE SOMBOONTHUM
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 13800 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科応用薬学専攻
学 位 論 文 名	Regulation of neuronal activity by 5-HT _{1A} receptors in the central nervous system (中枢神経系における神経活性の 5-HT _{1A} 受容体による調節に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 馬場 明道
	(副査) 教 授 真弓 忠範 教 授 山元 弘 教 授 東 純一

論 文 内 容 の 要 旨

Neurotransmitter の一つであるセロトニン (5-HT) の受容体は薬理学的、分子生物学的研究により多くのサブタイプに分類されているが、中でも 5-HT_{1A} 受容体は、その部分アゴニストである azapirone 化合物 buspirone, tandospirone 等が抗不安、抗うつ作用を示し、benzodiazepine 系薬物が有する眠気、依存形成等の副作用を示さない特徴を持っており、第三世代の抗不安薬として、注目されている。しかしながら、これらの化合物は 5-HT_{1A} 受容体に対する選択性が低く、5-HT_{1A} 受容体の機能的役割を追究するうえで問題となっていた。この様な背景において、より選択性的な 5-HT_{1A} 受容体アゴニストが開発され、その中の一つに当教室で開発した MKC-242 (5-[3-((2S)- (1, 4-benzodioxan-2-ylmethyl) amino) propoxy]-1, 3-benzodioxole) がある。本化合物は 5-HT_{1A} 受容体に対して非常に高い親和性と選択性を持っており、抗不安、抗うつ様作用を示す。

5-HT_{1A} 受容体は 5-HT 神経の細胞体と 5-HT 神経以外の他の神経細胞に存在している。前者は 5-HT_{1A} 自己受容体と呼ばれ 5-HT 神経の活性を抑制的に制御しており、また後者はポストシナプス 5-HT_{1A} 受容体と呼ばれ 5-HT 神経以外の神経活性の調節に関与していると考えられている。5-HT_{1A} 受容体アゴニストの薬理作用の機構追究には、ポストシナプス 5-HT_{1A} 受容体を介する神経-神経相互作用の解析が重要と思われるが、その詳細は不明である。

本研究においては、5-HT_{1A} 受容体の機能解析の一環として、選択性的な 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト MKC-242 の薬理作用を追究することを目的とし、まず MKC-242 の抗うつ様作用発現機構について、抗うつ作用の評価として、マウス強制水泳試験を行った。代表的な 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト 8-OH-DPAT、並びに MKC-242 は、用量依存的にマウス強制水泳不動時間を有意に短縮した。この作用は 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト WAY100135、及び propranolol の前処置により消失した。MKC-242 による不動時間短縮作用は、p-chlorophenylalanine、5-HT 合成阻害薬、及び 5, 7-dihydroxytryptamine (5, 7-DHT)、5-HT 神経毒、前処置マウスにおいても、未処置群と同様に認められた。これらの成績は、MKC-242 がポストシナプス 5-HT_{1A} 受容体の活性化を介して抗うつ様作用を発現していることを示唆する。

次に、MKC-242 の抗うつ様作用発現に関連している 5-HT_{1A} 受容体の役割をより明らかにする目的で、中枢アセチルコリン (ACh)、ドーパミン (DA)、神経系活性の調節について in vivo マイクロダイアリシス法を用いて検討した。尚、神経-神経相互作用に関しては 5-HT、ACh、DA、神経系、5-HT_{1A} 受容体の脳内分布を考慮

し部位特異的調節について検討した。まず大脳皮質 ACh 神経系に注目し、MKC-242のその部位における ACh 遊離について、8-OH-DPAT のそれと比較検討した。MKC-242は大脳皮質、海馬ともに用量依存的に ACh 遊離を増大させた。この作用は WAY100135 及び propranolol の前処置により消失し、5-HT_{1A}受容体を介していることが示唆された。しかしながら、8-OH-DPAT の大脳皮質への局所投与は高濃度で ACh 遊離促進作用が観察されたが、低濃度では全く作用を示さなかった。さらに、MKC-242による ACh 遊離促進は 5-, 7-DHT 前処置により抑制されることが示され、その作用発現に 5-HT 神経系の関与が示唆された。しかしながら、8-OH-DPAT の ACh 遊離促進作用が 5-, 7-DHT 前処置で影響されない、ポストシナプス 5-HT_{1A}受容体の重要性を示している。すなわち、8-OH-DPAT は MKC-242 と異なりポストシナプス 5-HT_{1A}受容体を介して ACh 遊離を促進すると考えられる。このことは大脳皮質 ACh 遊離促進作用が MKC-242 の抗うつ様作用発現に関与していないことを示唆する。次に、DA 神経に対する作用、まず、DA 神経の多い線条体での DA 遊離における 5-HT_{1A}受容体の関与について検討した。5-HT 局所投与により DA 遊離の促進が認められた。ところが、8-OH-DPAT 10 μM の局所投与は、DA 遊離を若干抑制するが、有意差はなかった。さらに、5-HT による DA 遊離促進は 5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト WAY100635 により影響を受けなかった。これらの成績より、5-HT による線条体 DA 神経活性の調節について 5-HT_{1A}受容体が直接関与していないことを示す。次に、MKC-242 の末梢投与の線条体、側座核、大脳皮質 DA 遊離に対する作用について検討した。線条体、側座核において DA 遊離に有意な影響を与えたかったが、大脳皮質においては、有意に DA 遊離の促進が認められた。同様な部位特定的な作用は buspirone でも示されたが、この場合は DA 遊離の促進は大脳皮質だけでなく側座核でも見られた。脳各部位において細胞外 5-HT 濃度を増加させる 5-HT 再取り込み阻害薬 fluoxetine の皮下投与は、線条体、側座核において DA 遊離に有意影響を与えたかったが、大脳皮質 DA 遊離を有意に促進した。これらの成績は、内因性 5-HT による DA 神経系の部位特異的な調節機構の存在、そしてその調節へのポストシナプス 5-HT_{1A}受容体の関与を示唆する。尚、buspirone の DA 遊離の促進作用に関しては D₂受容体遮断作用に起因することも考えられる。これらの成績は、5-HT_{1A}受容体アゴニストが部位特異的な DA 神経系を活性化することを示しており、またこの作用はその抗うつ様作用発現と関連していること、またこれらの薬物が錐体外路系障害を引き起こさないことを示唆する。

論文審査の結果の要旨

近年、セロトニン（5-HT）受容体のサブタイプが多く報告され、創薬ターゲットとして注目されている。これらサブタイプは、神経-神経相互作用の調節に関わっていると考えられ、この調節機構の解明は受容体作用薬の薬理作用解析に重要である。

申請者は、5-HT 受容体サブタイプの中でその作用薬が抗不安、抗うつ作用を示す 5-HT_{1A}受容体に注目し、その受容体の神経-神経相互作用における役割を神経化学伝達物質遊離を分析する in vivo 脳透析法により検討し、その薬理作用発現との相関を示した。すなわち、選択性な 5-HT_{1A}受容体作用薬の抗うつ作用が 5-HT 神経の支配神経に存在するポストシナプス 5-HT_{1A}受容体を介して発現すること、5-HT_{1A}受容体の活性化が、ラット大脳皮質のアセチルコリン、ドーパミン、ノルアドレナリン遊離を促進することを明らかにした。これらの神経化学伝達物質のうちドーパミン遊離に対する作用は、他の抗うつ薬でも認められること、そして脳の特定部位に特異的であることから、薬理作用と密接に相關していることが考えられる。

これらの成績は、5-HT_{1A}受容体による各神経伝達物質の遊離調節機構の存在を明らかにしたもので、薬理作用発現における神経-神経相互作用の重要性を in vivo で示したことで評価され、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。