

Title	感情障害モデル動物を用いたセロトニン1A受容体機能の行動薬理的解析
Author(s)	阿部, 倫一
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41156
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	阿部倫一
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 14161 号
学位授与年月日	平成 10 年 10 月 1 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	感情障害モデル動物を用いたセロトニン _{1A} 受容体機能の行動薬理学的解析
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 溝口 正 教授 前田 正知 教授 東 純一

論文内容の要旨

セロトニン (5-HT) は中枢神経系において、摂食、概日リズムなど多様な生理機能の調節を担っている。5-HT の結合する受容体は現在、1 から 7 までのサブタイプに分類され、5-HT₁、5-HT₂ および 5-HT₃ の受容体ファミリーはさらに分子構造、機能の違いからサブタイプ分類されている。その中で、5-HT_{1A} 受容体サブタイプは中枢神経系においては辺縁系および 5-HT 起始核に多数存在し、精神機能の調節への関与が深いと考えられる。

この 5-HT_{1A} 受容体に作動薬として作用する化合物ブスピロンやタンドスピロンはヒトにおいて抗不安作用が認められ、それぞれ欧米、日本国内において抗不安薬として臨床適用されている。一方、不安の動物モデルにおける検討では、これらのアザピロン系化合物の抗不安作用が 5-HT_{1A} 受容体作動作用によるという報告が多い一方で、その共通代謝物 1-(2-pyrimidinyl) piperazine (1-PP) によるという報告もある。5-HT_{1A} 受容体の不安への関与をより明確にするには 1-PP を生じない化学構造を有する 5-HT_{1A} 受容体作動薬を用いた検討が必要である。

また、5-HT_{1A} 受容体はうつ病との関連性も示唆されている。ヒトにおいては 5-HT_{1A} 受容体作動薬のブスピロンに抗うつ作用が認められたという報告、非選択的な拮抗薬ピンドロールがパロキセチンなどの抗うつ薬の作用を増強したという報告がある。動物モデルにおいてはブスピロンやタンドスピロンに抗うつ作用を認めたという報告と認められなかったという報告がある。また、5-HT_{1A} 受容体拮抗薬の作用はほとんど報告がない。これらのことは、5-HT_{1A} 受容体の刺激と抑制のどちらが抗うつ作用をもたらすかが明確でないことを示している。

一方、不安とうつの境界領域に属する精神疾患の一つとして強迫性障害があげられる。また、心理的要因によって身体症状が誘発される心身症の一つに過敏性腸症候群がある。5-HT がこれらの疾患に深く関わっていることは臨床、基礎両面から示唆されており、5-HT_{1A} 受容体の関与を明らかにすることは、これらの疾患の新しい治療法を確立する上で意義深いと考えられる。

本研究では、不安、うつ、強迫性障害および過敏性腸症候群における 5-HT_{1A} 受容体の関与を明らかにする目的で、これらの疾患の動物モデルにおける複数の 5-HT_{1A} 受容体作動薬の作用を行動薬理学的に検討した。実験にはブスピロン、タンドスピロン、8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) および新規ベンゾジオキサン系

化合物 5-[3-[(2S)-1,4-benzodioxan-2-ylmethyl] amino] propoxy]-1,3-benzodioxole HCl (MKC-242) を 5-HT_{1A} 受容体作動薬として用いた。MKC-242はブスピロン、タンドスピロンに比較して受容体選択性が高く、1-PP の構造を持たない。

まず、不安の動物モデルとして用いた Vogel 型コンフリクト法、social interacion 法では、検討したすべての 5-HT_{1A} 受容体作動薬に抗不安薬様の作用が認められた。さらに MKC-242の抗コンフリクト作用は 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬 WAY100135によって拮抗された。これらの結果は、5-HT_{1A} 受容体刺激が抗不安作用につながるという従来の説を強く支持する。さらに、これらの化合物はベンゾジアゼピン系抗不安薬とは異なり、筋弛緩作用、催眠作用などが極めて弱かった。この結果から、中枢抑制の副作用が弱いことが示唆された。

うつの動物モデルとして用いた強制水泳法では 1-PP の構造を持たない MKC-242と 8-OH-DPAT には抗うつ薬様の作用が認められ、さらにその作用は 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬によって拮抗された。また、検討したすべての 5-HT_{1A} 受容体作動薬は拘束性うつモデルにおいて運動量低下を改善し、正常ラットの REM 睡眠潜時を延長させた。これらの結果から、5-HT_{1A} 受容体刺激が抗うつ作用につながることを示唆された。しかし、ブスピロンとタンドスピロンは強制水泳法において作用を認めなかった。それらの化合物の共通代謝物 1-PP は MKC-242や 8-OH-DPAT の抗うつ薬様作用を減弱させた。1-PP は 5-HT_{1A} 受容体に対する親和性が極めて弱いが、 α_2 受容体に対して親和性が高く、拮抗薬として働くことが知られている。この結果から、5-HT_{1A} 受容体作動薬の抗うつ作用発現にノルアドレナリン神経が関わっており、そこに 1-PP が作用するため、ブスピロンとタンドスピロンの抗うつ作用が減弱する可能性が示唆された。

さらに、強迫性障害の動物モデルであるビー玉隠し試験において、検討したすべての 5-HT_{1A} 受容体作動薬にビー玉隠し行動抑制作用またはその傾向が認められた。これまでの臨床薬理試験から 5-HT_{2c} 受容体の刺激が強迫性を惹起させると考えられてきた。今回の結果は、5-HT_{1A} 受容体が 5-HT_{2c} 受容体と逆の機能を担っている可能性を示唆するものであり、従来の考えに矛盾しない。また、過敏性腸症候群の動物モデルである wrap stress model においても 5-HT_{1A} 受容体作動薬に有効性が認められた。この病態に腸管における 5-HT 放出、ならびにそれによる 5-HT₃ 受容体刺激が重要であることは周知の事実であるが、5-HT_{1A} 受容体作動薬が 5-HT₃ 拮抗薬同様ストレス性の脱糞反応を抑制するという現象は本研究によってはじめて明らかにされたものである。この知見は過敏性腸症候群の新しい薬物治療の可能性を示唆するものである。

本研究によって、不安、うつ、強迫性障害および過敏性腸症候群の症状発現に対して 5-HT_{1A} 受容体が抑制的に機能していることが行動薬理学的に示された。殊に、うつにおける 5-HT_{1A} 受容体作動薬の作用明確化、過敏性腸症候群における関与の可能性は本研究により初めて明らかにされたものである。

論文審査の結果の要旨

セロトニン (5-HT) は中枢神経系において、摂食、概日リズムなど多様な生理機能の調節を担っている。5-HT の結合する受容体は現在、1 から 7 までのサブタイプに分類され、その中で、5-HT_{1A} 受容体サブタイプは中枢神経系においては辺縁系および 5-HT 起始核に多数存在し、精神機能の調節への関与が深いと考えられている。

本研究は 5-HT_{1A} 受容体の不安、うつ、強迫性障害および過敏性腸症候群における関与を明らかにする目的で、これらの疾患の動物モデルにおける 5-HT_{1A} 受容体作動薬の作用を行動薬理学的に検討したものである。

申請者らの開発したものを含め、数種類の選択的 5HT_{1A} 受容体アゴニストを用い、これらの精神疾患モデルに 5-HT_{1A} 受容体が関与していることを明らかにし、本受容体アゴニストのそれらの治療薬としての可能性を明確にした。本研究は薬学博士の授与に充分値するものと判定した。