



Title	c-fos遺伝子発現を指標とした抗精神病薬の作用評価に関する研究
Author(s)	石橋, 正
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44591">https://hdl.handle.net/11094/44591</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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 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	石橋 正 <sup>ただし</sup>
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 18197 号
学位授与年月日	平成 15 年 11 月 17 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	c-fos 遺伝子発現を指標とした抗精神病薬の作用評価に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 真弓 忠範 教授 松田 敏夫 教授 東 純一

### 論文内容の要旨

薬物が脳内でどのような部位に作用をしているのかを知ることは、中枢作用薬の評価において非常に重要である。神経細胞の活動状況を調べる方法として、近年、c-fos 遺伝子発現の変化を神経活動の指標に用いた研究が多く発表されている。本研究では、c-fos 遺伝子を神経活動マーカーとして利用し、より有用な抗精神病薬の評価系構築を目的として、種々の抗精神病薬、選択的ドーパミン D<sub>3</sub> 受容体作動薬 7-hydroxy-*N,N*-di-*n*-propyl-2-aminotetralin (7-OH-DPAT) や精神異常惹起物質 phencyclidine の脳内 c-fos 発現に対する作用検討を行い、新たな抗精神病薬評価モデルへの応用を試みた。

定型抗精神病薬 haloperidol および fluphenazine、非定型抗精神病薬 perospirone、risperidone および clozapine は、いずれも抗精神病作用（統合失調症の陽性症状改善作用）に関与している側坐核で用量依存的に c-fos 発現細胞数を増加させた。一方、錐体外路系副作用に関与している部位である線条体では、haloperidol および fluphenazine が側坐核と同様に c-fos 発現を増加させたのに対し、perospirone や clozapine では線条体 c-fos 発現作用が明らかに弱かった。これらの結果より、側坐核および線条体での c-fos 発現強度は、抗精神病薬の臨床での抗精神病作用および錐体外路系副作用の強度を反映している可能性が示唆された。一方、前頭葉皮質および外側中隔野では一部の薬物によって有意は変化が見られたものの、用量依存性はなく、陰性症状改善作用など抗精神病薬の臨床作用を反映したものとは考えられなかった。さらに、c-fos 発現を指標とした抗精神病作用および錐体外路系副作用の評価が、行動薬理モデルとどの程度相関するか検討した結果、高い相関性が認められた。よって、これらの部位での c-fos 発現を用いた作用評価が行動薬理モデルと同様の定量性を有する評価系である可能性が示唆された。

Clozapine や perospirone が、haloperidol と比較して線条体 c-fos 発現が少ない機序として、これらの薬物が有する 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用や 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分作動作用、clozapine のもつムスカリン受容体拮抗作用が関与している可能性が考えられた。そこで、これらの受容体に選択的な薬物を用いて検討した結果、5-HT<sub>1A</sub> 部分作動薬 NAN-190 は影響を及ぼさなかったが、5-HT<sub>2</sub> 拮抗薬 ritanserin およびムスカリン拮抗薬 scopolamine は haloperidol の作用を有意に抑制した。よって、perospirone や clozapine の線条体 c-fos 発現作用が弱い機序として、これらの薬物が有する 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗作用やムスカリン拮抗作用が関与している可能性が考えられた。

ドーパミン受容体サブタイプの一つ、ドーパミン D<sub>3</sub> 受容体を介する in vivo 評価系構築を目的として、選択的ドーパミン D<sub>3</sub> 受容体作動薬 7-OH-DPAT の脳内 c-fos 発現に対する影響を検討した。7-OH-DPAT は、小脳での c-fos mRNA 発現を非常に低い用量より増加させたが、線条体や側坐核、前頭葉皮質ではほとんど影響を示さなかった。ド

ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体サブファミリー (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) 拮抗薬である haloperidol は、7-OH-DPAT 誘発 c-fos 発現を用量依存的に抑制したが、ドーパミン D<sub>1</sub> 受容体サブファミリー (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) 拮抗薬 SCH23390 は 7-OH-DPAT の作用に全く影響しなかった。さらに、選択的 D<sub>2</sub> 受容体作動薬 bromocriptine は、小脳での c-fos 発現に対してほとんど影響を与えなかった。以上の結果より、7-OH-DPAT は、ドーパミン D<sub>3</sub> 受容体を介して、小脳での c-fos 発現を増加させる可能性が示唆された。さらに、haloperidol および perospirone は 7-OH-DPAT 誘発 c-fos 発現に対する用量依存的な抑制作用を示し、その ED<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.74 および 2.3 mg/kg (p.o.) であった。両薬物の D<sub>3</sub> 受容体に対する結合親和性や in vivo での効力比などを考慮すると、これらの薬物の c-fos 発現に対する作用評価系は in vivo D<sub>3</sub> 受容体作用評価系として概ね妥当なものであると考えられた。これらの結果より、c-fos 発現を利用して、薬物のドーパミン D<sub>3</sub> 拮抗作用を in vivo で評価できる可能性が示唆された。

精神異常惹起物質 phencyclidine を用いて、通常の抗精神病薬には反応しない治療抵抗性統合失調症の動物モデルが報告されている。そこで、phencyclidine の脳内 c-fos 発現に対する影響を免疫組織学的手法を用いて前脳部で検討すると共に、抗精神病薬の反応性を評価した。Phencyclidine の投与により、前部帯状皮質および内梨状核、前頭頭頂皮質運動野、一次嗅皮質などの部位で c-fos 発現細胞が見られた。しかし、線条体や側坐核、外側中隔などではほとんど c-fos 発現細胞は見られなかった。さらに、前部帯状皮質および内梨状核において、phencyclidine 誘発 c-fos 発現に対する抗精神病薬の作用を検討した。Clozapine や perospirone は phencyclidine 誘発 c-fos 発現に対して用量依存的な抑制作用を示したが、haloperidol はほとんど作用を示さなかった。Clozapine は臨床的にも haloperidol が無効な治療抵抗性の症状を改善させることが知られており、この phencyclidine 誘発 c-fos 発現に対する抗精神病薬の作用が、これらの症状に対する臨床効果の予測に利用できる可能性が考えられた。

以上の結果より、c-fos 発現を用いた薬物の作用評価が行動薬理モデルに匹敵する定量性を有し、さらに新規受容体など特異的な行動薬理モデルが開発されていない作用点に対する in vivo 評価系も構築できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、c-fos 遺伝子の神経活動マーカーとしての性質を利用して、より有用性の高い抗精神病薬の評価系を構築する目的で、c-fos 発現を指標とした抗精神病薬の作用評価、選択的ドーパミン D<sub>3</sub> 受容体作動薬や精神異常惹起物質 phencyclidine の脳内 c-fos 発現に対する作用検討を行い、新たな抗精神病薬評価モデルへの応用を試みたものである。

その結果、抗精神病薬による側坐核および線条体での c-fos 発現はそれぞれ抗精神病作用および錐体外路系副作用の強度と相関することを示した。また、非定型抗精神病薬の線条体 c-fos 発現作用が弱い機序として 5-HT<sub>2</sub> 拮抗作用やムスカリン拮抗作用が関与していることを示した。一方、選択的ドーパミン D<sub>3</sub> 受容体作動薬 7-OH-DPAT が小脳で c-fos 発現を増加させることを示した。さらに、この 7-OH-DPAT の c-fos 発現誘発作用に対する抑制作用がドーパミン D<sub>3</sub> 受容体に対する in vivo 評価系となる可能性を示した。一方、精神異常惹起物質 phencyclidine が大脳皮質 (前部帯状皮質および内梨状核) に著明な c-fos 発現を引き起こすことと、このモデルが統合失調症治療抵抗性症状の臨床効果の予測に利用できる可能性を示した。

以上の研究成果は抗精神病薬評価の新しいモデルを提唱するものであり、博士 (薬学) の授与にふさわしいものである。