



Title	中枢ドパミン神経系を介した嘔吐発現機構に関する薬理学的研究
Author(s)	吉川, 崇
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45974">https://hdl.handle.net/11094/45974</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

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	よし 川 崇
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 18986 号
学位授与年月日	平成 16 年 8 月 2 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	中枢ドパミン神経系を介した嘔吐発現機構に関する薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 八木 清仁 教授 松田 敏夫 教授 東 純一

### 論文内容の要旨

嘔吐とは、毒物の口腔からの体内摂取を防除するための生体防御機構である。しかしながら、嘔吐は毒物の経口摂取ばかりでなく、種々の疾患に起因して惹起される場合も多く、また、治療目的で処方される薬剤によっても引き起こされる場合のあることはよく知られている。薬剤に起因する嘔吐は、患者の QOL (Quality of life: 生活の質) を損なうばかりでなく、服薬の継続を困難にするなど治療に多大な影響を及ぼすことから、医療上の重要な現象の一つとして位置付けられている。嘔吐は、それを発現させる種々の刺激が延髄で統合され、胃腸管等へ伝達されて発現する反射運動である。延髄に存在すると考えられている嘔吐中枢の解剖学的部位はいまだ定まっていないが、その発現には延髄に存在する最後野、弧束核および迷走神経背側核等が重要であることが示唆されている。また、末梢神経系の関与として、腹部求心性迷走神経刺激を介して嘔吐中枢を興奮させる経路も報告されている。さらに、嘔吐発現には種々の神経伝達物質が関与していることも報告されており、その発現機構は複雑多岐に渡ると考えられている。嘔吐を抑制する薬物としては、Wang と Borison が延髄最後野を嘔吐の化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) と見なして以来、最後野に局在するドパミン D<sub>2</sub>受容体を遮断する薬物の開発が進められたが、1990 年代になると、シスプラチニなどの化学療法剤投与による急性期の嘔吐がセロトニン (5-HT) 3 受容体を介して発現することが報告され、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬がその抑制薬として開発された。しかしながら、これらの拮抗薬が、現在臨床上の問題となっている化学療法剤による遅延性の嘔吐や腹部等の手術後に引き起こされる嘔吐、あるいはオピオイド作用薬投与時に認められる嘔吐などに対してはそれほど有効でないことから、これらに奏効する新規の制吐剤の開発が望まれている。

以上の知見より、薬剤によって引き起こされる嘔吐には、ドパミンおよび 5-HT が重要であると考えられたが、ドパミン神経系を介した嘔吐の発現機構については不明な点が散見されることから、嘔吐発現機構におけるドパミン神経系の役割に着目し、その嘔吐発現機構における役割について薬理学的手法を用いて検討した。

近年の分子生物学的手法の発達により、ドパミン D<sub>2</sub>受容体は分子構造や薬理学的特性により三つの受容体サブタイプ (D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>) に分類されているが、ドパミン神経系を介した嘔吐発現機構におけるそれぞれの受容体サブタイプの役割については不明な点が多く、本研究ではドパミン D<sub>3</sub>受容体の役割について詳細な検討を行った。その結果、選択的ドパミン D<sub>3</sub>受容体アゴニストがイヌおよびフェレットにおいて、ドパミン D<sub>3</sub>受容体を介して嘔吐を発現することを見出した。さらに、ドパミン D<sub>3</sub>受容体を介した嘔吐の詳細な機序を検討した結果、ドパミン D<sub>3</sub>受容体アゴニストが迷走神経を介さず、直接最後野に局在するドパミン D<sub>3</sub>受容体に作用し嘔吐を発現することを見出した。

これらの成績は、最後野に局在するドパミン  $D_3$  受容体が、嘔吐発現に重要な役割を担っていることを初めて示したものであり、嘔吐発現機構におけるドパミン神経系の新しい役割を示唆するものと考えられた。

次に、薬物に起因した嘔吐発現機構におけるドパミン神経系の役割を明らかにするため、現在、臨床上問題となっているオピオイド作用薬投与時に認められる嘔吐に着目し、その嘔吐発現機構におけるドパミン神経系の関与を検討した。その結果、ドパミン神経毒である 6-hydroxydopamine の最後野への前処置により、モルヒネによる嘔吐発現作用が減弱したことより、モルヒネ誘発嘔吐時において延髄領域におけるドパミンの遊離促進が重要であることが示唆された。従来、モルヒネ誘発嘔吐においてドパミン神経系が関与すると考えられていたが、本成績は、ドパミンの遊離がモルヒネ誘発嘔吐に重要であることをより直接的に示しており、オピオイド作用薬投与時に認められる嘔吐に対して使用されているドパミン  $D_2$  受容体拮抗薬の有用性を裏付けるものと考えられる。

上記の成績は嘔吐発現機構におけるドパミン神経系の新しい役割を示したが、薬剤起因性の嘔吐には、5-HT<sub>3</sub> 受容体を介した嘔吐も重要であることが知られていることから、著者はドパミン  $D_2$ 、 $D_3$  受容体ばかりでなく、5-HT<sub>3</sub> 受容体遮断作用を併せ持つ薬物が、既存の制吐薬と異なり、幅広い嘔吐に有効性を示すであろうと考え、新規薬物の創製を試みた。その結果、ドパミン  $D_2$ 、 $D_3$  および 5-HT<sub>3</sub> 受容体に選択性かつ高い親和性を有する新規ピリジンカルボン酸誘導体 AS-8112 を見出し、その薬理学的特性および制吐薬としての可能性を検証した。その結果、AS-8112 は摘出標本および生体位においてドパミン  $D_2$ 、 $D_3$  および 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン  $D_2$ 、 $D_3$  受容体を介して発現する嘔吐や 5-HT<sub>3</sub> 受容体を介して発現する嘔吐、そしてモルヒネによる嘔吐発現作用に対して著効を示すことが明らかとなり、本化合物が幅広い嘔吐に対し有効であることを示した。さらに、その制吐作用が中枢神経系を介して発現することを示した。

本研究において、著者は嘔吐発現機構におけるドパミン神経系の新しい役割を見出し、さらに新規の制吐薬としてのドパミン  $D_2$ 、 $D_3$  および 5-HT<sub>3</sub> 受容体遮断薬の有用性を示した。現在の薬物治療において、多くの薬物が副作用としての嘔吐を示すが、これらの嘔吐に対し有効性の高い制吐薬の開発や多様な薬物による嘔吐発現機構の詳細な研究が行われており、本研究は今後の本領域の発展の一助となると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

嘔吐を抑制する薬物として、延髄最後野に局在するドパミン  $D_2$  受容体遮断薬、更に 5-HT<sub>3</sub> 受容体遮断薬が開発されているが、種々の嘔吐に対する広範な有効性を示す薬物は見いだされていない。本研究は広域の適用スペクトラムを持つ新しい制吐剤を開発する目的で、延髄のドパミン神経系、特にドパミン  $D_3$  受容体の嘔吐における重要な関与を薬理学的に明らかにし、また、モルヒネ嘔吐についてもそれに基づくことを見いだした。その結果に基づき、あらたにドパミン  $D_3$ 、 $D_2$ 、および 5-HT<sub>3</sub> 受容体遮断作用を併せ持つ新規化合物 AS-8112 を見いだし、その広範な嘔吐に対する有効性を立証したものである。広い作用スペクトラムを持つ新しい制吐剤の開発研究に重要な方向性を示した研究であり、博士（薬学）の授与に値するものである。