

氏 名	しみず さき 清水 佐紀
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	論博薬科第69号
学位授与の日付	平成27年8月3日
学位授与の要件	学位規則 第4条第2項該当
学位論文題目	セロトニン 5-HT _{1A} 受容体を介する錐体外路障害の発現調節機構に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 福永 理己郎 (副査) 教授 松村 靖夫 (副査) 教授 大野 行弘 (副査) 准教授 大喜多 守

論文内容の要旨

錐体外路障害はパーキンソン病の中核症状であるとともに、統合失調症治療における抗精神病薬の副作用として頻繁に認められる運動障害である。主な症状としては、無動、ブラジキネジア（動作緩慢）、筋固縮、振戦、姿勢反射障害などがあり、患者の quality of life (QOL) や activities of daily living (ADL) を損なう重大な要因となっている。古くから、錐体外路系運動機能の調節には、中枢ドパミン神経系が重要な役割を果たしていることが知られており、特に、黒質緻密部に由来する黒質-線条体ドパミン神経系が主要な調節機能を担っている。この黒質-線条体ドパミン神経は、ドパミン D₂受容体を介して線条体神経を恒常的に抑制しているが、パーキンソン病におけるドパミン神経の変性や、抗精神病薬による線条体ドパミン D₂受容体の遮断によって、線条体神経は興奮し、錐体外路障害が惹起される。一方、最近では、セロトニン (5-HT) 神経系が錐体外路障害の発現調節に関与することが注目され、数多くの研究がなされるようになってきた。

本研究においては、5-HT 受容体のなかでも 5-HT_{1A} 受容体に着目し、錐体外路系運動障害の発現調節における 5-HT_{1A} 受容体の役割とその調節メカニズムについて、種々

の動物モデルを用いて検討した。さらに近年、抗精神病薬は統合失調症のみならず、気分障害やアルツハイマー病といった多岐にわたる疾患に使用されるようになってきていることから、抗精神病薬と抗うつ薬、あるいは抗アルツハイマー病薬との併用時における錐体外路障害についても検討を加え、これら薬物間相互作用に対する 5-HT_{1A} 受容体刺激の効果についても評価した。

選択的な 5-HT_{1A} 作動薬 ((±)-8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)-tetralin および tandospirone) は、抗精神病薬による線条体 D₂ 受容体遮断に伴う錐体外路障害、ならびにドパミン神経毒 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine によるドパミン神経変性に伴う錐体外路障害をともに改善した。また、D₂ 受容体遮断による Fos タンパク発現の解析からも、5-HT_{1A} 受容体の活性化が、錐体外路障害の発現部位である線条体において D₂ 遮断応答を軽減することが確認された。さらに、5-HT_{1A} 受容体刺激は、抗精神病薬の主作用部位である側坐核シェル領域では Fos タンパク発現にほとんど影響を与えなかった。これら結果は、5-HT_{1A} 作動薬が抗精神病薬の副作用を特異的に抑制する一方で、主作用（抗精神病作用）を減弱しないことを示唆する。

5-HT_{1A} 受容体の錐体外路障害調節メカニズムの検討においては、5-HT_{1A} 作動薬の改善作用が、5-HT 合成酵素阻害薬 *p*-chlorophenylalanine による 5-HT 神経の不活性化（前シナプス性 5-HT_{1A} 受容体の機能除去）によって影響を受けず、主として後シナプス性 5-HT_{1A} 受容体を介する効果であることが示された。さらに、錐体外路障害の改善作用は、線条体および大脳皮質運動野への 5-HT_{1A} 作動薬の局所投与によっても認められた。また、線条体におけるドパミン遊離に対する 5-HT_{1A} 作動薬の作用を *in vivo* microdialysis 法を用いて解析した結果、5-HT_{1A} 作動薬が線条体 GABA 介在神経を介してドパミン遊離を促進することが示された。以上の結果から、5-HT_{1A} 作動薬は後シナプス性 5-HT_{1A} 受容体を活性化して錐体外路障害を改善し、この作用は、①線条体の中型有棘神経に対する抑制作用、②線条体 GABA 介在神経を介するドパミン神経終末からのドパミン遊離促進作用、③大脳皮質—線条体グルタミン酸神経の抑制作用、の三つの機構が関与していることが明らかとなった。

さらに、抗精神病薬と抗うつ薬あるいは抗アルツハイマー病薬との相互作用評価において、selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) 系抗うつ薬である fluoxetine、ある

いはコリンエステラーゼ (ChE) 阻害作用を有する抗アルツハイマー病薬の donepezil および galantamine は、抗精神病薬による錐体外路障害をそれぞれ相乗的に増強した。これら fluoxetine あるいは galantamine による錐体外路障害の増強に対して、5-HT_{1A} 作動薬はいずれも顕著な改善作用を示した。さらに、SSRI の錐体外路障害に対する増強効果も、5-HT_{1A} 作動薬の線条体あるいは大脳皮質への局所投与により改善された。これらの結果より、SSRI 系抗うつ薬による 5-HT 神経の賦活化、あるいは ChE 阻害薬によるアセチルコリン神経の賦活化に伴う錐体外路障害の発現・悪化に対しても、線条体および大脳皮質 5-HT_{1A} 受容体の活性化が改善効果を示すことが明らかとなった。

本研究により、線条体および大脳皮質に分布する後シナプス性 5-HT_{1A} 受容体の刺激が錐体外路障害を顕著に改善することが示された。これまで 5-HT_{1A} 受容体は不安障害やうつ病の治療標的分子として考えられてきたが、本研究成績は、5-HT_{1A} 受容体が薬剤性錐体外路障害やパーキンソン病に対する新たな治療標的分子として有用であることを示唆する。今後、5-HT_{1A} 受容体の機能解析研究がさらに進展し、新たな 5-HT_{1A} 作動薬の創薬研究が展開することが期待される。

論文審査の結果の要旨

錐体外路障害はパーキンソン病の中核症状であるとともに、統合失調症治療における抗精神病薬の副作用として頻繁に認められる運動障害である。主な症状としては、無動、ブラジキネジア（動作緩慢）、筋固縮、振戦、姿勢反射障害などがあり、患者の quality of life (QOL) や activities of daily living (ADL) を損なう重大な要因となっている。古くから、錐体外路系運動機能の調節には、中枢ドパミン神経系が重要な役割を果たしていることが知られており、特に、黒質緻密部に由来する黒質-線条体ドパミン神経系が主要な調節機能を担っている。この黒質-線条体ドパミン神経は、ドパミン D₂ 受容体を介して線条体神経を恒常的に抑制しているが、パーキンソン病におけるドパミン神経の変性や、抗精神病薬による線条体ドパミン D₂ 受容体の遮断によって、線条体神経が興奮し、錐体外路障害が惹起される。一方、最近では、セロトニン (5-HT) 神経系が錐体外路障害の発現調節に関与することが注目され、数多くの研究がなされるようになってきた。

以上の背景のもと、清水佐紀君は 5-HT 受容体の一つである 5-HT_{1A} 受容体に着目し、錐体外路系運動障害の発現調節における 5-HT_{1A} 受容体の役割とその調節メカニズムについて、種々の動物モデルを用いて検討した。さらに近年、抗精神病薬は統合失調症のみならず、気分障害やアルツハイマー病といった多岐にわたる疾患に使用されるようになってきていることから、抗精神病薬と抗うつ薬、あるいは抗アルツハイマー病薬との併用時における錐体外路障害についても検討を加え、これら薬物間相互作用に対する 5-HT_{1A} 受容体刺激の効果について評価した。

選択的な 5-HT_{1A} 作動薬 ((±)-8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)-tetralin および tandospirone) は、抗精神病薬による線条体 D₂ 受容体遮断に伴う錐体外路障害、ならびにドパミン神経毒 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine によるドパミン神経変性に伴う錐体外路障害をともに改善した。また、D₂ 受容体遮断による Fos タンパク発現の解析から、5-HT_{1A} 受容体の活性化が、錐体外路障害の発現部位である線条体において D₂ 遮断応答を軽減することを確認した。一方、5-HT_{1A} 受容体刺激は、抗精神病薬の主作用部位である側坐核シェル領域における Fos タンパク発現にはほとんど影響を与えなかった。これら結果は、5-HT_{1A} 作動薬が抗精神病薬の副作用を特異的に抑制する一方で、主作用（抗精神病作用）を減弱しないことを示唆するものである。

次いで、5-HT_{1A} 受容体の錐体外路障害調節メカニズムについて検討し、5-HT_{1A} 作動

薬の改善作用が、5-HT 合成酵素阻害薬 *p*-chlorophenylalanine による 5-HT 神経の不活性化（前シナプス性 5-HT_{1A} 受容体の機能除去）によって影響を受けず、主として後シナプス性 5-HT_{1A} 受容体を介する効果であることを示した。さらに、線条体および大脳皮質運動野への 5-HT_{1A} 作動薬の局所投与によっても錐体外路障害の改善作用が認められることを示した。また、線条体におけるドパミン遊離に対する 5-HT_{1A} 作動薬の作用を *in vivo* microdialysis 法を用いて解析し、5-HT_{1A} 作動薬が線条体 GABA 介在神経を介してドパミン遊離を促進することを示した。清水君は以上の結果から、5-HT_{1A} 作動薬は後シナプス性 5-HT_{1A} 受容体を活性化して錐体外路障害を改善し、この作用は、①線条体の中型有棘神経に対する抑制作用、②線条体 GABA 介在神経を介するドパミン神経終末からのドパミン遊離促進作用、③大脳皮質－線条体グルタミン酸神経の抑制作用、の三つの機構が関与していると結論づけた。

一方、抗精神病薬と抗うつ薬あるいは抗アルツハイマー病薬との相互作用評価において、selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) 系抗うつ薬である fluoxetine、あるいはコリンエステラーゼ (ChE) 阻害作用を有する抗アルツハイマー病薬の donepezil および galantamine は、抗精神病薬による錐体外路障害をそれぞれ相乗的に増強したが、これら fluoxetine あるいは galantamine による障害増強作用のいずれに対しても、5-HT_{1A} 作動薬は顕著な改善作用を示した。さらに、錐体外路障害に対する SSRI の増強効果は、5-HT_{1A} 作動薬の線条体あるいは大脳皮質への局所投与によっても改善されることを示した。これらの結果より、SSRI 系抗うつ薬による 5-HT 神経の賦活化あるいは ChE 阻害薬によるアセチルコリン神経の賦活化に伴う錐体外路障害の発現・悪化に対しても、線条体および大脳皮質 5-HT_{1A} 受容体の活性化が改善効果を示すことが明らかとなった。

清水佐紀君は本研究により、線条体および大脳皮質に分布する後シナプス性 5-HT_{1A} 受容体の刺激が錐体外路障害を顕著に改善することを示した。これまで 5-HT_{1A} 受容体は不安障害やうつ病の治療標的分子として考えられてきたが、本研究の成果は、5-HT_{1A} 受容体が薬剤性錐体外路障害やパーキンソン病に対する新たな治療標的分子として有用であることを提起し、新たな 5-HT_{1A} 作動薬の創薬研究において重要な知見を提供するものである。

以上により、上記の論文は、博士(薬科学)論文として適当と判断する。