

生体内における定型，非定型抗精神病薬のドーパミン1型，2型およびセロトニン2型受容体結合に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: in vivo receptor binding, dopamine-D1, D2 receptors, serotonin-5-HT2 receptors, atypical antipsychotic drugs 作成者: 住吉, 太幹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8447

生体内における定型, 非定型抗精神病薬のドーパミン1型, 2型およびセロトニン2型受容体結合に関する研究

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

住 吉 太 幹

定型抗精神病薬としてハロペリドール (haloperidol, HPD), 非定型抗精神病薬としてクロザピン (clozapine, CLZ), RMI-81582 (RMI), リスペリドン (risperidone, RPD), チオスピロン (tiospirone, TSR) のラット脳におけるドーパミン D_1 , D_2 およびセロトニン 5-HT₂ 受容体に対する結合特性を, 生体内 (インビボ) 受容体結合実験にて検討した。リガンドとしては ³H-SCH23390 (D_1 受容体標識), ³H-YM-09151-2 (D_2 受容体標識), ³H-ケタンセリン (5-HT₂ 受容体標識) を用いた。HPD 1mg/kg, CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kg, または RPD 1mg/kg を腹腔内投与10分後, それぞれのリガンドを尾静脈より投与した。リガンド投与後15-240分 (薬物投与後25-250分) にかけて, HPD は CLZ, RMI, RPD よりも高い線条体 D_2 受容体占有率を示した。これに対し, 同用量の CLZ, RMI, RPD は HPD よりも高い前頭葉皮質 5-HT₂ 受容体占有率を示した。 D_1 受容体については CLZ, RMI のみが安定した受容体占有率を示し, RMI は CLZ よりも高い占有率を示した。リガンド投与60分後における D_2 , 5-HT₂ 受容体占有率と HPD, CLZ, RMI, RPD, TSR の投与量との関係は Hill 式によって近似され, CLZ, RMI, RPD, TSR については D_2 受容体よりも 5-HT₂ 受容体への高い親和性が認められ, HPD と逆であった。さらに, CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kg, RPD 1mg/kg は HPD 1mg/kg と比較すると, D_2 受容体占有率において前頭葉皮質>線条体という部位選択性が認められた。各種非定型抗精神病薬の強力な 5-HT₂ 受容体遮断効果は, 試験管内において確認されてきた過去の報告と一致し, 今回生体内反応系で認められた他の結果と合わせ, 非定型抗精神病薬の薬理学的特性の一部を説明しうるものと考えられた。

Key words in vivo receptor binding, dopamine- D_1 , D_2 receptors, serotonin-5-HT₂ receptors, atypical antipsychotic drugs

日常臨床において, 精神分裂病 (以下分裂病) に対する抗精神病薬治療は不可欠である。その作用機序について, Seeman¹⁾ が抗精神病薬の臨床用量がドーパミン (dopamine, DA) 2型受容体 (以下 D_2 受容体) 遮断作用と相関することを示して以来, D_2 受容体との関連が注目されてきた。現在頻用されているハロペリドール (haloperidol, HPD), クロルプロマジン (chlorpromazine, CPZ) などの, いわゆる定型抗精神病薬 (typical antipsychotic drug, TAPD) は黒質-線条体系あるいは隆起-漏斗系の D_2 受容体遮断作用により, 錐体外路症状 (extrapyramidal symptoms, EPS) や高プロラクチン (prolactin, PRL) 血症などの副作用を高頻度に惹起し, 長期使用によっては遅発性ジスキネジアなどの不可逆性の神経症状を呈することも知られている²⁾。これらの薬物に対し, 最近クロザピン (clozapine, CLZ) を初めとする, いわゆる非定型抗精神病薬 (atypical antipsychotic drug, AAPD) といわれる一群の薬物が注目されている³⁾。AAPD は, EPS や高 PRL 血症を惹起しにくく⁴⁻⁶⁾, TAPD に対して治療抵抗性の分裂病患者における, 陽性症状ならびに陰性症状に奏効する⁷⁾ ことが報告されている。

AAPD の薬理学特性として, Wiesel⁸⁾ はポジロン・エ

ミッション・トモグラフィ (positron emission tomography, PET) を用いた実験により, CLZ は DA_1 型受容体 (以下 D_1 受容体) に対する高い結合親和性を有し, TAPD に比して高い D_1 受容体/ D_2 受容体占有比を示すと報告している。これに対し Meltzer⁹⁾¹⁰⁾ は各種 TAPD と AAPD について, D_1 , D_2 およびセロトニン (serotonin, 5-HT) 2型受容体 (以下 5-HT₂ 受容体) に対する結合親和性の検討を行った結果, 各抗精神病薬の D_2 受容体, 5-HT₂ 受容体に対する親和性の比率 (5-HT₂/ D_2 比) が AAPD で高く, TAPD と AAPD の判別に有用であると結論づけている。

このような受容体結合実験の多くは試験管内 (インビトロ) の条件下で施行されてきたが, 抗精神病薬や抗うつ薬の DA, 5-HT 受容体に対する作用強度が試験管内, 生体内で差異があるとの報告もあり¹¹⁻¹³⁾, より詳細な生体内反応系での抗精神病薬の受容体に対する効果の検討が望まれてきた。この点に関して Saller¹⁴⁾ は, 各種モノアミン受容体に非可逆的に結合する N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジハイドロキノリン (N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1, 2-dihydroquinoline, EEDQ) を用いた方法により, TAPD, AAPD の生体内反応系における

平成5年3月26日受付, 平成5年4月23日受理

Abbreviations: AAPD, atypical antipsychotic drug; CLZ, clozapine; CPZ, chlorpromazine; DA, dopamine; DMSO, dimethyl-sulfoxide; EEDQ, N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1, 2-dihydroquinoline; EPS, extrapyramidal symptoms; 5-HT, serotonin; HPD, haloperidol; MDMA, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine; PET, positron

D_1 , D_2 受容体占有率を測定した。しかし、この方法では、試験薬物である抗精神病薬自体による受容体数の変化^{15,16)}などの問題点も指摘されている。

そこで本論文では、選択的に D_1 , D_2 , 5-HT₂受容体を標識するとされる放射性リガンドである ³H-SCH23390¹¹⁾, ³H-YM-09151-2¹⁷⁾, ³H-ケタンセリン¹⁸⁾をそれぞれ直接生体内に投与する生体内反応系で、各種抗精神病薬の受容体に対する結合親和性を測定し、AAPDの薬理学的特性の検討を試みた。薬物としては、臨床治療において AAPD としての有用性が確認されている CLZ^{120)~123)}, RMI-81582 (RMI)⁴⁾, リスペリドン (risperidone, RPD)^{24)~28)}, チオスピロン (tiospirone, TSR)²⁹⁾³⁰⁾を用い、TAPDである HPD との比較を行った。

対象および方法

I. 試薬

HPD は大日本製薬 (大阪) より、RPD は Janssen Research Foundation (Beerse, Belgium) より、CLZ は Sandoz Pharmaceuticals (Basle, Switzerland) より、RMI は Marion Merrell Dow Pharmaceuticals (Cincinnati, U.S.A.) より、TSR は Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute (Wallingford, U.S.A.) より提供を受けた。

³H-SCH23390 (比放射能 2.78TBq/mmol), ³H-YM-09151-2 (比放射能 3.22TBq/mmol), ³H-ケタンセリン (比放射能 2.22TBq/mmol) は New England Nuclear 社 (Boston, U.S.A.) より購入した。他の試薬は特級ないし高速液体クロマトグラフィー用を用いた。

II. 生体内反応系受容体結合実験

対象はウイスター系雌性ラット (三共ラボ, 富山), 体重 210-240g である。午前 9 時より午後 8 時 30 分点灯の明暗サイクルで飼育した。飼料 (普通飼料) および給水は自由摂取とした。実験は午前 10 時より午後 4 時の間に行った。

1. 各種抗精神病薬による、 D_1 , D_2 , 5-HT₂受容体占有率の経時的測定

ラットに HPD 1mg/kg, RPD 1mg/kg, CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kg, および対照群として溶媒である同容量 (0.21-0.24 ml) のジメチルスルフォキシド (dimethyl-sulfoxide, DMSO) (和光純薬, 大阪) をそれぞれ腹腔内投与した。投与量については、各薬物の試験管内反応系における D_2 受容体に対する親和性⁹⁾ならびに臨床投与量を考慮して決定した。薬物投与10分後に、リガンドとして ³H-SCH23390 (D_1 受容体標識), ³H-YM-09151-2 (D_2 受容体標識), または ³H-ケタンセリン (5-HT₂受容体標識) を 1.54-1.68MBq/kg ずつ (生理食塩水にて各々 0.4ml に希釈) 尾静脈よりラットに静脈内投与した。リガンド静脈内投与後、15, 30, 45, 60, 120, 240分の時点でラットを断頭し、速やかに全脳を摘出し、前頭葉皮質、線条体、小脳を切り出した。前頭葉皮質、線条体については視交叉よりも吻側の全部位を対象とした。重量を計測後、それぞれの脳部位に組織溶解剤としてソルエン 350 (Packard, Connecticut, U.S.A.) 1ml を加え、50℃の恒温槽にて 2-3 時間インキュベーションを行い、溶解した。溶解した組織に、偽発光を抑えるため 0.5N 塩酸で pH7.0 に滴定したシンチレーションカクテル、アクアゾル 2

(New England Nuclear) 10ml を加え、12-24 時間後に液体シンチレーションカウンタ LSC-1000 (Aloka, 東京) にて放射能を測定した。これらの測定値から投与量を 100% とした場合における脳組織 1g 当りの集積率 (%dose/g) を算出した。次いで、次式で示される値を、各薬物による前頭葉皮質または線条体の D_1 , D_2 , 5-HT₂受容体の占有率 (Φ %) とした: $\Phi = \frac{1 - (X_b - X_{nb}) / (X_s - X_{ns})}{1 - (X_{nb} - X_{ns}) / (X_s - X_{ns})} \times 100$ (%) (X_b , 薬物投与群の前頭葉皮質または線条体; X_{nb} , 薬物投与群の小脳; X_s , 対照群の前頭葉皮質または線条体; X_{ns} , 対照群の小脳, のそれぞれの集積率)。

統計処理として、HPD 投与群と RPD, CLZ, RMI 投与群間の占有率の差の検定 (D_2 , 5-HT₂受容体), ならびに CLZ と RMI 投与群間の占有率の差の検定 (D_1 受容体) には二元配置分散分析を行い、有意差を認めた場合は Tukey-Kramer の多重比較法で危険率 1% 以下を有意とした。また、各々のラットのの前頭葉皮質 D_2 受容体占有率を線条体 D_2 受容体占有率で除した値 (前頭葉皮質 D_2 /線条体 D_2 比) の各薬物投与群における平均値の比較には、Student's t-test (片側) を用い、危険率 1% 以下を有意とした。

2. 各種抗精神病薬による D_2 , 5-HT₂受容体占有率の用量-反応曲線

ラットに 10⁻⁴-50mg/kg の範囲で用量を展開した HPD, RPD, CLZ, RMI, TSR を腹腔内投与し、対照群として溶媒である同容量 (0.21-0.24ml) の DMSO をそれぞれ腹腔内投与した。上記処置10分後に ³H-YM-09151-2, または ³H-ケタンセリンを 1.54-1.68MBq/kg ずつ (生理食塩水にて各々 0.4ml に希釈) 尾静脈よりラットに静注した。リガンド静注後、60分の時点でラットを断頭し、速やかに全脳を摘出し、前頭葉皮質、線条体、小脳を切り出した。以下、前記の方法に準じて、各々の薬物について種々の濃度における線条体 D_2 , および前頭葉皮質 5-HT₂受容体占有率 (Φ %) を算出した。得られた値について、最小二乗法にて Hill 式への近似を行い、各種抗精神病薬による D_2 , 5-HT₂受容体占有率の用量-反応曲線を作成した。

成 績

1. HPD, RPD, CLZ, RMI による D_1 , D_2 , 5-HT₂受容体占有率の経時的測定

1. D_1 受容体

今回用いた抗精神病薬のうち、安定した D_1 受容体占有率が得られたのは CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kg 投与群のみであった。図 1 にラット前頭葉皮質における CLZ, RMI による D_1 受容体占有率の時間経過を示した。RMI による D_1 受容体占有率は CLZ よりも有意に大きかった ($F=91.51$; $df=1, 38$; $P<0.01$)。

2. D_2 受容体

図 2 に HPD 1mg/kg, RPD 1mg/kg, CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kg による、ラット線条体 D_2 受容体占有率の経時的変化を示した。RPD ($F=27.16$; $df=1, 42$; $P<0.01$), CLZ ($F=193.73$; $df=1, 38$; $P<0.01$), RMI ($F=201.38$; $df=1, 41$; $P<0.01$) による D_2 受容体占有率は いずれも HPD による占有率よりも有意に低かった。

3. 5-HT₂受容体

emission tomography; PRL, prolactin; RMI, RMI-81582; RPD, risperidone; TAPD, typical antipsychotic drug; TSR, tiospirone

図3にHPD 1mg/kg, RPD 1mg/kg, CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kgによる, ラット前頭葉皮質 5-HT₂受容体占有率の経時的变化を示した. D₂受容体占有率とは逆に, RPD (F=173.95; df=1, 42; P<0.01), CLZ (F=131.18; df=1, 36; P<0.01), RMI (F=201.83; df=1, 41; P<0.01)はHPDよりも有意に高い5-HT₂受容体占有率を示した.

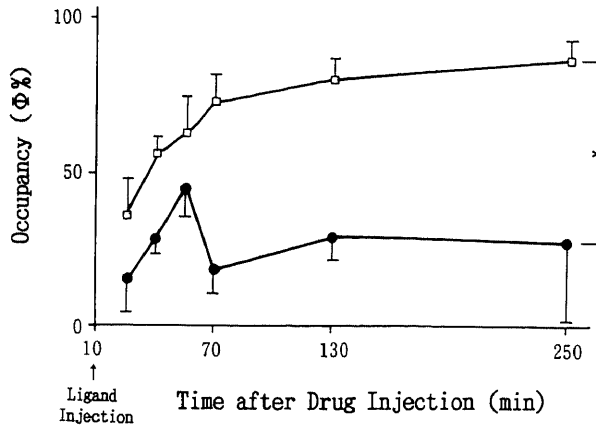


Fig. 1. Time course of D₁ receptor occupancy (Φ%) in rat frontal cortex after single intraperitoneal doses of clozapine (20 mg/kg) and RMI-81582 (20 mg/kg). ³H-SCH23390 (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after drug administration. Each point represents the mean±S.D. (n=4-5). $\Phi = [1 - (X_D - X_{nb}) / (X_s - X_{ns})] \times 100$ (%), where each abbreviation represents radioactivity (% dose/tissue) of, X_D, frontal cortex of drug-administered rat; X_{nb}, cerebellum of drug-administered rat; X_s, frontal cortex of vehicle-administered rat; X_{ns}, cerebellum of vehicle-administered rat. ●-●, clozapine; □-□, RMI-81582. *P<0.01, Comparison by two-way ANOVAs.

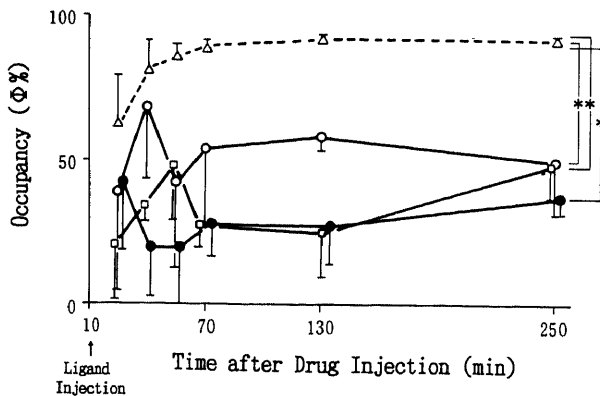


Fig. 2. Time course of D₂ receptor occupancy (Φ%) in rat striatum after single intraperitoneal doses of clozapine (20 mg/kg), RMI-81582 (20 mg/kg), risperidone (1 mg/kg) and haloperidol (1 mg/kg). ³H-YM-09151-2 (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after drug administration. Each point represents the mean±S.D. (n=3-5). $\Phi = [1 - (X_D - X_{nb}) / (X_s - X_{ns})] \times 100$ (%), where each abbreviation represents radioactivity (% dose/g tissue) of, X_D, striatum of drug-administered rat; X_{nb}, cerebellum of drug-administered rat; X_s, striatum of vehicle-administered rat; X_{ns}, cerebellum of vehicle-administered rat. △-△, haloperidol; ●-●, clozapine; □-□, RMI-81582; ○-○, risperidone. *P<0.01, Comparison by two-way ANOVAs.

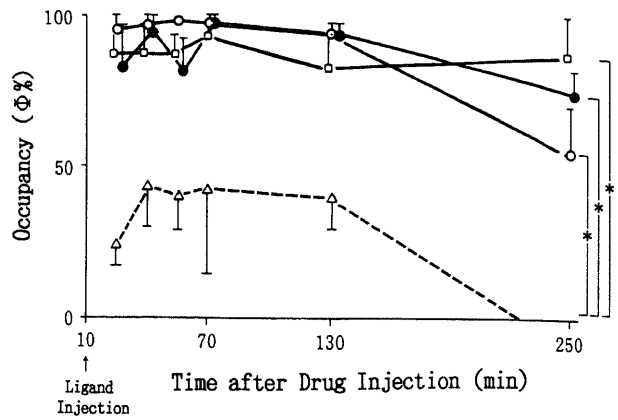


Fig. 3. Time course of 5-HT₂ receptor occupancy (Φ%) in rat frontal cortex after single intraperitoneal doses of clozapine (20 mg/kg), RMI-81582 (20 mg/kg), risperidone (1 mg/kg) and haloperidol (1 mg/kg). ³H-ketanserin (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after drug administration. Each point represents the mean±S.D. (n=3-5). $\Phi = [1 - (X_D - X_{nb}) / (X_s - X_{ns})] \times 100$ (%), where each abbreviation represents radioactivity (% dose/g tissue) of, X_D, frontal cortex of drug-administered rat; X_{nb}, cerebellum of drug-administered rat; X_s, frontal cortex of vehicle-administered rat; X_{ns}, cerebellum of vehicle-administered rat. △-△, haloperidol; ●-●, clozapine; □-□, RMI-81582; ○-○, risperidone. *P<0.01, Comparison by two-way ANOVAs.

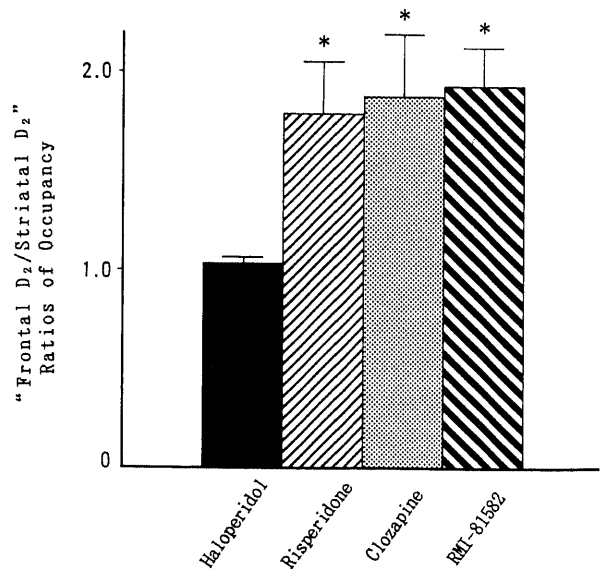


Fig. 4. The ratios of D₂ receptor occupancy in the frontal cortex to that in the striatum in individual rats treated with clozapine (20 mg/kg), RMI-81582 (20 mg/kg), risperidone (1 mg/kg) and haloperidol (1 mg/kg). D₂ receptor occupancy in the respective regions was calculated with rats administered with ³H-YM-09151-2 (1540-1680 kBq/kg body weight) in the time course study. (■), haloperidol-treated group (n=26); (▨), risperidone-treated group (n=24); (▩), clozapine-treated group (n=15); (▧), RMI-81582-treated group (n=21). *P<0.01, Comparisons with Student's t-test. (Data expressed as mean±S.E.M.)

4. 各薬物による D₂ 受容体占有率の部位差の検討

前頭葉皮質, 線条体の両方において安定した D₂ 受容体占有率が得られたすべてのラットを対象にして, 各々の薬物投与群について前頭葉皮質 D₂ 受容体占有率を線条体 D₂ 受容体占有率で除した値 (前頭葉皮質 D₂/線条体 D₂ 比) を算出した. 図 4 に示すごとく RPD 1mg/kg (n=24), CLZ 20mg/kg (n=15), RMI 20mg/kg (n=21) 投与群は, いずれも HPD 1mg/kg (n=26) 投与群よりも大きい前頭葉皮質 D₂/線条体 D₂ 比を示した.

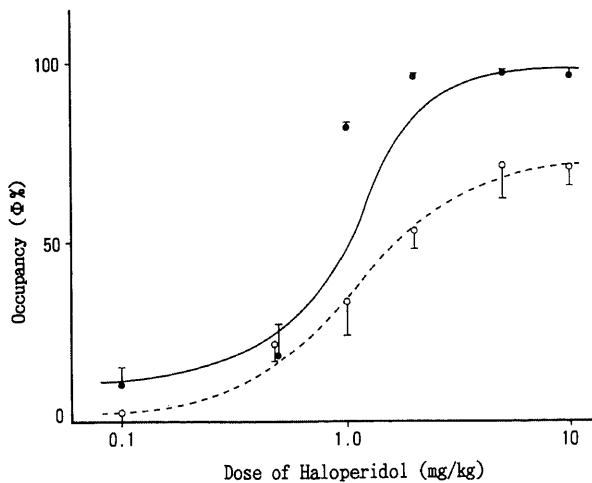


Fig. 5. Occupancy (Φ%) of D₂ receptors in rat striatum and 5-HT₂ receptors in frontal cortex with various doses of haloperidol. ³H-YM-09151-2 or ³H-ketanserin (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after intraperitoneal administration with haloperidol. Each point represents the mean ± S.E.M. (n=3-5). $\Phi = [1 - (X_D - X_{nd}) / (X_S - X_{ns})] \times 100$ (%), where each abbreviation represents radioactivity (% dose/g tissue) of, X_D, striatum or frontal cortex of drug-administered rat; X_{nd}, cerebellum of drug-administered rat; X_S, striatum or frontal cortex of vehicle-administered rat; X_{ns}, cerebellum of vehicle-administered rat. The dose-response curves were analyzed with a minimal-square method. ●—●, D₂; ○—○, 5-HT₂ receptors.

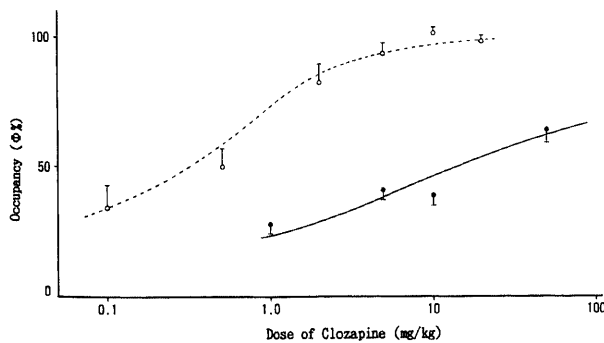


Fig. 6. Occupancy (Φ%) of D₂ receptors in rat striatum and 5-HT₂ receptors in frontal cortex with various doses of clozapine. ³H-YM-09151-2 or ³H-ketanserin (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after intraperitoneal administration with clozapine. Each point represents the mean ± S.E.M. (n=4-5). ●—●, D₂; ○—○, 5-HT₂ receptors.

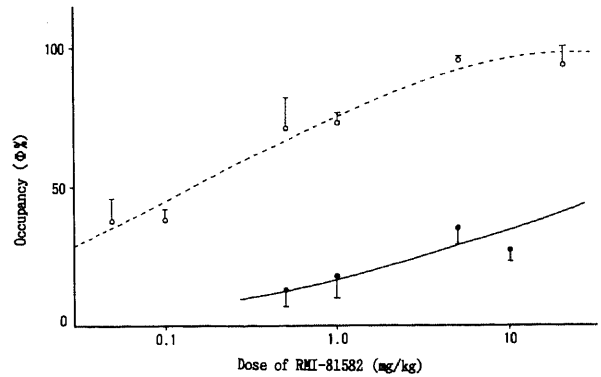


Fig. 7. Occupancy (Φ%) of D₂ receptors in rat striatum and 5-HT₂ receptors in frontal cortex with various doses of RMI-81582. ³H-YM-09151-2 or ³H-ketanserin (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after intraperitoneal administration with RMI-81582. Each point represents the mean ± S.E.M. (n=4-5). ●—●, D₂; ○—○, 5-HT₂ receptors.

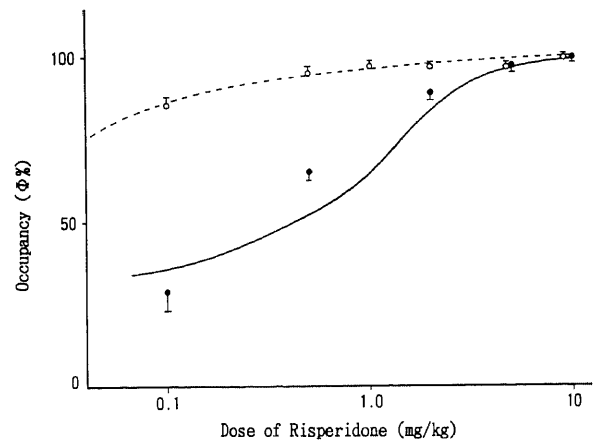


Fig. 8. Occupancy (Φ%) of D₂ receptors in rat striatum and 5-HT₂ receptors in frontal cortex with various doses of risperidone. ³H-YM-09151-2 or ³H-ketanserin (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after intraperitoneal administration with risperidone. Each point represents the mean ± S.E.M. (n=4-5). ●—●, D₂; ○—○, 5-HT₂ receptors.

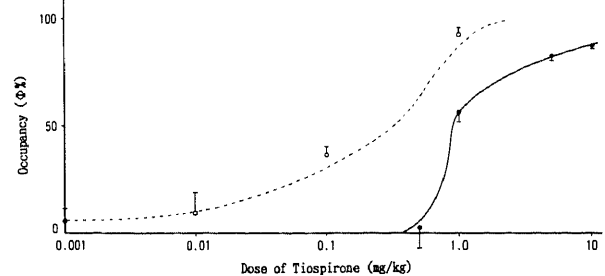


Fig. 9. Occupancy (Φ%) of D₂ receptors in rat striatum and 5-HT₂ receptors in frontal cortex with various doses of tiospirone. ³H-YM-09151-2 or ³H-ketanserin (1540-1680 kBq/kg body weight) was injected into a tail vein at 10 min after intraperitoneal administration with tiospirone. Each point represents the mean ± S.E.M. (n=3-5). ●—●, D₂; ○—○, 5-HT₂ receptors.

II. 各種抗精神病薬による D₂, 5-HT₂ 受容体占有率の用量依存性の解析

図5-図9に示すごとく, HPD, CLZ, RMI, RPD, TSR による D₂, 5-HT₂ 受容体占有率の用量依存性は Hill 式によって近似され, 受容体占有率 (Φ%) と薬物投与量 (D mg/kg) には, 次式の関係が得られた: $\Phi = \Phi_{\max} \times D^S / (D^S + 1/Q)$ (Q, S は定数). ここで, D₂ 受容体については, HPD 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 0.74 \pm 0.35$, $S = 0.99 \pm 0.37$; RPD 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 2.13 \pm 0.61$, $S = 0.72 \pm 0.16$; CLZ 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 0.35 \pm 0.35$, $S = 0.39 \pm 0.09$; RMI 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 0.10 \pm 0.10$, $S = 0.58 \pm 0.44$; TSR 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 1.37 \pm 0.58$, $S = 5.43 \pm 0.66$, 5-HT₂ 受容体については, HPD 投与群, $\Phi_{\max} = 77.2 \pm 4.6$, $Q = 0.90 \pm 0.14$, $S = 1.29 \pm 0.06$; RPD 投与群, $\Phi_{\max} = 98.3 \pm 1.1$, $Q = 58.8 \pm 51.8$, $S = 0.95 \pm 0.36$; CLZ 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 2.15 \pm 0.44$, $S = 0.67 \pm 0.11$; RMI 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 2.94 \pm 0.67$, $S = 0.58 \pm 0.10$; TSR 投与群, $\Phi_{\max} = 100$, $Q = 1.83 \pm 1.44$, $S = 0.56 \pm 0.16$ (mean ± S.D.), が得られた.

考 察

AAPD の定義として, Meltzer²¹⁾ は, ラットにおけるカタレプシー惹起作用が弱く, ヒトにおいて EPS の出現や血清 PRL の上昇があまりみられないことを挙げ, DA 以外の神経伝達物質 (5-HT, アセチルコリン) やペプチドへの効果や, 分裂病の陽性症状のみならず陰性症状への効果を有することにも言及している. 今回用いた薬物のなかで, 厳密にこの定義に当てはまるものは CLZ とその誘導体である RMI である. これに対して Deutch ら²²⁾ は, AAPD を EPS を惹起しにくいものとし広く定義し, その候補となりうる薬物を, それらが特異的に作用する受容体によって, ①選択的 D₂ 受容体アンタゴニスト ②部分的 D₂ 受容体アゴニスト ③ D₁ 受容体アゴニスト ④ 5-HT₂ 受容体アンタゴニスト ⑤ 5-HT₂ 受容体アンタゴニスト ⑥ シグマ・オピオイド受容体アンタゴニスト ⑦ ノルアドレナリン受容体アンタゴニストならびにアゴニスト ⑧ アセチルコリン受容体アンタゴニスト ⑨ D₂ 受容体および 5-HT₂ 受容体アンタゴニスト ⑩ D₁ 受容体および 5-HT₂ 受容体アンタゴニストなどに分類しているが, RPD, TSR を ⑨ のカテゴリーの代表的薬物であるとしている. Moore ら²³⁾ はその総説の中で, 単回および反復投与による行動薬理学的効果を含む既存のスクリーニング法のみでは, 新たな AAPD の検出には不十分であると述べているが, 前述してきたような AAPD の臨床特徴を, 薬物の作用点と考えられる特定の受容体の生体内変化と相応させることは, AAPD の検出と作用機序のさらなる解明にとって, 新たな局面を打開するものと期待されている²⁴⁾.

以上のような観点から, ラット脳を用いた生体内反応系における各種 AAPD ならびに HPD の, D₁, D₂, 5-HT₂ 受容体に対する結合親和性の測定を今回試みた.

抗精神病薬, 抗うつ薬等による特定の受容体の生体内反応系における占有率に関しては, DA 受容体を例にとると, 薬物, 次いで選択的リガンドを動物に投与した一定の時間後に, 非特異結合部位として小脳を用い, 放射能の線条体/小脳比を求め, その比を薬物投与群と対照群とで比較するという方法も用いられてきた^{13,25)}. これに対し本実験では占有率 (Φ%) という概念を導入して, 各種薬物の特異性を検討した.

また, 従来, 生体内反応系における受容体結合実験においては, リガンド投与後の一時点における, 脳へのリガンドの集積率をもとに検討が行われてきた. しかし, 生体内反応系では時間と共に組織内の遊離型リガンド濃度が変化するため, 受容体とリガンドの結合が平衡に達することはない. この点を考慮した上で, 本実験においては, 選択的リガンドをラットに投与した後の, それぞれの受容体の各薬物による占有率の経時的測定をまず行った. 占有率の経時的測定に際しては, 薬物投与量として HPD 1mg/kg に対し, CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kg, RPD 1mg/kg と設定した. これらの用量にては, HPD は非定型抗精神病薬群の CLZ, RMI, RPD よりも高い D₂ 受容体占有率を示すことが, 時間動態を考慮した生体内受容体結合実験において明らかになった. さらに, 同じ投与量において 5-HT₂ 受容体占有率の時間経過を比較したところ, D₂ 受容体の場合とは逆に, 検討したすべての非定型抗精神病薬は HPD よりも高い受容体占有率を示すことが判明した.

次いで, 各薬物による D₂, 5-HT₂ 受容体占有率の用量依存性を検討すべく, 各抗精神病薬の投与量を展開した際の D₂, 5-HT₂ 受容体に対する占有率をみた. 先の占有率の経時的測定により, リガンド投与60分後, すなわち各薬物投与70分後の時点において安定した D₂, 5-HT₂ 受容体占有率が認められたため, 同時点における各薬物による D₂, 5-HT₂ 受容体占有率の用量-反応曲線を作成した. 成績に示したごとく, 各薬物による受容体占有率は Hill 式によって近似され, HPD のみが D₂ 受容体により高い結合親和性を示したのに対し, CLZ, RMI, RPD, TSR は, 逆に 5-HT₂ 受容体に対してより高い親和性を示した. ここで, CLZ, RMI の D₂ 受容体, RPD の 5-HT₂ 受容体における用量-反応曲線の定数の標準偏差が大きくなったが, CLZ, RMI については, けいれんなどの副作用のため 50mg/kg より高い用量投与が不可能であったこと, RPD については 0.1mg/kg よりも低い微量の用量での占有率の値を欠いたことが理由に挙げられる.

これらの実験により, AAPD として認められている CLZ, RMI, RPD, TSR は放射性リガンドを直接生体内に投与する生体内反応系においても, TAPD である HPD よりも強い 5-HT₂ 受容体に対する結合親和性を示すことが確認された. Meltzer ら^{10,11)} は, ラット脳ホモジェネートを用いた試験管内反応系において各種 TAPD および AAPD の D₂, 5-HT₂ 受容体に対する親和性を検討した結果, D₂, 5-HT₂ 受容体に対する各薬物の Ki 値の逆対数の比 (5-HT₂/D₂ 比) をとると, ほとんどすべての AAPD は 1.12 以上の 5-HT₂/D₂ 比を示すことを確認し, AAPD は 5-HT₂ 受容体に対し, D₂ 受容体の 10 倍以上の結合親和性を有することを示した. また, 松原ら¹⁶⁾ は EEDQ を用いた方法により種々の AAPD の D₁, D₂, 5-HT₂ 受容体に対する占有率を測定し, CLZ, RPD などは HPD, CPZ などの TAPD と比較すると, D₂ 受容体より 5-HT₂ 受容体に対する占有率が高いことを示した. 今回の結果は, より生理的な生体内反応系で, 占有率の 5-HT₂/D₂ 比が TAPD と AAPD との判別に有用であるという上記の所見を再確認するものであった. 放射性リガンドを生体内に投与する生体内反応系での各種抗精神病薬の DA, 5-HT 受容体に対する親和性の比較検討については, 過去にはリガンドとして ³H-スピペロンやその誘導体を用いた報告を数編認めるのみである²⁶⁻²⁹⁾ が, 今回の研究はそれらの報告に比し, ①それぞれの受容体を選択的なりガンド, 特に 5-HT₂ 受容

体の標識に³H-ケタンセリンを用いたこと、②放射性リガンドと試験薬物との競合反応が生じている種々の時点における受容体占有率を考慮した測定を加味したこと、が特徴的である。

AAPDの持つ、このような強い抗5-HT₂受容体作用と分裂病の症状改善作用との関連について、最近 Schmidtら³⁷⁾は選択的5-HT₂受容体アンタゴニストであるMDL 100, 907が生体内反応系において、DA合成の基礎値には影響を与えず、①アンフェタミンの誘導体3, 4-メチレンジオキシメタンフェタミン(3, 4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA)の刺激によるDAの合成活性化を抑制すること、②MDMAによる細胞外液のDA濃度上昇作用を減弱させることを示し、5-HT₂受容体アンタゴニストはDA系と5-HT系のアンバランスが存在する状態において、DA系の抑制を起こす場合があることを指摘した。さらに、Meltzer³⁸⁾は未治療の分裂病死後脳の研究において、分裂病患者の脳内においてもDA系と5-HT系の両者の異常が共存、またはお互いに影響し合っている可能性を示唆している。以上を考慮すると、AAPDの抗5-HT₂受容体作用が、時としてTAPDの抗陽性症状効果に優ること³⁹⁾への理論的根拠となりうると考えられる。また、AAPDが強い抗5-HT₂受容体作用を有する事実は、臨床において5-HT₂受容体アンタゴニストのリタンセリンをHPD等と併用するとEPSが減弱するという報告³⁹⁾や、5-HT₂受容体アンタゴニストが分裂病の陰性症状に有効であるという報告⁴⁰⁾等と符号するものである。

各種受容体占有率の経時的測定において、CLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kgのみが安定したD₁受容体占有率を示した。検討した薬物の用量は方法の項で述べたごとくD₂受容体に対する親和性を参考に設定したため、CLZ, RMIはHPD, RPDよりも相対的にD₁受容体に強い親和性を生体内反応系で示したということになる。抗精神病薬とD₁受容体との関連については、D₁, D₂受容体が脳内で相互に作用し合ってDA機能を営んでいるという指摘⁴¹⁾や、D₁受容体アゴニストが、HPD投与によりサルに発現させた口部のジスキネジアを悪化させた⁴²⁾という報告がある。また、Altarら⁴³⁾は今回用いたCLZ, RMIなど一部のAAPDのみが、マウスの線条体におけるDAの放出、代謝回転に対してD₁受容体アンタゴニストであるSCH23390と同じ影響を及ぼすことを示し、AAPDの作用機序の一部としてD₁受容体遮断効果を位置づけている。生体内反応系でCLZ, RMIがD₁受容体に強い親和性を示した今回の結果は、Meltzerの定義する狭義のAAPDであるCLZが選発性ジスキネジアを起こしにくい⁴⁴⁾とする臨床特徴と関連する可能性を示すものと考えられる。

D₂受容体占有率の部位選択性(前頭葉皮質>線条体)が、CLZ, RMI, RPDにおいて認められた。Janowskyら⁴⁵⁾は、CLZ, HPD慢性投与時のラット前頭葉皮質と線条体における¹²⁵I-エビデプライドで標識されるD₂受容体濃度を測定し、HPDが前頭葉皮質と線条体の両部位でD₂受容体を増加させたのに対し、CLZは前頭葉皮質においてのみD₂受容体を増加させ、線条体のD₂受容体濃度には影響を与えなかったと報告しており、CLZの脳内D₂受容体への作用の部位選択性を論じている。さらに神経生理学的にも、HPDの急性投与が線条体に神経繊維を投射している黒質のA9DA神経細胞群と前頭葉皮質に神経繊維を投射している腹側被蓋野のA10DA神経細胞群の神経発射をいずれも増加させるのに対し、CLZはA10DA神経細胞群の神経発射のみを促進するという報告⁴⁶⁾もあり、TAPD

とAAPDではDAの投射部位により、その作用が異なる可能性が示唆されてきた。今回の生体内反応系での各種薬物のD₂受容体占有率の部位選択性は、このようなAAPDの特異な薬理効果の一部を説明しうると思われる。脳内の線条体以外の部位のD₂受容体の同定については、本実験で用いた³H-YM-09151-2を使用した試験管内反応系におけるラット前頭葉皮質におけるD₂受容体標識が確認されている⁴⁶⁾が、ラット前頭葉皮質D₂受容体濃度は線条体のD₂受容体濃度の4%程しかないという受容体結合実験による報告⁴⁷⁾もあり、今回のごとく測定した前頭葉皮質D₂受容体占有率の解釈には慎重を期す必要がある。

各種AAPDの薬理学的特性として、今回は特にD₁, D₂, 5-HT₂受容体を対象に検討を進めたが、CLZ, RMIについては5-HT₃型受容体アンタゴニストとしての作用^{48)~50)}やγ-アミノ酪酸(GABA)系への間接的作用⁵¹⁾⁵²⁾、TSRについてはオピオイド・シグマ受容体への親和性⁵³⁾⁵⁴⁾なども抗精神病作用との関連で論じられてきている。また、近年の遺伝子クローニング技術の進歩による、抗精神病薬の作用を介在するとされるD₃受容体⁵⁵⁾、CLZに高い親和性があるD₄受容体⁵⁶⁾などDA受容体の各亜型の同定、さらに辺縁系に作用選択性を有する薬物の同定⁵⁷⁾、AAPD, TAPDの脳内グルタミン酸濃度に対する作用の差異⁵⁷⁾等、抗精神病薬については多方面からの検討がなされており、今後、上記のような可能性を生体内反応系にて検討していくことにより、AAPDの薬理学的特性のさらなる解明が期待される。

結 論

選択的にD₁, D₂, 5-HT₂受容体を標識する放射性リガンドである³H-SCH23390, ³H-YM-09151-2, ³H-ケタンセリンをそれぞれ直接生体内に投与する生体内反応系(インビボの系)で、定型抗精神病薬(HPD)、非定型抗精神病薬(CLZ, RMI, RPD, TSR)のラット脳内受容体に対する結合親和性の測定を行い、以下の結果を得た。

1. 受容体占有率の経時的測定において、線条体D₂受容体については、HPD 1mg/kgがCLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kg, RPD 1mg/kgよりも高い占有率を示し、前頭葉皮質5-HT₂受容体については、逆に同用量のCLZ, RMI, RPDはHPDよりも高い占有率を示した。D₁受容体についてはCLZ 20mg/kg, RMI 20mg/kgのみが安定した占有率を示した。

2. HPD, RPD, CLZ, RMI, TSRによるD₂, 5-HT₂受容体占有率の用量依存性はHill式によって近似され、HPDのみが5-HT₂受容体よりもD₂受容体に高い結合親和性を示したのに対し、CLZ, RMI, RPD, TSRは逆に5-HT₂受容体により高い親和性を示した。

3. D₂受容体占有率の経時的測定の結果において、CLZ, RMI, RPDはHPDとの比較において、前頭葉皮質>線条体というD₂受容体占有率の部位選択性が認められた。

以上の結果は、EPS等の副作用の出現が少なく、分裂病の陰性症状にも有効とされる非定型抗精神病薬の薬理学的特性の一部を説明しうると考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師山口成良教授に謹んで感謝いたします。また、直接御助言、御指導いただいた当教室

の木戸日出喜講師, 本研究に御協力いただいた坂本 宏医学士, 浦崎晃司医学士, 鈴木紀美子医学士に深謝いたします。さらに, 本学アイソトープ総合センターでの実験に際して, 多大なる御協力をいただいた同センター森 厚文教授, 柴 和弘博士, および統計解析とデータ処理について御指導, 御協力いただいた金沢大学医学部附属病院薬剤部市村藤雄教授, 横川弘一博士に深謝いたします。

本論文の一部は第13回日本生物学的精神医学会 (1992, 鹿児島), 18th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (1992, Nice), 第22回日本神経精神薬理学会年会 (1992, 札幌), The Seventh TIP International Symposium: The Biology of Schizophrenia (1992, Tokyo), 第14回日本生物学的精神医学会 (1993, 東京) において発表した。

この研究の一部は松原三郎記念精神医学育成基金, 文部省科学研究費補助金一般研究 (C) 課題番号03670542の援助を受けたもので附記して謝意を表します。

文 献

- 1) Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M. & Wong, K.: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, **261**, 717-718 (1976).
- 2) 小椋 力: 抗精神病薬の副作用—その時代の変遷—. 精神医学レビュー No.6: 抗精神病薬の副作用 (融 道男編), 第1版, 5-13 頁, ライフ・サイエンス社, 東京, 1993.
- 3) 木戸日出喜, 山口成良: 非定型抗精神病薬の作用機序について. 北陸神経精神医学雑誌, **5**, 28-33 (1991).
- 4) Young, M. A. & Meltzer, H. Y.: RMI-81582, a novel antipsychotic drug. *Psychopharmacology*, **67**, 101-106 (1980).
- 5) Porsolt, R. D. & Jafre, M.: Neuroleptic-induced acute dyskinesias in rhesus monkeys. *Psychopharmacology*, **75**, 16-21 (1981).
- 6) Neale, R., Gerhardt, S. & Liebman, J. M.: Effect of the novel antipsychotics, RMI-81582 and clozapine, on predictors of extrapyramidal liability in squirrel monkeys. *Drug Dev. Res.*, **3**, 171-176 (1983).
- 7) Kane, J. M., Honigfeld, G., Singer, J., Meltzer, H. Y. & the Crozaril Collaborative Study Group: Clozapine for the treatment-resistant schizophrenics: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, **45**, 789-796 (1988).
- 8) Wiesel, F. A., Farde, L., Nordström, A. L. & Sedvall, G.: Central D₁- and D₂-receptor occupancy during antipsychotic drug treatment. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.*, **14**, 759-767 (1990).
- 9) Meltzer, H. Y., Matsubara, S. & Lee, J. C.: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ pKi values. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 238-246 (1989).
- 10) Meltzer, H. Y., Matsubara, S. & Lee, J. C.: The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol. Bull.*, **25**, 390-392 (1989).
- 11) Andersen, P. H., Nielsen, E. B., Grønvald, F. C. & Braestrup, C.: Some atypical neuroleptics inhibit [³H] SCH-23390 binding in vivo. *Eur. J. Pharmacol.*, **153**, 309-311 (1988).
- 12) Nash, J. F., Meltzer, H. Y. & Gudelsky, G. A.: Antagonism of serotonin receptor mediated neuroendocrine and temperature responses by atypical neuroleptics in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, **151**, 463-469 (1988).
- 13) Suhara, T., Inoue, O. & Kobayashi, K.: Effect of desipramine on dopamine receptor binding in vivo. *Life Sci.*, **47**, 2119-2126 (1990).
- 14) Saller, C. F., Kreamer, L. D., Adamovage, L. A. & Salama, A. I.: Dopamine receptor occupancy in vivo: measurement using N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1, 2-dihydroquinoline (EEDQ). *Life Sci.*, **45**, 917-929 (1989).
- 15) Matsubara, S. & Meltzer, H. Y.: Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on 5-HT₂ receptor density in rat cerebral cortex. *Life Sci.*, **45**, 1397-1406 (1989).
- 16) 松原良次, 松原繁廣, 小山 司, 山下 格: 非定型抗精神病薬によるラット脳内 dopamine, serotonin 受容体の in vivo における占有率. 神経精神薬理, **14**, 145-153 (1992).
- 17) Nizuk, H. B., Grigoriadis, D. E., Pri-Bar, I., Buchman, O. & Seeman, P.: Dopamine D₂ receptor selectivity labeled by a benzamide neuroleptic: [³H]-YM-09151-2. *Naunyn-Schmiedelberg's Arch. Pharmacol.*, **329**, 333-343 (1985).
- 18) Terai, M., Hidaka, K. & Nakamura, Y.: Comparison of [³H] YM-09151-2 with [³H] spiperone and [³H] raclopride for dopamine D-2 receptor binding to rat striatum. *Eur. J. Pharmacol.*, **173**, 177-182 (1989).
- 19) Laduron, P. M., Janssen, P. F. M. & Leysen, J. E.: In vivo binding of [³H] ketanserin on serotonin S₂ receptors in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, **81**, 43-48 (1982).
- 20) Erechfsky, L., Watanabe, M. D. & Tran-Johnson, T. K.: Clozapine: an atypical antipsychotic agent. *Clin. Pharm.*, **8**, 691-709 (1989).
- 21) Meltzer, H. Y.: Clozapine: clinical advantage and biological mechanism. In C. Schultz & C. Tamminga (eds.), *Schizophrenia: A Scientific Focus*, 1st ed., p302-309, Oxford Press, New York, 1989.
- 22) Meltzer, H. Y., Bastani, B., Young Kwon, K., Ramirez, L. F., Burnett, S. & Sharp, J.: A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I Preliminary report. *Psychopharmacology*, **99**, S68-S72 (1989).
- 23) Meltzer, H. Y., Alphs, L. D., Bastani, B., Ramirez, L. F., Kwon, K.: Clinical efficacy of clozapine in the treatment of schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.*, **13**, (Suppl 2), 259-260 (1990).
- 24) Castelão, J. F., Fefferia, L., Gelders, Y. G. & Heylen, S. L. E.: The efficacy of the D₂ and 5-HT₂ antagonist risperidone (R 64766) in the treatment of chronic psychosis: an open dose-finding study. *Schizophrenia Research*, **2**, 411-415 (1989).
- 25) Meco, G., Bedini, L., Bonifati, V. & Sonsini, U.: Risperidone in the treatment of chronic schizophrenia with tardive dyskinesia: a single-blind cross over study versus placebo. *Curr. Ther. Res.*, **46**, 876-883 (1989).
- 26) Švestka, J., Češková, E., Ryšánek, R. & Obrovská, V.: Double-blind clinical comparison of risperidone and

- haloperidol in acute schizophrenia and schizoaffective psychosis. *Activ. Nerv. Super.*, **32**, 237-238 (1990).
- 27) Heylen, S. L. E. & Gelders, Y. G.: Risperidone, a new antipsychotic with serotonin 5-HT₂ and dopamine D₂ antagonistic properties. *Clin. Neuropharmacol.*, **15**, (Suppl 1, Pt. A), 180A-181A (1992).
- 28) Müller-Spahn, F. & the International Risperidone Research Group: Risperidone in the treatment of chronic schizophrenic patients: an international double-blind parallel-group study versus haloperidol. *Clin. Neuropharmacol.*, **15**, (Suppl 1, Pt. A), 90A-91A (1992).
- 29) Jain, A. K., Kelwala, S., Moore, N. & Gershon, S.: A controlled clinical trial of tiaspirone in schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, **2**, 129-133 (1987).
- 30) Borison, R. L., Sinha, D., Havenstock, S., McLarnon, M. C. & Diamond, B. I.: Efficacy and safety of tiopirone vs. haloperidol and thioridazine in a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacol. Bull.*, **25**, 190-193 (1989).
- 31) Deutch, A. Y., Moghaddam, B., Innis, R. B., Krystal, J. H., Aghajanian, G. K., Bunney, B. S. & Charney, D. S.: Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: implication for novel therapeutic strategies for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **4**, 121-156 (1991).
- 32) Moore, N. C. & Gershon, S.: Which atypical antipsychotics are identified by screening tests? *Clin. Neuropharmacol.*, **12**, 167-184 (1989).
- 33) Suehiro, M., Dannals, R. F., Scheffel, U., Stathis, M., Wilson, A. A., Ravert, H. T., Villemagne, V. L., Sanchez-Roa, P. M. & Wagner, H. N. Jr.: In vivo labelling of the dopamine D₂ receptor with N-¹¹C-methylbenperidol. *J. Nucl. Med.*, **31**, 2015-2021 (1990).
- 34) Bischoff, S.: Limbic selective neuroleptics. *Clin. Neuropharmacol.*, **15**, (Suppl 1 Pt. A), 265A-267A (1992).
- 35) Leysen, J. E., Janssen, P. M. F., Gommeren, W., Wynants, J., Pauwels, P. J. & Janssen, P. A. J.: In vitro and in vivo receptor binding and effects on monoamine turnover in rat brain regions of the novel antipsychotics risperidone and ocapiridone. *Mol. Pharmacol.*, **41**, 494-508 (1992).
- 36) Stockmeier, C. A., Matsubara, S., Zhang, Y. & Meltzer, H. Y.: Effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the in vivo binding of [³H]-methyl-spiperone to serotonin-2 and dopamine-2 receptors in rat brain. *Schizophrenia Research*, **4**, 326 (1991).
- 37) Schmidt, C. J., Fadayel, G. M., Sullinan, C. K. & Taylor, V. L.: 5-HT₂ receptors exert a state-dependent regulation of dopaminergic function: Studies with MDL 100,907 and the amphetamine analogue, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine. *Eur. J. Pharmacol.*, **223**, 65-94 (1992).
- 38) Meltzer, H. Y.: The neurobiology of schizophrenia. *Curr. Opin. Psychiat.*, **4**, 90-95 (1991).
- 39) Bersani, G., Grispini, A., Morini, S., Pasini, A., Valducci, M. & Ciani, A.: Neuroleptic-induced extrapyramidal side effects: clinical perspectives with ritanserin (R 55667), a new selective 5-HT₂ receptor blocking agent. *Curr. Ther. Res.*, **40**, 492-499 (1986).
- 40) Gelders, Y. G.: Thymosthenic agent, a novel approach in the treatment of schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry*, **155** (Suppl 5), 33-36 (1989).
- 41) Braun, A. R., Barone, P. & Chase, T. N.: Interaction of D₁ and D₂ dopamine receptors in the expression of dopamine agonist induced behaviors. *In* G. R. Breese & I. Creese (eds.), *Neurobiology of Central D₁ Dopamine Receptors: Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 204, 1st ed., p151-166, Plenum Press, New York, 1986.
- 42) Lubin, H. & Gerlach, J.: Behavioral effects of dopamine D-1 and D-2 receptor agonists in monkeys previously treated with haloperidol. *Eur. J. Pharmacol.*, **153**, 239-245 (1988).
- 43) Altar, C. A., Boyar, W. C., Wasley, A., Gerhardt, S. C., Liebman, J. M. & Wood, P. L.: Dopamine neurochemical profile of atypical antipsychotics resembles that of D-1 antagonists. *Naunyn-Schmiedelberg's Arch. Pharmacol.*, **338**, 162-168 (1988).
- 44) Janowsky, A., Neve, K. A., Kinzie, J. M., Taylor, B., de Paulis, T. & Belknap, J. K.: Extrastriatal dopamine D2 receptors: distribution, pharmacological characterization and region-specific regulation by clozapine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **261**, 1282-1290 (1992).
- 45) Hand, T. H., Hu, X. T. & Wang, R. Y.: Differential effects of acute clozapine and haloperidol on the activity of ventral tegmental (A10) and nigrostriatal (A9) dopamine neurons. *Brain Res.*, **415**, 257-269 (1987).
- 46) Kazawa, T., Mikuni, M., Higuchi, T., Arai, I., Takahashi, K. & Yamauchi, T.: Characterization of sulpiride-displaceable ³H-YM-09151-2 binding sites in rat frontal cortex and the effects of subchronic treatment with haloperidol on cortical D-2 dopamine receptors. *Life Sci.*, **47**, 531-537 (1990).
- 47) Martres, M. P., Sales, N., Bouthenet, M. L. & Schwartz, J. C.: Localization and pharmacological characterization of D-2 dopamine receptors in rat cerebral neocortex and cerebellum using [¹²⁵I]iodosulpiride. *Eur. J. Pharmacol.*, **118**, 211-219 (1985).
- 48) Edward, E. E., Ashby, C. R. Jr. & Wang, R. Y.: The role of 5-HT₂ receptors in the action of antipsychotic drugs: biochemical and electrophysiological studies. *Eur. J. Pharmacol.*, **183**, 1622 (1990).
- 49) Edwards, E., Ashby, C. R. Jr. & Wang, R. Y.: The effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the stimulation of phosphoinositide hydrosis produced by the 5-HT₂ receptor agonist 2-methyl-serotonin. *Brain Res.*, **545**, 276-278 (1991).
- 50) Charles, R., Ashby, Jr., Minabe, Y., Edwards, E. & Wang, R. Y.: Comparison of the effects of various typical and atypical antipsychotic drugs on the suppressant action of 2-methylserotonin on medial prefrontal cortical cells in rat. *Synapse*, **8**, 155-161 (1991).

- 51) Browne, R. G. & Koe, B. K.: Clozapine and agents with similar behavioral and biochemical properties. *Psychopharmacology*, **76**, 10 (1982).
- 52) Coward, D. M., Imperato, A., Urwyler, S. & White, T. G.: Biochemical and behavioral properties of clozapine. *Psychopharmacology*, **99**, S6-S12 (1989).
- 53) Snyder, S. H. & Largent, B. L.: Receptor mechanisms in antipsychotic drug action: focus on sigma receptors. *J. Neuropsychiatry*, **1**, 7-15 (1989).
- 54) Gudelsky, G. A. & Nash, J. F.: Neuroendocrinological and neurochemical effects of sigma ligands. *Neuropharmacology*, **31**, 157-162 (1992).
- 55) Sokoloff, P., Giros, B., Martes, M. P., Bouthenet, M. L. & Schwartz, J. C.: Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D_3) as a target for neuroleptics. *Nature*, **347**, 146-151 (1990).
- 56) Van Tol, H. H. M., Bunzow, J. R., Guan, H. C., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B. & Civelli, O.: Cloning of the gene for a human dopamine D_4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, **350**, 610-614 (1991).
- 57) Bardgett, M. E., Wrona, C. T., Newcomer, J. W. & Csernansky, J. G.: Subcortical excitatory amino acid levels after acute and subchronic administration of typical and atypical neuroleptics. *Eur. J. Pharmacol.*, **230**, 245-250 (1993).

In Vivo Dopamine- D_1 , D_2 and Serotonin-5-HT $_2$ Receptor Binding Study of Typical and Atypical Antipsychotic Drugs Tomiki Sumiyoshi, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., **102**, 358—366 (1993)

Key words in vivo receptor binding, dopamine- D_1 , D_2 receptors, serotonin-5-HT $_2$ receptors, atypical antipsychotic drugs

Abstract

An in vivo receptor binding technique was introduced to evaluate the binding profiles of a typical antipsychotic drug haloperidol (HPD), and atypical antipsychotic drugs clozapine (CLZ), RMI-81582 (RMI), risperidone (RPD) and tiospirone (TSR), to dopamine- D_1 , D_2 and serotonin-5-HT $_2$ receptors in a rat brain. $^3\text{H-SCH23390}$, $^3\text{H-YM-09151-2}$ and $^3\text{H-ketanserin}$ were applied to label D_1 , D_2 and 5-HT $_2$ receptors. The respective ligand was injected into a rat tail vein 10 min after intraperitoneal administration with HPD 1 mg/kg, CLZ 20 mg/kg, RMI 20 mg/kg or RPD 1 mg/kg. HPD revealed higher D_2 receptor occupancy in the striatum than CLZ, RMI and RPD at 15-240 min after the injection of the ligand (25-250 min after drug administration). By contrast, CLZ, RMI and RPD maintained higher 5-HT $_2$ receptor occupancy in the frontal cortex than HPD with the same dosages. Only CLZ and RMI demonstrated stable D_1 receptor occupancy, the latter maintaining the higher occupancy. The relations between D_2 and 5-HT $_2$ receptor occupancy at 60 min after the injection of the ligand, and various doses of HPD, CLZ, RMI, RPD and TSR were analyzed. Hill's equations revealed higher affinities for 5-HT $_2$ receptors than for D_2 receptors of CLZ, RMI, RPD and TSR, but not HPD. Regional selectivity in D_2 receptor occupancy was observed favouring the frontal cortex more than the striatum with CLZ 20 mg/kg, RMI 20 mg/kg and RPD 1 mg/kg in comparison with HPD 1 mg/kg. Strong 5-HT $_2$ receptor antagonism of atypical antipsychotic drugs is in agreement with the previous studies performed under in vitro conditions. This finding, together with the rest of the results obtained in the current trials in vivo, may describe some pharmacological properties of atypical antipsychotic drugs.