生体内における定型、非定型抗精神病薬ドーパミン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: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15104

学位授与番号	医博甲第1093号
学位授与年月日	平成5年6月30日
氏　　　名	住吉太幹
学位論文題目	生体内における定型，非定型抗精神病薬ドーパミン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
論文審査委員	主査　教授　山口成良 副査　教授　市村藤雄 　　　教授　森　厚文

内容の要旨および審査の結果の要旨

現在頻用されているハロペリドール（HPD），クロルプロマジン（CPZ）などのいわゆる定型抗精神病薬（TAPD）は黒質－線状体系あるいは隆起－漏斗系のD_2受容体遮断作用により，錐体外路症状や高プロラクチン血症などの副作用を高頻度に惹起することが知られている。これらの薬物に対し，最近，錐体外路症状などの副作用をきたしにくく，精神分裂病の陰性症状にも有効な薬物としてクロザピン（CLZ）をはじめとする，いわゆる非定型抗精神病薬（AAPD）が注目されてきている。

そこで本論文では，選択的にD_1，D_2，5－HT_2受容体を標識するとされる放射性リガンドである^{3}H－SCH23390，^{3}H－YM－09151－2，^{3}H－ケタンセリンを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，臨床治験においてAAPDとしての有用性が確認されているCLZ，RMI－81582（RMI），リスペリドン（RPD），チオスピロン（TSR）を用い，TAPDであるHPDとの比較を行った。

ウィスター系雄性ラットにHPD 1㎎／kg，CLZ20㎎／kg，RMI20㎎／kg，および対照群として溶媒であるジメチルスルフォキシド（DMSO）を腹腔内投与し，10分後にそれぞれのリガンドを尾静脈より投与した。各リガンド投与後15，30，45，60，120，240分の時点で前頭葉皮質，線状体，小脳を摘出し，各種抗精神病薬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，線状体D_2受容体についてはHPD 1㎎／kgがCLZ20㎎／kg，RMI20㎎／kg，RPD 1㎎／kgよりも高い占有率を示し，前頭葉皮質5－HT_2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。D_1受容体についてはCLZ20㎎／kg，RMI20㎎／kgのみが安定した占有率を示した。
2．HPD，RPD，CLZ，RMI，TSR腹腔内投与によるD_2，5－HT_2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－HT_2受容体よりもD_2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－HT_2受容体により高い親和性を示した。
3．D_2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>線状体というD_2受容体占有率の部位選択性が認められた。

以上のin vivoでの各種AAPDの強力な5－HT_2受容体遮断効果は，錐体外路症状などの副作用の出現が少なく，分裂病の陰性症状にも有用とされるAAPDの薬理学的特性の一部を説明しうるものと考えられる。

以上，本研究はTAPDとAAPDとの作用機序の差異を受容体結合の面から明らかにしたものであり，神経精神薬理学ならびに臨床神経精神医学に寄与する有意義な論文と評価された。