

京都大学	博士（薬科学）	氏名	長岡 巧樹
論文題目	臨床ビッグデータ解析と薬理学的実証を用いたドパミン D ₂ 受容体遮断薬誘発多動性障害抑制法の創出		

（論文内容の要旨）

ドパミン D₂ 受容体遮断薬は、統合失調症や躁病患者に使用される抗精神病薬などとして幅広く用いられており、高い治療効果を示している。一方で、ドパミン D₂ 受容体遮断薬による精神疾患の治療は長期にわたる場合が多く、その間に生じる副作用である多動性障害が临床上大きな問題となっている。中でも、顔面などに出現する持続的な不随意運動である遅発性ジスキネジアや、落ち着きのなさや運動過多を症状とするアカシジアは、患者の対人関係や社会復帰の妨げとなり、ひいては QOL 低下の原因となることが問題となっている。また、ドパミン D₂ 受容体遮断薬を中断した場合でも約 80% の患者で症状の改善が見られないため、遅発性ジスキネジアやアカシジアは解決すべき医療ニーズであると考えられる。この問題を解決するため、近年医療・創薬における利活用が期待されている「臨床ビッグデータ」に着目した。本研究では臨床ビッグデータ解析と従来の薬理学的実験を組み合わせることで、ドパミン D₂ 受容体遮断薬誘発の多動性障害を抑制する方法を探索した。

第 1 章 ドパミン D₂ 受容体遮断薬誘発ジスキネジア抑制法の探索

本章では、2つの臨床ビッグデータ解析と薬理学的検討を用いて口唇ジスキネジア治療標的の同定を行った。まず米国食品医薬品局（FDA）が管理する薬物有害事象自発報告データベース FAERS と日本の民間レセプトデータベース JMDC Claims を解析した結果、ドパミン D₂ 受容体遮断薬誘発ジスキネジアの発生率が、解熱鎮痛薬アセトアミノフェンの併用により低下することが明らかとなった。次に齧歯類を用いた検討において、ラットにハロペリドールを 21 日間投与するとジスキネジアの指標である空の咀嚼運動（VCM）数の増加が認められた。また VCM 数の増加はアセトアミノフェンの経口投与、および transient receptor potential vanilloid 1（TRPV1）活性化作用を有するアセトアミノフェン脳代謝物 *N*-(4-hydroxyphenyl)arachidonylamide（AM404）の脳室内投与により抑制された。マウスを用いた実験において、野生型マウスではハロペリドールによる VCM 数の増加がアセトアミノフェンの経口投与、あるいは AM404 の背側線条体内投与により抑制された。一方、TRPV1 遺伝子欠損マウスではこれらの作用は消失した。ジスキネジアの原因として背側線条体における間接路中型有棘神経細胞（iMSNs）の活動低下が示唆されているため、神経活性化マーカー c-Fos と iMSNs マーカー preproenkephalin（ppENK）を用いた免疫組織化学的検討を行ったところ、長期ハロペリドール誘発 c-Fos⁺/ppENK⁺ 細胞数の減少はアセト

アミノフェンの単回投与で改善した。一方、TRPV1遺伝子欠損マウスではその作用は認められなかった。最後に、背側線条体iMSNsを化学遺伝学的に活性化させたところ、ハロペリドール誘発VCM数増加が減少した。これらの結果より、アセトアミノフェンが活性代謝物AM404のTRPV1活性化作用を介して長期ハロペリドール投与により低下した背側線条体iMSNsの神経活動を活性化させ、ジスキネジアを抑制する可能性が示された。

第2章 ドパミンD₂受容体遮断薬長期使用による多動性障害に対するアセトアミノフェンの応用

本章では、ジスキネジア抑制薬として見出したアセトアミノフェンが、アカシジアを含むドパミンD₂受容体遮断薬長期使用による多動性障害をも抑制可能であるか検討を行った。FAERSと米国のレセプトデータベースIBM MarketScanを解析した結果、ドパミンD₂受容体遮断薬誘発アカシジア関連多動性障害の発生率が、アセトアミノフェン併用により低下することが明らかとなった。次に齧歯類を用いた検討において、ラットにハロペリドールを6週間持続投与すると、自発行動量増加などの異常行動が認められた。そこでこのラットにアセトアミノフェンを経口投与したところ、異常行動は抑制された。これらの結果より、ジスキネジア抑制薬として見出されたアセトアミノフェンが、アカシジアなど他の多動性障害をも抑制する可能性が示された。

以上、著者は臨床ビッグデータ解析と薬理学的実証を組み合わせることで、アセトアミノフェンがドパミンD₂受容体遮断薬の長期使用による多動性障害を抑制することを明らかにした。本研究成果は多動性障害の治療薬開発に新たな戦略をもたらし得るものである。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

ドパミン D₂ 受容体遮断薬は、統合失調症や躁病患者に使用される抗精神病薬などとして幅広く用いられており、高い治療効果を示している。一方で、ドパミン D₂ 受容体遮断薬による精神疾患の治療は長期にわたる場合が多く、その間に生じる副作用である多動性障害が臨床上大きな問題となっている。中でも、顔面などに出現する持続的な不随意運動である遅発性ジスキネジアや、落ち着きのなさや運動過多を症状とするアカシジアは、患者の対人関係や社会復帰の妨げとなり、ひいては QOL 低下の原因となることが問題となっている。また、ドパミン D₂ 受容体遮断薬を中断した場合でも約 80% の患者で症状の改善が見られないため、遅発性ジスキネジアやアカシジアは解決すべき医療ニーズであると考えられる。この問題を解決するため、近年医療・創薬における利活用が期待されている「臨床ビッグデータ」に着目した。本研究では臨床ビッグデータ解析と従来の薬理学的実験を組み合わせることで、ドパミン D₂ 受容体遮断薬誘発の多動性障害を抑制する方法を探索した。

第 1 章 ドパミン D₂ 受容体遮断薬誘発ジスキネジア抑制法の探索

本章では、2つの臨床ビッグデータ解析と薬理学的検討を用いて口唇ジスキネジア治療標的の同定を行った。まず米国食品医薬品局 (FDA) が管理する薬物有害事象自発報告データベース FAERS と日本の民間レセプトデータベース JMDC Claims を解析した結果、ドパミン D₂ 受容体遮断薬誘発ジスキネジアの発生率が、解熱鎮痛薬アセトアミノフェンの併用により低下することが明らかとなった。次に齧歯類を用いた検討において、ラットにハロペリドールを 21 日間投与するとジスキネジアの指標である空の咀嚼運動 (VCM) 数の増加が認められた。また VCM 数の増加はアセトアミノフェンの経口投与、および transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) 活性化作用を有するアセトアミノフェン脳代謝物 *N*-(4-hydroxyphenyl)arachidonylamide (AM404) の脳室内投与により抑制された。マウスを用いた実験において、野生型マウスではハロペリドールによる VCM 数の増加がアセトアミノフェンの経口投与、あるいは AM404 の背側線条体内投与により抑制された。一方、TRPV1 遺伝子欠損マウスではこれらの作用は消失した。ジスキネジアの原因として背側線条体における間接路中型有棘神経細胞 (iMSNs) の活動低下が示唆されているため、神経活性化マーカー c-Fos と iMSNs マーカー preproenkephalin (ppENK) を用いた免疫組織化学的検討を行ったところ、長期ハロペリドール誘発 c-Fos⁺/ppENK⁺ 細胞数の減少はアセトアミノフェンの単回投与で改善した。一方、TRPV1 遺伝子欠損マウスではその作用は認められなかった。最後に、背側線条体 iMSNs を化学遺伝学的に活性化させたところ、ハロペリドール誘発 VCM 数増加が減少した。これらの結果より、アセトアミノフェンが活性代謝物

AM404のTRPV1活性化作用を介して長期ハロペリドール投与により低下した背側線条体iMSNsの神経活動を活性化させ、ジスキネジアを抑制する可能性が示された。

第2章 ドパミンD₂受容体遮断薬長期使用による多動性障害に対するアセトアミノフェンの応用

本章では、ジスキネジア抑制薬として見出したアセトアミノフェンが、アカシジアを含むドパミンD₂受容体遮断薬長期使用による多動性障害をも抑制可能であるか検討を行った。FAERSと米国のレセプトデータベースIBM MarketScanを解析した結果、ドパミンD₂受容体遮断薬誘発アカシジア関連多動性障害の発生率が、アセトアミノフェン併用により低下することが明らかとなった。次に齧歯類を用いた検討において、ラットにハロペリドールを6週間持続投与すると、自発行動量増加などの異常行動が認められた。そこでこのラットにアセトアミノフェンを経口投与したところ、異常行動は抑制された。これらの結果より、ジスキネジア抑制薬として見出されたアセトアミノフェンが、アカシジアなど他の多動性障害をも抑制する可能性が示された。

以上、著者は臨床ビッグデータ解析と薬理学的実証を組み合わせることで、アセトアミノフェンがドパミンD₂受容体遮断薬の長期使用による多動性障害を抑制することを明らかにした。本研究結果は多動性障害の治療薬開発に新たな戦略をもたらし得るものである。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和4年2月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降