

氏名	かわしま ひでかず 河 嶋 秀 和
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 498 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 創 薬 科 学 専 攻
学位論文題目	抗精神病薬ハロペリドールの長期投与による遅発性運動機能障害の発現機構に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教授 佐 治 英 郎 教授 赤 池 昭 紀 教授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

ドパミン D₂ 受容体 (D₂R) アンタゴニストは抗精神病薬として繁用されている。しかし、その使用においては錐体外路系副作用である運動機能障害の発現が治療上の問題となっている。特に、長期投与により惹起される遅発性ジスキネジアなどの運動機能障害には有効な治療法が存在しないことから、その発現機序を明らかにすることが強く望まれている。

そこで著者は、抗精神病薬として治療効果が大きいために臨床で繁用されるが、その一方で遅発性ジスキネジアを始めとする種々の錐体外路系副作用の発現頻度も高いことが知られている D₂R アンタゴニスト、ハロペリドールを長期投与した場合について、遅発性ジスキネジアを含む運動機能障害の発現を行動薬理学的に観察すると同時に、生体機能を同一個体においてインビボで非侵襲的に繰り返し測定できる核医学的手法 (SPECT) を用いて、ドパミン神経伝達系の変化を一定期間ごとに測定することにより、遅発性運動機能障害の発現に対するドパミン神経伝達系の関与を検討することを計画した。

錐体外路系副作用を惹起する抗精神病薬の選択性が、ヒトの場合と類似しているとの報告があるコモンマーマセットにハロペリドールを6ヶ月間経口投与し、その間、運動機能障害の発現頻度を観察するとともに、ドパミン神経シナプス前膜に存在するドパミントランスポータ (DAT)、およびシナプス後膜に存在する D₂R にそれぞれ結合する [¹²³I] 2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane (β-CIT), [¹²³I]-(S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl) methyl] benzamide (IBZM) の脳内各部位への集積量を、SPECT を用いて一定期間ごとに測定した。その結果、線条体への IBZM の特異的集積量は投与開始1ヶ月以降で有意に増加したのに対し、β-CIT の集積量は有意に減少した。また、遅発性運動機能障害の指標となる行動の異常は投与開始3ヶ月後から観察され始め、その頻度は6ヶ月にかけて増加し続けた。一方、錐体外路系副作用の発現頻度が低いスルピリド投与群ではこのような変化は認められなかった。さらに、ハロペリドールを6ヶ月間投与して運動機能障害を発現した群では、休業8ヶ月後には IBZM の集積量の増加が大きく減少したが、β-CIT の集積量は回復しないことが認められた。遅発性ジスキネジアを始めとする遅発性運動機能障害は多くの場合不可逆的に進行すること、また、ハロペリドールを投与しても症状の発現を認めなかった個体においては、線条体への IBZM の集積量は症状を発現した個体と同様に増加したが、β-CIT の集積量は変化しなかったことから、ハロペリドールの長期投与による遅発性運動機能障害の発現には、シナプス前部、すなわち線条体に投射する黒質-線条体路ドパミン神経系の変性が関与している可能性が示唆された。

そこで、ハロペリドールの代謝物の一つである4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl] pyridinium ion (HPP⁺) がパーキンソン病誘発物質になる可能性があるとの細胞実験での報告に着目し、HPP⁺ の体内動態およびドパミン神経に対する影響を検討した。その結果、まず、HPP⁺ は培養ドパミン神経細胞に対してかなり強い細胞毒性を有すること、ハロペリドールを投与したコモンマーマセットの脳から HPP⁺ が検出されることを見出し、SPECT にて認められたドパミン神経系の経時的変化に対する本化合物の関与が示唆された。また、HPP⁺ の体内動態を評価した結果、HPP⁺ は生体内では主に肝臓で生成すること、[³H] HPP⁺ を合成して brain uptake index を測定したところ HPP⁺ は脳移行性

を有すること、HPP⁺を尾静脈より投与したマウスの脳内からHPP⁺が検出されることを認めた。一方、HPP⁺の培養ドパミン神経細胞への取込みはDAT阻害薬であるGBR12909により阻害されず、DATを介してドパミン神経細胞へ選択的に取り込まれることはないものと考えられた。また、ドパミン神経に豊富に存在するメラニンへのHPP⁺の結合を蛍光分析により検討したところ、HPP⁺はメラニンに対して親和性を有し、かつその結合は可逆的であった。以上の結果から、ハロペリドールが投与された場合、肝臓でHPP⁺が生成し、これが脳内へ移行し、さらにメラニンと結合してドパミン神経細胞内に高く蓄積することにより、線条体に投射するドパミン神経系を障害する可能性が示された。

以上、本研究は、核医学的手法を用いることにより、ハロペリドールの長期投与による遅発性運動機能障害の発現には線条体におけるドパミン神経系シナプス前部の変性が関与することをインビボで明らかにし、また、この変性にはハロペリドールの代謝物、HPP⁺のドパミン神経細胞への選択的毒性が関与している可能性を示したものであり、これらの知見は、新しい抗精神病薬の開発研究に有益な情報を与えるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

ドパミンD₂受容体(D₂R)アンタゴニストは抗精神病薬として繁用されているが、その使用においては、錐体外路系副作用である運動機能障害、特に、長期投与における遅発性ジスキネジアなどの発現は大きな問題となっている。このような背景のもと、本論文は、D₂Rアンタゴニストによる遅発性運動機能障害の発現機序の解明を目的として、その障害の発現頻度が高い抗精神病薬、ハロペリドール(HP)について、長期投与した場合に惹起されるドパミン神経伝達系の変化を明らかにし、さらにその変化へのHPの代謝物4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]pyridinium ion(HPP⁺)の関与について検討したものである。

著者は、まず、錐体外路系副作用を惹起する抗精神病薬の選択性がヒトの場合と類似しているとの報告があるコモンマーモセットにHPを6ヶ月経口投与し、その間、運動機能障害の発現頻度を観察するとともに、ドパミン神経シナプス前膜に存在するドパミントランスポーター、およびシナプス後膜に存在するD₂Rにそれぞれ結合する[¹²³I]2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane(β-CIT)、[¹²³I]-(S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]benzamide(IBZM)の脳内各部位への集積量をSPECTを用いて一定期間毎に繰り返し測定した。その結果、線条体へのIBZMの特異的集積量は投与開始1ヶ月以降で有意に増加したのに対し、β-CITの集積量は有意に減少し、また、遅発性運動機能障害の指標となる異常行動は投与開始3ヶ月後から観察され始め、その頻度は6ヶ月にかけて増加し続けることを認めた。一方、錐体外路系副作用の発現頻度が低いスルピリド投与群ではこのような変化を起こさないことを認めた。更に、HPを6ヶ月間投与して運動機能障害を発現した群では、休薬8ヶ月後にはIBZMの集積量の増加が大きく減少したが、β-CITの集積量は回復しないことが認め、HPの長期投与による遅発性運動機能障害の発現には、シナプス前部、即ち、線条体に投射する黒質-線条体路ドパミン神経系の変性が関与している可能性を明らかにした。

そこで、HPの代謝物の一つで、パーキンソン病誘発物質の可能性が指摘されているHPP⁺について、体内動態等を検討した結果、HPP⁺は生体内では主に肝臓で生成すること、HPを投与したコモンマーモセットの脳にHPP⁺が存在すること、brain uptake indexの測定によりHPP⁺は脳移行性を有することを見出した。更に、ドパミン神経に高密度に存在するメラニンにHPP⁺は可逆的に結合することを認めた。これらの結果から、HPが投与された場合、肝臓でHPP⁺が生成し、これが脳内へ移行し、さらにメラニンと結合してドパミン神経細胞内に高く蓄積することにより、線条体に投射するドパミン神経系を障害する可能性が示された。

以上、本研究は、核医学的手法を用いることにより、ハロペリドールの慢性投与による遅発性運動機能障害の発現には線条体におけるドパミン神経系シナプス前部の変性が関与し、また、この変性にはハロペリドールの代謝物、HPP⁺のドパミン神経細胞への選択的な毒性が関係している可能性を示したものであり、これらの知見は、新しい抗精神病薬の開発研究に有益な情報を与えるものと評価される。

よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

更に、平成14年2月27日論文内容とそれに関連した口答試問を行った結果合格と認めた。