

氏 名	山 口 孝 志
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 602 号
学位授与の日付	平 成 11 年 1 月 25 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	脳機能改善薬indeloxazineの行動薬理学的作用および神経化学的作用機序 に関する研究

(主査)

論文調査委員 教授 佐藤公道 教授 赤池昭紀 教授 佐治英郎

論 文 内 容 の 要 旨

脳血管障害後に生じる自発性低下や情緒障害などの精神症状は患者のリハビリテーションを妨げる要因の一つとなっており、神経症状の回復を図り知的機能の低下を防ぐうえでも、その治療は重要である。現在、様々な脳機能改善薬が使用されているが、必ずしも満足ゆく臨床効果は得られていない。より有効性の高い治療薬を創製するためには、十分な検討がなされているとは言い難い脳機能改善薬の薬理学的性質や作用機序をより明確にすることが有用と考えられる。Indeloxazineはセロトニン (5-HT) およびノルエピネフリン (NE) の取り込み阻害薬として創製されたが、他の抗うつ薬と異なり脳機能賦活作用を有することを説明できる十分な知見は得られていない。そこで著者は、indeloxazineの行動薬理学的作用および神経化学的作用機序に関する検討を行った。

1. 抗うつ薬評価モデルにおけるindeloxazineの作用

5-HT神経系作用薬に対する感受性が低いマウス強制水泳試験において、indeloxazineはamitriptylineの約1/2の抗うつ様活性を示した。一方、5-HT神経系作用薬に感受性の高い縫線核破壊ラットを用いたムリサイド試験において、indeloxazineはamitriptylineより約3倍強い抗うつ様活性を示した。これらの行動薬理学的データは、indeloxazineがamitriptylineよりも強く5-HT神経系に作用することを示唆している。

2. モノアミン神経系に対するindeloxazineの神経化学的作用

In vivoマイクロダイアリス法で測定したラット前頭皮質の細胞外NEレベルに対して、indeloxazineはamitriptylineとほぼ同等の上昇作用を示した。一方、細胞外5-HTレベルに対して、indeloxazineはamitriptylineより約10倍の効力かつ最大効果も大きい顕著な上昇作用を示した。これらの神経化学的データからも、in vivoにおいてindeloxazineはamitriptylineよりも強く5-HT神経系に作用することが確認された。

ラット脳シナプス膜標本を用いた結合実験においてindeloxazineは、NE取り込み部位への $[^3\text{H}]$ nisoxetine結合をamitriptylineとほぼ同等に抑制したが、5-HT取り込み部位への $[^3\text{H}]$ citalopram結合をamitriptylineより約2.6倍強力に抑制した。一方、ラット大脳皮質シナプトソームに取り込ませた $[^3\text{H}]$ 5-HTの自発的遊離に対しては、indeloxazineのみが顕著な増強作用を示した。これらの結果からindeloxazineは、5-HTおよびNEの取り込み阻害作用だけでなく、5-HT遊離に対する増強作用を併せ持つことにより、in vivoにおいてamitriptylineよりも強い5-HT神経系に対する作用を発現するものと考えられる。

3. 頭部外傷モデルにおける受動回避反応障害に対するindeloxazineの作用

ラットfluid percussion頭部外傷モデルにおける受動回避反応の障害は、indeloxazineによって改善された。頭部外傷モデルにおいて前頭皮質のアセチルコリン (ACh) 遊離量が減少すること、およびindeloxazineは前頭皮質のACh遊離量を増大させることが報告されていることから、頭部外傷モデルにおける受動回避反応の障害およびindeloxazineの改善作用にAChが関与する可能性が推察される。

4. 5-HTによる前頭皮質ACh遊離の調節機構

In vivoマイクロダイアリス法で測定したラット前頭皮質の細胞外AChレベルを、indeloxazineおよび5-HT遊離薬p-chloroamphetamineは上昇させた。これらの作用は脳内5-HT量を減少させる処置および5-HT_{1A}拮抗薬の処置により有意に抑制された。しかし、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}および5-HT₂受容体の拮抗薬によっては影響を受けなかった。

これらの結果から、indeloxazineおよびp-chloroamphetamineの前頭皮質ACh遊離に対する増強作用には、内因性5-HTと5-HT₂受容体が関与することが示唆される。

以上の成績より、indeloxazineは、5-HTおよびNEの取り込み阻害作用だけでなく5-HT遊離に対する増強作用を併せ持つため、前頭皮質における細胞外5-HTレベルをamitriptylineよりも著明に上昇させることが示された。また、前頭皮質のACh遊離は5-HT₂受容体によって促進的に調節されており、細胞外5-HTレベルを上昇させるindeloxazineは少なくとも一部この調節機構を介してACh遊離を増強することが示された。これらの知見は、ACh神経系と5-HT神経系の相互作用機序に関する理解を深め、より優れた脳血管障害後遺症治療薬の創製に重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

高齢者人口の増加に伴い脳血管障害などによる脳器質性疾患が増加し、精神・神経症状、知的機能低下などの後遺症が患者自身やその介護者を苦しめている。脳血管障害後に見られる自発性低下や情緒障害は患者の社会復帰へのリハビリテーションを妨げる要因ともなるので、その治療は高いQuality of Lifeを保つために重要である。これに用いられる脳機能改善薬は部分的には臨床効果が得られているがまだ満足いくものではない。1988年から1998年にかけてこの方面で臨床応用されたindeloxazine (IND) については比較的多くの研究成果が報告されたが、薬理学的性質および神経化学的作用機序についての知見は未詳であった。著者は、本薬物の行動薬理学的作用および神経化学的作用機序を、一部、代表的三環系抗うつ薬amitriptyline (AMI) と比較しつつ、検討することにより以下のような新知見を得た。

I. 抗うつ薬評価モデルにおけるindeloxazineの作用

INDの抗うつ活性は、セロトニン(5-HT)神経系作用薬に対して感受性が比較的低いマウス強制水泳試験ではAMIの約1/2であったが、逆に比較的高い縫線核破壊ラットを用いたムリサイド試験では約3倍であり、行動薬理学的にはINDはAMIよりも強く5-HT神経系に作用することを示唆している。

II. モノアミン神経系に対するindeloxazineの神経化学的作用

In vivoマイクロダイアリス法において、INDのラット前頭皮質細胞外ノルエピネフリン(NE)量増加作用はAMIとほぼ同等であったが、5-HT量増加作用はAMIよりも約10倍強くかつ最大効果も大きかった。一方、ラット脳膜標本において、INDのNE取り込み部位への結合活性はAMIとほぼ同等であったが、5-HT取り込み部位へのそれは約2.6倍であった。また、ラット大脳皮質シナプトソームに取り込ませた [³H] 5-HTの自発遊離に対してはINDのみが顕著な増強作用を示した。これらの神経化学的データから、INDは、5-HTおよびNE取り込み阻害作用のみならず、5-HT遊離増強作用をも併せ持つことにより、in vivoにおいて5-HT神経系に対してAMIよりも強い作用を発現することが考えられる。

III. 頭部外傷モデルにおける受動回避反応障害に対するindeloxazineの作用

INDは、ラットfluid percussion頭部外傷モデルにおける受動回避反応障害を改善した。従来の知見をも勘案すると、この作用にはアセチルコリン(ACh)神経系の関与が推察された。

IV. 5-HTによる前頭皮質ACh遊離の調節機構

INDは、in vivoマイクロダイアリス法で測定したラット前頭皮質の細胞外ACh量を、5-HT遊離薬として知られるp-chloroamphetamineと同様に増加させた。さらにこれらの作用は、脳内5-HT量を減少させる処置および5-HT_{1A}拮抗薬の処置により有意に抑制された。しかし、調べた他の5-HT受容体サブタイプの拮抗薬によっては影響されなかった。これらの結果は、INDの前頭皮質ACh遊離増強作用には、内因性5-HTと5-HT₂受容体が関与することを示唆している。

以上の成績より、INDは、5-HTおよびNEの取り込み阻害作用、5-HT遊離増強作用を併せ持つために、前頭皮質における細胞外5-HTレベルをAMIよりも強力に上昇させること、前頭皮質のACh遊離は5-HT₂受容体により促進的に調節されており、細胞外5-HTレベルを顕著に上昇させるINDは、少なくとも一部この調節機構を介してACh遊離を増強することが

示された。これらの知見は、ACh神経系と5-HT神経系の相互作用機序の一部を明らかにしたものであり、より優れた脳血管障害後遺症治療薬創製のために有用であると考えられる。

よって、本論文を博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成11年1月5日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。