様式 7

論　文　内　容　要　旨

報告番号	乙 創 / 乙 薬　第 5 号（記入しないこと）	氏名	中澤俊介
学位論文題目	各種特異的リガンドを用いた脳内ドパミン受容体の生理機能の解析		

内容要旨

脳が司る生理機能は思考、記憶から本能行動まで多彩であり、これらは全て神経細胞間の適切な情報伝達に基づいて制御されている。これを担うのが神経伝達物質及びその受容体である。パーキンソン病や統合失調症といった様々な中枢神経系（CNS）領域の疾患は、神経細胞の基質的あるいは機能的な破綻によって引き起こされるが、近年CNS領域の治療薬開発がなかなか進んでいない。これは主として脳が担う生理機能に関して未解明な点が多いためであり、より有効性や安全性に優れた治療薬開発のためには神経伝達物質及びその受容体の機能を解明していくことが必要となる。この解明のためには特異的リガンド及び陽電子放出断層撮像法（PET）や脳波（EEG）といった個々のリガンドの薬理学的・生理学的作用を非侵襲的に計測する技術が必要となる。

ドパミンは自発運動、情動、注意機能、睡眠覚醒、学習等様々な生理機能を担う神経伝達物質であり、ドパミンの制御を標的とした治療薬も多い。ドパミンにはD1からD5まで5種類のサブタイプが存在するが、各受容体がドパミンのどの機能を担うのか未解明な点も多い。そこで著者はげっ歯類及び非ヒト霊長類を対象にPET及びEEGといった非侵襲的ツールを駆使して、各種ドパミン受容体リガンドを用いた脳内ドパミン受容体の生理機能の解析を行い、以下の知見を得た。

1）覚醒下コモンマーモセットのPET試験により、新規統合失調症治療薬であるルラシドンのドパミンD2受容体及びセロトニン5-HT2A受容体に対する生体内での受容体結合特性を明らかにした。ルラシドンが血中濃度依存的にD2受容体を拮抗すること、及び5-HT2A受容体よりもD2受容体に対して強い結合親和性を示すことが明らかとなった。これらの結果より、既に明らかとなっていたルラシドンのコモンマーモセットでの注意・衝動性機能の改善作用がD2受容体を十分占拠する、すなわち抗精神病作用を有する用量において認められることが示された。また、他の非定型抗精神病薬との比較からこのルラシドンの注意・衝動性機能に対する特長的な作用は5-HT2A受容体以外のメカニズムが関与する可能性が示唆された。

2）コモンマーモセットを用いたドパミンD4受容体作動薬の行動学的及び神経生理学的効果を検討し、D4受容体の活性化が注意・衝動性を改善すること、及びこれらの認知機能に深く関わる前頭葉領域でのガンマ脳波律動の制御にD4受容体が重要な役割を果たすことを明らかにした。

3）D4受容体作動薬の睡眠覚醒リズムに対する影響をラットにおいて検討し、D4受容体の活性化が覚醒を引き起こすことを初めて明らかにした。

以上、著者はPETやEEG等のツールを駆使し脳内ドパミン受容体、とりわけD4受容体の生理機能の解析を行った。本研究により、D4受容体作動薬がメチルフェニデートのように注意欠陥多動性障害やナルコレプシーの治療薬として用いられる可能性を示唆する新たな知見を得た。