九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Application of neurophysiological techniques in the drug discovery for new antipsychotics

富松, 佳郎

https://hdl.handle.net/2324/1866372

出版情報：九州大学, 2017, 博士（学術）, 論文博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

（様式３）

氏　　名　：富松　佳郎

論 文 名　：Application of neurophysiological techniques in the drug discovery for new antipsychotics
（新規抗精神病薬の創薬過程における神経生理学的手法の応用に関する研究）

区　　分　：乙

論 文 内 容 の 要 旨

近年の統合失調症臨床研究において、脳波検査や磁気共鳴画像検査といった神経生理学的手法は機能的または病態生理学的指標を得る手段として多くの注目を集めている。本研究において、我々はこれらの神経生理学的手法の前臨床研究への応用を試みた。第一章では、統合失調症モデルラットとして報告されている Brown Norway (BN)ラットが示す神経生理学的特長、特に脳波及び事象関連電位についての解析を行った。脳波記録は覚醒、自由行動下のラットを用いて音感覚ゲーティング課題中に実施した。脳波の基礎活動および事象関連電位振幅の解析と共に、誘発電位および試行間位相同期を算出するための時間周波数解析を行った。対照群の Wistar Kyoto ラットと比較して、BN ラットは脳波基礎活動、特にシータおよびガンマ帯域活動の増強を示した。事象関連電位解析では BN ラットの N40-P20 振幅が減弱していることが示されたが、音感覚ゲーティング機能は正常であった。また、時間周波数解析では、BN ラットにおいて音刺激誘発脳波変化の強度および同期性の低下が示された。これらの結果から、BN ラットは統合失調症臨床像として認められる特徴的脳波及び事象関連電位変化と類似の表現型を示し、本モデルがトランスレーション研究ための有用なモデルとなることが示唆された。

第二章では、新規統合失調症治療薬候補化合物が神経生理学的指標に対して与える作用について検討した。TAK-063 はホスホジエステラーゼ 10A (PDE10A)の選択的阻害薬であり、ラットでは 0.3 mg/kg（ラットにおける PDE10A 占有率＝26%）、もしくはより高用量の投与によって線条体直接路及び間接路に存在する中型有棘神経細胞をバランスよく活性化し、強い抗精神病様作用および認知機能改善作用を示す事が報告されている。ラット脳切片を用いた[3H]TAK-063 オートラジオグラフィーを行ったところ、[3H]TAK-063 は線条体、黒質、海馬及び扁桃体への顕著な集積を示したものの、皮質、脳幹及び小脳への集積は認められなかった。麻酔下ラットを用いた薬理学的磁気共鳴画像評価においては、TAK-063 0.3 mg/kg 投与により線条体および扁桃体の血中酸素濃度依存型シグナルが活性化され、一方で前頭前皮質の血中酸素濃度依存型シグナルを脱活性化させた。また、TAK-063 0.3 mg/kg の投与により、ケタミン誘発の異常な皮質脳波ガンマ帯域パワー値増加が有意に抑制されることが覚醒下、麻酔下両方で認められた。覚醒下サルにおいても TAK-063 は 0.2 mg/kg の静脈内投与（サルにおける PDE10A 占有率＝35%）により、ケタミン誘発の異常な皮質脳波ガンマ帯域パワー値増加を抑制した。これらの脳波所見と同様に、麻酔下ラットを用いた薬理学的磁気共鳴画像評価では TAK-063 0.3 mg/kg の投与によりケタミンによって誘発される血中酸素濃度依存型シグナル変化が皮質、脳幹、および小脳で抑制された。これらの結果から、ラットやサルにおいて、TAK-063 は凡そ 30%の PDE10A 阻害活性を示す用量で脳神経回路活性化を介した脳活動の変化を引き起こすことが示唆された。

これらの検討結果から、前臨床研究において神経生理学的評価法と十分に確立された行動評価法は相互補完であり、統合失調症モデルや統合失調症治療薬候補の評価を行う際に有用である事が示唆された。