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６－２）

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）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　横山　武志 副　査　　九州大学　　教授　　津田　誠 副　査　　九州大学　　教授　　神野　尚三

論　文　審　査　の　結　果　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。本研究では、統合失調症臨床研究で実施されている神経生理学的手法の前臨床研究への応用を試みている。

第１章では、統合失調症モデルラットである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試みている。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、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のための有用なモデルとなることが示唆された。

第２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ている。新規統合失調症治療薬候補であるTAK-063はホスホジエステラーゼ10A (PDE10A)の選択的阻害薬である。ラット脳切片を用いた[^{3}H]TAK-063オートラジオグラフィーを行ったところ、[^{3}H]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 0.3mg/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 0.3mg/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0.2mg/kgの静脈内投与により、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 0.3mg/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。従って、本論文は博士（学術）に値する。