

論文の内容の要旨

論文題目 新規統合失調症治療薬としての phosphodiesterase 10A (PDE10A)阻害薬の薬理的解析

氏名 荒川 慶太

【序論】

統合失調症は思春期や青年期に発症する精神疾患であり、主症状として幻覚、妄想などの陽性症状、感情鈍磨、意欲減退などの陰性症状、注意力低下、実行機能障害などの認知機能障害を示す。既存の統合失調症治療薬はその作用機序としてドパミン D_2 受容体の拮抗作用やセロトニン $5-HT_{2A}$ などの複数の受容体に親和性を有し、陽性症状には一定の治療効果を示すものの、陰性症状や認知機能障害に対する作用に乏しい。また、副作用として錐体外路症状、血糖値増加や体重増加および血中プロラクチン濃度上昇などを発現することが臨床問題となっている。従って、陰性症状や認知機能障害にも有効性を示し、副作用が少ない新規メカニズムを有する統合失調症治療薬が切望されている。

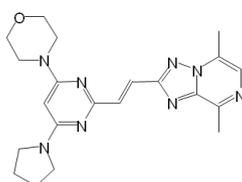
Phosphodiesterase (PDE)は環状ヌクレオチドである cAMP および cGMP を加水分解する酵素であり、中でも PDE10A は哺乳類の脳、特に線条体の中型有棘神経細胞で多く発現している。線条体の中型有棘神経細胞のうち、ドパミン D_2 受容体を発現している間接路は淡蒼球内節および黒質網様部から視床への抑制性神経伝達を強化している一方で、ドパミン D_1 受容体を発現している直接路はこれらの神経伝達に対して脱抑制方向に作用する。PDE10A は間接路と直接路の両方に発現し、ドパミン D_2 受容体およびドパミン D_1 受容体の下流において cAMP/PKA シグナルの活性を制御しているため、線条体における PDE10A の阻害により間接路および直接路において cAMP/PKA シグナルが活性化し、結果的にドパミン D_2 受容体シグナルの抑制およびドパミン D_1 受容体シグナルの活性化が引き起こされると考えられる。従って、PDE10A 阻害薬は既存の統合失調症治療薬とは異なり、ドパミン D_2 受容体アンタゴニスト様作用に加えてドパミン D_1 受容体アゴニスト様作用を併せ持つ新しい統合失調症治療薬になる可能性が示唆される。

本論文では PDE10A 阻害薬の新規統合失調症治療薬の可能性について評価することを目的とした。まず、我々が見出した新規 PDE10A 阻害薬である PDM-042 の *in vitro* における主活性、他の PDE アイソザイムに対する選択性および薬物動態学的プロファイルを検討し、複数のラットモデルを用いて、PDM-042 が抗精神病様作用および認知機能改善作用を示すことを明らかにした。また、既存の抗精神病薬の副作用である錐体外路症状、血中プロラクチン濃度および血糖値について評価した。さらに、PDE10A 阻害薬の薬理作用に対する PDE10A 阻害薬が有するドパミン D_1 受容体アゴニスト様作用の影響について検討するために、PDM-042 の認知機能改善作用および錐体外路症状に対するドパミン D_1 受容体シグナルの関与についてドパミン D_1 受容体アンタゴニストである SCH23390 を用いて評価した。

【本論】

第一章 新規 PDE10A 阻害薬、PDM-042 のプロファイリング

PDM-042 の化学構造を下図に示す。酵素アッセイにおいて、PDM-042 のヒトおよびラット PDE10A に対する IC_{50} はそれぞれ 0.83、0.82 nM であった。また、他の PDE アイソザイムに対する選択性は 1000 倍以上であり、G タンパク質共役受容体、イオンチャネルおよびトランスポーターなどの 137 種類の標的分子に対する明確な親和性は認められなかった。ラットを用いた薬物動態学的検討の結果、PDM-042 を 0.3 mg/kg の用量で経口投与した際の生体利用率は 33% であり、線条体中濃度の血漿中濃度に対する比は 6.3 で非常に良好であった。また、PDM-042 をトリチウム標識した $[^3H]$ PDM-042 を用いて、ラット線条体における PDM-042 の用量と PDE10A 占有率との関係性を評価した。PDM-042 は用量依存的にラット線条体の PDE10A 占有率を増加させ、3 mg/kg における PDE10A 占有率は 86.6% であった。



PDM-042

第二章 PDM-042 の抗精神病様作用および認知機能改善作用の評価

PDM-042 の抗精神病様作用を評価するために、ラットにおける抗精神病様作用の評価に汎用されている MK-801 による自発運動量亢進に対する抑制作用や条件回避反応に対する抑制作用について評価した。PDM-042 は MK-801 による自発運動量亢進に対して用量依存的な抑制作用を示し、その作用は 0.1–0.3 mg/kg において有意であった。一方、オランザピンは MK-801 による自発運動量亢進に対して用量依存的な抑制作用を示し、その作用は 1、3 mg/kg において有意であった。次いで、条件回避反応においても PDM-042 は用量依存的な抑制作用を示し、その作用は 0.3–1 mg/kg において有意であった。また、オランザピンやリスペリドンも用量依存的に条件回避反応を抑制し、その作用はそれぞれ 1、3 mg/kg、0.1、0.2 mg/kg において有意であった。

さらに統合失調症のアンメットニーズである認知機能改善作用について検討するために、新奇物体認識試験を用いてラットにおける PDM-042 の認知機能改善作用を評価した。PDM-042 は 48 時間という長時間のインターバルを設定することにより自然忘却させたラットの物体認識記憶を用量依存的に増加させ、その作用は 1、3 mg/kg において有意であった。

第三章 PDM-042 の認知機能改善作用および錐体外路症状におけるドパミン D_1 受容体シグナルの関与

PDM-042 が新奇物体認識試験において認知機能改善作用を示すことが明らかとなったが、PDE10A 阻害薬の認知機能亢進作用に対するドパミン受容体シグナルの関与についてはほとんど報告がなく、不明な点が多い。そこで、我々は SCH23390 を用いて PDM-042 の物体認識記憶の増加作用とドパミン D_1 受容体シグナルの関与について評価した。さらに、PDM-042 の錐体外路症状の増加作用を評価するとともに、PDM-042 の錐体外路症状に対するドパミン D_1 受容体シグナルの関与についても SCH23390

を用いて評価した。

PDM-042 は 3 mg/kg において物体認識記憶を有意に増加させた。この物体認識記憶の増加作用に対して SCH23390 は 0.1 mg/kg において有意な拮抗作用を示した。

既存の抗精神病薬の錐体外路症状を反映する動物モデルとして汎用されているカタレプシーテストを用いてラットにおける PDM-042 およびオランザピンのカタレプシー増加作用を比較した。PDM-042 は 1-10 mg/kg において有意なカタレプシー持続時間の増加を示したものの、その増加作用は 1 mg/kg で最大であり、10 mg/kg まで用量依存性は認められなかった。一方、オランザピンは 1-10 mg/kg において有意なカタレプシー持続時間の増加を示した。この限定的な PDM-042 のカタレプシー持続時間の増加作用に対する SCH23390 の作用を評価した。PDM-042 は 1 mg/kg においてわずかではあるが有意なカタレプシー増加作用を示した。この PDM-042 のカタレプシー増加作用を SCH23390 は用量依存的に亢進し、その作用は 0.01、0.03 mg/kg で有意であった。

第四章 PDM-042 の血中プロラクチン濃度および血糖値への影響

臨床において、リスペリドンは高プロラクチン血症を、オランザピンは血糖値増加を引き起こすことが知られている。従って、ラットにおける PDM-042 の血中プロラクチン濃度への影響をリスペリドンと比較し、さらに PDM-042 の血糖値への影響をオランザピンと比較した。PDM-042 は条件回避反応における最小有効用量 (0.3 mg/kg) の 10 倍の用量 (3 mg/kg) まで血中プロラクチン濃度および血糖値に影響をおよぼさなかった。一方、リスペリドンは条件回避反応における最小有効用量である 0.1 mg/kg において有意に血中プロラクチン濃度を増加させ、オランザピンは条件回避反応における最小有効用量 (1 mg/kg) の 10 倍の用量 (10 mg/kg) において有意に血糖値を増加させた。

【結語】

PDM-042 は種差無く PDE10A に対する優れた阻害活性を有し、他の標的に対する高い選択性および経口活性、良好な脳内移行性を有する新規 PDE10A 阻害薬であった。また、既存の抗精神病薬と同様に MK-801 誘発自発運動量亢進および条件回避反応に対する抑制作用を示し、新奇物体認識試験において認知機能改善作用を示した。一方、既存の抗精神病薬と比較して錐体外路症状は限定的であり、血中プロラクチン濃度上昇や血糖値増加といった副作用のリスクは極めて少ないと考えられた。さらに、PDM-042 による物体認識記憶の改善作用および限定的な錐体外路症状に少なくとも PDM-042 が有するドパミン D₁ 受容体シグナルの活性化が寄与していることが示唆された。

これらの結果から、PDE10A 阻害薬は抗精神病様作用に加えて認知機能改善作用を併せ持ち、副作用リスクの低い新規統合失調症治療薬になりうると考えられた。さらに、PDE10A 阻害薬のドパミン D₁ 受容体シグナルの活性化は認知機能改善作用と限定的な錐体外路症状に関与しており、統合失調症のアンメットニーズである認知機能障害に対する改善作用と副作用の減弱に寄与できるユニークな作用機序であることが示唆された。