

氏名(本籍)	溝口 広一(富山県)
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	甲 第55号
学位授与年月日	平成6年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学位論文の題名	MODIFICATION OF PHYSICAL DEPENDENCE ON CENTRAL DEPRESSANTS BY NEUROMODULATION 中枢抑制薬の身体依存に及ぼす種々神経活性変化の影響
論文審査委員	主査 教授 三澤 美和 副査 教授 入江 昌親 副査 教授 町田 良治

論文内容の要旨

Benzodiazepines (BZPs) および barbiturates (BARs) は、現在臨床において抗不安薬、抗痙攣薬、催眠薬として広く用いられている。BZPs, BARs は、脳内の各種神経の神経末端および神経細胞体に存在する GABA_A・BZP 受容体 / Cl⁻ channel 複合体におけるそれぞれの結合部位に結合し、神経細胞内への Cl⁻ の流入を促進することにより神経細胞内への Ca²⁺ の流入を阻害する。その結果、神経伝達物質の放出および神経細胞体の発火が抑制され、この各種神経活性の抑制により BZPs, BARs の中枢抑制作用が発現すると考えられている。また、BZPs, BARs はその慢性適用により身体依存を形成することが知られており、BZPs, BARs を使用する場合の問題点となっている。BZPs, BARs の身体依存形成ならびに退薬症候発現のメカニズムはいまだ明らかにされていないが、BZPs, BARs により抑制を受ける各種神経活性の変化が、BZPs, BARs の身体依存と関連している可能性が考えられている。そこで本研究では、抗うつ薬 (monoamine 取込み阻害薬), serotonin (5-HT) 系抗不安薬, Ca²⁺ channel blockers を用い、BZPs, BARs 身体依存形成に対する影響を検討した。

1. Barbitol (BAR) 身体依存形成に対する抗うつ薬の効果

実験には SD 系雄性ラットを用い、BAR を薬物混入飼料法に従い 28 日間漸増適用し、身体依存を形成した。Imipramine (IMI), bifemelane (BIF), teniloxazine (TEN) の各併用群を設け、BAR と共に混入適用した。薬物適用最終日に自然休薬を行い、退薬症

候を観察した。休薬後、振戦、痙攣を含む種々の退薬症候が観察され、この退薬症候は IMI の併用により有意に増強されたが、BIF, TEN の併用によっては影響を受けなかった。この結果から、BAR 身体依存の形成は IMI の併用により増強されることが明らかとなった。次に BAR の催眠作用に対する IMI, BIF, TEN の効果を検討した。その結果、IMI, BIF は BAR 誘発睡眠を増強したが、TEN は BAR 誘発睡眠に影響を与えなかった。以上の結果から、IMI は BAR の中枢抑制作用ならびに身体依存の形成を増強するが、BIF は BAR の中枢抑制作用は増強するものの、身体依存の形成には影響を与えないことが明らかとなった。BAR または IMI の慢性適用は 5-HT 神経の活性亢進および noradrenergic (NE) 神経の活性低下を引き起こす。これに対し、BIF の慢性適用は両神経活性の低下を引き起こす。したがって BAR 身体依存の形成には、薬物併用による中枢抑制の増強よりも、併用薬物の慢性適用によって生じる NE, 5-HT 両神経活性の変化が深く関与していることが示唆された。

2. Diazepam (DZP) 身体依存の形成に対する 5-HT 系抗不安薬の効果

ICR 系雄性マウスを用い DZP を 7 日間投与した。併用薬物として、5-HT 系抗不安薬、buspirone (BUS; 5-HT_{1A} agonist), mianserin (MIA; 5-HT_{1C} antagonist), ketanserin (KET; 5-HT₂ antagonist), ondansetron (OND; 5-HT₃ antagonist) を用い、DZP と同時投与した。DZP 最終投与 24 時間後に FG 7142 (FG; BZP partial inverse agonist) により誘発される痙攣を観察した。DZP 慢性適用後、FG の proconvulsive dose において痙攣が観察され、FG に対する感受性の亢進が認められた。また、この FG に対する感受性の亢進は、BUS, OND の併用により有意に増強されたが、MIA, KET の併用によってはこの様な増強は認められなかった。一方、BUS, OND の単独慢性処置によっては、FG 誘発痙攣、すなわち FG に対する感受性の亢進は認められなかった。これらの結果から、BUS, OND 自体には身体依存形成能はないものの、BUS, OND の併用は DZP 慢性適用によって生じる FG に対する感受性亢進、すなわち DZP 身体依存の形成を増強することが明らかとなった。次に薬物混入飼料法を用いた自然休薬により同様の検討を行った。F344 系雄性ラットを用い、DZP を 26 日間漸増適用し、身体依存を形成した。併用薬物として OND を用い、DZP と共に混入適用した。DZP 休薬後、振戦、痙攣を含む種々の退薬症候が観察され、この退薬症候は OND の併用により有意に増強

された。また、OND の単独慢性処置では、自然休薬後退薬症候は全く観察されなかった。したがって、FG を用いた評価法と同様に、自然休薬においても OND には身体依存形成能は無く、また OND の併用は DZP 身体依存の形成を増強することが明らかとなった。BZPs は背側縫線核からの上行性 5-HT 神経の細胞体および末端前シナプスの BZP 受容体に結合し、この 5-HT 神経の活動、5-HT の放出を抑制することにより抗不安作用を発現する。また BZPs 退薬時には逆に、この 5-HT 神経の過興奮が生じることにより不安が惹起され、5-HT 系抗不安薬は、この過興奮を抑制することにより、退薬時の不安を抑制する。さらに本研究において、BUS, OND の慢性的併用は DZP 身体依存の形成を増強したことから、BUS, OND の慢性的併用は、DZP 退薬時における 5-HT 神経の過興奮が生じやすい状態（後シナプス 5-HT 受容体の up-regulation, 前シナプス 5-HT_{1A} 受容体の down-regulation, または efficacy の上昇）を引き起こすことにより、DZP 身体依存の形成を増強する可能性が考えられる。また、DZP 身体依存形成の増強が BUS, OND の併用においてのみ認められたことから、DZP 身体依存の形成には、5-HT_{1A}, 5-HT₃ 受容体を介した 5-HT 神経の活性の変化が関与している可能性が明らかとなった。

3. DZP, BAR 身体依存の形成に対する Ca²⁺ channel blockers の効果

SD 系雄性ラットを用い、薬物混入飼料法により BAR を 28 日間漸増適用し身体依存を形成した。併用薬物として flunarizine (FLU; T-type Ca²⁺ channel blocker), diltiazem (DIL; L-type Ca²⁺ channel blocker) を用い BAR と共に混入適用し、BAR 身体依存の形成に対する Ca²⁺ channel blockers の効果を検討した。BAR 適用期間中の中枢抑制作用は FLU の併用によって増強されたが、DIL の併用によっては影響を受けなかった。薬物適用最終日に自然休薬を行い、退薬症候を観察した。休薬後、振戦、痙攣を含む種々の退薬症候が観察され、この退薬症候は FLU の併用により有意に抑制されたが、DIL の併用によっては影響を受けなかった。また、休薬後の血中からの BAR の消失は、FLU, DIL の併用によって影響を受けなかった。これらの結果から、FLU は BAR の中枢抑制作用を増強するにもかかわらず、BAR 身体依存の形成を抑制することが明らかとなった。次に BAR 退薬症候の発現に対する Ca²⁺ channel blockers の効果を検討した。SD 系雄性ラットを用い、同様に BAR 身体依存を形成した。薬物適用最終日に自然休薬を行い、休薬 17 時間後から FLU, DIL の適用を行った。休薬後、振戦、痙

攣を含む種々の退薬症候が観察され、この退薬症候は FLU の適用により有意に抑制されたが、DIL の適用によっては影響を受けなかった。よって、FLU は BAR 退薬症候の発現を抑制することが明らかになった。最後に DZP 身体依存の形成に対する Ca^{2+} channel blockers の効果を、FG を用い検討した。ICR 系雄性マウスを用い、DZP を 7 日間投与した。併用薬物として、FLU, DIL, nifedipine (NIF; L-type Ca^{2+} channel blocker) を用い、DZP と同時投与した。DZP 最終投与 24 時間後に FG により誘発される痙攣を観察した。DZP 慢性適用後、FG に対する感受性の亢進が認められた。また、この FG に対する感受性の亢進は、FLU の併用により有意に抑制されたが、NIF, DIL の併用によっては抑制されなかった。これらの結果から、FLU の併用は DZP 慢性適用によって生じる FG に対する感受性亢進、すなわち DZP 身体依存の形成を抑制することが明らかとなった。また DZP 身体依存の形成には中枢の L-type Ca^{2+} channel よりも T-type Ca^{2+} channel が関与していることが示された。以上の研究により、T-type Ca^{2+} channel blocker である FLU は DZP, BAR 身体依存の形成を抑制し、BAR 退薬症候の発現も抑制するが、L-type Ca^{2+} channel blocker である NIF, DIL は、DZP, BAR 身体依存の形成に影響を与えないことが明らかとなった。Ethanol の慢性適用は、L-type Ca^{2+} channel の up-regulation を引き起こし、この Ca^{2+} に対する感受性の亢進によって生じる神経伝達物質の放出増加が ethanol 身体依存形成、退薬症候の発現に関連していることが知られている。 Ca^{2+} channel blockers による ethanol 身体依存形成、退薬症候発現の抑制は、この Ca^{2+} に対する感受性亢進の抑制によると報告されている。したがって、 Ca^{2+} channel blockers は同様の機構により BZPs, BARs の身体依存形成、退薬症候発現を抑制する可能性が考えられる。しかし、本研究の結果より、DZP, BAR 身体依存の形成および退薬症候の発現には、ethanol の場合とは異なり、L-type Ca^{2+} channel よりもむしろ T-type Ca^{2+} channel が関与していることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

Barbiturates と benzodiazepines は鎮静催眠薬として広く使用されてきたが、現在、この2つの系統の薬物はともに GABA_A・benzodiazepine 受容体/Cl⁻ チャンネル複合体に作用し、Cl⁻ の神経細胞膜透過性を亢進し、その結果、Ca²⁺の流入を抑制することがわかってきている。WHOによる薬物依存の分類ではこの両系統の薬物の依存性は同一カテゴリーであるバルビツレート型に分類されている。Morphine をはじめとするオピオイド受容体作動薬の薬物依存性ほどにはバルビツレート型の薬物依存性についてはその発現機序については解明が進んでいない。また現在の社会の風潮においてストレスなどからくる不安や神経症を有する患者が膨大な数に及んでいる。こうした中でこうした鎮静催眠薬と他の中枢作用薬との併用も事実上多くなされている。しかし barbiturates や benzodiazepines の有する薬物依存性に対するこれら他の中枢作用薬の影響についてはほとんど基礎的な研究がなされていない。

本論文においては特に barbiturates と benzodiazepines の発現する身体依存性をマウスとラットに再現するモデルを用いて、これら薬物による身体依存性の特質を神経薬理学的に検討するとともに、各種抗うつ薬、新たに登場しているセロトニン系抗不安薬、および広範に用いられている Ca²⁺ チャンネル遮断薬との薬物依存面における相互作用について系統的に検討を加えて、以下の結果を得ている。

1. Barbital と三環系抗うつ薬 imipramine との併用により、barbital の身体依存の形成が促進された。Befemelane や teniloxazine との併用ではこのような影響は認められなかったことから、barbital と imipramine の併用では noradrenergic 及び serotonergic 神経系の活動が異常亢進した状態が生じ、身体依存の憎悪が発現することを示唆した。2. 最近開発されているセロトニン系抗不安薬と benzodiazepine 系抗不安薬の代表である diazepam との薬物依存における相互作用を検討し、これらセロトニン系抗不安薬自体は身体依存性は有しないものの、5-HT_{1A} 受容体作動薬 buspirone と 5-HT₂ 受容体拮抗薬である ondansetron は diazepam との併用によって diazepam の身体依存形成能を亢進することを明らかにした。この diazepam 身体依存の増強は diazepam の Cl⁻ チャンネルを介する serotonergic 神経活動の抑制が上記セロトニン系抗不安

薬によって重畳されたことによると推定した。3. 脳血管障害改善に使用される T-type Ca^{2+} チャンネル遮断薬である flunarizine と高血圧症、不整脈、狭心症等に用いられる L-type Ca^{2+} チャンネル遮断薬である diltiazem および nifedipine と、barbital あるいは diazepam との併用により、 Ca^{2+} チャンネル遮断薬では flunarizine だけが diazepam による身体依存性発現を抑制した。

したがって、barbiturates や benzodiazepines は GABA_A ・benzodiazepine 受容体/ Cl^- チャンネル複合体に作用し、noradrenergic および serotonergic (5-HT_{1A} および 5-HT_2 受容体を含めて) 神経系の活動を修飾し、さらに T-type Ca^{2+} チャンネルを介してその身体依存性を形成すると考えた。

本研究において検討されたバルビツレート型依存形成薬物と他の中枢作用薬との間での薬物依存性の面からの相互作用に関する実験結果は臨床面での併用問題に大きな示唆を与えるものであり、特に最近開発中のセロトニン系抗不安薬と benzodiazepines の併用に警鐘を鳴らした点は注目に値する。

本論文はバルビツレート型の依存形成薬物の特性をかなり明らかにでき、臨床面との関連性を追究した意味においても今後この分野での研究に資するところが大きく、博士号(薬学)を授与するに十分値するものと認められる。本博士論文は全文すぐれた英文で書かれていることもこれにさらに価値を付け加えている。