



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Study on the Potential of Aripiprazole and
Carteolol for Antipsychotic Therapy Improvement
: Analysis by Biochemical and Behavioral
Pharmacology

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 菊地, 哲朗 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/2040

氏名（本籍）	菊地 哲朗（徳島県）		
学位の種類	博士（獣医）		
学位記番号	獣医博乙第56号		
学位授与年月日	平成15年3月13日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文題目	Study on the Potential of Aripiprazole and Carteolol for Antipsychotic Therapy Improvement: Analysis by Biochemical and Behavioral Pharmacology (抗精神病薬療法の改善におけるアリピプラゾールとカルテオロールの有効性に関する研究：生化学的および動物行動学的薬理学による解析)		
審査委員	主査	岐阜大学 教授	小森成一
	副査	帯広畜産大学 教授	西村昌数
	副査	岩手大学 教授	小林晴男
	副査	東京農工大学 教授	小久江栄一
	副査	岐阜大学 教授	武脇義

論文の内容の要旨

神経精神科の医療現場では、精神分裂病（統合失調症）に対する新しい治療薬や薬物療法に伴い頻発する副作用（着座不能：通称アカシジア）を抑制する安全性の高い薬が求められている。本研究は、ドパミン受容体を標的とする新規化合物アリピプラゾールの統合失調症に対する治療効果および β -アドレナリン受容体拮抗薬カルテオロールの抗精神病薬誘発性アカシジアに対する治療効果の可能性について、生化学的および動物行動学的薬理学の側面から解析・評価した。

中枢神経系のシナプス前およびシナプス後ドパミン受容体に対するアリピプラゾールの作用を、先行開発化合物であるOPC-4392の作用と比較検討した。また、ドパミンの生合成過程に関与するチロシン水酸化酵素に及ぼす影響と非選択的ドパミン受容体作動薬のアポモルヒネなどで惹起されるマウスおよびラットの行動変化に対する効果も解析した。その結果、アリピプラゾールはシナプス後ドパミン受容体に対してOPC-4392よりも強い抑制作用を有すると共に、シナプス前ドパミン受容体に対しては活性化作用を示すことを明らかにした。このような二面作用や弱いカタレプシー誘起作用などに基づいて、アリピプラゾールが統合失調症患者の陰性および陽性症状の両方を治療する上で新規の抗精神病治療薬の有力な候補であることを示した。

抗精神病薬により実験的に惹起したラットのカタレプシー反応は、ヒトにおける抗精神病薬による錐体外路系副作用の一種であるアカシジアを予測するモデルとし

て有用であることが知られている。そこで、本研究では、ハロペリドールにより実験的に惹起したカタレプシー反応および他薬により惹起した種々の行動変化に対するカルテオロールの効果を既存のアカシジア治療薬であるプロプラノロールおよびピペリデンの効果と比較検討した。その結果、カルテオロールはプロプラノロールと同じように β -アドレナリン受容体拮抗作用により実験的カタレプシーを抑制する、ピペリデンのように抗コリン性副作用を示さない、抗精神病薬による治療効果を減弱しないこと、などを明らかにした。カルテオロールはプロプラノロールとは異なり、内因性交感神経様刺激作用を有するので、重篤な徐脈や低血圧を生じない。これらの薬理学的特徴に基づいて、カルテオロールが抗精神病薬によるアカシジアに対して有効かつ安全性の高い治療薬になりうることを示唆した。

本研究は、抗精神病薬療法を改善するために有益な基礎情報を提供した。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、申請者が昭和55年以降今日まで抗精神病薬および抗うつ剤の研究開発に携わってきた中で、ドーパミン受容体標的薬のアリピプラゾールおよび β -アドレナリン受容体拮抗薬のカルテオロールについて、抗精神病薬療法の改善における有効性を生化学的および行動薬理学的手法を用いて解析・評価した成績をまとめたものである。

アリピプラゾールに関する研究では、中枢ドーパミン神経系に作用する各種薬物が引き起こすマウスおよびラットの行動変化を指標として、アリピプラゾールの効果を先行開発化合物のOPC-4392の効果と比較、検討した。また、脳内ドーパミン受容体への結合親和性と脳内チロシン水酸化酵素活性に及ぼす影響についても解析した。その結果、アリピプラゾールは中枢ドーパミン神経系のシナプス後膜受容体を抑制し、その一方で同神経系のシナプス前膜受容体に対しては活性化するといったこれまでの抗精神病薬には見られない作用をもつことを明らかにした。また、このような二面作用が精神分裂病（統合失調症）の陰性と陽性の両症状を治療する上で有効であることを示唆した。

カルテオロールに関する研究は、抗精神病薬療法において副作用として頻発する着座不能（アカシジア）を治療するための安全性の高い薬を探索する一環として行われた。この研究では、抗精神病薬のハロペリドールによって実験的に誘発したラットのカタレプシー反応がアカシジアを予測するモデルとして有効であることに着目し、実験的カタレプシーに対するカルテオロールの効果を既存のアカシジア治療薬のプロプラノロールおよびピペリデンの効果と比較、検討した。また、ドーパミン作動薬のアポモルヒネなど各種薬物による行動変化に及ぼす影響も解析した。その結果、カルテオロールは抗精神病薬の治療効果を減らすことなく、またピペリデンのように抗コリン性副作用を起こすこともなくアカシジアを治療しうる可能性を示した。また、重篤な徐脈や低血圧を起こさないことから、同じ種類に属するプロプラノロールよりも安全性が高いアカシジア治療薬となりうることも示唆した。

本研究は、精神病の薬物療法を改善するために有益な基礎情報を提供した。アリピプラゾールについては、本研究成果を契機としてさらに臨床試験が行われ、最近

FADによって世界最初のドーパミン受容体部分活性型抗精神病薬として認可された。カルテオロールについては、アカシジアの治療効果について臨床試験が現在検討中とのことである。

なお、申請者の基礎となる学術論文は2編であるが、インパクトファクターの合計が6.26であり、2編の場合の基準（合計3以上）を満たしている。

（2002年）

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目: 7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy]-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity

著者名: KIKUCHI, Tetsuro TOTTORI, Katsura UWAHODO, Yasufumi HIROSE, Tsuyoshi MIWA, Takashi OSHIRO, Yasuo and MORITA, Seiji

学術雑誌名: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics

巻・号・頁・発行年: 274 (1) : 329~336, 1995

- 2) 題 目: The attenuating effect of carteolol hydrochloride, a β -adrenoceptor antagonist, on neuroleptic-induced catalepsy in rats

著者名: KIKUCHI, Tetsuro UWAHODO, Yasufumi TOTTORI, Katsura NAKAI, Masami and MORITA, Seiji

学術雑誌名: Psychopharmacology

巻・号・頁・発行年: 131 (2) : 108~114, 1997

既発表学術論文

- 1) 題 目: 7-[3-(4-[2,3-Dimethylphenyl]piperazinyl)propoxy]-2(1*H*)-quinolinone (OPC-4392), a presynaptic dopamine autoreceptor agonist and postsynaptic D2 receptor antagonist

著者名: YASUDA, Yoshinobu KIKUCHI, Tetsuro SUZUKI, Shigeo TSUTSUI, Masahiro YAMADA, Kiyofumi and HIYAMA, Takashi

学術雑誌名: Life Sciences

巻・号・頁・発行年: 42 (20) : 1941~1954, 1988

- 2) 題 目: Studies on 2(1*H*)-quinolinone derivatives as neuroleptic agents.

I. Synthesis and biological activities of (4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy-2(1*H*)-quinolinone derivatives

著者名: BANNO, Kazuo FUJIOKA, Takafumi KIKUCHI, Tetsuro OSHIRO, Yasuo HIYAMA, Takashi and NAKAGAWA, Kazuyuki

学術雑誌名: Chemical & Pharmaceutical Bulletin

巻・号・頁・発行年: 36 (11) : 4377~4388, 1988

- 3) 題 目: Novel cerebroprotective agents with central nervous system stimulating activity. 1. Synthesis and pharmacology of 1-amino-7-hydroxyindan derivatives
 著者名: OSHIRO, Yasuo SAKURAI, Youji TANAKA, Tatsuyoshi UEDA, Hiraki KIKUCHI, Tetsuro and TOTTORI, Katsura
 学術雑誌名: Journal of Medicinal Chemistry
 卷・号・頁・発行年: 34 (7) : 2004~2013, 1991
- 4) 題 目: Novel cerebroprotective agents with central nervous system stimulating activity. 2. Synthesis and pharmacology of the 1-(acylamino)-7-hydroxyindan derivatives
 著者名: OSHIRO, Yasuo SAKURAI, Youji TANAKA, Tatsuyoshi KIKUCHI, Tetsuro HIROSE, Tsuyoshi and TOTTORI, Katsura
 学術雑誌名: Journal of Medicinal Chemistry
 卷・号・頁・発行年: 34 (7) : 2014~2023, 1991
- 5) 題 目: Evaluation of superoxide scavenging activity of OPC-14117 by electron spin resonance technique
 著者名: JINNO, Jun-ichi MORI, Hideo OSHIRO, Yasuo KIKUCHI, Tetsuro and SAKURAI, Hiromu
 学術雑誌名: Free Radical Research Communications
 卷・号・頁・発行年: 15 (4) : 223~230, 1991
- 6) 題 目: Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum
 著者名: INOUE, Atsuko MIKI, Sinya SETO, Mayumi KIKUCHI, Tetsuro MORITA, Seiji UEDA, Hiroshi MISU, Yoshimi and NAKATA, Yoshihiro
 学術雑誌名: European Journal of Pharmacology
 卷・号・頁・発行年: 321 (1) : 105~111, 1997
- 7) 題 目: Evaluation of learning and memory dysfunction and histological findings in rats with chronic stage contusion and diffuse axonal injury
 著者名: YAMAKI, Tarumi MURAKAMI, Nobukuni IWAMOTO, Yoshihiro SAKAKIBARA, Takehiko KOBORI, Nobuhide UEDA, Satoshi KIKUCHI, Tetsuro and UWAHODO, Ysufumi
 学術雑誌名: Brain Research
 卷・号・頁・発行年: 752 (1) : 151~160, 1997
- 8) 題 目: Protective effect of a novel free radical scavenger, OPC-14117, on Wobbler mouse motor neuron disease
 著者名: ABE, Koji MORITA, Seiji KIKUCHI, Tetsuro and ITOYAMA, Yasuto
 学術雑誌名: Journal of Neuroscience Research
 卷・号・頁・発行年: 48 (1) : 63~70, 1997

- 9) 題 目: Novel antipsychotic agents with dopamine autoreceptor agonist properties: Synthesis and pharmacology of 7-[4-(4-phenyl-1-piperazinyloxy)-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone derivatives
著者名: OSHIRO, Yasuo SATO, Seiji KURAHASHI, Nobuyuki TANAKA, Tatsuyoshi KIKUCHI, Tetsuro TOTTORI, Katsura UWAHODO, Yasufumi and NISHI, Takao
学術雑誌名: Journal of Medicinal Chemistry
巻・号・頁・発行年: 41 (5) : 658~667, 1998
- 10) 題 目: Differential effects on D2 dopamine receptor and prolactin gene expression by haloperidol and aripiprazole in the rat pituitary
著者名: INOUE, Atsuko SETO, Mayumi SUGITA, Sayori HIDE, Izumi HIROSE, Tsuyoshi KOGA, Nobuyuki KIKUCHI, Tetsuro and NAKATA, Yoshihiro
学術雑誌名: Molecular Brain Research
巻・号・頁・発行年: 55 (2) : 285~292, 1998
- 11) 題 目: Cognitive dysfunction and histological findings in rats with chronic-stage contusion and diffuse axonal injury
著者名: YAMAKI, Tarumi MURAKAMI, Nobukuni IWAMOTO, Yoshihiro SAKAKIBARA, Takehiko KOBORI, Nobuhide UEDA, Satoshi UWAHODO, Yasufumi and KIKUCHI, Tetsuro
学術雑誌名: Brain Research Protocols
巻・号・頁・発行年: 3 (1) : 100~106, 1998
- 12) 題 目: 3,4-Dihydro-2(1*H*)-quinolinone as a novel antidepressant drug: Synthesis and pharmacology of 1-[3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyloxy]propyl]-3,4-dihydro-5-methoxy-2(1*H*)-quinolinone and its derivatives
著者名: OSHIRO, Yasuo SAKURAI, Yoji SATO, Seiji KURAHASHI, Nobuyuki TANAKA, Tatsuyoshi KIKUCHI, Tetsuro TOTTORI, Katsura UWAHODO, Yasufumi MIWA, Takashi and NISHI, Takao
学術雑誌名: Journal of Medicinal Chemistry
巻・号・頁・発行年: 43 (2) : 177~189, 2000
- 13) 題 目: Antidepressant-like responses to the combined sigma and 5-HT_{1A} receptor agonist OPC-14523
著者名: TOTTORI, Katsura MIWA, Takashi UWAHODO, Yasufumi YAMADA, Sakiko NAKAI, Masami OSHIRO, Yasuo KIKUCHI, Tetsuro and ALTAR, C. Anthony
学術雑誌名: Neuropharmacology
巻・号・頁・発行年: 41 (8) : 976~988, 2001

- 1 4) 題 目: Attenuation of scopolamine-induced and age-associated memory impairments by the sigma and 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor agonist OPC-14523 (1-{3-[4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl]propyl}-5-methoxy-3,4-dihydro-2[1*H*]-quinolinone monomethanesulfonate)
- 著者名: TOTTORI, Katsura NAKAI, Masami UWAHODO, Yasufumi MIWA, Takashi YAMADA, Sakiko OSHIRO, Yasuo KIKUCHI, Tetsuro and ALTAR, C. Anthony
- 学術雑誌名: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
 卷・号・頁・発行年: 301 (1) : 249~257, 2002
- 1 5) 題 目: The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor
- 著者名: JORDAN, Shaun KOPRIVICA, Vuk CHEN, Ruoyan TOTTORI, Katsura KIKUCHI, Tetsuro and ALTAR, C. Anthony
- 学術雑誌名: European Journal of Pharmacology
 卷・号・頁・発行年: 441 (3) : 137~140, 2002
- 1 6) 題 目: Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors
- 著者名: BURRIS, Kevin MOLSKI, Thaddeus F XU, Cen RYAN, Elaine TOTTORI, Katsura KIKUCHI, Tetsuro YOCCA, Frank D. and MOLINOFF, Perry B.
- 学術雑誌名: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
 卷・号・頁・発行年: 302 (1) : 381~389, 2002

その他

- 1) 題 目: The distribution and function of ganglia on rectal Remak's nerve of the chicken
- 著者名: KIKUCHI, Tetsuro TAKEWAKI, Tadashi and OHASHI, Hidenori
 学術雑誌名: Research Bulletin of the Faculty of Agriculture, Gifu University
 卷・号・頁・発行年: - (46) : 231~241, 1982
- 2) 題 目: Analysis of control mechanism of prolactin secretion using a new dopamine agonist/antagonist
- 著者名: OHTA, Akihiko SAITO, Sachiko KIKUCHI, Tetsuro and TAKAHASHI, Michio
- 学術雑誌名: Kyoto Prolactin Conference
 卷・号・頁・発行年: 2 (-) : 142~151, 1987
- 3) 題 目: 新規抗精神病薬 aripiprazole (OPC-14597)の薬理作用
- 著者名: 菊地哲朗, 鳥取 桂, 上程康文, 廣瀬 毅, 三輪貴志, 大城靖男, 森田誠治
- 学術雑誌名: 神経精神薬理
 卷・号・頁・発行年: 17 (10) : 719~727, 1995
- 4) 題 目: ドパミン自己受容体作動薬の開発—新規抗精神病薬 aripiprazole (OPC-14597)—
- 著者名: 菊地哲朗, 間宮教之
 学術雑誌名: 臨床精神薬理
 卷・号・頁・発行年: 2 (4) : 379~385, 1999