麦角アルカロイド誘導体テルグリドの中枢神経系への影響： 生化学的及び行動薬理学的検討

生駒 幸弘*, 赤井 哲夫*, 仲田 行恵*, 原 公生*

Helmut Wachtel**, 山口 基徳*

日本シェーリング(株)研究部*, Schering AG 研究所**

(1993年5月7日)

要約：麦角アルカロイド誘導体テルグリド (terguride) の中枢神経系への影響を、マウス、ラット、モルモットを用いて生化学的及び行動薬理学的に構造類似薬リスリド (lisuride) と比較検討した。テルグリドはリスリドと同様、ラット脳細胞膜分画のドパミン D_2 受容体 ($K_i=3.5$ nM)、セロトニン $5-HT_{1A}$ ($K_i=1.8$ nM) 及び $5-HT_2$ 受容体 ($K_i=5.5$ nM)、アドレナリン α_1 ($K_i=11$ nM) 及び α_2 受容体 ($K_i=0.4$ nM) に高い親和性で結合した。中枢ドパミン神経系シナプス前 D_2 受容体に対し、テルグリドはリスリド同様に作動薬として働き、低用量からラットに自発運動の軽度抑制やあくび行動を引き起こした。シナプス後 D_2 受容体に対しては、テルグリドは作動薬リスリドと異なり部分作動薬として働くため、単独作用は弱く、ラット及びモルモットに自発運動亢進や常同行動を誘発しなかった。逆に作動薬アポモルフィン誘発自発運動亢進及び常同行動、遮断薬ハロペリドール誘発カタレプシーを抑制した。一側黒質破壊により線条体ドパミン神経系が超過敏化したラットでは、テルグリドはリスリドと同様に破壊側への旋回行動を引き起こした。テルグリドはリスリドと異なりラットにセロトニン症候を誘発せず、 $5-HT_{1A}$ 作動薬 8-OH-DPAT で弁別訓練したラットで般化作用を示さなかった。また、 $5-HT_2$ 作動薬で誘発されるマウスの首振り運動を誘発しなかった。テルグリドは高用量で、マウスのノルアドレナリン致死やクロニジン誘発体温下降に拮抗した。ラットにテルグリド (1 mg/kg) を4週間反復皮下投与しても、その自発運動量抑制及びあくび行動誘発作用に変化が見られなかった。以上の成績より、テルグリドは主として中枢ドパミン神経系に作用し、シナプス前 D_2 受容体に対してはリスリド同様に作動薬として、シナプス後 D_2 受容体に対しては作動薬リスリドとは異なり部分作動薬として働き、種々の薬理作用を発揮するものと推察された。

緒 言

リスリド(1~6) やプロモクリプチン(7, 8) などの麦角アルカロイド誘導体は中枢ドパミン、セロトニン及びアドレナリン受容体と結合し、これら受容体を介して多彩な薬理作用を発揮することが知られている。そして、その薬理作用を反映して、リスリドは本邦及び欧米において脳梗塞・脳出血後遺症(9~11)、偏頭痛、パーキンソン病など、プロモクリプチンはパーキンソン病、高プロラクチン血症などの種々の疾患の治療薬として臨床適

用され、その有用性が確立されている。

テルグリドはリスリドの 9,10-transdihydro 体であり(図1)、脳下垂体においてプロモクリプチン同様に作動薬として働き、強力なプロラクチン分泌抑制作用を引き起こす(12)。一方、中枢ドパミン神経系においては作動薬プロモクリプチンとは異なり、自発運動亢進や常同行動を誘発せず(12)、嘔吐惹起作用が弱い(未発表データ)。

本報告では、まずテルグリドの中枢モノアミン受容体サブタイプへの結合親和性を検討し、構造類似薬リスリド同様、中枢ドパミン D_2 受容体ばかりでなく、中枢セロトニンやアドレナリン受容体の各種サブタイプへも結合することを明らかにした。次いで、種々の行動薬理学

*〒532 大阪市淀川区西宮原2-6-64

**D-1000 Berlin 65, Germany

Fig. 1 Chemical structure of tergride

的試験を行い、テルグリドの中枢ドパミン、セロトニン及びアドレナリン神経系への影響についてリスリドと比較検討した。

実験方法

1. 使用薬物

テルグリド (Schering AG, ドイツ) は、特記しないかぎり、等モルのリン酸を加えて生理的食塩液に溶解して用いた。比較薬にはマレイン酸リスリド、塩酸アポモルフィン (各 Schering AG), ハロペリドール (ケセラン注射液, 住友製薬), 8-OH-DPAT hydrobromide, DOI hydrochloride (各フナコシ), 塩酸フェノキシベンザミン, idazoxan hydrochloride (各 Schering AG) を用いた。その他, $[^3\text{H}]$ スピペロン, $[^3\text{H}]$ SCH-23390, $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT, $[^3\text{H}]$ ケタンセリン (各 Amersham), $[^3\text{H}]$ WB 4101, $[^3\text{H}]$ ヨヒンビン, $[^3\text{H}]$ dihydroalprenolol (各 Schering AG), スルピリド (ドグマチール注射液, 藤沢薬品), 塩酸メタンフェタミン (大日本製薬), 6-hydroxydopamine hydrobromide (6-OHDA と略, ナカライテスク), カイニン酸 (Sigma), セロトニンクレアチニン硫酸塩 (5-HT と略, 和光純薬), SCH-23390, (+)-butaclamol (各フナコシ), メチセルギド, 塩酸ノルアドレナリン, 塩酸クロニジン, 塩酸ブラゾシン, 塩酸ヨヒンビン, 塩酸プロプラノロール (各 Schering AG) を用いた。受容体結合試験においては各薬物はエタノールに溶解し, 緩衝液で希釈した。行動試験においては, アポモルフィン及び 6-OHDA は 0.02% アスコルビン酸含有生理的食塩液に溶解し, ハロペリドール及びスルピリドは注射液を生理的食塩液で希釈し, フェノキシベンザミンは 10% Cremophor EL 含有生理的食塩液に懸濁した。その他

の薬物は生理的食塩液に溶解した。

被験薬の投与容量は, マウスへの腹腔内投与で 10 ml/kg, ラットへの皮下及び腹腔内投与で 1 ml/kg, モルモットへの腹腔内投与で 1 ml/kg とした。

2. 受容体結合試験

1) ドパミン D_2 及び D_1 受容体

膜標品の調製及び結合阻害試験は Valchar ら (13) の方法に従って行った。ラット脳から切り出した線条体に 5 mM EDTA, 1.1 mM アスコルビン酸, 12.5 μM パージリンを含む 15 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を 20 $\mu\text{l}/\text{mg}$ の割合で加えてホモジナイズし, 700 $\times$ g で 10 分間遠心分離した。得られた上清を 35,000 $\times$ g で 15 分間遠心分離後, その沈査を同緩衝液で洗浄して, さらに 35,000 $\times$ g で遠心分離した。得られた沈査に同緩衝液を加えて懸濁し, これを膜標品とした。

結合阻害試験は以下のように行った。ドパミン D_2 遮断薬 $[^3\text{H}]$ スピペロン (0.2 nM) 0.25 ml あるいはドパミン D_1 遮断薬 $[^3\text{H}]$ SCH-23390 (1.0 nM) 0.25 ml に種々の濃度の被験薬 0.25 ml 及び膜標品 (タンパク 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 0.5 ml を加え, 37 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間インキュベーションした。反応液を Whatman GF/B フィルターに吸引濾過し, 緩衝液で 3 回洗浄後, 液体シンチレーションカウンターでフィルター上の放射能を測定し, 結合阻害定数 (K_i) を算出した。非特異的結合はそれぞれ 1 μM (+)-butaclamol あるいは 1 μM SCH-23390 存在下での結合量とした。

2) セロトニン 5-HT $_{1A}$ 受容体

Smith and Peroutka (14) の方法に従って行った。ラット脳から切り出した海馬に 20 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.7) を 20 $\mu\text{l}/\text{mg}$ の割合で加えてホモジナイズし, 49,000 $\times$ g で 10 分間遠心分離した。得られた沈査に同緩衝液を加えて懸濁し, 37 $^{\circ}\text{C}$ で 10 分間インキュベーション後, 再度 49,000 $\times$ g で 10 分間遠心分離した。この沈査に緩衝液を加えて懸濁し, これを膜標品とした。

結合阻害試験は以下のように行った。セロトニン 5-HT $_{1A}$ 作動薬 $[^3\text{H}]$ 8-OH-DPAT (1.2 nM) 0.25 ml, 被験薬 0.25 ml 及び膜標品 (タンパク 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 0.5 ml を加え, 25 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間インキュベーションした。以下, 上述した常法に従いフィルター上の放射能を測定した。非特異的結合は 10 μM 5-HT 存在下での結合量とした。

3) セロトニン 5-HT $_2$ 受容体

Leysen (15) の方法に従って行った。ラット脳から切り出した皮質前頭葉に 0.25 M ショ糖を 10 $\mu\text{l}/\text{mg}$ の割合

で加えてホモジナイズし、 $1,000\times g$ で10分間遠心分離した。得られた上清を $35,000\times g$ で10分間遠心分離した後、沈査に50 mM トリス-塩酸緩衝液を加えて洗浄し、さらに同条件で遠心分離した。この沈査に同緩衝液を加えて懸濁し、これを膜標品とした。

結合阻害試験は以下のように行った。セロトニン 5-HT₂ 遮断薬 [³H]ケタンセリン (0.4 nM) 0.25 ml、被験薬0.25 ml 及び膜標品 (タンパク200 µg/ml) 0.5 ml を加え、37°Cで30分間インキュベーションした。以下、常法に従いフィルター上の放射能を測定した。非特異的結合は1 µM メチセルギド存在下での結合量とした。

4) α_1 -及び α_2 -アドレナリン受容体

U'Prichard ら(16)の方法、Greengrass and Bremner(17)の方法を参照して行った。ラット前脳に0.3 M ショ糖を100 µl/mgの割合で加えてホモジナイズし、 $1,000\times g$ で10分間遠心分離した。得られた上清にトリス-塩酸緩衝液を加えて37°Cで20分間インキュベーション後、 $30,000\times g$ で10分間遠心分離した。得られた沈査に同緩衝液を加えて懸濁し、これを膜標品とした。

結合阻害実験は以下のように行った。 α_1 -アドレナリン遮断薬 [³H]WB 4101 (8.0 nM) 0.1 mlあるいは α_2 -アドレナリン遮断薬 [³H]ヨヒンビン (10 nM) 0.1 ml に被験薬0.1 ml、膜標品 (組織50 mg/ml) 0.3 ml 及び0.1 mM アスコルビン酸を含む50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.7) 0.5 ml を加えて22°Cで60分間インキュベーションした。以下、常法に従いフィルター上の放射能を測定した。非特異的結合はそれぞれ0.1 µM プラゾシンあるいは1 µM ヨヒンビン存在下での結合量とした。

5) β -アドレナリン受容体結合

Bylund and Snyder(18)の方法を参照して行った。ラット前脳に0.1%アスコルビン酸、1 µM パージリンを含む50 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) を50 µl/mgの割合で加えてホモジナイズし、 $30,000\times g$ で30分間遠心分離した。得られた沈査に同緩衝液を加えて37°Cで20分間インキュベーション後、同条件で再度遠心分離した。得られた沈査に同緩衝液を加えて懸濁し、これを膜標品とした。

結合阻害実験は以下のように行った。 β -アドレナリン遮断薬 [³H]dihydroalprenolol (5.0 nM) 0.1 ml、被験薬0.1 ml、膜標品 (組織50 mg/ml) 0.25 ml 及び緩衝液0.55 ml を加えて22°Cで30ないし60分間インキュベーションした。以下、常法に従いフィルター上の放射能を測定した。非特異的結合は10 µM プロプラノロール存在下での結合量とした。

3. 自発運動量に及ぼす影響

1) 自発運動量に対する単独作用

SD 系雄ラット (日本クレア、体重100–200 g) にテルグリドあるいはリスリドを皮下投与し、投与後2時間の自発運動量を振動カゴ法により測定した。また、ドパミン D₂ 遮断薬スルピリド30 mg/kg を30分前処置 (i.p.) して、テルグリド皮下投与後1時間の運動量を測定した。

2) アポモルフィン及びメタンフェタミン誘発運動量亢進に対する拮抗作用

SD 系雄ラット (日本クレア、体重100–150 g) にテルグリドを皮下投与し、さらに10分後にドパミン作動薬アポモルフィン0.5 mg/kg あるいはドパミンを遊離させる覚醒剤メタンフェタミン1 mg/kg を皮下投与して、それぞれ1及び2時間後までの運動量を振動カゴ法により測定した。

4. 常同行動及びあくび行動 (yawning) に対する作用

1) 常同行動及びあくび行動誘発作用

Wistar 系雄ラット (日本クレア、体重140–280 g) を金網床を敷いた透明プラスチックケージ (42×26×15 cm) に入れ、テルグリドあるいはアポモルフィンを皮下投与20分後に常同行動を評価した。評価基準はCostal and Naylor(19)の方法を参照し、評点1 (間欠的な床を嗅ぐ行動)、2 (連続的な床を嗅ぐ行動)、3 (間欠的な床をなめる行動)、4 (連続的な床をなめる行動) 及び5 (金網を噛む行動) とした。同時に、被験薬投与直後より90分間のあくび行動の回数を測定した。

また、スルピリド (10あるいは30 mg/kg, s.c.) を30分前処置し、テルグリド皮下投与後90分間のあくび行動の回数を測定した。

2) アポモルフィン誘発ラット常同行動に対する拮抗作用

SD 系雄ラット (日本クレア、体重90–110 g) を用いた。テルグリド皮下投与15分後あるいはドパミン遮断薬ハロペリドール皮下投与30分後にアポモルフィン0.5 mg/kg を皮下投与し、その15、30、45及び60分後に常同行動を評価した。評価基準は上記の通りであった。成績は各時点の評点の合計点で示した。

3) アポモルフィン誘発モルモット常同行動に対する拮抗作用

Hartley 系雄モルモット (ケー・エー・シー、体重約340 g) を金網床を敷いた透明プラスチックケージ (42×26×15 cm) に入れ、テルグリドを腹腔内投与して、投与20分後までは5分毎に、それ以降は10分毎に投

与60分後までの常同行動を評価した。また、テルグリド腹腔内投与30分後あるいはハロペリドール腹腔内投与60分後にアボモルフィン2.5 mg/kgを腹腔内投与して、投与後60分間の常同行動を評価した。常同行動の評価はSrimal and Dhawan(20)の方法を参照し、評点1(間欠的な口をモグモグさせる行動)、2(連続的な口をモグモグさせる行動)、3(間欠的な金網を噛む行動)、4(連続的な金網を噛む行動)とした。成績は各時点の評点の合計点で示した。

5. カタレプシーに対する作用

1) カタレプシー誘発作用

SD系雄ラット(日本クレア、体重90–120 g)を用いた。高さ5 cmの水平棒に動物の前肢を乗せ、30秒以上この姿勢を保持した時、カタレプシー陽性と判定した。テルグリド及びハロペリドールは皮下投与し、15分、30分、60分、120分及び180分後に評価した。成績は各時点での発現率として示した。

2) ハロペリドール誘発カタレプシーに対する拮抗作用

SD系雄ラット(日本クレア、体重160–200 g)を用いた。ハロペリドール(0.5 mg/kg)皮下投与1時間後にテルグリドあるいはリスリドを皮下投与し、その60分及び120分後にカタレプシーを判定した。判定方法は上記の通りであった。成績は投与60分及び120分後のカタレプシー発現例数を合計し、最大の例数(=10)に対する発現率として示した。

6. 一側黒質及び線条体破壊ラットの巡回行動に対する作用

SD系雄ラット(日本クレア、手術時体重180–250 g)をペントバルビタールナトリウム麻酔下で脳定位固定装置に固定し、6-OHDA 8 µg/4 µlを一側の黒質に注入することにより、あるいはカイニン酸各1 µg/µlを一側線条体の2箇所に入注することにより、それぞれ黒質あるいは線条体破壊ラットを作成した(21, 22)。なお、カイニン酸処置ラットでは術後の痙攣死を防ぐため、麻酔からの覚醒時にジアゼパム10 mg/kgを皮下投与した。6-OHDA処置ラットでは、術後約2週間にアボモルフィン0.1 mg/kgを皮下投与し、その直後から30分間で150回転以上の対側回転(手術側と反対方向への回転)を示す高速回転群(fast turner)と50–90回転を示す低速回転群(slow turner)の2群に分けて実験に用いた。カイニン酸処置ラットにおいては、術後約2週間にアボモルフィン0.5 mg/kgを皮下投与し、その直後から30分間で70回転以上の同側回転(手術側方向への回転)を

示すものを選んだ。

動物はアクリル樹脂製円筒型ケージ(直径30 cm、高さ30 cm)に入れ、回転数を肉眼的に測定した。テルグリド及びリスリドは測定開始15分前に、スルピリドは30分前に、ドパミンD₁遮断薬SCH-23390は45分前にそれぞれ腹腔内投与し、測定開始から30分間の総回転数を測定した。動物は少なくとも3日間の休薬期間において繰り返し用いた。

6-OHDA処置ラットの受容体結合試験は以下のように行った(23)。上記と同様に作成した高速回転群及び低速回転群の2群のラット脳から切り出した線条体を6-OHDA処置側及び無処置側に分け、それぞれ50 mM トリス-塩酸緩衝液(pH 7.4)でホモジナイズし、35,000 ×gで10分間遠心分離後、その沈査を同緩衝液で洗浄して、さらに35,000 ×gで遠心分離した。得られた沈査に同緩衝液を加えて懸濁し、これを膜標品とした。D₂受容体結合量は、[³H]スピペロン(0.5 nM)と膜標品を加え(タンパク約100 µg/tube)、37°Cで20分間インキュベーションして常法のごとく測定した。非特異的結合は10 µM スルピリド存在下での結合量とした。

7. セロトニン症候誘発作用

Wistar系雄ラット(日本クレア、体重250–330 g)を用いた。テルグリド、リスリドあるいはセロトニン5-HT_{1A}作動薬8-OH-DPATを腹腔内投与し、10分、30分及び60分後にセロトニン症候を観察した。評価はSmith and Peroutka(14)の方法を参照し、平らな姿勢、後肢外転、頭部を左右にゆっくりと振る行動、前肢の交互の足踏み行動の4症状について行い、前2症状については3段階(0:症状なし、1:軽度、2:重度)で、後2症状については4段階(0:症状なし、1:軽度、2:中等度、3:重度)で評価した。成績は各時点のこれら評点の合計で示した。

8. 首振り行動(head twich)誘発作用

ICR系雄マウス(日本クレア、体重20–30 g)をアクリル樹脂製箱(9 × 10 × 9 cm)に入れ、テルグリドあるいはリスリド腹腔内投与後30分間、あるいはセロトニン5-HT₂作動薬DOI皮下投与後30分間の急激な首振り行動の発現回数を記録した。

9. 8-OH-DPAT 弁別試験

実験装置として2つのレバーとその中央にフィーダーを備え付けたスキナー箱を用いた。Kimuraら(24)の方法に従って、食餌制限したWistar系雄ラット(日本クレア、訓練時体重250–300 g)に陽性強化として餌ペレットを用い、FR 10条件下で生理的食塩液と8-OH-

DPAT 0.4 mg/kg の弁別学習訓練を行った。すなわち、生理的食塩液あるいは8-OH-DPAT を腹腔内投与し、それぞれに対応するレバーを連続して10回押せばフィーダーより1個のペレットが得られるようにした。弁別訓練は1日1試行とし、50個の餌を得るかあるいは実験時間30分の経過をもって終了とした。生理的食塩液及び8-OH-DPAT 投与時の誤反応数がいずれも1試行で15回以下の日が連続して4日続いた動物を用い、訓練時と同条件下で般化試験及び拮抗試験を行った。

テルグリドは試験開始30分前に、リスリド及び8-OH-DPAT は試験開始15分前に腹腔内投与した。

10. ノルアドレナリン致死に対する作用

雌雄のNMRI系マウス (Schering AG, 体重20–25 g) を用いた。テルグリドあるいは α -アドレナリン遮断薬フェノキシベンザミンを10% Cremophor EL 含有生理的食塩液に懸濁して腹腔内投与し、その60分後にノルアドレナリン0.78 mg/kg を10秒間で尾静脈内投与して、1群6匹の動物中、投与後24時間まで生存した動物数を数えた。

11. クロニジン誘発体温下降に対する作用

NMRI 雄マウス (Schering AG, 体重20–25 g) を試験期間中、アクリル樹脂製ケージ (9×10×8.5 cm) に個別収容した。 α_2 -アドレナリン作動薬クロニジン0.1 mg/kg を腹腔内投与し、その30分後にテルグリド (10% Cremophor EL 含有生理的食塩液に懸濁) あるいは α_2 -アドレナリン遮断薬 idazoxan を腹腔内投与した。直腸温は被験薬投与30分後にサーミスタ体温計で測定した。

12. 反復投与の行動に及ぼす影響

Wistar 系雄ラット (日本クレア, 体重170–200 g) に生理的食塩液あるいはテルグリド1 mg/kg を1日1回、27日間皮下投与し、28日目に両群を半数ずつに分けて、それぞれに生理的食塩液あるいはテルグリド1 mg/kg を皮下投与した。投与直後より60分後までの運動量を光電管法により測定し、あくび行動発現数を計測し、同時に一般行動を観察した。

13. 統計処理

実験成績は平均値±標準誤差で表した。有意差検定には χ^2 検定, Mann-Whitney の U-検定, 分散分析法あるいはKruskal-Wallisの H-検定を用い、危険率5%で評価した。ED₅₀ 値はプロビット法により求めた。

実験結果

1. 中枢モノアミン受容体への結合

ラット脳細胞膜分画を用いてテルグリド及びリスリドの中枢ドパミン、セロトニン、アドレナリン受容体サブタイプへの結合親和性を検討した (表1)。テルグリドはリスリド同様、ドパミン受容体サブタイプのなかでもD₂受容体に高い親和性で結合した (Ki=3.5 nM)。一方、D₁受容体への結合親和性は弱く、D₂受容体への結合親和性の約25分の1であった。

セロトニン受容体にはテルグリドはリスリド同様、5-HT_{1A}及び5-HT₂いずれの受容体にも高い親和性で結合した (5-HT_{1A}受容体 Ki=1.8 nM, 5-HT₂受容体 Ki=5.5 nM)。

アドレナリン受容体にはテルグリドはリスリド同様、 α_2 受容体に対して最も高い親和性で結合し (Ki=0.4 nM)、次いで α_1 受容体に対して高い親和性で結合した (Ki=11 nM)。 β 受容体に対する結合は弱かった。

2. 中枢ドパミン神経系への影響

1) 自発運動量に及ぼす影響

テルグリドの0.01 mg/kg から1 mg/kg にわたる広い用量範囲の皮下投与でラットの自発運動量は約50%減少した。一方、リスリドの皮下投与では0.005及び0.01 mg/kg で自発運動量が減少傾向にあったが、0.05 mg/kg ではむしろ増加した (図2)。

自発運動に影響しない用量のスルピリド30 mg/kg の前処置で、テルグリド0.03 mg/kg による自発運動量減少は拮抗された (図3)。

Table 1 Affinity of terguride and lisuride to monoamine receptor subtypes in rat brain

Receptors		Ki (nM)	
		Terguride	Lisuride
Dopamine	D ₁	87	87
	D ₂	3.5	2.0
Serotonin	5-HT _{1A}	1.8	0.5
	5-HT ₂	5.5	3.5
Adrenaline	α_1	11	15
	α_2	0.4	0.6
	β	60	400

The in vitro binding experiments were carried out in membrane preparations of rat brain tissues as described in detail under "Methods". Each value represents the mean of triplicate determinations.

Fig. 2 Effects of terguride and lisuride on spontaneous locomotor activity in rats. Assessment of locomotor activities for 120 min was carried out as described in detail under "Methods". Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 7 - 10 animals, except for the control (saline) group ($n = 20$). Significant differences from the control group at * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (ANOVA/Dunnett).

Fig. 3 Antagonism by pretreatment with sulpiride of terguride-induced hypomotility in rats. Assessment of locomotor activities was carried out as described in detail under "Methods". Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 10 animals, except for the control (saline) group ($n = 20$). # $P < 0.05$ vs control group, ** $P < 0.01$ vs terguride alone (ANOVA/Tukey).

Fig. 4 Antagonism by terguride of apomorphine or methamphetamine-induced hypermotility in rats. Assessment of locomotor activities was carried out as described in detail under "Methods". Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 10 animals, except for the control (saline) group ($n=20$). Significant differences from apomorphine or methamphetamine alone, $**P<0.01$ (ANOVA/Tukey). There were significant differences between the control and the group given apomorphine or methamphetamine alone, respectively, at $P<0.01$.

Fig. 5 Dose-response curves of stereotypy and yawning behavior after a subcutaneous administration of terguride or apomorphine in rats. Scoring of stereotypy (open symbols) was carried out as described in "Methods". Closed symbols show the experiment on yawning behavior. Each value represents the mean of 8-32 animals. $\square$ $\blacksquare$: control (saline), $\circ$ $\bullet$: terguride, $\triangle$ $\blacktriangle$: apomorphine. Significant differences from the control group, $**P<0.01$ (Mann-Whitney's U -test).

Fig. 6 Antagonism by sulpiride of yawning behaviour induced by tergruride in rats. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 8 - 24 animals. ## significant differences from the control (saline) group at $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis' H -test/Tukey). ** significant differences from tergruride alone at $P < 0.01$.

2) アポモルフィン及びメタンフェタミン誘発運動量亢進に対する拮抗作用

アポモルフィン0.5 mg/kgあるいはメタンフェタミン1 mg/kgにより誘発されたラットの運動量亢進に対し、それぞれテルグリド0.03あるいは0.01 mg/kg (s.c.)の前処置は影響しなかったが、0.1及び0.3 mg/kg前処置はいずれも抑制作用を示した(図4)。

3) 常同行動及びあくび行動誘発作用

テルグリドは0.01から3 mg/kg (s.c.)の用量範囲でラットに常同行動を引き起こさなかったが、0.02から1 mg/kgの用量範囲であくび行動を誘発した。一方、アポモルフィンは0.05 mg/kgであくび行動を誘発し、0.25 mg/kg以上ではあくび行動を引き起こさずに常同行動を誘発した(図5)。

テルグリド0.1 mg/kgによるあくび行動の発現は、スルピリド30 mg/kg前処置で抑制された(図6)。

4) アポモルフィン誘発常同行動に対する拮抗作用

アポモルフィン0.5 mg/kgにより誘発されたラットの常同行動に対し、テルグリド及びハロペリドールはいずれも0.03 mg/kg (s.c.)前処置で影響しなかったが、0.1 mg/kg以上の前処置で拮抗作用を示した(図7)。

テルグリド1及び2 mg/kg (i.p.)はラット同様、モルモットにおいても常同行動を引き起こさなかった。テルグリド及びハロペリドールはアポモルフィン誘発常同行動を用量依存的に抑制し、それぞれ2 mg/kg及び0.5 mg/kgで有意差が認められた(図7)。

5) カタレプシー誘発作用

テルグリド10 mg/kg (s.c.)はラットにカタレプシーを引き起こさず、30 mg/kgでは投与15分後に3/5例にカタレプシーを引き起こしたが、30分以降にその作用は消失した。ハロペリドールは0.1 mg/kg (s.c.)ではカタレプシーを引き起こさなかったが、0.3 mg/kg以上でカタレプシーを引き起こし、120分及び180分に最も高いカタレプシー発現率を示した(図8)。

6) ハロペリドール誘発カタレプシーに対する拮抗作用

ハロペリドール0.5 mg/kgにより誘発されたラットのカタレプシーに対し、テルグリド0.03 mg/kg (s.c.)は影響しなかったが、0.1 mg/kg以上では有意に抑制した。リスリド0.03 mg/kg (s.c.)もハロペリドール誘発カタレプシーを抑制した(図9)。

7) 一側黒質及び線条体破壊ラットの旋回行動に対する作用

6-OHDA処置ラットにおいて、リスリドは高速回転群(fast turner)及び低速回転群(slow turner)のいずれにも用量依存的な対側旋回行動を引き起こし、高速回転群の用量依存性は低速回転群に比べて低用量側で起こったが、対数用量-反応の回帰直線の勾配は両群とも急ではほぼ同一だった。一方、テルグリドも高速回転群及び低速回転群のいずれにも用量依存的な対側旋回行動を引き起こしたが、対数用量-反応の回帰直線の勾配は後者に比べて前者の方が急であった。カイニン酸処置ラットでは、テルグリドは旋回行動を引き起こさなかったが、リスリドは用量依存的に同側旋回行動を引き起こした(図10)。

6-OHDA処置ラット(高速回転群)におけるテルグリド0.1 mg/kgの旋回行動は、スルピリド100 mg/kg前処置(30分前, i.p.)で無処置群の30%にまで有意に

Fig. 7 Antagonistic effects of terguride and haloperidol on apomorphine-induced stereotypy in rats or guinea pigs. Scoring of stereotypy was carried out as described in "Methods". Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 5 rats or 5 guinea pigs (15 guinea pigs in the group given apomorphine alone). Significant differences from the group given apomorphine alone, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis' H -test/Tukey).

Fig. 8 Time courses of catalepsy after a subcutaneous administration of terguride and haloperidol in rats. Assessment of catalepsy was carried out as described in "Methods". The % of the number of animals exhibiting catalepsy to the number of animals tested was expressed as the cataleptogenic incidence ($n=5$). ○ : 10 mg/kg terguride, ● : 30 mg/kg terguride, △ : 0.1 mg/kg haloperidol, ▲ : 0.3 mg/kg haloperidol, □ : 1 mg/kg haloperidol.

Fig. 9 Antagonism by terguride and lisuride of haloperidol-induced catalepsy in rats. Assessment of catalepsy was carried out as described in "Methods" ($n=5$). The % of accumulated number of animals exhibiting catalepsy to that of animals tested at 60 and 120 min after the administration was expressed as the cataleptogenic incidence. Significant differences from the control (haloperidol alone) group, $**P<0.01$ (χ^2 test).

Fig. 10 Dose-response curves of terguride and lisuride on rotational behaviors in unilateral 6-OHDA- or kainic acid-lesioned rats. Fast turner and slow turner in 6-OHDA-lesioned rats were defined as described in detail under "Methods". ● : fast turner, ▲ : slow turner, ■ : kainic acid (KA)-lesioned rats. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 8 - 10 animals.

Table 2 Striatal [^3H]spiperone binding to dopamine D_2 - receptors in unilateral 6-OHDA-lesioned rats

6-OHDA- lesioned rats	D_2 - binding (fmol/mg)		Supersensitivity (%)
	Lesioned	Non-lesioned	
Fast turner	309	178	174
Slow turner	220	183	120

Fast turner and slow turner in 6-OHDA-lesioned rats were defined as described in detail under "Methods". Each value represents the mean of triplicate determinations. Supersensitivity of D_2 -receptors was estimated from the ratio of the amount of D_2 - binding of the lesioned striatum to that of the non-lesioned striatum.

Table 3 Behavioral scores of the 5-HT syndrome induced by 8-OH-DPAT, lisuride or terguride in rats

Treatment	5-HT syndrome	
	(mg/kg, i.p.)	
Saline		0
8-OH-DPAT	2.5	$14.4 \pm 0.5^{**}$
Lisuride	0.25	$9.5 \pm 1.2^{**}$
Terguride	0.1	0
	1.0	0

Individual 5-HT syndrome components were scored at 10, 30 and 60 min after the i.p.- administration as described in detail under "Methods". The total behavioral scores were expressed as 5-HT syndrome in this table. Each value represents the mean $\pm$ S.E. of 8 animals. Significant differences from the saline group at $^{**}P < 0.01$ (Kruskal-Wallis' H -test / Tukey).

抑制されたが, SCH-23390 0.1 mg/kg 前処置 (30分前, i.p.) では有意な抑制を認めなかった.

6-OHDA 処置ラットにおいて, 高速回転群及び低速回転群の破壊側 D_2 受容体数はそれぞれ正常側の約170%及び120%に増加していた (表2).

3. 中樞セロトニン神経系への影響

1) セロトニン症候誘発作用

8-OH-DPAT 2.5 mg/kg (i.p.) 及びリスリド 0.25 mg/kg (i.p.) はセロトニン症候を誘発した. 一方, テルグリド 0.1 及び 1 mg/kg (i.p.) はセロトニン症候を引き起こさなかった (表3).

Table 4 Behavioral scores of head twitch induced by DOI, lisuride or terguride in mice

Treatment	n	Head twitch (per 30 min)
(mg/kg, i.p.)		
Saline	4	0.8 ± 0.3
DOI	16	$50.8 \pm 5.4^*$
Lisuride	4	0
	4	1.3 ± 1.3
Terguride	3	1.3 ± 0.7
	3	1.0 ± 0.6

Numbers of head twitches were counted for 30 min after the administration as described in detail under "Methods". Each value represents the mean $\pm$ S.E. Significant differences from the saline group at $^*P < 0.05$ (Kruskal-Wallis' H -test / Tukey).

2) 首振り行動誘発作用

DOI 1 mg/kg (s.c.) は著しい首振り行動を誘発した. テルグリド (1 - 10 mg/kg, i.p.) 及びリスリド (0.3 - 1 mg/kg, i.p.) は首振り行動を引き起こさなかった (表4).

3) 8-OH-DPAT 弁別ラットへの影響

8-OH-DPAT 弁別訓練ラットにおいて, リスリド (0.32 mg/kg, i.p.) は96%の般化を示した. 一方, テルグリド (0.1 - 0.32 mg/kg, i.p.) は般化せず, 0.32 mg/kg 投与ではレバー押しを顕著に抑制した (表5). また, テルグリド 0.1 及び 0.18 mg/kg は 8-OH-DPAT の弁別刺激をそれぞれ36%及び58%抑制した (図11).

4. 中樞アドレナリン神経系への影響

1) ノルアドレナリン致死に対する作用

フェノキシベンザミン (0.003 - 0.1 mg/kg, i.p.) 及びテルグリド (1.56 - 25 mg/kg, i.p.) はノルアドレナリン投与後のマウス死亡数を用量依存的に減少させ, その ED_{50} 値はそれぞれ0.006 mg/kg 及び10.9 mg/kg であった (表6). テルグリドの効力はフェノキシベンザミンの約 1/1800 であった.

2) クロニジン誘発体温下降に対する作用

クロニジン (0.1 mg/kg, i.p.) はマウスに顕著な直腸温の低下を引き起こした (図12). idazoxan (0.1 - 1.56 mg/kg, i.p.) 及びテルグリド (0.39 - 6.25 mg/kg, i.p.) は用量依存的にこのクロニジン誘発体温下降に拮抗した (図12). テルグリドの効力は idazoxan の約 1/4 であった. なお, 無処置マウスにおいて, テルグリドは本試験の用量範囲で直腸温の低下傾向を示し, 1.56

Table 5 Generalization tests with 8-OH-DPAT, terguride and lisuride in rats trained to discriminate 8-OH-DPAT (0.4 mg/kg, i.p.) from saline

Treatment	(mg/kg, i.p.)	n/N	8-OH-DPAT appropriate response (%)	Response rate (pressing/min)
Saline		11/11	0.07 ± 0.04	79.1 ± 8.2
8-OH-DPAT	0.032	8/8	12.5	85.5 ± 8.7
	0.1	9/9	44.0 ± 17.4	67.1 ± 12.1
	0.4	12/12	99.9 ± 0.05	66.1 ± 7.9
Terguride	0.1	5/7	18.8 ± 14.0	40.6 ± 11.4
	0.32	1/3	37.9	4.6 ± 2.4
Lisuride	0.32	5/7	95.6 ± 4.0	22.5 ± 7.7

N: number of rats. n: number of rats obtaining at least 20 reinforcements. The 8-OH-DPAT appropriate response was calculated from the correct responses in rats obtaining at least 20 reinforcements. The response rate was calculated from the pressing rates in the tested rats. Each value represents the mean ± S.E.

Fig. 11 Antagonistic effects of terguride on discriminated appropriate responses of 8-OH-DPAT (0.4 mg/kg, i.p.) in rats. Columns show the appropriate responses. Each value represents the mean ± S.E. of 3 - 6 animals. Significant differences from 8-OH-DPAT alone, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis' H -test/Tukey).

及び6.25 mg/kg で有意差 (約0.5 °C の低下) が認められたが, idazoxan はなんら影響しなかった。

5. 反復投与の一般行動に及ぼす影響

テルグリド 1 mg/kg の4週間反復皮下投与はその運

動量抑制作用及びあくび行動誘発作用に変化を与えなかった (図13, 14)。また, 常同行動, セロトニン症候その他の特徴的な行動の発現も認められなかった。

Table 6 Antagonism by terguride of L-noradrenaline lethality in mice

Reagents	ED ₅₀ (95% confidence limit) (mg/kg, i.p.)	
Phenoxybenzamine	0.006	(0.001-0.011)
Terguride	10.9	(4.1-86)

Efficacy of terguride was compared with that of phenoxybenzamine at 60 min after its i.p.- administration, as described in detail in "Methods" (6 animals are used for each dose group).

考 察

麦角アルカロイド誘導体テルグリドはリスリドの 9,10-transdihydro 体であり、両薬物は極めて類似した化学構造を有している (図 1 参照)。リスリドは中枢神経系において、ドパミン D₂ 及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体作動作用、アドレナリン α 受容体遮断作用を介し、多彩な薬理作用を発揮していることが知られている (1~6)。本試験ではテルグリの中枢神経系に対する薬理作用プロファイルを明らかにするために、主たる比較薬としてリスリドを用い、生化学的及び行動薬理的に検討

した。

本試験において、テルグリドはラット脳細胞膜分画のドパミン D₂ 受容体、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂ 受容体、アドレナリン α_1 及び α_2 受容体に対してリスリド同様、高い親和性で結合することが示された。そこで、これらの中枢モノアミン受容体サブタイプへのテルグリドとリスリドの作用を種々の行動薬理試験を用いて比較検討した。

中枢ドパミン神経系において、リスリドはシナプス前及び後ドパミン D₂ 受容体いずれに対しても作動薬として働くことが知られている (1~6)。本試験においてリスリドは低用量 (0.005 - 0.01 mg/kg, s.c.) ではシナプス前ドパミン作動作用によりラット自発運動量の減少傾向を示し、高用量 (0.05 mg/kg, s.c.) ではシナプス後ドパミン作動作用により運動量を増加させた。

テルグリドは 0.03 mg/kg (s.c.) の低用量からラットの自発運動量を軽度減少させたが、この低用量での作用はそれ自体では運動量に影響しない用量のスルピド (ドパミン D₂ 遮断薬) 前処置で拮抗された。この結果はリスリドと同様 (3)、テルグリドがシナプス前ドパミン D₂ 受容体に対して作動薬として働き、シナプス前でのドパミンの合成や遊離を抑制していることを示唆している。この結論は、Kehr (25) の報告において、ラット

Fig. 12 Antagonism by terguride and idazoxan on hypothermia induced by clonidine in mice. Terguride or idazoxan was intraperitoneally administered 30 min after clonidine (0.1 mg/kg, i.p.); and 30 min later, the rectal temperature was determined as described in "Methods". **P<0.01 vs clonidine alone (ANOVA/Dunnett).

Fig. 13 Effects of repeated administrations of terguride on locomotor activity in rats. Terguride (1 mg/kg) or saline was subcutaneously administered once a day for 27 days; and on the 28th day, the terguride- or saline-treated animals were divided into two groups and each group received terguride (1 mg/kg, s.c.) or saline. The locomotor activity was measured as described in "Methods". Significant differences from the rats given repeated treatment of saline, ** $P < 0.01$ (ANOVA/Tukey). There was no significant difference between the single and repeated treatment of terguride.

Fig. 14 Effects of repeated administrations of terguride on yawning behavior in rats. Repeated administration of terguride (1 mg/kg, s.c.) or saline was carried out for 27 days as in Fig.13, and on the 28th day, the terguride- or saline-treated animals were divided into two groups, and each group received terguride (1 mg/kg, s.c.) or saline. The yawning behavior was observed as described in "Methods". Significant differences from the rats given repeated treatment of saline, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Kruskal-Wallis' H -test/Tukey). There was no significant difference between the single and repeated treatment of terguride.

へのテルグリドの低用量0.03 mg/kg (i.p.) 投与により辺縁系ドパミンの代謝回転が抑制され、0.03 mg/kg (i.p.) あるいは0.1 mg/kg (i.p.) 以上の用量でそれぞれ γ -butyrolactone 処置後の線条体及び辺縁系 dopa 蓄積が抑制されたことと一致する。また、テルグリドは 0.02 mg/kg (s.c.) 以上でラットにあくび行動を誘発し、この作用はスルピリド前処置で拮抗された。この結果も、あくび行動が多くのシナプス前ドパミン D_2 作動薬によって引き起こされることから(26, 27), シナプス前ドパミン受容体に対してテルグリドが作動作用を有することを示唆している。さらに、それらと比較してテルグリドのあくび行動誘発作用が強いことから、Matsumoto ら(28) の報告にある通り、その血漿プロ

ラクチン値低下作用も強いことが示唆される。

本試験においてテルグリドはリスリドと異なり、高用量 (1 mg/kg, s.c.) でもラットに自発運動量の亢進を引き起こさず、むしろ軽度の抑制作用を示した。また、テルグリドは常同行動を誘発しなかった。むしろ、アポモルフィンやメタンフェタミンにより誘発された運動亢進や常同行動をドパミン D_2 遮断薬ハロペリドール同様に抑制した。さらに、テルグリドは極めて高用量 (30 mg/kg, s.c.) でラットに一過性のカタレプシー誘発作用を示したにすぎず、むしろ、ハロペリドール誘発カタレプシーをリスリド同様に抑制した。また、テルグリドは D_2 作動薬プロモクリプチンとは異なり嘔吐惹起作用が弱く (未発表データ)、体温低下作用が極めて弱いこ

とが報告されている(12)。これらの結果は、中枢シナプス後ドパミン D_2 受容体へのテルグリ単独の作用は極めて弱く、作動薬存在下では遮断薬として、遮断薬存在下では作動薬として働くことを示している。この様なテルグリの作動・遮断二重作用の薬理学的性質は、テルグリが中枢シナプス後ドパミン D_2 受容体に対して活性の弱い部分作動薬（パーシャルアゴニスト）として作用することに起因すると推定される。最近、 D_2 受容体への作動薬の結合親和性が GTP 存在下で低下する性質（G タンパクが D_2 受容体から遊離し、結合親和性が変化する）を利用して、テルグリの D_2 受容体に対する活性がドパミンの約15%であることが示され、テルグリが部分作動薬であることを支持する生化学的証拠が報告された(29)。

カイニン酸処置による一側線条体破壊ラットにおいて、テルグリはリスリドとは異なり、同側旋回行動を引き起こさなかった。この結果は、無処置線条体側のシナプス後 D_2 受容体へのテルグリの部分作動作用が旋回運動を引き起こすには充分でなかったことを示している。これに対して、6-OHDA 処置黒質破壊ラットにおいては、テルグリは高速回転及び低速回転群のいずれにも用量依存的な対側旋回行動を引き起こし、高速回転群でより強い旋回運動を引き起こした。旋回運動試験終了後、ラットの線条体 D_2 受容体量を測定したところ、高速回転群及び低速回転群の D_2 受容体量は正常線条体のそれぞれ1.7倍、1.2倍であった。これらの結果は、テルグリの作動作用が、線条体のシナプス後 D_2 受容体が過敏化し、 D_2 受容体量が増加するに従い顕著になることを示している。この結果は、テルグリがヒト(30)やサル（未発表データ）のパーキンソン病の諸症状を改善するという成績と一致する。

テルグリのドパミン D_1 受容体との結合は D_2 受容体との結合に比して弱く、かつ、中枢神経系において D_1 受容体作動作用を示唆する身づくろい行動（grooming）(31)も観察されなかった。また、テルグリによる旋回運動はドパミン D_1 遮断薬 SCH-23390の前処置で抑制されなかった。

本試験においてテルグリはリスリドと同様、中枢セロトニン 5-HT_{1A} および 5-HT₂ 受容体に高い親和性で結合することが示された。しかしながら、リスリドとは異なり、セロトニン 5-HT_{1A} 作動作用の関与が知られているラットのセロトニン症候(32)を引き起こさず、5-HT_{1A} 作動薬 8-OH-DPAT 弁別ラットの弁別試験で般化作用を示さず、むしろ、8-OH-DPAT 弁別刺激を

抑制した。この結果はテルグリが中枢セロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対して、作動薬リスリドとは異なり、むしろ遮断薬様に作用することを示唆している。また、テルグリは 5-HT₂ 作動作用によるといわれるマウスの首振り行動(32)をリスリド同様に誘発しなかった。

本試験において、テルグリは中枢アドレナリン α_1 及び α_2 受容体に対して、リスリド同様、高い親和性で結合することが示された。テルグリはマウスにおいてノルアドレナリン誘発致死に拮抗（ED₅₀ 値：10.9 mg/kg, i.p.）し、アドレナリン α_2 作動薬クロニジン誘発体温低下（最小有効用量：1.56 mg/kg, i.p.）に拮抗した。また、テルグリは0.3 mg/kg（i.p.）以上でラット大脳半球ノルアドレナリン代謝回転を促進することが報告されている(25)。これらの成績はテルグリがアドレナリン受容体に対し、リスリドと同様(1)、比較的高用量で遮断薬として働くことを示唆している。

なお本試験において、テルグリの反復皮下投与はその運動量抑制作用及びあくび行動誘発作用にほとんど変化を与えなかった。また、常同行動、セロトニン症候その他の特徴的な行動の発現も認めなかった。これらの結果は、テルグリを反復投与しても中枢ドパミン及びその他の神経系に対する影響が少なく、耐性あるいは逆耐性を生じ難いことを示している。

以上、テルグリは中枢ドパミン神経系シナプス前 D_2 受容体に対してリスリドと同様、作動薬として働くが、一方、シナプス後 D_2 受容体に対しては作動薬リスリドと異なり、部分作動薬として働くことが示唆された。また、中枢セロトニン及びアドレナリン神経系への影響は、中枢ドパミン神経系への影響に比べて弱いと結論された。

文 献

- 1) Kehr, W.: Effect of lisuride and other ergot derivatives on monoaminergic mechanisms in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* **41**, 261~273 (1977)
- 2) Horowski, R. and Wachtel, H.: Direct dopaminergic action of lisuride hydrogen maleate, an ergot derivative in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **36**, 373~383 (1976)
- 3) 原 公生, 生駒幸弘, 押野 臨: 麦角アルカロイド誘導体, Lisuride の中枢ドーパミン作動作用—行動薬理学的研究—. *日薬理誌* **80**, 1~13 (1982)
- 4) 原 公生, 生駒幸弘, 仲田行恵, 押野 臨: 麦角アルカロイド誘導体 Lisuride によるラット中枢ドーパミン神経系の生理的機能の研究. *薬理と治療* **17**, 4941~4970 (1989)
- 5) 中村千葉, 生駒幸弘, 木村貴代, 仲田行恵, 小林

- 佐和子, 山口基徳, 中川英彦: うつ病動物モデルにおける Lisuride の影響, 並びに抗うつ薬との併用効果. 日薬理誌 **94**, 81~89 (1989)
- 6) 赤井哲夫, 高橋昌哉, 仲田行恵, 大西玲子, 生駒幸弘, 山口基徳: Lisuride の中枢セロトニン 5-HT_{1A} 作用と抗不安作用. 日薬理誌 **97**, 207~220 (1991)
 - 7) Ho, K.Y. and Thorner, M.O.: Therapeutic applications of bromocriptine in endocrine and neurological diseases. *Drugs* **36**, 67~82 (1988)
 - 8) Roehrich, H., Dackis, C.A. and Gold, M.S.: Bromocriptine. *Med. Res. Rev.* **7**, 243~269 (1987)
 - 9) 大友英一, 沓沢尚之, 後島文男, 田崎義昭, 伊東栄一, 阿部 裕, 尾前照雄, 藤島正敏, 小川暢也, 長谷川和夫: 脳血管障害に対する SH-1072 (lisuride hydrogen maleate: Eunal) の有用性—ifenprodil tartrate を対照薬とした多施設二重盲検法による検討—. 医学のあゆみ **139**, 927~957 (1986)
 - 10) 笹生俊一, 大島高志, 成川弘治, 千田圭二, 板原克哉: 脳卒中後痴呆・意欲低下に対する Lisuride hydrogen maleate: Eunal の効果—40例についての検討—. *Geriatr. Med.* **21**, 127~139 (1983)
 - 11) 額田忠篤, 加藤俊夫, 田中健一, 鍵谷俊文: 脳動脈硬化症および脳卒中後遺症に対する Eunal の臨床効果. 薬理と治療 **10**, 3115~3123 (1982)
 - 12) Wachtel, H. and Dorow, R.: Dual action on central dopamine function of transdihydrolisuride, a 9,10-dihydrogenated analogue of the ergot dopamine agonist lisuride. *Life Sci.* **32**, 421~432 (1983)
 - 13) Valchar, M., Vrsecka, M., Krejci, I. and Dlabac, A.: Binding characteristics of the dopamine agonist/antagonist [³H]terguride (transdihydrolisuride) in the striatum. *Eur. J. Pharmacol.* **136**, 97~101 (1987)
 - 14) Smith, L.M. and Peroutka, S.J.: Differential effects of 5-hydroxytryptamine_{1A} selective drugs on the 5-HT behavioral syndrome. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **24**, 1513~1519 (1986)
 - 15) Leysen, L.E., Niemegeers, C.J.E., Van Nueten, J.M. and Laduron, P.M.: [³H]ketanserin (R41 466), a selective ³H-ligand for serotonin₂ receptor binding sites, binding properties, brain distribution, and functional role. *Mol. Pharmacol.* **21**, 301~314 (1982)
 - 16) U'Prichard, D.C., Greenberg, D.A. and Snyder, S.H.: Binding characteristics of a radiolabeled agonist and antagonist at central nervous system alpha noradrenergic receptors. *Mol. Pharmacol.* **13**, 454~473 (1977)
 - 17) Greengrass, P. and Bremner, R.: Binding characteristics of ³H-prazosin to rat brain α -adrenergic receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **55**, 323~326 (1979)
 - 18) Bylund, D.B. and Snyder, S.H.: Beta adrenergic receptor binding in membrane preparations from mammalian brain. *Mol. Pharmacol.* **12**, 568~580 (1976)
 - 19) Costal, B. and Naylor, R.J.: On the mode of action of apomorphine. *Eur. J. Pharmacol.* **21**, 350~361 (1973)
 - 20) Simal, R.C. and Dhawan, B.N.: An analysis of methylphenidate induced gnawing in guinea pigs. *Psychopharmacologia* **18**, 99~107 (1970)
 - 21) Ungerstedt, U.: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand. Supp.* **367**, 69~93 (1971)
 - 22) Herrera-Marschitz, M. and Ungerstedt, U.: Evidence that apomorphine and pergolide induce rotation in rats by different actions on D₁ and D₂ receptor sites. *Eur. J. Pharmacol.* **98**, 165~176 (1984)
 - 23) Rovescalli, A.C., Brunello, N., Monopoli, A., Ongini, E. and Racagni, G.: Absence of [³H]SCH 23390 specific binding sites in anterior pituitary: dissociation from effects on prolactin secretion. *Eur. J. Pharmacol.* **135**, 129~136 (1987)
 - 24) Kimura, K., Akai, K., Yamaguchi, M., Nakagawa, H. and Oshino, N.: Dual activation by lisuride of central serotonin 5-HT_{1A} and dopamine D₂ receptor sites: drug discrimination and receptor binding studies. *Behav. Pharmacol.* **2**, 105~112 (1991)
 - 25) Kehr, W.: Transdihydrolisuride, a partial dopamine receptor antagonist: effects on monoamine metabolism. *Eur. J. Pharmacol.* **97**, 111~119 (1984)
 - 26) Protais, P., Dubuc, I. and Costenin, J.: Pharmacological characteristics of dopamine receptors involved in the dual effect of dopamine agonists on yawning behaviour in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **94**, 271~280 (1983)
 - 27) Yamada, K., Tanaka, M., Shibata, K. and Furukawa, T.: Involvement of septal and striatal dopamine D₂ receptors in yawning behavior in rats. *Psychopharmacol.* **90**, 9~13 (1986)
 - 28) Matsumoto, S., Yamada, K., Nagashima, M., Domae, M., Shirakawa, K. and Furukawa, T.: Occurrence of yawning and decrease of prolactin levels via stimulation of dopamine D₂-receptors after administration of SND 919 in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **340**, 21~25 (1989)
 - 29) Lahti, R.A., Figur, L.M., Piercey, M.F., Ruppel, P.L. and Evans, D.L.: Intrinsic activity determinations at the dopamine D₂ guanine nucleotide-binding protein-coupled receptor: utilization of receptor state binding affinities. *Mol. Pharmacol.* **42**, 432~438 (1992)
 - 30) Corsini, G.U., Bonuccelli, U., Rainer, E. and Del Zompo, M.: Therapeutic efficacy of a partial

- dopamine agonist in drug-free Parkinson's patients. *J. Neural Transm.* **64**, 105~111 (1985)
- 31) Molloy, A.G. and Waddington, J.L.: Assessment of grooming and other behavioral responses to the D₁ dopamine receptor agonist SK & F 38393 and its R- and S-enantiomers in the intact adult rat. *Psychopharmacology* **92**, 164~168 (1987)
- 32) 山本経之, 植木昭和: セロトニンの行動薬理—セロトニンレセプターとの関連から—。代謝 **26**, 155~163 (1989)

Abstract— Effects of terguride, an ergot alkaloid derivative, on the central nervous system: Biochemical and behavioral studies. Yukihiro IKOMA, Tetsuo AKAI, Yukie NAKATA, Kimio HARA, Helmut WACHTEL* and Motonori YAMAGUCHI (Research Department, Nihon Schering K.K., Osaka 532, Japan and *Research Laboratories, Schering AG, Berlin, Germany). *Folia pharmacol. japon.* **102**, 113~129 (1993)

Effects of terguride, a 9,10-dihydrogenated derivative of lisuride, on the central nervous system were investigated in rodents in comparison with those of lisuride. In vitro binding studies in rat brains showed that terguride, similar to lisuride, had a high affinity for D₂-, 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, α ₁- and α ₂- receptors. Terguride, as does lisuride, induced hypomotility and yawning at low doses in rats, suggesting its presynaptic D₂-agonist action. Terguride, unlike the postsynaptic D₂-agonist lisuride, induced neither hypermotility nor stereotypy in rats and guinea pigs, but suppressed the hypermotility and stereotypy induced by apomorphine. Terguride suppressed haloperidol-induced catalepsy in rats and induced contralateral rotations in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats, as does lisuride. These effects may be due to the postsynaptic D₂ partial agonist action. Terguride, unlike lisuride, neither induced the serotonin syndrome nor generalized to the discriminative stimuli of the 5-HT_{1A}-agonist 8-OH-DPAT in rats. Terguride did not induce head twitch in mice. Terguride blocked noradrenaline-induced lethality and clonidine-induced hypothermia at high doses in mice. Repeated administration of terguride did not affect the behavioral actions in rats. Thus, the effects of terguride on the central nervous system seems to be produced by mediation of the agonist and partial agonist actions at presynaptic and postsynaptic D₂- receptors, respectively.