

新規非ベンゾジアゼピン系抗不安薬, Buspirone およびその代謝物 1-(2-Pyrimidinyl) piperazine (1-PP) の脳波学的研究

川崎 博己, 中村 茂, 高崎浩一朗

宮崎医科大学薬理学教室*

(1989年11月17日〔特〕)

要約: 新しい非ベンゾジアゼピン系抗不安薬である buspirone の脳波作用を, 慢性電極を植え込んだ無麻酔ウサギを用いて, 行動の観察と同時に調べ, diazepam と比較した。また, buspirone の主代謝産物である 1-(2-pyrimidinyl)piperazine (1-PP) の脳波作用についても検討した。buspirone 0.1~1 mg/kg の静脈内投与により, 自発脳波は, 皮質および扁桃体では低電圧速波となり覚醒波が持続した。海馬では, 投与後から10分間頃まで規則正しい θ 波の脱同期化がみられ, その後, 同期波が持続した。また, 海馬脳波の電圧は著明に低下した。1-PP では, 0.5~2 mg/kg の静脈内投与により, 自発脳波は皮質および扁桃体では高電圧徐波, 海馬では θ 波の脱同期化が起こり, 傾眠パターン化した。diazepam 1~2 mg/kg の静脈内投与では, 皮質および扁桃体の脳波は高電圧徐波, 海馬では θ 波は脱同期化し速波となり自発脳波は傾眠パターン化を起した。buspirone 投与後は, 動物は行動上興奮状態となり, しばしば体動を示したが, 1-PP および diazepam では行動上鎮静状態が観察された。buspirone は, 音刺激あるいは中脳網様体および視床下部後部電気刺激によって誘発される脳波覚醒反応に影響を与えなかったが, 1-PP は, 音刺激による覚醒反応のみを軽度抑制し, diazepam は, いずれの刺激による覚醒反応も著明に抑制した。閃光刺激によって後頭葉皮質上に誘発される光誘起反応は buspirone および 1-PP によって影響されなかったが, diazepam はこの反応を抑制した。buspirone, 1-PP および diazepam のいずれも視床内側中心核の低頻度刺激による漸増反応に影響を与えなかった。大脳辺縁系の海馬電気刺激による後発射は, buspirone および 1-PP によって増強されたが, diazepam はこの後発射を著明に抑制した。以上, buspirone は, 皮質脳波の覚醒パターン化を起し, 脳波覚醒反応や光誘起反応に対する作用がないなど, diazepam とは質的に非常に異なった脳波作用を示す新しい抗不安薬である。

緒 言

buspirone は, 米国の Bristol-Myers 社で合成された化学名が 8-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-8-azaspiro(4.5)decane-7,9-dione であり, 図1に示す様な化学構造をもち, 抗不安薬として開発されたもので, minor tranquilizer の benzodiazepine 系抗不安薬とは構造が全く異なる新しい化合物である。buspirone の中枢神経作用に関しては, この薬物が minor tranquilizer と類似した抗コンフリクト作用を示すのかかわらず, 鎮静作用, 睡眠増強作用, 抗ペントラゾールけいれん作用, 催眠作用といった minor tranquilizer としての特性である中枢神経抑制作用がないことが知られている¹⁻³⁾。また, major tranquilizer の phenothiazine 誘導体とはほぼ同程度の条件回避反応抑制作用を持つことも報告されており²⁾, 従来知られている抗不安薬とはかなり異なったプロファイルを有する薬

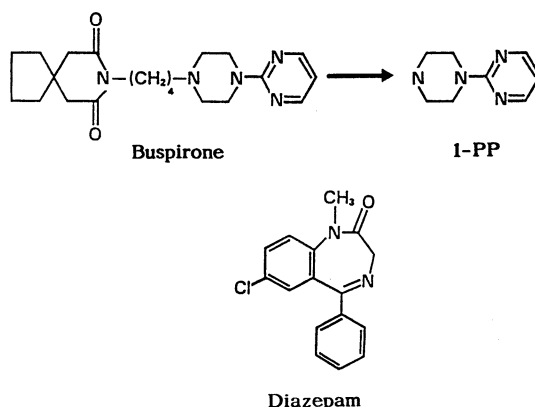


Fig. 1 Chemical structure of buspirone, 1-(2-pyrimidinyl) piperazine (1-PP) and diazepam.

物と考えられている。しかしながら, buspirone の脳波作用に関する研究はほとんどなされていない。

buspirone は, 生体内では図1に示す主代謝産物の 1-(2-pyrimidinyl)piperazine(1-PP) に代謝される⁴⁾。

* 889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200

そこで, 本研究では buspirone と 1-PP の脳波作用をウサギを用いて検討し, benzodiazepine 系抗不安薬の diazepam の作用と比較した。脳波の測定は動物の行動観察と平行してできるように慢性電極植え込み法によって無麻酔状態で行った。脳波作用は, 自発脳波ばかりでなく音刺激あるいは中脳網様体および視床下部後部の電気刺激による脳波覚醒反応, 視床内側中心核の低頻度電気刺激による漸増反応, 光誘起反応, 大脳辺縁系の海馬電気刺激による後発射に対する作用について検討した。

実験方法

1. 実験動物および実験材料

実験動物には体重 2.0~2.5 kg の日本白色系雄性ウサギ(九動株式会社から購入し, 宮崎医科大学実験動物センターで飼育)を用いた。実験に用いた薬物は buspirone, 1-PP (いずれも Bristol-Myers 社から提供されたもの) および diazepam (セルシン注, 吉富製薬) である。buspirone および 1-PP は 0.9% 生理食塩液に溶解し, 耳静脈内に 0.2 ml/kg の容量で投与した。同一の動物に薬物を反復投与する場合には少なくとも 7 日間以上の投与間隔とした。

2. 慢性電極植え込み手術

pentobarbital-Na 30 mg/kg の腹腔内投与による麻酔下に, ウサギの頭部を脳定位固定装置に固定し, Sawyer^らの脳地図に従って, 脳内各部位に双極電極を慢性的に植え込んだ。電極植え込み部位 (mm) は, 扁桃体 (A, 1.2~2.0; L, 5.5; H, -5.0), 背側海馬 (A, -3.0; L, 5.0; H, 5.0), 視床内側中心核 (A, -3.0; L, 1.0; H, 0.0), 視床下部後部 (A, -3.0; L, 1.0; H, -4.0), 中脳網様体 (A, -8.0; L, 3.0; H, -3.0) である。電極は, 直径 0.2 mm の絶縁ステンレススチール線で作製したもので, 先端は 0.2~0.5 mm だけ絶縁を除去し, 両極間の距離を 0.5~1.0 mm とした。また, 脳波の誘導と脳内電気刺激には同一の電極を使用し, 皮質脳波誘導では, 先端を L 型とし 0.5 mm ほど絶縁を除去して前頭葉および後頭葉の硬膜下皮質表面上に密着するように植え込んだ。名電極は頭蓋骨の穿孔部に歯科用セメントで固定した後, コネクターソケットにハンダ付けし, ソケットそのものも, 予め頭蓋骨上に立てたネジ釘と共にセメントで固定し, 電極およびソケットのハンダ付け部分の露出したところはすべてセメントで覆った。手術終了後 2 日間, 感染防止のためプロカインペニシリン G の 30 万単位を筋肉内投与した。

3. 脳波測定ならびに脳内電気刺激

術後 2 週間以上経過して, 安定した脳波が記録できるようになったウサギを実験に用いた。ウサギを無麻酔の状態では防音シールドボックス内に備えた固定箱に頭部だけを外に出して入れ, 動物の頭部ソケットにリード線を連結し, ポリグラフ (RN-6000, 日本光電製) を用いて双極誘導で脳波を測定した。なお, 被検薬投与後は必要に応じてウサギを固定箱から出して行動の観察も行った。脳波作用は自発脳波ばかりでなく, 音刺激ならびに中脳網様体および視床下部後部電気刺激による脳波覚醒反応, 漸増反応および光誘起反応についても検討した。脳内電気刺激には, 電気刺激装置 (SEN-3000, 日本光電製) を用い, 中脳網様体および視床下部後部に 100 Hz, 0.1 msec, 1~5 V の矩形波を 5 秒間, 漸増反応では視床内側中心核に 7 Hz, 0.1 msec, 5~8 V の矩形波を 10 秒間与えた。光誘起反応では, ウサギの眼前 15~20 cm から 2 Hz の閃光刺激を 10 秒間行い, 音刺激には音刺激装置 (宮崎医科大学生理学センター製) を用いて 2,000 Hz の純音 (monotone) を 5 秒間与えた。被検薬投与前に自発脳波, 脳波覚醒反応, 漸増反応, 光誘起反応を測定した後, 被検薬を静脈内投与し, 2~4 時間まで連続的に自発脳波を測定すると同時に, 脳波覚醒反応, 漸増反応, 光誘起反応に対する作用を検討した。

大脳辺縁系後発射実験では, 海馬に 50 Hz, 0.5 msec, 5~18 V の矩形波刺激を 5 秒間与えた。20~30 分間隔で電気刺激を行い, 毎回ほぼ一定した持続の後発射が得られる刺激電圧を求めた後, これに対する被検薬の作用を検討した。

4. 組織学的検索

実験終了後, 動物を大量の pentobarbital-Na で麻酔し, 脳内各部位の植え込み電極に 3 mA の直流通電を 10 秒間加えた後, 1% フェロシアン化カリウム生理食塩液および 10% ホルマリンにて頭部の灌流を行い, 脳を摘出固定後, 凍結切片を作製して各電極の刺入部位を組織学的に検索した。

実験結果

1. 自発脳波に対する作用

ウサギをシールドボックス内の固定箱に入れて脳波を測定すると, 皮質, 扁桃体では低電圧速波, 海馬では高電圧で 4~7 Hz (θ 波) の規則正しい同期波の海馬覚醒波がみられ, 脳波は覚醒パターンを示した。しばらくすると皮質, 扁桃体では高電圧の徐波成分が増加し, 同時

に海馬では規則正しい θ 波の同期波がくずれて不規則になり、脳波は傾眠パターンを示す様になった。この時期に外部より軽微な刺激を加えると、脳波は直ちに覚醒パターンに変化した。

被検薬の溶媒である生理食塩液 0.2 (n=2) ml/kg の静脈内投与によっては自発脳波に何等変化は認められなかった。

buspirone 0.1 (n=2)~0.2 (n=2) mg/kg を静脈内投与すると、皮質、扁桃体では低電圧速波が持続して覚醒パターンとなり、海馬では 1~2 分後から海馬覚醒波が消失して不規則な速波パターンとなり、その電圧が低下した。しかし、その程度は弱く、また、作用持続も短く 20~60 分後には皮質では徐波成分が増加し、海馬の電圧も正常に回復した。海馬覚醒波 (θ 波) は投与後 5~10 分で出現するようになった。0.5 (n=3)~1 (n=1) mg/kg の静脈内投与では皮質脳波の覚醒パターンの持続はより著明となり 60~120 分まではほとんど徐波成分が出現しなかった。また、海馬脳波の θ 波の脱同期化は投与後 5~10 分まで観察され、その後、同期した θ 波、

すなわち、海馬覚醒波が持続した。一方、海馬脳波の電圧低下も著明となり、低下した電圧は投与後 30~60 分で正常に回復した (図 2)。0.1~1 mg/kg の用量では、ウサギは行動上興奮状態となり、0.5~1 mg/kg の高用量では投与後 10 分頃まで、しばしば固定箱内で顕著な体動が観察された。

1-PP 0.5 (n=1)~1 (n=1) mg/kg の静脈内投与では、投与 1~2 分後から脳波は皮質および扁桃体では高電圧徐波、海馬では θ 波の脱同期が起こり、傾眠パターンとなったが、その程度は弱く、10 分後にはほぼ回復した。2 (n=3) および 5 (n=1) mg/kg と用量を増すにつれて脳波の傾眠パターン化はより顕著となり、また、作用の持続も長くなったが、30 分後にはほぼ正常に回復した (図 3)。1 および 5 mg/kg 投与後、ウサギには行動上軽度の鎮静が認められた。

diazepam 1 (n=3) および 2 (n=2) mg/kg 静脈内投与 1 分後から、脳波は皮質および扁桃体では高電圧徐波、海馬では θ 波の同期がくずれて不規則なパターンとなり、著明な傾眠パターンとなった。この時、皮質脳波

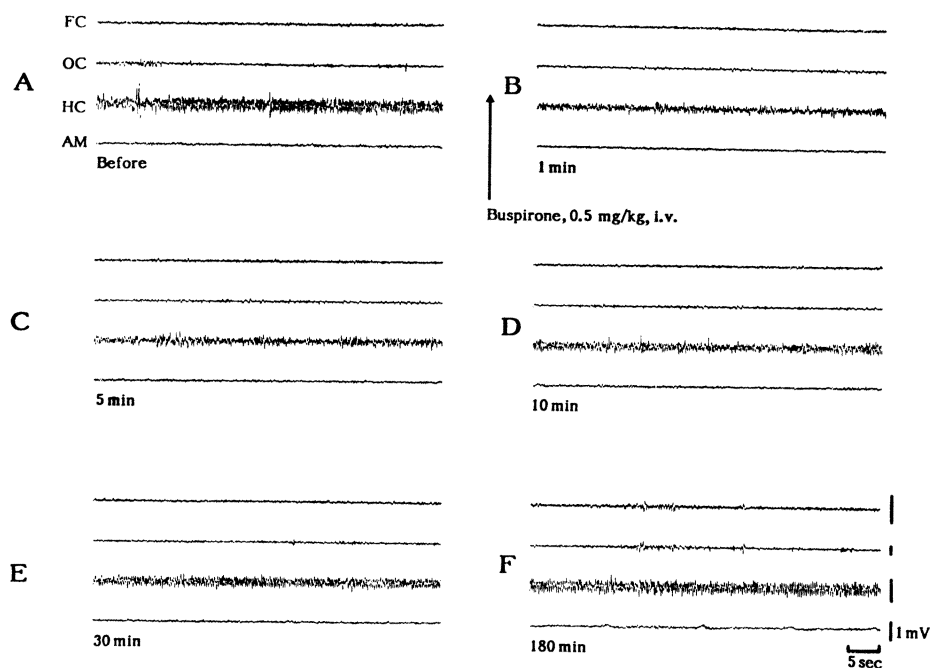


Fig. 2 Effect of buspirone on the EEG activity in the conscious rabbit. A: control EEG; B, C, D, E, F: EEG at 1 min, 5 min, 10 min, 30 min and 180 min after i.v. injection of 0.5 mg/kg of buspirone, respectively. FC: frontal cortex, OC: occipital cortex, HC: dorsal hippocampus, AM: amygdaloid complex. The vertical scales at the right hand side of panel F indicates 1 mV, and the horizontal one shows 5 sec. Abbreviations (Figs. 3~16) and scales (Figs. 3~13) are the same.

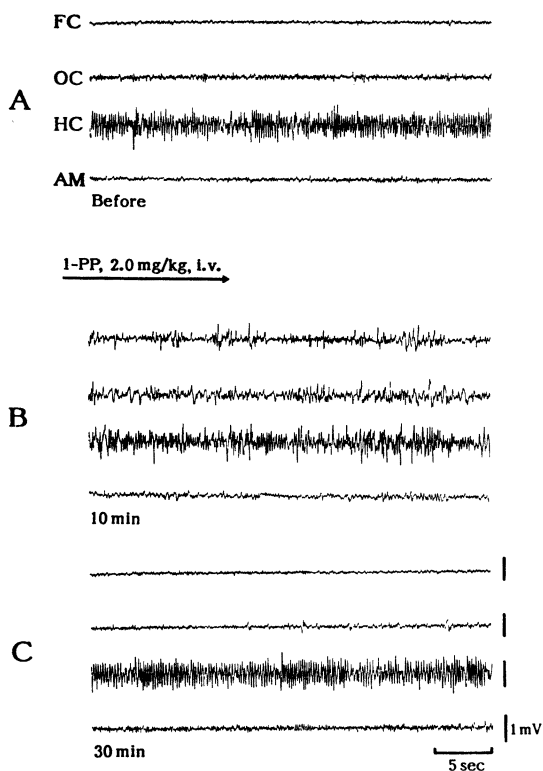


Fig. 3 Effect of 1-PP on the EEG activity in the conscious rabbit. A: control EEG; B, C: EEG at 10 min and 30 min after i.v. injection of 2.0 mg/kg of 1-PP, respectively.

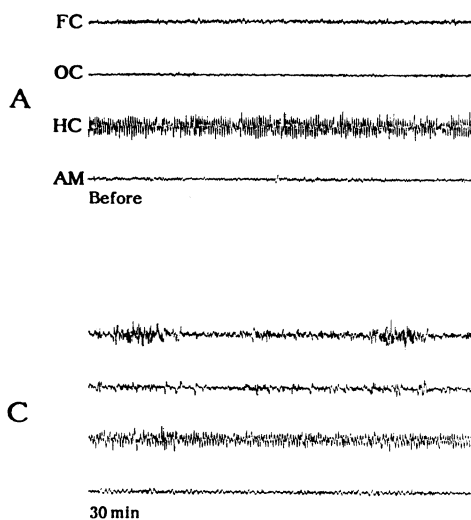


Fig. 4 Effect of diazepam on the EEG activity in the conscious rabbit. A: control EEG; B, C, D: EEG at 5 min, 30 min and 60 min after i.v. injection of 1.0 mg/kg of diazepam, respectively.

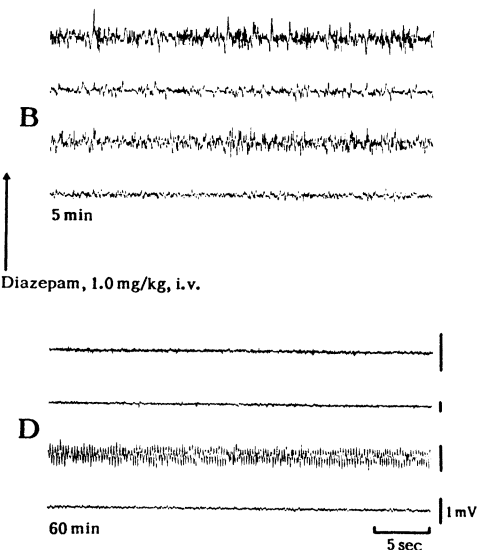
の高電圧徐波上に 15~25 Hz の速波成分が重畳するのが特徴であった (図 4). diazepam 投与後, ウサギは行動上鎮静状態となり筋弛緩が認められ, 2 mg/kg 投与では head drop も観察された. これらの作用は 60~120 分でほぼ正常に回復した.

2. 脳波覚醒反応に対する作用

ウサギをシールドケージ内の固定箱に入れてしばらく放置し, 行動上安静状態を示す様になると, 脳波は皮質, 扁桃体では高電圧徐波, 海馬では規則正しい θ 波の同期がくずれて不規則となった傾眠パターンを示した. この時期に音刺激および中脳網様体や視床下部後部電気刺激を加えると, 皮質および扁桃体の脳波は直ちに低電圧速波, 海馬では高電圧の同期した θ 波に変化し, 脳波覚醒反応が誘発された. この覚醒反応は, 正常時には刺激終了後 30 秒間以上持続し, 脳内刺激による反応の方が音刺激による反応よりも著明で, その持続も長かった. なお, 脳内電気刺激の強度は毎回確実に一定の反応が得られる電圧を選んで行った.

生理食塩液 0.2 ml/kg を静脈内投与しても音刺激および中脳網様体や視床下部後部電気刺激による脳波覚醒反応は何ら影響されなかった.

bupirone 0.1~1 mg/kg を静脈内投与すると 1~2 分後より皮質脳波は覚醒パターンとなり, 海馬脳波は θ 波の脱同期と電圧の低下を示した. この時期に音刺激を加えると, 皮質脳波には変化はみられなかったが, 海馬



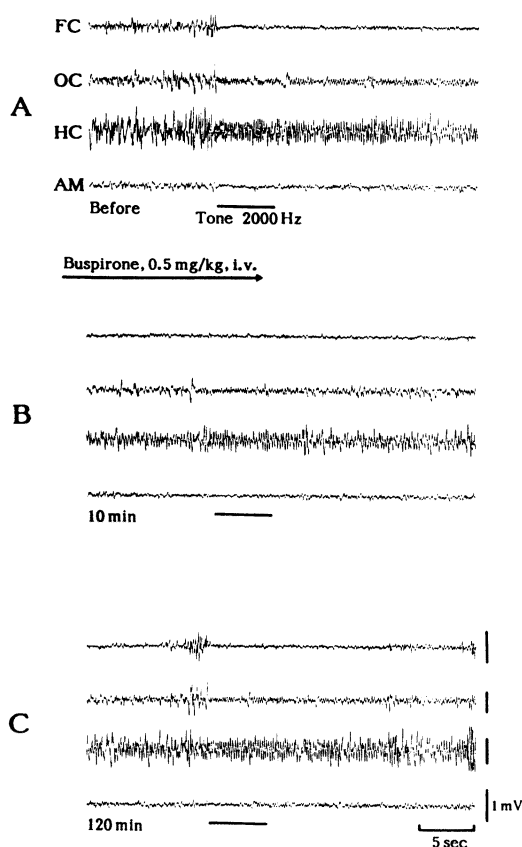


Fig. 5 Effect of buspirone on EEG arousal response to auditory stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 10 min and 120 min after i.v. injection of 0.5 mg/kg of buspirone, respectively. The auditory stimulation (2,000 Hz, monotone) was given for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

では刺激により同期した θ 波が出現した。しかし、電圧は低下したままであった(図5)。一方、中脳網様体(図6)および視床下部後部の電気刺激による覚醒反応も、皮質脳波に変化はみられなかったが、海馬覚醒波の出現は音刺激よりも顕著であった。

1-PP, 1, 2 および 5 mg/kg の静脈内投与により脳波は著明な傾眠パターンとなった。この時期に音刺激を加えると2~5 mg/kg 投与では、覚醒反応は正常時に比較してやや不鮮明になる傾向がみられ、反応の持続も軽度短縮した。この抑制作用は30分後にはほぼ回復した(図7)。中脳網様体(図8)および視床下部後部電気刺激による覚醒反応は5 mg/kg 投与後でも正常時とほぼ

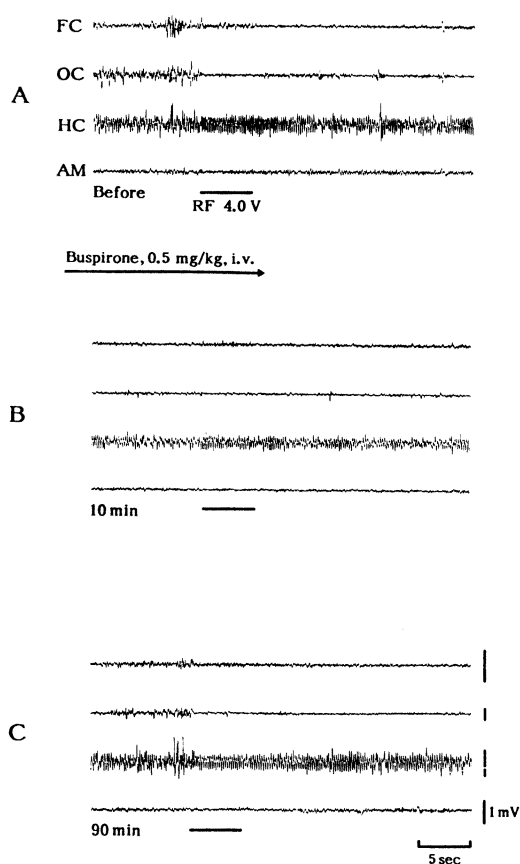


Fig. 6 Effect of buspirone on EEG arousal response to midbrain reticular stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 10 min and 90 min after i.v. injection of 0.5 mg/kg of buspirone, respectively. The midbrain reticular formation (RF) was stimulated electrically (100 Hz, 0.1 msec, 4.0 V) for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

同様に出現して抑制はみられなかった。

diazepam 1 および 2 mg/kg 静脈内投与により脳波は著明な傾眠パターンとなった。この時期に音刺激を加えても覚醒反応は現れず、ほぼ完全に抑制された(図9)。この抑制作用は60~120分後には回復した。中脳網様体および視床下部後部電気刺激による覚醒反応は、1 mg/kg 投与によりかなり不鮮明になり、持続は短縮された。2 mg/kg 投与では中脳網様体および視床下部後部刺激による覚醒反応は著明に抑制された。正常時とほぼ同程度の覚醒反応の出現を指標として刺激閾値を測定すると約30%上昇した。

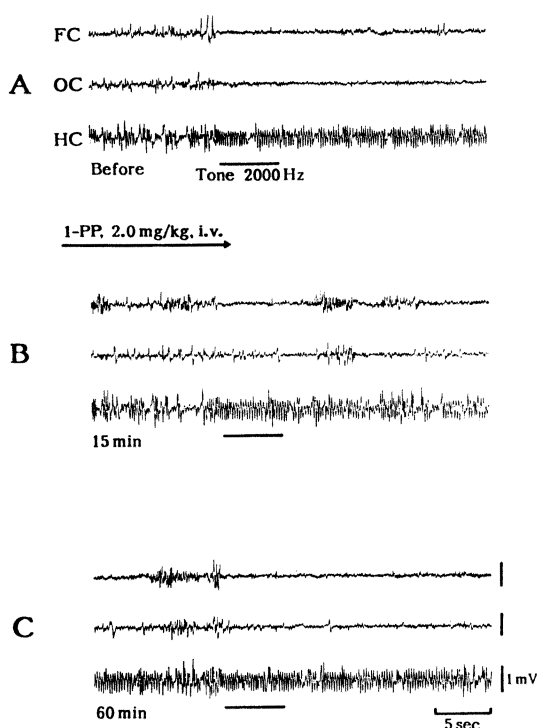


Fig. 7 Effect of 1-PP on EEG arousal response to auditory stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 15 min and 60 min after i.v. injection of 2.0 mg/kg of 1-PP, respectively. The auditory stimulation (2,000 Hz, monotone) was given for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

3. 光誘起反応 (photic driving response) に対する作用

ウサギに 2 Hz の閃光刺激を加えると、後頭葉皮質脳波上に光刺激に同期した高電圧の誘発電位が記録される。この光誘起反応に対する被検薬の作用を調べた。

buspirone 0.5 ($n=2$) および 1 ($n=2$) mg/kg を静脈内投与すると、脳波は覚醒パターンを示したが、光誘起反応は正常時と同様に出現し、変化はみられなかった (図10)。

1-PP 2 mg/kg ($n=2$) 静脈内投与後 10 分に、脳波が傾眠パターンを示す時期に光刺激を加えても後頭葉皮質脳波上に光刺激に同期した誘発電位が現れ、抑制はみられなかった (図11)。

diazepam 1 mg/kg ($n=3$) 投与によって脳波は著明な傾眠パターンを示した。この時期の光誘起反応は著明に抑制され、投与 5～30 分後の反応はほぼ消失した。ま

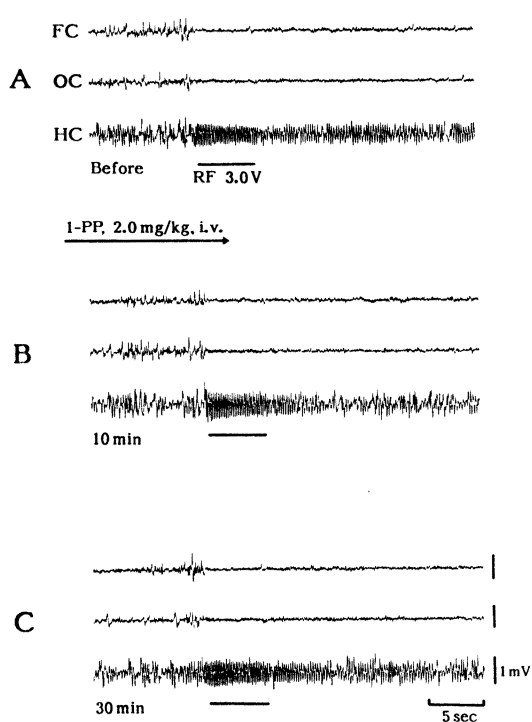


Fig. 8 Effect of 1-PP on EEG arousal response to midbrain reticular stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 10 min and 30 min after i.v. injection of 2.0 mg/kg of 1-PP, respectively. The midbrain reticular formation (RF) was stimulated electrically (100 Hz, 0.1 msec, 3.0 V) for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

た、作用の持続も長く、完全な回復には 3～4 時間以上を要した。

4. 漸増反応 (recruiting response) に対する作用

ウサギの視床内側中心核に低頻度 (7 Hz, 0.1 msec, 2～8 V) の矩形波刺激を 10 秒間加えると、大脳皮質の広範囲にいわゆる漸増反応 (recruiting response) が誘発される⁶⁾。この反応は前頭葉皮質脳波上に出現するのが最も著明で安定しているので、これを被検薬作用の指標とした。

buspirone 0.2 ($n=1$) および 0.5 ($n=1$) mg/kg 投与後、皮質脳波は低電圧速波となった。この時期に視床内側中心核に低頻度刺激を加えると、皮質脳波上に正常時と同様な漸増反応が認められ、変化は認められなかった (図12)。

1-PP 2 mg/kg ($n=2$) 投与後、皮質脳波は高電圧徐

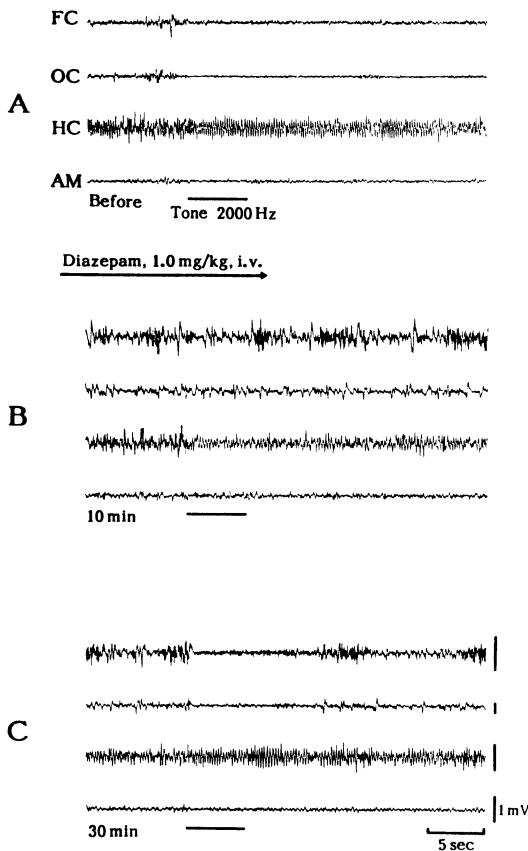


Fig. 9 Effect of diazepam on EEG arousal response to auditory stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 10 min and 30 min after i.v. injection of 1.0 mg/kg of diazepam, respectively. The auditory stimulation (2,000 Hz, monotone) was given for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

波となった。この時期の漸増反応は、皮質脳波の高電圧徐波に重なってやや不明瞭となったが正常とほぼ同様な反応が出現し、著明な変化は認められなかった(図13)。

diazepam 1 mg/kg ($n=2$) 投与では、皮質脳波は高電圧徐波となった。この時期の漸増反応は、1-PP の場合と同様に皮質脳波の高電圧徐波と重なってやや不明瞭となったが正常時の反応と同様に出現し、著明な作用は認められなかった。

5. 大脳辺縁系後発射に対する作用

大脳辺縁系の海馬は、電気刺激を加えると容易に後発射(afterdischarges)が誘発される⁷⁾。この後発射の出現、持続および他部位への伝播波及状態に及ぼす被検薬

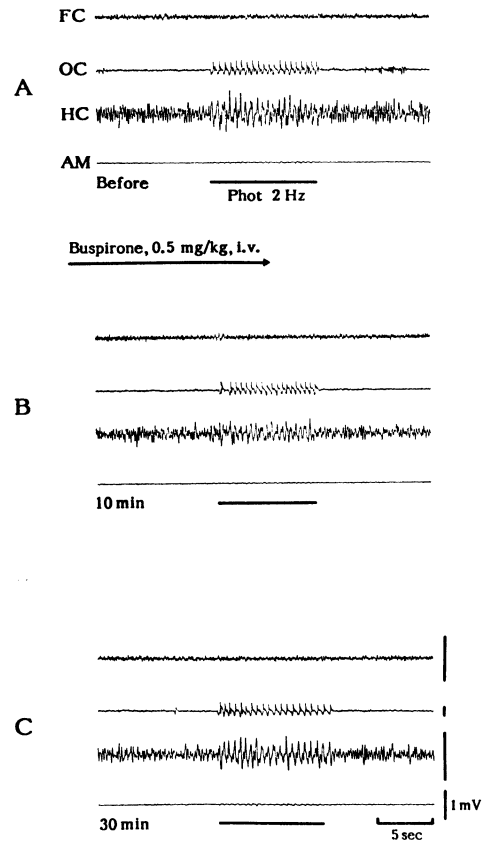


Fig. 10 Effect of buspirone on photic driving response in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 10 min and 30 min after i.v. injection of 0.5 mg/kg of buspirone, respectively. The photic stimulation (Phot, 2 Hz) was given for 10 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

の作用を検討した。

海馬の電気刺激により、刺激時間の後半からあるいは刺激終了後直ちに海馬に後発射が出現した。この後発射は、刺激部位の海馬に局限して出現するのがほとんどであったが、例によっては、ほとんど同時に扁桃体へ、さらに皮質まで波及する場合がみられた。後発射が皮質まで波及するとけいれんが誘発された。後発射は突然消失して脳波は平坦化するが、例によっては再び後発射が出現する2次発射も観察された。

海馬刺激による後発射は buspirone 0.5 mg/kg ($n=1$) 投与後10分では投与前値(185秒)の14%、30分では39%と持続時間が軽度延長し、110分後には回復した。1 mg/kg ($n=3$) では投与後10~30分まではほとんど

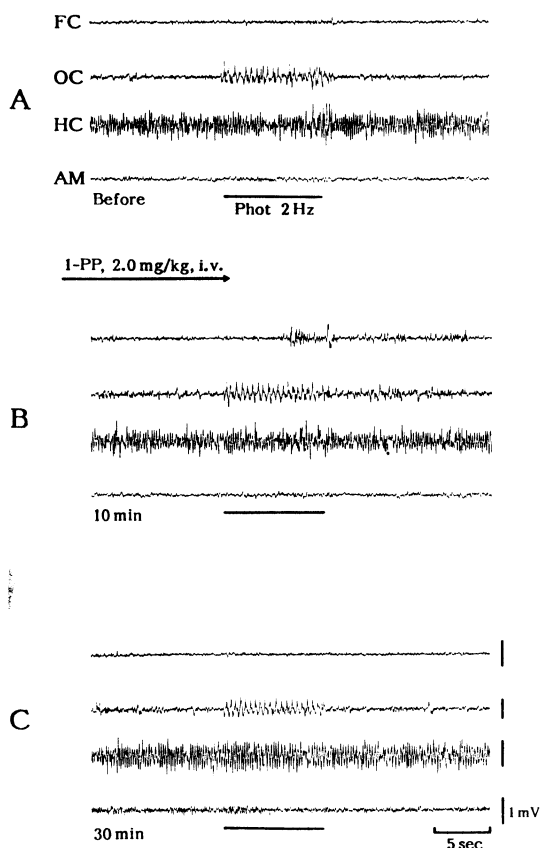


Fig. 11 Effect of 1-PP on photic driving response in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 10 min and 30 min after i.v. injection of 2.0 mg/kg of 1-PP, respectively. The photic stimulation (Phot, 2 Hz) was given for 10 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

変化はないか、軽度の持続時間の延長が観察されたが、90分後では投与前値 (110.3 ± 30.1 秒) の144%と持続時間の著明な延長が認められ、2次発射も観察された。また、発射の頻度および電圧も軽度増強され、皮質への波及も軽度認められた。後発射の持続時間の延長は210分後にはほぼ回復した (図14)。

1-PP 2 mg/kg ($n=3$) 投与では、投与後10および30分の海馬後発射の持続時間は投与前値 (129.0 ± 55.5 秒) に比べそれぞれ60%, 110%と延長し、2次発射が観察された。また、発射の頻度および電圧の増加も認められ、他の脳部位にも波及した。作用の持続は短く、投与後70~80分で回復した (図15)。

diazepam 1 mg/kg ($n=2$) 投与では、海馬後発射は

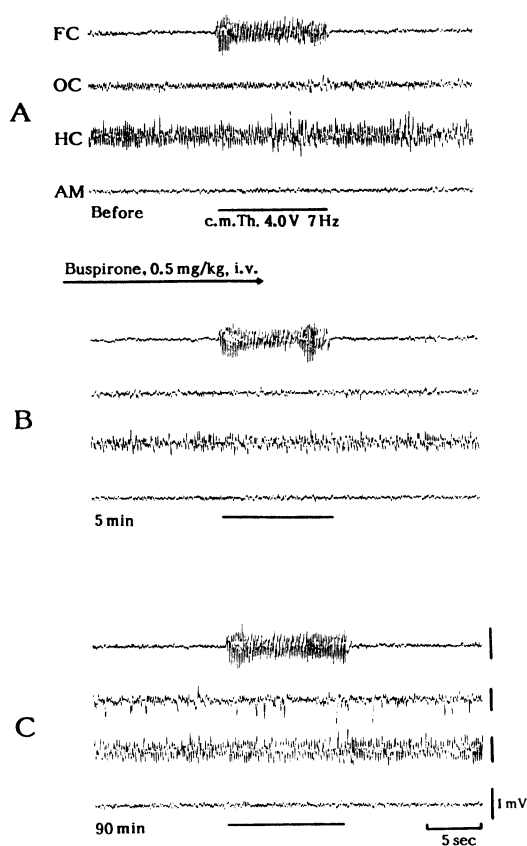


Fig. 12 Effect of buspirone on recruiting response to centromedian thalamic stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 5 min and 90 min after i.v. injection of 0.5 mg/kg of buspirone, respectively. The centromedian thalamus (c.m. Th) was stimulated electrically (7 Hz, 0.1 msec, 4.0 V) for 10 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

ほとんど影響されないか、持続時間の軽度の延長が観察された。2 mg/kg ($n=2$) では後発射は著明に抑制され、投与後10および30分の持続時間は投与前値 (245.0 ± 21.9 秒) の48%と57%まで短縮した。後発射の電圧も抑制され、他の脳部位への波及も抑制された (図16)。回復には4時間以上を要した。

考 察

慢性電極を植え込んだウサギを用いて行動の観察と同時に脳波を測定し、buspironeの作用を検討した結果、まず、自発脳波に対しては、0.1~1 mg/kgの静脈内投与により皮質や扁桃体脳波は低電圧速波となり覚醒パタ

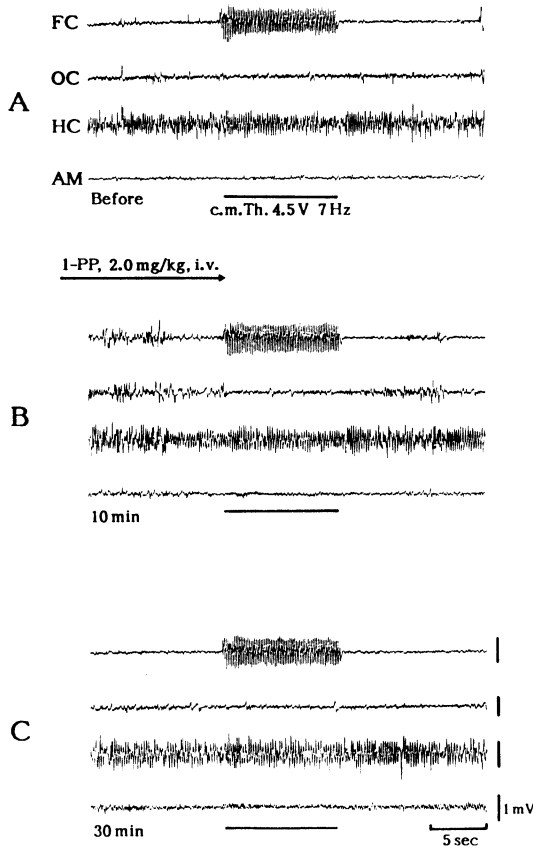


Fig. 13 Effect of 1-PP on recruiting response to centromedian thalamic stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C: the response at 10 min and 30 min after i.v. injection of 2.0 mg/kg of 1-PP, respectively. The centromedian thalamus (c.m.Th) was stimulated electrically (7 Hz, 0.1 msec, 4.5 V) for 10 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel.

ーンが持続した。海馬脳波は投与後10分頃まで θ 波の同期がくずれて不規則となり、傾眠パターンを示すが、その後は律動的な海馬覚醒波が出現した。いずれの時期でも、海馬脳波の電圧が低下するのが特徴である。一方、diazepamの自発脳波に対する作用はbuspironeと全く異なり、皮質、扁桃体では高電圧徐波、海馬では θ 波の同期が崩れて速波パターンとなり、著明な傾眠パターン化が投与直後から持続した。diazepam投与後では、海馬脳波の電圧低下はみられず、また、皮質脳波の高電圧徐波上に15~25 Hzの速波成分(β 波)が重畳するのが特徴であった。この様な速波成分の増加は他のbenzodiazepine系薬物の脳波作用に共通してみら

れるもので^{8,9)}、渡辺らは脳波のパワースペクトルでbenzodiazepine系薬物投与後15 Hz前後の成分のパワーが増加することを確認している¹⁰⁾。この速波成分の増加がbenzodiazepine系薬物のどのような薬理作用と関連があるのかはいまだ不明であるが、サルでは睡眠を伴わない鎮静に関係している可能性が示唆されている¹¹⁾。しかし、buspirone投与後ではこのような脳波作用は全くみられず、皮質脳波は覚醒パターンを示すと同時に行動上も興奮状態が観察されるので、buspironeには鎮静作用はないものと考えられる。buspironeの行動薬理学的な研究でも鎮静作用は認められないことが報告されており⁹⁾、この点、脳波作用と一致する。

benzodiazepine系薬物の中樞作用は γ -amino-butyric acid (GABA)-benzodiazepine receptor complexを介して発現することはよく知られているが、buspironeはGABAおよびbenzodiazepine受容体には結合しないことが生化学的に証明されている¹²⁾。また、生化学的な研究から、buspironeは脳内serotonin-1A (5-HT-1A)受容体に結合してserotoninの代謝回転(turn over)を減少させることが報告されている¹³⁾。脳内serotoninは脳波の徐波化に関与していることが知られており、脳内serotoninを減少させた動物は覚醒状態が持続する¹³⁾。従って、buspironeによるserotonin turn overの減少は、serotonin作動性神経活動の減弱を示唆するので、脳波の覚醒パターンの持続にはこの作用が関与している可能性も考えられる。また、buspironeはdopamine受容体に対しても部分活性作用を持つことも知られている¹⁴⁾。覚醒剤のamphetamineとmethamphetamineは脳内dopamine作動性神経からdopamineを遊離させ、中枢神経興奮作用と脳波の覚醒パターンを持続させること、また、dopamine受容体作動薬が脳波の覚醒パターン化を起こすことから¹⁴⁾、buspironeの脳波覚醒パターン化にはdopamine受容体興奮作用も寄与している可能性も否定できない。従って、buspironeによる自発脳波の覚醒パターン化作用は、主に脳内5-HT-1A受容体を介して発現しており、一部dopamine受容体が関与しているものと思われる。

一方、buspironeの主代謝産物である1-PPの自発脳波に対する作用は、buspironeの作用とは全く異なっており、傾眠パターン化を示した。この点、diazepamの作用と類似するが、皮質脳波の徐波上に速波成分の重畳がないこと、作用がかなり弱いことなどからdiazepamの脳波作用とも異なっている。1-PPはbuspironeと

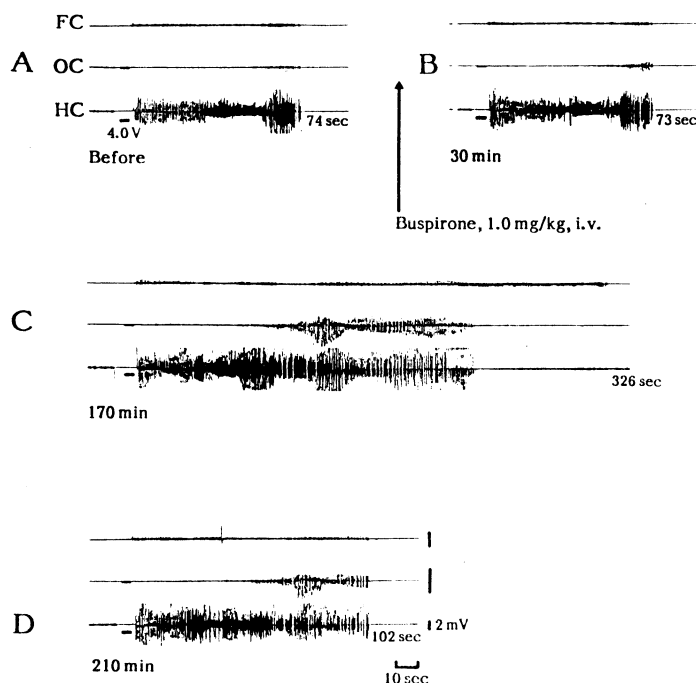


Fig. 14 Effect of buspirone on afterdischarges elicited by hippocampal stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C, D: the response at 30 min, 170 min and 210 min after i.v. injection of 1.0 mg/kg of buspirone, respectively. The dorsal hippocampus was stimulated electrically (50 Hz, 0.5 msec, 4.0 V) for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel. The seconds at the bottom, right-hand side of each panel represent the duration of the afterdischarges. The vertical scale indicates 2 mV.

異なり, 5-HT-1A および dopamine 受容体に対する親和性がなく, α -adrenoceptor 受容体に対して遮断作用を示すことが報告されている¹⁵⁾. α -受容体遮断作用を持つ major tranquilizer の chlorpromazine が脳波の傾眠パターン化を起こすことはよく知られており¹⁶⁾, 1-PP の脳波傾眠パターン化作用は α -受容体遮断に基づく可能性が高い. buspirone は生体内では急速に代謝されて 1-PP に変化するが, この時, 1-PP の脳内濃度は buspirone よりも 15~30 倍も高いことが報告されている⁴⁾. しかし, buspirone 投与後の 1-PP の脳内濃度は 1-PP 自身を投与したときの脳内濃度の 1/10 以下であると報告されているので⁴⁾, buspirone 1 mg/kg 投与の場合の 1-PP の脳内濃度は 1-PP 0.1 mg/kg 投与時の濃度に相当すると考えられる. 1-PP の脳波傾眠パターン化はこの投与量ではほとんど出現しないので, buspirone による脳波作用には代謝されて出来た 1-PP の効果はほとんど現れていないと判断される. しかし,

1-PP の脳波傾眠パターン化作用は buspirone による脳波覚醒パターン化作用に対して抑制的に作用すると考えられるので, 脳内における 1-PP は, buspirone による過度の興奮状態を惹起させないように働いていると推察される.

次に, 脳波覚醒反応に対する作用を検討した. buspirone 投与後は, 脳波が覚醒パターンとなるため覚醒反応に対する作用の検討はできなかったが, 投与初期に海馬脳波の θ 波が脱同期化したとき音刺激あるいは中脳網様体および視床下部後部に電気刺激を加えると律動的な θ 波が出現した. また, 覚醒パターンが終了し脳波が傾眠パターンを示す時期に音刺激あるいは脳内刺激を加えても覚醒反応は正常時と同様に出現した. 従って, buspirone は脳波覚醒反応に対して影響を及ぼさないとと思われる. 1-PP 投与では, 音刺激による覚醒反応は軽度抑制される傾向がみられ, 持続の短縮が認められた. しかし, 脳内電気刺激による覚醒反応は影響されな

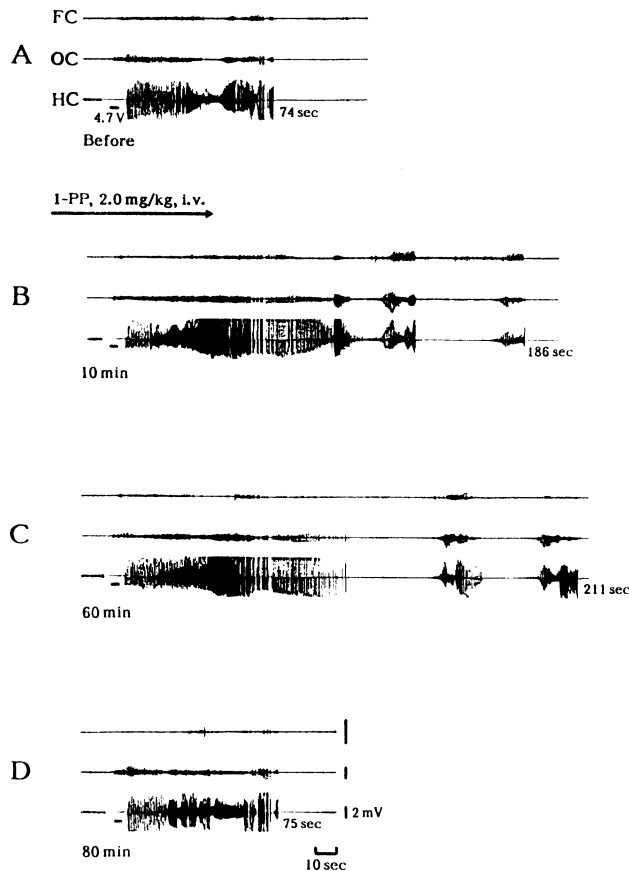


Fig. 15 Effect of 1-PP on afterdischarges elicited by hippocampal stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C, D: the response at 10 min, 60 min and 80 min after i.v. injection of 2.0 mg/kg of 1-PP, respectively. The dorsal hippocampus was stimulated electrically (50 Hz, 0.5 msec, 4.7 V) for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel. The seconds at the bottom, right-hand side in each panel represent the duration of the afterdischarges. The vertical scales indicate 2 mV.

かった。1-PP の脳波覚醒反応に対する作用パターンは、その程度は弱い、音刺激などの外来刺激による覚醒反応は抑制し、中脳網様体刺激による覚醒反応には影響しない chlorpromazine の作用¹⁶⁾に類似する。一方、diazepam は音刺激および中脳網様体刺激による覚醒反応のいずれも著明に抑制した。benzodiazepine 系薬物は音刺激による覚醒反応ばかりでなく、中脳網様体刺激による覚醒反応も抑制することはよく知られており^{8~10)}、本実験で得られた diazepam の結果はこれまでの報告に一致する。従って、buspirone は diazepam とは異なり脳波覚醒系には影響を及ぼさないことは明らかである。

視床内側中心核の低頻度刺激による漸増反応に対して

buspirone および 1-PP はほとんど影響を与えず、また、diazepam もこの反応に対して著明な影響を及ぼさなかった。この結果は benzodiazepine 系薬物が漸増反応に対して作用を有しないというこれまでの報告^{8~10)}とよく一致している。従って、buspirone, 1-PP は diazepam と同様、視床内側中心核と皮質との間の反響回路に対して著明な作用を有さないと考えられる。

閃光刺激によってウサギ大脳皮質視覚領に誘発される光誘起反応は buspirone および 1-PP によってほとんど変化を受けなかった。一方、diazepam はこの反応を著明に抑制し、光誘起反応はほぼ消失した。渡辺ら¹⁰⁾および川崎ら⁹⁾は、benzodiazepine 誘導体 (diazepam, nitrazepam, estazolam, flurazepam) が光誘起反応を

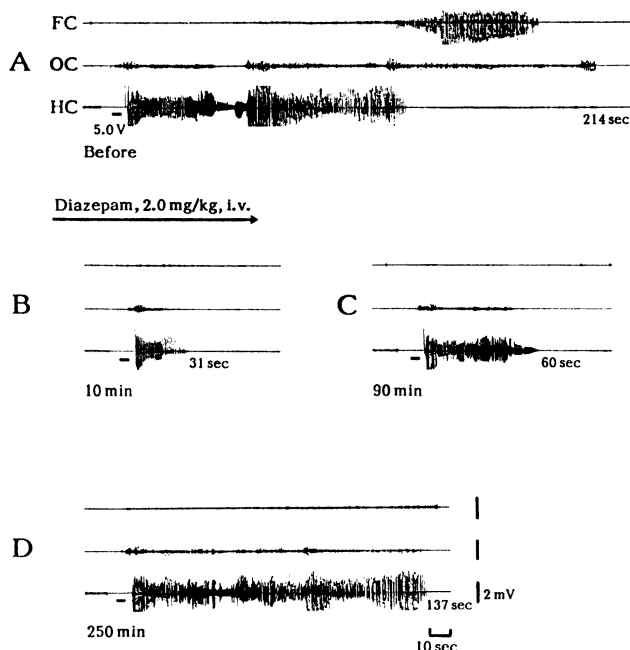


Fig. 16 Effect of diazepam on afterdischarges elicited by hippocampal stimulation in the conscious rabbit. A: control response; B, C, D: the response at 10 min, 90 min and 250 min after i.v. injection of 2.0 mg/kg of diazepam, respectively. The dorsal hippocampus was stimulated electrically (50 Hz, 0.5 msec, 5.0 V) for 5 sec at the point indicated by a horizontal line in each panel. The seconds at the bottom, right-hand side in each panel represent the duration of the afterdischarges. The vertical scales indicate 2 mV.

著明に抑制することを報告しており, diazepam が光誘起反応を抑制するという本実験結果とよく一致している。しかしながら, buspirone はこの反応を抑制しないことから, 少なくとも視覚経路のような特殊感覚系には作用しないものと考えられる。

大脳辺縁系の後発射は buspirone によって抑制されず, むしろ, 増強される傾向が認められた。一方, diazepam はこの後発射を抑制した。辺縁系の後発射は抗けいれん作用を有する diazepam などの benzodiazepine 系薬物によって抑制されること, また, 後発射が広く大脳皮質まで波及してくると全身けいれんを誘発することなどから, 後発射の抑制はけいれん発現防止と密接に関係していると考えられている⁸⁻¹⁰⁾。事実, diazepam は強力な抗けいれん作用を有することはよく知られている。また, buspirone は行動薬理学的にも抗けいれん作用は全くないことが報告されているので^{1,2)}, 本実験結果とよく一致する。1-PP は buspirone と同様, 後発射を増強させる傾向がみられた。従って,

buspirone の後発射に対する作用の一部には脳内における 1-PP の作用が関与している可能性もある。

1-PP の脳波作用を検討してみると, 脳波の傾眠パターン化, 音刺激による脳波覚醒反応の軽度の抑制, 大脳辺縁系後発射の増強と chlorpromazine の脳波作用¹⁶⁾に類似する。さらに, 生化学的にも 1-PP は chlorpromazine と同様に脳内 α -受容体遮断作用を有することからも 1-PP は major tranquilizer の特性を有する可能性が十分考えられる。行動薬理学的な検討では, buspirone は chlorpromazine の作用に類似した条件回避反応の抑制作用があり, しかも, その作用の程度は chlorpromazine のそれよりも強いことが報告されている^{1,2)}。従って, buspirone の条件回避反応の抑制作用の一部には 1-PP が関与していることも考えられる。

以上, 表 1 に示したように buspirone の脳波作用は自発脳波の覚醒パターンを誘発する点, 脳波覚醒反応および光誘起反応に対しては影響を与えないことなど, 1-PP および diazepam とは質的に全く異なった脳波

Table 1 Comparison of effects of buspirone, 1-PP and diazepam on EEG in rabbits

Item	Buspirone	1-PP	Diazepam
Spontaneous EEG pattern	Arousal	Drowsy	Drowsy
Cortex EEG	Low amplitude & fast waves	High amplitude & slow waves	High amplitude & slow waves
Hippocampus EEG	Low amplitude & fast waves	High amplitude & fast waves	High amplitude & fast waves
theta waves	synchronization	desynchronization	desynchronization
EEG arousal response to:			
Tone (2,000 Hz)	±	↓ +	↓ ++
RF stimulation	±	±	↓ ++
PH stimulation	±	±	↓ ++
Recruiting response (7 Hz)	±	±	±
Photic driving response (2 Hz)	±	±	↓ ++
Hippocampus afterdischarges	↑ +	↑ +	↓ ++
Behavioral change	Excitation	Sedation	Sedation

RF: midbrain reticular formation. PH: posterior hypothalamus. ±, no effect; +, moderate effect; ++, marked effect. ↓, inhibition; ↑, potentiation.

作用を有する。従来、抗不安薬として用いられている benzodiazepine 系薬物が、その副作用としての眠気、筋弛緩作用のため、昼間および自動車等の運転に従事する人への予薬が困難であったが、buspirone にはこのような作用がほとんどないため、副作用の少ない優れた抗不安薬として期待される。

謝辞：実験および図の作製に協力して頂いた増元圭三技官および川畑恵子技官に感謝いたします。

文 献

- 1) Eison, A.S. and Temple, D.L.: Buspirone: review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action. *Am. J. Med.* **80**, Supp. 3B, 1~9 (1986)
- 2) Jann, M.W.: Buspirone: an update on a unique anxiolytic agent. *Pharmacotherapy* **8**, 100~116 (1988)
- 3) Lerman, J.A., Kaitin, K.I., Dement, W.C. and Peroutka, S.J.: The effects of buspirone on sleep in the rat. *Neurosci. Lett.* **72**, 64~68 (1986)
- 4) Gammans, R.E., Mayol, R.F. and Labudde, J.A.: Metabolism and disposition of buspirone. *Am. J. Med.* **80**, Supp. 3B, 41~51 (1986)
- 5) Sawyer, C.H., Everett, J.W. and Green, J.D.: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. Comp. Neurol.* **101**, 801~824 (1954)
- 6) Dempsy, E.W. and Morison, R.S.: The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Am. J. Physiol.* **135**, 293~300 (1942)
- 7) Green, J.D.: Hippocampus. *Handbook of Physiology, Section 1: Neurophysiology*, vol. **2**, p. 1373~1389, American Physiological Society, Washington, D.C. (1960)
- 8) 渡辺繁紀, 川崎博己, 西 広吉, 植木昭和: 5-(*o*-Chlorophenyl)-1-methyl-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (ID-690) の脳波学的研究. *日薬理誌* **70**, 531~542 (1974)
- 9) 川崎博己, 占部正信, 貫 周子, 山本隆一, 高崎浩一郎, 大野洋光: 新しいベンゾジアゼピン系催眠薬 Schl61 (quazepam) の脳波学的研究. *日薬理誌* **90**, 221~238 (1987)
- 10) 渡辺繁紀, 太田 尚, 桜井康子, 高尾勝幸, 植木昭和: 新しい睡眠導入剤 1H-1,2,4-Triazolyl benzophenone 誘導体 450191-S の脳波学的研究. *日薬理誌* **88**, 19~32 (1986)
- 11) Gehrmann, J.E. and Killam, K.F.: Studies of central functional equivalence-I. Time-varying distribution of power in discrete frequency bands of the EEG as a function of drug exposure. *Neuropharmacology* **17**, 747~759 (1978)
- 12) Fuller, R.W. and Perry, K.W.: Effects of buspirone and its metabolite, 1-(2-pyrimidinyl) piperazine, on brain monoamines and their metabolites in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **248**, 50~56 (1989)

- 13) Jouvet, M.: Biogenic amines and the states of sleep. *Science* **163**, 32~41 (1969)
- 14) 鳥居鎮夫: 睡眠・覚醒とアミン. *神経精神薬理* **1**, 15~28 (1979)
- 15) Bianchi, G. and Garattini, S.: Blockade of α_2 -adrenoceptors by 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (PmP) in vivo and its relation to the activity of buspirone. *Eur. J. Pharmacol.* **147**, 343~350 (1988)
- 16) Killam, E.K.: Drug action on the brain-stem reticular formation. *Pharmacol. Rev.* **14**, 175~223 (1962)

Abstract—Electroencephalographic study with buspirone, a novel nonbenzodiazepine anxiolytic, and its major metabolite, 1-(2-pyrimidinyl)piperazine (1-PP), in rabbits. Hiromu KAWASAKI, Shigeru NAKAMURA and Koichiro TAKASAKI (Department of Pharmacology, Miyazaki Medical College, 5200 Kiyotake, Miyazaki 889-16, Japan). *Folia pharmacol. japon.* **95**, 91~104 (1990)

The electroencephalographic (EEG) effects of buspirone and its major metabolite, 1-(2-pyrimidinyl)piperazine (1-PP), were investigated in rabbits with chronic electrode implants, and the effects were compared with those of diazepam. Intravenous administration of buspirone at 0.1 to 1.0 mg/kg evoked an increase in the arousal EEG pattern period (low amplitude fast waves) in the cortical EEG and synchronization of the hippocampal theta waves with decreased voltages, whereas both 1-PP (0.5 to 2.0 mg/kg, i.v.) and diazepam (1.0 and 2.0 mg/kg) evoked an increase in the drowsy EEG pattern periods: high voltage slow waves and spindle bursts in the cortical EEG and desynchronization of the hippocampal theta waves. Buspirone at higher doses caused behavioral excitation in rabbits, whereas both 1-PP and diazepam produced sedation. Buspirone did not affect EEG arousal responses to both auditory stimulation (2,000 Hz, monotone) and electrical stimulation (100 Hz, 0.1 msec, 3~6 V) of the midbrain reticular formation or the posterior hypothalamus. However, 1-PP tended to inhibit the EEG arousal response to auditory stimulation but not brain stimulation, and diazepam markedly suppressed the responses induced by both stimulations. The recruiting response induced by centromedian thalamic stimulation at a low frequency (7 Hz, 0.1 msec, 4~8 V) was not affected by buspirone, 1-PP and diazepam. Neither buspirone nor 1-PP had an effect on the photic driving response to a flash light (2 Hz) in the occipital cortex of the rabbit, whereas the response was suppressed by diazepam. Both buspirone and 1-PP enhanced the duration of afterdischarges induced by electrical stimulation (50 Hz, 0.5 msec, 4~15 V) of the dorsal hippocampus, whereas diazepam markedly inhibited the afterdischarges. These results suggest that the EEG effect of buspirone is quite different to those of 1-PP and diazepam in qualitative aspects. It is also suggested that buspirone, unlike diazepam, is an effective anxiolytic drug without a sedative effect.