ニコチン受容体を標的とした統合失調症治療薬の可能性

鴻海俊太郎,^{a,b} 末丸克矢,^{*,b} 川崎博己,^a 町支臣成,^c 日比野 俐,^c 荒木博陽^b

Nicotinic Acetylcholine Receptors are Possible Therapeutic Targets for Schizophrenia

Shuntaro KOHNOMI,^{a,b} Katsuya SUEMARU,^{*,b} Hiromu KAWASAKI,^a Tominari CHOSHI,^c
Satoshi HIBINO,^c and Hiroaki ARAKI^b^aDepartment of Clinical Pharmaceutical Science, Graduate School of Natural Science and Technology,
Okayama University, 1-1-1 Tsushima-naka, Okayama 700-8530, Japan, ^bDepartment of Clinical
Pharmacology and Pharmacy, Ehime University Graduate School of Medicine, Shitsukawa,
Toon, Ehime 791-0295, Japan, and ^cFaculty of Pharmacy and Pharmaceutical Science,
Fukuyama University, 1-3 Gakuen-cho, Fukuyama, Hiroshima 729-0292, Japan

(Received September 24, 2008)

The rate of smoking in patients with schizophrenia is higher than that in the general population. Nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) are involved in the sensorimotor gating deficits in schizophrenia. We have revealed that nicotine ameliorates the disruption of the PPI, a model of sensorimotor gating, which is induced by apomorphine, a dopamine receptor agonist, but is not effective for the disruption of the PPI induced by phencyclidine, a glutamine NMDA receptor antagonist, in rats. Furthermore, the ameliorating effect of nicotine is antagonized by methyllycaconitine, a selective α_7 nAChR antagonist. The effect of nicotine was also investigated in the stereotyped behavior induced by apomorphine, however, nicotine was found to have no significant effect. Considering these results, the ameliorating effect of the disruption of the PPI via α_7 nAChR is therefore thought to be involved in dopaminergic systems. The dopaminergic systems involved in α_7 nAChR may be different from the systems involved in stereotypy. In addition, this review describes the effects of the α_7 nicotinic receptor agonists.

Key words— α_7 nicotinic acetylcholine receptor; schizophrenia; prepulse inhibition; dopamine

1. はじめに

統合失調症は大別すると、陽性症状、陰性症状、認知障害からなる多様な症状を呈する精神疾患である。その薬物療法に関しては、定型抗精神病薬 chlorpromazine の創製以降、陽性症状の改善に大幅な進歩がみられ、さらにその後、clozapine, olanzapine, risperidone 等の非定型抗精神病薬の登場により、陰性症状についても改善が図れるようになってきた。しかし、認知障害に関しては、統合失調症患者の多くで認められているにも係わらず、既存の抗精神病薬ではその改善は十分とは言えない状況で

ある。認知障害の改善は、統合失調症患者の社会復帰、適応のためには重要な課題であり、したがって、より優れた認知障害改善作用を有する新たな治療薬の開発が必要である。

一方、統合失調症患者では健常人と比較して、喫煙者の割合が高いことが知られている。例えば、米国での調査では、健常人の喫煙率は 25–33% であるのに対し、統合失調症患者の喫煙率は 70–90% にもなる。¹⁾ その要因として、nicotine の摂取により、統合失調症に伴う注意障害や情報処理障害といった認知障害に関連する障害を自ら改善しようとする試みを反映していることが推測されている。^{2,3)}

2. PPI 障害モデルにおける Nicotine の障害改善作用

われわれは、nicotine の情報処理障害改善作用に着目し、PPI 障害モデルを用いて、各種検討を行ってきた (Figs. 1 and 2)。突然の音刺激による驚愕反応は、その直前に単独では驚愕反応を示さない程度

^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬学分野 (〒700-8530 岡山県岡山市津島中 1-1-1), ^b愛媛大学医学部臨床薬理薬剤学教室 (〒791-0295 愛媛県東温市志津川), ^c福山大学薬学部医薬品化学教室 (〒729-0292 広島県福山市学園町 1-3)

*e-mail: suemaru@m.ehime-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 128 年会シンポジウム GS2 で発表したものを中心に記述したものである。

Fig. 1. The Apparatus of the Prepulse Inhibition

Fig. 2. A Schematic Drawing of the Prepulse Inhibition

の弱い音刺激 (prepulse) を与えることにより減弱する。この現象が prepulse inhibition (PPI) である。これは、外界からの感覚入力に対する脳内のゲーティング機構を反映していると考えられている。すなわち、先行する弱い音刺激の情報を得て、直後の音刺激による情報入力に対し、無意識に情報伝達に抑制をかけて驚愕反応に備えていると考えられている (感覚運動情報制御)。^{4,5)}

統合失調症患者では、この感覚運動情報制御、つまり感覚情報に対する入力制御が失われている結果、感覚情報が無分別に入力される。そのため、統合失調症患者では常に驚愕反応が惹起される、すなわち、PPI が障害され、反応の減弱が生じない。統合失調症の病因仮説としては、ドパミン仮説、グルタミン酸仮説等が提唱されているが、ドパミン受容体作動薬 apomorphine やグルタミン酸受容体拮抗薬 phencyclidine (PCP) が、健常人においても統合失調症様の症状を惹起することが知られている。また、これらの薬物により PPI も障害を受けることが明らかとなっている。その上、ラットやマウスにおいても、これらの薬物で PPI が障害される。^{4,5)} これらの性質から、PPI 障害モデルは抗精神病作用、特に情報処理障害の評価系として優れていると考えられており、広く用いられている。

定型抗精神病薬 haloperidol や非定型抗精神病薬 aripiprazole と同様に、nicotine は apomorphine により惹起される PPI 障害を用量依存的に改善することを見出した。^{6,7)} この nicotine の PPI 障害改善作用は α_7 nAChR 選択的拮抗薬 methyllycaconitine (MLA) により拮抗されたが、 $\alpha_4\beta_2$ nAChR 選択的拮抗薬 dihydro- β -erythroidine では拮抗されなかった (Fig. 3)。これら一連の実験から、nicotine の PPI 障害改善作用は α_7 nAChR を介したものであることが明らかとなった。 α_7 nAChR と統合失調症の関与については、統合失調症患者の死後脳を用いた解析で、同受容体の発現が低下していることが報告されている。⁸⁾ また、nicotine や ACh に対する親和性が低い変異型 α_7 nAChR の存在も知られているが、統合失調症患者の中にこの変異型の発現がみられる症例が報告されており、このことも α_7 nACh の機能低下と病因との関与を示唆している。一方、PCP により惹起される PPI 障害に対しては、nicotine は改善作用を示さなかった。これらの検討結果と統合失調症の成因仮説から考えると、nicotine の抗精神病作用はドパミン神経系と関与していると推測される。

われわれは、非定型抗精神病薬 aripiprazole についても、PPI 障害モデルを用いて薬効評価を行っている。Aripiprazole は nicotine の検討結果と同様に、apomorphine により惹起される PPI 障害については改善作用を示したが、PCP により惹起される

Fig. 3. The Effects of Nicotine on Apomorphine-induced Disruption of the Prepulse Inhibition⁶⁾

** $p < 0.01$ compared with the naive group (two-way ANOVA followed by Student's t -test). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with the apomorphine-alone group (two-way ANOVA followed by Dunnett's test). ** $p < 0.01$ compared with the apomorphine + nicotine group (two-way ANOVA followed by Dunnett's test or Student's t -test). MLA: methyllycaconitine DH β E: dihydro- β -erythroidine.

Fig. 4. The Effects of Aripiprazole on the Disruption of the Prepulse inhibition Induced by Apomorphine or Phencyclidine⁷⁾

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with vehicle group (Student's t -test). * $p < 0.05$ compared with apomorphine-alone group (two-way ANOVA followed by Dunnett's test).

PPI 障害に対しては、改善作用を示さなかった (Fig. 4).⁷⁾ Aripiprazole はドパミン、セロトニン受容体に対して親和性を有しているが、中でもドパミン D_2 受容体に対する作用がその抗精神病作用に最も寄与していると考えられている。^{9,10)} その機序としては、既存の抗精神病薬が有するドパミン D_2 受容体遮断作用とは異なり、aripiprazole がドパミン受容体に対して部分作動薬として作用し、ドパミン

神経系を安定化させる薬理学的特性が明らかになっている。しかし、nicotine はドパミン受容体に対して直接的に遮断又は安定化させる機序は明らかになっていないことから、nicotine が PPI 障害改善作用に関して抗精神病薬と相似するプロファイルを示したことは大変興味深い。したがって、今後 nicotine のドパミン神経系を介した抗精神病作用の機序を検討する必要がある。

3. PPI 障害モデルにおける Tropisetron の障害改善作用

制吐薬として用いられているセロトニン受容体 3 型 (5-HT_3) 受容体拮抗薬である tropisetron が、近年、 α_7 nAChR の部分作動薬でもあることが報告された。^{11,12)} 統合失調症患者が好む喫煙には多くの弊害もあり、当然ながら喫煙は統合失調症の治療として理想的であるとは言えない。Nicotine 自体も nAChR サブタイプに対して、非選択的である上、依存性や副作用等の問題がある。それに比して、tropisetron は臨床上的安全性が既に担保されており、副作用も少なく、かつ、依存性も有さない点で、統合失調症治療薬としてより理想的であると考えられる。

Tropisetron が PPI 障害改善作用を有するか否かを検討したところ、apomorphine により惹起される PPI 障害を用量依存的に改善した。さらに、その PPI 障害改善作用は α_7 nAChR 選択的拮抗薬 MLA により拮抗された。しかし、 α_7 nAChR には親

和性を有さない 5-HT₃ 受容体拮抗薬 ondansetron¹¹⁾ は、脳血流関門の通過は認められるが、PPI 障害を改善しなかった。したがって、tropisetron の PPI 改善作用もまた α_7 nAChR を介しており、5-HT₃ 受容体を介するものではないと考えられる。Tropisetron は高濃度では、他の nAChR サブタイプに対しても親和性を有することが報告されているが、今回検討した用量では他の nAChR サブタイプの関与の可能性は低いと思われる。¹²⁾ 一方、PCP により惹起される PPI 障害に対しては、tropisetron も nicotine と同様に改善作用を示さなかった。Nicotine を用いた検討結果との整合性からも、tropisetron と nicotine の PPI 改善作用は同じ作用メカニズムを介していると考えられる。

以上の結果から、tropisetron が制吐薬としてだけでなく、統合失調症に伴う認知障害・情報処理障害の改善薬となり得る可能性が示された。

4. 常同行動に対する作用の検討

次に、nicotine や tropisetron が、統合失調症のその他の症状に対しても有効であるか否かを検討するため、陽性症状と関連の深い現象である apomorphine 誘発性常同行動に対する作用を検討した。しかしながら、nicotine, tropisetron とともに、常同行動を抑制する傾向は見受けられたものの、有意な抑制作用は示さなかった。前述の通り、nicotine や tropisetron の抗精神病作用は、ドパミン神経系と関与していると考えられるが、同様にドパミン神経系の関与が深いと考えられている常同行動に対しては、有意な抑制作用を示さなかった。この点では、 α_7 nAChR を介した抗精神病作用は、D₂ 受容体拮抗作用を有し、PPI 障害改善作用のみならず、常同行動にも抑制作用を示す aripiprazole 等とは異なっている。⁷⁾ この相違の原因の 1 つとして考えられることは、tropisetron が α_7 nAChR の部分作動薬であるということである。^{11,12)} すなわち、tropisetron を用いた場合では、 α_7 nAChR を介する作用が部分的にしか発揮されていない可能性が考えられる。もし、完全作動薬を用いれば、常同行動に対しても有意な抑制作用を示すかもしれない。しかしながら、nicotine は nAChR サブタイプに対して選択性を持たないため、高用量で有効性を判断するのは困難であろう。したがって、 α_7 nAChR に選択性の高い薬物を用いた場合、統合失調症の陽性症状に有効性を

示す可能性が高い。さらなる検討の必要があると思われる。一方、ドパミン神経系のうち、陽性症状と関与している経路と、認知障害や情報処理障害と関与している経路とが異なっている可能性が考えられる。ドパミン神経系の中で統合失調症との関与が明らかになっている経路としては、中脳辺縁系、中脳皮質系が挙げられる。このうち陽性症状に関しては、中脳辺縁系の関与について多くの報告がなされており、その信憑性は高い。しかし、認知・情報処理障害に関しては、中脳辺縁系、中脳皮質系いずれの関与を示唆する報告もあり、いまだに判然としていない。今後の研究課題である。

5. おわりに

今回の検討結果により、 α_7 nAChR が統合失調症の治療ターゲットとなり得る可能性が示された。既存の抗精神病薬に加えて、tropisetron を認知障害・情報処理障害改善薬として用いるという手段、さらには、 α_7 nAChR フルアゴニスト活性を有する新規抗精神病薬の開発の有望性が、本研究により示唆された。

謝辞 本研究に際し、phencyclidine の原末を合成・提供下さいました福山大学の町支臣成先生並びに日比野俐先生に深く感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Dursun S. M., Kutcher S., *Med. Hypotheses*, **52**, 101–109 (1999).
- 2) Dalack G. W., Healy D. J., Meador-Woodruff J. H., *Am. J. Psychiatry*, **155**, 1490–1501 (1998).
- 3) Glassman A. H., *Am. J. Psychiatry*, **150**, 546–553 (1993).
- 4) Geyer M. A., Krebs-Thomson K., Braff D. L., Swerdlow N. R., *Psychopharmacology* (Berl), **156**, 117–154 (2001).
- 5) Geyer M. A., Ellenbroek B., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **27**, 1071–1079 (2003).
- 6) Suemaru K., Yasuda K., Umeda K., Araki H., Shibata K., Choshi T., Hibino S., Gomita Y., *Br. J. Pharmacol.*, **142**, 843–850 (2004).
- 7) Kohnomi S., Suemaru K., Kawasaki H., Araki H., *J. Pharmacol. Sci.*, **106**, 645–650 (2008).
- 8) Freedman R., Hall M., Adler L. E., Leonard

- S., *Biol. Psychiatry*, **38**, 22–33 (1995).
- 9) Kikuchi T., Tottori K., Uwahodo Y., Hirose T., Miwa T., Oshiro Y., Morita S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **274**, 329–336 (1995).
- 10) Shapiro D. A., Renock S., Arrington E., Chiodo L. A., Liu L.-X., Sibley D. R., Roth B. L., Mailman R., *Neuropsychopharmacology*, **28**, 1400–1411 (2003).
- 11) Macor J. E., Gurley D., Lanthorn T., Loch J., Mack R. A., Mullen G., Tran O., Wright N., Gordon J. C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 319–321 (2001).
- 12) Papke R. L., Porter-Papke J. K., Rose G. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1849–1853 (2004).