

Tropisetron は $\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体を介してドパミン神経系が関与する prepulse 情報処理障害を改善する

鴻海俊太郎*、末丸克矢**、合田光寛*、町支臣成、
日比野俐、川崎博己*、荒木博陽**

Brain Research, **1353**, 152 -158 (2010).

Ameliorating Effects of Tropisetron on Dopaminergic Disruption of Prepulse Inhibition via the $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor in Wister Rats

Shuntaro Kohnomi*, Katsuya Suemaru**, Mitsunori Goda*, Tominari Choshi,
Satoshi Hibino, Hiromu Kawasaki*, Araki Hiroaki**

ABSTRACT: Nicotine has ameliorating effects on sensorimotor gating in schizophrenia. We have shown that nicotine ameliorated disruption of prepulse inhibition (PPI) via the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) in Wister rats. The 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron was recently found to be an $\alpha 7$ nAChR partial agonist. We initially investigated the effects of tropisetron on disruption of PPI induced by phencyclidine (PCP) or apomorphine. Tropisetron had no effects on the disruption of PPI induced PCP, but ameliorated the disruption by apomorphine. The ameliorating effect of tropisetron was antagonized by methyllycaconitine, a partially selective $\alpha 7$ nAChR antagonist. Next, to find the action site of tropisetron, we examined c-Fos protein expression in the nucleus accumbens (NAc), dorsolateral striatum (DLst) and ventral tegmental area (VTA). Tropisetron alone did not change the number of c-Fos-positive cells, whereas apomorphine increased the number of positive cells in the NAc and DLst. Tropisetron administration followed by apomorphine administration decreased the number of positive cells in the VTA compared with the apomorphine alone group. These results suggested that tropisetron has an ameliorating effect on the sensorimotor gating deficits via the $\alpha 7$ nAChR, and that one possible site of its action is the VTA.

抄録 近年、セロトニン 5-HT₃ 受容体アンタゴニスト tropisetron が、 $\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の部分アゴニストでもあることが明らかとなっている。本研究では、Wistar 系ラットを用いて tropisetron の抗精神病薬としての可能性を探索した。Tropisetron はドパミン受容体アゴニストである apomorphine による prepulse inhibition (PPI) 障害を改善し、その改善作用は $\alpha 7$ 型 nAChR アンタゴニスト methyllycaconitine により拮抗された。しかし、N-methyl- D-aspartate 型グルタミン酸

(NMDA) 受容体アンタゴニストの phencyclidine により惹起される PPI 障害に対しては改善作用を示さなかった。これらの結果から、tropisetron は $\alpha 7$ 型 nAChR を介してドパミン神経系が関与する情報処理 (PPI) 障害に対して、特異的に改善作用を示す可能性が示唆された。次に、tropisetron の作用部位とドパミン神経系の関連について明らかにする目的で、神経細胞の早期活動マーカーである c-Fos 蛋白の発現変化を指標とした免疫組織化学的検討を行った。Tropisetron の単独投与では、c-Fos 蛋白発現に変化が見られなかったが、apomorphine 単独投与群と比較して tropisetron を前投与した群では、腹側被蓋野において c-Fos 蛋白発現細胞数の有意な減少が見られた。これらの結果から、tropisetron の作用部位が腹側被蓋野もしくは、腹側被蓋野に投射しているニューロンである可能性が示唆された。

* Department of Clinical Pharmaceutical Science, Graduate School of Natural Science, and Technology, Okayama University

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬学分野

** Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Ehime University

愛媛大学医学部臨床薬理薬剤学教室