

# 学 位 論 文 要 旨

## 抗精神病薬ブロナンセリンの薬理学的特性

大日本住友製薬(株) 薬理研究ユニット

清水 聡子

統合失調症は、妄想や幻覚を始めとする「陽性症状」、情動の平板化や意欲の欠如などの「陰性症状」を主症状とし、集中力欠如や記憶障害を呈する「認知機能障害」を伴う精神疾患である。統合失調症の薬物療法ではドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を主軸とする抗精神病薬が広く用いられており、中でもドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用に陰性症状改善や錐体外路系副作用の軽減を目的としてセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を付加した非定型抗精神病薬が広く用いられている。

Blonanserin (2-(4-ethylpiperazin-1-yl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridine)は大日本住友製薬株式会社で創製された新規非定型抗精神病薬である (Fig.1)。本剤は強いドパミン D<sub>2</sub> および D<sub>3</sub> 受容体拮抗作用に加えて強いセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する。ドパミン D<sub>3</sub> 受容体は認知機能との関連性や統合失調症との関連性を示唆する複数の非臨床研究報告がある一方で、既存の抗精神病薬が生体内ではドパミン D<sub>3</sub> 受容体をほとんど占拠していないことが非臨床・臨床の両面から報告されており、抗精神病薬の臨床薬効におけるドパミン D<sub>3</sub> 受容体の寄与は明らかになっていなかった。本研究では、これまでの非臨床研究および臨床試験結果から、blonanserin の臨床薬効にはドパミン D<sub>3</sub> 受容体拮抗作用が寄与しているのではないかと考え、その受容体結合特性について他の抗精神病薬と比較するとともに、統合失調症治療において重要な因子である認知機能に対する作用をヒトと脳構造が近い霊長類で検証した。

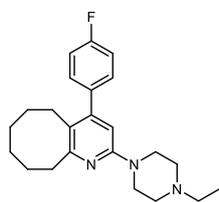


Fig.1 Blonanserin

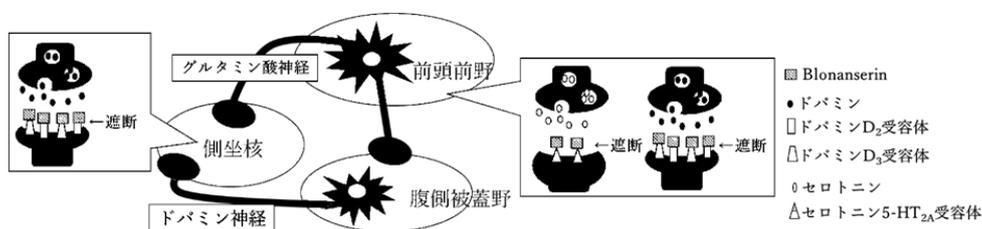


Fig.2 Blonanserin の作用機序

### In vitro 試験および in vivo 試験による blonanserin の受容体結合特性の解明

ドパミン D<sub>3</sub> 受容体親和性を他剤と比較する目的で、クローン化ヒトドパミン D<sub>3</sub> 受容体発現細胞膜標品を用いて [<sup>3</sup>H]-Spiperone 受容体結合試験を行い、ドパミン D<sub>3</sub> 受容体に対する結合阻害定数 (K<sub>i</sub>) を算出した。加えて、ドパミン D<sub>3</sub> 受容体に対する機能的アンタゴニスト活性を確認するため [<sup>35</sup>S]GTP γ S 結合試験を行い、完全阻害定数 (K<sub>B</sub>) を算出した。これらの結果、blonanserin は他の抗精神病薬に比べて高いドパミン D<sub>3</sub> 受容体親和性を有する強いアンタゴニストであることが明らかとなった。続いて、生体内での受容体占拠率を確認するため、 [<sup>3</sup>H](+)-PHNO を用いてラット脳におけるドパミン D<sub>2</sub> および D<sub>3</sub> 受容体占拠率評価を行い、D<sub>3</sub> 受容体占拠率および D<sub>2</sub> 受容体占拠率との占拠バランスを他の抗精神病薬と比較した。加えて、ラットにおける抗精神病作用用量でのドパミン D<sub>3</sub> 受容体推定占拠率を算出するため、陽性症状モデルである methamphetamine 誘発運動量過多モデルにて抗精神病作用の 50%有効値 (ED<sub>50</sub>) を算出し、その用量における推定受容体占拠率を算出した (Table. 1)。その結果、blonanserin は用量依存的にドパミン D<sub>3</sub> 受容体を占拠し、抗精神病作用用量における 70%以上の D<sub>3</sub> 受容体占拠率を示した。これに対して既存抗精神病薬 3 剤はいずれも受容体の占拠バランスが D<sub>2</sub> 受容体優勢

であり、抗精神病作用用量における D<sub>3</sub> 受容体占拠率は極めて低いかほとんど占拠していないという結果であった。このことから、blonanserin はその強いドパミン D<sub>3</sub> 受容体親和性により生体内においても D<sub>3</sub> 受容体を占拠し、拮抗作用を発現するという他剤にはない特長を有することが示された。

Table. 1 ラット抗精神病作用用量におけるドパミン D<sub>2</sub>およびD<sub>3</sub>受容体推定占拠率

	RO <sub>50</sub> (mg/kg)		RO <sub>50</sub> 比 D <sub>3</sub> /D <sub>2</sub>	抗精神病作用 ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg, po)	抗精神病作用 ED <sub>50</sub> 値での D <sub>2</sub> /D <sub>3</sub> 受容体推定占拠率 (%)	
	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>			D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>
Blonanserin	0.081	0.28	0.29	0.66	91.5	76.8
Risperidone	0.35	3.07	0.11	0.72	75.9	20.2
Olanzapine	1.55	ND	ND	3.56	80.9	N.D.
Aripiprazole	4.99	ND	ND	8.35	62.0	N.D.

(RO<sub>50</sub>: 50%占拠用量)

**霊長類認知機能評価系による blonanserin の認知機能に対する作用評価**

統合失調症治療時の認知機能悪化防止の観点から、blonanserin および既存抗精神病薬 2 剤の単独投与での認知機能への作用をマーモセットを用いた認知機能評価系である object retrieval with detour (ORD) 試験にて評価した。その結果、評価に用いた抗精神病薬 3 剤のうち、blonanserin は単独投与で認知機能に影響しなかったが、残る 2 剤は認知機能を障害した。さらに、認知機能改善を目的とした投薬治療を想定して、統合失調症患者において認知機能障害改善作用が報告されているセロトニン-5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬 tandospirone との併用投与での作用評価も行ったところ、blonanserin との組み合わせでは tandospirone の認知機能改善作用が維持されたが、その他の 2 剤との組み合わせでは tandospirone による認知機能改善作用が消失した。これらの結果から、blonanserin は認知機能悪化を誘発しないという特長を有し、認知機能増強剤との併用に適していることが示唆された。本試験系における認知機能改善作用のメカニズムを検証するため、選択的ドパミン D<sub>1</sub> 受容体作動薬 SKF-81297 の評価を行った結果、tandospirone と同様の認知機能改善作用を示した。これまでの種々の非臨床報告と本結果から、認知機能改善作用の発現には前頭前皮質におけるドパミン遊離量増加が寄与していると推察された。

本研究により、非定型抗精神病薬 blonanserin の臨床薬効にはドパミン D<sub>3</sub> 受容体拮抗作用が寄与しており、統合失調症の薬物療法において認知機能改善など他剤にはないベネフィットをもたらす可能性が示唆された。

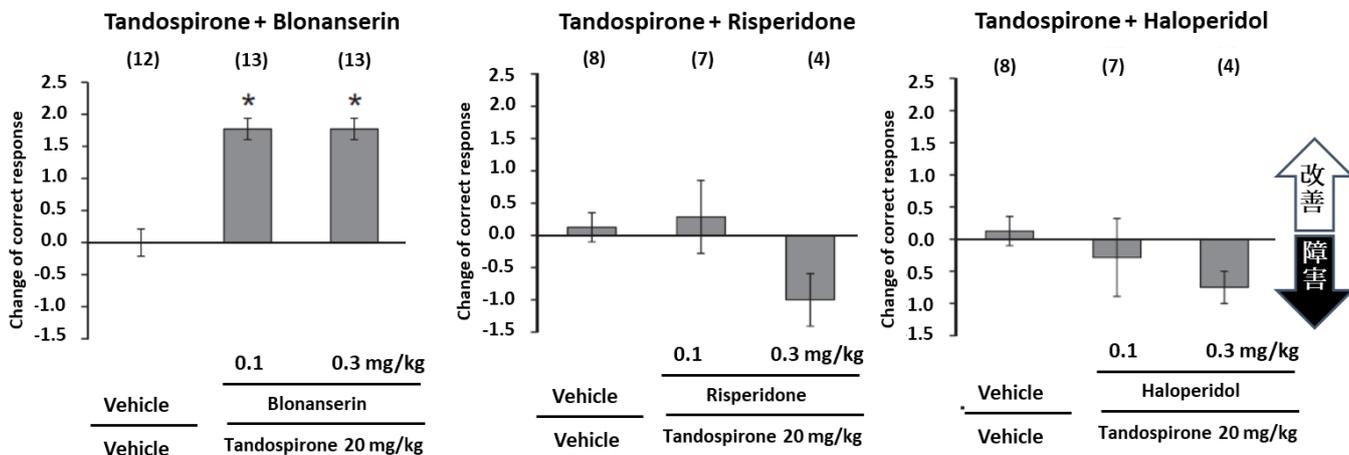


Fig. 3 マーモセット Object retrieval with detour (ORD) 試験

【発表論文】

- Baba S, Enomoto T, Horisawa T, Hashimoto T, Ono M., “Blonanserin extensively occupies rat dopamine D<sub>3</sub> receptors at antipsychotic dose range” *Journal of Pharmacological Sciences*, 127, pp. 326-331, 2015.
- Baba S, Murai T, Nakako T, Enomoto T, Ono M, Shimizu I, Ikeda K., “The serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist tandospirone improves executive function in common marmosets” *Behavioural Brain Research*, 287, pp. 120–126, 2015.

# 学位審査報告書

学位申請者 清水 聡子  
学位論文題目 抗精神病薬ブロナンセリンの薬理学的特性

## 論文審査委員

主査 森田 哲生  
副主査 町支 臣成  
副主査 今 重之

## 論文審査及び試験の結果の要旨

本論文は、本邦において高頻度の罹患率を示す精神疾患である統合失調症に対し、陽性及び陰性症状を改善し、且つ錐体外路系障害の少ない新規非定型抗精神病薬として創製されたブロナンセリンの薬理学的特性として、新たにドパミン受容体サブタイプへの親和性について、従来の抗精神病薬との比較も加味し、さらに認知機能に対する作用についてマーモセット評価系を用いて検討し、解析したものである。

現在、統合失調症の治療にはドパミンやセロトニンなど多種の受容体に拮抗作用する非定型抗精神病薬が広く使用されているが、陰性症状や認知機能障害に効果が低いことや副作用が残存するという問題がある。これらの知見を踏まえて、より明晰な改善を図ることを目的として、大日本住友製薬株式会社は新規抗精神病薬としてブロナンセリンを開発、創薬した。そこで当該学位申請者は、本薬が統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状および認知機能障害に対する有効な薬物と考え、その薬理学的特性について、主に次の2点について明らかにした。

### 1. *In vitro* および *in vivo* でのブロナンセリンのドパミン受容体結合活性

発現クローン化ヒトドパミン D<sub>3</sub> 受容体への結合実験と [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S 結合実験を行った結果、ブロナンセリンは、他の抗精神病薬（他剤）に比し D<sub>3</sub> 受容体に高い親和性を有するアンタゴニストであることを見出した。さらに、陽性症状モデルラットを用い *in vivo* での D<sub>3</sub> 受容体高占拠率を明らかにし、これは他剤にはない特性であった。

### 2. マーモセット認知機能評価系によるブロナンセリンの評価

霊長類認知機能への影響を知る目的で、マーモセット object retrieval with detour (ORD) 試験を行ってブロナンセリンの効果を検討した結果、本剤は、認知機能悪化を誘発せず、また認知機能増強剤併用によっても増強薬の効果を妨げないことを見出した。

以上のように、本論文は、既存の統合失調症治療薬の問題点を克服する新規治療薬の作用メカニズムについて薬理学的に検討した結果を解析しており、新たな治療薬開発に貢献するものであり、かつ今後の研究の発展が十分に期待できる優れた研究成果として高く評価できる。

本学位請求論文は、福山大学薬学研究科指導教員により必要な研究論文指導を受けたうえ提出されたものであり、本学大学院学則並びに本学大学院薬学研究科規則の学位授与規程に従い、審査委員会全員による審査に合格した。また、外国語試験及びその他の所定の審査にも合格したので、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと判定する。

以上