



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	乙 第1851号
学位記番号	論 第 192 号
氏 名	村井 建之
授与年月日	平成 26年 12月 24日
学位論文の題名	新規抗精神病薬ランシドンの認知機能および睡眠脳波への作用に関する非臨床研究
論文審査担当者	主査： 糸 和彦 副査： 今泉 祐治, 服部 光治, 田中 正彦

氏名	むらい たけし 村井 建之
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬論博第 192 号
学位授与の日付	平成 26 年 12 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	新規抗精神病薬ルラシドンの認知機能および睡眠脳波への作用に関する非臨床研究
論文審査委員	(主査) 教授 糸 和彦 (副査) 教授 今泉 祐治 ・ 教授 服部 光治 ・ 准教授 田中 正彦

#### 論文内容の要旨

背景：ルラシドンは 2010 年に FDA に承認された比較的新しい非定型抗精神病薬である。他の非定型抗精神病薬と同様に、ドパミン D2 およびセロトニン 5-HT2A 受容体に対する強い拮抗作用を持つほか、セロトニン 5-HT1A 受容体部分作動性やセロトニン 5-HT7 受容体拮抗性といった独自の受容体親和性プロファイルを示す。また、ドパミン D4 受容体に対して親和性が低いことも他剤と異なる特徴である。統合失調症においては陽性症状に対する有効性は高いものの、認知機能障害に対する満足度は低く、また併発する睡眠障害による QOL の低下も懸念される。

目的：本研究では、非臨床試験からルラシドンの認知機能および睡眠脳波に対する作用を明らかにすることを目的とした。

方法：高次脳機能である認知機能については、ヒトと脳構造や脳機能が近い非ヒト霊長類の一種であるコモンマーモセットを用い、object retrieval with detour task (ORDT)により作用を評価した。また、ラットに慢性電極を留置し、明期（非活動期）の脳波および筋電位を自由行動下で測定することで睡眠ステージに対する作用を検討した。

結果：ORDT においてルラシドンを含むいくつかの抗精神病薬を評価したところ、ルラシドンのみで認知機能の向上が認められた。この作用はドパミン D4 受容体の作動薬併用で増強し、拮抗薬により消失した。また、ルラシドンは持続的で深い睡眠を誘発し、かつ REM 睡眠を抑制した。これらの作用にはセロトニン 5-HT1A や 5-HT2A、5-HT7 受容体の寄与が示唆された。

結論：ルラシドンはその独自の受容体親和性プロファイルから認知機能障害や睡眠障害といった統合失調症患者におけるアンメットニーズを満たし、QOL を改善する治療薬であることが期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、新規抗精神病薬ルラシドンの薬理作用を調べ、抗ドパミン D4 受容体作用が認知機能障害に関与することを初めて発見し、さらに深睡眠増加作用も示した。抗精神病薬の作用・副作用の発現機序を分子レベルで解明した点で、基礎科学的にも臨床医学的にも価値が高い発見であり、審査担当者の合議により、学位論文に値するものと判定した。