

平成 28 年 8 月 9 日

博士論文審査結果報告書

報告番号 _____
学籍番号 1329022011 _____
氏 名 菅原 優翔 _____

論文審査員

主 査 (職名) 染矢 富士子 (教授) 印
副 査 (職名) 柴田 克之 (教授) 印
副 査 (職名) 少作 隆子 (教授) 印

論文題名 Electrophysiological evidence showing muscarinic agonist-antagonist activities of N-desmethylozapine using hippocampal excitatory and inhibitory neurons

【論文内容の要旨】

クロザピン (clozapine) は世界 98 カ国で広く用いられている非定型抗精神病薬である。クロザピン服薬患者では、陽性症状及び陰性症状の改善に加え、認知機能の改善が報告されているが、詳しいメカニズムは不明である。近年、クロザピンの活性代謝物 *N*-desmethylozapine (以下 NDMC) のムスカリン性アセチルコリン受容体 M1 活性化作用が、クロザピンの治療効果の一部に寄与する可能性が示唆された。この可能性を検討するため、本研究ではラットの培養海馬ニューロンを用い、クロザピンおよび NDMC のムスカリン性受容体に対する活性化作用および遮断作用を、ニューロンのタイプ別に詳細に調べ解析した。

最初に興奮性および抑制性ニューロンのムスカリン性受容体サブタイプを調べ、興奮性ニューロンには M1 受容体と M3 受容体の両方が、抑制性ニューロンには M3 受容体が発現していることを確認した。次に活性化作用を調べ、NDMC に M1 活性化作用があることを確かめた。遮断作用に関しては、NDMC とクロザピンに M1 および M3 遮断作用があり、その作用はクロザピンの方が強いことが判明した。また、NDMC とクロザピンが同時に存在する場合には、NDMC の M1 活性化作用がクロザピンの遮断作用により大きく抑制されることが明らかとなった。

以上の結果より、NDMC は、興奮性ニューロンの M1 受容体を活性化させることにより、認知機能の向上に貢献する可能性はあるものの、同時に存在するクロザピンによりその効果が抑制されるため、クロザピンと NDMC の濃度比が重要である可能性が示唆された。

【審査結果の要旨】

クロザピンは既存の薬物治療に抵抗性を示す統合失調症例に高い有用性を示す薬剤であるが、その詳細な作用機序は不明である。本研究は、クロザピンの活性代謝物 NDMC の M1 活性化作用を興奮性ニューロンの生理反応として実証するとともに、クロザピンと NDMC の濃度比の重要性を示唆するものとして臨床的価値は高い。以上、学位請求者は本論文の論文審査及び最終試験の状況に基づき、博士 (保健学) の学位を授与するに値すると評価する。