

錐体外路系運動障害治療におけるセロトニン 5-HT_{1A} 受容体の役割

大野 行弘*, 清水 佐紀, 今木 淳太

Therapeutic Role of 5-HT_{1A} Receptors in Treating Extrapyrimal Motor Disorders

Yukihiro OHNO, Saki SHIMIZU, and Junta IMAKI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan

(Received October 24, 2008; Accepted November 14, 2008)

Serotonergic neurons play an important role in modulating extrapyramidal motor disorders such as Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. Here we reviewed the actions of 5-HT_{1A} agonists in animal models of extrapyramidal symptoms (EPS) and discussed their therapeutic potential in treating EPS. 5-HT_{1A} agonists (e.g., 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tertraline and tandospirone) significantly improved various types of EPS including antipsychotic-induced bradykinesia and catalepsy, and dopaminergic neurotoxin-induced bradykinesia. The antiparkinsonian action of 5-HT_{1A} agonists was blocked by 5-HT_{1A} antagonists (e.g., WAY-100135), but was unaffected by cerebral 5-HT depletion with *p*-chlorophenylalanine (5-HT synthetase inhibitor). Immunohistochemical studies revealed that 5-HT_{1A} agonists preferentially reduced antipsychotic (D₂ antagonism)-induced Fos expression in the striatum and the core part of the accumbens, the areas presumably related to EPS induction. These findings suggest that 5-HT_{1A} agonists stimulate postsynaptic 5-HT_{1A} receptors, which region-specifically counteract the D₂ blocking actions of antipsychotics and alleviate EPS. The 5-HT_{1A} receptors may serve as a favorable therapeutic target for the treatment of drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease.

Key words—5-HT_{1A} receptor; extrapyramidal motor disorders; antipsychotics; Parkinson's disease; Fos expression

1. はじめに

近年、セロトニン神経研究の進展により、精神神経疾患の治療は大きく進歩してきた。主な成果としては、①新たな抗不安薬としての 5-HT_{1A} 受容体作動薬の開発、②非定型抗精神病薬としての 5-HT_{2A} およびドパミン D₂ 受容体複合拮抗薬 (SDA: serotonin-dopamine antagonist) の開発、③うつ病および不安障害治療薬としての選択的セロトニン再取込み阻害薬 (SSRI: selective serotonin

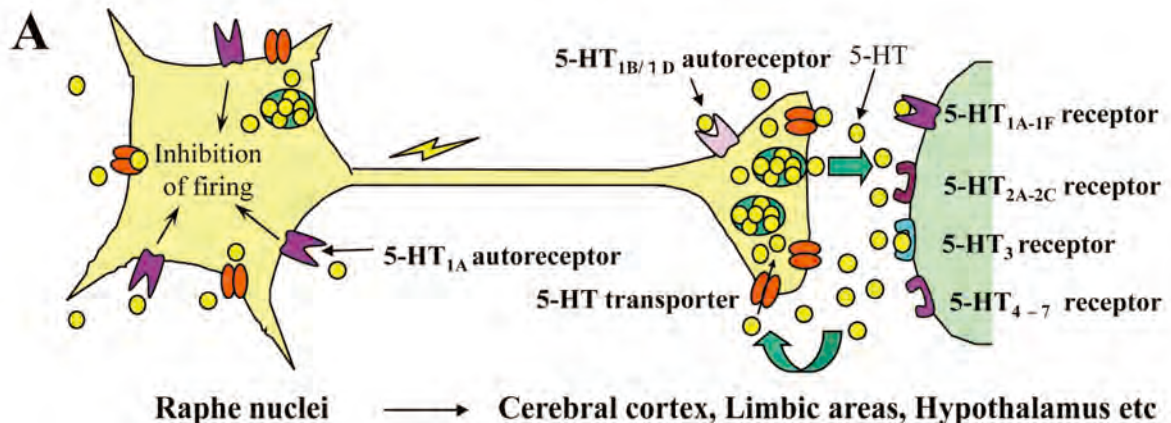
reuptake inhibitor) の開発、④片頭痛治療薬としての 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬の開発などがあげられる。これら新薬を用いた治療によって、これまで臨床において問題となっていた副作用が軽減され、従来の治療薬では効果不十分であった症状が改善されつつある¹⁾。

脳内セロトニン神経は中脳の縫線核に局在しており、その軸索を大脳皮質・大脳辺縁系・大脳基底核・視床下部などの広汎な脳内部位に投射し、ヒトの精神機能および運動機能の調節に重要な役

* 大阪薬科大学 薬品作用解析学研究室, e-mail: yohno@gly.oups.ac.jp

割を果している (Fig. 1A). 一方, セロトニン神経の機能を仲介する 5-HT 受容体には約 15 種のサブタイプが存在する.^{2,3)} これら受容体サブタイプは, その細胞内シグナル伝達系の違いにより 5-HT₁ ~ 5-HT₇ 受容体の 7 種に大別され, さらに 5-HT₁ 受容体は 5-HT_{1A} ~ 5-HT_{1F} 受容体, 5-HT₂ 受容体は 5-HT_{2A} ~ 5-HT_{2C} 受容体に細分される (Fig. 1). このうち 5-HT_{1A} 受容体は, 7 回膜貫通型の G 蛋白共役型受容体であり, G_{i/o} 蛋白と共役してアデニル酸シクラーゼ活性を抑制すること, また内向き整流性カリウムチャンネルを活性化して

神経活動を抑制(過分極)することが知られている.^{2,3)} 5-HT_{1A} 受容体は不安障害やうつ病の治療標的分子として長く研究されてきたが (Fig. 1B), 最近になって, 統合失調症やパーキンソン病の新たな治療ターゲットとしても注目されるようになってきた.^{1,4,5)} 我々はこれまで, 5-HT_{1A} 受容体の錐体外路系運動調節における役割に着目し, 種々の動物モデルを用いて 5-HT_{1A} 作動薬の作用について研究してきた. 本稿では, 当研究室で得られた知見を中心に, 錐体外路障害治療における 5-HT_{1A} 受容体の役割とその作用機構について概説する.



B

5-HT receptors	Type	Signal transduction	Clinical implication
5-HT _{1A-1F}	GPCR	AC activation	Anxiety, Depression, Migraine
5-HT _{2A-2C}	GPCR	Stimulation of PI turnover	Schizophrenia, Depression
5-HT ₃	Ion channel	Depolarization	Emesis
5-HT ₄₋₇	GPCR	AC inhibition	?

GPCR: G-protein coupled receptor, AC: adenylate cyclase, PI: Phosphatidylinositol

Fig. 1 Serotonergic neurons and 5-HT receptor subtypes. A: A diagram of the serotonergic neuron and synaptic transmission. B: Classification of 5-HT receptor subtypes.

2. ドパミン神経系と錐体外路系運動障害

錐体外路系運動機能の調節には、中枢ドパミン神経系が主要な役割を果たしている。中枢ドパミン神経系には主として①黒質－線条体路、②中脳－大脳皮質路、③中脳－大脳辺縁系路、④視床下部－脳下垂体路の4つの投射路が存在する (Fig. 2A)。このうち①黒質－線条体ドパミン神経系が錐体外路系運動（主として不随意運

動) の調節機能を担っている。^{3,6)} この黒質－線条体ドパミン神経が変性・脱落するとパーキンソン病が発症し、無動・筋固縮・振戦・姿勢反射障害などを主症状とする重篤な錐体外路系運動障害が出現する (Fig. 2A)⁶⁾。また、統合失調症の治療に用いられる多くの抗精神病薬によっても、線条体ドパミン D₂ 受容体の遮断に基づく薬剤性パーキンソン症候群が発症する (Fig. 2A)^{6,7)}。

錐体外路系の運動中枢である線条体は、大脳皮

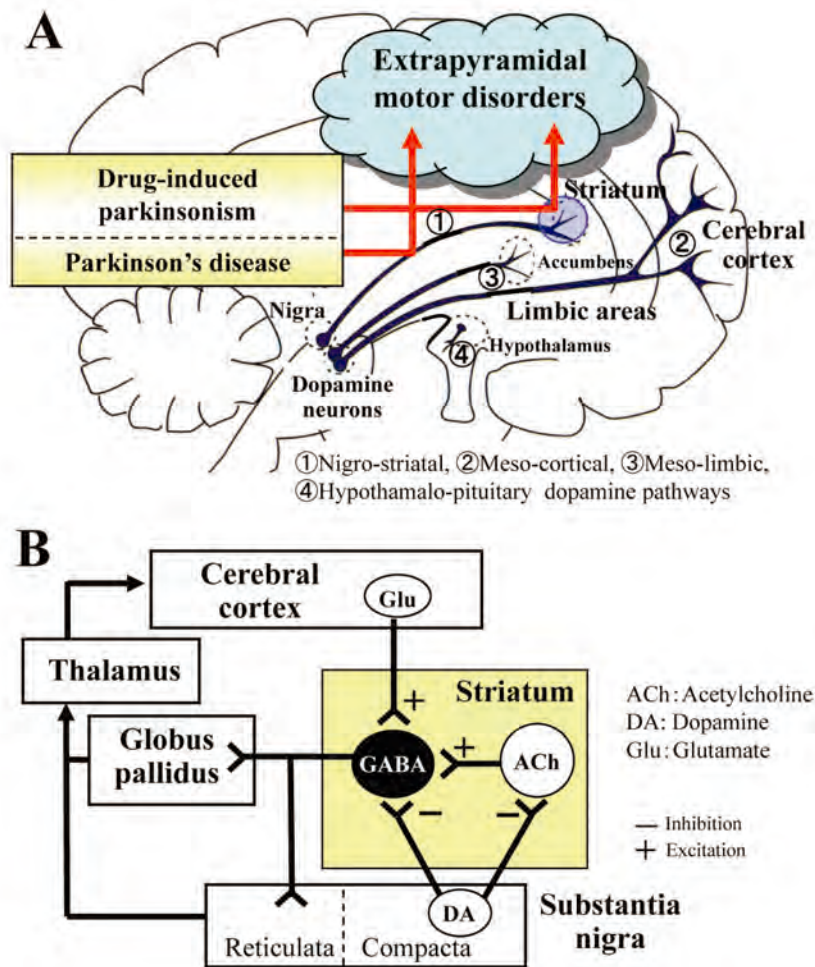


Fig. 2 Brain dopaminergic neurons and regulation of the extrapyramidal motor functions in the basal ganglia. **A:** Main dopaminergic pathways and extrapyramidal disorders (i.e., drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease). **B:** Neuronal network regulating the extrapyramidal motor functions in the basal ganglia.

質からグルタミン酸神経の興奮性入力と、黒質緻密層からドパミン神経の抑制性入力を受けている (Fig. 2B)。また、線条体内には介在ニューロンとして興奮性のアセチルコリン神経が分布しており、線条体から出力される抑制性 GABA 神経はドパミン神経とアセチルコリン神経による相反的な調節を受けている。線条体からの出力は、淡蒼球および視床に伝達され、これは大脳皮質→線条体→視床→大脳皮質の制御ループを形成している (Fig. 2B)。例えばパーキンソン病の場合、黒質ドパミン神経が変性して線条体ドパミン機能が低下すると、相対的にアセチルコリン神経活動が優位になる。同様の現象は抗精神病薬によって線条体 D₂ 受容体が遮断された場合にも起こり、パーキンソン病および薬剤性パーキンソン症候群の治療に抗アセチルコリン薬が広く使用されている。

一方、1990 年以降になってセロトニン神経系の機能研究が進み、特に 5-HT_{2A} 受容体遮断による錐体外路系運動障害の改善効果が注目されてきた^{1,3,7,9)}。これまでに、セロトニン神経がドパミン神経活動を抑制的に制御し、5-HT_{2A} 受容体刺激が、黒質ドパミン神経の発火 (神経活動) を抑制すること、線条体でのドパミン神経終末からのドパミン遊離を抑制することなどが知られている^{7,8)}。しかし、その他の 5-HT 受容体サブタイプの錐体外路系運動機能に及ぼす影響とそのメカニズムについては、未だ不明な点が多い。

3. 5-HT_{1A} 作動薬の錐体外路障害改善作用

これまで 5-HT_{1A} 作動薬が抗精神病薬によるカタレプシー行動を抑制することは多く報告されてきた¹⁰⁻¹²⁾。しかし、その作用機序については一致した見解が得られていなかった。また、これまでの研究で用いられてきたカタレプシー試験は容易な評価法ではあるものの、その反応特異性は乏しく、5-HT_{1A} 作動薬の錐体外路障害に対する効果

についてもさらに確認する必要があった。そこで我々はブラジキネジア (寡動) 評価法であるポールテストなど、複数のモデルを用いて 5-HT_{1A} 作動薬の作用を評価してきた。ポールテストでは、マウスを垂直に立てたポールの先端に上向きに置き、動物が下向きに回転するために要する回転時間 (Tturn) と、床面まで降下するポール降下時間 (Ttotal) を計測する (Fig. 3D)。小川らによって最初に考案された評価系であり、ドパミン神経毒の 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) による黒質ドパミン神経の障害に応じて、マウスのポール降下時間が延長する¹³⁾。その後、多くの抗精神病薬が D₂ 拮抗作用の力価に応じて特異的にブラジキネジアを誘発することが示され¹⁴⁾、錐体外路障害の評価系として現在広く利用されている。

Fig. 3 に、ポールテストにおける haloperidol のブラジキネジア誘発作用と、これに対する抗アセチルコリン薬 (trihexyphenidyl) および 5-HT_{1A} 作動薬の作用を示す¹⁵⁾。マウスに haloperidol を処置すると、Tturn および Ttotal 値は用量依存的に上昇し、明らかなブラジキネジアが観察された。この haloperidol による行動遅延は抗パーキンソン病薬の trihexyphenidyl との併用によって顕著に改善された。一方、選択的な 5-HT_{1A} 作動薬である 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tertraline (8-OH-DPAT) および tandospirone の作用を検討した結果、いずれの化合物も haloperidol のブラジキネジア誘発作用を有意に改善することが示された (Fig. 3)。同様の 5-HT_{1A} 作動薬による改善は haloperidol によるカタレプシー発現においても確認された¹⁶⁾。5-HT_{1A} 作動薬のブラジキネジア改善作用は、trihexyphenidyl の効果に匹敵するものであり、5-HT_{1A} 作動薬が臨床においても薬剤性パーキンソン症候群に有効であることが示唆される。

さらに、ドパミン神経の変性を伴うパーキンソン病モデルにおける 5-HT_{1A} 作動薬の効果を検

討する目的で、選択的なドパミン神経毒である MPTP を用いてマウスにブラジキネジアを誘発させた。MPTP は脳内でモノアミン酸化酵素 B (MAO_B) によって 1-methyl-4-phenylpyridinium

イオン (MPP⁺) に変換され、特異的にドパミン神経に取り込まれた後、ミトコンドリア電子伝達系を阻害して神経毒性を発現する。MPTP (30 mg/kg を 1 日 1 回, 4 日間投与) 処置により運動障

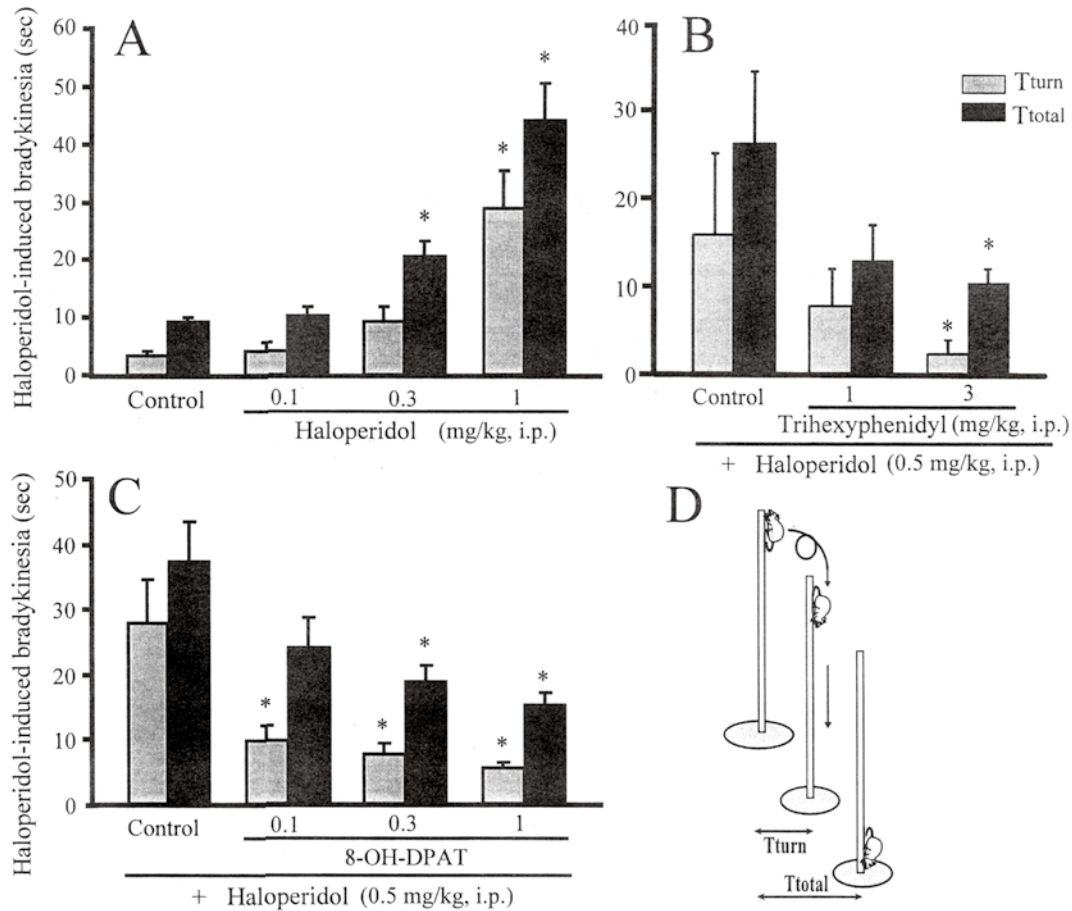


Fig. 3 Effects of the 5-HT_{1A} agonist (i.e., 8-OH-DPAT) and the muscarinic acetylcholine antagonist (i.e., trihexyphenidyl) on haloperidol-induced bradykinesia in mice. **A:** A dose-response of haloperidol-induced bradykinesia. **B and C:** Effects of trihexyphenidyl and 8-OH-DPAT on haloperidol-induced bradykinesia, respectively. **D:** A diagram of the mouse pole-test. *P<0.05, significantly different from respective control value.

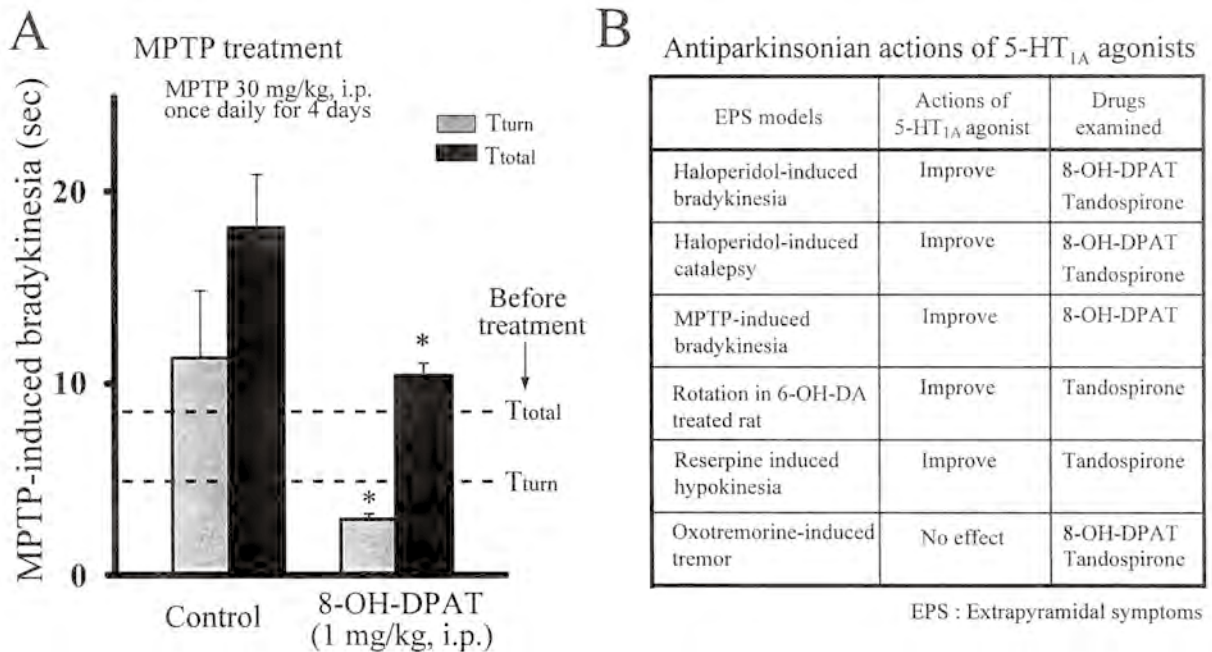


Fig. 4 Antiparkinsonian actions of 5-HT_{1A} agonists (i.e., 8-OH-DPAT and tandospirone) in various animal models of extrapyramidal disorders. **A:** Antibradykinetic actions of 8-OH-DPAT in the dopamine-lesioned mice by MPTP. *P<0.05, significantly different from the control value. **B:** Antiparkinsonian actions of 5-HT_{1A} agonists in various animal models.

害が現れた動物を用いて 5-HT_{1A} 作動薬の作用をポールテストによって検討したところ、5-HT_{1A} 作動薬は MPTP 誘発ブラジキネジアに対しても有意な改善効果を示した (Fig. 4A)。

Fig. 4B に、これまでに検討した各種動物モデルにおける 5-HT_{1A} 作動薬の効果をまとめる^{5,15-17)}。5-HT_{1A} 作動薬は、前述したブラジキネジアおよびカタレプシー発現の他、ドパミン神経毒の 6-hydroxydopamine (6-OH-DA) をドパミン神経路に注入した片側ドパミン破壊モデルや、モノアミン枯渇薬であるレセルピンにより誘発される無動症状に対しても、有意な改善作用を示した。

4. 5-HT_{1A} 作動薬の錐体外路障害改善メカニズム

1) 5-HT_{1A} 拮抗薬の効果

5-HT_{1A} 作動薬の改善作用が、5-HT_{1A} 受容体を介した反応であるかを確かめる目的で、選択的な 5-HT_{1A} 拮抗薬である WAY-100135 の効果を検討した¹⁵⁻¹⁷⁾。WAY-100135 を 5-HT_{1A} 作動薬と併用投与した結果、ポールテストにおいて認められた 5-HT_{1A} 作動薬の改善作用は有意に拮抗された (Fig. 5A)。また、カタレプシー試験においても同様の結果が得られ、5-HT_{1A} 作動薬の抗カタレプシー作用は WAY-100135 によって拮抗された (Fig.

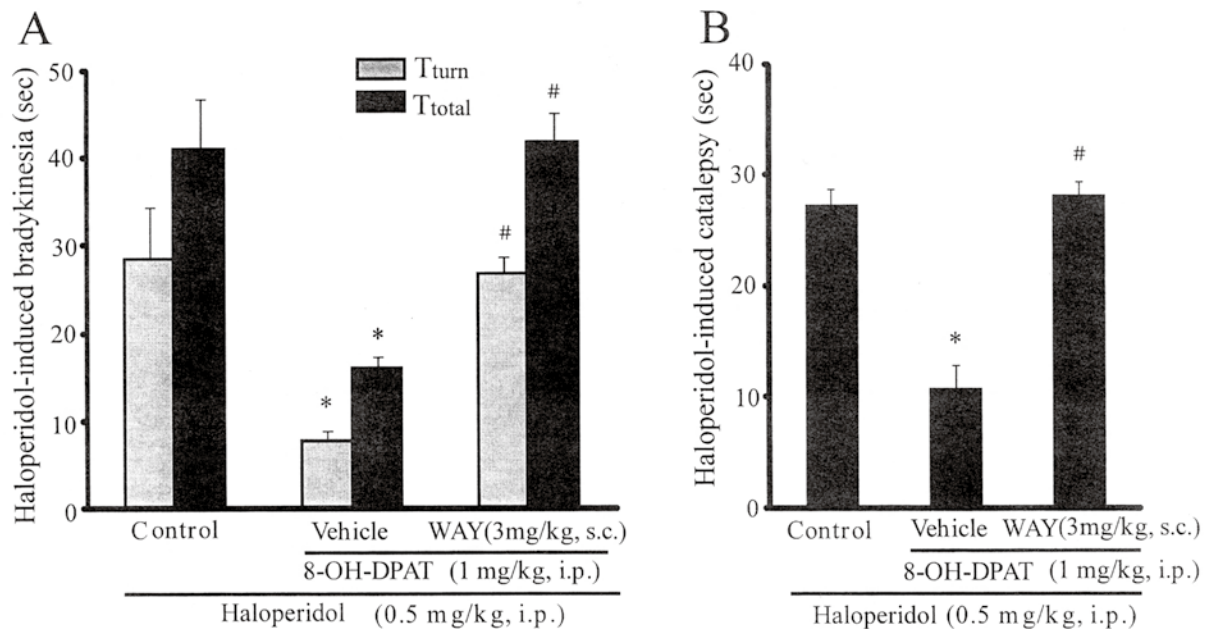


Fig. 5 Reversal of the Antiparkinsonian actions of 5-HT_{1A} agonists by the selective 5-HT_{1A} antagonist WAY-100135 (WAY). **A:** Effects of WAY on haloperidol-induced bradykinesia in the mouse pole-test. **B:** Effects of WAY on haloperidol-induced catalepsy in mice. *P<0.05, significantly different from respective control value. #P<0.05, significantly different from the value with 8-OH-DPAT + haloperidol.

5B). これらの結果から, 5-HT_{1A} 作動薬の錐体外路障害改善作用が 5-HT_{1A} 受容体の活性化を介した反応であることが確認された。

2) *p*-Chlorophenylalanine (PCPA) によるセロトニン神経不活性化の影響

セロトニン神経は縫線核に細胞体を有しており, そこから種々の脳内部位に神経線維を投射している。一方, 5-HT_{1A} 受容体は縫線核のセロトニン神経細胞体上に存在するシナプス前 5-HT_{1A} 自己受容体と, 投射先のシナプス後膜上に存在するシナプス後 5-HT_{1A} 受容体の 2 種が存在する (Fig. 1A)。シナプス前 5-HT_{1A} 自己受容体は, セロトニン神経自身の過剰な発火を抑制する negative feedback 機構の一つとして働き, セロトニン神経

活動を抑制している。そこで, 5-HT_{1A} 作動薬の錐体外路障害改善作用が, シナプス前 5-HT_{1A} 自己受容体もしくはシナプス後 5-HT_{1A} 受容体のどちらを介する反応であるかを明らかにする目的で, 5-HT 合成酵素阻害薬である PCPA による 5-HT 神経の不活性化を試みた。¹⁵⁾

PCPA は 300 mg/kg を動物に 3 日間 3 回腹腔内投与した。Fig. 6A に背側縫線核におけるセロトニン免疫陽性細胞数の変化を示す。PCPA 処置後のマウスでは, 背側縫線核のセロトニンは明らかに減少しており, PCPA 群の 5-HT 免疫陽性細胞数は生理食塩水を投与した対照群の 10% 以下であった。次に, このようなセロトニン枯渇動物を用いてポールテストを行ったが, 対照動物の場合と同様に, haloperidol によるブラジキネジアは 8-OH-

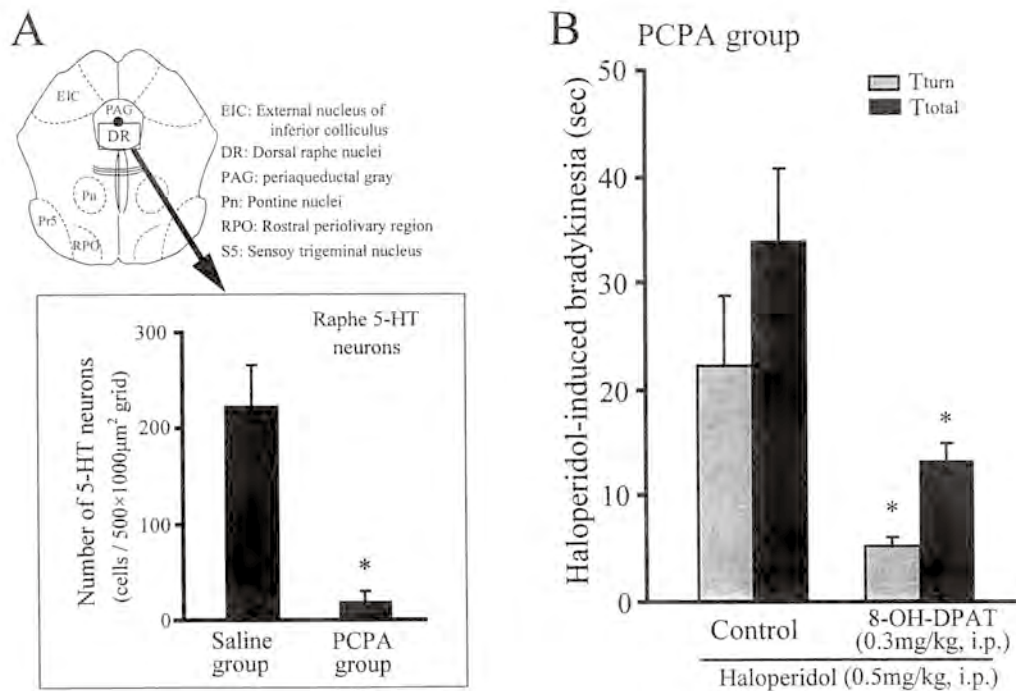


Fig. 6 Effects of cerebral 5-HT depletion by p-chlorophenylalanine (PCPA) on the antibradykinetic actions of 8-OH-DPAT. **A:** Loss of 5-HT-containing neurons in the dorsal raphe nuclei by the PCPA treatment. * $P < 0.05$, significantly different from the saline-treated group. **B:** Effects of 8-OH-DPAT on haloperidol-induced bradykinesia in the PCPA-treated animals. * $P < 0.05$, significantly different from the control value.

DPATによって顕著に改善された (Fig. 6B). このように、5-HT_{1A} 作動薬のブラジキネジア改善作用がセロトニン神経の不活性化により影響を受けなかったことから、これら薬剤は主としてシナプス後5-HT_{1A} 受容体を活性化することにより錐体外路障害を改善するものと考えられる。

3) 脳内 Fos 発現を指標としたドパミン D₂ 遮断応答に対する作用

一般に、最初期遺伝子である c-fos あるいはその遺伝子産物である Fos 蛋白は痛み、ストレス、痙攣、薬物処置など様々な刺激に応じて脳部位特異的に発現する¹⁸⁾。このため、各種生体刺激に対する脳内興奮部位の探索や、薬物の作用部位探索マーカーとして広く評価されている。一方、大脳

基底核のニューロンにおいてはドパミン D₂ 受容体が Fos 発現を常に抑制制御しており、各種の抗精神病薬投与による D₂ 受容体遮断に応じて、大脳皮質、側坐核 (大脳辺縁系の一部)、線条体、外側中隔などでの Fos 蛋白が特異的に発現誘導されることが示されている。¹⁹⁻²²⁾ そこで、① 5-HT_{1A} 作動薬が抗パーキンソン病作用を示す用量で抗精神病薬による D₂ 遮断応答を減弱するか否か、さらに、② その 5-HT_{1A} - D₂ 受容体相互作用が脳内のどこの部位で起こるかを検討する目的で、Fos 免疫組織学的検討を行った (Fig. 7)。¹⁶⁾

Haloperidol は過去の報告¹⁹⁻²²⁾ともよく一致し、側坐核のコア領域とシェル領域、線条体および外側中隔などにおいて Fos 発現を顕著に上昇させた。一方、5-HT_{1A} 作動薬の 8-OH-DPAT は、線条体お

よび側坐核コア領域においてのみ haloperidol による Fos 発現を顕著に軽減し、側坐核のシェル領域、外側中隔などの脳部位では有意な作用を示さなかった (Fig. 7)。一般に、線条体および側坐核コア領域は抗精神病薬による錐体外路障害の発現に関与する副作用部位として知られ、側坐核シェル領域は抗精神病薬の治療効果発現部位であると考えられている。^{19, 21, 23} このため、8-OH-DPAT による 5-HT_{1A} 受容体の刺激が、抗精神病薬の副作用部位選択的に作用し、D₂ 遮断応答を軽減するものと考えられた。さらに、5-HT_{1A} 受容体の活性化は主作

用部位である側坐核シェル領域における Fos 発現には影響しなかったことから、抗精神病薬との併用に際しても、5-HT_{1A} 作動薬は抗精神病薬の治療効果を減弱しないものと考えられる。

4) 小括

5-HT_{1A} 作動薬の錐体外路障害改善作用のメカニズムについてまとめる。これまでの検討で、① 5-HT_{1A} 作動薬の錐体外路障害改善効果が、5-HT 枯渇によるセロトニン神経の不活性化により影響を受けなかったことから、5-HT_{1A} 受容体による

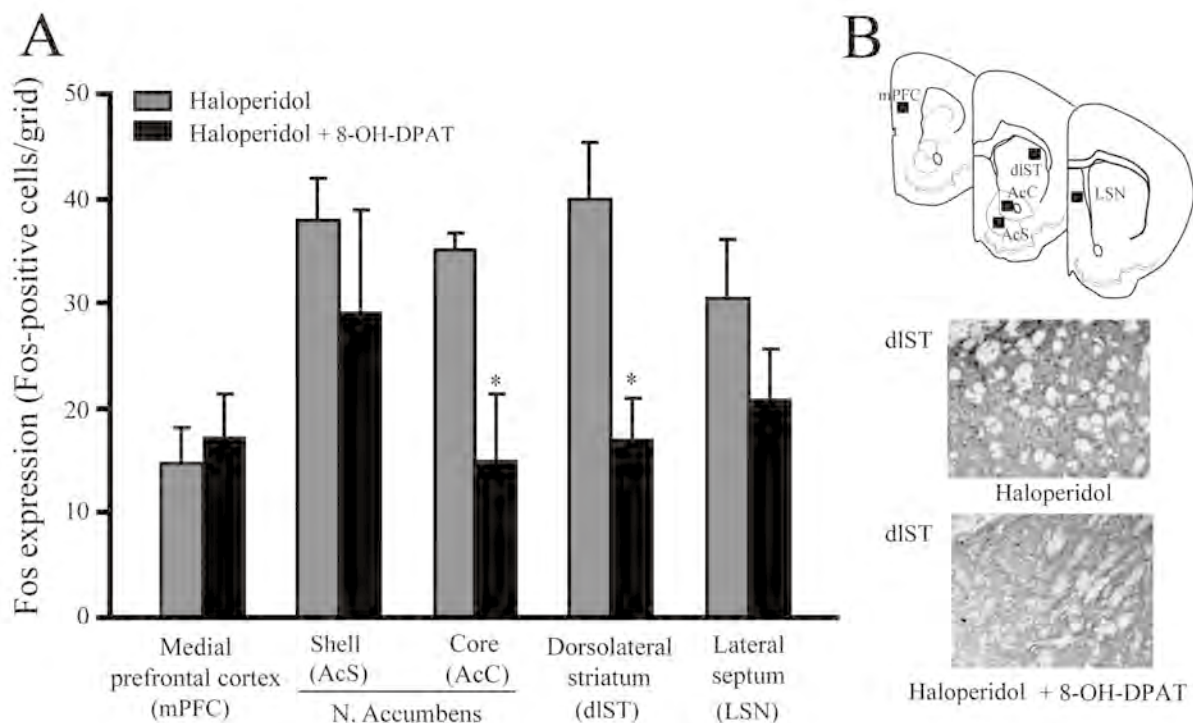


Fig. 7 Effects of the 5-HT_{1A} agonist (i.e., 8-OH-DPAT) on the forebrain Fos expression induced by haloperidol (D₂ receptor antagonist). Right panels show the forebrain areas selected for quantitative analysis of Fos expression and the representative photographs of Fos-positive neurons in the dorsolateral striatum. *P<0.05, significantly different from the value with haloperidol alone.

錐体外路系運動機能の調節は主としてシナプス後 5-HT_{1A} 受容体を介する反応であると考えられた。また、② 5-HT_{1A} 作動薬は、抗精神病薬の副作用部位である線条体および側坐核コア領域において選択的に haloperidol による Fos 発現を減弱した。5-HT_{1A} 受容体の活性化がこれら副作用部位におけるドパミン神経の機能低下を改善することにより、錐体外路障害を改善するものと考えられた (Fig. 8)。さらに、③ 5-HT_{1A} 作動薬は、線条体 D₂ 遮断による薬剤性パーキンソン症候群のみでなく、MPTP や 6-OH-DA 処置によるドパミン神経障害モデルにおいても顕著な改善作用を示した。このことから、5-HT_{1A} 受容体の改善効果は、5-HT_{2A} 受容体の場合と異なり、ドパミン神経の賦活化を介する二次的なものでなく、ドパミン神経投射先での直接作用によるものと推察された (Fig. 8)。

一方、5-HT_{1A} 受容体の刺激が線条体 D₂ 遮断応

答を軽減する細胞レベルでのメカニズムは未だ不明である。一般に、線条体 D₂ 受容体は内因性のドパミンの刺激によって Fos 発現を tonic に抑制していると考えられている。^{19,21,24} D₂ 受容体は G_{i/o} 蛋白に共役する G 蛋白共役型受容体であり、アデニル酸シクラーゼを抑制することにより protein kinase-A (PK-A) 系を介して Fos 発現を抑制する。抗精神病薬はこの D₂ 受容体を介する抑制制御を解除し、Fos 発現を上昇すると考えられており、PK-A をロックアウトした動物では抗精神病薬による線条体 Fos 発現ならびに錐体外路障害の発現は消失する。²⁴ このため、同じく G_{i/o} と共役する GPCR である 5-HT_{1A} 受容体の活性化が、アデニル酸シクラーゼ—PK-A 系を介して抗精神病薬の Fos 発現 (D₂ 遮断応答) を軽減する可能性が考えられる。他方、5-HT_{1A} 作動薬は線条体における大脳皮質由来のグルタミン酸遊離を抑制することが

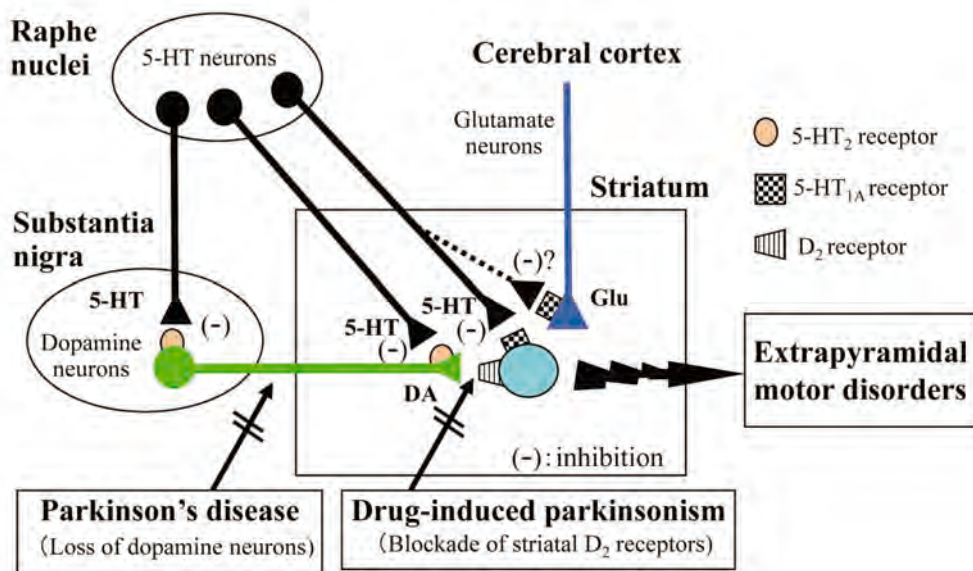


Fig. 8 Schematic diagrams illustrating the serotonergic mechanism in modulating extrapyramidal motor disorders (e.g., Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism).

報告されている。^{25,26)} グルタミン酸神経系の刺激は、NMDA 受容体を介して線条体での Fos 発現ならびに錐体外路障害の発現を促進することが知られており、²²⁾ 5-HT_{1A} 作動薬が線条体でのグルタミン酸遊離抑制を介して抗パーキンソン作用を発現した可能性も考えられる (Fig. 8)。線条体内における 5-HT_{1A} 受容体の作用機構に関しては、今後さらなる検討が必要である。

5. 錐体外路障害治療における 5-HT_{1A} 受容体の役割

以上のごとく、5-HT_{1A} 作動薬は抗精神病薬の投与によって起こる薬剤性パーキンソン症候群およびドパミン神経の変性に伴う錐体外路障害を共に改善した。これらの作用は臨床で使用されている抗アセチルコリン薬 (trihexyphenidyl など) に匹敵する効果であり、5-HT_{1A} 作動薬が抗パーキンソン病薬として有用であることが示唆された。一方、5-HT_{1A} 受容体を介する錐体外路障害の改善機構は、これまでに知られている 5-HT_{2A} 受容体遮断による改善機構とは異なるものであった。すなわち、5-HT_{2A} 受容体は黒質-線条体ドパミン神経上に存在し、その神経発火と神経終末からのドパミン遊離を制御している (Fig. 8)。5-HT_{2A} 拮抗薬はこのドパミン神経の抑制機構を解除することにより錐体外路障害改善作用を示すと考えられている。^{7,8)} このため、ドパミン神経が脱落・変性するようなパーキンソン病の病態では、その効果が減弱する可能性がある。この点、5-HT_{1A} 作動薬はドパミン神経を介さず、投射先で直接改善作用を示すと考えられ、幅広い病態に有効であると期待される。さらに、5-HT_{1A} 受容体と 5-HT_{2A} 受容体の作用メカニズム (作用部位、作用様式) が異なることから、例えば 5-HT_{1A} 作動薬と 5-HT_{2A} 拮抗薬が併用された場合にも、相加的な治療効果が得られるものと期待される。今後、5-HT_{1A} 作動薬と 5-HT_{2A} 拮抗薬の併用療法や、5-HT_{1A} および 5-HT_{2A} 受容

体に対する作用を併せ持つような化合物の設計などが、錐体外路障害治療の新たな治療・創薬アプローチとして有望であろうと思われる。

6. 終わりに

老人人口が急増し、高齢化に直面している現代において、パーキンソン病など神経変性疾患の治療は医療上の大きな課題となっている。5-HT_{1A} 作動薬に関しては、古くから抑うつ、不安症状を改善することが知られてきたが、今回紹介したように、錐体外路障害に対しても新たな有効性が期待される。また、パーキンソン病患者では、錐体外路障害とともに、抑うつ・不安などの精神症状が高頻度にみられることが知られており、⁵⁾ 5-HT_{1A} 作動薬がパーキンソン病の運動障害と精神症状の両者に対して有用である可能性も考えられる。一方、その他の 5-HT 受容体サブタイプの錐体外路系運動調節における役割については、未だ不明な点が多い。最近では抗精神病薬を感情障害治療に用いるケースが非常多くなっており、海外では、うつ病や双極性障害の治療に SDA 系抗精神病薬とセロトニン作用薬 (抗うつ薬など) が広く併用されている。これら薬物間の相互作用や副作用を薬動学的な見地から予測する上においても、錐体外路障害の発現における 5-HT 受容体サブタイプの役割とドパミン-セロトニン神経間の相互作用メカニズムについて、今後さらに検討して行く必要があると思われる。

謝辞 本研究の遂行にあたり、研究助成頂いた (財) 内藤記念科学振興財団に深謝する。

REFERENCES

- 1) Ohno Y., *Brain* 21, 11, 158-164 (2008).
- 2) Gerhardt C.C., van Heerikhuizen H., *Eur. J. Pharmacol.*, 334, 1-23 (1997).

- 3) Alex K.D., Pehek E.A., *Pharmacol. Ther.*, **113**, 296-320 (2007).
- 4) Millan M.J., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **295**, 853-861, (2000)
- 5) Ohno Y., "Mapping the Progress of Alzheimer's and Parkinson's Disease." ed. by Mizuno Y., Fisher A., Hanin I., Kluwer Academic/Plenum Publishers, N.Y., 2002, pp. 423-428.
- 6) Nomoto M., Iwata S., Kaseda S., *Folia Pharmacol. Jpn.*, **117**, 111-122 (2001).
- 7) Ohno Y., Ishida-Tokuda K., Ishibashi T., Sakamoto H., Tagashira R., Horisawa T., Yabuuti K., Matsumoto K., Kawabe A., Nakamura M., *Pol. J. Pharmacol.*, **49**, 213-219, (1997).
- 8) Kapur S., Remington G., *Am. J. Psychiat.*, **153**, 466-476 (1996).
- 9) Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **27**, 1159-1172 (2003).
- 10) Wadenberg M.L., Young K.A., Richter J.T., Hicks P.B., *Neuropharmacology*, **38**, 151-156 (1999).
- 11) Neal-Beliveau B.S., Joyce J.N., Lucki I., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **265**, 207-217 (2003).
- 12) Prinssen E.P., Colpaert F.C., Koek W., *Eur. J. Pharmacol.*, **453**, 217-221 (2002).
- 13) Ogawa N., Mizukawa K., Hirose Y., Kajita S., Watanabe Y., *Eur Neurol* **26** (Suppl. 1), 16-23 (1987).
- 14) Ohno Y., Ishida K., Ikeda K., Ishibashi T., Okada K., Nakamura M., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **49**, 19-23 (1994).
- 15) Ohno Y., Shimizu S., Imaki J., Ishihara S., Sofue N., Sasa M., Kawai Y., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.*, **32**, 1302-1307 (2008)
- 16) Ohno Y., Shimizu S., Imaki J., Ishihara S., Sofue N., Sasa M., Kawai Y., *Neuropharmacology*, **55**, 717-723, (2008).
- 17) Ishibashi T., Ohno Y., *Biog. Amines.*, **18**, 329-338 (2004).
- 18) Morgan J.I., *Trends Neurosci.*, **12**, 459-462 (1989)
- 19) Robertson G.S., Matsumura H., Fibiger H.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **271**, 1058-1066 (1994).
- 20) Ishibashi T., Ikeda K., Ishida K., Yasui J., Tojima R., Nakamura M., Ohno Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **303**, 247-251 (1996).
- 21) Ishibashi T., Tojima R., Nakamura M., Noguchi H., Ohno Y., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **63**, 535-541 (1999).
- 22) Hussain N., Flumerfelt B.A., Rajakumar N., *Neuroscience*, **102**, 391-399 (2001).
- 23) da Cunha I.C., Lopes A.P., Steffens S.M., Ferraz A., Vargas J.C., de Lima T.C., Marino Neto J., Paschoalini M.A., Faria M.S., *Behav. Brain Res.*, **188**, 91-99 (2008).
- 24) Adams M.R., Brandon E.P., Chartoff E.H., Idzerda R.L., Dorsa D. M., McKnight G.S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **94**, 12157-12161 (1997).
- 25) Antonelli T., Fuxe K., Tomasini M.C., Bartoszyk G.D., Seyfried C.A., Tanganelli S., *Synapse*, **58**, 193-99 (2005).
- 26) Mignon L., Wolf W.A., *Neuroreport* **16**, 699-703 (2005).