

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791951

研究課題名(和文) コカインによる高体温に対するリスペリドンの有効性の検討

研究課題名(英文) risperidone suppress cocaine-induced hyperthermia and dopamine level increasing in rat

研究代表者

塩田 勝利 (shioda, katsutoshi)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：40398516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：Cocaineにより高体温を呈して死亡する例が多数報告されているが、その治療法は確立されていない。そこで非定型抗精神病薬であるrisperidoneがcocaineによる高体温を抑制するか検討した。Risperidoneによりcocaineによる高体温は有意に抑制された。この作用はrisperidoneのD1及び5-HT2A受容体拮抗作用によるものと推測された。また脳内微小透析法にてcocaineはDA、NAだけでなく5-HT濃度を上昇させ、risperidoneがDA上昇を抑制した。

これらの結果からrisperidoneはcocaineによる高体温に有効な薬剤であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cocaine, an illegal psychostimulant, is widely used globally. Hyperthermia is closely related to cocaine lethality effect. Cocaine has been reported to induce hyperthermia mainly by causing DA release. We hypothesized that risperidone could suppress cocaine-induced hyperthermia. Cocaine s.c. injection induced hyperthermia in rats, which was significantly suppressed by the injected risperidone. D1 and 5-HT2A receptor antagonists prevent cocaine-induced hyperthermia; thus, risperidone's ability to prevent cocaine-induced hyperthermia might be mainly attributable to its D1 and 5-HT2A receptor antagonism. In the microdialysis study, we found that i.p. cocaine administration increased DA, 5-HT, and NA levels in the anterior hypothalamus, and that risperidone pretreatment significantly suppressed the cocaine-induced increase in DA levels.

Our results indicate that risperidone is a potentially useful drug for treating cocaine-induced acute hyperthermia in humans.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：救急医学

キーワード：コカイン 高体温 非定型抗精神病薬 リスペリドン

1. 研究開始当初の背景

cocaine は欧米で広く使用されている依存性薬物であり、本邦でもその使用が流行の兆しを見せている。cocaine の過剰摂取による死亡例も多数報告されているが、cocaine の死亡例はほぼ例外なく高体温を呈し、高体温が生命予後に深く関わっていると考えられている。そのため cocaine 大量摂取時にはいかに高体温を抑制するかが治療上大変重要である。しかし cocaine の高体温に関して臨床上確立された薬物治療は存在せず、対症療法が実施されるのみである。このため cocaine の高体温に対する薬物治療の確立が切望されている。

2. 研究の目的

申請者は cocaine と同様に脳内 DA, 5-HT 濃度を上昇させる違法薬物である MDMA, METH において DA1 受容体だけでなく 5-HT_{2A} 受容体が高体温に重要な役割を渡していることを明らかにしている。そこですでに臨床で使用されている抗精神病薬であり、DA1 および 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用をもつ risperidone が cocaine の高体温を抑制すると仮説を立てた。そのため今回申請者は risperidone が cocaine による高体温を抑制するか実験を通じて明らかにする。また risperidone が cocaine の高体温を抑制する機序を明らかにするため、脳内微小透析法を用いて cocaine による脳内 monoamine 動態に及ぼす risperidone の影響を明らかにする。これらの実験を通じて cocaine による高体温の機序の解明とその治療法の確立を目指す。

3. 研究の方法

自治医科大学動物実験委員会の承認を得て実験を行った。

実験には Wistar 系雄性ラット(180~250g)を用い、室温 26 度で行った。前投与実験として Cocaine(30mg/kg)腹腔内投与 30 分前に生理食塩水と risperidone を腹腔内投与し、cocaine 投与後 30 分毎に 240 分まで直腸温を測定した。後投与実験として cocaine 投与 15 分後に risperidone を投与し、後投与での効果も検討した。

また risperidone は強力な 5-HT_{2A}, D₂ 受容体拮抗作用だけでなく 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, D₁ 受容体拮抗作用など様々な 5-HT, DA 受容体拮抗作用を有しており、どの受容体拮抗作用が cocaine による高体温を抑制するのか 5-HT, DA の各受容体拮抗薬を用いて検討した。

さらに risperidone の cocaine による高体温に対する作用機序の検討のため体温中枢である視床下部での monoamine (5-HT, DA, NA)濃度の測定を脳内微小透析法 (brain microdialysis 法) を用いて行い、risperidone が cocaine による 5-HT, DA, NA 濃度上昇に影響を与えるか実験を行った。

4. 研究成果

Cocaine (30mg/kg)をラットに投与すると投与後 60 後には 39.5 を超す高体温を呈した。Risperidone (0.5mg/kg 及び 0.25mg/kg)の前投与では有意に cocaine による高体温を抑制した(図1)。

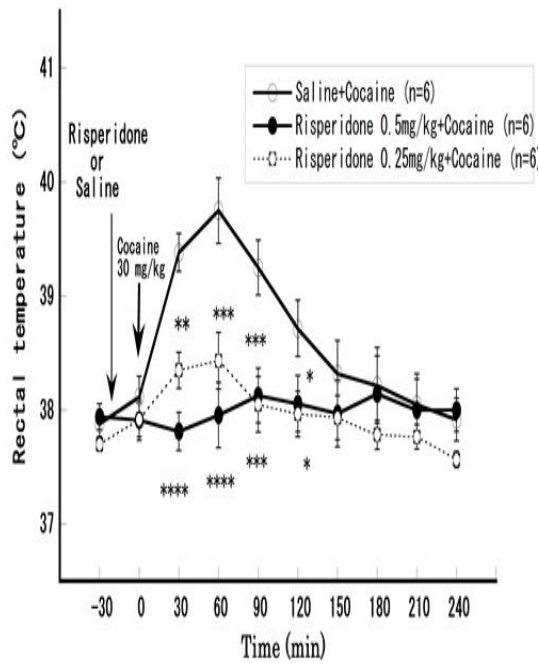


図 1

Risperidone (0.5mg/kg 及び 0.25mg/kg) の後投与でも有意に cocaine による高体温を抑制した (図 2)。

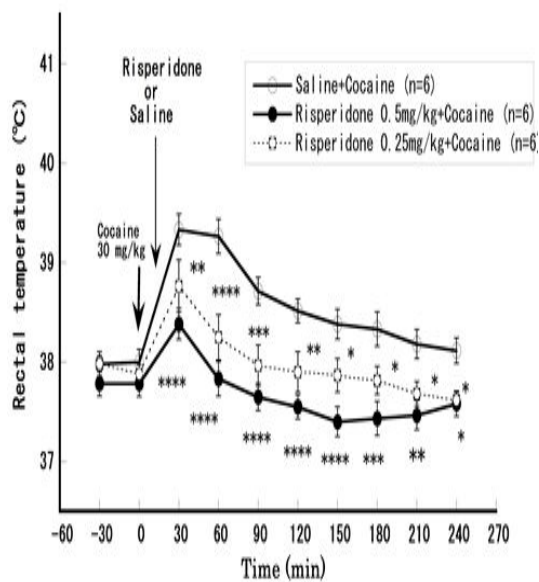


図 2

Risperidone は強力な 5-HT_{2A} 受容体、D₂ 受容体拮抗作用を有する非定型抗精神

病薬である。Risperidone は 5-HT_{2A}、D₂ 受容体拮抗作用だけでなく D₁ 受容体や他の 5-HT 受容体拮抗作用も有する (5-HT_{1A}, $K_i = 490$ nM; 5-HT_{2A}, $K_i = 0.6$ nM; 5-HT_{2B}, $pK_i = 7.67$; 5-HT_{2C}, $pK_i = 8.31$; D₁, $K_i = 75$ nM; D₂, $K_i = 3$ nM) (Bymaster et al., 1996; Wood et al., 2006)。そこで risperidone の cocaine による高体温を抑制する作用機序を明らかにするため、コカインによる高体温を D₁, D₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-2B/2C 各受容体拮抗薬が抑制するか検討した。

D₁, D₂ 受容体拮抗薬である haloperidol (0.5 mg/kg), D₁ 受容体拮抗薬である SCH 23390 (0.5 mg/kg) の投与は cocaine による高体温を抑制した。しかし D₂ 受容体拮抗薬である sulpiride (50 mg/kg) 投与では cocaine のよる高体温を抑制することはできなかった。

5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である ketanserin (5 mg/kg) 及び ritanserin (3 mg/kg) は有意に cocaine による高体温を抑制したが、5-HT_{2B/2C} 受容体拮抗薬である SB 206553 (3.0 mg/kg) や 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬である WAY-100635 (1 mg/kg) の投与では cocaine による高体温を抑制することはできなかった。

この結果から risperidone により cocaine による高体温抑制には D₁ 受容体拮抗作用のみでなく 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用も関与していることが明らかとなった。また cocaine による高体温も MDMA や METH と同様に DA 神経系だけでなく 5-HT 神経系の活性亢進が関与していることが明らかになった。

脳内微小透析法の実験としては直管型透析プローブを、Paxion&Watson(1986) のアトラスに基づいてラットの視床下部 (A: -1.1, V: -9.2, L: -0.9) に埋め込み、24-48 時間後に実験を開始した。リンガ

一液 (1ul/min) でプローブを還流し 30 分毎に、透析液を回収し、直接透析液をエイコム社製の電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に打ち込み、monoamine である DA、NA、5-HT 濃度を測定した。

monoamine の濃度が安定したところを前値とし、cocaine(10mg/kg) をラットに腹腔内投与したところ、DA、NA、5-HT 濃度はそれぞれ前値の約 25 倍、17 倍、6 倍まで上昇し、cocaine は DA だけでなく NA や 5-HT 濃度も上昇させることが明らかになった。Risperidone(0.5mg/kg) を cocaine 投与 30 分前に腹腔内投与したところ DA、NA、5-HT 濃度はそれぞれ前値の約 15 倍、12 倍、6 倍であり DA 濃度上昇は有意に抑制されたが(図 3) NA、5-HT 濃度上昇は抑制されなかった。

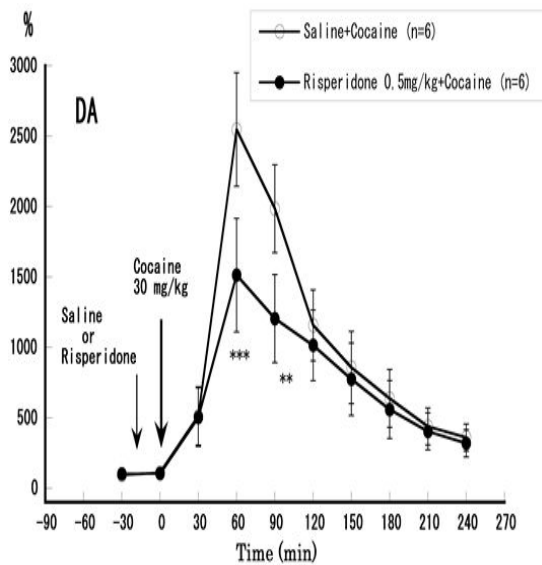


図 3

これらの結果から risperidone は cocaine による細胞間隙 DA 濃度上昇を抑制することが明らかにされ、risperidone の cocaine による高体温抑制効果の一翼を担っていると推測された。また cocaine

による各種作用は主に DA 濃度上昇によるものと考えられており、risperidone は高体温のみならず cocaine の様々な有害作用を抑制する可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計0件)

現在英語雑誌に投稿準備中

[学会発表](計1件)

第 23 回 日本臨床精神薬理学会 / 第 43 回 日本神経精神薬理学会 合同

「非定型抗精神病薬である risperidone は cocaine による高体温を抑制する」

塩田勝利 牧口暁子 西嶋康一 加藤敏

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

塩田勝利(自治医科大学 精神医学講師)

研究者番号：40398516

(2)研究分担者

なし

研究者番号：

(3)連携研究者

なし

研究者番号：