

30【P2】 I -451

統合失調症薬ハロペリドールによる脳内酸化ストレスの発現機構

○大鷹 恵理奈¹, 西垣 なぎさ², 伊藤 晃成¹, 上原 知也¹, 荒野 泰¹, 堀江 利治¹(¹千葉大院薬,²ノバルティス ファーマ)

【目的】統合失調症薬 haloperidol は D₂ レセプター遮断作用をもち臨床で広く用いられるが、錐体外路症状などの副作用を生じることがある。その一因として活性酸素種(ROS)の産生とそれによる酸化ストレスの関与が示唆されているが、その発生源は不明である。我々は haloperidol による脳での ROS 発生源として(1)CYP による haloperidol 代謝(2)モノアミンオキシダーゼ(MAO)によるドパミン代謝亢進(3)ミトコンドリア呼吸鎖阻害を考え、その可能性を検討した。【方法】ラットより肝ミクロゾーム調製後 haloperidol を添加し、極微弱化学発光検出器を用いた化学発光の測定、チオバルビツール酸反応物質(TBARS)の測定及び HPLC を用いた代謝物の定量を行なった。Haloperidol 単独、MAO 阻害薬併用、CYP 阻害薬併用したものを単回腹腔内投与し、全脳及び肝臓ホモジネートを調製した。これらを用い、化学発光、TBARS、抗酸化酵素であるスーパーオキシドジスムターゼ活性、カタラーゼ活性を測定した。肝ミトコンドリア調整後、haloperidol 及び代謝物を添加し化学発光、TBARS を測定した。【結果・考察】In vitro 肝ミクロゾーム系では ROS は検出されなかった。haloperidol 単独、CYP 阻害薬併用投与したラットの脳では上記各指標の値が増加し、MAO 阻害薬併用により抑制された。また肝臓では全ての投与群において各指標の値が増加した。In vitro 肝ミトコンドリア系では haloperidol 添加により各指標の値の増加が見られたが代謝物添加でそれらの変化は認められなかった。以上より、haloperidol による ROS の発生には MAO によるドパミン代謝亢進とミトコンドリア呼吸鎖阻害が関与し、これは代謝物ではなく haloperidol 自身の作用によると考えられた。