

## OS01-3 アリピプラゾールの研究開発—ドパミン受容体アンタゴニストを越えて—

○菊地 哲朗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大塚製薬 Qs' 研

統合失調症における病態発症の原因はいまだ明らかになってはいないが、ドパミン (dopamine: DA) 作動性神経伝達の過剰活動に主な原因があると考えられており (DA 過剰仮説), 過去には DA 受容体アンタゴニスト作用を有する薬剤が数多く開発された。1972年に Arvid Carlsson らは, 中枢の DA 作動性神経のシナプス前部位には DA の合成, 放出及び神経発火を抑制的に調節する DA 自己受容体の存在を提唱した。1970年代後半より, 大塚製薬は, 統合失調症の DA 過剰仮説に則り, 既存の DA 受容体アンタゴニストとは異なる新しいタイプの抗精神病薬として, DA 自己受容体アゴニストの創薬研究に着手した。その後, DA 自己受容体アゴニストの研究をシナプス前部位 DA 自己受容体に対してはアゴニストとして作用し, シナプス後部位ドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対してはアンタゴニストとして作用する新しい化合物の研究へと発展させ, その成果としてドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用を有する新規抗精神病薬アリピプラゾールを見出した。本講演では, アリピプラゾールの研究開発の経緯とドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用を解説し, 既存のドパミン受容体アンタゴニスト系抗精神病薬に対するアリピプラゾールの臨床的有用性の利点を紹介する。