

## GS02-1 チペピジンの抗統合失調症様作用の発見とその作用の薬理的解析

○本多 幾多郎<sup>1</sup>, 三木 理沙<sup>1</sup>, 副田 二三夫<sup>1</sup>, 高濱 和夫<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊本保健科大保健科学

我々は中枢性鎮咳薬のチペピジンが脳ニューロンにおいて、G-タンパク質共役型内向き整流性 K<sup>+</sup> (GIRK) チャネル活性化電流を抑制することを見出し、この薬物が脳内モノアミンレベルの上昇作用に加え、種々の難治性脳疾患モデル動物の症状を鎮咳有効量で改善することを報告した。本研究では、モノアミン神経系の異常により発症すると考えられている統合失調症に関して動物モデルを用いてチペピジンが改善作用を有するか行動薬理的に検討した。また、我々はチペピジンが側坐核ドパミンレベルを上昇させ、この薬物の抗うつ様作用の一部は側坐核へのドパミン D<sub>1</sub> 受容体遮断薬の局所投与により消失する、という知見も得ている。そこで本研究ではさらに、チペピジンの抗統合失調症様作用のメカニズム追及の一環としてドパミン D<sub>1</sub> 受容体の関与を検討した。その結果、ドパミン過剰仮説に基づくメタンフェタミン(0.5 mg/kg, s. c.)投与後の陽性症状様行動、グルタミン酸低下仮説に基づく MK-801 投与後の陰性症状様行動、および認知障害のモデルに対してチペピジンは鎮咳有効量で改善作用をもつことが示された。さらに、チペピジンのもつ統合失調症様認知障害改善作用は、ドパミン D<sub>1</sub> 受容体遮断薬である SCH23390(0.0075mg/kg, s. c.)の前処置により一部抑制された。シンポジウムにおいては、クロザピンとの併用実験の成績もまとめて提示する。