

GS02-4 抗精神病薬ハロペリドールによる心毒性のメカニズム

○篠田 康晴¹, 田頭 秀章¹, 福永 浩司¹

¹東北大院薬

ドパミン D2 受容体遮断薬 haloperidol は、汎用される抗精神病薬の一つであるが、近年不整脈や心停止を誘導することが明らかとなっている。一方でこのような心毒性を引き起こす機構は現在不明である。私達はこれまでに横行大動脈狭窄術 (TAC) を施したマウスにおいて sigma-1 受容体の活性化が、ミトコンドリアにおける Ca^{2+} 動態・ATP 産生の異常を改善し、心機能不全を軽減することを報告した。今回、sigma-1 受容体遮断作用を有する haloperidol が心筋の Ca^{2+} 動態・ATP 産生に与える影響を検討した。新生ラット初代培養心筋細胞にアンギオテンシン II (Ang II) 及び haloperidol を処置し、細胞の形態、 Ca^{2+} 動態、ATP 濃度を測定した。Haloperidol 単独処置は心筋細胞の肥大及びミトコンドリア Ca^{2+} 輸送の異常を誘導した。また haloperidol 処置は、Ang II 誘導性の心筋細胞肥大を増悪するとともに、ATP 産生の著しい低下を引き起こした。一方、TAC 処置マウスにおいても、haloperidol は心臓の ATP 産生を低下させ、心不全病態の進行を促進した。逆に、sigma-1 受容体アゴニスト SA4503 は心肥大の増悪・心機能の低下が改善した。以上の結果から、haloperidol は sigma-1 受容体の不活性化を介してミトコンドリアにおける ATP 産生低下を引き起こすことで心毒性を発揮すると考えられる。