

GS04-3 **Tipepidine** の多彩な薬理作用における中脳辺縁系ドパミンシステムの関与—強迫性障害モデルでの検討—

○河原 遼^{1,2}, 石橋 めぐみ¹, 副田 二三夫¹, 三隅 将吾¹, 高濱 和夫^{1,3}

¹熊本大院環境分子保健学, ²熊本大博士課程教育リーディングプログラム「HIGO」, ³熊本保健科学大保健科学部

我々は、中枢性鎮咳薬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⁺ (GIRK) チャネルを抑制し、様々な難治性脳疾患モデルの症状を鎮咳有効量で顕著に改善することを報告した。さらに、中枢性鎮咳薬 **tipepidine** の難治性うつモデルに対する新規抗うつ様作用が中脳辺縁系ドパミンシステムの活性化を介して発現すること、強迫性障害 (OCD) のモデルと考えられているガラス玉覆い隠し行動 (MBB) に対する **tipepidine** の、既存薬をはるかに凌駕する強力な抑制作用もドパミン受容体の遮断により一部抑制されることなどを報告した。また、臨床においても側坐核 (NAc) の深部脳刺激が OCD 治療に有効なことも示唆されている。以上のことから、我々は、難治性脳疾患の制御に側坐核ドパミン系が重要な役割を演じており、**tipepidine** が数々の難治性脳疾患モデルに対して顕著な改善作用を示すのは、この NAc ドパミン系に対する作用によると想定している。そこで本研究では、ドパミン D₁ および D₂ 受容体遮断薬をマウスの NAc に微量注入し、MBB に対する **tipepidine** の作用を検討した。その結果、選択的ドパミン D₁ 受容体遮断薬である SCH23390 の NAc への微量注入により、**tipepidine** の MBB 抑制作用は、有意に抑制された。一方、raclopride の NAc への微量注入は、**tipepidine** の作用に影響を与えなかった。本結果より、**tipepidine** の MBB 抑制作用は NAc のドパミン D₁ 受容体の活性化を介していることが示唆された。