

## [原著論文]

## モルヒネの副作用対策における新規抗精神病薬アリピプラゾールの有用性

塩川 満<sup>\*1,\*2</sup> 成田 年<sup>\*1</sup> 武井 大輔<sup>\*1</sup> 松島 勇紀<sup>\*1</sup>  
 高木 茂実<sup>\*1</sup> 橋本 敬輔<sup>\*1</sup> 池上 大悟<sup>\*1</sup> 朝戸めぐみ<sup>\*1</sup>  
 平山 重人<sup>\*1</sup> 成田 道子<sup>\*1</sup> 新倉 慶一<sup>\*1</sup> 葛巻 直子<sup>\*1</sup>  
 鈴木 勉<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> 星薬科大学薬品毒性学教室

<sup>\*2</sup> 聖路加国際病院薬剤部

(2008年9月26日受理)

**[要旨]** モルヒネは、緩和医療における疼痛緩和薬物治療の主役を担う薬であるが、副作用として嘔気・嘔吐作用を発現するため、ドパミン受容体拮抗薬が制吐剤として併用されている。しかしながら、こうした薬剤は、慢性投与により錐体外路症状などの副作用を発現する。本研究では、モルヒネの副作用に対する新規抗精神病薬であるアリピプラゾールの有用性について検討を行った。モルヒネ誘発嘔気反応、運動量増加ならびにドパミン遊離作用について検討を行った結果、いずれの作用もアリピプラゾールを併用することにより有意に抑制された。一方、アリピプラゾールの投与によりカタレプシー、糖代謝異常および高プロラクチン血症など、既存の制吐剤である定型および非定型抗精神病薬で懸念されている副作用は認められなかった。こうしたことから、アリピプラゾールは副作用が少ない、オピオイドによる嘔気・嘔吐に対する有用な制吐剤となりうる可能性が示唆された。

キーワード：モルヒネ、アリピプラゾール、副作用、嘔吐、抗精神病薬

## 緒 言

モルヒネを代表とするオピオイド製剤は、緩和医療における薬物治療の主役を担う薬である。一方で、オピオイドの主要な副作用である嘔気・嘔吐や便秘は、鎮痛用量よりも低い用量から発現してくるため<sup>1)</sup>、緩和でオピオイドを処方されるケースでのこうした副作用には、その対策を講じる必要性が生じてくる。

モルヒネによって惹起される嘔気・嘔吐の機序は未だ明確になっていないが、現在までに考えられている機序の一つとして、化学受容器引金帯 (chemoreceptor trigger zone: CTZ) における、モルヒネによるドパミンの遊離を介したドパミン D<sub>2</sub> 受容体の活性化が挙げられる<sup>2-5)</sup>。こうした反応は、嘔吐中枢 (vomiting center: VC) を間接的に興奮させ、嘔気・嘔吐を惹起させるものと考えられる。一方、延髄に位置する孤束核は、迷走神経背側核に投射している抑制性の GABA 神経や興奮性のグルタミン酸神経の起始核としても機能しており、迷走神経背側核におけるドパミンやセロトニンの遊離を調節している。そのため、モルヒネによる直接的あるいは間接的な孤束核-迷走神経背側核経路の活性化もモルヒネによる嘔気・嘔吐に一部関与していると考えられる。事実、われわれは以前の基礎研究

問合先：成田 年，鈴木 勉 〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 星薬科大学薬品毒性学教室

E-mail：narita@hoshi.ac.jp, suzuki@hoshi.ac.jp

により、GABA<sub>B</sub> 受容体作動薬であるバクロフェン (ギャバロン<sup>®</sup>，リオレサル<sup>®</sup>) がモルヒネによる嘔気を抑制することを明らかにしている<sup>1)</sup>。

このように、オピオイドによる嘔気・嘔吐には主としてドパミン神経系が関与していると考えられる。そのため、この対策として、現在、臨床ではプロクロロールペラジン (ノバミン<sup>®</sup>) やハロペリドール (セレネース<sup>®</sup>) などの中枢性ドパミン受容体拮抗薬が中心に処方されている。しかしながら、こうした中枢性ドパミン受容体拮抗薬は、振戦、無動、筋固縮などの錐体外路症状や、アカシジア、ジスキネジアなどの、いわゆる薬物性のパーキンソン症状の副作用を引き起こすことが臨床問題となる<sup>6,7)</sup>。最近では、こうした副作用が少ない非定型抗精神病薬の Serotonin-Dopamine Antagonist (SDA) や Multi Acting Receptor Targeted Antipsychotics (MARTA) などの使用も試みられてきている<sup>8,9)</sup>。SDA であるリスベリドン (リスパダール<sup>®</sup>) はセロトニン 2A (5-HT<sub>2A</sub>) 受容体拮抗作用が優位で、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対する拮抗作用も有する<sup>10)</sup>。錐体外路障害はハロペリドールに比べ軽度ではあるが、モルヒネによる催吐作用に対する制吐薬として使用するには、それを強く推薦できる科学的根拠はあまりない。同じく SDA であるペロスピロン (ルーラン<sup>®</sup>) は、5-HT<sub>2A</sub> 受容体やドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用のほかに、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗作用も比較的強く、従来のドパミン受容体拮抗薬で効果がなかった場合には、有効である可能性が考えら

れる。また、SDA に比べ錐体外路症状がさらに少ない MARTA も、選択肢の一つとして考えられる。オランザピン（ジブレキサ<sup>®</sup>）は、セロトニン受容体やドパミン受容体拮抗作用のほかに、多くの受容体に対する拮抗作用を有する代表的な MARTA である<sup>11)</sup>。こうしたオランザピンの多特性は、従来の制吐剤ではフォローできなかった頑固な嘔気に対しても有用性が期待できる。しかしながら、SDA や MARTA は糖代謝異常や脂質代謝異常を引き起こす可能性が指摘され<sup>12-14)</sup>、糖尿病や高脂血症などの疾患が背景にある患者には心血管性障害のリスクがつきまとう可能性があるため注意が必要である。こうした背景とがん化学療法と並行して行われるであろう今後の緩和医療のあり方を考えた場合、それ自身で副作用がより少ないオピオイド副作用改善薬の探索が急務であるといえる。

近年、新規統合失調症治療薬として、既存の抗精神病薬とは異なる作用機序をもつ、新規のドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分作動薬であるアリピプラゾール（エビリファイ<sup>®</sup>）が次世代の抗精神病薬として注目されている。アリピプラゾールは既存の抗精神病薬とは異なりドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分作動性を有することから、ドパミン作動性神経伝達が過剰な場合には、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の拮抗薬として作用し、またドパミン作動性神経伝達が低下している場合には、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の作動薬として作用するドパミン・システム・スタビライザー（dopamine system stabilizer: DSS）として働く<sup>15)</sup>。そのため、アリピプラゾールは、従来の制吐剤や SDA, MARTA がもつ副作用をほとんど示さない可能性が考えられる。

そこで本研究では、新規のドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分作動薬であるアリピプラゾールに注目し、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用、自発運動促進作用およびドパミン遊離作用といったドパミン関連行動を中心にさまざまなモルヒネの薬理作用に対するアリピプラゾールの影響について、プロクロロールペラジンと比較し、基礎的に詳細に検討した。

また、ドパミン神経系は、パーキンソン病やハンチントン舞蹈病といった種々の神経変性疾患に関与していることが知られている。また、過剰なドパミンは神経毒性を示すことが報告されており、事実、線条体に過剰用量のドパミンを投与することにより、線条体神経の細胞死が引き起こされることが報告されている<sup>16)</sup>。そこで、アリピプラゾールの神経細胞毒性と神経保護作用の有無についてもあわせて検討した。

## 方 法

本研究を遂行するにあたり、科学的にはもとより、動物福祉の観点からも適正な動物実験の実施を促すことを目的として制定された星薬科大学動物実験指針に従い、本学の動物実験委員会で承認を得たうえで、動物に対する倫理面

を十分に考慮し、さらに使用動物数を最小限にするよう努力してすべての実験を行った。

### 1. 使用動物および飼育条件

実験には、体重 20～25 g の ICR 系雄性マウス（東京実験動物(株)、東京）、体重 25～50 g の C57BLKS/J 雄性ならびに雌性マウス（日本チャールス・リバー(株)、神奈川）、体重 200～300 g の Sprague-Dawley 系雄性ラット（東京実験動物(株)、東京）、体重 1～1.5 kg のセーブール系雄性フェレット（Marshall Research Labs., NY, USA）を購入し、予備飼育の後、実験に使用した。動物は恒温恒湿室（23 ± 1℃, 55 ± 5%）において、プラスチック製ケージ内で飼育し、8:00 点燈、20:00 消燈の 12 時間サイクルの明暗条件下で飼育した。なお、摂餌（固形飼料 MF；オリエンタル酵母工業(株)、東京）および飲水（水道水）はともに自由摂取とした。

### 2. 使用薬物

実験には、アリピプラゾール（Toronto Research Chemicals, Inc., Ontario, Canada）、プロクロロールペラジンマレイン酸塩（Sigma-Aldrich Co., MO, USA）、オランザピン（和光純薬工業(株)、大阪）、塩酸モルヒネ（第一三共(株)、東京）、ペントバルビタールナトリウム（東京化成工業(株)、東京）を使用した。フェレットにおける嘔吐反応の測定において、プロクロロールペラジンは 25%ジメチルスルホキシド（DMSO；和光純薬工業(株)、大阪）に溶解させた。それ以外の実験において、アリピプラゾールならびにモルヒネは原末を生理食塩液（大塚製薬(株)、東京）、プロクロロールペラジンは 5% DMSO に溶解させた。薬物の投与容量は末梢投与の場合、マウスの体重 10 g 当たり 0.1 ml、ラットの体重 100 g 当たり 0.1 ml または フェレットの体重 400 g 当たり 0.1 ml とした。

### 3. フェレットにおける嘔吐反応の測定

フェレットをそれぞれの観測用ケージに移し、30 分間新規環境に適応させた。その後、モルヒネまたは生理食塩液を投与する 30 分前にアリピプラゾール（10 mg/kg）またはその溶媒を皮下投与し、モルヒネ（0.1～0.6 mg/kg）皮下投与後 30 分間にわたり連続的に嘔気ならびに嘔吐反応を観察した。同様にモルヒネまたは生理食塩液を投与する 60 分前にプロクロロールペラジン（0.1 または 0.3 mg/kg）またはその溶媒を皮下投与し、モルヒネ（0.6 mg/kg）皮下投与後 30 分間にわたり連続的に嘔気ならびに嘔吐作用を観察した。嘔気は内容物の吐露を伴わない腹部の収縮であり、嘔吐は内容物の吐露を伴う腹部の収縮として、その回数を測定した。

### 4. 自発運動量の測定

自発運動量の測定は、自発運動量測定装置（AMB-M1 型アンビュロメーター；小原医科産業(株)、東京）を使用し、tilting cage 法に従って行った。この方法はマウスを

バケツ型ケージに1匹ずつ入れ、マウスの動きに伴うケージの傾きをマイクロスイッチによりカウントし、これを自発運動量として測定する方法である。この装置にインターフェイスを介してパーソナルコンピュータ (PC-98VM; NEC(株), 東京) を接続し、BASIC-プログラムにより測定値を連続的に入力させた。測定開始の30分前にアリピプラゾール、プロクロルペラジンならびにそれらの溶媒を投与し、その後モルヒネを投与して自発運動量を10分間隔で計180分間にわたり連続的に測定した。それぞれの溶媒を前処置し、モルヒネ (2.5~10 mg/kg, s.c.) を投与した群を対照群とした。アリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) を前処置し、モルヒネ (5~20 mg/kg, s.c.) を投与した群をそれぞれアリピプラゾール群ならびにプロクロルペラジン群とした。

#### 5. マウスにおける鎮痛効果の測定

鎮痛効果は hot-plate 法に従い、hot-plate 式鎮痛効果測定装置 (MK-350B; 室町機械(株), 東京) を用いて測定した。Hot-plate 法は  $55 \pm 0.5^\circ\text{C}$  に設定して痛覚閾値を測定した。Plate の上にマウスを乗せ、マウスが熱刺激により仮性疼痛反応 (四肢の振戦、足の裏をなめる、跳躍など) を示すまでに要した時間、すなわち潜時 (latency) を測定した。また、マウスの組織の損傷を防ぐために測定限界時間 (cut-off time) を30秒と定めた。薬物投与前に潜時を2回測定し、その平均値を basal latency とし、投与後に測定した潜時を test latency とした。さらに、鎮痛効果を以下の式により算出した。 $\% \text{ antinociception} = (\text{test latency} - \text{pre-drug latency}) / (\text{cut-off time} - \text{pre-drug latency}) \times 100$ 。

#### 6. 消化管輸送能の測定

消化管輸送能は、モルヒネ (0.7 mg/kg, s.c.) を投与する30分前にアリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.)、プロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) ならびにそれらの溶媒を投与し、モルヒネ投与20分後に charcoal を経口投与し、その20分後に腸管を摘出し、腸管の長さおよび charcoal の移動距離を測定することによって評価した。さらに、消化管輸送率を以下の式により算出した。 $\% \text{ inhibition of gastrointestinal-transit} = \text{charcoal 移動距離} / \text{腸管の全長} \times 100$ 。

#### 7. マウスにおけるカタレプシーの測定

カタレプシーは horizontal bar 法<sup>17)</sup> に従い測定した。マウスを床から5cmの高さの鉄棒 (夏目製作所(株), 東京) に前足を掴ませ、姿勢を維持していた時間を測定した。薬物を投与前ならびに薬物を投与後15, 30, 45および60分に測定した。さらに姿勢の持続時間を以下の score に変換した (score 1: 15~29秒; score 2: 30~59秒; score 3: 60秒以上)。

#### 8. マウスにおける血清 prolactin の測定

マウスにアリピプラゾール (20または40 mg/kg)、プロクロルペラジン (0.3または1 mg/kg) あるいはその溶媒を1日1回、7日間反復皮下投与した。その最終投与1時間後に、イソフルラン (3%, 吸入) にて麻酔し、下大静脈より血液を採取した。採取した血液を2時間室温で静置した後、 $2,000 \times g$  で20分間  $22^\circ\text{C}$  で遠心し得られた上清を血清サンプルとした。血清 prolactin は mouse prolactin enzyme immunoassay kit (R&D Systems, Inc., USA) を用いて測定した。

#### 9. 血糖値の測定

4時間絶食した C57BLKS/J マウスにアリピプラゾール (20 mg/kg)、プロクロルペラジン (0.3 mg/kg) ならびにオランザピン (1 mg/kg) を皮下投与した。投与してから30分後イソフルラン (3%, 吸入) にて麻酔し、下大静脈より血液を採取した後、血糖値を測定した。

#### 10. 培養細胞を用いた検討

##### 10-1. 大脳皮質由来神経/グリア共培養細胞の培養条件

ICR 系妊娠マウス (東京実験動物(株)) より生まれた生後0~1日齢のマウスから採取した前脳をメスにて細断したものに、0.02% L-cysteine monohydrate (Sigma-Aldrich Co., MO, USA), 0.5% glucose (和光純薬工業(株)) および0.02% bovine serum albumin (Sigma-Aldrich) を含有した phosphate-buffered saline (PBS) にて調製した9 unit/ml papain (Worthington Biochemical, NJ, USA) を処理した。血清処理にて酵素反応を停止させ、遠心分離機にて  $1,000 \times g$  ( $2,400 \text{ rpm}$ ), 10分で得られた沈渣を  $2 \times 10^6$  cells/ml に調整した後、poly-L-lysine (Sigma-Aldrich Co.) をコーティングした8 well chamber (Nalge Nunc International, Inc., PA, USA) に播種したものを大脳皮質由来初代培養神経/グリア共培養細胞とした。大脳皮質由来初代培養神経/グリア共培養細胞は培養後7日目より実験に使用した。細胞は DMEM (Invitrogen™ Life Technologies Co., CA, USA) に10% ウシ胎仔血清 (Invitrogen™ Life Technologies Co.) および0.1% penicillin-streptomycin (Invitrogen™ Life Technologies Co.) を添加した培地 (神経/グリア共培養細胞用基本培地) にて  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  に維持されたインキュベーター内で培養した。

##### 10-2. 培養細胞への薬液処理

大脳皮質由来初代培養神経/グリア共培養細胞に  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $3 \mu\text{M}$ , 和光純薬工業(株)), アリピプラゾール ( $1 \mu\text{M}$ ), プロクロルペラジン ( $1 \mu\text{M}$ ) あるいはこれらを共処置した培地に交換し2時間培養した。また、神経/グリア共培養細胞用基本培地にて同時間培養した細胞を対照群とした。

##### 10-3. 大脳皮質由来神経/グリア共培養細胞の免疫染色

細胞を4% paraformaldehyde/PBS 溶液にて固定し、

0.5% saponin (和光純薬工業(株), 大阪)/blockace (雪印乳業, 北海道) でブロッキング後, 100 倍希釈した cleaved caspase-3 (Cell Signaling Technology, Inc., MA, USA) を 4°C で 48 時間反応させた. 一次抗体を PBS および  $Mg^{2+}$ -BBS にて洗浄後, 10,000 倍に希釈した Alexa<sup>TM</sup> 488 標識抗ウサギ IgG 抗体を室温にて 1 時間反応させた. さらに, 二次抗体を PBS および  $Mg^{2+}$ -BBS にて洗浄後, 細胞をスライドガラス上に貼付させ, 共焦点レーザー顕微鏡 (Radiance 2000, Biorad Laboratories, Inc., CA, USA) にて観察した.

#### 11. ラット *in vivo* マイクロダイアリス法

ペントバルビタールナトリウム (50 mg/kg, i.p.) 全身麻酔下, 脳定位固定装置 (Daivid Kopf, CA, USA) に固定し, 塩酸リドカイン (藤沢薬品工業, 大阪) により頭部に局所麻酔を行い, ステレオ用ガイド (SAG-8 または SAG-9: (株)Eicom, 京都) を用いてガイドカニューレ (SAG-8 または SAG-9: (株)Eicom) の先端を Paxions and Watson<sup>18)</sup> のラット脳アトラス図に基づいて側坐核 (bregma より前方 + 4.0 mm, 右側方 - 0.8 mm および深さ - 6.8 mm および角度 16°) に挿入固定した. その後, ダミーカニューレ (AD-8 または AD-9: (株)Eicom) を挿入してキャップナット (AC-1: (株)Eicom) を締め, 実験を開始するまで 3~5 日間隔離して飼育した.

#### 12. 透析実験

実験開始当日, ジョイント付きテフロンチューブとコイル状テフロンチューブをプローブに接続し, マイクロシリンジ (1002; Hamilton Co.) およびマイクロシリンジポンプ (ESP-32; (株)Eicom) を用いて, 流速 2 ml/min で Ringer 液の灌流を行った. 透析液は, オートインジェクター (EAS-10; (株)Eicom) に 5 分ごとに回収し, 高速液体クロマトグラフ (HPLC) 装置 (HTEC-300; (株)Eicom) にて分離定量を行った. また, 透析実験は, ラットを縦 30 cm, 横 30 cm, 高さ 36 cm のアクリルケージに収容し, 無拘束下で行った.

#### 13. 分離定量

Dopamine は高速液体クロマトグラフ (HPLC) 装置にて, EICOMPAK 高速分析用 ODS カラム (PP-ODS; (株)Eicom) を用いて分離定量を行った. また, 電気化学検出器 (ECD) の電位は 400 mV vs. AgCl, カラム温度は 25°C, 移動相の流速は 550 ml/min とした. 測定時に記録されるピークが dopamine であることを同定し, 遊離する絶対量を定量する目的で, あらかじめそれぞれの濃度を 10 pg/min に調整した標準液を HPLC (HTEC-300) に注入し, 保持時間の確認およびピーク面積の算出を行った. また, 測定時にオートインジェクターに回収された透析液は HTEC-300 システムに自動的に注入および分離定量され, パワークロムにて自動的にピーク面積を算出した.

#### 14. 統計解析

すべての実験における測定値は, 平均値 ± 標準誤差 (mean ± S.E.M.) で表示した. ラット *in vivo* マイクロダイアリス法の結果は二元配置分散分析, また, 嘔気・嘔吐, 自発運動量の測定, 鎮痛効果の測定, 消化管輸送能の測定, カタレプシーの測定, 血清 prolactin および血糖の測定の結果は一元配置分散分析を行った後, Bonferroni/Dunn 検定を用いた.

### 結 果

#### 1. フェレットにおけるモルヒネ誘発嘔気・嘔吐反応に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

フェレットにおけるモルヒネ誘発嘔気・嘔吐反応に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響について検討した. はじめに, フェレットにモルヒネ (0.1 ~ 0.6 mg/kg) を皮下投与したところ, 用量依存的かつ有意な嘔気ならびに嘔吐反応が認められた (retching: vehicle-morphine 0.3 mg/kg,  $45.7 \pm 12.3$ ,  $p < 0.001$ , vs. vehicle-saline; vehicle-morphine 0.6 mg/kg,  $88.2 \pm 6.8$ ,  $p < 0.001$ , vs. vehicle-saline, Fig. 1A, vomiting: vehicle-morphine 0.3 mg/kg,  $2.7 \pm 0.6$ ,  $p < 0.001$ , vs. vehicle-saline; vehicle-morphine 0.6 mg/kg,  $4.1 \pm 1.1$ ,  $p < 0.001$ , vs. vehicle-saline, Fig. 1B). また, モルヒネ投与により誘発される嘔気ならびに嘔吐反応は, アリピプラゾール (10 mg/kg, s.c.) の前処置により有意に抑制された (retching: aripiprazole-morphine 0.3 mg/kg,  $10.4 \pm 5.3$ ,  $p < 0.05$ , vs. vehicle-morphine 0.3 mg/kg; aripiprazole-morphine 0.6 mg/kg,  $18.2 \pm 6.8$ ,  $p < 0.001$ , vs. vehicle-morphine 0.6 mg/kg, Fig. 1A, vomiting: aripiprazole-morphine 0.6 mg/kg,  $0.7 \pm 0.4$ ,  $p < 0.05$ , vs. vehicle-morphine 0.6 mg/kg, Fig. 1B). 同様に, モルヒネ (0.6 mg/kg, s.c.) 投与により誘発される嘔気ならびに嘔吐反応は, プロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) の前処置により有意に抑制された (retching: vehicle-morphine,  $58.2 \pm 6.2$ ,  $p < 0.001$ , vs. vehicle-saline; prochlorperazine 0.3 mg/kg-morphine,  $25.4 \pm 8.4$ ,  $p < 0.05$ , vs. vehicle-morphine, Fig. 1C, vomiting: vehicle-morphine,  $4.6 \pm 1.0$ ,  $p < 0.05$ , vs. vehicle-saline; prochlorperazine 0.3 mg/kg-morphine,  $0.2 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ , vs. vehicle-morphine, Fig. 1D). なお, 溶媒, アリピプラゾールまたはプロクロルペラジンの単独投与ならびにアリピプラゾール前処置 - モルヒネ 0.1 mg/kg 投与は, 嘔気ならびに嘔吐反応を全く惹起しなかった ( $0 \pm 0$ ).

#### 2. モルヒネ誘発自発運動量促進作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

マウスにおけるモルヒネ誘発自発運動量促進作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

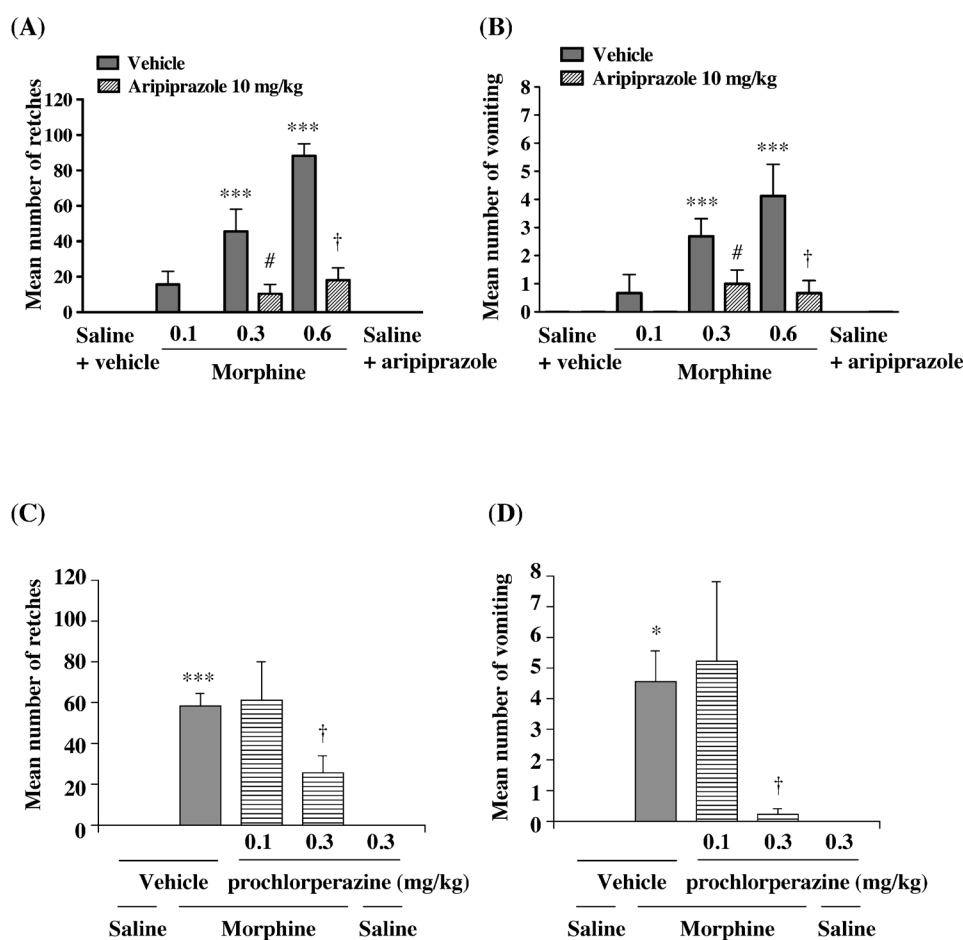


Fig. 1 Effects of pretreatment with aripiprazole or prochlorperazine on s.c. morphine-induced retching or vomiting in ferrets. Groups of ferrets were pretreated with aripiprazole (10 mg/kg, s.c., A and B) or vehicle 30 min and prochlorperazine (0.1 or 0.3 mg/kg, s.c., C and D) or vehicle 60 min prior to morphine (0.1-0.6 mg/kg, s.c.) injection. Animals were observed for 30 min after s.c. injection of morphine. Each column represents the mean number of retching (A and C) or vomiting (B and D) animals with S.E.M. of 3-7 ferrets. \* $p < 0.05$  or \*\*\* $p < 0.001$  vs. vehicle-saline, # $p < 0.05$  vs. vehicle-morphine 0.3 mg/kg, † $p < 0.05$  vs. vehicle-morphine 0.6 mg/kg.

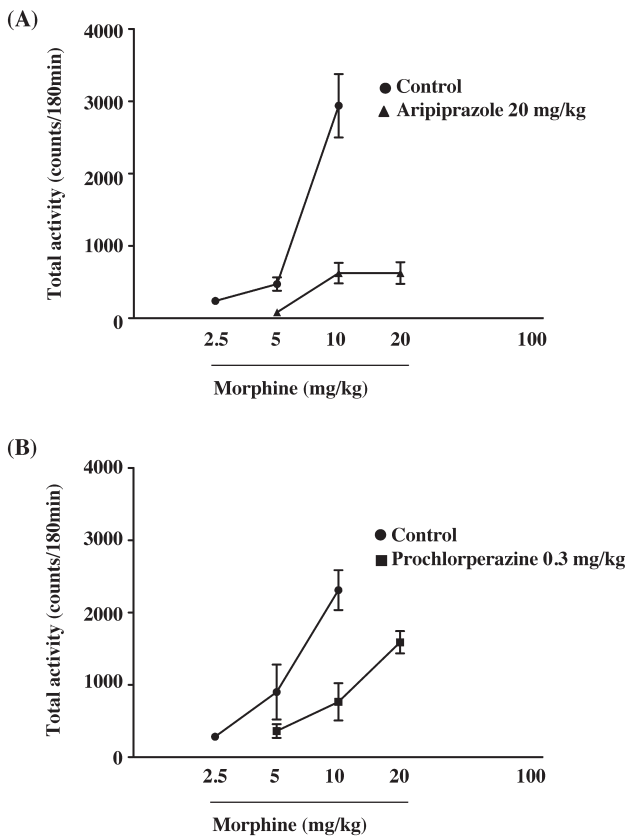
を tilting cage 法に従って検討した。その結果、モルヒネ投与により誘発される用量依存的な自発運動量促進作用は、アリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.) の前処置により著明に抑制され、その最大反応は頭打ちとなった (saline-morphine 2.5 mg/kg, 240 ± 24.7 counts; saline-morphine 5 mg/kg, 473.6 ± 92.8 counts; saline-morphine 10 mg/kg, 2,939.0 ± 438.3 counts; aripiprazole-morphine 5 mg/kg, 83 ± 26.1 counts; aripiprazole-morphine 10 mg/kg, 624.8 ± 142.8 counts; aripiprazole-morphine 10 mg/kg, 625.6 ± 149.8 counts, Fig. 2A)。一方、モルヒネ投与により誘発される自発運動量促進作用はプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) 前処置により著明に抑制され、その用量反応曲線は右へ 2.7 倍シフトした (EC<sub>50</sub>: vehicle-morphine, 5.5 ± 0.8 mg/kg; prochlorperazine-morphine, 14.8 ± 0.9 mg/kg, total activity: vehicle-morphine 2.5 mg/kg, 284.2 ± 35.7 counts; vehicle-morphine 5 mg/kg, 901.2 ± 379.6 counts;

vehicle-morphine 10 mg/kg, 2,311.0 ± 275.5 counts; prochlorperazine-morphine 5 mg/kg, 362.6 ± 95.6 counts, prochlorperazine-morphine 10 mg/kg, 765.9 ± 257.5 counts, prochlorperazine-morphine 10 mg/kg, 1,590.0 ± 153.6 counts, Fig. 2B)。

### 3. ラット側坐核におけるモルヒネ誘発 dopamine 遊離作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

ラット側坐核におけるモルヒネ投与により引き起こされる細胞外 dopamine 遊離作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響について、*in vivo* ダイアリス法に従って検討した。その結果、モルヒネ (10 mg/kg, i.p.) 投与により生じる投与後 120 分をピークとした細胞外 dopamine 濃度の著明な上昇は、アリピプラゾール (20 mg/kg, i.p.) をモルヒネ投与 30 分前に処置することにより有意に抑制された (saline-morphine, 220.6%

± 19.3% ; aripiprazole-morphine, 146.7 ± 22.2%,  $t_{max}$  = 120 min, saline-saline vs. saline-morphine,  $F_{(1, 33)} = 29.90$ ,  $p < 0.05$ ; saline-morphine vs. aripiprazole-morphine,  $F_{(1, 33)} = 10.80$ ,  $p < 0.05$ , Fig. 3A). 一方, モルヒネ投与により生じる細胞外 dopamine 濃度の上昇は, プロクロルペラジン (0.3 mg/kg, i.p.) をモルヒネ投与 30 分前に処置することにより有意に増強され, さらにそのピーク時間は投与後 100 分に移行した (prochlorperazine-morphine, 249.5 ± 13.6%,  $t_{max}$  = 100 min, saline-morphine vs. prochlorperazine-morphine,  $F_{(1, 33)} = 37.09$ ,  $p < 0.01$ , Fig. 3A). また, 生理食塩液-生理食塩液投与群を 100% としたときの 180 分間における dopamine 遊離時間曲線下面積はそれぞれ, 生理食塩液-モルヒネ投与群 154.0 ± 2.1% ( $p < 0.001$  vs. saline-saline), アリピプラゾール-モルヒネ投与群 116.2 ± 10.4% ( $p < 0.01$  vs. saline-morphine), プロクロルペラジン-モルヒネ投与群 185.5 ± 5.0% ( $p < 0.05$  vs. saline-morphine), アリピプラゾール-生理食塩液投与群 83.1 ± 4.2% および プロクロルペラジン-生理食塩液投与群 106.6

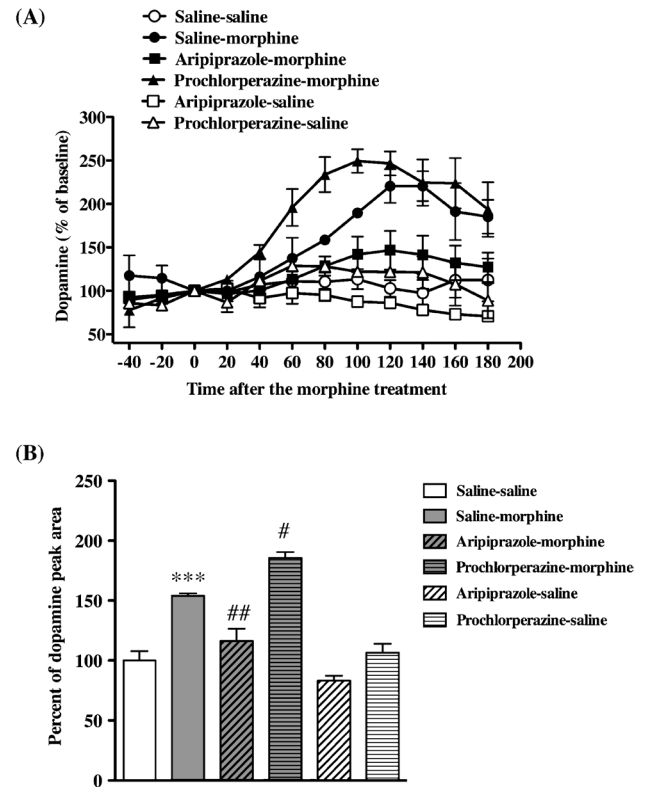


**Fig. 2** Effects of aripiprazole or prochlorperazine on s.c. morphine-induced hyperlocomotion. Groups of mice were pretreated with either aripiprazole (20 mg/kg, s.c.) or saline (A) and prochlorperazine (0.3 mg/kg, s.c.) or vehicle (B) 30 min before morphine (2.5–20 mg/kg) injection. Each column represents the mean total activity for 180 min with S.E.M. of 5–9 mice.

± 7.3%であった (Fig. 3B).

#### 4. アリピプラゾールならびにプロクロルペラジン投与によるカタレプシー発現の検討

マウスにおけるアリピプラゾールならびにプロクロルペラジン投与によるカタレプシー発現の有無を horizontal bar 法により検討した. その結果, プロクロルペラジン (0.1 ~ 1 mg/kg, s.c.) は用量依存的, かつ有意にカタレプシーを発現させた (total catalepsy score: prochlorperazine 0.3 mg/kg, 1.0 ± 0.7; 0.6 mg/kg, 3.1 ± 1.0,  $p < 0.05$  vs. vehicle; prochlorperazine 1 mg/kg, 6.7 ± 0.8,  $p < 0.001$  vs. vehicle, Fig. 4B). 一方, 高用量のアリピプラゾール (3 ~ 40 mg/kg, s.c.) を投与してもカタレプシーは発現しなかった (aripiprazole 3 mg/kg, 0.17 ± 0.14; 10 mg/kg, 0 ± 0; 20 mg/kg, 0.43 ± 0.17; 40 mg/kg, 0 ± 0, Fig. 4A).



**Fig. 3** Effect of aripiprazole or prochlorperazine on the i.p. morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. After baseline fractions were collected, rats were pretreated with either aripiprazole (20 mg/kg, i.p.), prochlorperazine (0.3 mg/kg, i.p.) or saline 30 min before morphine (10 mg/kg) injection at time 0 to evoke the release of dopamine. (A) Data are expressed as percentages of the corresponding baseline levels with S.E.M. for 2–3 rats. Saline-saline vs. saline-morphine,  $F_{(1, 33)} = 29.90$ ,  $p < 0.05$ ; saline-morphine vs. aripiprazole-morphine,  $F_{(1, 33)} = 10.80$ ,  $p < 0.05$ ; saline-morphine vs. prochlorperazine-morphine,  $F_{(1, 33)} = 37.09$ ,  $p < 0.01$ . (B) Data are expressed as a percentage of the area of the under curve to 0–180 min. \*\*\* $p < 0.001$  vs. saline-saline, # $p < 0.05$  or ## $p < 0.01$  vs. saline-morphine.

5. アリピプラゾールまたはプロクロルペラジンによる血清 prolactin 量の変化

アリピプラゾールまたはプロクロルペラジン反復投与による血清 prolactin 量の変化を ELISA により検討した。その結果、プロクロルペラジン (0.3 または 1 mg/kg) を 1 日 1 回、7 日間反復皮下投与したところ、血清 prolactin 量は溶媒投与群と比較して用量依存的かつ有意に増加した (prochlorperazine 0.3 mg/kg, 193.2 ± 24.0%,  $p < 0.05$  vs. vehicle; prochlorperazine 1 mg/kg, 340.6 ± 51.2%,  $p < 0.001$  vs. vehicle, Fig. 5)。一方、同様の投与スケジュールによりアリピプラゾール (20 または 40 mg/kg) を反復皮下投与したが、生理食塩液投与群と比較して血清 prolactin 量に有意な変化は認められなかった (aripiprazole 20 mg/kg, 124.6 ± 1.1%; aripiprazole 40 mg/kg, 107.7 ± 1.5%, Fig. 5)。

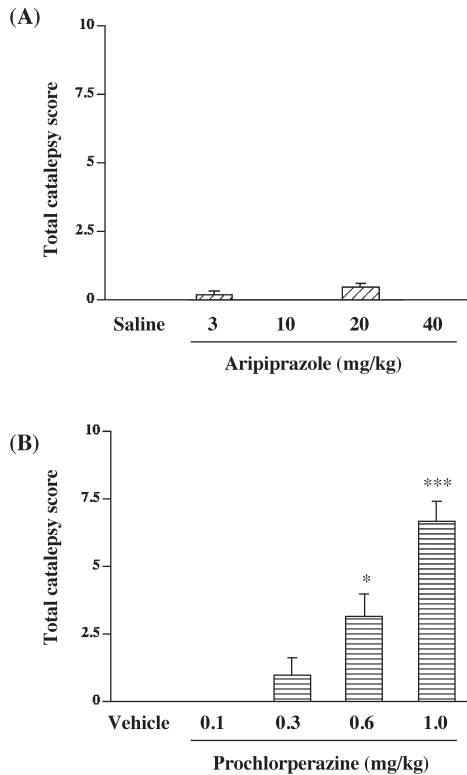


Fig. 4 The catalepsy caused by aripiprazole (A) or prochlorperazine (B) in mice. Total catalepsy values were obtained at 15, 30, 45 and 60 min after s.c. administration of saline or aripiprazole (3–40 mg/kg, s.c.) and vehicle or prochlorperazine (0.1–1 mg/kg, s.c.), respectively. The horizontal bar test was performed by placing the forepaws of the mouse on a 5-cm high bar. The time until the forepaw touched the floor or when the mouse climbed onto the bar was measured up to 60 s. A score was assigned to each animal based on the duration of the cataleptic posture (score 1, between 15 and 29 s; score 2, between 30 and 59 s; score 3, 60 s or more). Each column represents the mean with S.E.M. of 6–9 mice. \* $p < 0.05$  vs. vehicle, \*\*\* $p < 0.001$  vs. vehicle.

6. アリピプラゾールまたはプロクロルペラジンの血糖値に対する影響

マウスにおけるアリピプラゾール、プロクロルペラジンならびにオランザピンの血糖値に対する影響について検討した。その結果、生理食塩液投与群の血糖値と比較して、オランザピン (1 mg/kg) 投与 30 分後において有意な血糖値の上昇が認められた (saline, 115.5 ± 1.5 mg/dl; olanzapine, 216 ± 24 mg/dl,  $p < 0.05$  vs. saline, Fig. 6)。一方、アリピプラゾール (20 mg/kg) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg) を投与しても生理食塩液投与群と比較して血糖値の変化はほとんど認められなかった (aripiprazole, 77 ± 11.0 mg/dl; prochlorperazine, 124 ± 41 mg/dl, Fig. 6)。

7. モルヒネ誘発鎮痛作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

マウスにおけるモルヒネによる鎮痛効果に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響を hot-plate (55°C) 法に従って検討した。モルヒネ (10 mg/kg, s.c.) 投与 30 分後の鎮痛効果に対し、アリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) は 30 分前に処置しても何ら影響を与えなかった (% antinociception: saline- or vehicle-morphine, 57.1 ± 11.2 or 69.0 ± 9.3%; aripiprazole- or prochlorperazine-morphine: 59.9 ± 16.9 or 66.0 ± 9.3%, Fig. 7A, B)。

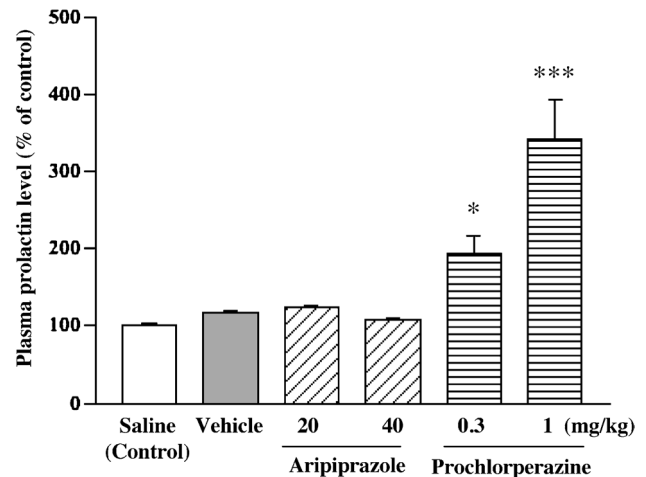
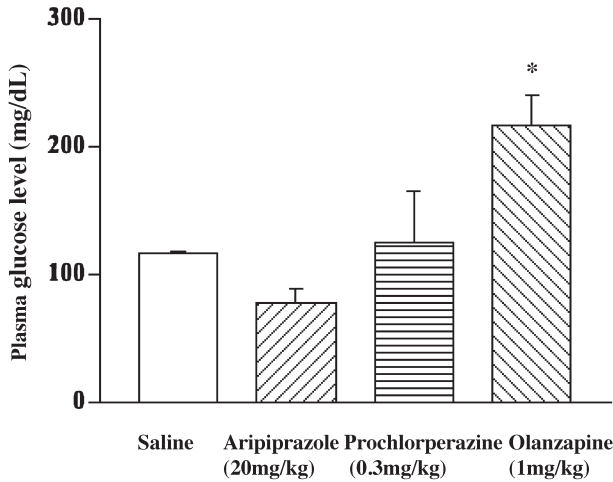
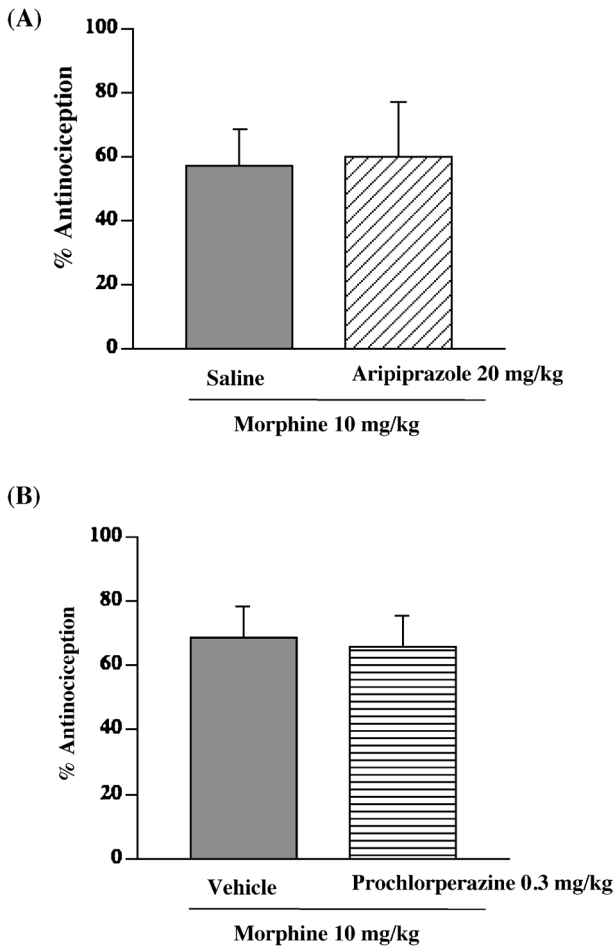


Fig. 5 Plasma prolactin level after chronic treatment with saline or aripiprazole (20–40 mg/kg, s.c.) and vehicle or prochlorperazine (0.3–1 mg/kg, s.c.). The hyperprolactinemia was not observed by treatment with aripiprazole, whereas the prolactin level was significantly increased by prochlorperazine in mice. The values in aripiprazole- or prochlorperazine-treated mice are expressed as a percentage of the changes in saline-treated mice. Each column represents the mean with S.E.M. of 3 mice. \* $p < 0.05$  vs. vehicle. \*\*\* $p < 0.001$  vs. vehicle.



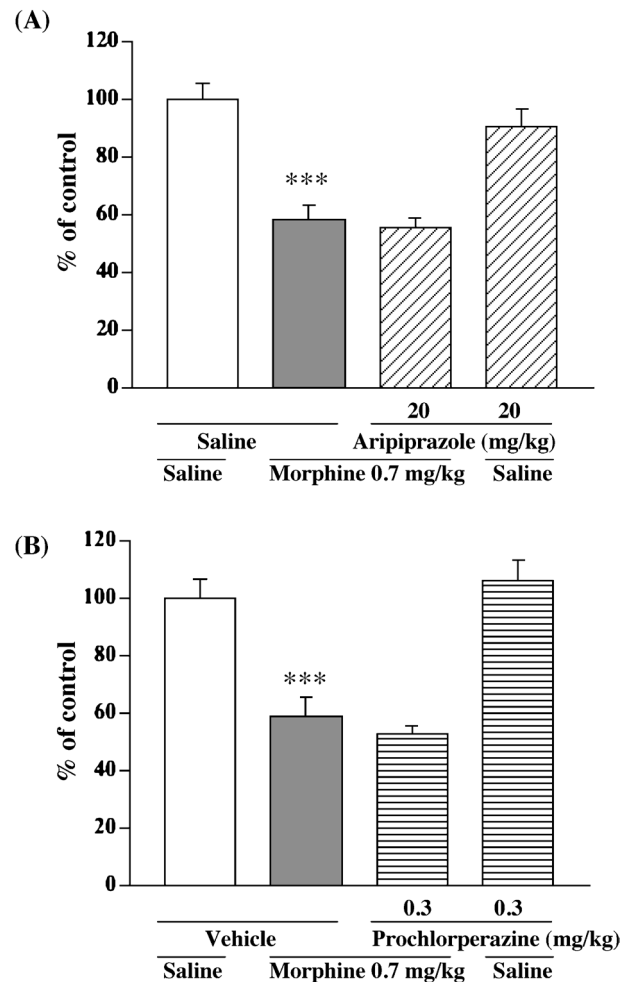
**Fig. 6** Plasma glucose levels after treatment with either saline, aripiprazole (20 mg/kg, s.c.), prochlorperazine (0.3 mg/kg, s.c.) or olanzapine (1 mg/kg, s.c.). Hyperglycemia was not observed by treatment with aripiprazole or prochlorperazine, whereas plasma glucose was significantly increased by olanzapine in mice. Each column represents the mean with S.E.M. of 2-4 mice. \* $p < 0.05$  vs. saline.



**Fig. 7** Effects of aripiprazole (A) or prochlorperazine (B) on s.c. administered morphine-induced antinociception in mice using the hot-plate assay. Antinociception is expressed as % antinociception. Each column represents the mean with S.E.M. of 7-9 mice.

#### 8. モルヒネ誘発消化管輸送抑制作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

マウスにおけるモルヒネ誘発消化管輸送抑制作用に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響について、charcoalの消化管輸送率を指標として検討した。その結果、モルヒネ (0.7 mg/kg, s.c.) によって誘発される消化管輸送抑制作用は、アリピプラゾール (20 mg/kg, s.c.) ならびにプロクロルペラジン (0.3 mg/kg, s.c.) の影響を全く受けなかった (% of control: saline- or vehicle-morphine,  $58.1 \pm 5.2\%$  or  $58.8 \pm 6.8\%$ ,  $p < 0.001$  vs. saline- or vehicle-saline; aripiprazole- or prochlorperazine-morphine,  $55.7 \pm 3.0\%$  or  $52.4 \pm 3.0\%$ , Fig. 8A, B).



**Fig. 8** Effect of pretreatment with aripiprazole (A) or prochlorperazine (B) on the morphine-induced gastrointestinal transit (GIT) inhibition. Each point represents the mean with S.E.M. of 6-8 mice. Charcoal was orally administered 20 min after morphine (0.7 mg/kg, s.c.) injection, respectively. Groups of mice were pretreated with aripiprazole (20 mg/kg, s.c.) or prochlorperazine (0.3 mg/kg, s.c.) at 30 min before administration of morphine. GIT was evaluated at 20 min after oral administration of charcoal. \*\*\* $p < 0.001$  vs. saline or vehicle-saline vs. saline or vehicle-morphine.



9. マウス前脳由来神経/グリア共培養細胞における酸化ストレス誘発神経細胞死に対するアリピプラゾールならびにプロクロルペラジンの影響

アポトーシス関連蛋白質である caspase-3 の活性化型である cleaved caspase-3 に特異的な抗体を用いて H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 μM) 処置による cleaved caspase-3 免疫活性を免疫化学的染色法により検討した。その結果、マウス大脳皮質由来神経/グリア共培養細胞に H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 μM) を処置したところ、著明な cleaved caspase-3 の誘導が認められたが、アリピプラゾールおよびプロクロルペラジン (1 μM) は cleaved caspase-3 を誘導しなかった (Fig. 9A, B, 10A, B)。一方、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 μM) 処置により誘発される cleaved caspase-3 免疫陽性細胞数の増加はアリピプラゾール (1 μM) またはプロクロルペラジン (1 μM) を共処置することにより有意に抑制された (Fig. 9C, D, 10C, D)。

考 察

本研究では、はじめに、フェレットを用いてモルヒネによる嘔気・嘔吐反応に対するプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの作用について検討を行った。その結果、プロクロルペラジンはモルヒネによる嘔気・嘔吐作用を用量依存のかつ有意に抑制した。また、アリピプラゾールもプロクロルペラジン同様、モルヒネによる嘔気・嘔吐作用を用量依存のかつ有意に抑制した。また、モルヒネ誘発抗侵害効果およびモルヒネの消化管輸送能抑制作用に対するアリピプラゾールの影響についても検討を行ったところ、

両作用はアリピプラゾールの併用により影響を受けなかった。これらの結果より、アリピプラゾールはモルヒネの鎮痛効果には影響を与えず、また、モルヒネの便秘作用を悪化させることなくモルヒネによる嘔気・嘔吐の抑制に効果的であることが明らかとなった。

モルヒネは、強力な鎮痛効果をもたらす一方で、非疼痛下で慢性的に使用した場合、多幸感や陶醉感といった精神依存およびせん妄や錯乱などの症状を示すことが知られている。こうしたモルヒネの作用は、モルヒネに「怖い薬」というイメージを与え、臨床におけるモルヒネの使用を躊躇させる要因となっている。モルヒネによる精神依存発現は、主として辺縁系に存在する、抑制性の介在ニューロンである GABA 神経系の抑制を介したドーパミン神経の活性化によるドーパミンの遊離増加に起因する<sup>19-21)</sup>。こうしたことから、モルヒネによるドーパミンの過剰な遊離は临床上大きな問題であると考えられる。そこで、まず、モルヒネによるドーパミン関連行動の一つである自発運動量増加を指標とし、プロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの影響について検討を行った。その結果、プロクロルペラジンを前処置することにより、モルヒネによる自発運動量の増加の用量反応曲線は右に平行移動し、その最大反応には変化がなかった。一方、アリピプラゾールを前処置したところ、モルヒネによる用量反応曲線は右に移動したものの、平行移動は認められず、その最大反応は頭打ちとなった。これらのことから、プロクロルペラジンはモルヒネにより遊離したドーパミンとドーパミン受容体上で競合的に拮抗する

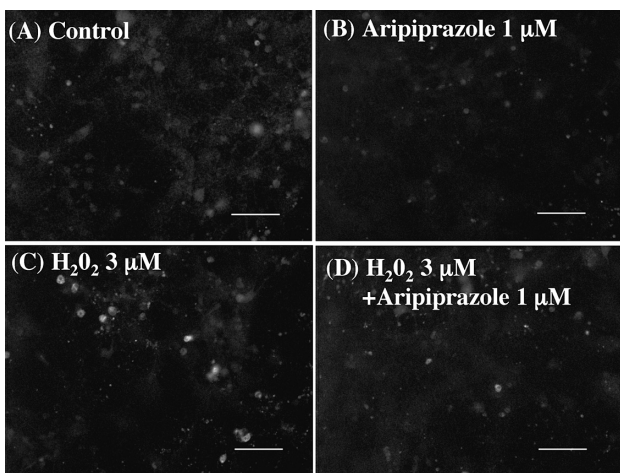


Fig. 9 Effect of aripiprazole on neural survival with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-triggered apoptosis. (B) Aripiprazole at the concentration used in the present study had no effect on the control level of cleaved caspase-3-positive neurons. (C) Treatment with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 μM) for 2 h caused the activation of cleaved caspase-3-positive cells in cortical neuron/glia cocultures as compared to medium alone (A). (D) Aripiprazole produced neuroprotection against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-triggered apoptosis. Scale bars: 50 μM for all panels.

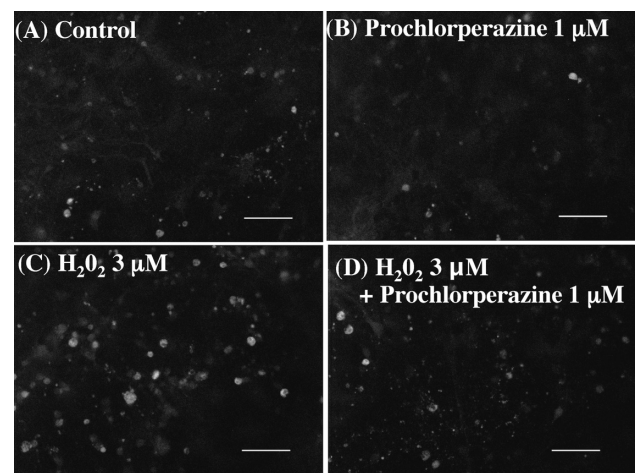


Fig. 10 Effect of prochlorperazine on neural survival with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-triggered apoptosis. (B) Prochlorperazine at the concentration used in the present study had no effect on the control level of cleaved caspase-3-positive neurons. (C) Treatment with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3 μM) for 2 h caused the activation of cleaved caspase-3-positive cells in cortical neuron/glia cocultures as compared to medium alone (A). (D) Prochlorperazine produced neuroprotection against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-triggered apoptosis. Scale bars: 50 μM for all panels.

ことによってモルヒネによるドパミン関連行動を抑制するが、一方で、アリピプラゾールは、遊離ドパミンとのドパミン受容体上での競合的拮抗のみならず、オピオイド受容体を介さずに非競合的にモルヒネによるドパミン遊離作用に拮抗する作用を持ち合わせている可能性が明らかとなった。

そこで次に、*in vivo* マイクロダイアリス法に従って、モルヒネにより引き起こされるドパミン遊離作用に対するプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの影響について直接検討を行った。その結果、プロクロルペラジンを前処置することにより、モルヒネによるドパミン遊離は抑制されず、むしろ有意な増加が認められた。一方、アリピプラゾールを前処置した群では、モルヒネにより引き起こされるドパミン遊離量の増加は対照群と比較し有意に抑制された。シナプス後膜側に存在するドパミン D<sub>2</sub> 受容体は、シナプス間隙に存在するドパミンと結合することで、神経伝達を引き起こす。一方、ドパミン細胞体やシナプス前膜側に存在するドパミン D<sub>2</sub> 受容体は、自己受容体としての機能を有し、その活性化によりドパミン神経の発火を抑制し、終末からのドパミンの遊離を抑制することが報告されている<sup>22)</sup>。本研究で認められた、プロクロルペラジンの前処置によるモルヒネ誘発ドパミン遊離作用の増強は、ドパミン神経上に存在するドパミン D<sub>2</sub> 受容体を遮断することにより、定常状態での自己受容体を介し抑制が解除されたためであると考えられる。一方、アリピプラゾールは、ドパミン神経上に存在するドパミン D<sub>2</sub> 受容体において、部分作動薬として作用することにより、モルヒネによるドパミン神経発火を抑制し、シナプス終末からのドパミンの遊離を抑制した可能性が考えられる。このように、既存のドパミン受容体拮抗薬とは異なる性質をもつアリピプラゾールは、そのドパミン・システム・スタビライザーとしての特徴を生かし、モルヒネによるドパミン神経の発火を直接制御し、正常な活性レベルにまで調節することができる可能性が示唆された。

中枢性ドパミン受容体拮抗薬は、錐体外路症状や薬剤性パーキンソン症状などの副作用を引き起こすことが臨床上問題となる<sup>6,7)</sup>。本研究からも明らかなように、アリピプラゾールはドパミン D<sub>2</sub> 受容体の部分作動薬であり、ドパミンが過剰なときには拮抗作用を示し、ドパミンの不足時には作動薬として働くドパミン・システム・スタビライザーとしてドパミン神経の状態を安定させると考えられる。すなわち、アリピプラゾールは錐体外路症状や薬剤性パーキンソンなど、中枢性ドパミン受容体拮抗薬でみられる副作用を起こしにくいと考えられる。そこで本研究では、次にプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールの錐体外路系への影響について検討した。プロクロルペラジンをマウスに処置したところ、用量依存的に強度のパーキン

ソン様症状であるカタレプシーが引き起こされたが、アリピプラゾールは高用量の処置においてもカタレプシーを誘導しなかった。中枢性ドパミン受容体拮抗薬の代表的な副作用である錐体外路症状は、運動制御系である黒質・線条体経路への抗ドパミン作用により引き起こされる<sup>23)</sup>。アリピプラゾールはドパミン受容体に対して部分作動活性を示すことから、本経路において過度の抗ドパミン作用を示さず、その結果、錐体外路症状を引き起こさなかったものと考えられる。

中枢性ドパミン受容体拮抗薬のもう一つの代表的な副作用は、高プロラクチン血症である。漏斗下垂体神経路である下垂体前葉にはプロラクチンを放出する細胞群があり、プロラクチンは下垂体前葉細胞上のドパミン D<sub>2</sub> 受容体を介して抑制的にドパミンにより制御されている<sup>24)</sup>。中枢性ドパミン受容体拮抗薬は、この下垂体前葉細胞上のドパミン D<sub>2</sub> 受容体を遮断することにより、プロラクチンの産生および分泌を増加させ、高プロラクチン血症を引き起こすものと考えられる。本研究において、プロクロルペラジンあるいはアリピプラゾールをマウスに投与し、血液中のプロラクチン濃度を測定したところ、プロクロルペラジンは投与量に依存した血清中プロラクチン濃度の上昇が認められたが、アリピプラゾールは高用量を投与しても、全く血清中プロラクチン濃度に変化は認められなかった。

先述してきたように、プロクロルペラジンのような中枢性ドパミン受容体拮抗薬は、アカシジア、ジストニア、パーキンソン病様運動障害などの錐体外路症状ならびに高プロラクチン血症などの副作用が問題となる<sup>6,7)</sup>。そのため、1990年代になり、これらの副作用を軽減した非定型抗精神病薬の SDA であるリスペリドンや MARTA であるオランザピンなどが開発された。これらの薬剤の登場により、特に錐体外路症状の改善が認められるようになった。しかしながら一方で、こうした非定型抗精神病薬、特に MARTA は、糖代謝異常や脂質代謝異常を引き起こす可能性が高いため<sup>12)</sup>、糖尿病や高脂血症などの疾患が背景にある患者には心血管性障害のリスクがつきまとう可能性が指摘されている。そこで、アリピプラゾールが糖代謝異常を引き起こすか否かを、プロクロルペラジンあるいはオランザピンと比較検討した。その結果、これら3薬物のうち、対照群と比較して、血糖値の上昇が認められたのは、オランザピンのみであった。

以上、本研究の結果より、アリピプラゾールは、これまでの中枢性ドパミン受容体拮抗薬で問題となっていた錐体外路症状、高プロラクチン血症および非定型抗精神病薬で問題となる糖代謝異常を起こさないことが改めて実証された。

最近の基礎研究で、モルヒネはナチュラルキラー細胞の抑制を示し、免疫応答を阻害する可能性が指摘され、そう

した反応にはドパミン遊離によるドパミン D<sub>1</sub> 受容体刺激が関与していることが明らかになっている<sup>25)</sup>。また、近年、線条体神経細胞にドパミンを処置することにより、ハンチントン病に深く関与する蛋白質と考えられているハンチントンの凝集がみられ、これには、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の活性化が関与していることが報告されている<sup>26)</sup>。このように、過剰なドパミンは神経細胞毒性や免疫異常を示すことから、プロクロルペラジンやアリピプラゾールには、そうした現象を改善する能力がある可能性が想定される。そこで、マウス前脳部神経/グリア共培養細胞において、両薬物の処置による神経細胞死に関連する蛋白質である、caspase-3 の免疫活性の変化について検討を行った。その結果、過酸化水素によって神経細胞上に caspase-3 の誘導、すなわち神経細胞死が認められ、この誘導はプロクロルペラジンおよびアリピプラゾールを併用することにより抑制された。これらのことから、プロクロルペラジンおよびアリピプラゾールは、神経保護作用を有する可能性が示唆された。

以上、本研究の結果より、アリピプラゾールはモルヒネの嘔気・嘔吐に対して有用であり、さらには、これまでモルヒネによる嘔気・嘔吐に使用されてきた定型および非定型抗精神病薬で認められる錐体外路症状、高プロラクチン血症そして糖代謝異常といった副作用を起こさない、制吐薬として有用である可能性が示唆された。今後、アリピプラゾールをオピオイドと併用することにより、患者がオピオイドによる嘔気・嘔吐に悩むことなくオピオイドによる鎮痛効果を得ることができるようになることが期待される。

## 文 献

- 1) Suzuki T, Nurrochmad A, Ozaki M, et al. Effect of a selective GABA (B) receptor agonist baclofen on the mu-opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects. *Neuropharmacology* 2005; 49: 1121-1131.
- 2) Bhargava KP, Dixit KS, and Gupta YK. Enkephalin receptors in the emetic chemoreceptor trigger zone of the dog. *Br. J. Pharmacol.* 1981; 72: 471-475.
- 3) Wamsley JK, Zarbin MA, Young WS, 3rd, et al. Distribution of opiate receptors in the monkey brain: An autoradiographic study. *Neuroscience* 1982; 7: 595-613.
- 4) Flake ZA, Scalley RD, and Bailey AG. Practical selection of antiemetics. *Am. Fam. Physician* 2004; 69: 1169-1174.
- 5) Weihe E, Depboylu C, Schutz B, et al. Three types of tyrosine hydroxylase-positive CNS neurons distinguished by dopa decarboxylase and VMAT2 co-expression. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2006; 26: 659-678.
- 6) Casey DE. *Acute Extrapyrmidal Syndromes*, American Psychiatric Press, Inc., 1995; p. 535-550.
- 7) Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, et al. Review article: Clinical implications of enteric and central D<sub>2</sub> receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 379-390.
- 8) Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2002; 23: 526-532.
- 9) Yomiya K, Matsuo N, and Okuyama S. [Usefulness of perospirone for the prevention of nausea related to opioid administration]. *Gan to Kagaku Ryoho* 2008; 35: 625-628.
- 10) Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: *In vitro* and *in vivo* receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 57-73.
- 11) Bymaster FP, Nelson DL, DeLapp NW, et al. Antagonism by olanzapine of dopamine D<sub>1</sub>, serotonin 2, muscarinic, histamine H<sub>1</sub> and alpha 1-adrenergic receptors *in vitro*. *Schizophr. Res.* 1999; 37: 107-122.
- 12) Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 290-296.
- 13) Mithat B, Alpaslan T, Bulent C, et al. Risperidone-associated transient diabetic ketoacidosis and diabetes mellitus type 1 in a patient treated with valproate and lithium. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 105-106.
- 14) Hamanaka S and Kamijo Y. New-onset diabetic ketoacidosis induced by the addition of perospirone hydrochloride in a patient treated with risperidone. *Intern. Med.* 2007; 46: 199-200.
- 15) Burrell KD, Molski TF, Xu C, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D<sub>2</sub> receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302: 381-389.
- 16) Filloux F and Townsend JJ. Pre- and postsynaptic neurotoxic effects of dopamine demonstrated by intrastriatal injection. *Exp. Neurol.* 1993; 119: 79-88.
- 17) Morelli M and Di Chiara G. Catalepsy induced by SCH 23390 in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1985; 117: 179-185.
- 18) Paxinos G and Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic, New York, 1998.
- 19) Johnson SW and North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J. Neurosci.* 1992; 12: 483-488.
- 20) Bonci A and Williams JT. Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. *J. Neurosci.* 1997; 17: 796-803.
- 21) Narita M, Funada M, and Suzuki T. Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol. Ther.* 2001; 89: 1-15.
- 22) Strange PG. Antipsychotic drug action: Antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008; 29: 314-321.
- 23) Oakley NR, Hayes AG, and Sheehan MJ. Effect of typical and atypical neuroleptics on the behavioural consequences of activation by muscimol of mesolimbic and nigro-striatal dopaminergic pathways in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105: 204-208.
- 24) Ben-Jonathan N. Dopamine: A prolactin-inhibiting hormone. *Endocr. Rev.* 1985; 6: 564-589.
- 25) Saurer TB, Carrigan KA, Ijames SG, et al. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell. *J. Neuroimmunol.* 2006; 173: 3-11.
- 26) Charvin D, Vanhoutte P, Pages C, et al. Unraveling a role for dopamine in Huntington's disease: The dual role of reactive oxygen species and D<sub>2</sub> receptor stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 12218-12223.

## Usefulness of Aripiprazole for Reducing Morphine-Induced Dopamine-Related Side Effects

Mitsuru SHIOKAWA<sup>\*1,\*2</sup>, Minoru NARITA<sup>\*1</sup>, Daisuke TAKEI<sup>\*1</sup>, Yuki MATSUSHIMA<sup>\*1</sup>, Shigemi TAKAGI<sup>\*1</sup>, Keisuke HASHIMOTO<sup>\*1</sup>, Daigo IKEGAMI<sup>\*1</sup>, Megumi ASATO<sup>\*1</sup>, Shigeto HIRAYAMA<sup>\*1</sup>, Michiko NARITA<sup>\*1</sup>, Keiichi NIIKURA<sup>\*1</sup>, Naoko KUZUMAKI<sup>\*1</sup>, and Tsutomu SUZUKI<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Toxicology, Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2-4-41 Ebara, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8501, Japan

<sup>\*2</sup> Department of Pharmacy, St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

**Abstract:** In the management of pain, nausea and vomiting are some of the most distressing adverse effects induced by opioids. Dopamine receptor antagonists are commonly used to counter the adverse effects of opioids. However, most of these agents themselves have side effects, including extrapyramidal symptoms. Here, we investigated the effect of the dopamine system stabilizer aripiprazole on morphine-induced dopamine-related actions in mice. Morphine-induced hyperlocomotion was significantly suppressed by either the dopamine receptor antagonist prochlorperazine or aripiprazole. Catalepsy was observed with a high dose of prochlorperazine, but not with higher doses of aripiprazole. The increased level of dialysate dopamine in the nucleus accumbens stimulated by morphine was significantly decreased by pretreatment with aripiprazole. However, the morphine-induced dopamine elevation was enhanced by pretreatment with prochlorperazine. Dopamine receptor antagonists showed an elevation in serum prolactin levels. Furthermore, an atypical antipsychotic, olanzapine, produced hyperglycemia. However, aripiprazole failed to increase the blood serum levels of prolactin and glucose. In addition, the increase in cleaved caspase 3-like immunoreactivity induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was suppressed by treatment with either the prochlorperazine or aripiprazole in cortical neuron/glia co-cultures. In conclusion, we demonstrated that the morphine-induced emesis, hyperlocomotion and dopamine release were significantly suppressed by pretreatment with aripiprazole, whereas catalepsy, hyperglycemia and elevation of plasma prolactin levels were not produced by aripiprazole itself. We propose here that the combination of aripiprazole with opioids may be useful for the control of pain with decreased sensitivity to morphine-induced dopamine-related side effects.

**Key words:** morphine, aripiprazole, side effects, vomiting, antipsychotics