

S-1

δ オピオイド受容体をターゲットとした新規向精神薬の創薬

齋藤 顕宜、山田 光彦

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部

オピオイド受容体には μ 、 κ 、 δ の3種類のタイプが存在している。現在、モルヒネを代表とするオピオイド μ 受容体作動薬は鎮痛薬として、オピオイド κ 受容体作動薬ナルフラフィン¹は血液透析患者あるいは慢性肝疾患患者における掻痒症の改善薬として利用されている。しかし、医薬品として使用可能なオピオイド δ 受容体 (DOR) 作動薬は未だ開発されていない。DOR作動薬には様々な生理活性が報告されているが、これまでに合成されてきたプロトタイプ化合物の多くが痙攣誘発作用を示したことから、その開発が大きく制限されていたのである。一方我々は、共同研究先の北里大学長瀬ら (現筑波大学) が合成したDOR作動薬KNT-127が痙攣誘発作用を示さないことを見出し、KNT-127をリード化合物とした向精神薬開発を開始した。実際に、KNT-127は、様々な動物モデルにおいて、鎮痛作用、抗うつ様作用、抗不安様作用を示す。興味深いことに、KNT-127は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) よりも早期に抗うつ様作用を示すことが示唆されている。加えて、KNT-127はSSRIやベンゾジアゼピン系抗不安薬の有する有害な副作用を示さない。そのため、KNT-127をリードとしたDOR作動薬の創薬研究は、既存薬と比較してより安全で有効性の高いストレス性精神疾患に対する治療薬開発につながることを期待されている。最近では、DOR作動薬の大うつ病患者に対する臨床試験が実施され、大うつ病患者の不安症状を有意に改善することが報告されるなど、DORの情動制御に関わる概念は実証されつつある。本シンポジウムでは、DORをターゲットとした新規向精神薬の創薬について最近の知見を報告したい。

S-2

食中脂肪酸バランスによる情動制御とその神経メカニズム

山田大輔^{1,2}、関口正幸^{1,2}

¹ 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

² AMED-CREST, 日本医療研究開発機構

【背景】多価不飽和脂肪酸（PUFA）は末梢・中枢機能に様々な影響を及ぼすことが知られており、学術的にも社会的にも大きな注目を集めている。特に情動性についてみると、例えばうつ病や不安症などストレス性精神疾患患者の血中では、健常者に比べてドコサヘキサエン酸などの ω 3 PUFAが少なく、リノール酸などの ω 6 PUFAが多いことが報告されている。またげっ歯類においても、 ω 3 PUFAの欠乏食を与えて飼育するとうつ様行動や不安様行動が増加することや、これらの動物に ω 3 PUFAを補給すると上記の情動行動異常が回復することが知られている。しかしその詳細な作用メカニズムはほとんどわかっていないのが現状である。

【目的】我々はマウスを対象として、餌に含まれる ω 3と ω 6 PUFAの比（3:6）が情動性恐怖記憶に与える影響、そして恐怖記憶を司る脳内神経回路に対する影響を明らかにすることを目的として研究を行った。

【方法】3:6が異なる餌をそれぞれ与えて飼育したマウスで恐怖条件づけ試験を行った。また恐怖神経回路を構成する聴覚野にチャンネルロドプシンを発現させ、投射先である扁桃体外側核で、光刺激により誘発した聴覚野→扁桃体シナプス伝達を記録した。

【結果・考察】高3:6餌（=1.00）群では低3:6餌（=0.14）群に比べて恐怖記憶の程度が有意に低下していた。またこの恐怖記憶の低下はカンナビノイドCB1受容体インバースアゴニスト/アンタゴニスト投与で消失した。この行動変化と平行して、高3:6餌群の扁桃体では記憶の素過程と考えられている興奮性シナプス伝達の長期増強がCB1受容体依存的に減弱していること、同シナプス伝達に対するCB1受容体アゴニストの作用が増強していることが明らかとなった。カンナビノイド系はシナプスの過剰な興奮を抑えるフィードバック抑制機構として働くことが知られていることから、高3:6餌摂取によって扁桃体内CB1受容体活性が高まり、恐怖記憶に関連したシナプス伝達の長期増強を抑制することで恐怖記憶の低下がおこる可能性が考えられた。本研究の結果は、不安症等に対する介入研究においてPUFAを利用する際に有用な理論的背景を提示するものと考えている。

S-3

ストレス適応障害に対する抑肝散の改善効果とそのメカニズム

○宮岸寛子、辻 稔、齋藤淳美、宮川和也、武田弘志

国際医療福祉大学 薬学部 薬理学分野

生体は、外界からのストレス刺激に抵抗し適応するための生理機構（ストレス適応機構）を有しているが、過度なストレス刺激によりこの機構が減弱・破綻すると、ストレス性精神疾患の発症リスクが高まると考えられている。したがって、ストレス適応機構を維持・増強する薬物の探索は、気分障害に代表されるストレス性精神疾患の新たな治療薬開発につながることを期待される。そこで、本シンポジウムでは、過剰なストレス刺激を負荷したストレス非適応モデルマウスの情動異常に対する抑肝散の効果とその作用メカニズムに関する研究成果について紹介する。

我々はこれまでに、マウスに1日1回1時間の拘束ストレス刺激を14日間慢性負荷することで、急性ストレス刺激負荷時に認められる情動行動の低下が減弱するストレス適応モデルマウスを、一方、慢性負荷する拘束ストレス刺激を4時間に延長した場合には、依然情動行動の低下が認められるストレス非適応モデルマウスを作成できることを明らかにしている。そこで、ストレス非適応モデルマウスの作成過程において、連日、抑肝散を拘束ストレス刺激負荷直後に経口投与したところ、情動行動の低下が有意に回復した。また、マウス全脳より海馬及び大脳皮質を分画し、各脳組織中のグルタミン酸トランスポーター（EAAT1～EAAT4）の発現量を検討したところ、ストレス非適応モデルマウスの海馬においてEAAT2の特異的かつ有意な発現量の減少が認められ、この変化も抑肝散の慢性投与により有意に抑制された。

以上より、抑肝散は、ストレスへの適応障害に起因する情動異常を改善する効果を有することが示唆された。また、過剰かつ慢性的なストレス刺激は、海馬においてEAAT2の発現減少にともなうグルタミン酸の過剰状態を引き起こすこと、さらに、抑肝散は、このEAAT2発現量の減少を抑制することにより、グルタミン酸情報伝達の異常を改善する可能性も併せて示唆された。

S-4

グループⅡ代謝型グルタミン酸受容体を標的とした新規抗うつ薬の開発

茶木 茂之

大正製薬(株) 医薬研究本部

現在、うつ病治療の第一選択薬として選択的セロトニン再取り込み阻害薬およびセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬が広く使用されている。しかしながら、既存の治療法においても多くのうつ病患者が治療抵抗性として残されており、従来の治療法とは異なる機序に基づく創薬が求められている。近年、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるketamineが既存の治療法が奏功しない治療抵抗性うつ病患者に対して顕著な抗うつ作用を示し、その効果に即効性が認められていることから、うつ病治療におけるブレイクスルーとして注目されている。一方、ketamineは投与初期に精神症状・解離症状を引き起こし、また、長期投与における依存形成および神経細胞障害の懸念がある。そこで、ketamineの抗うつ作用の神経化学的機序を解明することにより、新しい抗うつ薬の創製に繋げようとする研究が活発に実施されている。我々は、グルタミン酸神経系の中で、グループⅡ代謝型グルタミン酸 (mGlu) 受容体拮抗薬にターゲットをあてた創薬を行っている。選択的グループⅡmGlu受容体拮抗薬はうつ病の種々動物モデルにおいて抗うつ作用を示し、既存の抗うつ薬が奏功しない動物モデルにおいても、ketamineと同様に抗うつ作用を示すことを見出している。また、その作用に即効性のあることが示されている。さらに、グループⅡmGlu受容体拮抗薬はketamineと同様の神経化学的機序を介して抗うつ作用を発現する可能性が示唆されている。即ち、グループⅡmGlu受容体拮抗薬はketamineと同様に、AMPA受容体刺激を介したBDNF-mTORシグナルを活性化することにより抗うつ作用を示す可能性が示唆されている。さらに、前頭前皮質におけるAMPA受容体活性化を介して、背側縫線核のセロトニン神経を活性化する経路の関与も示唆されている。本シンポジウムでは、グループⅡmGlu受容体拮抗薬の新規抗うつ薬としての可能性を、ketamineとの作用および作用機序の類似性から考察する。