

論文の内容の要旨

論文題目 新規抗うつ薬 YM992 に関する神経化学的研究

氏名 畠中健一

うつ病は現代社会において頻度の高い精神疾患であり、米国での調査では有病率が人口の約10%であることが報告されている。うつ病の本態は不明であるが、脳内のセロトニン(5-HT)およびノルエピネフリン神経系の活性低下が病態に深く関与していることが示唆されている。抗うつ薬としては従来、三環系抗うつ薬が第一選択薬として使用されてきたが、口渇、立ちくらみ、眠気、心毒性などの副作用が強い。そこで、現在では、その副作用が軽減された選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)と呼ばれる薬剤が米国では第一選択薬として繁用されている。また、最近では、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬(SNRI)と呼ばれる薬剤が、SSRIより強い抗うつ効果を示すと報告され注目されている。しかしながら、既存の抗うつ薬の問題点として、治療抵抗性の患者の存在や効果発現が遅い点があげられ、それらを改善した新規抗うつ薬の必要性は高いといえる。一方、うつ病とセロトニン受容体の関連においては、うつ病患者で5-HT_{1A}受容体の機能低下ならびに5-HT_{2A}受容体の機能亢進が示唆されている。また、5-HT_{2A}受容体を遮断することにより、5-HT_{1A}受容体を介した神経伝達が増強されることが明らかとなっている。以上の背景より、選択的セロトニン再取り込み阻害作用と5-HT_{2A}受容体拮抗作用を併

有する化合物は、抗うつ効果の強力な新規の薬剤となることが期待される。YM992 は、そのコンセプトに基づき山之内製薬で創製された新規の化合物であり、現在うつ病を適応症として臨床開発段階にある。本研究では、YM992 の三環系抗うつ薬ならびに SSRI とのプロフィールの違いを明らかにし、新規抗うつ薬としての特徴について論じた。

YM992 はセロトニン取り込み部位と 5-HT_{2A} 受容体に高い親和性を示した。アドレナリン α_1 受容体に対してもやや高い親和性を示したが、その他の受容体に対する親和性は非常に低かった。SSRI であるフルオキセチンおよびシタロプラムは、セロトニン取り込み部位に選択的に高い親和性を示した。非三環系の抗うつ薬であるトラゾドンは 5-HT_{2A} 受容体とアドレナリン α_1 受容体に高い親和性を示し、セロトニン取り込み部位に対してやや高い親和性を示した。一方、代表的な三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンは、セロトニン取り込み部位、5-HT_{2A} 受容体に加えて、副作用に関連するアドレナリン α_1 受容体、ドパミン D₂ 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、ムスカリン M₁ 受容体といった受容体にも高い親和性を示した。YM992 はラット脳シナプトソームにおいて強力かつ選択的にセロトニンの取り込みを阻害し、その阻害活性および選択性はフルオキセチンと同程度であった。また、ヒトおよびラット血小板においても、YM992 はセロトニンの取り込み阻害活性を示した。YM992 のセロトニン誘発ヒト血小板凝集に対する抑制作用を指標にした 5-HT_{2A} 受容体拮抗活性は、5-HT_{2A} 受容体拮抗薬であるリタンセリンおよびトラゾドンとほぼ同等であった。*l*-5-Hydroxytryptophan(*l*-5-HTP)により誘発されるマウスの症状変化を指標にして、*in vivo* における薬剤のセロトニン取り込み阻害活性を検討した結果、YM992 は *l*-5-HTP により誘発される作用を用量依存的に増強し、その効力はフルオキセチンとほぼ同等であった。また、YM992 は用量依存的に 5-HT_{2A} 作動薬 (\pm)-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane(DOI)により誘発されるマウスの head-twitch を抑制し、その効力は 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬であるトラゾドンおよびアミトリプチリンと同等であった。以上の検討より、YM992 が *in vitro* ならびに *in vivo* において、選択的セロトニン取り込み阻害作用と 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を示すことを明らかにした。

抗うつ薬の評価法として繁用されているマウス尾懸垂試験において、YM992 はマウスの尾を固定して 6 分間つるした際に観察される無動状態の累積時間を、3 および 10 mg/kg の用量の腹腔内投与で有意に短縮した。フルオキセチン、シタロプラムならびにア

ミトリプチリンは無動時間を短縮する傾向を示した。以上の検討より、YM992 は、抗うつ薬評価モデルで有効性を示すことが明らかとなった。

SSRI は脳内の細胞外セロトニン濃度を、SNRI は脳内の細胞外セロトニンおよびノルエピネフリン濃度を増加させることが報告されている。そこで、YM992 単回投与によるラット前頭皮質細胞外セロトニンおよびノルエピネフリン濃度に対する作用をマイクロダイアリシス法を用いて検討した。YM992 は用量依存的に細胞外セロトニン濃度を著明に増加させた。フルオキセチン、シタロプラムおよび代表的な SNRI であるベンラファキシンも細胞外セロトニン濃度を有意に増加させたが、その程度は YM992 よりも小さかった。また、YM992 は用量依存的に細胞外ノルエピネフリン濃度も増加させ、その作用はベンラファキシンと同程度であった。フルオキセチンも細胞外ノルエピネフリン濃度を有意に増加させたが、その程度は YM992 と比較して小さかった。一方、シタロプラムは細胞外ノルエピネフリン濃度に対して影響を与えなかった。

YM992 はセロトニン取り込み阻害作用に加えて 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有する。そこで、YM992 のラット前頭皮質細胞外セロトニンならびにノルエピネフリン濃度の増加作用に対する 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用の関与を明らかにするために、SSRI であるシタロプラムと選択的 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である MDL100,907 を併用したときの作用を検討した。シタロプラムと MDL100,907 を併用投与すると、MDL100,907 はシタロプラム単独投与時の細胞外セロトニン濃度には影響を及ぼさなかったが、細胞外ノルエピネフリン濃度に関しては有意に増加させた。よって、YM992 のラット前頭皮質細胞外ノルエピネフリン濃度増加作用には、セロトニン取り込み阻害作用と 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用の相乗効果が寄与している可能性が示唆された。

SSRI と比較して強力な YM992 のラット前頭皮質細胞外セロトニン濃度増加作用の機序を明らかにするために、ラット大脳皮質シナプトソームからのセロトニン放出に対する作用を検討した。YM992 はラット大脳皮質シナプトソームからの [³H]5-HT 放出を濃度依存的に促進した。この促進作用はフルオキセチンでは 10 μM の高濃度でみられたが、シタロプラムおよびベンラファキシンでは認められなかった。よって、YM992 のラット前頭皮質細胞外セロトニン濃度増加作用にはセロトニン取り込み阻害作用に加えて、セロトニン放出促進作用が寄与していることが示唆された。

SSRI の反復投与によりラット前頭皮質細胞外セロトニン濃度の増加の割合が上昇することが報告されている。そこで、YM992 の反復投与によるラット前頭皮質細胞外セロトニン濃度の変化について検討を行った。YM992 およびシタロプラムの 14 日間の反復腹腔内投与は細胞外セロトニンの基礎濃度には影響を与えず、また、15 日目の投与後の細胞外セロトニン濃度の増加の割合も単回投与時と同程度であった。一方、フルオキセチンの 14 日間の反復腹腔内投与によつては細胞外セロトニンの基礎濃度は約 2 倍増加したが、15 日目の投与後の更なる増加は観察されなかった。この基礎濃度の増加は、フルオキセチンの血中半減期が長いために、反復投与により薬物が脳内に蓄積していることによると考えられる。

三環系抗うつ薬の反復投与あるいは、うつ病の治療法のひとつである電気ショックの連続処置による海馬 5-HT_{1A} 受容体数の増加が知られており、この受容体数の増加と抗うつ作用との関連が示唆されている。そこで、YM992 反復投与による海馬 5-HT_{1A} 受容体に対する影響について、³H]8-OH-DPAT を用いた受容体結合実験により検討を行った。アミトリプチリンは、3 日および 14 日間反復腹腔内投与によりセロトニン 5-HT_{1A} 受容体数を有意に増加させた。YM992 も 14 日間反復腹腔内投与により海馬 5HT_{1A} 受容体数を有意に増加させた。

本研究を総括すると、まず、YM992 はセロトニン再取り込み部位と 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性が高く、ムスカリンあるいはヒスタミン受容体などの他の受容体に対して親和性が低いことを明らかにした。この結果は、YM992 が三環系抗うつ薬でみられる副作用を発現させにくいことを示唆する。また、YM992 は SSRI とは異なる多彩な薬理プロフィール(選択的セロトニン再取り込み阻害作用+5-HT_{2A} 受容体拮抗作用、著明なラット前頭皮質細胞外セロトニンならびにノルエピネフリン増加作用、反復投与による 5-HT_{1A} 受容体数増加作用)を有することを明らかにした。以上の結果より、YM992 はセロトニン神経系およびノルエピネフリン神経系の両者を賦活し、かつ、著明な細胞外セロトニン濃度増加作用と 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用により、5-HT_{1A} 受容体を介した神経伝達を SSRI に比べ促進する可能性が考えられる。本研究成果は、YM992 が三環系抗うつ薬に認められる副作用が少なく、SSRI に比べ抗うつ効果の強力な新規の抗うつ薬となることを期待させるものである。