

審査の結果の要旨

氏名 畠中 健一

うつ病の本態は未だ不明であるが、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、セロトニン及びノルエピネフリン再取り込み阻害作用を有する三環系抗うつ薬が第一選択薬として使用されてきた。しかしながら、三環系抗うつ薬は、ヒスタミン H₁ 受容体、ムスカリン受容体、 α_1 受容体、或いは、ドーパミン D₁ 受容体等に対する阻害作用をも有し、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、セロトニン神経系とノルエピネフリン神経系の両方を選択的に賦活することにより、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が期待されている。

14種類のサブタイプが同定されているセロトニン受容体のうち、うつ病患者では、5-HT_{1A} 受容体系の機能低下ならびに 5-HT_{2A} 受容体系の機能亢進が示されている。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いて創製された新規の薬剤であるが、本研究は YM992 の神経化学的、薬理学的特徴付けを行ったものである。

抗うつ作用の評価法として繁用されているマウス尾懸垂試験における無動時間に対する YM992 の作用を検討した結果、YM992 は無動時間を 10 および 30 mg/kg 腹腔内投与で有意に短縮した。各種生化学的および薬理学的検討の結果、YM992 が、三環系抗うつ薬ならびに SSRI とは異なる薬理プロファイルを有することが明らかになった。すなわち、YM992 は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

抗作用を併有する今までにない新規の薬剤であること、また、三環系抗うつ薬とは異なり、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示した。以上より、YM992 が臨床において抗うつ効果を示し、かつ、三環系抗うつ薬でみられる副作用発現の低いことを強く予測させるものである。

YM992 が SSRI および SNRI とは異なる神経化学的プロフィールを有することを明確にした。in vivo マイクロダイアリシス法を用いて、YM992、二種類の SSRI（フルオキセチン、シタロプラム）および SNRI（ベンラファキシン）の、細胞外セロトニン及びノルエピネフリン濃度に対する影響を調べた。その結果、YM992 は他剤に比べ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濃度増加作用を示すことが明らかとなった。また、SSRI に分類されるフルオキセチンは細胞外ノルエピネフリン濃度を有意に増加させたのに対し、別の SSRI であるシタロプラムは変化させなかった結果は興味深い。YM992 の著明な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、セロトニン放出薬である *p*-chloroamphetamine とは機序が異なるセロトニン放出促進作用が寄与していることを明らかにした。一方、YM992 の細胞外ノルエピネフリン濃度増加作用の一部には、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を示唆した。さらに、YM992 の反復投与によって、三環系抗うつ薬同様、海馬 5-HT_{1A} 受容体数の増加が示された。以上の検討結果は、YM992 がセロトニン神経系およびノルエピネフリン神経系の両方を賦活し、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 に比較し促進する可能性を示唆するものである。以上より、YM992 が他剤に比べ抗うつ効果の点で優位性を示すことを期待させる神経化学的特徴を有することが示された。

ストレスの高い現代社会において頻度の高い精神疾患であるうつ病の治療は、社会的、経済的コストの観点からも非常に重要であり、より安全で、効果の高い薬剤の必要性は高い。本研究において、申請者は、セロトニン取り込み阻害作用+5-HT_{2A} 受容体拮抗作用というコンセプトに基づき見いだした YM992 の有する薬理的ならびに神経化学的プロフィールについて詳細に検討した。その結果、YM992 が三環系抗うつ薬に認められる有害な副作用が少なく、かつ、第一選択薬である SSRI に比べ抗うつ

つ効果が強力であると期待できるプロフィールを有する新規の薬剤であることを明らかにした。特に、*in vivo* マイクロダイアリス法を用いて、薬剤の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検討した結果は、SSRIならびに SNRI の神経化学的な作用を同じ実験条件下で比較した数少ない報告の一つである。現在、YM992 は第二相臨床試験中であり、新規抗うつ薬として患者の治療に役立つようになるものと期待されている。

以上より、本研究は博士（薬学）の学位に値するものと認めた。