

審査の結果の要旨

氏名 島崎 聡 立

鬱病は主要な精神疾患の一つであり、日本では罹患率 6%とされ患者数は年々増加している。現在用いられて抗鬱薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬などであるが、全て 1960 年代に提唱された「モノアミン仮説」に基づくものだけである。これらの治療薬には ①有効率が 70%程度であり既存の抗鬱薬が奏効しない難治性の患者が存在する事、②消化器系及び性機能障害等の副作用、③3~6 週間の服用が薬効発現まで必要であること、などの問題がある。従って、「モノアミン仮説」に基づかない抗鬱薬の開発が求められている。

グルタミン酸受容体はイオンチャネル型(iGluR)と代謝調節型(mGluR)の2つに分類され、後者は共役する情報伝達系及び薬理学的特性により 3 つのグループ(グループ I ~ III)に分類されている。その中で、グループ II mGluR は Gi 共役型の GPCR で、主に神経終末に発現する自己受容体である。グループ II mGluR のアゴニスト及び増強物質が不安障害や統合失調症の治療に有効である可能性が示唆されているが、鬱病とグループ II mGluR の関係については検討されていない。本研究ではグループ II mGluR の選択的拮抗薬である MGS0039 を用い、鬱病動物モデルでの検討を行った。

まず、MGS0039 の薬理学的プロフィールを明らかにした。ラットのリコンビナント受容体発現細胞膜を用いた結合実験において、グループ II mGluR に高い親和性を有した。グルタミン酸によるグループ II mGluR を介した Forskolin 刺激性 cAMP 蓄積抑制作用に拮抗した。また、MGS0039 単独負荷では cAMP が変動しなかったことから、グループ II mGluR にアゴニストとして作用しない事を確認した。グルタミン酸による細胞内カルシウム濃度上昇を指標に MGS0039 の阻害様式を検討した結果、競合的な拮抗薬であることを明らかにした。また、MGS0039 は高濃度においても、他の mGluR 及び iGluR、モノアミン受容体及びトランスポーターに対して作用しなかった。以上のことから、MGS0039 はグループ II mGluR に対し選択的かつ競合的な拮抗薬であることが明らかとなった。

鬱病のモデル試験であるラット強制水泳試験において、MGS0039 は腹腔内投与で用量依存的な抗鬱様作用を示した。climbing には影響を与えず swimming を上昇させたことから、MGS0039 の作用にセロトニン神経系活性化が関与する事が示唆された。また、別の鬱病のモデル試験であるマウス尾懸垂試験においても MGS0039 は有意な抗鬱様作用を示した。

不安障害モデル試験の一つであるガラス玉覆い隠し行動試験において、MGS0039 は有意な抗不安様作用を示した。以上の結果から、グループ II mGluR が抗鬱及び抗不安様作用を有することが示唆された。

グループ II mGluR 選択的拮抗薬がセロトニン神経活動に及ぼす作用を電気生理学的手法及びマクロダイアリス法を用いて検討した。背側縫線核(DRN)におけるセロトニン神経の発火頻度は MGS0039 の投与により有意に増加した。DRN の投射先の一つである内側前頭前野でのセロトニン放出量も増加していた。以上の結果から、グループ II mGluR の選択的拮抗薬がセロトニン神経系の活動を活性化させることが示された。

グループ II mGluR の選択的拮抗薬の抗鬱様作用及びセロトニン神経系活性化作用が AMPA 受容体を介する可能性を検討した。マウス尾懸垂試験における MGS0039 の抗鬱様作用は AMPA 受容体の選択的拮抗薬である NBQX により抑制された。同様に内側前頭前野でのセロトニン放出量増加も NBQX 前処置により抑制された。以上の結果から、グループ II mGluR の選択的拮抗薬の抗鬱様作用の発現には、AMPA 受容体刺激を介したセロトニン神経系の活性化が関与することが示唆された。

本研究において、グループ II mGluR の選択的拮抗薬が抗鬱及び抗不安様作用を示し、その作用に AMPA 受容体刺激を介したセロトニン神経系の活性化が関与することを示唆した。鬱病の病態解明に貢献するだけでなく新規抗鬱薬開発への道筋を示した研究であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認められた。