

博士（人間科学）学位論文 概要書

ストレス関連因子を標的とする新規抗不安・抗うつ薬に関する
行動薬理学的検討

**Behavioral pharmacological studies on the anxiolytic- and
antidepressant-like effects of drugs targeting stress-related pathways.**

2008年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

飯島 通彦

Iijima, Michihiko

不安障害及びうつ病の発症は、ストレスが深く関与していると考えられている。生体はストレスを受けると、脳内情報伝達系の様々な防御及び代償機構によりストレスに抵抗性を示す。しかしながら、それらのシステムは、慢性的に過度なストレスが負荷されると破綻し、不安障害及びうつ病の発症の引き金となる。即ち、ストレス応答に関する分子機構の解明が、不安障害及びうつ病の治療に寄与すると考えられる。そこで本研究では、生体のストレス反応のうち、視床下部-下垂体-副腎系 (hypothalamic-pituitary- adrenal axis; HPA axis) とグルタミン酸神経系の2点に注目し、これらのシステムを調節する新規化合物の抗不安薬・抗うつ薬としての可能性を明らかにすることを目的とした。

第1編 不安障害・うつ病におけるストレス関連神経ペプチドの役割

HPA axis 機能異常が、不安障害及びうつ病発症の原因の1つとして考えられている。本研究において、HPA axis の制御に中心的役割を果たすストレス関連神経ペプチドとしてアルギニンバソプレッシン (arginine vasopressin; AVP) 及びコルチコトロピン放出因子 (: corticotropin-releasing factor; CRF) に注目した。AVP 及び CRF はそれぞれ3つ (V1a、V1b、V2) 及び2つ (CRF1、CRF2) の受容体サブタイプを有するが、これらのうち、V1b 受容体及び CRF1 受容体がそれぞれ AVP 及び CRF による HPA axis 機能の調節に関与することが知られている。そこで、本研究において、V1b 受容体拮抗薬及び CRF1 受容体拮抗薬を用いて、不安障害及びうつ病モデル動物における、それぞれの化合物の効果を明らかにした。その結果、V1b 受容体拮抗薬及び CRF1 受容体拮抗薬は、種々の動物モデルにおいて抗不安・抗うつ作用を示した。さらに、V1b 受容体拮抗薬の抗不安作用に、下垂体に発現している V1b 受容体が重要な役割を果たしていることが示唆された。

第2編 不安障害・うつ病におけるグルタミン酸神経系の役割

ストレス状態あるいはうつ病状態では、脳内グルタミン酸神経機能異常が示唆されている。即ち、うつ病患者の脳脊髄液中及び血漿中グルタミン酸濃度は増加しており、後頭皮質においてグルタミン酸濃度は健常人と比較して有意に高値を示す。一方、核磁気共鳴画像法を用いた検討により、難治性うつ病患者の前帯状回においてグルタミン酸濃度が減少しているとの報告もある。以上の結果から、うつ病患者において脳内グルタミン酸神経機能異常が起こっている（亢進/低下に関しては脳部位の違いやシナプス内/外の受容体の働きも考慮せねばならず、未だ結論は出ていない）ことが示唆される。グルタミン酸神経伝達において重要な役割を果たしている因子の1つが、G 蛋白質共役型の代謝型グルタミン酸受容体 (metabotropic glutamate receptor; mGluR) である。mGluR には8つのサブタイプが存在しており、中枢神経系のシナプス伝達において多彩な役割を担っている。そこで、本研究では、特に情動との関係が示唆されている mGluR2/3 及び mGluR5 の選択的拮抗薬を用いて、不安障害及びうつ病モデル動物におけるそれぞれの化合物の効果を明らかにし、抗不安・抗うつ薬としての可能性を検討した。その結果、mGluR2/3 拮抗薬 及び mGluR5

拮抗薬は、種々の動物モデルにおいて抗不安・抗うつ作用を示した。さらに、mGluR2/3 拮抗薬の抗不安作用に、ポストシナプス側セロトニン 1A 受容体の活性化が関与する可能性が示唆された。また mGluR2/3 拮抗薬の抗不安作用には、AMPA 受容体刺激の関与が低いことが示され、mGluR2/3 拮抗薬による抗不安作用の作用機序と抗うつ作用のそれとは異なる可能性が示唆された。

以上のように、本研究は 2 点の生体のストレス反応に注目し、それらのストレス関連因子を標的とする新規化合物の抗不安・抗うつ薬としての可能性を、行動薬理学的に検証した。その結果、種々の動物モデルにおいて、ストレス関連神経ペプチド受容体拮抗薬及び代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬は、次世代抗不安・抗うつ薬として有用である可能性が示された。