

2007年12月14日

人間科学研究科委員長 殿

飯島通彦氏 博士学位申請論文審査報告書

飯島通彦氏の学位申請論文を下記の審査委員会は、人間科学研究科の委嘱をうけ審査をしてきましたが、2007年11月29日に審査を終了しましたので、ここにその結果をご報告します。

記

1. 申請者氏名 飯島通彦
2. 論文題名 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的検討
3. 本文

3-1. 本論文の主旨

本研究は、ストレス関連因子を標的とする化合物の抗不安・抗うつ作用を動物モデルにおいて検討し、さらに、ストレス応答に関与する分子機構を薬理的に明らかにしたものである。本研究の成果として、以下の2点が明らかとなった。ストレス関連神経ペプチドCRF (corticotropin-releasing factor、コルチコトロピン放出因子) のCRF1受容体拮抗薬とAVP (arginine vasopressin、アルギニンバソプレッシン) のV1b受容体拮抗薬は、不安やうつ病の動物モデルである母子分離誘発啼鳴反応、嗅球摘出ラットの情動過多反応において抗不安・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は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を示唆した。また、

代謝型グルタミン酸受容体 (mGluR) 拮抗薬 (mGluR2/3 拮抗薬 及び mGluR5 拮抗薬) は、マウスのストレス誘発高体温や強迫性障害の動物モデルとしてのガラス玉覆い隠し行動において抗不安・抗うつ作用を示した。さらに、mGluR2/3 拮抗薬の抗不安作用には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を示唆した。以上の結果より、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の抗不安・抗うつ薬として有用である可能性が見出された。

3-2. 本論文の概要

不安は、将来自分に対して起こりそうな危険および苦痛の可能性を感じることにより生じる情動現象の総称であるが、その強度または持続性において過度となった病的症状が不安障害として診断される。一方、うつ病は、抑うつ気分及び興味喪失の何れかが診られる。さらに体重減少、疲労感、無価値観、不眠、自殺企図などが症状としてみられ、これらのエピソードが2週間以上続く状態をうつ病と診断する。現在、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) がうつ病及びうつ様症状に有効であり、うつ病に対する薬物治療の第一選択薬となっているが、約70%の患者は効果を示すものの、30%は治療抵抗性の難治性うつ病患者である。また効果発現までに4~6週間かかることも問題視されている。SSRIは、強迫性障害やパニック障害のみならず、社会不安障害、全般性不安障害及び外傷後ストレス障害など、不安障害全般にわたって第一選択薬としての位置付けがなされている。しかしながら、やはり効果発現までに期間を要するという欠点がある。

不安障害及びうつ病の発症にはストレスが深く関与していると考えられるので、ストレス応答に関与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思われる。本研究は、生体のストレス反応のうち、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) とグルタミン酸神経系の2点の分子機構に注目し、これらのシステムを調節する化合物の作用を明らかにするために7つの実験を行い、その結果をもとにこの化合物が抗不安・抗うつ薬として寄与する可能性を博士論文としてまとめたものである。本論は緒言、3つの実験をもとにストレス関連神経ペプチドの役割をまとめた第1編、4つの実験をもとにグルタミン酸神経系の役割についてまとめた第2編、総括よりなる。実験結果はすでに4本の

論文として国際誌に掲載されている。

第1編：CRFとAVPはHPA axis調節に重要な役割を果たしている神経ペプチドである。CRFは下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン放出に関与しており、HPA axis機能調節に中心的役割を果たしていると考えられている。AVPは血管収縮、インスリン・グルカゴン分泌及び水の再吸収などさまざまな生理作用を有し、これらの作用は、V1a、V1b及びV2の3つの種類の受容体を介している。V1b受容体は、下垂体に発現しACTHの分泌調節に中心的役割を果たす一方、脳内でも海馬、嗅球、扁桃体及び外側中隔野など情動に関係のある部位に強く発現している。

母親から離された仔ラットは超音波発声をする（母子分離誘発啼鳴）が、その反応時に仔ラットの血清ACTHが非分離群に比べ有意に上昇したことから、SSRIのフルボキサミン、SNRIのミルナシプランも用量依存的且つ有意に母子分離誘発啼鳴反応を抑制した。これらの結果は、本動物モデルはストレス関連因子の評価を行う上で、不安の動物モデルとして妥当であることを示している。その実験系を用いたCRF1受容体拮抗薬CP-154,526及びV1b受容体拮抗薬SSR149415投与結果では母子分離誘発啼鳴反応を抑制することから、これらの受容体拮抗薬は、抗不安薬としての可能性が示唆された。

抗うつ薬の作用評価に利用されてきた嗅球摘出ラットの情動過多反応はCP-154,526およびSSR149415の慢性投与で抑られるが、単回投与では効果が無く、抗うつ薬は慢性投与により効力がでるといふ臨床効果に類似した結果を得ている。

さらに、薬物の作用点を見出すために下垂体除去ラットを用いた試験をおこなっている。その結果、下垂体除去により投与効果が阻害されるため、SSR149415の社会性行動試験における抗不安作用の作用点が、下垂体に発現しているV1b受容体であることが明らかにされた。

第2編：グルタミン酸は、哺乳類の中樞神経系において主要な興奮性神経伝達物質である。グルタミン酸受容体及びトランスポーターがクローニングされ、それらは、様々な疾患のターゲット分子として注目されている。本研究では、G蛋白質共役型の代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)に薬剤の標的を絞り、新規抗不安・抗うつ薬としての可能性を検討している。

mGluRは、8つのサブタイプが存在し3つのグループに分類される。グループ2(mGluR2、3)及びグループ3(mGluR4、mGluR6、mGluR7及びmGluR8)は、Gi

と共役し、アデニル酸シクラーゼを抑制する。一方、グループ 1 (mGluR1、5) は、Gq と共役し、ホスホリパーゼ C を活性化する。mGluR の中でも、ヒト及びラットの大脳皮質、海馬、線条体、側坐核及び扁桃体に強く発現している mGluR2/3 及び mGluR5 は、うつ病及び不安障害との関係が注目されている。本研究においては、mGluR2/3 の拮抗薬と mGluR5 の拮抗薬を用いて実験を行っている。

ストレスにより体温が上昇する現象が動物で見られる。本実験では mGluR2/3 拮抗薬の投与はが、マウスのストレス誘発高体温を抑制することが示された。さらに、セロトニン 1A 受容体作動剤や阻害剤の投与実験から、ストレス誘発高体温における mGluR2/3 拮抗薬の作用には、ポストシナプス側セロトニン 1A 受容体の刺激が関与していることが示唆された。また、mGluR5 拮抗薬投与は、第 1 編で行ったものと同様の母子分離誘発啼鳴反応実験で、その反応を有意に抑制した。

現在、強迫性障害の動物モデルとしてガラス玉覆い隠し行動が、幅広く用いられている。無害なガラス玉を床敷で覆い隠そうとするマウスの行動が不合理と認識しつつ繰り返される強迫性障害患者の強迫行為と見かけ上類似していること、ガラス玉を覆い隠す行動に慣れが生じないこと、強迫性障害の治療薬として有用である SSRI により効果が認められることが、強迫性障害モデルとして位置付けられている理由である。本研究で mGluR2/3 拮抗薬及び mGluR5 拮抗薬を投与し、ガラス玉覆い隠し行動を調べた結果、両者とも抑制することから、これらの物質が強迫性障害に効果を示す薬物になる可能性が示唆されるにいった。

3-3. 本論文の評価

本研究の評価される場所は、種々の動物行動モデルをもちいて、ストレス関連因子化合物の抗不安・抗うつ作用評価を行い、さらに、ストレス応答に関与する分子機構を薬理的に明らかにしたことである。視床下部-下垂体-副腎系の調節に寄与する CRF1 や V1b の新規受容体拮抗薬が抗不安薬や抗うつ薬になる可能性を示した点は創薬の観点から期待がもてる研究成果である。さらに、グルタミン酸受容体のなかでも、mGluR2/3 と mGluR5 の受容体拮抗薬も抗不安薬や抗うつ薬になる可能性を、その薬理作用機構から解明した点は評価に値する。今回見出した化合物の薬理効果発現が SSRI や SNRI との比較で速やかであるか否かといった点は将来の課題として残るものの、実際、一部の化合物は既に臨

床試験に進んでいることを考えると、これらの化合物が有用な抗不安・抗うつ薬になる可能性があり、将来大いに期待がもてる研究成果だと思われる。

本論文は先に述べてきたように、生命科学分野、健康科学分野の研究発展に貢献することから、博士（人間科学）の学位を授与する事に十分値すると判断される。

4. 飯島通彦 氏 博士学位申請論文審査委員会

主審査委員 早稲田大学教授 医学博士（順天堂大学） 山内 兄人

審査査員 早稲田大学准教授 医学博士（京都府立医科大学） 永島 計

審査査員 早稲田大学教授 理学博士（東京大学） 木村 一郎

審査委員 早稲田大学教授 薬学博士（九州大学） 柴田 重信