

学位論文題名

セロトニン再取り込み阻害薬の抗不安作用と  
その作用メカニズム

学位論文内容の要旨

セロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) 作動性神経系に作用する薬物の不安障害の治療に対する有効性が臨床で確認され、不安と脳内5-HT作動性神経の関係が注目されている。特に、選択的5-HT再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) は、不安障害に対して広い治療スペクトラムを持つことが確認されている。うつ病の治療薬として分類されてきたSSRIが様々な不安障害の治療に有効であるという臨床試験結果は、不安の病態には5-HT作動性神経系が関与していることを強く示唆している。

本研究では、ラットの条件恐怖ストレス (conditioned fear stress; CFS) 誘発すくみ行動を指標として5-HT再取り込み阻害薬の抗不安作用を評価し、その作用メカニズムを解明していくことを目的とした。CFSは電撃により条件付けられた動物を一定時間後、電撃を負荷した装置に再び置く操作により惹起される。CFSにより誘発されるすくみ行動は、不安の指標に成り得ること、不安の動物モデルとして妥当であることが提唱されている。

5-HT再取り込み阻害薬の抗不安作用を評価する目的で、CFS誘発すくみ行動に対する各種モノアミン再取り込み阻害薬の効果を検討した。電撃負荷の翌日にCFSを負荷し、薬物はCFS負荷60分前に単回急性皮下投与した。その結果、5-HT再取り込み阻害作用を有するcitalopram (3, 10 mg/kg)、fluvoxamine (30 mg/kg) およびmilnacipran (30 mg/kg) は、すくみ行動を抑制した。しかし、ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるmaprotiline (3-30 mg/kg) およびORG4428 (3-30 mg/kg)、ドーパミン再取り込み阻害薬であるGBR12909 (3-30 mg/kg) は、すくみ行動を抑制しなかった。このことから、5-HT再取り込み阻害作用による脳内5-HTの利用率増強が不安を減弱させたことが示唆された。

CFSが脳内5-HT作動性神経系に及ぼすCFSの影響を明らかにし、5-HT再取り込み阻害薬の作用メカニズムを解明する目的で、5-HT神経伝達と行動に及ぼすCFSの作用を脳内微小透析法 (*in vivo* microdialysis) により同時に検討した。その結果、CFS負荷により神経終末部にあたる内側前頭前野の細胞外5-HTは有意に増加したが、この時、5-HTの増加に伴いすくみ行動が減弱する現象が見られた。また、SSRIであるcitalopram (10 mg/kg) をCFS

負荷60分前に投与すると著しい細胞外5-HTの増加が認められ、すくみ行動は有意に抑制された。以上のことから、不安状態では5-HTの遊離が亢進して神経伝達が促進することが明らかになり、5-HT神経伝達の促進が不安に対する適応を促して抗不安作用をもたらすことが示唆された。

SSRIの抗不安作用における5-HT<sub>1A</sub>受容体の役割を明らかにする目的で、citalopramに5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬である(+)-WAY100135をCFS負荷前に併用投与した。その結果、低用量(0.1 mg/kg)の(+)-WAY100135は、citalopram (1 mg/kg)のすくみ行動抑制作用を有意に増強した。このことから、SSRI投与により増加した内因性5-HTは、前シナプス5-HT<sub>1A</sub>自己受容体を刺激して神経終末における5-HTの遊離を抑制するが、低用量の5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬はこのネガティブフィードバックを解除し、5-HTの遊離を回復させてSSRIの作用を増強することが示唆された。後シナプス5-HT<sub>1A</sub>受容体を阻害する高用量(10 mg/kg)の(+)-WAY100135は、citalopram (3 mg/kg)のすくみ行動抑制作用を増強せず、逆にcitalopramの作用をやや減弱させる傾向を示した。しかし、citalopramの作用に対する高用量の(+)-WAY100135の効果は有意ではなかった。したがって、SSRIは神経終末部で増加した内因性5-HTを後シナプス5-HT<sub>1A</sub>受容体よりむしろ、多様なsubtypeの5-HT受容体に作用させて抗不安作用を発現している可能性が示唆された。

臨床でSSRIの薬効は慢性投与により発現することから、CFS誘発すくみ行動に対するcitalopramの一週間反復投与の効果を検討した。CFS負荷の時期を従来の条件付け翌日から11日後に遅延することにより、citalopram (10 mg/kg)急性投与のすくみ行動抑制作用は消失した。しかし、条件付け後にcitalopram (10 mg/kg)を1日2回7日間反復投与した動物にcitalopram (10 mg/kg)をCFS負荷前に急性投与することにより、すくみ行動は有意に抑制された。以上のことから、条件付けとCFS負荷の間隔を広げることにより、citalopram (10 mg/kg)の急性投与が効かなくなるような質的な変化が脳内に生じたことが示唆された。Citalopram (10 mg/kg)反復投与後にcitalopram (10 mg/kg)を急性投与した動物ですくみ行動が抑制されたメカニズムとしては、citalopram反復投与により前シナプスシナプス5-HT<sub>1A</sub>受容体が脱感作し、citalopram急性投与によりすくみ行動を抑制するのに十分な細胞外5-HT濃度の上昇が得られたことが考えられた。

5-HT再取り込み阻害薬の薬効評価とその作用メカニズムの解明を通して、5-HT再取り込み阻害薬が抗不安作用を有すること、5-HTの神経伝達促進が不安を減弱すること、5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬は低用量で5-HT再取り込み阻害薬の抗不安作用を増強することを明らかにした。また、条件付けとCFS負荷の間隔を広げることにより、不安障害の精神病理をさらに正確に反映した動物モデルの作製が可能なことを示した。本研究で得られた知見は、不安障害の病態を解明して治療戦略の確立する上で有用と考えられる。今後、動物モデル研究の進歩と臨床知見の蓄積により、不安障害の病態解明と治療法がさらに進展することが期待される。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司

副 査 教 授 本 間 研 一

副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学 位 論 文 題 名

## セロトニン再取り込み阻害薬の抗不安作用と その作用メカニズム

セロトニン (5-hydroxytryptamine; 5-HT) 作動性神経系に作用する薬物の不安障害の治療に対する有効性が臨床で確認され、不安と脳内 5-HT 作動性神経の関係が注目されている。本研究では、ラットの条件恐怖ストレス (conditioned fear stress; CFS) 誘発すくみ行動を指標として 5-HT 再取り込み阻害薬の抗不安作用を評価し、その作用メカニズムを解明していくことを目的とした。

5-HT 再取り込み阻害薬の抗不安作用を評価する目的で、CFS 誘発すくみ行動の発現に対する各種モノアミン再取り込み阻害薬の効果を検討した。その結果、5-HT 再取り込み阻害作用を有する citalopram、fluvoxamine および milnacipran は、すくみ行動の発現を抑制した。このことから、5-HT 再取り込み阻害作用による脳内 5-HT の利用率増強が不安を減弱させたことが示唆された。

CFS が脳内 5-HT 作動性神経系に及ぼす影響を明らかにし、5-HT 再取り込み阻害薬の作用メカニズムを解明する目的で、5-HT 神経伝達と行動に及ぼす CFS の作用を脳内微小透析法により同時に検討した。その結果、CFS 負荷により神経終末部にあたる内側前頭前野の細胞外 5-HT は有意に増加したが、この時、5-HT の増加に伴いすくみ行動が減弱する現象が見られた。また、選択的 5-HT 再取り込み阻害薬 (SSRI) である citalopram を CFS 負荷前に投与すると著しい細胞外 5-HT の増加が認められ、すくみ行動は有意に抑制された。以上のことから、不安状態では 5-HT の遊離が亢進して神経伝達が促進することが明らかになり、5-HT 神経伝達の促進が不安に対する適応を促して抗不安作用をもたらすことが示唆された。

SSRI の抗不安作用における 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の役割を明らかにする目的で、citalopram に 5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬である (+)-WAY100135 を CFS 負荷前に併用投与した。その結果、低用量の (+)-WAY100135 は、citalopram のすくみ行動抑制作用を有意に増強した。このことから、SSRI 投与により増加した内因性 5-HT は、前シナプス 5-HT<sub>1A</sub> 自己受容体を刺激して神経終末における 5-HT の遊離を抑制するが、低用量の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬はこのネガティブフィードバックを解除し、5-HT の遊離を回復させて SSRI の作用を増強することが示唆された。後シナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体を阻害する高用量の (+)-WAY100135 は、citalopram のすくみ行動抑制作用を増強せず、逆に citalopram の作用をやや減弱させる傾向を示した。しかし、citalopram の作用に対する高用量の (+)-

WAY100135 の効果は有意ではなかった。したがって、SSRI は神経終末部で増加した内因性 5-HT を後シナプス 5-HT<sub>1A</sub> 受容体よりむしろ、多様な subtype の 5-HT 受容体に作用させて抗不安作用を発現している可能性が示唆された。

以上、5-HT 再取り込み阻害薬の薬効評価とその作用メカニズムの解明を通して、5-HT 再取り込み阻害薬が抗不安作用を有すること、5-HT の神経伝達促進が不安を減弱すること、5-HT<sub>1A</sub> 受容体拮抗薬は低用量で 5-HT 再取り込み阻害薬の抗不安作用を増強することを明らかにした。

質疑応答では、本間教授から、縫線核 5-HT の由来、不安におけるカテコールアミン系の関与、すくみ行動の抑制が抗不安作用を反映している根拠について質問があった。これに対して申請者は、縫線核 5-HT も 5-HT 作動性神経から遊離されること、カテコールアミン系も不安の発現や制御に深く関与すること、すくみ行動を抑制する薬物は非特異的作用を発現しないので、抗不安作用を反映すると考えられることを回答した。次いで吉岡教授から、5-HT<sub>1A</sub> 受容体の partial agonist を SSRI に併用投与すると 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の antagonist を併用投与するよりも SSRI の増強作用が強くなるのではないかという示唆があり、さらに diazepam は 5-HT の遊離を低下させるのに抗不安作用があるが、本研究結果と矛盾しないかという指摘があった。これに対して申請者は、5-HT<sub>1A</sub> 受容体 partial agonist の用量によっては十分にその可能性があること、diazepam の奏効機序は 5-HT 作動性神経の抑制ではなく、GABA 神経伝達を増強した結果と考えられることを回答した。さらに小山教授から、SSRI の間接的な作用点となりうる 5-HT 受容体のサブタイプについて質問があった。これに対して申請者は、複数のサブタイプの 5-HT 受容体を介していると考えるが、従来の報告と本研究結果から 5-HT<sub>1A</sub>, 1B, 1D, 2C の関与が推定されると回答した。

この論文は、5-HT 再取り込み阻害薬の抗不安作用を検出し、不安障害の病態解明と治療戦略の確立に寄与したという点で高く評価される。今後、動物モデル研究の進歩と臨床知見の蓄積により、不安障害の病態解明と治療法がさらに進展することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院研究科における研鑽と併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。