

3. 抗うつ薬の薬理作用機序：最近の知見

神庭 重信*・橋岡 禎征*・門司 晃*

イミプラミンなどの三環系抗うつ薬が主としてノルアドレナリンやセロトニンあるいはドーパミンのトランスポーターに結合し、トランスポーター機能を阻害することで、モノアミンの細胞外レベルを増加させることが古くから知られていた。従来の抗うつ薬は、この主作用に加えて、抗コリン作用、抗アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用を強く併せ持っていたために、臨床的には口渇、便秘、立ちくらみ、眠気などの副作用が有害作用として現れるという欠点をもっていた。近年開発されてきた選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)あるいはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)は、モノアミントランスポーターの阻害作用だけを選択的に残し、他の受容体への阻害作用を削り取った化合物として合成され、開発されてきた。モノアミン伝達に作用する薬物が抗うつ効果を持ち合わせていることは異論の無いところであり、今後もモノアミン伝達の修飾作用をもつ化合物が新規抗うつ薬として登場してくると考えられる。

しかし、モノアミン取り込み阻害仮説では、阻害作用は抗うつ薬が作用点に達した直後から起こる急性期の作用であるにもかかわらず、うつ病の回復にはおよそ6週間かかる、という現象が十分に説明できなかった。抗うつ薬は、モノアミン取り込み阻害を介して、ゆっくりとした時間経過で脳内変化を起こし、その変化がうつ病の改善につながるのではないかと考えられてきた。うつ病の回復と関係する現象を直接に起こせる薬物を開発できれば、より早く、よりよくうつ病を改善できることが期待できる。その機序として、受容体のダウンレギュレーションが候補にあがったが、SSRIがダウンレギュレーションを起こさないことから、一般的な機序とはみなされなくなった。

近年注目されている機序の一つが、海馬神経新生(ニューロジェネシス)の促進作用である。基礎研究では、SSRIは電撃療法とともに、神経新生を促進することが示された。逆に神経新生を阻害しておくとうつ薬の作用が消去される。うつ病はストレスを誘因として発症することが多いが、ストレスはグルココルチコイドの産生増加を介して海馬神経新生を抑制する。また我々は、うつ病を起こすサイトカインであるインターフェロンが海馬新生を阻害することを明らかにした。このように、海馬の神経新生をめぐるうつ病あるいは抗うつ薬の作業機序が論じられている。本稿では、最近の知見を紹介しつつ、作用機序仮説ならびにうつ病の病態仮説を展望してみたい。

Mechanism of antidepressants: an update review

SHIGENOBU KANBA Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University



*かんば・しげのぶ：九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野教授。昭和55年慶應義塾大学卒業。昭和61年山梨医科大学医学部教授。平成16年現職。主研究領域/精神医学、神経化学、行動遺伝学。
*はしおか・さだまさ：九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野。
*もんじ・あきら：九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野。

Key words

抗うつ薬
うつ病
神経新生
サイトカイン
インターフェロン

はじめに

抗うつ薬の開発の歴史は、1950年代に結核の治療薬として開発された iproniazid と、抗ヒスタミン剤として開発されたイミプラミンに抗うつ作用があることが幸運にも偶然発見されたことから始まった^{1,2)}。また抗うつ薬の開発とともに、その作用機序を通してうつ病の病態メカニズムを明らかにしようとする研究が進められた。やがてイミプラミンをはじめ三環系抗うつ薬は共通してモノアミントランスポーターを阻害し、シナプス間隙に放出されたモノアミンの前シナプスニューロンへの再取り込みを阻害することが明らかになり、一方 iproniazid は主要なモノアミン分解酵素である MAO (monoamine oxidase) を阻害し、再取り込みされたモノアミンの分解を抑制することから、シナプス間隙におけるモノアミン濃度の上昇によって抗うつ作用が発揮されるというモノアミン仮説 (図 1)³⁾ が 1960年代に提唱されるようになった^{1,2)}。モノアミンの中でもとりわけセロトニンとノルアドレナリンの関与が指摘された。その後このモノアミン仮説に基づき、三環系抗うつ薬に比べ抗コリン作用、抗アドレナリン作用、抗ヒスタミン作用が弱く、口渇、便秘、起立性低血圧、眠気といった副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor) あるいはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI; serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor) が開発された。モノアミンによる神経伝達を修飾し、優れた抗うつ作用をもつこれらの薬剤は、現在でもうつ病における薬物治療の主流である¹⁾。しかし従来のモノアミン仮説だけでは、シナプス間隙におけるモノアミン濃度の上昇が急性薬理作用として比較的短時間に起こるにも関わらず、実際の臨床場面においてうつ病の回復にはおよそ 6 週間

かかる、というタイムラグを十分に説明することができなかった。そこで新たな推定作用機序として、抗うつ薬の慢性投与によって起こる後シナプスニューロンにおけるモノアミン受容体のダウンレギュレーションが 1980年代に注目されたが、SSRI を慢性投与してもノルアドレナリン β 受容体のダウンレギュレーションは起こらないことが判明したため、一般的な機序とはみなされなくなった¹⁾。

このように抗うつ薬の作用機序、またそこから推定され得るうつ病の病態メカニズムは未だ解明には至っていないのが現状である。しかし近年は、これまで作業仮説の中心となっていたモノアミン仮説とは異なる視点、アプローチでこれらの機序を解明しようと試みる研究も多数報告され、新たな展開が繰り広げられている。そこで本稿では、これら最近の知見の中からいくつか代表的なものに焦点を当て、総説を試みた。

1. 神経新生/BDNF (brain derived neurotrophic factor)

古典的には成体脳では新たに神経細胞は作られないと信じられていたが、少なくとも海馬歯状回の顆粒細胞下や脳室上衣下などの特定領域では、成体脳でも神経新生が起こることが近年明らかにされた⁴⁾。抗うつ薬の効果発現に時間がかかる理由として機能タンパク質の発現を介する神経可塑的变化が注目されているが、中でも脳内で最も豊富な神経栄養因子である BDNF および海馬顆粒細胞下における神経新生について多くの研究がなされている。

抗うつ薬の慢性投与により、海馬、大脳皮質において転写因子の一つである CREB (cAMP response element binding protein) およびその活性化型であるリン酸化 CREB が増

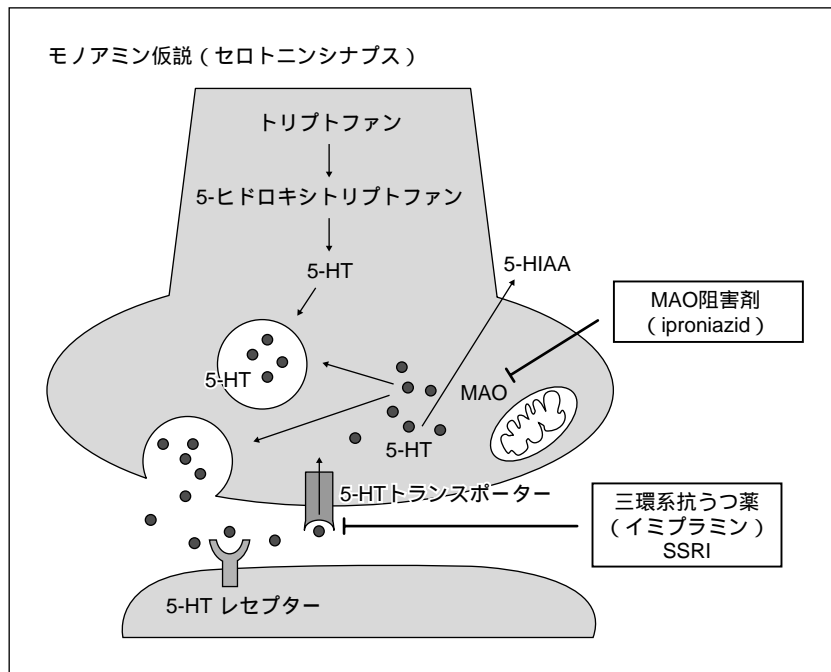


図1 セロトニンシナプスにおける抗うつ薬の薬理作用 (文献3を改変)

三環系抗うつ薬・SSRIは再取り込みを、MAO阻害剤はMAOによる分解をそれぞれ阻害することにより、シナプス間隙のセロトニン濃度を上昇させる。

加する⁵⁾。リン酸化 CREB により発現調節を受けているタンパク質の1つに BDNF があり、抗うつ薬の慢性投与により、ラットの海馬において BDNF およびその受容体である trkB (tyrosine kinase B) 双方の mRNA の発現が CREB を介して増加することが示されている(図2)⁵⁾。ヒトにおいては、未治療うつ病患者の血清 BDNF が健常者に比べ減少しているが、抗うつ薬にて治療中のうつ病患者のそれは健常者と同レベルであるという報告がある⁶⁾。一方、抗うつ薬の慢性投与により成体ラットの海馬における神経新生が促進されることが明らかになり、さらには X 線照射によって海馬神経新生を阻害すると抗うつ薬の効果が出なかったことから⁷⁾、抗うつ薬の作用発現には海馬神経新生を要することが示唆されている。また神経新生は種々の神経栄養因子に調節されているが、興味深いことに、

遺伝子操作技術で BDNF を約 50% 減少させたヘテロマウスでは、海馬神経新生が野生型に比べ有意に減少し、歯状回の容積も減少していたという報告がある⁶⁾。これらのことから海馬における神経新生が抗うつ薬の作用機序に関与しており、そこに調節因子として BDNF が介在している可能性が示唆されている。

2. HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) 系/海馬傷害

うつ病はストレスを誘因として発症することが多いが、生体がストレスにさらされると視床下部からの CRH (corticotropin-releasing hormone) 分泌が増加する。CRH は下垂体門脈系を介して下垂体前葉からの ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 分泌を促し、これ

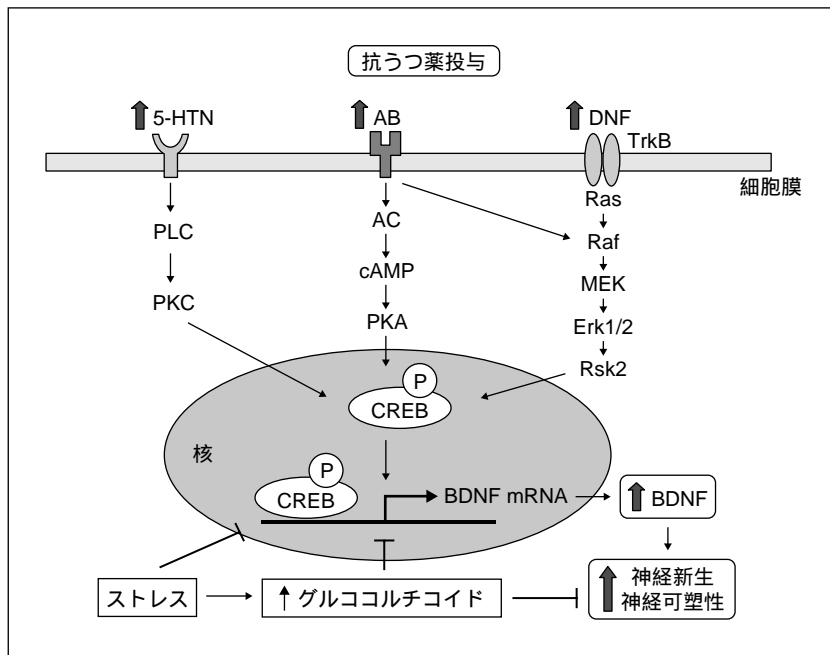


図2 抗うつ薬投与によるBDNF発現機序(文献5を改変)

抗うつ薬の慢性投与により,CREBはリン酸化され,活性化する.活性化したCREBは神経栄養因子であるBDNFを発現させ,神経新生を促進すると考えられている.

が外胚葉由来である副腎皮質からのグルココルチコイド分泌を促す.分泌されたグルココルチコイドは,生理的レベルにおいては海馬にあるグルココルチコイド受容体に結合し,視床下部からのCRH分泌を抑制するというネガティブフィードバック機構を形成している(図3).しかしストレス負荷が持続しグルココルチコイドの上昇が遷延すると,海馬,特にCA3ニューロンが傷害される²⁾.またグルココルチコイドの上昇は,海馬におけるBDNFの減少および神経新生の抑制を引き起こす²⁾.海馬傷害はHPA系への抑制を減弱させ,グルココルチコイド分泌を増加させ,その結果,海馬はさらに傷害されるという循環を導く.このようなHPA系の亢進およびネガティブフィードバック機構の障害は,うつ病患者の約半数にみられるといわれている²⁾.HPA系の亢進とはグルココルチコイド分泌の増加,下垂体・副腎の肥大,GRの感受性低

下などを含むが,これらは全てCRHの分泌増加に伴う2次的現象といわれている¹⁾.うつ病患者では,脳脊髄液中のCRH濃度の増加,CRH刺激によるACTH(adrenocorticotrophic hormone)分泌反応の平板化,デキサメサゾン抑制試験の非抑制などが報告されている^{1,2)}.またうつ病患者同様,げっ歯類における幼少期母子分離モデルにおいてもHPA系の亢進がみられる²⁾.HPA系の亢進とともにうつ病患者における海馬萎縮がよくいわれているが,これらがうつ病の原因か,結果なのかは不明である.

このような観点から,グルココルチコイドまたはCRH受容体アンタゴニストが新規抗うつ薬として期待されている.動物実験では,グルココルチコイドアンタゴニストと,ステロイド合成阻害剤であるmetyraponeがうつ病モデルの一つである強制水泳試験において無動時間を減少させ,これらの抗うつ作用が

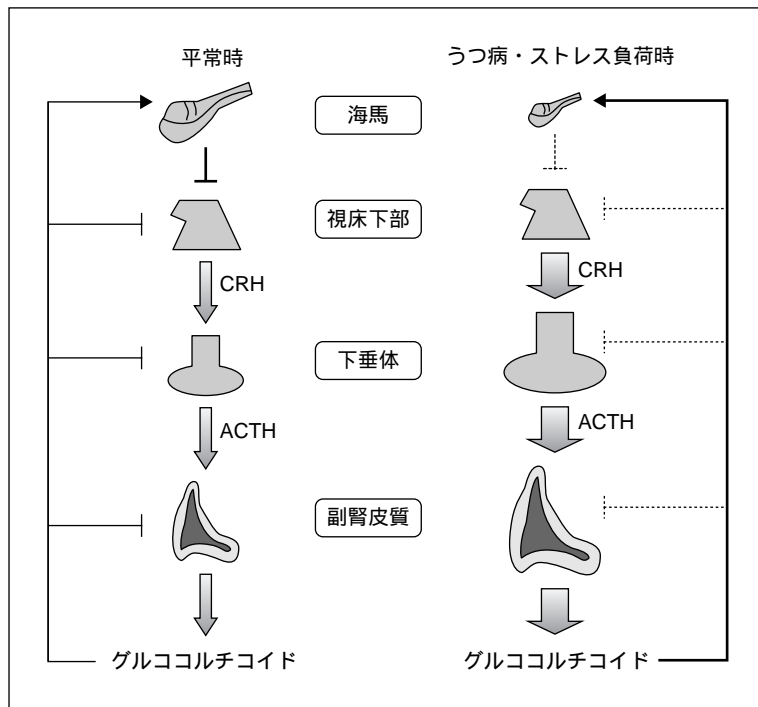


図3 HPA系・海馬とうつ病

グルココルチコイドは生理的レベルにおいては視床下部からのCRH分泌を抑制し、ネガティブフィードバック機構を形成している。また海馬もHPA系に対し抑制的に働く。うつ病、ストレス負荷時はHPA系が亢進し、ネガティブフィードバック機構は障害される。またグルココルチコイドの上昇が持続すると、海馬が障害され、海馬によるHPA系への抑制も減弱する。

示されている¹⁾。一方、CRH受容体には主に中枢神経系に存在するCRHR1と、末梢により多く存在するCRHR2があり、動物実験では選択的CRHR1アンタゴニストが、やはりうつ病モデルの一つである学習性無力試験において逃避失敗を減少させ、この抗うつ作用が報告されている^{1,2)}。

3. サイトカイン

うつ病における免疫系の変調、特に炎症性サイトカイン・レベルの上昇がよくいわれている^{1,8)}。臨床的にはC型肝炎の治療に使われるIFN- α (interferon- α) や転移癌の治療に使われるIL-2 (interleukin-2) がしばしばうつ症状を引き起こす^{1,8)} ことや、感染時には末梢

の免疫細胞で炎症性サイトカインが生成されるが、これが中枢神経系に作用し食欲不振、睡眠障害、意欲減退、といったうつ病と共通した症状がみられることがあげられる⁸⁾。動物実験では、ラットにうつ病モデルの一つであるCMS (chronic mild stress) を施行したところ、IL-1、IL-2の上昇がみられ、イミプラミンの慢性投与を行った結果、IL-1、IL-2の上昇は消失し、それに伴ううつ症状の1つとされている快感消失も改善したという報告がある⁸⁾。

IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α (tumor necrosis factor- α) といった炎症性サイトカインは、セロトニンの前駆物質であるトリプトファンをキヌレニンに分解するIDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) を活性化し、結果的にセロトニ

ンを減少させる^{8,9)}。またこれらの炎症性サイトカインはセロトニン・トランスポーターを活性化し、シナプス間隙のセロトニンを減少させる⁹⁾。どちらもモノアミン仮説に一致しており興味深い。さらにIL-1 β をラットに全身投与すると海馬においてBDNFのmRNA発現が減少することや、IFN- α が海馬神経新生を阻害すること、また炎症性サイトカインは潜在的にHPA系を亢進させる⁸⁾こともうつ病の病因仮説と一致しており、少なくともうつ病のいくつかのケースにおいては炎症性サイトカインの過剰産生が原因であるとされている¹⁷⁾。このような観点からAsnisらはインターフェロン誘発性のうつ病予防にはNSAID(non-steroid anti-inflammatory drug)が有効なのではないかと提唱している¹⁰⁾。一方、抗うつ薬の慢性投与によるラット脳内のIL-1受容体アンタゴニスト(IL-1ra; IL-1 receptor antagonist)のmRNA発現増加¹¹⁾や、ラットの学習性無力試験におけるIL-1ra投与による抗うつ効果が報告されており、IL-1受容体の抑制が抗うつ作用の新たな機序として注目されている¹⁾。

4. ニューロキニン (NK; neurokinin)

NKは脳内に分布しているとされているtachykinin族に属するペプチドで、痛みの伝達、催吐、炎症反応の促進など様々な生理作用をもつ。従ってNK-1受容体とアフィニティの高いサブスタンスPのアンタゴニストは、鎮痛、制吐、抗炎症作用などを対象に開発された経緯をもつ¹⁾。このうち最も効果があると思われていた鎮痛作用は、残念ながらその効果が証明されなかった。しかし制吐作用においてはその効果が認められ、さらには意外にも抗うつ作用を有することが示されている¹⁾。動物実験においてNK-1受容体(サブスタンスP受容体)アンタゴニストに抗う

つ作用があることが報告されていたが、近年うつ病患者に無作為化二重盲検比較試験が行われ、うつ病の評価尺度であるHAM-DX(Hamilton Rating Scale for Depression)においてNK-1受容体アンタゴニストであるMK869がSSRIの1つであるparoxetineと同等の抗うつ作用があることが示された¹²⁾。しかもparoxetineに比べ性機能障害といった副作用が少なく、その臨床的有用性が注目されている。今後はより選択的なNK-1受容体アンタゴニストの抗うつ効果の評価を含め、さらなる臨床試験の結果が待たれるところである。

5. GABA (γ -aminobutyric acid) / ニューロアクティブ・ステロイド

GABAは中枢神経系における代表的な抑制性の神経伝達物質である。脳内のGABA濃度を上昇させるバルブロ酸が躁うつ病患者に功を奏したことから、うつ病におけるGABA系神経の関与がEmirichらによって最初に提唱された¹³⁾。その後多くの臨床研究の結果、うつ病患者は健常者に比べ血液中、脳脊髄液中、死後脳内においてGABA濃度が低下していることが明らかにされた¹⁾。GABA受容体には主に、イオンチャンネル結合型受容体であるGABA_A受容体、Gタンパク結合型受容体であるGABA_B受容体、の2種類があるが、動物実験においてGABA_Aアゴニスト、GABA_Bアゴニスト両者とも抗うつ作用があることが示唆されている¹⁾。

一方、近年ステロイドのうち中枢神経系に存在するいくつかのものは、従来知られていたように細胞質内の受容体に結合し核内に移行するのではなく、細胞表面、特に神経伝達物質の受容体に結合し、神経の興奮性や可塑性を調節していることがわかった。これらはニューロアクティブ・ステロイドと呼ばれており、このうち3 α 5 α -ALLX(3 α -hydroxy-5 α -

pregnane-20-one) と $3\alpha5\beta$ -ALLO は GABA_A 受容体の正のアロステリック調節因子であることが知られている。うつ病患者では、脳脊髄液中の $3\alpha5\alpha$ -ALLO 濃度と $3\alpha5\beta$ -ALLO 濃度の総和が健常者より低下しており、その値は SSRI の慢性投与によって回復し、HAM-D においても改善がみられたという報告¹⁴⁾がある。このことからニューロアクティブ・ステロイドのホメオスタシス障害がうつ病の増悪因子になっている可能性が示唆される。

6. オピオイド/コレシストキニン(CCK; cholecystkinin)

かつては抗うつ薬としてオピオイドが使われていたが、現在はその重篤な副作用のため臨床的にあまり受け入れられていない。しかし基礎研究において、fluoxetine がラット脳内のオピオイド μ 受容体を増加させることや、オピオイドが HPA 系を抑制することが示されている¹⁾。また CCK は脳内でオピオイドと共存しているが、中枢神経系に存在する CCK_B 受容体のアンタゴニストはオピオイドの抗うつ作用を増強するといわれている¹⁾。

おわりに

この他、新規抗うつ薬の候補物質として NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体アンタゴニスト、ヒスタミン H₃ 受容体アンタゴニスト、NO(nitric oxide)合成酵素阻害剤、ニコチン、ヒペリカムなどがある。

抗うつ薬の作用機序研究は、主な流れとして対象をモノアミン系神経伝達物質からその受容体、さらには細胞内シグナル伝達機構へとシフトさせており、うつ病の病態メカニズムの解明とあわせて今後の研究発展が期待される。

〔文献〕

- 1) Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ : Invited review : the evolution of antidepressant mechanisms. *Fundam Clin Pharmacol* 2004 ; 18 : 1 21.
- 2) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, *et al* : Neurobiology of depression. *Neuron* 2002 ; 34 : 13 25.
- 3) Cooper JR, Floyd EB, Roth RH : The Biochemical Basis of Neuropharmacology. 7thed, Oxford University Press, New York 1996 ; 340 343.
- 4) Gould E, Vail N, Wagers M, *et al* : Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 10910 10917.
- 5) D Sa C, Duman RS : Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord* 2002 ; 3 : 183 194.
- 6) Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M : Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Rev* 2004 ; 45 : 104 114.
- 7) Santarelli L, Saxe M, Gross C, *et al* : Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003 ; 301 : 805 809.
- 8) Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M : Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 ; 29 : 201 217.
- 9) Wichers MC, Maes M : The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004 ; 29 : 11 17.
- 10) Asnis GM, De la Garza R 2nd, Kohn SR, *et al* : IFN-induced depression : a role for NSAIDs. *Psychopharmacol Bull* 2003 ; 37 : 29 50.
- 11) Suzuki E, Shintani F, Kanba S, *et al* : Induction of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist mRNA by chronic treatment with various psychotropics in widespread area of rat brain. *Neurosci Lett* 1996 ; 215 : 201 204.
- 12) Kramer MS, Cutler N, Feighner J, *et al* : Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998 ; 281 : 1640 1645.
- 13) Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, *et al* : Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1980 ; 229 : 1 16.
- 14) Uzunova V, Sheline Y, Davis JM, *et al* : Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 3239 3244.

質 疑 応 答

座長(樋口) 神庭先生，どうもありがとうございました。神庭先生からは，1950年代に見つかった抗うつ薬の発展の過程を追いながら，特にこの10年ぐらいの間に急速に進展してきました細胞内情報伝達系，あるいは核内の情報伝達系を介しての神経のプロテクション，神経新生といったレベルで，抗うつ薬が働いているのではないかというお話でした。

その中で特に注目されている海馬。それは一方では，ストレスあるいはうつ病で海馬の神経細胞が，障害あるいは萎縮をしているのではないかと。それに対して抗うつ薬は，それをリバースする方向に働くのではないかと。うたいへん興味深いお話でございました。

それから，先生のところでこれまで続けてこられております，インターフェロンを用いた動物モデル。先ほども，動物モデルはなかなか難しいという話もございました。インターフェロンを用いることによって得られる情報というものを，またうつ病の1つのモデルとしてフィードバックしていこうという試みのお話をしていただきました。

高山昭三(昭和大) 今お話を伺っておりますが，神経細胞が新生するという話はたいへん興味深かったのですが，いま発生生

物学の分野で，ステムセルを使う実験が非常に進歩しております。いろいろなステムセルを使った心臓とか脳への試みがあります。

今，海馬のお話がありました。その中で，例えばBDNFを使うとか，あるいはナーブファクターを使うとかして細胞をグロースさせ，それをモデル実験動物のラットとかそういう動物に投与して，果たして移植が可能でしょうか。つまり，移植実験が可能であれば治療にも結びつく研究になるわけです。そういう実験のトライアルというのはあるのですか。

神庭 先生がおっしゃった遺伝子細胞治療は，おそらく精神疾患の病態がはっきりしてきますと，現実的な射程に入ってくるのではないかと私は思っています。

特に，うつ病はリバーシブルなのですけれども，一部の難治性の5年，10年と続くようなうつ病の方で，海馬の萎縮がたいへん強い方ですとか，統合失調症あるいは発達障害，自閉症，アスペルガー，多動症，こういった領域では，その病態が細胞レベルでかなりはっきりしてくれば，先生のお話しになった遺伝子細胞治療というのは，まったく夢ではありません。

座長 ありがとうございます。まだまだたくさんご質問はあろうかと思いますが時間がございません。神庭先生，どうもありがとうございました。