

“心”と“からだ”に優しい 薬の開発を目指して

東京理科大学 薬学部 薬学科 教授 さいとう 齋藤 あきよし 顕宜

はじめに

中枢神経系に作用し、“心”に何らかの影響を及ぼす薬物を総称して向精神薬と呼びます。向精神薬には、抗うつ薬、抗認知症治療薬、抗精神病薬などが含まれ、幻覚薬なども含まれます。約半世紀以上前にフランスの臨床医ラボリらが、精神運動興奮を抑える薬物“クロルプロマジン”を発見しました。クロルプロマジンの発見は、様々な向精神薬の開発に繋がり、その中から抗うつ症状によく効く薬物としてイミプラミンが発見されました。イミプラミンは抗うつ薬として現在も用いられています。以前の精神疾患の治療では、拘束や隔離であったり祈禱であったりと、非人道的・非科学的な方法がなされていましたが、これら向精神薬の登場は、精神疾患の治療を画期的に発展させました。一方で今なお、副作用による治療継続が困難になることがあります。現在、“心”だけでなく“からだ”にも優しい向精神薬の開発が強く望まれています。

齋藤研究室ではこれまで“心”の仕組みについて研究をしながら、その理解に基づいた向精神薬の開発に取り組んで来ました。その中でも、**オピオイド δ 受容体をターゲットとした抗うつ・抗不安作用やオレキシン受容体を介した認知機能改善効果**は、齋藤研究室が見いだしてきた研究成果であり、国内外の研究グループにはない独創的な内容です。以降にこれまでの成果について概説したいと思います。

1. オピオイド δ 受容体をターゲットとした新規作用機序による向精神薬開発

現代におけるうつ病患者数は全世界で約3億人にも達するとされその患者数は年々増加傾向です。うつ病の治療には、セロトニン神経の再取り込み部位を阻害して脳内セロトニン濃度を上昇させる選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）と称される薬物が用いられています。

SSRIは現在うつ病治療の第一選択薬として広く用いられていますが、その問題点として、**①薬効発現までが数週間かかる**、**②治療効果よりも先に副作用（悪**

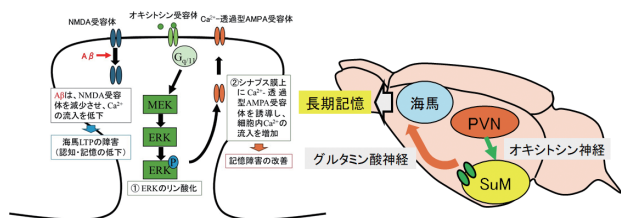
心・嘔吐などの消化器症状等）が認められる、**③治療抵抗性の患者が存在する**、などが挙げられています。またうつ病時には、抑うつ症状に加えて、不安や不眠といった症状が併発することもあります。これらの症状の緩和には、抑制性アミノ酸神経に分類されるGABA_A受容体を活性化させるベンゾジアゼピン系抗不安薬（BZD）が一般的に用いられます。BZDは、治療効果発現は早いものの、前向き健忘（記憶障害）、協調運動障害（ふらつき・転倒）、長期服用による**依存性**といった問題があります。これらSSRIやBZDの副作用発現には、作用機序由来であることが指摘されており、現在新しい作用機序による抗うつ・抗不安薬の開発が望まれています。

オピオイドには μ （ミュー）、 δ （デルタ）、 κ （カッパ）と3種のサブタイプが存在します。 μ 受容体に作用する薬物には、モルヒネを始めとするがん性疼痛治療薬が存在します。 κ 受容体に作用する薬物には、中枢性止痒薬であるナルフラフィンが存在します。一方、 δ 受容体の生理的な機能は、よく分かっていません。その背景には、未だ医薬品として成功した化合物がないことが挙げられます。2000年にKiefferらが、 δ 受容体を欠損したマウスが強い抑うつ・不安症状を示すことを報告しました。我々はこの現象にいち早く着目し、 δ 受容体をターゲットとした化合物による抗うつ薬の開発に着手しました⁴⁾。

しかしながら当時のプロトタイプ化合物の中には、痙攣誘発作用を示すものがあり、その臨床開発は大きく制限されました。我々は、共同研究者（長瀬博士・現 筑波大学名誉教授）とともに、痙攣誘発作用を示さない新しい構造を持った δ 受容体作動薬KNT-127を発見しました【図1A】。KNT-127の発見は、 δ 受容体を介した中枢作用の理解を大きく前進させることになりました³⁾。次項に我々の最近の研究成果についてご紹介したいと思います。

δ 受容体を介した不安・恐怖の制御機構

不安や恐怖に関する記憶は生物が生きていく上で欠かせないものですが、過剰な不安や恐怖は日常生活の



【図2】長期記憶に関わるオキシトシン分子・神経基盤

オキシトシンは、オキシトシン受容体を介して①ERKのリン酸化および②AMPA受容体の増加を介して、Aβによる海馬LTPの障害を改善し、認知機能を亢進させている（右）。視床下部室傍核（PVN）から乳頭上核（SuM）に投射しているオキシトシン神経は、海馬のグルタミン酸神経を調節することで長期記憶を改善させている（左）。

んでいませんでした。

マウス神経回路が生きた状態で標本にした海馬スライスにAβを曝露し、電気生理的手法を用いて神経活性の測定を行うと長期増強（LTP）が有意に障害されます。LTPとは、神経細胞間でのシナプスにおける信号伝達効率が長期に渡って上昇する現象であり、学習と記憶を司る重要なメカニズムの一つとされています。そこにオキシトシンを加えるとLTPの障害は、正常マウスの海馬スライスと同じLTP活性に戻りました。LTPの形成には、細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）／サイクリックAMP応答配列結合タンパク質（CREB）のリン酸化およびCa²⁺透過性AMPA受容体によるCa²⁺の流入が重要とされています。また、オキシトシンには、AMPA受容体の遺伝子発現を促進することが示唆されています。そこでERKリン酸化阻害剤およびCa²⁺透過性AMPA受容体拮抗薬を加えたところ、オキシトシンによる改善効果は認められなくなりました¹⁾。またAβを脳室内に投与することで作製したアルツハイマー型認知症モデルマウスの認知機能低下をオキシトシンが改善させました²⁾。本成果は、オキシトシンがアルツハイマー型認知症の治療薬候補ターゲットとなりうることを示した世界初の報告です。最近では、化学遺伝学的手法を用いて認知機能における内因性オキシトシンの生理的役割を検討しています。これまでの検討から、オキシトシン神経の細胞体が存在する視床下部室傍核（PVN）から乳頭上核（SuM）にオキシトシン神経が投射していることを明らかにしました。そこで次に、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを用いて興奮性DREADD（hM3Dq）をオキシトシン-iCreノックインマウス（オキシトシン特異的にCreリコンビナーゼを発現するマウス）のPVNに発現させたマウスを作成しました。このマウスでは、クロザピン-N-オキシド（CNO）という化合物を投与するだけで、PVNにおけるオキシトシン産生ニューロンのみを特異的に活性させることができます。その結果、CNO

を投与したマウスでは、物体認識記憶が長期に保存されることが明らかになりました³⁾。この結果は、PVNからSuMに投射しているオキシトシン神経が、認知機能の改善効果に関与していることを示唆しています【図2】。我々の研究グループは世界で初めて、①オキシトシンが認知機能を亢進させること、②アルツハイマー型認知症の治療薬候補ターゲットとなりうることを明らかにしました。オキシトシンは愛情ホルモン、幸せホルモンとも呼ばれ、他者との交流によって活性化されることが知られています。

家族との交流が少なくなった環境で認知症が急速に進行することは経験的によく知られていることですが、その背景にオキシトシンが関係しているのではないかと考えたのが本研究をはじめたきっかけでした。この研究を発展させることで、認知症の進行を防ぐ新しい治療法・治療薬の開発に繋がることが期待されます。

最後に

クロルプロマジンの発見は、その精神症状の制御にどんな分子・神経が関与しているのか？という“神経精神薬理学”という学問を発展させました。神経精神薬理学の進歩は病態解明に繋がり、新しい治療薬の開発に繋がりました。お陰で今や薬物での治療が可能となりつつあります。しかしながらその開発の歴史は約半世紀とまだ浅く、副作用の面から治療中断する患者さんも多く、治療薬に反応しない患者さんも一定数あります。神経精神薬理学はまだまだ発展途上です。斎藤研究室では、先人たちが築き上げてきた神経精神薬理学の肩の上に立ち、より安全で効果的な向精神薬「心」と「からだ」に優しい薬の開発を目指し、1日も早くベッドサイドに届けられる向精神薬の開発に繋がようと、日々研究を進めています。

【参考文献】

δ受容体の抗うつ作用・抗不安作用に関する論文

- 1) Kawaminami *et al.*, Front Behav Neurosci. 2022; 16: 808232.
- 2) Kawaminami *et al.*, Neuropsychopharmacol Rep. 2024; 44: 256–261.
- 3) Nagase and Saitoh, Pharmacol Ther. 2020; 205: 107427.
- 4) Saitoh *et al.*, J Pharmacol Sci. 2004; 95: 374–80.
- 5) Yamada *et al.*, Neuropharmacology. 2019; 160: 107792.
- 6) Yamada *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2021; 560: 192–198.
- 7) Yoshioka *et al.*, Behav Brain Res. 2022; 416: 113536.
- 8) Yoshioka *et al.*, Neuropharmacology. 2023; 232: 109511.

オキシトシンと認知機能に関する論文

- 1) Takahashi *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2020; 528: 174–178.
- 2) Takahashi *et al.*, Neuropsychopharmacol Rep. 2022; 42: 492–501.
- 3) Takahashi *et al.*, PLoS One. 2023; 18: e0294113.