

氏 名	高 羽 里 佳
国 籍 ・ 本 籍	愛知県
学 位 の 種 別	博士（薬学）
学 位 の 番 号	甲375
学位授与の日付	令和6年3月18日
学位授与の要件	名城大学学位規程第3条第3項該当
学 位 論 文 題 目	うつ病／ストレス性疾患の新規治療標的に 関する神経薬理学的研究
論文審査委員	主 査 平 松 正 行
	副 査 野 田 幸 裕
	副 査 柳 澤 聖
	副 査 衣 斐 大 祐

論 文 内 容 の 要 旨

うつ病は、抑うつ気分または興味・喜びの喪失、食欲低下、睡眠障害、精神運動性の制止・焦燥、易疲労性、罪責感、思考力低下及び希死念慮を主症状とする慢性的な精神疾患であり、全世界で約3億人がうつ病に罹患しているといわれている。現在、うつ病の治療には、セロトニントランスポーター（serotonin transporter, SERT）に作用して、セロトニンの再取り込みを選択的に阻害する選択的セロトニン再取り込み阻害薬や、SERTに加えてノルアドレナリントランスポーター阻害作用も有するセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬などが第1選択薬として用いられている。これらで効果が認められない場合は三環系抗うつ薬やノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬への変更や炭酸リチウムを用いた抗うつ効果増強療法を行うことが一般的である。しかしながら、5～6週間程度の十分な治療期間に2種類の異なる抗うつ薬を適量服用しても効果が見られない場合、治療抵抗性うつ病（treatment resistant depression, TRD）と診断される。TRDは、うつ病患者の約30～40%にのぼると言われ、治療上の大きな問題となっている。また、抗うつ薬により治療効果が発揮されたとしても、効果発現までに少なくとも3～4週間を要し、その間に自殺する患者も存在している。さらに、既存の抗うつ薬は、倦怠感、日中の眠気、消化管症状に加え、自殺関連行動に繋がる可能性のある賦活症候群などの副作用を生ずることがあり、うつ病に対する薬物治療の継続を妨げる要因の1つとなっている。

心理／物理的な過度のストレスは、視床下部－下垂体－副腎皮質軸のネガティブフィードバック

を混乱させ、血中のグルコルチコイド濃度を上昇させることにより、うつ病の発症に繋がると考えられている。実際、うつ病患者の血漿中では、グルコルチコイドであるコルチゾールの濃度が健常人と比較して高いことがわかっている。基礎研究では慢性的な心理／物理的ストレスに曝されたげっ歯類が血漿中コルチコステロン（げっ歯類ではグルコルチコイド）濃度の持続的な上昇だけでなく、ストレス性疾患患者に類似した情動行動異常も示すため、うつ病モデル動物として広く用いられている。さらに、これらげっ歯類の行動障害は、抗うつ薬の直接投与によって改善されることから、うつ病などのストレス性疾患に対する新薬の発見・開発に利用できるモデルであることが示されている。そこで、本論文の第一章では、ストレスモデルとして広く用いられる慢性軽度予測不能ストレス（chronic mild unpredictable stress, CMUS）を施したマウス（CMUS 曝露マウス）を用いて、ストレスがマウスの情動行動や脳内の遺伝子変化に与える影響を検討し、うつ病などストレス性疾患の新規治療標的の探索を試みた。

脳の発達過程におけるストレスの曝露は、脳の構造／機能的な発達に悪影響を及ぼし、その結果、成長後にうつ病、不安障害、心的外傷後ストレス障害などのストレス性疾患など行動障害を引き起こすと考えられている。そこで、第一章では幼若期（離乳後、4 週齢）または、成熟期（6 週齢）のマウスに 4 週間の CMUS を曝露し、慢性的なストレス曝露がその後の情動行動に及ぼす影響を調べた。その結果、幼若期 CMUS 曝露マウスは、オープンフィールド試験、ガラス玉覆い隠し試験、強制水泳試験、ショ糖嗜好性試験及び社会性行動試験において、それぞれ不安様行動、うつ様行動、無快楽様症状及び社会性行動の低下を示したが、成熟期 CMUS 曝露マウスでは、そのような行動変化は認められなかった。さらに、幼若期の CMUS 曝露が、成獣マウスの前頭前皮質（prefrontal cortex, PFC）及び海馬（hippocampus, HP）において、抗うつや抗ストレス作用への関与が示唆されている遺伝子である *SIRT1* と *BDNF* 発現に与える影響について、定量 PCR 法を用いて検討したところ、幼若期の CMUS 曝露は、マウスの PFC 及び HP の *SIRT1* 発現量を有意に低下させた。一方で、*BDNF* 発現量には影響を与えなかった。次に、ストレス誘発性行動障害における *SIRT1* 発現量低下の病態生理学的役割を調べるため、幼若期 CMUS 曝露マウスに *Sirt1* の薬理的活性化薬であるレスベラトロールを連続投与し、その効果を評価したところ、CMUS 曝露によるうつ様行動や社会性行動の低下などの情動行動異常は、レスベラトロールにより抑制された。以上から、幼若期の CMUS 曝露は PFC 及び HP における *Sirt1* 発現を低下させるが、レスベラトロール連続処置による *Sirt1* の活性低下の抑制によって、幼若期の CMUS 曝露による情動行動異常の発現が抑制された。このことから、幼若期の CMUS 曝露は、脳内 *SIRT1* の発現量低下を介して、情動行動異常を引き起こしていると考えられる。本章の結果より、*Sirt1* が、うつ病などのストレス性疾患の治療標的として有用である可能性が示された。

近年、マジックマッシュルームに含まれる幻覚成分であるシロシビンなどのセロトニン作動性幻覚薬（サイケデリックス）を用いたサイケデリック療法が、うつ病など様々な精神疾患に有効であることが多数報告され、世界中で関心が高まっている。2016 年に、インペリアル・カレッジ・ロンドンの Carhart-Harris 博士らが、シロシビンは TRD 患者に対し即効かつ持続的な抗うつ作用を示すことを報告しており、この知見は、その後行われたさまざまな臨床研究によって支持されている。一方で、シロシビンは、大脳皮質のセロトニン 5-HT_{2A} 受容体（5-HT_{2A}R）を活性化し、幻覚作用を

引き起こすが、シロシビンの治療効果における 5-HT_{2A}R の役割は依然として不明である。したがって、第二章ではセロトニン作動性幻覚薬による抗うつ及び抗不安様作用における 5-HT_{2A}R の役割を調べ、5-HT_{2A}R のうつ病の治療標的としての有用性について検討した。第二章では、3 種類のセロトニン作動性幻覚薬シロシン、DOI 及び TCB-2 を用いて、それらの薬物の作用における 5-HT_{2A}R の役割について、マウスを用いた行動薬理学的手法により調べた。抗うつ及び抗不安様作用を評価する行動試験は、セロトニン作動性幻覚薬投与による幻覚様行動が完全に消失する投与 24 時間後に行った。セロトニン作動性幻覚薬を投与されたマウスは、コントロールマウスと比較して、強制水泳試験及び尾懸垂試験における、うつ様行動の指標である無動時間を有意に短縮した。これらの効果は、5-HT_{2A}R 拮抗薬であるボリナンセリンの前処置によって抑制されたことから、セロトニン作動性幻覚薬は、5-HT_{2A}R 刺激を介して抗うつ様作用を示すことが示唆された。一方で、新奇環境下摂食抑制試験において、不安様行動の指標である摂食開始時間はシロシン投与でのみ有意に短縮したが、ボリナンセリンの前処置ではこの効果は抑制されなかった。このことは、セロトニン作動性幻覚薬による抗不安様作用には 5-HT_{2A}R を介する機構とは異なる機構が関与していることを示唆している。また、マウスの幻覚様行動を評価する試験である head-twitch response (HTR) 試験を実施したところ、シロシンと TCB-2 では、抗うつ様作用が認められた用量において、投与直後に HTR の回数が有意に増加したが、DOI では、投与直後及び 24 時間後どちらのタイミングにおいても、HTR は認められなかった。以上から、セロトニン作動性幻覚薬は、5-HT_{2A}R 刺激を介して、抗うつ様作用を発現していることが示唆された。また、それには抗不安様作用や幻覚様作用とは異なる薬理学的機構が関与している可能性を明らかにした。

本研究から、Sirt1 及び 5-HT_{2A}R は、うつ病をはじめとする様々なストレス性疾患の新たな治療標的となりうることが示唆された。本研究で得られた知見が、安全かつ効果的なこれら疾患に対する新規治療薬開発の一助となれば幸いである。