

# 遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発

山田 光彦, 山田 美佐, 高橋 弘, 丸山 良亮, 志田 美子

**要約:** ストレス社会と言われて久しい現代において、うつ病のもたらす社会的影響は大きく、画期的な治療薬が存在しないためうつ病治療は長期化し、低経済成長社会、高齢化社会の到来とともに大きな問題となっている。うつ病の治療には適切な薬物療法が必須である。新規抗うつ薬の開発は神経伝達物質の薬理学に基づいて行われており、これまでに一定の成果を上げている。しかし、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) を含めて我々が日常臨床で用いている抗うつ薬は50年前に偶然発見された「モノアミン仮説」の範囲を超えるものではない。また、現在臨床で利用されている抗うつ薬の有効性は実は60~70%にすぎず、新しい治療薬の開発が強く求められている。実際、抗うつ薬の臨床効果は長期間の服薬継続によって初めて生じるのであり、抗うつ薬の真の作用機序を理解するためにはこれまでの作業仮説にとらわれない新しい創薬戦略が用いられなければならない。近年、抗うつ薬長期投与により間接的に引き起こされた神経化学的变化を遺伝子転写機構の調節を伴う量的変化・タンパク質の発現変化として捉えることが可能となってきている。我々は、「真の抗うつ薬作用機序とは機能タンパク質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化・神経回路の再構築である」という新しい作業仮説の検証を進めている。偶然の発見に頼ることのない「抗うつ薬新規ターゲット分子の探索」は我々に画期的な作業仮説を提言するものであり、将来は新しい作用機序を持つ医薬品の開発という具体的成果につながるものであると考えられる。

## 1. はじめに

これまで大好きだったナイター中継とビールが楽しめなくなった会社員Aさん。得意だったお料理をする気力がなくなってしまった主婦B子さん。興味や関心の低下、意欲の低下は、抑うつ気分に加えてうつ病の特徴的な症状である。

一方、我が国では年間に3万人を超える人々が自ら命を絶つことによって亡くなっている。自殺の背景には、経済苦、病苦、社会的孤立など様々な要因があるが、その大半は過度のストレスに伴う抑うつ状態や衝動性の亢進が直接のきっかけと考えられる。不思議なことに、本来よろこばしいはずの昇進や結婚なども、時に大きなストレスとなることが知られている。このように、ストレス社会といわれて久しい現代においてうつ病のもたらす社会的影響は大きく、画期的な治療薬が存在しないためうつ病治療は長期化し、低経済成長社会、高齢化社会の到来とともに大きな問題となっている。また、うつ病の罹患率は想像以上に高いものであり、調査により大きなばらつきがあるものの、米国での生涯罹患率は女性で21.3%、男性で12.7%にもなることが報告されている(1)。そのため、確実な治療効果を有する新規抗うつ薬の開発は急務の課題である。

うつ病の治療には適切な薬物療法が必須である。しかし、現在臨床で利用されている抗うつ薬の有効性は実は60~70%にすぎず、新しい治療薬の開発が強く求められている。これまで、新規抗うつ薬の開発は神経伝達物質の薬理学に基づいて行われており一定の成果を上げてきたが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り

込み阻害薬 (SNRI) を含めて我々臨床家が治療に用いている薬物は 50 年前に偶然発見された「モノアミン仮説」に基づく抗うつ薬の範囲を超えるものではない。そのため、うつ病の新規治療法の確立のためには、これまでの作業仮説にとらわれない新しい創薬戦略を用いる必要がある。近年、抗うつ薬長期投与により間接的に引き起こされた神経化学的変化を、遺伝子転写機構の調節を伴う量的変化・タンパク質の発現変化として網羅的に捉えることが可能となってきた。本稿では、抗うつ薬の作用機序における遺伝子発現変化と神経可塑性変化について特に注目し、最近の知見を交えながら「遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発」について総説する。

## 2. モノアミン仮説の限界

感情障害の薬物治療は 1949 年のリチウムの抗躁作用の報告、1951 年のモノアミン酸化酵素阻害作用を有するイプロニアジドのうつ病治療への導入に始まり、三環系抗うつ薬として現在でも用いられているイミプラミンが登場したのは実に 1957 年のことである。後に、三環系抗うつ薬がモノアミン再取り込み阻害作用を有することが発見された。近年では、表 1 に示したように、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、可逆的 A 型モノアミン酸化酵素阻害薬 (RIMA) などの新規抗うつ薬開発が活発に行われている (2)。

これらの薬物はいずれもセロトニンあるいはノルアドレナリン神経系シナプス間隙におけるモノアミン濃度を増加させる方向に働く。こうした神経化学的変化は急性薬理作用として比較的短時間に引き起こされるが、実際の臨床場面においては抗うつ効果発現までに 10 日から数週間はかかることが経験されている。そのため、抗うつ薬の臨床効果と急性薬理作用とは区別して考える必要があり、 $\beta$ 受容体のダウンレギュレーションなどの抗うつ薬の長期投与後にみられる神経化学的変化と治療効果とを結びつけた作業仮説が生まれしてきた。しかし、最近になって SSRI の長期投与後にこれらの変化が必ずしもみられないことも判明しており、いわゆる「モノアミン仮説」の見直しが必須の状況である。それでは、この数週間に「脳」ではいったいどんな変化が起きているのであろうか。我々は、この脳内変化こそが抗うつ薬の真の治癒機転であり、新規抗うつ薬創薬のためのターゲット分子システムであると考えている。Hyman と Nestler は長期の抗うつ薬投与に伴う神経可塑性変化を脳の適応反応として捉え “initiation and adaptation model” を提唱してい

表 1 抗うつ薬開発の歴史

(1) 1950 年代～	<ul style="list-style-type: none"> <li>・偶然によるリード化合物の発見の時代</li> <li>・治療ターゲットは神経伝達機構</li> <li>・モノアミン仮説の提言</li> <li>・モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI)</li> <li>・三環系抗うつ薬 (TCA)</li> </ul>
(2) 1970 年代～1980 年代	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リード化合物の最適化の時代</li> <li>・新世代抗うつ薬 (SSRI, SNRI, RIMA, など)</li> </ul>
(3) 2000 年代～	<ul style="list-style-type: none"> <li>・戦略的抗うつ薬開発と理論に基づいた薬剤設計</li> <li>・ファーマコジェノミクスとバイオインフォマティクス</li> </ul>

るが、その実態は未だ明らかにされていない (3)。

## 3. 病態仮説から独立した抗うつ薬の開発戦略

次に、新規抗うつ薬開発にふさわしい創薬戦略を考えてみたい。一般には、疾患の発症メカニズムが明らかとなって初めてその治療薬が開発できると誤解されがちである。しかし、生活習慣病などの他の内科疾患治療薬の薬理作用を考えてみても明らかのように「創薬ターゲット」は必ずしも病態に関わる機能分子そのものであるとは限らない。例えば、本態性高血圧の治療に、アンジオテンシン 2 受容体拮抗薬、ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬などの薬物が用いられている。しかし、本態性高血圧は多因子性の複雑な病態によるものであり、これら治療薬の直接ターゲットである、アンジオテンシンを介する情報伝達系、カルシウム・チャンネル、 $\beta$ 受容体などに明らかな異常がみられる訳ではない。我々が用いている高血圧治療薬は、血圧調節に関わる正常な生理機構を利用して血圧コントロールを実現しているのである。つまり、病態メカニズムそのものが不明確であっても、血管収縮制御といった「治癒機転に関与する分子システム」さえ薬物ターゲットとして明らかにすることができたならば、正常に保たれている生理機構を有効利用する形で症状を緩和する薬物を開発していくことは可能であり、より現実的な創薬戦略となるのである。同様に、新規抗うつ薬の開発においてもまず「治癒機転に関与する因子」を「発症脆弱性因子」や「病態仮説」から独立して探索することが必要である (図 1)。

## 4. 遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発

これまでの抗うつ薬研究は主に神経伝達機構のレベルで行われており、セロトニン受容体サブタイプやトランスポーターなどといった特定の分子種を詳細に調べるといった方法がなされてきた。しかし、この方法

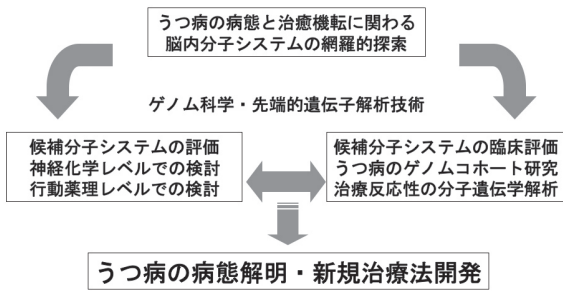


図1 ゲノム薬理学とうつ病研究

では「既存の作業仮説に当てはまる」分子種のみについてしか研究を進めることができない。

そこで、今後の抗うつ薬研究においては「未知の分子種」を含めた研究をスタートさせ「脳システム機構の変化」を解明していく必要がある。つまり、伝統的な薬理学的的方法論とは逆方向の「リバース・ファーマコロジー」を取り入れた戦略が有効となる。具体的には、遺伝子やタンパク質発現の量的変化を目印にしたディファレンシャル・クローニング法を用いることにより、生体の機能や治療機転に重要な未知のタンパク質・遺伝子群を病態仮説などの予備知識なしに直接単離することが可能となるのである。

そもそも、ヒトの高次精神機能の障害である「うつ病」や「抗うつ薬」の研究を動物モデルを用いて進めるのには初めからかなりの無理があり、なかなか正攻法で生物学的研究を進めることができない。しかし、我々は実験動物を用いて抗うつ薬の作用機序に関わる候補遺伝子・タンパク質を探索しそれらのヒトホモログを単離していくことでこの限界を乗り越えることが可能であると考えている。我々は、抗うつ薬の奏効機転に関連する遺伝子・ESTの探索するプロジェクトを進めており、コントロール群および様々な処置群(向精神薬投与、電気けいれん負荷、ストレス負荷など)のラット脳サンプルより mRNA を抽出し遺伝子発現プロファイルの解析を進めている。

実際、抗うつ薬投与後に様々な直早期遺伝子 (immediate early gene) や転写因子の発現が変化することが報告されている(4)。これら分子群の発現変化は、他の機能分子の発現変化を調節することにより、抗うつ薬長期投与に伴う神経可塑性変化の誘導機序として重要であろう。

### 5. 新しい仮説の提言

現在、抗うつ薬の新規作用機序として、神経突起の

表2 抗うつ薬長期投与後に想定される神経可塑性変化

- (1) 機能的神経可塑性変化
  - ・ 神経終末小胞 docking/fusion/exocytotic machinery
  - ・ 神経伝達物質の放出メカニズム
  - ・ シナプス後部におけるシグナル伝達系
- (2) 形態学的神経可塑性変化
  - ・ 神経突起の進展と退縮
  - ・ 軸索ガイダンス
  - ・ 神経細胞死と生存
  - ・ 神経新生
  - ・ 神経回路網の再構築

伸展・退縮機構や神経伝達物質の開口放出機構が重要なターゲットである可能性を示唆する知見が集積されつつある。

我々は、これまでに複数の候補遺伝子をラット前頭葉皮質および海馬から同定し、antidepressant related genes (ADRGs) と名付けて cDNA 全長の塩基配列を得、詳細に検討を進めている(4,5)。さらに、得られた候補遺伝子について、クローンごとに RT-PCR 法、Northern blotting 法を用いて再現性の確認および定量をこれまで行ってきたが、この過程は膨大な労力と時間を要する作業であった。そこで我々は、この過程のさらなる効率化と迅速化を図るため、ADRG 遺伝子をスポットした独自の cDNA microarray を開発した(6)。

興味深いことに、我々のプロジェクトで得られた候補遺伝子群について GeneBank/EMBL のデータベースに登録されている塩基配列と相同性解析を行った結果、神経情報伝達・細胞内情報伝達系に関するクローン、タンパク質折り畳み・細胞内輸送に関するクローン、細胞障害・酸化還元系に関するクローン、kf-1 遺伝子(6)などの既知遺伝子群とともに、既知の分子と相同性の低い未知の機能的分子クローンが多数含まれていた。さらに、これらの候補分子群の中には VAMP2(7) や CSP(8) などの神経突起・軸索の伸展や退縮、神経伝達物質の開口放出機構といった神経可塑性変化に機能的に関わるものが複数存在していた(表2)。そこで、(1) 神経突起の伸展・退縮機構、(2) 神経伝達物質の開口放出機構、における ADRG 遺伝子産物の役割についての検討をそれぞれアッセイ系の構築として進めている。現在我々は「抗うつ薬奏効機転の分子機構とは機能タンパク質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化である」という作業仮説の検証を進めている。つまり、抗うつ薬の作用機序として「神経回路網の構造的・機能的リモデリング」を想定して研究を進めているのである(5)。

今後は、得られた候補ターゲット分子が真のターゲットとなり得るかを選別するために評価系の構築が必要である。我々は抗うつ薬作用機序として、機能的神経可塑性変化および形態変化を伴った神経可塑性変化という2つの分子機構におけるターゲット候補の役割に注目し評価を進めていくことを計画している。神経突起の伸展・退縮機構、神経伝達物質の開口放出機構、神経新生機構の検討は、抗うつ薬創薬研究において益々重要なテーマとなると予想される。こうした研究プロセスを繰り返すことにより、創薬のためのターゲット分子を可能な限り絞り込んで探索することが可能となる。さらに、将来的には得られたターゲット分子に結合し機能を修飾する有機化合物をリード化合物（創薬シーズ）として探索・最適化し、医薬品開発への第一歩を踏み出さねばならない。

## 6. おわりに

うつ病の新しい治療法開発を目指す研究は、これまで極めて困難なものと考えられてきた。しかし、ゲノム医学を牽引力とした急速な生物学的研究技術の進歩

により、もはや具体的成果が期待できる課題となりつつある。先端的な分子遺伝学的・薬理・生化学的研究技術をより積極的に利用することで、うつ病の病態の解明および新しい治療法開発がますます進展すると予想される。偶然の発見に頼ることのない標的分子システムの探索は我々に画期的な作業仮説を提言するものであり、将来は新しい作用機序を持つ抗うつ薬の開発につながるものと考えている。我々は、「真の抗うつ薬作用機序とは機能タンパク質の発現を介した脳システムの神経可塑性変化である」という新しい作業仮説の検証を進めている。脳科学の時代といわれる現在、必ずや新規ターゲットタンパク質の発見を通してうつ病が克服されることを信じて疑わない。

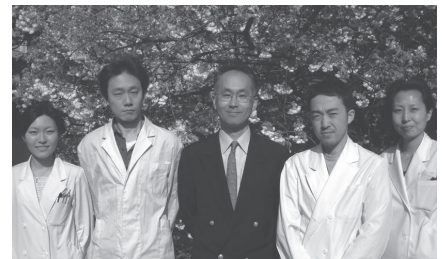
## 文 献

- 1) Blazer DG, et al. Am J Psychiatry. 1994;151:979-986.
- 2) 山田光彦. 臨床精神薬理. 1998;1:355-363.
- 3) Hyman SE, et al. Am J Psychiatry. 1996;153:151-162.
- 4) Yamada M, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2002;12:235-244.
- 5) 山田美佐, 他. 分子精神医学. 2003;3:7-12.
- 6) Yamada M, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000;278:150-157.
- 7) Yamada M, et al. Pharmacogenomics J. 2002;2:377-382.
- 8) Yamada M, et al. Neurosci Lett. 2001;301:183-186.

## 著者プロフィール

### 山田 光彦 (やまだ みつひこ)

国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部, 部長, 医学博士。  
 ◇学生時代はアイスホッケー部に所属。1991年昭和大学大学院医学研究科博士課程修了(第二薬理学教室)。その後、慶應義塾大学にて父や兄と同様に精神科医師としての道を歩む。米国 Mayo Clinic, 仏国 INSERM 研究員, 昭和大学医学部精神医学教室, 附属烏山病院, 横浜市北部病院を経て現職。◇研究テーマ: 精神薬理学研究, 感情障害研究。◇趣味: ヨット。◇1996年ラファエルソン賞(国際精神神経薬理学会議: CINP)



満開の八重桜の下で。右より、山田(美), 丸山, 山田(光), 高橋, 志田。

### 山田 美佐 (やまだ みさ)

国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部, 流動研究員, 薬学博士。  
 昭和大学薬学部卒業後、慶應義塾大学医学部薬理学教室研究生, 米国 Mayo Clinic および仏国 INSERM 研究員, 昭和大学薬学部助手を経て現在に至る。◇研究テーマ: 感情障害の病態解明と新規治療薬開発。◇趣味: 食べ歩き, 散歩。

### 高橋 弘 (たかはし こう)

国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部, 流動研究員, 薬学博士。  
 ◇2005年昭和大学大学院薬学研究科博士課程修了(薬理学教室)。同年より現職。◇研究テーマ: グリア細胞と精神疾患に関する研究。◇趣味: テニス。

### 丸山 良亮 (まるやま よしあき)

国立精神・神経センター 精神保健研究所老人精神保健部, リサーチレジデント, 薬学博士。  
 ◇学生時代はアメリカンフットボール部に所属。2001年昭和大学大学院薬学研究科博士課程修了(薬理学教室)。同年よりカルガリー大学医学部薬理学教室にてポスドク生活を開始。電気生理を中心にイオンチャネル研究に取り組む。'05年秋帰国し、現在に至る。◇研究テーマ: 精神薬理学研究。◇趣味: ハイキング, スノーボード。

### 志田 美子 (しだ よしこ)

昭和大学大学院薬学研究科 修士課程 在籍(医薬情報科学教室)。  
 国立精神・神経センター 精神保健研究所 老人精神保健部 研究生。◇研究テーマ: 新規抗うつ薬創薬ターゲットの探索。◇趣味: 音楽鑑賞, 料理。