

遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発

国立精神・神経センター精神保健研究所 山田光彦

1. はじめに

高度ストレス社会と言われる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。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。しかし、我々臨床家が用いている薬物は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。本セミナーでは、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と新規抗うつ薬の開発戦略

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

表1 抗うつ薬開発の歴史

(1) 1950's~ MAOI and TCA

Discovery of leading drugs by an accident

*Synaptic pharmacology as a therapeutic target

*Proposal of the "Monoamine Hypothesis"

(2) 1970's~ 1980's

Optimization of older drugs

*Newer antidepressants (SSRI, SNRI, RIMA, etc)

(3) 2000's ~

Strategic drug development and rational drug design

*Pharmacogenomics and bioinformatics

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。近年では、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 (表1)。

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、 β 受容体のダウンレギュレーションと治療効果とを結びつけた作業仮説が生まれてきた。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きており、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、新規抗うつ薬開発にはいったいどんな創薬戦略がふさわしいのだろうか。一般には、疾患の発症メカニズムが明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、アンギオテンシン2受容体拮抗薬、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、 β 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、アンギオテンシンを介する情報伝達系、カルシウム・チャンネル、 β 受容体などに明かな異常は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。

3. 遺伝子から探る新規抗うつ薬の開発

服用された抗うつ薬は中枢神経系に運ばれて「シナプス神経伝達機構」あるいは「細胞内情報伝達系」に作用し、最終的に「脳システム機構」の機能を修飾する。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、伝統的な薬理学的方法論

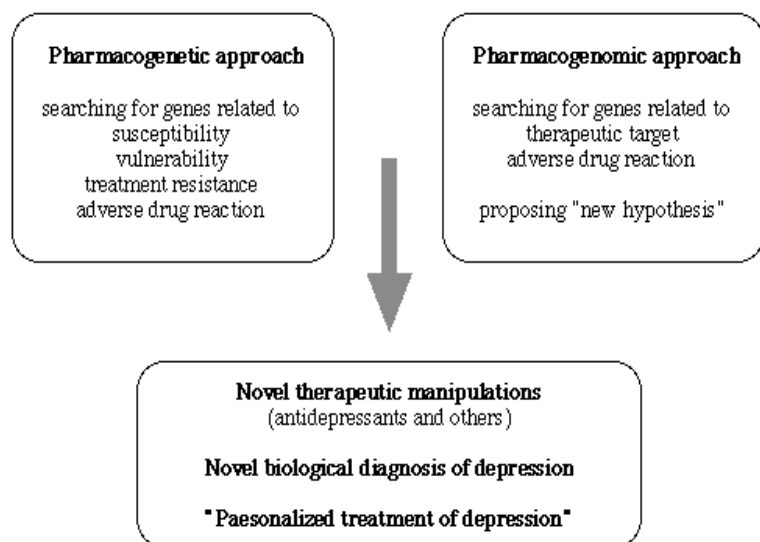


図 1 うつ病研究とゲノム薬

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 differential cloning 法を用いることにより、生体の機能や治癒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 (図 1)。

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、コントロール群及び様々な処置群 (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。

これまでに数百個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 (Yamada and Higuchi, 2002)。さらに、これまでは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及び定

量を行ってきたが、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 (Yamada et al, 2000)。

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

表 2 抗うつ薬長期投与後に想定される神経可塑的变化

(1) Functional neuroplastic changes

vesicular docking/fusion/exocytotic machinery

-neurotransmitter release

post-synaptic signal transduction system

(2) Morphological neuroplastic changes

vesicular docking/fusion/exocytotic machinery

-sprouting

-neurite outgrowth

neurotrophic factors

-neuronal death and survival

-axon guidance

neurogenesis and new neural circuits

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 (Yamada et al, 2000) 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 (Yamada et al, 2002) や CSP (Yamada et al, 2001) 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的变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的变化である」という作業仮説の検証を現在進めている。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 (山田, 2003)。

4. 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であると考えている。

参考文献

Yamada, M. and Higuchi, T. (2002) Functional genomics and antidepressant research, beyond the monoamine hypothesis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12:235-244.

Yamada M., Yamada M., Yamazaki S., Takahashi K., Nishioka G., Kudo K., Ozawa H., Yamada S., Kiuchi Y., Kamijima K., Higuchi T., Momose K. (2000) Identification of a novel gene with RING-H2 finger motif induced after chronic antidepressant treatment in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 278:150-157.

Yamada M., K. Takahashi, M. Tsunoda, G. Nishioka, K. Kudo, H. Ohata, K. Kamijima, T. Higuchi, K. Momose, and M. Yamada (2002) Differential expression of VAMP2/synaptobrevin-2 after antidepressant and electroconvulsive treatment in rat frontal cortex. *Pharmacogenomics J*, 2:377-382.

Yamada M., Yamada M., Yamazaki S., Takahashi K., Nara K., Ozawa H., Yamada S., Kiuchi Y., Oguchi K., Kamijima K., Higuchi T., Momose K. (2001) Induction of cysteine string protein after chronic antidepressant treatment in rat frontal cortex. *Neurosci Lett*, 301:183-186.

山田美佐, 山田光彦 (2003) 抗うつ薬作用機序における神経可塑的变化. *分子精神医学*, 3:7-12.