The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	セロトニン1A、σ1、GABAA受容体の機能的相互作用による大脳皮質ドパミン遊離調節に関する研究
Author(s)	平松, 直樹
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52266
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　平松　直樹　　）	
論文題名	セロトニン$_{1A}$、σ_1、GABA$_A$受容体の機能的相互作用による大脳皮質ドパミン遊離調節に関する研究

論文内容の要旨

フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンといったセロトニン（5-HT）再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI）はうつ病・うつ状態の治療に広く用いられている薬物であるが、30～50%の割合で治療抵抗性の患者が存在する。このようなSSRI単独で効果を示さないうつ病患者に対して、スルピリドやオランザピンのような非定型抗精神病薬の併用が有効であるとの臨床報告が見られる。当分野では、フルボキサミンのマウス大脳皮質のドパミン（DA）量増加作用がスルピリドの併用により増強されること、この作用発現に大脳皮質の$D_{2/3}$受容体拮抗作用と大脳皮質以外の部位に存在する5-HT$_{1A}$受容体の活性化が関与することを報告している。この結果は、SSRIと非定型抗精神病薬の併用による抗うつ作用発現におけるDA受容体と5-HT$_{1A}$受容体の相互作用、すなわち標的分子複数化の創薬的意義を示している。

フルボキサミンは5-HTトランスポーターの阻害に加え、σ_1受容体アゴニストとして作用するといった特徴的な薬理作用プロファイルを有している。フルボキサミンは他のSSRIと比べ、難治性である精神病性うつ病や統合失調症の認知機能障害に対して高い治療効果を示すことが報告されており、本作用にσ_1受容体が関与する可能性がある。これまでに当分野では、*in vivo*脳微小透析法を用いた検討から、フルボキサミンが大脳皮質において5-HT、DA、ノルアドレナリン（NA）量を増加させることを明らかにしており、これらの神経伝達物質量変化が本薬の薬効発現に関与する可能性を見出している。σ_1受容体アゴニストは脳内のDA、NA神経伝達を促進させることが報告されていることから、フルボキサミンの脳内神経伝達物質量変化にσ_1受容体の活性化が関与している可能性が考えられる。一方、σ_1受容体の内因性リガンドとして神経ステロイドが知られているが、副腎・睾丸を摘出し末梢での神経ステロイド産生を抑制した（AdX/CX）マウスでは、σ_1受容体リガンドの受容体結合率が増加すること、σ_1受容体アゴニストによる抗うつ様作用が低用量から現れることが報告されている。つまり、脳内神経伝達物質量変化に関しても、σ_1受容体リガンドの作用が生体の神経ステロイド濃度の影響を受ける可能性が考えられた。そこで本研究では、フルボキサミンの神経化学的作用におけるσ_1受容体の役割、ならびに神経ステロイドの影響を追究する目的で、本薬による細胞外神経伝達物質量変化における5-HT再取り込み阻害とσ_1受容体シグナルの相互作用の可能性についてAdX/CXマウスを用いて検討した。

コントロールの偽手術（sham）マウスにおいて、フルボキサミンは大脳皮質のDA、5-HT、NA量を増加させたが、この作用はσ_1受容体アンタゴニストの影響を全く受けなかった。一方、AdX/CXマウスにおいては、shamマウスと比べてフルボキサミンによるDA量増加が選択的に増強されること、この作用はσ_1受容体アンタゴニストにより完全に抑制されることを見出した。さらにこのDA量増加の増強はσ_1受容体に親和性をもたないSSRIであるパロキセチンで

は認められなかったが、パロキセチンとσ_1受容体アゴニストの併用は、フルボキサミンと同様にDA量増加の増強作用を示した。以上の結果は、フルボキサミンが、循環血中の神経ステロイドが減少した状態下では、5-HT再取り込み阻害とσ_1受容体活性化の両作用を介して、大脳皮質DA量増加を増強することを示す。次に、SSRIとσ_1受容体による大脳皮質DA量増強作用に関与する5-HT受容体サブタイプを検討した。その結果、フルボキサミンによる大脳皮質DA量増加の増強が5-HT_2、5-HT_3、5-HT_7受容体アンタゴニストにより影響を受けず5-HT_{1A}受容体アンタゴニストにより抑制されること、5-HT_{1A}受容体アゴニストとσ_1受容体アゴニストの併用によるDA量はAdX/CXマウスでは増強されることを見出した。さらに、本作用には大脳皮質におけるσ_1受容体と、大脳皮質以外に局在する5-HT_{1A}自己受容体が関与することを示した。最後に、5-HT_{1A}受容体とσ_1受容体による大脳皮質DA量増強作用における神経ステロイド減少の役割を追究した。AdX/CXマウスはshamマウスと比較してペントバルビタール誘発睡眠時間が減少しており、脳内$GABA_A$受容体機能の低下が示唆された。$GABA_A$受容体は大脳皮質のDA量を抑制的に調節することが報告されているため、5-HT_{1A}受容体とσ_1受容体による大脳皮質DA量調節作用に本受容体が関与するか検討した。その結果、AdX/CXマウスにおける5-HT_{1A}受容体とσ_1受容体による大脳皮質DA量増強作用は$GABA_A$受容体アゴニストにより抑制されること、一方神経ステロイド産生が正常なshamマウスであっても$GABA_A$受容体アンタゴニストを用いて薬理学的に$GABA_A$受容体機能を低下させることで大脳皮質DA量増強作用を示すこと明らかにした。さらに、大脳皮質DA量増強に関与する脳活性化部位を特定するため、神経活動マーカーである前初期遺伝子*c-fos*蛋白質の発現を免疫組織化学染色法により解析した。その結果、DA量増強に伴い、大脳皮質と、大脳皮質へ投射するDA神経の起始核である腹側被蓋野におけるc-Fos発現量が増加しており、活性化していることを見出した。すなわち、5-HT_{1A}受容体とσ_1受容体による大脳皮質DA量増強作用は神経ステロイド低下に伴う$GABA_A$受容体機能低下時に特異的に発揮される可能性を見出した。

本知見は、うつ病や統合失調症など$GABA_A$受容体機能の低下が報告されている精神疾患病態において、フルボキサミンの神経化学的作用にσ_1受容体が関与することを示すだけでなく、大脳皮質DA量における5-HT_{1A}、σ_1、$GABA_A$の3受容体による新しい複合的調節機構の存在を示唆するものである。大脳皮質におけるDA神経伝達は、うつや認知機能と密接に関連することから、今後は本研究で見出したDA調節機構の生理病態的意義の解明を通して、新しい精神疾患治療薬の開発に繋がることが期待される。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　平松　直樹　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教 授	松田　敏夫
	副 査　教 授	橋本　均
	副 査　教 授	堤　康央

論文審査の結果の要旨

フルボキサミンはセロトニン（5-HT）トランスポーターの阻害に加え、σ_1受容体アゴニストとして作用するといった特徴的な薬理作用プロファイルを有している。フルボキサミンは他のSSRIと比べ、難治性である精神病性うつ病や統合失調症の認知機能障害に対して高い治療効果を示すことが報告されており、本作用にσ_1受容体が関与する可能性がある。本研究では、フルボキサミンの神経化学的作用におけるσ_1受容体の役割を追究する目的で、本薬による細胞外神経伝達物質量変化における5-HT再取り込み阻害とσ_1受容体シグナルの相互作用の可能性について末梢での神経ステロイド産生を抑制した副腎・睾丸摘出（AdX/CX）マウスを用いて検討した。その結果、１）フルボキサミンが、循環血中の神経ステロイドが減少した状態下では、5-HT再取り込み阻害とσ_1受容体活性化の両作用を介して、大脳皮質ドパミン（DA）量増加を増強すること、２）SSRIが大脳皮質以外に局在する5-HT_{1A}自己受容体が介して作用していること、３）AdX/CXの作用がγアミノ酪酸（GABA）$_A$受容体の機能低下を介していること、４）DA量増強に伴い、大脳皮質と、大脳皮質へ投射するDA神経の起始核である腹側被蓋野の神経が活性化していることを見出した。本成績は、うつ病や統合失調症などGABA_A受容体機能の低下が報告されている精神疾患病態において、フルボキサミンの神経化学的作用にσ_1受容体が関与していることを示すだけでなく、大脳皮質DA量における5-HT_{1A}、σ_1、GABA_Aの3受容体による新しい複合的調節機構の存在を示唆するものである。大脳皮質におけるDA神経伝達は、うつや認知機能と密接に関連することから、今後は本研究で見出したDA調節機構の生理病態的意義の解明を通して、新しい精神疾患治療薬の開発に繋がることが期待される。これらの成績は、精神疾患治療薬開発に貢献する基礎的成果と考えられ、博士（薬科学）の学位授与に十分値するものと評価できる。