

氏 名	加藤 太朗		
学 位 の 種 類	博士（神経科学）		
学 位 記 番 号	博乙第	2759	号
学位授与年月	平成	27 年	8 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Pharmacological Studies of Novel Agents with Serotonergic or Glutamatergic Neuromodulatory Actions Using Mood Disorder Model Animals (気分障害モデル動物を用いたセロトニンもしくはグルタミン酸神経調節作用を 有する新規化合物に関する薬理学的研究)		
主 査	筑波大学 教授	理学博士	志賀 隆
副 査	筑波大学 准教授	博士（心理学）	山田 一夫
副 査	筑波大学 助教	博士（神経科学）	水挽 貴至
副 査	筑波大学 講師	博士（医学）	井出 政行

論文の内容の要旨

(目的)

うつ病は気分障害の一病型で、抑うつや無気力などによる機能的障害を特徴とする。うつ病の病態としてシナプス間隙でのセロトニン（5-HT）が減少するモノアミン仮説が提唱され、第一選択の抗うつ薬として選択的セロトニン／ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SSRI/SNRI）が処方されている。しかし、既存の抗うつ薬は必ずしも薬効が十分でなく、また消化器症状などの副作用が生じるため、より高い薬効と持つと同時に、副作用の少ない抗うつ薬の開発が望まれている。本研究では、5-HT またはグルタミン酸神経機能の調節作用を持つ新規化合物（DSP-1053 及び DSR-98776）の薬理学的特性を解明し、さらに気分障害モデル動物を用いて 5-HT_{1A} 受容体作動性および mGlu₅ 阻害活性のうつ病治療における有用性について明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

DSP-1053 の薬理学的特性について、*in vitro* 実験で、ラット大脳皮質と海馬の膜分画等を用い、5-HT トランスポーターと 5-HT_{1A} 受容体に対する結合特性を解析した。また、*in vivo* 実験として、microdialysis によるラット大脳皮質での 5-HT 遊離量の解析、ラットの強制水泳試験と嗅球摘出モデルを用いた抗うつ活性と作用発現開始時期の解析、ラット味覚嫌悪条件付けモデルとunks を用いた嘔吐に関する副作用の解析を行った。一方、DSR-98776 の薬理学的特性について、*in vitro* 試験で DSR-98776 の選択的 mGlu₅ 受容体ネガティブアロステリックモデュレーター活性を解析した。さらに、*in vivo* 実験として、ラットおよびマウスの強制水泳試験を用いて抗うつ作用を調べた。

また、DSR-98776 の薬効と 5-HT 神経伝達との関連を調べるため、マウス強制水泳試験における無動時間の短縮作用に対する 5-HT 合成阻害剤（PCPA）の影響を評価した。さらに、メタンフェタミン（MAP）/クロルジアゼポキシド（CDP）誘発運動量亢進モデルを用いて DSR-98776 の抗躁作用の評価を行った。

（結果）

In vitro 実験により、DSP-1053 が 5-HT 再取り込み阻害活性に加え、5-HT_{1A} 受容体に対する部分作動活性を持つことが示された。また、microdialysis を用いた実験から DSP-1053 は前頭皮質での 5-HT 遊離量を増加させること、強制水泳試験において無動時間を短縮させること、嗅球摘出によって亢進した情動行動スコア及びオープンフィールドにおけるラインクロス回数を有意に抑制させることが示された。これらの作用は SSRI であるパロキセチンよりも短い投与期間で薬効が発現した。さらに、unks を用いた嘔吐誘発作用の評価において、DSP-1053 は単回投与で増加した嘔吐個体数が、投与2日目以後に減少したのに対し、同様の減少はパロキセチンでは認められなかった。一方、DSR-98776 は in vitro 試験から選択的な mGlu₅ 受容体ネガティブアロステリックモデュレーター活性を持つことが示された。また、強制水泳試験において DSR-98776 は無動時間を短縮させ、その際パロキセチンと比較してより早い作用オンセットを示した。さらに、5-HT 機能との関連を調べるため、マウス強制水泳試験における無動時間の短縮作用に対する PCPA の事前処置の影響を調べたところ、DSR-98776 の無動時間短縮に影響を及ぼさなかった。一方、MAP/CDP 誘発運動量亢進モデルを用いた抗躁作用評価により、DSR-98776 は MAP/CDP による運動量亢進のみを抑制した。

（考察）

DSP-1053 は 5-HT 再取り込み阻害作用と 5-HT_{1A} 受容体に対する部分作動活性を有し、既存の SSRI に比べて短期間で抗うつ活性を発現する一方、嘔吐誘発の副作用はより軽度であった。一方、DSR-98776 は選択的な mGlu₅ 受容体ネガティブアロステリックモデュレーター活性を持ち、SSRI とは異なる機序により薬効を発揮し、即効性をもつことが示された。従ってこれら 2 つの新規化合物は既存の抗うつ薬の問題点を補完する特徴を持つことが示された。

審査の結果の要旨

（批評）

本研究により 5-HT_{1A} 受容体作動性および mGlu₅ 阻害活性を標的とした新規化合物が、既存の抗うつ薬と比較して優れた即効性を持つ一方で副作用がより軽度であることが示され、抗うつ薬の開発において重要な知見を提供した点で多いに評価できる。

平成 27 年 7 月 2 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（神経科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。