

選択的オピオイドδ受容体 (DOP) 作動薬が情動調節を行う

脳内作用部位の同定および分子メカニズムの解明

齋藤 顕宜

東京理科大学 薬学部 薬学科

【研究の背景】

うつ病や不安症、PTSD 等の精神疾患の治療においては、副作用が少なく、薬効発現が早い治療薬の開発が望まれている。これまでに申請者は、 δ オピオイド受容体 (DOP) 作動薬による抗不安・抗うつ作用についての知見を多く報告し、DOP 作動薬が上記疾患治療薬の有力な候補になる可能性を示してきた¹⁾。加えて、申請者は近年、全身投与した選択的 DOP 作動薬が、げっ歯類の条件性恐怖記憶の消去を促進する²⁾ことを明らかにしたが、その詳細なメカニズムは不明であった。

【目的】

本課題では、情動制御における脳内 DOP の役割とそのメカニズムを明らかにし、新規向精神薬の臨床開発に向けた基盤データの取得を目指す。

【方法】

情動制御には、主に扁桃体基底外側核 (BLA)、海馬 (HPC)、内側前頭前野 (mPFC) が関与することが知られている。特に mPFC には DOP が多く分布しており、mPFC の垂核である prelimbic (PL) と infralimbic (IL) は、情動制御において相反する役割をもつことが報告されている。本課題では、選択的 DOP 作動薬 KNT-127 を上記 4 つの脳領域にそれぞれ局所投与した際、恐怖記憶の消去に与える影響を、恐怖条件づけ試験を用いて検討した。また、PL および IL 内の神経伝達に対する KNT-127 の作用を電気生理学的実験により検討した。

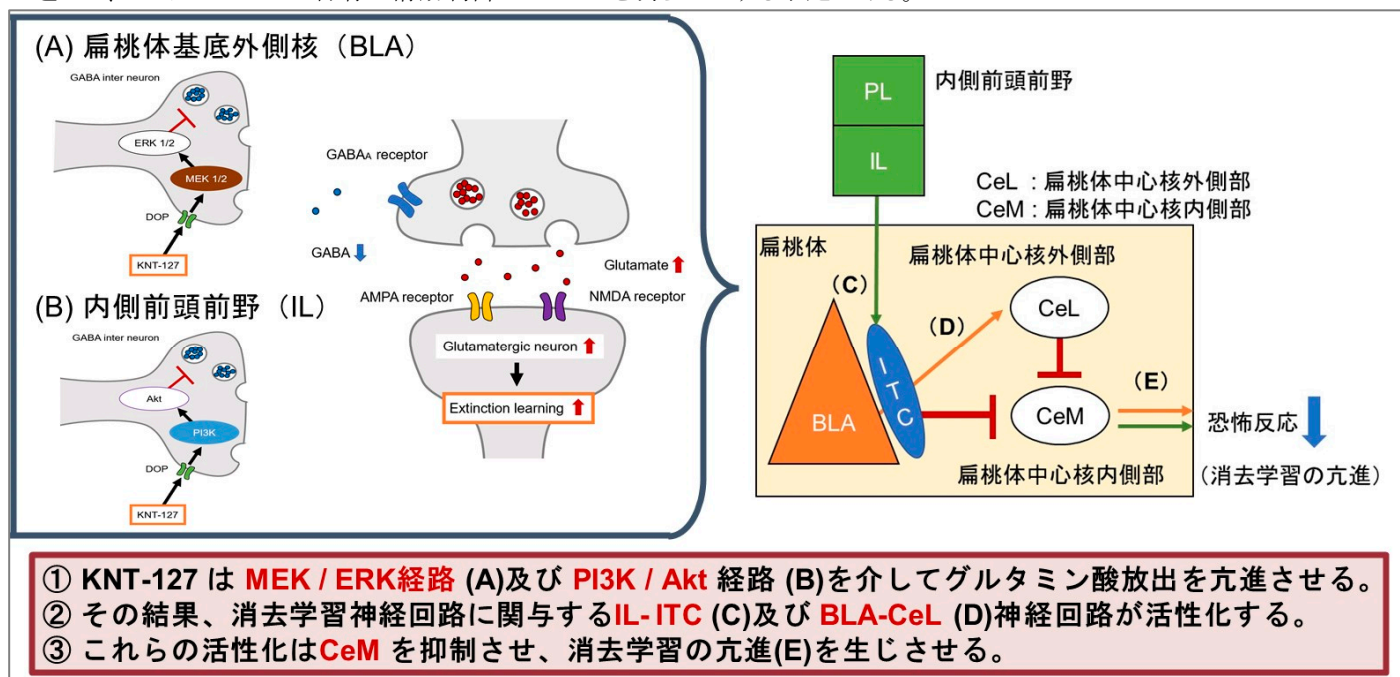
【結果】

KNT-127 は、BLA および IL 領域に局所投与することにより、当該領域の DOP を介して恐怖応答を減弱させたが、HPC および PL への局所投与では恐怖応答に影響しなかった。恐怖記憶の獲得・消去に関与するシグナル伝達経路である MEK/ERK 経路を BLA 内で阻害したところ、上記 KNT-127 の消去促進効果は抑制されたが、IL 内の MEK/ERK 経路を阻害しても KNT-127 の消去促進効果は抑制されなかった。一方、KNT-127 の消去促進効果は、IL 内の MEK/ERK 経路ではなく、PI3K/Akt 経路を阻害した場合に消失した⁸⁾。

また、電気生理学的検討により、KNT-127 は、PL においては DOP を介してグルタミン酸放出を抑制することにより、興奮性神経伝達を抑制することを明らかにした⁵⁾。一方、IL においては、KNT-127 は GABA 神経系を抑制し、結果的にグルタミン酸神経系の脱抑制を引き起こすことで興奮性神経伝達を増強する可能性を見出した。

【考 察】

KNT-127 による恐怖記憶の消去学習促進作用には、BLA 内 MEK/ERK 経路、また IL 内 PI3K/Akt 経路が関与することが示唆された。これらの結果から、KNT-127 による恐怖記憶制御メカニズムとして下図のような仮説が考えられる。すなわち、KNT-127 は GABA 介在神経に存在する DOP に結合することにより、BLA では MEK/ERK 経路 (A) を、IL では PI3K/Akt 経路 (B) を介してグルタミン酸放出を増強させる。これに伴い、消去学習に関与する IL-ITC 神経回路 (C) 及び BLA-CeL 神経回路 (D) が活性化する。いずれの場合にも恐怖応答 (Freezing) の表出に関与する CeM からの出力が低下し、最終的に消去学習が亢進するというモデルである。今後、上記仮説の更なる検証を進め、KNT-127 をはじめとする DOP 作動薬に共通した、または KNT-127 特有の情動制御メカニズムを明らかにする予定である。



【臨床的意義・臨床への貢献度】

上記が示すように、DOP 作動薬の向精神薬としての Proof of Concept (POC) は示されつつあり、その臨床開発は、今まさに開始されたところである。また DOP 作動薬は、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の有害作用である、健忘、ふらつき、依存性といった有害作用を示さないことや⁶⁾、モノアミン系抗うつ薬に比べて作用発現が早い可能性⁷⁾などが示唆されており、既存治療薬に比べて安全性の高い効果の確かな抗うつ薬・抗不安薬として注目されている。また我々は、KNT-127 をリードとした新規 DOR 作動薬の探索から臨床開発候補化合物を見出した¹⁾。本課題から得られた成果は、情動制御メカニズムの理解に基づいた新規向精神薬開発における創薬基盤データとなることが期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Saitoh and Nagase Pharmacol Ther. 2020;205:107427.
- 2) Yamada, Saitoh et al., Neuropharmacology. 2019;160:107792.
- 3) Saitoh et al., Behav Brain Res. 2018;336:77.
- 4) Suzuki, Saitoh et al., Behav Brain Res. 2016;304:120.
- 5) Yamada et al., Biochem Biophys Res Commun. 2021;560:192
- 6) Saitoh et al., Neuropharmacology. 2013;67:485.
- 7) Goto, Saitoh et al., Behav Brain Res. 2017;323:11.
- 8) Kawaminami et al., Front Behav Neurosci. 2022. In press