

JSNPの50年とともに



The background of the page is a light, neutral color with a subtle gradient. It is decorated with numerous water droplets of various sizes and shapes, scattered across the surface. The droplets are rendered with soft shadows and highlights, giving them a three-dimensional appearance. The text is centered in the upper half of the page.

Part II
ラボから、
ベッドサイドから

【JSNPの50年とともに】

学会員から寄せていただいたメッセージ (所属, 敬称略, 50音順)

Part II ラボから、ベッドサイドから

34	池本桂子	日本神経精神薬理学会と新規抗精神病薬、 TAAR1 アゴニストの開発	… 124
35	入谷修司	日本版精神科ブレインバンクの過去・現在・未来 ～地道な研究リソース蓄積活動と神経薬理研究の活性化にむけて	… 126
36	大澤匡弘	疼痛緩和における神経精神薬理学の寄与	… 128
37	大坪天平	女性特有のうつの薬物療法	… 131
38	押淵英弘	神経精神疾患研究における課題：精神疾患の 不確定性についての考察	… 133
39	河原幸江	神経精神薬理学におけるマイクロダイアリシス法の 意義と将来	… 135
40	菅谷公伸	再生医療は細胞から薬の時代へ ～再生誘導医薬による内因性神経幹細胞の増加と アルツハイマー病治療	… 137
41	田中健一	保健医療福祉分野における（ <i>神経精神</i> ）薬理学教育研究 の醍醐味	… 140
42	張 心健・永井 拓	薬物依存症の神経精神薬理学	… 142
43	照沼美穂	抑制性神経伝達物質と精神神経疾患	… 145
44	中林哲夫	今後の精神神経疾患領域における医薬品開発について ～Next 50-year perspective	… 147
45	橋本謙二	精神神経疾患治療薬開発における reverse translational research の重要性	… 149
46	廣中直行	精神疾患の動物モデルという「魔物」	… 150
47	山田光彦	科学の目と医師の心	… 152
48	吉田秀夫	臨床と研究	… 154

日本神経精神薬理学会と新規抗精神病薬、TAAR1 アゴニストの開発

池本 桂子

いわき市医療センター精神科



日本神経精神薬理学会が 50 周年を迎えられ、先人たちのご尽力が実を結んでいることをすばらしいこととお祝い申し上げます。

1995 年入会の私は全体の半分だけ会員をし、評議員にも加えていただきました。

学会 50 周年にあたる今年の 4 月の青天の霹靂!!! D2 受容体に結合しない新規抗精神病薬、TAAR1 アゴニストの有効性が確認されただけでなく、パーキンソン症状や体重増加の副作用を生じさせないという朗報が、New England Journal of Medicine に掲載されました! 大日本住友製薬が開発し、米国 Sunovion 社が治験をした SEP-363856 のことです。密かに大喜びしている理由を記します。

2013 年 10 月 17 日、ラスベガスで開催された 2nd International Conference on Medicinal Chemistry & Computer Aided Drug Designing, 2013 (CADD-2013) という日本人発表者が他にいない学会で、統合失調症の死後脳研究を基に構築した「統合失調症の D-細胞仮説」(2012)を紹介し、「自分は臨床医なので統合失調症のよい治療薬ができて欲しいと思う。TAAR1 は標的受容体として期待できるはずだ」と主張しました。その 9 日後の 10 月 26 日、沖縄で第 23 回日本臨床神経薬理学会と合同開催された第 43 回大会(仲田会長)の時、「統合失調症におけるトレースアミンと D-ニューロンの関与」という演題発表をし、直後に、大日本住友製薬の方々が話しに来られました。翌年 2014 年 5 月 9 日、大阪の研究所から講演の依頼を受け、そこで講演後、SEP-363856 について説明を受け、「治験にするべきか否か」についての意見を求められました。勿論、賛成しました。会社の方々は SEP-363856 を TAAR1 アンタゴニストとしておられましたが、D-細胞仮説によると TAAR1 のアゴニストでないと話が合わないのでは、意見の相違がありました。内密事項の守秘義務を守る旨、書類にサインしましたので、この化合物については沈黙を保っていました。それでも TAAR1 アゴニストが早くできればと、死後脳研究の結果を加えて CINP を含む様々な学会で発表しました。

2017 年 11 月 2 日、松江開催の第 27 回臨床神経薬理学会で『統合失調症の D-細胞仮説』—創薬のためのブレークスルー—というポスター発表した時、「これ、アメリカでフェイズ II まで行った薬?」との質問があった際、大日本住友製薬の松浦敦氏が、「はい、そうです」と

自信たっぷりに即答。びっくりして「え？あのコンパウンド？」と訊ねると「はい。そうです」と松浦氏。「え？もう言ってもいいの？」「はい。もう公開されていますから」と。学会の質疑応答が時間切れとなり、座長の先生が次の演題に移られ、置き去り状態で情報交換しました。

昨年 2019 年の福岡 AsCNP 合同の第 49 回大会（宮田会長）では、松浦氏に「あの治験、うまくいってるんですか？」といつものように訊ねると、「ええ。シンポジウムで発表します」という答えでした。行ってみると、藪内一輝氏の発表は、立って聴いている人も沢山いる盛況ぶりでした。

その 11 月のシカゴの米国神経科学会では、Dedic さんという J Pharmacol Exp Ther の論文の第一著者となっている Sunovion 社の女性研究者が私のポスターのところに来られ、「私、TAAR1 に興味あります」と、ディスカッションを少々。彼女のポスターには、飛行機の時間の都合で残念ながら行けませんでしたので、次の機会に再会したいと思っております。

学会では沢山の友達ができ、基礎と臨床の融合地点で発展的に物事を考えたり、再会を楽しんだりできたので、有意義な機会となりました。今後ともご指導ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。学会の発展をお祈りいたします。

日本版精神科ブレインバンクの過去・現在・未来
-地道な研究リソース蓄積活動と神経薬理研究の活性化に
むけて-

入谷 修司

名古屋大学大学院医学系研究科精神医療学講座

名古屋ブレインバンクコンソーシアム代表



日本神経精神薬理学会の創立 50 周年にあたり、広く臨床・研究を通じてこの学会を盛り立て、日本の精神神経科学分野の研究の進歩に貢献してこられた先達の諸先生、歴代の理事長・理事の諸先生、学会員の各先生方に恭敬の念を示したいと存じます。

さて、精神神経疾患は、その個々人や社会に与えるインパクトは大きく、医学が克服すべき大きな課題であることは言うまでもない。脳という極めて複雑で高度に進化した臓器は、いまだ未知のことが多く、いかに医学が進歩してもその理解はいまだ緒についたばかりである。現在の精神医学の礎をつくった、エミール・クレペリン (1856-1926) は、いわゆる内因性精神疾患を早発性痴呆(Dementia Praecox・現在の統合失調症)と躁鬱病に大別した。そして、これらの疾患の病因・病態を脳臓器にもとめ、当時の研究方法として神経病理学的手段をもって精力的に研究をすすめた。そのような活動のなかで、弟子のアロイス・アルツハイマー(1864-1915)がその名を冠した疾患単位を見いだした経緯がある。その後の認知症性疾患(変性疾患)は、神経病理学を背景にゲノム研究、画像研究などの進歩によりめざましい進展があり、疾病克服への創薬に関しても多くの壁がありながらも新知見がみられつつある。一方で、いわゆる内因性精神疾患に関しては、1980 年頃まではその病態病因について、脳でなにが起きているかに関して神経病理手技以外で十分な研究手段を持ちえずほとんど進展はなかった。その結果、精神神経疾患の神経病理研究は衰退し、いつしか、「統合失調症は神経病理学者の墓場」とまで揶揄されるようになった。しかしその後、脳画像技術の進歩、分子生物学的進歩などによって、ふたたび内因性精神疾患の脳で何が起きているかについて関心が持たれるようになった。多くの神経薬理学の基礎医学者は、神経活動の仕組みを、より単純な下等生物や齧歯類などの神経機能について解明してきた。一方で、精神疾患のモデル動物が、薬理学的操作によって、あるいはゲノム操作によって作成され、より疾患解明に近づく研究がなされるようになった。本学会の機関誌にも、その分野での多くの論考が掲載され病態解明への着実な進歩がみられてきた。これを基礎とし、病態を解明するためには、本丸である実際の疾患脳を対象に検証する必要がある。たとえば、モデル動物で起きている現象が、実際の疾患脳で起きているのかということを検証しない限り疾患との関わりを明確にすることができない。2000 年前後

には、いわゆる内因性2大疾患の死後脳研究はその発表論文数も急速に増加し、そしてそれら多くの論文は、欧米のブレインバンクに依拠していた。例えば、米国のスタンレー脳バンクは1994年に設立され、研究申請があれば審査のうえでサンプルが研究者に提供されるシステムを構築し、日本の研究者もこのバンクを利用してきた経緯がある。日本においては、かつては精神科の病院でも脳剖検がなされていたが、前述したような経緯から、また脳病理に関心をもつ精神科医が少なくなり、かつ採算を強く求められる医療構造の変化もあり、殆どなされなくなった。それであっても、レビー小体型認知症の疾患単位発見は、精神科医による小阪憲司先生（1939-）によってなされた成果があげられる。

しかし、2010年頃から、日本発のブレインバンクの必要性の声が、精神科医療をバックボーンにした脳研究者からあがるようになった。日本生物学的精神医学会や日本神経病理学会などのなかに、日本版ブレインバンク設立への委員会が設立され活動が展開されるようになった。先行する欧米のブレインバンクを参考にして、後発のブレインバンクとしてより研究者の利便性に配慮した実効性のあるシステムを構築するように勘案されつつある。そのような動きのなか、2016年にAMEDの「脳科学研究戦略推進プログラム」として“ヒト試料リソースの整備と普及”“日本ブレインバンクの整備・構築”が採択された。その中で、福島医大、東京都立松沢病院、岡山大学神経精神医学教室、名古屋ブレインバンクコンソーシアム（桶狭間病院・もりやま総合心療病院・愛知県精神医療センター+α）が精神疾患のブレインバンクの拠点として脳リソースの蓄積と提供を担うことになった。

<https://jpbbn.net/index.php>

ブレインバンクの維持のためには、十分なハード（設備）・ソフト（人材）とそれを担保する経済的な支援が不可欠である。それには、その必要性/重要性をユーザー（脳研究者）から国や社会にアピールする必要がある。それと同時に、脳研究者と脳を提供する臨床医が同じ土俵でこの分野の研究推進することで、疾患解明と治療にむすびつける研究が展開することが可能になると考える。脳のリソースの整備は非常に地道な活動ですぐには成果がでないが、医学の歴史が臓器の病理に裏打ちされてきた経緯を鑑みると、リソースの蓄積は不可欠であるのは自明である。

本学会の発展とともに、是非、この日本版精神科ブレインバンクを育てていけるように強い関心をもって見守っていただけることを祈念するところです。

疼痛緩和における神経精神薬理学の寄与

大澤匡弘

名古屋市立大学大学院薬学研究科神経薬理学分野



日本神経精神薬理学会創立 50 周年、誠におめでとうございます。また、この度は、日本神経精神薬理学会 50 周年記念誌への寄稿の機会を賜りまして、誠にありがとうございます。このような機会を与えていただきました関係諸先生方に厚く御礼を申し上げます。

私は 1994 年に日本神経精神薬理学会に入会し、岡山県で開催された第 24 回日本神経精神薬理学会の年会で初めて学会発表をさせていただきました。その時は、修士課程の 2 年生でした。学術集会では、多くの著名な先生方に、丁寧に、時には厳しく研究をご評価いただき、研究の方向性を示していただいた事は今もわたしの研究活動に大きく影響を与えております。特に、私が専門としている慢性疼痛の研究では、神経精神薬理学の視点から多くのご指導を仰ぎ、研究を発展させることが出来ております。本寄稿では、神経精神薬理学的な視点から疼痛の慢性化のメカニズムを明らかにできるかというテーマで、研究の現状を述べたいと思います。

慢性疼痛は、全世界で 1 5 億人以上の人たちが苦しめられており、日常生活にも深刻な影響を及ぼしています。慢性疼痛の原因は様々な要因が複合しているため、適切な治療法が提案されず、大きな社会問題となっています。特に、組織の損傷や異常が治癒した後も残存する疼痛が難治性となるため、その治療法の開発は現代の喫緊の課題といえます。組織の損傷や異常がなくても難治性疼痛を訴える場合も多く、原因が不明であるため、その治療は困難を極めます。

痛みに関する神経科学的な研究は古くから行われており、末梢からの痛覚情報が脊髄に伝えられ、その後、視床を介して大脳皮質体性感覚野へ到達して痛みが認識されると説明されてきました。一方、1936 年に Penfield 博士らは、てんかん患者の開頭手術時に大脳皮質の体性感覚野を刺激したところ、痛みを感じていたケースが少なく、一次体性感覚野の刺激のみでは痛みを感じないと示唆しています。さらに、最近になり、痛みを感じる刺激は、体性感覚を処理する脳領域に加え、不快な情動を感じている時に活性化される脳領域である扁桃核も同時に活性化することが人の機能的 MRI 法を用いて明らかにされました。つまり、痛みとは不快な情動体験を伴う感覚情報であると想定され始めています。この痛みを感じている人の脳活動の可視化技術により疼痛は負の情動を生み出す脳の神経回路の活性化と体性感覚を感じる神経回路の活性化が必須であることが示唆されました。

痛みを感じる刺激が、どのように不快な情動を感じる脳回路を活性化するのか、長い間不明でしたが、今世紀に入り様々な発見がなされています。特筆すべきは、脊髄後角の神経細胞は、受容する情報により投射する脳領域が異なることがわかったことです。痛みを生じる侵害刺激は感覚神経の C 線維や A δ 線維により脊髄後角へ伝えられますが、これら神経線維は脊髄後角の浅層に終止します。脊髄後角浅層に細胞体を有する神経細胞は、視床よりも外側腕傍核に多く投射していることが神経トレーサーを用いた検討から明らかにされています。一方、触覚などの感覚刺激は A β 線維により伝えられますが、これは脊髄後角の深層に終止します。脊髄後角深層に細胞体を有する神経細胞の多くは視床に投射します。視床に到達した情報は体性感覚野に伝えられますが、外側腕傍核に細胞体が存在する神経細胞の多くは扁桃体に投射しています。つまり、侵害刺激は体性感覚よりも負の情動を生み出す脳領域に多くの情報を送っていると考えられます。実際に、この外側腕傍核から扁桃体へ投射する神経を光遺伝学的手法により活性化すると強度の逃避行動が出現することから、この神経回路の活性化が疼痛認知において重要な役割を果たしていると示唆されています。

疼痛は、意識のある状態で知覚されることから無麻酔状態での脳活動を測定する必要があるため、通常的手法では無い方法での検討が必要でした。意識のある状態の脳活動を測定する手法としてマンガンイオンを磁性体とする MRI 法 (quantitative Activation-Induced Manganese enhanced MRI 法) を用いた検討が行われております。これは、マンガンイオンが活性化した神経細胞に取り込まれ、長時間に渡り細胞内へ蓄積する性質と、マンガンイオンの磁性体としての性質の両方を利用した測定方法です。その結果、神経障害による慢性疼痛の動物モデルにおいて、体性感覚を司る脳領域に加え、負の情動を生み出す脳領域の活性化していました。特に、側坐核や島皮質、梨状皮質、淡蒼球、帯状回皮質といったうつ病などに関連すると考えられている脳領域の活性化を実験動物においても検出されています。

神経障害による慢性疼痛の際に活性化される脳領域のうち、不快な情動による情報が入力する前帯状回皮質も疼痛の慢性化に関与していることが、いくつかの研究室から報告されています。炎症や神経障害による慢性疼痛モデルでは帯状回皮質の神経活動が亢進していることや、扁桃体においても神経障害性疼痛モデル動物では神経細胞の興奮性が亢進していることが明らかにされています。つまり、疼痛が慢性的になると、情動を司る神経回路の過剰な活性化が生じることから、神経薬理的なアプローチが慢性的な疼痛を改善できる可能性が高いことが示されています。

このように、疼痛が慢性化する原因には、脳が痛みを感じやすい状態になると考えられます。実際に、負の情動が高まっている人では、痛みの不快感が増しており、通常では痛みと感ぜない刺激でも疼痛として認知してしまうケースがあります。また、同一個人でも、その日の気分や体調により刺激を痛みとして知覚するか変動し、痛みを感じる閾値は日々変化

しています。これは、各個人の心の状態に痛みの感受性が影響を受けていることを示唆しており、心の状態を安定した状態に維持することが慢性疼痛を緩和するための鍵となると考えられます。現在、多くの薬物が負の情動を改善すると実験的に明らかにされておりますので、こういった薬物の中に、慢性疼痛の治療を可能とする次世代の疼痛治療薬候補があるといえます。神経薬理学の進歩により慢性疼痛が制圧される時代も来るのではないかと期待しています。

これまでに、基礎および臨床研究が多く展開され、我々の心の理解が徐々に進んで参りました。痛みは心の状態に影響を受ける感覚ですので、神経精神薬理学の発展が、慢性疼痛の機序解明につながり、難治性疼痛の緩和が可能になる時代が来ることを願います。

女性特有のうつ薬物療法

大坪 天平

東京女子医科大学東医療センター精神科



I. 女性は月経、妊娠、出産、産後、更年期といった男性にはみられない大きな性ホルモンの変動を経験する。事実、月経前、産後、更年期の3つの時期には、うつ病を中心とした気分障害を呈することが多い。月経前には月経前症候群 (premenstrual syndrome: PMS)、月経前不快気分障害 (premenstrual dysphoric disorder: PMDD) が、産後にはマタニティブルーと産後 (産褥期) うつ病が、更年期には更年期うつ病がみられる。本稿では、PMS と PMDD を中心に、その病態と薬物療法を中心に述べる。しかし、気分障害と性ホルモンの関係は複雑多岐であり、単純化できるものではないことを最初に述べておく。

II. PMS・PMDDの診断と歴史¹⁾

月経前に何らかの身体的・精神的変調を来す女性は少なくない。この月経前に生じる症候は、1931年に Frank が月経前緊張症として最初に報告した。その後1953年に、Greene と Dalton が、同様の症候を月経前症候群 (premenstrual syndrome: PMS) と表現し、PMS という呼称が一般的となった。

日本産科婦人科学会用語解説集によれば、PMS は「月経前3～10日の間続く精神的あるいは身体的症状で、月経発来とともに減退ないし消失するもの」とある。

1987年のDSM-III-Rは、その付録に、PMSの重症型で社会的・職業的機能に影響を及ぼす病態を「黄体期後期の不機嫌性障害」と記載した。ついで、1994年のDSM-IVで、同様の病態をPMDDという診断名に変更し、「特定不能のうつ病性障害」の1つとして取り上げた。DSM-IVのPMDDは著しい抑うつ気分、不安、情緒不安定、持続的怒りを基本とする5項目以上を黄体期最終週の大半で有し、さらに社会的生活に支障を来し、連続2回以上前方視的に症状が確認されて診断される。そしてついで、2013年、19年ぶりで改訂されたDSM-5では、うつ病と同列の独立した疾患として、本文中に診断基準が記載されるまで格上げされた。

III. PMDDの疫学・発症機序¹⁾

DSM-5によれば、PMDDの12ヵ月有病率は、有月経女性の1.8～5.8%とある。

PMDDは黄体期後期のエストロゲンが減少する時期に一致して症状発現する。しかし、PMDD患者と健常者の間で、黄体期のエストロゲン、プロゲステロン血中濃度に差がみられるわけではない。エストロゲンにはモノアミンオキシダーゼ阻害作用があり、エストロゲンの低下に伴い、脳内セロトニンの量が低下する。これ自体は、健常者でも起こることなので、PMDD患者においては、その

セロトニン量の低下に対する過感受性が関与するのではと考えられている。

また、PMDD との関連でアロプレグナノロンが注目されている。プロゲステロンは 3α -HSD (hydroxysteroid dehydrogenase) により代謝されアロプレグナノロンになる。アロプレグナノロンは GABA 作動性の神経ステロイドであり、抗不安作用が認められ、PMDD 患者は健常者より黄体期アロプレグナノロン値が低いといわれている。

IV. PMDD の危険要因・関連要因¹⁾

著者らの報告²⁾では、PMDD 群は非 PMDD 群と比較して、有意に神経症性格傾向が強く、外向性性格が弱いうつ病親和型性格を示し、かつ、ストレスの強さと量が有意に相関していた。また、PMDD のセロトニン過感受性は幼少期逆境体験 (Adverse Childhood Events: ACEs) と関連するのではともいわれている。

V. PMDD の治療 (主に抗うつ薬)¹⁾

PMDD の第 1 選択薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) とホルモン療法である。SSRI は直接的に 3α -HSD の活性を上げ、プロゲステロンの代謝を促進し脳内のアロプレグナノロンレベルを上昇させているともいわれている。

筆者の施設では PMDD 専門外来を開設しているが、PMDD に SSRI は驚くほど奏功する。少なくともノルアドレナリン系抗うつ薬よりは有意に優るとの報告も多い。

また、PMDD に対する SSRI の治療は、黄体期のみを使用する間欠投与でも効果がある点が注目される。これにより、効果発現までに 2~4 週間を要するうつ病と PMDD では、症状発現機序が異なることが想定される。PMDD は脳内シナプス間隙のセロトニン量が一過性に減少した状態であるのに対し、うつ病はシナプス間隙のセロトニンが長期的にわたって減少したことによる、後シナプスのセカンドメッセンジャー系の異常まできたしている状態であるとの仮説が成り立つ。

VI. おわりに

PMDD は 1994 年の DSM-IV 掲載以降、研究されだした新しい疾患概念である。しかし、実はもっと昔から注目されていてもいい病態であったのかもしれない。女性特有の感情の不安定さは昔からあり、多くの女性はずっと苦しみ悩んでいたのであろうし、男性の多くはそれに薄々気が付きながら、病態とは理解せず、あきらめていた感がある。PMS と PMDD に関する知見が、もっと一般にも浸透することが望まれる。

<文献>

- 1) 大坪天平, 尾鷲登志美. 月経前不快気分障害 (PMDD) とうつ病-看護師 861 人を対象としたアンケート調査より-. 女性心身医学 12 : 268-272, 2007.
- 2) 大坪天平 : 女性特有のうつについて-月経関連障害と更年期障害について-. 女性心身医学 24 : 294-298, 2020.

神経精神疾患研究における課題 ＝精神疾患の不確定性についての考察＝

押淵 英弘

東京女子医科大学精神医学講座

神奈川県立こども医療センター児童精神科



分子生物学的研究によって、症候学的疾患分類に対する疑問が生じている。これは NIMH が RDoc 研究を提唱し、進めていることに象徴される。たとえば、ある病態が複数の疾患に寄与する可能性がある。近年の研究で、DISC1 を保有する、うつ病患者と統合失調症患者の iPS 細胞からニューロンを作成すると、両者ともシナプス小胞の形成が健常群より低下することが報告された¹。この結果は、一つの病態が異なる疾患に分化する可能性（＝遺伝因子と症候との不一致）を示しており、治療法開発の新しい戦略として、疾患横断的に共通の病態を探索するという視点を導く。

たとえば統合失調症の候補遺伝子は多数あり、遺伝子と症候・中間表現型との関係が 1:1 対応ではないことが示されている²。この結果は、遺伝子から症候までの経路が複雑であるということに加えて、1 遺伝子の関与する表現型が多数あり、1 表現型に関与する遺伝子が多数あるという関係性が興味深い。論文中のデータをプロットすると（下図）、一般的に不確定性原理といわれる関係性に似ている。この文脈からは、多層的で橋渡しの研究が良いということになるだろうが、それだけではなく、観察対象自体の妥当性を考えたい。つまり、“疾患横断的”で、“機序が解明可能”な、そして（重要なのは）“治療に有用な”病態の探索は、ヒトの脳におけるさまざまな事象のどれに着目すると効果的だろうか。

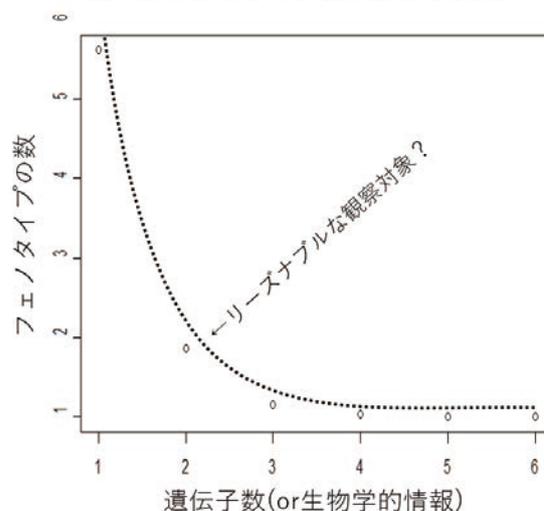
私たちの研究室では、ラットのストレス反応を観察対象として、各種向精神薬（各種抗精神病薬、SSRI、バルプロ酸、ベンゾジアゼピン）は、安静時の偏桃体ドーパミン放出にそれぞれ異なって作用するが、ストレス負荷による応答性のドーパミン放出は共通して抑制する、という結果を得た（clozapine だけは少しちがう）³。また、この生化学的所見は行動学的所見（すくみ行動）には相関しない。この不思議な結果から、私たちは向精神作用とは何か、そして phasic なドーパミン放出の重要性を考えさせられた。また、動物に共通の心理学的“現象”を対象とすることで、安静時での観察とは異なる事象を垣間見ることができたと考える。下図に沿って言えば、最小公約数的な特定の生物学的情報に対応する特定の表現型が、リーズナブルな観察対象かもしれない。

最後に、脆弱性もしくはレジリエンスについて考える。先に、一つの病態が異なる疾患に分化する可能性を述べたが、疾患が発症する・しないは、どのように決定されるのだろうか。統合失調症や双極性障害に関する一卵性双生児の疫学研究では、概ね発症率は 50-70%らしい⁴。これは、一般人口における発症率と比べたときには、発症における遺伝因子の強い関与を示すものだが、発症しなかった 50%の同胞と比べるとどうだろう。Two hit theory のセカンドヒットがあったと考えるのか、もしくはコイン・トスのようにランダムであるための 50%なのか。この問いに答えることは、人の生活全般の非常に多様で詳細な情報が必要であるため、容易ではない。さらに、現在の診療のなかで、個々の成育歴や生活歴がどれだけその人の疾患やパーソナリティに影響しているかについて、聴取し、考

察し、また、教育しているだろうか。これは、私個人では欠落しており、深く反省しているところである。

以上、諸先輩方や優れた研究者仲間には、「言わずもがな」、もしくは、「見間違い」と指摘されるかもしれない。本記念誌の場で言語化することの意義と自身の“心”の整理のために、恥を排して記した。本学会には、さらなる発展を祈念するとともに、今後も微力を尽くしたい。

図：フェノタイプと遺伝子との関係



文献2データより著者作成

- ・フェノタイプと遺伝子との関係は不確定性原理様の曲線を描く（1：1対応になり得ない）。
- ・より原点に近いフェノタイプと生物学的情報の組み合わせが妥当な観察対象かもしれない。
- ・新たな検査技術は、この曲線を原点に近づけるかもしれない。

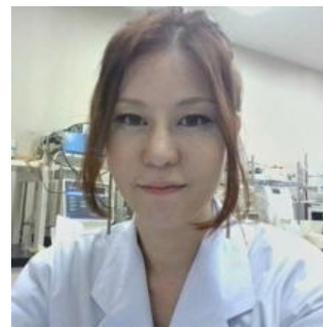
参考文献

1. Wen et al. Nature. 2014 Nov 20;515(7527):414-8. PMID: 25132547
2. Greenwood et al. Am J Psychiatry. 2011 Sep;168(9):930-46. PMID: 21498463
3. Kawano M et al. Eur J Pharmacol. 2016 Jun 15;781:148-56. PMID: 27085900
4. Dempster et al. Hum Mol Genet. 2011 Dec 15; 20(24): 4786-4796. PMID: 21908516

神経精神薬理学におけるマイクロダイアリス法の意義と将来

河原 幸江

久留米大学医学薬理学講座



近年の生体内活性物質の検出技術の進歩は目覚ましく、次々と新しい技術が開発されている。例えば、神経活性のカルシウムイメージングや、現在も改良が続くマイクロダイアリス法やボルタメトリー法、特定の活性物質に特化したバイオセンサー、最近では特定の GPCR 受容体側の活性変化を検出する dLight も用いられるようになった。これらの方法により自由行動状態の覚醒動物において、条件付けなどのトレーニング中の行動変化、薬物による神経活動の僅かな変化をとらえることが可能となった。ボルタメトリー法や蛍光強度の変化を捉えるバイオセンサーは 1 秒以下の早期の変動を捉える。これらの手法とは対照的に、生体内活性物質を回収して測定するマイクロダイアリス法は、1 分から 30 分程度と分単位のゆっくりとした変動を捉える。これらの *in vivo* 解析手法は似ているようでも利点や欠点はそれぞれであるが、時間分解能という観点で大きく分けることもできる。実際に、最近、マイクロダイアリス法とボルタメトリー法、dLight によるドーパミン動態を比較した研究論文が発表されている¹⁾。

私は、これらの手法中で、マイクロダイアリス法を長いことさせていただいている（あまり考えたくはないが 25 年・・・！）。マイクロダイアリス法は 1970 年代から開発が始まり 1980 年代初頭にスウェーデンでほぼ確立されて、その後急激に脳内から活性物質をサンプリングする方法として広まった。現在では皮膚、血液、骨、末梢臓器や眼球などあらゆる組織で活性物質のサンプリングに用いることが可能となっている。

脳マイクロダイアリス法の結果としてよく知られているのは、セロトニンやノルアドレナリンの細胞外量を増加させると考えられた抗うつ薬が、実際にどのようなタイムスケールでどの程度増加させるのかを直接的に実証したことであろう。また、覚醒剤やコカインの投与がドーパミンを増加させるというのも同様である。現在ではこれらは当然のことと考えられている。他にも、報酬刺激やストレス刺激による活性物質の変動と行動変化を同一個体で同時に観察することで、行動変化を起こす神経系の同定を目指す研究は現在でもよくなされている。報酬やストレス刺激も複雑なプロトコールに組み込まれることで、期待や、期待外れ、やる気といったより高次脳機能による神経活動の変化をドーパミンやノルアドレナリン、セロトニンといった活性物質の放出量の変動と主に薬理的な操作で明らかにされてきた意義は大きいといえる。

従来、マイクロダイアリス法によってサンプリングされた活性物質の定量には、活性物質によって、電気化学検器、蛍光検出器など別々の検出器を用いる必要があるため、必要な機器が膨大となり、一つの研究室で計測可能な活性物質は限られていた。この点、近年で

は質量分析による検出で、20 マイクロリットルほどのサンプルから、定量可能な活性物質は従来の1から3種類から、いっきにセカンドメッセンジャーも含む20から40種類もの物質の同時定量が可能となった。これにより、特に薬物による活性物質動態の解析に飛躍的な情報量をもたらすこととなった。ただ、数種類の神経伝達物質の変動やそのメカニズムでさえ明らかにすることが容易でないことが多いなか、これだけの種類の活性物質の変動の意義と相互作用などを明らかにするには、今後は、AIを駆使した解析が必要となると考えられる。

マイクロダイアリス法では、生体内活性物質の回収のために透析膜を用いる。この透析膜を介して、物質の回収と同時に、脳の特定部位に薬物を灌流・投与することが可能である。これは、他の方法にないマイクロダイアリス法の大きな特長であろう。薬物の灌流時間が調節できるため、受容体を抑制したり活性化したりしながら、他の薬物の全身投与や、動物の行動変化を捉えることが可能で、それに並行して活性物質の持続的な測定が可能である。ただ、マイクロダイアリス法による薬物の脳内灌流は、特定の神経のみを標的として薬物を作用させることはできない。一方、DREADDテクノロジーでは、神経の種類別に発現させた人工受容体を介した特定の神経の抑制や活性化が可能である。そこで我々は、遺伝子改変マウスを用いてDREADDにより特定の神経種のみで人工受容体を発現したマウスでマイクロダイアリス法を行っている²⁾。このアプローチは、最近よく用いられているオプトジェネティクスによる光遺伝学的神経活性調節にも同様に可能で、我々は、オプトジェネティクスによる腹側被蓋野のドーパミン受容体刺激によって側坐核のドーパミンが放出が増加することをマイクロダイアリス法により確認している。

マイクロダイアリス法では、活性物質を回収するため脳に挿入するプローブは直径0.2ミリ程度で、マウスでは脳に2か所、ラットでは3か所に挿入することが可能である。これにより、一つのプローブに薬物灌流をし、他方のプローブで活性物質の計測を実施することが可能であり、新規の神経ネットワークの同定や、神経細胞体とその神経終末の制御機構を検討することも可能である。加えて行動学的解析との組み合わせも可能である。今後も色々な応用のアイデアが出てくるかもしれない。

神経精神薬理学会の発足50周年という年月とほぼ変わらない歴史をもつマイクロダイアリス法は、その歴史とともに、主に動物での行動変化と薬物の薬理作用を裏付ける活性物質の変動を明らかにしてきた。そして、次々と開発される新たな手法と組み合わせ、それぞれの手法の短所や長所を相互に補い活用することで、将来的にさらなる多くの情報が得られる可能性があると考えている。すなわち、マイクロダイアリス法の今後の可能性は、発想の展開と相互補完によるところが大きいのではないだろうか。

参考文献

- 1) Nature 570(7759):65-70. doi: 10.1038/s41586-019-1235-y. 2019
- 2) eNeuro 5(5). pii: ENEURO.0332-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0332-18.2018. 2018

再生医療は細胞から薬の時代へ

再生誘導医薬による内因性神経幹細胞の増加とアルツハイマー病治療

菅谷 公伸

University of Central Florida, College of Medicine



23年ほど前、親友の Konrad Beyreuther のワインセラーで赤ワインを飲みながら、どうしてアルツハイマーの薬は動物には効くの人間には効かないのだろうと遅くまで語り合ったことがあります。今思うとそれが私にとってのアルツハイマー病のステムセル治療の研究の始まりでした。Konrad はアルツハイマー患者の脳は空っぽだから何も薬に反応しないんだよと嘆きました。丁度ヒトの脳にも幹細胞が存在するのではないかと言われ始めた頃でしたので、私は直ぐに神経幹細胞を抽出培養し脳を再生する研究に着手しました。2000年に世界に先駆け私達が行ったヒト神経幹細胞の記憶障害ラットモデルへの移植実験成功のニュースは瞬間に世界中を駆け巡り、イギリスの新聞 Telegraph は” We can rebuild you.” とまで言いました。

しかし、これを実際に応用して治療に使うには乗り越えなくてはいけない多くの壁があります。神経幹細胞は脳の奥深くに存在し、移植に使用できる細胞はそう容易に手に入りません。講義の時に 100 人ほど居る学生に対して、誰か人助けに自分の脳を提供するボランティアがいないかと良く聞きますが、誰も手を挙げません。そこで研究者達が注目したのが、比較的安易に手に入る、骨髄や脂肪組織などに存在する間葉系幹細胞で、脳内に移植する事により神経やグリアに分化すると報告しました。しかし、それらの報告は胎生幹細胞の汚染などの実験ミスで間葉系幹細胞は脳の再生に使えないことが判明しました。私は 2004 年に間葉系幹細胞に胎生幹細胞のステムネスを維持する遺伝子、NANOG を発現させる事でその他の胎生幹細胞遺伝子、OCT4, SOX2 の発現が上昇し多能性細胞となり、間葉系細胞以外の脳細胞に分化する事を発見し、特許を申請しました。実際にこの細胞を脳に移植する事で神経が再生出来ることを証明しました。これらの NANOG によって誘導される胎生幹細胞遺伝子、OCT4, SOX2 は後に山中教授によって iPS 細胞を作成する際に使われました。

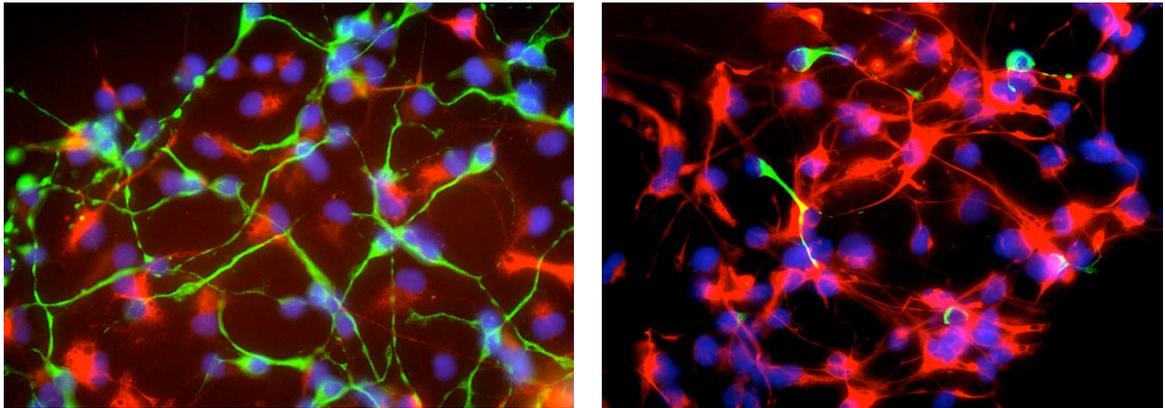
私はこの間葉系幹細胞由来の多能性細胞をトランスジェニックアルツハイマーマウスモデルに移植し、神経の再生を試みましたが、残念な事にドナーの細胞は全てグリアに分化して仕舞いました。そのメカニズムを探った所、アミロイド前駆体タンパクの N 末端が神経幹細胞に働き、神経に分化する事を阻害していることが分かりました。そこで NIH の友人の Nigel Greig と共同研究を行い、フェンセリンを用いてアミロイド前駆体タンパクの脳内レベルを下げれば、神経幹細胞が神経に分化できる環境が作れる事を発見しました。間葉系細胞由来の多能性細胞が神経に分化出来るというこの画期的な発見で、幹細胞によるアルツハイマー病の治療の可能性が開かれたわけですが、臨床応用にはまだ種々の問題があります。私達の作り出した間葉系幹細胞由来の多能性細胞は iPS 細胞と異なり、c-myc などのガン遺伝子を用いていない為、ガン化はしませんが、長期に培養した細胞を脳内へ移植する事自体にかなりのリスクが伴います。そこで期待されるのが、患者に負担をかけない治療法の開発です。

残念ながら、現在アルツハイマー病の治療薬の開発は止まっています。過去長年にわたって巨額の開発費を注ぎ込んで行われたのが、アミロイド β をターゲットとした免疫療法やアミロイド β を作り出すタンパク質分解酵素の阻害薬の開発でした。前述の Konrad はアルツハイマー病患者の脳の老人斑にアミロイド β が蓄積している事を発見した学者ですが、そもそも彼との30年に及ぶ友人関係のきっかけは、その彼を前にして、アミロイド β はアルツハイマー病の原因ではなく治療のターゲットでは無いと私が言い切ったことでした。今から考えると若かったのだなと恥ずかしいばかりですが、その時に彼が「お前は何て勇気がある奴だ、俺の前でそんな事が言えるとは！……でも俺もそう思う」と言われたのを覚えています。やっと最近になって私の主張が認められた形で、アミロイド β をターゲットとした治療法の実験は止まりましたが、アルツハイマー病の治療薬の開発は急務です。その患者数は有効な治療法が発見されない限り2050年には1億3000万人以上に成ると予想されています。そこで私は、成人の脳にも神経幹細胞が存在する事に着目し、老化や病気によって数が減少している内因性幹細胞を移植するのでは無く、薬で増加させることが出来るのではないかと考えました。

再生誘導薬の利点は枚挙に暇がありません。それは他人の幹細胞を移植するのではなく既に自分もっている脳の幹細胞を直接増やす為、(1)神経幹細胞を分離する必要が無い、(2)免疫拒絶の心配が無い、(3)多能性細胞を作成する必要が無い、(4)培養の必要が無い、(5)幹細胞の移植手術の必要が無いなどです。そして私は3日連続3mg/kg/day腹腔内投与で老齢記憶障害ラットの内因性神経幹細胞を60%増加させる再生誘導薬が開発しました。この薬物は血液脳関門を通過し易く、ヒト間葉系幹細胞に比べヒト神経幹細胞への作用が約100倍強い為、末梢投与で神経幹細胞を飛躍的に増加させることが出来る臨床応用に向けた薬物です。また安全性にも優れています。毒性が治療に使われる10倍の用量でも一切観察されず、エームス試験で変異原性を示さないだけでなく、ガン細胞の増殖に影響を及ぼさない、そして若年の個体で異常に内因性の幹細胞を増やすこともありません。

この再生誘導薬で内因性の神経幹細胞を増加させ、先に述べたフェンセリンの併用で脳環境を整えるとアルツハイマー病の脳でも神経の再生が行われます。従って、私はこの治療法が既存の対処療法の様に病気の進行を遅らせるのではなく、逆行させる事を可能にすると信じています。実際に、この組み合わせ療法で、アミロイド前駆体タンパクトランスジェニックマウスが八方向水迷路の実験でほぼ健常マウスと同様の行動する様になり、神経幹細胞と新規再生神経の有意に増加する事が確認されています。また、この再生誘導薬はパーキンソン氏病など他の神経変性疾患モデルでもその有効性が確認されています。

ダウン症候群の患者は30歳代でアルツハイマー病を発症し、その殆ど50歳代までには介護が必要な認知症となる事が知られています。これは21番染色体にアミロイド前駆体タンパクの遺伝子が載っている事を考えると、ダウン症候群の患者の脳では過剰なアミロイド前駆体タンパクによって神経幹細胞が異常にグリアに分化し、神経の再生が正常に行われず、グリオーシスが起きている為と考えられます。そして神経幹細胞の枯渇も起きていると推測されます。従って、ここで紹介した組み合わせ療法がダウン症候群患者にも有効な治療法となり、神経幹細胞の正常な分化が促進され、アルツハイマー病の発症を抑えるだけでなくその発達障害にも効果があると期待されます。



ヒト脳幹細胞をアミロイド前駆体タンパクの遺伝子を導入することにより、過剰発現させると右のパネルの様に殆どの、細胞はグリア(赤色)に分化し神経に分化した幹細胞(緑色)は数が少ないだけでなく、その形態に異常が見られた。

古来、医療はヒトの自然治癒力を助ける事を目的として来ました。再生医療も細胞の移植という従来の方法だけではなく、内因性の幹細胞を増やす、又は助ける事で老化により低下した治癒力を促進する事を考えるときが来たのではと思います。人生100年と言われる長寿社会を迎え、加齢から来る変性疾患がこれからますます増える事でしょう。細胞移植を用いた再生医療は移植材料にまつわる種々の問題を持っているだけでなく、高齢者にとっては手術などのリスクを増加します。また、健康寿命を伸ばす予防医学の観点からも薬による内因性幹細胞の増加は重要となります。そこで、私はこれからの再生医療は細胞から薬の時代へ移行していくと考えています。

保健医療福祉学部における（神経精神）薬理学教育研究の醍醐味

田中 健一
埼玉県立大学



東日本大震災の余韻の中、15年余りの岡山暮らしを終えて、故郷東京に戻ってきて、まもなく、10年になろうとしている。岡山は生まれも育ちも東京の私にとって、第二の故郷ともいうべき街で、最も脂の乗った時期を過ごせたと言えるだろう。一方で、東京に戻ってきてから、職場はこれまでの医学部・薬学部と異なり、保健医療福祉学部という、薬理学を中心とした基礎医学を生業とする人間にとっては、若干場違いともいうべき学部のため、特に当初はいささか戸惑ったものだ。率直に言えば、慣れたとはいえ、医学部・薬学部とは異なる環境のため、10年近くたった今でも、アウェー感を感じる時が全くないとも言えない。特に研究活動は様々な制約があり、自身の研究内容もこの10年で大きく変化せざるを得なかったということが正直なところである。とは言え、私の担当する授業科目の中で、着任当初より薬理学は主要な担当科目であり、6-7年毎に行うカリキュラムの更新を経て、現在では、全5学科のうち、福祉系1学科を除く、医療系4学科のトータル300名余りの学生が履修する科目となった。また、着任後しばらくして、大学が委嘱されていた緩和ケア認定看護師養成コースの中で臨床薬理学を一部（4コマ）担当するようになり、総論に加え、がん性疼痛に関する薬理を教授するようになった。認定看護師コースの学生さんは中堅の看護師さんが中心で臨床経験は豊富であるが科学的根拠に基づいた臨床薬理学の理解は若干不十分ではあったが、教える側からすると、好奇心が旺盛でモチベーションの高い学生さんとの授業はとても面白かった。この経験から、やはり、薬剤師・医師とは異なり、看護師に対する薬理学教育は不十分であることを実感した次第である。本学の認定看護コースは残念ながらカリキュラムの更新を区切りとして数年前に終了したが、入れ替わるように、大学院博士前期課程において専門看護師養成コースを新設し、カリキュラム更新に伴い、今年度から臨床薬理学が必修となり、私は3分の2（10コマ）の授業を担当することになった。率直に言えば、認定看護師と専門看護師がどの程度レベルが異なるのか、正確なところは私には分からないが、いずれにしても臨床で活躍している現役の看護師と相まみえるのを今から楽しみにしている。近年、日本薬理学会では看護薬理学に焦点を当てて、看護師に対する薬理学教育の充実を目指しているが、本学会でも看護師を含む医療専門職の薬理学教育に対する支援は今後ますます重要になると考える。実際、理学療法士及び作業療法士の指定規則の改訂に合わせて、本学ではこれまで選択科目であった薬理学を両学科向けに組み直して必修科目として3年次に開講することになった。実際の開講は2021年度からなので、現在、彼らに適した教育内容を模索しているところである。

さて、ここまで読んで頂いた皆様には、薬理学全般の話ばかりで恐縮であるが、看護師を除けば、授業時間の制約もあって、鎮痛薬ぐらいしか教授できず、また、研究となると更にハードルが上がるため、忸怩たる思いを禁じ得ないのはいささか残念ではある。しかしながら、限られた時間や薬に興味を持ちにくい環境の中でも私なりに工夫をして、例えば、メンタルヘルスや依存症のことを学内外で発信することで、これらをきっかけとして薬に興味を持ってくれる大学院生・学部生が少なからずいることはありがたいと思っている。

私は岡山大学に戻った 1998 年に本学会に入会し、2005 年からは評議員として、本学会での学会活動を細々と続けてきたが、これからの 50 年を見据えて、これまで以上に幅広い医療専門職にウイングを広げる際は微力ながら、お手伝いできるのではないかと、密かに思っているところである。

最後になるが、日本神経精神薬理学会の 50 周年をお祝いすると共に学会並びに学会員の皆様の益々の発展を祈念して、筆をおきたいと思う。

薬物依存症の神経精神薬理学

張 心健、永井 拓

藤田医科大学 精神・神経病態解明センター
準備室 神経行動薬理学研究部門



我が国の乱用薬物に関する生涯経験率は、主要な欧米諸国と比較すると低い水準となっているが、それでも全国で約 216 万人に達すると推計されている。15 歳以上 64 歳以下の乱用薬物に関する生涯経験率は、大麻 1.4%、有機溶剤 1.1%、覚醒剤 0.5%、コカイン 0.3%、危険ドラッグ 0.2%となっている¹⁾。しかも、逮捕された人数は「氷山の一角」だと考えられており、薬物乱用は深刻な社会問題である。

薬物乱用を繰り返すと、多くの場合は薬物依存状態へと移行する。薬物依存はとても複雑なプロセスであり、多数の脳部位が関与する。また、様々な依存性薬物の摂取により脳の構造や機能異常が引き起こされることから、そのメカニズムは未だ完全に解明されていない。しかし、中脳腹側被蓋野 (VTA) から側坐核 (NAc) へ投射するドーパミン作動性神経系の活性化に伴う多幸感²⁾は、依存性薬物に共通で認められる初期の神経精神薬理作用であると考えられている³⁾。本稿ではドーパミンが NAc でどのように働くかを紹介する。

側坐核は前脳の腹側に存在し、ドーパミンを中心とした神経伝達物質の作用により、報酬、快感、意欲、嗜癖、恐怖などの情報処理に重要な役割を果たし、情動、意思決定などを制御する脳部位である。側坐核に存在する神経細胞の約 95%は中型有棘神経細胞 (MSN) で占められ、ドーパミン D1 受容体 (D1R) を発現する D1R-MSN とドーパミン D2 受容体 (D2R) を発現する D2R-MSN の二種類に分類される。ドーパミンは D1R を介して D1R-MSN を活性化し、逆に D2R を介して D2R-MSN を抑制する。また、D2R のドーパミン親和性は D1R より高く、生理学的なドーパミン濃度は、常に D2R を刺激しているために D2R-MSN の活動は低い⁴⁾。依存性薬物の摂取により側坐核にあるドーパミン濃度が上昇すると、ドーパミンは D1R に結合できるために D1R-MSN の活動は高くなる。

D1R は G タンパク質 $G_{\alpha i}$ と共役する 7 回膜貫通型受容体であり、活性化するとアデニル酸シクラーゼ (AC) を介して細胞内の cAMP 濃度を上昇させる。プロテインキナーゼ A (PKA) は、cAMP 依存性プロテインキナーゼとして知られる代表的なリン酸化酵素であり、cAMP が PKA の調節サブユニットと結合して触媒サブユニットが解離することで活性化される。D1R の下流では cAMP/PKA シグナルが重要な機能を担うことが知られており、ドーパミンの機能を理解するためには PKA のリン酸化基質を同定することが不可欠である。

今から約 40 年前に Paul Greengard 博士らは様々な脳部位で cAMP 依存のリン酸化基質を初めて同定することに成功した。特に、最も重要な知見は Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32 kDa (DARPP-32) の発見であり⁵⁾、Greengard 博士は 2000 年にノーベル生

理・医学賞を受賞した。DARPP-32は側坐核で高発現し、PKAによって34番目のスレオニン残基がリン酸化されるとプロテインホスファターゼ1 (PP1) を抑制する。PKA基質の脱リン酸化が抑制されるために結果としてリン酸化状態が維持される⁹⁾。依存性薬物の報酬効果を評価する方法として広く使用されている条件付け場所嗜好性試験 (CPP法) において、DARPP-32ノックアウトマウスはコカインによる報酬効果が減少することが報告された⁹⁾。

グルタミン酸受容体はシナプス可塑性に関与する重要な分子である。2000年代になりAMPA受容体GluR1サブユニットの845番目のセリン残基やNMDA受容体NR1サブユニットの897番目のセリン残基がPKAによりリン酸化され、細胞膜に局在するAMPAやNMDA受容体が増加することが示された^{7,8)}。細胞膜におけるこれらグルタミン酸受容体の蓄積がシナプス伝達効率や可塑性を変化させ、薬物依存症へと導くのではないかと考えられるようになった。

筆者らは貝淵弘三教授 (名古屋大学・藤田医科大学) と共同して、D1R下流のPKA基質を網羅的に解析し、Rasgrp2を含む100種類以上の候補分子を同定した。Rasgrp2は低分子量Gタンパク質であるRap1の活性化因子であり、PKAはRasgrp2のリン酸化を亢進してRap1シグナルを活性化させることを見出した。Rap1シグナルの活性化はmitogen-activated protein kinase (MAPK) を介してイオンチャネルを制御し、D1R-MSNの興奮性を高めて、報酬行動を促進する (図1)³⁹⁾。イオンチャネルの他に、MAPKは転写因子であるNpas4をリン酸化する。CPP法でコカインの報酬効果を調べた結果、側坐核のD1R-MSN特異的にNpas4をノックアウトしたマウスではコカインによる報酬効果の減少が観察された¹⁰⁾。このノックアウトマウスで認められるコカイン報酬効果の減少は野生型Npas4を遺伝子導入することにより改善したが、MAPKのリン酸化部位をアラニンに置換した変異型Npas4を遺伝子導入しても変化しなかった¹⁰⁾。したがって、PKAによるNpas4のリン酸化が神経細胞のシナプス可塑性に関与する遺伝子発現を促進し、マウスの報酬行動を制御すると思われる (図1)。

勿論、依存性薬物摂取後に側坐核で認められるシグナル伝達の変化は多様であるため、上記で紹介した内容は一部にすぎない。この他にも、例えば、薬物の長期摂取は側坐核のD1R-MSNの中に転写因子であるCREB、ΔFOSBなどの活性を変化させ、シナプス可塑性を制御するという報告もある

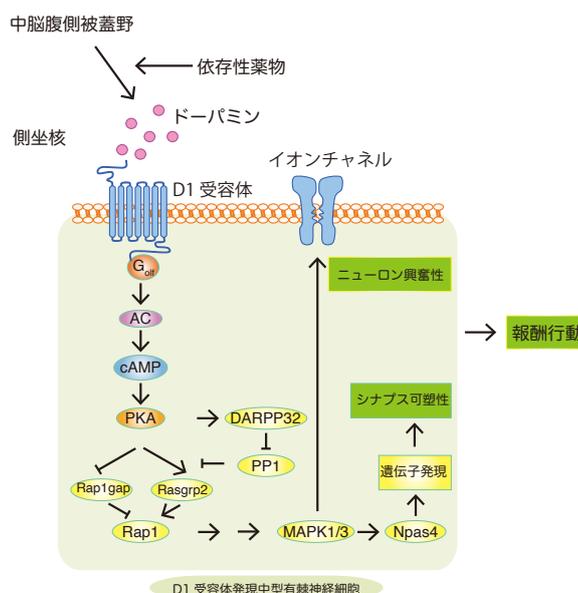


図1 D1受容体発現中型有棘神経細胞におけるドーパミンシグナル
ドーパミンは、D1受容体、Rap1、MAPKを介してイオンチャネルを制御し、側坐核D1受容体発現中型有棘神経細胞の興奮性を高める。同時にNpas4を活性化してシナプス可塑性を制御する。その結果、報酬行動が促進される。

¹⁰⁾。また、薬物依存はとても複雑のプロセスで、側坐核だけではなく、多数の脳部位が関与する。コカイン依存に関連する脳領域だけでも眼窩前頭皮質、内側前頭前皮質、前帯状皮質、島皮質、線条体、腹側被蓋野、扁桃体などがある¹¹⁾。世界中の研究者が、様々な方法と技術を駆使して依存性薬物による行動の変容を盛んに研究している。例えば、脳イメージング技術により、眼窩前頭皮質機能障害がコカイン依存者で観察される意思決定と関連することも分かってきた¹²⁾。今後、更に神経精神薬理学が発展し、細胞、分子、回路レベルの各階層の網羅的かつ多角的な解析によって薬物依存症の病態が解明され、治療法が確立されることを期待している。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究 薬物使用に関する全国住民調査 2017 年.
- 2) Lüscher C, Ungless MA: The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS Medicine* 2006; 3: e437.
- 3) Zhang X et al: Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons. *Neurochemistry International* 2019; 122: 8–18.
- 4) Walaas SI et al: A dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. *Nature* 1983; 301: 69–71.
- 5) Nishi A et al: Mechanisms for the modulation of dopamine D1 receptor signaling in striatal neurons. *Frontiers in Neuroanatomy* 2011; 5: 43.
- 6) Zachariou V et al: Reduction of cocaine place preference in mice lacking the protein phosphatase 1 inhibitors DARPP32 or Inhibitor 1. *Biological Psychiatry* 2002; 51: 612–620.
- 7) Man HY et al: Regulation of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor trafficking through PKA phosphorylation of the Glu receptor 1 subunit. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104: 3579–3584.
- 8) Scott DB et al: An NMDA receptor ER retention signal regulated by phosphorylation and alternative splicing. *Journal of Neuroscience* 2001; 21: 3063–3072.
- 9) Nagai T et al: Phosphoproteomics of the dopamine pathway enables discovery of Rap1 activation as a reward signal in vivo. *Neuron* 2016; 89: 550–565.
- 10) Funahashi Y et al: Phosphorylation of Npas4 by MAPK regulates reward-related gene expression and behaviors. *Cell Reports* 2019; 29: 3235–3252.
- 11) Nestler EJ, Lüscher C: The molecular basis of drug addiction: Linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron* 2019; 102: 48–59.
- 12) Hanlon CA et al: The use of brain imaging to elucidate neural circuit changes in cocaine addiction. *Substance Abuse and Rehabilitation* 2012; 3: 115–128.
- 13) Bolla KI et al: Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *NeuroImage* 2003; 19: 1085–1094.

抑制性神経伝達物質と精神神経疾患

照沼 美穂

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野



1950年に初めて報告された γ -アミノ酪酸 (GABA) は、脳内に高濃度に存在するアミノ酸の1つであり、抑制性の神経伝達に関与することは広く知られている。脳内の興奮性と抑制性の神経伝達のバランスの崩れは、統合失調症や自閉症、てんかんなど、多くの精神神経疾患の原因と考えられており、これらの疾患の治療法として、バランスの補正が注目されてきた。GABAを介した神経伝達は、(1) グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) による GABA の生合成、(2) GABA トランスポーター (ν GAT) によるシナプス小胞への貯蔵、(3) プレシナプスからの GABA の放出、(4) GABA 受容体による抑制性のシグナル伝達、(5) GABA トランスポーター (GAT) による GABA の取り込み、(6) GABA トランスアミナーゼによる GABA の分解、の6段階からなる。神経伝達のバランスに直接関わるこれらの調節機構を解明することは、疾患の治療薬の開発のためにも重要だと言える。

私はこれまで主に GABA 受容体の細胞膜発現量や活性の制御機構について研究してきた^{1,2}。GABAを介した抑制性神経伝達には、イオンチャネルである GABA_A 受容体を介した神経伝達と G タンパク質共役型受容体である GABA_B 受容体を介した神経伝達がある。GABA 受容体に作用する睡眠薬や麻酔導入薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬などは、ほとんどが即効性の神経伝達に関わる GABA_A 受容体を標的にしたものである。一方の GABA_B 受容体は、そのアゴニストであるバクロフェンが脳・脊髄疾患に伴う痙性麻痺の筋弛緩薬として用いられているが、欧米では同時に、アルコール依存症や薬物依存症の治療にも適応外使用されてきた。その効果が認められ、フランスでは 2018 年 10 月にアルコール依存症の治療薬として認可されている。私はどちらの受容体の研究も行ってきたが、共通するのは、興奮性の神経伝達物質であるグルタミン酸受容体を介したシグナルがそれぞれの受容体のサブユニットをリン酸化し、細胞膜発現量や局在に変化を与える、ということである。興奮性と抑制性、それぞれの神経伝達物質を介したシグナリングのクロストークが、脳内での神経伝達のバランスをエレガントに調節しているのだろう。GABA 受容体は神経細胞のみならずグリア細胞にも発現していることから、GABA 受容体を介した抑制性のシグナリングは、これまで明らかになっているものよりも、もっと複雑であると考えられる。

もう1つ興味深いのが、GABA はグルタミン酸から生合成される、ということである。これは、脳内の神経伝達のバランスを考える上で注目すべき点である。グルタミン酸から GABA を合成する GAD の発現低下は、統合失調症や自閉症スペクトラム、双極性障害などで報告されており、これらの疾患における GABA 仮説の検証が進んでいる。加えて近年、GAD を介さない GABA の生合成がアストロサイトにて報告された。アルツハイマー病患

者の脳では GABA の上昇が観察されているが、その機序として、モノアミン酸化酵素 (MAO-B) による GABA 産生が提唱された³。MAO-B による GABA の生合成は反応性アストロサイトで特徴的に見られることから、正常なアストロサイトではこの経路による GABA の生合成は起きないのかもしれない。アストロサイトは GAD67 も発現していることから、生理的状态と病的状態におけるこれらの違いについても検証していく必要があると考える。

GABA のトランスポーターには、シナプス小胞への貯蔵に関与する vGAT と、GABA の取り込みや放出に関与する GAT がある。vGAT は、いくつかのマイクロ RNA によりその発現が減少することが報告されている。中でもアルツハイマー病の原因因子の 1 つとされるタウタンパク質により発現誘導されるマイクロ RNA が vGAT を調節することは興味深い⁴。また、抑制性の神経伝達物質としての役割を果たした GABA は、アストロサイトや神経細胞に存在する GAT により細胞内に取り込まれ、GABA トランスアミナーゼによって分解される。哺乳類ではこれまで 4 種類の GAT が同定されており、サブタイプにより脳内の分布や機能が異なると言われている。GAT-3/4 はアストロサイトからの GABA の放出を担うとの報告もあることから⁵、その機能は多彩であると考えられ、今後の解析が待たれる。

本学会は創立 50 周年を迎えたが、GABA の発見はそれよりも長い 70 年になる。しかし、まだまだその制御機構については未解明な点が多い。GABA 受容体をターゲットにした薬剤が精神疾患の治療には広く用いられているが、受容体以外の GABA の制御機構についてもその分子機序を解明することにより、様々な薬剤の開発が可能になると考える。これからの一助となる研究を続けて参りたい。

1. Terunuma M, Jang IS, Ha SH, et al. GABAA receptor phospho-dependent modulation is regulated by phospholipase C-related inactive protein type 1, a novel protein phosphatase 1 anchoring protein. *J Neurosci*. 2004 Aug 11;24(32):7074-84.
2. Terunuma M, Vargas KJ, Wilkins ME, et al. Prolonged activation of NMDA receptors promotes dephosphorylation and alters postendocytic sorting of GABAB receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Aug 3;107(31):13918-23.
3. Jo S, Yarishkin O, Hwang YJ, et al. GABA from reactive astrocytes impairs memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2014 Aug;20(8):886-96.
4. Li X, Wang Z, Tan L, et al. Correcting miR92a-vGAT-Mediated GABAergic Dysfunctions Rescues Human Tau-Induced Anxiety in Mice. *Mol Ther*. 2017 Jan; 25(1):140-152.
5. Wu Z, Guo Z, Gearing M, Chen G. Tonic inhibition in dentate gyrus impairs long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model. *Nat Commun*. 2014 Jun; 5:4159.

今後の精神神経疾患領域における医薬品開発について

- Next 50-year Perspective -

中林 哲夫

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

レギュラトリーサイエンスセンター

研究支援・推進部 企画調整課



これまで、精神神経疾患領域の医薬品開発は、国際的にも活発に行われてきました。一方、本邦では当該疾患領域はドラッグラグの代表的領域でした。近年は、積極的な開発によりこのラグも解消され、欧米で標準治療薬に位置づけられる向精神薬が使用可能になりました。では、治療効果が満足できるほど医療環境は向上したでしょうか？ 臨床研究でも既存の治療薬の効果に限界があることは示されており、今後も新たな治療薬の開発は必要です。今回は、医薬品開発を更に促進するための私見を述べたいと思います。

① 新たな作用機序の向精神薬の開発

近年の医薬品開発の中心は第1選択薬であり、非定型抗精神病薬、そして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）が使用可能となりました。しかしながら、抗精神病薬のプロトタイプは chlorpromazine で、抗うつ薬は imipramine であるように、数ある向精神薬の分子標的には大きな差異はありません。既存の治療薬で効果不十分である患者は一定数存在し、非定型抗精神病薬などの導入後も治療効果は大きく改善していないことも報告されています。これが分子標的に大きな差異がないことによるならば、既存の治療薬にはない新規性の高い作用機序を有する向精神薬が必要と考えられます。アカデミアの研究には最新の知見が集積するため、これにより病態解明が進み新たな分子標的が同定されることが期待されます。

② 臨床評価のための専門人材の育成、そしてアカデミアと規制当局の役割

医薬品規制調和国際会議（ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）は、疾患領域によらない総論的な臨床試験のガイドラインを取りまとめています。総論的なガイドラインのみでは、臨床試験の計画や実施は難しく、効率的な開発には疾患治療薬ごとの臨床評価に関するガイドラインが必要です（下表参照）。新規性の高い作用機序、新たな臨床的位置づけ、そして治療法のない疾患の治療薬の開発には、その評価系を確立していくことが必要であり、臨床評価の専門人材を育成していくことが望まれます。

臨床試験の成否には、単純に医薬品の有効性や安全性だけでなく、試験計画や実施上の課題が影響します。例えば、うつ病の臨床試験では、ベースラインの重症度が代表的な有効性評価に影響する因子（confounder）であり、プラセボ群への割付け比率も影響する可能性がありますと考えられています。試験の精度を高めるには、この因子を制御する方法を開発するこ

とが必要です。これには、試験の計画と結果を直接的に検討できるアカデミアと複数の試験成績を比較検討できる規制当局の貢献が重要です。

表 精神神経疾患領域の臨床評価ガイドライン（ICH 主要3局、2004年以降の公表分）

MHLW	US FDA	EMA
<ul style="list-style-type: none"> 抗うつ薬（2010） 睡眠薬（2011） 	<ul style="list-style-type: none"> Alzheimer’s Disease (2018, draft) Driving Ability (2017) Abuse Potential (2017) Alcoholism (2015) Suicidal Ideation and Behavior (2012, revised draft) 	<ul style="list-style-type: none"> Alzheimer’s disease (2018) Autism Spectrum Disorder (2017) Depression (2013) Schizophrenia (2012) Insomnia (2011) Attention deficit hyperactivity disorder (2010) Alcohol dependence (2010) Epilepsy (2010) Post-traumatic stress disorder (2008) Social Anxiety (2006) Panic disorder (2005) Obsessive compulsive disorder (2005)

括弧内は公表年

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare（厚生労働省）

US FDA: U.S. Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）

EMA: European Medicines Agency（欧州医薬品庁）

③ リアルワールド・データ（RWD）の活用と実臨床での安全対策

非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬より錐体外路症状が少なく、そして SSRI や SNRI は三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬より抗コリン作用が少ないように、近年の開発により治療薬のリスクとベネフィットのバランスは改善しました。しかしながら、非定型抗精神病薬による耐糖能障害、そして抗うつ薬の投与後の自殺のリスクのように、既存の治療薬では知られていなかったリスクが経験されることがあります。臨床試験は、有効性評価を目的にサンプルサイズが設計されるため、安全性評価のためには規模が小さく、一般的には発現頻度が稀なリスクの評価は困難です。実臨床で問題になるのは、頻度は稀だが深刻なリスクであり、新規性の高い作用機序を有する治療薬は、未知のリスクの監視がより重要になります。継続的な監視には RWD の活用が有益である可能性があり、情報収集の体制の構築が望まれます。同時に、実臨床では新たなリスクに対する安全対策が必要となり、我々、臨床医は診療能力をより高めていくことが重要です。

医療環境の向上は、臨床医のみの努力によるものではありません。アカデミア、医薬品・医療機器の開発に関わる全ての関係者、そして規制当局が協力し、今後も精神神経疾患領域の基礎研究と臨床研究が更に発展することにより、医薬品や医療機器、そして診断法が開発され、医療環境がより向上することを期待します。

精神神経疾患治療薬開発における Reverse translational Research の重要性

橋本 謙二

千葉大学社会精神保健教育研究センター



日本神経精神薬理学会 (JSNP) が創立 50 周年となる事を大変おめでたく思います。私の研究生生活において、JSNP との関係は最も大きいと思っています。もともと薬学部出身で、動物を扱う事が苦手だったため、4年生や大学院修士課程では有機合成を主に勉強した。その後、大学院生の博士課程進学と共に、放射線医学総合研究所 (千葉市穴川) に出向き、PET 放射性薬剤の開発研究に従事した。放医研での2年の間は、新規 PET トレーサの開発を行い、日本で初めて生体脳におけるベンゾジアゼピン受容体の画像化に成功したグループの一員として参画させて頂いた。PET 研究は、様々な分野 (物理、化学、薬学、医学など) の研究者が一つの目標に向けて進める研究であり、毎日が新鮮であった。放医研で研究していた時期に、伊豫雅臣先生 (現: 千葉大学医学研究院精神医学教授) に出会った。放医研での伊豫先生との出会いが無ければ、私の千葉大学での研究人生は無かったであろう。

ところで、海外の大手製薬企業が、精神科領域の薬剤開発から撤退しているが、国内の幾つかの製薬企業 (大塚製薬、大日本住友製薬など) は独自の新薬を開発して頑張っていることは大変喜ばしい事である。大手製薬企業が精神科領域から撤退する理由として、成功確率が低いのが一つの要因である。我々が精神疾患のモデル動物として使用している系が、本当に精神疾患患者の症状を反映しているのだろうか? 昨年7月に、Nature 誌に強制水泳試験や尾懸垂試験などを例にとり、抗うつ薬の評価系として疑問を投げかけた。

これまでの精神科の薬剤開発は、セレンディピティによることが多い。1950年にクロルプロマジンの抗精神病作用がフランスで偶然に見つかり、その後の定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬の開発に繋がった経緯がある。また、ケタミンの抗うつ作用は1970年から1980年にかけて、米国のケタミン乱用者の間では知られていた事実である。2000年に米国イェール大学の研究者がプラセボ対照試験を実施し、ケタミンの即効性抗うつ作用を発表してから多くの研究者に注目され、現在に至っている。さらに、1988年にクロザピンが治療抵抗性統合失調症の治療薬として有効である事が報告されたが、クロザピンの詳細な機序は未だ解明されていない。

精神科領域では、既存の治療薬に奏効しない治療抵抗性患者が約3割程度いることから、クロザピンやケタミンの詳細な機序を解明する事により、将来の新規治療薬開発に繋がると信じている。精神神経薬理学分野における Translational Research では、多くの候補化合物が臨床試験で失敗しているが、ヒトで証明されている薬剤を詳細に研究する Reverse Translational Research が重要かもしれないと思っている。

精神疾患の動物モデルという「魔物」

廣中 直行

(株) LSI メディエンス 創薬支援事業本部 薬理研究部



Abraham Wikler は記念碑的な『精神薬理学』（熊谷洋訳、岩波書店、1960）の中で、行動に対する薬物作用を説明する際に最も有用なのは「主に条件反射と精神分析的な諸学説である」と書いた。基礎と臨床が分かれてしまった今日からは、これらが併置されているのは奇異にも思える。だが Wikler は「これらの学説の骨組みは、意識、情動、知覚、観念化、あるいは遂行に変化が起きた場合、これは以前の体験による強化の結果として、次に起こるべきある種の環境変化を予測したために起きた変化だとみることができる」から共通性があると言う。このような領域超越的な視点を持てることが精神薬理学という学際領域の魅力なのであった。

精神薬理学の草創期には、ヒトの精神疾患のモデルを動物で作るという発想はなかった。クロルプロマジンのような薬が「なぜ効くのか？」の方が大きな謎だったからである。だが、やがてその疑問は当然ながら、精神疾患の生物学的な理解へ、そのために動物を用いた神経や行動のモデル研究へという視点に向かった。

私の知る限り、そういう問題意識による先駆的な事業の一つは 1974 年の 3 月にニューヨークで開かれた Kittay 財団のシンポジウムである。これは後に『Animal Models in Human Psychobiology』（Plenum Press, 1976）という本にまとめられた。シンポジウムに参加したのは 42 名の気鋭の研究者であり、その中には精神医学の Herbert Meltzer、薬理学の Edward Domino、心理学の Harry Harlow、動物行動学の Robert Hinde といった錚々たるメンバーが含まれていた。このシンポジウムではエソロジーの役割が重視され、特定の精神疾患のモデル化ではなく、病像から「一步引いた」ところに想定される行動の変化とそのメカニズムを追究する方向が示されていたように思う。

ところがその後、時代は「精神科治療薬の開発ラッシュ」に進む。時を同じくして神経伝達物質の研究が進み、向精神薬の神経科学的な作用機序が明らかになる。このあたりから、動物の行動を詳しく調べる流れの研究は、少なくとも非臨床試験の現場の目に見える範囲では、下火になっていったようである。

まず、行動実験のレポートリーが驚くほど減った。だがこれは現場の努力不足のせいではない。背景データのバラツキが小さい実験、「モデル動物」で再現性の高い障害（統計的な偏倚）が起こる実験、「標準薬」の効果が確実に検知できる実験、この三縛りで実験を絞り込むと、どうしても狭くなるのである。また、メーカーさんには余裕がない。簡便で明快な実験が求められる。モデル作成と薬効評価に数か月以上かかるようでは我々受託業者の商売はおぼつかない。それは実験というより「検査」である。

さらに、「宣伝文句に書ける実験」が求められる。それが「効力を裏付ける試験」の実態だ。だからどうしても「それらしい」症状モデルが欲しくなる。たとえば、強制水泳の無動は「うつ状態とは違うだろうなあ」と思いつつも、その試験をやらずに抗うつ効果を謳うのは難しい。そこで「うつ様行動」と称する。だが、「様」をつけた途端にモデルのあり方について深く考える思考が止まる。あるいは、アルツハイマー病のモデルには「認知機能障害」が欲しい。だが人間の場合、 $A\beta$ の蓄積開始と認知症状発現の間に長期の時間差があることは誰もが承知している。そのギャップを「無理に」埋めて早く発症させる。そのモデル動物のどこかは確かにアルツハイマー病に似ているだろう。だが、似ていないところもある。その似ていないところに病態の本質があったら何とする？

行動評価法の生態学的妥当性も問いたいところだが、「標準」の押しに負ける。

もちろん、こうなったのには理由がある。モデル動物で効いたはずの薬物が臨床試験でうまく行かないケースが多かったことがその一因だ。モデルで遊んでいるヒマはない、と多くの人が思ったのである。なぜだろう？

非臨床試験を受託する我々は既存薬の効果が最も鮮明にとらえられる実験条件を探す。それを「Optimal（至適）な実験条件」と呼んでいる。ところで、臨床試験で服薬してもらった患者さんたちは常に至適な条件のもとにおられるのだろうか？草創期の行動薬理学は、薬物の効果が環境や個体の前歴に左右されることを示してきた。非臨床データの最も正直な出し方は、環境条件ごとに「この条件では効く」、「この条件ではあまり効かず」、「これではほぼ効かない」という全データセットを出すことではなかったろうか？

開発の現場はこんな具合だが、開発がもっと広範な研究に支えられていることは言うまでもない。精神疾患の生物学的背景を追究する研究はこの50年で格段に進歩した。遺伝子改変マウスの世界を見れば、あらゆる「心の病気」のモデルがすでにあると言って良い。あとは発症しやすい環境としにくい環境の特定だ。それがわかればトランスレーショナルな研究も進む。かつての同僚の臨床心理の教授が言っていたことだが、「24時間365日“不調”の人はいない」。モデルもそうであるはずだ。

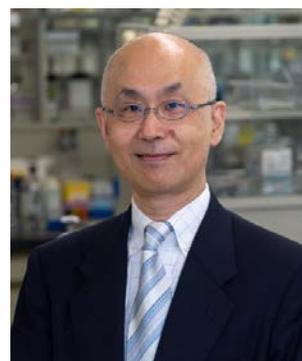
1974年のKittayシンポジウムに参加したフランス精神医学界の重鎮 Pierre Pichot は、今後検討すべき課題として脳の種差の問題、精神医学における言語の問題、モデルの作成法の選択の問題という3つの課題を挙げている。これらの課題は今も生きており、神経科学と分子生物学が飛躍的に進歩した今日こそ重要であるように思える。この課題に挑戦するには、異業種がぶつかりあう学究の坩堝のような熱い討論の場が必要だ。

その坩堝はどこか遠くにあるのではなく、この学会にあると思う。

科学者の目と医師の心

山田 光彦

国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 精神薬理研究部



日本神経精神薬理学会が創立 50 周年を迎えるとのこと、本当に喜ばしいことと思います。他の先生方もお書きになっていますが、本学会は設立当初から基礎と臨床の専門家が、そしてアカデミアの研究者と企業人が、大いに議論し、切磋琢磨する文化が根付いていました。これは、本学会の最大の強みであり、トランスレーショナル・メディカル・サイエンス TMS 委員会をはじめとする本学会の様々な活動へと引き継がれています。

さて、少しだけ昔話にお付き合いください。私は、科学者の目を持った医師になりたいと願い、精神薬理学の世界に飛び込みました。そして、大学院に進学してすぐに日本神経精神薬理学会に入会しました。初めて総会・学術集会に参加したのは、柳田知司先生が会長を務められ 1987 年に横浜で開催された第 17 回年会のことと記憶しています。学会会場で、慶應義塾大学の心理学（渡辺茂先生）に在籍していた従兄弟の稲川健太郎先生と会いびっくりしたことも良い思い出です。当時、昭和大学医学部第二薬理学教室（安原一先生）ではモノアミン酸化酵素（MOA）についての研究が進められていました。釈迦に説法ですが、MOA はドーパミンやノルアドレナリン、セロトニンといった情動と強く関わる生理活性アミンの代謝酵素であり、当時、MOA 研究をベースにした行動薬理学研究が開花していました。もっと昔の、上條一也先生の時代には MOA の酵素活性について比較生理学的検討をしていたとのことで、Warburg 検圧装置が倉庫に鎮座していたことを記憶しています。もちろん、既にラジオアイソトープを使った酵素反応試験が主流になっており、Warburg を自分で使った経験はありません。こうして、大学院時代には、小口勝司先生、橋本みゆき先生、木内祐二先生にご指導いただき、覚せい剤連続投与による逆耐性形成について実験動物モデルを用いた研究を進めることとなりました。研究者としてはじめの一步です。医学部卒業を控え進路に悩んでいた時、精神科の医師として臨床に従事していた父や兄がしっかりと私の背中を押してくれたことを感謝しています。

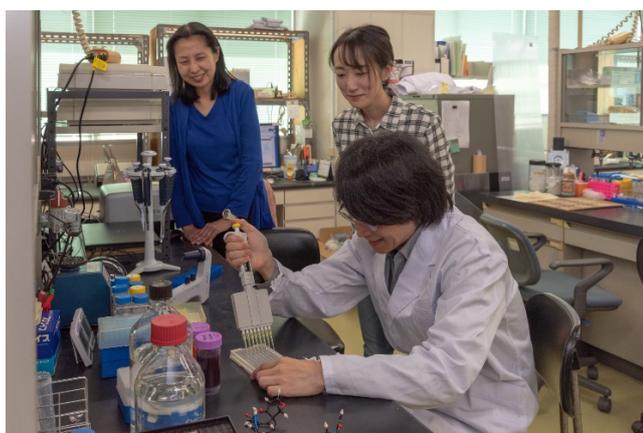
翌 1988 年には、CINP のミュンヘン大会で研究成果を発表する機会に恵まれました。その年は、第 18 回広島大会（会長：更井啓介先生）でも楽しく過ごしたことをよく覚えています。当時は行動薬理試験に加えて HPLC/ECD を用いて脳内各部のモノアミン含量を定量していましたが、その後、マイクロダイアリス研究へと発展しました。名古屋大学を訪問し、大学院生だった尾崎紀夫先生に丁寧にご指導いただいたことを懐かしく思い出します。現在、私が主宰している国立精神・神経医療研究センターのラボでは遺伝子改変動物や AAV ウィルスを利用したオプトジェネティクスやケモジェネティクスなどの手法を用いて神経回路に注目した研究（Kuniishi et al. *Translational Psychiatry*10:154, 2020）を行っていますが、マイクロダイアリスは現在も稼働しており、まだまだ現役の技術です。

先にも書きましたが、私は科学者の目を持った精神科医になりたいと思っていました。そこで、慶應義塾大学の精神神経科学教室（保崎秀夫先生）にて臨床精神医学の勉強を始めました。その後、私の最初のオーベンとしてご指導いただいた神庭重信先生にご縁をいただき、米国メイヨー・クリニックのエリオット・リチェルソン先生のラボ（フロリダ州ジャクソンビル）に、同じく研究者である妻とともに留学しました。メイヨーではニューロテンシ

ンという神経ペプチドについて分子薬理的な研究を進めましたが、その間、1996年に開催された第20回CINPメルボルン大会でラファエルソン賞を受賞することができたことは望外の喜びでした。米国生活を終えた後、フランスINSERM神経内分泌学（ウィリアム・ロステン先生）、昭和大学医学部精神医学教室（上島国利先生）を経て、恩師である樋口輝彦先生を追いかけて国立精神・神経センター（当時）に活動の場を移しました。

現在、精神薬理研究部では素晴らしい共同研究者に恵まれ、複数の臨床研究プロジェクトを進めています。また、三輪秀樹室長と古家宏樹室長を中心に、才気あふれるスタッフに囲まれ、精神疾患の病態解明と新規治療法の開発を目指した研究を進めています。今後、実験動物や培養細胞等を対象とした研究と、臨床研究ひいては日常臨床から得られた知見が、相互にトランスレーションされることを強く期待しています。詳細につきましては、当研究部のホームページ (<https://www.ncnp.go.jp/nimh/yakuri/>) をご覧いただけましたら幸いです。上記のQRコードをご利用ください。

最後に一言。日本神経精神薬理学会は、医学、薬学、神経科学、心理学、レギュラトリーサイエンス、といった多彩なバックグラウンドを有する研究者が集い、大いに議論し、切磋琢磨する理想的な場となっています。これからも、特に若手会員のみなさまには、科学者にあっては医療人の心を、臨床家にあっては科学者の目を持って、未来のために、そしてご自身やご家族の幸せのために、真剣に、そして、楽しく研究を進めていただきたいと願っております。



臨床と研究

吉田 秀夫

日見中央病院精神神経科



日本神経精神薬理学会の創立50周年を、お祝い申し上げます。表題を「臨床と研究」としましたのも、筆者が臨床医だからです。筆者は、長崎大学医学部精神神経科教室の(故)高橋良(長崎大学医学部名誉教授・東京医科歯科大学医学部名誉教授)が主宰する生化学研究班で、「うつ病の5-HT受容体感受性亢進仮説」を提唱されていた教授の薫陶を受けました。私の大学卒業が、1976年の事ですので、うつ病の脳内機序について、縁が出来たのは、もう44年も前の事です。当時、広島大学薬学部の瀬川富朗教授が、強制水泳モデルうつ病ラットを用い、[I]-125のラディオアイソトープを使って、ラット脳の5-HTレセプターのバインディング・アッセイを行ってBmax増加、Kd値低下の5-HTレセプター感受性亢進のデータを得ておられ、高橋の仮説を使ってよいかとの照会があった事を契機として、高橋教授の命令で広島大学薬学部へラディオレセプターアッセイの方法を教授してもらう為、全部で3人の同僚と共に、2週間の予定で出かけました。広島大学では、懇切に教えてもらい、帰ってからは教室でテトラベナジンモデルうつ病マウスで、同一の結果を得て、これをクロミプラミン前処置マウスでは、行動学上もRRA上も阻害するデータを得たので、1979年9月アテネで開催された、国際神経化学会サテライトシンポジウムで、高橋教授はシンポジストになって、うつ病患者では脳内5-HT受容体感受性が亢進し、SSRIとも云える、クロミプラミンはこれを改善させる、との研究成果を発表したのです。私はまだ研修生で、所謂カバン持ちで、アテネ迄教授にくっついて行ったのです。

以上は、総てアニマルスタディでの分析であり、ヒューマンと隔離していたら、何もならず、そこでうつ病患者の5-HT受容体感受性亢進仮説を実際にうつ病患者で検討する方向に私が進む事を、高橋教授は許可してくれました。

それは、既に甲状腺機能検査として確立された、人体に安全なTRH負荷試験で、患者の同意を得た後、TRH静注に対するTSH、PRL、HGH各反応の時間的推移及びデキサメサゾン1mg服用に対する、コルチゾール値も同時に継時的に調べました。TRHに対するPRL反応は、5-HTによって促進され、DAによって抑制されます。また、TRHに対するTSH反応は、5-HT及びDAとも、抑制します。TRHに対するHGH反応は、いずれからも影響を受けません。

結果は、女性の単極型感情障害者で、甲状腺機能は正常であるのにTRHに対するPRL過剰反応或いは、TSH反応不全を示すものがあり、双極型感情障害では認められなかったので、女性単極型うつ病患者では、5-HT活性が高いものが55%ある事が推測され

ました。

一方、双極型感情障害者で、リチウムで治療され、寛解状態にある者は、TRHに対するPRL反応及びTSH反応共、亢進していた事から、脳内DA活性は抑制されており、双極型の躁病相にある時、脳内DA活性は亢進し、単極型と双極型は異種性のものであると思われました。

私の医学博士号は、うつ病者の精神神経内分泌学的総合研究で、現在も専門はうつ病研究です。その後、うつ病者は女性に多い事は自明の臨床的事実で、また黄体ホルモンの分泌が認められない、女性うつ病者がいる事は、臨床的に遭遇する事なので、卵胞ホルモン、排卵、黄体ホルモンの性周期による変化が、うつ病女性患者では崩壊し、無排卵となっており、このような症例にはクロミフェンなどの排卵促進剤の投与だけで、うつ病が寛解する事も臨床的に認めています。

最近のうつ病研究の動向は、脳内炎症仮説やNMDA受容体仮説、また脳内グルタメート仮説が唱えられており、進捗は目覚ましいものがあります。うつ病は、特段女性において、月経、産褥、更年期の時、頻繁に発症する重大な病気で、これを治療する為に、その発症機序についての不断の検討は、必須だと思います。ここにおいて、日本神経精神薬理学会の基礎的研究は、重要な臨床上的方向性を与えてくれるものと思われれます。

臨床医として、44年の馬齢を重ね、何も貢献できなかったと云う無力感に責め苛まれる事が多いのですが、学会に参加した時、実に純粋に精神疾患の本態に迫ろうとしている若いリサーチャーの姿は、懸命なのでとても貴重だと思います。

日本神経精神薬理学会が創立されて、50周年を迎える時、臨床医として患者に薬物を投与する限り、基礎的研究及び知見の重要性は、云うには及ばず、一方で疾病の異種性と云う厄介な問題も横たわっており、今後更に臨床医と薬理学者が学際的に提携して行く、必要性は増すものと予見されます。