

京都大学	博士（薬科学）	氏名	幡鎌 輝
論文題目	強迫性障害の治療メカニズムに関する研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>強迫性障害 (Obsessive-compulsive disorder; OCD) は自分の意志に反してある考えが頭に浮かんで離れず、その強迫観念を振り払おうと同じ行為を繰り返して日常生活に支障が出てしまう精神疾患である。現在、OCDの薬物治療には第一選択薬として選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のみが認可されている。しかし他の精神疾患と比較して高濃度・長期間投与を必要とし、症状ごとで有効性が異なるため、治療期間や奏功率を改善するような新規OCD治療薬が希求されている。我々はこれまでに、ドパミンD₂受容体刺激薬quinpirole (QNP) の反復投与による新規OCDモデルマウスを作製し、報告してきた。QNP投与マウスは複数のOCD様の行動異常や神経機能の異常が認められている。こうした結果をふまえて、第一章ではOCDのSSRI長期投与の作用機序を検討した。また、現状動物実験のヒトへの外挿性の向上が課題となっており、リアルワールドデータ解析に基づいた治療標的の創出は臨床エビデンスを担保できると期待されている。そこで第二章では、臨床ビッグデータ解析と薬理学的実証実験を組み合わせることでOCDの新規治療標的を探索し、その作用機序を検討した。</p> <p>第一章 OCDモデル動物に対するSSRIの作用機序</p> <p>QNP投与マウスはOCD様の思考柔軟性低下が認められたが、4週間のSSRIシタロプラム投与により改善した。臨床報告と同様、シタロプラム4週投与はQNP投与マウスの外側眼窩前頭皮質 (外側OFC) の神経過活動を抑制した。SSRI長期投与は5-HT₂受容体シグナルの減弱を引き起こすことが知られているため、QNP投与マウスで見られる外側OFC錐体神経の過活動に対する各種5-HT₂受容体遮断薬の急性作用を検討した。すると、5-HT_{2c}受容体遮断薬処置により外側OFC錐体神経の過活動が抑制され、それは抑制性入力を増強を介していた。また、QNP投与マウスにおける思考柔軟性の低下も5-HT_{2c}受容体遮断薬を投与することで改善した。これらの結果より、SSRI長期投与は外側OFCにおける5-HT_{2c}受容体シグナルの減少を介してOCD様症状を改善することが明らかになった。</p> <p>第二章 リアルワールドデータ解析で見出された新規OCD治療候補薬の有効性と作用機序</p> <p>薬物有害事象自発報告データFAERSと米国レセプトデータIBM MarketScanを解析することでOCDの治療候補薬の探索を行った結果、ドパミンD₂受容体刺激薬によって誘発されるOCD様症状の発生率が、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の併用下で抑制されることが明らかになった。実証実験において、QNP投与マウスへのPPIボノプラザンの全身投与あるいは脳室内投与はOCD様の反復行動を単回で抑制した。さらに、ボノプラザン脳室内投与はQNP投与によるOCD様の習慣形成異常を改善した。P型プロトンポンプのサブユニット遺伝子である<i>Atp4a</i>はOFCに高発現しており、ボノプラザン投与はQNP投与マウスの外側OFC錐体神経の過活動を抑制した。初代培養皮質神経ニューロンを用いた検討において、ボノプラザンは細胞内pHを低下させた。また、電極内溶液を調整することで細胞内pHを低下させると発火頻度が低下した。ボノプラザン処置の効果と同様に、初代培養皮質神経ニューロンの<i>Atp4a</i>を欠損させると細胞内酸性化と神経発火数の低下が認められた。これらの結果より、PPIは細胞内酸性化を介して外側OFC錐体神経の過活動を抑制し、OCD様症状を改善することが示唆された。</p> <p>以上、著者はOCDに対するSSRIの新規作用機序として、5-HT_{2c}受容体を介したOFC錐体神経</p>			

活動の抑制作用を見出した。またリアルワールドデータ解析により見出されたPPIは、OFC錐体神経の細胞内酸性化を介して神経活動を抑制し、複数のOCD様行動を急性的に抑制することが示唆された。上記の知見はOCDの治療薬開発に新たな戦略をもたらし得るものである。

(論文審査の結果の要旨)

強迫性障害 (Obsessive-compulsive disorder; OCD) は自分の意志に反してある考えが頭に浮かんで離れず、その強迫観念を振り払おうと同じ行為を繰り返して日常生活に支障が出てしまう精神疾患である。現在、OCDの薬物治療には第一選択薬として選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のみが認可されている。しかし他の精神疾患と比較して高濃度・長期間投与を必要とし、症状ごとで有効性が異なるため、治療期間や奏功率を改善するような新規OCD治療薬が希求されている。我々はこれまでに、ドパミンD₂受容体刺激薬quinpirole (QNP) の反復投与による新規OCDモデルマウスを作製し、報告してきた。QNP投与マウスは複数のOCD様の行動異常や神経機能の異常が認められている。こうした結果をふまえ、第一章ではOCDのSSRI長期投与の作用機序を検討した。また、現状動物実験のヒトへの外挿性の向上が課題となっており、リアルワールドデータ解析に基づいた治療標的の創出は臨床エビデンスを担保できると期待されている。そこで第二章では、臨床ビッグデータ解析と薬理学的実証実験を組み合わせることでOCDの新規治療標的を探索し、その作用機序を検討した。

第一章 OCDモデル動物に対するSSRIの作用機序

QNP投与マウスはOCD様の思考柔軟性低下が認められたが、4週間のSSRIシタロプラム投与により改善した。臨床報告と同様、シタロプラム4週投与はQNP投与マウスの外側眼窩前頭皮質 (外側OFC) の神経過活動を抑制した。SSRI長期投与は5-HT₂受容体シグナルの減弱を引き起こすことが知られているため、QNP投与マウスで見られる外側OFC錐体神経の過活動に対する各種5-HT₂受容体遮断薬の急性作用を検討した。すると、5-HT_{2c}受容体遮断薬処置により外側OFC錐体神経の過活動が抑制され、それは抑制性入力の増強を介していた。また、QNP投与マウスにおける思考柔軟性の低下も5-HT_{2c}受容体遮断薬を投与することで改善した。これらの結果より、SSRI長期投与は外側OFCにおける5-HT_{2c}受容体シグナルの減少を介してOCD様症状を改善することが明らかになった。

第二章 リアルワールドデータ解析で見出された新規OCD治療候補薬の有効性と作用機序

薬物有害事象自発報告データFAERSと米国レセプトデータIBM MarketScanを解析することでOCDの治療候補薬の探索を行った結果、ドパミンD₂受容体刺激薬によって誘発されるOCD様症状の発生率が、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) の併用下で抑制されることが明らかになった。実証実験において、QNP投与マウスへのPPIボノプラザンの全身投与あるいは脳室内投与はOCD様の反復行動を単回で抑制した。さらに、ボノプラザン脳室内投与はQNP投与によるOCD様の習慣形成異常を改善した。P型プロトンポンプのサブユニット遺伝子である*Atp4a*はOFCに高発現しており、ボノプラザン投与はQNP投与マウスの外側OFC錐体神経の過活動を抑制した。初代培養皮質神経ニューロンを用いた検討において、ボノプラザンは細胞内pHを低下させた。また、電極内溶液を調整することで細胞内pHを低下させると発火頻度が低下した。ボノプラザン処置の効果と同様に、初代培養皮質神経ニューロンの*Atp4a*を欠損させると細胞内酸性化と神経発火数の低下が認められた。これらの結果より、PPIは細胞内酸性化を介して外側OFC錐体神経の過活動を抑制し、OCD様症状を改善することが示唆された。

以上、著者はOCDに対するSSRIの新規作用機序として、5-HT_{2c}受容体を介したOFC錐体神経活動の抑制作用を見出した。またリアルワールドデータ解析により見出されたPPIは、OFC錐体神経の細胞内酸性化を介して神経活動を抑制し、複数のOCD様行動を急性的に抑制することが示唆された。上記の知見はOCDの治療薬開発に新たな戦略をもたらし得るものである。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月14日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降