

創薬について： 「統合失調症の D-細胞仮説」からみた標的受容体 TAAR1 の有望性

池本 桂子

いわき市医療センター精神科リエゾン科

2020年4月、ドパミン D2 受容体に作用しない新規抗精神病薬である SEP-363856 の有効性が *New England Journal of Medicine* に掲載された¹⁴⁾。パーキンソン症状と体重増加などの副作用が生じないという予想された結果だった⁵⁾。晴天の霹靂である。筆者は、トレースアミン関連受容体 1 型 (trace amine-associated receptor 1 : TAAR1) フルアゴニストの作用のあるこの薬に非常な関心を抱いていた⁵⁾。2019年、福岡で開催された第 6 回アジア神経精神薬理学会大会 (Asian Collage of Neuropsychopharmacology : AsCNP2019) では、この薬の第 II 相試験の結果が報告され、会場いっぱいに集まった聴衆が期待に胸を膨らませてこの話を聞いた。SEP-363856 は、TAAR1 フルアゴニストとセロトニン 1A 受容体パルシャルアゴニストの作用を有する化合物だと説明された⁵⁾。

TAAR1 は、ヒトの場合、 β -フェニルエチルアミン (phenylethylamine : PEA)、チラミンなど、ドパミンやノルアドレナリンと比較すると血中濃度の低いトレースアミン (微量アミン) の唯一の内在性受容体である。トレースアミンと精神疾患との関連は 1970 年代から指摘されていた²⁾ が、トレースアミンの受容体がクローニングされた 2001 年^{1,4)}まで、研究は保留状態だった。

1995 ~ 1996 年、フランス、リヨンのクロードベルナル大学実験医学講座の Michel Jouvét 教授のラボに給費留学生として滞在した期間、トレースアミン分解酵素である、B 型モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase-B : MAOB) の組織化学を A 型 MAO (MAOA) 欠損トランスジェニックマウスを用いて行った¹⁰⁾。その際、日本人研究者の北浜邦夫博士の保管中の死後脳サンプルのスライドグラスから偶然発見したのが、この TAAR1 のリガンドニューロンである、芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC) 単独ニューロン (D-ニューロン) だった⁹⁾。霊長類側坐核は母校の滋賀医大の大学院 (高橋三郎精神医

学名誉教授、佐藤啓二講師 [現メープルクリニック院長]、故前田敏博解剖学名誉教授) での研究テーマだった¹³⁾ ので、サルの前坐核は毎日顕鏡したが、ヒトの前坐核には、サルの前坐核には存在しなかった AADC 単独ニューロンが散在していた⁹⁾。トレースアミンを合成するニューロンだと推定したが、主に PEA を合成していると考えられるようになるまで、動物実験の結果を待たなければならなかった⁶⁾。確かに、D-ニューロンの局在するマウスの前坐核には、トレースアミンを分解する MAOB の酵素活性をもつニューロンが陽性線維に埋もれてぎっしりと存在していた¹¹⁾。その時点では、精神機能との関連において何をしているのか皆目見当がつかないニューロン群だった。

2002 年に滋賀医大で採取した法医剖検脳と国立病院のリサーチリソースネットワーク (Research Resource Network : RRN) の統合失調症登録症例 (国立下総療養所、現下総精神医療センター) の死後脳を用いて、統合失調症では、線条体、特に側坐核の D-ニューロンが脱落していることを International Symposium of Advanced Legal Medicine (ISALM) (岐阜、高山開催) で発表し、2003 年、*Legal Medicine* に掲載した¹²⁾。治療薬を作る立場から単純な発想で言うと、「減少しているトレースアミンを外から補えばいいはずだ」となるだろう。丁度、パーキンソン病の治療の際に、黒質のドパミンニューロンの脱落を補うために、ドパミンのアゴニストや、ドパミンの前駆物質を投与するのと同じである。しかし、精神疾患がそんなに単純なわけではない、と常識人は考える。

トレースアミン受容体とそのノックアウトモデル動物の研究が進み、スイスの Hoffmann La Roche 社では TAAR1 に作用する化合物を次々と発表した³⁾。2007 年、トレースアミン受容体のノックアウトマウスは、プレパルスインヒビションの異常があるので、統合失調症のモデルとなることが報告された¹⁶⁾。

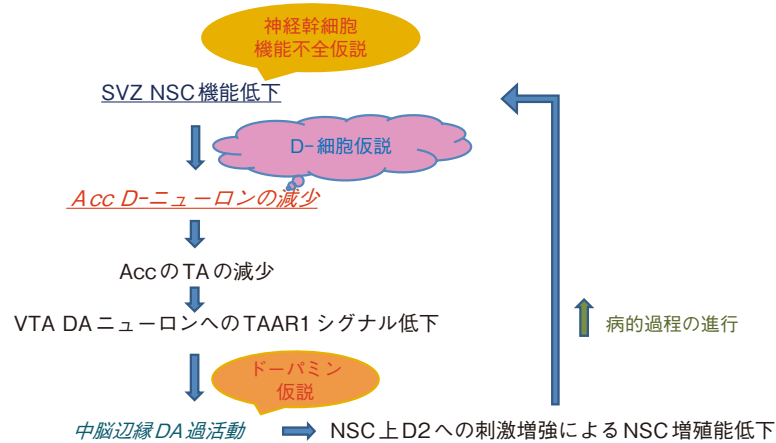


図1 統合失調症のD-細胞仮説

“神経幹細胞機能不全仮説”と“ドーパミン仮説”をつなぐ理論

統合失調症のドーパミン仮説と、神経幹細胞機能障害仮説を連結させ、統合失調症の進行性過程を示す。さらに、ドーパミンD2受容体拮抗薬の早期投与の意義、BDNF様物質とTAAR1（トレースアミン関連受容体1型）アゴニストの作用点を示す。

SVZ：subventricular zone of lateral ventricle（側脳室脳室下帯）NSC：neural stem cell（神経幹細胞）Acc：nucleus accumbens（側坐核）TA：trance amines（トレースアミン）VTA：ventral tegmental area（中脳腹側被蓋野）DA：dopamine（ドーパミン）D2：（ドーパミンD2受容体）BDNF：brain-derived neurotrophic factor（脳由来神経栄養因子）

福島医大在籍中、2010年から3年間、科学研究費を「統合失調症の病態にトレースアミンはどのように関わるか?」という課題でいただいた。研究分担者なし、一人で行う研究となった⁷⁾。2011年3月11日の東日本大震災の翌年、2012年、被災病院で「統合失調症のD-細胞仮説」を提唱した⁷⁾。震災後のこころのケアは忙しく、救命センター経由の自殺企図入院症例は皆、精神科にリエゾンコンサルテーションされた。殺人的状況回避のため、海外で息抜きがてら発表するのがもっとも建設的だと思えたので、「D-細胞」の話の海外ですることにした。ユニークな外国人の友人ができた。

2013年、ラスベガスで創薬の集まりがあったとき、発表者は皆、自分の合成した化合物の薬理作用を誇っていたが、私は「臨床医なので、統合失調症の良い薬ができるといいと思う。TAAR1は標的受容体として有望だ」と、統合失調症死後脳の側坐核D-細胞減少のデータ¹²⁾を示し、「D-細胞仮説」⁷⁾を説明した。その直後の沖縄の日本神経精神薬理学会が終わってから、大日本住友製薬からお呼びがかかったの講演で、SEP-363856を合成していた日本の研究者（松浦敦博士、他）と出会ってディスカッションし、治験が始まった。治験は米国のSunovion社が行うこととなり、2019年のシカゴの

米国神経科学会では、Sunovion社の女性研究者、Dedic博士に出会い、治験が第Ⅲ相まで進んだと聞いた⁵⁾。

New England Journal of Medicine誌の論文¹⁴⁾が発表された後、新規化合物の合成、治験、有効性の確認という過程が、記録的な猛スピードで進んだことを知った。ここ10年間、被災公立基幹病院勤務の精神科一人部長をしていた女性研究者が、1997～2000年の間、藤田保健衛生大学（現藤田医科大学）解剖学講座で学生と一緒にほとんど一人で行った免疫染色の結果が大半だったので、内密性が維持できたのだろう。スライドグラスは、フランスのリヨン、藤田保健衛生大学、国立療養所南花巻病院（現独立行政法人国立病院機構花巻病院）、福島県立医科大学を經由して、現在も筆者の責任のもと保管している。零細性が奏効した可能性がある。

「D-細胞仮説」提唱とTAAR1創薬の有望性の根拠となった、「統合失調症における側坐核D-ニューロン脱落」という死後脳研究の所見¹²⁾が、どのような研究環境において得られたのかを振り返って考えた。一つの点は、死後から固定までの時間が3～10時間程度と短い脳試料が使用できたことだろう。脳試料採取は、専ら習熟した特定の剖検医（現西村明儒徳島大学法医学教授、国立下総療養所の織田辰

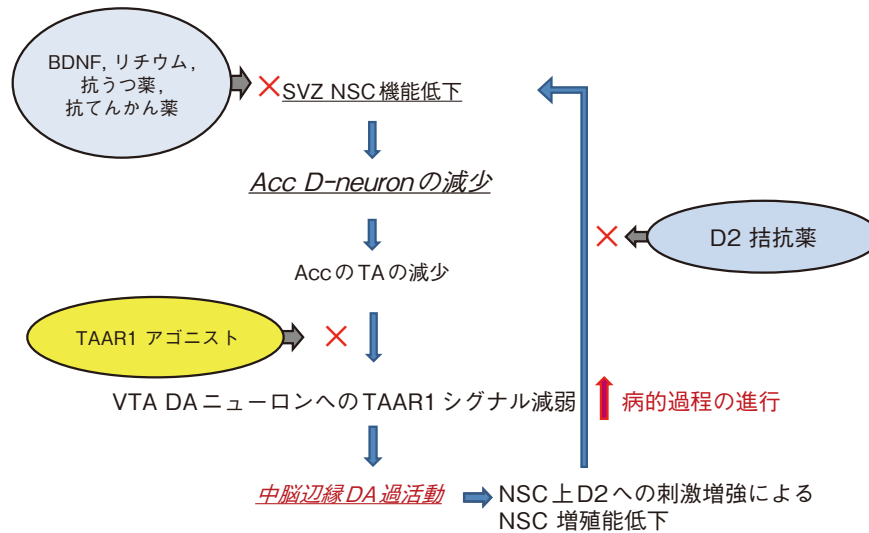


図2 統合失調症のD-細胞仮説：創薬の観点より

郎研究検査科長〔現高洲公園心療医院院長〕が行ったので、比較検討した個体数は少数でも交絡因子の関与は少ないと考えられた。また、基礎医学の組織化学研究のプロ（永津郁子藤田医科大学解剖学名誉教授）のラボという安定した研究環境において、定評ある最高品質の免疫組織化学用自家抗体¹⁵⁾を使用できたこと、複数のラボで改良を加えて国際特許出願に至った「D-細胞の可視化方法」⁸⁾を適用したという好条件が重なった。今後、このような好条件を揃えてD-細胞の神経病理学的研究を再現することができるのだろうか？ それとも、より洗練された異なる方法と環境において、簡便なD-細胞可視化が実現するのだろうか？

本論文に記載した筆者の研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Borowsky B, Adham N, Jones KA, et al (2001) Trace amines : identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98 : 8966-8971.
- 2) Boulton AA (1974) Amines and theories in psychiatry. *Lancet*, 304 : 52-53.
- 3) Bradaia A, Trube G, Stalder H, et al (2009) The selective antagonist EPPTB reveals TAAR1-mediated regulatory mechanisms in dopaminergic neurons of the mesolimbic system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106 : 20081-20086.
- 4) Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, et al (2001) Amphetamine, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol*, 60 : 1181-1188.
- 5) Dedic N, Jones PG, Hopkins SC, et al (2019) SEP-363856, a novel psychotropic agent with a unique, non-D2 receptor mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 371 : 1-14.
- 6) Grimsby J, Toth M, Chen K, et al (1997) Increased stress response and beta-phenylethylamine in MAOB-deficient mice. *Nat Genet*, 17 : 206-210.
- 7) 池本桂子 (2013) 統合失調症の病態においてトレスアミンはどう関わるか. 科学研究費助成事業研究成果報告書 (基盤研究 C, 平成 22 年~平成 24 年, No. 22591265). <https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-22591265/22591265seika>.
- 8) Ikemoto K (2016) Involvement of so-called D-neuron (trace amine neuron) in the pathogenesis of schizophrenia : D-cell hypothesis. In : *Trace Amines and Neurological Disorders : Potential Mechanisms and Risk Factors* (eds Farooqui T and Farooqui AA) . Academic Pr, pp295-307.
- 9) Ikemoto K, Kitahama K, Jouvett A, et al (1997) Demonstration of L-dopa decarboxylating neurons specific to human striatum. *Neurosci Lett*, 232 : 111-114.
- 10) Ikemoto K, Kitahama K, Maeda T, et al (1997) Monoamine oxidase B (MAOB)-containing structures in MAOA-deficient transgenic mice. *Brain Res*, 771 : 121-132.
- 11) Ikemoto K, Kitahama K, Maeda T, et al (1997) Elec-

- tron-microscopic study of MAOB-containing structures in the nucleus accumbens shell : using MAOA-deficient transgenic mice. *Brain Res*, 771 : 163-166.
- 12) Ikemoto K, Nishimura A, Oda T, et al (2003) Number of striatal D-neurons is reduced in autopsy brains of schizophrenics. *Leg Med*, 5 : S221-S224.
- 13) Ikemoto K, Satoh K, Maeda T, et al (1995) Neurochemical heterogeneity of the primate nucleus accumbens. *Exp Brain Res*, 104 : 177-190.
- 14) Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, et al (2020) A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med*, 382 : 1497-1506.
- 15) Nagatsu I, Sakai M, Yoshida M, et al (1988) Aromatic L-amino acid decarboxylase-immunoreactive neurons in and around the cerebrospinal fluid-contacting neurons of the central canal do not contain dopamine or serotonin in the mouse and rat spinal cord. *Brain Res*, 475 : 91-102.
- 16) Wolinsky TD, Swanson CJ, Smith KE, et al (2007) The Trace Amine 1 receptor knockout mouse : an animal model with relevance to schizophrenia. *Genes Brain Behav*, 6 : 628-639.