

GIRK チャネル抑制作用をもつチペピジンの新規抗うつ様作用の発見とその作用の薬理的解析

生命薬科学専攻 生命・環境科学講座 環境分子保健学分野

川浦 一晃

うつ病は近年急増しており、うつ病患者の約 10-30 %が既存の抗うつ薬が奏功しないと言われている。このようなことから新規抗うつ薬の開発が求められている。現在臨床で使用されている抗うつ薬は、「モノアミン仮説」に基づき開発され、モノアミントランスポーターの阻害または受容体への作用によりモノアミンレベルを上昇させて効果を発揮する。しかし、モノアミンレベルを上昇させるといってもモノアミンの動かし方、つまり 1) 抗うつ薬によって上昇させるモノアミンの種類および組み合わせ、2) そのモノアミンが作用する受容体、3) 抗うつ薬が作用する脳部位、などの違いによって抗うつ作用の増強や新規作用を併せもつことが考えられ、事実、臨床上の効果も異なる。高濱らはこれまでに、中枢性鎮咳薬が脳ニューロンにおいて G タンパク質共役型内向き整流性カリウムイオン (GIRK) チャネル活性化電流を抑制することを見出した。本チャネルは 5-HT_{1A}、アドレナリン α_2 、ドパミン D₂ 受容体などの様々な G タンパク質共役型受容体と共役しており、細胞の興奮を抑制する際に重要である。従って、本チャネルを抑制する薬物は、脳内モノアミンレベルに影響を与えることは十分考えられ、実際、本薬物は脳内モノアミンレベルを上昇させるという知見を得ている。また、高濱らはこれらの薬物は鎮咳有効量で、1) 脳梗塞モデル動物の排尿障害、2) 薬物誘発性の多動、3) 環境ホルモン様物質による学習障害、など様々な難治性中枢病態モデル動物に対して改善作用を示す事を明らかにし、これらの改善作用には GIRK チャネル抑制作用とそれを介したモノアミン系の関与を示唆する知見がある。

これらのことを踏まえて本研究において、GIRK チャネルを抑制する中枢性鎮咳薬が、抗うつ様作用を有するか否か、各種評価系を用いて検討し、その作用の薬理的プロファイルを既存の抗うつ薬のそれと比較した。さらに、本薬物の抗うつ様作用のメカニズムの一端を薬理的手法、神経化学的手法および脳内微量注入法を用いてしらべた。その結果を以下に記す。

1. 各種中枢性鎮咳薬の抗うつ様作用に関する検討

- チペピジン (20 および 40 mg/kg, i.p.)、カラミフェン (20 および 40 mg/kg, i.p.)、クロペラスチン (40 mg/kg, i.p.) およびデキストロメトルファン (40 mg/kg, i.p.) は、正常ラット強制水泳試験において、無動時間を有意に短縮した。これら 4 つの薬物は、40 mg/kg, i.p. でカテコールアミン系行動の壁よじ登り時間を有意に延長した。デキストロメトルファンは、40 mg/kg, i.p. で水平遊泳時間も延長した。正常ラット強制水泳試験において、チペピジン (125 および 250 μ g/side)、カラミフェン (250 μ g/side) およびクロペラスチン (500 μ g/side) の側脳室内への直接投与は、無動時間を有意に短縮した。
- チペピジン、カラミフェン、クロペラスチンおよびデキストロメトルファンは、40 mg/kg, i.p. で、オープンフィールド試験において、正常ラットの自発運動量を増加させなかった。チペピジン、およびカラミフェンは、40 mg/kg, i.p. でマウスまたはラットの協調運動に影響を与えなかったが、クロペラスチンは同用量で協調運動を抑制した。
- チペピジン (40 mg/kg, i.p.) の 3 回投与は、嗅球摘出ラットで観察される著明な自発運動量亢進を、ほぼ完全に抑制した。

- ACTH (100 µg/rat/day) 反復処置ラットにおいて、イミプラミン (10 および 30 mg/kg, i.p.) による無動時間の短縮作用は全く発現しなくなった。しかし、チペピジン (20 および 40 mg/kg, i.p.) は、このラットの強制水泳試験において自発運動量に影響を与えることなく、無動時間を有意に短縮した。
- チペピジン (5-20 mg/kg, i.p.) は、マウス酢酸ライジング試験においてライジング回数を有意に減少した。さらに、マウス居住者-侵入者試験において、チペピジン (20 および 40 mg/kg, i.p.) は、噛みつき回数を有意に減少し、40 mg/kg, i.p. で攻撃開始潜時の有意な延長および総攻撃時間の有意な短縮を示した。
- チペピジンの行動薬理学的プロフィールは、既存のいずれの抗うつ薬のそれと異なっていた。

2. チペピジンの新規抗うつ様作用メカニズムの検討

- 正常および治療抵抗性うつ病モデル動物の強制水泳試験において、チペピジン (40 mg/kg, i.p.) による無動時間の短縮は、カテコールアミン合成阻害薬の AMPT (300 mg/kg, s.c.)、ドパミン D₁ 受容体遮断薬の SCH23390 (0.02 mg/kg, s.c.) およびアドレナリン α₂ 受容体遮断薬のヨヒンビン (2 mg/kg, i.p.) により有意に抑制された。しかし、セロトニン合成阻害剤の PCPA (350 mg/kg, i.p.)、ドパミン D₂ 受容体遮断薬のラクロプリド (0.2 mg/kg, s.c.)、アドレナリン α₁ 受容体遮断薬のプラゾシン (1 mg/kg, i.p.) および β 受容体遮断剤のプロプラノロール (2 mg/kg, i.p.) では、影響が認められなかった。
- SCH23390 (5 µg/side) の左側坐核および線条体への直接投与は、正常ラット強制水泳試験において、チペピジン (40 mg/kg, i.p.) による無動時間の短縮を有意に抑制した。しかし、ヨヒンビン (10 µg/side) の直接投与では、影響が認められなかった。
- チペピジン (50 µg/side) の左腹側被蓋野への直接投与は、正常および ACTH 反復投与ラットでの強制水泳試験において、自発運動量に影響を与えることなく、有意に無動時間を短縮した。
- チペピジン (40 mg/kg, i.p.) は、ACTH 反復処置ラットの側坐核 core の c-fos 陽性細胞数を有意に増加させ、側坐核 shell においては、増加させる傾向を示した。
- チペピジン (40 mg/kg, i.p.) は、ACTH 反復処置ラットの側坐核および線条体ドパミンレベルを有意に上昇させた。

総括すると、GIRK チャネル抑制作用を有する 4 つの鎮咳薬は、すべて正常ラット強制水泳試験において抗うつ様作用を有することが示唆された。チペピジンは、既存の抗うつ薬と異なる独特のプロフィールを有していたことから新規抗うつ様作用を有することが示唆された。そしてチペピジンの抗うつ様作用には、ドパミン D₁ 受容体およびアドレナリン α₂ 受容体が関与し、腹側被蓋野-側坐核ドパミン系および線条体ドパミンが関与していることが示唆された。チペピジンは、本邦において販売から 50 年以上経った今でも、鎮咳薬として使用されておりその安全性が高いことが知られている。今後、チペピジンの新規抗うつ様作用メカニズムに関しては更なる検討が必要ではあるが、チペピジンは、副作用の少ない、新規の抗うつ薬となることが示唆される。