

特集 統合失調症の社会復帰—— QOL の向上を目指したバイオ・ソーシャルな取り組み——

統合失調症の病態からみた新しい治療薬の開発

橋本 謙二

統合失調症の認知機能障害は中核的な症状であり、患者の QOL 低下との関連も指摘されており、患者の社会復帰を困難にしている要因の一つである。現在使用されている抗精神病薬は幻覚・妄想などの陽性症状には有効であるが、認知機能障害にはあまり効果がないことから、国内外において認知機能障害の治療も視野に入れた新しい治療薬の開発が進められている。これまでの研究報告より、煙草の主成分であるニコチンが統合失調症患者の認知機能障害に対して改善効果を示すことが報告されている。また最近の臨床遺伝学的研究および精神薬理学的研究より、ニコチン受容体のサブタイプの一つである $\alpha 7$ ニコチン受容体が統合失調症の病態だけでなく、中間表現系の一つである聴覚誘発電位 P50 の異常に深くかかわっていることがわかってきた。我々は、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に対してアゴニスト作用を有する制吐剤トロピセトロン（セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬）が、ヒトの P50 に相当する DBA/2 マウスの聴覚誘発電位 P20-N40 の異常や NMDA 受容体拮抗薬フェンサイクリジン投与によるマウスの認知機能障害を有意に改善することを報告した。またトロピセトロンの単回服用が、非喫煙者の統合失調症患者の P50 異常を有意に改善することを報告した。さらに最近、統合失調症患者を対象としたトロピセトロンのプラセボ対照二重盲検試験を実施した結果、トロピセトロンの 8 週間投与は統合失調症患者の P50 異常を有意に改善し、認知機能バッテリーの中で注意機能を有意に改善することを報告した。本稿では、統合失調症患者の QOL 向上を目的として、認知機能障害にターゲットを当てた $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニストの開発状況について考察したい。

〈索引用語：ニコチン， $\alpha 7$ ニコチン受容体，認知機能障害，統合失調症〉

1. はじめに

統合失調症患者の認知機能障害は、統合失調症の中核的な症状であり、患者の QOL 低下との関連も指摘されており、患者の社会復帰を困難にしている要因の一つでもある^{3,8)}。統合失調症の治療には薬物治療が不可欠であり、現在では多くの非定型抗精神病薬が開発され、この疾患の治療に使用されている。しかしながら、これらの薬剤は幻覚・妄想などの陽性症状には有効であるが、認知機能障害にはあまり効果がないことから、国内外において認知機能障害の治療も視野に入れた新しい治療薬の開発が進められている^{1,10)}。

一方、疫学研究より精神疾患の患者は健常者と

比較して喫煙率が約 2 倍高いことが報告されており、喫煙が精神疾患と何らかの関連があることが示唆されている^{20,21)}。これまでの多くの研究報告より、煙草の主成分であるニコチンが統合失調症患者の認知機能障害に対して改善効果を示すことが報告されている²⁷⁾。煙草の主成分であるニコチンの作用部位であるニコチン受容体が、精神神経疾患の新しい治療ターゲットとして注目されている^{9,16,23,31)}。脳におけるニコチンに対する受容体は、主に 2 つのサブタイプ ($\alpha 4\beta 2$ サブタイプと $\alpha 7$ サブタイプ) (図 1) に分類される。これまでの遺伝子改変動物等を用いた研究より、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプはニコチンの報酬や依存などに、 $\alpha 7$ サ

ブタイプは記憶、学習、認知機能などに関与していることが明らかになってきている^{16,31)}。またニコチンは、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプの方に高い親和性を有している (表 1)。

最近の臨床遺伝学的研究および精神薬理学的研究より、 $\alpha 7$ ニコチン受容体が統合失調症の病態だけでなく、中間表現系の一つである聴覚誘発電位 P50 の異常に深くかかわっており、新しい創薬のターゲットとして期待されている^{4,7,25,16,31)}。本稿では、統合失調症の病態における $\alpha 7$ ニコチン受容体の役割と新しい治療薬としての $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニストについて、最新の研究成果について考察する。

2. 実験動物を用いた研究

統合失調症患者やその家族で観察される聴覚誘発電位 P50 の異常が、ニコチンの投与によって

一過性に改善すること、また聴覚誘発電位 P50 の異常に $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子が関与していることも報告されている^{4,7,22)}。一方、実験動物である DBA/2 マウスは生まれつき聴覚誘発電位 P20-N40 (ヒトの P50 に相当) の異常が知られており、統合失調症の聴覚誘発電位 P50 異常のモデル動物として有用であることが報告されている。米国コロラド大学精神科の Stevens 博士らは、様々なマウスの系統における海馬の $\alpha 7$ ニコチン受容体密度と P-20-N40 の異常の割合を調べた結果、負の相関があることを見出した³⁰⁾。すなわち海馬の $\alpha 7$ ニコチン受容体密度の低い系統ほど、聴覚誘発電位 P20-N40 の異常が大きかった。この知見は、統合失調症患者の死後脳において海馬の $\alpha 7$ ニコチン受容体密度が減少している報告⁵⁾ と合わせると興味深い。また同グループは、 $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニスト DMXB-A (3-(2,4-dimethoxybenzylidene)anabaseine) が、DBA/2 マウスの聴覚誘発電位 P20-N40 を有意に改善することを報告した²⁹⁾。

一方、 $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子は、セロトニン 5-HT₃ 受容体遺伝子と高い相同性を示すことが知られている。セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬は、化学療法や制癌剤などの治療による副作用 (嘔吐、吐き気など) の治療薬 (制吐剤) として、我が国でも臨床に幅広く使用されている。Marcor らは、いくつかのセロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬について $\alpha 7$ ニコチン受容体に対する親和性を調べたところ、制吐剤トロピセトロン (商品名：ナボバン) が $\alpha 7$ ニコチン受容体に高い親和性を有することを報告した (表 1)²⁴⁾。そこで

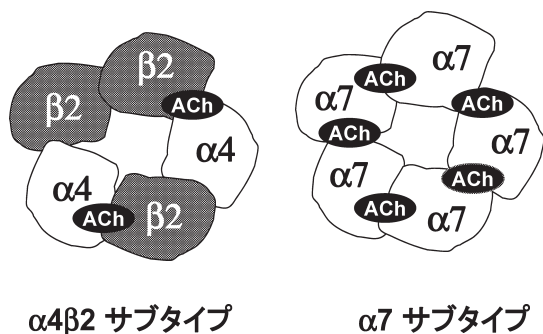


図 1 脳におけるニコチン受容体のサブタイプ
脳には、主に 2 つサブタイプ ($\alpha 4\beta 2$ サブタイプと $\alpha 7$ サブタイプ) が存在する。

表 1 セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬のニコチン受容体サブタイプへの親和性

化合物	$\alpha 7$ ニコチン受容体	$\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体 (Ki: nM)	5-HT ₃ 受容体
(-)ニコチン	480	2.3	71,000
トロピセトロン	6.9	55,000	5.3
オンダンセトロン	>3,000	46,000	12

(文献 24 より一部改変)

我々は、トロピセトロンが統合失調症の認知機能障害の治療薬として可能性があるのではと考えた。

まず、我々は米国コロラド大学精神科の Stevens 博士らとの共同研究として、DBA/2 マウスにおける聴覚誘発電位 P20-N40 の異常におけるトロピセトロンの効果を調べた結果、トロピセトロンは聴覚誘発電位 P20-N40 の異常を有意に改善し、その改善作用は $\alpha 7$ ニコチン受容体拮抗薬 methyllycaconitine (MLA) によって拮抗されることを報告した¹⁵⁾。以上の結果より、トロピセトロンは $\alpha 7$ ニコチン受容体を介して DBA/2 マウスの聴覚誘発電位 P20-N40 の異常を改善したと考えられる¹⁵⁾。

ところで、統合失調症の病態に N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を介したグルタミン酸神経伝達が低下しているという仮説が多くの研究者から支持されている^{13,17,18)}。我々は、NMDA 受容体拮抗薬フェンサイクリジン (PCP) の繰り返し投与によって引き起こされる認知機能障害モデル動物の作成を行ない、認知機能障害を改善する薬剤の開発を進めている。このモデルにおいて、非定型抗精神病薬クロザピンは改善作用を示すが、定型抗精神病薬ハロペリドールは改善作用を示さないことを報告した¹²⁾。このモデル動物を用いてトロピセトロンの効果を調べた結果、トロピセトロンは PCP 誘発認知機能障害を有意に改善し、その改善作用は $\alpha 7$ ニコチン受容体拮抗薬 MLA の同時投与によって拮抗された¹¹⁾。また選択的なセロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬オンダンセトロン ($\alpha 7$ ニコチン受容体に作用しない：表 1) では改善作用を示さなかった¹¹⁾。

最近、Sanofi-Aventis 社の研究グループは、強力かつ選択的な $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニスト SSR180711 を開発した。我々は、SSR180711 が PCP 誘発認知機能障害モデルにおいて改善作用を有し、この薬剤の改善作用が $\alpha 7$ ニコチン受容体拮抗薬 MLA の同時投与によって拮抗されることを見出した¹⁴⁾。興味深いことに、PCP の繰り返し投与はマウス海馬における $\alpha 7$ ニコチン受容体の密度を有意に減少させることを見出した¹⁴⁾。

この結果は統合失調症患者の死後脳を用いた研究から、統合失調症患者では $\alpha 7$ ニコチン受容体が減少しているという報告⁵⁾と一致し、興味深い知見である。以上の結果より、トロピセトロンや SSR180711 などの $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニストは、統合失調症の認知機能障害の新しい治療薬として期待されている。現在、国内外の多くの製薬企業が $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニストを開発しており、いくつかの化合物は既に臨床試験が開始されている^{9,10,16,31)}。

3. 統合失調症患者を対象とした臨床試験

米国コロラド大学精神科の Olincy らは、DMXB-A が非喫煙者の統合失調症患者の聴覚誘発電位 P50 の異常を改善し、さらに認知機能障害も改善したことを報告した²⁶⁾。さらに、同グループは DMXB-A が非喫煙者の統合失調症患者の陰性症状を改善することを報告した⁶⁾。前述のトロピセトロンは米国では使用されていないが、ヨーロッパやアジアでは幅広く使用されている安全な薬剤である。我々は、トロピセトロンの単回服用が統合失調症患者の聴覚誘発電位 P50 の異常を有意に改善することを報告した¹⁹⁾。興味深いことに、トロピセトロンの改善効果は非喫煙者において観察され、喫煙者では観察されなかった。聴覚誘発電位 P50 の異常は、認知機能障害の中で、特に注意機能障害に関係していることが報告されていることより、トロピセトロンは非喫煙者の統合失調症患者の注意機能障害を改善する可能性が示唆された¹⁹⁾。最近我々は、統合失調症患者を対象としたトロピセトロンのプラセボ対照二重盲検試験 (プラセボ群及びトロピセトロン群、各 20 例) の結果を報告した²⁸⁾。トロピセトロン (10 mg) の 8 週間追加投与は統合失調症患者 (リスペリドン単剤治療中) の聴覚誘発電位 P50 の異常を有意に改善し、認知機能バッテリーの中で注意機能を有意に改善することを報告した。上述したように、聴覚誘発電位 P50 の異常は、注意機能障害に関与していることが報告されていることより²⁾、今回の注意機能に対するトロピセト

ロンの改善作用は非常に興味深い知見である²⁸⁾。さらに興味深いことに、トロピセトロン[®]の服用は、統合失調症患者のQOLスコアを改善する傾向が見られた。将来、トロピセトロン[®]の有効性を確認するためには、投与量、投与期間、などを考慮した大規模なプラセボ対照二重盲検試験を実施する必要があらう。

4. おわりに

以上述べたように、統合失調症の認知機能障害の新しい治療薬としての $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニストであるトロピセトロン[®]について最近の我々の研究成果について考察した。 $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニストについては、海外の多くの製薬企業が開発に凌ぎを削っている。将来、大規模なプラセボ対照二重盲検試験を施行することにより、 $\alpha 7$ ニコチン受容体アゴニストの統合失調症の認知機能障害やQOLに対する有効性が示されるであらう。

謝 辞

本研究は、千葉大学大学院精神医学教室の伊豫雅臣教授と多くの教職員、千葉大学社会精神保健教育研究センター病態解析研究部門の研究員、および米国コロラド大学精神医学教室のRobert Freedman教授およびKaren Stevens博士との共同研究であり、ここに深謝いたします。

文 献

- 1) Buchan, R.W.: Importance steps in the development of cognitive-enhancing drugs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163; 1867-1869, 2006
- 2) Cullum, C.M., Harris, J.G., Waldo, M.C., et al.: Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 10; 131-141, 1993
- 3) Green, M.: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153; 321-330, 1996
- 4) Freedman, R., Adler, L.E., Myles-Worsley, M., et al.: Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and

an animal model. *Arch Gen Psychiatry*, 53; 1114-1121, 1996

5) Freedman, R., Hall, M., Adler, L.E., et al.: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 38; 22-33, 1995

6) Freedman, R., Olincy, A., Buchanan, R.W., et al.: Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 165; 1040-1047, 2008

7) Freedman, R., Ross, R., Leonard, S., et al.: Early biomarkers of psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*, 7; 17-29, 2005

8) Harvey, P.D., Keefe, R.S.: Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 158; 176-184, 2001

9) 橋本謙二：統合失調症の認知機能障害治療薬としての tropisetron の可能性。 *臨床精神薬理*, 9; 1439-1441, 2006

10) 橋本謙二：認知機能障害の治療薬開発の現状。 *臨床精神薬理*, 10; 1193-1198, 2007

11) Hashimoto, K., Fujita, Y., Ishima, T., et al.: Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of tropisetron: role of $\alpha 7$ nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol*, 553; 191-195, 2006

12) Hashimoto, K., Fujita, Y., Shimizu, E., et al.: Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol. *Eur J Pharmacol*, 519; 114-117, 2005

13) Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E., et al.: Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 572-6, 2003

14) Hashimoto, K., Ishima, T., Fujita, Y., et al.: Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the novel selective $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist SSR180711. *Biol Psychiatry*, 63; 92-97, 2008

15) Hashimoto, K., Iyo, M., Freedman, R., et al.: Tropisetron improves deficient inhibitory auditory processing in DBA/2 mice: role of $\alpha 7$ nicotinic acetyl-

choline receptors. *Psychopharmacol (Berl)*, 183 ; 13-19, 2005

16) Hashimoto, K., Koike, K., Shimizu, E., et al. : $\alpha 7$ Nicotinic receptor agonists as potential therapeutic drugs for schizophrenia. *Curr Med Chem CNS Agents*, 5 ; 171-184, 2005

17) Hashimoto, K., Okamura, N., Shimizu, E., et al. : Glutamate hypothesis of schizophrenia and approach for possible therapeutic drugs. *Curr Med Chem-CNS Agents*, 4 ; 147-154, 2004

18) Hashimoto, K., Shimizu, E., Iyo, M. : Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rev*, 1 ; 151-163, 2005

19) Koike, K., Hashimoto, K., Takai, N., et al. : Tropisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophrenia Res*, 76 ; 67-72, 2005

20) Kuehn, B.M. : Link between smoking and mental illness may lead to treatments. *JAMA*, 295 ; 483-484, 2006

21) Lasser, K., Boyd, J.W., Woolhandler, S., et al. : Smoking and mental illness. A population-based prevalence study. *JAMA*, 284 ; 2606-2610, 2000

22) Leonard, S., Gault, J., Hopkins, J., et al. : Association of promoter variants in the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 1085-1096, 2002

23) Levin, E.D., McClernon, F.J., Rezvani, A.H. : Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacol (Berl)*, 184 ; 523-539, 2006

24) Macor, J.E., Gurley, D., Lanthorn, T., et al. : The 5-HT₃ antagonist tropisetron (ICS 205-930) is a potent and selective $\alpha 7$ nicotinic receptor partial agonist. *Bioorg Med Chem Lett*, 11 ; 319-321, 2001

25) Martin, L.F., Kem, W.R., Freedman, R. : $\alpha 7$ nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol (Berl)*, 74 ; 54-64, 2004

26) Olincy, A., Harris, J.G., Johnson, L.L., et al. : Proof-of-concept trial of an $\alpha 7$ nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 63 ; 630-638, 2006

27) Sacco, K.A., Termine, A., Seyal, A., et al. : Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 649-659, 2005

28) Shiina, A., Shirayama, Y., Niitsu, T., et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry*, 9 ; 27, 2010

29) Simosky, J.K., Stevens, K.E., Kem, W.R., et al. : Intragastric DMXB-A, an $\alpha 7$ nicotinic agonist, improves deficient sensory inhibition in DBA/2 mice. *Biol Psychiatry*, 50 ; 493-500, 2001

30) Stevens, K.E., Freedman, R., Collins, A., et al. : Genetic correlation of inhibitory gating of hippocampal auditory response and-bungarotoxin-binding nicotinic cholinergic receptors in inbred mouse strains. *Neuropsychopharmacol*, 15 ; 152-162, 1996

31) Toyohara, J., Hashimoto, K. : $\alpha 7$ Nicotinic receptor agonists: potential therapeutic drugs for treatment of cognitive impairments in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Open Med Chem J*, 4 ; 37-56, 2010

Development of New Therapeutic Drugs Based on the Pathophysiology of Schizophrenia

Kenji HASHIMOTO

Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health

Cognitive deficits in schizophrenia are the core symptoms of this disorder, and are strongly correlated with decreased QOL in patients. Antipsychotic drugs have been used therapeutically for positive symptoms, including hallucinations and delusions. However, many patients treated with antipsychotic drugs fail to recover from cognitive deficits. Therefore, a number of new therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia are currently being developed around the world. A number of studies suggest that nicotine, a major component of cigarettes, could improve cognitive deficits in patients with schizophrenia. Accumulating evidence suggests that the $\alpha 7$ subtype of nicotinic receptors ($\alpha 7$ nAChRs) play a role in the pathophysiology of schizophrenia, as well as deficits in auditory evoked potential P50 in patients with schizophrenia. We have reported that the antiemetic drug tropisetron ($\alpha 7$ nAChR agonist and 5-HT₃ receptor antagonist) improved auditory P20–N40 deficits in DBA/2 mice, and cognitive deficits after administration of the NMDA receptor antagonist phencyclidine. Furthermore, a single administration of tropisetron was associated with improved auditory P50 deficits in non-smoking patients with schizophrenia. Moreover, a randomized, double-blind, placebo-controlled study demonstrated that tropisetron significantly improved auditory P50 deficits and attention deficits in patients with schizophrenia. In this paper, the author will discuss the therapeutic potential of $\alpha 7$ nAChR agonists for cognitive deficits in patients with schizophrenia.

<Author's abstract>

<Key words : nicotine, $\alpha 7$ nicotinic receptors, cognitive deficits, schizophrenia>
