

# オピオイドδ受容体作動薬を ターゲットとした新規向精神薬の 創薬への可能性

Drug development of novel psychotropics targeting opioid delta receptor agonists.

齋藤 顕宜  
Akiyoshi Saitoh

東京理科大学薬学部 薬理学研究室 教授  
Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Tokyo University of Science (Professor)

KEYWORD ▶

行動薬理

動物モデル

抗うつ薬

## はじめに: オピオイドδ受容体神経系について

01

内因性オピオイド受容体リガンドの1つにLeu-Enkephalineがある。1970年代に、マウス精性管(mouse vas deferens)を電気刺激した時に生じる収縮反応をLeu-Enkephalineが抑制することが見いだされた<sup>1)</sup>。この結合する受容体が、オピオイドδ(DOR)受容体と名付けられた。DORの“δ”とは、mouse vas deferensからきている。その後、1990年代に入り、オピオイドδ受容体のcDNAクローニングが、別々のグループから同じタイミングで報告された<sup>2,3)</sup>。

DORは、Gi/oタンパク質にリンクした7回膜貫通型Gタンパク質共役受容体に属する。DORの内因性リガンドが受容体に結合すると、細胞内のcAMP生成は抑制され、内向き整流K<sup>+</sup>チャンネルが開く。その結果、電位依存性Ca<sup>++</sup>チャンネルが閉じられ、神経の電氣的興奮は抑制される。一方一部のDOR受容体には、Gqと共役しており、ホスホリパーゼCを活性化させ、細胞内Ca<sup>++</sup>レベルを上昇させ、ニューロンを興奮させる作用もある。

中枢神経系におけるDOR受容体の分布は多岐にわたっている。齧歯類のDOR受容体の分布は、島皮質、前頭前野、帯状皮質、扁桃核、線条体、海馬、側坐核などにおいて高いことが<sup>4)</sup>、ヒトのDOR受容体の分布では、大脳基底核や新皮質領域などにおいて高いことがArvidsson<sup>5)</sup>、Madar<sup>6)</sup>、Weerts<sup>7)</sup>により報告されている。興味深いことに、これらDOR受容体の分布は、情動に関わる大脳辺縁系領域と一致する。

2000年になりKiefferらのグループにより世界で初めて、DORの欠損マウスが作成され、DOR欠損マウスが、抑うつ様行動の亢進と不安様行動の亢進を示すことが報告された<sup>8)</sup>。生得的不安のモデルである高架式十字迷路試験において、DOR受容体欠損マウスは、壁無し走行路滞在時間率および侵入率を減少させる。また、resident-intruder testにおいて、resident(居住者)として隔離飼育された雄のDOR欠損マウスが、intruder(侵入者)の雄マウスに対して強い攻撃行動を示す。これらは、DOR欠損マウスが強い不安様行動を示していることを示唆している。

一方、抗うつ薬の薬効評価系の1つである強制水泳試験においては、DOR受容体欠損マウスは、無動時間を延長させる<sup>8)</sup>。この行動変容は、抑うつ様行動の亢進を示唆している。また選択的DOR拮抗薬を投与したラットは、高架式十字迷路において、ストレス性の内分泌バイオマーカーの1つである血中コルチコステロン濃度を上昇させながら、強い不安様行動を示す<sup>9)</sup>。これらの知見から、DOR神経系の生理的役割の一つに、抑うつ・不安・恐怖といった情動制御に重要な役割を果たしていることが提案されてきた。

Kiefferらのグループの報告の後、DOR受容体をターゲットとした様々な新規化合物が開発され、情動行動に及ぼす影響について検討がされてきた。最近では、臨床試験も報告されるなど、DOR受容体作動薬による向精神薬開発が注目されつつある<sup>10)</sup>。本稿では、DOR受容体をターゲットとした新規向精神薬の創薬への可能性について紹介したい。

## オピオイドδ受容体作動薬による 抗うつ様作用・抗不安様作用の発見

02

我々が、共同研究者の長瀬先生と一緒に、2002年にDOR作動薬の抗うつ様作用・抗不安様作用を報告してから20年近く経過した。最近になり薬理系の教科書にも、DORの情動調節作用が記載されるようになってきたものの、報告した当初は、DORの精神作用について、ほとんど関心が向けられていなかった。我々は、これまでにDOR作動薬の情動制御機構について、長瀬先生とともに多数の報告をしてきた。この項では、これまでのDOR作動薬の抗うつ様作用・抗不安様作用の発見から開発に至るまでの経緯について話を進めたい。

DOR作動薬に抗うつ様作用があることを見出すきっかけとなったのは、偶然の出会い“serendipity”であった。それは、長瀬先生からの1本の電話であった。“新しいDOR作動薬が見つかった。これで何か創薬をできないか・・・”と、相談を受けながら、先生の部屋で化合物を手渡された。当時の私は、はて?如何にしよう

か・・・と思案しながら、立ち寄った図書館で、たまたま手にして開いたページが、上述のKiefferらの論文<sup>8)</sup>であった。DOR欠損マウスの結果から、DOR作動薬が、抗うつ薬・抗不安薬になる可能性を示唆した世界で初めての報告である。この論文との出会いが、我々のDOR作動薬による向精神薬開発のきっかけとなった。

その時手渡された化合物は、TAN-67であった(第1章参照)<sup>11)</sup>。TAN-67を投与されたラットは、強制水泳試験において三環系抗うつ薬と同程度の無動時間の短縮を示し、高架式十字迷路試験では、ベンゾジアゼピン系抗不安薬と同程度の壁なし走行路滞在時間を延長させた。さらにこれらの効果は、DOR選択的拮抗薬により完全に抑制された<sup>12)</sup>。DOR作動薬が既存治療薬に匹敵するほどの強力な抗うつ薬・抗不安薬となる可能性を見出した瞬間であった。その当時のラボでは、強制水泳試験や高架式十字迷路試験といった情動評価の経験の無いなか、まったくの手探りで評価系を立ち上げたにも関わらず、比較的スムーズにTAN-67の薬理作用を検出できたのは、極めて幸運なことであった。

その後、BroomらのグループからもTAN-67とは異なる骨格(イソキノリン骨格)を有したDOR作動薬(SNC-80)が、ラットを用いた強制水泳試験において抗うつ様作用を示すことが報告された<sup>13)</sup>。我々も、SNC-80を用いた検討から強制水泳試験での抗うつ様作用を確認し、また、生得的不安の評価系である高架式十字迷路試験および恐怖記憶の評価系である恐怖条件付け試験において、抗不安様作用を示すことを明らかにした<sup>14)</sup>。これらの報告以降、DORをターゲットとした抗うつ薬開発に大きな関心がもたれるようになった。

### 痙攣作用のない オピオイド受容体作動薬の発見

03

DOR作動薬による向精神薬開発に注目がされるようになったものの、DOR作動薬の開発には、大きな障壁があった。SNC-80には、サルや齧歯類を用いた検討から、抗不安様、抗うつ様作用が認められる投与量で、痙攣誘発作用が認められる<sup>15)</sup>。この痙攣誘発作用は、DOR欠損マウスで認められなくなることからDORの関与が明らかとされ、DOR作動薬による痙攣誘発作用は、臨床開発の大きな制限となっていた。そんな状況のなか、TAN-67よりも選択性・作動活性の強力なKNT-127が長瀬先生らにより発見された(第1章参照)<sup>16)</sup>。KNT-127は、抗うつ様作用・抗不安様作用の100倍以上の投与量においても、まったく痙攣誘発作用を示さず<sup>17)</sup>、痙攣様の異常な脳波も示さない<sup>18)</sup>。これらは、痙攣作用を示さないDOR作動薬が存在することを世界に先駆けての報告であり、KNT-127の発見は、DORをターゲットとした向精神薬開発のブレークスルーとなった。

SNC-80タイプのDOR作動薬による痙攣誘発作用のメカニズムについては、その母骨格由来と言われているものの、その分子メカニズムについては、未だ結論がでない。抑制性神経であるGABA神経上のDORを特異的に欠損したマウスにおいて、

SNC-80の痙攣誘発作用が消失することが報告されている<sup>19)</sup>。また我々の検討からは、SNC-80を腹側海馬に投与したマウスが痙攣様の異常行動を示し、グルタミン酸AMPA受容体拮抗薬の腹側海馬内投与によって消失すること、またマイクロダイヤリシス試験といった覚醒下脳局所におけるシナプス間隙の神経伝達物質濃度変化を評価する方法を用いた検討において、SNC-80が腹側海馬において、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の細胞外濃度上昇を引き起こすことを明らかにした<sup>20)</sup>。これらの結果から我々は、SNC-80は、腹側海馬のDORを介してGABA神経伝達を脱抑制させ、その結果グルタミン酸神経系の過剰な放出によりAMPA受容体を介した痙攣作用が発現したと考えている。なお、腹側海馬にKNT-127を投与しても異常な痙攣様の行動変容も、有意なグルタミン酸濃度上昇も認められなかった<sup>20)</sup>。一方で、DOR作動薬の痙攣誘発作用にβアレスチンシグナルの関与を示唆する報告もされている。βアレスチン2の欠損マウスにおいて、SNC-80投与によるマウス痙攣誘発作用の用量反応曲線が、野生型マウスに比べ、有意に左にシフトすることが報告されており、SNC-80の痙攣誘発作用にβアレスチンを介した分子シグナルの関与が示唆されている<sup>21)</sup>。

KNT-127はSNC-80タイプのDOR作動薬と異なり、痙攣作用といった中枢性の副作用が分離されている可能性が示唆された。今後、腹側海馬グルタミン酸神経系とβアレスチンを介した細胞内情報伝達機序を明らかにすることで、痙攣作用が分離したより安全性の高いDOR受容体作動薬の創薬に繋がると期待したい。

### オピオイド受容体作動薬の 臨床開発に向けた挑戦

04

#### 1) DOR作動薬による向精神薬開発の可能性

我々は、KNT-127を発見して以降、DOR作動薬の向精神薬開発の可能性について、複数の代表的動物モデルから検証を行った。KNT-127は、高架式十字迷路試験、明暗箱試験、オープンフィールド試験といった生得的な不安評価系および恐怖条件付け試験といった恐怖記憶の不安評価系において抗不安様作用を示した<sup>22, 23)</sup>。またKNT-127は、強制水泳試験においても抗うつ様作用を示した<sup>17, 24)</sup>。KNT-127で認められた抗うつ様作用および抗不安様作用は、δ受容体拮抗薬により完全に遮断され、DORを介した作用であることが示された。またこれらの効果は、既存治療薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)フルオキセチンや、ベンゾジアゼピン系抗不安薬ジアゼパムと同等の強力な作用であることも確認した(表1)。一方で、新規治療薬の創薬開発は、上記で示した動物モデルでの薬効の検証だけでは進められない。既存治療薬と比較して薬効面および安全性面からの差別化も重要な要素となる。

既存のモノアミン系抗うつ薬は、脳内の薬理作用、すなわち“シナプス間隙のモノアミン濃度上昇”が認められる時間は、投与後数時間で検出されるにも関わらず、治療効果発現までには、

数週間を必要とする。さらに治療効果発現よりも先に副作用が出現する。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の開発により、第一世代の三環系抗うつ薬に比べ、キニジン様作用といった心毒性や抗コリン作用による口渇、便秘、排尿障害といった副作用が少なく、安全性の高い抗うつ薬としてSSRIを選択できるようになった。しかしながら依然としてSSRIにおいても、消化器症状(悪心・食欲不振)や性機能障害(性欲低下・勃起不全)、アルコール相互作用、セロトニン症候群(不安・焦燥)といった副作用が治療効果よりも先に認められ、治療継続を妨げる原因となっている。さらに消化器症状には、セロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体が、性機能障害にはセロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体が関与するなど、副作用とその発現メカニズムが明らかにされている。つまりこの結果は、①治療効果発現時期を短縮し、②副作用の分離を可能とした、安全性の高い向精神薬開発には、モノアミン神経系によらない新しい作用機序による化合物の創薬が必要であることを意味している。

既存抗うつ薬で問題となっている抗うつ作用の治療効果発現時期を動物モデルで評価するのは難しい。強制水泳試験をはじめ多くのうつ病モデルでは、単回投与で抗うつ効果を評価する。単回投与で効果を検出できるモデルは、化合物をスクリーニングする上で、短期間でより多くの化合物評価が可能なることから有益なモデルではあるものの、臨床で問題となっている“治療効果発現時期”を評価するには、適したモデルではない。この問題を解決する場合、薬理作用の検出が、単回投与ではなく反復投与によって得られるモデルが必要となる。嗅球摘出(OB)ラットうつ病モデルは、治療効果発現時期を評価できる数少ないモデル動物の1つである。ラットの嗅球を摘出し、長期隔離飼育されたOBラットは、不安感受性の亢進、易刺激性、活動性亢進といった異常な情動過剰反応性を示す。また、脳内モノアミンレベルの減少、活動期のコルチコステロン分泌過剰や、好中球や単球の減少、リンパ球の減少、および皮質・海馬・尾状核・扁桃体の萎縮/脳室の拡大といったうつ病患者に一部似た症状を示す。興味深いことにOBラットで認められるこれらの症状は、抗うつ薬の数週間の反復投与によって改善することから、OBラットは、抗うつ作用の治療効果発現時期を評価するうつ病モデル動物の1つとされている。

我々は、OBラットを用いた検討から、SNC-80が既存治療薬よりも早期に抗うつ様作用を示すことを、またその機序に、OBラットの扁桃体で認められるセロトニン合成能の低下を改善させる作用があることを明らかにした<sup>25)</sup>。さらにOBラットでは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)フルオキセチンでは治療効果発現に1~2週間を必要とするところ、KNT-127は、反復投与3日目から抗うつ作用を示すことを明らかにした<sup>26)</sup>。さらに、KNT-127は、SSRIの反復投与で認められたOBラットの体重減少を生じない<sup>26)</sup>。これらの結果は、DOR作動薬の治療効果発現時期が、モノアミン系抗うつ薬よりも早期に認められることを、また、SSRIで問題となっている消化器系の副作用(悪心・嘔吐)を示さない可能性を示唆している(表1)。

一方で、オピオイド受容体に作用する化合物には、反復投与による精神依存性や身体依存性の形成に加えて耐性形成といっ

た問題がある。嗅球摘出ラットを用いた検討から、KNT-127の反復投与をしても抗うつ作用が認められたことから、耐性形成が生じないことが示唆された<sup>26)</sup>。またサルを用いた自己投与試験の結果から、DOR作動薬に精神依存形成が低い可能性も示唆されている<sup>27)</sup>。加えてKNT-127は、ふらつき(協調運動障害)、記憶障害(健忘作用)、眠気(アルコール誘発睡眠延長作用)を生じない<sup>22)</sup>。ベンゾジアゼピン系抗不安薬では、薬効用量でこれらの副作用が認められる。特に高齢者では、ふらつきは転倒のリスクに、記憶障害は認知症との誤診に繋がり、臨床上大きな問題となっている。我々の結果は、DOR作動薬が、高齢者にも安全に使用できる抗不安薬となる可能性を示唆している。

さらに最近では、KNT-127が、恐怖条件付け試験において、恐怖記憶の消去学習を促進させる可能性を明らかにした<sup>28, 29)</sup>。一方で既存のベンゾジアゼピン系抗不安薬ジアゼパムは、恐怖条件付け試験でのマウス恐怖記憶の消去学習を阻害する。その背景には、ジアゼパムの副作用である健忘作用の関与が示唆される。恐怖条件付け試験の消去学習は、心的外傷後ストレス障害におけるトラウマ記憶を反映した動物モデルともされているが、実臨床においてもベンゾジアゼピン系抗不安薬が用いられることはない。KNT-127で認められた恐怖記憶の消去学習促進作用には、KNT-127が、健忘作用を示すことなく、抗不安作用を示すといった特徴が大きく影響をしていると考えている。興味深いことにこの亢進作用は、DOR作動薬SNC-80では、まったく認められなかった<sup>28)</sup>。現在、このメカニズムの詳細な検討を開始しているが、KNT-127は、SNC-80と異なりβアレスチンに対する作用が弱く、バイアスドリガンドの可能性が示唆されている。KNT-127の様なDORバイアスドリガンドは、心的外傷後ストレス障害に対する有効な治療薬となるかもしれない。

KNT-127を用いたDOR作動薬の差別化の検討から、DOR作動薬は、SSRIやベンゾジアゼピン系抗不安薬と同等の作用を示しながら、これら治療薬で問題となっている副作用発現リスクが低い可能性が示唆された。さらにDOR作動薬の抗うつ作用は、モノアミン系抗うつ薬よりも早期に認められることが示唆された。加えて、オピオイド系薬物で懸念されていた耐性や精神依存性についても、そのリスクが低いことが示されつつある。我々は、DOR作動薬が、効果の確かな安全性の高い優れた新規作用機序による画期的な向精神薬となることと期待している(表1)。

表1 KNT-127の検討から明らかとなった期待されるDOR作動薬による効果

差別化	薬理作用の特徴	KNT-127に関連する論文
期待される効果	• 抗うつ作用 • 鎮痛作用	Saitoh et al., 2011 <sup>14)</sup> Nozaki et al., 2014 <sup>24)</sup>
	• 片頭痛改善作用	Bertels., et al., 2021 <sup>38)</sup>
	• 抗不安作用	Saitoh et al., 2013 <sup>22)</sup> Sugiyama et al., 2014 <sup>23)</sup>
	• 恐怖記憶消去学習亢進作用	Yamada et al., 2019 <sup>28)</sup>
	• 大腸炎改善作用	Nagata et al., 2021 <sup>39)</sup>
既存治療薬との優位性	SSRI抗うつ薬との比較 • 早期の治療効果 • 消化器系の副作用が低い	Gotoh et al., 2017 <sup>26)</sup>
	ベンゾジアゼピン系抗不安薬との比較 • 健忘作用のリスクが低い • 転倒、ふらつきのリスクが低い • 鎮静作用が弱い	Saitoh et al., 2013 <sup>22)</sup>
SNC-80タイプとの優位性	• 痙攣作用が少ない • 中枢興奮作用が少ない	Saitoh et al., 2011 <sup>17)</sup> Saitoh et al., 2018 <sup>18)</sup> Sakamoto et al., 2021 <sup>20)</sup>
	• 恐怖記憶に対する消去学習促進作用を示す	Yamada et al., 2019 <sup>28)</sup> Kawaminami et al., in press <sup>29)</sup>

## 2) オピオイド受容体作動薬による向精神作用のメカニズム

KNT-127を用いた検討から、DOR作動薬による向精神薬としての治療概念の実証(Proof of concept:POC)は、上述したように十分に明らかにされつつある。一方で、DORの治療効果に対する作用機序の実証(Proof of mechanism:POM)については未だ十分に明らかにされていない。

齧歯類における内側前頭前野前辺皮質領域( prelimbic-PFC: PL-PFC)は、情動調節に重要な役割を果たすことが示唆されている。興味深いことにDOR受容体は、PL-PFCに高発現していることが報告されているにも関わらず、これまでその詳細な役割は十分に明らかにされてこなかった。我々はこれまでに、マウスPL-PFCに電位依存性ナトリウムチャンネル活性化薬(Veratrine)を局所灌流させ薬理的に興奮させると、細胞外グルタミン酸濃度の上昇に伴って、オープンフィールド装置上で、NMDA受容体を介した不安様行動が認められることを明らかにした<sup>30-32)</sup>。この不安モデルを用いて、KNT-127をPL-PFCに局所灌流させると、増加したグルタミン酸濃度を減少させ、同時に不安様行動も改善した<sup>33)</sup>。これらの結果は、マウスのPL-PFCにおける細胞外グルタミン酸濃度増加をKNT-127は減少させることで、抗不安様作用を示すことを示唆している。一方で、グルタミン酸トランスポーター阻害薬(TFB-TBOA)をマウスのPL-PFCに局所灌流しても同様に細胞外グルタミン酸濃度は増加し、それに伴い不安様行動が認められた<sup>34)</sup>。興味深いことに、TFB-TBOA灌流で惹起された不安様行動は、KNT-127の併用により抑制されたものの、増加した細胞外グルタミン酸濃度は、KNT-127を併用しても影響を受けなかった。これらの結果は、Veratrine灌流で得られた結果とは異なり、KNT-127はマウスのPL-PFCにおける細胞外グルタミン酸濃度増加を減少させることなく、抗不安様作用を示すことを示唆している。つまりKNT-127は、DORを介してPL-PFCのグルタミン酸神経伝達をプレシナプス側からもポストシナプス側からも調節している可能性を示唆している(図1)。

次に我々はこの点をより明確にするために、電気生理学的な検討を加えることにした。マウスPL-PFCを含む脳切片を用い、パッチクランプ法により、興奮性シナプス後電流(EPSC)を記録した。KNT-127を脳スライスに灌流したところ、自発的EPSCと微小EPSCの頻度が用量依存的に減少することを、また電気刺激により誘発されたEPSCのpaired-pulse ratio(PPR)が有意に増加した<sup>35)</sup>。一方、EPSCの振幅、立ち上がり時間、減衰時間は変化しなかった。これらのEPSCに対する効果は、選択的DOR拮抗薬Naltrindoleの前処置により消失した。自発的EPSC/微小EPSCの頻度およびPPRは、それぞれプレシナプスからのグルタミン酸放出量、放出確率を示す指標とされている。つまりこれらの結果は、KNT-127はPL-PFCのDORを介して、プレシナプス側からのグルタミン酸放出を抑制していることを示唆している。一方で、印加電流にตอบสนองして生じる活動電位の数がKNT-127灌流により有意に減少することも確認された。この結果は、KNT-127がポストシナプス側の細胞興奮性も低下させる可能性を示唆している<sup>35)</sup>(図1)。

PL-PFCの解剖学的相同部位としてヒト腹内側前頭野が挙げられている。この領域は、不安や抑うつ時に活動性が亢進することが報告されている<sup>36, 37)</sup>。我々は、ヒト腹内側前頭野領域と解剖学的相同部位であるマウスPL-PFCを領域特異的に解析することは、うつ病・不安症の治療薬開発・病態解明に繋がると考えている。これまでのマイクロダイヤリシス・電気生理学的な検討から、DORは、PL-PFCの神経活動をプレシナプス側だけでなく、ポストシナプス側においても抑制する機構の存在が明らかとなった(図1)。さらにその抑制機構は、生得的不安の制御に関与している可能性が示唆されている。果たして、DOR作動薬は、ヒト腹内側前頭野の活動性を制御することで向精神作用を示すのか?今後の臨床開発の成功が待たれる。

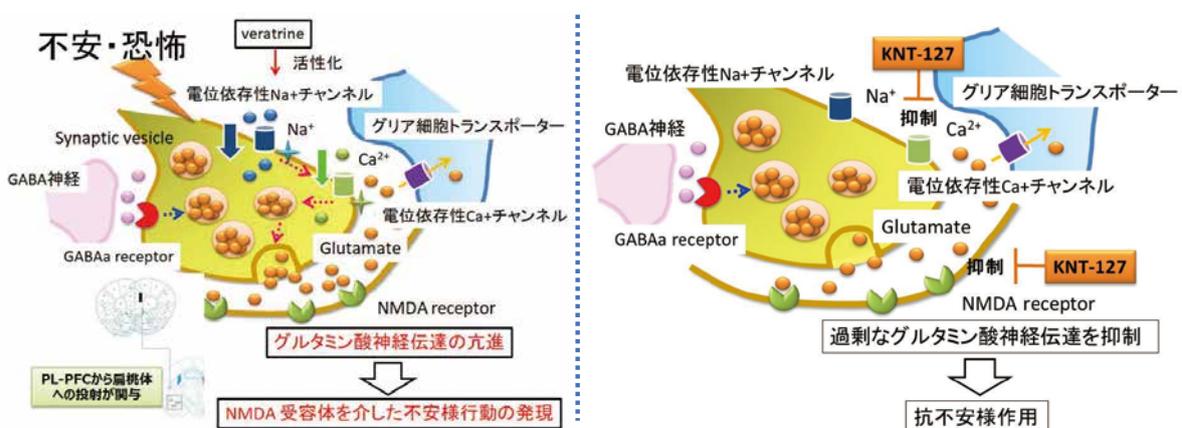


図1 KNT-127はPL-PFCのDORを介して過剰なグルタミン酸神経伝達を抑制することで抗不安様作用を示す

マウスPL-PFCに電位依存性ナトリウムチャンネル活性化薬(Veratrine)を局所灌流させ薬理的に興奮させると、細胞外グルタミン酸濃度の上昇に伴って、NMDA受容体を介した不安様行動が認められる(左)。KNT-127は、DORを介して過剰なグルタミン酸神経伝達を抑制することで、抗不安様作用を示す(右)。マイクロダイヤリシス・電気生理学的な検討から、DORは、PL-PFCの神経活動をプレシナプス側だけでなく、ポストシナプス側においても抑制する機構の存在が明らかとなった。

DORを介した向精神作用メカニズムについては、明らかにしなければいけない課題が数多く残されている。POMが明らかになることは、臨床応用の可能性を広げることにつながる。作用機序の解明には、選択性と活性の優れに必須であるが、我々も含めて現在世界中において、KNT-127を用いた情動制御メカニズムの検討が開始されている(表2)。さらに最近では、KNT-127を用いた検討から、片頭痛治療薬<sup>38)</sup>や大腸炎改善作用<sup>39)</sup>といった新たな創薬ターゲットも見出されつつある(表1)。KNT-127が、DORの神経科学、薬理学研究の発展に寄与する化合物であることは、疑いの余地のないところである。

表2 KNT-127の検討から明らかとなったDORの薬理作用メカニズム

薬理作用	分子・神経回路メカニズム	関連論文
情動調節作用	• PL-PFC グルタミン酸神経でのプレシナプス抑制	Saitoh et al., 2017 <sup>33)</sup> Yamada et al., 2021 <sup>35)</sup>
	• PL-PFC グルタミン酸神経でのポストシナプス抑制	Saitoh et al., 2018 <sup>34)</sup> Yamada et al., 2021 <sup>35)</sup>
痙攣作用	• 腹側海馬グルタミン酸放出の減弱	Sakamoto et al., 2021 <sup>20)</sup>
恐怖記憶消去作用	• BLA MEK/ERKシグナルの関与 • IL-PFC PI3K/Aktシグナルの関与	Kawaminami et al., in press <sup>29)</sup>

PL-PFC:内側前頭前野前辺皮質領域、IL-PFC:内側前頭前野下辺皮質領域  
BLA:扁桃体基底外側核

### 3) DOR作動薬の臨床開発状況

これまで上述してきた前臨床試験データから示唆されるように、DOR作動薬には、優れた向精神作用が期待される。最近になり、DOR作動薬による臨床試験が行われた。その中の1つにアストラゼネカ社より開発されたAZD2327がある。

AZD2327は、Geller-Seifter 型コンフリクト試験、社会的相互作用(Social interaction)試験といったモデル動物において、またマイクロダイヤリシス試験におけるストレス暴露後の内側前頭前野ノルアドレナリン放出増加に対する抑制効果を示すことから、抗不安様作用があることが、学習性無力試験の結果から抗うつ様作用が示唆されていた<sup>40)</sup>。

AZD2327については、これまでに不安うつ病患者(anxious major depressive disorder: AMDD)を対照とした二重盲検無作為化プラセボ対照パイロット試験(第2相試験)の報告がされている<sup>41)</sup>。22名のAMDD患者に対して、プラセボ(9名)またはAZD2327(13名)の6 mg(3 mgを1日2回投与)を4週間投与した。その結果、主要評価項目であるHAM-DおよびHAM-Aについては、ともに有意な得点減少効果は得られなかったものの、AZD2327を投与された患者のHAM-A得点の減少効果がHAM-D得点への影響に比べ大きいことが示され、AZD2327は、抗うつ作用よりも抗不安作用の方が強い可能性が示されている<sup>10)</sup>。

今や、DOR作動薬の臨床でのPOCは明らかにされつつある。最近になりいよいよ我が国においても、KNT-127よりもさらに選択性と作動活性の高い新規DOR作動薬による開発が進められている<sup>42)</sup>。今後の進捗に注目したい。

KNT-127の発見により、DORをターゲットとした向精神薬のPOCおよびPOMの解明が大きく進歩した。最近でも、KNT-127の様なDORバイアスドリガンドが、心的外傷後ストレス障害に対する有効な治療薬になる可能性が示されるなど、新しい薬理作用が明らかにされている<sup>28, 29)</sup>。今やKNT-127をリードとした化合物は、SNC-80タイプのDOR作動薬で認められた痙攣誘発作用を示さない、既存薬の有害作用や弱点を克服した有用性の高い優れた向精神薬となることが期待されている。DOR作動薬が、一日も早くベットサイドに届くことを願ってやまない。

### 参考文献

- 1) J. A. Lord, A. A. Waterfield, J. Hughes, H. W. Kosterlitz, Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* **267**(5611), 495-499 (1977).
- 2) B. L. Kieffer, K. Befort, C. Gaveriaux-Ruff, C. G. Hirth, The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **89**(24), 12048-12052 (1992).
- 3) C. J. Evans, D. E. Keith Jr., H. Morrison, K. Magendzo, R. H. Edwards, Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* **258**(5090), 1952-1955 (1992).
- 4) P. -E. Lutz, B. L. Kieffer, Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci.* **36**(3), 195-206 (2013).
- 5) U. Arvidsson, R. J. Dado, M. Riedl, J. H. Lee, P. Y. Law, H. H. Loh, R. Elde, M. W. Wessendorf, delta-Opioid receptor immunoreactivity: distribution in brainstem and spinal cord, and relationship to biogenic amines and enkephalin. *J. Neurosci.* **15**(2), 1215-1235 (1995).
- 6) I. Madar, J. R. Lever, C. M. Kinter, U. Scheffel, H. T. Ravert, J. L. Musachio, W. B. Mathews, R. F. Dannals, J. J. Frost, Imaging of  $\delta$  opioid receptors in human brain by N1'-([<sup>11</sup>C]methyl)naltrindole and PET. *Synapse* **24**(1), 19-28 (1996).
- 7) E. M. Weerts, G. S. Wand, H. Kuwabara, C. A. Munro, R. F. Dannals, J. Hilton, J. J. Frost, M. E. McCaul, Positron emission tomography imaging of mu- and delta-opioid receptor binding in alcohol-dependent and healthy control subjects. *Alcohol.: Clin. Exp. Res.* **35**(12), 2162-2173 (2011).
- 8) D. Filliol, S. Ghozland, J. Chluba, M. Martin, H. W. Matthes, F. Simonin, K. Befort, C. Gaveriaux-Ruff, A. Dierich, M. LeMeur, O. Valverde, R. Maldonado, B. L. Kieffer, Mice deficient for  $\delta$ - and  $\mu$ -opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. *Nat. Genet.* **25**(2), 195-200 (2000).
- 9) A. Saitoh, Y. Yoshikawa, K. Onodera, J. Kamei, Role of  $\delta$ -opioid receptor subtypes in anxiety-related behaviors in the elevated plus-maze in rats. *Psychopharmacology* **182**(3), 327-334 (2005).
- 10) E. M. Richards, D. C. Mathews, D. A. Luckenbaugh, D. F. Ionescu, R. Machado-Vieira, M. J. Niciu, W. C. Duncan, N. M. Nolan, J. A. Franco-Chaves, T. Hudzik, C. Maciag, S. Li, A. Cross, M. A. Smith, C. A. Zarate Jr., A randomized, placebo-controlled pilot trial of the delta opioid receptor agonist AZD2327 in anxious depression. *Psychopharmacology* **233**(6), 1119-1130 (2016).
- 11) H. Nagase, K. Kawai, J. Hayakawa, H. Wakita, A. Mizusuna, H. Matsuura, C. Tajima, Y. Takezawa, T. Endoh, Rational drug design and synthesis of a highly selective nonpeptide  $\delta$ -opioid agonist, (4aS\*,12aR\*)-4a-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,5,12,12a-octahydropyrido[3,4-b]acridine (TAN-67). *Chem. Pharm. Bull.* **46**(11), 1695-1702 (1998).
- 12) H. Nagase, T. Tanaka, A. Saitoh, THERAPEUTIC OR PREVENTIVE MEDICINES FOR MOOD DISORDERS OR ANXIETY DISORDERS, US2003/0166656 A1 (2003).
- 13) D. C. Broom, E. M. Jutkiewicz, J. E. Folk, J. R. Traynor, K. C. Rice, J. H. Woods, Nonpeptidic  $\delta$ -opioid receptor agonists reduce immobility in the forced swim assay in rats.

- Neuropsychopharmacology* **26**(6), 744-755 (2002).
- 14) A. Saitoh, Y. Kimura, T. Suzuki, K. Kawai, H. Nagase, J. Kamei, Potential anxiolytic and antidepressant-like activities of SNC80, a selective  $\delta$ -opioid agonist, in behavioral models in rodents. *J. Pharmacol. Sci.* **95**(3), 374-380 (2004).
  - 15) A. Saitoh, H. Nagase, Delta Opioid Receptor (DOR) Ligands and Pharmacology: Development of Indolo- and Quinolinomorphinan Derivatives Based on the Message-Address Concept. in *Handbook of Experimental Pharmacology*, J. E. Barrett, Ed. (Springer Nature, Cham, Switzerland, 2018), vol. 247, pp. 3-19.
  - 16) H. Nagase, T. Nemoto, A. Matsubara, M. Saito, N. Yamamoto, Y. Osa, S. Hirayama, M. Nakajima, K. Nakao, H. Mochizuki, H. Fujii, Design and synthesis of KNT-127, a  $\delta$ -opioid receptor agonist effective by systemic administration. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**(21), 6302-6305 (2010).
  - 17) A. Saitoh, A. Sugiyama, T. Nemoto, H. Fujii, K. Wada, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, The novel  $\delta$  opioid receptor agonist KNT-127 produces antidepressant-like and antinociceptive effects in mice without producing convulsions. *Behav. Brain Res.* **223**(2), 271-279 (2011).
  - 18) A. Saitoh, H. Tominaga, Y. Ogawa, Y. Irukayama-Tomobe, M. Yamada, M. Yanagisawa, H. Nagase, Effects of the delta opioid receptor agonist KNT-127 on electroencephalographic activity in mice. *Pharmacol. Rep.* **70**(2), 350-354 (2018).
  - 19) P. C. Chung, A. Boehler, A. Stephan, A. Matifas, G. Scherrer, E. Darcq, K. Befort, B. L. Kieffer, Delta opioid receptors expressed in forebrain GABAergic neurons are responsible for SNC80-induced seizures. *Behav. Brain Res.* **278**, 429-434 (2015).
  - 20) K. Sakamoto, D. Yamada, N. Yamanaka, M. Nishida, K. Iio, H. Nagase, A. Saitoh, A selective delta opioid receptor agonist SNC80, but not KNT-127, induced tremor-like behaviors via hippocampal glutamatergic system in mice. *Brain Res.* **1757**, 147297 (2021).
  - 21) I. J. Dripps, B. T. Boyer, R. R. Neubig, K. C. Rice, J. R. Traynor, E. M. Jutkiewicz, Role of signalling molecules in behaviours mediated by the  $\delta$  opioid receptor agonist SNC80. *Br. J. Pharmacol.* **175**(6), 891-901 (2018).
  - 22) A. Saitoh, A. Sugiyama, M. Yamada, M. Inagaki, J. Oka, H. Nagase, The novel  $\delta$  opioid receptor agonist KNT-127 produces distinct anxiolytic-like effects in rats without producing the adverse effects associated with benzodiazepines. *Neuropharmacology* **67**, 485-493 (2013).
  - 23) A. Sugiyama, H. Nagase, J. Oka, M. Yamada, A. Saitoh, DOR<sub>1</sub>-selective but not DOR<sub>2</sub>-selective antagonist abolishes anxiolytic-like effects of the  $\delta$  opioid receptor agonist KNT-127. *Neuropharmacology* **79**, 314-320 (2014).
  - 24) C. Nozaki, H. Nagase, T. Nemoto, A. Matifas, B. L. Kieffer, C. Gaveriaux-Ruff, *In vivo* properties of KNT-127, a novel  $\delta$  opioid receptor agonist: receptor internalization, antihyperalgesia and antidepressant effects in mice. *Br. J. Pharmacol.* **171**(23), 5376-5386 (2014).
  - 25) A. Saitoh, M. Yamada, K. Takahashi, K. Yamaguchi, H. Murasawa, A. Nakatani, Y. Tatsumi, N. Hirose, J. Kamei, Antidepressant-like effects of the delta-opioid receptor agonist SNC80 ((+)-4-[(alphaR)-alpha-[(2S,5R)-2,5-dimethyl-4-(2-propenyl)-1-piperazinyl]-3-methoxyphenyl)methyl]-N,N-diethylbenzamide) in an olfactory bulbectomized rat model. *Brain Res.* **1208**, 160-169 (2008).
  - 26) L. Gotoh, A. Saitoh, M. Yamada, H. Fujii, H. Nagase, Effects of repeated treatment with a delta opioid receptor agonist KNT-127 on hyperemotionality in olfactory-bulbectomized rats. *Behav. Brain Res.* **323**, 11-14 (2017).
  - 27) E. Nakata, Y. Iwase, T. Komatsu, J. Sakai, M. Hirose, T. Yamakawa, Novel delta-opioid receptor agonist NC-2800 has a low risk of addiction. 50 th International Narcotics Research Conference (New York, 2019-7-7/11, INRC) pp. 101.
  - 28) D. Yamada, S. Yanagisawa, K. Yoshizawa, S. Yanagita, J. Oka, H. Nagase, A. Saitoh, Selective agonists of the  $\delta$ -opioid receptor, KNT-127 and SNC80, act differentially on extinction learning of contextual fear memory in mice. *Neuropharmacology* **160**, 107792 (2019).
  - 29) A. Kawaminami, D. Yamada, S. Yanagisawa, M. Shirakata, K. Iio, H. Nagase, A. Saitoh, Selective  $\delta$ -opioid receptor agonist, KNT-127, facilitates contextual fear extinction via infralimbic cortex and amygdala in mice. *Front. Behav. Neurosci. In press*.
  - 30) A. Saitoh, M. Ohashi, S. Suzuki, M. Tsukagoshi, A. Sugiyama, M. Yamada, J. Oka, M. Inagaki, M. Yamada, Activation of the prelimbic medial prefrontal cortex induces anxiety-like behaviors via N-Methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamatergic neurotransmission in mice. *J. Neurosci. Res.* **92**(8), 1044-1053 (2014).
  - 31) S. Suzuki, A. Saitoh, M. Ohashi, J. Oka, M. Yamada, The infralimbic and prelimbic medial prefrontal cortices have differential functions in the expression of anxiety-like behaviors in mice. *Behav. Brain Res.* **304**, 120-124 (2016).
  - 32) M. Ohashi, A. Saitoh, J. Oka, M. Yamada, Riluzole in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates veratrine-induced anxiety-like behaviors in mice. *Psychopharmacology* **232**(2), 391-398 (2015).
  - 33) A. Saitoh, S. Suzuki, A. Soda, M. Ohashi, M. Yamada, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, The delta opioid receptor agonist KNT-127 in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates veratrine-induced anxiety-like behaviors in mice. *Behav. Brain Res.* **336**, 77-84 (2018).
  - 34) A. Saitoh, A. Soda, S. Kayashima, K. Yoshizawa, J. Oka, H. Nagase, M. Yamada, A delta opioid receptor agonist, KNT-127, in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates glial glutamate transporter blocker-induced anxiety-like behavior in mice. *J. Pharm. Sci.* **138**(3), 176-183 (2018).
  - 35) D. Yamada, J. Takahashi, K. Iio, H. Nagase, A. Saitoh, Modulation of glutamatergic synaptic transmission and neuronal excitability in the prelimbic medial prefrontal cortex via delta-opioid receptors in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **560**, 192-198 (2021).
  - 36) W. C. Drevets, J. L. Price, J. R. Simpson, R. D. Todd, T. Reich, M. Vannier, M. E. Raichle, Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* **386**(6627), 824-827 (1997).
  - 37) M. D. Greicius, B. H. Flores, V. Menon, G. H. Glover, H. B. Solvason, H. Kenna, A. L. Reiss, A. F. Schatzberg, Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol. Psychiatry* **62**(5), 429-437 (2007).
  - 38) Z. Bertels, W. D. Witkowski, S. Asif, K. Siegersma, R. M. van Rijn, A. A. Pradhan, A non-convulsant delta-opioid receptor agonist, KNT-127, reduces cortical spreading depression and nitroglycerin-induced allodynia. *Headache* **61**(1), 170-178 (2021).
  - 39) K. Nagata, H. Nagase, A. Okuzumi, C. Nishiyama, Delta Opioid Receptor Agonists Ameliorate Colonic Inflammation by Modulating Immune Responses. *Front. Immunol.* **12**, <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.730706> (2021).
  - 40) T. J. Hudzik, C. Maciag, M. A. Smith, R. Caccese, M. R. Pietras, K. H. Bui, M. Coupal, L. Adam, K. Payza, A. Griffin, G. Smagin, D. Song, M. D. B. Swedberg, W. Brown, Preclinical pharmacology of AZD2327: a highly selective agonist of the  $\delta$ -opioid receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **338**(1), 195-204 (2011).
  - 41) National Library of Medicine, AZD7268 Safety and Tolerability Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020799> (参照 2022-02-02)
  - 42) H. Nagase, A. Saitoh, Research and development of  $\kappa$  opioid receptor agonists and  $\delta$  opioid receptor agonists. *Pharmacol. Ther.* **205**, 107427 (2020).