

## SSRIによるドーパミンへの影響

大久保 恒正<sup>1)</sup> 安藤 寿博<sup>2)</sup> 垣内 無一<sup>3)</sup> 中山 明峰<sup>4)</sup>

- 1) 高山赤十字病院口腔外科
- 2) 高山赤十字病院心療内科
- 3) 高山赤十字病院神経内科
- 4) 名古屋市立大学病院睡眠医療センター

**抄 録** : 本来、DAT (ドーパミントランスポーター) 阻害作用を有しないSSRIであるエスシタロプラムを使用した基礎実験で、A10神経刺激作用を有することが報告されている。然しながら、現在までその事実に対する理由は明確にされてはいない。そこで本稿では、その論理的背景について推察した。その結果、直接的な経路ではなく、セロトニン神経の細胞体樹状突起上の5HT<sub>1A</sub>自己受容体を介した間接的なドーパミン遊離の増強が考えられた。今後、SSRIによるドーパミン遊離の増強が、慢性疼痛疾患に対しても有効性を秘めている可能性がある。

**索引用語** : SSRI、エスシタロプラム、ドーパミン増強

## The influence over the dopamine by SSRI

Tsunemasa Ohkubo<sup>1)</sup> Toshihiro Ando<sup>2)</sup> Muich Kaito<sup>3)</sup> and Meiho Nakayama<sup>4)</sup>

- 1) Japanese Red Cross Takayama Hospital, Department of Dentistry and Oral Surgery,
- 2) Japanese Red Cross Takayama Hospital, Department of Psychosomatic Internal Medicine
- 3) Japanese Red Cross Takayama Hospital, Department of Neurology
- 4) Good Sleep Center, Nagoya City University Hospital, Nagoya Japan

### 【Summary】

Escitalopram is SSRI of having DAT (dopamine transporter) inhibitory-action which is not. Having A10 nerve stimulus operation by the basic experiment which used Escitalopram is reported. However, until the present, a reason to the fact isn't made clear.

At this article, it supposed about the logical background. As a result, it was not straight course and the reinforcement of the indirect dopamine isolation through the 5HT<sub>1A</sub> autoreceptor on the somatodendritic of the serotonin nerve was thought of.

In the future, there is possibility that the reinforcement of the dopamine isolation by SSRI keeps effectivity to the chronic pain disease.

【Key Words】 SSRI, Escitalopram, dopamine reinforcement

### I はじめに

SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬) は、うつ状態やうつ病のみでなく、最近では不安障害や月経前不快気分障害など適応症が拡大されている。本邦では現在数種類のSSRIが使用可能であるが、細部ではその作用機序が異なるものの、基本的にはセロトニントランスポーター (serotonin transporter:SERT) に対する阻害作用という点では全てのSSRIにおいて共通して

いる薬剤である。SSRIは、SERTを阻害することによりセロトニン再取り込みが阻害され、シナプス間隙のセロトニン (5-HT) 量が増加することにより薬理作用を発揮する。

SERTとノルアドレナリントランスポーター (NAT) の両トランスポーターを阻害することにより抗うつ効果を発揮するSNRIと異なり、それ程強力では無いもののパロキセチンがNATをセルトラリンがドーパミントランスポーター (DAT) 阻害作用を有する以外SSRIに属する薬剤は、ほぼSERTのみを強く阻害することを主

作用とする。

最近、基礎研究により、D A T阻害作用を有しないS S R Iであるエスシタロプラムがドパミンを増加させることが報告<sup>1) 2)</sup>されたので、その薬理的効果について推察する。

## II SSRIによるドパミンの増加

元々ラセミ体のシタロプラムのR体とS体を分離し、作用を阻害するR体を取り除いたエスシタロプラムは、純粋なS S R Iとしての薬理作用を持っている。Schilstromら<sup>1)</sup>は、2011年にラットに対してラセミ体のシタロプラムとR体とS体とを投与し、R体はA10神経であるV T A (ventral tegmental area:腹側被蓋野)領域のドパミン神経の発火を増加させないが、S体は発火を増加させることを示した(図1)。これはR体がS体を抑制しているとする過去の仮説を支持するものであり、S体にはドパミン作用を促す可能性があることが示唆されている。

次いで翌年、エスシタロプラムとリスペリドンとを併用したラットに対する動物実験では、前頭前皮質内側部(m P F C)と側坐核(N A c c)でエスシタロプラムがA10神経刺激作用を有することがMarcusら<sup>2)</sup>によって報告された(図2)。

同様に、8名の男性に対してS S R Iのフルオキセチンを投与し、3D陽電子放射断層撮影法を用いてD2受容体結合能(BP)を測定した結果、線条体をはじめとして脳のさまざまな領域でドパミン作動性神経上のBPを上昇しているとの結果が報告されている<sup>3)</sup>。

## III SSRIがドパミンを増加させる論理的推察

慢性的なストレスや不安あるいはうつ状態では、シナプス前におけるモノアミン受容体の数が増加しておりアップレギュレーションの状態を呈している<sup>4)</sup>。この状態でS S R Iを投与するとS E R Tが阻害され早期にセロトニンの増加が起きる。しかしながら、このセロトニンの増加は全ての領域で起こるのではなく、初期にはセロトニン神経細胞の細胞体樹状突起領域で先行して起こることが分かっている。その後、細胞体樹状突起上

の5HT<sub>1A</sub>自己受容体に作用するセロトニンの増加は徐々に脱感作を生じダウンレギュレーションされることになる。この結果セロトニン神経細胞は脱抑制され、全ての領域で急激にセロトニンの放出が促進されることによって徐々に抗うつ効果が出現することとなる。このアップレギュレーションからダウンレギュレーションまでの時期が、S S R Iを投与してから抗うつ効果発現までに2週間から4週間以上のタイムラグが存在する理由といわれている。

以上の概要を基に、S S R Iを投与した際ドパミンが増加する作用機序について推察すると、シナプス前モノアミン受容体のアップレギュレーション時にS S R Iを投与すると、当初セロトニン神経細胞の細胞体樹状突起領域でセロトニンが増加し細胞体樹状突起上の5HT<sub>1A</sub>自己受容体に結合する。すると5HT<sub>1A</sub>自己受容体の作用によりセロトニン神経細胞で神経インパルスの伝導が遮断されセロトニンの放出が抑制される。その結果、セロトニン後神経細胞ではセロトニンの放出がみられなくなる。そして、線条体や黒質でセロトニンはG A B A介在神経細胞シナプス後5HT<sub>2A</sub>受容体に結合出来ないため活性化されず、G A B A神経細胞も不活性化されるためG A B A放出が抑制され、結果としてドパミンの放出を抑制出来なくなる。また同様に、線条体のドパミン神経細胞上のシナプス後5HT<sub>2A</sub>受容体が直接的に遮断されても線条体でのドパミン増加に繋がって行く。S S R Iを投与した際に同様の機序によるドパミン増加がN A c cや中脳のV T Aなどさまざまなドパミン神経細胞上でも起こっていると考えられ、これがS S R Iを投与した際にN A c cでドパミンが増加する論理的背景になるのではないかと思われる(図3)。

## IV 考察

ドパミンは、現在D<sub>1</sub>からD<sub>5</sub>までのサブタイプが発見されているが、線条体の神経細胞の中には、主にD<sub>1</sub>受容体を持つものとD<sub>2</sub>受容体を持つものが存在している。D<sub>1</sub>受容体は、サイクリックAMPを増加させるが、D<sub>2</sub>受容体はサイクリックAMPを減少するように働くので、D<sub>1</sub>受容体と

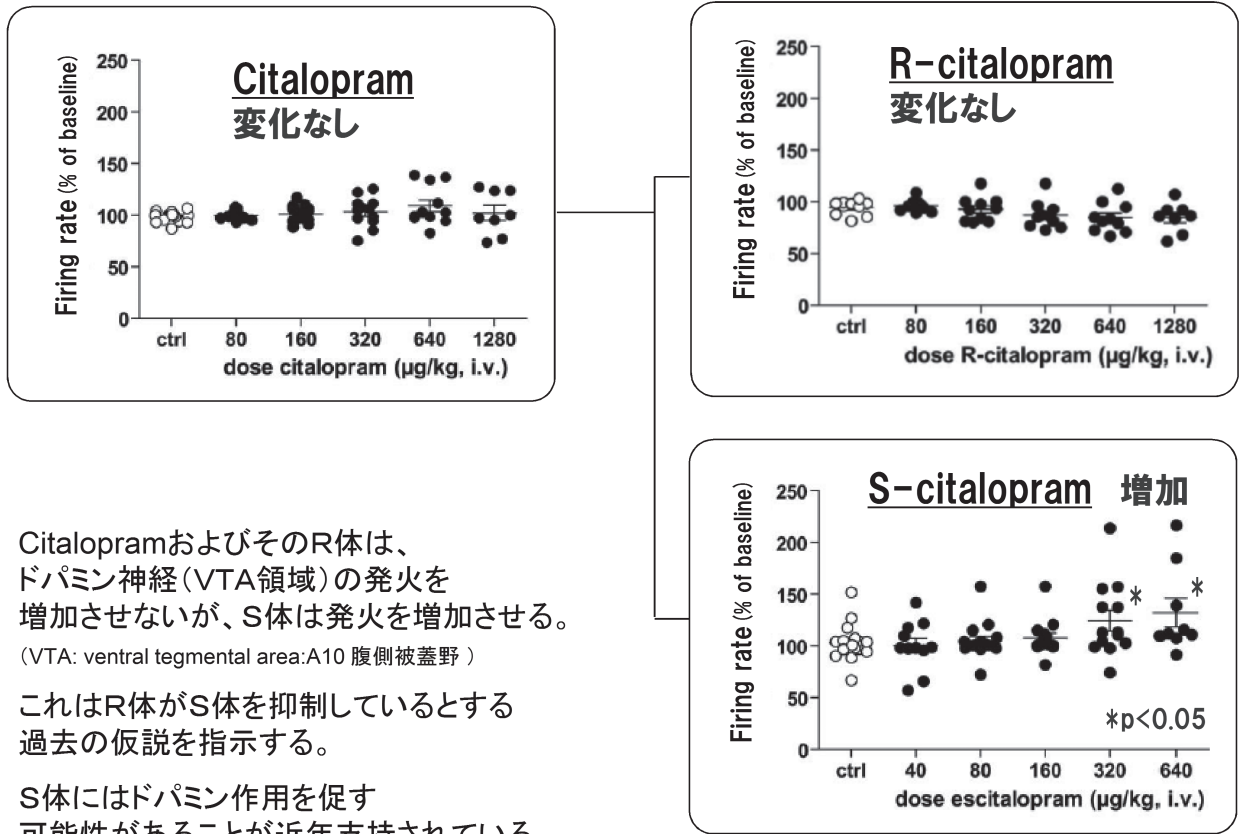


図1 エスシタロプラム ドパミンへの影響(ラット)

Schilstrom, B. et al: Synapse, 65, 357-367, 2011

### エスシタロプラムのリスペリドン増強: ドパミンmicrodialysis

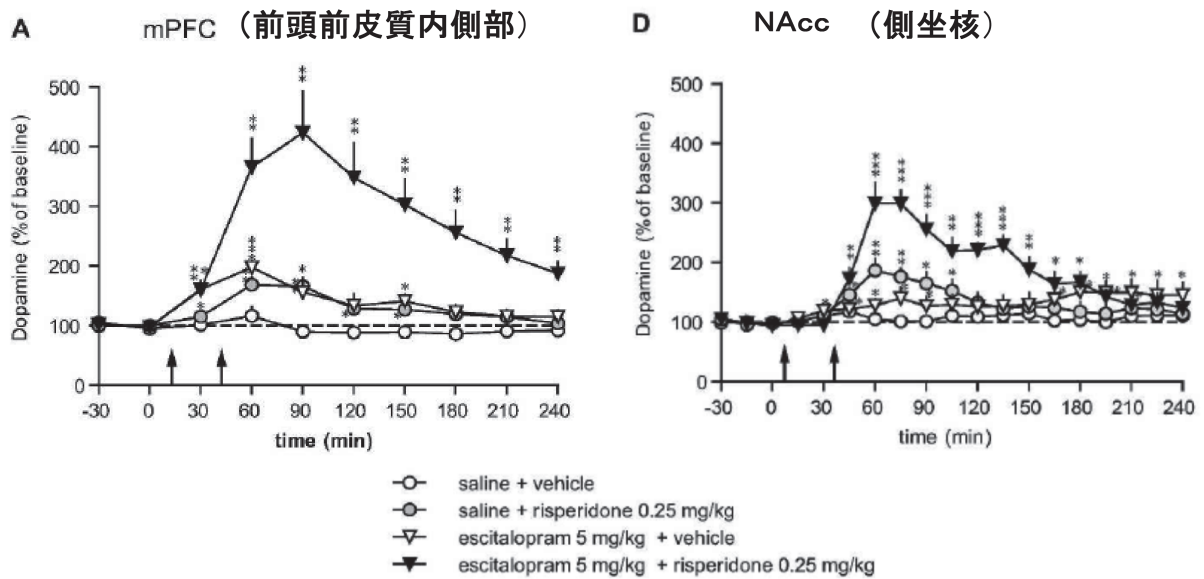


図2 エスシタロプラムのA10神経刺激作用

Marcus, MM. et al: Synapse, 66, 4, 277-290, 2012

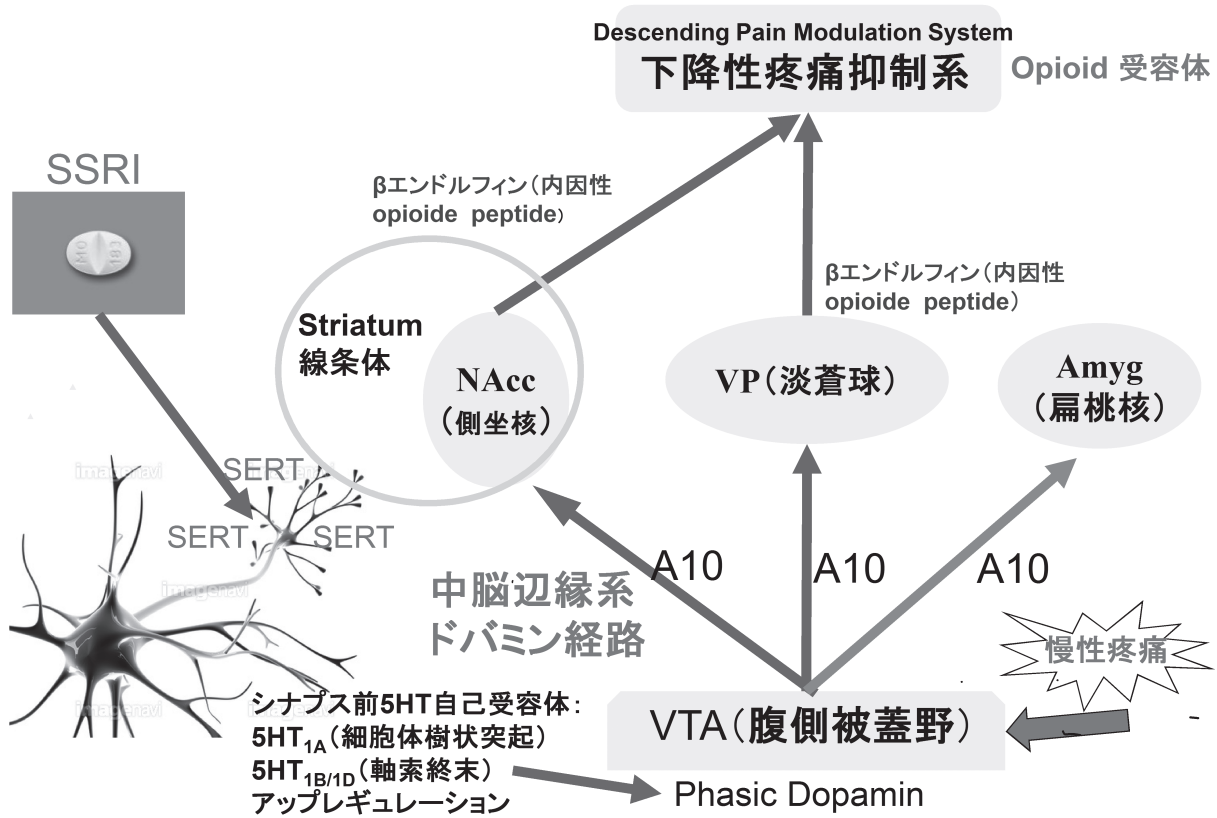


図3 ドバミンの増強

D<sub>2</sub>受容体は相反する作用を持っていると言われている。

D<sub>1</sub>受容体は、パーキンソン病における無動の症状発現に関係していると考えられ、パーキンソン病の効果的な治療法の開発につながる可能性を有している<sup>5)</sup>。D<sub>2</sub>の減少はパーキンソン病を惹起し、逆に中脳辺縁系ドバミン経路におけるD<sub>2</sub>の過剰は統合失調症を引き起こし幻覚や妄想といった陽性症状に関与しているという仮説の基に、D<sub>2</sub>受容体はドバミン受容体の5種類のサブタイプの中では最も研究が進んでいるが、現時点では他のドバミンサブタイプに関しては、その作用機序を含めて殆ど解明されていないと言っても過言ではない。この中脳辺縁系ドバミン経路は、動機付けや快楽や報酬系としても有名な経路である。ドバミン受容体のサブタイプは、アデニル酸シクラーゼを活性化するD<sub>1</sub>、D<sub>5</sub>とアデニル酸シクラーゼを抑制するD<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>に大きく分類され、線条体や前頭前野、海馬やNAccなどのドバミン受容体の活性化によって興奮性の変化やシナプス伝達のさまざまな修飾が起きるとされてい

る<sup>6)</sup>。

本稿では、DATに直接的に影響を与えないSSRIを投与した際にどのような機序によってNAccなどでドバミンが増加するかを論理的に推察した。この推論自体に多少の飛躍があるとしても、動物実験においてSSRIを投与した際にSSRIはA10神経を刺激し、ドバミンの遊離を増強しているという結果を得ている<sup>1) 2)</sup>。この事実は、SSRIを投与することで線条体や前頭前皮質内側部でドバミンの増加あるいは遊離の増強を認めていることにほかならない。

SSRIによるドバミン遊離の増加は、臨床的にはどのような作用を有するのだろうか。慢性疼痛を訴える患者は慢性的なストレスや疲労に晒されていることが多く、不安障害に陥りうつ状態を呈する者も少なくない。抑うつ状態や不安状態では樹状突起領域とシナプス領域の両方でセロトニン欠乏の状態を呈し、シナプス前やシナプス後のセロトニン受容体はアップレギュレーションの状態を呈している。この状態でSSRIを投与すると、前述の推察の過程を経てドバミンの遊離が増

強される。こうして遊離したドーパミンは、VTAでphasic dopamineとして中脳辺縁系ドーパミン経路を介してNAccを刺激し $\beta$ -endorphinなどのopioid peptideの産生を促し<sup>7)</sup> 下降性疼痛抑制系の $\mu$ オピオイド受容体を介して疼痛が抑制されて行くのではないかと思われる。事実われわれは、不安障害あるいはうつ状態に伴う舌痛症症例と口腔乾燥症例28例に対して、SSRIであるエスシタロプラムを投与したところ、半数の14例で2週間以内に症状の消失が認められた<sup>8)</sup>。これは、慢性疼痛を有する症例にSSRIやSNRIを投与した際、比較的短時間に症状が消失するという通説を裏付けるものである。

## V おわりに

SSRIの投与により、mPFCやNAccでドーパミン遊離の増強が認められることは動物実験で証明されている<sup>1) 2)</sup>。端的に言えばエスシタロプラムがA10神経刺激作用を有しているのが、その論理的背景に関しては明確にはされていない。本稿では、現時点で考えられるその論理的背景に関して言及した。SSRIによりドーパミン遊離の増強が図られて、VTAでphasic dopamineとして中脳辺縁系ドーパミン経路を介してNAccを刺激し $\beta$ -endorphinなどのopioid peptideの産生を促す。この理論が、慢性疼痛で苦しむ症例の一助となれば望外の喜びである。

## VI 参考文献

- 1) Schilström B., Konradsson-Geuken A. et al: Effects of S-citalopram, citalopram, and R-citalopram on the firing patterns of dopamine neurons in the ventral tegmental area, N-methyl-D-aspartate receptor-mediated transmission in the medial prefrontal cortex and cognitive function in the rat. *Synapse* 65 : 357-367, 2011
- 2) Marcus, MM., Jardemark K. et al: Augmentation by escitalopram, but not citalopram or R-citalopram, of the effects of low-dose risperidone: behavioral, biochemical, and electrophysiological evidence. *Synapse* 66 (4) : 277-290, 2012
- 3) Penttilä J., Kajander J. et al: Effects of fluoxetine on dopamine D2 receptors in the human brain: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride. *Int J Neuropsychopharmacol.* 7(4):431-439, 2004
- 4) 吉村玲児、杉田篤子、他：神経栄養因子BDNF仮説の検証 *精神神経学雑誌* 112 : 982-985、2010
- 5) Satomi Chiken., Asako Sato. et al: Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cerebral Cortex* (電子版)、2015
- 6) Tritsch NX., Sabatini BL. : Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron* 76(1) : 33-50, 2012
- 7) Wood PB: Mesolimbic dopaminergic mechanisms and pain control. *Pain* 120 : 230-240, 2006
- 8) 大久保恒正、安藤寿博 他：口腔顔面領域の非器質性疼痛に対する抗うつ薬の作用機序：第2報、*高山赤十字病院紀要* 39 : 17-22, 2015