

## 抗うつ薬はどの様にうつ病に効果をもたらすか？

### — SSRI と NaSSA の比較 —

蜂須 貢

昭和大学薬学部臨床精神薬学講座

#### 要 旨

2011年現在, 新規抗うつ薬は選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)としてフルボキサミン, パロキセチンおよびセルトラリン, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)としてミルナシプランおよびデュロキセチン, ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)としてミルタザピンの計6剤が日本国内で使用可能である。

これらはいずれもモノアミンの遊離を脳内で促進し, うつ病に効果をもたらすと考えられている。その中でもミルタザピンは特異な薬理作用を持っており, アドレナリン $\alpha_2$ 受容体を阻害する結果ノルアドレナリンとセロトニンの遊離を促進する(詳細は本文参照)。SSRI や SNRI は抗うつ効果発現までに服薬開始後2~4週間を要するが, NaSSA ミルタザピンは抗うつ効果発現は約1週間と速やかである。これはモノアミン再取り込み阻害作用と受容体拮抗作用の違いで説明される。また, うつ病では前頭前野や海馬の機能および容積の低下が認められている。一方, 抗うつ薬および抗うつ作用を示す療法(電気けいれん療法など)では海馬などで神経新生が認められている。抗うつ薬の長期投与ではうつ病の再発予防効果が認められており, 抗うつ薬による神経新生がうつ病患者の脳機能を強化していると考えられるに至っている。これらの作用について経時的な神経系の活性化とモノアミン受容体の役割について SSRI と NaSSA を比較しながら概説した。

Key Words : 抗うつ薬, 神経新生, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI), ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA)

#### はじめに

うつ病は何らかの原因でセロトニン神経系やノルアドレナリン神経系の神経伝達機構が正常に機能していない状態であると考えられてきた<sup>1)</sup>。このモノアミン仮説は, モノアミンを枯渇させるレセルピンがうつ病を引き起こすこと<sup>2)</sup>や抗結核薬イプロニアジドがモノアミン酸化酵素阻

害作用を持ち本化合物が抗うつ作用を持つこと<sup>4)</sup>などからより強く支持されてきた。1958年 Kuhn<sup>5)</sup>により統合失調症治療薬であるクロルプロマジンから誘導されたイミプラミンが抗うつ作用を持つことが報告され, 後にこの作用はモノアミン再取り込み阻害作用によることが示された。これ以後, モノアミン再取り込み阻害作用を持つ三環系, 四環系抗うつ薬が多数開発され, 更にその延

長線上にセロトニンの再取り込みを選択的に阻害する選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)が開発され、国内でも臨床応用され10年を経過した。SSRIやSNRIは抗うつ効果は三環系抗うつ薬とほぼ同等であるが、口渇、便秘(抗コリン作用)、立眩み(アドレナリン $\alpha_1$ 遮断作用)、眠気(ヒスタミン $H_1$ 遮断作用)などの副作用が殆どないので、現在ではファーストラインとして繁用されている。また、2009年9月にはモノアミン再取り込み阻害作用を持たない、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)というカテゴリーに属するミルタザピンが上市された。尚、ミルタザピンは四環系抗うつ薬ミアンセリンから誘導した化合物であるがミアンセリンとは作用機序が異なる<sup>6)</sup>。ミルタザピンの作用機序は三環系抗うつ薬、SSRI、SNRIとは異なるが最終的にノルアドレナリンとセロトニンの遊離を促進するという点ではうつ病のモノアミン仮説からは脱却していない。

現在、これらの抗うつ薬はノルアドレナリン神経系やセロトニン神経系を活性化することが抗うつ効果発現の端緒となるが、その結果脳内ではドパミン神経の活性化<sup>7)</sup>や神経新生<sup>8, 9)</sup>など複雑に作用し最終的にうつ病に効果を発揮すると考えられている。また、うつ病も単にモノアミン神経機能の低下だけではなく、視床下部-下垂体-副腎系(HPA軸)の機能亢進<sup>10)</sup>やそれによる海馬歯状回などの神経新生の抑制<sup>11)</sup>や前頭前野機能の低下<sup>12)</sup>など種々の機能の変化が関わっていることが解ってきた。本稿ではうつ病の病態生理とそれに対するSSRIおよびNaSSAの抗うつ効果発現機序について総括し考察する。

### (1) うつ病の病態生理

うつ病は何らかの原因でセロトニン神経系やノルアドレナリン神経系の神経伝達機構が正常に機能していない状態であると考えられている<sup>1)</sup>。事実うつ病患者の脳脊髄液中のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)含量の低下からセロトニン神経活動の低下が報告<sup>13)</sup>

<sup>14)</sup>され、三環系抗うつ薬やSSRI、SNRIなどのモノアミン再取り込み阻害薬が効果を示す理由として、本現象は理解された。また、うつ病患者やその自殺者死後脳においてセロトニン $2A(5-HT_{2A})$ 受容体の増加<sup>15)</sup>が指摘され、これもセロトニン神経活動低下による代償作用であろうと解釈された。しかし、ラットにHPA軸遊離ホルモンであるACTHやコルチコステロンを反復投与すると前頭葉皮質で $5-HT_{2A}$ 受容体 mRNAの発現量や受容体結合量の増加が認められる<sup>16)</sup>ことから、グルココルチコイドが直接 $5-HT_{2A}$ 受容体発現に関与していることも考えられる。

一方、1997年にうつ病患者の脳機能画像研究において前頭前野の機能低下や容積低下がDrevetsら<sup>12)</sup>により報告され、うつ病では脳の器質の変化を生じていることが示された。うつ病はストレスによりあるいはストレスの制御がうまくできないことにより、発症すると経験的に考えられてきた。そこで、ラットにおいて前頭葉機能を低下させるとストレスによりセロトニン遊離の増加が持続することが見出され<sup>17)</sup>、この現象が次のように解釈された。即ち、前頭葉と縫線核の間でフィードバックループがあり、ストレスにより縫線核のセロトニン神経が活性化されると、前頭葉でセロトニンが放出され、前頭葉を活性化し縫線核を抑制し定常状態へ回復させる。前頭葉でのセロトニン遊離の増加はストレスを抑制するためと考えられている。しかし、前頭葉機能が低下すると縫線核のセロトニン神経を抑制することができず持続的なセロトニン遊離となる<sup>18)</sup>。即ち、ストレスを抑制できない状態が続く。それ故、脳内のセロトニンが少ない場合、前頭葉機能の活性化が弱くストレスを抑え難いと考えられる。また、同時期に動物で海馬歯状回において神経幹細胞から成熟した神経細胞へと分化する神経新生が報告<sup>8, 9)</sup>され、それまで神経細胞は増殖しないと考えられていたが、増殖することが認められた。この神経新生はストレスにより抑制されることが示され、その抑制物質はストレスにより副腎皮質から放出されるコルチコステロン(コルチゾール)であることも報告された<sup>11)</sup>。従来より、うつ病

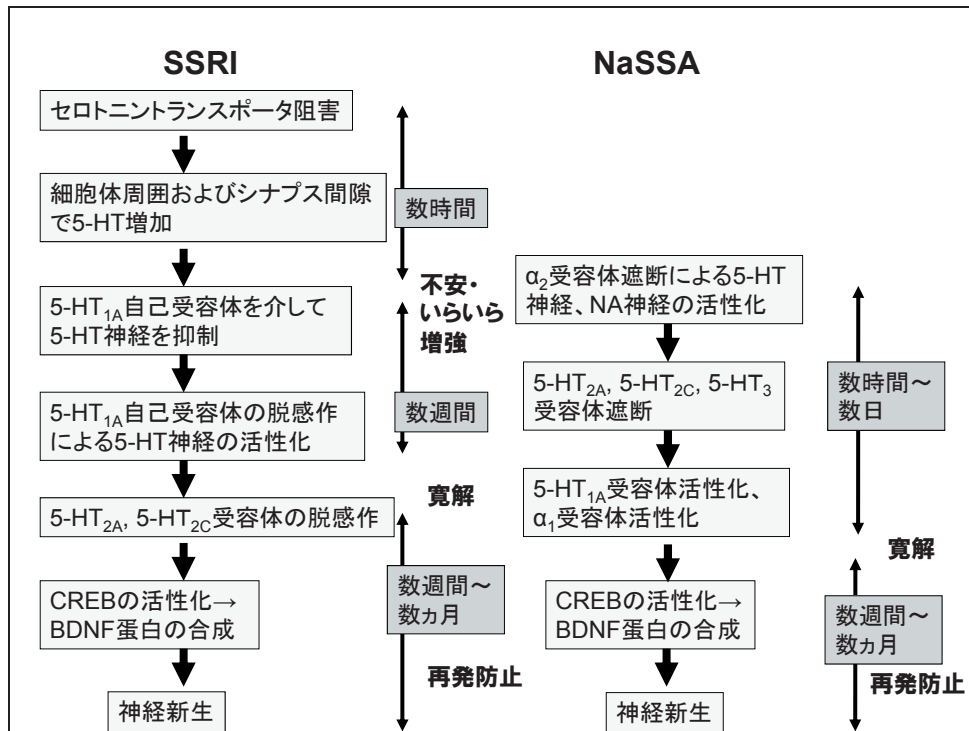


図1. SSRI と NaSSA のセロトニン神経活性化から神経新生へのステップの違いとその時間経過

では HPA 軸が活性化し血中コルチゾールが高いことが知られていたが、これは全てのうつ病で認められるわけではないので、一時はそれ程重要な現象ではないと考えられたこともあった。事実、過眠、鉛様麻痺、朝は症状が良く夕方悪化するというタイプの非定型うつ病では血中コルチゾールは健常者と変わらないかむしろ低下していることが知られており、抗うつ薬の反応も悪い<sup>10)</sup>。

(2)抗うつ薬の作用

① SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

A. セロトニン神経活性化作用：SSRIは服薬して脳に達すれば直ぐにセロトニントランスポータに結合してセロトニン再取り込みを阻害し、シナプス間隙のセロトニン量を増加させるが、直ぐには抗うつ効果を発揮しない。セロトニン量の増加をラットを用いマイクロダイアリスで測定すると、SSRIであるフルボキサミンは単回投与ではセロトニン神経細胞体のある縫線核で顕著に増加させるが、前頭皮質での増加量は少ない<sup>19)</sup>。一方、反復投与後には縫線核よりも前頭皮質での

セロトニン遊離の増加が著しくなる<sup>20)</sup>。同様の結果はフルボキサミンに限らず他の SSRI でも認められている。この現象はマイクロダイアリスと電気生理学的実験の組み合わせにより、次のように理解された<sup>21)</sup>。セロトニン神経は起始部である縫線核から前頭葉をはじめとして海馬や扁桃体など種々の脳部位に投射すると共に、縫線核にある自身の神経細胞体へもフィードバックとして投射している。SSRIの投与により、セロトニン神経の投射先のシナプス間隙ではセロトニン再取り込みが阻害され、セロトニン遊離が増加する。セロトニン神経の細胞体上にはセロトニン神経活動をモニターしている5-HT<sub>1A</sub>自己受容体が存在し、この5-HT<sub>1A</sub>自己受容体にセロトニンが作用することにより、自身のセロトニン神経の活動は抑制される。それ故、フルボキサミンの単回投与では前頭皮質でのセロトニン遊離が著しく増加しなかったと考えられる。フルボキサミンを反復投与するとこの5-HT<sub>1A</sub>自己受容体が継続的に刺激され脱感作を生じる。その結果5-HT<sub>1A</sub>自己受

容体はもはやセロトニン神経を抑制しないことから、投射先のシナプス終末からセロトニンが遊離されるようになる。ここまでに2～3週間程度を要し、SSRIの効果発現が開始される(図1.)。

**B. セロトニン神経活性化初期の作用：**SSRIでは服薬開始初期には不安、激越、衝動的になるなどの症状を主とした Activation syndrome がみられることがあり、この様な症状から自殺念慮や自殺行動が増加したり、攻撃行動が生じるといわれている<sup>22)</sup>。自殺行動発現率の経過を服薬後約90日間追跡した結果では、服薬開始後9日目までが自殺行動が認められる頻度が最も高く、後減少していくと報告されている<sup>23)</sup>。これは服薬によりシナプス間隙でセロトニンが一過性に増え前頭皮質や扁桃体などの5-HT<sub>2A</sub>や5-HT<sub>2C</sub>受容体に作用し不安や激越などの症状を惹起することによるものと考えられる。動物で5-HT<sub>2C</sub>受容体を刺激すると不安症状を惹起し、その拮抗薬が不安を抑えることから5-HT<sub>2C</sub>受容体の役割が注目されている<sup>24)</sup>。

### C. セロトニン神経活性化後の長期的作用

**a) 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>受容体の脱感作：**SSRIであるパロキセチンやフルボキサミンをラットに長期間反復投与すると5-HT<sub>2A</sub>や5-HT<sub>2C</sub>受容体が脱感作され5-HT<sub>2A/2C</sub>作動薬 mCPP(1-(m-chlorophenyl)piperazine)投与によるコルチコステロンの遊離や不安様行動を抑制することが報告されている<sup>25,26)</sup>。

この事からSSRIは5-HT<sub>2C</sub>や5-HT<sub>2A</sub>受容体を脱感作させ不安を抑制し、不安により遊離されるコルチコステロンを抑える結果、不安によるうつ病への悪循環を断ち切る可能性が考えられる。

**b) 神経新生：**Malbergらの報告<sup>8)</sup>以来SSRIだけでなく殆どの抗うつ薬および抗うつ療法としての電気痙攣療法の反復処置により、動物の脳で神経新生の促進が認められている<sup>9)</sup>。この神経新生は海馬や脳室下帯(subventricular zone)で神経幹細胞から神経

細胞に分化する現象であり<sup>27)</sup>、ラットに慢性的なストレスを与えると細胞増殖が抑制され、これに対しSSRIであるフルオキサチンを4週間投与すると海馬の歯状回や脳室下帯で神経新生が起こっていることが報告されている<sup>27, 28)</sup>。また、前頭前野でも細胞増殖が認められるが、ここではグリア細胞の増殖が起きると報告されている<sup>28)</sup>。うつ病では前頭前野が小さくなっており、これはグリア細胞の減少であることが認められている<sup>29)</sup>ことから、SSRIによる前頭前野のグリア細胞の増殖は理に適っている。

**c) 神経新生促進因子：**神経新生を促進する因子はIGF-1, EGF, FGF-2, VEGF, BDNFなど種々報告されている<sup>30)</sup>が、BDNF(脳由来神経栄養因子)に関する報告が最も多い。BDNFはセロトニンおよびノルアドレナリン受容体の下流におけるCREB(CyclicAMP Response Element Binding protein)を活性化して産生される<sup>31)</sup>。BDNFは受容体であるTrkB(Tropomyosin-related kinase B)に結合し、ERK(Extracellular signal-regulated kinase)やAkt(protein kinase A)の活性化を介しCREBを活性化(脱抑制)させ、更にBDNFを産生したり、BCL-2を産生してアポトーシスを抑制する作用などを示す。前者は神経新生などに関しポジティブフィードバック的に働き、後者は神経の生存を促進するように働く<sup>32)</sup>。

**d) BDNF mRNA または蛋白の変化：**大うつ病性障害では血中BDNF値が健常者に比べ低く<sup>31, 37, 38, 39)</sup>、ストレスがBDNF産生に影響することは多数報告されている(しかし、必ずしもBDNF産生低下<sup>34, 35)</sup>ではなくストレスの種類や条件、脳部位により異なっている<sup>36, 37)</sup>。一方、自殺を企図したうつ病患者は企図しないうつ病患者と比べ血中BDNF値が低いことも報告されている<sup>38)</sup>。これに対し、抗うつ薬を3～4週間反復投与すると動物では海馬や前頭葉でBDNF mRNA またはBDNF蛋白の増加が認められ



ており<sup>39, 40)</sup>, ヒトではうつ病の寛解とともに血中 BDNF 値が上昇する<sup>33, 41)</sup>. 特に, 大うつ病性患者に対するミルナシブラン (SNRI) とパロキセチン (SSRI) による治療では8週間の服用で両薬剤に反応した患者は反応しない患者に比べ有意に血中 BDNF 値が高かった<sup>41)</sup>. この結果が普遍化されるとすれば, 抗うつ薬の治療反応性のチェックに血中 BDNF 値の測定が使える可能性があり, うつ病の治療に客観的指標を導入できるようになるかもしれない<sup>42)</sup>.

e) **BDNF 産生に係わるセロトニン受容体サブタイプ**: BDNF は今まで述べてきたように CREB を活性化し産生されることは異存無い様であるが, SSRI の投与後 BDNF の産生に寄与するセロトニン受容体サブタイプについては明確な報告はない様に思われる. Santarelli ら<sup>43)</sup>は初期の報告で5-HT<sub>1A</sub>受容体ノックアウトマウスにおいてはフルオキセチン投与による抗うつ作用と神経新生作用が認められないことを報告している. また, Mayorga ら<sup>44)</sup>は尾懸垂試験で同様のノックアウトマウスでは SSRI による不動時間短縮作用が示されなかったことを報告しており, SSRI の効果と5-HT<sub>1A</sub>受容体の関与が示唆されている. しかし, 5-HT<sub>1A</sub>受容体はセロトニン神経細胞体上の自己受容体と後シナプス膜上の受容体からなり, SSRI の効果には自己受容体の脱感作によるセロトニン神経の活性化が関与している. それ故, 5-HT<sub>1A</sub>受容体ノックアウトマウスでは既にセロトニン神経は活性化されている状態 (セロトニン神経が活性化されても, 神経細胞体上の5-HT<sub>1A</sub>自己受容体を刺激できないのでセロトニン神経は抑制されない) になっており, 更にセロトニン神経が活性化されても意味をなさない可能性も考えられる. しかし, 5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬を用い, 神経後シナプス膜上の5-HT<sub>1A</sub>受容体を活性化した場合でも神経新生が認められ, 5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬で本作用がブロック

されることが Jacobs<sup>45)</sup>, Malberg<sup>46)</sup>, Santarelli ら<sup>43)</sup>によって報告されていることから, SSRI の神経新生(と抗うつ作用)はシナプス後膜上の5-HT<sub>1A</sub>受容体を介していることが示唆される. また, 海馬の CA<sub>1</sub>, CA<sub>3</sub>, 歯状回には高密度に5-HT<sub>1A</sub>受容体が発現している<sup>47)</sup>. 興味深いことに慢性ストレスを与えたラットにクルクミンを投与すると海馬の神経新生が回復するとともに5-HT<sub>1A</sub> mRNA および BDNF 蛋白の減少を回復させたと報告<sup>48)</sup>され, 5-HT<sub>1A</sub>受容体と BDNF 産生増加および神経新生は相互に関係していると思われる. また, Lucas ら<sup>49)</sup>は5-HT<sub>4</sub>作動薬が3日間という短い投与でラットにおいて抗うつ様効果を発現するとともに同時期に海馬で神経新生を促進することから, on set の速い抗うつ薬となる可能性を報告している. この事から5-HT<sub>4</sub>受容体が神経新生に直接関与していると思われたが, 実際は5-HT<sub>4</sub>受容体を介してセロトニン神経を活性化して5-HT<sub>1A</sub>受容体に働き神経新生を促進していると結論している. 一方, うつ病患者の中に5-HT<sub>1A</sub>受容体および BDNF の遺伝子多型である5-HT<sub>1A</sub>C1019G および BDNF G196A を持つ個体があり, 抗うつ薬に対する反応性およびうつ病へのリスクを遺伝子多型を持たないうつ病患者と比較すると5-HT<sub>1A</sub> GG と BDNF GA および AA タイプの変異を同時に持つ患者ではうつ病へのリスクが高く, またフルボキサミンやフルオキセチンなどの抗うつ薬治療に抵抗すると報告されている<sup>50)</sup>. 即ち, 5-HT<sub>1A</sub> 遺伝子のプロモータの C1019G 多型は5-HT<sub>1A</sub> 受容体の蛋白発現量や親和性の低下を招き<sup>51)</sup>, BDNF val66met の多型は BDNF 分泌の低下<sup>52)</sup>を招いていることから, 5-HT<sub>1A</sub> 受容体機能と BDNF 分泌の低下は相互にうつ病に対する SSRI の反応性低下やうつ病へのなり易さに関係しているといえる.

一方, 5-HT<sub>2A</sub> および5-HT<sub>2C</sub> 受容体は

BDNF 産生に対し抑制的に働くことが示され、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>受容体作動薬では海馬でBDNF mRNAの低下が認められ、5-HT<sub>2A</sub>拮抗薬でこれがブロックされることが報告されている<sup>53)</sup>。また、ストレスでBDNF産生が低下するが、ストレスによるBDNF mRNA低下を5-HT<sub>2A</sub>拮抗薬MDL100,907でブロックできるが5-HT<sub>2C</sub>受容体拮抗薬ではブロックされないという<sup>54)</sup>。即ち、ストレスを消去するためセロトニン神経が活性化され5-HT<sub>2A</sub>受容体を介し、BDNF産生を抑制していると考えられる。また、5-HT<sub>2A</sub>受容体を活性化することによりコルチコステロンの遊離を促進<sup>25)</sup>することから、コルチコステロンによるBDNF産生抑制作用も同時に存在すると考えられる。

#### f) BDNF と $\sigma$ 受容体の関係 :

抗うつ薬の中には $\sigma$ -1受容体に高い親和性を持つフルボキサミンやセルトラリン、中程度の親和性を持つフルオキサチン、シタロプラム、イミプラミンなどがあり、 $\sigma$ -1受容体作動作用と抗うつ作用の関係が論じられている<sup>55)</sup>。 $\sigma$ -1受容体は細胞内の小胞体上に存在し、IP<sub>3</sub>受容体と直接連絡し、細胞内へのCa<sup>2+</sup>の動員に関与している。リガンド( $\sigma$ -1受容体作動薬)が $\sigma$ -1受容体に結合すると小胞体膜から細胞膜へ受容体がtranslocateし、更に細胞内Ca<sup>2+</sup>を増加し、NMDA受容体の活性化や神経興奮を引き起こすという<sup>56)</sup>。これらの作用の結果生理学的には神経保護作用、神経の可塑性や神経分化などを示している<sup>57, 58, 59)</sup>。また、HayashiとSu<sup>60)</sup>は $\sigma$ -1受容体が小胞体とミトコンドリアの情報伝達においてCa<sup>2+</sup>感受性・リガンド作動性受容体シャペロンとして働いていることを示した。一方、2008年3月 $\sigma$ -1受容体作動薬であるSA4503は「うつ病」および「脳梗塞に伴う機能障害の改善薬」として欧州で臨床試験が開始されたというニュースが報じられた\*)。動物実験ではSA4503は単回投与ではBDNF産生に影響し

ないが、2~4週の反復投与で海馬のBDNF蛋白発現を増加することが示され、これが抗うつ作用を示すメカニズムの一つになるのではないかと想定されている<sup>61)</sup>。一方、 $\sigma$ -1受容体に結合能を持つフルボキサミンとイミプラミンの慢性投与ではBDNFのグルタミン酸遊離作用を増強し、BDNFによる興奮性神経伝達を促進することが示された<sup>62)</sup>。これら抗うつ薬の作用は $\sigma$ -1受容体を活性化して、BDNFによる細胞内シグナルのPLC- $\gamma$ /IP<sub>3</sub>/Ca<sup>2+</sup>流入経路を増強する結果であると結論している。また、Nishimuraら<sup>63)</sup>はPC12細胞のNGFによる神経突起の発芽に対してフルボキサミンは用量依存的に低用量から発芽促進作用を示し、 $\sigma$ -1受容体結合能を持たないパロキセチンでは発芽促進作用を示さないことを報告している。更に、フルボキサミンと同様に $\sigma$ -1受容体結合能を持つセルトラリンは発芽促進作用を示さないだけでなく、高用量では発芽を抑制することから、セルトラリンは $\sigma$ -1受容体拮抗作用を持っているのではないかと考えられている。この様に $\sigma$ -1受容体作動作用を持つ化合物はBDNFの産生やその作用を増強し、神経保護作用・神経分化作用あるいは神経の可塑性などを通して抗うつ作用を示すと考えられている。

#### ② NaSSA(ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬)

NaSSAに属する抗うつ薬は現在ミルタザピンのみである。ミルタザピンはアドレナリン $\alpha_2$ 受容体(pKi 8.0)、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>(pKi 8.2)、5-HT<sub>2C</sub>(pKi 7.9)、5-HT<sub>3</sub>(pKi 8.1)受容体およびヒスタミンH<sub>1</sub>(pKi 9.3)受容体拮抗作用を持ち(表1.)、アドレナリン $\alpha_2$ 自己受容体を拮抗する結果ノルアドレナリン神経からのノルアドレナリンの遊離を、またセロトニン神経終末上にある $\alpha_2$ ヘテロ受容体を拮抗しセロトニンの遊

\* [http://www.m-sci.com/news/071211-Press% 20 release-Jap.pdf](http://www.m-sci.com/news/071211-Press%20release-Jap.pdf)

表1 ミルタザピンの各種受容体への親和性<sup>66)</sup>

受容体	親和性 (pA <sub>2</sub> または pK <sub>i</sub> )
α <sub>2</sub> -adrenergic autoreceptor	7.7
α <sub>2</sub> -adrenergic heteroreceptor	8.0
α <sub>1</sub> -adrenoceptor	6.5
Serotonin 5-HT <sub>1A</sub>	5.3
Serotonin 5-HT <sub>1B</sub>	4.9
Serotonin 5-HT <sub>1D</sub>	5.3
Serotonin 5-HT <sub>2A</sub>	8.2
Serotonin 5-HT <sub>2B</sub>	6.7
Serotonin 5-HT <sub>2C</sub>	7.9
Serotonin 5-HT <sub>3</sub>	8.1
Histamine H <sub>1</sub>	9.3
Muscarinic	6.2
Dopamine D <sub>1</sub>	5.8
Dopamine D <sub>2</sub>	5.6

離を促進する薬剤である。これだけだと SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) とほぼ同じ作用であるが、セロトニン系においては5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>受容体を拮抗するため5-HT<sub>1A</sub>受容体に主に作用することになる。ミルタザピンのアドレナリンα<sub>1</sub>受容体拮抗作用の pK<sub>i</sub> 値は6.5であり、α<sub>2</sub>受容体拮抗作用の約1/30の強さである。そのため5-HT<sub>1A</sub>受容体刺激作用にアドレナリンα<sub>1</sub>作用とβ作用も加わり、抗うつ効果を発現していると考えられる<sup>64, 65)</sup>。

**A. アドレナリンα<sub>1</sub>受容体の関与:** アドレナリンα<sub>1</sub>受容体はストレスと関連する視床下部室傍核、扁桃体中心核および分界条床核に多く存在し、これらを活性化する結果、ストレス反応や行動を抑制する<sup>66)</sup>。また、分界条床核のα<sub>1</sub>受容体刺激は HPA 軸やストレス反応を抑制することが認められている<sup>67)</sup>。更にα<sub>2</sub>拮抗薬 dexefaroxan はノルアドレナリンのシナプス前自己受容体を遮断することによりノルアドレナリンの遊離を促進し、シナプス後膜上のα<sub>1</sub>受容体を刺激する結果、海馬で神経新生を促進することが報告<sup>69)</sup>されている。また、dexefaroxan の長期投与ではアポトーシスを抑制して、新生神経の生存を促進することも認めている<sup>68)</sup>。

**B. アドレナリンβ受容体の関与:** β受容体の関与に関しては、古くは三環系抗うつ薬の慢性投与でβ受容体の脱感作が認められている<sup>69, 70)</sup>。一方、β遮断薬 propranolol の低用量が扁桃体の自発活動を抑制すること<sup>71)</sup>や恐怖条件付け動物では扁桃体基底外側部においてβ<sub>1</sub>受容体の発現が増加し、恐怖条件付け前にβ<sub>1</sub>拮抗薬 metoprolol を投与しておく不安様行動が著しく減弱する<sup>72)</sup>ことが報告されており、β刺激作用は不安を増強するように思われる。しかし、ミルタザピンを2週間投与すると、非逃避ストレス負荷による学習性無力状態を改善するが、β遮断薬の投与でこれが拮抗されたことから、ミルタザピンの効果は一部β受容体を介して発現しているとしている<sup>73)</sup>。

**C. セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体の関与:** ミルタザピンは5-HT<sub>2A/2C</sub>受容体および5-HT<sub>3</sub>受容体を拮抗するので、セロトニン受容体の中では5-HT<sub>1A</sub>受容体を選択的に刺激し抗うつ作用を発揮していると考えられる。5-HT<sub>1A</sub>受容体については SSRI の作用の項で述べたように、5-HT<sub>1A</sub>受容体ノックアウトマウスでフルオキセチンの抗うつ作用と神経新生作用が認められない<sup>43)</sup>ことや尾懸垂試験において SSRI の不動時間短縮作用が消失する<sup>44)</sup>および5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬が抗うつ作用および神経新生を発現し、これが5-HT<sub>1A</sub>拮抗薬によりブロックされる<sup>43, 45, 46)</sup>ことより、結果的に5-HT<sub>1A</sub>受容体活性化が抗うつ作用に関与していると考えられる。事実、ミルタザピンの非逃避ストレス負荷による学習性無力状態の改善作用が5-HT<sub>1A</sub>拮抗薬によりブロックされることが報告され、ミルタザピンの抗うつ作用には5-HT<sub>1A</sub>受容体が関与していることが示されている<sup>73)</sup>。ミルタザピンを2週間ラットに反復投与すると BDNF mRNA の産生増加が海馬(26.5%)および大脳皮質(41.5%)で認められた<sup>74)</sup>。また、ラット conditioned fear stress モデルにおけるミルタザピンの抗不安様作用が5-HT<sub>1A</sub>拮抗薬 WAY-100635やアド

レナリン  $\alpha_1$  拮抗薬 prazosin により消失することが報告されている<sup>74)</sup>。これは、ミルタザピンが最終的に5-HT<sub>1A</sub>受容体およびアドレナリン  $\alpha_1$  受容体を介して作用している可能性を示唆する<sup>65)</sup>。

#### D. ミルタザピンの抗うつ作用発現時間：

SSRIは作用発現に2~4週間を要することが一般的に経験されている。ミルタザピンとSSRIあるいはSNRIとの無作為化二重盲検試験は数報報告されており、いずれもミルタザピンの作用発現時間の速さについて言及している。即ち、275名のうつ病性障害の患者を用いた6週間の無作為化二重盲検試験で、ミルタザピンとパロキセチンの比較では最終的な効果および脱落率はほぼ同じであるが、ハミルトンうつ病評価スコア(HAM-D)の減少は投与開始1週目(23.2%対8.9%,  $p=0.002$ )および4週目(58.3%対44.5%,  $p=0.04$ )ではミルタザピンが有意に大きく、作用の発現が速いことが報告されている<sup>76)</sup>。パロキセチンとの比較は更に2報あり、1報は投与開始1週目のミルタザピンの効果が有意に優れており、特にHam-D Factor I(不安/身体化)およびFactor VI(睡眠障害)の改善が良い<sup>77)</sup>こと、もう1報は投与開始2週目でミルタザピン投与群の72.7%の患者が改善し(パロキセチン群は64.9%の改善)、早期に改善した患者はその後の反応率および寛解率も良いこと<sup>78)</sup>が報告されている。ミルタザピンの口腔内崩壊錠とセルトラリンあるいはVenlafaxine XRとの比較が1報づつあり、どちらも投与開始2週間以内ではミルタザピンの効果が優れていることが報告されている<sup>79, 80)</sup>。安全性においてはミルタザピン群ではセルトラリンでみられる下痢、悪心、不眠および欲動の低下が少なく、食欲増進および体重増加が多かった<sup>79)</sup>。Venlafaxine XRとの比較ではミルタザピンの寛解率は投与開始29日目までは高く、15日目でVenlafaxine XRと有意差を認めている<sup>78)</sup>。この抗うつ作用の発現の速さについて、ミルタザピンとパロキセチンのセロトニン神経活

性をラットで電気生理学的に観察した報告がある<sup>81)</sup>。Bessonら<sup>81)</sup>によるとパロキセチンでは縫線核のセロトニン神経の発火が投与2日目で70%抑制され、投与前のレベルに回復するには21日間のパロキセチンの反復投与を必要とする。一方、ミルタザピンは投与2日目で縫線核のセロトニン神経の発火を有意ではないものの19%増加させ、21日間の反復投与でセロトニン神経の発火が60%増加すると報告されている。また、我々の実験ではミルタザピンの急性投与(脳摘出24時間前と4時間前の2回投与)で海馬および前頭葉のBDNF量が有意に増加することを認めている<sup>82)</sup>。

この様に抗うつ作用発現時間におけるSSRIとミルタザピンの違いは第一にセロトニン神経活性化までの時間であり、第二にSSRIではセロトニン神経が活性化された後5-HT<sub>2A</sub>や5-HT<sub>2C</sub>受容体が脱感作されるがミルタザピンは直接これら2つのセロトニン受容体を拮抗するので脱感作の時間を必要としない点にあると考えられる(図1)。更にSSRIであるパロキセチンは投与初期にセロトニン神経細胞上の5-HT<sub>1A</sub>自己受容体を刺激する結果セロトニン神経活動の抑制が認められており、うつ病はセロトニン神経活動が低下している状態である<sup>13, 14)</sup>ということから、パロキセチンなどのSSRIの投与開始時にはうつ病を悪化している可能性が考えられる。次いで継続的なSSRI投与により5-HT<sub>1A</sub>自己受容体が脱感作し、セロトニン神経が活性化された後、5-HT<sub>2A</sub>や5-HT<sub>2C</sub>受容体が脱感作されるまでにこれら受容体を刺激し、不安やイライラなどを増強すると思われる。この現象が不安、激越、衝動性などの症状を示すActivation syndromeと関係すると考えられる。それに対し、ミルタザピンのActivation syndrome発現有無に関する報告は認めていないが、投与初期にセロトニン神経を抑制せずに活性化し、5-HT<sub>2A/2C</sub>受容体拮抗作用を持つミルタザピンはActivation syndromeを示す可能性は低いと考えられる。



## おわりに

SSRI は効果が従来の三環系抗うつ薬とほぼ同等で安全性が高いため、国内でも発売以来ファーストライン抗うつ薬として繁用されている。しかし、セロトニン神経が活性化されるまでに時間がかかり効果発現が遅いことおよび服薬初期に Activation syndrome, 若年者における自傷行為・自殺念慮の増加や攻撃行動の出現などの問題も出ており、使用にあたり注意喚起されている。NaSSA に分類されるミルタザピンは服薬数日でセロトニン神経を活性化すると共に、不安を惹起すると考えられる5-HT<sub>2A/2C</sub>受容体および悪心に関与する5-HT<sub>3</sub>受容体を遮断する作用など多彩な作用(マルチアクション)を持っている。この事から、従来の抗うつ薬と異なり効果発現は SSRI より早く Activation syndrome などを示さない抗うつ薬であり、効果および安全性の面で期待が大きい。

## 謝 辞

本稿を纏めるにあたり有益な助言を戴いた明治製薬医薬総合研究所・応用薬理研究所の今西泰一郎博士および角井信一博士に深謝致します。

## 参考文献

- 1) Schildkraut, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders; a review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry*, 122, 509-522 (1965)
- 2) Coppen, A.: The biochemistry of affective disorders. *Br. J Psychiatry*, 113, 1237-1264 (1967)
- 3) Freise, E.D.: Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N. Engl. J. Med.*, 251, 1006-1008 (1954)
- 4) Pare, C.M. and Sandler, M.: A clinical and biochemical study of a trial of iproniazid in the treatment of depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 22, 247-251 (1959)
- 5) Kuhn, R.: The treatment of depressive state with

- G22355 (imipramine hydrochloride). *Am. J. Psychiatry*, 115, 459-464 (1958)
- 6) de Boer, T.H., Maura, G., Raiteri, M., et al.: Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. *Neuropharmacology*, 27, 399-408 (1988)
- 7) Chertkow, Y., Weinreb, O., Youdim, M.B., et al.: Dopamine and serotonin metabolism in response to chronic administration of fluvoxamine and haloperidol combined treatment. *J. Neural. Transm.*, 114, 1443-1454 (2007)
- 8) Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., et al.: Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*, 20, 9104-9110 (2000)
- 9) Yoshimizu, T. and Chaki, S.: Increased cell proliferation in the adult mouse hippocampus following chronic administration of group II metabotropic glutamate receptor antagonist, MGS0039. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 315, 493-496 (2004)
- 10) Gold, P.W. and Chrousos, G.P.: Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol. Psychiatry*, 7, 254-275 (2002)
- 11) Holden, C.: Future brightening for depression treatments. *Science*, 302, 810-813 (2003)
- 12) Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R. Jr., et al.: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824-827 (1997)
- 13) Korf, J. and van Praag, H.M.: Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: A biochemical classification? *Psychopharmacologia*, 19, 148-152 (1971)
- 14) Gibbons, R.D. and Davis, J.M.: Consistent evidence for a biological subtype of depression characterized by low CSF monoamine levels. *Acta. Psychiatr. Scand.*, 74, 8-12 (1986)

- 15) Du, L., Faludi, G., Palkovits, M., et al.: Serotonergic genes and suicidality. *Crisis*, 22, 54-60 (2001)
- 16) 北村佳久, 四宮一昭, 五味田裕: 視床下部-下垂体-副腎皮質系過活動モデルを用いた治療抵抗性うつ病モデルの作製および薬効評価 *日薬理誌* 132, 239-333, 2008
- 17) Amat, J., Baratta, M.V., Paul, E., et al.: Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nat. Neurosci.*, 8, 365-371 (2005)
- 18) Robbins, T.W.: Controlling stress: how the brain protects itself from depression. *Nat. Neurosci.*, 8, 261-262 (2005)
- 19) Bel N and Artigas F: Fluvoxamine preferentially increases extracellular 5-hydroxytryptamine in the raphe nuclei: an in vivo microdialysis study. *Eur. J. Pharmacol.*, 229, 101-103 (1992)
- 20) Bel, N. and Artigas, F.: Chronic treatment with fluvoxamine increases extracellular serotonin in frontal cortex but not in raphe nuclei. *Synapse*, 15, 243-245 (1993)
- 21) Gartside, S.E., Umbers, V., Hajós, M., et al.: Interaction between a selective 5-HT1A receptor antagonist and an SSRI in vivo: effects on 5-HT cell firing and extracellular 5-HT. *Br. J. Pharmacol.*, 115, 1064-1070 (1995)
- 22) 樋口輝彦, 田島治, 張賢徳 他: うつ病治療の問題点を探る: 抗うつ薬の投与初期および終了期の適切なマネジメント-離陸と着陸の重要性- *JAMA(日本語版)*110-123, 2005
- 23) Jick, H., Kaye, J.A. and Jick, S.S.: Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 292, 338-343 (2004)
- 24) Harada, K, Yamaji, T. and Matsuoka, N.: Activation of the serotonin 5-HT2C receptor is involved in the enhanced anxiety in rats after single-prolonged stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 89, 11-16 (2008)
- 25) Yamauchi, M., Miyara, T., Matsushima, T., et al.: Desensitization of 5-HT2A receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Res.*, 1067, 164-169 (2006)
- 26) Yamauchi, M., Tatebayashi, T., Nagase, K., et al.: Chronic treatment with fluvoxamine desensitizes 5-HT2C receptor-mediated hypolocomotion in rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, 78, 683-689 (2004)
- 27) Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C. et al.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effect of antidepressants. *Science*, 301, 805-809 (2003)
- 28) Czeh, B., Muller-keuker, J.I.H., Rygula, R., et al: Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: Hemispheric Asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 32, 1490-1503 (2007)
- 29) Ongur, D., Drevets, W.C. and Price, J.L.: Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 13290-13295 (1998)
- 30) 福永浩司, 塩田倫史, 森岡基浩 他: 神経変性疾患における神経新生を目的とした創薬 *日薬理誌* 131, 341-346, 2008
- 31) Nibuya, M., Nesler, E.J. and Duman R.S.: Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein in rat hippocampus. *J. Neurosci.*, 16, 2365-2372 (1996)
- 32) Hashimoto, K., Shimizu, E. and Iyo, M.: Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res. Review*, 45, 104-114 (2004)
- 33) Piccinni, A.: *J. Affect. Disord.*, 105, 279-283 (2008)
- 34) Vidita, A., Terwilliger, R.M.Z. and Duman, R.S.: Role of 5-HT2A receptors in the stress-induced neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neuroscience Lett.*, 262, 1-4 (1999)

- 35) Kikusui, T, Ichikawa, S. and Mori, Y.: Maternal deprivation by early weaning increases corticosterone and decreases hippocampal BDNF and neurogenesis in mice. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 762-772 (2009)
- 36) Hammack, S.E., Cheung, J., Rhodes, K.M., et al.: Chronic stress increases pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST): Roles for PACAP in anxiety-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 833-843 (2009)
- 37) Nair, A., Vadodaria, K.C., Banerjee, S.B. et al.: Stressor-specific regulation of distinct brain-derived neurotrophic factor transcripts and cyclic AMP response element-binding protein expression in the postnatal and adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1504-1519 (2007)
- 38) Kim, Y-K., Lee, H.P., Won, S.D. et al.: Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 31, 78-85 (2007)
- 39) Balu, D.T., Hoshaw, B.A., Malberg, J.E. et al.: Differential regulation of central BDNF protein levels by antidepressant and non-antidepressant drug treatment. *Brain Res.*, 1211, 37-43 (2008)
- 40) Coppell, A.L., Pei, Q. and Zetterstrom, T.S.C.: Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology* 44, 903-910, (2003)
- 41) Yoshimura, R., Mitoma, M, Sugita A, et al. :Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients.*Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 31, 1034-1037 (2007)
- 42) Lee, H.Y. and Kim, Y.K.: Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology*, 57, 194-199 (2008)
- 43) Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., et al.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science.*, 301, 805-809 (2003)
- 44) Mayorga, A.J., Dalvi, A., Page, M.E., et al.: Antidepressant-like behavioral effects in 5-hydroxytryptamine(1A) and 5-hydroxytryptamine(1B) receptor mutant mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298, 1101-1107 (2001)
- 45) Jacobs, B.L., Praag, H. and Gage, F.H.: Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression.*Mol Psychiatry.*, 5, 262-269 (2000)
- 46) Malberg, J.E., Eisch, A.J., Nestler, E.J., et al. : Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci.*, 20, 9104-9110 (2000)
- 47) Chalmers, D.T. and Watson, S.J.: Comparative anatomical distribution of 5-HT<sub>1A</sub> receptor mRNA and 5-HT<sub>1A</sub> binding in rat brain—a combined in situ hybridisation/in vitro receptor autoradiographic study. *Brain Res.*, 561, 51-60 (1991)
- 48) Xu, Y., Ku, B., Cui, L., et al.: Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. *Brain Res.*, 1162, 9-18 (2007)
- 49) Lucas, G., Rymar, V.V., Du, J., et al.: Serotonin(4) (5-HT<sub>4</sub>) receptor agonists are putative antidepressants with a rapid onset of action. *Neuron.*, 55, 712-725 (2007)
- 50) Anttila, S., Huuhka, K., Huuhka, M., et al.: Interaction between 5-HT<sub>1A</sub> and BDNF genotypes increases the risk of treatment-resistant depression. *J. Neural. Transm.*, 114, 1065-1068 (2007)
- 51) Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Ogden, R.T., et al. : Altered serotonin 1A binding in major

- depression: a [carbonyl-C-11] WAY100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.*, 59, 106-113 (2006)
- 52) Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., et al.: The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112, 257-269 (2003)
- 53) Vaidya, V.A., Marek, G.J., Aghajanian, G.K. et al.: 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J. Neurosci.*, 17, 2785-95 (1997)
- 54) Vaidya, V.A., Terwilliger, R.M. and Duman, R.S.: Role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the stress-induced down-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci. Lett.*, 262, 1-4 (1999)
- 55) Narita, N., Hashimoto, K., Tomitaka, S., et al.: Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol.*, 307, 117-119 (1996)
- 56) Hayashi, T. and Su, T.: The sigma receptor: evolution of the concept in neuropsychopharmacology. *Curr. Neuropharmacol.*, 3, 267-280 (2005)
- 57) Thoenen, H.: Neurotrophins and neuronal plasticity. *Science*, 270, 593-598 (1995)
- 58) Bibel, M. and Barde, Y.A.: Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes Dev.*, 14, 2919-237 (2000)
- 59) Lu, B.: Pro-region of neurotrophins: role in synaptic modulation. *Neuron.*, 39, 735-738 (2003)
- 60) Hayashi, T. and Su, T.: Sigma-1 receptor chaperones at the ER-mitochondrion interface regulate Ca(2+) signaling and cell survival. *Cell.*, 131, 596-610 (2007)
- 61) Kikuchi-Utsumi, K. and Nakaki, T.: Chronic treatment with a selective ligand for the sigma-1 receptor chaperone, SA4503, up-regulates BDNF protein levels in the rat hippocampus. *Neurosci. Lett.*, 440, 19-22 (2008)
- 62) Yagasaki, Y., Numakawa, T., Kumamaru, E., et al.: Chronic antidepressants potentiate via sigma-1 receptors the brain-derived neurotrophic factor-induced signaling for glutamate release. *J. Biol. Chem.*, 281, 12941-12949 (2006)
- 63) Nishimura, T., Ishima, T., Iyo, M., et al.: Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth by fluvoxamine: role of sigma-1 receptors, IP<sub>3</sub> receptors and cellular signaling pathways. *PLoS ONE.*, 3, e2558 (2008)
- 64) Kakui, N., Yokoyama, F., Yamauchi, M., et al.: Anxiolytic-like profile of mirtazapine in rat conditioned fear stress model: Functional significance of 5-hydroxytryptamine 1A receptor and alpha1-adrenergic receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 92, 393-398 (2009)
- 65) Anttila, S.A.K. and Leinonen, E.V.J.: A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Review*, 7, 249-264 (2001)
- 66) Stone, E.A., Quartermain, D., Lin, Y., et al.: Central alpha1-adrenergic system in behavioral activity and depression. *Biochem. Pharmacol.*, 73, 1063-1075 (2007)
- 67) McElligott, Z.A. and Winder, D.G.: Alpha1-adrenergic receptor-induced heterosynaptic long-term depression in the bed nucleus of the stria terminalis is disrupted in mouse models of affective disorders. *Neuropsychopharmacology.*, 33, 2313-2323 (2008)
- 68) Rizk, P., Salazar, J., Raisman-Vozari, R., et al.: The alpha2-adrenoceptor antagonist dexefaroxan enhances hippocampal neurogenesis by increasing the survival and differentiation of new granule cells. *Neuropsychopharmacology.*, 31, 1146-1157 (2006)



- 69) Okada, F., Tokumitsu, Y. and Ui, M.: Desensitization of beta-adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase in cerebral cortex after in vivo treatment of rats with desipramine. *J. Neurochem.*, 47, 454-459 (1986)
- 70) Alhaider, A.A. and Mustafa, A.A.: Enhancement of imipramine-induced rat brain beta-adrenoreceptor desensitization by subacute co-administration of trazodone, zimelidine, quipazine or 5-hydroxytryptophan. *Psychopharmacology (Berl.)*, 103, 351-356 (1991)
- 71) Simson, P.E., Naylor, J.C., Gibson, B., et al.: Dose-sensitive excitation and inhibition of spontaneous amygdala activity by propranolol. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 69, 85-92 (2001)
- 72) Fu, A., Li, X. and Zhao, B.: Role of beta1-adrenoceptor in the basolateral amygdala of rats with anxiety-like behavior. *Brain Res.*, 1211, 85-92 (2008)
- 73) Rauggi, R., Cassanelli, A., Raone, A., et al.: Study of mirtazapine antidepressant effects in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 8, 369-379 (2005)
- 74) Kakui K., Yokoyama F., Yamauchi M. et al.: Anxiolytic-like profile of mirtazapine in rat conditioned fear stress model: Functional significance of 5-hydroxytryptamine 1A receptor and  $\alpha 1$ -adrenergic receptor. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 92, 393-398 (2009)
- 75) Rogósz, Z., Skuza, G. and Legutko, B.: Repeated treatment with mirtazapine induces brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats. *J. Physiol. Pharmacol.*, 56, 661-671 (2005)
- 76) Benkert, O., Szegedi, A. and Kohlen, R.: Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J. Clin. Psychiatry.*, 61, 656-663 (2000)
- 77) Schatzberg, A.F., Kremer, C., Rodrigues, H.E., et al.; Mirtazapine vs. Paroxetine Study Group.: Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.*, 10, 541-550 (2002)
- 78) Szegedi, A., Müller, M.J., Angheliescu, I., et al.: Early improvement under mirtazapine and paroxetine predicts later stable response and remission with high sensitivity in patients with major depression. *J. Clin. Psychiatry.*, 64, 413-420 (2003)
- 79) Behnke, K., Søgaard, J., Martin, S., et al.: Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23, 358-364 (2003)
- 80) Benkert, O., Szegedi, A., Philipp, M., et al.: Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 26, 75-78 (2006)
- 81) Besson, A., Haddjeri, N., Blier, P., et al.: Effects of the co-administration of mirtazapine and paroxetine on serotonergic neurotransmission in the rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 10, 177-188 (2000)
- 82) Hachisu, M., Uchiyama, K., Kitagawa, I., et al.: Effect of SSRI and NaSSA on the brain BDNF contents, and their antidepressant-like effects. *J. Pharmacol. Sci.*, 115, Suppl. 1, 197p (2011)

## How do antidepressants act on depression? Comparison of the mode of action between SSRI and NaSSA.

Mitsugu Hachisu

Department of Clinical Psychopharmacology  
School of pharmacy, Showa University

### **Abstract**

Six new antidepressants are clinically available in Japan at present (2011), i.e. fluvoxamine, paroxetine and sertraline as selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), milnacipran and duloxetine as serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, and miltazapine as noradrenergic specific serotonergic antidepressant (NaSSA). Every antidepressant acts on depression through releasing monoamine(s) in the brain. Miltazapine has a unique pharmacological profile among these antidepressants, and releases noradrenaline and serotonin by antagonizing  $\alpha_2$  noradrenergic receptor (details in the text). SSRIs or SNRIs usually take 2 to 4 weeks to exert their antidepressant activities, while NaSSA miltazapine reveals its efficacy within one week. This is explained by a difference in mode of action between monoamine reuptake inhibition of SSRI and SNRI, and receptor antagonistic action of NaSSA. It has been reported that the functions and volumes of the prefrontal cortex and hippocampus in depressed patients are decreased. On the other hand, neurogenesis has been noted in the hippocampus of animals in treatment with antidepressants or antidepressing therapies such as electro-convulsive therapy.

The long term treatment with an antidepressant after the remission prevents the relapse of depression, suggesting that the brain function of a depressed patient has been reinforced through neurogenesis with the antidepressant. In this paper, the time course of activation of neuronal system and the role of monoamine receptors are described with comparing the mode of action of SSRI and NaSSA.

Key Words : antidepressants, neurogenesis, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI), noradrenergic specific serotonergic antidepressant (NaSSA)

Received 1 March 2011; accepted 3 June 2011.