



シナプス深部への旅：気分障害治療薬5 種の作用機序を解き明かす

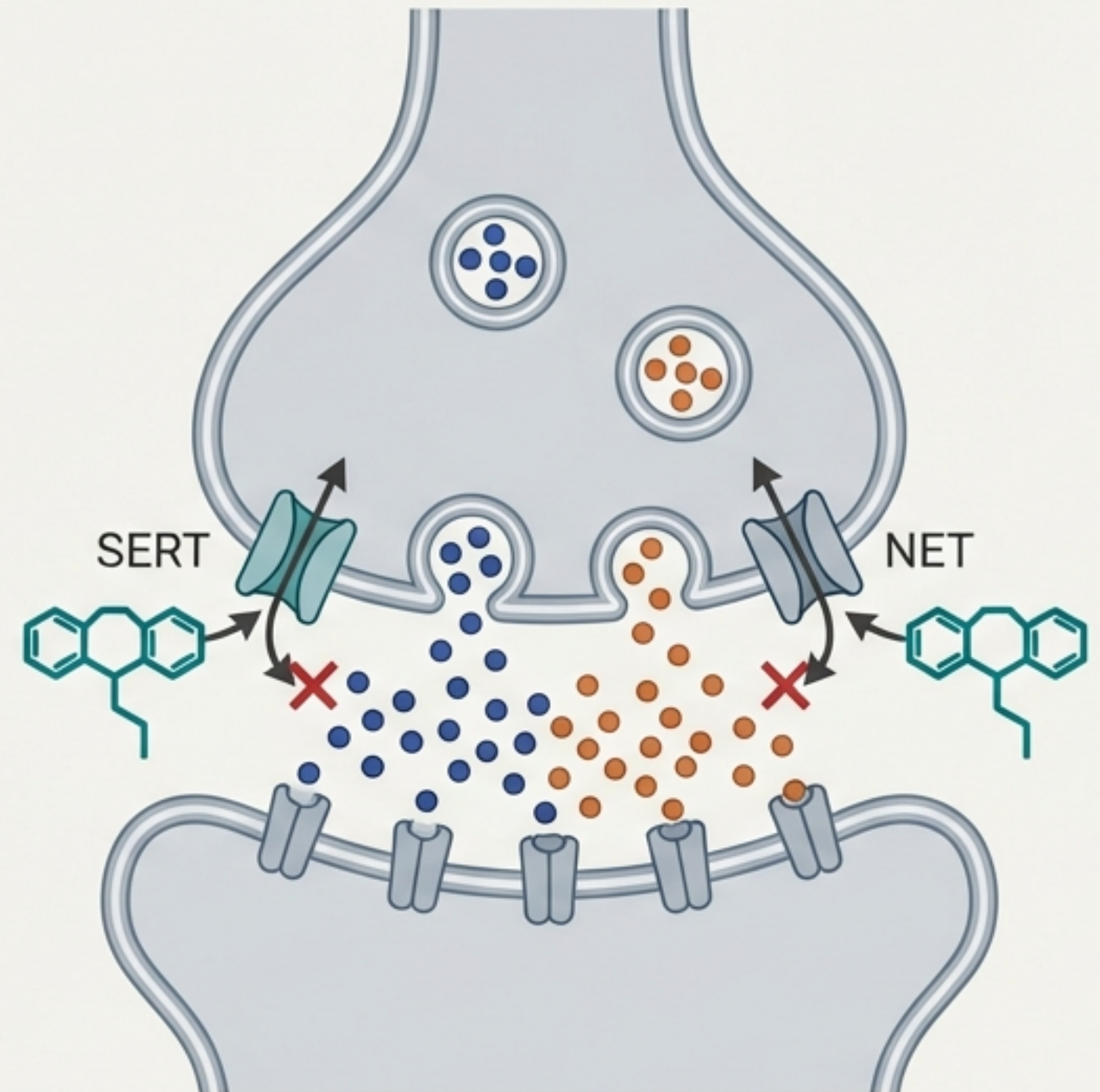
クロミプラミン、ミアンセリン、パロキセチン、炭酸リチウム、
ミルナシプランの薬理作用の核心

Case 1: クロミプラミン — 強力なモノアミン再取り込み阻害

分類: 三環系抗うつ薬 (Tricyclic Antidepressant - TCA)

主作用機序: セロトニン (5-HT) 及びノルアドレナリン (NE) の再取り込みを強力に阻害。シナプス間隙のモノアミン濃度を上昇させる。

特徴: TCAの中でも特にセロトニン再取り込み阻害作用が強い。この特性が、強迫性障害 (OCD) に対する高い有効性の根拠となる。

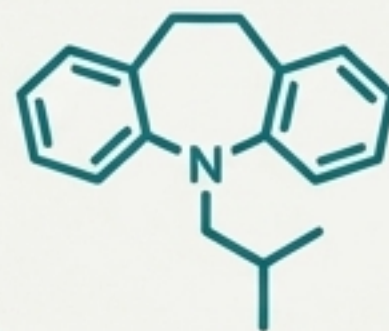


作用機序が副作用を規定する：クロミプラミンの多標的性

モノアミン再取込み阻害に加え、複数の受容体への拮抗作用が多様な副作用の原因となる。

ムスカリンM1受容体遮断
(抗コリン作用)

口渇、便秘、排尿困難、せん妄



ヒスタミンH1受容体遮断
(中枢神経抑制)

強い鎮静・傾眠

アドレナリン α 1受容体遮断
(血管拡張)

起立性低血圧



Na⁺チャネル遮断
(心筋活動電位抑制)

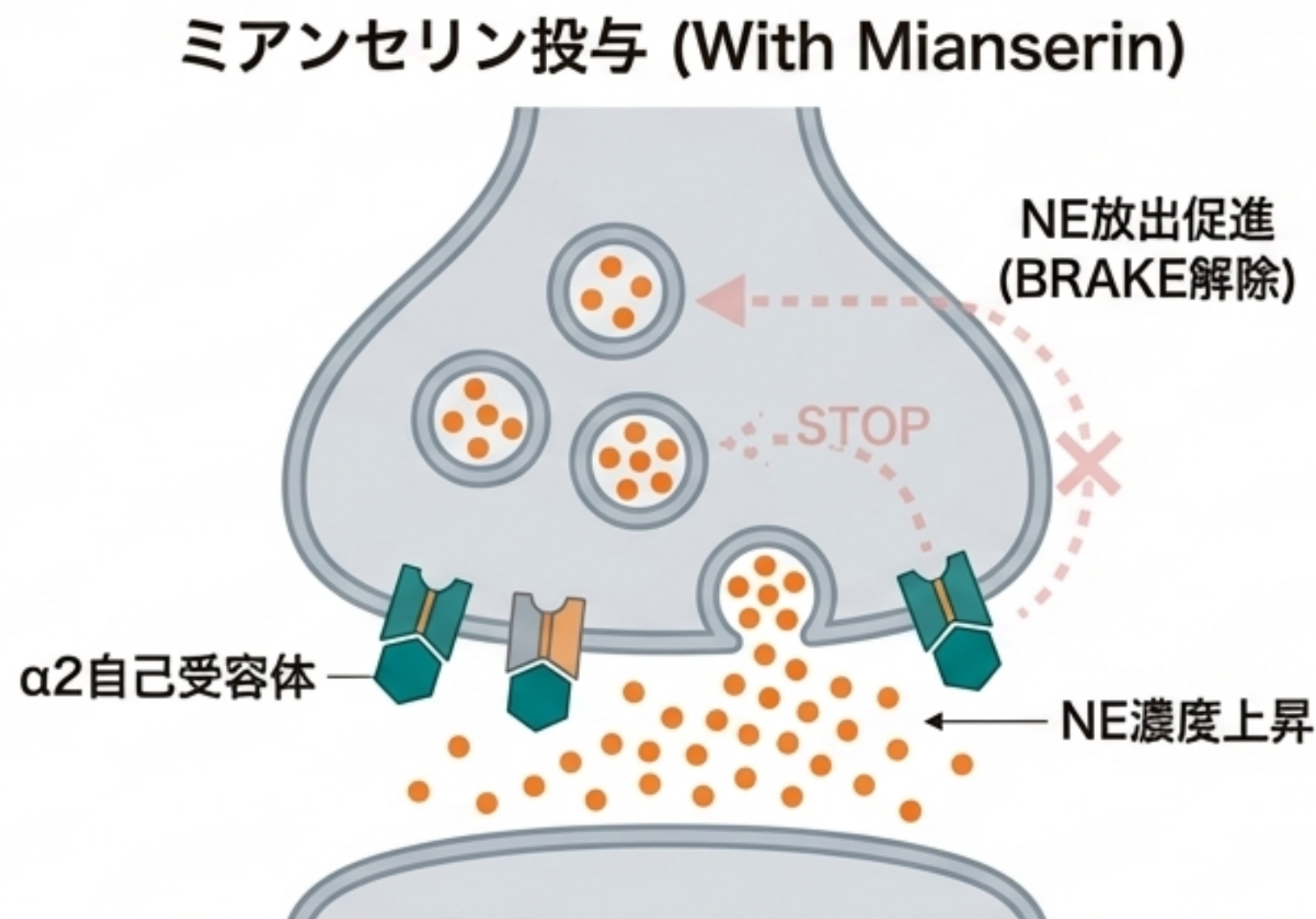
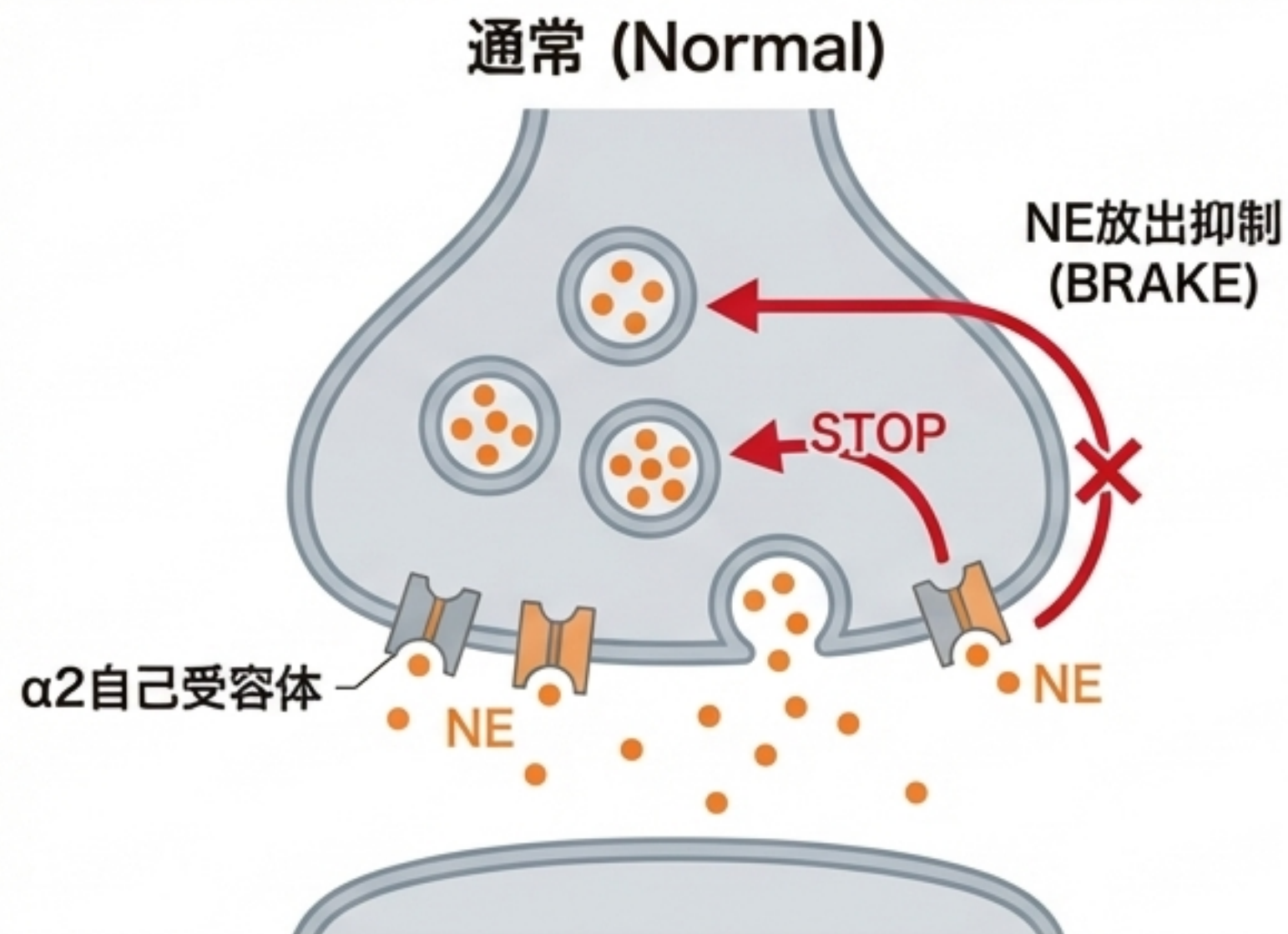
心毒性、致死性不整脈リスク

Case 2: ミアンセリン — 「ブレーキ解除」によるNE放出促進

分類：四環系抗うつ薬（Tetracyclic Antidepressant）

主作用機序：シナプス前 $\alpha 2$ 自己受容体を遮断する。

メカニズム解説： $\alpha 2$ 自己受容体は、NE放出を抑制する「ネガティブフィードバック」の役割を担う。ミアンセリンはこのブレーキを解除し、神経終末からのNE放出を継続的に促進させる。



ミアンセリンの臨床的特徴：鎮静作用と副作用プロファイル

主要な作用機序に加え、他の受容体への作用が臨床的特徴を決定づける。



強力なH1受容体遮断

強い鎮静・催眠作用。不眠を伴ううつ状態に有効な理由。



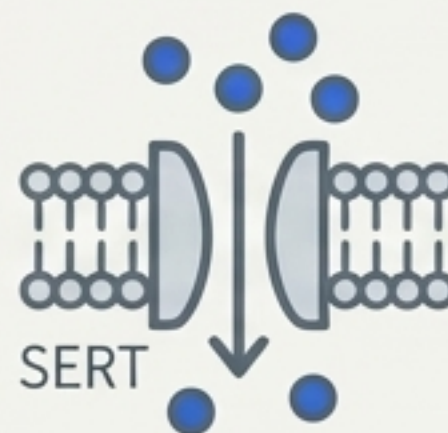
5-HT2受容体遮断

抗不安作用への寄与。性機能障害のリスクが低い。



抗コリン作用は極めて弱い

TCAと比較して口渇・便秘等の副作用が少ない。

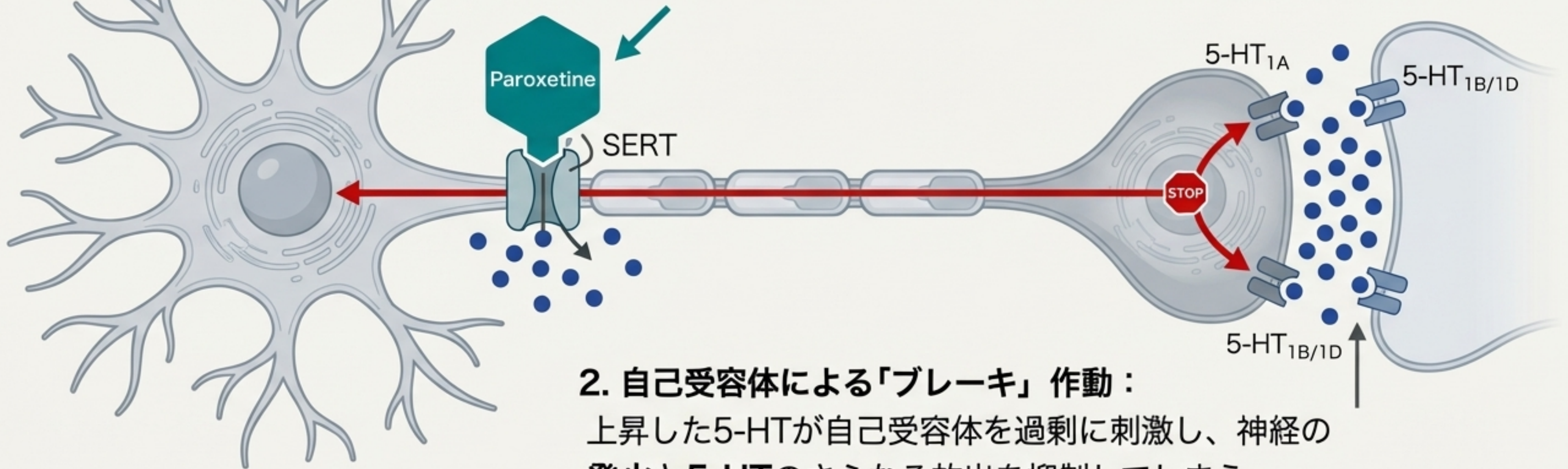


セロトニン再取り込み阻害作用はほぼない

SSRIとは異なるプロファイル。

Case 3: パロキセチン — なぜ効果発現に数週間かかるのか？ (急性作用)

1. **SERTの選択的阻害****: パロキセチンがセロトニントランスポーター (SERT) をブロック。シナプス間隙のセロトニン (5-HT) 濃度が急上昇する。



2. **自己受容体による「ブレーキ」作動**:
上昇した5-HTが自己受容体を過剰に刺激し、神経の発火と5-HTのさらなる放出を抑制してしまう。

結論: SERT阻害による5-HT増加が、自己抑制作用によって相殺され、治療効果はまだ現れない。

脳の適応と治療効果の発現（慢性作用）



3. ダウンレギュレーション: 「ブレーキ」の解除: 持続的な刺激により、自己受容体の数や感受性が減少する。

ダウンレギュレーション

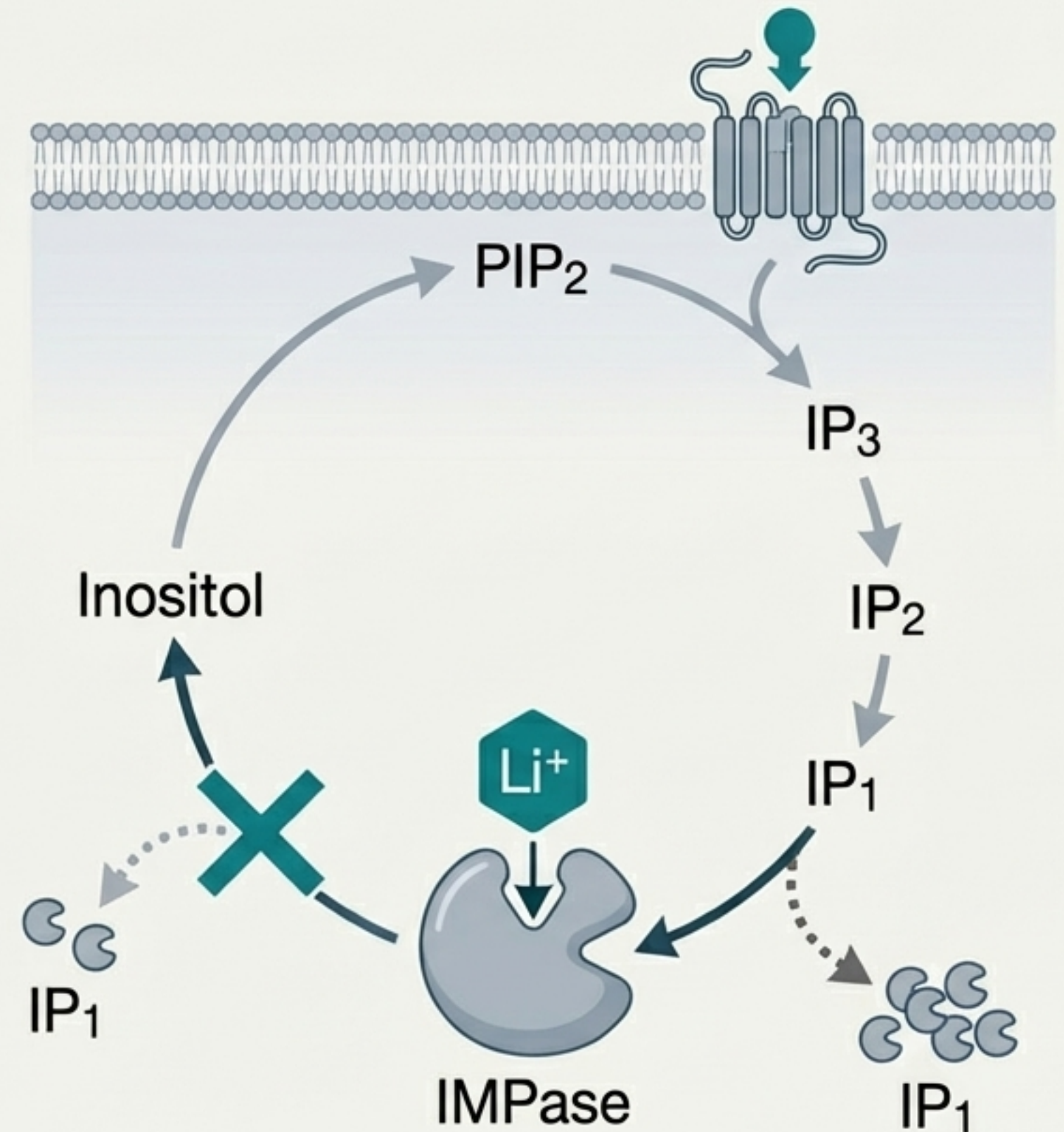
 Paroxetine

SERT

4. 治療効果の発現: 「ブレーキ」が解除され、SERT阻害の効果が完全に発揮される。持続的な5-HT神経伝達の増強がうつ症状を改善する。

Case 4: 炭酸リチウム — 細胞内シグナル伝達への介入

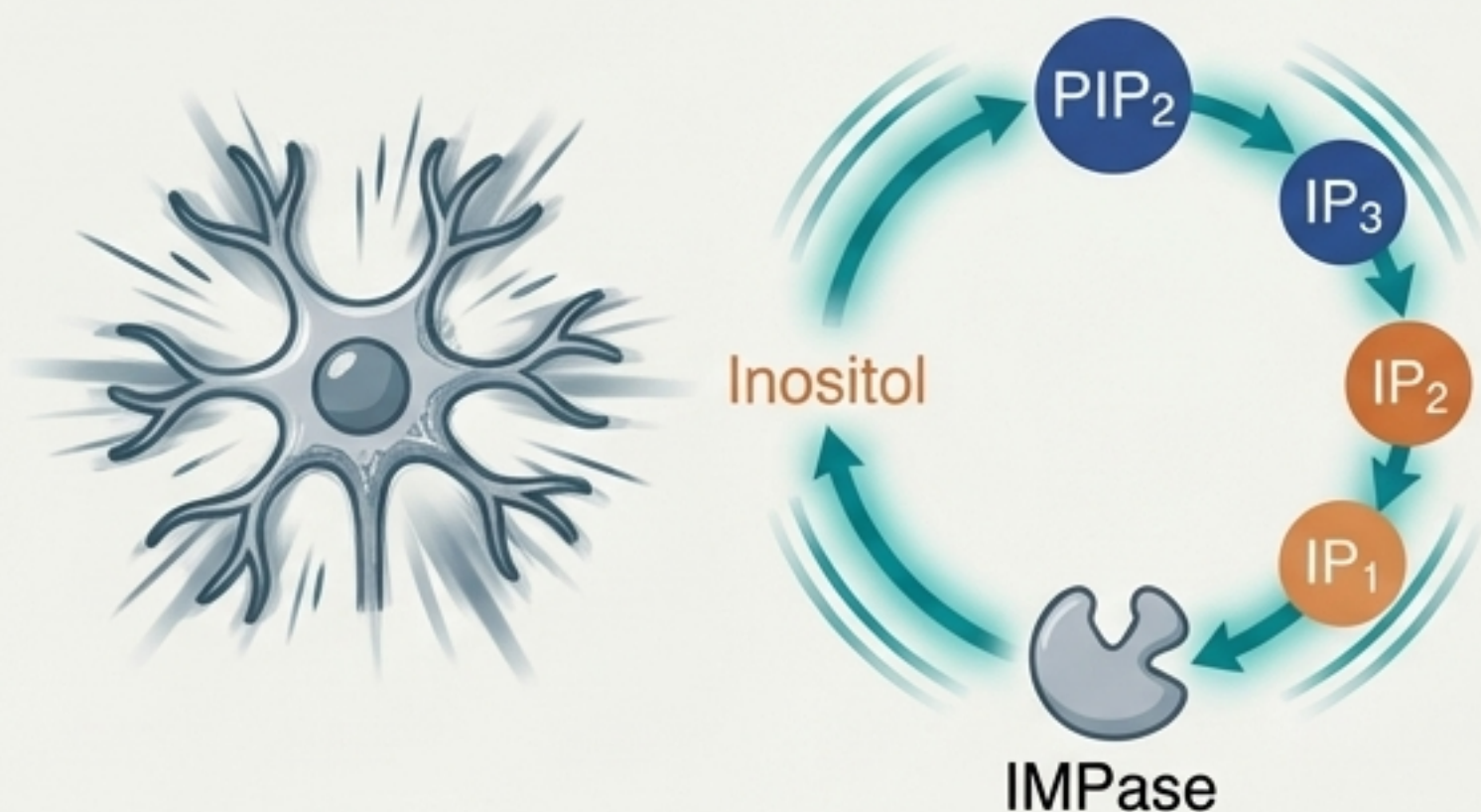
- **分類**：気分安定薬 (Mood Stabilizer)
- **有力な作用仮説**：イノシトール枯渇仮説 (The Inositol Depletion Hypothesis)
- **ターゲット**：リチウムは、イノシトールモノフォスファターゼ (IMPase) を非競合的に阻害する。
- **メカニズム**：IMPaseは、シグナル伝達値物質IP3の代謝物から、シグナル伝達に必須なイノシトールを再生する酵素である。この酵素が阻害されると、イノシトールのリサイクルが滞る。



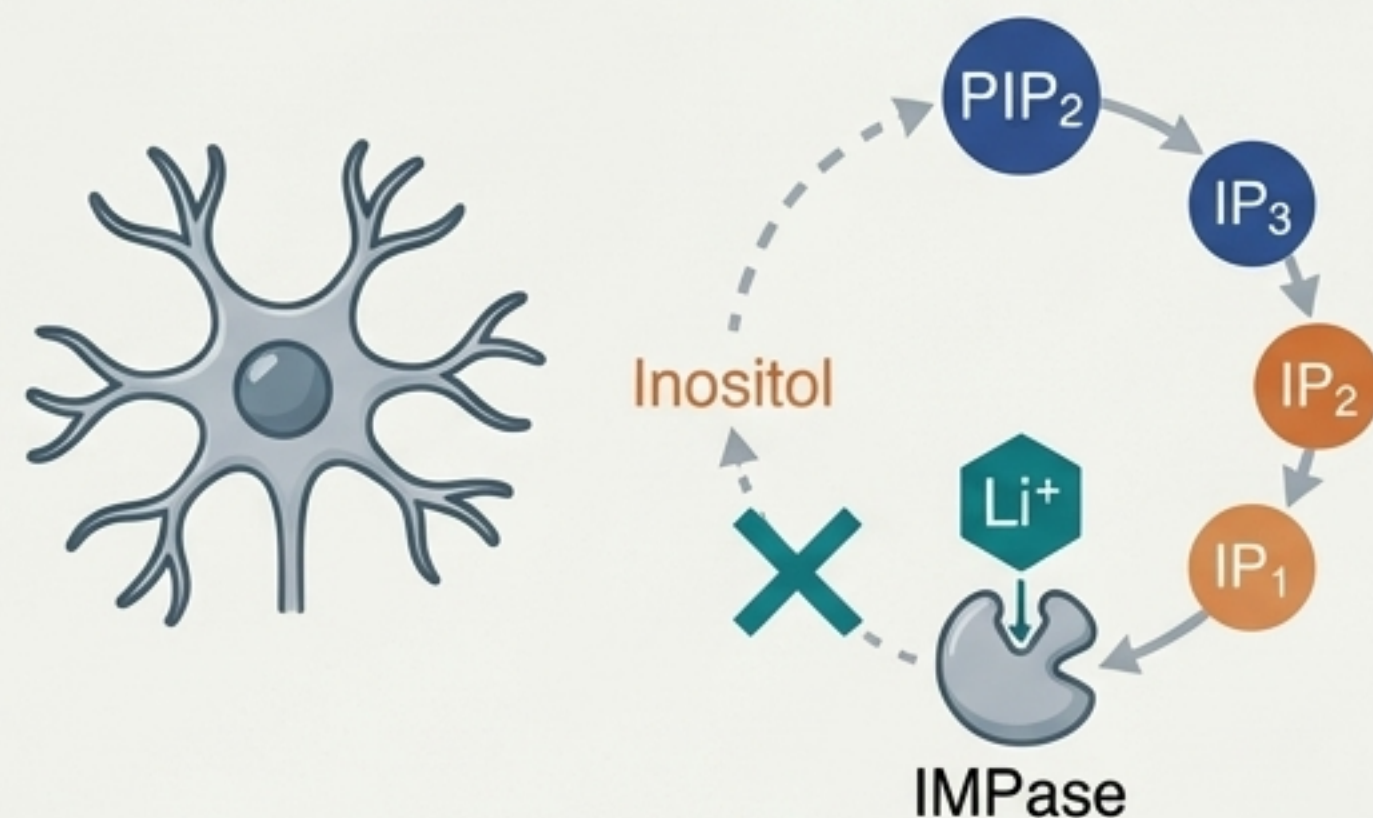
イノシトール枯渇が過剰な神経興奮をいかに抑制するか

躁状態の神経細胞は、 IP_3 を介したシグナル伝達が過剰に活性化されていると考えられる。リチウムは、この過活動な神経細胞のイノシトールを特異的に枯渇させ、シグナル伝達を正常化させる。

躁状態の神経
(Manic Neuron)



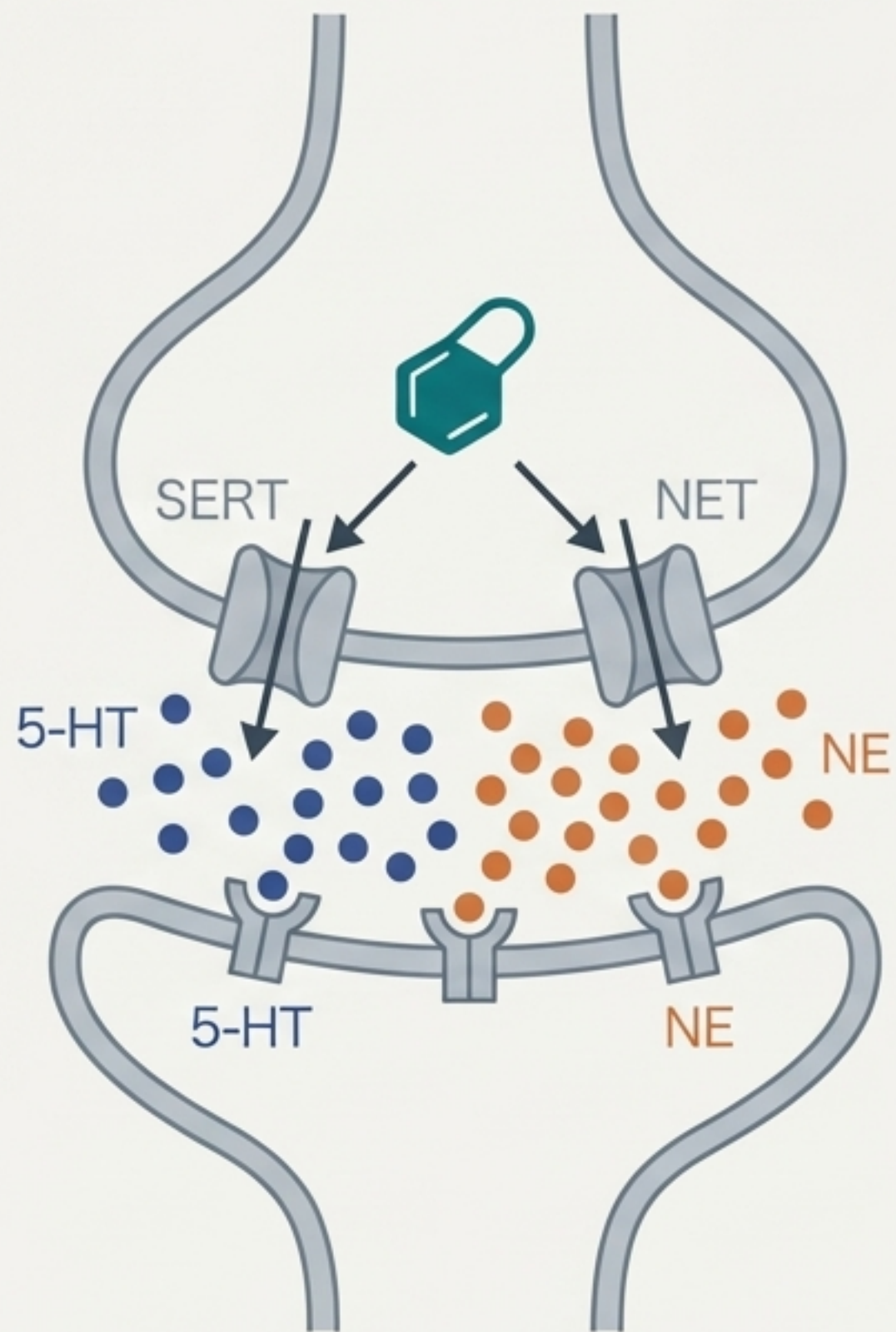
リチウム治療下の神経
(Lithium-Treated Neuron)



リチウムはホスファチジルイノシトール代謝回転を亢進させるのではなく、**抑制**することで抗躁効果を発揮する。

この仮説は抗躁効果を説明するが、抗うつ作用や自殺予防効果にはGSK-3など他の機序の関与が考えられている。

Case 5: ミルナシبران — セロトニンとノルアドレナリンへの二重作用



分類: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み
阻害薬 (SNRI)

主作用機序: シナプス前終末の2種類のトランスポ
ーターを阻害する。

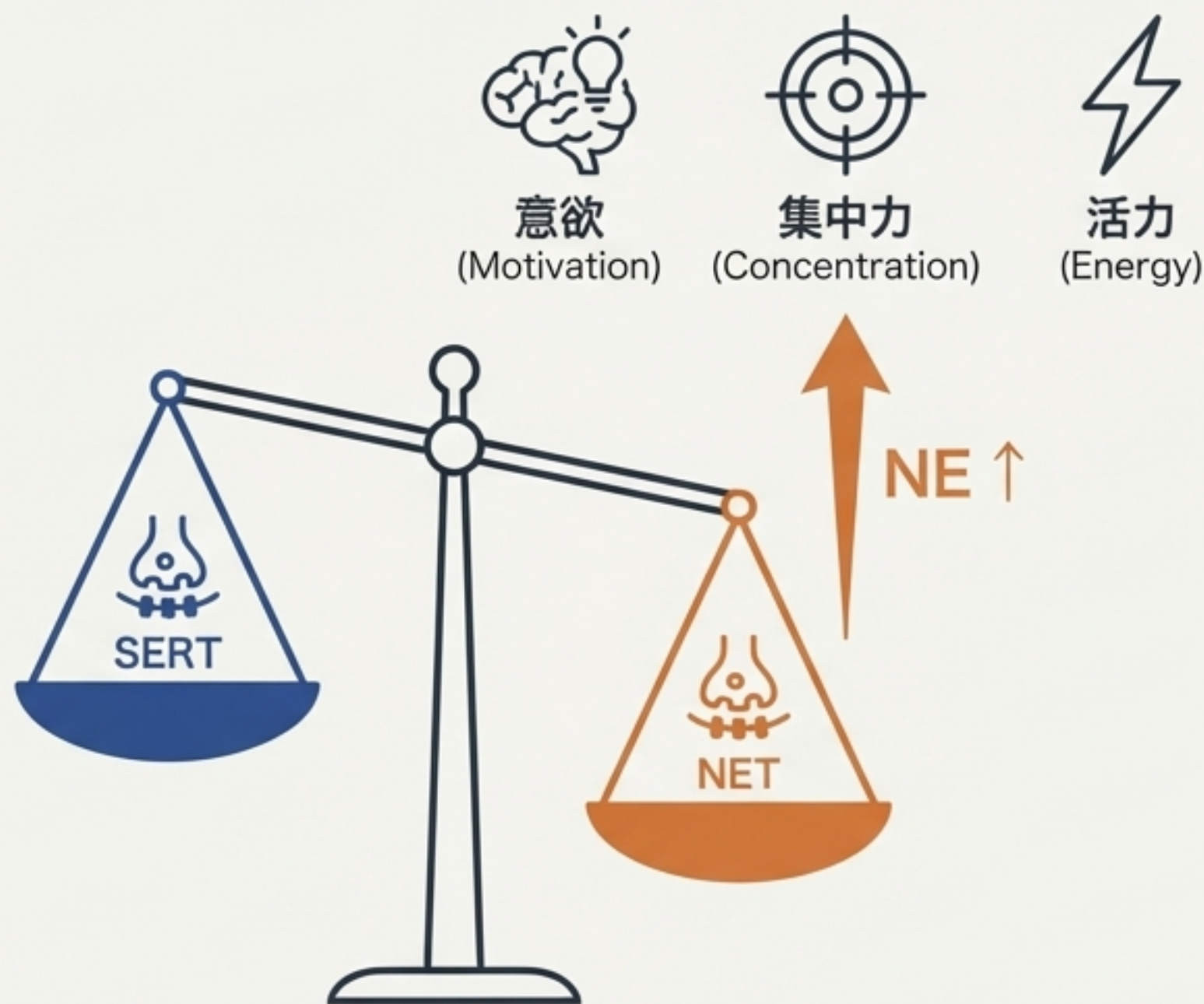
1. SERT阻害

セロトニン再取り込みを阻害 → シナプス間隙の
5-HT濃度が上昇 → 気分、不安の改善に寄与。

2. NET阻害

ノルアドレナリン再取り込みを阻害 → シナプス
間隙のNE濃度が上昇 → 意欲、集中力、活力の改
善に寄与。

ミルナシプランの臨床的個性：NE作用の強さとその意義



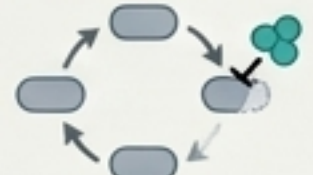
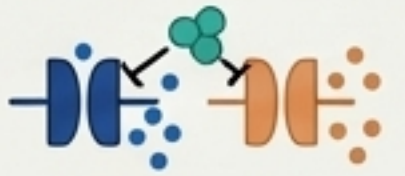
作用バランスの特徴：他のSNRIと比較して、ノルアドレナリン(NE)再取り込み阻害害作用が相対的に強い。

臨床的な示唆：

このNE作用：このNE作用の強さから、意欲の低下や倦怠感といった「意欲系の症状」が顕著なうつ病患者に特に効果が期待される。

安全性プロファイル：TCAと異なり、抗コリン作用などが少ないため、古典的な副作用が少ない利点がある。

5つの薬剤、5つの戦略：作用機序の比較 *synthèse*

薬剤 (Drug)	分類 (Class)	主な作用機序 (Primary MOA)	臨床的特徴・パール (Clinical Feature/Pearl)	注意すべき副作用 (Key Side Effect)
クロミプラミン	TCA	5-HT/NE再取り込み阻害 	強迫性障害(OCD)に高い有効性	抗コリン作用、心毒性
ミアンセリン	四環系	シナプス前α2自己受容体遮断 	強い鎮静作用 (不眠を伴ううつに)	鎮静、傾眠、 無顆粒球症(稀)
パロキセチン	SSRI	選択的5-HT再取り込み阻害 	効果発現に数週間を要する (自己受容体のダウンレギュレーション)	初期の中枢症状、 性機能障害
炭酸リチウム	気分安定薬	IMPase阻害によるイノシトール枯渇 	過剰に興奮した神経を 特異的に抑制	治療域が狭い、腎毒性
ミルナシبران	SNRI	5-HT/NE再取り込み阻害 	NE作用が強く、意欲低下 の改善に期待	消化器症状、血圧上昇