

神経伝達物質としてのステロイド

先日、日経ドラッグインフォメーション 2026 年 8 月号を見ていると最近の抗うつ薬で「神経ステロイド系のザズベイ®カプセル（ズラノロン）」という薬を目にしました。神経伝達物質にステロイドがあったのだろうか？という疑問というか知識不足からの話が今回のテーマになります。

1) 中枢神経におけるステロイド神経伝達物質について

①ラング・デール薬理学(原著8版2018年)より

これまで散々お世話になってきた薬理学書にも載っていなかったはずと再度見直してみると545頁の中枢神経系ケミカルメディエーターの種類を表の一番下に「ステロイド」、例として「アンドロゲン、エストロゲン」、標的として「核受容体、膜受容体」として上げられていました。どちらかという核受容体へのゆっくりとした遺伝子発現に影響を与える記載がされており、中枢神経伝達物質として膜受容体への早い作用については具体的には触れていません。当時は「**ステロイド放出神経終末からステロイドが放出されると、そのシナプスの節後神経にある何らかの受容体に結合して何らかの速攻的な中枢神経反応が起こる**」という知見はそれほど多くは無かったと思われます。

- ☛一般的なステロイドホルモンの作用は細胞質内の受容体と結合してから核内へ移動しDNAと結合してから遺伝子発現をし、ある程度時間をかけてから効果を発揮します。

②PubMedによる文献検索から

神経ステロイドなので **neurosteroid** で検索するとかなりの数の報告ができました。古くから神経ステロイドの存在は知られていたのですが具体的な臨床的役割がはっきりとは分かっていなかったようです。神経細胞で合成されるステロイドには**アロプレグナノロン、ジヒドロテストステロン**等が知られています。最近では前記抗うつ薬のズラノロンとGABAとの関連報告が多い印象があります。また神経ステロイドはGABA_A受容体に対してGABAへの**正のアロステリック効果** (PMID:40562419 など) を発揮して**GABAによる神経抑制作用を増強**する報告が多くあります。

③ザズベイ®（ズラノロン）のインタビューフォームから

内因性神経活性ステロイドであるアロプレグナノロン（国内未発売の注射薬：産後うつ病への適応）と同様に**後シナプス領域内と領域外**のGABA_A受容体に結合して正のアロステリック効果を示してGABAの作用を増強し、Cl⁻の細胞内流入を増加して神経細胞の過分極を促進する結果、鎮静、抗不安、抗うつ等の効果を示します。GABA_A受容体は**α、β、γ、δ**のサブユニットからなる**5量体**で形成されます。**ベンゾジアゼピン系薬**が関与するGABA_A受容体は**αβγ**（2個のα、2個のβ、1個のγ）のサブタイプで構成され主にシナプス後膜（**シナプス内**）に存在しますがGABAへの**反応性が大きい一方で一過性の効果**しかありません。今回ズラノロンの作用機序で出てきたGABA_A受容体は**αβδ**（2個のα、2個のβ、1個のδ）のサブユニットで構成され主に後シナプス領域外（**シナプスの外**）に存在しますが、この受容体はシナプス外に漏れ出た少量のGABAへの結合力が強く**低濃度のGABAでも結合でき持続性**があるのが特徴です。

- ☛GABAの結合部位はサブユニット**αとβ**の間、神経ステロイドの結合部位も**αとβ**の間ですが、それぞれ結合部位が異なるため**神経ステロイドは正のアロステリック効果**を発揮します。

ちなみにベンゾジアゼピン系薬の結合部位はサブユニット β と γ の間になります。

以上のように脳内における神経伝達物質としてのステロイドの存在自体は昔から知られており、最近抗うつ薬ザズベイ®カプセル（2026年3月発売）の臨床利用が始まったと言えます。

2) うつ病の発症機序と治療薬の簡単な復習

うつ病は様々な要因が複雑に絡み合って発症します。原因としては**モノアミン仮説**が有名でモノアミン系神経伝達物質（セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン）がシナプス間隙で減少すると脳内の情動や意欲を低下させてうつ病を発症させる説です。そのモノアミン類をシナプス間隙で増加させるSSRI、SNRI、NaSSAが現在のうつ病治療の第一選択薬になっています。

他の発症説では過度なストレスにより**視床下部-脳下垂体-副腎皮質軸が亢進**され副腎皮質由来の**コルチゾールが過剰に分泌**され脳内の海馬を損傷し記憶・学習や神経細胞の新生などに関与する**脳由来神経栄養因子（BDNF）の分泌を低下**させることでうつ病になる説もあります。

☛この説はステロイドホルモン剤の副作用のうつ状態、精神変調と関連してきます。

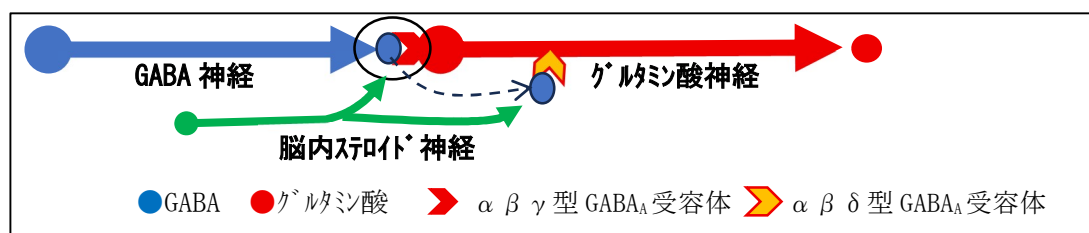
また脳内の神経活動は**興奮性のグルタミン神経系**と**抑制性のGABA神経系**の作用がバランス良く協調することで成り立っています。一般に「GABA神経系→グルタミン酸神経系の並び方」と考えられており、何らかの原因でGABA神経系の作用が弱くなるとGABAの分泌が少なくなりグルタミン酸神経のシナプス後膜にあるGABA_A受容体への作用が弱くなりグルタミン酸神経がGABAの抑制から解放され興奮し神経終末から**グルタミン酸が大量に放出**されて、それらが他の神経系に影響を与え**過剰な興奮状態**に伴う不安、恐怖、焦燥感が高まり過ぎて**抑うつ感情**を引き起こすとされます。対してベンゾジアゼピン系薬のようなシナプス内でGABAの作用を高める薬が抗不安・抗抑うつ作用を示します。しかし前述したようにシナプス内のGABA_A受容体への刺激の作用は大きいものの一過性の効果しかなく、依存性や筋弛緩の問題もあるため抗うつ薬の補佐的な位置づけになっています。ただ第一選択薬のSSRI等の効果発現が2～4週間後なのでその間のつなぎ役としての意味はあります。

☛GABAは神経を抑制する作用を持つので直感的に不安や抑うつ症状を惹起するように感じますが不安や抑うつがグルタミン酸神経系の亢進によるものと考えると納得がいきます。

3) ザズベイ®カプセル（ズラノロン）もGABA強化薬ですが・・・

ズラノロンもベンゾジアゼピン系薬と同様のGABA強化薬になりますが、ベンゾジアゼピン系薬と違って適応症は「うつ病」そのものになっています。何が違うのでしょうか？

ベンゾジアゼピン系薬と違うのは**シナプス内**のGABA_A受容体ばかりでなく**シナプス外**のGABA_A受容体にも**正のアロステリック効果**を示しGABAの作用に持続性を与えているところです。さらに脳由来神経栄養因子（BDNF）の増加作用（PMID:40732235 等）やBDNFの低下につながる視床下部-脳下垂体-副腎皮質軸の抑制作用も報告されています（PMID:34071053 等）。これらの複合的な効果がベンゾジアゼピン系にはないうつ病に特化した適応になっていると考えられます。本薬は抑うつ症状の**急性期**治療に用い投与方法は1日1回**14日間限定**の夕食後投与となっていますが投与終了後に症状が寛解した後に再燃・再発を認めた場合で本剤を再利用する場合は終了時から**6週間以上の間隔**を空けることになっています。本剤を14日間投与しても症状の回復が見られない場合は他の抗うつ薬を間隔を空けることなく利用できます。下記に脳内ステロイド神経の私なりのイメージ図を紹介します。



（終わり）