

■受領No.1349

運動による抗うつ効果の分子メカニズムに基づいた、 うつ病の新規治療薬開発のための基礎的研究

代表研究者

近藤 誠

大阪大学大学院 医学系研究科 神経細胞生物学講座 准教授



1. 研究目的

WHOの報告によれば、うつ病患者は世界で推計3億人を超えており、うつ病は我々にとって大変身近な精神疾患である。現在、うつ病治療には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) を主とする抗うつ薬が用いられているが、寛解率は半数以下であり、既存の抗うつ薬に抵抗性を示す難治性うつ病患者が多く存在し、大きな問題となっている。したがって、うつ病に対する新たな治療薬の開発は、急務の課題である。

「運動」には抗うつ効果がある。近年我々は、運動による海馬神経新生の増加や抗うつ効果に、セロトニン3型受容体 (5-hydroxytryptamine type 3 receptor: 5HT3R) が必須の役割をしていることを見出した。そこで我々は、5HT3Rを介する海馬神経新生や抗うつ効果の機序の解明は、運動の抗うつ効果に基づくうつ病の新たな治療薬の開発に繋がり、難治性うつ病治療に役立つのではないかと考えた。本研究では、運動による抗うつ効果に着目し、5HT3Rを介する海馬神経新生および抗うつ効果の分子メカニズムの解析により、うつ病の新規治療薬開発を目指す。

2. 研究内容

2.1 5HT3R アゴニストがうつ行動に与える影響の

薬理的解析

5HT3Rアゴニスト (SR57227A) を野生型マウ

ス (WT) に投与すると、尾懸垂テストにおいて無動時間の減少が見られ、抗うつ効果を認めたが、5HT3受容体欠損マウス (5HT3R KO) では無動時間の減少は見られなかった (図1a)。

SSRIは最も用いられている抗うつ薬であり、Fluoxetine (Flx) はSSRIに属する代表的な抗うつ薬である。WTにFlxを投与すると、濃度依存的に無動時間の減少を示し、抗うつ効果が見られ、20mg/kgで最大の抗うつ効果が得られた (図1b)。一方、5HT3R KOにおいても、Flxにより同程度の抗うつ効果が得られた (図1b)。WTにFlx 20mg/kgとSR57227A 5mg/kgを併用投与すると、Flx 20mg/kgを単独で投与した場合に得られる効果を上回る抗うつ効果が得られた (図1b)。以上の結果から、5HT3RはFlxによる抗うつ効果に関与していないこと、5HT3RアゴニストはFlxと異なるメカニズムで抗うつ効果をもたらすことが示唆された。

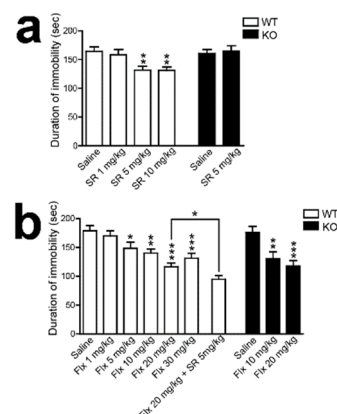


図1. 5HT3RアゴニストはFluoxetineと異なるメカニズムで抗うつ効果をもたらす

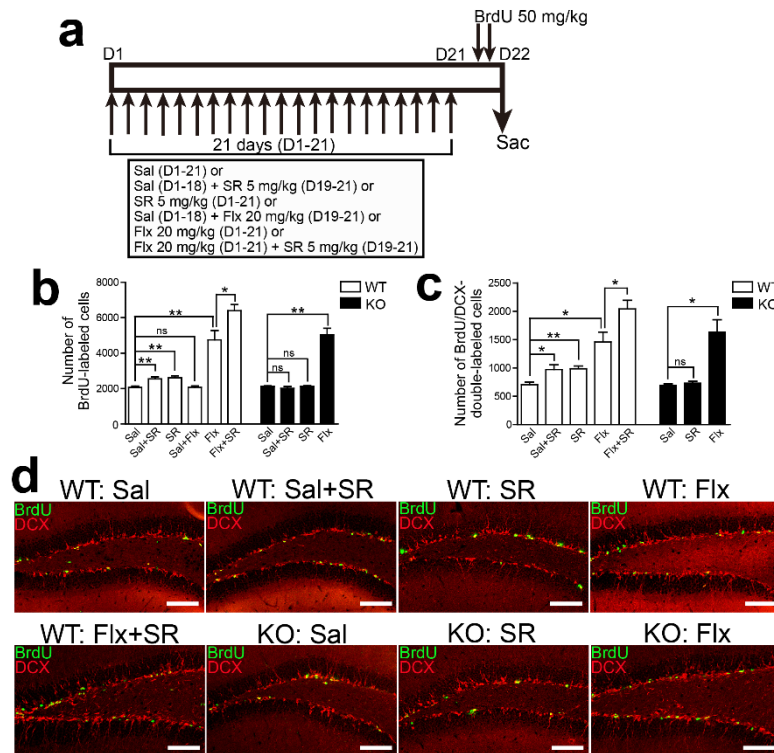


図 2 5HT3R アゴニストは Fluoxetine と異なるメカニズムで海馬神経新生増加をもたらす

2.2 5HT3R アゴニストが海馬神経新生に与える影響の形態学的解析

抗うつ効果の発現には、海馬神経新生が重要と考えられている。そこで、5HT3Rアゴニストが海馬神経新生に与える影響を、Flxと比較して検討した(図2a)。WTでは、3日間のSR57227A投与により、海馬歯状回における分裂細胞(BrdU陽性細胞)や神経前駆細胞(BrdU/DCX陽性細胞)の増加が見られたが、5HT3R KOでは増加は見られなかった(図2b—d)。一方、Flxでは、WTにおいて3週間の慢性投与により分裂細胞や神経前駆細胞の増加が見られた(図2b—d)。これは、SSRIによる海馬神経新生の増加には、数週間の慢性投与を要するという報告と一致する。また、5HT3R KOにお

いても、3週間のFlx投与により同程度の増加が見られた(図2b—d)。WTにFlxとSR57227Aを併用投与すると、Flx単独投与と比べ、より多くの分裂細胞や神経前駆細胞の増加が見られた(図2b—d)。以上の結果から、5HT3RはFlxによる海馬神経新生の増加に関与していないこと、5HT3RアゴニストはFlxと異なるメカニズムで海馬神経新生の増加をもたらすことが示唆された。

2.3 海馬における 5HT3R 発現細胞の形態学的解析

5HT3R-GFP トランスジェニックマウスの海馬の形態学的解析により、5HT3R は海馬歯状回の顆粒細胞下帯(subgranular zone)に多く発現しており、神経細胞特異的であることを見出した(図3)。

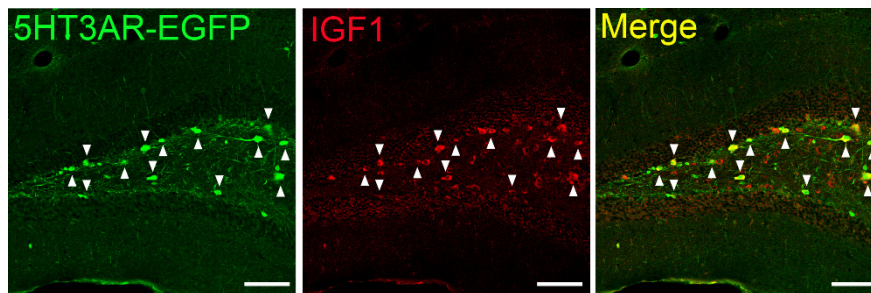


図 3 海馬歯状回において 5HT3R と IGF1 は同一神経細胞に発現している

IGF1 (insulin-like growth factor 1) は、神経栄養因子の1つで、海馬神経新生の促進作用や、抗うつ作用があることが知られている。そこで、海馬歯状回における5HT3RとIGF1の関連について形態学的に検討した。*In situ* hybridization法により、海馬歯状回では、ほとんどのIGF1産生細胞が5HT3Rを発現していることが明らかとなった。さらに、5HT3R-GFPトランスジェニックマウスの海馬の免疫組織学的解析により、5HT3RとIGF1は同一神経細胞に発現していることを明らかにした (図3)。

2.4 5HT3R アゴニストが海馬の細胞外液中 IGF1 濃度に与える影響の解析

海馬歯状回における5HT3RとIGF1の関連をさらに詳しく調べるために、*in vivo*マイクロダイアリシス法を用いて、海馬におけるIGF1放出を解析した。WTにSR57227Aを投与すると、海馬の細胞外液中IGF1濃度が増加したが、血清IGF1濃度は変化しなかった (図4a, b)。また、5HT3R KOでは、SR57227Aを投与しても海馬IGF1濃度に変化はなかった (図4c)。一方、WTにFlxを投与しても海馬の細胞外液中IGF1濃度に変化はなかった (図4d)。以上の結果から、5HT3Rアゴニストは、海馬のIGF1放出を促進することが示唆された。

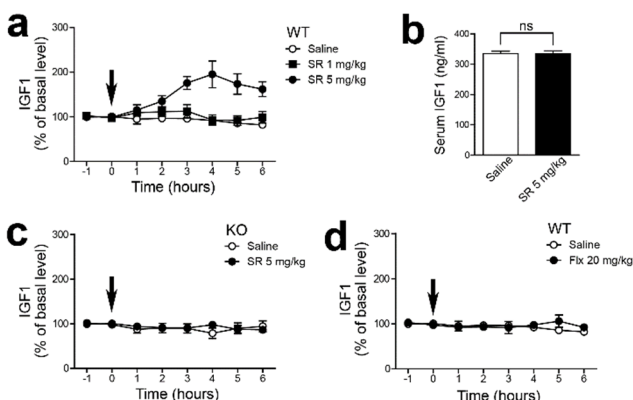


図 4. 5HT3R アゴニストは海馬の IGF1 放出を促進する

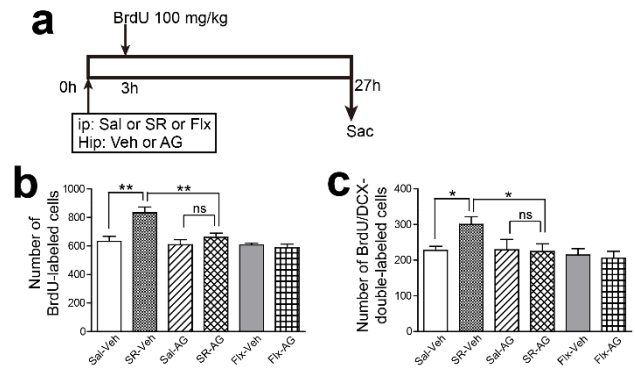


図 5. 5HT3R アゴニストによる海馬神経新生増加は IGF1 を介するシグナル経路による

2.5 5HT3R アゴニストによる海馬の IGF1 放出と神経新生との関連の形態学的解析

5HT3Rを介する海馬のIGF1放出と海馬神経新生の関連について形態学的に検討を行った (図5a)。WTにSR57227Aを投与すると、海馬歯状回における分裂細胞 (BrdU陽性細胞) や神経前駆細胞 (BrdU/DCX陽性細胞) が増加するが、この増加はIGF1受容体アンタゴニスト (AG1024) の海馬内投与により阻害された (図5b, c)。以上の結果から、5HT3Rアゴニストによる海馬神経新生の増加は、海馬で放出されたIGF1を介するシグナル経路によって起こることが示唆された。

2.6 うつ病モデルマウスを用いた 5HT3R アゴニスト効果の検討

WTマウスにLipopolysaccharide (LPS) を投与すると、海馬歯状回における分裂細胞 (BrdU陽性細胞) や神経前駆細胞 (BrdU/DCX陽性細胞) の数が減少し、海馬神経新生は低下した。また、尾懸垂テストでは無動時間が増加し、うつ状態を示した。次に、LPS誘発うつ病モデルマウスにSR57227Aを投与すると、海馬歯状回における分裂細胞や神経前駆細胞の数は有意に増え、海馬神経新生は増加した。さらに、尾懸垂テストでは、SR57227Aの投与によって無動時間が減少し、うつ病モデルマウスのうつ状態が改善した。一方、うつ病モデルマウスにSR57227Aを投与する直前に、5HT3Rアンタゴニストを投与すると、海馬神経新生

の増加やうつ状態の改善は見られなかった。以上の結果から、LPS誘発うつ病モデルマウスにおいて、5HT3Rアゴニストは海馬神経新生の促進効果やうつ改善効果をもたらすことが明らかとなった。

2.7 まとめ

近年我々は、マウスを用いた検討により、運動による抗うつ効果に5HT3Rが必須の働きをしていることを明らかにした。そして本研究により、5HT3Rアゴニストを投与すると、海馬のIGF1放出が促進され、IGF1シグナル経路を介して海馬神経新生が増え、抗うつ効果が得られることを見出し、既存の抗うつ薬SSRIの作用機序と異なる、うつ病の新たな治療メカニズムを明らかにした。さらに我々は、5HT3Rアゴニストがうつ病モデルマウスの海馬神経新生を促進し、うつ状態を改善することを示したが、今後さらに、SSRI抵抗性モデルマウスなどを用いたより詳しい検討が必要と考えられる。

今後は、本研究成果を重要な基盤とし、5HT3Rを介するメカニズムのさらなる解明を進め、運動の抗うつメカニズムに基づいたうつ病治療薬開発を目指したいと考えている。

3. 発表 (研究成果の発表)

- (1) **Kondo M**, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S.
A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects.
第123回日本解剖学会総会・全国学術集会 (東京都武蔵野市、2018年)
- (2) **Kondo M**, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S.
A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects.
第41回日本神経科学大会 (兵庫県神戸市、2018年)
- (3) **Kondo M**, Koyama Y, Nakamura Y, Shimada S.
既存抗うつ薬SSRIの作用機序と異なる新たな

抗うつメカニズムの解明

第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会 (兵庫県神戸市、2018年)

(4) **近藤誠**

運動による抗うつ効果に基づく新たなうつ病治療メカニズムの解明

第1回日本医学会連合Rising Starリトリート (千葉県木更津市、2019年)

(5) **近藤誠**、小山佳久、中村雪子、白井紀好、島田昌一

5-HT3受容体を介する新たな抗うつメカニズム

第124回日本解剖学会総会・全国学術集会 (新潟県新潟市、2019年)